

# 耦合 pre-Bötzinger 复合体神经元中 混合簇放电的多时间尺度动力学分析<sup>\*</sup>

马芬<sup>1</sup> 段利霞<sup>1†</sup> 梁桐桐<sup>1</sup> 梁王娟<sup>1</sup> 赵勇<sup>2</sup>

(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** Pre-Bötzinger 复合体是新生哺乳动物呼吸节律起源的关键部位, 是呼吸节律产生的中枢。本文以 pre-Bötzinger 复合体中两个耦合的神经元为研究对象, 并考虑钙离子动力学的耦合神经元模型。利用多时间尺度动力学、快慢尺度分解和分岔分析, 研究混合簇同步放电模式及其产生机制, 并研究了耦合神经元同相和反相簇放电类型及其同步转迁。结果表明钙离子的周期性波动对混合簇放电模式的产生有极大的影响, 钙离子波动导致的时间尺度变化及分岔曲线相对位置的改变是混合簇放电产生的主要原因。本文的研究对认识 pre-Bötzinger 中大规模网络的动力学有着重要的意义, 为进一步探索呼吸节律的产生机制提供了一些有益的思考和见解。

**关键词** Pre-Bötzinger 复合体, 混合簇放电, 快慢分析, 多时间尺度, 分岔

DOI: 10.6052/1672-6553-2019-041

## 引言

呼吸运动是一种生理活动。研究认为位于包钦格复合体(Bötzinger complex)与吻端腹侧呼吸组织(VRG)之间的区域(前包钦格复合体 pre-Bötzinger)是新生哺乳动物呼吸节律起源的关键部位<sup>[1,2]</sup>。呼吸运动之所以能自主地有节奏地进行, 是因为 pre-Bötzinger 中存在一类兴奋性中间神经元, 其中包括一些吸气神经元。吸气神经元和前吸气神经元之间的网络联系和作用引起呼吸节律的产生<sup>[3]</sup>。

神经元的放电模式是非常丰富的, 主要可以分为两大类, 即簇放电和峰放电。Izhikevich 运用分岔分析的方法研究了神经元的可兴奋性、峰放电以及簇放电的性质, 深刻揭示了神经元放电活动的本质特性, 并给出了簇放电的分类<sup>[4]</sup>。对于呼吸系统中的神经元, 其主要放电模式也可归为这两大类。神经元对信息的处理和加工是神经元集群共同完成的, 因此, 神经元集群的运动模式对信息的传递是非常重要的。实验表明, 神经元在兴奋性突触耦合

的状态下可以呈现簇放电的模式<sup>[5,6]</sup>。pre-Bötzinger 复合体中, 兴奋性突触耦合可以促成神经元的同步活动<sup>[7,8]</sup>。Rubin 研究了一个具有兴奋性的神经元与另一个峰放电的神经元通过兴奋性突触连接发生耦合时, 这两个神经元都会呈现簇放电的模式, 并阐明了产生这种现象的动力学机理<sup>[9]</sup>。在耦合 pre-Bötzinger 复合体模型中, 同一参数条件下, 不同的初始条件会使耦合神经元会产生两种不同簇放电模式: 同相簇放电和反相簇放电<sup>[8,10]</sup>。Best 等人运用快慢分析和分岔分析等方法, 研究了 pre-Bötzinger 复合体中兴奋性中间神经元簇放电的动力学范围<sup>[8]</sup>。Duan 等人用快慢分析和双参数分岔分析<sup>[11,12]</sup>等方法研究了离子电导  $J_{ER_{IN}}$  和  $J_{ER_{IN}}$  变化时单个神经元和耦合神经元的放电模式, 并按分岔结构对其进行了归类<sup>[4,13]</sup>。混合簇放电是一种新奇的簇放电, Toporikova 和 Btera 基于电导的 pre-Bötzinger 复合体模型研究了混合模式簇放电<sup>[14]</sup>。混合簇放电的产生机理需要考虑时间尺度的影响, 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及其鲁棒性<sup>[15]</sup>。Dunmyre 等的研究

2018-12-05 收到第 1 稿, 2019-01-28 收到修改稿。

\* 国家自然科学基金资助项目(11872003, 11502073), 北方工业大学“毓杰团队培养计划”资助项目

† 通讯作者 E-mail: duanlx@ncut.edu.cn

结果表明钠离子及钙离子浓度对簇放电有着重要的影响<sup>[16,17]</sup>,簇放电动力学是神经信息编码的主要方式之一<sup>[18,19]</sup>.虽然对混合簇放电的研究已经有了一些结果<sup>[20-26]</sup>,但耦合神经元中混合簇放电模式的产生机制及各种离子对其影响仍值得我们进一步研究.

在神经元系统中,钠离子对神经元放电过程有显著影响,因此,研究钠离子变化时呼吸神经系统中放电模式的产生及其转迁有着重要的意义.本文主要研究在钠电流和钙激活非特异性阳离子电流的影响下,耦合 pre-Bötzinger 复合体神经元中混合簇放电的产生机制.本文结构如下:第一部分给出了 pre-Bötzinger 复合体神经元的动力学模型;第二部分,研究钙离子、钠离子浓度对混合簇放电产生的影响,并通过多时间尺度分析,快-慢尺度分解及单、双参数分岔分析等动力学方法,研究混合簇放电产生的动力学机制.最后,给出本文的结论.

## 1 模型介绍

Pre-Bötzinger 复合体中簇放电的产生依赖于持续钠电流、非特异性阳离子电流以及钙离子电流.其中,钙离子电流是由来自树突的细胞内钙离子激活的,它可能受突触输入和细胞内钙储存的影响,由  $IP_3$  受体调控.基于实验结果,Toporikova 和 Butera<sup>[14]</sup>于 2011 年建立了一种基于两个隔间电导的 pre-Bötzinger 复合体神经元模型,模型如下:

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

$$\frac{dn_i}{dt} = \frac{n_\infty(V_i) - n_i}{\tau_n(V_i)} \quad (2)$$

$$\frac{dh_i}{dt} = \frac{h_\infty(V_i) - h_i}{\tau_h(V_i)} \quad (3)$$

$$\frac{ds_i}{dt} = \alpha_s(1-s_i)s_\infty(V_j) - \frac{s_i}{\tau_s} \quad (4)$$

$$\frac{d[Ca_i]}{dt} = K_{Ca_i}(J_{ER_{IN}} - J_{ER_{OUT}}) \quad (5)$$

$$\frac{dl_i}{dt} = AK_d(1-l_i) - A[Ca_i]l_i \quad (6)$$

其中,  $i, j \in \{1, 2\}$ ,  $j = 3 - i$ ,  $I_L, I_K, I_{Na}, I_{NaP}, I_{CAN}, I_{syn-e}, I_{tonic-e}$  分别代表泄露电流、钾离子电流、钠离子电流、持续钠离子电流、钙离子电流, 耦合神经元网络连

接所产生的突触电流以及细胞膜受到兴奋性刺激所产生的电流.各离子电流的表达式如下:

$$\begin{aligned} I_L &= g_L(V_i - V_L), \\ I_K &= g_K n_\infty^3(V_i)(V_i - V_K), \\ I_{Na} &= g_{Na} m_\infty^3(1 - n_\infty(V_i))(V_i - V_{Na}), \\ I_{NaP} &= g_{NaP} m_{p,\infty}(V_i)h(V_i - V_{Na}), \\ I_{CAN} &= g_{CAN} f([Ca_i])(V_i - V_{Ca}), \\ I_{syn-e} &= g_{syn-e} s_i(V_i - V_{syn-e}), \\ I_{tonic-e} &= g_{tonic-e}(V_i - V_{syn-e}), \end{aligned}$$

其中,  $V_i$  表示膜电位,  $n_i, m_i$  是电压依赖性的门控变量,  $[Ca_i]$  是细胞内的钙离子浓度,  $l_i$  表示未被灭活的  $IP_3$  通道的部分, 该通道会影响由  $J_{ER_{IN}}$  和  $J_{ER_{OUT}}$  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.

钠离子电导( $g_{Na}$ )参数变化时,膜电位  $V_i$  ( $i \in \{1, 2\}$ )随时间  $t$  变化规律如图 1 所示,膜电位表现为由两种不同类型的簇交替产生的混合簇放电模式.

随着  $[IP_3]$  增加, 非特异性阳离子电流  $I_{CAN}$  被激活, 钙离子浓度  $[Ca_i]$  发生周期性波动. 随  $[Ca_i]$  波动, 变量的快慢尺度发生改变, 从而导致系统出现混合簇放电, 如图 2(a) 所示. 因此, 在动力学分析的过程中, 依据  $[Ca_i]$  的周期性波动, 我们将整个混合簇的放电过程分为两个阶段: 阶段①和阶段②.  $[Ca_i]$  处于静息状态时记为阶段①,  $[Ca_i]$  处于振荡状态时记为阶段②. 在阶段①中, 相对于其它变量而言, 变量  $[Ca_i]$  和  $l_i$  变化过程都极为缓慢,  $h_i$  的变化率次之, 所以, 在这一阶段中,  $h_i$  为慢变量, 变量  $[Ca_i]$  和  $l_i$  可以近似地看作常数. 即方程(3) 为慢子系统, 方程(1)、(2) 和(4) 为快子系统. 在阶段②中,  $[Ca_i]$  处于振荡状态, 且变化速率比  $h_i$  快, 所以, 在这一阶段中,  $[Ca_i]$  为慢变量, 变量  $h_i$  和  $l_i$  可以近似地看作常数. 即方程(5) 为慢子系统, 其余方程(1)、(2) 和(4) 为快子系统. 为便于研究, 令  $g_{CAN_{Tot_i}} = g_{CAN} f([Ca_i])$ , 其中  $f([Ca_i])$  为凹函数且单调递增.  $g_{CAN_{Tot_i}}$  相较于  $[Ca_i]$  的变化速率小(图 2(a)), 将其作为慢变分岔参数, 增强快慢分析近似计算的准确度.  $h_1$  和  $h_2$  对时间的变化近乎完全相同, 如图 2(b) 和(c) 所示. 在下文研究中, 可以将  $h_1 \approx h_2 = h$  看作一个慢变量, 即可令  $h$  作为一个慢变量. 同理有  $[Ca_1] \approx [Ca_2] = [Ca]$  和  $l_1 \approx l_2 = l$ . 故下文对混合簇的分析中, 只提及  $h, [Ca]$  和  $V_i$ .

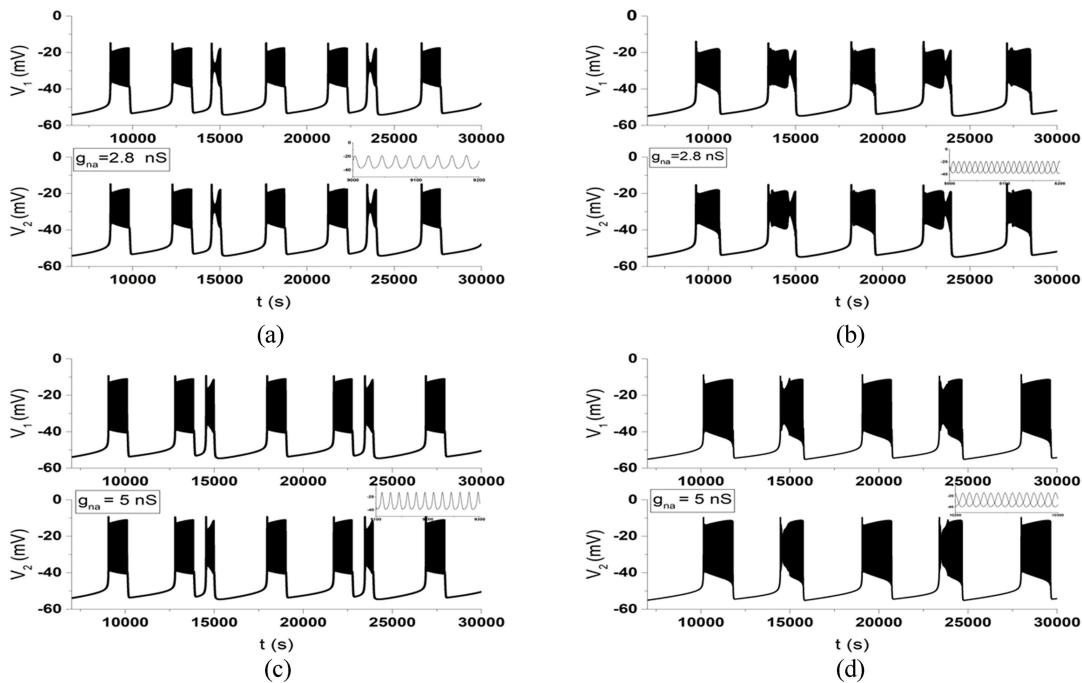


图1 不同钠离子电导下神经元表现的同相簇放电(左栏)及反相簇放电(右栏).

(a) 和 (b)  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$ ; (c) 和 (d)  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$ , 其它参数见附录.

Fig.1 In-phase bursting (left column) and anti-phase bursting (right column) of neurons with different sodium ionic conductances.

(a) and (b):  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$ ; (c) and (d):  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$ . Other parameters can be referred to Appendix.

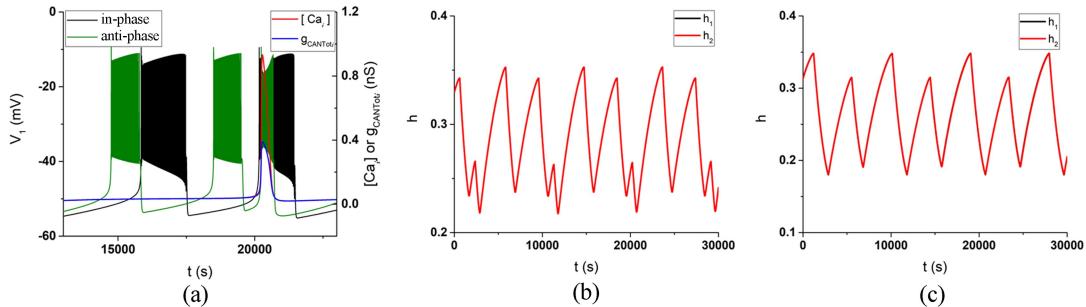


图2 不同变量对应的时间序列

(a) 膜电位  $V_1, V_2$ , 细胞内钙浓  $[Ca_i]$  和辅助变量  $g_{\text{CANTot}}$  关于时间  $t$  的变化曲线; (b) 同相同步时,  $h_1$  和  $h_2$  关于时间  $t$  的变化曲线;

(c) 反相同步时,  $h_1$  和  $h_2$  关于时间  $t$  的变化曲线.  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$ , 其它参数见附录.

Fig.2 Time series of different variable

(a) Time series of  $V_1$ ,  $V_2$ ,  $[Ca_i]$ , and  $g_{\text{CANTot}}$ ; (b) Time series of  $h_1$  and  $h_2$  for in-phase synchronization;

(c) Time series of  $h_1$  and  $h_2$  for anti-phase synchronization. Here  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$  and other parameters can be referred to Appendix.

## 2 基于钙离子的耦合神经元中混合簇放电分析

耦合 pre-Bötziinger 复合体神经元模型中, 在相同的参数集下, 对不同的初始条件具有一定的依赖性, 表现出两种不同模式的簇放电, 即同相簇放电和反相簇放电. 在初始条件相同时为同相簇放电模式, 而在初始条件不同时表现为反相簇放电模式<sup>[8,10]</sup>. 当多种类型的簇交替进行时, 也称其为混合簇放电<sup>[15]</sup>.

## 3 $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$ 时混合簇放电的动力学分析

当  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$  时, 系统呈现混合簇放电, 如图 1 (a)、(b) 所示. 下文中我们将只考虑膜电位  $V_1$  的情形. 同相、反相簇放电中膜电位  $V_1$ 、细胞内钙浓度  $[Ca]$  及辅助变量  $g_{\text{CANTot}}$  随时间  $t$  的变化如图 3 (a)、(b) 所示. 根据变量  $[Ca]$  的周期性变化情况, 将混合簇分为两个阶段: 阶段①和阶段②. 阶段①为从五角星 ( $\star$ ) 到圆点 ( $\bullet$ ); 阶段②为从圆点 ( $\bullet$ ) 经

过三角形(▲),再回到五角星(★).

### 3.1 同相“Fold/homoclinic”型和“Hopf/homoclinic”型簇放电

首先,考虑  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{nS}$  时系统的同相簇放电.在阶段①中,  $[\text{Ca}]$  处于静息状态, 取  $[\text{Ca}] = 0.03314 \text{nM}$ , 此时  $h$  作为慢变量. 慢变量  $h$  对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图3(c)所示. 分岔图中的实线为稳定平衡点曲线, 虚线为不稳定平衡点曲线,  $V_{\text{max}}$  和  $V_{\text{min}}$  曲线为极限环的最大值和最小值,  $F$  为鞍结分岔点,  $\text{supH}$  为霍普夫分岔点,  $\text{HC}$  为同宿轨分岔点,  $\text{LPC}$  为极限环上的鞍结分岔点. 对应阶段①的系统在  $(h, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中, 此时, 前两个簇的轨线基本重合. 系统轨线的下状态即静息态, 经由鞍结分岔点( $F$ )跃迁

到上状态, 受极限环的吸引发生振荡; 放电态经由极限环的同宿轨分岔( $\text{HC}$ )转迁为静息态. 因此, 这种簇放电模式为“fold/homoclinic”型簇放电.

在阶段②中,  $h$  处于慢变状态, 取  $h = 0.2275$ .  $[\text{Ca}]$  为慢变量, 此时将  $g_{\text{CANTot}}$  作为慢变参数. 慢变参数对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图3(d)所示. 对应阶段②的系统在  $(g_{\text{CANTot}}, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图上. 系统轨线的下状态即静息态, 经由鞍结分岔( $F$ )跃迁至上状态. 由于超临界 Hopf 分岔使得极限环产生, 受极限环的吸引及不稳定焦点的排斥作用, 轨线围绕不稳定焦点旋转且振幅逐渐增大, 最终放电态经由极限环的同宿轨分岔( $\text{HC}$ )转迁至下状态的静息态. 因此, 这种簇放电模式为“Hopf/homoclinic”型簇放电.

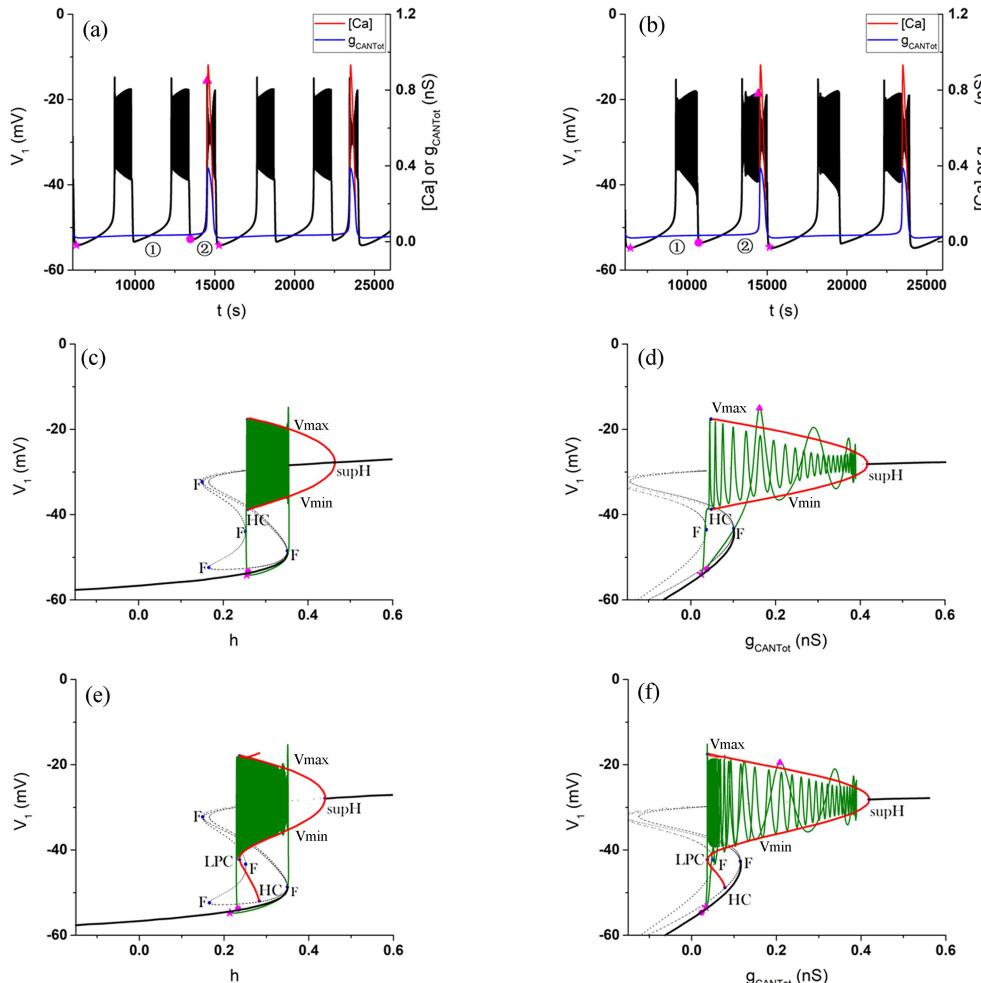


图3  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{nS}$  时膜电位的快慢动力学分析

(a) 同相簇放电; (b) 反相簇放电; (c) 同相混合簇放电中, 阶段①中簇放电的动力学分析; (d) 同相混合簇放电中, 阶段②中簇放电的动力学分析; (e) 反相混合簇放电中, 阶段①中簇放电的动力学分析; (f) 反相混合簇放电中, 阶段②中簇放电的动力学分析. 其它参数见附录.

Fig.3 The fast-slow dynamic analysis of membrane potential at  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{nS}$

- (a) in-phase bursting; (b) anti-phase bursting; (c) the dynamic analysis of stage ① in the in-phase mixed bursting;
- (d) the dynamic analysis of stage ② in the in-phase mixed bursting; (e) the dynamic analysis of stage ① in the anti-phase bursting;
- (f) the dynamic analysis of stage ② in the anti-phase bursting. The values of other parameters are shown in Appendix.

### 3.2 反相“fold/ fold cycle”型和“Hopf/ fold cycle”型簇放电

考虑当  $g_{Na} = 2.8$  nS 时系统的反相簇放电. 在阶段①中,  $[Ca]$  处于静息状态, 取  $[Ca] = 0.03365$  nS, 此时,  $h$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 3(e)所示. 对应阶段①的系统在  $(h, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中. 系统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, 最终放电态经极限环的鞍结分岔点(LPC)转迁至静息态. 因此, 这种放电模式为“fold/fold cycle”型簇放电.

在阶段②中,  $h$  处于慢变状态, 取  $h = 0.214$ , 此时  $g_{CANTot}$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 3(f)所示. 对应阶段②的系统在  $(g_{CANTot}, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔

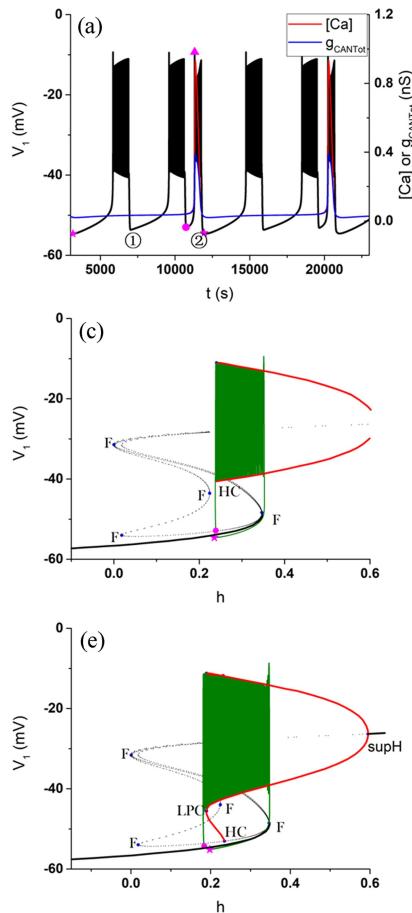


图 4  $g_{Na} = 5$  nS 时膜电位快慢动力学分析

(a) 同相簇放电; (b) 反相簇放电; 膜电位  $V_1$ 、细胞内钙浓度  $[Ca]$  及辅助变量  $g_{CANTot}$  对时间  $t$  的变化规律; (c) 同相混合簇放电中, 阶段①中簇放电的动力学分析; (d) 同相混合簇放电中, 阶段②中簇放电的动力学分析; (e) 反相混合簇放电中, 阶段①中簇放电的动力学分析; (f) 反相混合簇放电中, 阶段②中簇放电的动力学分析. 分岔图中的点和曲线的名称同图 3, 其它参数值见附录.

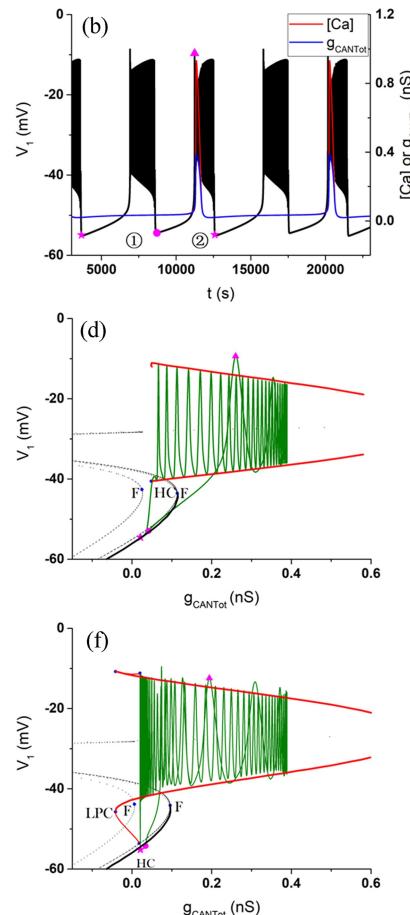
Fig.4 The fast-slow dynamic analysis of membrane potential at  $g_{Na} = 5$  nS

(a) in-phase bursting, (b) anti-phase bursting, time series of  $V_1$ ,  $[Ca]$ ; (c) the dynamic analysis of stage ① in the in-phase mixed bursting; (d) the dynamic analysis of stage ② in the in-phase mixed bursting; (e) the dynamic analysis of stage ① in the anti-phase bursting; (f) the dynamic analysis of stage ② in the anti-phase bursting. The legends of points and curves are the same as those in Fig.3, and other parameters can be referred to Appendix.

图中. 系统轨线的下状态即静息态, 经由鞍结分岔(F)跃迁到上状态的不稳定焦点, 受由超临界 Hopf 分岔产生的极限环的吸引, 轨线围绕不稳定焦点旋转且振幅逐渐增大, 最终放电态经极限环鞍结分岔点(LPC)转变为静息态. 因此, 这种簇放电模式为“Hopf/fold cycle”型簇放电.

### 4 $g_{Na} = 5$ nS 混合簇的动力学分析

当  $g_{Na} = 5$  nS 时, 系统呈现混合簇放电, 如图 1(c)、(d) 所示. 下文中我们将只考虑膜电位  $V_1$  的情形. 同相、反相簇放电中的膜电位  $V_1$ 、细胞内钙浓度  $[Ca]$  及辅助变量  $g_{CANTot}$  随时间  $t$  的变化关系, 如图 4(a)、(b) 所示. 同  $g_{Na} = 2.8$  nS 时的类似, 将混合簇分为两个阶段: 阶段①和阶段②.



#### 4.1 同相“fold/homoclinic”型和“Hopf/homoclinic”型簇放电

考虑  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$  时, 系统的同相簇放电. 在阶段①中,  $[\text{Ca}]$  处于静息状态, 取  $[\text{Ca}] = 0.03314 \text{ nS}$ , 此时,  $h$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 4(c)所示. 对应阶段①的系统在  $(h, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中, 与  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$  同相簇的阶段①具有相同的放电模式, 这种簇放电模式叫做“fold/homoclinic”型簇放电.

在阶段②中,  $h$  处于慢变状态, 取  $h = 0.2275$ , 此时,  $g_{\text{CANTot}}$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 4(d)所示. 对应阶段②的系统在  $(g_{\text{CANTot}}, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中. 系统轨线的下状态即静息态, 经由鞍结分岔(F)跃迁到上状态, 轨线受由超临界 Hopf 分岔产生的极限环的吸引发生振荡, 最终放电态经由极限环的同宿轨分岔(HC)转迁至静息态. 因此, 这种簇放电模式为“Hopf/homoclinic”型簇放电.

#### 4.2 反相“fold/ fold cycle”型和“Hopf/ fold cycle”型簇放电

考虑当  $g_{\text{Na}} = 5 \text{ nS}$  时系统的反相簇放电. 在阶段①中,  $[\text{Ca}]$  处于静息状态, 取  $[\text{Ca}] = 0.03665 \text{ nS}$ , 此时,  $h$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 4(e)所示. 对应阶段①的系统在  $(h, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中. 与  $g_{\text{Na}} = 2.8 \text{ nS}$  反相簇的阶段①具有相同的放电模式, 这种簇放电为“fold/fold cycle”型簇放电.

在阶段②中,  $h$  处于慢变状态, 取  $h = 0.214$ , 此时,  $g_{\text{CANTot}}$  作为慢变量. 慢变量对快子系统(1)、(2)和(4)的分岔分析如图 4(f)所示. 对应阶段②的系统在  $(g_{\text{CANTot}}, V_1)$  平面上的轨线也叠加在分岔图中. 系统轨线的下状态即静息态, 经由鞍结分岔(F)跃迁到上状态, 轨线受极限环吸引发生振荡, 最终放电态经过极限环上鞍结分岔(LPC)转迁至静息态. 因此, 这种簇放电模也为“Hopf/fold cycle”型簇放电.

### 5 基于钠离子电导的双参数分岔分析

在阶段①中, 以  $h$  为慢变量的对簇放电的快慢分析是神经系统中的常见类型, 快子系统随慢变量  $h$  和钠离子电导  $g_{\text{Na}}$  变化的双参数分岔分析已有类似的研究<sup>[18]</sup>, 此处不再讨论. 所以, 本文借助 XX-PAUT 软件, 采用拟静态分析法, 针对系统仅考虑阶

段②中的簇放电对应的双参数分岔分析. 以慢变量  $g_{\text{CANTot}}$  和钠离子电导  $g_{\text{Na}}$  作为分岔参数, 快子系统的双参数分岔如图 5 所示, (a) 和 (b) 分别对应同相簇和反相簇. 图 5(a) 中的曲线分别表示: 超临界 Hopf 分岔和亚临界 Hopf 分岔(红色实线 suph 和 subh), 平衡点的鞍结分岔(实线(黑色) $f_1, f_2, f_3(f_4)$ , 这里  $f_3$  和  $f_4$  几乎重合), 极限环上的鞍结分岔(实线  $l$ (蓝色))和极限环的同宿轨分岔(点线(绿色)homo). 图 5(b) 中, 平衡点的分岔曲线与图 5(a) 中的曲线相同, 但极限环的分岔曲线不同, 反向簇放电中, 极限环的鞍结分岔曲线有两条, 分别为  $l_1$  和  $l_2$ , 无极限环的同宿轨分岔. 无论两个耦合神经元表现为同相同步(图 5(a))还是反相同步(图 5(b)), 快子系统都经历了三个重要的余维-2 的分岔点: Cusp 分岔(CP), Bogdanov-Takens 分岔(BT) 和 Bautin 分岔(GH). 其中, Cusp 分岔是由于参数变化时发生在分支上的突变“跳跃”到不同平衡点所产生的. 随着参数  $g_{\text{Na}}$  和  $h$  的增大, 超临界 Hopf 分岔与鞍结分岔同时出现而形成余维-2 Bogdanov-Takens 分岔. 超临界 Hopf 分岔由 Bautin 分岔点变为亚临界 Hopf 分岔, 同时在 Bautin 分岔点处, 极限环的鞍结分岔( $l_1$ )产生.

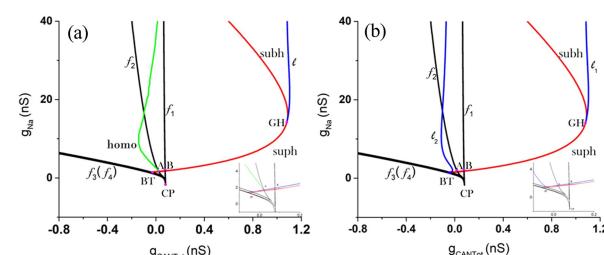


图 5 快子系统关于慢变量和参数  $g_{\text{Na}}$  的双参数分岔

(a) 耦合神经元同相同步双参数分岔;  
(b) 耦合神经元反相同步双参数分岔

Fig.5 Two-parameter bifurcation of fast subsystem with respect to slow variable and parameter  $g_{\text{Na}}$   
(a) for the in-phase synchronized coupled neurons,  
(b) for the anti-phase synchronized coupled neurons

同相同步与反相同步平衡点的分岔结构基本相同, 但极限环的分岔有所不同. 与同相同步(图 5(a))相比, 当耦合神经元反相同步(图 5(b))时, 随着参数的变化, 极限环会产生两种鞍结分岔, 即极限环的鞍结分岔  $l_1$  和  $l_2$ . 随钠离子电导变化, 分岔点位置和分岔结构改变, 所以, 两个耦合神经元表现出不同的簇放电模式, 即同相簇放电或反相簇放电.

### 6 结论

Pre-Bötzinger 复合体中兴奋性神经元节律性

簇放电与呼吸节律的产生关系密切,钙离子和钠离子电流对 pre-Bötzinger 神经元中的簇放电具有重要的调节作用,其中,钙离子的波动会引起神经元复杂的放电模式.[ $IP_3$ ]处于一定范围时,钙离子浓度[ $Ca_i$ ]发生周期性波动.[ $Ca_i$ ]波动导致系统中各变量的快慢尺度发生相应的改变,从而导致系统中混合簇的产生.本文利用多尺度分析、快慢变量分离及双参数分岔分析等方法,主要研究耦合 pre-Bötzinger 神经元网络中,钠离子电导( $g_{Na}$ )变化时,混合簇放电产生的动力学机制.分别研究了钠离子电导对耦合 pre-Bötzinger 神经元中同相簇同步和反相簇同步模式的影响,并从动力学的角度揭示了不同类型混合簇产生的机制.结果表明,在不同初始条件下,当钠离子电导改变时耦合神经元分别表现为同相“fold/homoclinic”型和“Hopf/homoclinic”型簇放电,反相“fold/fold cycle”型和“Hopf/fold cycle”型簇放电.

本文的研究表明,钠离子电导对耦合 pre-Bötzinger 神经元的放电节律有重要的影响.钠离子电导的改变使得耦合神经元的放电类型发生转迁,出现多种类型的混合型簇放电.在哺乳动物的呼吸节律中也存在多种簇放电混合振荡模式,因而,本文的研究对认识 pre-Bötzinger 中大规模网络的动力学有着重要的意义,为进一步探索呼吸节律的产生机制提供了一些有益的思考和见解.

## 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
- Funk G D, Smith J C, Feldman J L. Generation and transmission of respiratory oscillations in medullary slices: role of excitatory amino acids. *Journal of Neurophysiology*, 1993, 70(4):1497~1515
- Mellen N M, Janczewski W A, Bocchiaro C M, et al. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron*, 2003, 37(5), 821~826
- Izhikevich E M. Neural excitability, spiking and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2000, 10 (6):1171~1266
- Rybäk I A, Paton J F R, Schwaber J S. Modeling neural mechanisms for genesis of respiratory rhythm and pattern. II. Network models of the central respiratory pattern generator. *Journal of Neurophysiology*, 1997, 77(4):2007~2026
- Butera R J, Rinzel J, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex. II. Populations of coupled pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82(1):398~415
- Rubin J, Terman D. Synchronized bursts and loss of synchrony among heterogeneous conditional oscillators. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 2002, 1:146~174
- Best J, Borisyuk A, Rubin J, et al. The dynamic range of bursting in a model respiratory pacemaker network. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 2005, 4(4):1107~1139
- Rubin J. Bursting induced by excitatory synaptic coupling in nonidentical conditional relaxation oscillators or square-wave burster. *Physical Review E*, 2006, 74(2):021917
- Duan L X, Liu J, Chen X, et al. Dynamics of in-phase and anti-phase bursting in the coupled pre-Bötzinger complex cells. *Cognitive Neurodynamics*, 2016, 11(1):91~97
- Duan L X, Lu Q S, Wang Q Y. Two-parameter bifurcation analysis of firing activities in the Chay neuronal model. *Neurocomputing*, 2008, 72(1):341~351
- Duan L X, Zhai D H, Tang X H. Bursting induced by excitatory synaptic coupling in the pre-Bötzinger complex. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2012, 22 (5):1250114
- Kuznetsov Y A. Elements of applied bifurcation theory (2nd Edition), Berlin:Springer, 1998
- 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
- Wang Y Y, Jonathan E, Rubin J. Multiple timescale mixed bursting dynamics in a respiratory neuron model. *Journal of Computational Neuroscience*, 2016, 41(3):245~268
- Dunmyre J R, Del Negro C A, Rubin J E. Interactions of persistent sodium and calcium-activated nonspecific cationic currents yield dynamically distinct bursting regimes in a model of respiratory neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 2011, 31(2):305~328
- Pace R W, Mackay D D, Feldman J L, et al. Role of persistent sodium current in mouse pre-Bötzinger Complex neurons and respiratory rhythm generation. *The Journal of Physiology*, 2007, 580(2):485~496
- 古华光. 神经系统信息处理和异常功能的复杂动力学. 力学学报, 2017, 49(2):410~420 (Gu H G. Complex dynamics of the nervous system for information processing and abnormal functions. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2017, 49(2):410~420)

- Applied Mechanics*, 2017, 49 ( 2 ) : 410 ~ 420 ( in Chinese )
- 19 Gu H G, Pan B B, Chen G G, et al. Biological experimental demonstration of bifurcations from bursting to spiking predicted by theoretical models. *Nonlinear Dynamics*, 2014, 78 ( 1 ) : 391 ~ 407
- 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 Bertram R, Rubin J E. Multi-timescale systems and fast-slow analysis. *Mathematical Biosciences*, 2016, 287 : 105 ~ 121
- 22 袁丹丹, 陈汐, 段利霞. Pre-Bötzinger 复合体中耦合神经元簇同步模式及转迁的分岔分析. 动力学与控制学报, 2015, 13 ( 4 ) : 266 ~ 270 ( Yuan D D, Chen X, Duan L X. Bifurcation analysis of synchronous bursting patterns and transitions of coupled neurons in pre-Bötzinger complex. *Journal of Dynamics and Control*, 2015, 13 ( 4 ) : 266 ~ 270 ( in Chinese ) )
- 23 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. Study on anti-phase bursting mode and synchronization of coupled neurons in pre-Bötzinger complex. *Journal of Dynamics and Control*, 2017, 15 ( 1 ) : 75 ~ 79 ( in Chinese ) )
- 24 Wang Y Y, Rubin J E. Timescales and mechanisms of sigh-like bursting and spiking in models of rhythmic respiratory neurons. *The Journal of Mathematical Neuroscience*, 2017, 7 ( 1 ) : 3
- 25 Rubin J E, Krauskopf B, Osinga H M. Natural extension of fast-slow decomposition for dynamical systems. *Physical Review E*, 2018, 97 ( 1 ) : 012215
- 26 Lv Z S, Zhang B Z, Duan L X. Bifurcation analysis of mixed bursting in the pre-Bötzinger complex. *Applied Mathematical Modelling*, 2019, 67 : 234 ~ 251

## MULTIPLE TIME SCALE DYNAMICS ANALYSIS OF MIXED BURSTING WITHIN THE COUPLED PRE-BÖTZINGER COMPLEX NEURONS \*

Ma Fen<sup>1</sup> Duan Lixia<sup>1†</sup> Liang Tongtong<sup>1</sup> Liang Wangjuan<sup>1</sup> Zhao Yong<sup>2</sup>

(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** The pre-Bötzinger complex is an origin and center for the respiratory rhythm generation within the mammalian brain stem. In this paper, based on the two-coupled neuron network in the pre-Bötzinger complex, the effects of calcium and sodium currents on the rhythm generation and the transition dynamics were studied. According to different stages of the calcium oscillation, the period of the mixed bursting was separated into different stages related to different time scales. Using the multiple time scale dynamics analysis, fast-slow decomposition and bifurcation analysis, the dynamic mechanism of the mixed bursting with the change of sodium current was explored. Furthermore, different mixed-bursting patterns of coupled neurons and transitions of in-phase and anti-phase bursting were studied. The results show that the periodic oscillation of calcium ion is related to the change of slow time scale, and the change of slow time scale and the relative position of the bifurcation curves are heavily dependent on dynamics of the mixed bursting. This research is of great significance in understanding the dynamics of large networks in pre-Bötzinger complex. It provides insights into the generation mechanisms of the respiratory rhythm.

**Key words** pre-Bötzinger complex, mixed bursting, fast-slow decomposition, multiple time scale, bifurcation

Received 5 December 2018, revised 28 January 2019.

\* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (11872003, 11502073), the YUJIE Cultivation Team of NCUT

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

## 附录:

$$x_\infty(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V - \theta_x}{\sigma_x}\right)}, \quad x \in \{m, mp, n, h\},$$

$$\tau_x = \frac{\bar{\tau}_x}{\cosh\left(\frac{V - \theta_x}{2\sigma_x}\right)}, \quad x \in \{n, h\},$$

$$f([Ca_i]) = \frac{[Ca_i]^{n_{CAN}}}{(K_{CAN}^{n_{CAN}} + [Ca_i]^{n_{CAN}})},$$

$$J_{ER_{INi}} = \left( L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[ \frac{[IP_3][Ca_i]l}{([IP_3] + K_I)([Ca_i] + K_a)} \right]^3 \right),$$

$$([Ca]_{ER} - [Ca_i]),$$

$$J_{ER_{OUTi}} = V_{SERCA} \frac{[Ca_i]^2}{K_{SERCA}^2 + [Ca_i]^2},$$

$$[Ca]_{ER_i} = \frac{[Ca]_{tot} - [Ca_i]}{\sigma}.$$

表 1 参数表

Table 1 Parameters table

Parameters	Values	Parameters	Values
$C_m$	$21\mu F$	$V_{Na}$	$50mV$
$V_K$	$-85mV$	$V_L$	$-58mV$
$\theta_m$	$-34mV$	$\theta_n$	$-34mV$
$\theta_{mp}$	$-40mV$	$\theta_h$	$-48mV$
$\sigma$	0.185	$g_K$	$11.2nS$
$g_{NaP}$	$2.8nS$	$g_{CAN}$	$0.7nS$
$\sigma_m$	$-5mV$	$\sigma_n$	$-4mV$
$\sigma_{mp}$	$-6mV$	$\sigma_h$	$5mV$
$\bar{\tau}_n$	10ms	$\bar{\tau}_h$	10000ms
$K_{CAN}$	$0.74\mu M$	$n_{CAN}$	0.97
$[IP_3]$	$0.95\mu M$	$[Ca]_{tot}$	$1.25\mu M$
$K_{Ca}$	$0.000025pL^{-1}$	$L_{IP_3}$	$0.37pL \cdot s^{-1}$
$P_{IP_3}$	$31000pL \cdot s^{-1}$	$K_1$	$1.0\mu M$
$K_a$	$0.4\mu M$	$V_{SERCA}$	$400aMol \cdot s^{-1}$
$K_{SERCA}$	$0.2\mu M$	$A$	$0.001\mu M^{-1} \cdot s^{-1}$
$K_d$	$0.4\mu M$	$g_L$	$2.3nS$