

前包钦格复合体中钙动力学对放电模式的影响*

梁桐桐¹ 段利霞^{1†} 赵雅琪¹ 赵勇²

(1.北方工业大学 理学院,北京 100144)(2.河南理工大学 数学与信息科学学院,焦作 45400)

摘要 本文以前包钦格复合体中两个耦合神经元为研究对象,并考虑钙离子动力学的神经元动力学模型.利用相平面分析、分岔分析和快慢动力学分析等方法,研究钙离子动力学和控制钙激活的非特异性阳离子电流的电导对前包钦格复合体的放电模式的影响,并从动力学的角度解释了其放电活动产生及其转迁的机制.结果表明钙离子的周期性波动和非特异性阳离子电流都会影响簇放电的类型,钙离子的周期性波动是产生复杂簇放电的关键因素.

关键词 前包钦格复合体, 簇放电, 分岔, 快慢分析

DOI: 10.6052/1672-6553-2020-009

引言

呼吸运动是哺乳动物维持生命的关键性行为,是一种节律性运动.关于呼吸节律的研究受到了广泛的关注.研究发现包钦格复合体与吻端腹侧呼吸组织(VRG)之间的区域(前包钦格复合体)是新生哺乳动物呼吸节律起源的关键部位^[1,2].

现代神经元电生理模型的数学框架源自于霍奇金和赫胥黎建立的 H-H 模型^[3].通过一系列设计精妙的实验,霍奇金和赫胥黎发现乌贼巨大轴突中离子电流的产生可以用轴突膜中钠离子和钾离子通道电导率的变化来解释,并基于数理科学知识和方法,建立了基于钠离子和钾离子电导率随膜电位和时间变化的数学模型,进而给出了导致动作电位产生的一系列微分方程,即霍奇金-赫胥黎模型(H-H 模型).基于 H-H 模型,Butera 等人建立了描述前包钦格复合体动作电位的两个最小神经元模型,并揭示了簇放电产生的生理机制^[4].

神经系统中簇放电的产生和转迁机制已有大量研究^[5-11].混合簇放电是一种比较复杂的簇放电,Toporikova 和 Butera 基于电导的前包钦格复合体模型研究了混合模式的簇放电^[7].实验表明,钙激活的非特异性阳离子电流(I_{CAN})^[12-14]和持续钠电流(I_{NaP})^[15-18]在前包钦格复合体中普遍存在,并对于簇放电特别是混合簇放电的产生起着非常重

要的作用.Rubin 等人研究了单个神经元在钙离子影响下的混合簇放电模式产生的条件^[8].最近,吕等人研究了钠电导(g_{Na})和钾电导(g_K)等离子电导对混合簇放电的影响^[9].尽管依赖于 I_{NaP} 电流的簇放电模式已有了大量的研究,但 I_{CAN} 电流对簇放电的影响,研究相对较少.耦合系统一直是动力学研究的热点问题^[19].Rubin 指出,三磷酸肌醇(IP3)浓度的变化,使得系统表现出树突簇、胞体簇或胞体-树突簇^[20].在本文的研究中,我们考虑前包钦格复合体中吸气神经元的耦合[20]双室神经元模型,其中包括 ICAN 和激活 ICAN 的细胞内的钙离子模型.主要研究 g_{CAN} 和三磷酸肌醇浓度($[IP_3]$),控制细胞内钙离子动力学的参数)对放电模式的影响.

本文的结构如下:第一节,介绍了前包钦格复合体耦合双室模型;第二节,分析了模型中钙离子系统的动力学特性;第三节,通过多时间尺度分析和分岔分析的方法,研究钙离子动力学参数 $[IP_3]$ 和控制钙激活的非特异性阳离子电流 I_{CAN} 的电导 g_{CAN} 对前包钦格复合体的放电模式的影响,并给出了簇放电转迁的动力学机制;最后,给出本文的结论.

1 模型介绍

前包钦格复合体中吸气神经元的耦合双室模型含有钙激活的非特异性阳离子电流(I_{CAN})、持续钠电流(I_{NaP})、泄漏电流(I_L)、钾电流(I_K)、钠电流

2019-09-15 收到第 1 稿,2019-11-29 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目(No.11872003)及北方工业大学“毓杰团队培养计划”资助项目(No.107051360019XN137/002)

† 通讯作者 E-mail:duanlx@ncut.edu.cn

(I_{Na})、突触电流(I_{syn-e})和激发去极化电流($I_{tonic-e}$)。模型描述如下:

$$dV_i/dt = (-I_{NaP} - I_{Na} - I_K - I_L - I_{CAN} - I_{tonic-e} - I_{syn-e})/C \quad (1)$$

$$dh_i/dt = \varepsilon(h_\infty(V_i) - h_i)/\tau_h(V_i) \quad (2)$$

$$dn_i/dt = (n_\infty(V_i) - n_i)/\tau_n(V_i) \quad (3)$$

$$ds_i/dt = \alpha_s(1-s_i)s_\infty(V_i) - s_i/\tau_s \quad (4)$$

$$d[Ca]_i/dt = f_m(J_{ERIN} - J_{EROUT}) \quad (5)$$

$$dl_i/dt = A K_d(1-l_i) - A[Ca]_i l_i \quad (6)$$

其中,各个电流表示为:

$$I_{NaP} = g_{NaP} m p_\infty(V_i) h_i (V_i - E_{Na})$$

$$I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(V_i) (1-n_i) (V_i - E_{Na})$$

$$I_K = g_K n_i^4 (V_i - E_K)$$

$$I_L = g_L (V_i - E_L)$$

$$I_{tonic-e} = g_{tonic-e} (V_i - E_{syn-e})$$

$$I_{syn-e} = g_{syn-e} s_i (V_i - E_{syn-e})$$

$$I_{CAN} = g_{CAN} f([Ca]_i) (V_i - E_{Na})$$

这里, $i, j \in \{1, 2\}$ 并且 $i \neq j$, V_i 代表膜电位, h_i 和 n_i 是门控变量, s_i 是突触耦合变量, l_i 表示未被灭活的 IP_3 通道的部分, 该通道会影响由 J_{ERIN} 和 J_{EROUT} 表示的胞浆和内质网(ER)之间钙的通量. 其它变量的表达式及参数值见附录. 方程(1)-(6)称为全系统, 系统(1)-(3)称为体细胞子系统, 系统(5)-(6)是树突子系统^[20].

2 树突系统中的钙动力系统

在该模型中, 细胞内钙动力系统仅局限于树突子系统, 并不受体细胞子系统活动模式的影响. 更准确地说, Ca^{2+} 的动力学受细胞内 Ca^{2+} 浓度 $[Ca]$ 和 IP_3 通道门控变量 l 影响(由方程(5)和(6))控制. 树突系统中的变量 $[Ca]$ 和 l 的变化比体细胞系统中的快速变量慢得多, 但在树突系统中 l 比 $[Ca]$ 变化慢. 由于在树突系统中, 不同神经元的钙动力学相同, 故在下文中, 设定 $[Ca]_1 = [Ca]_2 = [Ca]$.

树突子系统(5)-(6)相对于参数 $[IP_3]$ 的分岔分析如图1(a)所示, 其中S形曲线由平衡点组成. S形曲线的下支(实线)和中支(虚线)分别由稳定结点和鞍点组成, 上支由焦点组成. 黑色曲线表示平衡点, 红色曲线表示极限环的最大值和最小值. F_1 、 F_2 表示平衡点的鞍结分岔, subH 表示亚临界 Hopf 分岔, LPC 表示极限环的鞍结分岔. 当 $[IP_3] = 0.9495 \mu M$ 时, 稳定结点和鞍点相遇后消失, 发生鞍结分岔(F_1). 随着参数 $[IP_3]$ 的增加, 当 $[IP_3] =$

$1.366 \mu M$ 时, 亚临界 Hopf 分岔产生, 不稳定焦点在亚临界 Hopf 分岔点(subH)处变为稳定焦点, 同时不稳定极限环(红色虚线)产生. 当 $[IP_3] = 1.408 \mu M$ 时, 极限环的鞍结分岔(LPC)产生, 稳定极限环(红色实线)和不稳定极限环(红色虚线)相遇. 当 $[IP_3] = 0.9495 \mu M$ 时, 稳定极限环通过不变圆上的鞍结分岔消失. 故当 $0.9495 < [IP_3] < 1.408 \mu M$ 时, 树突子系统存在稳定极限环. 当 $[IP_3] < 0.9495 \mu M$ 或 $[IP_3] > 1.408 \mu M$ 时, 树突子系统存在稳定的平衡点. 图中红色曲线为极限环对应的 $[Ca]$ 的最大值和最小值. 树突子系统中极限环的周期随着 $[IP_3]$ 的增加而减小, 如图1(b)所示.

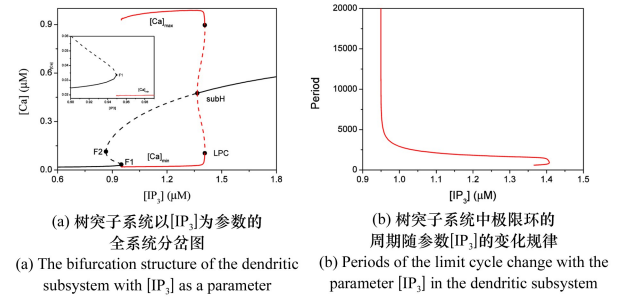


图1 树突子系统的动力学分析

Fig.1 Dynamics of the dendritic subsystem.

3 放电模式的动力学及转迁

本节我们研究前包钦格复合体的双室耦合神经元模型中不同簇放电的产生及其转迁. 全系统表现出多种不同形式的放电模式, 如静息、树突簇、胞体簇、胞体-树突簇、峰放电等^[20]. 实验结果表明持续钠电流 I_{NaP} 、 I_{CAN} 和细胞内的钙动力系统可能是各种复杂放电模式产生的原因. 细胞内的钙动力系统由 $[IP_3]$ 控制. 本文中我们设定 $g_{NaP} = 0nS$, 即不考虑 I_{NaP} 对簇放电的作用, 仅研究 I_{CAN} 和细胞内的钙动力系统(参数 $[IP_3]$)对于复杂簇产生机制的影响. 在这种设置条件下, 两个神经元的呼吸节律是同相同步的, 所以下文中我们仅以 V_1 为例进行研究.

在不同的参数值区域内, 全系统会表现出不同的放电模式, 如图2所示. 图2(a)给出了参数 $[IP_3]$ 和 g_{CAN} 变化时不同放电模式对应的参数区域. 在不同的参数区域内, 表现出不同的放电模式, 其中区域①, ③, ⑦, ⑧表示静息, 区域②, ⑥表示激发峰放电, 区域④表示胞体-树突簇, 区域⑤表示树突簇. 随着这两个参数变化, 放电模式会由一个区域转迁到另一个区域. 特别地, 参数 $[IP_3]$ 与树突子系统的放电模式密切相关. 当 $[IP_3]$ 值较小 ($[IP_3] < 0.$

9495 μM), 树突子系统存在全局稳定点时, 随着参数 g_{CAN} 的增加, 全系统的放电模式经历了从静息变为激发峰放电再变为静息的转迁. 当树突子系统存在稳定周期解 ($0.9495 < [\text{IP}_3] < 1.408\mu\text{M}$) 时, 随着参数 g_{CAN} 的增加, 全系统的放电模式经历了从树突簇到胞体-树突簇再到静息的转迁. 在这种情况下, 由于树突子系统此时存在稳定周期轨道即 $[\text{Ca}]$ 在振荡, 故静息不是完全静息, 全系统会伴随 $[\text{Ca}]$ 的振荡存在一个小振荡. 当 $[\text{IP}_3] > 1.408\mu\text{M}$ 时, 随着 g_{CAN} 的增加, 全系统的放电模式从激发峰放电峰转迁为静息.

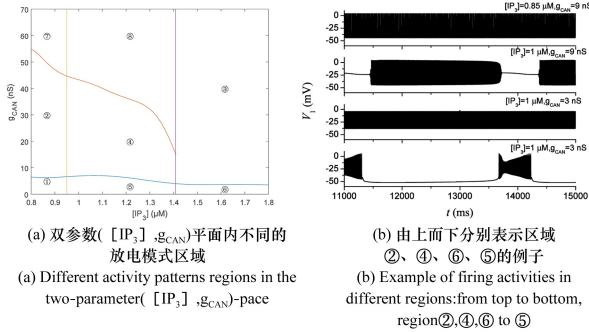


图2 双参数平面内系统的放电模式区域及对应区域的放电模式
Fig.2 Different firing regions and corresponding activity patterns in two-parameter plane of the system

V_0 等^[21]研究了参数变化时调幅簇 (AMB) 产生的动力学机制, 区域④中的胞体-树突簇与文献 [21] (图 1a) 中的簇放电非常类似. 本文我们将利用快慢分解和分岔分析方法, 研究不同类型簇放电产生的原因以及放电模式之间的转迁机制.

3.1 $[\text{IP}_3]$ 值较小条件下, 参数 g_{CAN} 对放电模式的影响 (区域①→②→⑦)

首先, 我们将 $[\text{IP}_3]$ 固定在较低的值 $[\text{IP}_3] = 0.85\mu\text{M}$, 此时钙动力系统存在全局稳定的平衡点, 钙浓度约为一个常数. 全系统相对于参数 g_{CAN} 的分岔如图 3(a) 所示, 其中 S 形曲线表示平衡点. F 表示平衡点的鞍结分岔, subH 表示亚临界 Hopf 分岔, LPC 表示极限环的鞍结分岔. 当 $g_{\text{CAN}} = 6.476\text{nS}$ 时, 系统产生鞍-同宿轨分岔 (HC); 当 $g_{\text{CAN}} = 51.22\text{nS}$ 时, 系统发生极限环的鞍结分岔 (LPC). 故当 $g_{\text{CAN}} < 6.476\text{nS}$ 或 $g_{\text{CAN}} > 51.22\text{nS}$ 时, 系统存在稳定平衡点. $6.476 < g_{\text{CAN}} < 51.22\text{nS}$ 时, 系统存在稳定的周期轨道.

分别取 $g_{\text{CAN}} = 3\text{nS}$, 9nS 和 60nS 时, 系统分别表现为对应于稳定结点的极化静息状态, 对应于稳定极限周期的周期-1 激发峰放电, 以及对应于稳定焦点的去极化静息状态, 如图 3(b) 所示. 随着 g_{CAN} 的增加, 鞍-同宿轨分岔 (HC) 产生, 放电模式在鞍

-同宿轨分岔点处由极化静息态转变为周期-1 的激发峰放电状态, 当系统发生极限环的鞍结分岔 (LPC) 后, 放电模式再由激发峰放电状态转变为去极化的静息态. 随着 g_{CAN} 的增加使得电流 I_{CAN} 的去极化效应促进了峰放电状态的出现, 使得静息态和激发峰放电之间直接转化. 而 g_{CAN} 的增加使得系统出现从静息到峰放电再到静息的直接过渡, 且静息状态从极化变为去极化. 此时, 低电位静息转变为高电位静息.

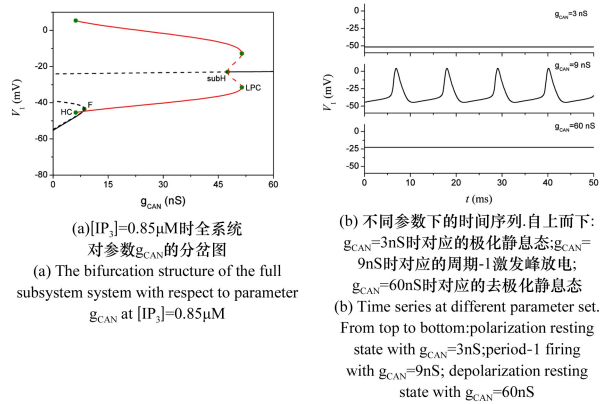


图3 参数 g_{CAN} 变化时全系统的动力学分析
Fig.3 Dynamics of the system with the change of parameter g_{CAN}

3.2 较低 g_{CAN} 值下, $[\text{IP}_3]$ 对放电模式的影响 (区域①→⑤→⑥)

在系统中 V_i , n_i 和 s_i 是快变量, h_i 和 $[\text{Ca}]_i$ 是慢变量, l_i 是为超慢变量. 由于体细胞子系统受 $[\text{Ca}]_i$ 影响但不会被 l_i 直接影响, 因此在下面的分析中, 只需考虑 h_i 和 $[\text{Ca}]_i$ 两个慢变量就足够了. h_i 是电压依赖性的持续钠电流的门控变量. 本文中设定 $g_{\text{NaP}} = 0\text{nS}$, 所以在下文的研究中可以不考虑慢变量 h_i . 因此, 我们可以选 $[\text{Ca}]_i$ 作为慢变分岔参数, 仍然可以令 $[\text{Ca}]_1 = [\text{Ca}]_2 = [\text{Ca}]$ (由第 2 节知).

本节中我们将考虑 g_{CAN} 值较小时参数 $[\text{IP}_3]$ 对系统放电模式的影响, 设定 $g_{\text{CAN}} = 3\text{nS}$. 参数 $[\text{IP}_3]$ 的变化使得全系统呈现出不同的放电模式 (静息, 簇放电和激发峰放电), 因为参数 $[\text{IP}_3]$ 决定了树突子系统的动力学特性, 进而影响了全系统放电模式的类型. $[\text{IP}_3]$ 影响树突子系统而不直接影响体细胞子系统 (或快子系统), 故而随着 $[\text{IP}_3]$ 的增加, 快子系统的分岔结构不会发生改变.

当 $[\text{IP}_3] = 1\mu\text{M}$ 时, 慢变参数 $[\text{Ca}]$ 对快子系统 (1)、(3) 和 (4) 的分岔分析如图 4(a) 所示, 系统轨线在 $([\text{Ca}], V_i)$ 平面上的投影也叠加在分岔图中. $([\text{Ca}], l)$ 空间中的零等值线以及相应周期轨道如

图4(b)所示.快子系统的平衡点形成了S形曲线.红色和绿色曲线分别代表变量 $[Ca]$ 、 l 的零等值线.黑色封闭曲线表示树突子系统的周期轨线(顺时针方向).极限环的鞍-同宿轨分岔对应的参数 $[Ca]$ 的值记为 $[Ca]_{HC}$ ($[Ca]_{HC} = 0.00646$).轨线的下状态即静息态经由鞍结分岔点(F)跃迁到上状态,受极限环吸引发生振荡,最终放电态经鞍-同宿轨分岔(HC)转迁至静息态.

当 $g_{CAN} = 3nS$ 时,在参数 $[IP_3]$ 的影响下,全系统会出现不同的转迁状态(静息,树突簇和激发峰放电).首先,当 $[IP_3] < 0.9495 \mu M$ 时,树突子系统存在全局稳定的平衡点(见第3节).树突子系统中的轨迹接近这一点,并在一段短暂的时间内停留在它的一个小邻域中.由于在这个稳定平衡点附近的 $[Ca]$ 值远小于 $[Ca]_{HC}$ (图4(b)),快子系统中的轨迹会聚到S形曲线的下分支上的稳定点上,此时全系统处于静息状态.当 $[IP_3] \in (0.9495, 1.408) \mu M$ 时,树突子系统具有周期轨道,故全系统的放电模式为树突簇,如图4(a)所示.

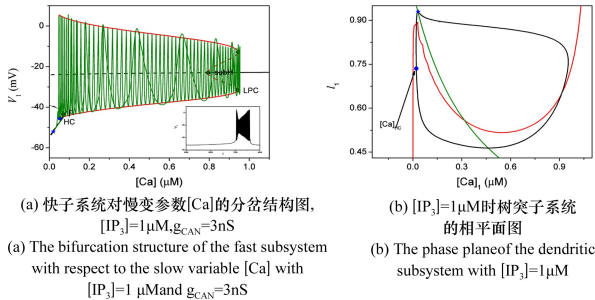


图4 快子系统的动力学分析

Fig.4 Dynamics of the fast subsystem

当 $[IP_3] > 1.408 \mu M$ 时,树突子系统存在全局稳定的平衡点.在稳定的不动点处 $[Ca]$ 的值大于 $[Ca]_{HC}$,因此全系统呈现的是激发峰放电的状态.

由于受钙振荡动力学的驱动,在 g_{CAN} 值较小,参数 $[IP_3]$ 变化时,系统有三种类型的放电模式(静息,树突簇和激发峰放电).这些放电模式之间的转迁是通过 IP_3 浓度($[IP_3]$)对 $[Ca]$ 和 l 的动力学的影响决定.随着 $[IP_3]$ 的增加,放电模式会发生从静息到树突簇再到激发峰放电的转迁.我们想强调的是,在这个参数区域中簇的开始和终止完全由树突子系统中的 $[Ca]$ 动力学驱动,如果把钙浓度振荡的范围看作一个集合的话, $[Ca]_{HC}$ 属于这个集合是簇放电产生的重要因素条件.

3.3 较高 g_{CAN} 值下, $[IP_3]$ 对于全系统放电模式的影响(②→④→③)

首先,设定较高的 $g_{CAN} = 9nS$.当 $[IP_3] \in (0.$

$9495, 1.408) \mu M$ 时,设定 $[IP_3] = 1 \mu M$,快子系统(1),(3)和(4)对慢变参数 $[Ca]$ 的分岔分析如图5(a)所示,系统轨线在 $([Ca], V_1)$ 平面上的投影也叠加在图中. ($[Ca], l$)空间中的零等值线以及相应周期轨道如图5(b).系统轨线经由亚临界Hopf分岔在稳定极限环的吸引下由静息状态转迁至振荡态,由于发生极限环的鞍结分岔($[Ca]_{LPC} = 0.16186$),稳定极限环和不稳定极限环相遇后消失,振荡态转迁为静息状态.由于稳定极限环,不稳定极限环和稳定焦点共存,因此状态转迁存在一些延迟.虽然这种分岔结构与图4(a)类似,但是全系统在平衡时的位置和周期轨道消失的方式都是不同的.在图4(a)中,全系统平衡时的位置在S形曲线的下分支,并且周期轨道是随着 $[Ca]$ 的减少,发生鞍-同宿轨道分岔(HC)进而转迁至静息态,周期轨道消失.而另一方面,在图5(a)中,全系统平衡时的位置在S形曲线的上分支,系统经由极限环的鞍结分岔转迁为静息.

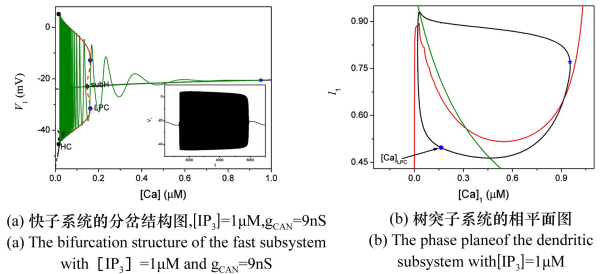


图5 快子系统的动力学分析

Fig.5 Dynamics of the fast subsystem

即当 $[IP_3] \in (0.9495, 1.408) \mu M$ 时,树突子系统存在周期轨道,因为 $[Ca]_{LPC}$ 位于由周期轨道穿过的 $[Ca]$ 的范围内,全系统会出现胞体-树突簇放电模式,如图5(a)所示.

当 $[IP_3] < 0.9495 \mu M$ 时,树突子系统存在全局稳定的平衡点,由于这个平衡点附近的 $[Ca]$ 值远小于 $[Ca]_{LPC}$ (图5(b)),此时全系统存在稳定的周期轨道,系统呈现是周期-1 激发峰放电状态(如图2(b)所示, $[IP_3] = 0.85 \mu M, g_{CAN} = 9nS$).

对于 $[IP_3] > 1.408 \mu M$,树突子系统存在全局稳定的平衡点.平衡点处的 $[Ca]$ 值大于 $[Ca]_{LPC}$,因此全系统处于静息态.

当 $g_{CAN} = 9nS$ 时,在参数 $[IP_3]$ 的影响下,全系统会出现不同的转迁状态(激发峰放电,胞体-树突簇和静息).首先,当 $[IP_3] < 0.9495 \mu M$,树突子系统存在全局稳定的平衡点,全系统的放电模式是周

期为 1 的激发峰放电(区域②).当 $[IP_3] \in (0.9495, 1.408) \mu\text{M}$ 时全系统会出现胞体-树突簇放电模式(区域④).对于 $[IP_3] > 1.408 \mu\text{M}$ 时,全系统处于静息状态(区域③).

当 g_{CAN} 的值增加时,由于受钙振荡动力学的驱动,在钙激活非特异性阳离子电流 I_{CAN} 变化的条件下,系统也有三种类型的放电模式(激发峰放电,胞体-树突簇和静息态).这些放电模式之间的转变是通过 IP_3 浓度($[IP_3]$)对 $[Ca]$ 和 I 的动力学的影响决定.尽管在该参数区域中簇的开始和终止仍由 $[Ca]$ 动力学驱动,但决定全系统是否放电的阈值从 $[Ca]_{\text{HC}}$ 变为 $[Ca]_{\text{LPC}}$.这也是全系统平衡时的位置从下分支转迁至上分支的原因(⑤ \rightarrow ④),即系统由低电位静息转变为高电位静息.

我们已经研究了三种情况下的参数 g_{CAN} 或者 $[IP_3]$ 对于全系统放电模式的影响.接下来我们研究在较高 $[IP_3]$ 值的情况下($[IP_3] = 1 \mu\text{M}$),参数 g_{CAN} 对于分岔结构的影响.当 $g_{\text{CAN}} = 3\text{nS}, 5\text{nS}, 8\text{nS}, 13\text{nS}, 30\text{nS}$ 时快子系统的分岔结构如图 6(a) 所示.随着 g_{CAN} 增加,平衡点的鞍结分岔点和 Hopf 分岔点以及极限环的鞍结分岔点向左移动,且 S 形曲线的上分支向上移动.同时稳定极限环、不稳定极限环和稳定焦点三者的共存区域减小,鞍结分岔点和 Hopf 分岔点之间的距离都缩短.当共存区间小于某个值时,全系统的放电模式会从树突簇(图 4(a)) 转迁至胞体-树突簇(图 5(a)).而当两个分岔点之间的距离持续缩短,全系统就会转迁至静息,因为 S 形曲线的上分支向上移动,此时的静息态会伴随 $[Ca]$ 的振荡存在一个小的振荡(图 6(b)).

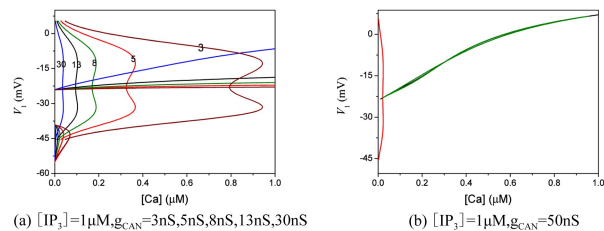


图 6 快子系统的分岔结构

Fig.6 The bifurcation structure of the fast subsystem with

4 结论

前包钦格复合体中兴奋性吸气神经元的节律活动与呼吸节律密切相关.节律受离子电流的影响,特别是 I_{NaP} 和 I_{CAN} ,并且还受到与 $[IP_3]$ 相关的 Ca^{2+} 的影响.当 $[IP_3]$ 在一定范围内时,钙浓度 $[Ca]$

周期性地波动. $[Ca]$ 波动引起系统中变量速度的相应变化,从而产生各种类型的放电模式.在本文中,我们运用相平面分析、全系统分岔分析以及快慢分析等方法研究了 g_{CAN} 和 $[IP_3]$ 两个参数对呼吸节律的影响,给出了各个参数区域内呼吸节律的表现形式,并从不同方向解释了不同区域间放电模式的转迁机制.由于当持续钠电流被激活时,全系统的放电模式类型都有涉及,所以本文不考虑持续钠电流对于呼吸节律的影响.

本文的研究表明,当 g_{CAN} 和 $[IP_3]$ 都比较小时不足以引发系统产生簇放电,因为细胞内的钙浓度稳定在较低水平,此时 g_{CAN} 增加会激发系统产生周期-1 的峰放电,而 $[IP_3]$ 增加会使得细胞内的钙浓度处在周期波动的状态,从而激发系统产生树突簇.当 g_{CAN} 和 $[IP_3]$ 都比较大时,系统产生胞体-树突簇.在哺乳动物的呼吸节律中存在许多更复杂的簇放电模式.因此,本文的研究结果对于了解前包钦格复合体大规模网络的动态变化具有重要意义,为进一步从动力学的角度探索呼吸节律的产生机制提供了一些有益的和见解.

参 考 文 献

- Smith J C, Ellenberger H H, Ballanyi K, et al. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 1991, 254 (5032): 726~729
- Smith J C, Khoo M C K. Realistic computational models of respiratory neurons and networks. Bioengineering approaches to pulmonary physiology and medicine. Boston: Springer, 1996, 77~92
- Hodgkin A L, Huxley A F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 1952, 117 (4): 500~544
- Butera R J, John R, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82 (1): 382~397
- Duan L, Lu Q, Wang Q. Two-parameter bifurcation analysis of firing activities in the Chay neuronal model. *Neurocomputing*, 2008, 72(1-3): 341~351
- Duan L, Zhai D, Tang X. Bursting induced by excitatory synaptic coupling in the pre-Bötzinger complex. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2012, 22(5): 1250114
- Toporikova N, Butera R J. Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative

- model. *Journal of computational neuroscience*, 2011, 30(3):515~528
- 8 Wang Y, Rubin J E. Multiple timescale mixed bursting dynamics in a respiratory neuron model. *Journal of computational neuroscience*, 2016, 41(3):245~268
- 9 Lü Z, Chen L, Duan L. Bifurcation analysis of mixed bursting in the pre-Bötzinger complex. *Applied Mathematical Modelling*, 2019, 67:234~251
- 10 陆博,刘深泉,刘宣亮.神经元模型中混合模式振荡动力学研究进展.动力学与控制学报,2016,14(6):481~491 (Lu B, Liu S, Liu X. Advances in the study of mixed-mode oscillation dynamics in neuron models. *Journal of Dynamics and Control*, 2016, 14(6):481~491 (in Chinese))
- 11 刘晶,曹秦禹,王子剑,等.耦合 pre-Bötzinger 复合体中神经元的反相簇放电模式及同步研究.动力学与控制学报,2017,15(1):75~79 (Liu J, Cao Q Y, Wang Z J, et al. Research on anti-phase bursting and its synchronization in two-cell network model of the pre-Bötzinger complex. *Journal of Dynamics and Control*, 2017, 15(1):75~79 (in Chinese))
- 12 Pace R W, Mackay D D, Feldman J L, et al. Inspiratory bursts in the pre-Bötzinger complex depend on a calcium-activated non-specific cation current linked to glutamate receptors in neonatal mice. *The Journal of Physiology*, 2007, 582(1)
- 13 Mironov S L. Metabotropic glutamate receptors activate dendritic calcium waves and TRPM channels which drive rhythmic respiratory patterns in mice. *The Journal of Physiology*, 2008, 586(9)
- 14 Crowder E A, Saha M S, Pace R W, et al. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate regulates inspiratory burst activity in the neonatal mouse pre-Bötzinger complex. *The Journal of Physiology*, 2007, 582(3):1047~1058
- 15 Negro C A D, Koshiya N, Butera R J, et al. Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-Bötzinger complex inspiratory neurons in vitro. *Journal of Neurophysiology*, 2002, 88(5):2242~2250
- 16 Ptak K. Sodium currents in medullary neurons isolated from the pre-Bötzinger complex region. *Journal of Neuroscience*, 2005, 25(21):5159~5170
- 17 Paton J F R, Abdala A P L, Koizumi H, et al. Respiratory rhythm generation during gasping depends on persistent sodium current. *Nature Neuroscience*, 2006, 9(3):311~313
- 18 Rybak I A, Abdala A P, Markin S N, et al. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation. *Progress in Brain Research*, 2007, 165(165):201~220
- 19 茅晓晨.时滞耦合系统动力学的研究进展.动力学与控制学报,2017,15(4):295~306 (Mao X C. Research progress on dynamics of coupled systems with time-delay. *Journal of Dynamics and Control*, 2017, 15(4):295~306 (in Chinese))
- 20 Park C, Rubin J E. Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-Bötzinger complex neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 2013, 34(2):345~366.
- 21 Vo T, Kramer M A, Kaper T J. Amplitude-modulated bursting: a novel class of bursting rhythms. *Physical Review Letters*, 2016, 117(26):268101

EFFECTS OF CALCIUM DYNAMICS ON FIRING ACTIVITIES IN THE PRE-BÖTZINGER COMPLEX*

Liang Tongtong¹ Duan Lixia^{1†} Zhao Yaqi¹ Zhao Yong²

(1. School of Science, North China University of Technology, Beijing 100144, China)

(2. School of Mathematics and Information Science, Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China)

Abstract In this paper, we study the dynamics of two-coupled pre-Bötzinger complex with calcium ion current. By phase-analysis, bifurcation and fast-slow decomposition, we investigate the effects of the intracellular Ca^{2+} concentration and the calcium-activated nonspecific cationic current (I_{CAN}) on the firing activities of pre-Bötzinger complex, and explain the generation and transition of the bursting activities. The results show both the periodic oscillation of Ca^{2+} concentration and dynamics of I_{CAN} will decide the types of firing activities, and the periodic oscillation of Ca^{2+} concentration is the key factor of complex bursting.

Key words pre-Bötzinger complex, bursting, bifurcation, fast-slow decomposition

Received 15 September 2019, revised 29 November 2019.

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.11872003), Cultivation Plan for "Yujie" Team of North China University of Technology (No.107051360019XN137/002)

† Corresponding author E-mail: duanlx@ncut.edu.cn

附录

模型中涉及的函数表示和参数值如下:

$$x_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{(V - \theta_x)}{\sigma_x}\right)}, x \in \{m, mp, n, h, s\}, \tau_x = \bar{\tau}_x / \cosh\left((V - \theta_x) / 2\sigma_x\right), x \in \{n, h, s\}.$$

$$J_{ERIN} = \left(L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[\frac{[IP_3][Ca]_i l_i}{([IP_3] + K_l)([Ca]_i + K_a)} \right]^3 \right) ([Ca]_{ER} - [Ca]_i), J_{EROUT} = V_{SERCE} \frac{[Ca]_i^2}{K_{SERCE}^2 + [Ca]_i^2}$$

$$[Ca]_{ER} = \frac{[Ca]_{Tot} - [Ca]_i}{s}, f([Ca]_i) = 1 / (1 + (K_{CAN} / [Ca]_i)^{n_{CAN}})$$

表 1 参数表

Table 1 Parameter value

Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
C_m	21 μ F	g_{Na}	28 nS	σ_h	6 mV	L_{IP_3}	0.37 pL \cdot s ⁻¹
E_{NaP}	50 mV	g_K	11.2 nS	$\bar{\tau}_n$	10 ms	P_{IP_3}	31000 pL \cdot s ⁻¹
E_K	-85 mV	g_L	2.3 nS	$\bar{\tau}_h$	10000 ms	K_l	1.0 μ M
E_L	-65 mV	g_{NaP}	0 nS	K_{CAN}	0.74 μ M	K_a	0.4 μ M
θ_m	-34 mV	g_{CAN}	varied nS	n_{CAN}	0.97	V_{SERCA}	400 aMol \cdot s ⁻¹
θ_n	-29 mV	σ_m	-5 mV	$[IP_3]$	Varied μ M	K_{SERCA}	0.2 μ M
θ_{mp}	-40 mV	σ_n	-4 mV	$[Ca]_{Tot}$	1.25 μ M	A	0.005 μ M ⁻¹ \cdot s ⁻¹
θ_h	-48 mV	σ_{mp}	-6 mV	f_m	0.000025 pL ⁻¹	K_d	0.4 μ M
σ	0.185	α_s	0.2	$\bar{\tau}_s$	5 ms	θ_s	-10 mV
σ_s	-5 mV	E_{syn-e}	0 mV	g_{syn-e}	9 nS	$g_{tonic-e}$	0.4 nS