

Chay 模型综述

1. 前沿

神经元放电活动是二十世纪的前沿课题，已经取得了丰硕的研究成果。但是传统的研究多侧重于实验的方法和现象，不能对生物机理进行量化说明，因此，需要引入其他学科中成熟的理论与研究方法，在已有的实验现象和生物模型的基础上，建立其对应的数学模型，运用多种理论对建立的数学模型进行分析，获得的结论将更有意义。

因此，通过深入研究不同的外界刺激与神经纤维放电模式的关系，一方面有助于解释外界刺激致病的机理，另一方面也有助于利用特定的外界刺激所产生的特定的神经纤维放电模式来达到治疗疾病的目的。

1952年 Hodgkin 和 Huxley 利用电位钳位技术对枪乌贼的巨轴突进行了大量的研究工作，确认神经轴突膜上有两种主要的金属离子通过的通道： K^+ 离子通道和 Na^+ 离子通道。因此，膜中还有次要的让氯化物和其他离子(形成漏电流)的通道。

在实验数据的基础上，为了拟合实验结果，Hodgkin 和 Huxley 建立了描述神经轴突膜的电位变化的四个变量的常微分方程组

$$I = C \frac{dV}{dt} + g_{Na} (V - V_{Na}) + g_K (V - V_K) + g_L (V - V_L)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n (V)(1-n) - \beta_n (V)n$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m (V)(1-m) - \beta_m (V)m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h (V)(1-h) - \beta_h (V)h$$

H—H 模型将神经元放电活动与细胞膜离子通道的活性联系起来，揭示了神经元放电活动的动作电位的产生机理。在该细胞膜离子通道动作电位模型建立以后，许多神经元放电活动的研究都是实验和理论模型的结合，从而推动了神经元放电活动的研究。随后，把根据 H—H 模型而建立起来的，基于某一兴奋性细胞的模型称为 H—H 模型，如 Aplysia R-15 细胞的 PLant 模型，神经元 Chay 模型和胰腺 β 细胞的 Chay-Keizer 模型等。

但是 Hodgkin 和 Huxley 主要考虑神经轴突膜中的 K^+ 和 Na^+ 通道离子电流，

因而不能全面地描述神经元细胞膜电压的特性。1994年，Chay和Rinzel等人基于 Ca^{2+} 通道有关的 K^+ 通道起重要作用的许多不同类型的兴奋性细胞，如神经元、心肌细胞、分泌腺的可兴奋细胞、感觉末梢、神经起搏点以及冷觉感受器等，而建立的具有统一性的新理论模型Chay模型，主要研究可兴奋神经元及非兴奋神经元通过细胞间反馈作用产生的振荡形式中含有异常的神经节律，是描述可兴奋细胞的自生振荡模型。相对于经典的神经元H-H模型，Chay模型新添加了 Ca^{2+} 离子通道的动力学变量，通过研究 Ca^{2+} 浓度变化对 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道电导的影响，反应出离子波动对神经纤维动作电位发放的慢动力作用，并利用改变模型分岔结构的方法来描述由尖峰转变到放电时神经振荡所经历的复杂过程，还可以很好的重现神经元产生振荡时冲动混沌、重复尖峰，分岔状态下混沌以及奇异冲动下的振荡情况。

Chay将5个变量的 β 细胞模型简化，并且和Rinzel给出了3个变量的软体神经体膜模型——Chay模型。在该模型中，主要有3个离子通道： Na^+ 和 Ca^{2+} 通道， K^+ 通道，电导依赖于 $[Ca^{2+}]_i$ （细胞内）的 K^+ 通道，方程如下：

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dV}{dt} = g_I m^3 h_\infty (V_I - V) + g_{K_V} n^4 (V_K - V) + g_{K_C} (V_K - V) \cdot \frac{C}{1+C} + g_L (V_L - V) \quad (1) \\ \frac{dC}{dt} = \frac{[m_\infty^3 h_\infty (V_C - V) - k_C C]}{\tau_C} \quad (2) \\ \frac{dn}{dt} = \frac{(n_\infty - n)}{\tau_n} \quad (3) \end{array} \right.$$

(1)式右边4项分别为 $Na^+ - Ca^{2+}$ 通道、 K^+ 通道、电导依赖于 $[Ca^{2+}]_i$ 的 K^+ 通道电流和泄漏电流， V_I, V_L, V_K, V 分别表示 $Na^+ - Ca^{2+}$ 通道、 K^+ 通道、泄漏电流的电位和平衡电位， $g_I, g_{K_V}, g_{K_C}, g_L$ 分别代表各通道的最大电导， m_∞ 和 h_∞ 为 $Na^+ - Ca^{2+}$ 通道中两种门打开的概率。

(2)式表示 $[Ca^{2+}]_i$ 变化规律， V_C 是 Ca^{2+} 的可逆电位，式中两项分别表示进、出膜的 Ca^{2+} 流， C 表示 $[Ca^{2+}]_i$ 。

(3)式表示 K^+ 通道门打开概率的变化规律， τ_n 是弛豫时间， n_∞ 是 n 的稳定值。用 y 代表 h, m 或 n ，则可明确表示 h_∞, m_∞ 和 n_∞ ，即

$$y_{\infty} = \frac{\alpha}{\alpha_y + \beta_y}$$

根据生物中的实际情况，各参数取值如下： $g_I=1\ 800\ S$ ， $g_{K,V}=1\ 700\ S$ ， $g_L=7\ S$ ， $V_I=100\ mV$ ， $V_K=-75\ mV$ ， $V_L=-40\ mV$ ， $V_C=100\ mV$ ， $k_C=3.3 / 18mV$ ， $\tau_C=100 / 27$ 。

$g_{K,C}$ 和 λ_n 为系统控制参数。 $m_{\infty}, h_{\infty}, n_{\infty}$ 的表达式可参照参考文献 4

古华光，任维，李莉等人在 2001 年，发现了 Chay 模型在神经起步点放电节律的分岔和随机共振现象；接下来的三年，在实验基础上，他们发表一系列论文，发现了以 Chay 模型为研究对象的神元丰富的放电节律模式及其转化模式；崔睿，王珊珊等研究发现了一种新的三态跃进机制，充实了神经元放电的节律模式，证实了这种节律在神经放电中存在的真实性；张春燕，田心进行了神经元典型放电的计算机仿真，模拟了可兴奋神经元的三种典型的放电形式：周期性重复放电、簇放电及两者混合类型放电；裴利军以 $g_{K,C}$ 为分岔参数对神经元 Chay 模型的动力学特性进行了分析；杨卓琴，陆启韶等通过快慢动力学分析，研究了外界直流电或内在参数引起的各种类型的簇放电与峰放电模式，并应用基本分岔分析揭示了亚临界倍周期簇放电序列通过混沌放电到超临界倍周期峰放电序列的放电模式的转迁过程，以及指出了无混沌的加周期簇放电序列的产生原因是与相应参数较小时出现的周期性峰放电有关；王海燕，王江对 Chay 模型进行了参数估计与控制分析；温惠中，田学隆等研究了调制波对神经元动态模型放电影响，结果表明，相对于单的刺激形式，调制波刺激能激发更为复杂的膜电位变化，其重要原因是调制波诱导了钙离子浓度变化，从而导致膜电位更易发生放电。

2. 主题

2.1 Chay 模型的平衡点及其稳定性分析

研究发现，在一组参数下，Chay 模型存在唯一的平衡点，并且在系统控制参数 $g_{K,C}$ 的变化下从稳定周期解、不稳定平衡点到稳定平衡点、周期解失稳，发生了超临界 Hopf 分岔，可见 Ca^{2+} 对神经元细胞的影响是巨大的。 Ca^{2+} 的引入使得 Chay 模型比 H-H 模型更加完善。

相关数值模拟如下：

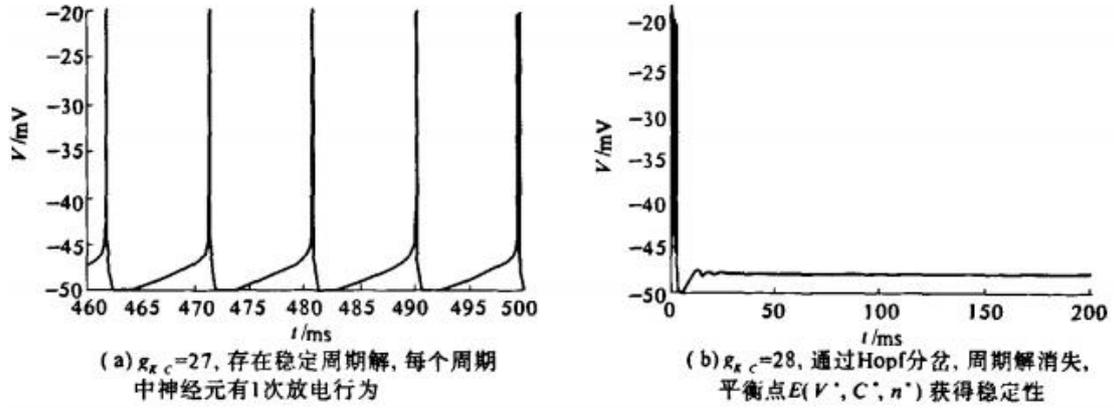


图1 其他参数不变, 仅 $g_{K,C}$ 变化时状态变量 V 的时间历程

2.2 胰腺 β 细胞膜振荡的最小模型

由细胞内钙离子激活的对奎宁敏感的钾通道。假设这些通道的电导为

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

$\bar{g}_{K,Ca}$ 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。

(b) 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)。

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

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

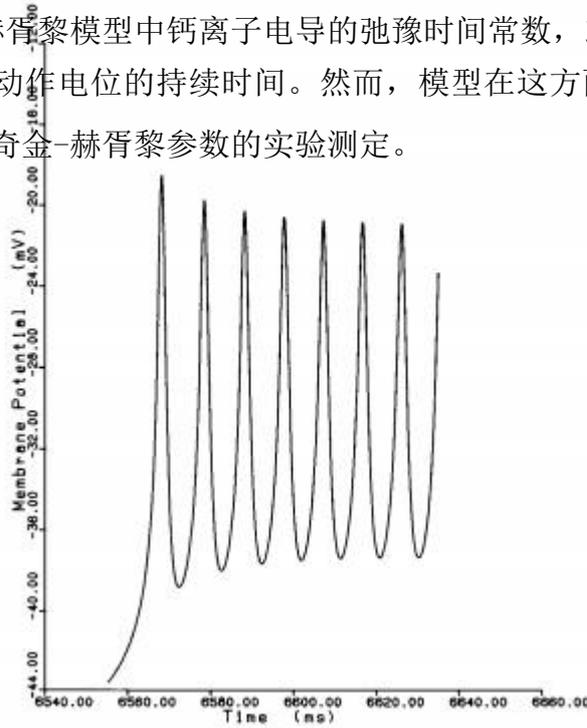
这里, $[Ca]_T$ 为细胞内钙离子总浓度, 即细胞内钙离子浓度有界无价。根据费雷拉和卢(18), 它可以表示为

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

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: $\frac{4\pi r^2}{3} \frac{4\pi r^3}{3}$

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 2 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 2 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 2)

2.3 基于 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道

文献中有几种基于 Ca^{2+} 激活 K^+ 通道的精细模型. 我们将在这里讨论一个最小模型, 它抓住了破裂机制的本质——Chay[1985]所描述三变量模型。在该模型中, 第一个动力学方程来源于电荷平衡原理, 即电容-动势电流等于离子电流分量之和的负值[Hodgkin & Huxley, 1952]。

$$-C_m \frac{dV}{dt} = g_I m_\infty^3 h_\infty (V - V_I) + g_K n^4 (V - V_K) + g_p p (V - V_K) + g_L (V - V_L) \quad (2.1)$$

其中 V 为膜电位, g_l, g_k, g_p 和 g_L 分别为快速向内电流、快速向外电流、缓慢向外电流和泄漏电流的最大电导, V_l, V_k 和 V_L 为它们各自的反转电位。在这个模型中, 第三股电流负责底层慢波。

式(2.1)右侧第一项为 Ca^{2+} 离子携带的“快速”内向电流, 其激活门控变量 m 和失活变量 h 为 V 的函数, 如下图所示:

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}, \quad h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

第二项是 K^+ 离子携带的向外电流。该电流负责尖峰的下冲程, 其中 n 为门控变量, 如下一阶方程所示,

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$$

在上面的方程中, n_∞ 和 τ_n 是 n 在稳态和弛豫时间, 分别是 V 的函数。霍奇金和赫胥黎[1952]提出如下建议:

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}, \quad \tau_n = \frac{\tau_n^*}{\alpha_n + \beta_n}$$

其中 $\alpha_m, \beta_m, \alpha_h, \beta_h, \alpha_n$ 和 β_n 的显式表达式见附录一。

第三项为 K^+ 离子携带的向外起搏器电流, 其打开 p 的概率(即 t 时刻可用 Ca^{2+} 敏感 K^+ 通道的比例)为慢动态变量, 表达式如下:

$$\frac{dp}{dt} = \frac{m^3 h_\infty (V_l - V) - k_c p / (1-p)}{\tau_p} (1-p)^2 \quad (2.3)$$

由于 p 随时间变化的速率决定了慢下垫波, 所以 τ_p (弛豫时间常数)控制着爆破的周期, 即, τ_p 值越小, 脉冲周期越快。

或许, 值得一提的是, 等式(2.3)并不是唯一产生爆炸的函数形式。参见附录二。上述方程相当于 Chay[1985]中给出的, 其中 Chay 模型中 1985 年的细胞内钙浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 表现为缓慢的动态变量。在这篇综述中, 我们将 $[Ca^{2+}]_i$ 替换为 p , 因为最近的生理学证据表明 $[Ca^{2+}]_i$ 在去极化过程中变化较快 [Valdeolmillos et al., 1989], 即, 它可能不是一个缓慢的动态变量。使用

变量 p 更符合实验证据。

重申一下，这个模型包含三个动态变量：等式 2.1 中的 V ，等式 2.2 中的 n ，等式 2.3 中的 p 。这里， V 是一个因变量， n 是一个快速变量，它负责产生一个峰值， p 是一个缓慢的动态变量，它负责底层波。基本的参数值是：

$$C_m = 1, g_I = 1800, g_K = 1700, g_p = 11, g_L = 7, V_I = 100, V_K = -75, V_L = -40$$

$$\tau_n^* = 0.00435, \tau_p = 5.0, k_C = 0.18$$

2.4 基于 Ca^{2+} 激活 K^+ 通道模型的脉冲、混沌时间序列

该模型的动力学性质可以通过求解三个联立微分方程来研究。(2.1, 2.2, 2.3)]，采用齿轮算法。图 4 显示了当 g_p (慢 K^+ 电流的最大电导) 增加时模型生成的有趣模式。如图所示，当 g_p 很小时，模型会产生重复的尖峰(参见上面的跟踪)。随着 g_p 的增加，周期加倍序列出现(第二道)，导致尖峰混沌(第三道)和突发性混沌(第四道)。突发性混沌不同于突发性混沌，前者在慢波上有不可预测数量的突波，而后者则没有明显的潜在慢波。当 g_p 增加到 14.098 时，出现了另一种类型的爆发混沌(参见第五道)，其结构与第四帧的爆发混沌有所不同。请注意，在这个跟踪中显示的脉冲主要由三个峰值组成，然后是几个额外的峰值。当 g_p 进一步增大时，会出现单脉冲爆震，但超过此 g_p 值后不再发生振荡。本文所示的动力学级数是在单精度 VAX 上得到的。虽然双精度不改变分岔结构，但混沌状态的位置可能会有轻微的偏移。例如，在单精度情况下出现在 14.098 的混沌在双精度情况下移动到 14.097。这种丰富的非线性动态行为可以通过下面讨论的分岔分析得到更充分的解释。

2.5 使用 AUTO 进行分岔分析

通过使用 AUTO 构造的分岔图可以看出这个模型是如何产生分岔和混沌的。如图 5 所示，其中纵坐标为一个相关的动态变量 (V)，横坐标为一个控制起搏器电流的参数 g_p 。在上面的框架中，稳态分支用紫色的线表示，周期状态用红色和绿色表示。红色和绿色的线都表示膜电位的最大值和最小值。除了给分岔图，汽车也给的周期振荡的函数 g_p ，这是框架底部所示。如这个图所示，有两个霍普夫分岔点：左边霍普夫分岔 (LHB) $g_p = -7.776$ 和霍普夫分岔 (RHB) $g_p = 26.853$ 。在 RHB 中，一个不稳定的低振幅周期状态发展到 $g_p = 26.855$ (见插图)。这个点称为周期极限点 (PLP)，这种 Hopf 分岔点称为亚临界 Hopf 分岔点。从 PLP 开始，振幅突然增大，周期分支变得稳定。从插图中可以看出，RHB 与 PLP

三种状态并存; (i) 低振幅不稳定振荡态, (ii) 高振幅稳定周期态, (iii) 稳定再极化稳态。

注意, 有两个周期性的分支——从 LHB 演化而来的绿色分支, 终止于 $g_p = 19.243$, 周期无限; 从 RHB 演化而来的红色分支, 终止于 10.6359 与绿色分支相遇时。红枝为“尖峰”枝, 其振荡方式主要为重复尖峰。另一方面, 绿色的分支是一个“爆裂”分支, 爆裂位于这个分支中。在 $g_p = 10.6359 - 19.243$ 区域内, 爆裂枝(红色)与尖峰枝(绿色)共存, 其中红色为稳定枝, 绿色为不稳定枝。在两个分支的交点附近(即然而, 两种振型变得几乎同样稳定。两种振荡模式的收敛产生了尖峰的双线。实际上, V 的时间序列表明, 周期加倍序列从这个交点开始(见图 4 的第二道), 随着 g_p 的增加, 交点变为混沌(见第三道和第四道)。换句话说, 这个分叉图预测当两种振荡模式在一点(即 $g_p = 10.6359$)。除了预测周期加倍的状态外, AUTO 还预测了 3 个分叉点, 其中一个 n -spike burst 转换为一个 $n+1$ - spike burst。第一个分叉点位于 $g_p = 26.85$ 处, 在该处, 低振幅不稳定振荡产生稳定的单穗突发(如图 4 底部轨迹所示)。第二个分叉点位于 $g_p = 21.315$, 在这个分叉点上, 一个单穗脉冲变成了两个单穗脉冲。 $g_p = 16.39$ 处还有一个分叉点; 在这个分叉点上, 一个双穗脉冲变成了一个三穗脉冲。在前两个分叉点的每一个分叉点上, 一个稳定的周期状态与一个不稳定的周期支路相连, 在这个支路上, 脉冲的周期变得非常大, 膜电位的最小值变得非常低。

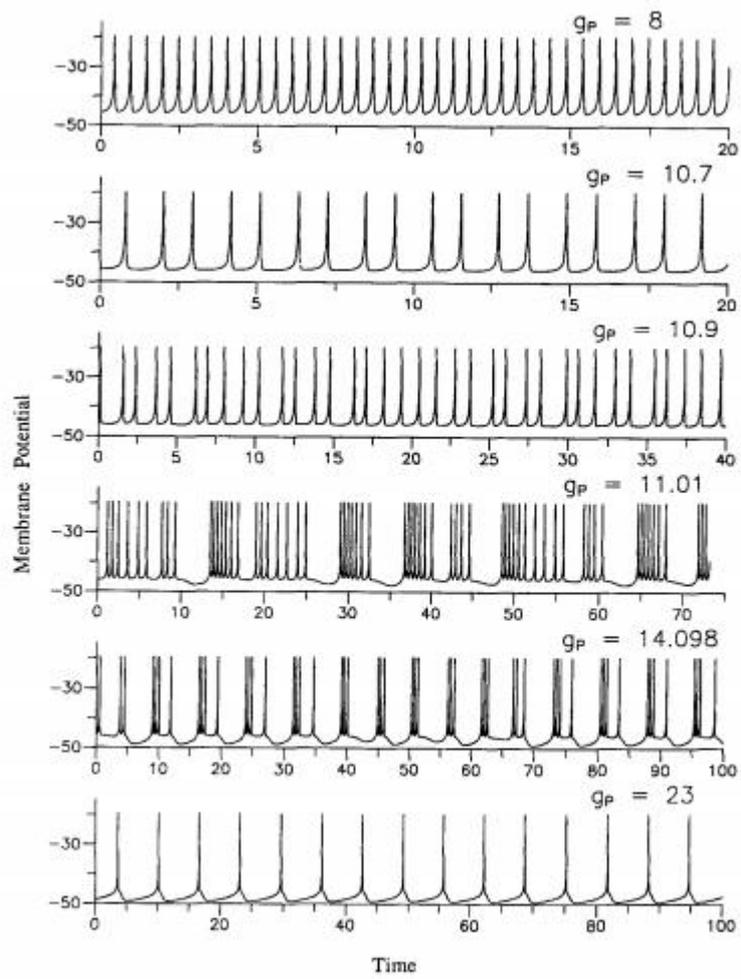
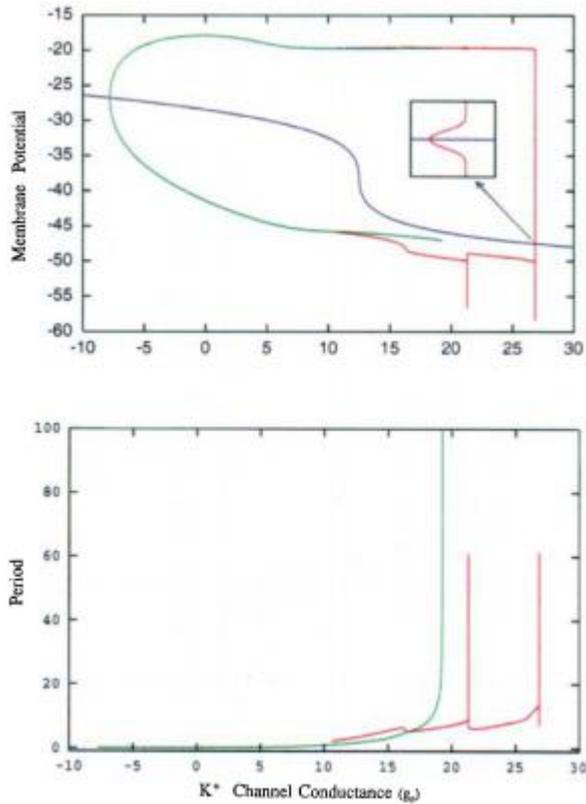


图 4)

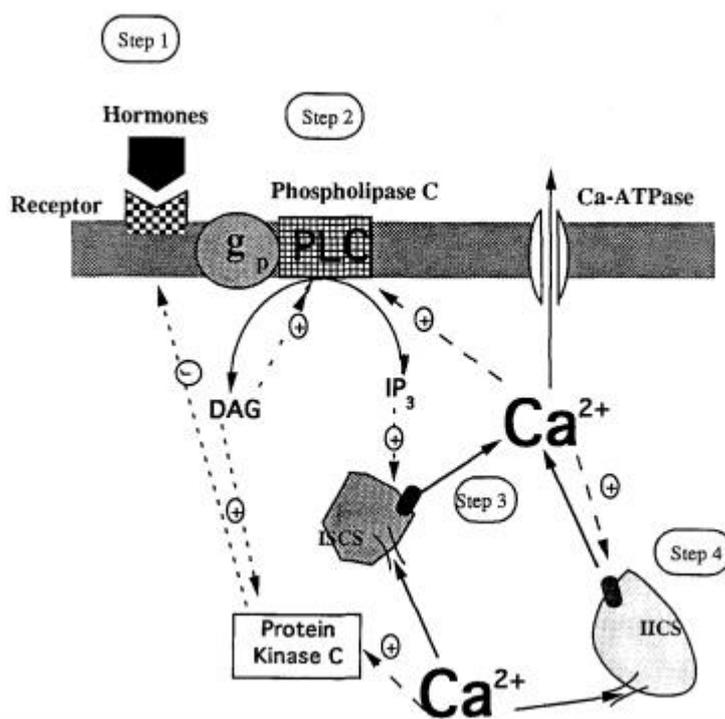


(图 5)

2.6 非兴奋细胞内 Ca^{2+} 振荡的破裂、锁相和分形

细胞内 Ca^{2+} 离子对于细胞事件的启动是必不可少的，如受精，肌肉收缩，激素和肽的分泌。在兴奋性细胞，增加细胞内游离钙离子由浆游离钙带来“1”频道的等离子体膜去极化期间当这些通道打开，允许从外部介质进入细胞钙（见秒。2）。在非兴奋细胞（电停止响应），然而，提供钙主要是通过胞质溶胶中的 Ca^{2+} 商店。当某种激动剂与嵌入在质膜中的受体结合时，这些存储释放 Ca^{2+} 。细胞质中有两种类型的 Ca^{2+} 储存；当细胞肌醇(1, 4, 5)三磷酸盐升高时释放管腔钙的一种存储（称为 ip3 敏感存储），当 $[Ca^{2+}]_i$ 升高时释放 Ca^{2+} 的另一种存储（称为 ip3 不敏感存储）。见图 15。两个 Ca^{2+} 储存器被 Ca^{2+} -atp 酶泵重新充满，这个泵将细胞内的 Ca^{2+} 泵回储存器。这两种类型的储存在易激动的细胞中也很丰富，因此易激动的细胞可能利用细胞内和细胞外的钙源来启动和维持

细胞事件[Chay, 1993a]。



(图 15)

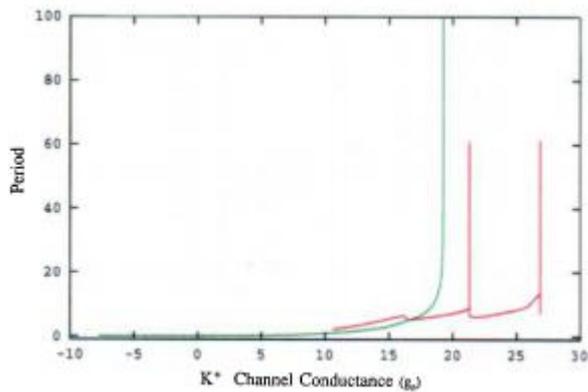
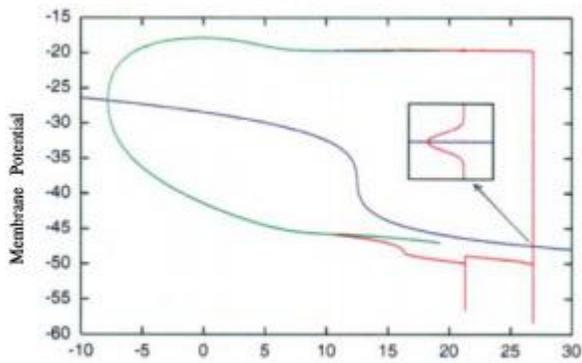
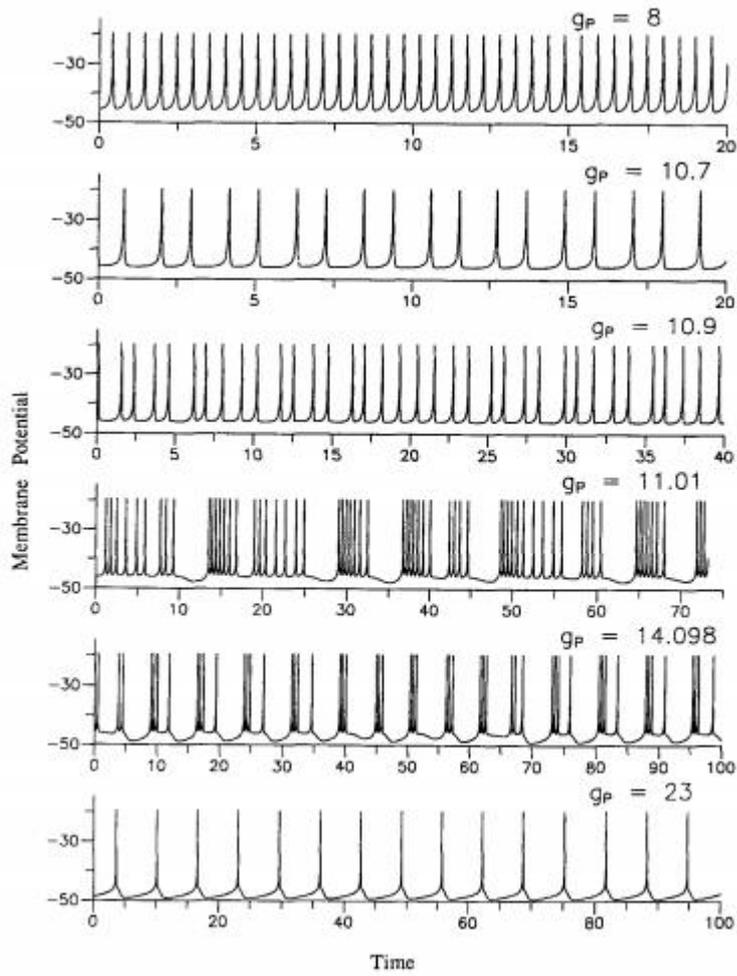
正如大多数细胞事件的情况一样， Ca^{2+} 从 Ca^{2+} 存储器释放以振荡的方式发生。对于给定的激动剂，激动剂的浓度对振幅影响不大，但对振荡频率影响较大，即，这个振荡是一个频率编码的振荡。所以，问题是，当细胞感知到激动剂时，为什么，又是如何振荡的。3.1 中引入模型，我们将展示在秒。3.2 和 3.3 分岔结构发生了怎样的变化，当受体激动剂浓度的变化。在这两个部分中处理的病例是在激动剂稳定存在的情况下进行的。然而，在活体条件下，大脑以脉动的方式释放神经递质和激素。因此， $[Ca^{2+}]_i$ 对激动剂脉动应用的反应具有更大的生理意义。在 3.4 和 3.5 节中，我们将展示 $[Ca^{2+}]_i$ 对简单重复的响应在非线性动力学理论中存在。在接下来的章节中，我们将处理一个“双池”模型，并展示第二个 Ca^{2+} 存储的参与导致了一个复杂的分支结构，类似于神经元电破裂的分支结构。

2.7 进行分叉分析

通过使用 AUTO 构造的分岔图可以看出这个模型是如何产生分岔和混沌的。如图 5 所示，其中纵坐标为一个相关的动态变量 (V)，横坐标为一个控制起搏

器电流的参数 g_p 。在上面的框架中，稳态分支用紫色的线表示，周期状态用红色和绿色表示。红色和绿色的线都表示膜电位的最大值和最小值。除了给分岔图，汽车也给的周期振荡的函数 g_p ，这是框架底部所示。如这个图所示，有两个霍普夫分岔点：左边霍普夫分岔 (LHB) $g_p = -7.776$ 和霍普夫分岔 (RHB) $g_p = 26.853$ 。在 RHB 中，一个不稳定的低振幅周期状态发展到 $g_p = 26.855$ (见插图)。这个点称为周期极限点 (PLP)，这种 Hopf 分岔点称为亚临界 Hopf 分岔点。从 PLP 开始，振幅突然增大，周期分支变得稳定。从插图中可以看出，RHB 与 PLP 三种状态并存；(i) 低振幅不稳定振荡态，(ii) 高振幅稳定周期态，(iii) 稳定再极化稳态。

注意，有两个周期性的分支——从 LHB 演化而来的绿色分支，终止于 $g_p = 19.243$ ，周期无限；从 RHB 演化而来的红色分支，终止于 10.6359 与绿色分支相遇时。红枝为“尖峰”枝，其振荡方式主要为重复尖峰。另一方面，绿色的分支是一个“爆裂”分支，爆裂位于这个分支中。在 $g_p = 10.6359 - 19.243$ 区域内，爆裂枝 (红色) 与尖峰枝 (绿色) 共存，其中红色为稳定枝，绿色为不稳定枝。在两个分支的交点附近 (即然而，两种振型变得几乎同样稳定。两种振荡模式的收敛产生了尖峰的双线。实际上， V 的时间序列表明，周期加倍序列从这个交点开始 (见图 4 的第二道)，随着 g_p 的增加，交点变为混沌 (见第三道和第四道)。换句话说，这个分叉图预测当两种振荡模式在一点 (即 $g_p = 10.6359$)。除了预测周期加倍的状态外，AUTO 还预测了 3 个分叉点，其中一个 n -spike burst 转换为一个 $n+1$ -spike burst。第一个分叉点位于 $g_p = 26.85$ 处，在该处，低振幅不稳定振荡产生稳定的单穗突发 (如图 4 底部轨迹所示)。第二个分叉点位于 $g_p = 21.315$ ，在这个分叉点上，一个单穗脉冲变成了两个单穗脉冲。 $g_p = 16.39$ 处还有一个分叉点；在这个分叉点上，一个双穗脉冲变成了一个三穗脉冲。在前两个分叉点的每一个分叉点上，一个稳定的周期状态与一个不稳定的周期支路相连，在这个支路上，脉冲的周期变得非常大，膜电位的最小值变得非常低。



3. 总结

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。肝细胞 [Wood et al, 1986] 和卵母细胞 [Cuthbertson and Cobbold, 1985] 也可以产生振荡信号(以 $[Ca^{2+}]_i$ 的形式)，这与可兴奋细胞中的动作电位非常相似。从那时起，在 $[Ca^{2+}]_i$ 中的振荡在许多其他不可兴奋的细胞中被发现 [Berridge, 1989; 帕特尼·圣·伯德, 1993]。这些振荡是由于细胞内钙储存(如内质网和钙诱导的钙释放储存)释放钙离子引起的。 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡的模式是激动剂特异性的，一些激动剂可以产生类似 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡的峰，而另一些激动剂可以产生类似爆发的振荡

4. 参考文献

Chay, T. R. [1983] uEyring rate theory in excitable membranes: Application to neuronal oscillations, J. Phys. Chem. 87, 2935-2940.

Chay, T. R. [1984] "Abnormal discharges and chaos in a neuronal model system" Biological Cybernetics 52, 301-311.

Chay, T. R. [1985a] uChaos in a three-variable excitable cell model, "尸 Ziysica D16, 233-242.

Chay, T. R. [1985b] "Glucose response to bursting-spiking pancreatic β -cells by a barrier kinetic model" Biol. Cybern. 52, 339-349.

Chay, T. R. [1986] Oscillations and chaos in the pancreatic β -cell, in Lecture Note in Biomathematics ed. Othmer, H. (Springer-Verlag, New York), pp. 2-18.

Chay T. R. [1987] The effect of inactivation of calcium channels by intracellular Ca^{2+} ions in the bursting pancreatic β -cells, *Cell Biophys.* 11, 77-90.

Chay. T. R. [1990a] Bursting excitable cell models by inactivation of Ca^{2+} currents, *J. Theor. Biol* 142, 305-315.

Chay, T. R. [1990b] The effect of compartmentalized Ca^{2+} ions on electrical bursting activity of pancreatic β -cells, *Am. J. Physiol* 258 (Cell Physiol. 27), C55-C965.

Chay, T. R. [1990c] Electrical bursting and intracellular Ca^{2+} oscillations in excitable cell models, *Biol. Cybernetics.* 63, 15-23.

Chay, T. R. [1991] "Complex oscillations and chaos in a simple neuron model, International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN-91-SEATTLE), II657-II662.

Chay, T. R. [1993a] "Modelling for nonlinear dynamical processes in biology." in *Patterns, Information and Chaos in Neuronal Systems* ed. West, B. J. (World Scientific Publishing. River Edge, New Jersey), pp. 73-122.

Chay, T. R. [1993b] The Mechanism of intracellular Ca^{2+} oscillation and electrical bursting in pancreatic β -cells, *Adv. Biophys.* 29, 75-103.

Chay, T. R. & Cook, D. L. [1988] "Endogenous bursting patterns in excitable cells, *Math. Biosci.* 90, 139-153.

Chay, T. R. & Fan, Y. S. [1993] "Evolution of periodic states and chaos in two types of neuronal model," in *Chaos in Biology and Medicine* ed. Ditto, W. L., Proc. SPIE 2036, 100-114.

Chay, T. R. & Kang, H. S. [1987] "Multiple oscillatory states and chaos in the endogenous activity of excitable cells," in *Chaos in Biological Systems* eds. Degn, H., Holden, A. V. & Olsen, L. F.

(Plenum, New York), pp. 173-181.

Chay, T. R. & Kang, H. S. [1988] "Role of single-channel stochastic noise in bursting clusters of pancreatic β - cells," *Biophys. J.* 54, 427-435.