

不同时间尺度的慢变量引起的簇放电研究*

杨卓琴 张矫瑛

(北京航空航天大学数学与系统科学学院, 数学信息与行为科学教育部重点实验室, 北京 100191)

摘要 本文基于两个重要的慢负反馈机制给出了一个组合型的胰腺 β -细胞模型. 在这个模型中, 不同簇放电模式对快、中、慢的振荡周期具有鲁棒性, 这样可以通过快振荡周期簇放电模式的快慢动力学分析得到所有簇放电的动力学机理和拓扑类型. 对于快振荡周期的簇放电, 较慢的慢变量 a 几乎为常数, 较快的慢变量 C_{er} 对快子系统没有影响, 因此只要考虑慢变量 C_{ss} 作为快子系统的分岔参数的快慢动力学分析来研究不同模式的簇放电行为.

关键词 胰腺 β 细胞, 簇放电, 快慢动力学分析, 不同时间尺度

引言

胰腺 β 细胞位于胰岛中央, 可以分泌胰岛素来调节血液中的葡萄糖浓度. 作为一种兴奋性细胞, 胰腺 β 细胞的动作电位的簇模式可引起不同的钙振荡信号, 从而不同程度地支持胰岛素的分泌. 因此, 了解胰腺 β 细胞的电活性, 钙信号及胰岛素的分泌的相互作用, 具有重要的理论价值和一定的前景, 并对于糖尿病的治疗和预防有着极其重要的意义.

胰岛或单个 β -细胞的簇放电的显著特征之一是具有不同的振荡性周期^[1-4], 包括周期为 2-5 秒的快簇放电, 10-60 秒的中簇放电以及 2-4 分钟的慢簇放电. 迄今为止已有很多模型得以建立, 然而大多只能描述周期小于 10 秒和大于 1 分钟的簇放电, 没能充分说明具有几十秒的时间尺度的簇振荡. Bertram 等^[5] 提出一个不考虑具体生理过程的一般性的 phantom 簇放电模型, 其中具有不同时间尺度的两个慢变量共同作用引起胰腺 β 细胞较为典型的三类不同振荡周期的簇放电模式. 从生物学观点来看, 需要给出具有实际生理背景的慢变量并理解它们怎样相互作用产生 β -细胞中簇放电振荡的不同周期范围. 本文基于两个慢负反馈机制, 即“钙子空间”模型^[6] 的流 K_{slow} 和与钙有关的核苷酸振荡控制的 K_{ATP} 流^[7], 提出了一个组合型的 phantom 簇放电模型的实现. 在这个模型中,

细胞质钙的浓度 C 通过平均法不再被看作慢变量, 较慢的慢过程为子空间钙浓度 (C_{ss}) 和内质网钙浓度 (C_{er}), 较慢的慢过程为依赖于钙的 $[ADP]/[ATP]$ 的比 (a), 它们能够相互作用驱使具有相应振荡周期的快、中、慢簇放电. 由于簇放电模式对快、中、慢振荡周期的鲁棒性, 我们通过对快簇放电进行快慢分析来探究波形不同的三种簇放电模式. 在快振荡周期的簇放电过程中, 较慢的慢变量 a 几乎为常数, 较快的慢变量 C_{er} 对快子系统没有影响, 因此可以考虑较快的慢变量 C_{ss} 作为唯一的慢变参数时的快子系统平衡点和极限环的分岔, 利用快慢动力学分析^[8-11] 研究不同簇放电模式的动力学分岔机制和拓扑类型.

1 数学模型

正如其它 β -细胞模型, 一个电流平衡方程决定了膜电位 V

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_{Ca} - I_K - I_{Kslow} - I_{KATP} - I_{Leak} \quad (1)$$

其中 $C_m = 5300$ 是膜电容量.

相对快的依赖于电压的 Ca^{2+} 电流为

$$I_{Ca} = g_{Ca} m_{\infty}(V)(V - V_{Ca}),$$

其中

$$m_{\infty}(V) = 1/[1 + e^{(v_m - V)/s_m}];$$

一个延迟型 K^+ 电流 $I_K = g_K n(V - V_K)$; 慢激活的依赖于 Ca^{2+} 的 K^+ 流 K_{slow} 由 $I_{Kslow} = g_{KCa} \omega(C_{ss})(V -$

V_K)给出,其中 $\omega(C_{ss}) = C_{ss} q / (C_{ss} + K_d) q$, K_d 是限定在 Ca^{2+} 通道的分离常数;对 ATP 敏感的电流 I_{KATP} 为 $I_{KATP} = g_{KATP} a (V - V_K)$;漏电流 $I_{Leak} = g_{Leak} (V - V_{Leak})$.

I_{Kv} 的激活变量 n 的方程

$$\frac{dn}{dt} = [n_{\infty}(V) - n] / \tau_n \quad (2)$$

其中 τ_n 是延迟整流器 K^+ 通量的激活时间常数, $n_{\infty}(V)$ 是激活变量 n 的稳定状态方程.

三个 Ca^{2+} 隔室,包括细胞质钙 C ,内质网钙 C_{er} 和子空间钙 C_{ss} 的方程分别如下:

$$\frac{dC}{dt} = f_{CYT} (J_{in} - J_{PMCA} - J_{SERCA} + J_X) \quad (3)$$

$$\frac{dC_{ss}}{dt} = f_{ss} [(V_{er}/v_{ss}) J_{RELEASE} - (V_{CYT}/V_{ss}) J_X] \quad (4)$$

$$\frac{dC_{er}}{dt} = f_{er} [(V_{CYT}/V_{er}) J_{SERCA} - J_{RELEASE}] \quad (5)$$

其中通过浆膜钙通道进入细胞的流量 $J_{in} = -\alpha I_{Ca}$, 通过浆膜 $Ca^{2+} - ATP$ 流出细胞 $J_{PMCA} = k_{PMCA} C$, 通过 SERCA 泵从胞液到内质网 $J_{SERCA} = k_{SERCA} C$, 通过内质网钙通道从内质网到子空间的流 $J_{RELEASE} = p_{er} (C_{er} - C_{ss})$, 在子空间和胞液间的交换流 $J_X = p_X (C_{ss} - C)$, 都是与两个间隔的浓度梯度成比例.

$[ADP]/[ATP]$ 中的核苷酸振荡依赖于 Ca^{2+} , 且核苷酸比 $a = [ADP]/[ATP]$ 满足一阶动力方程

$$\frac{da}{dt} = [a_{\infty}(C) - a] / \tau_a \quad (6)$$

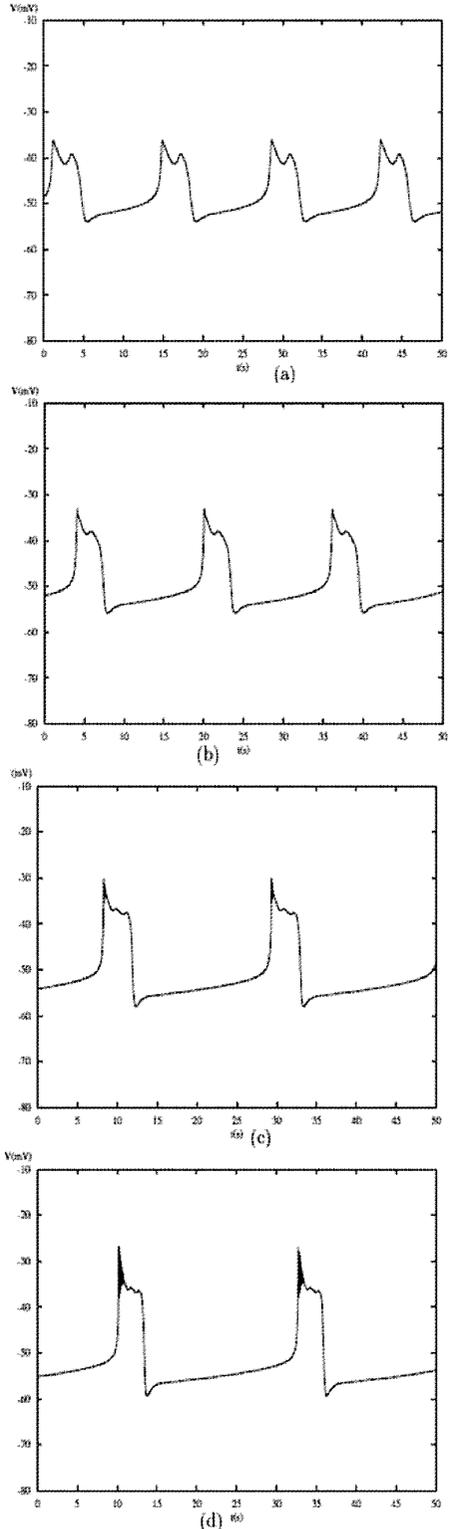
其中 $a_{\infty}(C) = [1 + e^{(r-C)/s_a}]^{-1}$.

在这个模型中,电导和逆转电位以及其它的参数在文献[6,7]中已列出.

2 簇放电模式对快、中、慢不同振荡周期的鲁棒性

胰腺 β - 细胞的不同放电模式产生的不同 Ca^{2+} 振荡能不同程度地支持胰岛素的分泌. 为了再现放电活动,我们将依赖于电压的 Ca^{2+} 通道的最大电导 g_{Ca} 分别固定在 1000pS, 1100pS, 1200pS, 1300ps, 1400pS 和 1450pS 时,系统(1) - (6)会表现出几种有代表性的簇放电模式,如图 1 所示. 簇放电中的簇经历了一个慢频率的波浪形振荡到慢频率的波浪形振荡和快频率的尖峰形振荡并存再到只有快频率的尖峰形振荡的转迁,且在并存时尖峰形振荡的区域随着 g_{Ca} 的增加逐渐扩大. 核苷酸

比 a 的真正作用可以在中、慢簇放电中看到,而在快放电中它几乎是一个常数,例如,当 $g_{Ca} = 1200pS$ 时,变量 a 在 0.2433 和 0.2434 之间变化;当 $g_{Ca} = 1400pS$ 时,变量 a 在 0.2452 和 0.2454 之间变化;当 $g_{Ca} = 1450pS$ 时,变量 a 在 0.2505 和 0.2506 之间变化.



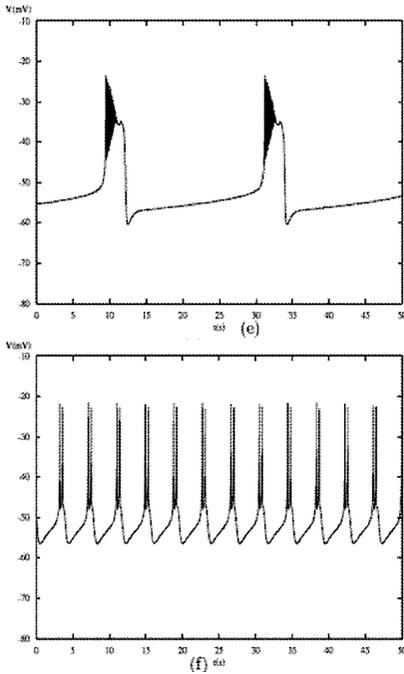


图 1 当 $g_{Ca} = 1000\text{pS}(a)$, $1100\text{pS}(b)$, $1200\text{pS}(c)$, $1300\text{pS}(d)$, $1400\text{pS}(e)$, $1450\text{pS}(f)$ 时的不同簇放电振荡模式

Fig. 1 Diverse patterns of electrical bursting oscillation when $g_{Ca} = 1000\text{pS}(a)$, $1100\text{pS}(b)$, $1200\text{pS}(c)$, $1300\text{pS}(d)$, $1400\text{pS}(e)$, $1450\text{pS}(f)$

3 具有不同时间尺度慢变量的快慢动力学分析

针对图 1 所示的簇放电的波形变化,我们利用快慢分析研究不同簇放电模式的拓扑类型以及它们之间的转迁机理. 根据平均法,变量 C 不能被看作是慢变量,这样快子系统由方程 (1), (2), (3) 组成, C_{ss} , C_{er} 和 a 是具有不同时间范围尺度的三个慢变量. 由于簇放电模式对快、中、慢振荡周期的鲁棒性,我们可以通过快簇放电模式进行研究. 在快振荡周期的簇放电过程中,较慢慢变量 a 几乎为常数,较快的慢变量 C_{er} 对快子系统的方程没有影响,因此较快的慢变量 C_{ss} 作为控制快子系统的分岔参数来给出快子系统平衡点和极限环的分岔.

4 快簇放电模式的分岔机制和拓扑类型

为了研究簇放电模式的动力学分岔机制并归类簇放电,分别对 $g_{Ca} = 1200\text{pS}$, 1400pS , 1450pS 的快簇放电模式通过图 2, 3, 4 的快慢分析进行了考察. 快子系统的平衡点在平面 (C_{ss}, V) 上形成了三个相似的 Z 形分岔曲线. Hopf 分岔点 (H) 出现在 Z 形分岔曲线的上支,膜电位 V 的最大和最小值给出

经由 Hopf 分岔点出现的稳定极限环; Z 形分岔曲线的中下支由鞍点 (稀疏固定曲线) 和稳定结点 (稠密固定曲线) 组成. 并且,相应快簇放电模式的轨线分别叠在图中.

首先,我们通过快慢分析研究 $g_{Ca} = 1200\text{pS}$ 时的点点滞后环簇放电. 如图 2 所示,随着慢变量 C_{ss} 的减少,相应于下支稳定结点的簇放电的下静息态没有转迁到上支稳定极限环相应的峰放电状态,而是通过 $LP1$ 点的 fold 分岔转迁到上支稳定焦点相应的上静息态,并在稳定焦点周围作衰减振荡. 进一步,随着慢变量 C_{ss} 的增加,通过 $LP2$ 处的 fold 分岔上静息态直接转迁到下静息态,这样,没有稳定极限环的参与,一个“fold/fold”点点滞后环簇放电是这两个静息态通过 $LP1$ 和 $LP2$ 的 fold 分岔相互转迁而产生.

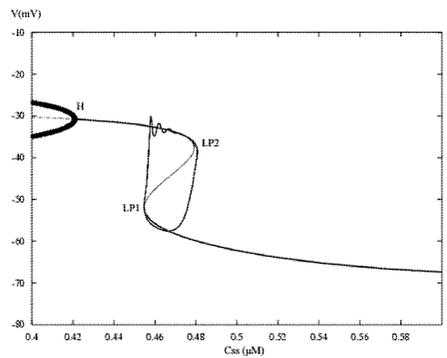


图 2 $g_{Ca} = 1200\text{pS}$ 时快簇放电的快慢分析

Fig. 2 The fast/slow analysis of fast bursting for $g_{Ca} = 1200\text{pS}$

接着,由图 3 中与静息态和峰放电状态相关的分岔来讨论当 $g_{Ca} = 1400\text{pS}$ 时的簇放电. 随着慢变量 C_{ss} 的减少,簇放电的与下支稳定结点相应的下静息态通过 $LP1$ 处的 fold 分岔转迁到与上支周围稳定极限环相应的峰放电状态. 峰放电状态经历了逐渐衰减的振荡过程后通过 H 处的 Hopf 分岔转迁到与稳定结点相应的上静息状态. 进一步,随着慢变量 C_{ss} 的增加,上静息态通过 $LP2$ 处的 fold 分岔转迁到下静息态. 这样,从下静息态到峰放电状态的的分岔是 $LP1$ 处的 fold 分岔,而从峰放电状态到上静息态的分岔是 H 处的 Hopf 分岔. 除了这两个使得峰放电状态产生和消失的分岔,还要考虑滞后环的分岔,即从下静息态到上静息态及从上静息态到下静息态的分岔,分别是 $LP1$ 和 $LP2$ 的 fold 分岔,这样,簇放电就被归类为经由“fold/fold”滞后

环的“fold/Hopf”簇放电.

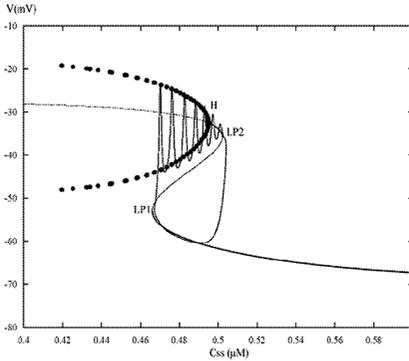


图3 $g_{Ca} = 1400\text{pS}$ 时快簇放电的快慢分析

Fig. 3 The fast/slow analysis of fast bursting for $g_{Ca} = 1400\text{pS}$

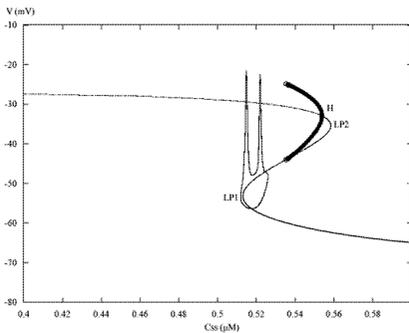


图4 $g_{Ca} = 1450\text{pS}$ 时快簇放电的快慢分析

Fig. 4 The fast/slow analysis of fast bursting for $g_{Ca} = 1450\text{pS}$

最后,在图4中给出了当 $g_{Ca} = 1450\text{pS}$ 时的“fold/homoclinic”簇放电的快慢动力学分析.随着参数 C_{ss} 的减少,Z形分岔曲线的下支静息态通过LP1处的fold分岔消失转迁到有两个峰的峰放电状态.在峰放电状态时,快子系统有三个不变集,即一个稳定结点,产生同宿轨道的鞍点和LP1右侧的一个不稳定的焦点.轨线向上离开而后沿着同宿轨道返回,即膜电位在分岔曲线的上支周围突然上升而后下降(第一个峰),在到达鞍点之前又向上离开然后沿着同宿轨线回到鞍点(第二个峰).进一步,轨线回到鞍点后沿着鞍点的不稳定流形,即结点的稳定流形,回到分岔曲线下支的稳定结点.因此,静息态转迁到重复峰放电状态的分岔是LP1处的fold分岔,重复峰放电状态导致静息态的分岔是鞍点的homoclinic分岔.另外,滞后环的分岔,即从下态到上态和从上态到下态的分岔仍然分别是fold分岔和鞍点的homoclinic分岔,这样,这种簇放电表现出经由“fold/homoclinic”滞后环的“fold/ho-

moclinic”簇放电的动力学行为.

5 结论

我们通过两个重要的慢负反馈机制——一个慢慢激活的依赖于 Ca^{2+} 的 K^+ 流 K_{slow} 和一个由基于 Ca^{2+} 核苷酸振荡($[ADP]/[ATP]$)控制的对ATP敏感的 K^+ 流,给出了一个特殊的phantom模型的生物物理实现.在这个模型中,具有不同时间尺度的三个慢过程 Cer , C_{ss} 和 a 能够相互作用引起不同振荡周期的簇放电模式,但是它使得簇放电力系统的快慢分析变得比一般的有两个不同时间范围的慢变量的幽灵模型困难得多.由于簇放电模式对到快、中、慢振荡周期的鲁棒性,可以通过较慢的慢变量 a 几乎为常数的快振荡周期簇放电模式的快慢分析得到所有簇放电的动力学机理和拓扑类型.在研究具有两个较快慢变量 Cer 和 C_{ss} 的快簇放电模式时,因为 Cer 对快子系统的方程没有影响,这样只有慢变量 C_{ss} 在胰腺 β -细胞不同的簇放电模式的动力学机理和拓扑类型中起着关键的作用.用这种约化方法帮助我们揭示多个时间尺度的慢变量调制产生的复杂簇放电力系统的内在本质,同时,这可能对将来的胰腺 β -细胞的简化数学模型提供指导.

参 考 文 献

- 1 Chay T R, Keizer J. Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell. *Biophys. J.*, 1983, 42: 181 ~ 190
- 2 Atwater I, Dawson C M, Scott, A Eddlestone, G, Rojas, E. The nature of the oscillatory behavior in electrical activity for pancreatic β -cell. *Horm. Metab. Res. Suppl.*, 1980, 10: 100 ~ 107
- 3 Santos R M, Rosario L M, Nadal A, Garcia-Sancho J, Soria B, Valdeolmillos M Widespread synchronous oscillations due to bursting electrical activity in single pancreatic islets. *Pflgers Arch.*, 1991, 418: 417 ~ 422
- 4 Chay T R, Cook D L. Endogenous bursting patterns in excitable cells. *Math. Biosci.*, 1988, 90: 139 ~ 153
- 5 Bertram R, Previte J, Sherman A, Kinard T A, Satin L S. The phantom burster model for pancreatic β -cell. *Biophys. J.*, 2000, 79: 2880 ~ 2892
- 6 S O, Kanno T, Barg S., Eliasson L, Galvanovskis J, Ren-

- strom E, Rorsman P. Activation of Ca^{2+} -dependent K^{+} channels contributes to rhythmic firing of action potentials in mouse pancreatic β -cells. *J. Gen. Physiol.*, 1999, 114: 759 ~ 769
- 7 Bertram R, Sherman A. A Calcium-based phantom bursting model for pancreatic islets. *Bull. of Math. Biol.*, 2004, 66: 1313 ~ 1344
- 8 Rinzel J. A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In: Teramoto, E., Yamaguti, M. (Eds.). *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences*, Lecture Notes in Biomathematics. Berlin: Springer, 1987
- 9 Izhikevich E M. Neural excitability, spiking and bursting. *Int. J. Bif. Chaos.*, 2000, 10: 1171 ~ 1266
- 10 Izhikevich E M. *Dynamical Systems in Neuroscience: the Geometry of Excitability and Bursting*. Cambridge: The MIT Press, 2005
- 11 张艳娇, 李美生, 陆启韶. ML神经元的放电模式及时滞对神经元同步的影响. *动力学与控制学报*, 2009, 7: 19 ~ 23 (Zhang Y J, Li M S, Lu Q S. Firing patterns and the effect of time-delay coupling on synchronization of two coupled chaotic ML neurons. *Journal of Dynamics and Control*, 2009, 7: 19 ~ 23 (in Chinese))

ELECTRICAL BURSTING INDUCED BY SLOW VARIABLES WITH DIFFERENT TIME SCALES*

Yang Zhuoqin Zhang Jiaoying

(School of Mathematics and System Sciences and LMIB, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract A combined pancreatic β -cells model was given by two important slow negative feedback mechanisms. Diverse patterns of electrical bursting are robust to fast, medium and slow oscillation periods. Therefore, bifurcation mechanisms and topology types of these bursting patterns can be surveyed by fast/slow analysis of only fast bursting, when the faster slow variable C_{ss} is regarded as a bifurcation parameter, the faster slow variable C_{er} has no effect on the fast subsystem and the slower slow variable a is nearly constant.

Key words pancreatic β -cells model, bursting, fast/slow dynamic analysis, different time scales