

一类神经元细胞中发放活动的几何奇异摄动分析

Richard Bertram, Joël Tabak, Wondimu Teka, Theodore Vo, and Martin Wechselberger

摘要 从动力系统理论技术一直被用来理解兴奋的系统，如神经，心脏和其他肌肉细胞，和许多内分泌细胞模型。对动作电位的产生精液模型是由 Hodgkin 于 1952 年出版并提供电兴奋性的生物物理基础的理解。动力机制基本兴奋的数学理解是由理查德耦合 FitzHugh 耦合工作近十年稍后提供。他开发了一个平面模型，展出的兴奋，这可能在相平面分析的角度来理解。随后的平面型，由莫里斯莱卡尔发表在 1981 年，通过将离子电流到模型中，使得莫里斯-莱卡尔建模四维生物物理霍奇金 Huxley 模型的一个非常有用的混合和所引入的生物物理方面为平面框架二维数学模型耦合 Fitz-Hugh 模型。这些平面模型成为一个非常有用的目的：它使得人们能够使用强大的数学工具来了解潜在的生物现象的动态。在本章中，我们使用类似的方法来了解一个基本型电模式常见于垂体的内分泌细胞的动态。这种模式是不是由耦合 Fitz-Hugh 研究的活动模式更加复杂，并了解它，我们采用耦合 Fitz-Hugh 模型时，他做了开创性的工作，不存在动力系统技术。

引言 动力系统理论提供了许多功能强大的工具，用于分析生物模型，提供比可以从单独数值模拟来获得更多的信息。在本章中，我们展示了奇异摄动分析如何几何可以用来了解内分泌垂体细胞破裂的动态。这种分析技术，通常被称为“快/慢分析，”利用常微分方程系统的不同时间尺度的并正式将其分为快，慢子系统。一个标准的快/慢分析，具有单个慢变量，用于了解在垂体促性腺激素爆裂。爆破由垂体乳酸胞体产生的，肾上腺皮质激素是更奇特的，并且需要具有两个慢变量快/慢分析。它利用的概念，如鸭翼，折奇点，和混合模式振荡。虽然施加在这里垂体细胞，该方法可以与已经被用于研究在其他系统中，包括神经元，细胞内钙动力学和化学系统混合模式振荡。爆裂振荡垂体细胞的不同产生基本上与电破裂图案在神经元和动态的理解，需要从神经元爆裂的调查之前使用的那些非常不同的工具。本章这样既用作最近开发的工具几何奇异摄动理论应用到生物学中的应用，以及如何使用这些工具的教程的案例研究。从动力系统理论技术一直被用来理解兴奋的系统，如神经，心脏和其他肌肉细胞，和许多内分泌细胞模型。对动作电位的产生精液模型是由 Hodgkin 于 1952 年出版并提供电兴奋性的生物物理基础的理解 (Hodgkin (1952))。动力机制基本兴奋的数学理解是由理查德耦合 FitzHugh (耦合 FitzHugh (1961)) 工作近十年稍后提供。他开发了一个平面模型，展出的兴奋，这可能在相平面分析的角度来理解。随后的平面型，由 Morris 和莱卡尔发表在 1981 年，通过将离子电流到模型中，使得莫里斯-莱卡尔建模四维生物物理霍奇金 Huxley 模型的一个非常有用的混合和所引入的生物物理方面为平面框架二维数学模型耦合 FitzHugh (Morris 和莱卡尔 (1981))。这些平面模型成为一个非常有用的目的：它使得人们能够使用强大的数学工具来了解潜在的生物现象的动态。在本章中，我们使用类似的方法来了解一个基本型电模式常见于垂体的内分泌细胞的动态。这种模式是不是由耦合 FitzHugh 研究的活动模式更加复杂，并了解它，我们采用耦合 FitzHugh 时，他做了开创性的工作，不存在动力系统技术。事实上，数学工具，我们使用，重点是折叠奇异的几何奇异摄动分析，仍在发展 (Brons 等 (2006)，德罗什等人 (2008 年 a)，Fenichel (1979 年)，的 Guckenheimer 和哈伊杜克 (2005)，Szmolyan 和 Wechselberger (2001; 2004)，Wechselberger (2005; 2012))。该技术从纯数学的角度来看吸引人 (见德罗什等进行审查。(2012))，但也已经在应用中使用。特别是，他们已经成功地在神经科学领域使用 (Erchova 和 McGonigle (2008 年)，鲁宾和 Wechselberger (2007; 2008)，Wechselberger 和 Weckesser (2009))，细胞内钙动力学 (Harvey 等 (2010; 2011)) 和化学系统 (的 Guckenheimer 和 Schep (2011))。正如我们在本章中表明，这些工具也内分泌垂体细胞的电活动的分析非常有用的。

素分泌细胞内 Ca^{2+} 的浓度。往往不是，以所述输入的反应是有节奏的输出由于在钙浓度 Ca^{2+} 振荡。在这里，我们感兴趣的是这些 Ca^{2+} 振荡的动态。实际上，有两种可能性，都可以在垂体细胞中找到。首先， Ca^{2+} 振荡可以是由细胞的电活动。在这种情况下，在电活动振荡带来的 Ca^{2+} 进入细胞通过质膜离子通道。这就是所谓的质膜振荡器，因为负责电活动和在 Ca^{2+} 让信道是在细胞膜上。对于细胞内 Ca^{2+} 振荡另一机制为 Ca^{2+} 的从细胞内储存的周期性发布，通过对这些存储的膜通道。主要的 Ca^{2+} 细胞器是内质网 (ER)，所以这种机制被称为 ER 振荡器。在这两种情况下，我们得到的节奏 Ca^{2+} 增加。虽然这两种机制可以相互作用，我们不会深入地观察它们之间的相互作用在这里，而是分别专注于每一个。本章描述的工作进行了解这两种类型的有节奏的 Ca^{2+} 增加从垂体前叶的内分泌细胞背后激素分泌的基础的动态。

像神经元和其它可兴奋细胞，垂体细胞可以产生短暂电脉冲（也称为动作电位或尖峰）跨越质膜和离子通道特异性针对某些类型的离子。不同的离子浓度产生穿过膜中的电势差（膜电位， V ）。在脉冲形式电活性是通过细胞膜离子通道的再生开口，根据它们的浓度梯度，其允许离子通过膜而引起的。通道的开口由 V ，占正和负反馈机制来控制。通常通道打开 V 增加（去极化），所以信道 PERME 能够对 Na^+ 或流入单元 Ca^{2+} 和因此产生内向电流进一步去极化膜，将提供正反馈 V 的迅速崛起在开始的尖峰。通道可渗透 K^+ 的，这是更浓缩的细胞内部，产生充当负反馈以减小 V 和终止尖峰向外电流。有许多类型的垂体细胞中表达离子通道的，并且通过这些通道介导的离子电流的组合确定由细胞显示自发电活动的模式（参见 Stojilkovi' C 等 (2010 年) 审查）。在生理环境，这种自发活动是受由下丘脑神经肽，通过从其他腺体激素如睾丸或卵巢，并通过其它垂体激素连续调节（弗里曼 (2006)，Stojilkovi' C 等人 (2010)）。

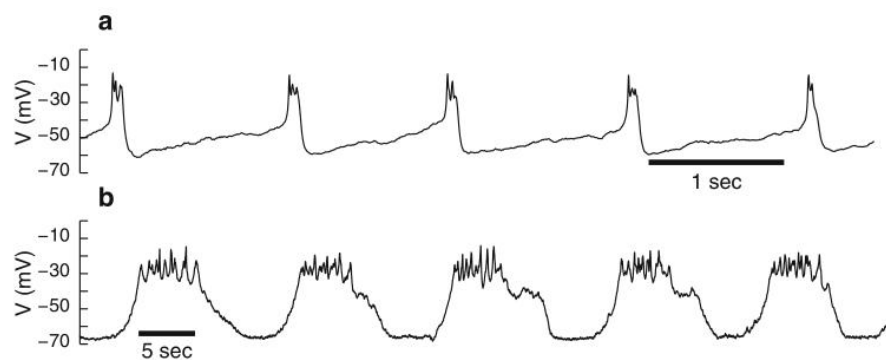


图 1 使用穿孔膜片方法与两性霉素电爆裂的 (A) 在从 GH4C1 乳生长激素的细胞系未刺激细胞破裂。(B) 在一个垂体促性腺激素爆破刺激用 GnRH 的。注意不同的时间尺度。

在垂体细胞的电活动中的一个典型的图案爆裂。这包括扣球，接着静止阶段，周期性反复发。b) 所示，Kuryshv 等人 (1996)，Tsaneva-Atanasova; 这种爆裂振荡已经在催乳素的自发活动，生长激素分泌体养型，和 ACTH 分泌肾上腺皮质激素（范古尔等人 (2001 年被观察等人 (2007)），以及 GH4C1 乳生长激素肿瘤细胞 (Tabak 的等人 (2011)）。爆裂图案具有短的周期和峰值趋向与那些掺加细胞 (图 1A) 相比，是非常小的。事实上，尖峰不看很像在所有的冲动，而是看起来更像小的振荡。这种类型的爆裂是通常被称为伪高原爆裂 (Stern 等人。(2008))。一个非常不同的形式爆裂是在促性腺激素常见已刺激的促性腺激素释放激素 (GnRH)，其主要的活化剂 (Li 等人 (1995; 1994)，谢和 Hille 的 (1992))，以及其他刺激因素 (Stojilkovi' C 等人 (2010))。这些突发具有比自发伪高原爆发 (图 1B) 更长的时间。由于用于此爆裂图案的生物物理基础是从内部存储的 Ca^{2+} 的周期性发布，我们把它称为商店产生爆裂。在 celland 的胞质溶胶爆裂 Ca^{2+} 这两种形式的唤起激素分泌的水平高于做补药尖峰图案 (范古尔等人 (2001 年))。这是内分泌有兴趣电气爆破在垂体细胞，这反过来又能够激励数学家开发和分析细胞的电活动的模型的主要原因。

爆破模式也发生在神经元 (Crunelli 等人 (1987)，德尔黑人等。(1998)，Lyons 等。(2010)，

Nunemaker 等。(2001)) 和胰腺癌细胞, 另一种类型的内分泌细胞的分泌胰岛素的激素 (Dean 和马修斯 (1970), Bertram 等人, (2010))。振荡模式, 其无处不在复杂性已经吸引了来自数学家, 谁使用各种技术来研究爆破模式背后的机制 (S) 的极大关注。爆破神经元的最早的车型在 20 世纪 70 年代开发的, 与爆破模式一直定期自从公布。在过去的十年几本书所描述的一些这些模型和所使用的技术来分析它们 (库姆斯和 Bressloff (2005 年), Izhikevich (2007 年), 基纳和 Sneyd (2008))。主要分析技术利用变量之间在时间尺度上的差异优势 thatchange 迅速慢慢 those that 变化。这种“快/慢分析”或“几何奇异摄动分析”由约翰·Rinzel 在 20 世纪 80 年代 (Rinzel (1987)) 开创并在随后几年 (库姆斯和 Bressloff (2005)) 已扩展。虽然造型和神经细胞和胰腺细胞破裂的分析有着悠久的历史, 现在发达, 在垂体细胞破裂模型的构建和分析是一个比较初级的阶段。在垂体细胞的突发模式是从那些在先前研究的细胞非常不同, 并且在神经元中使用的快/慢分析技术是有限的使用的用于研究伪高原在垂体细胞破裂 (Toporikova 等人 (2008), 特卡等人 (2011A))。取而代之的是, 一个新的快/慢分析技术已被开发用于依赖的概念, 如折叠的奇点, 鸭翼, 和混合模式振荡的理论 (特卡等人 (2011A 伪高原破裂), VO 等人 (2010))。在这一章的第一部分, 我们描述了这种技术, 它如何与用来分析其他细胞类型的原快/慢分析技术。

在许多乳酸细胞并且在受刺激促性腺激素看到观察到的自发破裂之间的一个基本区别在于, 在前者的细胞内 Ca^{2+} 周期性升高是在与电活动相位, 而在后一种它们是 180° 异相的。这是因为, 前者是由电活动, 这带来的 Ca^{2+} 为通过质膜离子通道细胞驱动, 而后者是由 ER 振荡器, 其周期性地释放的 Ca^{2+} 的洪水到胞质溶胶中被驱动。此 Ca^{2+} 结合对于 Ca^{2+} 活化 K^+ 的信道, 并激活它们, 从而产生降低 (超极化) 的膜电位的和终止的尖峰活性。因此, 每个的 Ca^{2+} 浓度高时它关断的电活动。在这一章中的第二部分中, 我们描述这种模型库操纵耐破和演示如何它可以在耦合电和 Ca^{2+} 振荡器来理解, 再次利用快/慢的分析。

2 乳酸/生长激素细胞模型

我们使用的模型在 Tabak 公司等开发的垂体细胞。(2007 年) 和最近在特卡等人使用。(2011B), 特卡 (2011A, 2012) Tomaiuolo 等。(2012 年)。该模型也可以被认为是垂体生长激素的模型, 因为他们表现出类似的行为和细节的模型中的水平不足以区分这两种。这包括常微分方程的膜电位或电压 (V) 的, 一个激活变量描述激活 K^+ 的信道的部分 (n), 以及细胞内游离钙浓度 Ca^{2+} (c) 中:

$$\begin{aligned} C_m \frac{dV}{dt} &= -[I_{Ca} + I_K + I_{SK} + I_{BK}] \\ \frac{dn}{dt} &= \frac{n_\infty - n}{\tau_n} \\ \frac{dc}{dt} &= -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \end{aligned}$$

参数 C_m 是膜电容, 和右手侧是离子电流的总和。 I_{Ca} 是由流过的 Ca^{2+} 通道 Ca^{2+} 和负责的动作电位的上行冲程中携带的内向电流。假设瞬间激活, 所以不需要启动变数。目前是

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

其中 g_{Ca} 为最大电导 (的参数) 和电流的瞬时激活是通过描述

$$m_\infty = (1 + \exp((v_m - V)/s_m))^{-1}$$

参数 v_m 和 s_m 最大值的位置和斜率分别波尔兹曼曲线。由于这是 V 的增函数, I_{Ca} 随着从朝向 v_m 它的低静息值 V 的增加激活。当前的驱动力是 $(V - V_{Ca})$, 其中 V_{Ca} 是 Ca^{2+} 能斯特电势。

I_K 是一个向外延迟整流 K^+ 的电流与激活是比用于 I_{Ca} 慢。该电流，对于秒杀的下行的主要原因，是 $I_K = g_K n(V - V_K)$, n 的稳态活化功能 $n_\infty = (1 + \exp((v_n - V)/s_n))^{-1}$ 。

一些 K^+ 的信道是由细胞内 Ca^{2+} ，而不是由电压。 Ca^{2+} 的一种类型的活化的 K^+ 的信道是信道 SK（小电导 K^+ （ Ca^{2+} ）的信道）。因为通道的激活是由于 Ca^{2+} 在细胞（即，增加 c ）中的积累，这发生得更慢比 V ，通过 SK 通道有助于电流小到尖峰动力学变化。相反，它有助于尖峰的模式。通过这个渠道目前在这里通过建模

$$I_{SK}(V, c) = g_{SK} s_\infty (V - V_K)$$

$$s_\infty = \frac{c^2}{c^2 + K_d^2}$$

该模型中的最后电流反映 K^+ 的流过其它的 Ca^{2+} 活化 K^+ 的信道称为 BK 通道（大电导 K^+ （ Ca^{2+} ）的信道）。这些通道位于邻近的 Ca^{2+} 频道和通过 V 和高浓度的 Ca^{2+} 纳米域这种形式在开放通道的口被选通。正如已经指出的先前（Sherman 等人（1990）），由信道 BK 看到的 Ca^{2+} 反映了 Ca^{2+} 信道，这是由膜电位测定的状态。因此，BK 电流的激活可以被建模为 V -依赖性过程：

$$I_{BK}(V, c) = g_{BK} b_\infty (V - V_K)$$

$$b_\infty = (1 + \exp((v_b - V)/s_b))^{-1}$$

因为该电流与电压的变化（由于快速形成的 Ca^{2+} 纳米域的）迅速激活，它限制了冲程并有助于动作电位的下行程。对于自由细胞内 Ca^{2+} 的微分方程描述的 Ca^{2+} 的流入通过 Ca^{2+} 通道（ I_{Ca} ），且通过 Ca^{2+} 泵 $k_c c$ 中的流出的细胞。参数 α 将电流转换成摩尔通量和参数 $k_c c$ 是泵速率。

最后，参数 f_c 是 Ca^{2+} 的单元格中的分数是免费的，即不结合于 Ca^{2+} 缓冲器。所有参数的默认值列于表 1 中。

表 1 为 lactotroph 模型默认参数值

$g_{Ca} = 2 \text{ nS}$	$g_K = 4 \text{ nS}$	$g_{SK} = 1.7 \text{ nS}$	$g_{BK} = 0.4 \text{ nS}$
$V_{Ca} = 50 \text{ mV}$	$V_K = -75 \text{ mV}$	$C_m = 10 \text{ pF}$	$\alpha = 1.5 \times 10^{-3} \text{ pA}^{-1} \mu\text{M}$
$\tau_n = 43 \text{ ms}$	$f_c = 0.01$	$k_c = 0.16 \text{ ms}^{-1}$	$K_d = 0.5 \mu\text{M}$
$v_n = -5 \text{ mV}$	$s_n = 10 \text{ mV}$	$v_m = -20 \text{ mV}$	$s_m = 12 \text{ mV}$
$v_b = -20 \text{ mV}$	$s_b = 5.6 \text{ mV}$		

3 标准快速/慢速分析

这三个模型变量改变不同的时间尺度。用于膜电位的时间常数是电容和输入电阻的乘积： $\tau_V = C_m / g_{total}$ ，其中 $g_{total} = g_{Ca} + g_K + g_{SK} + g_{BK}$ 是总膜电导。这在图 2 中所示的脉冲串期间，在脉冲串的期间突发的活动阶段无声阶段至约 3 纳秒从约 0.5 纳秒总范围变化与时间为 V 的变化，并且，使 $3.3 < \tau_V < 20 \text{ ms}$ 。变量 n 的时间常数 $\tau_n = 43 \text{ ms}$ 。对于 c 的时间常数。因此， $\tau_V < \tau_n < \tau_c$ 。 c 和 V 是速度最快的变量，而 c 是最慢的。

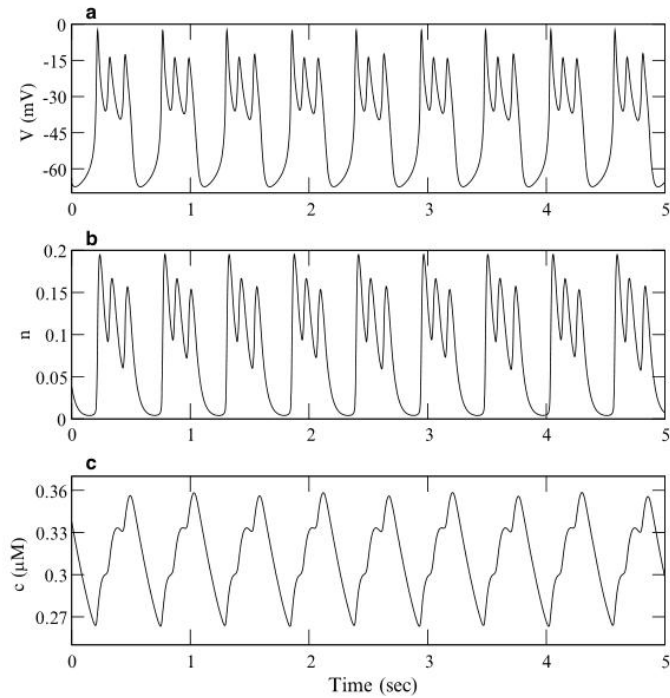


图 2 破裂由垂体乳酸模型产生。(A) 电压 V 呈现小尖峰从高原出现。(B) 变量 n 为足够快以可靠地追随 V 。(C) 上的慢得多的时间尺度变量 c 的变化，显示出锯齿时间过程

在图 2 所示的三个变量的时程确认时间尺度的差异。 V 中每个脉冲串期间发生的尖峰被可靠地反映在，但在 C 被衰减。事实上， c 是累积变量，类似于一个在恢复可变弛豫振荡期间观察。这一观察促使分析突发轨迹就像一个会分析弛豫振荡与快速变量 V 和缓慢复苏变量 c 的想法。即，轨迹中的 $C-V$ 平面被检查并利用了 C 和 V 零值线。

然而，由于该系统是 3 维的，快速的可变 (V) 与快速子系统 (V 和 n) 分叉图，其中，所述慢变量 c 被视为分岔参数之一替换零值线。这是标准的快/慢分析，这是在图 3A 所示的基本思想。快速子系统分岔图，通常被称为 Z -曲线，由稳定的底部分支的

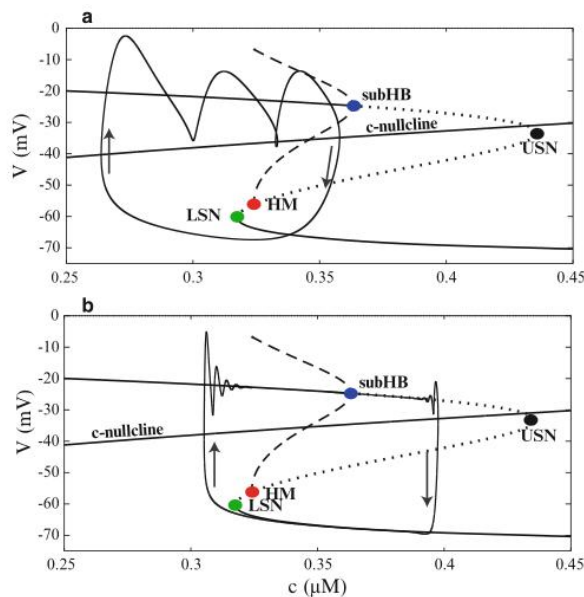


图 3 2-快/伪高原破裂 1-缓慢分析。所述 3 分支的 Z 曲线包括稳定 (固体) 和不稳定的 (虚

线)和均衡不稳定周期解(虚线)的一个分支。分支包括下鞍节点(LSN),上鞍节点(USN),亚临界的Hopf(subHB),(HM)分岔。(A)采用默认参数值,脉冲串的轨迹(粗黑线)仅部分地跟随在Z曲线。(B)当慢变量是通过减少 f_c 的0.01~0.001的全系统的轨迹由慢得多如下的Z曲线更接近地稳定状态(实线),不稳定的鞍点的中间分支(虚线),以及稳定的顶部分支和不稳定的稳定状态三个分支由下部和上部鞍结分岔(分别为LSN和USN)加入,并且顶部分支的稳定性在亚临界Hopf分岔(subHB)变化。霍普夫分岔产生了不稳定周期解决方案的一个分支,在同宿分岔(HM)终止。于是,我们看到的是,快速子系统具有C值,其中它是低级(超极化的)之间双稳态和上部的间隔(去极化)的稳定状态。该间隔从LSN到subHB延伸。与c相交零值线和USN之间的Z曲线。该交点是方程的完整系统的不稳定平衡。

在快/慢分析的下一步是叠加突发轨迹和分析使用相位平面方法的动态。由于C变量大于V慢得多,所述轨迹基本上如下的z曲线,因为这将遵循一个张弛振荡时的快速可变的nullcline。下面的C-nullcline流是到左边,并且nullcline以上是在正确的。因此,期间的无声相突发沿z曲线的底部向左分支的轨迹移动。当达到LSN有一个快速蹿升至Z-曲线的顶部分支。该轨迹遵循达到此向右直到subHB,此时它跳下来的Z曲线的底部分支,重新开始循环。

如从图3A清楚,轨迹不遵循Z-曲线非常接近。对此的一个解释是,在顶部分支的平衡是弱吸引病灶,而“慢变量”c变化太快的轨迹永远亲近灶的分支。因此,在有源相产生弱阻尼振荡,并且这些振荡阻尼是突发的尖峰。这种解释在图3B,其中慢变量是由慢10倍的通过减少 f_c 的0.01~0.001支撑。现在的轨迹沿z曲线的两个分支更紧密地移动。在活性相有很快地。一旦轨迹穿过subHB一些初始振荡有一个缓慢的通道效应(贝尔等人。(1989),贝尔和Gaekel(2008))和轨迹前几个生长振荡跳转到下叉。

这种分析,我们称之为2-快/1慢分析,提供了有关爆破了一些有用的信息。例如,使用这种方法来理解在突发期间为活性相终止机制,通过构建快速子系统鞍点的2维稳定流形(Nowacki等。(2010))。这种方法也被用来理解发生在响应于向上的电压扰动的复杂突发重置(Stern等人。

(2008))。我们已经示出了用于这个伪高原破裂的z曲线如何涉及为高原爆破在神经元中经常观察到(特卡等人(2011A))。这在图4中示出,使用斋-凯泽模型在胰腺细胞(斋和凯泽(1983))爆裂。(该模型的方程给出在附录中。)为高原爆发的标准Z-曲线示于面板A。它的特点是 是由突发的尖峰稳定周期解的一个分支。在该图中它们从超临界Hopf分岔(supHB)发出。有了这个稳定的周期分支,尖峰往往比那些伪高原破灭过程中产生更大的,他们不挫伤作为活性相进展。如果激活曲线为超极化 K^+ 的电流是由为VN增加向右移动,细胞变得更激动。其结果是,Hopf分支向右移动,并成为亚临界(图4B)。最重要的是,一个稳定的扣球解决方案和稳定之间双稳态的区域超极化的稳定状态在很大程度上取代了双稳快子系统的两个稳定稳态之间:一个超极化和去极化一个。当激活曲线被进一步向右移动(图4C),所述稳定的周期分支已经完全由一个稳定静止的分支替换和Z曲线是对于伪高原爆裂。其他动作,使电池更激动,如移动的去极化钙电流向左激活曲线,增加电导 g_{Ca} 这电流或降低用于超极化 I_K 电流电导 g_K ,具有在Z曲线上的相同的效果(特卡等人(2011B))。除了改变快速子系统分岔图,慢可变的速度也必须被修改以高原和伪高原爆裂之间转换(它必须是更快伪高原破裂,这是通过增加 f_c 的值来实现)。在单独的研究中,Osinga和同事证明,这两个平台与伪高原破灭的快速子系统分岔结构可以通过展开一个余维-4-分叉来获得(Osinga等人(2012))。这就解释了为什么伪高原分岔结构,这是基于一个余维-3分叉的展开破裂的早期分类是没有看到(Bertram等人(1995))。

虽然2快速/1-慢分析提供关于伪高原破灭有用的信息,它有一些重大缺陷。最明显的是,突发轨迹不遵循Z-曲线非常接近,除非慢变量放缓至高峰时的活跃期(图3)不再发生点。此外,对于尖峰起源的解释是不绝倒,因为它是基于上支路的稳定状态的局部分析,而爆破轨迹是不是这附近的稳定状态。它也没有提供有多少尖峰突发期间期望的信息。最后,如 k_c 的参数降低零值线而不影响的Z曲线。在这两个图B和d的零值线相交的Z曲线形成不稳定的全系统平衡(标

记为“A”)，以及作为不稳定周期分支，形成不稳定的全系统周期解。然而，在一种情况下，系统的突发(图A)，而在另一方面，它尖峰连续(图C)。这是一个明确的迹象表明，关于预测伪高原，这种类型的分析爆裂可能是不可靠的制造。

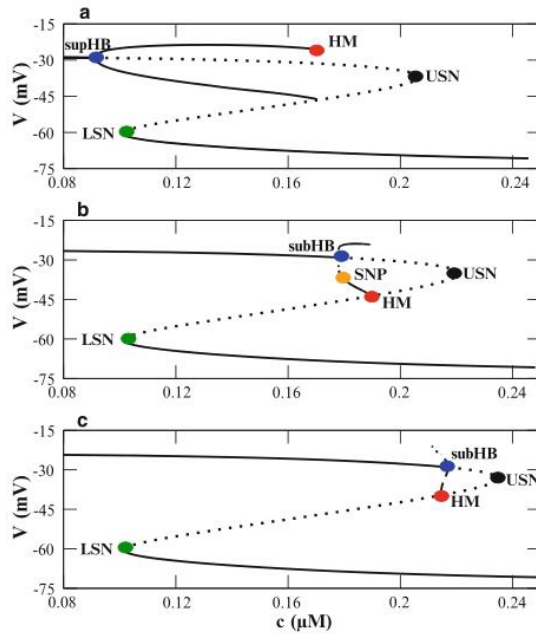


图4 斋-凯泽模型被用来说明高原和伪高原破裂之间的过渡。在附录中给出的(A)为高原破裂的z曲线，使用默认参数值，其特征在于，从超临界Hopf分岔(supHB)所产生的稳定的周期添加溶液的一个分支。(B)从16毫伏增加的值设定为?14毫伏移动Hopf分支向右并将其转换为一个subHB，与周期(SNP)分叉关联鞍结点。(C)增加为VN进一步?12毫伏创建的z曲线表征伪高原爆裂。从特卡等。(2011B)

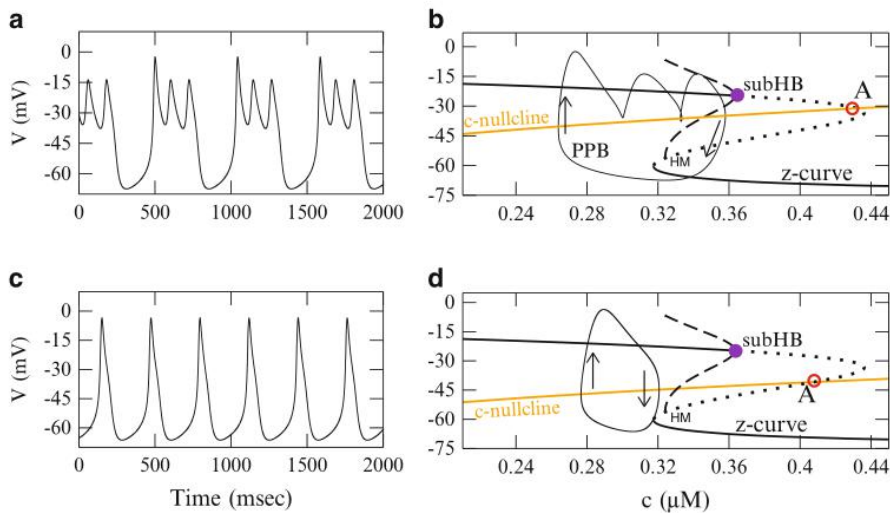


图5 2快速/1-慢分析不能解释从伪高原破裂时的c零值线降低在lactotroph模型尖峰的过渡。(A)爆破使用默认参数值产生的。(B)的爆裂模式的标准快/慢分析。(C)的破裂被转换为连续的尖峰时 k_c 的值为0.16毫秒 λ_1 至0.1毫秒降低1。(d)这不是显而易见的快/慢分析为什么转变发生等。(2012)

4 1-快速/2-慢速分析

在上面的分析中，与中间的时间尺度 (n) 与快速子系统相关联的变量，和爆裂动力学分析由全系统的轨迹相比较的是人们所期望的，如果单慢变量 (c) 的速度很慢。也就是说，通过将奇异极限 $f_c \rightarrow 0$ 和建设有 c 作为分岔参数一个快子系统分岔图。或者，可以用慢子网相关联，然后通过爆破对比的是人们所期望的研究动态，如果单快速变量非常快。也就是说，通过将奇异极限 $C_m \rightarrow 0$ 我们借此 1-快/2-慢分析这里的方法，其中该变量 V 形成快速子系统和 n 和 c 形成缓慢子系统。这是通过使用在特卡等无量纲方程正规化 (2010 年)，其中更多的细节和推导也可以找到。最近的混合模式振动的审查 (德罗什等人 (2012)) 给出了下面的关键动力结构描述更多的细节。

参考文献

- Baer SM, Gaekel EM (2008) Slow acceleration and deacceleration through a Hopf bifurcation: Power ramps, target nucleation, and elliptic bursting. *Phys Rev* 78:036205
- Baer SM, Erneux T, Rinzel J (1989) The slow passage through a Hopf bifurcation: Delay, memory effects, and resonance. *SIAM J Appl Math* 49:55 - 71
- Benoit E (1983) Syst 'emes lents-rapids dans r3 et leur canards. *Asterique* 109 - 110:159 - 191
- Bertram R, Butte MJ, Kiemel T, Sherman A (1995) Topological and phenomenological classification of bursting oscillations. *Bull Math Biol* 57:413 - 439
- Bertram R, Sherman A, Satin LS (2010) Electrical bursting, calcium oscillations, and synchronization of pancreatic islets. In: Islam MS (ed) *The Islets of Langerhans*, Springer, pp 261 - 279
- Brons M, Krupa M, Wechselberger M (2006) Mixed mode oscillations due to the generalized canard phenomenon. *Fields Inst Commun* 49:39 - 63
- Chay TR, Keizer J (1983) Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic -cell. *Biophys J* 42:181 - 190
- Clayton TF, Murray AF, Leng G (2010) Modelling the in vivo spike activity of phasically-firing vasopressin cells. *J Neuroendocrinology* 22:1290 - 1300
- Coombes S, Bressloff PC (2005) *Bursting: The Genesis of Rhythm in the Nervous System*. World Scientific
- Crunelli V, Kelly JS, Leresche N, Pirchio M (1987) The ventral and dorsal lateral geniculate nucleus of the rat: Intracellular recordings in vitro. *J Physiol* 384:587 - 601
- Dean PM, Mathews EK (1970) Glucose-induced electrical activity in pancreatic islet cells. *J Physiol* 210:255 - 264
- Del Negro CA, Hsiao CF, Chandler SH, Garfinkel A (1998) Evidence for a novel bursting mechanism in rodent trigeminal neurons. *Biophys J* 75:174 - 182
- Desroches M, Krauskopf B, Osinga HM (2008a) The geometry of slow manifolds near a folded node. *SIAM J Appl Dyn Syst* 7:1131 - 1162
- Desroches M, Krauskopf B, Osinga HM (2008b) Mixed-mode oscillations and slow manifolds in the self-coupled FitzHugh-Nagumo system. *Chaos* 18:015107
- Desroches M, Guckenheimer J, Krauskopf B, Kuehn C, Osinga HM, Wechselberger M (2012) Mixed-mode oscillations with multiple time scales. *SIAM Rev* 54:211 - 288
- Doedel EJ (1981) AUTO: A program for the automatic bifurcation analysis of autonomous systems. *Congr Numer* 30:265 - 284

Doedel EJ, Champneys DJ, Fairgrieve TF, Kuznetov YA, Oldeman KE, Paffenroth RC, Sandstede B, Wang XJ, Zhang C (2007) AUTO-07P: Continuation and bifurcation software for ordinary differential equations Available at <http://cmvl.cs.concordia.ca>

Duan W, Lee K, Herbison AE, Sneyd J (2011) A mathematical model of adult GnRH neurons in mouse brain and its bifurcation analysis. *J theor Biol* 276:22 - 34

Erchova I, McGonigle DJ (2008) Rhythms in the brain: An examination of mixed mode oscillation approaches to the analysis of neurophysiological data. *Chaos* 18:015115

Fenichel N (1979) Geometric singular perturbation theory. *J Differ Equ* 31:53 - 98

FitzHugh R (1961) Impulses and physiological states in theoretic models of nerve membrane. *Biophys J* 1:445 - 466

Fletcher PA, Li YX (2009) An integrated model of electrical spiking, bursting, and calcium oscillations in GnRH neurons. *Biophys J* 96:4514 - 4524

Freeman ME (2006) Neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: Neill JD (ed) Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, 3rd edn, Elsevier, pp 2327 - 2388

Guckenheimer J (2008) Singular Hopf bifurcation in systems with two slow variables. *SIAM J Appl Dyn Syst* 7:1355 - 1377

Guckenheimer J, Haiduc R (2005) Canards at folded nodes. *Mosc Math J* 5:91 - 103

Guckenheimer J, Scheper C (2011) A geometric model for mixed-mode oscillations in a chemical system. *SIAM J Appl Dyn Syst* 10:92 - 128

Harvey E, Kirk V, Osinga H, Sneyd J, Wechselberger M (2010) Understanding anomalous delays in a model of intracellular calcium dynamics. *Chaos* 20:045104

Harvey E, Kirk V, Sneyd J, Wechselberger M (2011) Multiple time scales, mixed-mode oscillations and canards in models of intracellular calcium dynamics. *J Nonlinear Sci* 21:639 - 683

Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conductance and excitation in nerve. *J Physiol* 117:500 - 544

Izhikevich EM (2007) *Dynamical Systems in Neuroscience*. MIT Press

Keener K, Sneyd J (2008) *Mathematical Physiology*, 2nd edn. Springer

Krupa M, Wechselberger M (2010) Local analysis near a folded saddle-node singularity. *J Differ Equ* 248:2841 - 2888

Kukuljan M, Rojas E, Catt KJ, Stojilković SS (1994) Membrane potential regulates inositol 1,4,5-trisphosphate-controlled cytoplasmic Ca²⁺ oscillations in pituitary gonadotrophs. *J Biol Chem* 269:4860 - 4865

Kuryshv YA, Childs GV, Ritchie AK (1996) Corticotropin-releasing hormone stimulates Ca²⁺ entry through L- and P-type Ca²⁺ channels in rat corticotropes. *Endocrinology* 137:2269 - 2277

LeBeau AP, van Goor F, Stojilković SS, Sherman A (2000) Modeling of membrane excitability in gonadotropin-releasing hormone-secreting hypothalamic neurons regulated by Ca²⁺ mobilizing and adenylyl cyclase-coupled receptors. *J Neurosci* 20:9290 - 9297

Lee K, Duan W, Sneyd J, Herbison AE (2010) Two slow calcium-activated afterhyperpolarization currents control burst firing dynamics in gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci* 30:6214 - 6224

Li YX, Rinzel J (1994) Equations for InsP₃ receptor-mediated oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. *J theor Biol* 166:461 - 473

Li YX, Rinzel J, Keizer J, Stojilković SS (1994) Calcium oscillations in pituitary gonadotrophs: Comparison of experiment and theory. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:58 - 62

- Li YX, Keizer J, Stojilković SS, Rinzel J (1995) excitability of the ER membrane: An explanation for IP₃-induced Ca²⁺ oscillations. *Am J Physiol* 269:C1079 - C1092
- Lyons DJ, Horjales-Araujo E, Broberger C (2010) Synchronized network oscillations in rat tuberoinfundibular dopamine neurons: Switch to tonic discharge by thyrotropin-releasing hormone. *Neuron* 65:217 - 229
- Milescu LS, Yamanishi T, Ptak K, Mogri MZ, Smith JC (2008) Real-time kinetic modeling of voltage-gated ion channels using dynamic clamp. *Biophys J* 95:66 - 87
- Milik A, Szmolyan P (2001) Multiple time scales and canards in a chemical oscillator. In: Jones C, Khibnik A (eds) *Multiple-Time-Scale Dynamical Systems*, Springer-Verlag, IMA Vol. Math. Appl., vol 122, pp 117 - 140
- Morris C, Lecar H (1981) Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys J* 35: 193 - 213
- Nowacki J, Mazlan S, Osinga HM, Tsaneva-Atanasova K (2010) The role of large-conductance calcium-activated K⁺ (BK) channels in shaping bursting oscillations of a somatotroph cell model. *Physica D* 239:485 - 493
- Nunemaker CS, DeFazio RA, Moenter SM (2001) Estradiol-sensitive afferents modulate long-term episodic firing patterns of GnRH neurons. *Endocrinology* 143:2284 - 2292
- Osinga HM, Sherman A, Tsaneva-Atanasova K (2012) Cross-currents between biology and mathematics: The codimension of pseudo-plateau bursting. *Discret Contin Dyn S* 32:2853 - 2877
- Rinzel J (1987) A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems. In: Teramoto E, Yamaguti M (eds) *Lecture Notes in Biomathematics*, vol 71, Springer, pp 267 - 281
- Rinzel J, Lee YS (1985) On different mechanisms for membrane potential bursting. In: Othmer HG (ed) *Nonlinear Oscillations in Biology*, vol 66, Springer-Verlag, pp 19 - 33
- Rinzel J, Keizer J, Li YX (1996) Modeling plasma membrane and endoplasmic reticulum excitability in pituitary cells. *Trends Endocrinol Metab* 7:388 - 393
- Rossoni E, Feng J, Tirozzi B, Brown D, Leng G, Moos F (2008) Emergent synchronous bursting of oxytocin neuronal network. *PLoS Comp Biol* 4(7):1000123
- Rubin J, Wechselberger M (2007) Giant squid-hidden canard: The 3D geometry of the Hodgkin-Huxley model. *Biol Cybern* 97:5 - 32
- Rubin J, Wechselberger M (2008) The selection of mixed-mode oscillations in a Hodgkin-Huxley model with multiple timescales. *Chaos* 18:015105
- Shangold GA, Murphy SN, Miller RJ (1988) Gonadotropin-releasing hormone-induced Ca²⁺ transients in single identified gonadotropes require both intracellular Ca²⁺ mobilization and Ca²⁺ influx. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6566 - 6570
- Sharp AA, O'Neil MB, Abbott LF, Marder E (1993) Dynamic clamp - computer-generated conductances in real neurons. *J Neurophysiol* 69:992 - 995
- Sherman A, Keizer J, Rinzel J (1990) Domain model for Ca²⁺ -inactivation of Ca²⁺ channels at low channel density. *Biophys J* 58:985 - 995
- Sherman A, Li YX, Keizer JE (2002) Whole-cell models. In: Fall CP, Marland ES, Wagner JM, Tyson JJ (eds) *Computational Cell Biology*, 1st edn, Springer, pp 101 - 139
- Sneyd J, Tsaneva-Atanasova K, Bruce JIE, Straub SV, Giovannucci DR, Yule DI (2003) A model of calcium waves in pancreatic and parotid acinar cells. *Biophys J* 85:1392 - 1405
- Sneyd J, Tsaneva-Atanasova K, Reznikov V, Sanderson MJ, Yule DI (2006) A method for

determining the dependence of calcium oscillations on inositol trisphosphate oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1675 - 1680

Stern JV, Osinga HM, LeBeau A, Sherman A (2008) Resetting behavior in a model of bursting in secretory pituitary cells: Distinguishing plateaus from pseudo-plateaus. *Bull Math Biol* 70:68 - 88

Stojilković SS, Tomić M (1996) GnRH-induced calcium and current oscillations in gonadotrophs. *Trends Endocrinol Metab* 7:379 - 384

Stojilković SS, Kukuljan M, Iida T, Rojas E, Catt KJ (1992) Integration of cytoplasmic calcium and membrane potential oscillations maintains calcium signaling in pituitary gonadotrophs. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4081 - 4085

Stojilković SS, Kukuljan M, Tomić M, Rojas E, Catt KJ (1993) Mechanism of agonist-induced $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in pituitary gonadotrophs. *J Biol Chem* 268:7713 - 7720

Stojilković SS, Tabak J, Bertram R (2010) Ion channels and signaling in the pituitary gland. *Endocr Rev* 31:845 - 915

Szmolyan P, Wechselberger M (2001) Canards in R^3 . *J Diff Eq* 177:419 - 453

Szmolyan P, Wechselberger M (2004) Relaxation oscillations in R^3 . *J Diff Eq* 200:69 - 144

Tabak J, Toporikova N, Freeman ME, Bertram R (2007) Low dose of dopamine may stimulate prolactin secretion by increasing fast potassium currents. *J Comput Neurosci* 22:211 - 222

Tabak J, Tomaiuolo M, Gonzalez-Iglesias AE, Milesco LS, Bertram R (2011) Fast-activating voltage- and calcium-dependent potassium (BK) conductance promotes bursting in pituitary cells: A dynamic clamp study. *J Neurosci* 31:16,855 - 16,863

Teka W, Tabak J, Vo T, Wechselberger M, Bertram R (2011a) The dynamics underlying pseudo-plateau bursting in a pituitary cell model. *J Math Neurosci* 1:12, DOI 10.1186/2190-8567-1-12

Teka W, Tsaneva-Atanasova K, Bertram R, Tabak J (2011b) From plateau to pseudo-plateau bursting: Making the transition. *Bull Math Biol* 73:1292 - 1311

Teka W, Tabak J, Bertram R (2012) The relationship between two fast-slow analysis techniques for bursting oscillations. *Chaos* 22, DOI 10.1063/1.4766943

Tomaiuolo M, Bertram R, Leng G, Tabak J (2012) Models of electrical activity: calibration and prediction testing on the same cell. *Biophys J* 103:2021 - 2032

Toporikova N, Tabak J, Freeman ME, Bertram R (2008) A-type K⁺ current can act as a trigger for bursting in the absence of a slow variable. *Neural Comput* 20:436 - 451

Tsaneva-Atanasova K, Sherman A, Van Goor F, Stojilković SS (2007) Mechanism of spontaneous and receptor-controlled electrical activity in pituitary somatotrophs: Experiments and theory. *J Neurophysiol* 98:131 - 144

Tse A, Hille B (1992) GnRH-induced Ca²⁺ oscillations and rhythmic hyperpolarizations of pituitary gonadotropes. *Science* 255:462 - 464

Tse FW, Tse A, Hille B (1994) Cyclic Ca²⁺ changes in intracellular stores of gonadotropes during gonadotropin-releasing hormone-stimulated Ca²⁺ oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9750 - 9754

Tse FW, Tse A, Hille B, Horstmann H, Almers W (1997) Local Ca²⁺ release from internal stores controls exocytosis in pituitary gonadotrophs. *Neuron* 18:121 - 132

Van Goor F, Li YX, Stojilković SS (2001a) Paradoxical role of large-conductance calcium-activated K⁺ (BK) channels in controlling action potential-driven Ca²⁺ entry in anterior pituitary cells. *J Neurosci* 21:5902 - 5915

Van Goor F, Zivadinovic D, Martinez-Fuentes AJ, Stojilković SS (2001b) Dependence of pituitary hormone secretion on the pattern of spontaneous voltage-gated calcium influx. Cell-type specific action potential secretion coupling. *J Biol Chem* 276:33,840 - 33,846

Vo T, Bertram R, Tabak J, Wechselberger M (2010) Mixed mode oscillations as a mechanism for pseudo-plateau bursting. *J Comput Neurosci* 28:443 - 458

Vo T, Bertram R, Wechselberger M (2012) Bifurcations of canard-induced mixed mode oscillations in a pituitary lactotroph model. *Discret Contin Dyn S* 32:2879 - 2912

Wechselberger M (2005) Existence and bifurcation of canards in R^3 in the case of a folded node. *SIAM J Dyn Syst* 4:101 - 139

Wechselberger M (2012) A propos de canards (a propos canards). *Trans Am Math Sci* 364: 3289 - 3309

Wechselberger M, Weckesser W (2009) Bifurcations of mixed-mode oscillations in a stellate cell model. *Physica D* 238:1598 - 1614