

胰腺 β 细胞膜振荡的最小模型

TERESA REE CHAY 匹兹堡大学生物科学系
JOEL KEIZER 加州大学化学系

摘要

以下是 Atwater 等人的实验结果。(胰腺生物化学生物物理学 George Thieme Verlag, 纽约, 100-107) 我们已经为发生在胰腺(3个细胞)中的离子和电事件建立了一个数学模型。我们的配方结合了霍奇金-赫胥黎式的门控机制的 Ca^{2+} 和 K^+ 通道, 除了 Ca^{2+} 门控的 K^+ 通道。与实验观察一致, 我们的模型在细胞膜电位中产生峰值和脉冲, 并对葡萄糖、奎宁和四乙胺离子的加入给出正确的响应。振荡对哇巴因的响应和外部 K^+ 浓度的变化可以纳入目前的模型, 尽管更完整的处理需要包括 Na^+/K^+ 泵。

简介

多种分泌细胞在膜电位上表现出振荡。其中 β 细胞尤为重要, 因为它涉及细胞代谢和膜电导之间的联系。葡萄糖和其他可代谢的糖, 从胰岛的 β 细胞中引起胰岛素释放, 在 β 细胞跨膜电位中引起重复振荡。电位的快速波动, 即, 动作电位或尖峰, 发生在每一阶段的去极化电活动爆发。这些动作电位与胰岛素释放的刺激有关。葡萄糖的主要作用是降低细胞内钙的水平, 从而通过胞外分泌触发胰岛素的释放[1]。 β 细胞的一个特征是每次爆发的持续时间和频率都可以通过葡萄糖浓度和外部 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 浓度来改变。此外, 线粒体抑制剂和非偶联剂, 这是已知的诱导释放细胞内 Ca^{2+} , 阻断葡萄糖诱导的电活动(1)。

在这些实验观察的基础上, Atwater 等人(1)提出了一个定性模型来解释 β 细胞中的振荡。他们的模型包括(a)细胞内钙离子激活的钾通道, (b)电压门控 K^+ 的通道, (c)电压门控的钙通道, 以及(d)依赖于葡萄糖浓度的胞内钙浓度的细胞质变化。

在我们看来, 实验证据似乎足够详细, 足以证明建立一个动态数学模型。在这篇文章中, 我们提出了一个简单的细胞振荡数学模型, 并寻求定量的解释如何振荡可以产生于膜过程与细胞内钙的相互作用。虽然我们的模型不包括所有的影

响, 已观察到 β 细胞振荡, 它确实包括基本特征由 Atwater 等人(1)提出。此外, 还可以在该机制中添加其他传输机制, 如 Na^+ / K^+ 泵, 以考虑其他观察到的效应。在这个意义上, 这里给出的数学模型是一个极小模型, 即, 这是解释 β 细胞振荡的爆发模式的最简单的方法。

模型

本节所描述的模型是基于最近的实验工作描述单个 β 细胞(1-6))的电生理特性。利用化学阻断剂, 如奎宁和四乙胺离子(TEA), 在细胞的细胞膜上发现了两种钾离子通道。四乙胺离子敏感通道似乎类似于神经细胞中已知的电压门控 K^+ 通道(7), 而奎宁阻断的通道则受到内部钙离子的调节。似乎与钙积累 K^+ 通道中发现红细胞膜和其他组织(8)。使用这些和其他观察, 阿特沃特等。(5)提出, 钙离子的膜电位控制剂为和负责的振荡模式。

脉冲电压振荡, 类似于 β 细胞中的电压振荡, 也有在某些神经细胞中观察到, 如 Aplysia 的 RI5 细胞(9, 10)。最近, Plant(11-13)用 a 解释了其破裂模式钙积累钾电导。一股内向的 Na^+ 电流似乎在这些神经元的波动中起着至关重要的作用。事实上, 当 RI5 细胞的 Na^+ 通道被河豚毒素(TTX)阻断时, 作用电位峰值被消除, 只留下一个慢振荡波形。虽然 TTX 在 RI5 细胞中的作用与在 β 细胞中观察到的有很大的不同(6), 但我们相信, 有证据表明 Ca^{2+} 在 β 细胞中调控的重要性是令人信服的。在下面的模型中, 神经元和 β 细胞振荡的区别主要是由于 β 细胞中出现了向内的 Ca^{2+} 电流, 取代了神经元向内的 Na^+ 电流(7)。

我们的细胞爆发振荡的最小模型包含这四个 Atwater 等人(1)引用的特征, 我们明确地假设如下:

由细胞内钙离子激活的对奎宁敏感的钾通道。我们对 Plant(12)提出的方案进行了修改, 目前还不清楚钙活化的机理。假设这些通道的电导为

$$g_{K,Ca} = g_{K,Ca}^- Y^\ell / (1 + Y^\ell) \quad (1)$$

$g_{K,Ca}^-$ 是单位面积上的最大电导, $Y = Ca_i / K_{dim}$ 。这里 K_{dim} 是 Ca^{2+} 和通道门的离解常数, ℓ 是一个整数。计划(12-13)中选择 $\ell=1$ 。对应于非合作绑定。除

了如下所述，我们在大多数的数值计算中都使用过这个值。对于 K_{dim} ，我们取了 Atwater 等人(1)提出的 $1 \mu M$ 的值。

对 TEA 敏感的电压门控 K^+ 通道。按照 Hodgkin 和 Huxley (7) 提出的思路，该通道的电导率为

$$g_{K,HH} = \bar{g}_{K,HH} n^4 \quad (2)$$

这里 $\bar{g}_{K,HH}$ 为通道满被彻底激活单位面积的电导， n 是 K^+ 活化的分数。在我们的工作中，我们采用了霍奇金和赫胥黎给出的 n 的时间变化表达式。这些方程依赖于变量 $n_\infty, \phi, \tau_m, \alpha_m$ 和 β_m 。在我们的模型中，这些变量的电压依赖性与原来的霍奇金-赫胥黎方程具有相同的形式，只是沿电压轴移动了 V^* ，即 V 替换为 $V + V^*$ 。 V^* 的取值如表 I 所示

根据霍奇金-赫胥黎方案，由钾通道产生的总电流为

$$I_K = g_K (V_K - V) \quad (3)$$

其中 V 是膜电位， V_K 是 K^+ 离子的静息电位，

$$g_K = g_{K,Ca} + g_{K,HH} \quad (4)$$

(C) 电压门控钙通道。我们用霍奇金和赫胥黎引入的变量 m 和 h 来表示电压依赖性钙通道的电导(7)。因此

$$g_{Ca,HH} = \bar{g}_{Ca,HH} m^3 h \quad (5)$$

m 为通道的激活， h 为通道的失活参数。再次说明激活和失活的时间依赖性参数，我们采用通常的霍奇金-赫胥黎方案。因此，霍奇金-赫胥黎模型中通常向内的钠电流在我们的模型中变成了向内的 Ca^{2+} 电流。这与多种实验事实相一致，包括在 TTX 正常失活量存在的情况下，爆发模式持续存在(6)。为了描述时间弛豫参数 $\alpha_m, \alpha_h, \beta_m, \beta_h$ 的电压依赖性，我们使用了霍奇金和赫胥黎给出的形式。

然而， $\alpha_m, \alpha_h, \beta_m, \beta_h$ 的电压已被 V^+ 替换为 V 。 V^+ 由表一给出

根据式 5 中的电导表达式，可以写出钙电流

$$I_{Ca} = g_{Ca,HH} (V_{Ca} - V) \quad (6)$$

V_{Ca} 是钙的静息电位。

为了反映 (6) 中 Na^+ 泄漏和在 β 细胞中 cl^- 泄漏的发生情况，我们在模型中添加了泄漏电导。在 Hodgkin-Huxley 模型中，由这些泄漏引起的电流被写成

$$I_L = g_L (V_L - V) \quad (7)$$

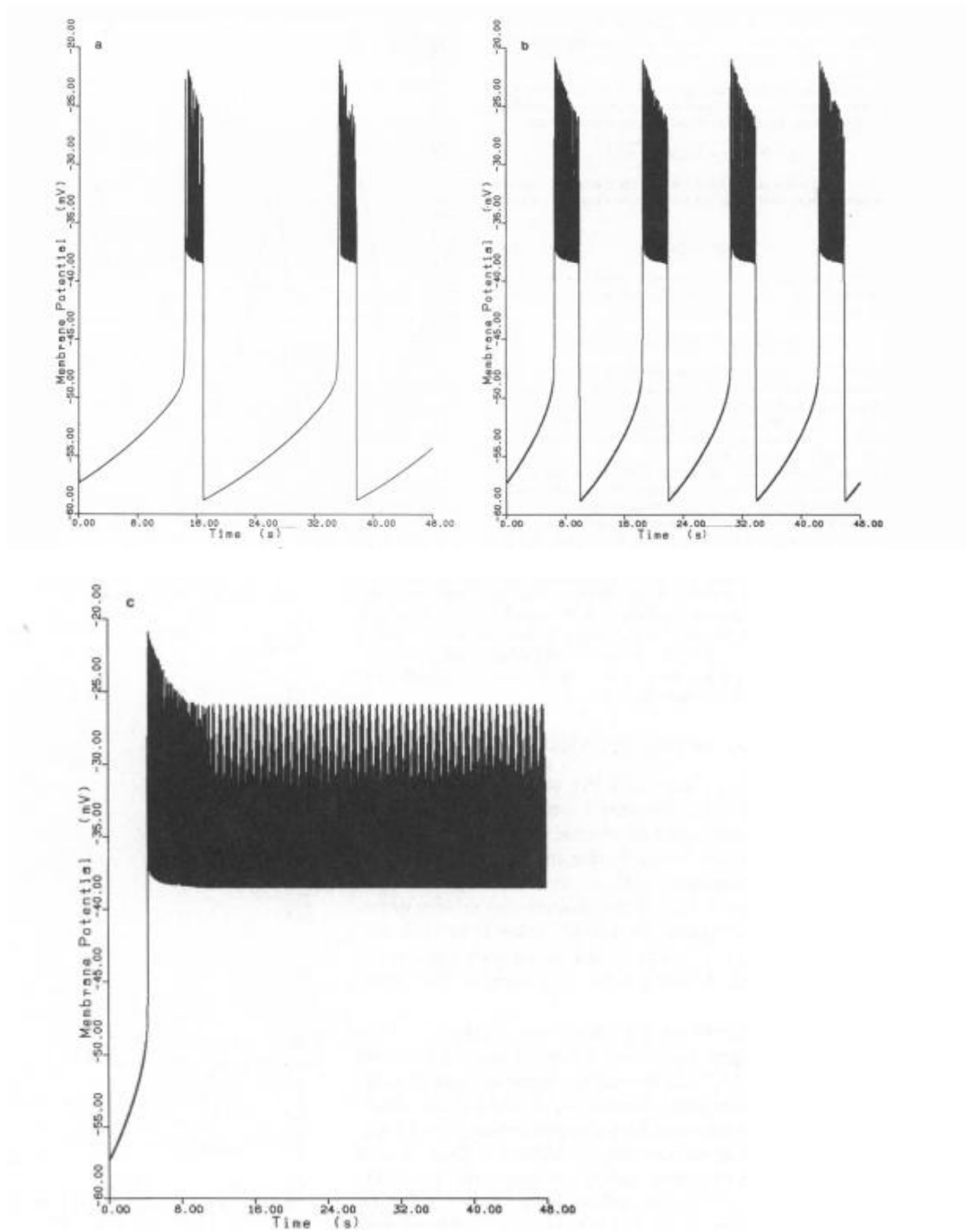
在 $H-H$ 模型中膜电流是上述离子通道贡献的总和。因此，膜电位的时间变化可以表示为

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_K (V_K - V) + 2g_{Ca,HH} (V_{Ca} - V) + g_L (V_L - V) + I_{app} \quad (8)$$

其中， C_m 是膜电导， I_{app} 是外部强加的电流。

(D)

葡萄糖激活的 Ca^{2+} 胞浆丢失。调节细胞溶质中游离钙离子浓度 Ca 的机制多种多样 (14-16)。这些包括一个等离子体膜结合的 Ca^{2+} atp 酶，它将 Ca^{2+} 泵出细胞 (14, 16, 17)，一个被动的 Ca^{2+} 泄漏到细胞 (8)， Na^+ / Ca^{2+} 交换机制 (14, 17) 线粒体摄取和释放 Ca^{2+} (14, 15) 和其他固定和移动的 Ca^{2+} 结合位点。由于我们对 β 细胞中这些特定的机制知之甚少，而且这些转运机制的许多细节在其他系统中仍然未知，因此我们选择以最小的方式来模拟 Ca^{2+} 的代谢。我们将 Ca^{2+} 在细胞溶胶中的变化以 $-K_c Ca_j$ 的形式包含了一个速率项。这特别忽略了外部钙离子进入细胞的泄漏，尽管这可能是由缓慢的泄漏速率证明的 (8)。



(图 1)

上述 Ca^{2+} 转运机制中有三种起作用, 原则上, 对 Ca 的外排: Na^+ / Ca^{2+} 交换, 线粒体对 Ca^{2+} 的摄取, 以及 Ca^{2+} atp 酶泵。β 细胞仅在葡萄糖存在的情况下才会发生突发性振荡, 这一事实表明, 流出机制至少在一定程度上受与葡萄糖代谢有关的机制支配。

而 Ca^{2+} ATP 酶的活性明显依赖于 ATP, ATP 的 ATP 激酶 KM 值为 0.05mM(14), 比 ATP 的生理水平低几个数量级。因此, 葡萄糖代谢的增加不可能通过这个机制增加 Ca^{2+} 的外排。

同样的, Na^+ / Ca^{2+} 交换机制在缺乏 ATP 的情况下起作用, 尽管已知少量 ATP 会刺激 Ca^{2+} 与假定的载体结合(14)。这使得 Ca_i 的线粒体摄取, 这一过程被认为与线粒体的膜电位密切相关(14, 15), 是葡萄糖激活的 Ca^{2+} 流出物的主要候选。事实上, 最近的实验工作(14)表明, 摄取是通过氧化磷酸化刺激的单端口机制发生的。当然, 氧化磷酸化通过克雷布斯循环与糖酵解结合。按照这种方式解释, k_{Ca} 依赖于线粒体膜电位, 在葡萄糖缺乏时 k_{Ca} 很小, 而葡萄糖浓度增加时 k_{Ca} 更大。

用这个假设而忽略其他 Ca^{2+} 运输机构的动力学特性, 我们可以完成模型的规范。这就给出了细胞溶胶中游离钙的变化率,

$$f^{-1} dCa / dt = 3I_{Ca} / rF - k_{Ca} Ca_i \quad (9)$$

其中 r 是电池半径, F 是法拉第常数, k_{Ca} 是除去 Ca_i 的速率常数, 和 f 是细胞内游离 Ca^{2+} 的比例, 即

$$f = dCa_i / d[Ca]_r \quad (10)$$

这里, $[Ca]_r$ 为细胞内钙离子总浓度, 即细胞内钙离子浓度有界无价。根据费雷拉和卢(18), 它可以表示为

$$[Ca]_r = \left[V_m / V_c + \sum_j B_j / (K_j + Ca_i) \right] Ca_i \quad (11)$$

其中 V_m 是每升细胞 V_c 的体积, B_j 是第 j 个缓冲液的浓度, K_j 是 Ca 和这个缓冲区之间的离解常数。注意, 如果 K_j 远远大于 Ca_i , 电离的 Ca^{2+} 比例, 与细胞内的钙浓度无关。在式 9 中, 因子 3 来自细胞表面与体积的比值, 即: $4\pi r^2 / \frac{4\pi r^3}{3}$

我们不知道在 β 细胞中提供游离钙的比例的任何实验测量值, 尽管在红细胞中 Ferreira 和 Lew(18) 估计 $f = 0.4$ 。尽管如此, 由于细胞内部细胞器的结构更

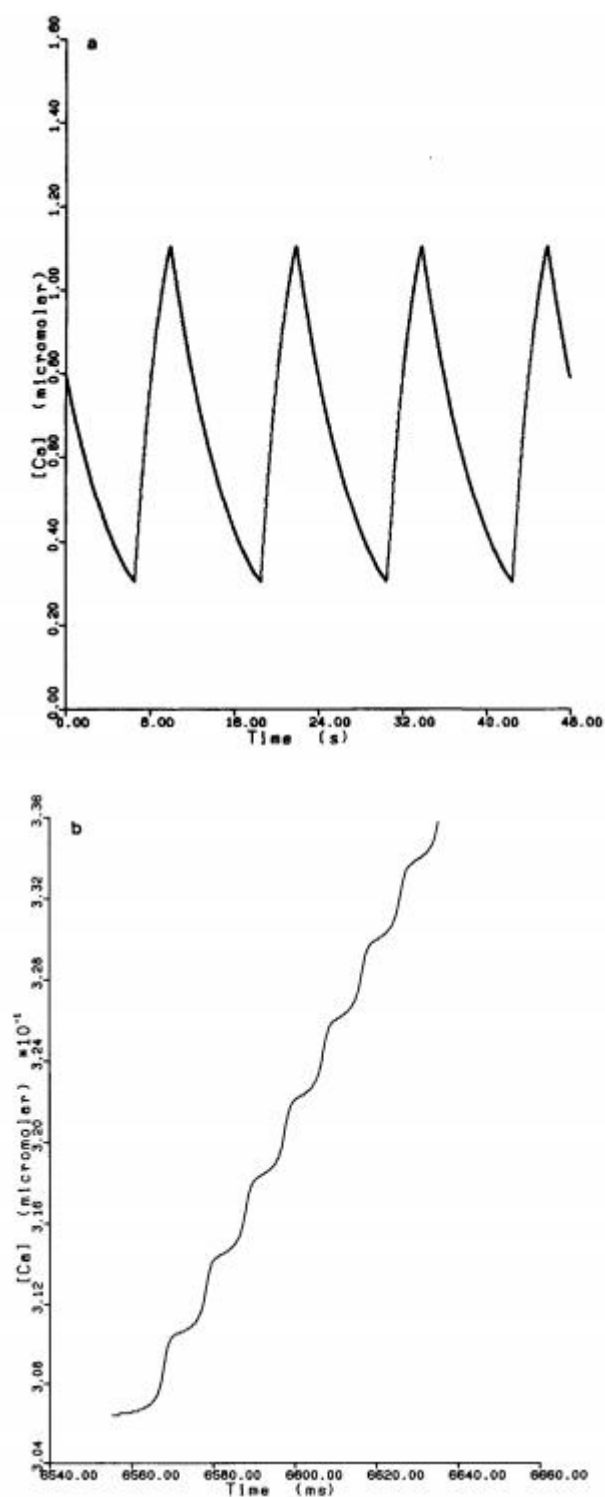
加复杂，在细胞中获得的值可能要小得多。在我们的计算中，我们使用了 0.01 到 0.001 之间的 f 值。事实上，如果我们的机制要在实验脉冲的秒到分钟时间尺度上产生振荡，这些值是必要的。实际上，从公式 9 可以看出，一个变化直接改变了脉冲的时间尺度，因为它出现在 Ca^{2+} 的时间导数的分母上，并且在我们的模型中， Ca_i 控制了脉冲的频率。

结果和发现

方程 8 和 9，以及定义我们模型的其他霍奇金-赫胥黎方程，是使用 shampin - gordon 计算机代码(匹兹堡大学)进行集成的。本代码适用于刚性解决方案微分方程，如霍奇金-赫胥黎模型。据认为，《综合守则》所要求的绝对误差和相对误差的大小为 10⁻⁶。我们大多数计算中使用的参数值如表 1 所示。图中还列出了其他值字幕。

图 1 给出了模型中葡萄糖诱导电活动动力学的数值解。注意，随着 k_{Ca} 的增大，即随着葡萄糖浓度的增加，静止相(极化相)变短，活动相(去极化相)变长。在 k_{Ca} 的临界值以上，脉冲完全消失，只留下动作电位(图 1 c)， k_{Ca} 在另一个临界值以下，不出现任何电活动， V 固定在 K^+ 的静息电位附近。这与 8 个细胞(5)的实验观察结果一致。

在图 2a 中，我们展示了细胞内钙的变化随时间的变化，在一段时间内的几个振荡。如预期， Ca^{2+} 在静默阶段持续下降，在活跃阶段突然上升。在这个时间尺度上，我们不可能在活动阶段感知个体动作电位的影响。在扩展的时间尺度上可以看到，如图 2b 所示。在图中，每一个动作电位都会导致 Ca^{2+} 的阶跃增加。



(图2)

图1和图2与Atwater等人(1)给出的振荡定性描述相吻合:在葡萄糖缺乏的情况下, Ca_i 相对较高;因此, K^+ 的渗透性高,膜电位处于最负状态。在添加葡萄糖后, Ca_i 通过激活各种能量需求机制(可能是线粒体)而降低。当 Ca_i 降低时,

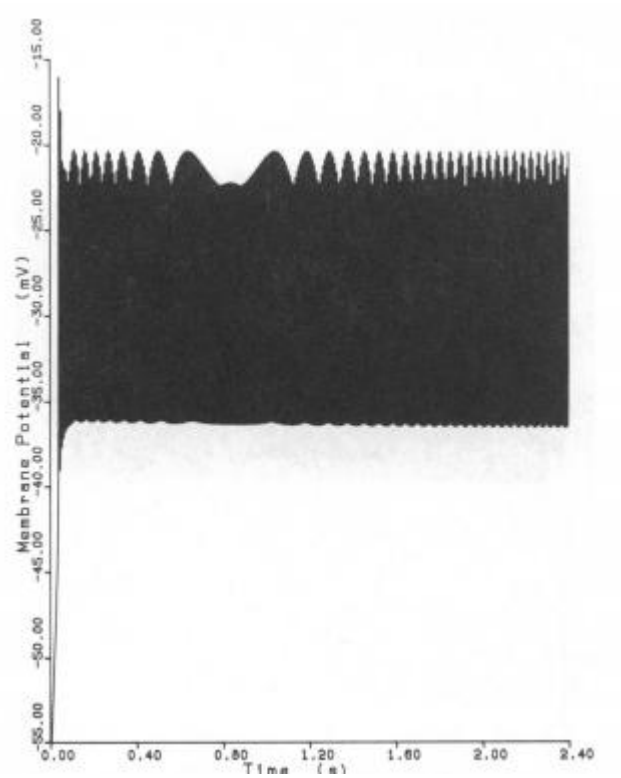
钙敏感的 K^+ 通道受到抑制，导致去极化。当 Ca_i 被充分还原时，会发生快速去极化到平台电位；在平台电位处，由于电压门控 Ca^{2+} 和 K^+ 通道的激活，会产生一系列的动作电位（图 1）。 Ca^{2+} 的内向电流导致 Ca_i 增加。在一连串的动作电位后，钙敏感的 K^+ 通道被激活，使膜再极化并抑制钙的进一步流入。这抑制会导致 Ca_i 的减少，一旦细胞设法充分减少 Ca_i ，循环就会重新开始。

高糖浓度下的重复动作电位峰值（图 1 c）令人联想到固定去极化电流刺激某些神经的重复放电。事实上，我们对葡萄糖诱导的 β 细胞内的峰发放的描述与 Rinzel 对重复性神经元活动的治疗有很大的相似之处（19）。在我们的模型中，当 K_{Ca} 的值足够大时向内的 Ca^{2+} 电流不再足以 Ca_i 使电平恢复 Ca^{2+} 激活的钾电流。因此，在高葡萄糖的情况下，钾电流的固定部分总是被关闭。在重复的神经元尖峰中，这种情况是通过固定的去极化电流有效实现的。

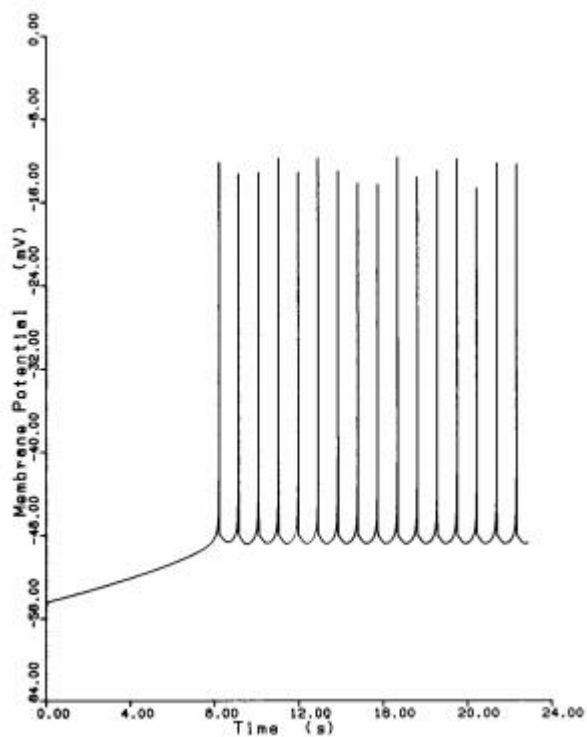
图 1 a 和 b 中爆发模式的形式与实验观察到的非常相似。用几百个不同的 β 细胞（1）进行的实验表明，在活动的持续时间上存在很大的差异（尖峰）相位和每分钟爆发的次数。尽管如此，实验振荡的一般特征与我们在计算中发现的很接近。这些特征包括最小电压（-57 mV），振荡的总振幅（-30 mV），峰值的平均振幅（-12 mV），动作电位在活动相、爆裂期（10-20 s）、静相缓慢去极化过程中振幅减小趋势的不规则性（见图 1，文献 20）。

通过稍微改变表 1 中列出的参数值，我们能够以振荡的形式产生定量变化，尽管如此，这些振荡仍然保留了上面描述的基本特征。

奎宁可以阻断 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道，从而使静止相去极化，从而产生连续的活性并使脉冲模式消失（1）。为了模拟这种行为，我们将 gK_{Ca} 的值从 0.09 降低到 0.02 mS/cm²。对于这个更小的 gK_{Ca} 的结果。如图 3 所示。连续尖刺的复杂模式与 0.1 mM 奎宁存在和不存在谷氨酸时的情况类似



(图 3)

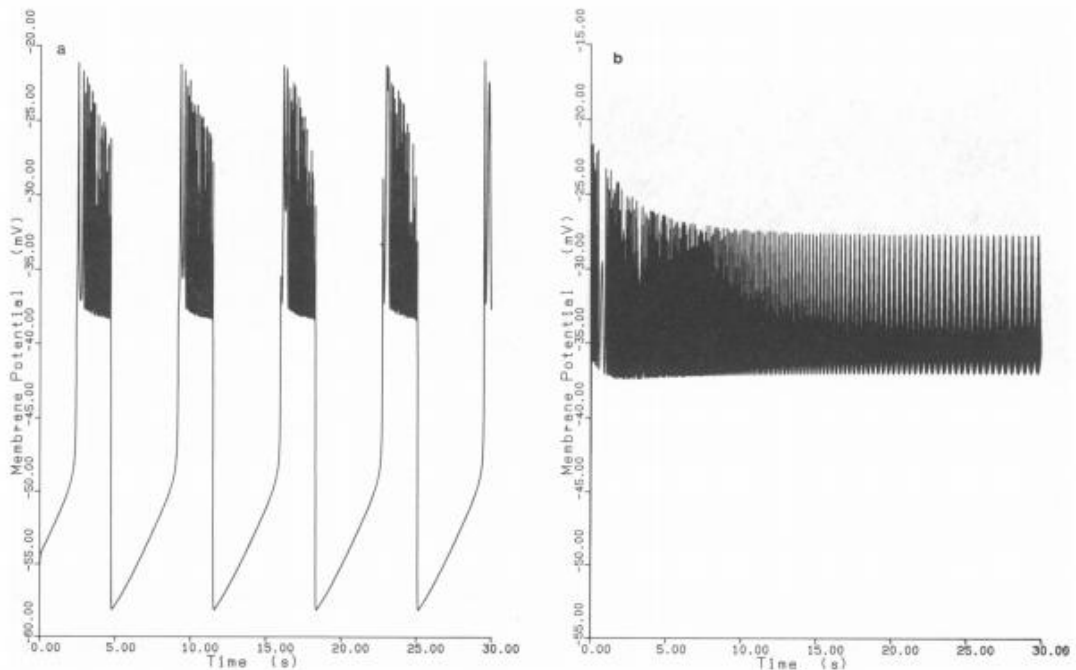


(图 4)

β 细胞膜振荡对 TEA 有显著的响应，已知 TEA 可以通过延长外向 K^+ 电流来阻断电压依赖性的 K^+ 通道(4)。我们在计算中通过增加 K^+ 外向电流激活值来模拟 TEA 的这一作用时间， r' ，乘以 2。得到的振荡如图 4 所示。注意，这消除

了脉冲模式，阻断了动作电位的复极化相位。同时注意，动作电位的幅值明显大于图 1a，且每个峰脚处的电位接近图 1a 静止相处的电位，这与实验观察结果一致(4)。

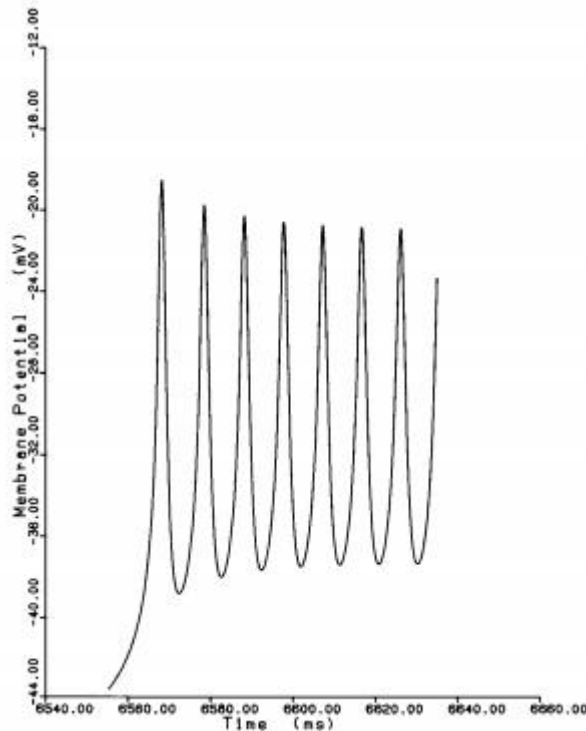
值得注意的是，我们的模型并没有明确考虑电致 Na^+ / Ca^{2+} 泵的影响。然而，Atwater 和 Meissner (21) 以及 Meissner 和 Preissler (6) 的实验已经证明了泵在突发模式中的重要性。然而，当 K^+ 或 Na^+ 从外部沐浴液中去除时，需要很长时间才能观察到细胞内 K^+ 或 Na^+ 的显著变化。同样的，当钠/钾泵被 ouabain 堵塞后，需要 20 分钟才能观察到钠/钾对 β 细胞 1 振荡的显著影响。因此，我们可以通过以下设备将泵的作用部分纳入我们的模型中：当 Na^+ / Ca^{2+} 泵被充分激活时，胞浆 Na^+ 和 K^+ 离子浓度变化很小，因此泵提供的外向电流随时间变化很小。换句话说，泵产生的电流就像一个负的电流(如式 7 中的 cf. I_{app})。在图 1-4 中，我们取 $I_{app} = 0$ 。然而，如图 5 a 所示，恒负电流 $I_{app} = -0.6 \text{ tA/cm}^2$ 的存在，与图 1 相比，对我们的结果影响甚微。然而，为了得到图 5 a 中的结果，我们需要使用一个更小的 $g_{K,Ca}$ 值，一个更大的 g_I 值，并假设 Ca^{2+} 结合到 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道的 Hill 系数为 $\ell = 4$ 。这些变化如图 5 所示。



(图 5)

利用最小模型的这个微小扩展，我们可以模拟 Na^+ / Ca^{2+} 泵抑制剂 ouabain 对振荡的影响。因为 ouabain 关闭了泵，我们只设置 $I_{app} = 0$ 。如图 5 b 所示，这导致了连续的尖峰。这与 Atwater 和 Meissner (21) 对 ouabain 效应的观察一致。另一种消除 Na^+ / Ca^{2+} 泵作用的方法是将外部钾离子浓度降低到一个较低的值。这也会产生如图 5(1) 所示的振荡模式。

β 细胞振荡的一个显著的实验观测结果是：-细胞在活动阶段出现不规则的峰值。在我们的数值结果中，我们也观察到这种不规则性，但只有当它们被绘制在整体振荡的时间尺度上时。在图 6 中，我们展示了以毫秒为单位绘制的相同峰值的图形。当以这种方式绘制时，可以看到它们的形状非常规则，振幅逐渐减小，正如我们所预期的那样。因此，似乎很多有源相位尖峰的不规则性是用来测量振荡的时间尺度的伪影。图 6 所示峰值的另一个重要方面是其周期，从 10 ms 增加到 40 ms，大大短于实验观察到的 50 ms 周期 (20)。这表明我们为霍奇金-赫胥黎电导选择的参数 $g_{K,HH}$ 和 $g_{Ca,HH}$ 是不正确的。我们可以通过增加霍奇金-赫胥黎模型中钙离子电导的弛豫时间常数，或者稍微增加薄膜的电容，轻松地延长动作电位的持续时间。然而，模型在这方面的任何真正改进都有待于 β 细胞霍奇金-赫胥黎参数的实验测定。



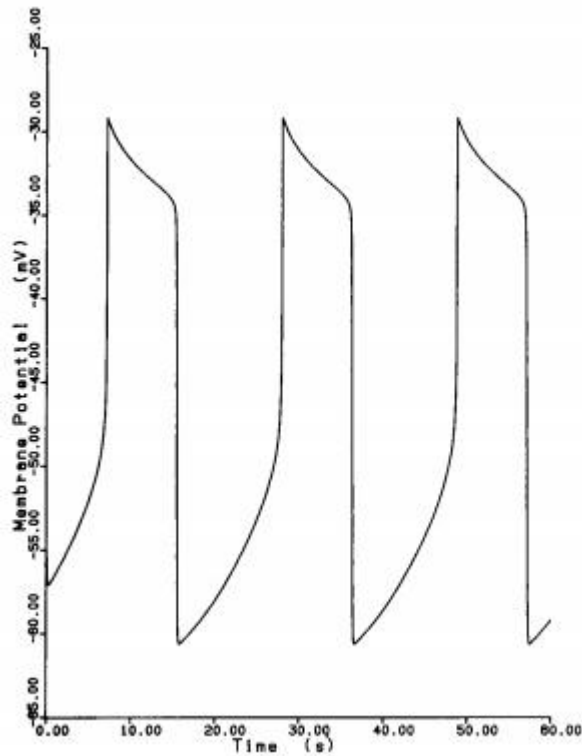
(图 6)

总结和结果

在 Atwater 等人(1)的实验工作的基础上,我们建立了一个最小的数学模型来描述, β 细胞内的突发振荡。这个模型是最小的,因为它只包括导致突发振荡的基本过程集:电压调节的 K^+ 通道、 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道、电压调节的 Ca^{2+} 通道以及细胞溶胶中葡萄糖刺激的 Ca^{2+} 流出。利用这些基本过程,该模型产生了与实验观测到的特征相似的脉冲振荡。在我们的模型中,振荡对葡萄糖、奎宁或 TEA 的作用的响应与实验得到的类似。

在其最小形式下,我们的模型不能描述改变外部浓度 Na^+ 或 K^+ 对振荡的影响。为了正确处理外部应用 Na^+ 和 K^+ 的影响,需要在我们的模型中添加 Na^+ / Ca^{2+} 泵。虽然我们在这里没有这样做,但我们已经评估了使用 ouabain 或低外部 K^+ 浓度关闭泵的效果。为此,我们扩展了最小模型,包括一个固定的极化电流来模拟泵的作用。在这个扩展的模型中,将电流降至零可以得到连续的动作电位齐射,这与实验中在 ouabain(21)在场的情况下所看到的一样。

构建一个像我们这样的最小模型的目的之一是评估哪些实验事实对振荡是至关重要的。根据我们的结果, Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道似乎是振荡的触发器(1, 5)。在我们的模型中,葡萄糖的作用是刺激 Ca^{2+} 的外排,可能是进入线粒体。虽然其他 Ca^{2+} 转运机制,如交换 Na^+ / Ca^{2+} 机制和 Ca^{2+} atp 酶,在 β 细胞中无疑是重要的,但它们与葡萄糖代谢的耦合程度似乎不足以引起振荡。另一方面, Na^+ / Ca^{2+} 泵,已经被一些实验牵连到脉冲振荡中。我们的数值计算表明泵在调节 β 细胞的膜电位方面确实很重要。这样,外部 Na^+ 和 K^+ 都耦合到 Ca^{2+} 触发机制。然而,我们的工作表明 Na^+ / Ca^{2+} 泵并不是振荡机制的一个关键的动力学部分。



(图 7)

钙在我们的模型中占据中心控制位置。尽管如此，它的效果在实验中只是间接观察到的。根据我们的模型，我们可以从两个方面对钙的控制进行实验观察。首先，目前还没有直接观察到细胞内钙的变化。我们的计算结果预测，在活动阶段，钙振荡的频率与脉冲振荡相同(图 2a)，具有阶梯状的精细结构。虽然内部钙离子浓度很小，但可以用 Ca^{2+} 敏感荧光探针或 Ca^{2+} 选择性微电极进行光谱测量。另一个基于钙进入我们模型的方式的预测是，如果钙的电导率被特殊地阻滞，振荡将会停止。这是因为，在固定的葡萄糖浓度下，我们模型中钙再进入细胞的唯一机制是通过 Ca^{2+} 电导。如果 Ca^{2+} 电导受阻，则不可能有 Ca^{2+} 的内向电流，只能观察到膜的稳定去极化。当然，这忽略了其他钙转运机制的作用，如 Na^+ / Ca^{2+} 交换机制和 Ca^{2+} atp 酶。然而，在我们看来，它们的影响不太可能导致 Ca_i 的价值略微增加，但保持稳定。

在我们的模型中，阻断内向 Ca^{2+} 电流的效果与阻断 Aplysia R- 15 神经元的内向 (Na^+) 电流的效果大不相同(9, 10)。如 Plant 所示，这导致了一个简单的慢波可以把它看作是在观测到的爆发模式下的一种振荡。在我们的模型中，向内的钙电流对于实现任何形式的振荡都是绝对必要的。尽管如此，我们的模型可以产生一种慢波振荡。需要将膜的电容从 1 增加到 5, uF，如图 7 所示。在这些条

件下，动作电位的时间尺度大大延长；图中-30mv 区域的逐渐复极化表示单个扩展的动作电位，其本身足以增加 Ca^{2+} ，并恢复钙调节的钾通道。

我们的模型还有另一种产生慢波的方法。如果将 Hodgkin-Huxley 钾电导 $g_{K,HH}$ 设为 0，将等式 1 中的 Ca^{2+} Hill 系数 Q 设为 10，观察到一定的慢波振荡。

另一方面，如果我们取 $Q = 1$ ，如图 1-4 所示，并令 $g_{K,HH} = 0$ ，我们发现膜电位只是稳定的去极化。由于钙激活钾通道的 Hill 系数是否高达 10 值得怀疑，我们的预测是，选择性阻断 $g_{K,HH}$ 只会导致静息电位的一个新的稳定值。因此，尽管慢波在某些极端条件下被构建到我们的模型中，但它似乎不是 β 细胞振荡的固有部分。

我们的模型不是第一个 β 细胞的动力学模型。最近 Matthews 和 O'Conner (22) 提出了一个基于 Goldman 方程的模型，扩展到包括二价离子。他们的模型包括三种钾的渗透性，其中一种直接被葡萄糖激活，而不是像我们假设的那样被钙激活。Matthews-O'Conner 模型比我们的模型复杂得多（使用了大约 46 个参数和变量），它是用大多数重要事件的操作阈值构建的。例如，当在电压中达到一个指定的阈值时，在他们的模型中实现有源相位的终止。在我们的模型中，类似的事件在钙重新进入细胞并逐渐增加钾的电导 $g_{K,Ca}$ 时持续发生。两个模型之间的另外两个重要区别是 Matthews 和 O'Conner (a) 包括改变钾的内部浓度（在我们的最小模型中 K_i 是恒定的）和 (b) 假设 Ca^{2+} 为稳态动力学。因此， Ca^{2+} 是由渗透率比决定的，而不是我们使用的动力学方程，如式 9。尽管如此，马修-奥康纳模型在生产上是成功的振荡。我们的最小模型的主要优点似乎是它的简单性 Ca^{2+} 和它与激活的 K^+ 通道的直接连接。

我们的模型需要扩展到包括外部钙的调节作用。因为涉及到钙离子的巨大变化 (20, 23, 24)，钙离子的静息电位就会发生巨大的变化。这意味着，在通常的霍奇金-赫胥黎模型中，围绕固定的静止电位进行线性化是不合适的。此外，我们已经确定，钙静息电位对 Ca_i/Ca^* 的奈斯汀依赖性不足以再现实验观察到的大效应。因此，必须引入钙电导 $g_{Ca,HH}$ 对外部钙的依赖性。这可以利用不可逆热力学的力学理论系统地完成 (25)。初步考虑表明，对模型的修改将导致与外部 Ca^{2+} 浓度变化影响的实验一致。

作者要感谢 R. E. Plant 教授就他的工作进行了几次有益的谈话。

Chay 博士得到国家自然科学基金 PCM79-的资助 22483.

凯泽博士得到了公共卫生服务基金 GM30688-01 和国家自然科学基金 CHE 80-09816 的资助。

TABLE I
VALUES OF PARAMETERS IN THE MODEL

Parameter	Numerical value
$C_m(\mu\text{F}/\text{cm}^2)$	1
$\bar{g}_{K,Ca}(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.09
$\bar{g}_{K,HH}(\text{mS}/\text{cm}^2)$	12
$\bar{g}_{Ca,HH}(\text{mS}/\text{cm}^2)$	6.5
$g_L(\text{mS}/\text{cm}^2)$	0.04
$V_K(\text{mV})$	-75
$V_{Ca}(\text{mV})$	+100
$V_L(\text{mV})$	-40
$V^*(\text{mV})$	30
$V'(\text{mV})$	50
$K_{dis}(\mu\text{M})$	1
$r(\mu\text{m})$	8.9
f	0.004
$T(^{\circ}\text{C})$	20

参考文献

1. Atwater, I., C. M. Dawson, A. Scott, G. Eddlestone, E. Rojas. 1980. The nature of oscillatory behavior in electrical activity for pancreatic B-cell. In Biochemistry Biophysics of the Pancreatic- β -Cell. Georg Thieme Verlag, New York. 100-107.
2. Dean, P. M., E. K. Mathews, and Y. Sakamoto. 1975. Pancreatic islet cells: effects of monosaccharides, glycolytic intermediates and metabolic inhibitors on membrane potential and electrical activity. J. Physiol. (Lond.). 246:459-478.
3. Atwater, I., B. Ribalet, and E. Rojas. 1978. Cyclic changes in potential and resistance of the β -cell membrane induced by glucose in islets of Langerhans from mouse. J. Physiol. (Lond.). 278:117-139.
4. Atwater, I., B. Ribalet, and E. Rojas. 1979. Mouse pancreatic cells: tetraethyl blockage of the potassium permeability increase induced by depolarization. J. Physiol. (Lond.). 288:561-574.
5. Atwater, I., C. M. Dawson, B. Ribalet, and E. Rojas. 1979. Potassium permeability

activated by intracellular calcium ion concentration in the pancreatic β -cell. *J. Physiol. (Lond.)*. 288:575-588.

- 6 Meissner, H. P., and M. Preissler. 1980. Ionic mechanisms of the glucose-induced membrane potential changes in β -cells. In *Bio-chemistry Biophysics of the Pancreatic-B-Cell*. Georg Thieme Verlag, New York. 91-99.
- 7 Hodgkin, A. L., and A. F. Huxley. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol. (Lond.)*. 117:500-544.
- 8 Lew, V. L., and H. G. Ferreira. 1978. Calcium transport and the properties of a calcium-activated potassium channel in red cell membranes. *Curr. Top. Membr. Transp.* 10:217-277.
- 9 Junge, D., and C. L. Stephens. 1973. Cyclic variation of potassium conductance in a burst generating neuron in *Aplysia*. *J. Physiol. (Lond.)*. 235:155.
- 10 Levitan, I. B., A. J. Harman, and W. B. Adams. 1979. Synaptic and hormonal modulation of a neuronal oscillator: a search for molecular mechanisms. *J. Exp. Biol.* 81:131-151.
- 11 Plant, R. E., and M. Kim. 1976. Mathematical description of a bursting pacemaker neuron by a modification of the Hodgkin-Huxley equations. *Biophys. J.* 16:227-244.
- 12 Plant, R. E. 1978. The effects of calcium⁺⁺ on bursting neurons. *Biophys. J.* 21:217-237.
- 13 Plant, R. E. 1981. Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. *J. Math. Biol.* 11:15-32.
- 14 Carafoli, E., and M. Crompton. 1978. The regulation of intracellular calcium. *Curr. Top. Membr. Transp.* 10:151-215.
- 15 Bygrave, F. L. 1978. Mitochondria and the control of intracellular calcium. *Biol. Rev. Cambr. Philos. Soc.* 53:43-79.
- 16 Schatzmann, H. J. 1975. Active calcium transport and the Ca⁺²-activated ATPase in human red cells. *Curr. Top. Membr. Transp.* 6:125-168.
- 17 Blaustein, M. P. 1976. The ins and outs of calcium transport in squid axons: internal and external ion activation of calcium efflux. *Fed. Proc.* 35:2574-2578.
- 18 Ferrerira, H. G., and V. L. Lew. 1976. Use of ionophore A23187 to measure cytoplasmic Ca buffering and activation of the Ca pump by internal Ca. *Nature (Lond.)*. 259:47-49.
- 19 Rinzel, J. 1978. On repetitive activity in nerve. *Fed. Proc.* 37:2793-2802.

- 20 Ribalet, B., and P. M. Beigelman. 1979. Cyclic variation of K⁺ conductance in pancreatic a-cells: Ca²⁺ and voltage dependence. *Am. J. Physiol.* 237:C137-C146.
- 21 Atwater, I., and H. P. Meissner. 1975. Electronic sodium pump infl-cells of islets of Langerhans. *J. Physiol. (Lond.)*. 247:56-58P.
- 22 Mathews, E. K., and M. D. L. O'Connor. 1979. Dynamic oscillations in the membrane potential of pancreatic islet cells. *J. Exp. Biol.* 81:75-91.
- 23 Atwater, I. 1980. Control mechanisms for glucose induced changes in the membrane potential of mouse pancreatic B-cell. *Cibnc. Biol.(Portugal)*. 5:299-314.
- 24 Ribalet, B., and P. M. Beigelman. 1980. Calcium action potentials and potassium permeability activation in pancreatic B-cells. *Am. J. Physiol.* 239:C124-C133.
- 25 Keizer, J. 1976. Dissipation and fluctuations in nonequilibrium thermodynamics. *J. Chem. Phys.* 64:1679-1687. CHAY AND KEIZER Oscillations in the, -Cell