

一类前包钦格复合体单房室模型的动力学分析

张应腾¹, 熊冬生¹, 刘深泉²

1. 华南理工大学生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 华南理工大学数学系, 广东 广州 510640

【摘要】目的:呼吸节律的产生部位和原理一直是神经生物学研究领域中的热门课题。近年来的研究表明, 延髓中一个被称为前包钦格复合体(Pre-Bötzinger complex, PBC)的区域在哺乳动物呼吸节律的产生中起着关键作用。**方法:**本文通过对一类前包钦格复合体神经元的单房室模型的研究, 使用 Matlab 软件对非线性微分方程进行神经元单房室模型的构建, 结合龙格库塔方法, 从非线性动力学角度对模型的不同参数在一定范围的变化进行数值分析, 考察其蕴含的动力学特性。**结果:**通过改变单房室模型的不同电生理参数, 如离子平衡电位、电容、电导等, 得到模型中的全发放、簇发放或者混沌状态, 尤其是通过同时调整持续钠电导和依赖钙离子的内质网通道蛋白浓度, 可得到明显的加周期和倍周期分岔现象。**结论:**结合膜电位发放图和峰峰间距图对模型的非线性动力学特性进行分析, 并由模型数值分析结果探讨其信号传递和节律编码的规律, 为呼吸节律的调控机制提供线索, 也为进一步揭示呼吸节律的产生机理提供了重要的参考价值。

【关键词】单房室模型; 发放模式; 峰峰间距

【DOI 编码】doi:10.3969/j.issn.1005-202X.2015.01.026

【中图分类号】O3

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)01-116-05

Dynamic Analysis of a Single-compartment Model of Pre-Bötzinger complex

ZHANG Ying-teng¹, XIONG Dong-sheng¹, LIU Shen-quan²

1. Department of Biomedical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Mathematics, School of Sciences, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China

Abstract: Objective Generation and principle of respiratory rhythm are always the hot topic in the neurobiological research field. Recent research shows that an area called Pre-Bötzinger complex plays a crucial role in respiratory rhythm generation of mammals in the medulla. **Methods** In this paper, we analyzed a conductance-based single-compartment model of a Pre-Bötzinger inspiratory neuron by using a software named Matlab combined with Runge-Kutta method to establish the single-compartment model with non-linear differential equation and make a numerical analysis about the model whose different parameters vary in a certain range from the viewpoint of nonlinear dynamics. We investigated the contained dynamic characteristic afterwards. **Results** By changing different physiological parameters of this single-compartment model, such as ion equilibrium potential, capacitance and conductance and so on. We get the spiking, bursting firing and chaos state in the model. Especially by adjusting both persistent sodium current and conductance concentration of IP3 depend on calcium that we can observe obvious period-adding bifurcation and period-doubling bifurcation. **Conclusion** Combining with membrane potential firing diagram and Inter Spike Intervals diagram, we analyze the property of nonlinear dynamics about this model. From the numerical results we can discuss the rule of signal transmission and rhythm coding, which can give a clue for regulatory mechanism of respiratory rhythm. Also it provides an important reference value for further reveal the mechanism of generation of respiratory rhythm.

Key words: single-compartment model; firing pattern; ISIs

【投稿日期】2014-06-20

【基金项目】国家自然科学基金(11172103)

【作者简介】张应腾(1990-), 男, Tel: 15817016784; E-mail: 576035042@qq.com.

【通讯作者】熊冬生. Tel: 15917427651; E-mail: btlxiong@scut.edu.cn.

前言

包含人在内的所有哺乳动物都要依靠呼吸运动来维持生命, 从出生到死亡, 呼吸节律一直持续, 由于呼吸是一种极为复杂的节律性生理活动, 所以研究呼吸节律的产生机制是很极其重要的。哺乳动物节律性

呼吸活动的产生和呼吸节律机制的研究一直是呼吸神经生物学领域的一个热点。在国际上,很多生理学家通过电生理实验的一系列现象,从而对呼吸节律的产生机制有了一定的了解。1991年,Smith等^[1]提出,位于包钦格复合体与吻端VRG之间的一个区域——前包钦格复合体可能是新生哺乳动物呼吸节律起源的关键部位。之后的研究表明成年猫^[2]和成年大鼠^[3]的前包钦格复合体在呼吸节律的产生中也起着关键性作用。呼吸节律产生的潜在机制通常是基于网络特性的,比如在半中心振荡中呈现的相互作用的抑制。Johnson^[4]和Feldman等^[5]的实验结果表明即使在一个抑制性突触连接的阻断之下,在PBC中的神经元仍然能够产生簇发放节律。文献^[6-8]的研究表明了一种非特异性钙激活阳离子电流(I_{CAN})和一种持续钠电流(I_{NaP})广泛存在于PBC神经元中,并且在簇发放节律中起着很重要的作用。在不同的PBC神经元里,这些电流的阻断有着不同的效果,因此文献^[9-10]提出了多重簇发放机制在PBC里可能会合成一体。在国内,也有很多学者通过实验记录、快慢动力学分析和基本分岔理论分析研究了外界刺激或内在参数的改变引起的各种类型的簇放电和峰放电模式,并发现了一系列的ISI分岔模式^[13-17]。

在本文里,我们将观察在不同参数变化的情况下PBC模型的发放模式的特性和ISI分岔机制,以及由此得出的非线性动力学特性。通过数值模型和分析,许多新的发放模式将被观察到和进行相应的分析。

本文的结构如下:在第一部分,我们将介绍一个基于电导的PBC吸气神经元单房室模型和实现的方法;在第二部分,我们将针对不同参数进行数值模拟和分析,得出其相应的动力学特性;最后,我们给出一个总的结论。

1 模型和方法

本文中所使用的模型是Park和Rubin^[11]在2012年研究的一个基于电导的PBC吸气神经元单房室模型,他们当时主要是通过调整 $[IP_3]$ 、 g_{NaP} 、 g_{CAN} 这三个参数之间的相互关系,来观察所得膜电位的全发放与簇发放之间的转换模式、不同类型分岔点之间的产生机制。它是基于Toporikova和Butera等^[12]在2011年提出的TB模型的变形。该模型包括了非特异性钙激活阳离子电流(I_{CAN})、持续钠电流(I_{NaP})、泄露电流(I_L)、钠电流(I_{Na})和钾电流(I_K)。膜电位 V 及门控变量 n 、 hp 的动力学模型表述如下:

$$V' = (-I_L - I_K - I_{Na} - I_{NaP} - I_{CAN}) / C_m \quad (1)$$

$$n' = (n_\infty(V) - n) / \tau_n(V) \quad (2)$$

$$hp' = (hp_\infty(V) - hp) / \tau_h(V) \quad (3)$$

各离子电流的具体模型描述:

$$I_L = g_L(V - V_L), I_K = g_K n^4(V - V_K), I_{Na} = g_{Na} m_\infty^3(V)(1 - n)(V - V_{Na}),$$

$$I_{NaP} = g_{NaP} mp_\infty(V)hp(V - V_{Na}), \text{ and } I_{CAN} = g_{CAN} f([Ca])(V - V_{Na})$$

电压依赖的激活与失活的稳态和时间常数描述如下:

$$m_\infty(V) = 1 / (1 + \exp((V - V_m) / s_m))$$

$$n_\infty(V) = 1 / (1 + \exp((V - V_n) / s_n))$$

$$mp_\infty(V) = 1 / (1 + \exp((V - V_{mp}) / s_{mp})) hp_\infty(V) = 1 / (1 + \exp((V - V_h) / s_h)) \quad (4)$$

$$\tau_n(V) = \tau_h / \cosh((V - V_n) / 2s_n) \tau_h(V)$$

$$= \tau_h / \cosh((V - V_n) / (2s_h))$$

经钙离子浓度的CAN电流的激活如下:

$$f([Ca]) = 1 / (1 + (K_{CAN} / [Ca])^{n_{CAN}}) \quad (5)$$

钙通道自身动力学特性描述如下:

$$d[Ca] / dt = f_i(J_{ER_{in}} - J_{ER_{out}}); \quad (6)$$

$$dl / dt = Ak_d(1 - l) - A[Ca]l \quad (7)$$

l 表示在内质网(ER)膜上的 IP_3 通道未失活的分数,它是依赖于细胞内钙离子浓度($[Ca]$)的。 f_i 是一个反映在胞液里的游离钙离子浓度部分范围的常数。 A 是一个缩放比例常数。方程(6)表明了($[Ca]$)是由内质网($J_{ER_{in}}$)进入胞液的流量和胞液进入内质网($J_{ER_{out}}$)的流量决定的。这些流量是通过细胞内 IP_3 的浓度调节的, $[IP_3]$ 和 IP_3 通道门控变量 l 一样,描述如下:

$$J_{ER_{in}} = (L_{IP_3} + L_{IP_3} [IP_3][Ca]l / ([IP_3] + K_l) \cdot$$

$$([Ca] + K_a)^3) \cdot ([Ca]_{ER} - [Ca]);$$

$$J_{ER_{out}} = V_{SERCA} [Ca]^2 / (K_{SERCA}^2 + [Ca]^2) \quad (8)$$

L_{IP_3} 是内质网泄露渗透率, P_{IP_3} 是总内质网渗透率的最大值, K_l 和 K_a 分别是 $[IP_3]$ 和 Ca^{2+} 对于 $[IP_3]$ 受体活化的电离常数。 V_{SERCA} 是最大的SERCA(肌浆网钙泵)的泵速, K_{SERCA} 为SERCA泵的半激活。在TB模型里,我们忽视了钙离子流入及流出细胞的量并且假设钙离子在细胞内的总量($[Ca]_{Tot}$)是恒定的。在这个假设下, $[Ca]_{ER}$ 可描述为:

$$[Ca]_{ER} = ([Ca]_{Tot} - [Ca]) / \sigma \quad (9)$$

σ 是细胞溶质与内质网体积的比例

具体各参数值可见参考文献^[6-12]。

模型总共有5个常微分方程组成,步长为0.1,其数值解都是在MATLAB中运用四阶Runge-Kutta方法求解所得,数值所得结果已经过反复验证。

2 模拟结果和分析

2.1 钠离子平衡电位 V_{Na} 对神经元膜电位的影响

“离子学说”认为,阈刺激或阈上刺激会使膜对 Na^+ 的通透性增加, Na^+ 顺浓度梯度及电位差内流,会导致膜内负电位减小,直至跨膜电位基本等于 Na^+ 的平衡电位,从而形成动作电位的上升支。因此,它在神经元动作电位形成过程中的作用是不可被忽视的。

从图1(a)~图1(c)可以观察到,随着钠离子平衡电位的增加,神经元的膜电位发放发生了明显的变化,即随着时间的增加先从阈下振荡状态过渡到单峰

发放模式以及簇发放模式(每簇中峰的数量不完全一致),随着参数的继续增大,簇中峰的数量增加并且每簇数量逐渐达到稳定状态,当钠离子平衡电位值足够大时,如图 1(c),簇中峰的数量达到稳定值,但每簇中峰峰间距(ISI)随着钠离子平衡电位值的增加而产生了改变,如图 1(d),每簇中峰的前端峰峰间距逐渐拉大。通过图 1(e),图 1(f)可以发现,每簇中的峰的数量随着 V_{Na} 的增大呈现出线性变化的曲线,峰数量的最大值可达到 80 左右。据统计,在 V_{Na} 大约为 65~238 的参数范围内,每簇数量(除首簇)的相差值为 0 或 1,相差甚小。

2.2 钾离子平衡电位 V_K 对神经元膜电位的影响

K^+ 通道无论是激活还是失活的发生都慢于 Na^+ 通道,神经元放电在峰电位过后仍保持着对 K^+ 的高度通透,而对 Na^+ 几乎不通透, K^+ 离子持续离开细胞而使膜电位更趋向于 K^+ 的平衡电位 V_K ,因此研究钾离子平衡电位对膜电位的影响也是很重要的。

由图 2(a)~图 2(d)我们可以得知,随着钾离子平衡电位值的增加,簇发放图中的簇中峰的中峰电位渐渐被压缩,而后形成如(b)图里出现的 "H" 形状,并且 "H" 往前平移,继而出现第二个 "H",簇的数量也逐渐减少,最终到达静息状态。

2.3 非特异性钙激活电导(g_{CAN})对神经元膜电位的影响

Pace 等^[6]在新生小鼠身上谷氨酸受体进行了基于非特异性钙激活电流对发放模式的研究,也观察到了丰富的簇发放节律。而 I_{CAN} 是取决于 g_{CAN} 的,因此 g_{CAN} 对于膜电位的影响也有着至关重要的作用。

如图 3 所示,随着 g_{CAN} 的增加,我们能够发现 3(a)图中的簇发放现象向 3(b)的过渡,每个簇发生 "断裂",分为左簇和右簇,而随着 g_{CAN} 的持续增加,左簇峰数量增加,右簇峰数量减少至单峰或者半峰状态,随后发出现了前一簇的右簇和后一簇的左簇的融合,

并且每簇的簇中峰数量增加到一个饱和状态。随着 g_{CAN} 的继续增加,我们发现,簇中峰的数量逐渐下降且幅值减弱,而连接每簇之间的静息电位开始转变为单个的动作电位,最终簇全部消失而原本连接簇之间的静息电位转变为动作电位。

2.4 ($[IP_3]=0.9$)持续钠电导 g_{NaP} 对神经元膜电位的影响

按照 "离子学说",当膜受到刺激开始去极化,引起钠电导增加,钠离子流入膜内,钠离子的流入使膜内正电荷增加,因而产生进一步的去极化,而进一步的去极化又会进一步增加钠电导,使钠离子的流入速度增加。这种膜电位与钠电导之间的循环关系被称为 Hodgkin 循环。因此,电导系数 g_{NaP} 作为钠电导的最大值,对膜电位的产生具有一定影响。

通过图 4(a)~图 4(f)可以看出,随着 g_{NaP} 值的增大,神经元的放电节律从周期性的单峰放电逐步转化成周期性的双峰放电,经历一个不规则状态后进入三峰放电,其放电序列呈现出很明显的周期缩短现象,之后又进入不规则状态,最终演变为全发放模式。从图 4(g)及其局部放大图 4(h)可以看出,随着 g_{NaP} 的减小,神经元的 ISI 序列从周期 1 簇放电经倍周期分岔到周期 2 簇放电,接着又经历了两次倍周期分岔现象,到达周期 8 簇放电,然后经历一个复杂放电区转变成了周期 3 簇放电模式,接着又经历了一个混沌发放状态并两次逆加周期分岔相继转变成 2 簇放电模式及单峰发放模式。

2.5 ($g_{NaP}=2.5$) IP_3 通道的浓度 $[IP_3]$ 对神经元膜电位的影响

IP_3 受体是一种内质网通道蛋白,由四个相对分子质量为 260 kDa 的糖蛋白组成的四聚体。四个亚基组成一个跨膜的通道,每个亚基都有 IP_3 结合的部位,当 3~4 个部位被 IP_3 占据时,受体复合物构象发生改变,打开离子通道,储藏在内质网中的 Ca^{2+} 随即释放,进入胞质溶胶。因此,探讨 IP_3 通道的浓度对于膜电位

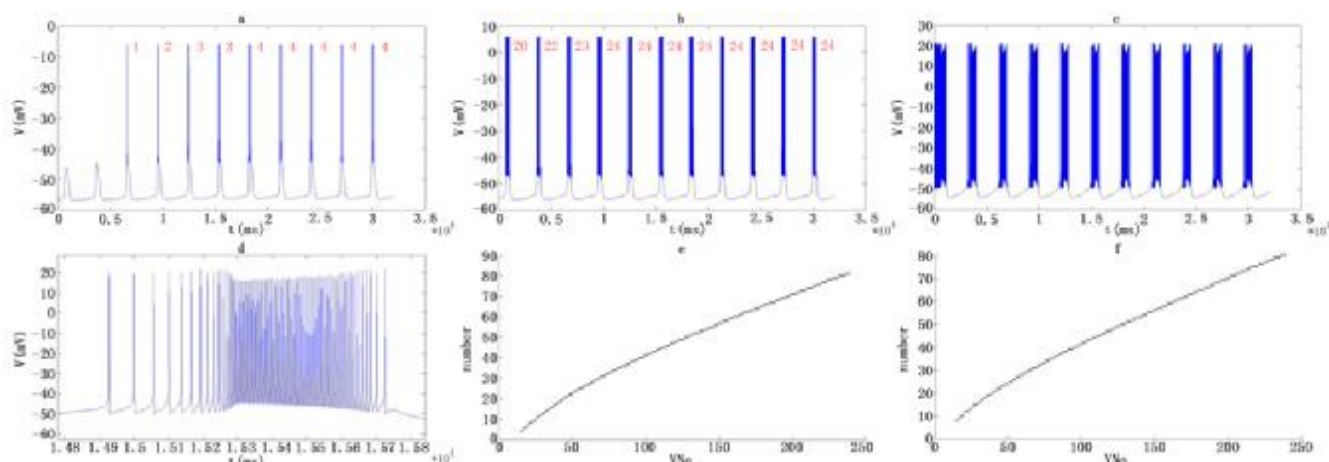


图 1 (a)~(c)分别为不同 V_{Na} 值对应的神经元膜电位图,其对应的 V_{Na} 值分别为 8, 50, 239, (d)为(c)的某一簇放大图, (e), (f)分别为在第二簇、最后一簇的簇中峰数量与 V_{Na} 的比值

Fig.1 The Membrane Potential in Different Equilibrium Potential V_{Na} , The Value From (a) to (c) are 8, 50, 239, (d) is One of the Clusters in (c). (e), (f) Are the Relationship Between the Number of Second, Last One Cluster and V_{Na} .

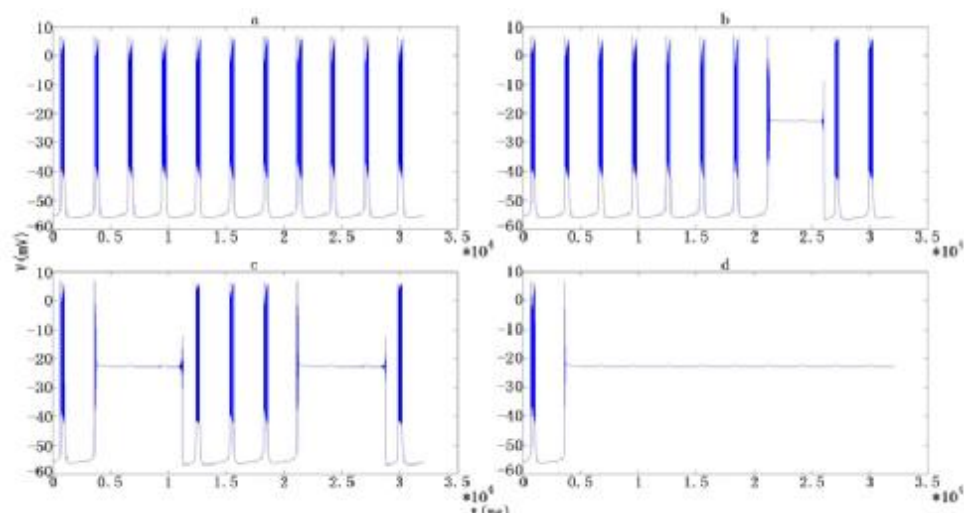


图 2 (a)-(d)分别是 V_K 值为 -57 mV, -56.9 mV, -56.2 mV, -55.6 mV 时的神经元膜电位图

Fig.2 The Membrane Potential in Different Equilibrium Potential V_K , The Value from (a) to (d) are -57 mV, -56.9 mV, -56.2 mV, -55.6 mV.

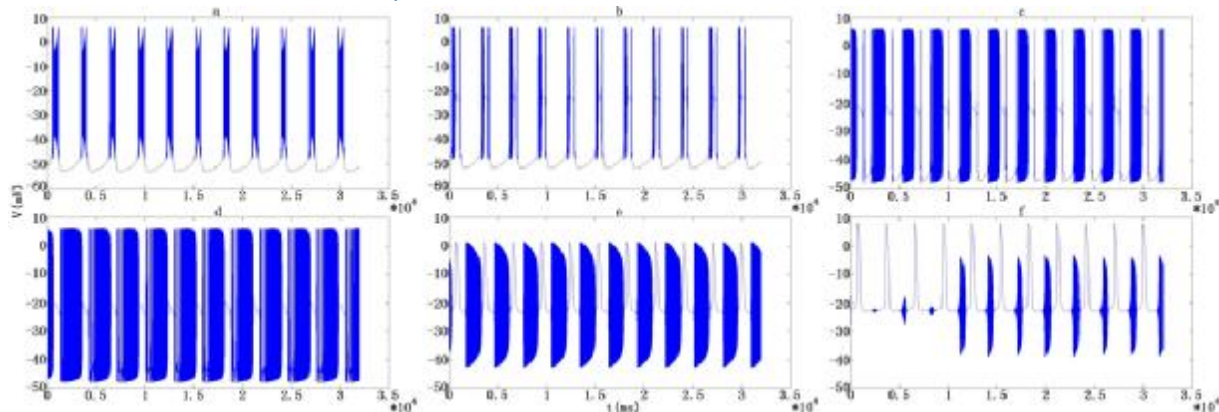


图 3 (a)-(f)分别是 g_{CAN} 值为 3 nS, 4 nS, 8 nS, 10 nS, 40 nS, 50 nS 时的神经元膜电位图

Fig.3 The Membrane Potential in Different Calcium-activated Nonspecific conductance g_{CAN} , the Value from (a) to (f) are 3 nS, 4 nS, 8 nS, 10 nS, 40 nS, 50 nS.

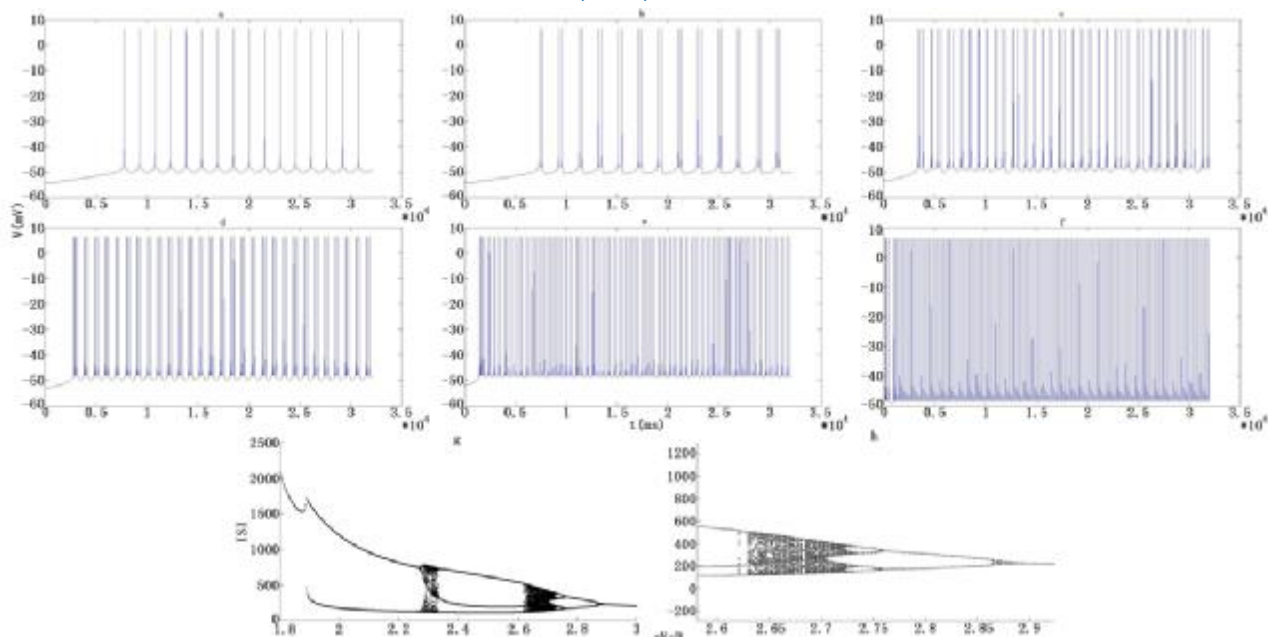


图 4 (a)-(f)分别是 g_{NaP} 值为 1.88 nS, 1.9 nS, 2.3 nS, 2.4 nS, 2.7 nS, 3 nS 的神经元膜电位图。(g)为 ISI 随 g_{NaP} 变化的分岔图,(h)为(g)的局部放大图

Fig.4 The Membrane Potential in Different Specific Conductance g_{NaP} , The Value from (a) to (f) are 1.88 nS, 1.9 nS, 2.3 nS, 2.4 nS, 2.7 nS, 3 nS. (g)ISI vs g_{NaP} . (h) is the Enlargement of (g).

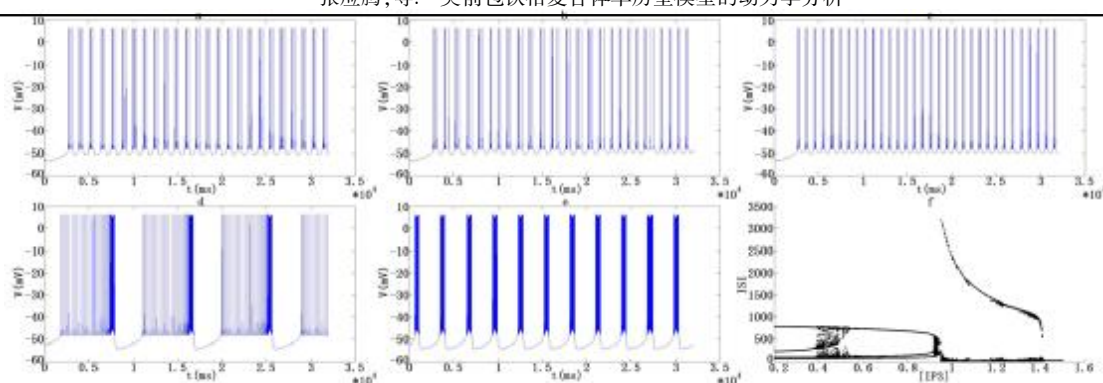


图 5 (a)~(e)是 $[IP_3]$ 为 $0.2 \mu M, 0.4 \mu M, 0.6 \mu M, 0.95 \mu M, 1 \mu M$ 时的膜电位图。(f)ISI vs $[IP_3]$

Fig.5 The Membrane Potential in Different Channel $[IP_3]$, The Value from (a) to (e) are $0.2 \mu M, 0.4 \mu M, 0.6 \mu M, 0.95 \mu M, 1 \mu M$. (f)ISI vs $[IP_3]$.

发放特性的影响具有重要意义。

结合不同 $[IP_3]$ 值的膜电位变化图以及 ISI 图可以看出,随着 $[IP_3]$ 的增加,神经元的 ISI 序列从周期 4 簇放电开始,经历一个复杂放电区,逆加周期分岔至周期 3 簇放电,接着进入另一个复杂放电区,发生质变转变为簇发放状态,最终变成全发放状态。

3 总结

基于这类 PBC 单房室模型,我们已经研究了不同参数的改变对膜电位的影响。如钠钾离子的平衡电位、电导以及某些通道参数。在调整钠离子平衡电位时,我们发现其簇发放模式中的每簇中峰数量并不是一开始就同步增加的,而是在参数增加到一定范围后才趋向同步。在调整钾离子平衡电位时,我们发现其簇发放模式中的两簇间会出现融合以及峰频率消弱现象。对于非特异性钙激活电导的研究,我们发现随着参数增加,其簇发放会发生断裂,分裂为左右簇,左粗右细,而后融合,在连接簇间的静息电位会随着融合的簇发放的消失而转变为动作电位。本文中最重要的是对 IP_3 通道和持续钠电导之间的研究,通过两个参数的适当调整可出现好的 ISI 分岔现象。对于以上参数的改变,我们发现许多新的发放特性,也希望能进一步学习 PBC 神经元模型的发放行为,从而更高层次理解呼吸节律的产生机制。

【参考文献】

- [1] Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, et al. Pre-Bötzinger complex: a brain stem region that may generate respiratory rhythm in mammals [J]. Science, 1991, 254: 726-729.
- [2] Schwarzacher SW, Smith JC, Richter DW. Pre-Bötzinger complex in the cat[J]. Neurophysiology, 1995, 73: 1452-1461.
- [3] Sun QJ, Goodchild AK, Chalmers JP, et al. The Pre-Bötzinger Complex and phase-spanning neurons in the adult rat[J]. Brain Res, 1998, 809: 204-213.
- [4] Johnson SM, Smith JC, Funk GD, et al. Pacemaker behavior of respiratory neurons in medullary slices from neonatal rat[J]. Journal of neurophysiology, 1994, 72(6): 2598-2608.
- [5] Feldman JL, Smith JC. Cellular Mechanisms underlying modulation of

breathing pattern in mammals[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 1989, 563(1): 114-130.

- [6] Pace RW, Mackay DD, Feldman JL, et al. Inspiratory bursts in the preBötzinger complex depend on a calcium - activated non - specific cation current linked to glutamate receptors in neonatal mice [J]. Journal of Physiology, 2007, 582(1): 113-125.
- [7] Del Negro CA, Koshiya N, Butera RJ, et al. Persistent sodium current, membrane properties and bursting behavior of pre-bötzinger complex inspiratory neurons in vitro[J]. Journal of Neurophysiology, 2002, 88 (5): 2242-2250.
- [8] Rybak IA, Abdala APL, Markin SN, et al. Spatial organization and state-dependent mechanisms for respiratory rhythm and pattern generation[J]. Progress in Brain Research, 2007, 165: 201-220.
- [9] Koizumi H, Smith JC. Persistent Na^+ and K^+ -dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex in vitro [J]. Journal of Neuroscience, 2008, 28 (7): 1773-1785.
- [10] Ramirez JM, Koch H, Garcia III AJ, et al. The role of spiking and bursting pacemakers in the neuronal control of breathing[J]. Journal of Biological Physics, 2011, 37(3): 241-261.
- [11] Park C, Rubin JE. Cooperation of intrinsic bursting and calcium oscillations underlying activity patterns of model pre-Bötzinger complex neurons [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2013, 34(2): 345-366.
- [12] Toporikova N, Butera RJ. Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model [J]. Journal of Computational Neuroscience, 2011, 30(3): 515-528.
- [13] 张翠英,余微,郑煜. 谷氨酸、 γ -氨基丁酸对大鼠前包氏复合体神经元放电的影响[J]. 中国神经科学杂志,1998,14:85-89.
- Zhang CY, Yu W, Zheng Y. The effects of glutamate, GABA to the firing of pre-Bötzinger complex neuron in adult mice [J]. Chinese Journal of Neuroscience, 1998, 14: 85-89.
- [14] 张永武,郑煜. 前包钦格复合体——产生呼吸节律的关键部位[J]. 生理科学进展, 2002, 33: 179-181.
- Zhang CW, Zheng Y. Pre-Bötzinger complex--The critical part of respiratory rhythm generation[J]. Progress in Physiological Sciences, 2002, 33: 179-181.
- [15] 刘义,刘深泉. 前包钦格复合体中间神经元模型的动力学分析[J]. 动力学与控制学报, 2011, (3):251-253.
- Liu Y, Liu SQ. dynamic analysis of preBötzinger interneuron model [J]. Journal of Dynamics and Control, 2011, (3): 251-253.