

甲壳类动物胃肠神经系统的数值分析

刘深泉¹, 张万琴²

(1. 华南理工大学应用数学系, 广州 510640; 2. 河南职业技术学院, 新乡 453000)

摘要: 目的 数值分析甲壳类动物胃肠神经系统神经元的电位发放。方法 利用抑制神经系统的WLC(Winnerless Competition)模型计算得到胃研磨和幽门神经系统的节律变化, 数值说明龙虾胃研磨内的两侧牙齿和中间牙齿的运动出现切断食物、挤压食物和研磨食物的状态; 结果 幽门节律出现神经元AB(anterior burster)、PD(pyloric dilatator)和VD(ventricular dilator)之间的同步共振; 胃研磨神经系统和幽门神经系统之间显示神经元LPG(lateral posterior gastric neuron)对神经元VD的发放传递等。结论 数值结果再现了龙虾胃肠神经系统的实验现象。

关键词: 神经系统; 胃研磨; 幽门系统; 神经元; 抑制

中图分类号: R318.01 文献标识码: A

Numerical analysis of crustacean stomatogastric ganglion neural system

LIU Shen-quan¹, ZHANG Wan-qin². (1. Department of Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China; 2. Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang 453003, China)

Abstract: Objective Using WLC model of inhibition neural system numerically analyzes neuron electric spike of crustacean stomatogastric ganglion to obtain the rhythm of gastric mill and pyloric network. **Method** The simulation method here show that the lateral teeth and the medial tooth of gastric network appear the states of cut, squeeze and grind of the food. **Results** The rhythm of pyloric network appears the synchronous oscillation of neurons AB, PD and VD. The gastric neural network and pyloric neural network appear the signal transmitting from neuron LPG to neuron VD. **Conclusion** These numerical results reveal the experiment phenomena of lobster stomatogastric neural system.

Key words: Neural system; Gastric mill, Pyloric network; Neuron; Inhibition

在中枢神经系统的研究中, 由于龙虾和蟹等甲壳类胃肠神经系统的神经元数目较少、直径较大和实验容易操作等优点, 这类神经系统的规律一直引起人们的注意^[1]。大量的实验研究基本确定龙虾胃肠神经系统中神经元的数目、神经元突触之间的相互连接结构等, 而且知道龙虾和蟹等甲壳类的胃肠神经节包括贲门、胃研磨囊和幽门三部分, 食物吞入后, 依次通过三个部位而被消化, 三个部位肌肉的节律性收缩可以研磨、消化食物, 而这个节律变化过程通过胃肠神经节中含有30个神经元的电位

发放来控制^[2,3]。本文主要数值分析胃研磨和幽门神经系统的节律, 理论研究胃研磨和幽门两个系统中神经元电位发放的性质。

1 神经元突触连接模型

关于龙虾胃研磨和幽门神经系统, 由于实验的差异, 不同的生物学家提出不同的神经系统结构模型, 主要区别是神经元之间的连接形式^[4]。这里的数值分析采用 Selverston和Moulins实验基础上提出的神经元突触连接模型^[5], 见图1。

收稿日期: 2006-03-07; 修回日期: 2006-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(19902005, 10432010)

作者简介: 刘深泉(1964-), 男, 博士, 教授, 主要研究生物力学、生物物理等

通讯作者: 刘深泉 E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

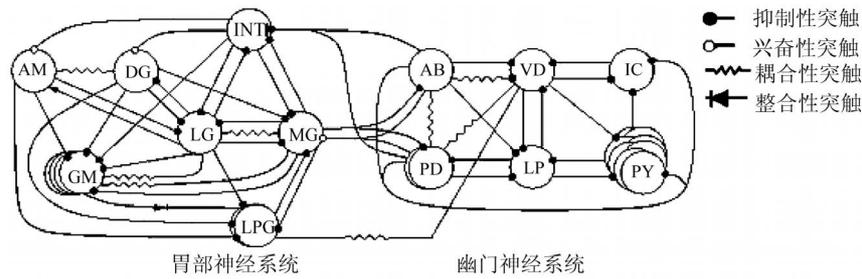


图1 胃肠神经节中神经元的结构关系, 尖头包含激发和抑制, 这里用激发刻画^[5]

Fig. 1 The neuron structure relation of stomatogastric ganglion, arrow described by excitatory^[5]

在Selverston- Moulins神经系统模型中, 胃研磨囊神经系统包含11个神经元, 其中包括四个特性相同的GM(gastric mill)神经元、两个特性相同的LPG(lateral posterior gastric neuron)神经元、LG(lateral gastric neuron)、MG(median gastric neuron)、DG(dorsal gastric)、AM(anterior median)神经元和运动神经元INT1(Inter-neuron)各一个, 内部突触连接主要是突触抑制和突触耦合, 也有神经元之间的整合。幽门神经系统包含14个神经元, 其中有8个特性相同的PY(pyloric constrictor)神经元、两个特性相同的PD(pyloric dilator)神经元和AB(anterior burster)、VD(ventricular dilator)、IC(inferior cardiac)、LP(lateral pyloric)神经元各一个, 神经元之间包含抑制和耦合关系外还包括对胃研磨的激发。龙虾神经系统的实验包含大量文献, 但该系统的理论分析较少^[1,3,5]。主要问题是神经元之间的突触连接, 特别是抑制、耦合、激发和整合等关系的描述^[6,7]。因为龙虾神经节中神经元之间的主要突触连接是抑制, 分析该神经系统的特性必须以神经元之间的抑制为基础, 其他因素则可作为对神经元的刺激。

最近, Rabinovich提出抑制神经系统刺激、响应的WinnerLess-Competition (WLC)模型^[8], 该模型以嗅觉神经系统的相互抑制为基础, 单个神经元的电活动用FitzHugh-Nagumo模型来描述, 神经细胞间的电位用兴奋和抑制相联系。该模型的特性包含单个神经元的电位发放和神经元之间的相互抑制关系, 理论模拟抑制神经系统电信号的传递变化过程。WLC模型具体描述如下:

$$\begin{cases} t_1 \frac{dx_i(t)}{dt} = x_i(t) - \frac{1}{3}x_i^3(t) - y_i(t) - z_i(t)[x_i(t) - v] + 0.35 + S_i \\ \frac{dy_i(t)}{dt} = x_i(t) - by_i(t) + a \\ t_2 \frac{dz_i(t)}{dt} = \sum_j g_{ji}G[x_j(t)] - z_i(t) \end{cases} \quad (1)$$

方程(1)模拟第*i*神经元的电位发放, $x_i(t)$ 代表第*i*个神经元的膜电位, $y_i(t)$ 表示恢复变量, $z_i(t)$ 表示神经元之间的突触抑制影响, 单位阶跃函数 $G(x) = 0, x \leq 0, G(x) = 1, x > 0$ 模拟神经元突触间的相互联接, g_{ji} 表示突触连接强度: 如果第*j*个神经元抑制第*i*个神经元, 取 $g_{ji}=2$, 否则 $g_{ji}=0$, $S_i \geq 0$ 表示对第*i*个神经元的刺激。

WLC描述了神经系统中神经元的电位发放, 并给出神经元之间的相互抑制关系, 数值分析表明, WLC神经系统电位发放顺序和神经元相互抑制的方向相反, 而且外界刺激只改变电位发放的开始、结束时间, 不影响电位发放顺序。噪声可增加电位发放的速度, 具有抑制关系的发放轨道添加重复刺激, 可以激发轨道内的细胞电位发放, 特别具有耦合关系的神经元, 模型明显显示耦合和抑制的影响。由于WLC神经系统中神经元具有丰富的电位发放特性, 它较好地反映具有抑制结构的神经系统特性, 理论表达了神经系统信息传递的空间编码和时间编码。由于龙虾神经系统中神经元之间的主要连接是抑制, 因此可以利用WLC模型分析龙虾的胃肠神经节, 将WLC的理论和龙虾神经系统的实验联系起来。

2 胃肠神经节的数值分析

生物学家根据龙虾神经系统中不同神经元电位发放的实验结果, 特别是神经元的时间发放顺序, 确定了龙虾胃肠神经系统的突触连接结构。在Selverston- Moulins龙虾胃肠神经节的网络结构中, 幽门网络和胃研磨囊网络两个系统之间通过神经元的抑制、激发、偶合和整合相联系, 系统的运动节律产生食物消化和排泄的功能^[6]。

由龙虾实验观察知道^[7,8], 龙虾进食时不是用口咀嚼食物, 而是整体吞咽食物, 然后在胃内咀嚼食物。胃研磨内有三个牙齿, 两个侧边牙齿和一个中间牙齿的运动可以切断食物, 挤压食物或研磨食物。胃研磨囊神经系统中的各个神经元的发放分别控制不同肌肉的活动, 具体如表1。

表1 胃研磨内神经元的电位发放和对应肌肉运动
Tab. 1 The electric spike of neuron in the gastric mill and their muscle movement

神经元的发放	肌肉	牙齿
L G	gm5b ,gm6b	分开两侧牙齿
M G	gm9	
L P G	gm3c	闭合两侧牙齿
G M	gm1, gm2, gm3a	拉中间牙齿向前向下
D G	gm4	拉中间牙齿向后向上
A M	c7	拉紧贲门
INT1		

幽门神经系统中各个神经元的活动比胃研磨内神经元的活动复杂, 比较一致的结论是: 幽门节律比胃研磨的节律快, 其节律主要包括三个阶段:

AB 神经元是系统的起搏器, 它和神经元 PD 一起共同确定幽门的节律。它们发放时, 打开胃研磨通向幽门的瓣膜。IC 神经元和 LP 神经元同步发放, 控制瓣膜, 联合幽门肌肉并导致瓣膜封闭。

PY 神经元的发放控制幽门肌肉, 移动过滤盘并分离食物进一步消化, VD 神经元经常和 PY 神经元同步发放, 实际意义不明。

表2 龙虾胃肠神经元之间的连接关系系数
Tab. 2 The relation coefficient of lobster stomatogastric neuron

	A M	D G	L G	M G	INT1	G M	L P G	A B	P D	V D	L P	IC	P Y
A M		L=1	E=0.1		E=0.1								
D G	L=1		I=2		E=0.1								
L G	I=2	I=0.2		I=0.08	I=2	L=0.06							
M G		I=0.2	I=0.08	L=1	I=0.2	L=0.06	I=2	E=0.1	E=0.1				
INT1			I=0.2	I=2				I=2	I=0.2				
G M	I=0.2	I=2	I=0.2	I=2									
L P G	I=0.2	I=2	I=2	I=0.2		E=0.2							
A B				I=2		R=0.2							
P D				I=0.2									
V D							L=2	L=0.2	L=0.2	L=2	I=0.2	I=0.2	
L P								L=0.2	I=0.2	I=0.2			I=2
IC								I=0.2	I=0.2	I=0.2			I=2
P Y								I=0.2	I=0.2	I=2	I=0.2		
Sti.	0.2	0.4	0.06	1.8	0.3	0.01	0.01	0.8	0.1	0.1	0.2	0.4	0.9

表中E表示激发, L表示耦合, R表示整合, Sti表示对应神经元的外界刺激。表中空白表示对应神经元之间没有连接关系。(I denotes inhibition, E denotes excitatory, L denotes electric coupling, R denotes rectify, Sti denotes external stimulus to the neurons. The blank in the table denotes there is no relation between these neurons.)

龙虾神经系统中神经元之间主要连接是抑制, 关于抑制的刻画在WLC模型中已有描述。对胃肠神经节中的其他联系, 对应的理论描述如下: 神经元之间具有耦合关系, 神经元AB受到神经元PD的耦合作用, 相当模型中神经元AB有外界刺激 $S_{AB}(t) = -k_{AB}[x_{AB}(t) - x_{PD}(t)]$, 同样, 神经元PD受到神经元AB的耦合影响, 相当于外界刺激 $S_{PD}(t) = -k_{PD}[x_{PD}(t) - x_{AB}(t)]$, 其中 k_{AB} 和 k_{PD} 是电耦合强度系数。神经元Int1对神经元DG/AM有激发关系, 这里采用相反的抑制来描述。用 $S_{DG/AM} = k_{Int1}(x_{DG/AM} - x_{Int1})$ 来刻画, 其中 k_{Int1} 是激发系数。神经元GM对LPG有整合作用, 用 $S_{LPG} = \max\{0, k_{GM}(x_{GM} - x_{LPG})\}$ 来描述, 其中 k_{GM} 是整合系数。利用这些理论描述, 选取一组胃肠神经节的常数(如表2)。可以计算龙虾神经系统的电位变化, 如图2。计算采用龙格库塔法, WLC模型中的参数为 $a=0.7, b=0.8, t_1=0.08, t_2=3.1, v_{min}=-1.5$, 计算时间为 $t=1200$, 步长取 $h=0.01$ 。

利用神经元发放和胃肠神经系统肌肉运动的关系, 可分析图2胃研磨神经系统的活动。

(1)对胃研磨神经系统, 神经元GM密集发放, 中间牙齿向前向后移动。神经元LPG和DG、AM相互抑制、间断发放表明两侧牙齿闭合和中间牙齿向后向上、拉紧贲门间断进行。此时, 胃研磨处于挤压食物、研磨食物的状态。(2)对幽门神经系统, 明显看到两组神经元发放的顺序: 一个是具

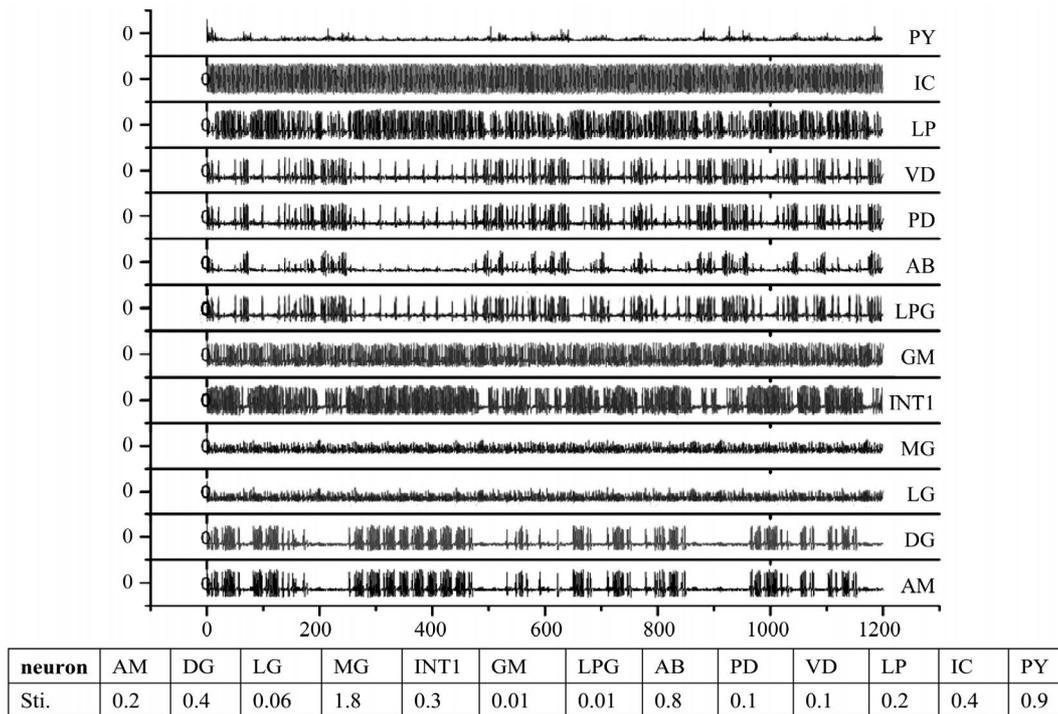


图2 龙虾胃肠神经系统中13个神经元的电位发放图 (图中横坐标是时间(s), 纵坐标, 神经元的电位(V))

Fig. 2 The electric spike of 13 neuron in lobster stomatogastric system (The abscissa denotes the time and the unit is second, The ordinate denotes the potential and the unit is volt)

有耦合关系的神经元AB、PD和VD出现的同步共振与神经元LP之间的相互抑制现象, 由于同步共振影响神经元PY发放, 产生另一个是神经元IC和神经元PY的相互抑制振荡。(3)观察两个神经系统可以看到: 若用神经元的发放刻画神经系统的节律, 胃研磨的节律用神经元INT1刻画, 振荡频率较慢, 幽门系统的振荡用神经元IC刻画, 节律较快; 胃研磨中神经元LPG的振荡传递给幽门节律, 产生神经元AB、PD和VD的共振。两个系统的振荡频率和龙虾的实验结果一致, 整个系统通过神经元之间的耦合振荡联系起来。

影响胃研磨和幽门节律的因素很多^[9,10], 神经元受到的外部刺激, 神经元之间的耦合、激发和整合等都会影响神经元的发放。完整分析各种因素对节律的影响相当困难, 这里考虑几个因素的影响。首先分析外界刺激对胃肠神经活动模式的影响, 固定表2的参数, 选取另外一组外界刺激得到图3。图3中神经元LPG发放, 两侧牙齿闭合; 神经元GM密集发放, 中间牙齿向前向下, 胃研磨处于挤压食物的状态。图2和图3的差别说明外

界对神经元的刺激明显影响胃肠活动的模式。

若采用图2的参数, 仅仅改变神经元GM、LG和MG之间的耦合系数, 得到图4。图4中看到具有耦合关系的神经元, 其电位发放出现同步振荡, 值得提出的是, 若神经元GM与LG、MG的耦合系数为0, 仍然出现共振, 从而说明, 部分神经元的同步发放是系统的内在特性。

若固定图2的参数, 改变表2中神经元LG和MG之间的相互抑制系数, 得到图5。图5看到神经元LG与神经元MG的相互抑制系数变化时对应神经元的发放。没有相互抑制时, 神经元LG和MG的发放中间出现突然改变, 对应两侧牙齿完全分开, 神经元GM发放对应中间牙齿向前向下移动, 显示胃研磨对食物的研磨; 若出现抑制并增加抑制强度, 神经元的LPG的发放显示两侧牙齿闭合, 中间牙齿向前向下移动, 胃研磨处于挤压食物、切断食物的状态; 若相互抑制系数逐渐增加到0.8时, 胃研磨又呈现两侧牙齿闭合, 中间牙齿向上研磨挤压食物的状态。这些数值结果部分和实验结果一致, 详细的变化仍需实验验证^[11-12]。

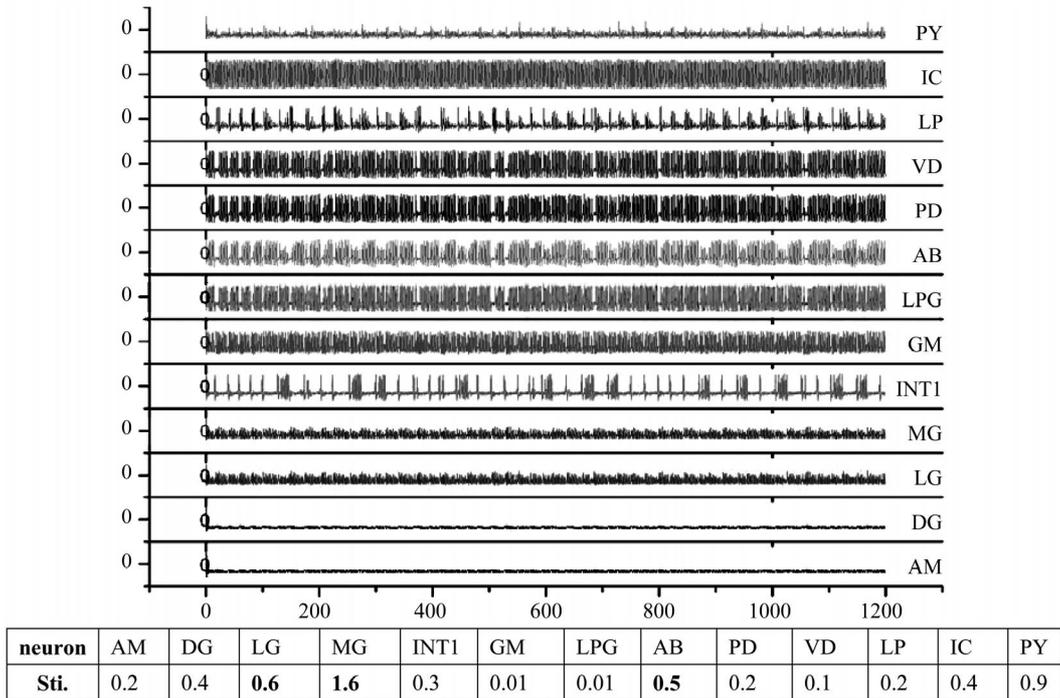


图3 不同外界刺激时, 龙虾胃肠神经元的电位发放 (图中横坐标是时间(s), 纵坐标, 神经元的电位(V))

Fig. 3 The electric spike of lobster stomatogastric neuron under different external stimulus (The abscissa denotes the time and the unit is second, The ordinate denotes the potential and the unit is volt)

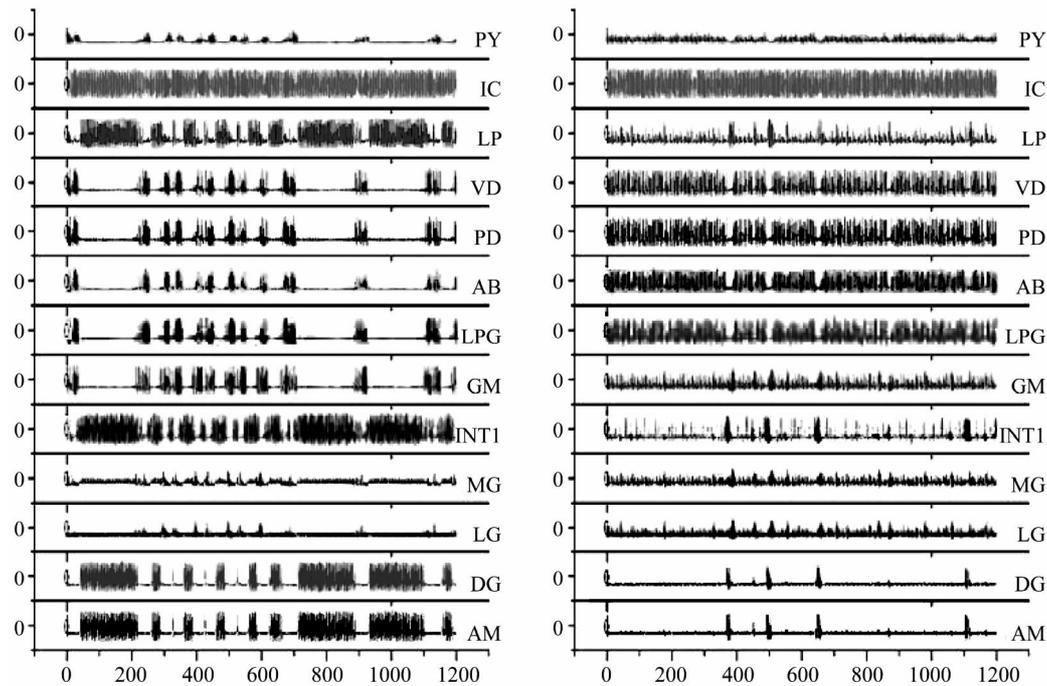


图4 不同耦合系数时, 神经元的电位发放, 神经元 GM 与 LG、MG 的耦合系数分别取 0.0, 0.5 (其中横坐标是时间(s)。纵坐标, 神经元的电位(V))

Fig. 4 The neuron electric spike with different electric coupling, the electric coupling coefficients of neuron GM to the neuron LG and neuron MG are 0.0, 0.5 (The abscissa denotes the time and the unit is second, The ordinate denotes the potential and the unit is volt)

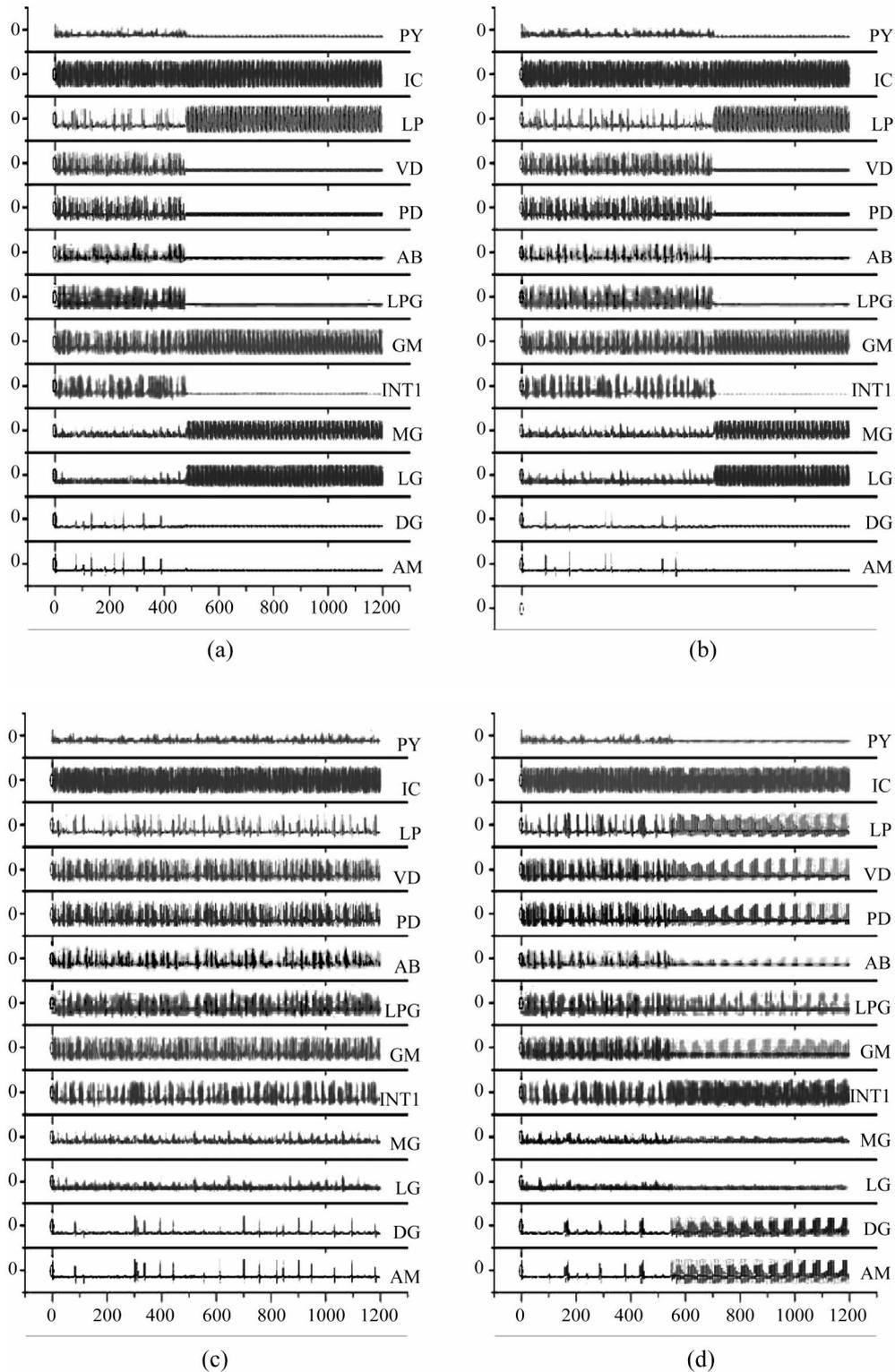


图5 神经元LG与神经元MG之间的抑制系数分别为: (a) $I=0.0, J=0.0$; (b) $I=0.01, J=0.01$; (c) $I=0.2, J=0.2$; (d) $I=0.8, J=0.8$ (其中横坐标是时间(s), 纵坐标, 神经元的电位(V))

Fig. 5 The inhibitory coefficients between neuron LG and neuron MG: (a) $I=0.0, J=0.0$; (b) $I=0.01, J=0.01$; (c) $I=0.2, J=0.2$; (d) $I=0.8, J=0.8$ (The abscissa denotes the time and the unit is second, The ordinate denotes the potential and the unit is volt)

3 讨论

本文利用神经系统的WLC模型,数值分析龙虾胃肠神经系统的节律。数值结果表明,龙虾胃研磨神经系统中,出现胃研磨两侧牙齿和中间牙齿切断,挤压和研磨食物的进食状态。对龙虾幽门神经系统,结果出现神经元VD、AB和PD同步发放和神经元LP的相互抑制;神经元IC和PY的相互抑制,显示幽门节律的不同阶段。比较两个节律的频率,胃研磨的节律比较慢,幽门的节律比较快,数值结果和龙虾实验完全一致。几乎所有情况,可以明显看到胃研磨神经元LPG和幽门神经元VD之间的同步振荡现象,显示胃研磨系统对幽门系统的传递影响。这些数值结果描述了龙虾胃肠神经节的基本实验现象,从而用神经系统的WLC模型理论解释了龙虾胃神经系统的实验结果。若改变神经元的外界刺激或网络结构中的突触连接系数,可以看到神经元发放的变化,对应神经系统中活动模式的变化。

但这里的数值结果也出现需要实验检验的现象,例如,数值结果显示胃研磨中神经元LG和神经元MG的耦合系数的改变,特别是耦合系数为零,神经元之间仍然出现同步振荡现象,这可能是参数选取的问题或者是系统结构内在特性。此外,对龙虾胃研磨或幽门的节律,实验出现很多神经元的发放模式,可这里的数值结果并没有呈现龙虾的各种实验现象。相反,这里的理论模型中包含神经元之间的抑制、激发、耦合和整合等因素,当这些参数变化时,计算结果和目前实验有个别差异,如何解释这些现象都是以后需要研究的问题。

(上接第191页)

[2] Grakoui A, Bromley SK, Sumen C, et al. The immunological synapse: a molecular machine controlling T cell activation [J]. *Science*, 1999, 285:221-227.

[3] Dustin ML, Chan AC. Signaling takes shape in the immune system[J]. *Cell*, 2000, 103:283-294.

[4] Williams TE, Selvaraj P and Zhu C. Concurrent binding to multiple ligands: Kinetic rates of CD16b for membrane-bound IgG1 and IgG2[J]. *Biophys J*, 2000, 79(4):1858-1866.

[5] Williams TE, Nagarajan S, Selvaraj P, et al. Quantifying the impact of membrane microtopology on effective two-dimensional affinity[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(16):13283-13288.

[6] Huang J, Chen J, Chesla SE, et al. Quantifying the effects of molecular orientation and length on two-dimensional receptor/ligand binding kinetics[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43):44915-44923.

参考文献:

[1] Harris Warrick RM, Marder E, Selverston and Moulins M. *Dynamic biological networks: the stomatogastric Nervous System* [M]. Cambridge, MA: MIT Press, 1992.

[2] Mulloney B, Selverston AI. Organization of the stomatogastric ganglion of the spiny lobster [J]. *J Comp Physiol*, 1974, 91:1-78.

[3] Marder E, Calabrese R. Principles of rhythmic motor pattern generation [J]. *Physiol Reviews*, 1996, 76: 687-717.

[4] Selverston A. Modulation of circuits underlying rhythmic behaviors [J]. *J Comp Physiol*, 1995, 176: 139-147.

[5] Mulloney B. Neural circuits [A]. In: *The Crustacean Stomatogastric* (ed. Selverston AI and Moulins M) [M]. Springer-Verlag, Berlin, 1987: 110-145.

[6] Harris Warrick RM, Conigilo LM, Levin RM, et al. Dopamine modulation of two subthreshold currents produces phase shifts in activity of an identified motoneuron [J]. *J Neurophysiology*, 1995, 74:1404-1420.

[7] Schneider H, Budhiraja P, Walter I, et al. Developmental expression of the octopamine phenotype in the lobsters, *Homarus americanus* [J]. *J Comp Neurology*, 1996, 371: 3-14.

[8] Rabinovich M, Volkovskii A, Lecanda P, et al. Dynamical Encoding by Networks of Competing Neuron Groups: Winnerless Competition [J]. *Phys Rev Lett*, 2001,87(6): 068102-1-4.

[9] Levitan IB, Kaczmarek LK. *The neural cell and molecular biology* [M]. Oxford University Press Inc. New York, NY USA, 1997, 2nd Edition. (舒斯云,包新民译,科学出版社,2001年): 316-331.

[10] Thuma JB, Hooper SL. Quantification of gastric mill network effects on a movement related parameter of pyloric network output in the lobster [J]. *J Neurophysiol*, 2002, 87: 2372-2384.

[11] Weaver AL, Hooper SL. Follower neurons in lobster (*Panulirus interruptus*) pyloric network regulate pacemaker period in complementary ways [J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 1327-1338.

[12] Hartline DK. Pattern generation in the lobster (*Panulirus*) stomatogastric ganglion. II. Pyloric network stimulation [J]. *Biol Cybern*, 1979, 33: 223-236.

[7] Dustin ML, Bromley SK, Davis MM, et al. Identification of "self" through two-dimensional chemistry and synapses[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2001, 17:133-157.

[8] Dustin, ML. Adhesive bond dynamics in contacts between T lymphocytes and glass- supported planar bilayers reconstituted with the immunoglobulin-related adhesion molecule CD58[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(25):15782-15788.

[9] 朱承,粘附过程中的化学反应动力学与力学 [M], *Advances in Biomechanics Beijing*, 北京: 高等教育出版社, 2001, 31-46.

[10] Chan PY, Lawrence MB, Dustin ML, et al. Influence of receptor lateral mobility on adhesion strengthening between membranes containing LFA-3 and CD2[J]. *J Cell Biol*, 1991, 115 (1):245-255.

[11] McConnell HM, Watts TH, Weis RM, et al. Supported planar membranes in studies of cell-cell recognition in the immune system[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1986, 864(1):95-106.