

生物节律中的爆破、尖峰、混沌、分形和普遍性

ERESA REE CHAY and YIN SHUI FAN 匹兹堡大学生物科学系

YOUNG SEEK LEE 韩国首尔汉阳大学生物化学系

1994年5月19日收到;1994年6月13日订正

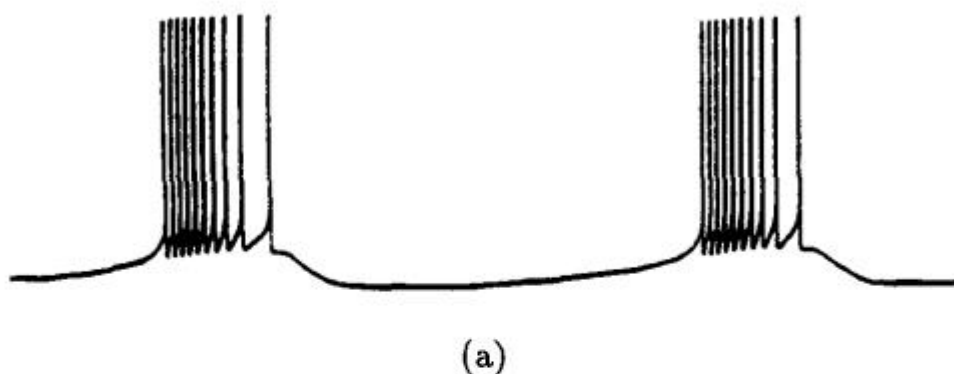
生物系统提供了许多振荡、混沌和分形的有趣例子。在生物学中，振荡的产生是因为大多数细胞过程包含适合产生节律的反馈。这些节律对调节细胞功能至关重要。在本教程的回顾中，我们将讨论生物学中两个有趣的非线性动态过程，它们会导致细胞破裂、尖峰、混沌和分形：可兴奋细胞的内源性电活动和由激素和神经递质诱导的不可兴奋细胞中 Ca^{2+} 的释放。首先，我们将展示这些复杂过程中的每一个都可以用一个简单而优雅的数学模型来描述。然后，我们将展示如何利用分叉分析来深入了解神经元和细胞振荡所涉及的机制。通过分岔图，我们解释了当模型中的关键参数发生变化时，如何通过一种复杂的动态结构将峰值转化为爆破。了解这一参数对生物分叉结构的影响，对于预测和控制生物节律异常具有重要意义。虽然我们描述了生物节律中两个非常不同的动态过程，但我们将证明它们的分叉结构具有普遍性。

1. 简介

人们对生物学中的非线性动力学越来越感兴趣，特别是在节奏和混沌领域 [Rapp, 1993]。这种兴趣部分源于这样一种认识，即生物节律中的一些无序行为似乎受确定性规则的支配。正如 James Gleick [1987] 在他的畅销书《CHAOS - Making a New Science》中所解释的那样，混沌提供了一种观察秩序和模式的方法，而以前只有随机的、不稳定的和不可预测的才能被观察到。这就为用非线性动力学理论解释生物学中异常的节律活动提供了可能性。然而，为了系统地研究生物学中的异常节律活动，需要建模。在过去，可兴奋细胞中的电现象和不可兴奋细胞中的细胞动态过程引起了我们的注意，我们建立了数学模型来解释这两个生物过程节律性活动的基本机制。激动性细胞是指质膜中含有电压依赖性离子通道的细胞，因此当修饰关键离子通道的化学物质被添加到培养基中时，这些细胞的膜电位就会发生反应。另一方面，不可兴奋的细胞是电静止的，但这些细胞的细胞内钙浓度随着某些神经递质或激素的加入而振荡。尽管这两个模型描述的生物现象非常不同，但当模型中的关键参数发生变化时，它们会导致尖峰、破裂、混沌和分形。通过使用 AUTO 等软件构建分岔图，可以理解为什么这些生物模型会产生这样的普遍行为 [Doedel, 1981; Doedel & Kernevez, 1986; 杜德尔等, 1991a, b]。

这篇综述的第 2 部分讨论了神经元的内源性电活动。图 1 描述了在 Tritonia

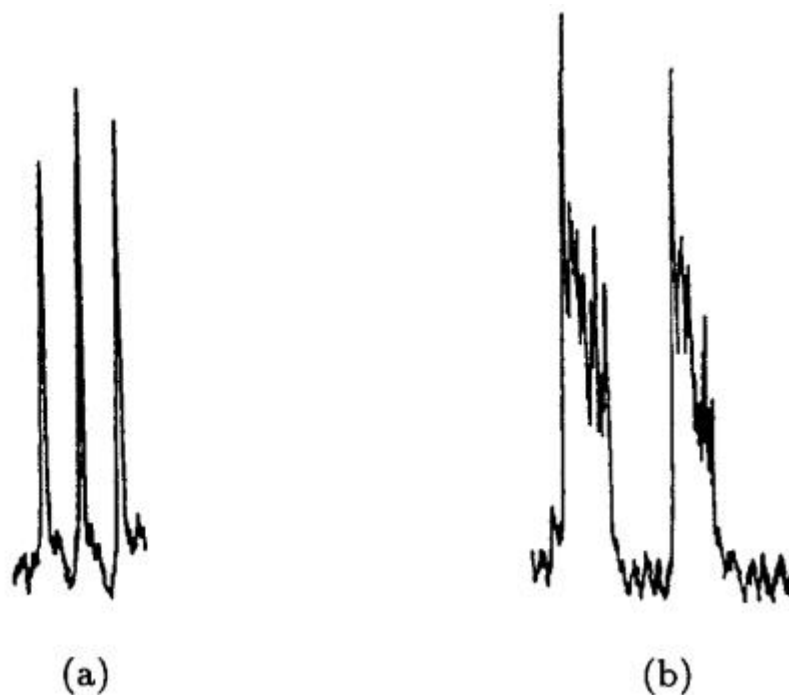
神经元(图 a)和 Aplysia 神经元(图 6)的膜电位中所观察到的爆裂类型。如图所示,爆裂是由一系列动作电位组成的快速序列,这些动作电位之间有一定的间隔,在此间隔期间细胞膜会发生超极化。快速动作电位称为尖峰电位。脉冲的时间尺度是几十秒,而峰值的时间尺度是毫秒。然而,在某些情况下,这些爆发会变得混乱。混沌如何影响神经生物学是一个非常重要的理论问题,因为它可能有助于预测癫痫发作等神经疾病的发病,并提出控制这些疾病的方法。但要确定非线性动力学在神经生物学中的局限性和应用,有必要研究混沌活动在良好控制条件下的成因。分岔分析是实现这一目的的正确方法,因为它清楚地描述了分岔参数变化时动态结构的变化。

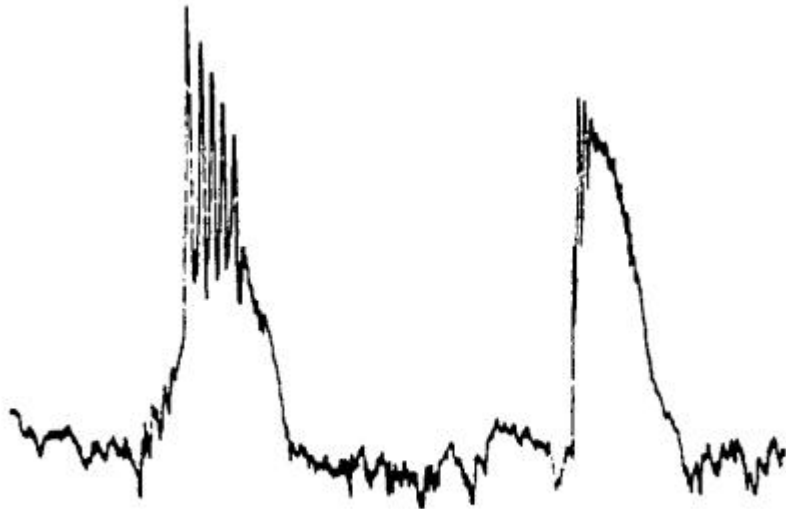


(图 1)

通过本节介绍的两种神经元模型,我们将展示质膜中关键通道电导的微小变化如何导致节律性活动的混乱。这些模型预测几种类型的混乱,其中一些已观察到的例子一维离散系统,例如,倍周期混乱(1976年5月)和内部危机[Grebogi & 奥特,1983]。但是有一些新特性是易激动模型所特有的,例如一个导致反向 Feigenbaum 场景的尖峰分裂路径[Feigenbaum, 1983, 1987]。这条峰分裂路线始于一个阈值不稳定振荡上的峰。然后尖峰分裂成二,三,等等,直到爆发-混乱开始。只有当吸引子的数目为奇数时,才会出现突发性混沌。然后在危机转型期转变为剧烈的混乱。尖峰混沌导致逆周期加倍级联,直到达到去极化静止状态。除了这个有趣的场景之外,在 n 个尖峰分裂成 $n + 1$ 个尖峰的过渡区,还会出现复杂的振荡模式,其中包含几种有趣的混沌类型以及它们之间的周期状态。

第3节讨论了各种不可兴奋细胞(如肝细胞和卵细胞)中的细胞内钙振荡。当向培养基中添加某种激动剂(神经递质或激素)时,这些细胞在细胞内 Ca^{2+} 浓度 $[Ca^{2+}]_i$ 中产生重复变化。图2显示了非兴奋细胞中出现的细胞内 Ca^{2+} 振荡的类型。起初,不可兴奋的细胞被认为是愚蠢的,因为它们是无反应的细胞,因此很少被那些研究振荡现象的科学家所关注。科博尔德和他的合作者的开创性工作改变了不可兴奋细胞的形象;他们报告说,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。使用3.1节中给出的数学模型,我们将展示为什么会出现这种模式。我们还将说明,当模型中的关键参数发生变化时,非兴奋细胞的破裂模型的行为与兴奋细胞的破裂模型非常相似。这些相似之处包括:在n-峰破裂和n+1-峰破裂之间的过渡区有一个峰破裂的情形和复杂的振荡模式。





(c)

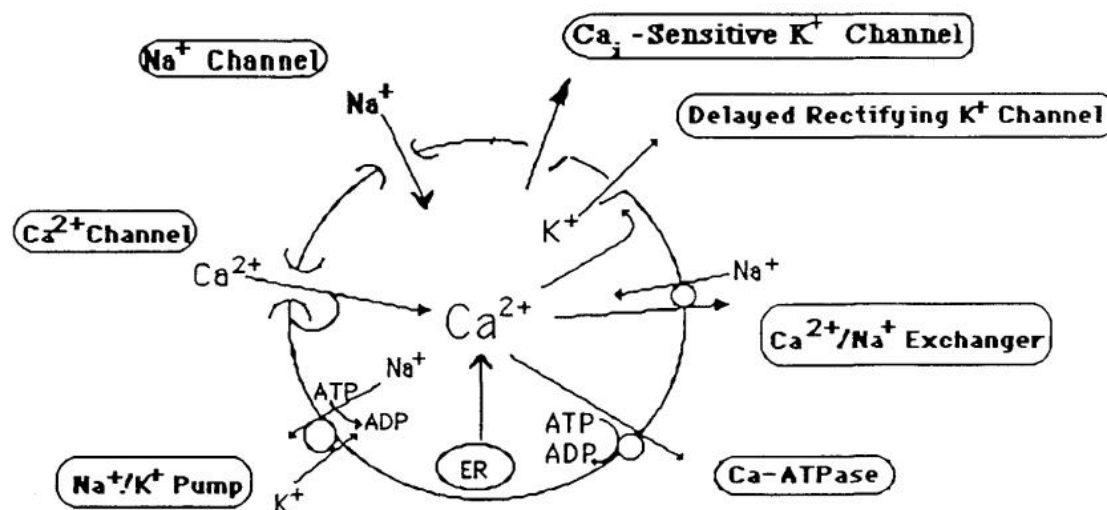
上述研究涉及到激动剂的稳定应用。然而，在活体条件下，大脑以脉冲的方式释放神经递质和激素 [Kriebel et al., 1990; Brabant 等, 1992]。因此，不可激动的细胞如何对激动剂的脉冲应用作出反应具有重要的生理意义。Schofl 等 [1993] 的实验表明，在肝细胞中，当激动剂周期脉冲频率增加时， Ca^{2+} 释放受阻。这个频率相关的快回忆了在周期性电流脉冲驱动的可兴奋细胞的动作电位中从理论和实验上看到的锁相应 [Hayashi, 1982; 松本 et al., 1987]。这一块也相似 Wenckebach 节奏中观察到心脏病病人 (谢瑞尔 et al., 1987)。我们将在 3.4-3.5 节中证明 $[Ca^{2+}]_i$ 在周期性激动剂刺激下的锁相行为是分形的，并遵循在其他锁相系统中发现的普遍规律。

2. 神经元兴奋模型的混乱

为了找到神经元节律性活动的起源，了解质膜中关键离子通道的作用是很重要的。被认为参与神经元电活动的通道如图 3 所示。神经元细胞含有高浓度的 K^+ (内部 140mm, 外部 5mm)，低浓度的 Na^+ (内部 20mm, 外部 130mm)，以及极低浓度的 Ca^{2+} 离子 (内部 100nm, 外部 2.5 mM)。 Na^+ 和 Ca^{2+} 通道是电压依赖性的，当膜从 -60mv 的静息水平去极化到 -45mv 左右时，它们打开并允许各自的离子进入。延迟整流 K^+ 通道也依赖于电压，但它允许 K^+ 在膜去极化时离开细胞。另一方面，对 Ca^{2+} 敏感的 K^+ 通道的开启过程依赖于细胞内的 Ca^{2+} 离子，只有当 $[Ca^{2+}]_i$ 升高时，通道才会开启并允许 K^+ 离子离开细胞。 Na^+/K^+ 泵“泵”出细胞中的 3 个 Na^+ 分子和 2 个 K^+ 分子，通过将“高能化合物”ATP 转化为“低能

化合物” ADP 进入细胞。同样的, Ca^{2+} -atp 酶将 Ca^{2+} 离子泵出细胞。 Ca^{2+} / Na^{+} 交换器将两个细胞内 Ca^{2+} 分子交换为三个细胞外 Na^{+} 分子。内质网含有高浓度的 Ca^{2+} 离子, 在接收到一定的外部信号后释放 Ca^{2+} 。

如图 1 所示, 有两种假说认为哪个通道参与了慢波的形成: (i) 在活跃的尖峰期缓慢打开的 K^{+} 电流和 (ii) 在此期间缓慢失活的内向 Ca^{2+} 电流。第一个假设是基于实验证据, 即存在一个对膜电位不敏感但对细胞内 Ca^{2+} 离子敏感的小电导 K^{+} 通道[Gorman, et al " 1981;Ammala et /。 ,1991) 第二种假设是基于实验证据, 即细胞破裂时 Ca^{2+} 通道中含有对细胞内 Ca^{2+} 离子敏感的失活成分 [Krammer and Zucker, 1985;查德和埃克特, 1986]。因此, 根据环境条件, 破裂的神经元可能同时利用这两种机制。在本节中, 我们将把两个假设一个模型制定基于 Ca^{2+} 激活 K^{+} 通道从 2.1 秒。2.7 秒。 ,更阐述了神经元模型基于 Ca^{2+} 堵塞 Ca^{2+} 频道从 2.8 秒。2.12 秒。。虽然这两个模型都是基于非常不同的机制, 但我们会发现它们的动态结构非常相似 (这表明可能存在与易激动细胞节律性活动相关的普遍性)。



(图 3)

2.1 该模型基于 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]所描述的二变量模型。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_I, 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_I, 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:

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

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：

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

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

2.2 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。

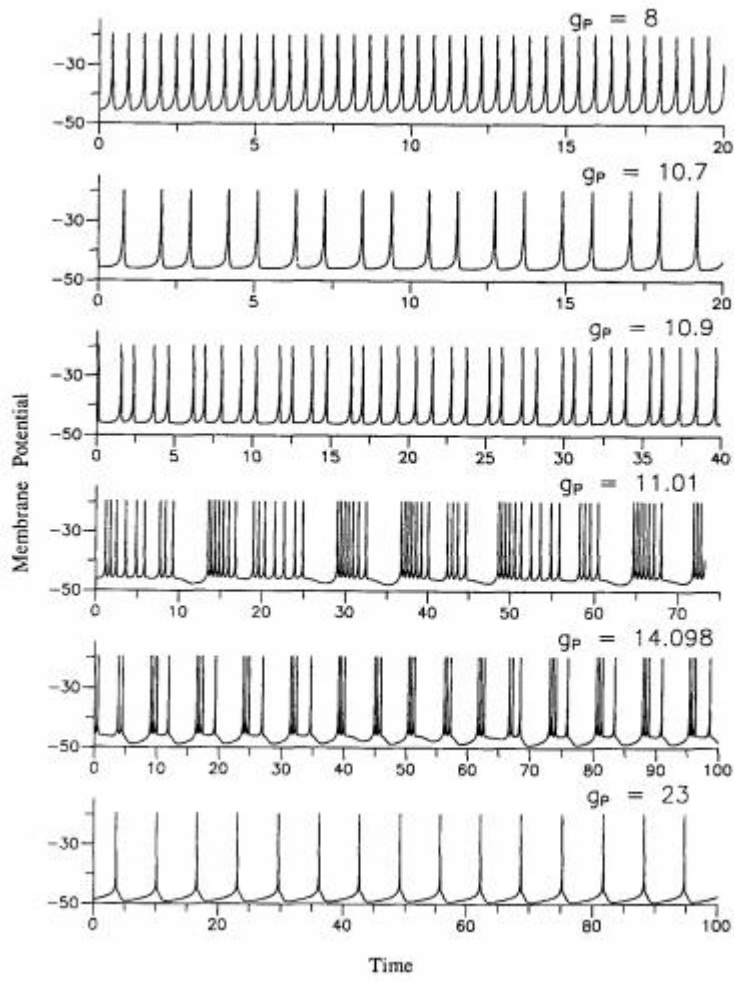
2.3 使用 AUTO 进行分叉分析

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) $g_p = 26.853$ 。

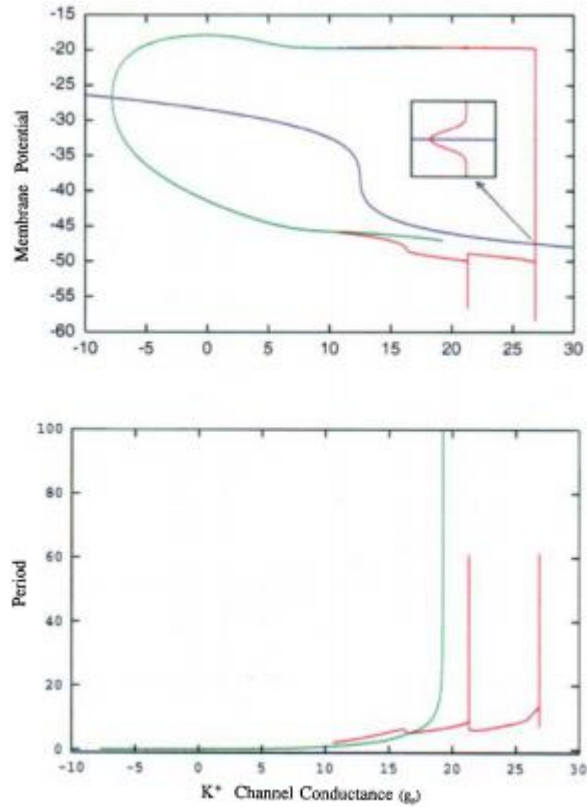
在 RHB 中, 一个不稳定的低振幅周期状态发展到 $g_p = 26.855$ (见插图)。这个点称为周期极限点 (PLP), 这种 Hopf 分岔点称为亚临界 Hopf 分岔点。从 PLP 开始, 振幅突然增大, 周期分支变得稳定。从插图中可以看出, RHB 与 PLP 三种状态并存; (i) 低振幅不稳定振荡态, (ii) 高振幅稳定周期态, (iii) 稳定再极化稳态。

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。



(图 4)



(图 5)

2.4 复杂动力学区域的分叉图

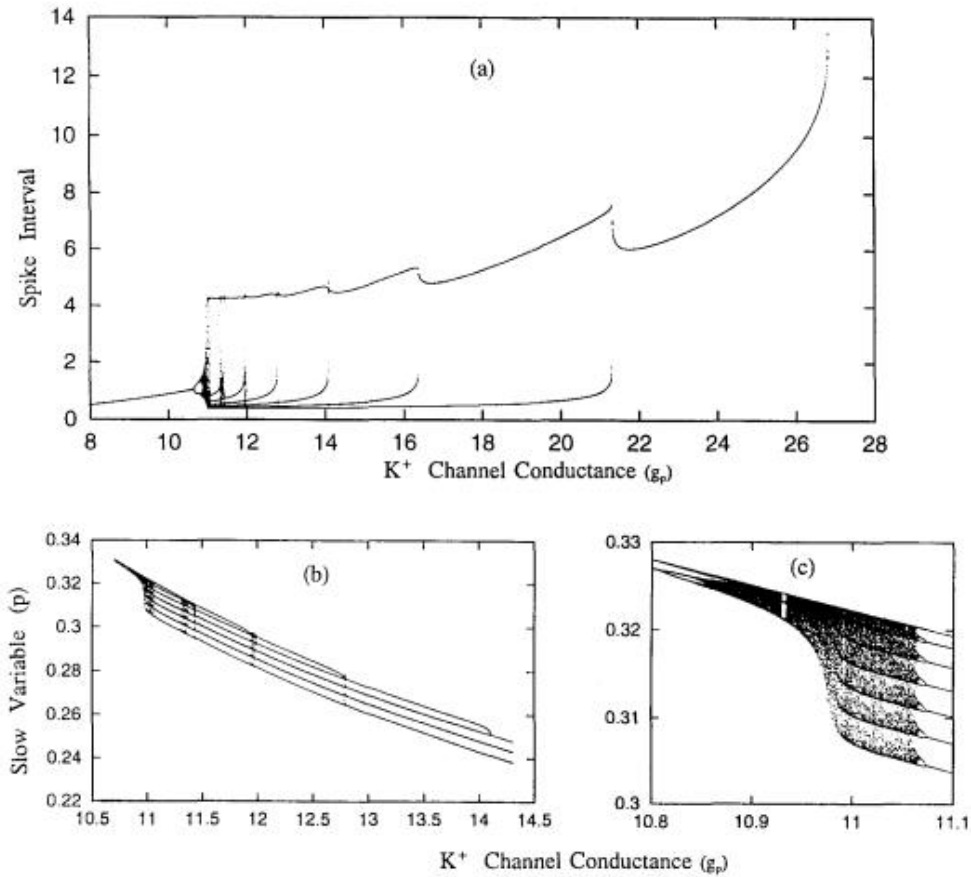
在两个周期状态共存区域(即 $10.6359 < g_p < 19.243$), 可能还存在其他几个不稳定周期分支。通过图 6 所示的分叉图, 可以更清晰地看到详细的分叉结构。这里, 框架(a)揭示了峰峰间隔绘制 g_p 框架的函数的概率(b)揭示了开放的 Ca^{2+} 敏感的 K^+ 通道(p)表达的策划和帧的递增函数(c)是一个放大的区域对比变换通过混乱破裂。这些图是通过解三个联立方程得到的[cf. 方程式(2.1)-(2.3)]对于给定的 g_p , 其中 g_p 从 LHB 开始到 RHB 结束的一小步递增。峰峰间隔(框架(一))由 (i) 获得的记录时间 $\tau(n)$, 当第 n 个飙升的峰击穿过 $V = -45mV$ (ii) 从 $\tau(n-1)$ 减去 $\tau(n)$ 。p 的值是那些需要穿过 $V = -30mV$ 时 p 取的值。为了确保包含极限环值, 我们丢弃了前几百个循环。

注意在这个图中, 随着 g_p 的增加(即, 当系统从去极化状态移动到再极化状态时, 会产生一个非常复杂的动态状态(以后我们将这个区域称为 complex-1)。首先, 峰值在 $g_p = 10.64$ 处分裂成双偶, 在 $g_p = 10.81$ 处分裂成四对。随着 g_p

的增加, 这种周期性的加倍场景会导致尖峰混沌(参见框架(c))。在 $10.87 < g_p < 10.98$ 之间存在尖峰混沌, 该序列的时间序列如图 4 第二道所示。在这个系统中, 存在无穷多个混沌吸引子。而在 $g_p = 10.93$ 附近, 混沌吸引子中出现了 3 个非混沌吸引子, 即, 这个模型犯错/我沾 5 奴以根据 Grebogi & Ott 的定义: 奥特 [1983] 在俯冲的左侧, 混沌的特性表现为间歇性。间歇性混沌通过切线分叉发生 [Grebogi & Ott, 1983]。在它的右边, 另一个周期加倍的场景从这三个分支开始。这个周期倍增序列具有与原始周期倍增场景类似的自相似结构。

随着系统的右移, 一个小变化的分岔结构突然加大全科医生 \hat{s} 和峰混沌 s 变换破裂——混乱。根据 Grebogi & Ott [1983] 的定义, 这种转变可以归类为一种内部危机。内部危机发生后, 出现了一定的特征统计行为。点被压缩成 7 条吸引子带, 其中下界似乎比上界更压缩, 即, 较低的树枝比较高的更有吸引力。在爆发混沌的时间序列中(见图 4 第四道)可以看出这七个波段的重要性, 其中连续出现的七个峰值出现的频率要高于其他峰值。这里观察到的内部危机是一种新的危机类型, 在这种危机中, 尖峰混沌(没有任何明显的内部结构)转化为包含多个(奇数)吸引子带的突发性混沌。Chay [1984, 1985, 1986], Chay & Kang [1987], Chay & Lee [1990] 和 Chay & Rinzel [1985]。Holden 和 Fan [1992a, b, c] 利用希德马什 Sz Rose 模型 [1983] 和 Fan 和 Holden [1993] 利用 Chay 模型 [1985] 研究了危机过渡的特征。Kaas-Petersen [1987] 利用 Hindmarsh-Rose 模型和 Chay 模型进行了精细化分析。

当系统脱离突发混沌状态时, 在 $g_p = 11.065$ 附近出现一个逆周期加倍序列, 其中底层慢波现在开始加倍。在这种情况下, 周期为 2 是唯一明确的序列。($11.065 < g_p < 11.071$)。这两个周期不同于前面的周期加倍场景中的周期-2, 前者由两种类型的爆发组成(每个爆发包含 7 个峰值, 但是底层波有两种不同的形状), 而后者由双峰值组成。然后, 两个周期转换成一个周期慢波只以一种形式出现。在这个加倍序列之外(即, 在 $g_p \sim 11.4$ 附近)有 7 个尖刺的周期性爆发, 我们称之为七穗爆裂)首先出现。然后在 $g_p = 11.3$ 附近转化为 6 个峰值。当系统从 6 峰值向右移动时, 在 $g_p = 11.94$ 时, 从 6 个峰值到 5 个峰值, 在 $g_p = 12.81$ 时, 从 5 个峰值到 4 个峰值, 在 $g_p = 14.13$ 时, 从 4 个峰值到 3 个峰值, 在 $g_p = 16.38$ 时, 从 3 个峰值到 2 个峰值, 在 $g_p = 21.31$ 时, 从 2 个峰值到 1 个峰值。最后在 $g_p = 26.855$ 处出现阈值不稳定振荡。



(图 6)

2.5 复杂的结构嵌入穗减少分叉区

尖峰如何在分叉区一个接一个地分裂是一个有趣的现象。图 7 描述了当系统从七尖脉冲爆发状态向单尖脉冲爆发状态移动时出现的前四个分叉区域。当医生增加时,会出现一个复杂结构框架(d)所示第一,紧随其后的是(c)中所示的结构框架,然后不太复杂的结构框架在框架(a),我们可以看到四个减少到三个峰值,峰值和框架(b)五个峰值减少到4个峰值。在 frame (c)中,6个 spike 被缩减为5个 spike,最后7个 spike 被缩减为6个 spike [frame (d)]。注意,动态结构变得越来越复杂。还请注意,随着尖峰数量的增加,过渡区的范围变得越来越宽。

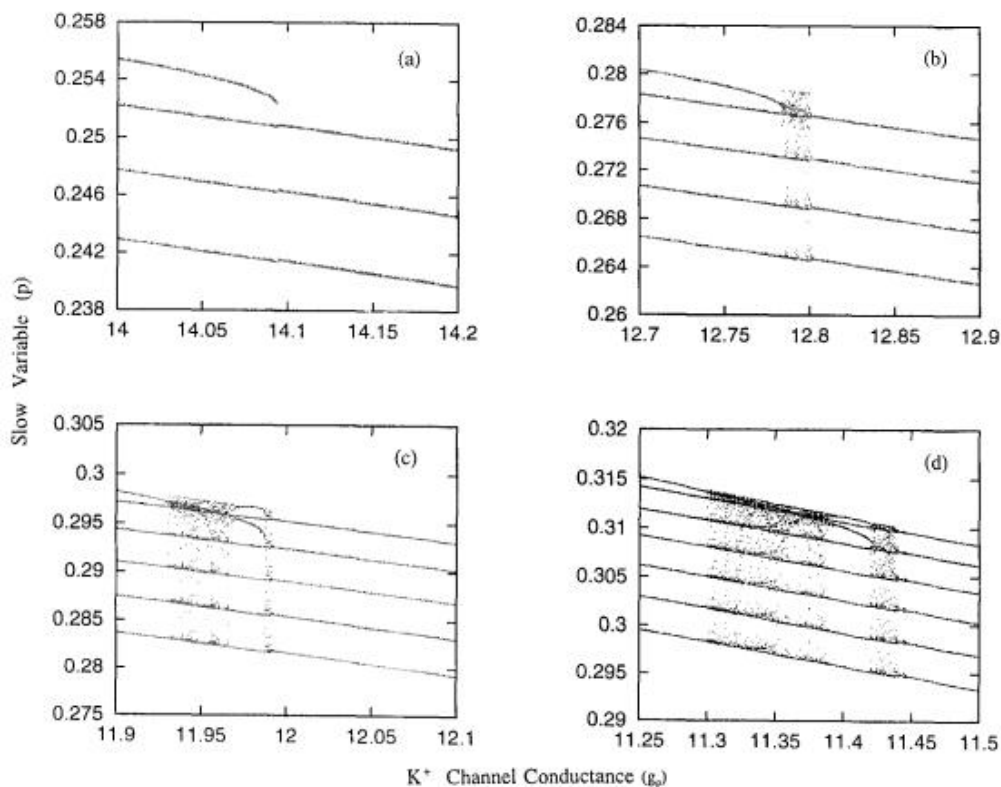
我们更容易从最简单的结构开始讨论,也就是坐标系(a)中的结构,也就是说,我们从再极化区域开始讨论,然后移动到去极化区域。随着 g_p 的增加,框架(a)中最吸引人的分支会向第二个分支俯冲。当它接近第二个分支时,就会出现混乱;这种混乱在这里几乎看不见。实际上,C1 所处的范围非常窄,只能通过动态解才能看到它的存在。如图 4 所示。在这条轨迹中,C1 的爆裂主要由三个尖刺组成。这三个尖峰来自框架(a)中出现的三个吸引子。

框架(b)中还出现类似框架(A)的结构;然而,混沌状态(C1)的范围比框架(a)要宽得多,在这种状态下,爆炸主要是由几个额外的尖峰以一种非常不稳定的方

式隔开的四尖峰爆炸组成。C1 中存在的混沌被划分为半混沌 [Fan Sz Chay, 1994b]。我们称之为半混沌，因为尽管这是真正的混沌，但这四个混沌吸引子被访问的次数比 C1 中的任何其他吸引子都要多。最上面的吸引子是最不吸引的，而最下面的吸引子是最吸引的。在传统混沌的情况下，混沌吸引子位于 C1 的上下界之间。

在六穗爆发和五穗爆发的过渡区域出现了类似于框架 b 的动态结构 (见框架 c)，但在右侧出现了一个更加混乱的状态 (C2)。当系统从左向右移动时 (即，随着 g_p 的增加，第一个分支更接近第二个分支，这就诱导 (71)。注意，C1 更复杂的模式，其范围是更广泛的比帧 (b)。随着系统的叶子 (71 年，出现五个“基本”分支 (来自底部的五个分支) 和两个额外的分支 (上、下)，从顶部分叉混沌吸引子。这七个吸引子诱导“七穗”爆裂 (i?1)。这个突起物不同于通常的 7 个突起物 [在框架 (d) 中]，这个突起物中的前 5 个连续的突起物被暂停与其余两个突起物分离。这个“七穗”爆裂的最后两个穗来自 C1 分叉的两个额外的分支。在正常的情况下 seven-spike 破裂，峰值之间的间隔逐渐增加他们之间没有任何停顿。当系统向右移动的越多，上面的额外分支就越靠近第一个基本分支，而下面的分支就越靠近第二个基本分支。合并后得到 C2。通过 C2 后，出现正常的六穗爆裂。

框架 (d) 中的动态结构与框架 (c) 中的非常相似，只是 C1 和 C2 所处的范围更宽。在 C1 的左边是正常的七穗爆裂。C1 和 C2 的刺突主要由 7 个和 6 个刺突组成，并以不规则的方式被几个额外的刺突分开。i21 政权驻留在办 = 11.39 和 11.43 之间，这里存在“eight-spike”破裂。当系统离开 C2 时，在 $g_p = 11.4485$ 到 $g_p = 11.4488$ 之间出现一个逆周期加倍序列。存在于这个范围内的双线由两种慢波组成 (一种最小电势小于另一种)。每个双峰由六个尖峰组成。然后，当慢波中的偶极子转变为单线态时，这个逆周期化序列终止，导致正常的六尖脉冲爆发。



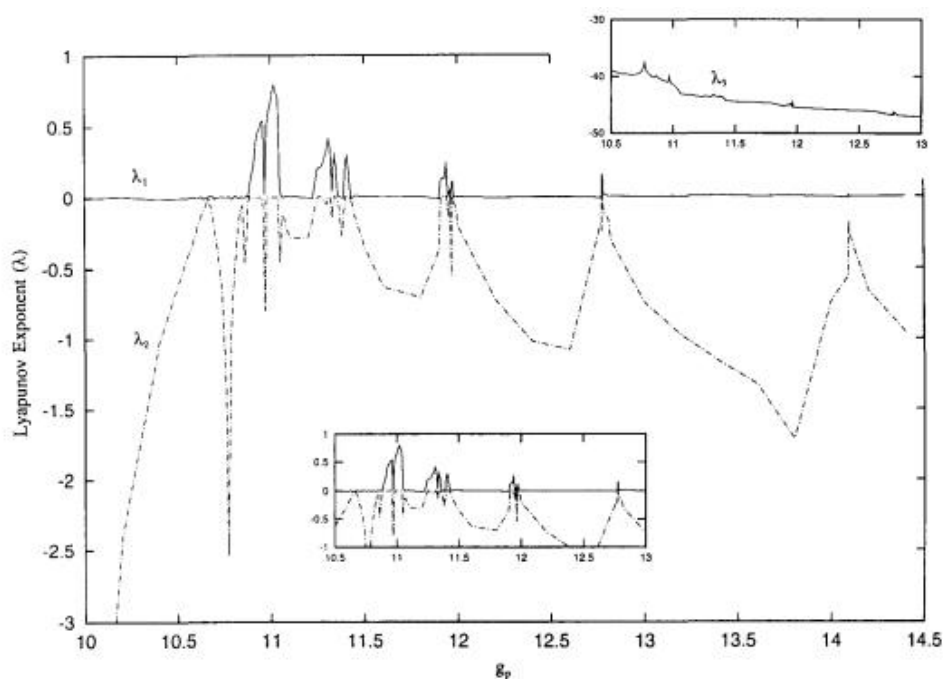
(图 7)

2.6 李雅普诺夫指数

李雅普诺夫指数是一种很好的度量方法,它可以用来判断模型产生的混沌在本质上是确定性的还是准周期性的。在图 8 中,最大的 Lyapunov 指数 λ_1 (实体曲线)和次大的指数 λ_2 (虚线和点)作为 g_p 的函数显示。上插图显示了最小的 Lyapunov 指数 λ_3 作为的函数,下插图显示了该模型在扩展后的范围内存在的前四种复杂状态。为了得到这些指数,模型中的三个微分方程采用两步欧拉法求解,时间增量固定(从 2×10^{-5} 到 1×10^{-5}),最大时间为 500。为了缩短我们的计算时间,我们使用了一个查找表,其中所有的指数项(参见附录一)在程序开始时都是作为 V 的函数计算的,将它们以表格形式放置,并在需要时读取它们。3 个 Lyapunov 指数 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ 是使用 Wolf 等人[1985]的方法计算固定 g_p 的。然后,我们增加 g_p 增量和自动开始从重复的尖峰制度。将 $t = 450$ 到 $t = 500$ 的所有 λ_i ($i = 1, 2, 3$) 值相加,除以 $500/\lambda_i$, 即,它们是 λ_i 在最后 500 秒的平均值。

注意 λ_1 是正的, λ_2 在混沌状态下是零。在每个分叉点,两个指数都变成 0。

人工智能在复杂政权中变得积极的事实证明，这些政权中出现的混乱是真正确定性混沌。然而，在复 5 的情况下，我们的增量太粗，无法定位混沌的情况。有趣的是，李亚普诺夫指数可以提供关于模型中存在的许多复杂结构的信息。也就是说，他们可以找到周期加倍的状态，周期的状态。 period-3) 在 complex-1 中，指的是嵌入在 complex-2 和 complex-3 中的正则周期(加上 chaos)。在李雅普诺夫指数所能提供的所有这些有趣的特征中，最有趣的特征是混沌状态 λ_1 的大小。最不规则区域为突发性混沌区 ($10.82 < g_p < 11.07$)，所以 λ_1 最大。另一方面，complex-5 政权 ($g_p = 14.10$) 是最不复杂的，所以 λ_1 是最小的。因此，最大李雅普诺夫指数的大小可以用来衡量复杂性的程度。(“不规则的程度”) 确定性混沌。



(图 8)

2.7 为什么会出现尖峰、破裂和混乱?

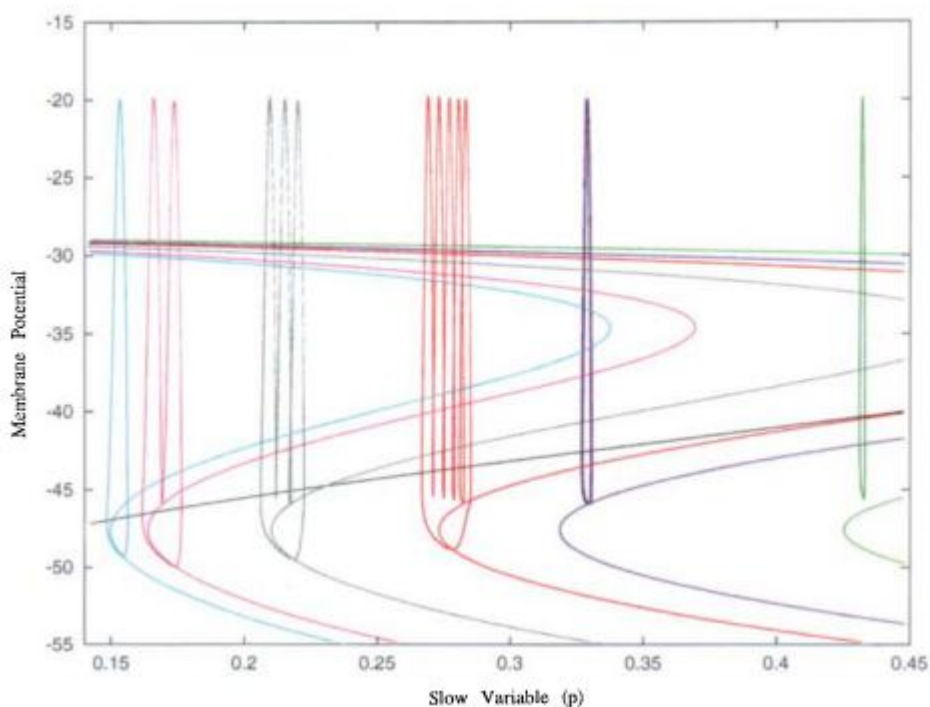
虽然图 5 和图 6 中的分叉图揭示了复杂结构的类型，但是这些图很少说明当分叉参数变化时，为什么会产生这种结构。如何飙升、破裂和混乱源自这个模型可以解释通过研究动态轨道旅行 V - p 相平面相对于 V 等势线 ($\frac{dV}{dt} = 0$) 和 p 等势线 ($\frac{dp}{dt} = 0$)。这种类型的动态轨道研究最初是由 Rinzel Sz 李 (1986、1987) 使用这两种植物的神经元模型 [1981] 和胰腺/笔记本 Ghay-Keizer 模型 [1983] 和李 et al (1983),

图 9 显示了在图 5 中分叉图的 5 个不同位置由峰值所运行的轨道。在这个平面上，我们叠加了两个零斜，其中黑线为 p -零斜， z 形曲线为对应五个 g_p 值的 V -零斜。在这里，绿色轨迹 ($g_p = 8$) 显示了重复的尖峰；紫色轨迹 ($g_p = 10.7$) 双线；红色轨迹 ($g_p = 12.5$) 为五尖脉冲；灰色的轨迹 ($g_p = 16.3$) three-spike 寒风，粉色的轨迹 ($g_p = 21.0$) two-spike 分组器，和蓝色轨迹 one-spike 源 ($g_p = 23.0$)。注意 p 等势线 g_p 是不变的：虽然 V 等势线幻灯片左 g_p 增加。在 V 等势线中，字母 z 曲线部分的两端称为膝盖。^，有三个分支交叉的轨道——上不稳定的分支（以下称为 $Z \setminus$ 分支），中间弯曲的分支 ($Z2$) 和较低的稳定分支 ($Z3$)。

为了继续我们的讨论，重要的是要注意同斜点相对于稳态点的位置。同斜点 (HCP) 是稳定周期分支与 $Z2$ 分支相交的点。在同宿点，周期变得无穷大。当它通过 HCP 时，尖峰终止。因此，HCP 离膝关节越远，可以容纳的刺就越多。稳态点 (SSP) 是两个零点的交点。如果峰值落在 SSP 中，它将在那里停留很长一段时间。SSP 和 HCP 都位于 $Z2$ 分支上，在这个图中 SSP 可以位于这个分支上，但是 HCP 只能被看作是非常接近最终峰值终止的一个点。注意，对于单穗脉冲 (蓝色) 和双穗脉冲 (粉色)，HCP 位于 SSP 的右侧，而对于其他脉冲，HCP 位于 SSP 的左侧。当 HCP 位于 SSP 的左侧时，向上运动的尖峰形成螺旋状 (即，左，上，右) 在进入 $Z \setminus$ 分支之前。因为这种螺旋运动，穗宽变窄了。尖峰宽度的窄性使尖峰逼近 HCP。

为什么 g_p 小的时候会出现重复的尖峰？以右边的绿色尖峰为例。在这里，尖峰的上行行程是由内向电流引起的，下行行程是由 K^+ 电流引起的。考虑峰值的最大电位。此时是负的，所以上升的方向是向下的。向下运动的脉冲首先经过 $Z \setminus$ 分支，然后经过 p 等势线函数。当道钉通过 $Z \setminus$ 分支时，它经历一个向上的拉力 (因为 $\frac{dV}{dt}$ 在这条线以下变成正的)，开始是一个弱的拉力，但后来是一个强的拉力。通过 p 等势线后，spike 被向左拉 (因为 $\frac{dp}{dt}$ 变为负值) K^+ 电流太弱，无法将尖峰进一步向下拉，因此尖峰在没有到达 $Z2$ 分支的情况下反转其路径。当道钉向上移动并通过 $Z \setminus$ 分支时，它会再次向下拉。一个循环的圆不断重复着。因此，当轨迹没有足够的向下拉力到达 $Z2$ 时，就会出现重复的尖峰。尖峰的路径是顺时针的。当两个尖峰间距很近，第二个尖峰几乎碰到 $Z \setminus$ 分支时，就会产生双峰 (见紫色轨迹)。从图 5 中可以更好地理解，在 $g_p = 10,6$ 附近，爆裂周期分支 (红色) 与突变周期分支 (绿色) 接触。这使得绿枝几乎和红枝一样稳定。

图9左侧所示的规律性爆破可以解释为:以中间的红色突起物为例。让 spike 在 Z%分支上移动(即首先,再极化阶段)。沿着这个分支 $\frac{dp}{dt}$ 是负的,所以脉冲从右向左移动。当道钉经过 V 等势线的膝部时,它将被向上拉(因为 $\frac{dV}{dt} > 0$),然后经过 p 等势线(黑线),然后是 Z\ branch。通过 Z \ 分支,高峰体验向下拉(现在的 $\frac{dV}{dt} < 0$)。所以,脉冲会反转它的路径,向下经过 p-零跃迁。当它通过 p 等势线函数时,spike 将再次经历一次强大的左拉和上拉(因为 $\frac{dp}{dt} < 0$ 和 $\frac{dV}{dt} > 0$),这将引发下一个 spike。当向上运动的尖峰重新穿过 p 等势线山脉时,尖峰将经历向右的拉力(因为 $\frac{dp}{dt} > 0$)。尖峰将继续向上运动(因为 $\frac{dV}{dt}$ 在这里仍然是正数),但是它的位置会向右移动(形成螺旋状)。尖峰将继续四次以上,但每一次尖峰的最小值变得更加极化。第五次向下时,尖峰碰到 Z2 分支。当它接触到 Z2 分支时,尖峰会经历一个强大的向下拉(因为超过这个点 $\frac{dV}{dt} < 0$)并落在 Z3 分支上。这就是爆炸是如何发生的。



(图9)

如何减少高峰分裂一个接一个?当 g_p 非常大(例如,蓝色的轨道),HCP 和 SSP 位于靠近膝盖和 SSP 位于左边的 HCP。这使得穗的宽度非常宽。因为 HCP 非常接

近膝盖,所以只能容纳一个(大的)尖刺。随着 g_p 的减少, HCP 离膝关节越来越远,而 SSP 比 HCP 移动得更远。第一个运动使更多的尖峰成为可能,而第二个运动使尖峰宽度更窄。HCP 的移动和尖峰宽度的窄性使得额外的尖峰成为可能。当道钉无法到达 Z2 分支时,道钉分裂停止。

在 n 穗爆发和 $n-1$ 穗爆发的边界上出现的混沌现象可以用以下机制来解释。在 n 个峰值分裂为 $n+1$ 个峰值的分叉点附近,第 n 个峰值非常接近 HCP。当第 n 个峰值更接近 HCP 时(即对于给定的 V 和 p ,存在无限个周期。事实上, AUTO 预测 p 和 V 在接近同斜轨道(即,对于给定的 V 和 p ,存在多周期性)。在 HCP 的邻域内存在多周期性意味着 V 的无限小的变化将使得下一个峰值的时间无法预测,即,混乱开始了。换句话说,当峰值的方法非常混乱结果,非常接近同宿轨道,它需要一个变量的时间长度飙升出来的黑洞。当系统通过这个过渡区域时,复杂结构消失,因为 SSP 和 HCP 都移动到其他位置(由于 g_p 的变化)

这也解释了为什么在单穗和双穗突变以及双穗和三穗突变之间的过渡区不存在复杂的机制。当 g_p 较大时, SSP 位于 HCP 的左侧,峰宽较大。由于钉宽较宽,钉不能靠近同斜点,即,很少有机会的可以落入黑洞。这也解释了为什么随着 g_p 的变小,复杂结构变得越来越复杂(其中 complex-1 是最复杂的)。这是因为当系统向去极化状态移动时,脉冲宽度变窄。窄性使得峰值越来越接近 HCP。

2.8 基于 Ca^{2+} 可阻塞 Ca^{2+} 通道的模型

本节模型基于 Chay [1990c]、Chay & Lee[1990]、Chay & Fan[1993]中提出的 Ca^{2+} 可阻断 Ca^{2+} 通道。这个模型包含四个离子电流,快速向内电流 I_{fast} ,缓慢 Ca^{2+} 的电流 I_{slow} ,延迟整流 K^+ 电流 I_K ,和泄漏电流 I_{leak} 。在这个模型中有六个动态变量。第一个变量是膜电位 V ,它随时间的变化形式如下:

$$-C_m \frac{dV}{dt} = g_{fast} m_{\infty} h (V - V_{fast}) + g_{slow} df (V - V_{slow}) + g_K n (V - V_K) + g_L (V - V_L) \quad (2.4)$$

$g_{fast}, g_{slow}, g_K, g_L$ 为快速内向电流、缓慢钙电流、延迟整流 K^+ 电流和泄漏电流的最大电导; $V_{fast}, V_{slow}, V_K, V_L$ 为各自电流的反转电位; m 和 h 是快速电流激活和失活的控制变量 (m_{∞} 是 m 的稳定状态), d 和 f 是缓慢的向内电流的激活和失

活, n 是向外电流的概率。注意等式(2.4)也包含等式 2.1 中的 4 种类型的电流。在这个模型中, 第二项负责底层慢波的形成, 而在第一个模型中, 第三项负责这个波。

该模型的假设是, 当 Ca^{2+} 离子与通道孔处的受体位点结合时, Ca^{2+} 通道失活。因此, 其动力学方案可表示为:



$C = \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{Ca}}$, λ_f 是从阻塞状态到畅通状态前进动力常数, K_{Ca} 是受体部位位于 Ca^{2+} 的孔隙通道 Ca^{2+} 离子的离解常数。则由上述动力学方案可得钙通道畅通的比例 f 为:

$$\frac{df}{dt} = \lambda_f (1-f) - \lambda_f \frac{[Ca^{2+}]}{K_{Ca}} f \quad (2.6)$$

在现代观点中, f 可以解释为 t 时刻可用 Ca^{2+} 通道的比例(而不是失活变量)。随着 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加, 由于钙依赖蛋白的去磷酸化作用, 功能性 Ca^{2+} 通道的有效性降低[Armstrong, 1989]。如果等式 2.5 中描述的过程是快速的(即, λ_f 较大)则 f 可以近似为其稳态值 $f_{\infty} = \frac{1}{1+C}$, 这是其他人用来描述 Ca^{2+} 通道失活项的表达式(Chad and Eckert, 1986), 但正如我们在这里展示的, 它的适用性有限。

在 Hodgkin-Huxley 模型[1952]中, 我们假设其他三个门控变量 h, d, n 以这样一种方式依赖于时间和电位

$$\frac{dy}{dt} = \frac{y_{\infty} - y}{\tau_y}, \quad y = h, d, n \quad (2.7)$$

y_{∞} 和 τ_y 分别是 y 在稳定状态和驰豫常数。这里, 稳态表达式的形式如下,

$$y_{\infty} = \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{V_y - V}{S_y}\right)}, \quad y = m, h, d, n$$

根据这个模型，松弛常数采用这种形式

$$\tau_y = \frac{\tau_y^*}{1 + \exp\left(a_y \frac{V_y - V}{S_y}\right) + \exp\left((a_y - 1) \frac{V_y - V}{S_y}\right)}, \quad y = h, d, n$$

V_y 是电压半最大点， S_y 是 $V = V_y$ 的斜率在， τ_y^* 是最大弛豫时间常数， a_y 决定弛豫时间常数随电压变化（例如， $a_y = 0.5$ 使得 τ_y 是关于 V 的钟形递增函数）。

在式 (2.5) 所示方案中， $[Ca^{2+}]_i$ 依赖于钙通道外 Ca^{2+} 的流入以 Ca^{2+} 通过 Ca^{2+} 泵的流出。这种效果可以用以下数学表达式表示：

$$\frac{dC}{dt} = \rho \left\{ \left[\frac{g_{slow} df(V_{slow} - V)}{\sigma} - k_{Ca} C + k_{Ca} C_r \right] \right.$$

$$C = \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_{Ca}} \quad (2.8)$$

其中 ρ 是细胞 Ca^{2+} 缓冲容量的测量值， σ 是将电动势转换为浓度梯度因子。

在上面的表达式， $C_r = [Ca^{2+}]_r / K_{Ca}$ ， $[Ca^{2+}]_r$ 是在静息电位胞内钙离子浓度。注意，如果 ρ 很大，可以引入一个快速平衡假设，使得 C 可以用

$$C = C_r + \frac{g_{slow} df(V_{slow} - V)}{k_{Ca} \sigma}$$

当 $\rho > 10$ 时，这种关系近似成立，因此当 $\rho \gg 10$ 时，模型中的 6 个动态变量可以简化为 5 个。

重申一下，在这个模型中，缓慢的 Ca^{2+} 电流是导致破裂的慢波的原因，而快速的内向电流和延迟的整流 K^+ 电流是产生峰值活动的原因。一共有六个动态变量， $V, h, d, f, n, [Ca^{2+}]_i$ 。在这个模型中， λ_f 决定了脉冲周期。也就是说电磁脉冲 λ_f 的值越小，脉冲周期就越长。然而，如式 (2.5) 所示（由于闭合速率由 $[Ca^{2+}]_i$ 决定）， ρ 也决定了脉冲周期，即， ρ 值越小，脉冲周期越长。定义模型的参数

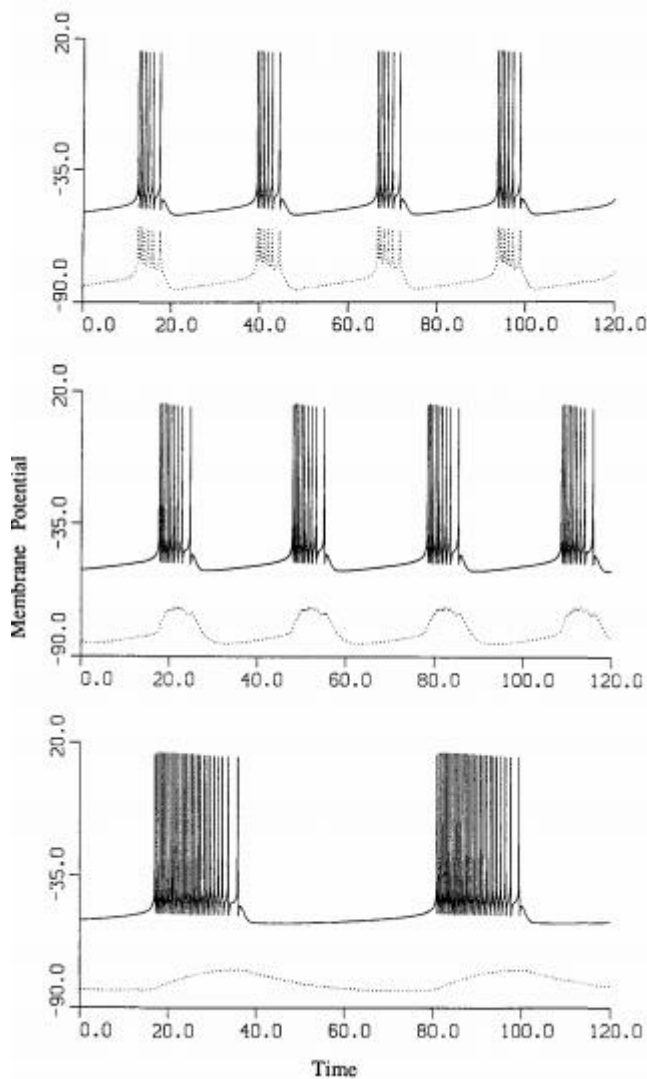
值为:

$$\begin{aligned} C_m &= 1, g_{\text{fast}} = 1000, g_{\text{slow}} = 18, g_K = 200, \\ g_L &= 10, V_{\text{fast}} = 60, V_{\text{slow}} = 140, V_K = -80, \\ V_L &= -60, V_m = -12, S_m = 5, V_h = -40, S_h = -6, \\ V_d &= -30, S_d = 10, V_n = 15, S_n = 15, \tau_h^* = 0.1, \\ \tau_d^* &= 0.5, \tau_n^* = 0.1, \lambda_f = 0.01, \sigma = 193, \rho = 20, \\ C_r &= 0.1, k_{\text{Ca}} = 0.5, a_h = 0.5, a_d = 0.5, a_n = 0, \\ &\text{and } K_{\text{Ca}} = 0.7. \end{aligned}$$

文献中也有基于其他 Ca^{2+} 通道失活机制的替代模型。其中一些模型载于附录三, 特别是以简化的三变量形式提出。所有这些模型, 虽然它们的形式非常不同, 但却产生了有趣的爆发和混乱模式。当模型中的某个参数(表示键离子通道的可用性)发生变化时, 这些模式与前几节中观察到的模式类似。

2.9 Ca^{2+} 可阻塞 Ca^{2+} 通道的动态解

图 10 为 Ca^{2+} 堵塞 Ca^{2+} 通道模型预测膜电位 V 和 $[Ca^{2+}]_i$ (实线) 和振荡(虚线)的时间历程。值得注意的是, 该模型模拟的脉冲与神经细胞脉冲的现象非常相似[Strumwasser, 1968; Junge & Stephens, 1973; 戈尔曼 et al., 1982]。与第一种模型不同的是, 在三变量模型中, 峰值电位低于慢波电位, 而在三变量模型中, 峰值电位高于平台电位。注意在这个图中, 电暴的形状不受缓冲强度 ρ 的影响[见公式(2.8)]。但是, 随着 ρ 的降低, 脉冲周期增加, 随着脉冲周期的增加, 峰值的数量也增加。虽然电暴的形状不受 ρ 的影响, $[Ca^{2+}]_i$ 振荡的形状随着 ρ 的变化而发生显著变化。如果 $\rho = 20$, $[Ca^{2+}]_i$ 在与电暴平行的爆炸中振荡(见上图)。如果 $\rho = 1$ (见中间轨迹), 那么 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡的峰值出现在电暴活动开始后不久, 此时电暴活动仍然可见(见中间轨迹)。当 $\rho = 0.1$ 时, $[Ca^{2+}]_i$ 随着电暴振荡失相, 在高原终点附近达到峰值, 在活动相开始前达到最小值。在活动阶段 $[Ca^{2+}]_i$ 逐渐增加, 没有尖峰(见底部轨迹)。



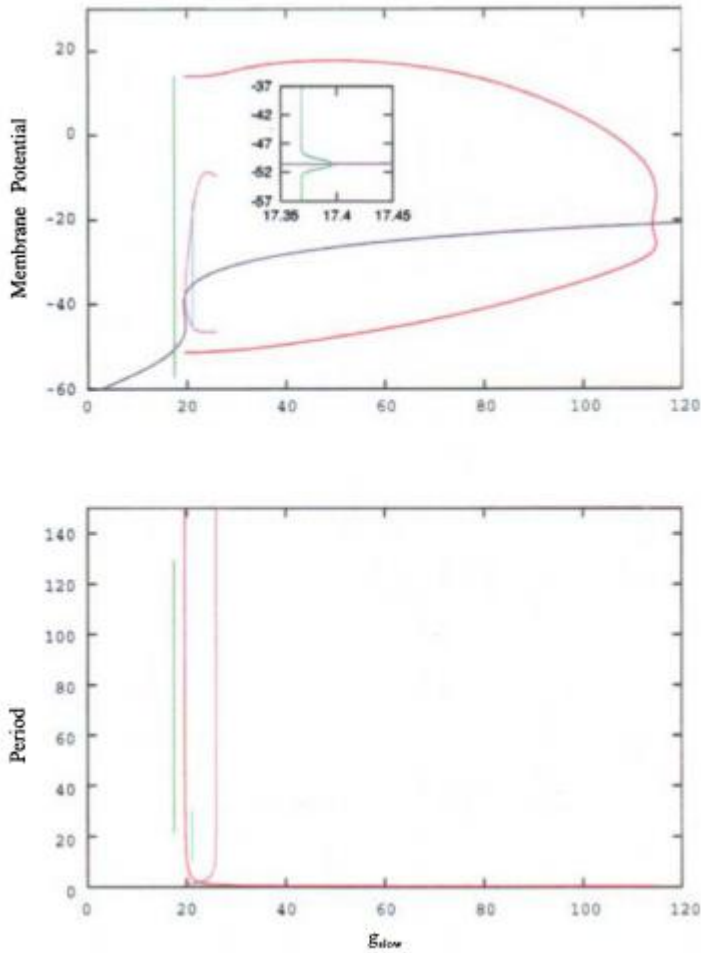
(图 10)

如图所示，随着 ρ 的减小，爆发周期变大。由式(2.5)中的动力学方案可以理解 ρ 如何控制突发周期。在该动力学方案中，慢波周期由影响 Ca^{2+} 通道阻塞和非阻塞过程的参数决定。注意，阻塞过程的表现速率受到 $[Ca^{2+}]_i$ 动态变化的影响。这个速率反过来又由 ρ 控制， ρ 决定了 $[Ca^{2+}]_i$ 随膜电位变化的速度(见图 10)。因此， ρ 是控制脉冲周期的因素之一(通过 $[Ca^{2+}]_i$ 的变化率)。高原分数(即，高峰时期活动的持续时间除以周期性破裂)，另一方面，由泵控制活动王者文化，和离解常数 K_{Ca} (其作用是通过 σ)，这样大的价值 k_{Ca} 或者 K_{Ca} 是高原分数就越长。重要的是要注意到所有现存的神经元模型。;附录三的一些型号[不包括我们的][Chay, 1983, 1990;Chay Sz Lee, 1990;Chay & Fan, 1993]利用 $[Ca^{2+}]_i$ 作

为慢动态变量。除我们的模型外，其他模型都认为， $[Ca^{2+}]_i$ 的缓慢积累导致主动尖峰阶段的终止，因此 V 与 $[Ca^{2+}]_i$ 的相位不一致(如图 10 第三条轨迹所示)。用不同细胞中 Ca^{2+} 敏感染料的测量表明，随着膜电位的变化， $[Ca^{2+}]_i$ 的变化相当快。因此，假设 $[Ca^{2+}]_i$ 变化缓慢可能不再有效。在我们的两种状态(阻塞和未阻塞)模型中，阻塞速率为 Ca^{2+} 灵敏[如公式(2.5)，附录 II，模型 C & D，附录 III]， $[Ca^{2+}]_i$ 的缓慢积累不是爆发的必要条件。如上所述，阻塞/解除阻塞事件(或磷酸化/去磷酸化)的表观速率决定了脉冲的周期性。

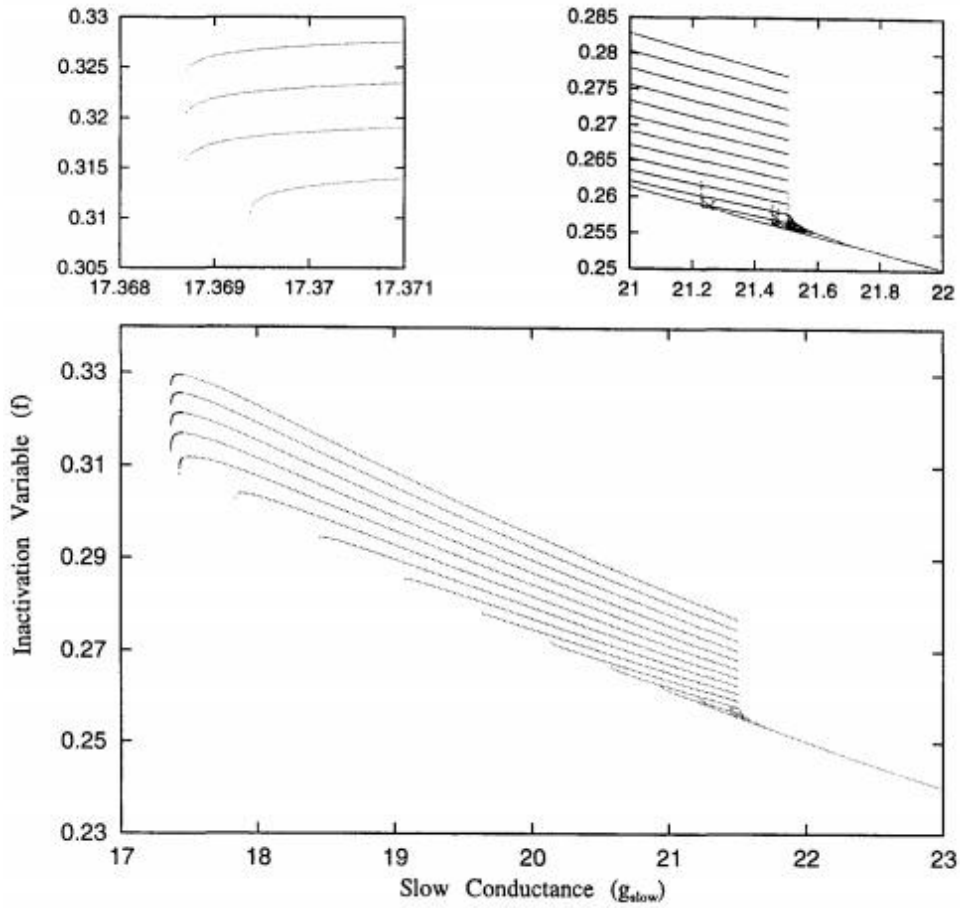
2.10 第二个模型的分叉图

如图 11 所示，汽车预测几个有趣的周期性树枝当 $\rho = 20$ 。有四个霍普夫分岔点的四个周期分支出现：一个不稳定的分支中 $HB = 19.551$ 和终止同宿轨道与无限 $g_{slow} = 25.9252$ 。另一个从 $HB = 20.9737$ 中出现，当它在 $g_{slow} = 21.0863$ 处遇到第一个分支的周期分支时终止。一个周期分支中最右边 $HB(g_{slow} = 114.0568)$ 和延伸到周期限制点 $g_{slow} = 114.852$ 。从这里开始，它的振幅增大，随着振幅的增大，这个周期分支变得稳定。然后，这种稳定的周期状态向左延伸和终止同宿轨道与无限 $g_{slow} = 19.500$ 。在这个分支中，尖峰模式占主导地位。第四周期分支中最左边的 $HB(g_{slow} = 17.3965)$ ；其幅值在 $g_{slow} = 17.36864$ 的周期极限点处突然增大(见附图)。从那里开始，自动跟踪这个分支变得非常困难。下面 $g_{slow} = 17.36864$ 存在再极化阶段，以上 $g_{slow} = 114.852$ 存在去极化的阶段。在左 Hopf 分岔 (LHB = 17.3965) 的左周期极限点 (LPL = 17.3686) 与左 Hopf 分岔 (LHB = 17.3965) 之间存在三种状态——不稳定和稳定的周期状态以及稳定的稳态(见插值)。因此，AUTO 预测之间存在着复杂的振荡区域最左侧周期性极限值 ($g_{slow} = 17.3686$) 和周期极限点的第一个分支 ($g_{slow} = 25.9252$)。



(图 11)

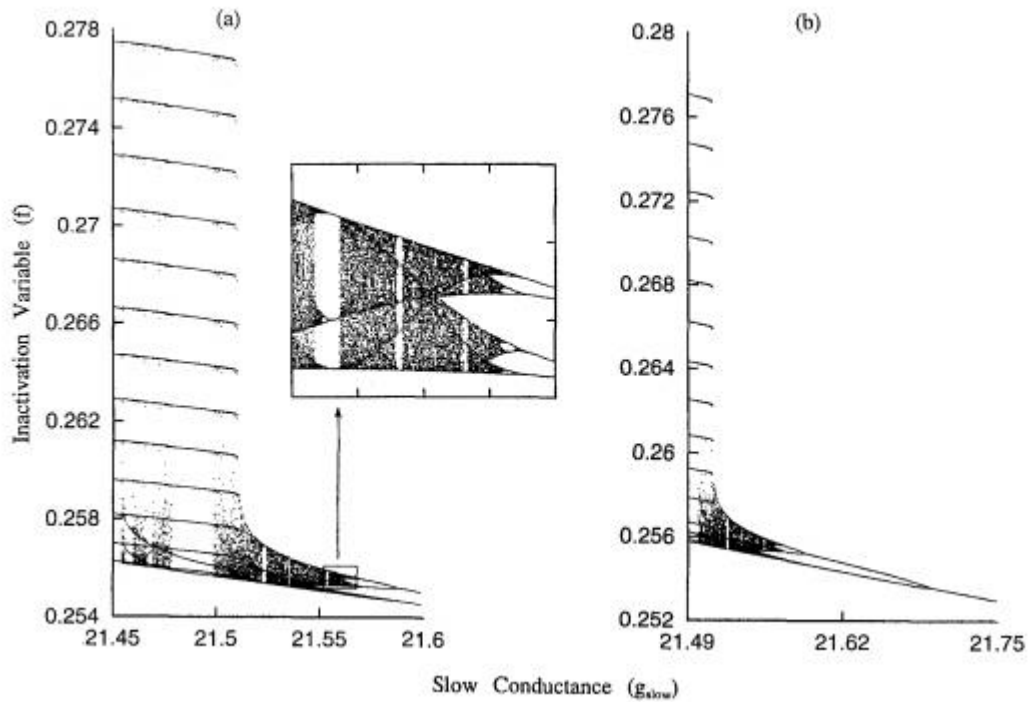
如图 7 所示，当加入足够数量的尖峰时，在第 n 个簇发放和第 $n+1$ 个簇发放的过渡区域出现了复杂的动态结构。在劈尖方案的哪个阶段，复杂的结构出现可以通过检查一个尖峰的产生方式来预测。注意，在前 4 个穗分裂系列中，从外部分叉的树中添加了一个穗，使树呈现凹形。接下来的几根树枝也有凹进去的外观，但是它们看起来没有前四根那么凹进去。然而，在此之后，现有的分支（即（底部的树枝）呈现凹下去的样子。当一个新生的分叉枝出现凹上时，不存在复杂的结构。当它向下凹时，存在一个复杂的振荡状态。换句话说，当现有的吸引子产生一个峰值时，就会出现一个复杂的过渡区。我们将在第 2.12 节详细讨论这个有趣的现象。



(图 12)

2.11 加上更多的神经元的费根鲍姆场景!

图 13 是最右混沌状态 (complex-1) 的一部分。在这里, 框架(a)揭示了非混沌吸引子的 15 个分支如何诱导突发性混沌, 框架(b)展示了整个周期加倍树。插图以放大的比例显示框(a)中的框区域。如图所示, complex-1 非常复杂。在它的右边, 从有序到混沌的路径遵循了周期加倍情形的费根鲍姆图。在重复的尖峰中, 两个分支分叉(周期-2), 在这些分支中, 两个分支再次分叉(周期-4), 然后两个分支再次分叉(周期-8)。我们可以沿着分叉树一直到周期 16; 随后, 混乱开始了。我们发现第一个四分岔点 (b_1, b_2, b_3, b_4) 是 21.6921, 21.5895, 21.5692, 21.56488, 分别。因此, 该模型的前两个费根鲍姆比分别为 $\sigma_1 = 4.9950, \sigma_2 = 4.6990$ 。请注意, σ_2 已经足够接近费根鲍姆常数 4.6692016148。



(图 13)

在这个混乱的左边，我们看到了各种美丽的建筑。如图所示，在这种混沌状态下，由于点的分布不是均匀的，所以会产生多个波段。在一维离散系统中，遵循周期加倍序列（即（美国的混乱政权）并不仅仅是一片完全混乱的地区。首先，四行摆脱崩溃的四期只有几个点（有吸引力的周期轨道） $g_{slow} = 21.562$ 。然后从这结出现三行集中产生 $g_{slow} = 21.558$ 。还有其他几种常规周期状态嵌入在这个混乱的政权：这个时间6（真的12因为有两个时期从较低的分叉）出现，那么时期5（10）的时期，然后时期3（6）的时期。在每一个分岔点，另一个周期加倍场景开始。事实上，费根鲍姆图是分形的，因为如果这个叶栅上部分支的一部分被放大，得到的图具有与原始费根鲍姆树类似的自相似结构（参见插图）。

在经历了这种有趣的混沌状态之后，出现了两种有趣的现象——一种是内部危机，另一种是峰分裂序列。这些场景并不存在于—维离散系统的例子中，但它们经常在可兴奋的细胞模型中观察到。首先，危机过渡套在 $g_{slow} = 21.514$ 结构突然扩大的地方。这种膨胀结构会引起突发性混乱。在爆发-混沌状态下，出现了多条集中的线（吸引周期轨道）——顶部的几个吸引子的定义更为清晰，而底部的吸引子则呈现出弥散的状态。当系统向左移动时，这种弥散的外观变得更加集中。最后，清晰地出现了15条集中的线条。在此场景之后，从 $g_{slow} = 21.514$ 开始出现有规律的爆裂。这种有规律的爆发包括13个尖刺，然后是两个额外的尖刺，中间有一些停顿。

关于爆发混沌最有趣的是，当系统离开爆发混沌状态时，会出现奇数个吸引子。换句话说，当系统从左向右移动时，只有奇数个吸引子才能引发突发性混沌。在第一个模型中，7个吸引子加入了突发混沌(图 2.4)，在第二个模型中，15个吸引子加入了突发混沌(图 2.4)。在 Chay[1985]和 Canavier et al[1990]中，两种模型的吸引子数量都是5个。在 Fan Sz Chay [1993, 1994, 1995a, b]中，根据 τ^* 值出现各种奇数。在某些情况下，系统在进入爆发-混沌状态之前(在慢波中)表现为周期加倍，如图 6 和 Canavier 等[1990]所示。然而，在其他情况下，系统进入突发性混沌状态，周期没有加倍，如图(见框架(a))所示。Bursting-chaos 是半混沌，因为离同斜轨道最远的吸引子带(图 6 的底部分支和图 12 的顶部分支)是最具“吸引力”的。最吸引的是，我们的意思是混沌吸引子出现的位置比同斜轨道附近的位置更容易预测。

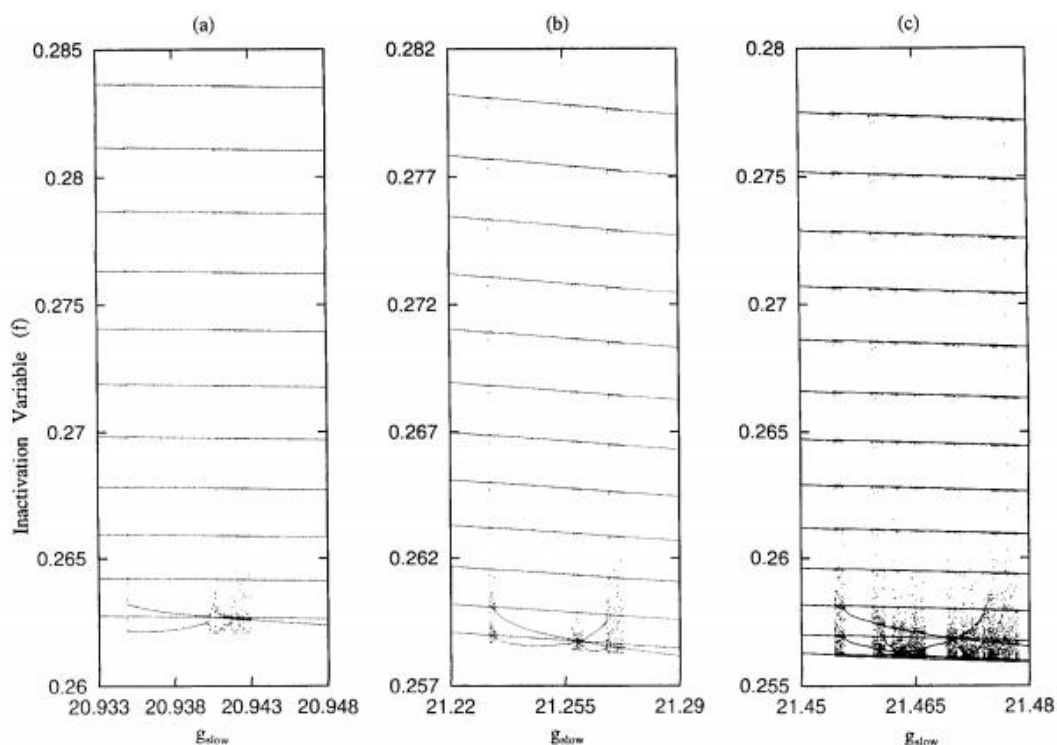
2.12 峰分裂结处的复杂振荡模式

在第一个模型中，利用 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道机制，一个复杂的动态结构驻留在 n 个尖峰分裂为 $n+1$ 尖峰的交界处。图 14 所示的结构位于第 11 个峰发放与第 12 个峰发放[frame (a)]、12 -spike burst 与 13 -spike burst [frame (b)]、13 -spike burst 与 bursting-chaos [frame (c)]之间的过渡区域。这幅图与图 7 有几个相似之处：第一，随着尖峰的增加，动态结构变得越来越复杂(即，当 g_{slow} 增加时)。其次，随着尖峰数的增加，复杂动力系统的范围会变宽。第三，动态结构包含一些混沌状态和它们之间的有序状态。第四，在非混沌的情况下，至少在基本分支上增加了两个额外的吸引分支。第五，多点(即，混沌吸引子)出现在同斜轨道附近。(图 7 的上带和图 14 的下带)。换句话说，吸引子带离同斜轨道越远越窄，即，吸引子离同斜轨道越远，它们变得越“可预测”。

注意在框架(a)中，混沌(C1)存在于一个非常窄的范围内。从 C1 开始，系统进入周期状态(-R1)。这种制度包括 11 个基本分支和 2 个额外分支。两个额外的分支从混沌吸引子的底部带产生。在 R1 模式下，一个脉冲由 11 个尖峰组成，然后是两个额外的尖峰，它们之间有一些停顿。当系统进一步向右移动时，两个额外的分支会更接近底部的基本分支。这个运动产生了混乱(C2)。经过 C2 后，出现一个 12 的周期。这个周期状态由一个包含 12 个尖峰的脉冲组成，当它接近活动相位的终止时，尖峰间隔变得越来越长。(正常的破裂)。框架(b)中的复杂动态状态与框架(A)中的非常相似，但它包含一个额外的复杂状态。总共有三种混沌状态(C1, C2, C3)。在它们之间有两种有序状态——左边一个(R1)有 14 个吸引子，右边一个(i?)有 15 个吸引子。在我吗?1, 在 C1 中有 12 个基本分支和 2

个额外的分支从混沌吸引子的底部两条带中诞生。在我吗?在底部的混沌吸引子带中产生了 12 个基本分支和 3 个额外的分支。R2 和 C3 之间的边界上有一些秩序结构:在 $g_{slow} = 21.265$ 期出现峰值 (13 基本峰值+两个额外的峰值)。然后转换 16 峰值 (13 基本峰值+三个峰值) $g_{slow} = 21.268$ 。当 g_{slow} 增加到 21.269 时, 出现 13 和 15 个尖峰的交替顺序。当 $g_{slow} = 21.270$ 出现重复结构有很长一段的组合组成的十三, 十四, 十五。随后, 混沌开始出现 (C3)。

框架 (c) 中的分岔结构比前两种分岔结构复杂得多。框架 (b) 中这个复杂的系统与那个复杂系统的不同之处在于, 第三个吸引分支 (从底部开始) 也有助于复杂动力学的形成。在坐标系 (c) 中, 至少有三个有序态嵌入到这个复杂的结构中。左边的周期状态由 16 个脉冲爆发组成——13 个基本脉冲被 3 个额外的脉冲分开。中间的周期状态由 13 个基本分支和 5 个额外分支组成。右边的周期态由 17 个分支组成——13 个基本分支和 4 个额外分支。当系统离开这个复杂的系统时, 会出现一个包含 15 个尖峰的脉冲 (13 个基本尖峰之后是 2 个额外尖峰)。如果 ω 增加 $g_{slow} = 21.478$, 系统进入混沌。



(图 14)

虽然图 14 所示的复杂结构与图 7 所示基本相同, 但在 (c) 帧 (即, 进入 complex-1 之前的最后一个复杂结构是完全不同的。在图 7 的框架 (d) 中, 当系统离开这个复杂的结构时, 只在分叉树中添加一个穗。另一方面, 在图 14 的框

架(c)中,当系统离开这个复杂区域时,从底部的两个分支产生了两个新的尖峰。也许正是由于这种差异,对于这两个模型来说,系统进入复1状态的方式是完全不同的。在第一个模型中,系统通过周期加倍路径进入 complex-1,而在第二个模型中,系统突然进入 complex-1。这种差异可能不是由于两种不同的机制(即,第一个模型为 K^+ 通道激活,第二个模型为 Ca^{2+} 通道失活);相反,他们可能是由于另一个重要的分岔参数的值我们选择研究 r^* 在第一个模型中, \hat{r} 快(快速电导)在第二个模型。我们建议读者参考 Fan 和 Chay [1995b] 的一篇论文,以了解在第一个模型中 r^* 是如何巧妙地控制分叉结构和混沌域的。

2.13 第2节的讨论

在这一节中,我们进行了分叉分析,以涵盖质膜中关键离子通道在复杂振荡现象发生中的作用。我们考虑了两种模型:第一种模型依赖于起搏器电流的 Ca^{2+} 活化 K^+ 通道,第二种模型依赖于起搏器电流的 Ca^{2+} 可阻断 Ca^{2+} 通道。在这两个模型中,我们展示了当起搏器电流的电导发生微小变化时,一个尖峰神经元是多么容易转化为一个爆裂神经元。我们进一步证明了它们的分岔动态结构(作为“起搏器”电导的函数)在以下意义上是普遍的。当起搏器电导值(分叉参数)为小或大时,细胞处于稳定稳定状态(即:再极化或去极化状态)。当分叉参数由去极化状态变为再极化状态时,系统进入一个复杂的动态状态(我们称之为复1状态)。在这种复杂的情况下,首先,费根鲍姆的情景出现了,它包含了费根鲍姆类型的周期加倍路径、切线分叉、周期3和内部危机。在费根鲍姆的场景中存在的混沌在神经生物学中被称为尖峰混沌[Chay & Rinzel, 1985]。

经过费根鲍姆的假设后,出现了另一种类型的内部危机,即尖峰混沌转变为突发性混沌。突发性混沌包含几个清晰的集中带。爆发混沌是半混沌,即离同斜轨道最远的带最具吸引力,离同斜轨道最近的带最不具吸引力。即点(即混沌吸引子)最集中在离同宿点最远的频带上,离同宿点最近的频带出现最扩散的现象。当系统从这个混沌状态向再极化相位移动时,每个带缩小到一条直线(一个吸引子)。关于这些吸引子有趣的是似乎只有奇数个吸引子。换句话说,当系统从尖峰分裂场景进入复1时,只有奇数个吸引子可以触发。

在传递 complex-1 之后,会出现另一种类型的场景,即减少峰值系列。当系统进入减少尖峰的场景时,首先存在奇数个吸引分支,但是在极端级别(即,第一个模型的顶部分支和第二个模型的底部分支)开始一个接一个地消失。首先,这个有吸引力的分支(比如 A1)通过与下一层(A2)的吸引子合并而消失。这使得 A1 分支向内弯曲以便与 A2 分支合并。在这种情况下,当 A1 合并到 A2 时,就会出现一个复杂的动态状态(比如 complex-2)。这种现象重复发生,直到吸引分支的数量被充分地减少(例如,直到它达到复数 n)。然后, A1 消失的方式变得非常

有趣——它不是合并到 A2，而是远离 A2。这样的外观⁴¹ 个分支曲线表面上远离其它有吸引力的分支。在这种情况下，峰值突然消失，即，不存在复杂的动态机制。在每一个复杂的政权中，都存在着突发性混乱和周期性爆发。复合体 1 是最复杂的，复合体 n 是最不复杂的。同时，最大李雅普诺夫指数 λ_1 的大小在复 1 的情况下最大，在复 n 的情况下最小。因此， λ_1 不仅表示不规则的类型(即，但它也表明混沌的不规则程度(即，人工智能越大，系统越混乱)。这种复杂程度的根源在于该系统能多接近同斜轨道。复 1 的取值范围最宽，复 n 的取值范围最窄。

费根鲍姆假设之后出现的特征还没有在离散的一元系统或任何其他物理系统中被观察到。因此，这个场景似乎是易激动细胞的一个独特特征。这将是有趣的探索实验存在的情况下，破裂的神经细胞。目前，记录神经元电压信号的数字化仪分辨率不够精确，无法对分叉参数进行精确控制的实验。随着记录技术的改进和分离单细胞制剂的出现，我们有可能验证神经元模型预测的这一有趣场景。将实验与理论相结合，也可以找到通过调节关键离子通道的电导来控制神经元混沌的方法。

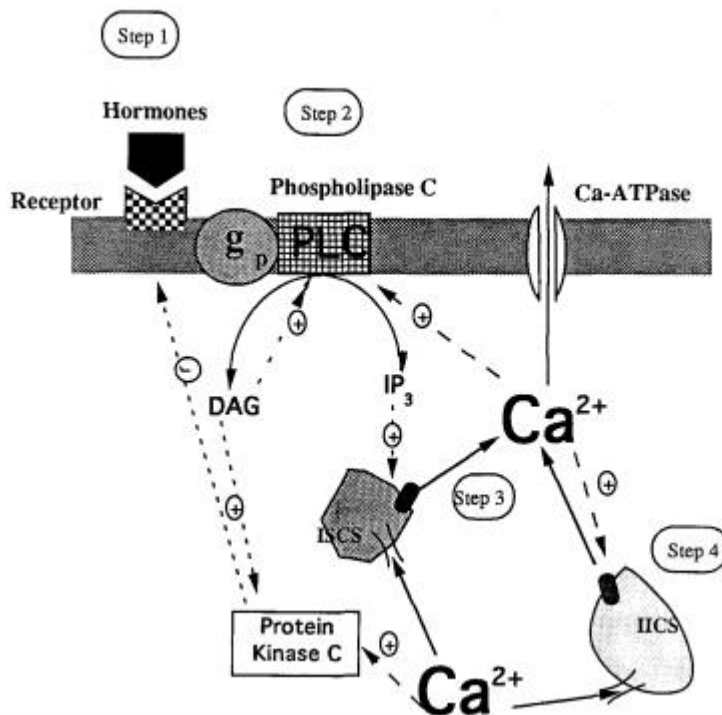
但是，当起搏器电流的电导发生变化时，系统发生分叉，这在生理学上意味着什么呢?改变一个通道的电导，要么增强要么阻塞这个通道。大多数致癫痫和惊厥药物已知是质膜中关键离子通道的阻滞剂。我们的实验表明，起搏器通道的阻断可以使细胞从不稳定的电活动中恢复正常，这表明混沌理论可能适用于控制神经紊。事实上，有实验证据[Chalazonitis, 1978]表明，对螺旋神经元细胞应用 PTZ 等致痫药物会导致异常的破裂活动。通过洗涤来消除药物会使细胞恢复到重复的节律性活动。

我们认为，从离子机制的角度阐明异常电发生将有助于更好地理解神经元的内在非线性动态特性。我们的发现可以解释为什么用于治疗神经疾病的药物通常是离子通道阻滞剂。我们的发现暗示，非线性动力学理论可能被用来理解和改善癫痫的治疗。

3. 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+} 储存。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+} 储存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。

3.1 只包括一种钙的储存的模型，（即，一个对 IP_3 敏感的存储）

我们将考虑的不可兴奋细胞的第一个模型是基于 Cuthbertson 和 Chay [1991] 的示例 1, 经过 Chay [1993a] 中的一些修改, 该模型包括以下事件序列 (见图 15)。当某些类型的激素和神经递质与它们在质膜中的受体结合时, GDP 结合的 g 蛋白 (g-GDP) 转化为 Ga-GTP (gtp 结合的 g 蛋白)。见步骤 1。活化后的 g 蛋白 Ga-GTP 与 Ca^{2+} 离子共同激活磷脂酶 C (PLC)。活化的磷脂酶 C 可以从磷脂酰肌醇 (4, 5) 双磷酸盐 (PIP₂) 中产生两个重要的细胞信使。这些信使是肌醇 (1, 4, 5) 三磷酸盐 (I11SP3) 和二酰基甘油 (DAG)。见图 15 中的步骤 2。DAG 的正反馈使得 DAG 和 IP₃ 的生产非常配合 (虽然这一步不是必需的)。由此产生的 IP₃ 可以通过激活 IP₃ 敏感钙库 (ISCS) 中的 Ca^{2+} 通道来释放 Ca^{2+} 离子。参见同一图中的步骤 3。同时, 蛋白激酶 C (PKC) 的活性也因 DAG 和胞浆 Ca^{2+} 的联合升高而增强。活化的 PKC 通过磷酸化抑制 Gq-GTP。Gq-GTP 磷酸化使 PLC 失活, 进而导致 InsP₃ 水平降低。振荡周期就这样开始了。

图 15 所示的第一步为:

$$\frac{d[G_{\alpha} - GTP]}{dt} = r_g - h_g R_{PKC} [G_{\alpha} - GTP] \quad (3.1)$$

其中 $[Ga-GTP]$ 为受体结合的 gtp 结合的 g 蛋白的浓度, R_{PKC} 为 PKC 的活性, PKC 是 $[DAG]$ 和 $[Ca^{2+}]_i$ 的函数

$$R_{PKC} = \frac{[DAG][Ca^{2+}]_i}{K_p + [DAG]K_c + [Ca^{2+}]_i}$$

在这里, K_p 和 K_c 是 DAG 和 Ca^{2+} 在 PKC 中各自受体位点的解离常数。在式

(3.1) 中, r_g 是一个重要的参数 (即 (一个分叉参数), 这是对激动剂浓度的假设。

图 15 所示的第二步可以描述为

$$\begin{aligned} \frac{d[DAG]}{dt} &= k_d' R_{PLC} - h_d [DAG] + \ell_d \\ ([DAG] &= [IP_3]) \end{aligned} \quad (3.2)$$

这里 R_{PLC} 是 PLC 的活性，是关于 $[Ca^{2+}]_i$ 的函数

$$R_{PLC} = \frac{[Ca^{2+}]_i^4}{K'_{cg} + [Ca^{2+}]_i^4}$$

K'_{cg} 是 $[Ca^{2+}]_i$ 的离解常数，依赖于 $[G_\alpha - GTP]$ ，表达式如下：

$$K'_{cg} = K_{cg} \left[1 + \frac{K_g}{[G_\alpha - GTP]} \right]$$

在等式 3.2 中， k'_d 从 DAG 有一个正的反馈

$$k'_d = k_d \frac{[DAG]^2}{K_d^2 + [DAG]^2}$$

这里 k_d 和 K_d 分别是速率常数和离解常数。图 15 中的步骤三可以描述为：

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = k_{ISCS} R_{IP3} - h_c [Ca^{2+}]_i + \ell_c \quad (3.3)$$

式(3.3)中， h_c 测定 atp 酶泵活性， ℓ_c 测定静息 Ca^{2+} 水平。

重申一下，这个模型(不包括不敏感于 IP_3 的第二个存储)可以由三个变量来描述： $[G_\alpha - GTP]$, $[DAG]$, $[Ca^{2+}]_i$

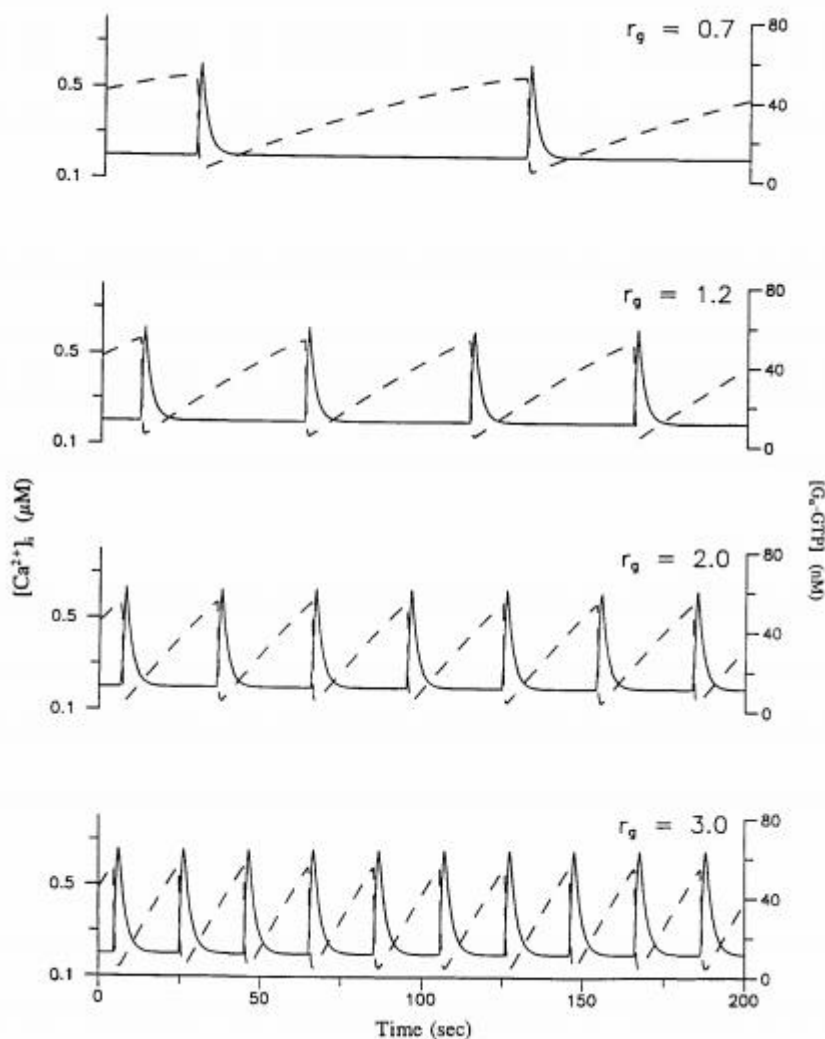
3.2 只存在一个存储的动态解决方案

图 16 显示了 4 个不同 r_g 值下 $[Ca^{2+}]_i$ (实线) 和 $[G_\alpha - GTP]$ (虚线) 的时间序列。

在该模型中，激动剂浓度由 r_g 模拟[见等式 3.1]。随着激动剂浓度的增加， r_g 也随之增加。顶部和底部的轨迹分别显示了在非常低和非常高的激动剂浓度下 $[Ca^{2+}]_i$ 和 $[G_\alpha - GDP]$ 的振荡。中间两个痕迹是那些发生在中度激动剂浓度。注意，随着 r_g 的增加，振荡周期从几分钟到几秒不等。还需要注意的是， $[G_\alpha - GDP]$ 在 $[Ca^{2+}]_i$ 处于静息状态 200 nM 时积累缓慢。当 $[G_\alpha - GDP]$ 达到临界水平 (~ 60 海里)，有一个突然释放的 Ca^{2+} 。这种释放导致 $[Ca^{2+}]_i$ 的突然增加，使其达到 600

nM 以上。而 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加又激活了蛋白激酶 C (PKC), 其活性由 $[Ca^{2+}]_i$ 和 $[DAG]$ 决定。PKC 的激活导致 g 蛋白磷酸化 $[G_\alpha - GDP]$ 下降。如图所示, $[G_\alpha - GDP]$ 的下降比较突然, $[Ca^{2+}]_i$ 呈指数级下降。 $[Ca^{2+}]_i$ 的减少是由于 *atp* 酶泵作用下 ISCS 的再填充。在这个模型中, Ca^{2+} 振荡是由 IP₃ 的脉动现象驱动的 (未显示), 如 Meyer h Stryer[1988]的模型。 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡周期由 $[G_\alpha - GDP]$ 的生成速率决定, 即, r_g 值越低, 达到 $[G_\alpha - GDP]$ 最大值所需时间越长。

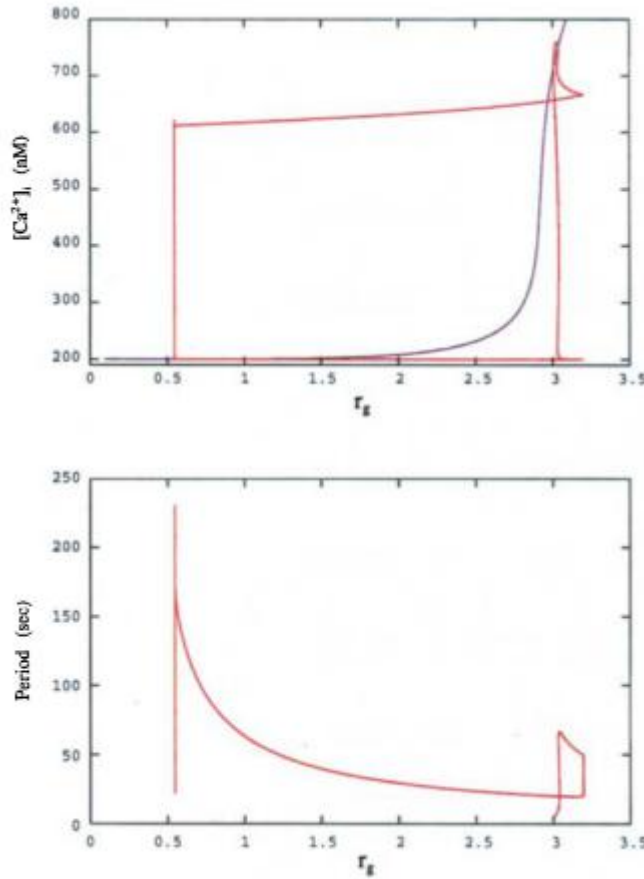
注意激动剂的浓度对振荡的形状和宽度几乎没有影响。同时, 它对 $[Ca^{2+}]_i$ 和 $[G_\alpha - GDP]$ 振荡的振幅影响不大。然而, 振荡的频率取决于激动剂浓度, 即, 激动剂浓度的增加增加了频率。这些模拟结果与苯肾上腺素在肝细胞中的实验结果一致 [Wood et al, 1986]。



(图 16)

3.3 一种存储类型的 AUTO 分析

以 r_g 为分叉参数, 构造分叉图, 可以更清晰地看出基于某一种钙库模型的动态结构。自动分析结果如图 17 所示。在这里, 上帧为 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡幅值, 下帧为振荡周期。稳态分支用紫色线表示, 振荡分支用红色线表示。AUTO 预测了两个 Hopf 分叉点, $r_g = 0.5463$ 的 LHB 和 $r_g = 3.007$ 处的 RHB。周期极限点 (PLP) 位于 $r_g = 3.196$ 的右侧。在这个图中有四个不同的区域: (i) 下面的“再极化”状态 LHB 细胞建立在 $[Ca^{2+}]_i$ 的 200 nM, (ii) LHB 之间的振荡状态和 RHB $[Ca^{2+}]_i$ 在 200 nM 和 620 nM 之间的峰值, (3) 共存的两个稳定状态, 振荡状态和静止状态, RHB 和 PLP 之间, (iv) 静止的“极化”状态上面 PLP 高 $[Ca^{2+}]_i$ 以上 715 海里。注意, 在振荡状态下, r_g 对 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡的振幅、最小电平和最大电平影响很小。虽然振幅不受 r_g 的影响, 但周期随着 r_g 从 RHB 到 LHB 的降低而急剧增加。这与图 16 所示的动态结果是一致的, 图 16 所示的动态结果中, 顶部轨迹 (靠近 LHB) 的振荡周期比底部轨迹 (靠近 RHB) 的振荡周期长。因此, 这个分叉图清楚地揭示了 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡是一个频率编码的振荡。



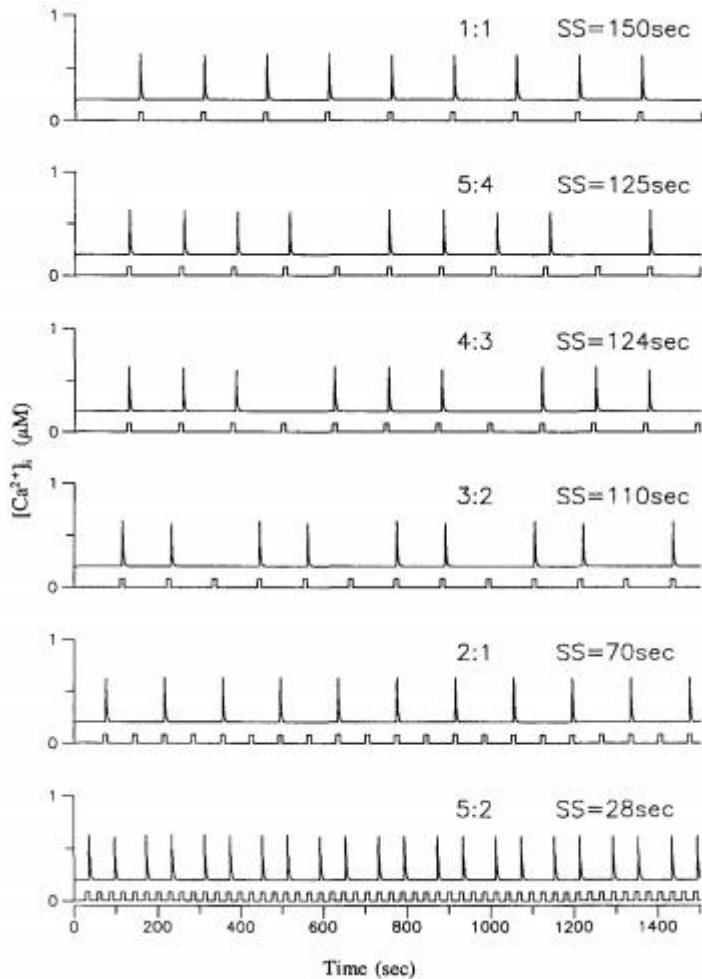
(图 17)

3.4 $[Ca^{2+}]_i$ 对激动剂周期性刺激的锁相反应

图 18 显示了 $[Ca^{2+}]_i$ (上迹) 对重复激动剂刺激 (下迹) 的锁相模式。这里, SS 为刺激区间 (即从一个刺激脉冲开始到下一个刺激脉冲开始的时间间隔)。图中所列的 N:M 节奏是这样定义的: M 表示 N 个刺激脉冲中 $[Ca^{2+}]_i$ 的响应数; 因此, N 总是等于或大于 m。下图 (每一帧) 所示的方形刺激的底为 $r_g = 0.4nM/sec$, 高为 $r_g = 2.0nM/sec$, 持续时间为 10 秒。 $r_g = 2.0nM/sec$ 的刺激强度不是弱刺激 (见图 17 分叉图中 $r_g = 2$ 对应的振荡范围)。较低的基数 (即 $r_g = 0.4nM/sec$) 对应一个非振荡条件, 即细胞静止, $[Ca^{2+}]_i = 200nM$ 。

注意在图 18 中, 随着刺激间隔的逐渐减小 (从顶部跟踪到底部), 阻塞的 $[Ca^{2+}]_i$ 响应的数量增加。还需要注意的是, 5:4 和 4:3 节奏 (第二和第三段) 显示了 SH 的逐渐延长, 即 $[Ca^{2+}]_i$ 对刺激 s 的反应时间。SH 的延长和 HS 的缩短导致

第 n 个刺激时 $[Ca^{2+}]_i$ 反应受阻。振幅在连续响应过程中略有降低。Mobitz II 型阻滞(发生在不正常的心律)也可以在 2:1 的轨迹中看到, 其中 SH 间隔足够长, 以至于下一个刺激不能引起 Ca^{2+} 峰值。复杂的 5:2 逆温克巴赫节奏由交替的 3:1 和 2:1 循环组成(底部的痕迹)。图中所示的下降的心跳类似于心电图中所见的心电图, 称为 Wenckebach 周期性或 Mobitz I 型阻滞[Shrier et al., 1987]。它还与浦肯野细胞中观察到在一个重复周期电流刺激(Chialvo & Jalife, 1987)。



(图 18)

图中 $N:M$ 的锁相模式也类似于鱿鱼轴突实验中观察到的锁相模式[Hayashi et al., 1982; 松本等“1987]和理论上[霍顿和勒·穆罕默德, 1984; Aihara and Matsumoto, 1987]使用 Hodgkin-Huxley 模型[Hodgkin and Huxley, 1952]。然而, 兴奋性细胞和非兴奋性细胞在它们的反应上有一些不同。当高频周期性电流脉冲作用于心脏组织时, 动作电位的宽度随着每个刺激而显著变化, 而高度变化不大[Frame and Simson, 1988]。当对不可兴奋的 ucelP 施加高频周期激动剂脉冲时, $[Ca^{2+}]_i$ 峰随刺激的不同而变化, 而脉冲的形状或宽度变化不大。

我们模拟中观察到的延迟和阻滞 $[Ca^{2+}]_i$ 节律的机制可以解释如下: 根据 3.1 节模型, 当 $[G_\alpha - GDP]$ 达到临界水平时, Ca^{2+} 才能从 Ca^{2+} 库中释放(图 16)。

$[G_\alpha - GDP]$ 的生成是缓慢的，在这个缓慢的生成过程中 $[Ca^{2+}]_i$ 保持在 200 nM 的静止水平。当激动剂过早地脉冲时， $[G_\alpha - GDP]$ 的浓度过低，无法从存储器中释放 Ca^{2+} 。因此，一个阻塞的响应或延迟从模型中产生。

这种阻断 $[Ca^{2+}]_i$ 反应的机制类似于霍奇金-赫胥黎模型 (Hodgkin-Huxley model, HH)。在 HH 中，钠电流是对短暂的电流刺激做出反应的电流 (因为它带有去极化电流)。钠电流失活变量 h 是一个缓慢的动态变量。因此，当没有足够的钠通道可用时，就会出现下降的拍，例如，当过早地使用电流脉冲时就会发生这种情况。可兴奋细胞模型和不可兴奋细胞模型的主要区别是“反应”时间，在可兴奋细胞中，反应时间为毫秒级，而在不可兴奋细胞中，反应时间为秒级。由于反应时间较慢，非兴奋细胞可能是阐明生物节律中锁相现象的普遍规律的理想系统。事实上，Schofl 等 [1993] 的实验工作表明，以荧光染料为探针对肝细胞进行这样的研究是可行的。

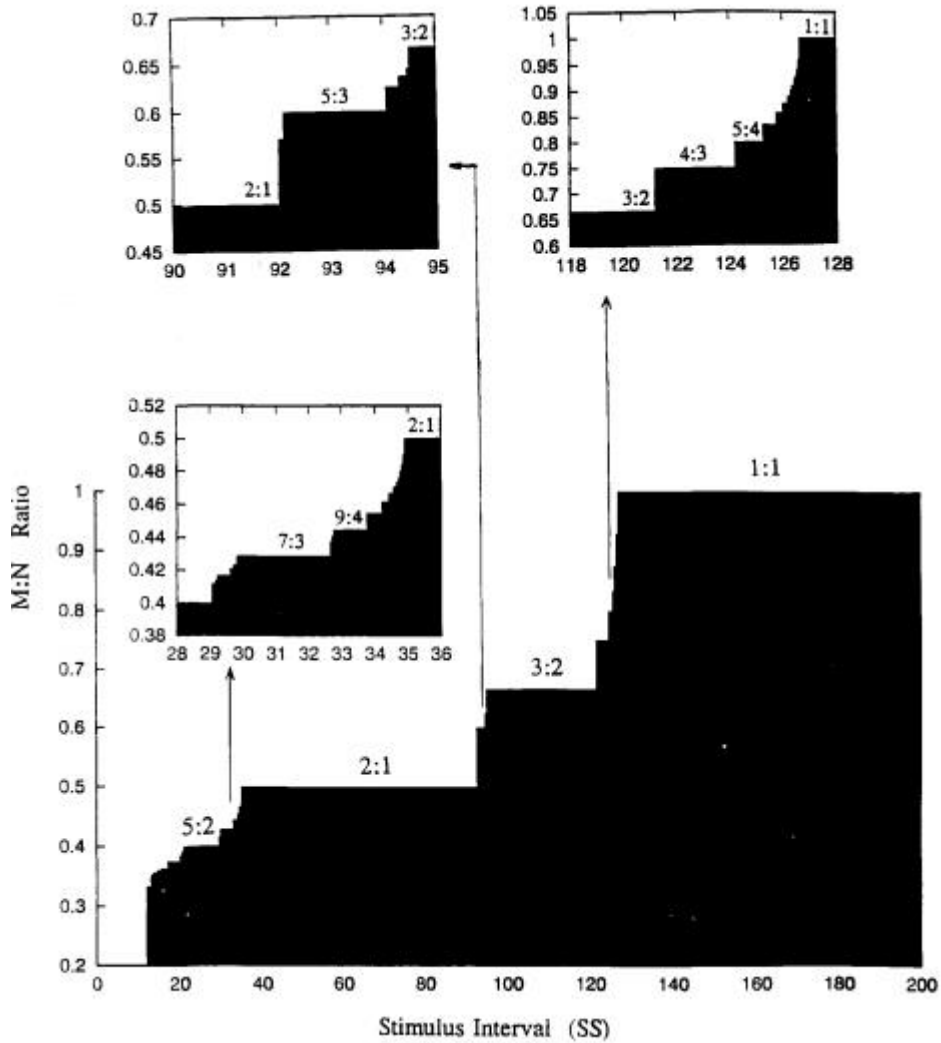
3.5 建造魔鬼的楼梯

在图 19 所示的曲线图中，我们可以更清晰地看到刺激间隔减少时节律阻滞的发生方式。这个地块被命名为“魔鬼的楼梯”，因为任何两个台阶之间都有无穷无尽的台阶，只有魔鬼才会设计这样的楼梯。这个楼梯是由三个微分方程组成的 [等式 (3.1)–(3.3)]。用于构建此图的程序包含以下特性：首先，通过从 $ss = 10$ 到 $ss = 200$ 的小增量自动改变 ss 。对于每个给定的党卫军值，我们记录的时候 Ca^{2+} 钉十字架的一击 $[Ca^{2+}]_i = 0.4\mu M$ ，下标 i 代表第 i 个回应。我们忽略前几十个响应，以确保数据只包含极限周期内的响应。然后我们计算所有 i 的尖峰到尖峰的间隔。从由此得到的区间中，我们只选取 M 个不同的 (连续的) 区间。首先通过计算系统响应 M 个不同间隔的总时间，然后除以 SS 得到 N 个刺激。

当刺激间隔较长时 (即，从 $SS = 127.0$ 到 ∞)，模型的节奏为 1:1。在 $SS = 126.5$ 和 $SS = 121.5$ 之间的较窄范围内存在各种准周期模，其圈数 [Bak, 1977] 小于 1，但大于 $2/3$ (见右侧插图)。其中一些模式的时间序列如图 18 第二和第三条轨迹所示。在 $SS = 121.0$ 和 $SS = 95.0$ 之间存在 3:2 节奏。这种节奏的时间序列如图 18 第四道所示。在 $SS = 94.5$ 和 92.5 之间的第二个窄范围内，存在 M 和 N 比小于 0.667 但大于 0.5 的各种周期模态 (见左上插图)。2:1 的节奏存在于 $SS = 92.0$ 到

35.0 之间。如图 18 第五道图所示, 2:1 节奏下的其他响应均被阻断。在 $SS = 34.5$ 和 29.0 之间的第三个小范围内存在几种模式。这些模式的 M 和 N 比小于 $1/2$, 但大于 $2/5$ (见左下角的插图)。然后, 从 $SS = 28.5$ 到 21.0 有一个 5:2 的节奏。这种节奏的时间序列显示在图 18 的底部轨迹上。从 $SS = 20.5$ 到 13.5 存在许多比大于 $1/3$ 小于 $2/5$ 的周期模。3:1 的基本节律出现在 $SS = 13$ 秒以下。由于脉冲持续时间为 10 秒, 当 SS 等于或小于 10 秒时, 自发 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡出现。

我们的楼梯遵循锁相非线性动力系统的通用性规则。楼梯的一个有趣的特点是, 如果楼梯的一部分被炸掉了, 结果楼梯看起来很像原来的曲线。为了说明这一点, 在图 19 中, 我们放大了楼梯上的三个狭窄区域; (i) 在 1:1 和 3:2 之间, (ii) 在 3:2 和 2:1 之间, (iii) 在 2:1 和 5:2 之间。在两个相邻的步骤之间, 有许多其他类型的节奏与较短的过渡区。如图所示, 1:1 节奏所处的范围最长, 2:1 节奏的范围次之。3:2 节奏所处的范围比 1:1 或 2:1 的节奏要短。我们的楼梯也遵循的加法规则 $deviPs$ 楼梯, 在这之间的 $N:M$ 节奏和 $N^{\wedge}.M1$ 节奏存在的另一种节奏 $(\hat{+} N^{\wedge} - \hat{M} + M !)$, 这个加法规则被更显示持有 [1981] 只有在特定的迭代模型进行了研究。但有趣的是, 这个规则也适用于我们的不可兴奋模型。我们的楼梯并不完整, 因为它从 0.333 开始的。Peitgen 等 [1992] 的研究表明, 一个完整的斜度楼梯从 0 开始, 到 1 结束。一个完整的楼梯具有单位分形维数, 其边界曲线的长度正好为 2。由于我们的楼梯是通过解三个脉冲持续时间为 10 秒的微分方程得到的, 所以不可能得到 SS 等于或小于 10 秒的解。



(图 19)

3.6 包括对 IP_3 敏感和对 IP_3 不敏感 Ca^{2+} 通道的模型

当卵母细胞“感知”精子时(见图 2), 或当接触三磷酸腺苷(ATP)时, 在肝细胞无 *atte* 中, $[Ca^{2+}]_i$ 的爆裂为什么会出现在易激动的细胞模型中, 包含快速门控变量 n 会导致细胞破裂(见第 2 节), $[Ca^{2+}]_i$ 的破裂可以通过包含一个快速 Ca^{2+} 释放存储器来诱导。这里所考虑的模型是, 假设 *IICS* 中的 Ca^{2+} 通道包含一个快速激活组件, “当 $[Ca^{2+}]_i$ 升高时, m 门打开。” 这个通道也由一个 “ h 门” 控制, 当 $[Ca^{2+}]_i$ 变得过高时, 它会缓慢关闭。包含 *IICS* 的模型的基本特征如下: 第 3.1 节中概述的事件首先发生, 即 $[Ca^{2+}]_i$ 上升由于他从 *ISCS* 腔的钙离子的释放。然后, $[Ca^{2+}]_i$ 的升高通过钙离子诱导的钙释放机制激活 IP_3 不敏感的 Ca^{2+} 储

存” [Fabiato, 1983;Goldbeter et al 1990]。当足够的 Ca^{2+} 被释放，*IICS* 将关闭 Ca^{2+} 失活机制。尽管与生物化学文献一致，我们称之为钙储存 *IICS*，但对我们的模型重要的是钙储存的释放是钙敏感的，即释放是由 $[Ca^{2+}]_i$ 的增加引起的。

现在 $[Ca^{2+}]_i$ 的动态变化包括图 15 的步骤 4，其中 *IICS* 中腔内 Ca^{2+} 的释放进一步增加了 $[Ca^{2+}]_i$ 。这将修改式 3.3 as

$$\frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} = k_{IICS}R_{IP_3} + k_{IICS}m_{\infty}h - h_c[Ca^{2+}]_i + \ell_c \quad (3.3)$$

上式中， m 和 h 为 *IICS* 中 Ca^{2+} 通道的激活和失活门(由 $[Ca^{2+}]_i$ 控制)，与式 2.4 中描述的具有相同的意义。在这个模型中， m_{∞} 是由 $[Ca^{2+}]_i$ 激活的关系

$$m_{\infty} = \frac{[Ca^{2+}]_i^6}{K_m^6 + [Ca^{2+}]_i^6}$$

式 3.3 中的 h 门描述了当 $[Ca^{2+}]_i$ 过高时通道的关闭，其特征类似于 Hodgkin-Huxley 失活 h 门，

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1-h) - \beta_h h = \alpha_h \left\{ (1-h) - \frac{[Ca^{2+}]_i}{K_h} h \right\} \quad (3.4)$$

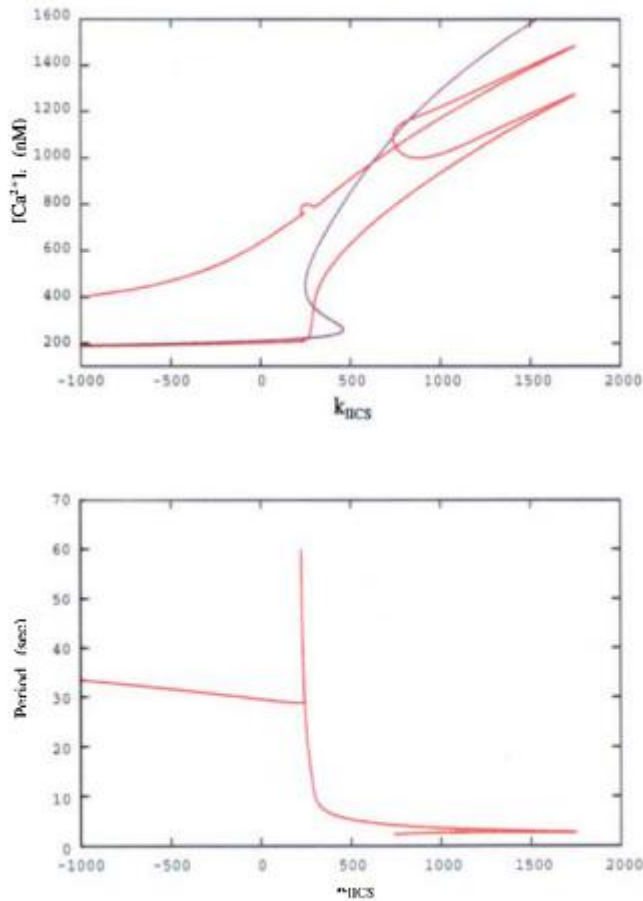
其中 α_h, β_h, K_h 具有它们通常的含义。

除了 3.1 中的部分参数值外，其他参数值是： $K_m = 400nM, \alpha_h = 0.01s^{-1}, K_h = 500nM$

3.7 发现第二种 Ca^{2+} 存储效果的 AUTO 分析

通过图 20 所示的分岔图可以看出 IP_3 不敏感的 Ca^{2+} 储存 (*IICS*) 如何影响 $[Ca^{2+}]_i$ 振荡。这里，分岔参数， k_{IICS} 代表着 *IICS* 的参与程度， k_{IICS} 值越大代表第二种存储的效果越强。上部框架显示了分叉结构 $[Ca^{2+}]_i$ 的函数:nc, 低帧显示相应

的时期。在上坐标系中，紫色的线是稳态支路，红色的线是周期支路。AUTO 预测有两个 Hopf 分歧点，LHB 在 -7.104449×10^4 处，RHB 在 739.9853 处。如图所示，由 LHB 演化而来的周期分支在达到 $k_{ICS} = 1753.79$ 的周期极限点后连接到 RHB。AUTO 还预测五个截然不同的区域：(i) 的地区： $k_{ICS} = 0$ 到 225.5， $[Ca^{2+}]_i$ 震荡一段大约 35 秒（注意负：负的 k_{ICS} 是非生理性的），(2) 一个驼背地区： $k_{ICS} = 225.5$ 到 291.5 大幅减少。(3) 快速飙升地区从 $k_{ICS} = 291.5$ (iv) 地区快速飙升周期状态和稳态从 RHB PLP 共存，(v) 静“无极”地区 PLP 之上。这类似于图 5 和图 11 的分叉图，图 5 和图 11 显示了随着分叉参数 g_p 的增加，振荡模式从尖峰到爆裂的几个有趣的区域。

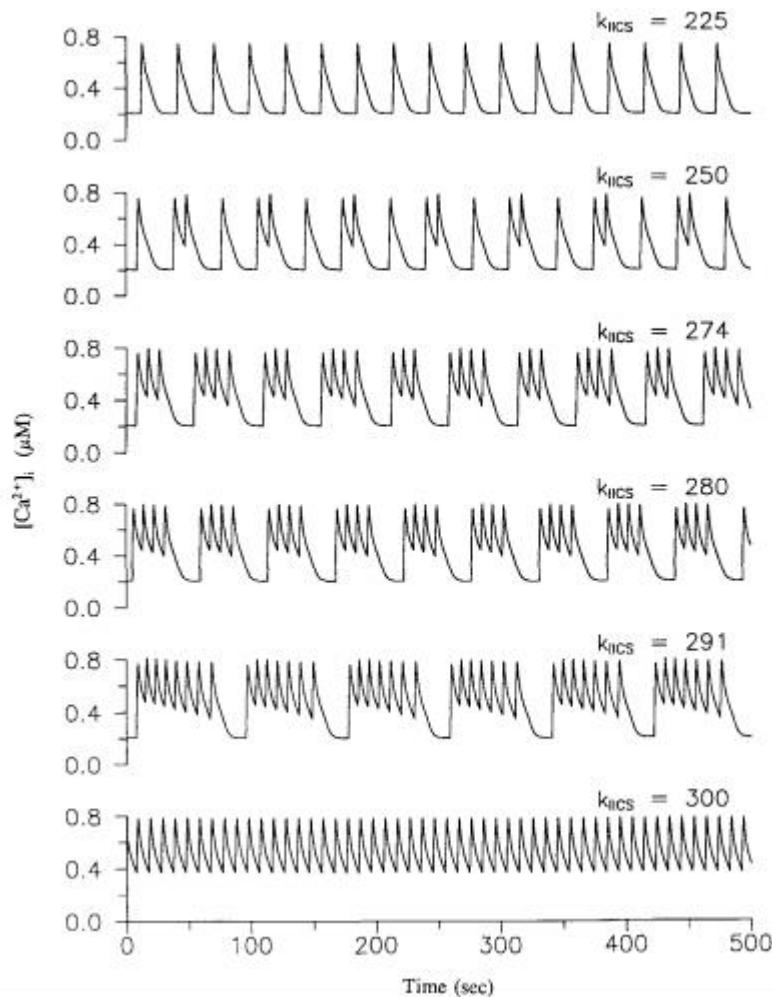


(图 20)

3.8 包括第二种 Ca^{2+} 存储的动态解决方案，（即 ICS ）

AUTO 预测的驼峰区域[区域(ii)]可以通过求解四个微分方程进一步探索。(3.1)-(3.4)]。解的结果如图 21 所示。在 $k_{ICS} = 225$ 到 300 之间的区域会出现类似于易激动模型中的爆发(见图 4 和图 10)。当 k_{ICS} 信号很小, 有一个峰值破裂低

频 (顶部跟踪 $k_{ICS} = 225$); 当 k_{ICS} 很大足以产生重复激增与快速频率 ($k_{ICS} = 300$)。这两种模式之间出现的一个峰和两个尖峰脉冲混合物 $k_{ICS} = 250$ (第二个跟踪)。三个峰和四个峰的混合物破裂在 $k_{ICS} = 274$ (第三跟踪), 纯四个峰破裂在 $k_{ICS} = 280$ (第四道), 和一个纯七峰破裂在 $k_{ICS} = 291$ (第五跟踪)。我们可以通过构建一个类似于可兴奋模型的分支来系统地阐明嵌入在破裂区域的复杂结构 (见图 6 和图 12), 如下图所示。



(图 21)

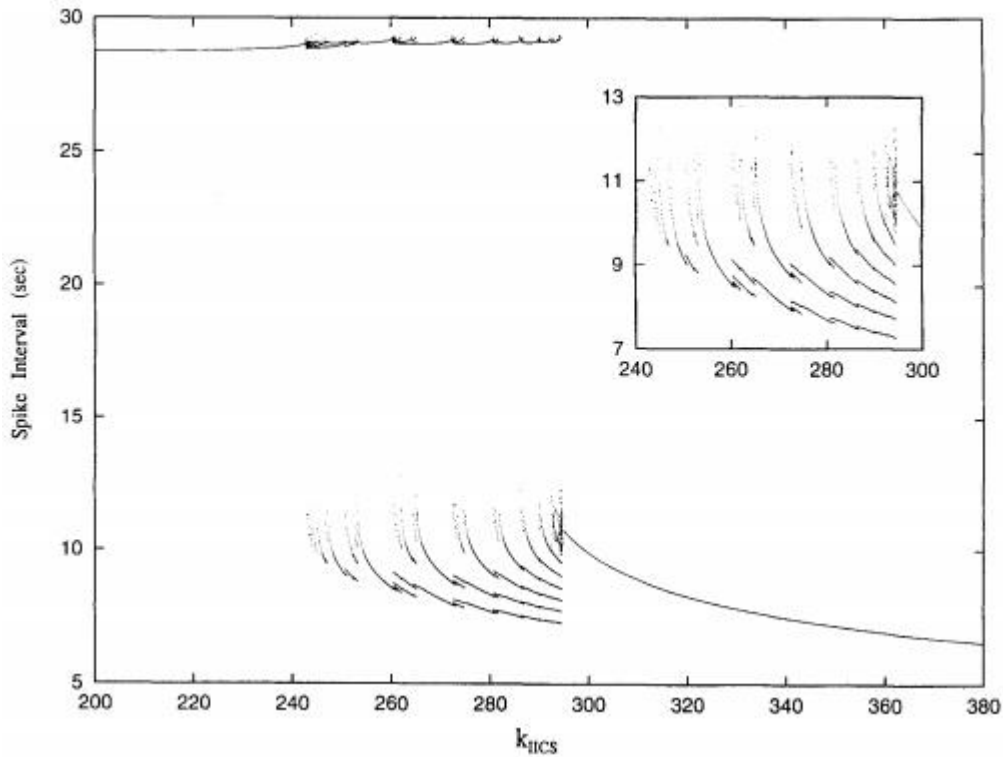
3.9 不兴奋细胞中爆裂结构的分叉图

图 22 显示了分岔图, 揭示了峰电位区间变化的函数 k_{ICS} , 这个图是由解决所有四个微分方程在给定答: $k_{ICS} = 200$, 增加这个值递增, 直到它到达 $k_{ICS} = 380$ 。这个图的点 (这是高峰的峰值间隔) 被记录的时间获得 Ca^{2+} 的 $[Ca^{2+}]_i = 0.4\mu M$ 。为每个给定一个 k_{ICS} 的价值。注意非易激细胞的分叉结构与易激细胞的分叉结构

非常相似(图 6)，这些相似之处包括:在“再极化”阶段(即小 k_{ucs} 值)和极化飙升 1 阶段(即 k_{ucs} 值大)，一个脉冲分裂场景，一个脉冲分裂到 7 个脉冲，在 n -和 $n + 1$ 个脉冲爆发之间的过渡区存在复杂的振荡状态(见插图)。因此，无论是电性的还是细胞性的爆发，似乎都有与爆发现象相关的普遍规律。

在 n 穗分裂为 $n + 1$ 穗的复杂振荡过程中， n 穗破裂和 $n + 1$ 穗破裂两种振荡模式并存。这七个共存区域的复杂结构不是混沌的，而是由 n 和 $n + 1$ 尖峰在一个固定的区间内混合而成。在面对周期性 n 峰爆发的边界处(即(图中左侧边界处)， n -spiking burst 在 $n + 1$ -burst 上占主导地位，而右侧边界处正好相反。在边界中间，两种模式的爆震以交替的顺序出现(见图 21 第二和第三条轨迹)。例如，在一穗和两穗共存的复杂情况下，首先爆发主要由单穗爆发和偶尔(但有规律)出现的双穗爆发组成。然而，随着系统向右移动，双尖脉冲出现的频率越来越高。当系统即将从这个过渡区域移动时，爆破主要由双穗爆破和偶尔(但有规律)出现的单穗爆破组成。这方面的复杂动力学不同于在可兴奋细胞模型中观察到的，其中混沌嵌入在 n 个尖峰分裂为 $n + 1$ 的分叉区域(见图 7 和 14)。在这个复杂的系统中，存在两种以上的振荡模式并存。

脉冲间隔约为 28 秒的厚带是两种爆炸模式并存的区域。注意，随着峰值数量的增加，两种模式共存的范围会缩短。即单穗突刺和双穗突刺共存的复杂机制最长，六穗突刺和七穗突刺共存的复杂机制最短。这让人想起了在可兴奋细胞模型中发生的复杂动态结构(见图 7 和图 14)，但恰恰相反。在可兴奋细胞模型中，随着尖峰数量的增加，复杂结构变得越来越长。



(图 22)

3.10 第 3 节的讨论

在本节中，我们已经演示了通过基于分岔分析的方法，我们可以阐明嵌入在非兴奋细胞模型中的丰富的动态结构，该模型由激动剂的稳定应用驱动。特别是通过图 17、图 20、图 22，当模型中的关键参数发生变化时，两个 Ca^{2+} 储存量在峰发放、簇发放、完整节律的发生过程中所起的作用可以清晰的看到。这些细胞的动态结构在许多方面与第 2 节中所观察到的兴奋性细胞模型相似，这表明细胞破裂机制可能具有普遍性。其相似之处在于：(i) 当模型中的关键分叉参数发生变化时，存在一个尖峰分裂级联；(2) 过渡区 n 个尖峰分裂为 $n + 1$ 个尖峰的复杂动态结构；(三) 分叉图两端的稳态。也许，我们未来的努力应该集中在理论和实验上，探索在破裂细胞中可能存在的普遍性，无论它们是电兴奋性还是化学兴奋性。因为存在于非线性动力学理论中的普遍性是细胞生物学的一个重要课题。

我们还证明，当激动剂周期性地脉冲时，魔鬼楼梯产生于不可兴奋的细胞。鉴于大脑周期性地释放神经递质和激素， $[Ca^{2+}]_i$ 反应如何捕获激动剂脉冲是非常重要的。大脑释放这些激动剂的频率取决于药物和精神状态(如抑郁或兴奋)等因素。自从释放 $[Ca^{2+}]_i$ 发生频率依赖的方式，可以想见，过早释放神经递质从大脑可能导致心律失常。“过早受体激动剂的作用 Ca^{2+} 的脉冲释放已经被伞形花

耳草等[1995]调查,我们发现混乱出现在某些关键参数值,在离散一样圆地图(詹森等,1984)。虽然在一维图和各种物理系统中都观察到锁相节律和混沌,但有趣的是,在激动剂脉冲作用下内质网的钙释放机制中也出现了相同的阶梯。由于 Ca^{2+} 释放的缓慢动力学过程,神经递质脉冲所携带的钙反应应该是研究生物学中锁相现象的良好系统。

过早的电冲动对心律的影响是明显的,它会引起各种心律失常[Chay and Lee, 1984, 1985, 1992],同样,神经生物学中心律失常和混沌的含义也很明显。但是,尚不清楚过早激动剂脉冲在精神健康中可能扮演什么角色,以及 $[Ca^{2+}]_i$ 的复杂破裂在细胞生理学中扮演什么角色。这还有待阐明,因为对不可兴奋细胞 Ca^{2+} 动力学的研究是。然而,它还处于起步阶段。从理论和实验两方面进行这方面的研究。之间的关系,细胞外受体激动剂刺激和细胞内 Ca^{2+} 响应),我们最终会澄清振荡的影响 $[Ca^{2+}]_i$ 在细胞过程。我们也将阐明在健康和疾病中拥有如此复杂节奏的利与弊。这些研究是对细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 动力学的有一个有希望的有趣和启发性的未来的贡献。

4. 最后的评论

在过去,人们花费了大量的精力来分类和描述一维离散系统中产生的混沌的性质和类型[Peitgen et al., 1992]。有了高速计算机和诸如 AUTO 这样的软件工具,我们现在就有可能把我们的努力引向更现实的物理和生物系统,在那里我们可以阐明非线性动力学理论中已知的普遍性。在这篇综述中,我们给出了两个关于生物节律的例子,并证明了这些努力是可行的和有益的。综上所述,我们相信非线性动力学中有许多新奇有趣的现象有待发现,尤其是在生物节律中。我们可以预测,非线性动力学的影响将是巨大的,尤其是控制和养护生物异常疾病如癫痫发作。

致谢

这项研究得到了美国心脏协会宾夕法尼亚州分会的支持。这项研究还得到了匹兹堡超级计算中心的部分资助,该资助是通过美国国立卫生研究院研究资源合作协议 U41 RR0415 获得的。我们感谢尤西比乌斯·多德尔教授鼓励 TRC 撰写这篇综述。我们也感谢博士。感谢 Stanley Smerin 和 Jeanne Sappington 提供的许多宝贵建议。

参考文献

- Aihara K. *Sz* Matsumoto, G. [1987] "Forced oscillations and routes to chaos in the Hodgkin-Huxley axons and squid giant axons," in *Chaos in Biological Systems*, eds. Degri, H., Holden, A. V. *Sz* Olsen, L. F. (Plenum, New York, N.Y.).
- Ammala, C., Bokvist, K., Larsson, O., Berggren, P-O, *k*. Rorsman, P. [1993] "Demonstration of a novel apamin-insensitive calcium-activated K⁺ channel in mouse pancreatic B cells," *Pflugers Arch.* 422, 443-448.
- Armstrong, D. L. [1989] "Calcium channel regulation by calcineurin, a Ca²⁺-activated phosphatase in mammalian brain," *Trends. Neur. Sci.* 12, 117-122.
- Bak, P. [1977] "The Devils staircase," *Physics Today* 22, 38-45.
- Berridge, M. J. & Irvine, R. F. [1989] "Inositol phosphates and cell signalling," *Nature* 341, 197-205.
- Brabant, G., Prank, K. & Schofl, C. [1992] "Pulsatile patterns in hormone secretion," *Trends Endocrinol. Metab.* 3, 181-188.
- Canavier, C. C., Clark, J. W. *Sz* Byrne, J. H. [1990] "Routes to chaos in a model of a bursting neuron," *Biophys. J.* 57, 1245-1251.
- Canavier, C. C., Clark, J. W. *Sz* Byrne, J. H. [1991] "Simulation of the bursting activity of neuron i?15 in Aplysia: Role of ionic currents, calcium balance, and modulatory transmitters," *J. Neurobiol* 66, 2107-2124.
- Chad, J. E. & Eckert, R. [1986] "Calcium domains associated with individual channels can account for anomalous voltage relations of Ca-dependent responses," *Biophys. J.* 45, 993-999.
- Chalazonitis, N. [1978] "Some intrinsic and synaptic properties of abnormal oscillators," in *Abnormal Neuronal Discharges* eds. Chalazonitis, N. *Sz* Boisson, M. (Raven Press, New York), pp. 115-132.
- Chay, T. R. [1983] "Eyring rate theory in excitable membranes: Application to

- neuronal oscillations,¹¹ *J. Phys. Chem.* 87, 2935–2940.
- Chay, T. R. [1984] “Abnormal discharges and chaos in a neuronal model system/¹
Biological Cybernetics 52, 301–311.
- Chay, T. R. [1985a] “Chaos in a three-variable excitable cell model,” *Fizika D16*,
233–242.
- Chay, T. R. [1985b] “Glucose response to bursting– spiking pancreatic β -cells by
a barrier kinetic model⁵ *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,⁵¹
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,⁵¹ *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/¹ *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.
- Chay, T. R. & Keizer, J. [1983] "Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell," *J.* 42, 181-827.
- Chay, T. R. & Lee, Y. S. [1984] "On impulse responses of Purkinje fibers," *Biophys. J.* 45, 841-849.
- Chay, T. R. & Lee, Y. S. [1985] "Phase resetting and bifurcation in the ventricular myocardium," *Biophys. J.* 47, 641-651.
- Chay T. R. & Lee, Y. S. [1990] "Bursting, beating, and chaos by two functionally distinct inward current inactivations in excitable cells," *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 591, 328-350.
- Chay, T. R. & Lee, Y. S. [1992] "Studies on reentrant arrhythmias and ectopic beats in excitable tissues by bifurcation analyses/" *J. Theor. Biol.* 155, 167-171.
- Chay, T. R., Lee, Y. S. & Fan, Y. S. [1994] "Phase-locking, Wenckebach-like rhythms, and devil's staircase in intracellular Ca^{2+} spikes in nonexcitable cells," *J. Theor. Biol.* 174, 21-44.
- Chay, T. R. & Rinzel, J. [1985] "Bursting, beating, and chaos in an excitable membrane model," *Biophys. J.* 47, 357-366.
- Chialvo, D. R. & Jalife, J. [1987] "Non-linear dynamics of cardiac excitation and impulse propagation" *Nature* 330, 749-652.
- Cuthbertson, K. S. R. & Chay, T. R. [1991] "Modelling receptor-controlled intracellular calcium oscillators," *Cell Calcium.* **12**, 97-108,

- Cuthbertson, K. S. R. & Cobbold, P. H. [1985] "Phorbol ester and sperm activate mouse oocytes by inducing sustained oscillations in cell Ca^{2+} ," *Dev. Biol.* 116, 541-542.
- Doedel, E. [1981] "AUTO: A program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems," *Cong. Num.* 30, 265-284.
- Doedel, E. & Kernevez, J. P. [1986] "AUTO: Software for continuation and bifurcation problems in ordinary differential equation," *Applied Mathematics Report*, (California Institute of Technology).
- Doedel, E., Keller, H. B. & Kernevez, J. P. [1991a] Numerical analysis and control of bifurcation problems (I) bifurcation in finite dimensions,¹⁵ *Int. J. Bifurcation and Chaos*. 1, 493-520.
- Doedel E., Keller, H. B. & Kernevez, J. P. [1991b] 'Numerical analysis and control of bifurcation problems (I) bifurcation in infinite dimensions," *Int. J. Bifurcation and Chaos*. 1, 745-772.
- Epstein, I. R. & Marder, E. [1990] "Multiple modes of a conditional neural oscillator,¹⁵ *Biol. Cybern.* 63, 25-34.
- Fabiato, A. [1983] "Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum," *Am. J. Physiol* 245, C1-C14.
- Fan, Y. S. & Chay, T. R. [1993] "Crisis transitions in excitable cell models," *Chaos, Solitons & Fractals* 3, 603-615.
- Fan Y. S. & Chay, T. R. [1994] "The generation of periodic and chaotic burstings in an excitable model/⁵ *Biol. Cybern.* 71, 417-431.
- Fan, Y. S. & Chay, T. R. [1995a] "Crisis and topological entropy," *Phys. Rev.* 51, 1012-1019.
- Fan, Y. S. & Chay, T. R. [1995b] "Bifurcations, crisis, and chaos in the Chay model of an excitable cell," *Physica D*, in press.
- Fan, Y. S. & Holden, A. V. [1993] "Bifurcations, burstings, chaos and crises in the

- Rose-Hindmarsh model for neuronal activity," *Chaos, Solitons & Fractals* 3, 132-143.
- Feigenbaum, M. J. [1983] "Universality in nonlinear systems," *Physica D* 7, 16-39.
- Feigenbaum, M. J. [1987] "Some characterizations of strange sets," *J. Stat. Phys.* 46, 919-924.
- Frame, L. H. & Simson, M. B. [1988] "Oscillations of conduction, action potential duration and refractoriness: A mechanism for spontaneous termination of reentrant tachycardias," *Am J Physiol* 255, 1277-1287.
- Gleick, J. [1987] *CHAOS: Making a New Science* (Viking, New York, N.Y.).
- Goldbeter, A., Dupont, G. & Berridge, M. J. [1990] "Minimal model for signal-induced Ca^{2+} oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 1461-1465.
- Gorman, A. L. F., Herman, A. & Thomas, M. V. [1981] "Intracellular calcium and the control of neural pacemaker activity," *Fed. Proc.* 40, 2233-2239.
- Gorman, A. L. F., Hermann, A. & Thomas, M. V. [1982] "Ionic requirements for membrane oscillations and their dependence on the calcium concentration in a molluscan pace-maker neurone," *J. Physiol* 327, 185-217.
- Grebogi, C. & Ott, E. [1983] "Crisis, sudden changes in chaotic attractors, and transient chaos," *Physica D* 7, 181-200.
- Hayashi, H., Nakao, M. & Hirakawa, K. [1982] "Chaos in the self-sustained oscillation of an excitable biological membrane under sinusoidal stimulation," *Phys. Lett* A88, 265-266.
- Hindmarsh, J. L. & Rose, R. M. [1982] "A model of the nerve impulse using two first-order differential equations," *Nature* 296, 162-164.
- Hindmarsh, J. L. & Rose, R. M. [1994] "A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations," *Proc. Roy. Soc.* B211, 87-102.
- Hodgkin, A. K., Huxley, A. F. [1952] "A quantitative description of membrane current and application to conduction and excitation in nerve," *J. Physiol. (London)* 117,

500-544.

Holden, A. V. & Fan, Y. S. [1992a] "From simple to simple oscillatory behaviour via chaos in the Rose-Hindmarsh model for neuronal activity," *Chaos, Solitons & Fractals* **2**, 221-336.

Holden, A. V. & Fan, Y. S. [1992b] "From simple to complex oscillatory behaviour via intermittent chaos in the Rose-Hindmarsh model for neuronal activity," *Chaos, Solitons & Fractals* **2**, 349-369.

Holden, A. V. & Fan, Y. S. [1992c] "Crisis-induced chaos in the Rose-Hindmarsh model for neuronal activity," *Chaos, Solitons & Fractals* **2**, 583-595.

Holden, A. V. & Muhamad, M. A. [1984] "The identification of deterministic chaos in the activity of single neurones," *J. Electrophysiol Tech.* **11**, 135-147.

Jensen, M. H., Bak, P. & Bohr, T. [1984] "Transition to chaos by interaction of resonances in dissipative systems. I. Circle maps," *Phys. Rev.* **A30**, 1960-1969.

Junge, D. & Stephens, C. L. [1973] "Cyclic variation of potassium conductance in a burst-generating neurone in *Aplysia*," *J. Physiol* **235**, 155-181.

Kaas-Petersen, C. [1987] "Bifurcation in the Rose-Hindmarsh and Chay models," in *Chaos in Biological Systems*, eds. Degn, H., Holden, A. V. & Olsen, L. (Plenum, New York), pp. 183-190.

Keener, J. P. [1981] "On cardiac arrhythmias: AV conduction block," *J. Math. Biol* **12**, 215.

Kramer R. H. & Zucker R. S. [1985] "Calcium-induced inactivation of calcium current causes the inter-burst hyperpolarization of *Aplysia* bursting neurons," *J. Physiol* **362**, 131-160.

Kriebel, M. E., Vautrin, J. & Holsapple, J. [1990] "Transmitter release: prepackaging and random mechanism or dynamic and deterministic process," *Brain Res. Rev.* **15**, 167-178.

Lee, Y. S., Chay, T. R. & Bee, T. [1983] "On the mechanism of spiking and bursting

- in excitable cells, *J. Biophys. Chem.* **18**, 25-34.
- Matsumoto, G., Aihara, K., Hanyu, Y., Takahashi, N., Yoshizawa, S. & Nagumo, J-I. [1987] "Chaos and phase locking in normal squid axon," *Leit* **A123**, 162-166.
- Meyer, T. & Stryer, L. [1988] "Molecular model for receptor-stimulated calcium spiking," *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **85**, 5051-5055.
- May, R. M. [1976] "Simple mathematical models with very complicated dynamics," *Nature* **261**, 459-467.
- Peitgen, H-O, Jurgens, H. Saupe, D. [1992] *Chaos and Fractals. New Frontier of Science* (Springer-Verlag. New York), pp. 220-228.
- Plant, R. E. [1981] "Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells," *J. Math. Biol.* **11**, 15-32.
- Plant, R. E. & Kim, M. [1976] "Mathematical description of a bursting pacemaker neuron by a modification of the Hodgkin-Huxley equations," *Biophys. J.* **16**, 227-244.
- Putney, J. W. & St. J. Bird, G. [1993] "The inositol phosphate-calcium signaling system in nonexcitable cells," *Endocrine Review* **14**, 610-631.
- Rapp, P. E. [1993] "Chaos in the neurosciences: Cautionary tales from the frontier," *Biologist* **40**(2), 89-94.
- Rinzel J. & Lee, Y. S. [1986] "On different mechanisms for membrane potential bursting/" in *Lecture Note in Biomathematics* **66**, ed. Othmer, H. (Springer-Verlag, New York), pp. 19-33.
- Rinzel J. & Lee, Y. S. [1987]** "Dissection of a model for neuronal parabolic bursting,"⁵⁵ *J. Math. Biol* **25**, 653-675.
- Shrier, Dubarsky, H. D., Rosengarten, M., Guevara, M. R., Nattel, S. & Glass, L. [1987] "Prediction of complex atrioventricular conduction rhythms in humans

- with use of the atrioventricular nodal recovery curve, *Circulation* **76**, 1196–1205.
- Schofl, C. Brabant, G. Hersch, R-D, von Zur Muhlen, A., Cobbold, P. H. & Cuthbertson, K. S. R. [1993] "Temporal patterns of ai-receptor stimulation regulate amplitude and frequency of calcium transients/⁵ *Am. J. Physiol* **265** (*Cell Physiol* **34**), C1030–C1036.
- Strumwasser, F. [1968] "Membrane and intracellular mechanism governing endogenous activity in neurons," 'm *Physiological and Biochemical Aspects of Nervous Integration*, ed. Carlson, F. D. (Prentice-Hall, Inc. New Jersey), pp. 329–341.
- Wolf, A., Swift, J. B., Swinney, H. L. & Vastano, J. A. [1985] "Determining Lyapunov exponents from a time series," *Physica* **D16**, 285–317.
- Woods, N. M., Cuthbertson, K. S. R. & Cobbold, P. H. [1986] "Repetitive transient rises in cytoplasmic free calcium in hormone-stimulated hepatocytes," *Nature* **319**, 600–602.
- Valdeolmillos, M., Santos, R. M., Contreras, D., Soria, B. & Rosario, L. M. [1989] "Glucose-induced oscillations of intracellular Ca²⁺ concentration resembling bursting electrical activity in single mouse islets of Langerhans," *Le 比* **259**, 19–23.