

含时滞和 I_h 流的神经元的同步放电行为*

关利南 张新景 申建伟[†]

(华北水利水电大学 数学与统计学院, 郑州 450045)

摘要 本文研究了时滞和超极化激活的阳离子流 I_h 对抑制耦合的水蛭神经元的同步放电行为的调控. 通过数值仿真揭示了时滞、耦合强度和 I_h 流都能诱发丰富的同步转迁行为, 如从同步的周期-6 簇放电到同步的周期-1 簇放电. 借助 ISI 分岔和快慢变量分离方法获得了 I_h 流诱导同步转迁行为的动力学原因. 研究结果表明, 时滞和 I_h 流都是影响水蛭神经元同步行为的重要因素.

关键词 神经元, 时滞, 超极化激活的阳离子流, 同步, 分岔

中图分类号: TP242

文献标志码: A

Synchronous Firing Behaviors of Neurons with Time Delay and I_h Current*

Guan Linan Zhang Xinjing Shen Jianwei[†]

(School of Mathematics and Statistics, North China University of Water Resources and Electric Power, Zhengzhou 450045, China)

Abstract In this paper, we investigate the regulation of the synchronous firing behavior of leech neurons with inhibitory coupling by time delay and hyperpolarization-activated cation current I_h . Numerical simulations reveal that time delay, coupling strength, and I_h current can all induce rich synchronous transition behaviors, such as from synchronous period-6 bursting to synchronous period-1 bursting. By means of ISI bifurcation and fast-slow variable dissection method, the dynamic reasons of I_h current induced synchronous transition behavior are obtained. The results show that both time delay and I_h current are important factors affecting the synchronous behavior of leech neurons.

Key words neuron, time delay, hyperpolarization-activated cation current, synchronization, bifurcation

引言

神经元是神经系统最基本的结构和功能单位, 神经元相互连接形成复杂的神经网络, 从而在感觉、认知和运动控制中发挥重要作用. 研究表明, 有节律的行为, 如运动、呼吸、进食, 以及心跳等是由振荡神经网络控制的^[1]. 在许多生物中, 游泳、进

食和心跳等行为背后的节律性活动是由小型神经网络控制的, 这些神经网络通常通过相互抑制的突触连接, 一般包含成对或成群 of 神经元^[2]. 其中控制水蛭心跳的神经网络就属于这类小型网络^[3].

在水蛭神经元中, 除了包括普通的钠、钾离子电流外, 还包括一种超极化激活的阳离子电流(hy-

2023-03-20 收到第 1 稿, 2023-06-25 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目(12272135, 12202146), 河南省自然科学基金资助项目(212300410196), 河南省教育厅资助项目(23A110011), National Natural Science Foundation of China(12272135, 12202146), the Natural Science Foundation of He'nan Province(212300410196) and the Foundation of He'nan Educational Committee(23A110011).

[†] 通信作者 E-mail: phdshen@126.com

perpolarization-activated cation current, I_h). 由于其特殊的激活特性,自 20 世纪 70 年代末在窦房结细胞中首次被发现以来,它便引起了生理学家和生物医学学科研究人员的持续关注^[4]. 到目前为止,在多种类型的神经元和细胞中都观察到了 I_h 流的存在,如海马锥体神经元、水蛭心脏中间神经元、运动神经元和丘脑神经元等^[5-7]. 研究发现, I_h 流在确定神经元的静息电位^[8-10], 树突整合^[11], 突触传递^[12]等一些基本过程,以及在单神经元和神经网络中的共振和振荡活动中都发挥着重要作用^[6]. 此外,研究还发现运动学习、工作记忆、睡眠和觉醒、空间参考和导航等重要功能都与 I_h 流相关^[13]. 更重要的是越来越多的研究显示一些疾病,如癫痫、神经性疼痛障碍、心律失常等,也和 I_h 电流密切相关^[14].

同步是自然界中广泛存在的现象. 神经系统中的同步行为也受到了广泛关注和研究^[15-17]. 现已发现,在多种神经系统中都存在同步行为,比如视觉皮层,躯体感觉皮层和初级运动皮层^[18-20]. 由于神经活动是神经元的合作过程,因此同步在大脑的信息处理中起着至关重要的作用,例如,处理来自不同感觉系统的信息,形成对外部世界的连贯和统一的感知. 但要注意,由于信号传输速度的有限性和神经递质释放的滞后,神经系统中信息的传递通常不是瞬时的,也即在神经网络中时滞普遍存在. 此外,研究发现对于抑制性耦合神经元系统,时滞可以诱发其产生多种不同的同步放电模式^[21]. 而神经系统中的群体同步和去同步等复杂放电行为通常与神经系统正常和病态功能密切相关^[18, 19]. 因此神经网络的同步变迁行为在神经系统至关重要. 但 I_h 流对神经网络特别是抑制耦合神经网络同步的影响还有待进一步研究.

本文在文献[21]的基础上考虑两个水蛭神经元的相互抑制耦合,构建包含时滞和 I_h 流的小型网络,用来探究 I_h 流对含时滞的抑制耦合神经元同步行为的影响. 通过数值仿真发现时滞和 I_h 流都能诱发神经元产生多种不同的同步放电行为.

1 神经元模型和同步指标

1.1 神经元模型

水蛭神经元模型^[21]如下,它主要被用来模拟

水蛭神经元的节律性活动.

$$\begin{aligned} C\dot{V}_i &= -[g_{Na}f(-150, 0.0305, V_i)^3 h_i(V_i - E_{Na}) + g_{K2}m_i^2(V_i - E_K) + g_H H_i^2(V_i - E_H) + g_L(V_i - E_L) - I_{pol}] + I_i^{syn} \\ \dot{h}_i &= [f(500, 0.0325, V_i) - h_i]/\tau_{Na} \\ \dot{m}_i &= [f(-83, 0.008, V_i) - m_i]/\tau_{K2} \\ \dot{H}_i &= [1/(1 + 2e^{180(V_i + \theta_H)} + e^{500(V_i + \theta_H)}) - H_i]/\tau_H \end{aligned}$$

其中

$$\begin{aligned} f(x, y, z) &= 1/[1 + \exp(x(y + z))], \\ I_i^{syn} &= -g_c(V_i(t) - E_{syn})\Gamma(V_j(t - \tau)), \\ \Gamma(V) &= 1/[1 + \exp(-1000(V - V_{syn}))], \\ & i, j = 1, 2. \end{aligned}$$

模型中参数 C 代表膜电容, V_i 是水蛭神经元的膜电压, h_i, m_i, H_i 分别是钠离子电流的失活门, 钾离子电流的激活门和 I_h 流的激活门的开放概率, g_{Na}, g_K, g_H, g_L 分别是钠离子电流, 钾离子电流, I_h 电流和漏电流的最大电导, E_{Na}, E_K, E_H, E_L 是对应离子流的反转电位, $\tau_{Na}, \tau_{K2}, \tau_H$ 分别是相应电流的弛豫时间, θ_H 是变量 H_i 的激活电压, I_{pol} 是神经元的极化电流. 而 g_c 代表神经元的耦合强度或者说突触电流的最大电导, E_{syn} 和 V_{syn} 分别代表突触电流的反转电位和阈值电压, τ 是突触电流的时滞.

模型中的参数取值如下 $C = 0.5\text{nF}$, $g_{Na} = 200\text{nS}$, $g_K = 30\text{nS}$, $g_L = 8\text{nS}$, $E_{Na} = 0.045\text{V}$, $E_K = -0.07\text{V}$, $E_H = -0.021\text{V}$, $E_L = -0.046\text{V}$, $\tau_H = 0.1\text{s}$, $\tau_{Na} = 0.0405\text{s}$, $\tau_K = 0.9\text{s}$, $\theta_H = 0.04\text{V}$, $I_{pol} = -0.001\text{nA}$, $E_{syn} = -0.0625\text{V}$, $V_{syn} = -0.04\text{V}$. 其中 g_H, g_c, τ 为调控参数.

1.2 同步指标

本文用相关系数来表征两神经元的同步情况. 两神经元膜电位的互相关系数 ρ 定义如下:

$$\rho = \frac{\sum_1^N [(V_1 - \langle V_1 \rangle)(V_2 - \langle V_2 \rangle)]}{\sqrt{\sum_1^N (V_1 - \langle V_1 \rangle)^2 (V_2 - \langle V_2 \rangle)^2}}$$

这里, $\langle \rangle$ 代表 N 个 $V_i (i = 1, 2)$ 的平均值, 本文用到的 $N = 1000000$. ρ 越大代表两神经元的膜电压相关性越高, 也即同步程度越高. 本文中 $\rho = 1$ 意味着实现了完全同步, 而 $\rho < 0$ 意味着负相关.

2 结果

2.1 单神经元的放电特性

单个水蛭神经元模型的放电特性如图 1 所示,在不考虑 I_h 流时,神经元表现为周期-6 簇放电,如图 1(a)所示,也即每个簇内包括 6 个峰值,此时神经元的放电周期约等于 2.9s.当 I_h 流存在时,比如 $g_H = 2\text{nS}$,单个水蛭神经元模型展示周期-5 簇放电,放电周期约为 2.1s,如图 1(b)所示.也就是说,增加 I_h 流后,簇放电周期降低,簇内放电个数减少.

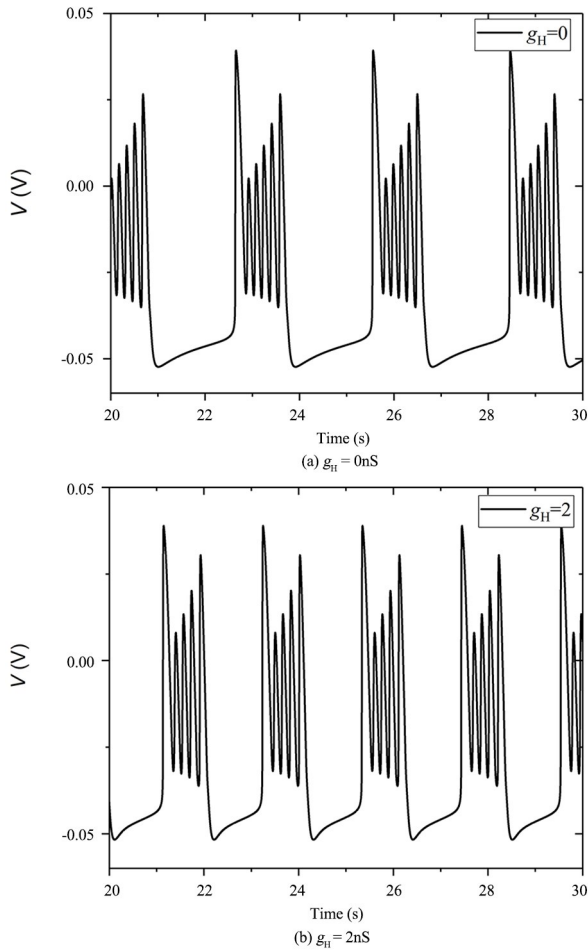


图 1 单神经元的放电模式
Fig.1 Firing patterns of single neuron

2.2 时滞和耦合强度诱导的同步

当两个水蛭神经元相互抑制耦合,在合适的参数下,神经元对会产生同步放电行为,并且随着参数的改变还会出现同步转迁.本小节首先考虑时滞和耦合强度对神经元同步行为的影响,同时本文仅在单神经元的一个簇放电周期内考虑时滞 τ 的影响.

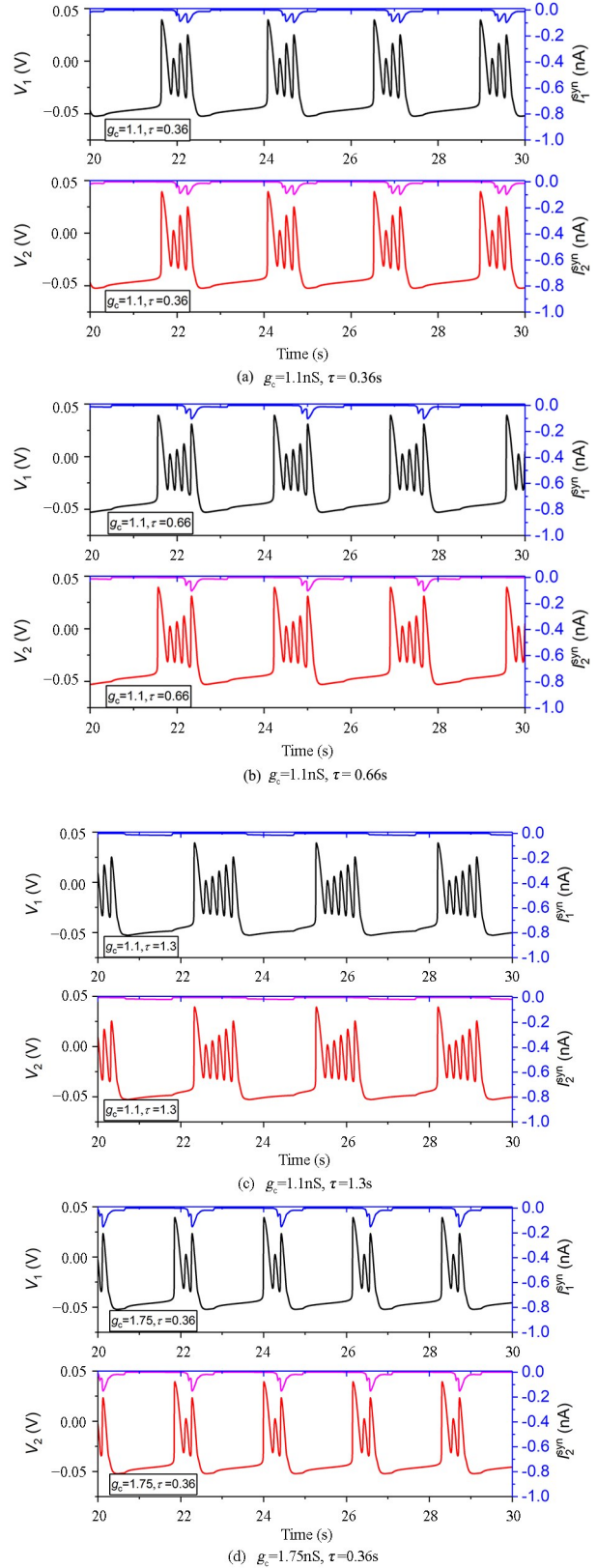


图 2 无 I_h 流时不同时间滞和耦合强度下的同步簇放电模式,黑色和红色线分别代表神经元 1 和神经元 2 的膜电压,蓝色和洋红色线分别代表两神经受到的抑制性电流
Fig.2 Synchronization bursting patterns with different time delay and coupling strength without I_h current. The black and red curves represent the membrane voltage of neurons 1 and 2, respectively, and the blue and magenta curves represent the inhibitory current received by the two neurons, respectively

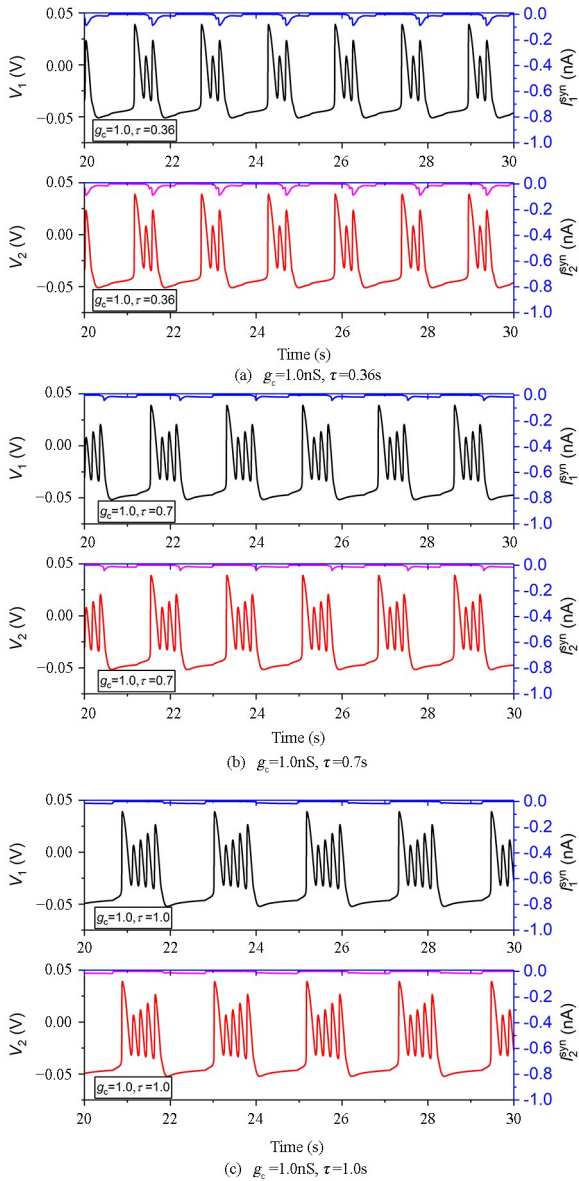


图 3 有 I_h 流时不同时滞和耦合强度下的同步簇放电模式。

黑色和红色线分别代表神经元 1 和神经元 2 的膜电压，蓝色和洋红色线分别代表两神经受到的抑制性电流

Fig.3 Synchronization bursting patterns with different time delay and coupling strength with I_h current. The black and red curves represent the membrane voltage of neurons 1 and 2, respectively, and the blue and magenta curves represent the inhibitory current received by the two neurons, respectively

当系统中没有 I_h 流时，两神经元抑制耦合后，随着时滞和耦合强度的变化会产生不同的同步放电行为。例如，当耦合强度 $g_c = 1.1nS$ 时，随着时滞 τ 的增大，神经元依次出现同步的周期-4 簇放电，周期-5 簇放电和周期-6 簇放电，如图 2 所示。其中图 2(a)，图 2(b)和图 2(c)对应的时滞 τ 分别为 0.36s, 0.66s, 1.3s。图中黑色实线和红色实线分别代表神经元 1 和神经元 2 的膜电位，蓝色实线和洋红色实线代表两神经元接收到的抑制性突触电流。此

外，当 $\tau = 0.36s$, $g_c = 1.75nS$ 时，两神经元表现出同步的周期-3 簇放电模式。也即随着耦合强度 g_c 和时滞 τ 的增大，神经元对可以产生多种不同的同步放电模式。

当 I_h 流存在时，例如 $g_H = 2nS$ ，随着时滞 τ 的增大，神经元对依次产生同步的周期-3 簇放电，周期-4 簇放电和周期-5 簇放电模式，如图 3 所示，其中图 3(a)，图 3(b)和图 3(c)对应的时滞 τ 分别为 0.36s, 0.7s, 1.0s，三幅图对应的耦合强度都为 $g_c = 1.0nS$ 。

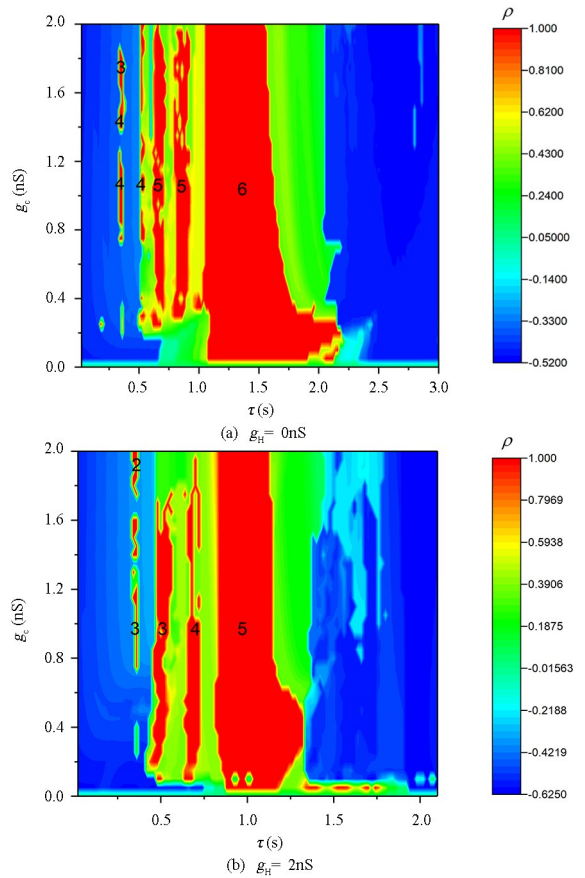


图 4 时滞 τ 和耦合强度 g_c 诱导的同步行为
Fig.4 Synchronization behaviors induced by time-delayed τ and coupling strength g_c

为了更进一步了解时滞和耦合强度对神经元同步放电行为的调控，我们计算了两耦合神经元膜电压的互相关系数在 (τ, g_c) 双参数平面的分布情况，如图 4 所示。图 4(a)和图 4(b)展示的分别是 $g_H = 0nS$ 和 $g_H = 2nS$ 时的同步情况。其中颜色越红代表同步程度越高，红色代表完全同步。图 4(a)和图 4(b)都显示随着时滞 τ 的增大，可以产生多次同步放电。为了更直观的展示不同时滞 τ 下的同步放电中簇内含有的峰数，我们把不同时滞 τ 下

步簇放电的簇内峰数用数字标记在图中,数字是几就代表同步的簇内包含几个峰.如图所示,没有 I_h 流时,随着时滞 τ 的增大,系统依次产生同步的周期-4簇放电,周期-5簇放电,周期-6簇放电,并且产生同步的周期-6簇放电的 τ 的取值范围较宽.当 I_h 流存在时,随着时滞 τ 的增大,系统依次产生同步的周期-3簇放电,周期-4簇放电,周期-5簇放电,并且产生同步的周期-5簇放电的 τ 的取值范围较宽.同步簇放电的 τ 的取值范围与其所处相位的簇放电阈值有关^[21].无论有无 I_h 流,神经元的同步放电都是随时滞 τ 的增大簇内放电峰数逐渐增大,随着耦合强度的增大,簇内放电峰数减小,但有 I_h 流与无 I_h 流相比,簇同步放电的簇内峰数整体降低,且同步的转迁次数变少.

2.3 时滞和 I_h 诱导的同步

本节,我们进一步考察 I_h 流对抑制耦合神经元同步放电的影响.与上节类似,我们计算了两耦合神经元膜电压的互相关系数在 (τ, g_H) 双参数平

面的分布情况,如图5所示.同样的我们把不同时滞 τ 和 g_H 下同步簇放电的簇内峰数用数字标记在图中.其中,图5(a)和图5(b)展示的分别是耦合强度 $g_c = 0.5\text{nS}$ 和 $g_c = 1.0\text{nS}$ 时的同步情况.从图中可以看出随着时滞 τ 的减小和 g_H 的增大,神经元的同步放电模式依次为周期-6簇放电,周期-5簇放电,周期-4簇放电,周期-3簇放电,周期-2簇放电,当耦合强度足够大时,还可以转迁为周期-1簇放电行为,如图5(b)所示.即随着时滞 τ 的减小和 g_H 的增大同步的簇放电模式中簇内峰数逐渐减少,簇放电周期逐渐变短,同时伴随着放电频率的增大.

3 时滞,耦合强度和 I_h 流诱导同步转迁的动力学原因

从上述结果可以看出,时滞 τ , 耦合强度 g_c 和 I_h 流的电导 g_H 都能诱导神经元产生同步行为以及同步转迁.时滞 τ 和耦合强度 g_c 诱导同步转迁行为的动力学原因可以参阅文献^[21],本文不再赘述,下面仅给出 I_h 流诱导同步转迁的动力学原因.

这里我们借助快慢变量分离方法来解释 I_h 流诱导的同步转迁行为.图6(a)和图6(b)分别展示了 $g_H = 0\text{nS}$ 和 $g_H = 2\text{nS}$ 时单个水蛭神经元模型的快慢变量分离的分岔图.其中,红色实线、黑色虚线和黑色点线分别代表模型快子系统的稳定平衡点,鞍点和不稳定平衡点.绿色实线代表快子系统的膜电压对应的稳定极限环的最大和最小值,黑色实线是全系统的放电轨线.稳定平衡点与鞍点的碰撞点为鞍结分岔(标记为 SN),稳定极限环与快子系统鞍点的碰撞点为鞍同宿轨分岔(标记为 SH).神经元簇放电的相轨迹大致位于 SN 和 SH 点之间.神经元放电期间,在其快子系统的极限环上运行,当相轨迹越过 SH 点后,脱离极限环的吸引域,进入快子系统的稳定平衡点的吸引域,因此沿着快子系统的稳定平衡点运行,此时处于簇放电的休止期,当越过 SN 分岔后又进入快子系统稳定极限环的吸引域从而开始放电,形成下一个簇.

当 $g_H = 0\text{nS}$ 时,快子系统的鞍结分岔点对应的 m 约等于 0.115063,鞍同宿轨分岔点对应的 m 约为 0.352.当 $g_H = 2\text{nS}$ 时,快子系统的鞍结分岔点对应的 m 约等于 0.165618,鞍同宿轨分岔点对应的 m 约为 0.352.两种情况下系统的 SH 点几乎

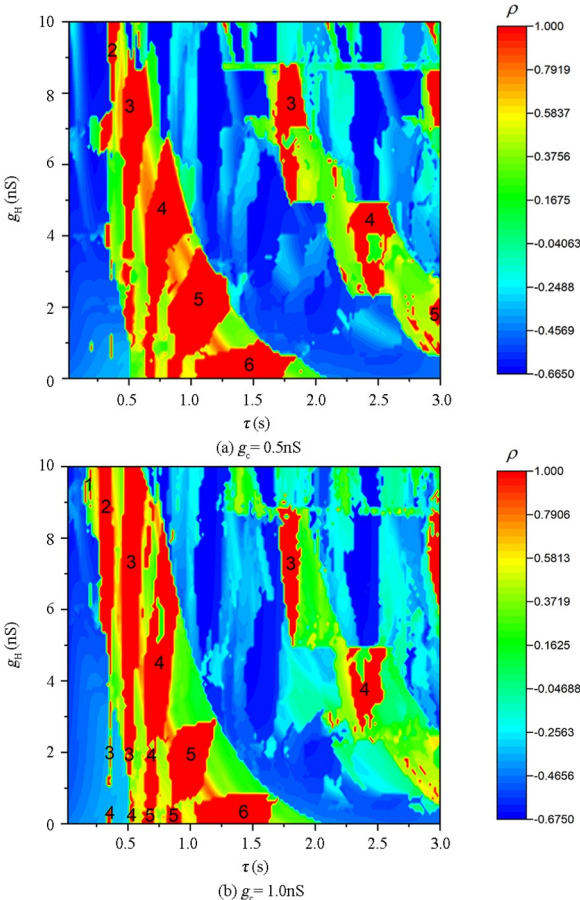


图5 时滞 τ 和 g_H 诱导的同步行为

Fig.5 Synchronization behaviors induced by time-delayed τ and g_H

不变,但 $g_H = 2\text{nS}$ 时的 SN 点相对于 $g_H = 0\text{nS}$ 时的 SN 点右移,如图 6 所示.也就是说, $g_H = 2\text{nS}$ 相对于 $g_H = 0\text{nS}$ 时,SN 与 SH 点之间对应的 m 的取值范围缩小,从而导致在 SN 与 SH 点之间能产生的峰数减少,进而使得簇放电的簇内峰数降低.为了更直观的观察 g_H 对单神经元簇放电模式的影响,我们计算了单神经元的峰峰间期 (ISI) 关于 g_H 的分岔图,如图 7 所示.随着 g_H 的增大,神经元的簇内放电个数逐渐减少.此外,一般情况下,抑制耦合流不易诱发簇内放电个数增多,在抑制流的作用下,神经元簇内放电峰较易被抑制流压制下去,所以当抑制耦合流作用在神经元簇放电的合适相位就会诱发簇内峰数降低的同步簇放电模式.而随着 g_H 的增大,单神经元的快子系统的 SN 点逐渐右移,从而使得簇内放电个数逐渐减少,最终导致随 g_H 增大产生由簇内峰数较多的同步模式到簇内峰数较少的同步模式的转迁.

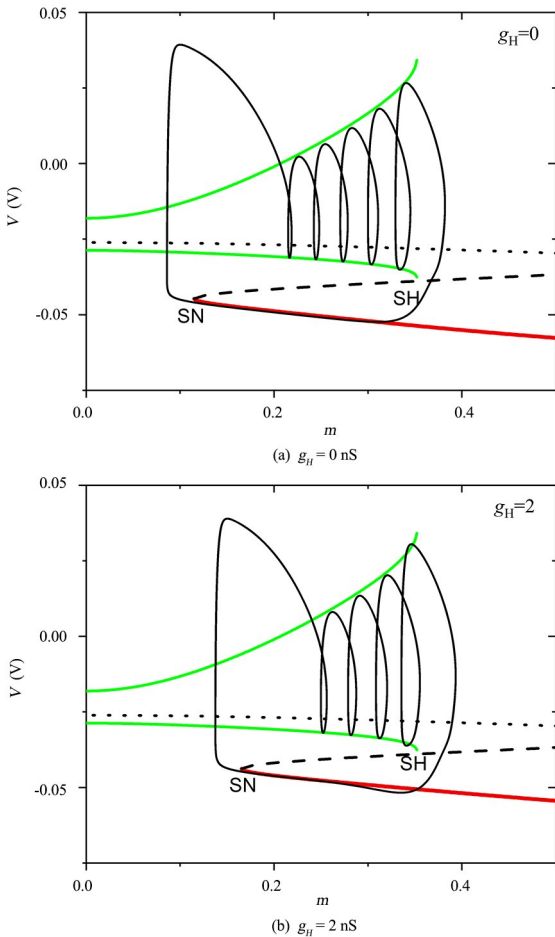


图 6 单神经元模型的快慢变量分离图
Fig.6 Fast-slow variable dissection diagram of single neuron model

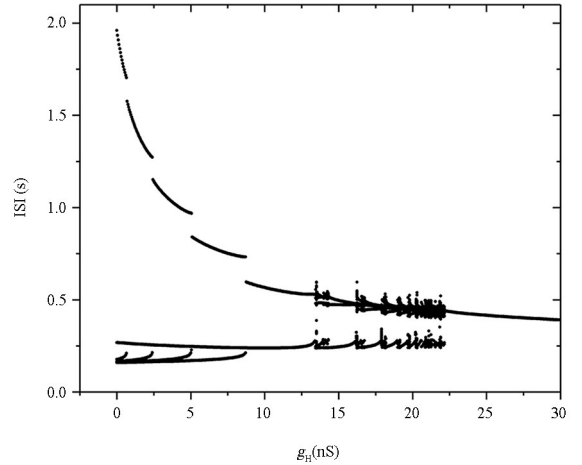


图 7 单神经元模型的 ISI 分岔图
Fig.7 ISI bifurcation diagram of single neuron model

4 结论

本文研究了含时滞和 I_h 流的抑制耦合水蛭神经元系统的同步簇放电活动.通过数值仿真讨论了时滞,耦合强度和 I_h 流的最大电导对耦合系统同步行为的影响.根据快慢变量分离方法解释了 I_h 流诱导同步转迁的动力学原因.研究表明,无论有无 I_h 流,在合适的时滞和耦合强度下神经元都可以产生多种同步放电模式,并且无 I_h 流相对于有 I_h 流,由时滞诱发的同步放电的簇内峰数相对较多.此外,研究显示 g_H 也能诱发多种同步行为.并且通过分岔分析得到,随着 g_H 的增大,模型的快子系统的鞍结分岔点和鞍同宿轨分岔点之间的参数范围在缩小,进而使得簇内峰数减少,从而使得 g_H 能诱导多种同步放电模式.总之,时滞和 I_h 流都是影响水蛭神经系统同步转迁行为的重要因素.

参考文献

[1] MARDER E, CALABRESE R L. Principles of rhythmic motor pattern generation [J]. Physiological Reviews, 1996, 76(3): 687-717.
 [2] NADIM F, OLSENØH, DE SCHUTTER E, et al. Modeling the leech heartbeat elemental oscillator I. Interactions of intrinsic and synaptic currents [J]. Journal of Computational Neuroscience, 1995, 2(3): 215-235.
 [3] SHARMA S K, MONDAL A, MONDAL A, et al. Emergence of bursting in a network of memory dependent excitable and spiking leech-heart neurons

- [J]. *Journal of the Royal Society Interface*, 2020, 17(167): 20190859.
- [4] OHASHI N, UTA D, OHASHI M, et al. Analgesic effect of ivabradine against inflammatory pain mediated by hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels expressed on primary afferent terminals in the spinal dorsal horn [J]. *Pain*, 2022, 163(7): 1356–1369.
- [5] COMBE C L, GASPARINI S. I_h from synapses to networks: HCN channel functions and modulation in neurons [J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2021, 166: 119–132.
- [6] GUAN L N, GU H G, ZHAO Z G. Dynamics of subthreshold and suprathreshold resonance modulated by hyperpolarization-activated cation current in a bursting neuron [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2021, 104(1): 577–601.
- [7] HE C, CHEN F, LI B, et al. Neurophysiology of HCN channels: from cellular functions to multiple regulations [J]. *Progress in Neurobiology*, 2014, 112: 1–23.
- [8] RÁTKAI A, TÁRNOK K, AOUAD H E, et al. Homeostatic plasticity and burst activity are mediated by hyperpolarization-activated cation currents and T-type calcium channels in neuronal cultures [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 1–17.
- [9] NOLAN M F, MALLERET G, LEE K H, et al. The hyperpolarization-activated HCN1 channel is important for motor learning and neuronal integration by cerebellar Purkinje cells [J]. *Cell*, 2003, 115(5): 551–564.
- [10] NOLAN M F, DUDMAN J T, DODSON P D, et al. HCN1 channels control resting and active integrative properties of stellate cells from layer II of the entorhinal cortex [J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(46): 12440–12451.
- [11] FAN Y Q, WEI X L, YI G S, et al. Effects of hyperpolarization-active cation current (I_h) on sublinear dendritic integration under applied electric fields [J]. *Nonlinear Dynamics*, 2022: 1–22.
- [12] MÄKI-MARTTUNEN T, MÄKI-MARTTUNEN V. Excitatory and inhibitory effects of HCN channel modulation on excitability of layer V pyramidal cells [J]. *PLoS Computational Biology*, 2022, 18(9): e1010506.
- [13] BIEL M, WAHL-SCHOTT C, MICHALAKIS S, et al. Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function [J]. *Physiological Reviews*, 2009, 89(3): 847–885.
- [14] ROBINSON R B, SIEGELBAUM S A. Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function [J]. *Annual Review of Physiology*, 2003, 65: 453–480.
- [15] 王松, 茅晓晨. 含时滞的忆阻耦合 HR 神经元的复杂放电行为 [J]. *动力学与控制学报*, 2020, 18(1): 33–39.
- WANG S, MAO X C. Complex firing behaviors of a memristive HR neurons with time delays [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(1): 33–39. (in Chinese)
- [16] 赵勇, 吴俊梅, 杨梅晨等. 耦合胰腺 β 细胞的同步性分析 [J]. *动力学与控制学报*, 2020, 18(1): 17–23.
- ZHAO Y, WU J M, YANG M C, et al. Synchronous analysis of electrically coupled pancreatic β cells [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2020, 18(1): 17–23. (in Chinese)
- [17] 曹金凤, 韩芳. 考虑树突整合效应的神经元网络的放电和同步特性 [J]. *动力学与控制学报*, 2019, 17(6): 560–566.
- CAO J F, HAN F. Firing and synchronization characteristics of neuronal networks considering dendritic integration effect [J]. *Journal of Dynamics and Control*, 2019, 17(6): 560–566. (in Chinese)
- [18] GRAY C M, KÖNIG P, ENGEL A K, et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit intercolumnar synchronization which reflects global stimulus properties [J]. *Nature*, 1989, 338(6213): 334–337.
- [19] STEINMETZ P N, ROY A, FITZGERALD P J, et al. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex [J]. *Nature*, 2000, 404(6774): 187–190.
- [20] RIEHLE A, GRÜN S, DIESMANN M, et al. Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function [J]. *Science*, 1997, 278(5345): 1950–1953.
- [21] GU H G, ZHAO Z G. Dynamics of time delay-induced multiple synchronous behaviors in inhibitory coupled neurons [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138593.