

视交叉上核神经元递质释放与弛豫速率的异质关系对导引的影响研究

陈宣羽, 顾长贵*, 席雨菲

上海理工大学管理学院, 上海

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年3月6日; 发布日期: 2024年3月13日

摘要

哺乳动物通过大脑视交叉上核(SCN)的调控实现对外部光暗循环的适应。研究发现, SCN神经元主要通过神经递质耦合, 且释放神经递质的强度有所差异。本文基于改进的Poincaré模型, 考虑在SCN神经元弛豫速率(对外部振幅扰动的刚性)存在不同的条件下, 它们释放神经递质的强度差异对SCN网络导引范围的影响。数值模拟结果和理论分析表明, 在只有一部分神经元对光信息敏感的情况, 在适当的释放差异时导引范围达到最大。本文的发现可能对SCN神经元的异质性和导引能力之间的关系提供一种新的解释, 揭示不同SCN神经元递质释放强度的影响。

关键词

视交叉上核, 导引范围, 神经递质, 弛豫速率, 平均场

Research on the Impact of Heterogeneous Relationship between Neurotransmitter Release and Relaxation Rates on the Entrainment of the SCN Neurons

Xuanyu Chen, Changgui Gu*, Yufei Xi

Business School, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Mar. 6th, 2024; published: Mar. 13th, 2024

Abstract

The entrainment of the mammal to the external light-dark cycle is obtained from the orchestra-
*通讯作者。

文章引用: 陈宣羽, 顾长贵, 席雨菲. 视交叉上核神经元递质释放与弛豫速率的异质关系对导引的影响研究[J]. 建模与仿真, 2024, 13(2): 1124-1131. DOI: 10.12677/mos.2024.132106

tion of the suprachiasmatic nucleus (SCN) in the brain. Research has found that SCN neurons are coupled mainly through neurotransmitters, and the releasing magnitude of neurotransmitter varies. Based on a modified Poincaré model, the article considers the impact of differences in the neurotransmitter contribution on the entrainment range of SCN network in terms of heterogeneous relaxation rate (rigidity of external amplitude disturbance). The numerical simulation results and theoretical analysis indicate that in the case where only a subpopulation is sensitive to light information, the entrainment range reaches its maximum at certain values of difference. The findings may provide a new explanation for the relationship between heterogeneity and entrainability of SCN neurons, revealing the influence of different neurotransmitter contributions of SCN neurons.

Keywords

Suprachiasmatic Nucleus, Entrainment Range, Neurotransmitters, Relaxation Rate, Mean-Field

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

哺乳动物大脑视交叉上核(SCN)由大约 20,000 个神经元组成, 将生理和行为的昼夜节律与外界的近日节律同步[1] [2]。SCN 神经元通过神经递质耦合达到同步, 并输出一个统一周期。SCN 可被导引至不同的外部光暗循环周期, 此周期的范围称为导引范围, 其中导引的最短/长周期称为导引下限(LLE)/导引上限(ULE)。不同物种的导引范围不同, 例如人类的导引范围约为 20.5 至 29 小时, 尼罗河小鼠的导引范围约为 22.5 至 25.5 小时[3]。

SCN 神经元根据功能、释放的神经递质种类等可以分为两个子群: 腹外侧区(VL)和背内侧区(DM), 其中 VL 神经元约占总数的 25%, 接受外部传入的光信号, 并释放 VIP 促进 SCN 生物钟神经元导引至外部周期, DM 神经元释放的 AVP 被发现在持续条件(例如持续黑暗)下有利于 SCN 自振荡周期的稳定, VL 和 DM 神经元均释放 GABA [4] [5] [6] [7]。已有研究表明, 由于神经递质种类差异, VL 和 DM 神经元释放递质的强度并不完全相同[8] [9]。

两个子群的神经元在功能特性方面存在一定的异质性, 例如周期、振幅等。研究证实 VL 神经元对光暗周期变化的再导引比 DM 神经元更快[4]。最近, 新的神经元特性弛豫速率被发现, 它代表了振子对外部振幅扰动的刚性[10] [11]。SCN 神经元的弛豫速率有所不同, 变化范围在 0.03 至 1 h^{-1} [1]。有文献研究了不同弛豫速率条件下, SCN 网络的导引能力[12]。但目前为止, 这种差异与神经网络耦合异质性对 SCN 导引功能的影响尚未得到充分研究。

本文建立了改进的 Poincaré 模型, 假设 VL 神经元接受外部光信号, 研究当 SCN 的两个子群 VL 和 DM 的弛豫速率存在异质性时, 它们释放神经递质的强度, 即平均场耦合的贡献如何影响 LLE, 并给出相应的理论解释。

2. 模型介绍

本文使用 Poincaré 模型用于模拟 SCN 网络暴露在外部光暗循环导引能力。Poincaré 模型包含神经元振子的振幅和相位, 每个神经元振子由两个变量 x 和 y 描述, 由一个平均场 F 实现全局耦合[1] [13] [14] [15]。由 N 个神经元组成的 SCN 网络动力学方程如下:

$$\begin{aligned}\dot{x}_i &= \gamma_i x_i (R - r_i) - \frac{2y_i \pi}{\tau_i} + gF + L_i, \\ \dot{y}_i &= \gamma_i y_i (R - r_i) + \frac{2x_i \pi}{\tau_i}, \quad i = 1, 2, \dots, N,\end{aligned}\quad (1)$$

其中 γ_i, R, τ_i 分别为第 i 个振子弛豫速率、固有振幅和固有周期。振子通过平均场耦合，在方程中表示为 gF ， g 为耦合强度，平均场 F 的定义为：

$$F = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N v_i x_i, \quad (2)$$

其中， v_i 为振子在平均场的权重，在本文中， $i = 1, 2, \dots, pN$ 和 $i = pN + 1, \dots, N$ 分别表示振子 i 属于 VL 和 DM 子群，两个子群的 v_i 分别定义为：

$$v_i = \begin{cases} 1 + \frac{1-p}{p} \sigma, & i = 1, 2, \dots, pN, \\ 1 - \sigma, & i = pN + 1, \dots, N, \end{cases} \quad (3)$$

其中，引入 $\sigma \in \left[-\frac{1}{3}, 1\right]$ 来表征 v_i 的异质性，当 $\sigma = 0$ ，所有神经元对 SCN 网络的作用相等，平均场 F 无异质性；当 $\sigma > 0$ ，VL 振子释放神经递质的强度大于 DM 振子，对平均场的贡献更大；当 $\sigma < 0$ ，DM 振子对平均场的贡献大于 VL 振子。为了描述弛豫速率的异质性，本文假设 $\gamma_i = \gamma_a$ ($i = 1, 2, \dots, pN$) 和 $\gamma_i = \gamma_b$ ($i = pN + 1, \dots, N$)，令 $\gamma_a : \gamma_b = d$ 作为两个子群弛豫速率的比值。因为 VL 神经元作为接受并向其他神经元传递光信号的主体，因此假设 $L_i = K_f \sin \Omega_e t$ ($i = 1, 2, \dots, pN$) 和 $L_i = 0$ ($i = pN + 1, \dots, N$)。

当 SCN 神经元在接受外部信号时的周期 T_{ei} 与外部周期 T 满足公式： $\sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (T_{ei} - T)^2} < \delta$ ，其中 $\delta < 0.00001h$ 时，我们认为 SCN 成功被导引至外部周期。导引范围可以用导引下限(LLE)表示，即可被导引的最短周期。LLE 越大，导引范围越小，反之亦然。本文中的 LLE 定义为： $LLE = \frac{LLE_{measure}}{\tau_D} \times 24$ ，其中 τ_D 为自由运行周期。

其他参数根据参考文献[1]确定： $p = 0.25$ ， $\bar{\gamma} = 0.1h^{-1}$ ， $\tau = 24h$ ， $R = 1$ ， $g = 0.1$ ， $K_f = 0.2$ 。数值模拟采用四阶龙格-库塔方法，时间增量为 $0.01 h$ 。为了避免瞬态的影响，忽略了最初的 $2000,000$ 个时间步长 ($20,000 h$)。网络大小设置为 $N = 200$ 。每个变量的初始条件从 $[0, 1]$ 的均匀分布中随机选择。

3. 结果与分析

3.1. 数值模拟结果

当 $d = 0.1$ 和 $d = 10$ 时，SCN 网络对 22 小时外部光暗循环的导引结果由图 1 所示。由图 1(a)，当 $d = 0.1$ 时，VL 振子的弛豫速率更小， $\sigma = 0$ 时 SCN 网络未能导引至 22 小时的外部周期。随着 σ 的增大，当 $\sigma = \frac{1}{3}$ 时，SCN 网络能够导引至 22 小时周期；但当 σ 进一步增大至 $\sigma = \frac{2}{3}$ 时，SCN 的导引能力减弱，未能导引至 22 小时周期。另一方面，当 $d = 10$ 时， $\sigma = 0$ 及 $\sigma = \frac{1}{3}$ 的情况下 SCN 都未能导引至 22 小时的外部光暗周期，当 $\sigma = \frac{2}{3}$ 时，SCN 将内部周期成功导引至 22 小时。此结果说明了不同的平均场异质性所带来的导引能力差异随两个子群弛豫速率的比值而变化。

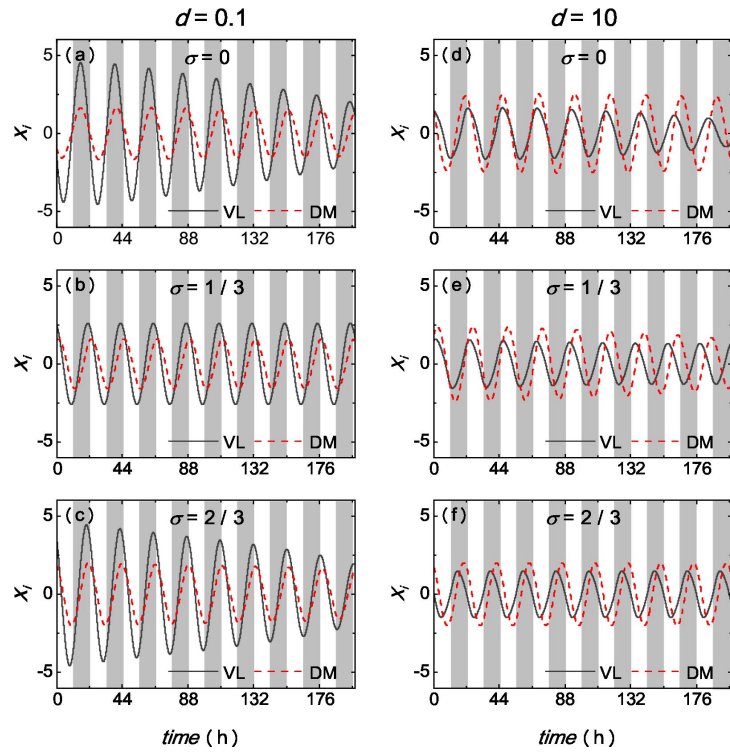


Figure 1. Time series of the impact of different σ on SCN for $d=0.1$ and $d=10$ under an external period of 22 hours

图 1. 外部周期 22 小时下 $d=0.1$ 和 $d=10$ 时不同 σ 对 SCN 导引影响差异的时间序列图

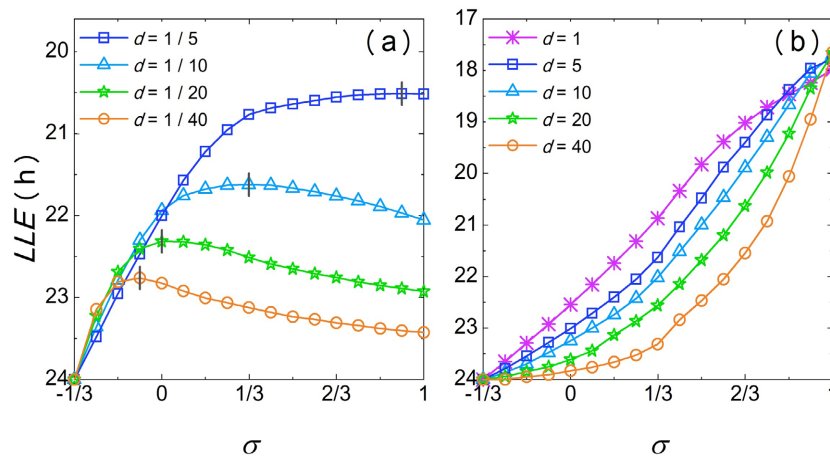


Figure 2. Diagram of the entrainment range of SCN under different values of d with different σ

图 2. 不同 d 下 σ 对 SCN 导引范围的分析图

在不同 d 的条件下, σ 对 SCN 导引范围的影响由图 2 所示。导引下限的时间轴为逆序(从 24 小时周期开始减少)以表征导引范围的扩大。由图 2(a)可得, 当 $d = \frac{1}{5}$ 时, SCN 的导引范围随 σ 的增大先增大, 并在 $\sigma = \frac{2}{3}$ 时趋于 20.5 小时; 当 $d = \frac{1}{10}, \frac{1}{20}, \frac{1}{40}$ 时, SCN 的导引范围随 σ 的增大先增大后减小。由灰色

标记可得，最大值分别出现在 $\sigma = \frac{11}{12}, \frac{1}{3}, 0, -\frac{1}{12}$ 时，呈递减顺序。由图 2(b) 得，当 $d = 1, 5, 10, 20, 40$ 时，导引范围随 σ 的增大单调递增。两种不同的变化趋势分别出现在 $d < 1$ 及 $d \geq 1$ ，说明 σ 对导引范围的影响会随着弛豫速率比值 d 的变化而变化。

图 3 展示了不同 σ 的条件下， d 对 SCN 的导引范围影响差异。首先，当 $\sigma = 0, \frac{1}{3}, \frac{2}{3}$ 时，导引范围随着 d 的增大先增大后减小，且导引范围的最大值不断增大；当 $\sigma = 1$ 时，导引范围先增大后接近于 18 小时。从图 3 可以看出，在 $d < \frac{1}{5}$ 的条件下，导引范围的最大值并不出现在 $\sigma = 1$ ，即完全由 VL 振子提供耦合作用。而在 $d \gg \frac{1}{5}$ 的条件下，当 $\sigma = 1$ 时导引范围要远大于其他 σ 值下的导引。

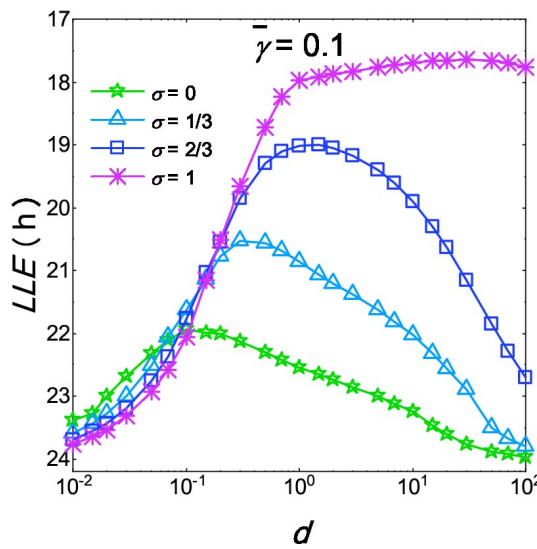


Figure 3. Diagram of the entrainment range of SCN under different values of σ with different d

图 3. 不同 σ 下 d 对 SCN 导引范围的分析图

3.2. 解析结果

用解析结果来分析数值实验的合理性，令 $N = 2$ ，其中振子 a 表示 VL 神经元，振子 b 表示 DM 神经元，平均场 $F = \frac{(1+\sigma)x_a + (1-\sigma)x_b}{2}$ 。方程(1)表示为：

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_a &= \gamma_a x_a (R - r_a) - \frac{2y_a \pi}{\tau} + g \frac{(1+\sigma)x_a + (1-\sigma)x_b}{2} + K_f \sin(\Omega t), \\
 \dot{y}_a &= \gamma_a y_a (R - r_a) + \frac{2x_a \pi}{\tau}, \\
 \dot{x}_b &= \gamma_b x_b (R - r_b) - \frac{2y_b \pi}{\tau} + g \frac{(1+\sigma)x_a + (1-\sigma)x_b}{2}, \\
 \dot{y}_b &= \gamma_b y_b (R - r_b) + \frac{2x_b \pi}{\tau},
 \end{aligned} \tag{4}$$

为了化简，将方程转化为极坐标，其中 $x_i = r_i \cos \theta_i$, $y_i = r_i \sin \theta_i$ ($i = a, b$)，得

$$\begin{aligned}
\dot{r}_a &= \gamma_a r_a (R - r_a) + g \frac{(1+\sigma)r_a \cos^2 \theta_a + (1-\sigma)r_b \cos \theta_b \cos \theta_a}{2} + K_f \sin(\Omega t) \cos \theta_a, \\
\dot{\theta}_a &= \omega - g \frac{(1+\sigma)r_a \cos \theta_a \sin \theta_a + (1-\sigma)r_b \cos \theta_b \sin \theta_a}{2r_a} - \frac{K_f \sin(\Omega t) \sin \theta_a}{r_a}, \\
\dot{r}_b &= \gamma_b r_b (R - r_b) + g \frac{(1+\sigma)r_a \cos \theta_a \cos \theta_b + (1-\sigma)r_b \cos^2 \theta_b}{2}, \\
\dot{\theta}_b &= \omega - g \frac{(1+\sigma)r_a \cos \theta_a \sin \theta_a + (1-\sigma)r_b \cos \theta_b \sin \theta_b}{2r_b},
\end{aligned} \tag{5}$$

本文采用由 Krylov 和 Bogoliubov 提出、文献[13] [14] [15] [16]中使用的平均化简方法，令 $\alpha = \langle \theta_a \rangle - \langle \theta_b \rangle$, $\varphi_i = \theta_i - \Omega t (i = a, b)$ ，有

$$\begin{aligned}
\langle \cos^2(\varphi_a + \Omega t) \rangle &= \frac{1}{2}, \\
\langle \cos(\varphi_b + \Omega t) \cos(\varphi_a + \Omega t) \rangle &= \frac{\cos \alpha}{2}, \\
\langle \cos(\varphi_a + \Omega t) \sin(\varphi_a + \Omega t) \rangle &= 0, \\
\langle \cos(\varphi_b + \Omega t) \sin(\varphi_a + \Omega t) \rangle &= \frac{\sin \alpha}{2},
\end{aligned} \tag{6}$$

其中 $\langle \cdot \rangle$ 表示对时间求平均，将上式代入方程(5)可得

$$\begin{aligned}
0 &= \gamma_a r_a (R - r_a) + g \frac{(1+\sigma)r_a + (1-\sigma)r_b \cos \alpha}{4} - K_f \frac{\sin \varphi_a}{2}, \\
\Omega &= \omega - g \frac{(1-\sigma)r_b \sin \alpha}{4r_a} - K_f \frac{\cos \varphi_a}{2r_a}, \\
0 &= \gamma_b r_b (R - r_b) + g \frac{(1+\sigma)r_a \cos \alpha + (1-\sigma)r_b}{4}, \\
\Omega &= \omega + g \frac{(1+\sigma)r_a \sin \alpha}{4r_b},
\end{aligned} \tag{7}$$

由上式可得，为得到 LLE (Ω_{\max})， $\cos \varphi_a$ 应近似于 -1，则 $\sin \varphi_a$ 近似于 0。取得 LLE 时两振子的相位差 $\alpha \approx \frac{\pi}{2}$ ，因此 $\cos \alpha \approx 0, \sin \alpha \approx 1$ ，由方程(7)得

$$\begin{aligned}
r_a &= \frac{g(1+\sigma)}{4\gamma_a} + R, \\
\Omega_{\max} &= \omega + g \frac{2K_f - (1-\sigma)r_b}{4r_a}, \\
r_b &= \frac{g(1-\sigma)}{4\gamma_b} + R, \\
\Omega_{\max} &= \omega + g \frac{(1+\sigma)r_a}{4r_b},
\end{aligned} \tag{8}$$

首先，考虑 $\gamma_a > \gamma_b$ 的情形，此时 $r_a < r_b$ ，且随着 σ 的增大， r_a 递增， r_b 递减，由方程(8)的第 2 和 4 行可知， Ω_{\max} 均单调递增。其次，考虑 $\gamma_a < \gamma_b$ 的情形，此时 $r_a > r_b$ ，当 $\sigma < 0$ 时，随着 σ 的增大， r_a 递增，

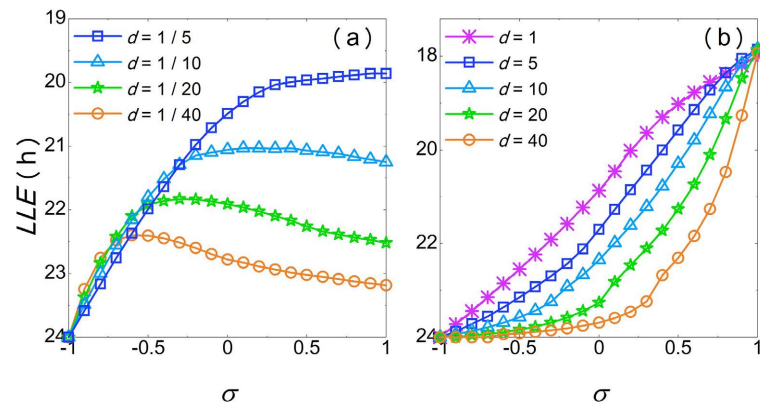


Figure 4. Diagram of the entrainment range of SCN under different values of d with different σ for $N=2$

图 4. $N=2$ 时不同 d 下 σ 对 SCN 导引范围的分析图

r_b 递减, Ω_{\max} 单调递增。随着 $\sigma \rightarrow 1$, 有 $\Omega_{\max} = \omega + g \frac{(1+\sigma)r_a}{4r_b} > \Omega_{\max} = \omega + g \frac{2K_f - (1-\sigma)r_b}{4r_a} \approx \omega + g \frac{K_f}{2r_a}$,

因此 Ω_{\max} 取决于较小值。又因为随着 $\sigma \rightarrow 1$, r_a 递增, $\omega + g \frac{K_f}{2r_a}$ 递减, 所以数值实验中的导引范围先增大后减小。图 4 展示了 $N=2$ 时在不同 d 的条件下 σ 对 SCN 导引下限(LLE)的影响, 其中两个振子分别表示 VL 和 DM, 与图 2 的结果较为相似。

4. 研究结论

本文对 SCN 神经元释放递质和弛豫速率的异质关系建模, 并研究在 VL 和 DM 神经元的弛豫速率不同的条件下, 神经递质释放的异质性对 SCN 的导引范围(以导引下限 LLE 为度量标准)产生的不同影响。数值实验表明:

1) 当 VL 与 DM 的弛豫速率比值 $d \leq \frac{1}{5}$ 时, SCN 的导引范围随着 σ (VL 神经元释放神经递质强度) 的增大先增大后减小。弛豫速率比值 d 越小, 达到导引范围峰值的 σ 值越小。

2) 当 VL 与 DM 的弛豫速率比值 $d > \frac{1}{5}$ 时, SCN 的导引范围随着 σ 的增大单调增加。当 VL 神经元对平均场的贡献度最大时, SCN 网络具有最大导引能力。

由于 SCN 两个子群神经元释放的神经递质存在差异, 未来的实验可以通过测量 VL 神经元和 DM 神经元的递质释放强度和弛豫速率, 更好地解释 SCN 神经元网络的导引机制和不同物种导引范围的差异。

基金项目

国家自然科学基金(12275179 和 11875042)与上海市自然科学基金(21ZR1443900)。

参考文献

- [1] Abraham, U., Granada, A.E., Westermark, P.O., *et al.* (2010) Coupling Governs Entrainment Range of Circadian Clocks. *Molecular Systems Biology*, **6**, 426-438. <https://doi.org/10.1038/msb.2010.92>
- [2] Pittendrigh, C.S. (1993) Temporal Organization: Reflections of a Darwinian Clock-Watcher. *Annual Review of Physiology*, **55**, 17-54. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.55.030193.000313>
- [3] Refinetti, R. (2006) *Circadian Physiology*. CRC Press, Boca Raton, 270-272.
- [4] Albus, H., Vansteensel, M.J., Michel, S., *et al.* (2005) A Gabaergic Mechanism Is Necessary for Coupling Dissociable

- Ventral and Dorsal Regional Oscillators within the Circadian Clock. *Current Biology*, **15**, 886-893. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.03.051>
- [5] Aton, S.J., Colwell, C.S., Harmar, A.J., *et al.* (2005) Vasoactive Intestinal Polypeptide Mediates Circadian Rhythmicity and Synchrony in Mammalian Clock Neurons. *Nature Neuroscience*, **8**, 476-483. <https://doi.org/10.1038/nn1419>
- [6] Herzog, E.D., Hermanstynne, T., Smyllie, N.J., *et al.* (2017) Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a027706. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a027706>
- [7] Maywood, E.S., Chesham, J.E., O'Brien, J.A., *et al.* (2011) A Diversity of Paracrine Signals Sustains Molecular Circadian Cycling in Suprachiasmatic Nucleus Circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 14306-14311. <https://doi.org/10.1073/pnas.1101767108>
- [8] Shan, Y., Abel, J.H., Li, Y., *et al.* (2020) Dual-Color Single-Cell Imaging of the Suprachiasmatic Nucleus Reveals a Circadian Role in Network Synchrony. *Neuron*, **108**, 164-179. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.07.012>
- [9] Tokuda, I.T., Ono, D., Honma, S., *et al.* (2018) Coherency of Circadian Rhythms in the SCN Is Governed by the Interplay of Two Coupling Factors. *PLOS Computational Biology*, **14**, e1006607. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006607>
- [10] Webb, A.B., Taylor, S.R., Thoroughman, K.A., *et al.* (2012) Weakly Circadian Cells Improve Resynchrony. *PLOS Computational Biology*, **8**, e1002787. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002787>
- [11] Westermark, P.O., Welsh, D.K., Okamura, H., *et al.* (2009) Quantification of Circadian Rhythms in Single Cells. *PLOS Computational Biology*, **5**, e1000580. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000580>
- [12] Gu, C., Wang, P. and Yang, H. (2019) Entrainment Range Affected by the Heterogeneity in the Amplitude Relaxation Rate of Suprachiasmatic Nucleus Neurons. *Chinese Physics B*, **28**, Article 018701. <https://doi.org/10.1088/1674-1056/28/1/018701>
- [13] Gu, C., Yang, H. and Ruan, Z. (2017) Entrainment Range of the Suprachiasmatic Nucleus Affected by the Difference in the Neuronal Amplitudes between the Light-Sensitive and Light-Insensitive Regions. *Physical Review E*, **95**, Article 042409. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.042409>
- [14] Gu, C., Yang, H. and Wang, M. (2017) Dispersion of the Intrinsic Neuronal Periods Affects the Relationship of the Entrainment Range to the Coupling Strength in the Suprachiasmatic Nucleus. *Physical Review E*, **96**, Article 052207. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.96.052207>
- [15] Gu, C., Yang, H., Meijer, J., *et al.* (2018) Dependence of the Entrainment on the Ratio of Amplitudes between Two Subgroups in the Suprachiasmatic Nucleus. *Physical Review E*, **97**, Article 062215. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.97.062215>
- [16] Zheng, W., Gu, C., Yang, H., *et al.* (2022) Motif Structure for the Four Subgroups within the Suprachiasmatic Nuclei Affects Its Entrainment Ability. *Physical Review E*, **105**, Article 014314. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.105.014314>