

文章编号: 1000-5862(2017)01-0006-09

胰腺 β 细胞的簇放电分析及其同步研究

刘深泉, 汪 净

(华南理工大学数学学院, 广东 广州 510640)

摘要: 簇放电是在胰岛分泌胰岛素时主要的放电模式. 考虑具有代表性且较为简单的 Sherman 模型, 对以下问题进行了研究: 首先, 应用快慢动力学分析研究了锥形和方波形簇放电模式的动力学性质; 其次, 利用常微分方程的定性与分岔理论的知识, 探讨了与静息状态和放电状态相关的分岔点的性质, 主要分析了平衡点的 Hopf 分岔; 最后, 研究了 2 个相互电耦合簇放电的胰腺 β 细胞之间的同步性转变. 数值结果表明: 改变耦合强度和慢时间常数都可以引起复杂的同步状态变迁变化. 一个有趣的发现是, 只要耦合强度适当, 耦合 β 细胞总是可以达到完全同步状态.

关键词: 簇放电; 快慢动力学分析; 胰腺 β 细胞模型; 电耦合; 同步; ISI-distance

中图分类号: O 175.14; O 193; Q 189 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2017.01.02

0 引言

胰腺 β 细胞位于胰岛中, 它可以根据细胞外环境中的葡萄糖浓度来合成与分泌胰岛素. 如果胰腺 β 细胞出现故障将会引起 II 型糖尿病的产生^[1]. 就像内分泌细胞一样, 胰腺 β 细胞也是可兴奋的^[2]. 在正常情况下, 胰腺 β 细胞呈现出簇放电行为, 它体现为放电状态与静息状态交替出现^[3-5]. 对胰腺 β 细胞而言, 簇放电活动在控制细胞内游离 Ca^{2+} 浓度方面起重要作用, 反过来, 钙又会导致胰岛素的释放^[6-7]. 因此, 胰腺 β 细胞中的簇放电的动力学特性响应了葡萄糖浓度的变化. 例如, 实验数据表明: 当葡萄糖浓度低于 5 mmol 时, 胰腺 β 细胞不会产生簇放电, 而一旦葡萄糖浓度超过 22 mmol, 胰腺 β 细胞就会产生连续的尖峰放电, 此时, 胰岛素的分泌量达到饱和状态^[8].

描述胰腺 β 细胞簇放电的模型有很多, 这些模型的主要区别在于调节簇放电产生的慢过程不同. T. R. Chay 等^[9] 基于 I. Atwater 等^[10] 提出的假说, 首次建立了一个用于模拟和研究胰腺 β 细胞电生理活动的数学模型, 即 Chay-Keizer 模型. 该模型可以解释电生理实验中胰腺 β 细胞出现的振荡现象和分泌胰岛素的行为^[11-12]. 之后建立的 β 细胞模型都只是

对调节簇放电产生的慢过程进行不同的改变, 例如依赖膜电位失活的钙离子模型^[13], ATP 敏感钾通道的慢振荡模型^[14]等. A. Sherman 等^[15] 在 1988 年建立了一个最小但具有代表性的簇放电模型, 它可以很好地重现电生理实验中 β 细胞的各种周期性、拟周期性以及混沌的簇放电模式. 本文的工作就是在此模型的基础上展开. 考虑到慢振荡是 β 细胞簇放电行为产生的必要条件, 因此把慢变量作为分岔参数来研究快子系统的 2 类重要的与簇放电性质有关的分岔: 静息状态转迁到放电状态的分岔; 放电状态转迁到静息状态的分岔^[16-19]. 此外, 还讨论了引起滞后环产生的分岔. 2 者的共同作用导致了不同簇放电模式的出现. 通过快慢动力学分岔分析, 可以在胰腺 β 细胞中发现 2 种不同的簇放电模式, 即锥形簇放电与方波形簇放电. 本文不仅讨论了形成这 2 种簇放电模式的机理, 而且研究了快子系统的余维 1 分岔的动力学性质, 主要分析了平衡点的 Hopf 分岔.

除了单个胰腺 β 细胞的丰富动力学现象之外, 还研究了通过电突触耦合的 2 个簇放电胰腺 β 细胞的同步问题. 基于 ISI-distance 方法, 变化耦合强度和慢时间常数来探讨同步状态之间的转迁规律. 数值模拟结果发现: ISI-distance 方法不仅可以定性地区分出同相同步状态、反相同步状态和异步状态, 而

收稿日期: 2016-11-19

基金项目: 国家自然科学基金(11172103 和 11572127) 资助项目.

作者简介: 刘深泉(1964-), 男, 河南洛阳人, 教授, 博士生导师, 主要从事非线性动力学、生物神经计算等交叉学科的研究.

E-mail: mashqliu@scut.edu.cn

且可以定量地刻画同相同步状态的不同同步程度; 适当调节耦合强度可以显著破坏或促进同步状态的转变; 弱耦合和强耦合连接都可使得耦合 β 细胞实现同相同步。

1 模型描述

通过借鉴神经元 Hodgkin-Huxley 模型建立的方法, A. Sherman 等^[15] 在 1988 年构建了一个最小但具有代表性的簇放电胰腺 β 细胞模型. 它包含 1 个慢变量和 2 个快变量, 其方程如下:

$$\tau \frac{dV}{dt} = -I_{Ca}(V) - I_K(V, n) - I_s(V, s), \quad (1)$$

$$\tau \frac{dn}{dt} = \lambda [n_\infty(V) - n], \quad (2)$$

$$\tau_s \frac{ds}{dt} = s_\infty(V) - s, \quad (3)$$

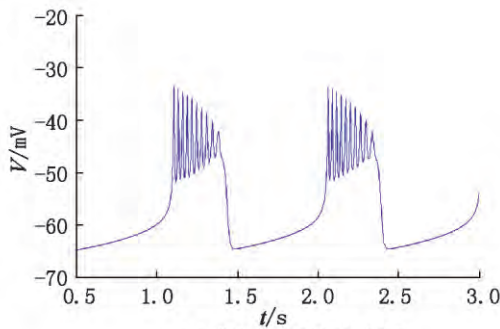
其中 V , n 和 s 分别表示膜电位, 钾离子通道的打开概率和细胞内 Ca^{2+} 浓度. 方程 (1) 右边 3 项分别为电压依赖的钙离子电流, 电压依赖的钾离子电流以及抑制钾离子电流, 其表达式如下:

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

$$I_K(V, n) = g_K n (V - V_K),$$

$$I_s(V, s) = g_s s (V - V_K),$$

$$x_\infty(V) = 1 / \{ 1 + \exp[-(V - V_x) / \theta_x] \},$$



(a) 膜电位的时间历程图

$$x = m, n, s, \quad (4)$$

这里 g_{Ca} , g_K 和 g_s 分别为各离子通道的最大电导系数; V_{Ca} 和 V_K 分别是 Ca^{2+} 和 K^+ 通道的平衡电位; τ 和 τ_s 分别是快时间常数和慢时间常数.

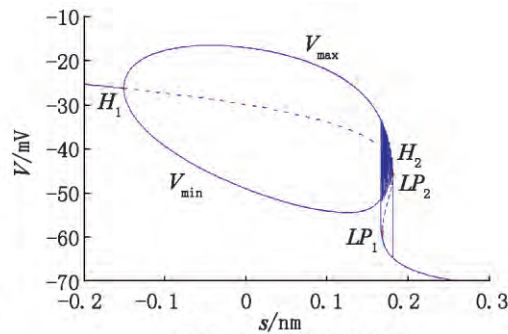
当对模型 (1) ~ (4) 进行数值研究时, K^+ 的最大电导系数 g_K 和动力学常数 θ_n 作为变化参数, 其他各参数的取值同于文献 [20-22].

在快慢动力学分岔分析中, 由于系统 (1) ~ (3) 的 τ_s 远大于 τ , 因此, 在同一时间尺度下细胞内 Ca^{2+} 浓度 s 随时间的变化较其他 2 个变量 V 和 n 慢得多. 所以, 在运用快慢动力学分析解释簇放电的产生机理时, 把整个系统拆分成由方程 (1) 和 (2) 组成的快子系统以及由方程 (3) 构成的慢子系统, 并且考虑慢变量 s 为快子系统 (1) ~ (2) 的分岔参数.

2 簇放电类型分析

2.1 经由“fold/fold”滞后环的“fold/Hopf”型簇放电

当参数 $g_K = 10$, $\theta_n = 7.5$ mV 时, 系统 (1) ~ (3) 的簇放电模式如图 1(a) 所示, 图 1(b) 是相应的快慢动力学分岔分析, 下面研究此簇放电的动力学性质及其类型.



(b) 快慢动力学分岔分析

图 1 当参数 $g_K = 10$, $\theta_n = 7.5$ mV 时, 系统 (1) ~ (3) 中产生的经由“fold/fold”滞后环的“fold/Hopf”型簇放电活动

首先将慢变量 s 作为分岔参数对快子系统 (1) ~ (2) 进行单参数分岔分析. 在 (s, V) 平面作出快子系统 (1) ~ (2) 的平衡点曲线. 从图 1(b) 中可以看到, 平衡点曲线呈现 Z 形. 在这条 Z 形曲线上有 2 个鞍结分岔 LP_1 和 LP_2 分别出现在 $s = 0.168\ 303$ 和 $s = 0.181\ 516$ 处, 并且在平衡点分岔曲线的上支有 2 个 Hopf 分岔 H_1 和 H_2 , 分别出现在 $s = -0.150\ 710$ 和 $s = 0.178\ 197$ 处. 如图 1(b) 所示, 快子系统 (1) ~ (2) 的平衡点的个数随着慢变量 s 的变化而改变. 当 $s <$

$0.168\ 303$ 或 $s > 0.181\ 516$ 时, 快子系统只有 1 个平衡点. 当 $s > 0.181\ 516$ 时, 快子系统有 1 个稳定的结点. 随着分岔参数 s 的减小, 快子系统出现 3 个平衡点, 分别是下支的稳定结点 (实线)、中支的鞍点 (虚线) 和上支的焦点. 当 $s = 0.168\ 303$ 时, 稳定结点与鞍点合并后消失, 形成鞍结分岔 LP_1 . 随着参数 s 的减小, 平衡点分岔曲线上支的稳定焦点经过 Hopf 分岔 H_2 失去稳定性, 并产生稳定极限环. 这里 V_{max} 和 V_{min} 分别表示对应极限环上膜电位的极大值与极

小值. 极限环结束于 Hopf 分岔 H_1 , 经过点 H_1 之后, 快子系统的平衡点再次变为稳定焦点.

接下来将全系统的簇放电轨线叠加于平衡点分岔曲线之上, 可以看出当初值位于 Z 形分岔曲线的下支时, 系统处于静息状态. 随着参数 s 的减小, 在鞍结点分岔 LP_1 处系统的轨线从下支跃迁到上支, 并沿着极限环开始产生发放, 此时系统处于放电状态. 随着分岔参数 s 的增加, 极限环的振幅逐渐减小, 发放结束于 Hopf 分岔 H_2 . 根据簇发放的分类方法^[16] 这种簇放电模式称为“fold/Hopf”型簇放电, 也称为锥形簇放电. 此外, 从簇放电的下状态转迁到上状态以及从上状态转迁到下状态的分岔分别是鞍结点分岔 LP_1 和 LP_2 形成“fold/fold”滞后环. 所以, 这种簇放电称为经由“fold/fold”滞后环的“fold/Hopf”型簇放电.

下面验证图 1(b) 中的余维 1 分岔点 LP_1 , LP_2 , H_1 和 H_2 处的动力学性质, 这些分岔点决定了簇放电的类型. 通过计算 Hopf 分岔 H_1 和 H_2 的第一 Lyapunov 系数可以判断它们是超临界还是亚临界的. 为此, 把系统 (1) ~ (2) 改写成

$$\dot{V} = f_1(V, n, s), \quad (5)$$

$$\dot{n} = f_2(V, n, s), \quad (6)$$

这里

$$f_1 = \frac{1}{\tau} [-g_{Ca} m_{\infty}(V) (V - V_{Ca}) - g_K n (V - V_K) - g_s s (V - V_K)],$$

$$f_2 = \frac{\lambda}{\tau} [n_{\infty}(V) - n],$$

其中 $m_{\infty}(V)$ 和 $n_{\infty}(V)$ 的定义如方程 (4) 所示.

Jacobi 矩阵可表示为

$$A = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial V} & \frac{\partial f_1}{\partial n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial V} & \frac{\partial f_2}{\partial n} \end{pmatrix},$$

其中

$$\frac{\partial f_1}{\partial V} = \frac{1}{\tau} [-g_{Ca} \dot{m}_{\infty}(V) (V - V_{Ca}) - g_{Ca} m_{\infty}(V) - g_K n - g_s s],$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial n} = -g_K (V - V_K) / \tau,$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial V} = \lambda \dot{n}_{\infty}(V) / \tau,$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial n} = -\lambda / \tau,$$

$$\dot{m}_{\infty}(V) = \frac{e^{-(V-V_m)/\theta_m}}{\theta_m [1 + e^{-(V-V_m)/\theta_m}]^2},$$

$$\dot{n}(V) = \frac{e^{-(V-V_n)/\theta_n}}{\theta_n [1 + e^{-(V-V_n)/\theta_n}]^2}.$$

1) 当 $s = -0.150710$ 时, 系统 (1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-26.343008, 0.201159, -0.150710)$. 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_{1,2} = \pm 0.142644i$. 因此, 快子系统 (1) ~ (2) 在该点经历 Hopf 分岔, 即点 H_1 得到验证;

2) 当 $s = 0.168303$ 时, 系统 (1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-58.904671, 0.003267, 0.168303)$. 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_1 = -0.0390059$, $\lambda_2 = 0$. 因此, 快子系统 (1) ~ (2) 在该点发生鞍结分岔, 即点 LP_1 得到验证;

3) 当 $s = 0.178197$ 时, 系统 (1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-42.746638, 0.027486, 0.178197)$. 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_{1,2} = \pm 0.0252286i$. 因此, 快子系统 (1) ~ (2) 在该点经历 Hopf 分岔, 即点 H_2 得到验证;

4) 当 $s = 0.181516$ 时, 系统 (1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-45.912006, 0.018195, 0.181516)$. 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_1 = -0.00785863$, $\lambda_2 = 0$. 因此, 快子系统 (1) ~ (2) 在该点发生鞍结分岔, 即点 LP_2 得到验证.

接下来计算点 H_1 处的第一 Lyapunov 系数 $l_1(0)$ 来判断它是超临界还是亚临界的 Hopf 分岔. 在该点处的 Jacobi 矩阵为

$$A|_{H_1} = \begin{pmatrix} 0.042499976300 & -24.328496 \\ 0.000910598868 & -0.042500 \end{pmatrix}.$$

它有一对共轭特征根 λ 和 $\bar{\lambda}$, 其中 $\lambda = i\omega$, $\omega = 0.142644$. 令

$$q = \begin{pmatrix} 0.958348726 - 0.2855350967i \\ -0.006117835491i \end{pmatrix},$$

$$p = \begin{pmatrix} 0.5217307506 \\ -24.35051424 - 81.72825184i \end{pmatrix}$$

满足 $Aq = i\omega q$, $A^T p = -i\omega p$, 且 $\langle p, q \rangle = 1$. 这里 $\langle p, q \rangle = \bar{p}_1 q_1 + \bar{p}_2 q_2$ 是 \mathbb{R}^2 中的标准数量积.

下一步, 通过变换将快子系统的平衡点平移至原点:

$$\begin{cases} V = \xi_1 + V_0, \\ n = \xi_2 + n_0, \end{cases}$$

其中 V_0 和 n_0 是快子系统平衡点的坐标. 于是系统 (5) ~ (6) 变为

$$\begin{cases} \dot{\xi}_1 = -\frac{1}{20} \left[\frac{3.6(\xi_1 + V_0 - 25)}{1 + e^{-(\xi_1 + V_0 + 20)/12}} + 10(\xi_2 + n_0) \right] \\ \quad \cdot \left[(\xi_1 + V_0 + 75) + 4 \times (-0.150710)(\xi_1 + V_0 + 75) \right], \\ \dot{\xi}_2 = \frac{0.85}{20} \left[\frac{1}{1 + e^{-(\xi_1 + V_0 + 16)/7.5}} - (\xi_2 + n_0) \right]. \end{cases} \quad (7)$$

将系统(7) 在原点处 Taylor 展开得到

$$\dot{x} = Ax + F(x) \quad x \in \mathbf{R}^2,$$

其中 $A = A|_{H_1}$ $F(x) = B(x, x)/2 + C(x, x, x)/6 + O(\|x\|^4)$ $B(x, y)$ 和 $C(x, y, z)$ 是平面向量 $x = (x_1, x_2)^T$ $y = (y_1, y_2)^T$ $z = (z_1, z_2)^T$ 的对称多重线性向量函数, 其坐标下的分量是

$$B_i(x, y) = \sum_{j, k=1}^2 \frac{\partial^2 F_i(\xi)}{\partial \xi_j \partial \xi_k} \Big|_{\xi=0} x_j y_k \quad i = 1, 2,$$

$$C_i(x, y, z) = \sum_{j, k, l=1}^2 \frac{\partial^3 F_i(\xi)}{\partial \xi_j \partial \xi_k \partial \xi_l} \Big|_{\xi=0} x_j y_k z_l \quad i = 1, 2,$$

经计算可得

$$B(x, y) = \begin{pmatrix} -0.0031316776x_1y_1 - 0.5(x_1y_2 + x_2y_1) \\ 0.0000725665299x_1y_1 \end{pmatrix},$$

$$C(x, y, z) = \begin{pmatrix} -0.000725039552x_1y_1z_1 \\ 0 \end{pmatrix}.$$

于是可简单计算

$$g_{20} = \langle p, B(q, q) \rangle = 0.001310947178 + 0.009883635269i,$$

$$g_{11} = \langle p, B(q, \bar{q}) \rangle = -0.004312186417 + 0.005930513656i,$$

$$g_{21} = \langle p, C(q, q, \bar{q}) \rangle = -0.0003625062077 + 0.0001080068687i.$$

因此 根据文献 [23] 中的公式(3.20) 可得到第一 Lyapunov 系数为

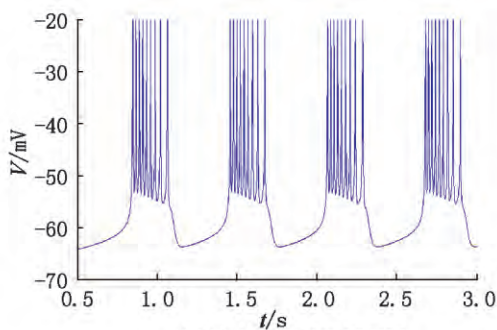
$$l_1(0) = \frac{1}{2w^2} \text{Re}(ig_{20}g_{11} + wg_{21}) = -0.0004143992813 < 0.$$

故快子系统在点 H_1 处产生超临界 Hopf 分岔, 并分支出稳定极限环. 用同样的方法可计算出在 H_2

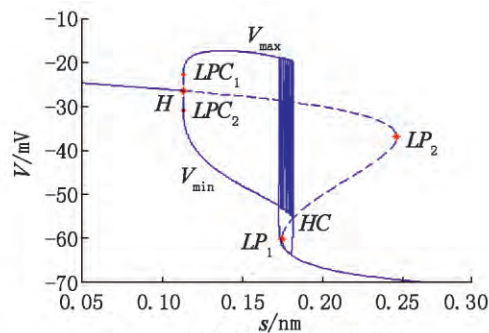
处的第一 Lyapunov 系数也小于 0. 故快子系统在 H_2 处也产生超临界 Hopf 分岔, 并分支出稳定极限环.

2.2 经由“fold/homoclinic”滞后环的“fold/homoclinic”型簇放电

当参数 $g_K = 7$ $\theta_n = 5.6$ mV 时, 系统(1) ~ (3) 的簇放电模式如图 2(a) 所示, 图 2(b) 是相应的快慢动力学分岔分析, 下面研究此簇放电的动力学性质及其类型. 分析方法与上一种簇发放电类似. 快子系统(1) ~ (2) 的平衡点在 (s, V) 平面上也形成了一条 Z 形的分岔曲线, 此时, 这条 Z 形分岔曲线的上支仅有一个 Hopf 分岔 H 出现在 $s = 0.113785$ 处. 另外 2 个鞍结点分岔 LP_1 和 LP_2 分别出现在 $s = 0.174954$ 和 $s = 0.246404$ 处. 快子系统的稳定焦点经由点 H 处的 Hopf 分岔而失稳. 一个大的稳定极限环和一个小的不稳定极限环经由极限环的鞍结点分岔 LPC_1 和 LPC_2 产生. 随后不稳定极限环在经过点 H 处的 Hopf 分岔时消失, 并转变为不稳定焦点. 随着分岔参数 s 的增加, 稳定极限环碰到 Z 形分岔曲线中支的鞍点转变为鞍点同宿轨线, 形成鞍点同宿轨分岔 HC . 通过图 2(b) 中可以看出, 从静息状态转迁到放电状态的分岔仍是鞍结点分岔 LP_1 , 但结束放电状态的分岔变成了鞍点同宿轨分岔 HC . 在簇发放电的分类上属于“fold/homoclinic”型簇放电, 也称为方波形簇放电. 同时从簇放电的下状态转迁到上状态以及从上状态转迁到下状态的分岔也是这 2 个分岔, 形成“fold/homoclinic”滞后环. 因此, 这种簇放电称为经由“fold/homoclinic”滞后环的“fold/homoclinic”型簇放电.



(a) 膜电位的时间历程图



(b) 快慢动力学分岔分析

图 2 当参数 $g_K = 7$ $\theta_n = 5.6$ mV 时, 系统(1) ~ (3) 中产生的经由“fold/homoclinic”滞后环的“fold/homoclinic”型簇放电活动

对于图 2(b) 中的分岔点 LP_1 LP_2 和 H 的动力学性质, 也进行了验证. 通过计算相应点处的 Jacobi 矩阵得到如下的结论:

1) 当 $s = 0.113785$ 时, 系统(1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-26.342996, 0.136230, 0.113785)$, 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_{1,2} =$

$\pm 0.115\ 768i$. 因此,快子系统(1) ~ (2) 在该点经历 Hopf 分岔,即点 H 得到验证;

2) 当 $s = 0.174\ 954$ 时,系统(1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-60.330\ 913\ 0.000\ 365\ 0.174\ 954)$, 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_1 = -0.042\ 165\ 8$, $\lambda_2 = 0$. 因此,快子系统(1) ~ (2) 在该点发生鞍结分岔,即点 LP_1 得到验证;

3) 当 $s = 0.246\ 404$ 时,系统(1) ~ (3) 的平衡点坐标为 $(-36.965\ 487\ 0.023\ 116\ 0.246\ 404)$, 此时相应的 Jacobi 矩阵 A 的特征值为 $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = 0.011\ 179\ 3$. 因此,快子系统(1) ~ (2) 在该点发生鞍结分岔,即点 LP_2 得到验证.

接下来,计算点 H 处的第一 Lyapunov 系数 $l_1(0)$. 在该点处的 Jacobi 矩阵为

$$A|_H = \begin{pmatrix} 0.042\ 499\ 882\ 700 & -17.029\ 951\ 4 \\ 0.000\ 893\ 040\ 689 & -0.042\ 500\ 0 \end{pmatrix}.$$

它有一对共轭特征根 λ 和 $\bar{\lambda}$, 其中 $\lambda = iw$, $w = 0.115\ 768$. 令

$$q = \begin{pmatrix} 0.938\ 716\ 051 - 0.344\ 615\ 348\ 5i \\ -0.007\ 241\ 316\ 542i \end{pmatrix},$$

$$p = \begin{pmatrix} 0.532\ 642\ 431\ 5 \\ -25.348\ 533\ 81 - 69.048\ 217\ 58i \end{pmatrix}$$

满足 $Aq = iwq$, $A^T p = -iwp$, 且 $\langle p, q \rangle = 1$.

记 $x \triangleq (V, n)^T$, 快子系统在点 H 处平衡点的坐标为 $x_0 \triangleq (V_0, n_0)^T = (-26.342\ 996\ 0.136\ 23)^T$, 对应的参数值 $s = 0.113\ 785$. 令 $\xi = x - x_0 \triangleq (\xi_1, \xi_2)^T$ 将快子系统的平衡点平移至原点,于是系统(5) ~ (6) 可改写成

$$\begin{cases} \dot{\xi}_1 = -\frac{1}{20} \left[\frac{3.6(\xi_1 + V_0 - 25)}{1 + e^{-(\xi_1 + V_0 + 20)/12}} + 7(\xi_2 + n_0) \cdot \right. \\ \left. (\xi_1 + V_0 + 75) + 4 \times 0.113\ 785(\xi_1 + V_0 + 75) \right], \\ \dot{\xi}_2 = \frac{0.85}{20} \left[\frac{1}{1 + e^{-(\xi_1 + V_0 + 16)/5.6}} - (\xi_2 + n_0) \right]. \end{cases}$$

此系统可表示为

$$\dot{x} = Ax + \frac{1}{2}B(x, x) + \frac{1}{6}C(x, x, x) + O(\|x\|^4), \quad x \in \mathbf{R}^2,$$

其中 $A = A|_H$, 以及对称多重线性向量函数 $B(x, y)$ 和 $C(x, y, z)$ 对平面向量 $x = (x_1, x_2)^T$, $y = (y_1, y_2)^T$ 和 $z = (z_1, z_2)^T$ 可取值

$$B(x, y) = \begin{pmatrix} -0.003\ 131\ 686\ 3x_1y_1 - 0.35(x_1y_2 + x_2y_1) \\ 0.000\ 116\ 021\ 995\ 5x_1y_1 \end{pmatrix},$$

$$C(x, y, z) = \begin{pmatrix} -0.000\ 725\ 039\ 668x_1y_1z_1 \\ 0.000\ 008\ 371\ 474\ 46x_1y_1z_1 \end{pmatrix}.$$

现在可简单计算

$$g_{20} = \langle p, B(q, q) \rangle = 0.002\ 599\ 485\ 408 + 0.011\ 624\ 379\ 86i,$$

$$g_{11} = \langle p, B(q, \bar{q}) \rangle = -0.005\ 539\ 249\ 602 + 0.008\ 010\ 691\ 907i,$$

$$g_{21} = \langle p, C(q, q, \bar{q}) \rangle = -0.000\ 362\ 500\ 824\ 3 + 0.000\ 748\ 786\ 725\ 9i.$$

因此得到第一 Lyapunov 系数为

$$l_1(0) = \frac{1}{2w^2} \text{Re}(ig_{20}g_{11} + wg_{21}) = 0.000\ 059\ 718\ 751\ 21 > 0.$$

故快子系统在点 H 处产生亚临界 Hopf 分岔,并分支出不稳定极限环.

3 2 个电耦合胰腺 β 细胞的同步研究

下面将研究 2 个相互电耦合簇放电的胰腺 β 细胞之间的同步性转变,主要讨论耦合强度和慢时间常数对同步状态转迁的影响. 耦合胰腺 β 细胞的动力系统可用如下的方程组来描述:

$$\begin{aligned} \tau dV_{1,2}/dt &= -I_{Ca}(V_{1,2}) - I_K(V_{1,2}, n_{1,2}) - I_s(V_{1,2}, s_{1,2}) - g_c(V_{1,2} - V_{2,1}), \\ \tau dn_{1,2}/dt &= \lambda [n_\infty(V_{1,2}) - n_{1,2}], \\ \tau_s ds_{1,2}/dt &= s_\infty(V_{1,2}) - s_{1,2}, \end{aligned}$$

这里

$$\begin{aligned} I_{Ca}(V_{1,2}) &= g_{Ca}m_\infty(V_{1,2})(V_{1,2} - V_{Ca}), \\ I_K(V_{1,2}, n_{1,2}) &= g_K n_{1,2}(V_{1,2} - V_K), \\ I_s(V_{1,2}, s_{1,2}) &= g_s s_{1,2}(V_{1,2} - V_K), \\ x_\infty(V_{1,2}) &= 1 / \{1 + \exp[-(V_{1,2} - V_x) / \theta_x]\}, \\ x &= m, n, s \end{aligned}$$

其中下标 1 和下标 2 分别表示第 1 个神经元和第 2 个神经元; g_c 是 2 个神经元的耦合连接强度. 相关参数的取值见文献 [21].

本文采用简单有效的 ISI-distance 方法^[21-24,25], 通过提取放电序列所携带的重要信息,研究 2 个耦合神经元系统的同步程度. 这种方法参数不受限制,时间标度独立,并且结果也容易理解. 计算 ISI-distance 最关键的一步是从放电序列中提取出产生尖峰放电的时间. 在本文中,选取动作电位的极大值与极小值的算术平均值作为阈值,将连续的时间序列转换为一系列离散的数据事件. 神经元的放

电序列可以表示成 δ 函数的和的形式:

$$S(t) = \sum_{i=1}^M \delta(t - t_i),$$

这里 $t_i (i = 1, 2, \dots, M)$ 表示第 i 次放电的时刻, M 是放电的总次数.

然后, 用函数 $x_{isi}(t)$ 和 $y_{isi}(t)$ 来表示 2 个放电序列的瞬时峰峰间距:

$$x_{isi}(t) = \min\{t_i^x | t_i^x > t\} - \max\{t_i^x | t_i^x < t\},$$

$$t_1^x < t < t_M^x, \quad (8)$$

其中 t_i^x 是峰峰间距序列 $x_{isi}(t)$ 中动作电位产生的具体时刻. 类似地, 可以得到第 2 个神经元的峰峰间距序列 $y_{isi}(t)$. 接下来, 采用适当的标准化来计算 $x_{isi}(t)$ 与 $y_{isi}(t)$ 的比率 $I(t)$ 为

$$I(t) = \frac{x_{isi}(t) - y_{isi}(t)}{\max(x_{isi}(t), y_{isi}(t))}. \quad (9)$$

最后, 将 $I(t)$ 的绝对值对时间进行积分运算得

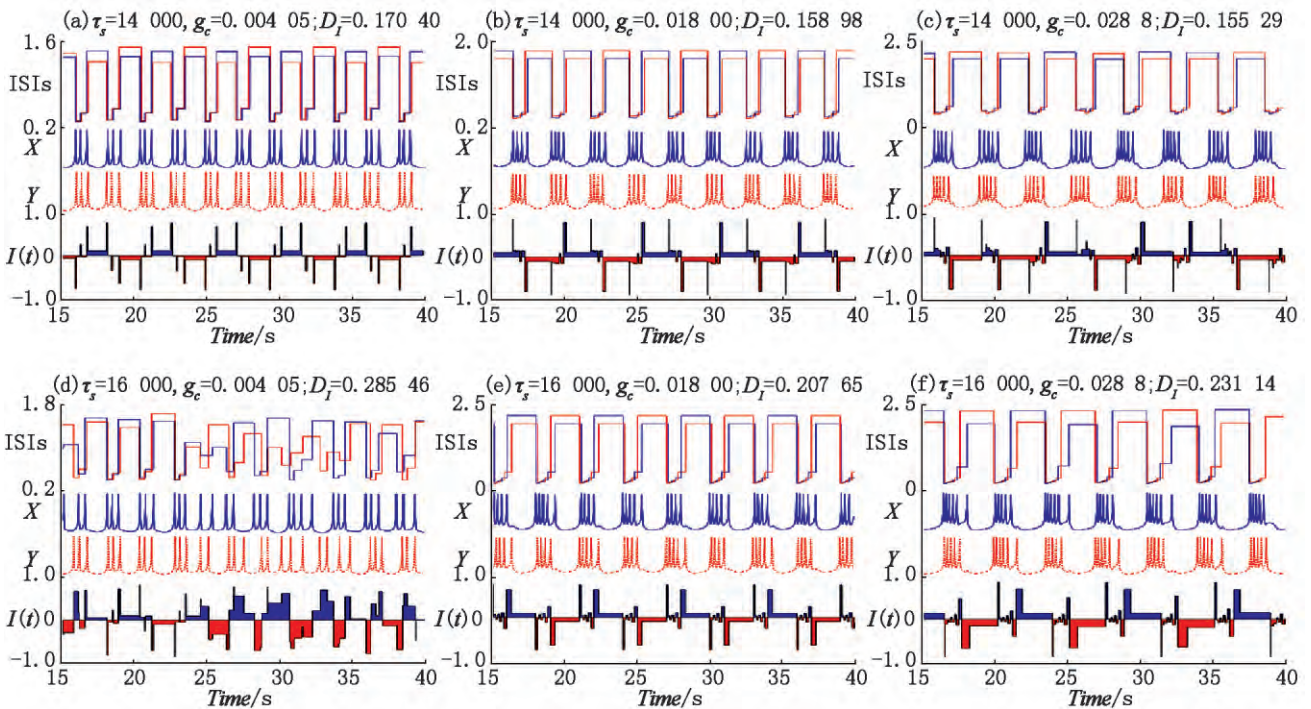
$$D_I = \int_{t=0}^{Time} |I(t)| dt, \quad (10)$$

其中 $Time$ 是放电序列的总长度, 即数值模拟中记录的持续时间.

D_I 是刻画 2 个神经元放电序列同步性的定量指标. D_I 的计算结果与放电序列的同步性程度成反比, 即同步性越低, D_I 的值越大; 同步性越高, D_I 的值越

小. 当 2 个放电序列完全同步振荡时, D_I 的值为 0.

接下来, 用同步性指标 ISI-distance 来刻画耦合胰腺 β 细胞之间的同步程度. 图 3 是簇放电区域的 ISI-distance 图. 它的每一幅子图都由以下 3 部分组成: 1) 上面是 2 个神经元的峰峰间距序列, 如方程 (8) 所定义, 其中蓝线表示第 1 个神经元的峰峰间距序列, 红线表示第 2 个神经元的峰峰间距序列; 2) 中间是发放图, 其中蓝色实线表示第 1 个神经元的膜电位时间历程图, 红色虚线表示第 2 个神经元的膜电位时间历程图; 3) 下面是相应的标准化后的 2 个峰峰间距序列的比率, 如方程 (9) 所定义. 在每一幅子图的标题上面都给出了参数 τ_s 和 g_c , 以及通过计算方程 (10) 所得到的 D_I 的值. 从图 3 中可以看到 $I(t)$ 在图 (a), (b) 和 (e) 中是有规律分布, 此时的放电活动为周期性簇放电, 而在图 (c), (d) 和 (f) 中 $I(t)$ 的分布呈现出无序状态, 其对应的发放为混沌簇放电. 每个子图从左到右表示 2 个放电序列的同步状态随耦合强度 g_c 而变化. 随着 g_c 的增加, 单簇内峰的数目和簇簇间距依次增加, 并且 $I(t)$ 的波动逐渐减弱. 对比图 3 中的每一列发现, 随着 τ_s 从 14 000 ms 增加到 16 000 ms, D_I 的值也相应的增加, 即同步性减小.



(a) ~ (c) $\tau_s = 14\ 000$ ms; (d) ~ (f) $\tau_s = 16\ 000$ ms. 从左到右, 耦合强度 g_c 的值依次为 0.004 05, 0.018 00 和 0.028 80 nS. 在这 6 种情形中, D_I 的值依次为 0.170 40, 0.158 98, 0.155 29, 0.285 46, 0.207 65 和 0.231 14.

图 3 簇放电区域的 ISI-distance 图

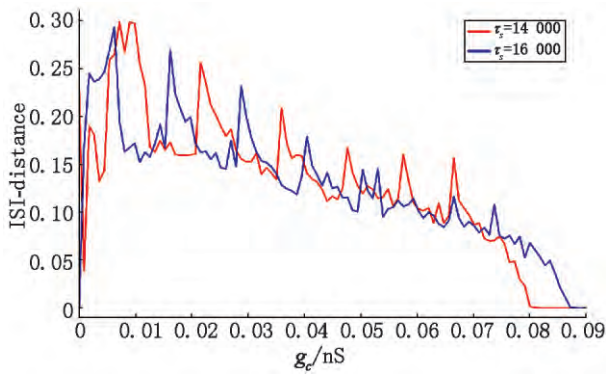


图4 当 $\tau_s = 14\ 000\ \text{ms}$ (红线) 和 $\tau_s = 16\ 000\ \text{ms}$ (蓝线) 时, ISI-distance 随着耦合强度 g_c 增加而变化.

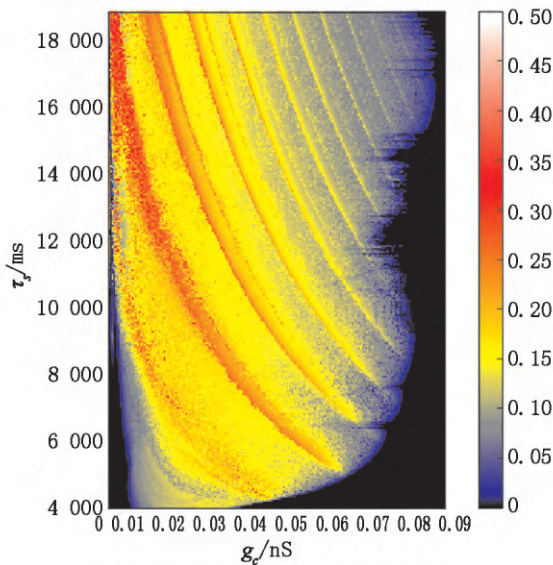


图5 同步状态在 2 维平面 (g_c, τ_s) 上的分布. 右边刻度的不同颜色表示 ISI-distance 的不同值. 黑色代表同相同步状态, 蓝色代表反相同步状态, 而红色代表异步状态.

图4 给出了当 $\tau_s = 14\ 000\ \text{ms}$ (红线) 和 $\tau_s = 16\ 000\ \text{ms}$ (蓝线) 时, ISI-distance 随着耦合强度 g_c 连续变化的分布图, 它可以更详细地解释同步状态之间的转迁规律. 图4 表明, 当同步状态向异步状态转变时, 相应的 ISI-distance 立即增加, 形成一个波峰. 随着 g_c 的增加, 波峰所对应的 ISI-distance 越来越小. 也就是说, 弱耦合时耦合胰腺 β 细胞的异步状态与强耦合时的异步状态是不同的. 此外还发现, 当耦合强度足够强时 D_I 的值恒等于 0, 即耦合系统达到完全同步状态.

由上面的分析结果可知, 耦合连接强度 g_c 和慢时间常数 τ_s 的变化都能引发同步状态的相应转迁. 因此, 一个重要的问题是同步状态在这 2 个因素共同影响下是如何转迁的. 为了解决这一问题, 本文在 2 维平面 (g_c, τ_s) 上计算 ISI-distance 的分布, 如图 5

所示. 图 5 中的颜色强度代表耦合胰腺 β 细胞的同步程度. 具体而言, 较深的颜色表示较小的 D_I 值, 即同步程度越高. 显然, 图 5 中存在 2 个黑色区域, 它们表示耦合系统处于同相同步状态. 代表反相同步状态的蓝色点分布在黑色区域周围. 在余下的部分中, 反相同步区域和异步区域沿着 45° 方向交替出现, 这表明 D_I 的值有时增加, 有时减小. 对比图 4 中的 2 条曲线有相似的结论. 图 5 表明, 当耦合强度足够大时, 例如 $g_c = 0.09\ \text{nS}$, 对任意的 τ_s , 耦合胰腺 β 细胞都能立即达到同相同步状态. 此外, 部分弱联区域也可以使耦合胰腺 β 细胞产生同相同步.

4 结论与讨论

本文基于 Sherman 模型和快慢动力学分岔分析, 深入探讨当 K^+ 的最大电导系数 g_K 和动力学常数 θ_n 作为变化参数时, Sherman 模型所表现的簇放电模式的动力学性质及其所属的不同类型.

快子系统(1) ~ (2) 的平衡点根据分岔参数 s 的不同值, 在相平面上形成一条 Z 形的分岔曲线. 由于该分岔曲线上支出现的 Hopf 分岔与快子系统的稳定极限环产生有关, 它相应于簇放电模式的放电状态. 因此分别就分岔曲线上支出现的 Hopf 分岔点的数量不同可分为 2 种典型情形进行研究: 1) 当参数 $g_K = 10$, $\theta_n = 7.5\ \text{mV}$ 时, 快子系统分岔曲线的上支具有 2 个 Hopf 分岔点, 此时 Sherman 系统表现出经由“fold/fold”滞后环的“fold/Hopf”型簇放电, 也称为锥形簇放电; 2) 当参数 $g_K = 7$, $\theta_n = 5.6\ \text{mV}$ 时, 快子系统分岔曲线的上支仅有 1 个 Hopf 分岔点, 此时 Sherman 系统表现出经由“fold/homoclinic”滞后环的“fold/homoclinic”型簇放电, 也称为方波形簇放电. 此外, 还研究了快子系统的余维 1 分岔点的动力学性质, 着重分析了平衡点的 Hopf 分岔, 通过计算 Hopf 分岔点的第一 Lyapunov 系数来判断它是超临界还是亚临界的, 因而能够确定分支出的极限环的稳定性.

本文采用 ISI-distance 方法研究了以电突触耦合连接的 2 个胰腺 β 细胞的同步问题. ISI-distance 方法不仅可以区分出 3 种不同的同步状态, 而且还可以刻画同种同步状态的不同同步程度. 研究结果表明改变耦合强度 g_c 和慢时间常数 τ_s 都可引起异步状态与不同的同步状态之间的转迁. 适当调整耦合强度可以显著破坏或促进同步状态的转变. 同时

利用同步性指标 D_i 将耦合系统的同步状态在 2 维平面 (g_c, π_s) 上描绘出来,并总结了同步状态在该 2 维平面中的分布规律. 弱耦合连接和强耦合连接均可使耦合系统实现同相同步,且异步状态区域呈带状分布,反相同步状态区域嵌合在其中. 此外,当耦合强度足够大时,对任意的慢时间常数,耦合系统都能立即达到同相同步状态.

同步现象普遍存在于自然界中. 同步作为神经元集群放电活动的典型表现形式,是神经信息处理的重要机制^[26-29]. 为了能更好地理解 and 认识神经元同步的机制,有必要从非线性动力学的理论和方法出发,从理论上研究神经系统同步的产生机理,从而揭示和解释生理实验中所观察到的某些神经同步现象,将是下一步的研究方向.

5 参考文献

- [1] Lang D A, Matthews D R, Burnett M, et al. Brief irregular oscillations of basal plasma insulin and glucose concentrations in diabetic man [J]. *Diabetes*, 1981, 30(5): 435-439.
- [2] Ashcroft F M, Rorsman P. Electrophysiology of the pancreatic β -cell [J]. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 1989, 54(2): 87-143.
- [3] Dean P M, Matthews E K. Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1970, 210: 255-264.
- [4] Atwater I, Beigelman P M. Dynamic characteristics of electrical activity in pancreatic beta-cells I-Effects of calcium and magnesium removal [J]. *Journal De Physiologie*, 1976, 72(6): 769-786.
- [5] Meissner H P, Preissler M. Ionic mechanisms of the glucose-induced membrane potential changes in β -cells [J]. *Hormone and Metabolic Research Supplement*, 1980, Suppl 10: 91-99.
- [6] Cunningham B A, Deeney J T, Bliss C R, et al. Glucose-induced oscillatory insulin secretion in perfused rat pancreatic islets and clonal beta-cells (HIT) [J]. *American Journal of Physiology*, 1996, 271(1): 702-710.
- [7] Ravier M A, Gilon P, Henquin J C. Oscillations of insulin secretion can be triggered by imposed oscillations of cytoplasmic Ca^{2+} or metabolism in normal mouse islets [J]. *Diabetes*, 1999, 48(12): 2374-2382.
- [8] Satin L S, Cook D L. Calcium current inactivation in insulin-secreting cells is mediated by calcium influx and membrane depolarization [J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 1989, 414(1): 1-10.
- [9] Chay T R, Keizer J. Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic beta-cell [J]. *Biophysical Journal*, 1983, 42(2): 181-190.
- [10] Atwater I, Dawson C M, Scott A, et al. The nature of the oscillatory behaviour in electrical activity from pancreatic beta-cell [J]. *Hormone and Metabolic Research Supplement*, 1980, Suppl 10: 100-107.
- [11] Pedersen M G. Contributions of mathematical modeling of beta cells to the understanding of beta-cell oscillations and insulin secretion [J]. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2009, 3(1): 12-20.
- [12] Félix-Martínez G J, Godínez-Fernández J R. Mathematical models of electrical activity of the pancreatic β -cell: A physiological review [J]. *Islets*, 2014, 6(3): e949195.
- [13] Keizer J, Smolen P. Bursting electrical activity in pancreatic beta cells caused by Ca^{2+} and voltage-inactivated Ca^{2+} channels [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1991, 88(9): 3897-3901.
- [14] Keizer J, Magnus G. ATP-sensitive potassium channel and bursting in the pancreatic beta cell. A theoretical study [J]. *Biophysical Journal*, 1989, 56(2): 229-242.
- [15] Sherman A, Rinzel J, Keizer J. Emergence of organized bursting in clusters of pancreatic β -cells by channel sharing [J]. *Biophysical Journal*, 1988, 54(3): 411-425.
- [16] Izhikevich E M. Neural excitability, spiking and bursting [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2000, 10(6): 1171-1266.
- [17] Sereney A, Kopell N. Effects of heterogeneous periodic forcing on inhibitory networks [J]. *SIAM J Appl Dyn Syst*, 2013, 12(3): 1649-1684.
- [18] Wang Jing, Ye Weijie, Liu Shenquan, et al. Qualitative and quantitative aspects of synchronization in coupled CA1 pyramidal neurons [J]. *Chaos Solitons and Fractals*, 2016, 93: 32-38.
- [19] 杨卓琴, 管亭亭, 甘春标, 等. 双参数分岔平面内胰腺 β 细胞的簇放电分析 [J]. *物理学报*, 2011, 60(11): 7-12.
- [20] Wang Jing, Liu Shenquan, Liu Xuanliang, et al. Bifurcation and firing patterns of the pancreatic β -cell [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2015, 25(9): 1530024.
- [21] Wang Jing, Liu Shenquan, Liu Xuanliang. Quantification of synchronization phenomena in two reciprocally gap-junction coupled bursting pancreatic β -cells [J]. *Chaos, Solitons and Fractals*, 2014, 68(2): 65-71.
- [22] Mosekilde E, Lading B, Yanchuk S, et al. Bifurcation

- structure of a model of bursting pancreatic cells [J]. *Bio-Systems* 2001 63(1): 3-13.
- [23] Kuznetsov Y A. Elements of applied bifurcation theory [M]. New York: Springer-Verlag, 1998.
- [24] Du Ying, Lu Qishao, Wang Rubing. Using interspike intervals to quantify noise effects on spike trains in temperature encoding neurons [J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2010 4(3): 199-206.
- [25] Kreuz T, Haas J S, Morelli A, et al. Measuring spike train synchrony [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2007, 165(1): 151-161.
- [26] Davies R W, Morris B J. Molecular biology of the neuron: molecular and cellular neurobiology [M]. New York: Oxford University Press, 2006.
- [27] Lu Bo, Liu Shenquan, Liu Xuanliang, et al. Bifurcation and spike adding transition in chay-keizer model [J]. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 2016, 26(5): 1650090.
- [28] Ye Weijie, Liu Shenquan, Liu Xuanliang, et al. A neural model of the frontal eye fields with reward-based learning [J]. *Neural networks*, 2016 81: 39-51.
- [29] Waksman S A. Synchronization of cortical activity and its putative role in information processing and learning [J]. *Annual Review of Physiology*, 1993 55(1): 349-374.

The Bursting Analysis and Synchronization in the Pancreatic β Cells

LIU Shenquan, WANG Jing

(School of Mathematics, South China University of Technology, Guangzhou Guangdong 510640, China)

Abstract: Bursting is main discharge pattern of insulin secretion in pancreatic islets. With a simple but representative Sherman model, first fast-slow dynamics analysis is used to research the dynamical properties of “tapered” and “square-wave” bursting patterns. Additionally, based on the qualitative and bifurcation theory of ordinary differential equations, the characteristics of bifurcation points related to silent state and active state are discussed, and the Hopf bifurcation of equilibrium points is analyzed. Finally, the paper is focused on synchronized transitions of two bursting pancreatic β cells reciprocally coupled by electrical coupling. Numerical results reveal that propagations of synchronous states can be induced not only by changing the coupling strength, but also by varying the slow time constant. More interestingly, it is found that the coupled β cells can always realize complete synchronization as long as the coupling strength is appropriate.

Key words: bursting; fast-slow dynamics analysis; pancreatic β cell model; electrical coupling; synchronization; ISI-distance

(责任编辑:王金莲)