

耦合 pre-Bötzing 复合体中 放电模式的动力学分析*

齐会如 段利霞[†] 徐浩

(北方工业大学 理学院,北京 100144)

摘要 混合簇放电是实验中发现的一种特殊的放电活动,其特点是在每个周期内有两种或多种不同类型的短簇放电模式,涉及极为复杂的动力学特征. 运用相平面分析、快慢分析、ISI(峰峰间期)分岔序列、单参数和双参数分岔分析等方法,探究了 pre-Bötzing 复合体中钙激活的非特异性阳离子电导(g_{CAN})和 SERCA 泵(V_{SERCA})对放电模式,特别是混合簇放电模式的影响. 从动力学的角度给出了钙浓度呈周期波动时参数 V_{SERCA} 的取值范围,并解释了 g_{CAN} 对 pre-Bötzing 复合体放电活动产生的影响及其转迁的机制. 结果表明非特异性阳离子电导和 V_{SERCA} 会影响神经元的簇放电类型,且会引起混合簇放电的产生.

关键词 pre-Bötzing 复合体, 混合簇放电, 分岔, 快慢分析

中图分类号:O322;Q424

文献标志码:A

引言

呼吸运动是哺乳动物维持生命的关键行为之一,主要由简单的节律性运动组成. 呼吸节律的产生一直受到研究者的广泛关注. 1991 年,Smith 等,对新生大鼠进行实验研究,确定了新生儿神经系统腹外侧髓质中一个非常有限的区域,pre-Bötzing 复合体(简称为 pre-BötC)能够产生呼吸节律^[1]. 随后,一些研究表明 pre-BötC 也存在于成年大鼠和猫的延髓^[2,3]. 因为 pre-BötC 存在兴奋性神经元,包括吸气神经元,所以呼吸可以自主、有节律地发生. 吸气神经元和其他呼吸组织一同协调和控制呼吸节律^[4].

1999 年,Butera 等人提出两种最小神经元模型,发现簇放电的产生都与持续钠电流(I_{NaP})有关^[5,6]. 之后的研究还发现 pre-BötC 神经元大多具有持续钠电流(I_{NaP})^[7]和钙激活的非特异性阳离子电流(I_{CAN})^[8],且 I_{CAN} 对吸气驱动电位和呼吸节律的发生起着重要作用^[8,9]. Degro 等人发现 I_{NaP} 和 I_{CAN} 可以增强神经元的兴奋性,并促进节律发生^[10]. Rubin 等人提出一个新的数学模型用于研究基于 I_{CAN} 的节律发生机制,分析发现 I_{CAN} 引起的鲁棒去极化会导致电压依赖性的尖峰失活,而尖峰

的衰减会产生突触抑制使 I_{CAN} 失活^[11]. Toporikova 和 Butera 提出了一种具有两个独立簇放电机制的孤立神经元的双室数学模型(TB 模型)^[12],他们认为树突中的簇放电依赖于细胞内钙离子浓度,且 SERCA 泵的最大活性(V_{SERCA})影响簇放电的频率. 随后,Park 和 Rubin 简化了 TB 模型,建立了 pre-BötC 神经元单室模型^[13],并给出了胞体簇、树突簇和胞体—树突簇的产生机理和影响因素.

混合簇放电模式是指在一个周期内包含多种类型的簇放电,其产生机制与不同的时间尺度有关,涉及极为复杂的动力学特征. 钙激活的非特异性阳离子电流 I_{CAN} 在混合簇的产生中起着重要作用^[14,15]. 分岔理论^[16,17]和几何奇异摄动理论^[18-20]等是研究簇放电模式的常用方法. Izhikevich 使用分岔分析,从动力学的角度揭示了神经元放电活动的特征,并将簇放电进行了归纳和分类^[21]. 持续钠电流 I_{NaP} 和钙激活的非特异性阳离子电流 I_{CAN} 共同作用会使方波簇和去极化阻滞簇交替出现,且该作用有助于混合簇放电模式的出现^[22]. Duan 等人研究了耦合 pre-BötC 神经元中同相簇放电、反相簇放电以及混合簇放电模式^[23-25]. Lü 等人研究了钠电导(g_{Na})和钾电导(g_K)变化对 pre-BötC 混合簇放电模式的影响,并阐明了钾电导(g_K)和漏电导

2021-07-20 收到第 1 稿,2021-08-17 收到修改稿.

* 国家自然科学基金项目(11872003),北方工业大学“特色学科建设”项目(107051360019XN137/002)及北京市教委基本科研项目资助(110052971921/102)

[†] 通信作者 E-mail:duanlx@ncut.edu.cn

(g_L)对胞体簇放电个数的影响^[26]. 刘深泉等人对前包钦格复合体、内嗅皮层的星状细胞和基底神经节中的神经元进行了动力学研究^[27,28]. 陆孟盼等研究了具有电流反馈的两房室锥体神经元,并对其同步簇放电进行动力学分析^[29]. 古华光等运用电生理实验及理论模型,借助分岔分析揭示了外部刺激和负反馈对神经元动力学行为的复杂转迁机制^[30,31]. 近年来, Wang 等研究了胚胎呼吸神经元随持续钠电导和钙激活的非特异性阳离子电导变化而产生的不同簇放电模式^[32]. Lü 等发现混合簇也可以由树突引起的细胞内钙振荡驱动,并研究了几种特殊的树突混合簇放电^[33]. 虽然关于混合簇放电的研究有了一些结果,但在耦合神经元中,混合簇放电的产生机理及树突子系统对放电模式的影响仍值得进一步研究.

本文的结构如下:首先,介绍了耦合 pre-BötC 神经元的数学模型;其次,分析了模型中树突子系统的动力学特性,并运用快慢分析、单参数和双参数分岔分析,探究了钙激活的非特异性阳离子电导(g_{CAN})以及钙动力学参数 V_{SERCA} 对 pre-BötC 中混合簇放电模式的影响,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

本文分析了 Toporikova 和 Butera 于 2011 年建立的耦合 pre-BötC 神经元模型(简称 TB 模型)^[12],模型描述如下:

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

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

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

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

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

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

其中 $i, j \in \{1, 2\}$, 且 $i \neq j$. C_m 为膜电容, V_i 表示膜电位, h_i 和 n_i 是门控变量, s_i 是突触耦合变量, $[Ca]_i$ 表示细胞内钙离子浓度, 其浓度由从 ER 进入胞浆的通量(J_{ERIN})和从胞浆流入 ER 的通量(J_{EROUT})决定, l_i 表示未被灭活的 IP_3 通道的部分. I_{Na} , I_{NaP} , I_K , I_{CAN} , I_L 和 I_{syn-e} 分别表示钠电流、钾电流、持续钠电流、钙激活的非特异性阳离子电流、漏电流以及耦合神经元网络所产生的突触电流. 各离子电流的表达式如下:

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

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

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

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

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

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

方程(1)–(6)称为全系统, 方程(1)–(3)称为胞体子系统, 方程(5)–(6)为钙动力学表达式, 称为树突子系统^[13], 方程(4)为神经元之间的耦合关系. 在钙动力学中, $f([Ca]_i)$, J_{ERIN} 和 J_{EROUT} 的表达式为:

$$f([Ca]_i) = 1/(1 + (K_{CAN}/([Ca]_i)n_{CAN}))$$

$$J_{ERIN} = \left(L_{IP_3} + P_{IP_3} \left[\frac{[IP_3][Ca]l_i}{([IP_3] + K_i)([Ca]_i + K_a)} \right]^3 \right) \times ([Ca]_{ER} - [Ca]_i)$$

$$J_{EROUT} = V_{SERCA} \frac{[Ca]_i^2}{K_{SERCA}^2 + [Ca]_i^2}$$

模型中其他变量的表达式及参数值见附录.

2 主要结果

在耦合 pre-BötC 神经元模型中, 相同参数集下, 初始条件相同时系统会产生同相簇放电, 当初始条件不同时, 系统会产生反相簇放电^[24,34]. 本文的研究只关注同相簇放电, 此时, 取定 $V_1 = V_2$, $[Ca]_1 = [Ca]_2$, $h_1 = h_2$ 和 $l_1 = l_2$, 故下文中只提及 V_1 , $[Ca]_1$, h_1 , l_1 .

2.1 树突系统中的钙动力学

树突子系统(5)–(6)可视为 TB 模型的激励系统, 其动力学行为对全系统的节律输出有重要的影响. 首先, 我们研究树突子系统(5)–(6)的动力学行为. 树突子系统(5)–(6)相对于参数 V_{SERCA} 的分岔分析如图 1(a)所示, 其中黑色曲线由平衡点组成, 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 $V_{SERCA} = 216.07 \text{ aMol} \cdot \text{s}^{-1}$ 时, 亚临界 Hopf 分岔(subH₁)产生, 同时不稳定极限环(LPC 之间的虚线)产生. 当 $V_{SERCA} = 211.64 \text{ aMol} \cdot \text{s}^{-1}$ 时, 由于极限环的鞍结分岔(LPC)产生, 不稳定极限环转变为稳定极限环(LPC 之后的实线). 平衡点的下支的亚临界 Hopf 分岔点(subH₂)处也产生不稳定的极限环, 如图 1(b)所示. 当 $V_{SERCA} = 402.75 \text{ aMol} \cdot \text{s}^{-1}$ 时, 树突子系统存在一个稳定极限环(SLC)和一个不稳定

极限环(ULC),如图 1(c)所示,钙离子浓度 $[Ca]_i$ 和 l_1 的零等值线(绿色和红色曲线)也叠加在图中. 随着 V_{SERCA} 的增加,不稳定极限环的振幅逐渐增加且距离稳定极限环越来越近,如图 1(d)所示(此时 $V_{SERCA}=402.81\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$). 故当 $V_{SERCA}=402.9\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,稳定极限环和不稳定极限环相遇并经由极限环的鞍结分岔(LPC)消失.

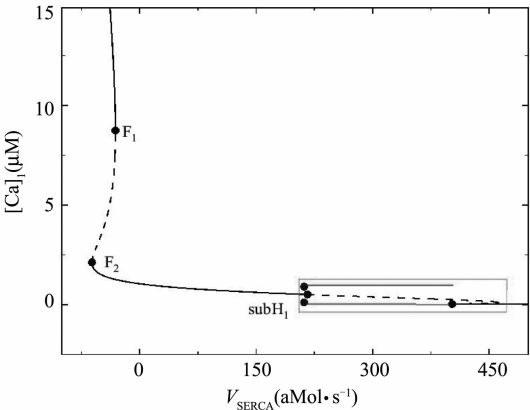
随着 V_{SERCA} 的增加,极限环周期增加而频率减小,即当 $V_{SERCA}=216.07\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,亚临界 Hopf 分岔点(subH₁)处极限环产生,此时极限环周期最小. 随着 V_{SERCA} 的增加,周期逐渐增大. 当 $V_{SERCA}=402.9\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,稳定极限环经由极限环的鞍结分岔(LPC)消失,周期趋近于无穷大,如图 1(e)所示. 随着 V_{SERCA} 的增加,频率逐渐减小,如图 1(f)所示.

由以上的动力学分析知,当 $211.64\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}<V_{SERCA}<402.9\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,树突子系统处于活动状

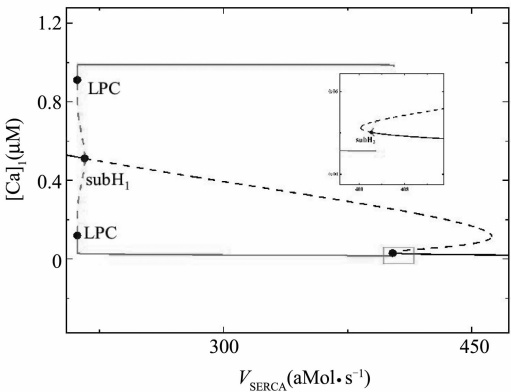
态;当 $V_{SERCA}<211.64\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 或 $402.9\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}<V_{SERCA}$ 时,树突子系统处于静息状态.

2.2 g_{CAN} 对 pre-BötC 中簇放电模式的影响

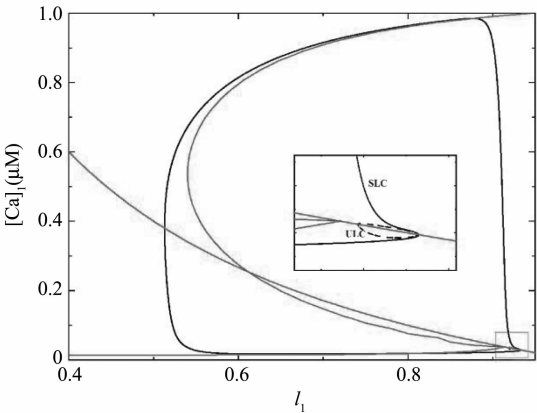
当 $211.64 < V_{SERCA} < 402.9\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 时,树突子系统存在稳定极限环. 所以在本节中,设定 $V_{SERCA}=400\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$,此时树突子系统存在稳定的周期轨道,随着 g_{CAN} 的增加,全系统(1)–(6)表现出复杂的动力学行为,如图 2(a)所示. 膜电位 V_1 和钙离子浓度 $[Ca]_i$ 随时间 t 的变化曲线分别由实线和虚线表示. 钙的周期性波动发生在每一个膜电位的放电周期内. 钙离子浓度 $[Ca]_i$ 与膜电位 V_1 都呈现周期性的变化,且膜电位 V_1 随时间的变化是由不同类型的簇交替产生,即混合簇放电模式. 随着钙激活的非特异性阳离子电导(g_{CAN})的增加,混合簇放电的形态逐渐发生变化.



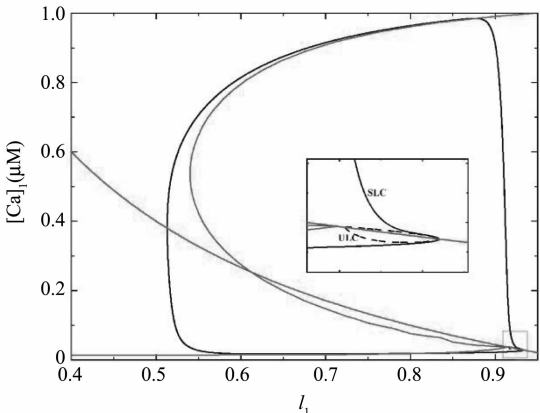
(a) 树突子系统以 V_{SERCA} 为参数的分岔图
(a) The bifurcation of the dendritic subsystem with parameter V_{SERCA}



(b) 图 (a) 方框内的部分放大
(b) Enlargement of the inside the Square box in (a)



(c) $V_{SERCA}=402.75\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 的相平面分析
(c) Phase-plane analysis at $V_{SERCA}=402.75\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$



(d) $V_{SERCA}=402.81\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$ 的相平面分析
(d) Phase-plane analysis at $V_{SERCA}=402.81\text{aMol}\cdot\text{s}^{-1}$

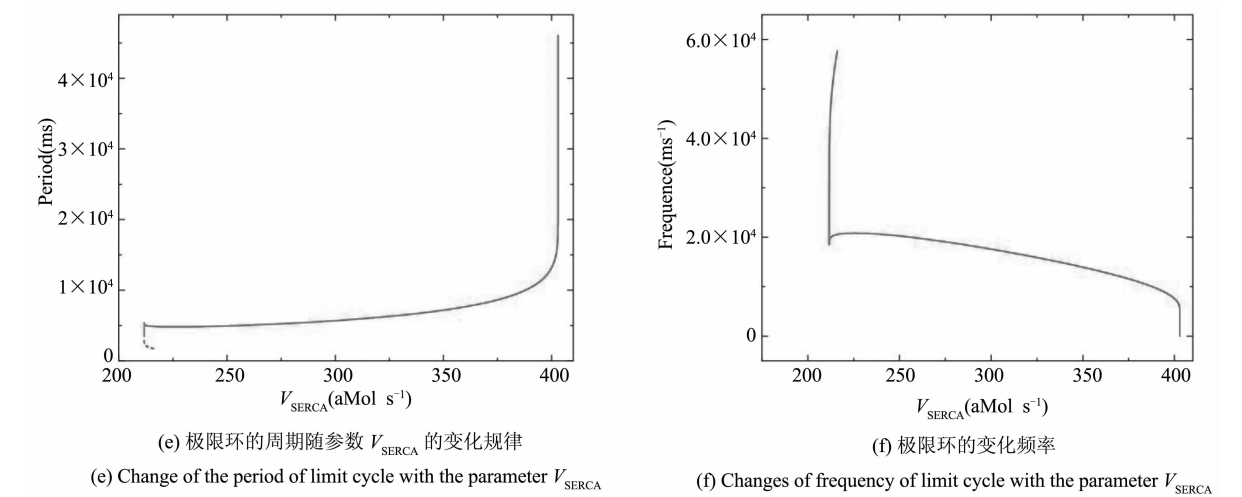


图 1 参数 V_{SERCA} 变化时树突子系统的动力学分析
Fig. 1 Dynamics of the dendritic subsystem with V_{SERCA}

参数 g_{CAN} 变化时对应膜电位的 ISI(峰峰间期)分岔序列如图 2(b),图 2(c)所示. 我们只研究 $0ns < g_{CAN} \leq 35ns$ 的情况. 当 $25.7ns < g_{CAN} \leq$

35ns 时,神经元的放电模式为峰放电,两个连续峰之间的时间间隔随着 g_{CAN} 的变化,几乎不再改变.

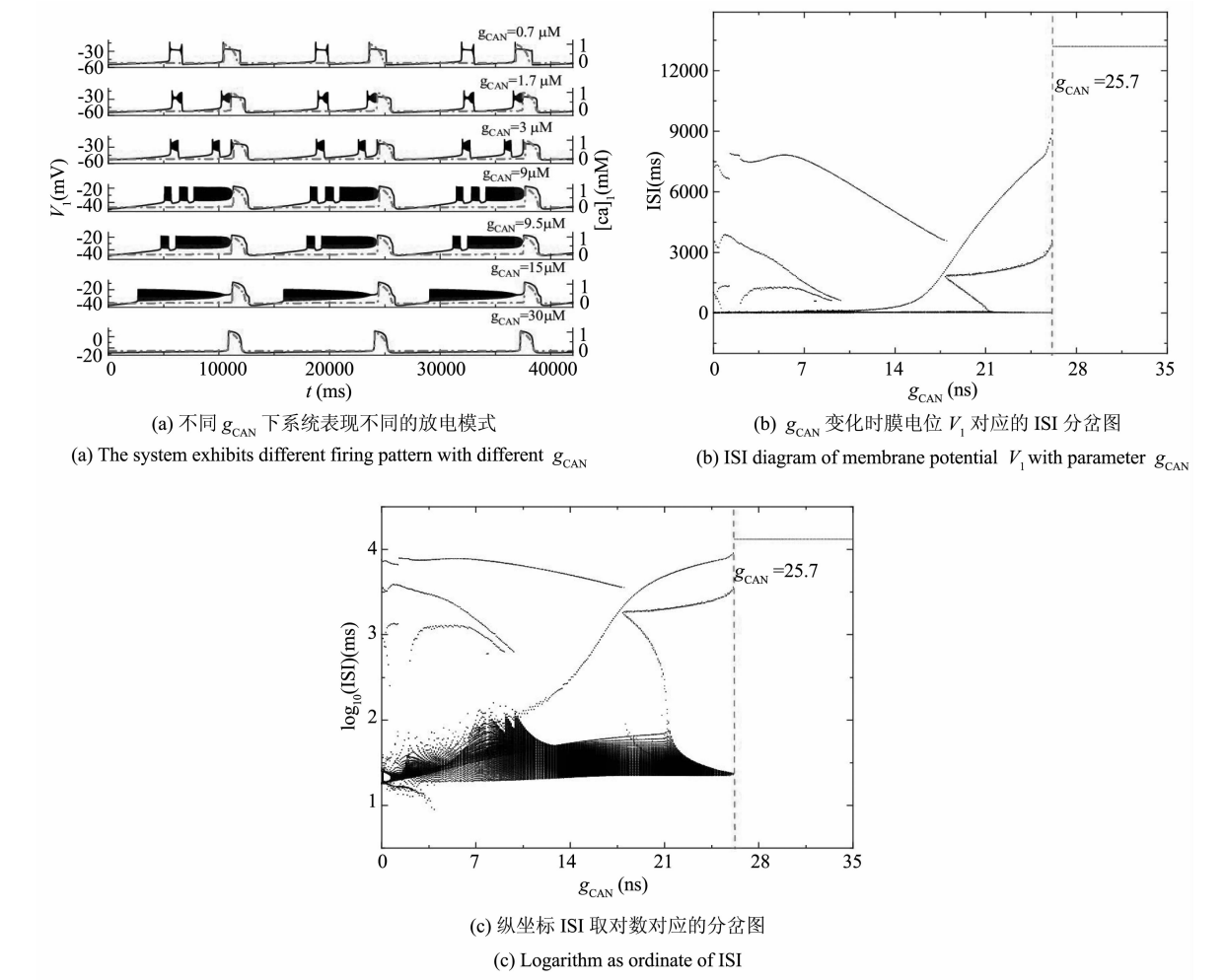


图 2 不同 g_{CAN} 下系统表现的放电模式和 ISI 分岔
Fig. 2 Firing patterns and ISI bifurcation of the system with different g_{CAN}

在系统(1)–系统(6)中, V_1, n_1 和 s_1 为快变量, $[Ca]_1$ 和 h_1 为慢变量, l_1 为超慢变量. 由于胞体子系统直接受 $[Ca]_1$ 的影响, 而不受 l_1 的影响, 所以在接下来的分析中, 只考虑两个慢变量 $[Ca]_1, h_1$. 膜电位 V_1 为周期性簇放电时, 变量 $[Ca]_1$ 有相应的周期性波动, 如图 3(a) 所示. 当 $g_{CAN} = 0.7\text{ns}$ 时, $[Ca]_1$ 和 h_1 的时间序列如图 3(b) 所示. 钙离子浓度呈周期性波动变化, 它包括两个阶段: 静息阶段和尖峰放电阶段. 在静息阶段, 钙离子浓度的值几乎是一个常数. 此时, 钙离子浓度可以被看作一个常数, 取其静息阶段的平均值 ($[Ca]_1 = 0.023925$), 将 h_1 作为慢变量. 在尖峰放电阶段, 钙离子浓度的值变化较大, 而 h_1 的变化相对较小, 故在此阶段, h_1 可看作一个常数, $[Ca]_1$ 为慢变量. 引入辅助变量 $g_{CANTot_1} = g_{CAN} f([Ca]_1)$, 其中 $f([Ca]_1)$ 是 $[Ca]_1$ 的一个单调递增的下凹函数. g_{CANTot_1} 保持了与 $[Ca]_1$ 相同的动态特性(除振幅外), 如图 3(b) 所示. 因此, 在快慢分析中, 当 $[Ca]_1$ 为慢变量时, 可以直接使用 g_{CANTot_1} 代替 $[Ca]_1$ 作为分岔参数.

当 $g_{CAN} = 0.7\text{ns}$ 时, 膜电位 V_1 随时间 t 的变化如图 4(a) 所示(实线), 系统呈现混合簇放电模式. 在胞体簇放电阶段, $[Ca]_1$ 和 l_1 为常数, 取 $[Ca]_1 = 0.023925$. 快子系统(1)–(3)对慢变量 h_1 的分岔如图 4(b) 所示, 其中黑色曲线由平衡点组成, 曲线的下支由稳定结点(实线)组成, 上分支由不稳定焦点(虚线)和稳定焦点(实线)组成, 不稳定焦点经超临界 Hopf 分岔(supH)变为稳定焦点, 且在 Hopf 分岔处产生稳定的极限环(实线). 曲线的中支由鞍点(虚线)组成. 点 F_1 和 F_2 为平衡点的鞍结分岔. 胞体簇放电在 (h_1, V_1) 平面上的投影也叠加在快子系统相应的分岔图上. 系统轨线的下状态即静息态经由平衡点的鞍结分岔 F_1 跃迁到曲线上支, 由于稳定焦点的吸引, 轨线围绕稳定焦点作振幅逐渐减小的振荡. 当轨线经过超临界 Hopf 分岔(supH)时, 由于不稳定焦点的排斥和稳定极限环的吸引作用, 轨线的振幅逐渐增大并最终经由同宿轨分岔(HC)跃迁至下支的稳定结点. 静息态经由 supH 转变为放电态, 而放电态又经同宿轨分岔(HC)转变为静息态, 从而形成一个经由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电.

在第二阶段的放电部分, 将 h_1 看作常数(取平均值), 取 $h_1 = 0.339356$, 快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 的分岔如图 4(c) 所示, 该部分对应的第二个簇放电的轨迹也叠加在分岔图中. 随着 g_{CANTot_1} 的增加, 轨线从下状态跃迁至上状态, 由于稳定极限环的吸引, 振幅逐渐减小, 并通过超临界 Hopf 分岔(supH). 又由于稳定焦点的吸引, 轨线振幅进一步减小. 当 g_{CANTot_1} 增至最大值时又迅速减小. 最终轨线经过同宿轨分岔回到静息状态.

快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 和 h_1 的双参数分岔如图 4(d) 所示, 全系统的相图也叠加在分岔图上. 其中, 双参数分岔曲线包括鞍结分岔 f , 超临界 Hopf 分岔 suph 和同宿轨分岔 homo. 当 h_1 的值较小时即图 4(d) 三角形(▲)处, g_{CANTot_1} 的变化很小 ($[Ca]_1$ 也是如此). 轨线在鞍结分岔曲线(f)和同宿轨分岔曲线(homo)之间跃迁一次, 对应于混合簇放电中的胞体簇放电的个数. 之后 g_{CANTot_1} 突然向右增加, 系统由胞体簇放电转迁为树突簇放电, 最终经由同宿轨分岔(homo)回到静息态, 从而完成一个混合簇放电周期.

当 $g_{CAN} = 1.7\text{ns}$ 时, 膜电位 V_1 随时间 t 的变化如图 5(a) 所示, 系统呈现混合簇放电, 按照钙离子浓度 $[Ca]_1$ 的变化情况将整个周期分为两个阶段. 快子系统(1)–(3)对慢变量 h_1 的单参数分岔如图 5(b), 5(c) 所示. 在簇①中, 取 $[Ca]_1 = 0.023712$, 神经元的放电模式与 $g_{CAN} = 0.7\text{ns}$ 中胞体簇部分的放电模式相同, 为“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电; 在簇②中, 由于钙离子浓度处于平稳阶段, 仍以 h_1 做慢变量, 取 $[Ca]_1 = 0.032029$, 快子系统(1)–(3)对慢变量 h_1 的分岔如图 5(c) 所示, 系统轨线的下状态即静息态经由平衡点的鞍结分岔 F_1 跃迁到上状态, 受稳定焦点的吸引, 轨线振幅逐渐减小. 轨线经过超临界 Hopf 分岔(supH)后, 受极限环的吸引振幅逐渐增大. 由于钙离子浓度的突然增加, 轨线没有回到静息态, 而是直接进入树突簇放电阶段, 在此阶段, 慢变量为 g_{CANTot_1} , 取 $h_1 = 0.224166$, 快子系统对慢变量 g_{CANTot_1} 的分岔如图 5(d) 所示, 轨迹经过超临界 Hopf 分岔(supH), 向右移动. 由于稳定焦点的吸引振幅逐渐减小, 最终经由 HC 分岔, 系统回到静息态.

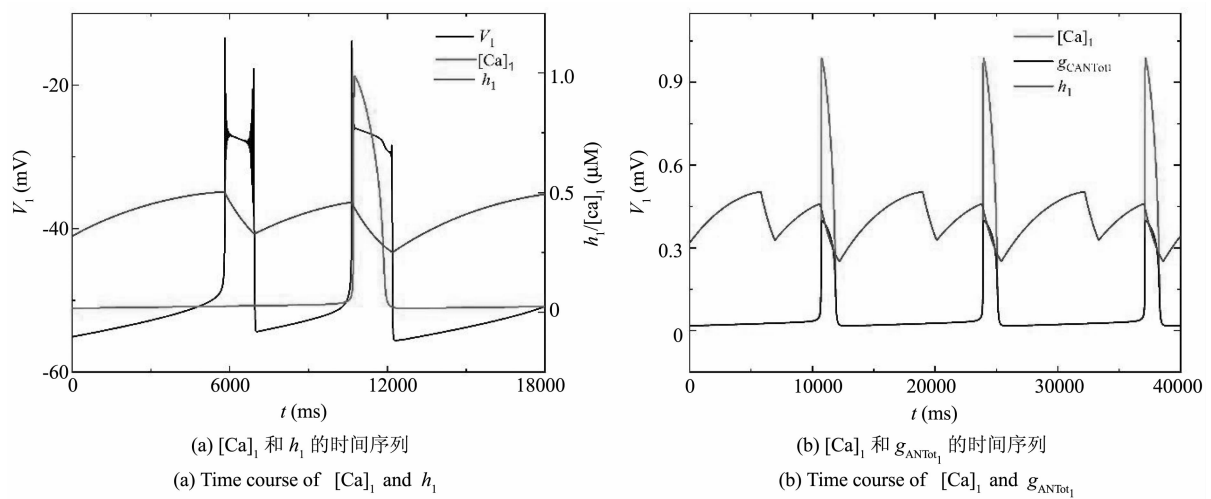


图 3 $g_{CAN}=0.7 ns$ 时,不同参数对应的时间序列
Fig. 3 Time series of different parameter at $g_{CAN}=0.7 ns$

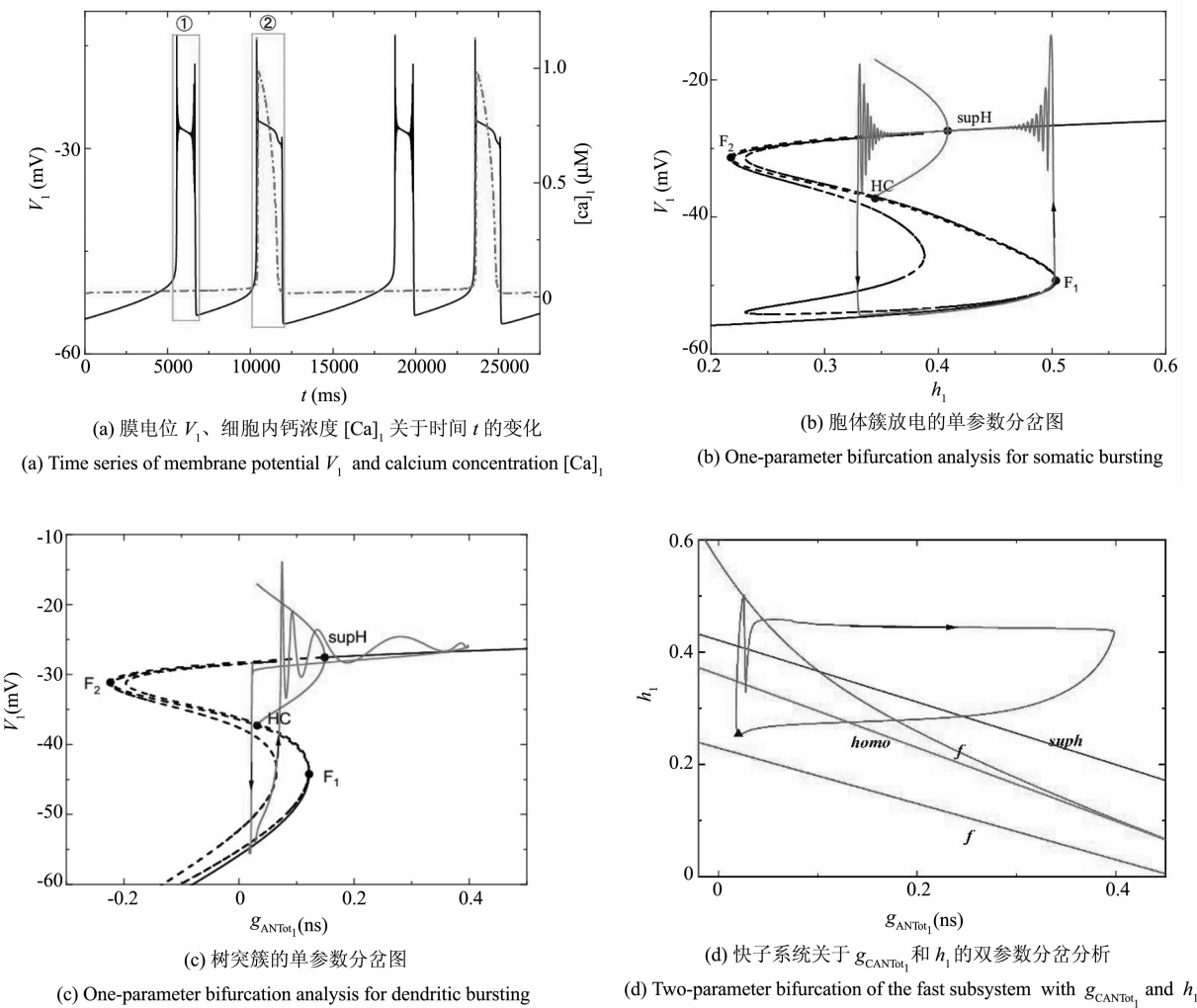


图 4 $g_{CAN}=0.7 ns$ 的动力学分析
Fig. 4 The dynamic analysis of $g_{CAN}=0.7 ns$

快子系统(1)–(3)对慢变量 $g_{CANtot1}$ 和 h_1 的双参数分岔如图 5(e)所示,全系统的相图也叠加在图 5(f)上. 当 $g_{CAN}=1.7 ns$ 时,混合簇放电的动力学机制与 $g_{CAN}=0.7 ns$ 时的情形相似,此处不再详述.

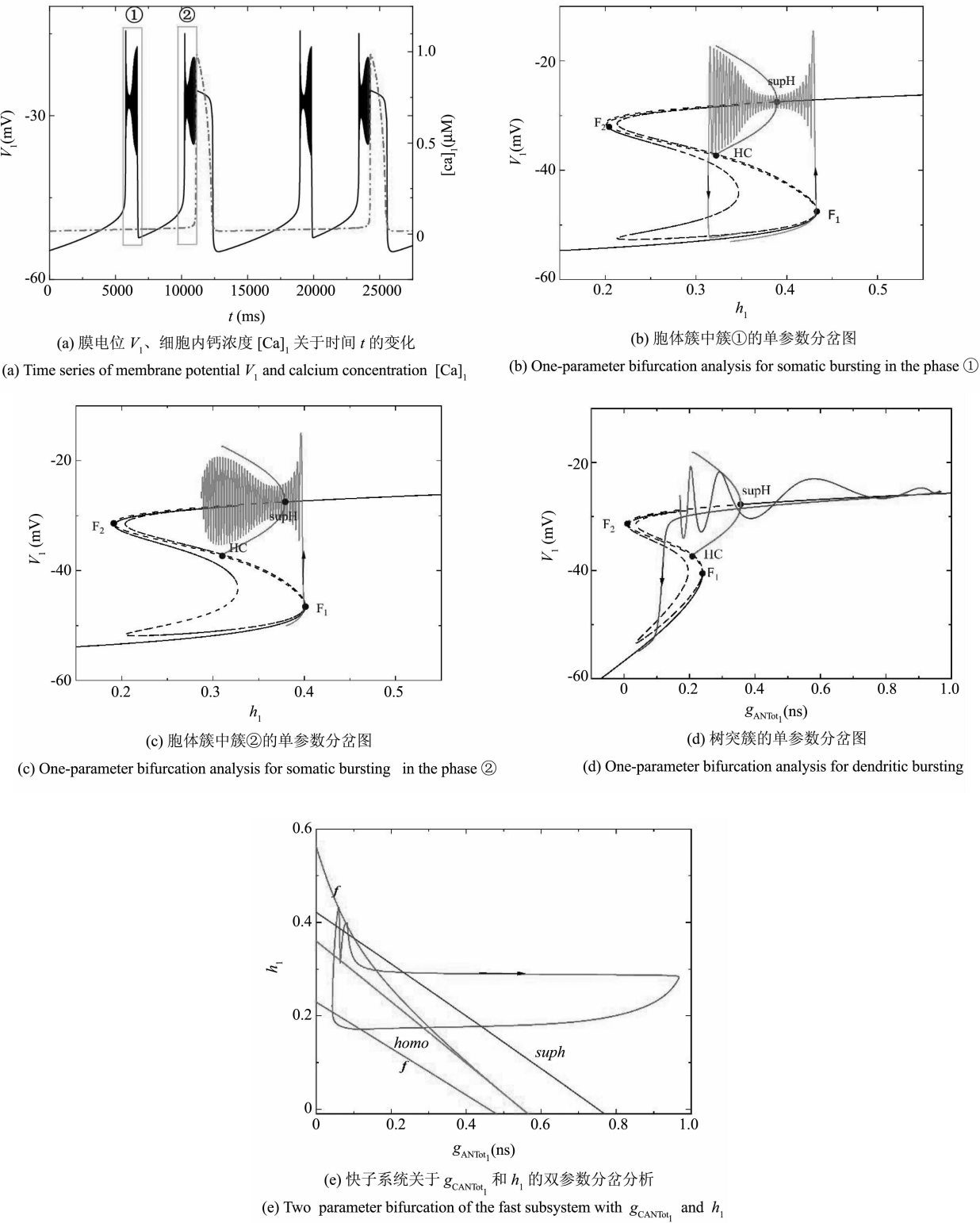


图 5 $g_{CAN}=1.7\text{ns}$ 的动力学分析.
Fig. 5 The dynamic analysis of $g_{CAN}=1.7\text{ns}$

当 $g_{CAN}=3\text{ns}$ 时,膜电位 V_1 随时间 t 的变化如图 6(a)所示,系统呈现混合簇放电. 在胞体簇放电阶段,把 h_1 看慢变量, $[Ca]_1$ 取平均值,快子系统(1)–(3)对慢变量 h_1 的分岔如图 6(b),6(c)所示,其中 7(b)对应的时间序列为阶段①,取 $[Ca]_1 = 0.023565$,系统轨线下支的静息态经由平衡点的鞍结分岔 F_1 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(HC)转迁为静息态. 因此,放电模式为“fold/homoclinic”型簇放电. 图 6(c)对应阶段②的放电模式,取 $[Ca]_1 =$

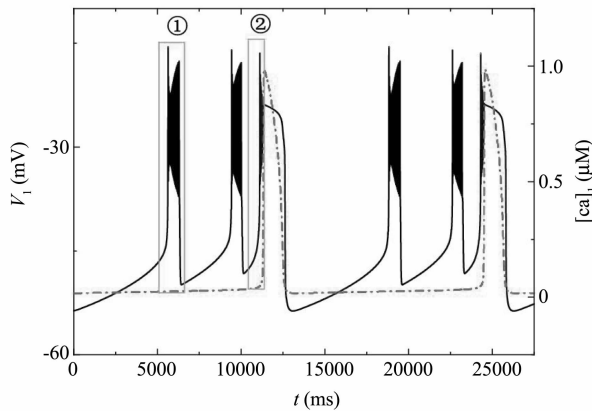
$= 0.041379$, 系统轨线从静息态经由平衡点的鞍结分岔 F_1 跃迁到上状态, 受极限环吸引发生振荡, 由于钙离子浓度增大, 轨线没有回到静息态, 而是直接进入树突簇放电部分, 如图 6(d) 所示, 在此部分取 $h_1 = 0.196341$, g_{CANTot_1} 为慢变量, 此部分的动力学机制与 $g_{\text{CAN}} = 1.7\text{ns}$ 时的情形相似, 此处不再详述。

快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 和 h_1 的双参数分岔如图 6(e) 所示。在 g_{CANTot_1} 突增之前, 轨线在鞍结分岔曲线(f)和同宿轨分岔曲线($homo$)之间跃迁两次, 意味着混合簇放电中有两个胞体簇。之后 g_{CANTot_1} 突然向右增加, 系统由胞体簇放电电转为树突簇放电, 然后经过超临界 Hopf 分岔($supf$), 鞍结分岔(f)和同宿轨分岔($homo$)曲

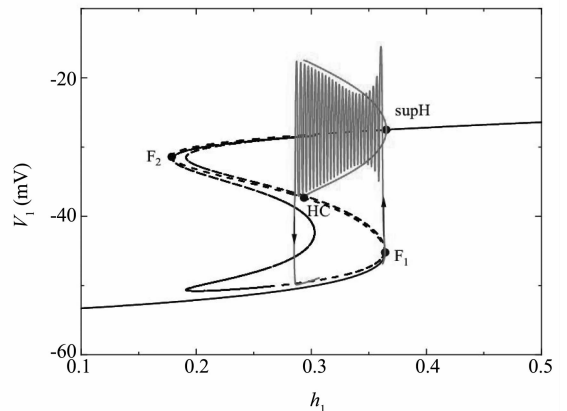
线并回到静息态, 从而完成一次混合簇放电。

当 $g_{\text{CAN}} = 9\text{ns}$ 时, 膜电位 V_1 随时间 t 的变化如图 7(a) 所示, 树突部分出现尖峰放电, 考虑树突部分的单参数分岔, 如图 7(b) 所示, 取 $h_1 = 0.054535$, g_{CANTot_1} 为慢变量, 放电模式在胞体簇部分没有回到静息态而是直接进入树突部分, 轨迹向右运动, 经过超临界 Hopf 分岔($supH$), 由于稳定焦点的吸引, 最终回到静息态。

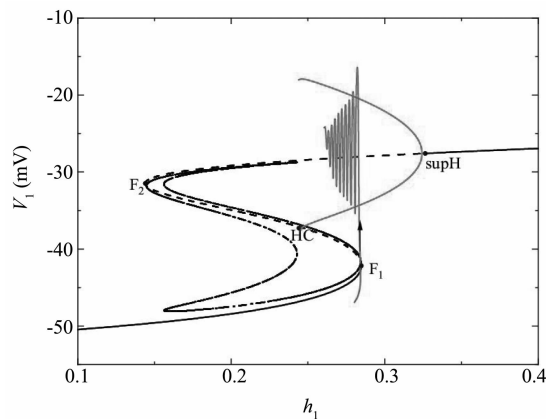
快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 和 h_1 的双参数分岔如图 7(c) 所示。随着 g_{CANTot_1} 的增加, 系统轨迹在鞍结分岔曲线(f)和同宿轨分岔曲线($homo$)之间跃迁三次, 第三次跃迁被 g_{CANTot_1} 的突然增加中断, 这对应于混合簇放电中的前两个胞体簇和最后一个树突簇(如图 7(a))。



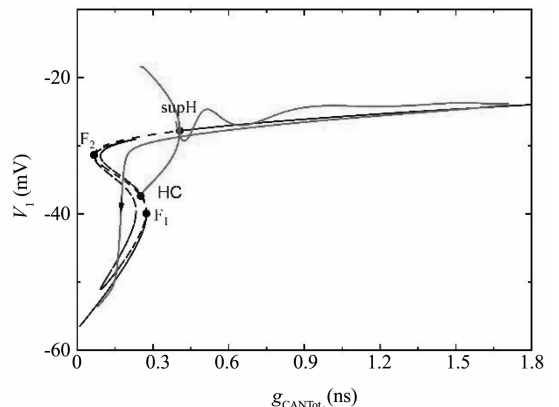
(a) 膜电位 V_1 、细胞内钙浓度 $[Ca]_1$ 关于时间 t 的变化
(a) Time series of membrane potential V_1 and calcium concentration $[Ca]_1$



(b) 胞体簇中簇①的单参数分岔图
(b) One-parameter bifurcation analysis for somatic bursting in the phase ①



(c) 胞体簇中簇②的单参数分岔图
(c) One-parameter bifurcation analysis for somatic bursting in the phase ②



(d) 树突簇的单参数分岔图
(d) One-parameter bifurcation analysis for dendritic bursting

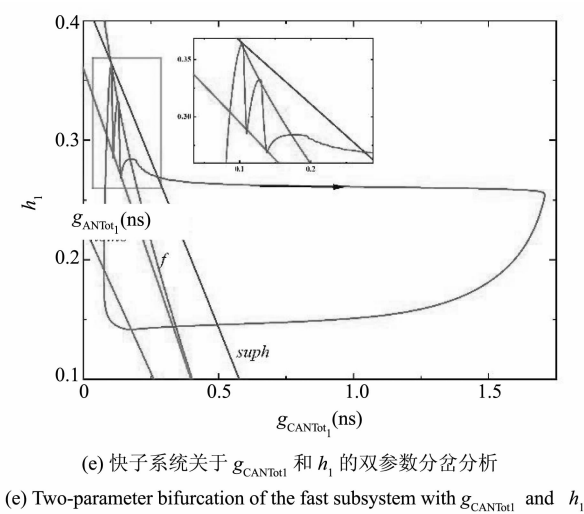


图6 $g_{CAN} = 3\text{ns}$ 的动力学分析
Fig. 6 The dynamic analysis of $g_{CAN} = 3\text{ns}$

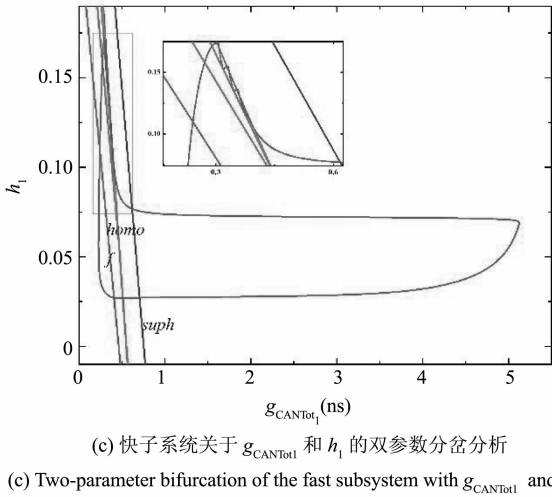
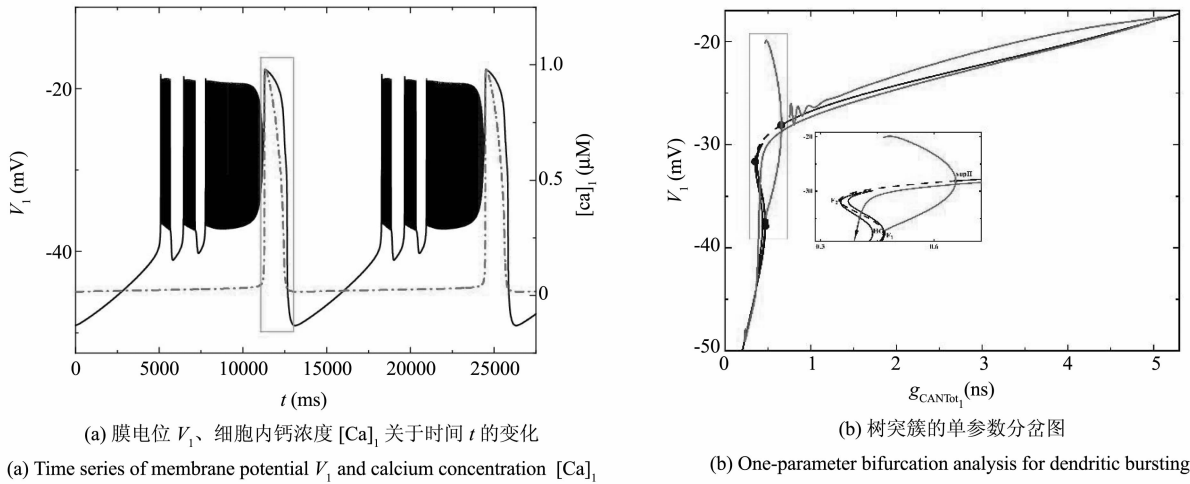


图7 $g_{CAN} = 9\text{ns}$ 的动力学分析
Fig. 7 The dynamic analysis of $g_{CAN} = 9\text{ns}$

当 $g_{CAN} = 15\text{ns}$ 时,膜电位 V_1 随时间 t 的变化 变量,取 $h_1 = 0.041314$,快子系统(1)–(3)对慢变
如图 8(a)所示,膜电位的振幅减小,以 $g_{CAN_{Tot1}}$ 为慢 量 $g_{CAN_{Tot1}}$ 的分岔如图 8(b)所示,系统轨线在

(g_{CANTot_1}, V_1) 平面上的投影也叠加在图中. 系统轨线经由超临界 Hopf 分岔(supH), 在稳定极限环的吸引下由静息态转迁至振荡态, 由于稳定焦点的吸引, 振幅减小, 最终经由 HC 分岔, 轨线回到下支的静息态.

快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 和 h_1 的双参数分岔如图 8(c)所示. 轨线在分岔曲线 f 和 $homo$ 之间没有来回跃迁, 而是直接进入树突部分, 系统没有完整的胞体簇放电.

当 $g_{\text{CAN}} = 30\text{ns}$ 时, 全系统的膜电位 V_1 随时间 t 的变化如图 9(a)所示, 轨线在平衡点曲线的上分

支作周期运动, 即神经元的放电模式变为峰放电. 以 g_{CANTot_1} 为慢变量, $h_1 = 0.010956$, 快子系统(1)–(3)与慢变量 g_{CANTot_1} 的分岔分析如图 9(b)所示, 伴随 $[\text{Ca}]_i$ 的振荡, 膜电位存在一个小的振荡, 即峰放电(图 9(a)).

快子系统(1)–(3)对慢变量 g_{CANTot_1} 和 h_1 的双参数分岔如图 9(c)所示. 轨线不再通过鞍结分岔曲线 f 、超临界 Hopf 分岔曲线 $suph$ 和同宿轨分岔曲线 $homo$, 故此时系统没有胞体簇放电, 仅有树突峰放电.

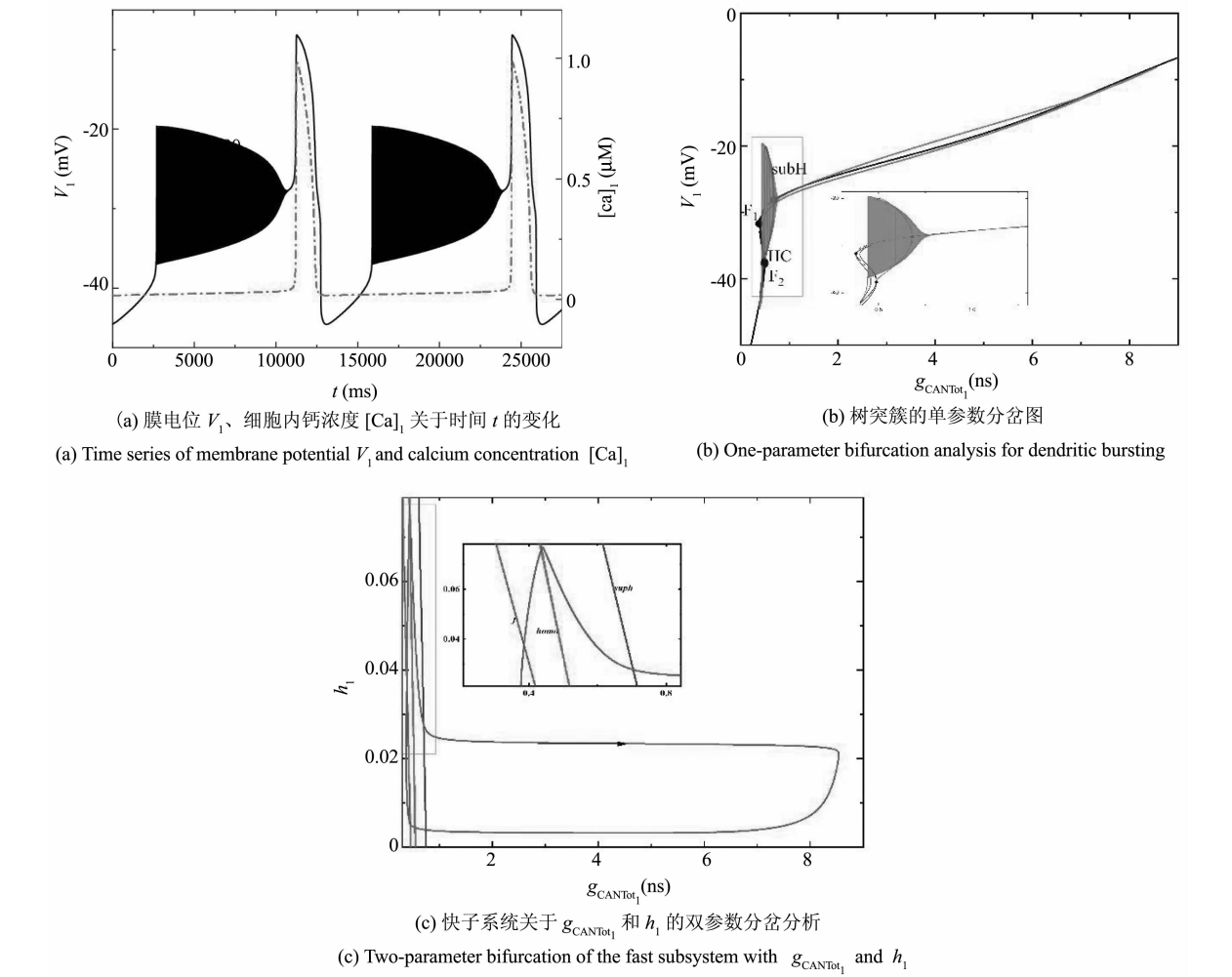


图 8 $g_{\text{CAN}} = 15\text{ns}$ 的动力学分析
Fig. 8 The dynamic analysis of $g_{\text{CAN}} = 15\text{ns}$

2.3 V_{SERCA} 对 pre-BötC 簇放电模式的影响

本节我们研究当 $g_{\text{CAN}} = 3\text{ns}$ 时, 参数 V_{SERCA} 对神经元放电模式的影响. 当 V_{SERCA} 增加时, 系统的放电模式如图 10(a)所示. 随着 V_{SERCA} 的增加, 全系统(1)–(6)的放电模式从静息状态过渡到混合簇放电状态.

全系统(1)–(6)关于参数 V_{SERCA} 的 ISI 分岔序列如图 11(b)所示, 其中虚线分别对应 $V_{\text{SERCA}} = 211.64\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$ 和 $V_{\text{SERCA}} = 402.9\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$, 分别表示神经元由静息到放电以及由放电到静息的两个临界值. 当 $V_{\text{SERCA}} \in (211.64, 402.9)$ 时, 随着 V_{SERCA} 的增加, 其峰峰间期逐渐增加, 且神经元的

放电模式也在变化. 当 V_{SERCA} 增加到 $370\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$, 神经元有一个胞体簇, 当 V_{SERCA} 进一步增加到 $398\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$, 胞体簇的个数变为两个. 当 V_{SERCA}

$< 211.64\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$ 和 $V_{\text{SERCA}} > 402.9\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$, 神经元处于静息态, 钙离子浓度以及膜电位不再变化.

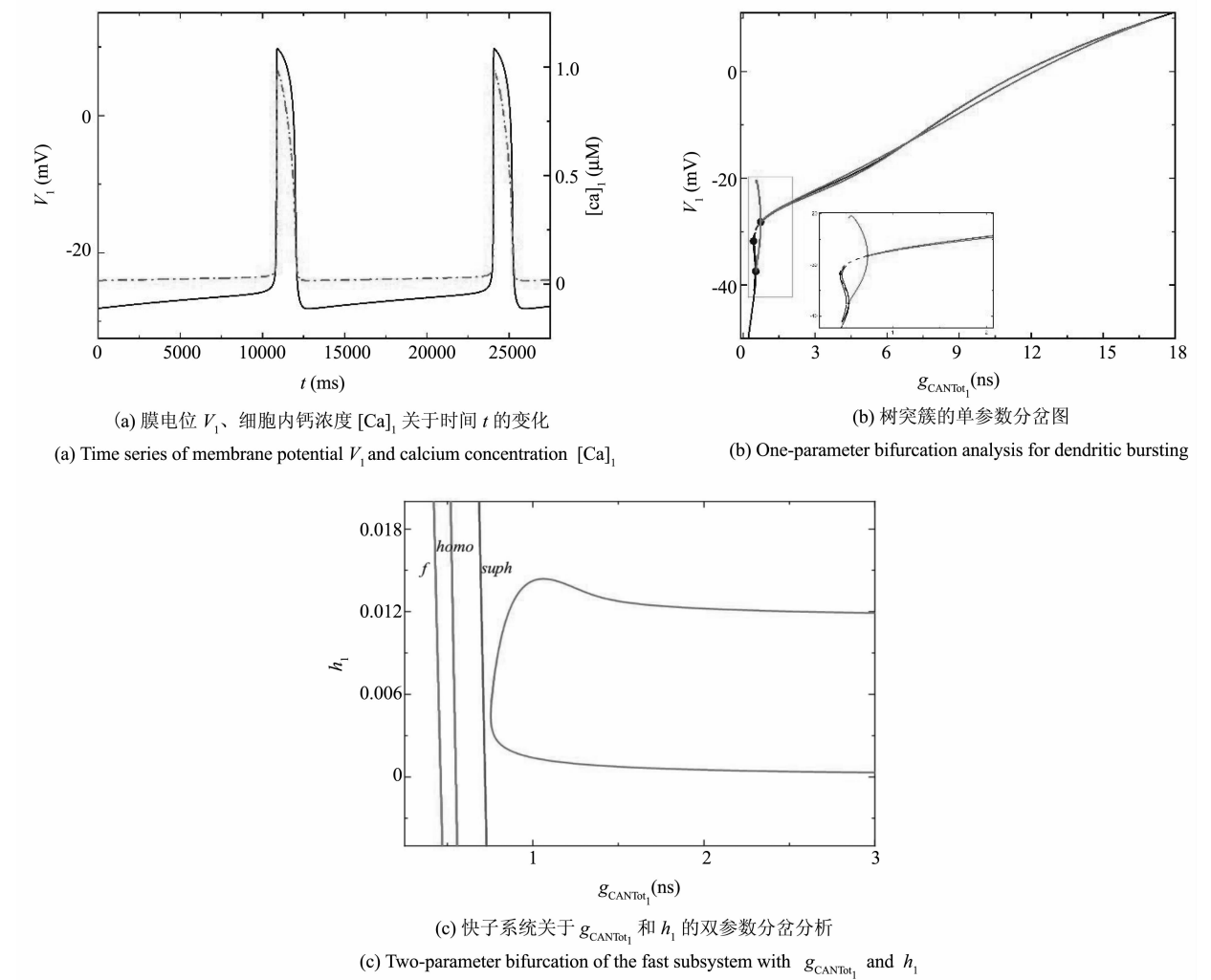


图9 $g_{\text{CAN}} = 30\text{ns}$ 的动力学分析

Fig. 9 The dynamic analysis of $g_{\text{CAN}} = 30\text{ns}$

3 结论

对 pre-BötC 神经元的混合簇放电模式已有大量研究, 大多数研究认为这种混合簇放电依赖于持续钠电流(I_{NaP})和钙激活的非特异性阳离子电流(I_{CAN})的共同作用. 本文仅考虑 I_{CAN} 对 pre-BötC 神经元放电模式的影响. 电流 I_{CAN} 受到 g_{CAN} 和细胞内钙离子的影响, 实验发现 SERCA 泵可以转运 Ca^{2+} 和调节细胞内钙稳态^[35], 进而影响 $[\text{Ca}]_i$ 和 I_{CAN} . 所以本文主要考虑 g_{CAN} 和 V_{SERCA} 对 pre-BötC 神经元放电模式的影响.

为了探究电流 I_{CAN} 对模型中混合簇放电模式的影响, 本文首先对树突子系统的钙动力学进行单

参数分岔分析, 给出了参数 V_{SERCA} 对钙离子浓度 $[\text{Ca}]_i$ 的影响. 当 $V_{\text{SERCA}} \in (211.64, 402.9)$ 时, $[\text{Ca}]_i$ 发生周期性波动, 全系统表现出复杂的动力学行为. 本文选取 $V_{\text{SERCA}} = 400\text{aMol} \cdot \text{s}^{-1}$, 研究 g_{CAN} 对耦合 pre-BötC 神经元放电模式的影响, 并从动力学角度揭示了不同类型混合簇放电的产生机理. 结果表明, 当 g_{CAN} 增加时, 混合簇中胞体簇放电的数量会发生变化, 同时胞体簇放电类型由“fold/homoclinic”滞后环的“Hopf/homoclinic”型簇放电迁为“fold/homoclinic”型簇放电, 最终胞体簇消失, 系统呈树突峰放电模式. 此外, 本文还探究了 V_{SERCA} 增加时, 神经元的放电活动由静息态到混合簇放电模式的迁.

本文的研究表明,pre-BötC 兴奋性神经元的放电模式受到 V_{SERCA} 的间接影响. 混合簇放电的产生不仅在很大程度上取决于 I_{NaP} 和 I_{CAN} 的共同作用,也受 SERCA 泵(V_{SERCA})和钙激活的非特异性阳离子电导(g_{CAN})的影响. 本文的结果对理解耦合 pre-BötC 神经元的动力学研究具有重要意义,

有助于了解耦合神经元呼吸节律的产生机制,为进一步研究 pre-BötC 神经网络的呼吸节律的产生机制提供一些帮助. 此外,本文的研究方法也可以进一步推广到 pre-BötC 神经元和其他神经元的各种不规则簇放电的动力学研究中.

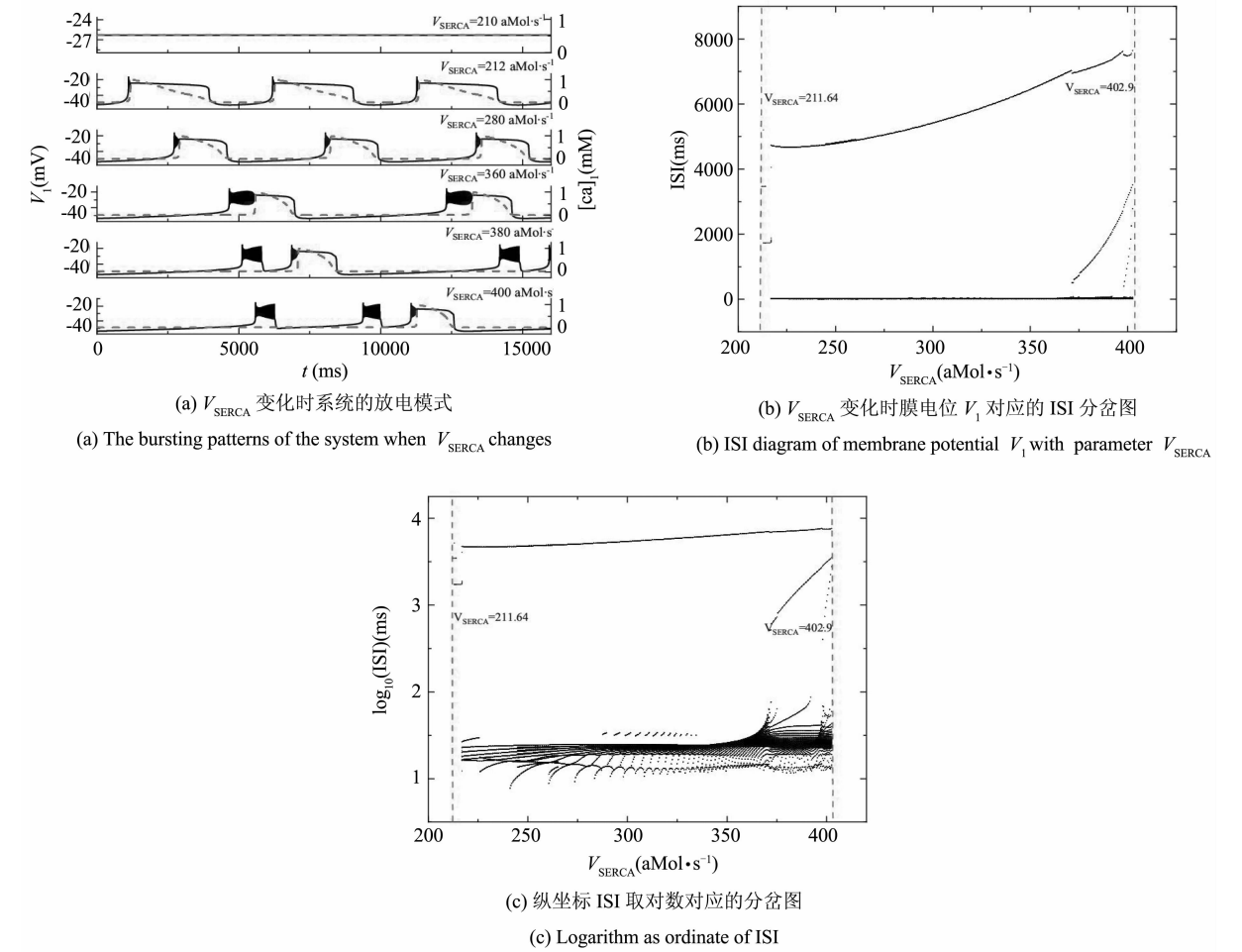


图 10 不同 V_{SERCA} 下系统表现的放电模式和 ISI 分岔
Fig. 10 Firing patterns and ISI bifurcation of the neuron model with V_{SERCA}

参 考 文 献

1

Smith J C, Ellenberger H H, Ballanyi K, et al. Pre-Botzinger complex; a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, 1991, 254(5032):726~729

2

Sun Q J, Goodchild A K, Chalmers J P, et al. The pre-Bötzing complex and phase-spanning neurons in the adult rat. *Brain Research*, 1998, 809(2): 204~213

3

Schwarzacher S W, Smith J C, Richter D W. Pre-Botzinger complex in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 1995, 73(4): 1452~1461

4

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

5

Butera R J, Rinzel J, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Botzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82(1): 382~397

6

Butera R J, John R, Smith J C. Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzing complex. II. Populations Of coupled pacemaker neurons. *Journal of Neurophysiology*, 1999, 82(1):398~415

7

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
- 8 Pace R W, Mackay D D, Feldman J L, et al. Inspiratory bursts in the preBötzing complex depend on a calcium-activated non-specific cation current linked to glutamate receptors in neonatal mice. *The Journal of Physiology*, 2007, 582(1):113~125
- 9 Pace R W, Mackay D D, Feldman J L, et al. Role of persistent sodium current in mouse preBötzing complex neurons and respiratory rhythm generation. *The Journal of Physiology*, 2007, 580(2):485~496
- 10 Del Negro C A, Morgado-Valle C, Hayes J A, et al. Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. *The Journal of Neurosci*, 2005, 25(2):446~453
- 11 Rubin J E, Hayes J A, Mendenhall J L, et al. Calcium-activated nonspecific cation current and synaptic depression promote network-dependent burst oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(8): 2939~2944
- 12 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
- 13 Park C, Rubin J E. Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-Bötzing complex neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 2013, 34(2): 345~366
- 14 Desroches M, Kaper T J, Krupa M. Mixed-Mode Bursting Oscillations: Dynamics created by a slow passage through spike-adding canard explosion in a square-wave burster. *Chaos*, 2013, 23(4):37~119
- 15 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): 1~39
- 16 Liu X L, Liu S Q. Codimension-two bifurcation analysis in two-dimensional Hindmarsh-Rose model. *Nonlinear Dynamics*, 2012, 67(1): 847~857
- 17 Huang C L, Sun W, Zheng Z G, et al. Hopf bifurcation control of the M-L neuron model with type I. *Nonlinear Dynamics*, 2017, 87(2): 755~766
- 18 Wechselberger M, Weckesser W. Bifurcations of mixed-mode oscillations in a stellate cell model. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 2009, 238(16): 1598~1614
- 19 Desroches M, Guckenheimer J, Krauskopf B, et al. Mixed-mode oscillations with multiple time scales. *SIAM Review*, 2012, 54(2): 211~288
- 20 Zhan F B, Liu S Q, Zhang X H, et al. Mixed-mode oscillations and bifurcation analysis in a pituitary model. *Nonlinear Dynamics*, 2018, 94(2): 807~826
- 21 Izhikevich E M. Neural excitability, spiking and bursting. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2000, 10(06): 1171~1266
- 22 Dunmyre J R, Negro C A D, 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
- 23 Wang Z J, Duan L X, Cao Q Y. Multi-stability involved mixed bursting within the coupled pre-Bötzing complex neurons. *Chinese Physics B*, 2018, 27(7): 070502
- 24 马芬, 段利霞, 梁桐桐, 等. 耦合 pre-Bötzing 复合体神经元中混合簇放电的多时间尺度动力学分析. *动力学与控制学报*, 2020, 18(2): 82~90 (Ma F, Duan L X, Liang T T, et al. Multiple time scale dynamics analysis of mixed bursting within the coupled pre-Bötzing complex neurons. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(2): 82~90 (in Chinese))
- 25 梁桐桐, 段利霞, 赵雅琪, 等. 前包钦格复合体中钙动力学对放电模式的影响. *动力学与控制学报*, 2020, 8(1):69~75 (Liang T T, Duan L X, Zhao Y Q, et al. Effects of calcium dynamics on firing activities in the pre-Bötzing complex neurons. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 8(1):69~75 (in Chinese))
- 26 Lü Z, Chen L, Duan L. Bifurcation analysis of mixed bursting in the pre-Bötzing complex. *Applied Mathematical Modelling*, 2019, 67: 234~251
- 27 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 Q, Liu X L. Research development on dynamics of mixed mode oscillations in neuronal models. *Journal of Dynamics and Control*, 2016, 14(6):481~491 (in Chinese))
- 28 宋健, 刘深泉, 臧杰. 基于基底神经节机理的行为决策模型. *动力学与控制学报*, 2020, 18(6): 1~31 (Song J, Liu S Q, Zang J. Behavior decision-making model based on basal ganglia mechanism. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(6): 1~31 (in Chinese))
- 29 孟盼, 陆启韶, 赵勇, 等. 两房室神经元模型的同步簇放电的动力学分析. *动力学与控制学报*, 2016, 14(6): 566~570 (Meng P, Lu Q S, Zhao Y, et al. Experimental research on dynamics of telescopic wing. *Journal of Dynamics and Control*, 2016, 14(6): 566~570 (in Chinese))
- 30 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 (in Chinese))

- 31 蓝昱群, 关利南, 古华光. 负反馈诱发神经电振荡的反常现象的复杂动力学. 力学学报, 2019, 51(4): 1122~1133 (Lan Y Q, Guan L N, Gu H G. The complex dynamics of abnormal phenomenon of neural electronic oscillations induced by negative feedback. *Chinese Journal of Theoretical and Applied Mechanics*, 2019, 51(4): 1122~1133(in Chinese))
- 32 Wang Y Y, Rubin J E. Complex bursting dynamics in an embryonic respiratory neuron model. *Chaos*, 2020, 30(4):043127
- 33 Lü Z S, Liu M R, Duan L X. Dynamical analysis of dendritic mixed bursting within the pre-Bötzinger complex. *Nonlinear Dynamics*, 2021, 103(1):897~912
- 34 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
- 35 Periasamy M, Kalyanasundaram A. SERCA pump isoforms: their role in calcium transport and disease. *Muscle and Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 2007, 35(4):430~442

DYNAMIC ANALYSIS OF THE FIRING PATTERN IN THE COUPLED PRE-BÖTZINGER COMPLEX*

Qi Huiru Duan Lixia[†] Xu Hao

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

Abstract Neurons within pre-Bötzinger complex have been found experimentally to exhibit different firing activities. One special firing pattern observed in experiment is the so called mixed bursting (MB) characterized by combining two or more different types of short bursts within each cycle of a periodic bursting solution. Using phase-plane analysis, fast-slow decomposition, ISI bifurcation, one-parameter and two-parameter bifurcation analysis, we investigate effects of the calcium-activated nonspecific cationic conductance (g_{CAN}) and the maximal SERCA (V_{SERCA}) on the firing activities of the pre-Bötzinger complex, especially the mixed bursting pattern. We determine parameter region of V_{SERCA} when concentration of calcium changes periodically and propose the generation and transition mechanism of the bursting activities. The results demonstrate that the calcium-activated nonspecific cationic current and V_{SERCA} will affect types of neuron bursting and cause mixed bursting.

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

Received 20 July 2021, Revised 17 August 2021.

* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (11872003), the "Special Discipline Construction" Project of North China University of Technology (107051360019XN137/002) and the Basic Scientific Research Project of Beijing Municipal Education Commission (110052971921/102).

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