

垂体细胞突发振荡的几何奇异摄动分析

理查德·贝特拉姆¹；乔尔·塔巴克²；元迪姆·德格³；西奥多·沃⁴；马丁·韦克塞尔伯格⁵

摘要：

动力学系统理论为分析生物学模型提供了许多强大的工具，其提供的信息远远超过仅从数值模拟中可以获得的信息。在本章中，我们演示了如何使用几何奇异摄动分析来了解内分泌垂体细胞突发的动力学。这种分析技术通常称为快/慢速分析，它利用了常微分方程系统的不同时间尺度，将其正式分为快速子系统和慢速子系统。标准的快/慢速分析（具有单个慢速变量）用于了解垂体促性腺激素的突发。由垂体催乳素细胞、体细胞和皮质滋养细胞产生的突发更奇特，需要用两个缓慢变量进行快/慢分析。它利用了诸如奇异翼，折叠奇异性和混合模式振荡之类的概念。虽然此方法在这只应用于垂体细胞，但它已经用于研究其他系统（包括神经元，细胞内钙动力学和化学系统）中的混合模式振荡。垂体细胞中产生的突发模式从根本上不同于神经元的突发振荡，而对动力学的理解需要的是与之前在神经元突发研究中使用的工具截然不同的工具。因此，本章既可以作为案例研究，也可以将几何奇异摄动理论中最新开发的工具应用于生物学应用，还可以作为如何使用该工具的教程。

作者信息：1：美国佛罗里达州塔拉哈西佛罗里达州立大学数学系，email: bertram@math.fsu.edu;

2：美国佛罗里达州塔拉哈西佛罗里达州立大学数学与生物科学系，
email: joel@neuro.fsu.edu;

3：美国印第安纳波利斯普渡大学大学数学系，email: wondimuwub@gmail.com;

4：马萨诸塞州波士顿市波士顿大学数学与统计系，email: theo@bu.edu;

5：澳大利亚新南威尔士州悉尼市悉尼大学数学系，email: wm@maths.usyd.edu.au。

©施普林格瑞士国际出版，2015年

R. Bertram 等人，复杂细胞活性的数学分析，应用动力系统的前沿：评论和教程 1

DOI 10.1007/978-3-319-18114-1_1

1、前言

长期以来，动力系统理论的技术一直被用来理解可兴奋系统的模型，例如神经元，心脏和其他肌肉细胞以及许多内分泌细胞。霍奇金和赫胥黎在 1952 年发表了动作电位产生的开创性模型，该模型提供了对电兴奋性的 *生物物理基础* 的理解 (Hodgkin, Huxley (1952))。理查德·菲茨·休 (FitzHugh, 1961)) 的工作提供了对兴奋性潜在 *动力机制* 的数学理解。他开发了一个具有兴奋性的平面模型，并且可以通过相平面分析来理解。随后的平面模型由莫里斯和莱卡于 1981 年发布，通过将离子电流纳入模型，将生物物理方面引入了平面框架，从而使 Morris-Lecar 模型成为非常有用的四维生物物理 Hodgkin-Huxley 模型和二维数学 FitzHugh 模型的混合 (Morris, Lecar (1981))。这些平面模型具有非常有用的目的：它们允许人们使用功能强大的数学工具来理解生物现象背后的动力学。

在本章中，我们使用类似的方法来了解在垂体的内分泌细胞中经常看到的一种电子模式的潜在动力学。这种模式比菲茨·休研究的活性模式更为复杂。为了理解它，我们采用了菲茨·休开创性工作中所不存在的动力系统技术。实际上，我们使用的以折叠奇点为核心的几何奇异摄动分析的数学工具还在发展中 (Brons 等人 (2006), Desroches 等人 (2008a), Fenichel (1979), Guckenheimer, Haiduc (2005), Szmolyan, Wechselberger (2001; 2004), Wechselberger (2005; 2012))。从纯粹的数学观点来看，这些技术很有吸引力 (参阅 Desroches 等人 (2012) 的综述)，也已在应用中使用。特别是，它们已成功应用于神经科学领域 (Erchova, McGonigle (2008), Rubin, Wechselberger (2007; 2008), Wechselberger, Weckesser (2009))，细胞内钙动力学 (Harvey 等人 (2010; 2011)) 和化学系统 (Guckenheimer, Scheper (2011))。如本章所述，这些工具在分析内分泌垂体细胞的电活性中也非常有用。但是，我们强调指出，分析技术可以并已经在许多其他环境中使用，因此本章可以视为生物学应用的案例研究，以及关于如何对具有多个时标的系统执行几何奇异摄动分析的教程。

垂体的前部区域包含五种类型的内分泌细胞，它们可将多种激素 (例如催乳激素，生长激素和促黄体生成激素) 分泌到血液中。这些垂体激素被血管输送到身体的其他区域，在那里它们作用于其他内分泌腺，这些内分泌腺反过来将

它们的激素分泌到血液和其他组织，包括大脑。因此，脑下垂体起着主腺的作用。然而，垂体并非独立起作用，而是由位于附近的下丘脑神经元释放的神经激素控制。

许多内分泌细胞，包括垂体前叶细胞，通过 *刺激-分泌耦合* 机制释放激素。当细胞收到刺激信息时，触发激素分泌的细胞内 Ca^{2+} 浓度就会增加。通常，由于 Ca^{2+} 浓度的振荡，对输入的响应往往是有节奏的输出。在这里，我们关注于这些 Ca^{2+} 振荡的动力学。实际上有两种可能性都可以在垂体细胞中发现。首先， Ca^{2+} 振荡可能归因于细胞的电活性。在这种情况下，电活性的振荡会将 Ca^{2+} 通过质膜中的离子通道带入细胞。之所以称为质膜振荡器，就是因为负责电活性和进入 Ca^{2+} 的通道位于细胞膜上。细胞内 Ca^{2+} 振荡的另一种机制是细胞内储存物通过细胞膜上的通道周期性释放 Ca^{2+} 。储存 Ca^{2+} 的主要细胞器是内质网 (ER)，因此这种机制称为 ER 振荡器。在这两种情况下，我们都得到有节奏的 Ca^{2+} 增加。尽管这两种机制可以相互作用，但在这里我们将不深入研究它们的相互作用，而是将其分别关注。本章介绍了为理解这两种节律性 Ca^{2+} 增加背后的动力学而开展的工作，这些动力学是垂体前叶内分泌细胞分泌激素的基础。

像神经元和其他兴奋性细胞一样，垂体细胞可以产生短暂的电脉冲 (也称为动作电位或峰值)。细胞膜上的不同离子浓度和特定于某些类型离子的离子通道的离子浓度会在整个膜上产生电位差 (膜电势 V)。脉冲形式的电活性是由膜离子通道的再生开放引起的，该通道允许离子根据其浓度梯度穿过膜。通道的打开由 V 控制，主要负责正反馈机制和负反馈机制。通常，当 V 增加 (去极化) 时，通道会打开，因此可渗透 Na^+ 或 Ca^{2+} 的通道会流入细胞，从而产生使膜进一步去极化的内向电流。这些将提供正反馈，使得在尖峰开始时 V 快速上升。 K^+ 的可渗透通道更加集中在细胞内部，产生向外的电流，该电流用作负反馈以降低 V 并终止尖峰。垂体细胞中表达的离子通道类型很多，这些通道介导的离子电流的组合决定了细胞表现出的自发活性的模式 (有关综述，请参见 Stojilković 等人 (2010))。在生理环境中，下丘脑神经肽，其他腺体 (如睾丸或卵巢) 的激素以及其他垂体激素会不断调节这种自发活性 (Freeman

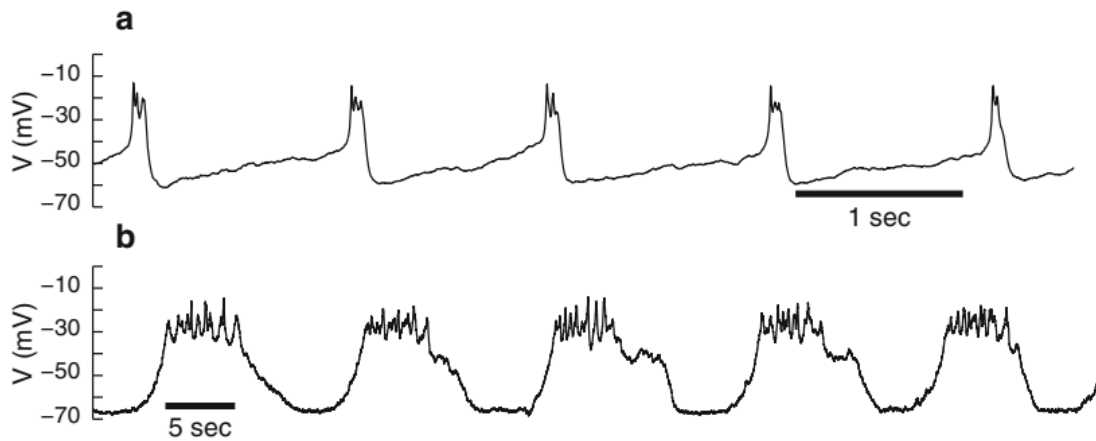


图 1 使用两性霉素 B 的穿孔贴片的方法记录突发。(A)从 GH4C1 乳酸-促生长激素细胞系在未刺激的细胞中的突发。(B)在 GnRH (1 nM)刺激的垂体促性腺激素细胞中的突发。注意不同的时间尺度。

(2006), Stojilković 等人 (2010))。

垂体细胞中一种典型的电活性模式就是突发。这包括尖峰过后是静止期，周期性重复。在催乳素分泌的催乳素细胞生物，生长激素分泌的促性腺激素细胞生物和 ACTH 分泌的皮质营养生物的自发活性中已经观察到这种突发的振荡 (Van Goor 等人 (2001a; b), Kuryshev 等人 (1996), Tsaneva-Atanasova 等人 (2007)以及 GH4C1 乳化营养缺陷型肿瘤细胞 (Tabak 等人 (2011))。与神经元激发峰细胞相比突发模式的周期很短，尖峰往往很小 (图 1A)。实际上，尖峰看起来根本不像脉冲，更像是小幅的振荡。这种类型的突发通常被称为伪稳定水平突发 (Stern 等 (2008))。一种非常不同的突发形式在促性腺激素中很常见，由促性腺激素释放激素 (GnRH) (其主要激活剂) (Li 等人 (1995; 1994), Tse 和 Hille (1992))以及其他刺激素组成 (Stojilković 等人 (2010))。这些突发比自发的伪稳定水平突发具有更长的周期 (图 1B)。由于这种突发模式的生物物理基础是内部储存的周期性释放 Ca^{2+} ，因此我们将其称为储存产生的突发。两种形式的突发都会增加细胞胞质中 Ca^{2+} 的浓度，并且引起的激素分泌水平要高于神经元激发峰模式 (Van Goor 等人 (2001b))。这是内分泌学家关注于垂体细胞突发的主要原因，反之也促使数学家研发和分析细胞中电活性的模型。

突发模式也发生在神经元中 (Crunelli 等 (1987), Del Negro 等 (1998), Lyons 等 (2010), Nunemaker 等 (2001))和胰腺细胞 (另一种内分泌类型)分泌激

素胰岛素的细胞 (Dean, Mathews (1970), Bertram 等人 (2010))。振荡模式的普遍存在及其复杂性引起了数学家的极大关注, 他们使用各种技术来研究突发模式的机理。突发神经元的最早模型是在 1970 年代研发的, 此后一直定期发布突发模型。在过去的十年中, 几本书描述了其中的一些模型以及用于分析这些模型的技术 (Coombes, Bressloff (2005), Izhikevich (2007), Keener, Sneyd (2008))。主要分析技术利用了快速变化的变量和缓慢变化的变量之间的时间尺度上的差异。这种快/慢速分析或几何奇异摄动分析是约翰·林泽尔在 1980 年代 (Rinzel (1987)) 开创的, 并在随后的几年中得到了扩展 (Coombes, Bressloff (2005))。虽然神经元和胰腺细胞突发的建模和分析已有很长的历史, 并且现在已经得到了很好的发展, 但垂体细胞突发模型的构建和分析仍处于相对较早的阶段。垂体细胞的突发模式与先前研究的细胞有很大不同, 并且用于神经元的快/慢速分析技术在研究垂体细胞的伪稳定水平突发中用途有限 (Toporikova 等人 (2008), Teka 等人 (2011a))。取而代之的是, 针对伪稳定水平突发开发了一种新的快/慢速分析技术, 该技术依赖于诸如折叠奇点, 奇异翼和混合模式振荡理论之类的概念 (Teka 等人 (2011a), Vo 等人 (2010))。在本章的第一部分中, 我们描述了该技术及其与用于分析其他细胞类型的原始快/慢速分析技术之间的关系。

在许多催乳素细胞和促性腺激素细胞素中观察到的自发突发与在受刺激的促性腺激素中观察到的自发突发之间的根本区别是, 在前者中细胞内 Ca^{2+} 的周期性增加与电活性同相, 而在后者中, 它们的相差为 180° 。这是因为前者是由电活性驱动的, 通过质膜离子通道将 Ca^{2+} 带入细胞, 而后者是由 ER 振荡器驱动的, 会周期性地大量 Ca^{2+} 释放到细胞质中。 Ca^{2+} 与 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道结合并激活它们, 导致膜电位降低 (超极化) 并终止尖峰活性。因此, 每当 Ca^{2+} 浓度高时, 它就会关闭电活性。在本章的第二部分中, 我们描述了此存储操作的突发模型, 并演示了如何通过耦合的电振荡器和 Ca^{2+} 振荡器来理解它, 并再次使用了快/慢速分析。

2、促乳素细胞/促生长激素细胞模型

我们使用 Tabak 等人 (2007 年) 开发的垂体催乳素细胞模型, 最近用于 Teka 等 (2011b), Teka 等 (2011a, 2012) 和 Tomaiuolo 等 (2012)。该模型也可以被

认为是垂体促生长激素细胞的模型，因为催乳素细胞和促生长激素细胞表现出相似的行为，并且模型中的详细程度不足以区分两者。由膜电位或电势 (V)，描述被激活的 K^+ 通道比例的活性变量 (n) 和细胞内游离 Ca^{2+} 浓度 (c) 组成的常微分方程如下：

$$C_m \frac{dV}{dt} = -[I_{Ca}(V) + I_K(V, n) + I_{SK}(V, c) + I_{BK}(V)] \quad (1.1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \quad (1.2)$$

$$\frac{dc}{dt} = -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c). \quad (1.3)$$

公式 1.1 中的参数 C_m 是膜电容，右侧是离子电流的总和。 I_{Ca} 是由 Ca^{2+} 携带的流经 Ca^{2+} 通道的内向电流，负责动作电位的上升。假定它是瞬时激活的，则不需要活性变量。当前是

$$I_{Ca}(V) = g_{Ca} m_\infty(V) (V - V_{Ca}) \quad (1.4)$$

其中 g_{Ca} 是最大电导 (一个参数)，电流的瞬时激活由下式描述：

$$m_\infty(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_m - V}{s_m}\right) \right)^{-1}. \quad (1.5)$$

参数 v_m 和 s_m 分别设置为玻尔兹曼曲线的最大位置和斜率的一半。由于这是 V 的递增函数，因此 I_{Ca} 随着 V 从其低静态值向 v_m 增大而被激活。电流的驱动力为 $(V - V_{Ca})$ ，其中 V_{Ca} 是 Ca^{2+} 的能斯特电位。

I_K 是向外延迟整流 K^+ 电流，其激活速度比 I_{Ca} 慢。这种电流主要是导致峰值下降的原因，是

$$I_K(V, n) = g_K n (V - V_K) \quad (1.6)$$

其中， g_K 是最大电导， V_K 是 K^+ 能斯特电势，电流的激活由方程 1.2 描述。 n 的稳态激活函数为：

$$n_\infty(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_n - V}{s_n}\right) \right)^{-1} \quad (1.7)$$

n 的变化率由时间常数 τ_n 确定。

一些 K^+ 通道是通过细胞内 Ca^{2+} 而不是电压来激活的。一种由 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道是 SK 通道 (小电导 $K(Ca)$ 通道)。由于通道激活是由于细胞中 Ca^{2+} 的积聚 (即 c 的增加) 引起的, 因此发生的速度比 V 的变化更慢, 故通过 SK 通道的电流对尖峰动力学的贡献很小。相反, 它有助于尖峰的图案化。通过此通道的电流在此处建模为

$$I_{SK}(V, c) = g_{SK} s_{\infty}(c)(V - V_K) \quad (1.8)$$

其中 g_{SK} 是最大电导, 而 c 依赖的激活函数是

$$s_{\infty}(c) = \frac{c^2}{c^2 + K_d^2} \quad (1.9)$$

其中 K_d 是半活化的 Ca^{2+} 水平。

模型中的最终电流反映了通过其他 Ca^{2+} 激活的 K^+ 通道 (称为 BK 通道 (大电导 $K(Ca)$ 通道))。这些通道位于 Ca^{2+} 通道附近, 并由 V 和形成在开放通道口处的高浓度 Ca^{2+} 纳米域控制。正如之前指出的 (Sherman 等 (1990)), BK 通道看到的 Ca^{2+} 反映了 Ca^{2+} 通道的状态, 该状态由膜电位决定。因此, 可以将 BK 电流的激活建模为取决于 V 的过程:

$$I_{BK}(V) = g_{BK} b_{\infty}(V)(V - V_K) \quad (1.10)$$

其中

$$b_{\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_b - V}{s_b}\right)\right)^{-1} . \quad (1.11)$$

由于该电流随电压的变化而迅速激活 (Ca^{2+} 纳米域的迅速形成), 因此它限制了上冲程, 并导致动作电位的下冲程。

游离细胞内 Ca^{2+} 浓度的微分方程 (方程 1.3) 描述了 Ca^{2+} 通过 Ca^{2+} 通道 (αI_{Ca}) 流入细胞以及通过 Ca^{2+} 泵 $k_c c$ 流出的情况。参数 α 将电流转换为摩尔通量, 参数 k_c 为泵速。最后, 参数 f_c 是游离的 Ca^{2+} 的分数, 即未绑定到 Ca^{2+} 缓冲区。表 1 列出了所有参数的默认值。

表1 催乳激素细胞模型的默认参数值

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

3、标准快/慢速分析

这三个模型变量在不同的时间尺度上变化。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。V 随时间变化而变化，如图2所示的突发期间，总合计范围从突发静默阶段的约0.5 毫微秒到突发活性阶段的约3 毫微秒，故 $3.3 < \tau_v < 20$ 毫微秒。变量 n 的时间常数为 $\tau_n = 43$ 毫微秒。时间常数 c 为 $\frac{1}{f_c k_c} = 625$ 毫微秒。因此， $\tau_v < \tau_n < \tau_c$ ，

V 是最快的变量，而 c 是最慢的变量。

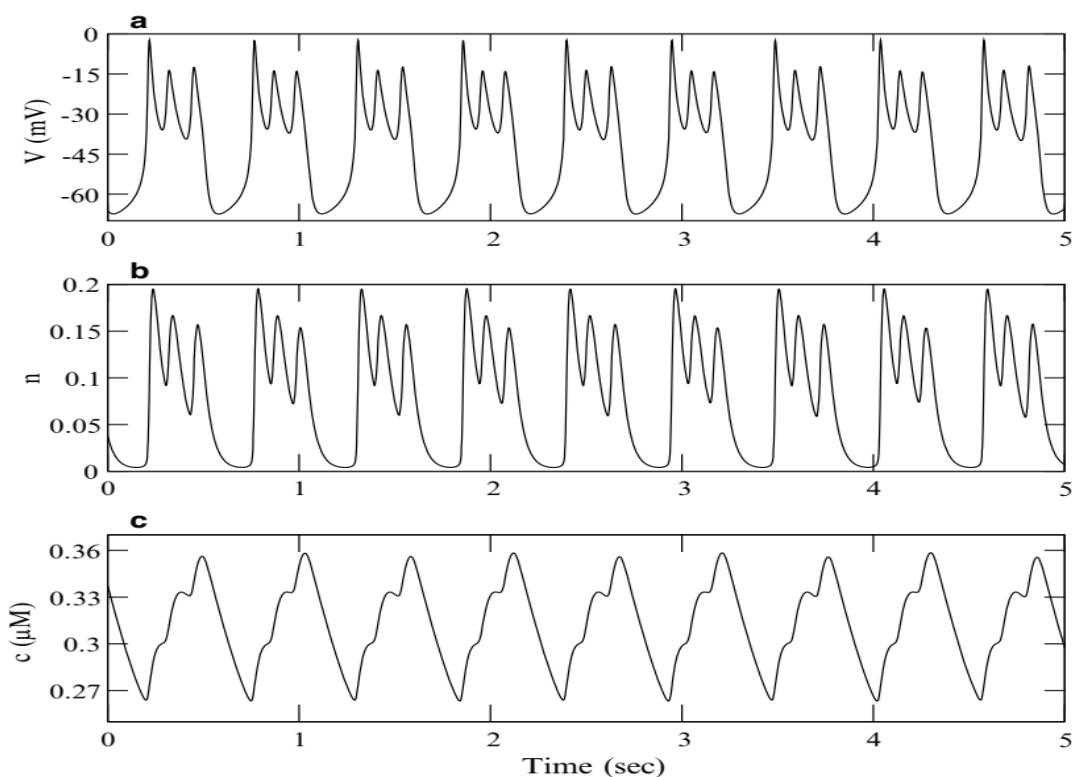


图2 催乳激素细胞模型产生的突发。(A) 电压 V 呈现出从平稳状态出现的小尖峰。(B) 变量 n 足够快，可以可靠地跟随 V。(C) 变量 c 在很慢的时间尺度上变化，呈现出锯齿形的时间进程。

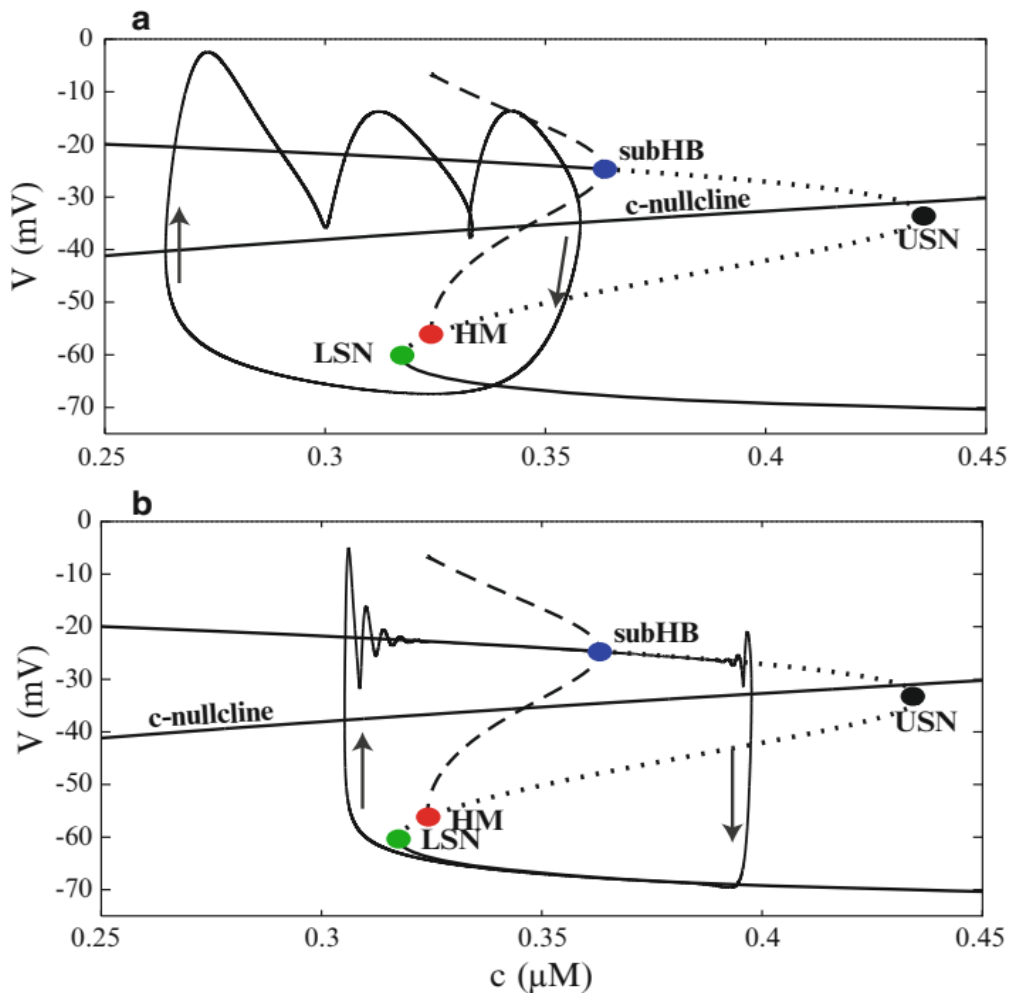


图 3 伪稳定水平突发的 2-fast / 1-slow 分析。3 分支 Z 曲线由稳定 (实心) 和不稳定 (点状) 平衡点以及不稳定周期解的分支 (虚线) 组成。分岔包括下部鞍节点 (LSN)，上部鞍节点 (USN)，次临界 Hopf (subHB) 和同宿 (HM) 分岔。(A) 使用默认参数值时，突发轨迹 (黑色粗曲线) 仅部分遵循 z 曲线。(B) 当通过将 f_c 从 0.01 减小到 0.001 来使慢变量变慢时，整个系统轨迹将更加紧密地遵循 z 曲线。

图 2 所示的三个变量的时间历程证实了时间尺度的差异。V 中每次突发时出现的峰值在 n 中可靠地反映出来，但在 c 中被抑制。实际上，c 是一个累积变量，类似于在松弛振荡期间观察到的恢复变量。这一观察结果激发了分析突发轨迹的想法，就像分析具有快速变量 V 和慢速恢复变量 c 的松弛振荡一样。即，在 c-V 平面中检查轨迹，并利用 c 和 V 零斜线。但是，由于系统是 3 维的，因此将快速变量 (V) 的零斜线替换为快速子系统 (V 和 n) 分岔图，其中

将慢变量 c 视为分岔参数。这是标准快/慢速分析的基本思想，如图 3A 所示。快速子系统分岔图 (通常称为 z 曲线) 由稳定稳态的底部分支 (实线)，不稳定鞍点的中间分支 (点线) 以及稳定和不稳定稳态的顶部分支组成。这三个分支由较低和较高的鞍节点分岔 (分别为 LSN 和 USN) 连接，并且顶部分支的稳定性在次临界 Hopf 分岔 (subHB) 处发生变化。Hopf 分岔产生一个不稳定周期解的分支，该分支以同宿分岔 (HM) 终止。因此，我们看到快速子系统的 c 值间隔在较低 (超极化) 和较高 (去极化) 稳态之间是双稳态。此间隔从 LSN 扩展到 subHB。 c 零斜线与 subHB 和 USN 之间的 z 曲线相交。此交集是整个方程组的不稳定平衡。

快/慢速分析的下一步是叠加脉冲轨迹，并使用相平面方法分析动力学。由于 c 变量比 V 慢得多，因此轨迹在很大程度上遵循 z 曲线，因为它在松弛振荡过程中将遵循快速变量的零斜线。在 c -零斜线下方，流向左，而在零斜线上方，流向右。因此，在突发的静默阶段，轨迹沿着 z 曲线的底部分支向左移动。到达 LSN 时，会快速跳到 z 曲线的顶部分支。该轨迹向右移动，直到到达 subHB，这时它跳到 z 曲线的底部分支，重新开始循环。

从图 3A 可以清楚地看出，轨迹并不足够接近 z 曲线。对此的一种解释是，顶部分支上的平衡很弱地吸引焦点，并且“慢变量” c 改变得太快，以至于轨迹无法接近焦点的分支。因此，在活性阶段会产生弱阻尼振荡，这些阻尼振荡就是突发的尖峰。这种解释在图 3B 中得到了支持，其中通过将 f_c 从 0.01 降低到 0.001，使慢变量变慢了 10 倍。现在，轨迹沿着 z 曲线的两个分支更加紧密地移动。在活性阶段，会有一些初始振荡迅速衰减。一旦轨迹通过 subHB，就会有缓慢的通过效果 (Baer 等 (1989), Baer, Gaekel (2008)) 以及一些不断增长的振荡，然后轨迹会跳到下分支。

我们将这种分析称为 *2-fast / 1-slow* 分析，它提供了一些有关突发的有用信息。例如，通过构建快速子系统二维的稳定流形鞍点，该方法用于了解突发期间主动相终止的机制 (Nowacki 等 (2010))。该方法还用于了解在向上电压扰动的响应中发生的复杂突发复位 (Stern 等人 (2008))。我们已经显示了这种伪稳定水平突发的 z 曲线与神经元中经常观察到的稳定水平突发的 z 曲线有何关系 (Teka 等人 (2011a))。这在图 4 中示出，使用在胰腺 β 细胞中的突发 Chay-

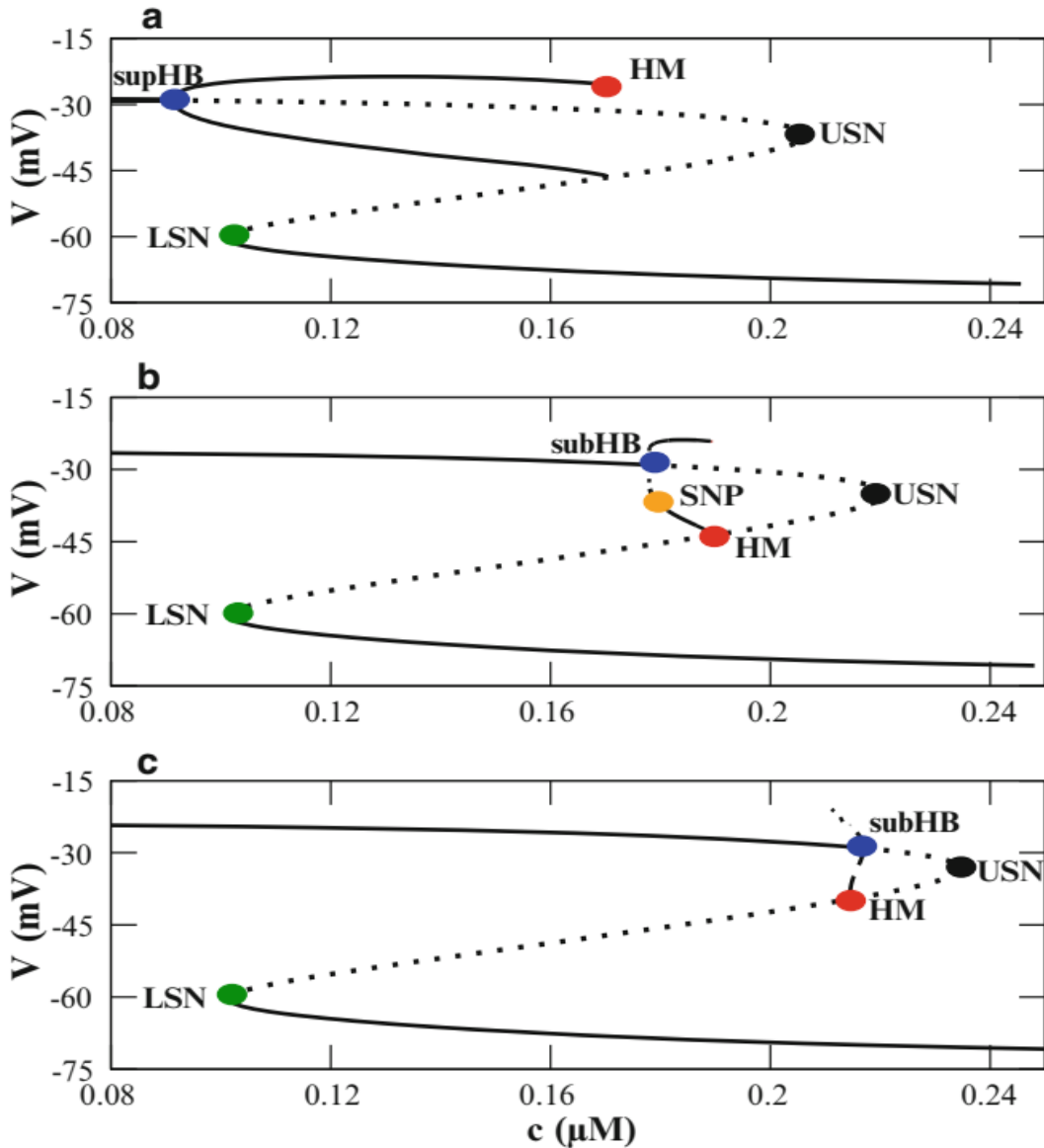


图 4 Chay-Keizer 模型用于说明稳定水平和假稳定水平突发之间的过渡。(A)使用附录中给出的默认参数值进行的稳定水平突发的 Z 曲线的特征是，由于超临界霍普夫分岔 (supHB) 而产生的稳定的周期性尖峰解的分支。(B)将 v_n 的值从 16 mV 增加到 14 mV，将 Hopf 分岔向右移动并将其转换为 subHB，并带有相关的周期 (SNP) 分岔的鞍节点。(C)将 v_n 进一步增加至 12 mV 会创建表征伪稳定水平突发的 z 曲线。来自 Teka 等。(2011b)

Keizer 模型 (Chay, Keizer (1983))。(此模型的公式在附录中给出。) 稳定水平突发的标准 z 曲线显示在子图 A 中。它的特征在于稳定的周期性解的一个分支即突发的峰值。在此图中，它们源自超临界霍普夫分岔 (supHB)。通过这种稳定的周期性分支，尖峰往往比伪稳定水平突发期间产生的尖峰大得多，而且它们不会随着活跃期的进展而减弱。如果通过增加 v_n 来使超极化 K^+ 电流的激活

曲线向右移动, 则该细胞将变得更加兴奋。因此, 霍普夫分岔向右移动并变为亚临界状态 (图 4B)。最重要的是, 稳定尖峰解和稳定超极化稳态之间的双稳态区域已经很大程度上被快速子系统的两个稳定稳态之间的双稳态区域所取代: 一个是超极化的, 一个是去极化的。当激活曲线进一步向右移动时 (图 4C), 稳定的周期性分支已完全被稳定的静止分支取代, z 曲线是伪稳定水平突发的 z 曲线。其他使细胞更易兴奋的操作, 例如向左移动去极化 I_{Ca} 电流的激活曲线, 增加该电流的电导 g_{Ca} 或降低超极化 I_K 电流的电导 g_K , 对 z 曲线具有相同的效果 (Teka 等 (2011b))。除了更改快速子系统分岔图以外, 还必须修改慢变量的速度以在稳定和伪稳定水平突发之间进行转换 (对于伪稳定水平突发必须更快, 这可以通过增加 f_c 的值来实现)。在另一项研究中, 奥辛加及其同事证明了通过展开余维数为 4 的分岔可以获得稳定水平和伪稳定水平突发的快速子系统分岔结构 (Osinga 等 (2012))。这就解释了为什么在早期的基于余维数为 3 的分岔展开的突发分类中没有看到伪稳定水平的分岔结构 (Bertram 等 (1995))。

尽管 2-fast / 1-slow 分析提供了有关伪稳定水平突发的有用信息, 但它仍有一些主要缺点。最明显的是, 除非缓慢变量减慢到活性阶段不再出现尖峰点, 否则突发轨迹不会十分紧密地遵循 z 曲线 (图 3)。同样, 对于尖峰起源的解释也不是完全令人信服, 因为它是基于对顶部分支稳态的局部分析, 而突发轨迹并不接近这些稳态。它还没有提供有关在一次突发中预期有多少尖峰的信息。最终, 如图 5 所示, 它无法解释当降低 c -零斜线时从伪稳定水平突发到连续峰值的过渡。在此图中, 减小 K^+ 参数会降低零斜线, 而不会影响 z 曲线。在图 B 和图 D 中, 零斜线与 z 曲线相交以形成不稳定的全局系统平衡 (标记为 “A”) 以及不稳定的周期分支, 从而形成不稳定的全局系统周期解。但是, 在一种情况下, 系统会崩溃 (子图 A), 而在另一种情况下, 系统会连续出现峰值 (子图 C)。这清楚地表明, 使用这种类型的分析对伪稳定水平突发所做的预测可能不可靠。

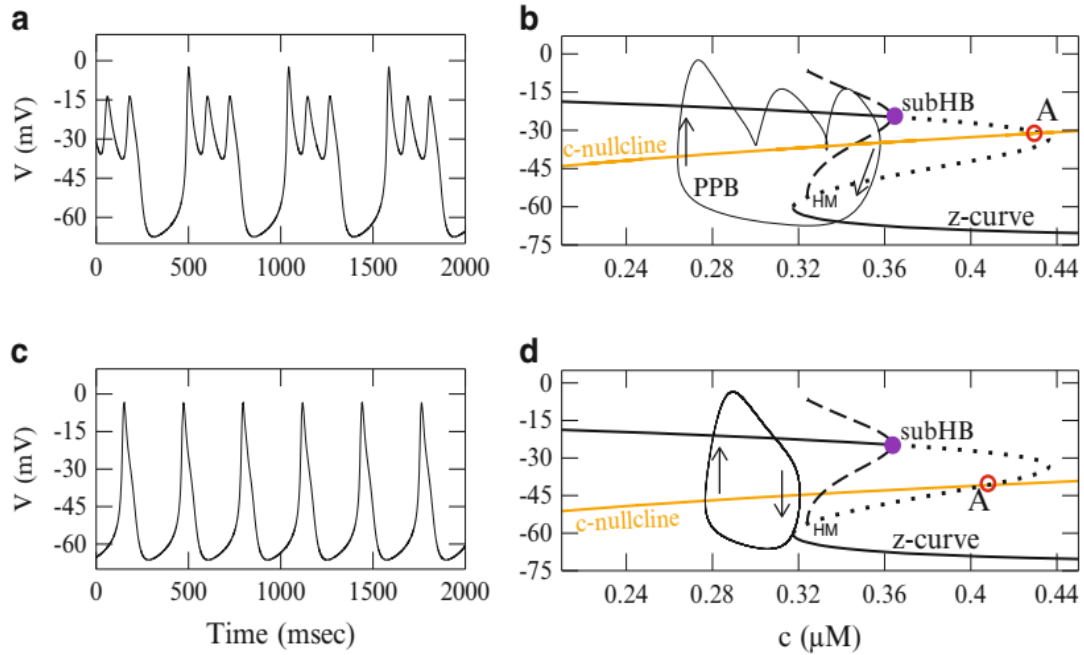


图 5 2-fast / 1-slow 分析无法解释当降低 c -零斜线时在模型中从伪稳定水平突发到尖峰的过渡。(A) 使用默认参数值产生的突发。(B) 突发模式的标准快速/慢速分析。(C) 当 K^+ 从 0.16 ms^{-1} 降低到 0.1 ms^{-1} 时, 突发转换为连续尖峰。(D) 从快速/慢速分析中看不出为什么发生过渡。来自 Teka 等 (2012)。

4、1-Fast / 2-Slow 分析

在上面的分析中, 具有中间时间尺度 (n) 的变量与快速子系统相关联, 并且通过比较整个系统轨迹与单个慢变量 (c) 非常慢时的期望值来分析突发动力学。也就是说, 通过奇异极限 $f_c \rightarrow 0$ 并构造一个以 c 为分岔参数的快速子系统分岔图。或者可以将 n 与慢速子系统相关联, 然后通过将突发与单个快速变量非常快时的期望值进行比较来研究动态。即通过达到奇异极限 $C_m \rightarrow 0$ 。在这里, 我们采用这种 1-fast / 2-slow 分析方法, 其中变量 V 构成快速子系统, 而 n 和 c 构成慢速子系统。使用 Teka 等 (2011a) 和 Vo 等 (2010) 的无量纲方程将其形式化, 也可以找到更多详细信息和推导。最近对混合模式振荡的综述 (Desroches 等 (2012)) 提供了以下关键动力结构的更多细节。

4.1 简化、异化和分层系统

在下面, 我们假设 C_m 很小, 因此 V 变量处于伪平衡状态。将函数 f 定义为方程式 1.1 的右侧:

$$f(V, n, c) \equiv -(I_{Ca} + I_K + I_{SK} + I_{BK}). \quad (1.12)$$

随后

$$\tilde{f}(V, n, c) \equiv f(V, n, c)/g_{max} \quad (1.13)$$

其中, g_{max} 代表电导值, 例如, 动作电位期间的最大电导。然后, 快速子系统的动力学在奇异极限下由分层问题给出:

$$\frac{dV}{dt_f} = \tilde{f}(V, n, c) \quad (1.14)$$

$$\frac{dn}{dt_f} = 0 \quad (1.15)$$

$$\frac{dc}{dt_f} = 0. \quad (1.16)$$

其中 $t_f = (g_{max} / C_m)t$ 是无量纲的快速时间变量。该子系统的平衡集称为 *临界流形*, 它是 \mathbb{R}^3 中的一个曲面:

$$S \equiv \{(V, n, c) \in \mathbb{R}^3 : f(V, n, c) = 0\}. \quad (1.17)$$

由于 f 在 n 中是线性的, 因此用 V 和 c 求解 n 很方便:

$$n = n(V, c) = -\frac{1}{g_K} [h(V) + g_{SK} s_{\infty}(c)] \quad (1.18)$$

其中

$$h(V) = g_{Ca} m_{\infty}(V) \left(\frac{V - V_{Ca}}{V - V_K} \right) + g_{BK} b_{\infty}(V). \quad (1.19)$$

临界流形是一个折叠面, 由三张通过两条折叠曲线连接的薄片组成 (图 6)。一维快速子系统是双稳态的。对于 n 和 c 的一组值, 存在一个稳定的超极化稳态和一个稳定的去极化稳态, 并由一个不稳定稳态隔开。稳定稳态形成临界流形的吸引下层和上层 (表示为 S_a^+ 和 S_a^- , 其中 $\frac{\partial f}{\partial V} < 0$), 而分离的不稳定稳态形成排斥的中间层 (表示为 S_r , 其中 $\frac{\partial f}{\partial V} > 0$)。曲面由 L^+ 和 L^- 表示的折叠曲线连接, 折叠曲线由表面上的点组成

$$\frac{\partial f}{\partial V} = 0. \quad (1.20)$$

即

$$L^\pm \equiv \{(V, n, c) \in \mathbb{R}^3 : f(V, n, c) = 0, \frac{\partial f}{\partial V}(V, n, c) = 0\}. \quad (1.21)$$

上折曲线在下折曲面上的投影表示为 $P(L^+)$ ，而下折痕线在上折曲面上的投影表示为 $P(L^-)$ 。这两个投影如图 6 所示。

临界流形不仅是快速子系统的平衡点集，而且还是慢子系统的相空间。这个慢的子系统，也称为精简系统，描述如下：

$$f(V, n, c) = 0 \quad (1.22)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \quad (1.23)$$

$$\frac{dc}{dt} = -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c). \quad (1.24)$$

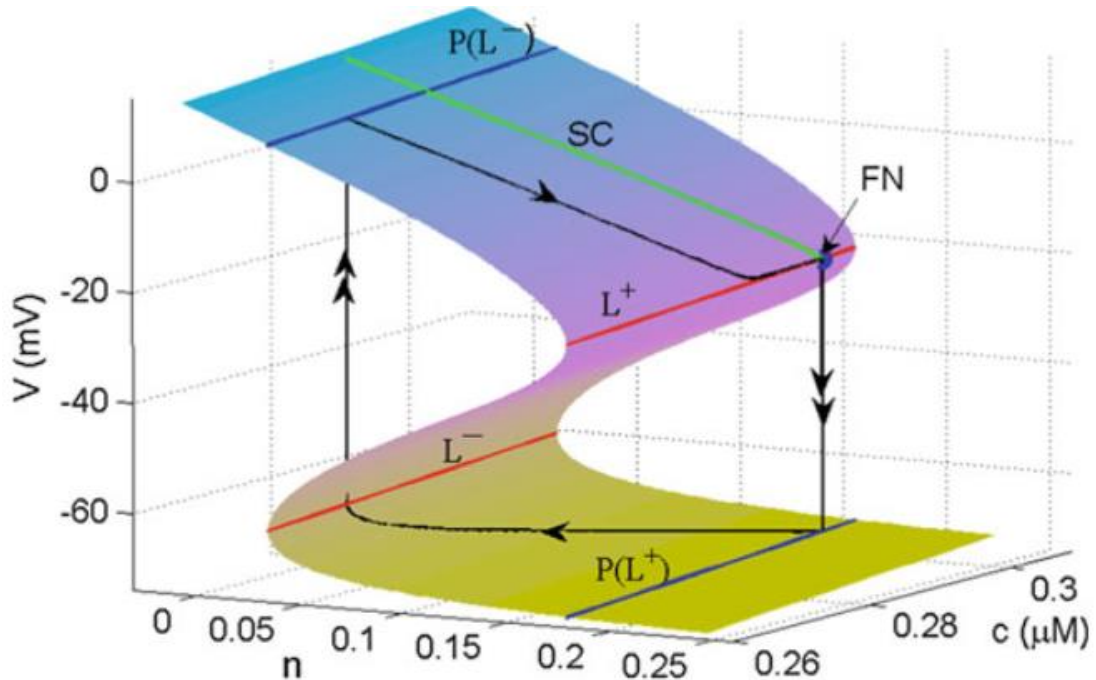


图 6 临界流形是 \mathbb{R}^3 中的点集，当快速变量 V 处于平衡状态 (方程 1.17)。两条折叠曲线用 L^+ 和 L^- 表示。沿着折叠曲线快纤维的投影用 $P(L^+)$ 和 $P(L^-)$ 表示。同时给出了折叠节点的奇异点 (FN) 和进入折叠节点的强奇异翼 (SC)。来自 Teka 等 (2011a)

该微分代数系统描述了轨迹在临界流形上时的流动，如方程 1.18 中的图形所示。因此，我们可以在一个单独的坐标图 (V, c) 中表示该系统，包括这两个折叠的邻域。然后需要一个条件来将轨迹约束到临界流形上。提供此条件的是 $f = 0$ 的总时间导数。那是

$$\frac{d}{dt} f(V, n, c) = \frac{d}{dt} 0 \quad (1.25)$$

或者

$$-\frac{\partial f}{\partial V} \frac{dV}{dt} = \frac{\partial f}{\partial c} \frac{dc}{dt} + \frac{\partial f}{\partial n} \frac{dn}{dt}. \quad (1.26)$$

由方程 1.23 和 1.24 有

$$-\frac{\partial f}{\partial V} \frac{dV}{dt} = -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial c} + \left(\frac{n_\infty(V) - n(V, c)}{\tau_n} \right) \frac{\partial f}{\partial n}. \quad (1.27)$$

然后，简化由微分方程 1.24 和 1.27 组成的系统，其中 $n(V, c)$ 由方程 1.18 给出。

简化系统在折叠曲线处 (其中 $\frac{\partial f}{\partial V} = 0$) 是奇异的，因此轨迹的速度在接近折叠曲线时接近 1。(这可以通过求解方程 1.27 的 $\frac{dV}{dt}$ 并注意到分母接近 0 来实现，但是随着接近折叠曲线，分子不会达到。) 可以通过引入重新定标的时间 $d\tau = -(\frac{\partial f}{\partial V})^{-1} dt$ 来消除奇异性。这样产生的系统的行为类似于简化系统，但折叠曲线除外，该曲线被转换为 c 变量的零斜线。在经过重新调整的时间之后，形成了以下去奇异化的系统：

$$\frac{dV}{d\tau} = F(V, c) \quad (1.28)$$

$$\frac{dc}{d\tau} = f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial V}, \quad (1.29)$$

这里 F 定义为：

$$F(V, c) \equiv -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial c} + \left(\frac{n_\infty(V) - n(V, c)}{\tau_n} \right) \frac{\partial f}{\partial n}. \quad (1.30)$$

像简化的系统方程 1.28—1.30 一样方程 1.18 描述临界流形顶部和底部的流量。它们还在中间曲面上描述了流量，但是在这种情况下，由于时间重新调

整，流量在时间上向后倒退。上面讨论过的分层问题描述了从一张吸引曲面到另一张吸引曲面的跳跃。

可以通过将来自去奇异化系统和分层系统的轨迹粘合在一起来构造 *奇异周期轨道*，以使最终轨道返回其起始点。一个例子如图 6 所示。从 S_a^+ 上奇异周期轨道上的一个点开始，解成单数的系统产生一条沿着 S_a^+ 移动直到到达 L^+ (带有单箭头的黑色曲线) 的轨迹。从这里开始，它沿着快速的纤维 (带有双箭头的黑色曲线) 移动到底部。从 $P(L^+)$ 上的点开始，再次求解单数方程，以产生沿着 S_a^+ 一直移动直到到达 L^- 的轨迹。然后，轨迹沿着快速光纤移动到顶层 $P(L^-)$ 上的一点。从这里开始，再次解去奇异化的方程，并且轨迹一直持续到到达起点为止。

4.2 折叠奇点与伪稳定水平突发的起源

奇异化系统的平衡有两种非常不同的类型：普通奇异和折叠奇异。去奇化系统的普通奇点满足

$$f(V, n, c) = 0 \quad (1.31)$$

$$n = n_\infty(V) \quad (1.32)$$

$$c = c_\infty(V) = -f(\alpha I_{Ca} + k_c c) \quad (1.33)$$

并且是整个系统方程 1.1–1.3 的平衡。折叠奇点位于折叠曲线上并满足

$$f(V, n, c) = 0 \quad (1.34)$$

$$F(V, c) = 0 \quad (1.35)$$

$$\frac{\partial f}{\partial V} = 0. \quad (1.36)$$

如前所述，在简化系统 (方程 1.24、1.27 和 1.18) 中，轨迹以无限速度通过折叠曲线。折叠奇点是一个例外：在这些点上，分子和分母都接近 0，因此轨迹以有限的速度通过折叠奇点。在接近奇异极限的整个系统中，轨迹可以通过折叠曲线并沿着慢速流形的中间板运动一段时间，然后再跳下。

折叠奇点的线性稳定性分析表明它是折叠节点 (两个相同符号的实特征

值), 折叠鞍点 (符号相反的实特征值) 还是折叠焦点 (特征值的共轭共轭对)。在整个系统中, 在折叠的节点和折叠的鞍点附近存在 *奇异翼* (Benoit (1983), Szmolyan, Wechselberger (2001))。这些轨迹在我们的情况下沿着 S_a^+ 进入折叠的奇点, 并在有限的时间内通过它, 在排斥曲面 S_r 上出现并沿着该曲面行进一段时间。对于图 6 中使用的参数值, L^+ 上有一个折叠节点 (FN)。在这种情况下, 存在一个整体的奇异翼, 由 L^+ 和与 FN 的强特征值的本征方向相切的轨迹相关的 *强奇异翼* (图 6 中的 SC 表示) 界定。该扇形区称为 *奇异漏斗*。进入奇异漏斗的奇异周期轨道将表现出远离奇异极限 (即 $C_m > 0$ 时) 的 *芥子引起的混合模式振荡* (MMO) (Brons 等 (2006))。

根据费尼切尔理论 (Fenichel (1979)), 对于 $C_m > 0$, 临界流形平稳地扰动到由不变吸引和排斥流形组成的慢流形。我们将吸引流形表示为 S_{a,C_m}^+ 和 S_{a,C_m}^- , 并将排斥流形表示为 S_{r,C_m} 。由于临界流形在 L^+ 和 L^- 处失去双曲性, 因此 Fenichel 理论不适用于该流形。确实, 折叠节附近的临界流形扰动到扭曲的曲面 (Guckenheimer, Haiduc (2005), Wechselberger (2005))。这在图 7 中进行了说明, 其中 S_{a,C_m}^+ (蓝色) 和 S_{r,C_m} (红色) 在 FN 附近汇合。用于计算扭曲面的数值技术利用了满足边界值问题的轨迹的连续性, 这是 Desroches 等 (2008a) 和 Desroches 等 (2008b) 开发的。

奇异的强芥子扰动到 *主要的强芥子*, 后者仅需旋转一圈或旋转一半, 即可从 S_{a,C_m}^+ 移至 S_{r,C_m} 。此外, 还有一类 *次级芥子*, 它们通过漏斗移动并在从 S_{a,C_m}^+ 流到 S_{r,C_m} 时显示旋转。产生的最大旋转数 S_{max} 由折叠节点处线性化的特征值比确定。如果 λ_s 和 λ_w 是 FN 处线性化的强特征值和弱特征值, 则定义

$$\mu = \frac{\lambda_w}{\lambda_s}. \quad (1.37)$$

则最大振荡次数为 (Rubin, Wechselberger (2008), Wechselberger (2005)):

$$S_{max} = \left\lceil \frac{\mu + 1}{2\mu} \right\rceil \quad (1.38)$$

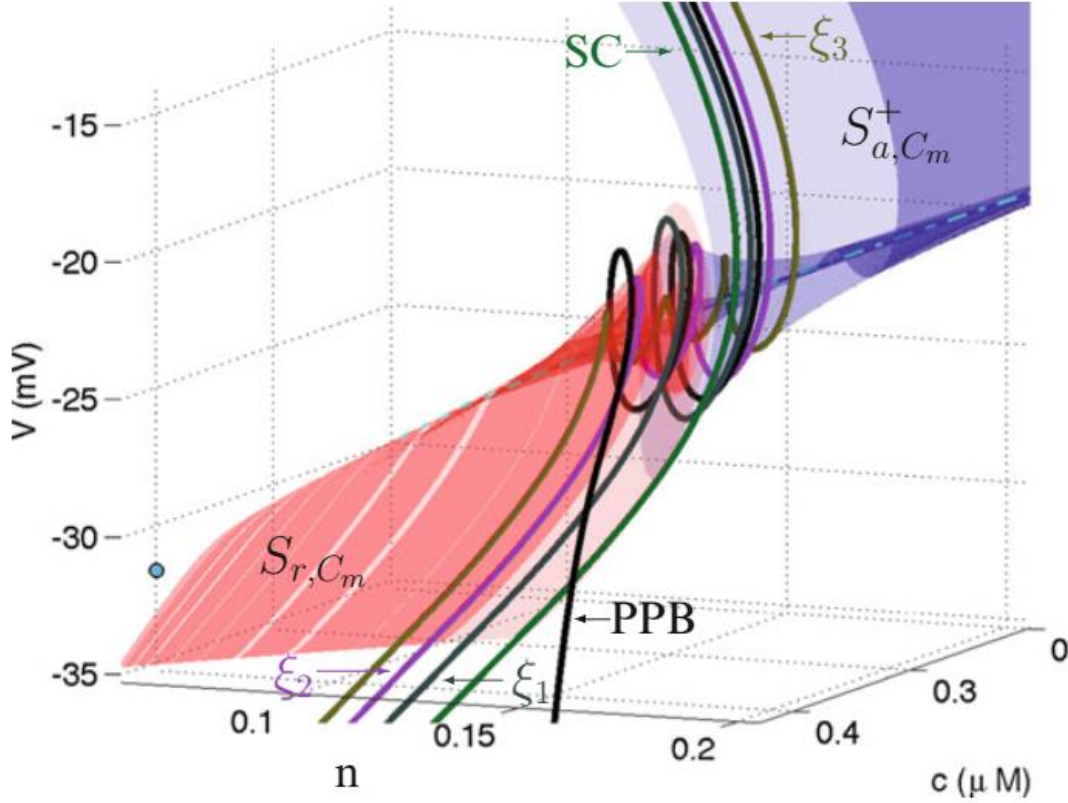


图 7 折叠节点附近的扭曲慢速流形，使用具有默认参数值的 $C_m = 2 \text{ pF}$ 计算。初级强芥子 (SC, 绿色) 从 S_{a,C_m}^+ 到 S_{r,C_m} 旋转半圈。二级芥子 ξ_1 旋转一圈即可从 S_{a,C_m}^+ 流入 S_{r,C_m} 。其他二级芥子 (ξ_2, ξ_3) 分别旋转两个和三个。整个系统在 S_{r,C_m} (青色圆) 附近具有不稳定的平衡。伪稳定水平突发轨迹 (PPB) 被叠加并且具有两个旋转。来自 Teka 等 (2011a)

它是小于或等于 $\frac{\mu+1}{2\mu}$ 的最大整数。对于 $C_m > 0$ ，但依旧很小，有 $S_{\max}-1$ 个二级芥子将漏斗分成 S_{\max} 个扇区 (Brons 等 (2006))。第一个扇区由 SC 极限，第一个辅助二级芥子 ξ_1 和进入该扇区的轨迹旋转一圈。第二个扇形以 ξ_1 和 ξ_2 为边界，进入此处的轨迹有两个旋转，依此类推。进入最后一个扇形的轨迹 (以最后一个二级芥子和折叠曲线 L^+ 为界) 具有最大 S_{\max} 旋转数 (Rubin, Wechselberger (2008), Vo 等 (2010), Wechselberger (2005))。这些小振荡中的许多振荡是如此之小，以至于实际上是不可见的，尤其是在实验电压迹线中，这些噪声会被噪声波动所掩盖。

图 7 显示了伪稳定水平突发轨迹的一部分 (PPB, 黑色曲线)，叠加在扭曲

的慢速流形上。由于它进入第一个和第二个芥子之间的漏斗，因此它在穿过 FN 附近的区域时表现出两次旋转。这些旋转是在脉冲的活性阶段发生的小尖峰。然后，整个突发轨迹包括沿着慢速流形的上下片层的缓慢流动，即从一个吸引片层到另一个吸引片层的快速跳跃。从 S_{a,C_m}^+ 下降到 S_{a,C_m}^- 之前是一些小的振荡，这是突发的尖峰。随着 C_m 变小，突发轨迹看起来越来越像奇异的周期性轨道，实际上，小的振荡在奇异的极限中消失了 (Vo 等 (2010))。

4.3 广义系统的相平面分析

由于去奇异化系统是二维的，因此可以将相平面分析技术应用于该系统 (Rubin, Wechselberger (2007), Teka 等 (2011a))。在图 8 中给出了零斜线和平衡点。零斜线满足 $F(V,c)=0$ 是图中的单 Z 形曲线。c 零斜线满足

$$f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial V} = 0 \quad (1.39)$$

那么

$$\alpha I_{Ca} + k_c c = 0 \quad (1.40)$$

或者

$$\frac{\partial f}{\partial V} = 0. \quad (1.41)$$

第一组解形成整个系统的 c 零斜线，在图 8 中标记为 CN1。第二组解形成两条折线 L^+ 和 L^- 。V 零斜线与 CN1 的交点产生普通的奇点，并且为整个系统的平衡 (方程 1.1—1.3)。在图 8A 中有一个这样的平衡点，标记为点 A，这是去奇异化系统的不稳定鞍点。V 零位线与折叠曲线之一的相交会产生折叠的奇点。在图 8A 中，在 L^- 上存在折叠的焦点，在 L^+ 上存在折叠的节点。折叠后的节点很稳定，并且会生成芥子。折叠后的焦点也很稳定，但是不会产生任何光晕。

平面系统的一个优点是，有助于理解参数变化的影响。例如，增加参数 g_{BK} 会改变 V 零斜线的形状并使 L^+ 和 L^- 靠得更近，但对 CN1 没有影响。随着该参数的增加，FN 和平衡点 A 彼此靠近，并最终合并 (图 8B)。当参数进一

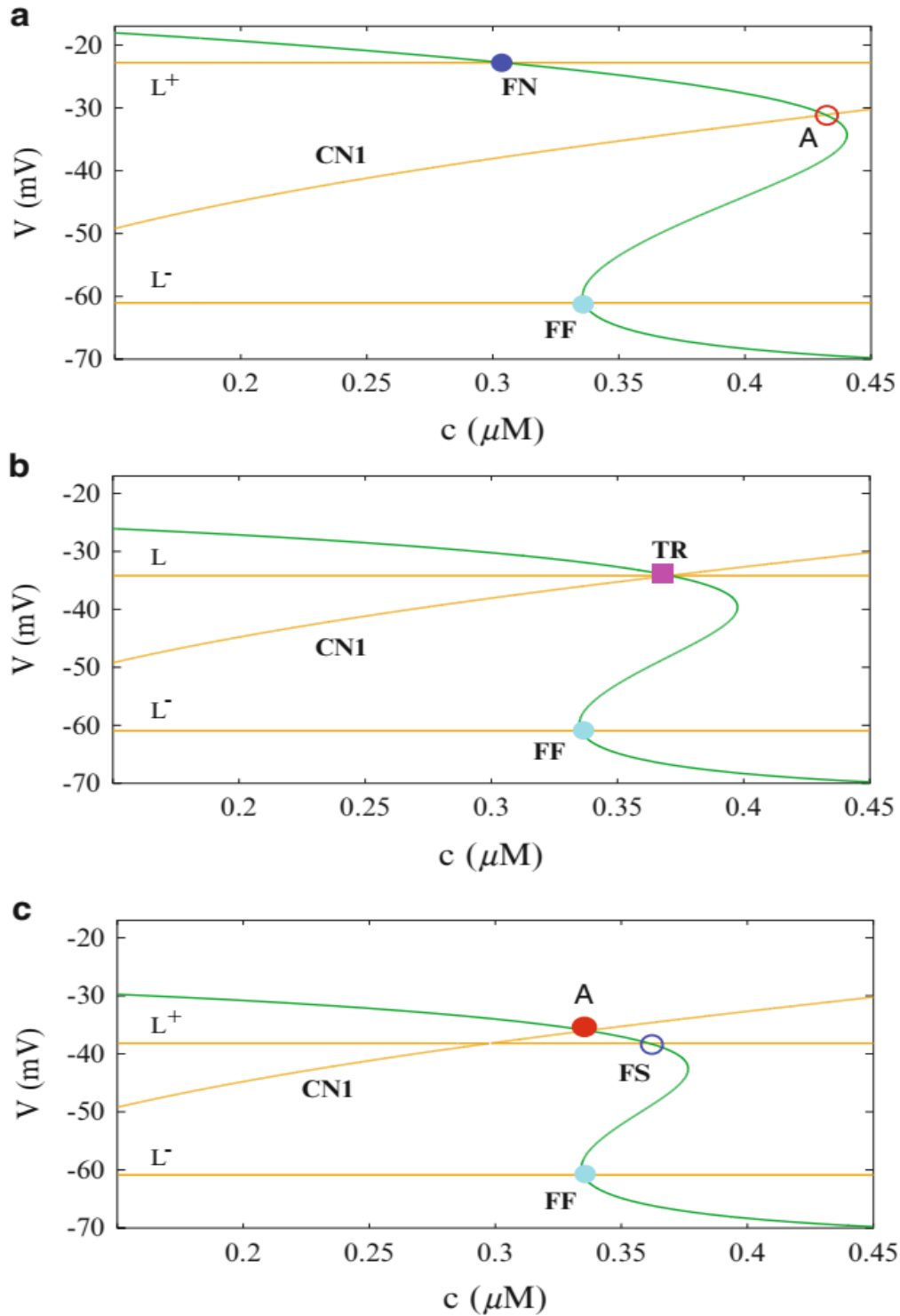


图8 去奇异化系统的零斜线。(A) 在 V 零斜线和 C 零斜线的 $CN1$ 分支相交的地方出现普通的奇点 (点 A)。这个平衡是去奇异化系统的鞍点，也是整个系统的鞍点。在 V 零斜线与折叠曲线相交的位置发生两个折叠的平衡点。一个折叠的奇点是稳定的折叠节点 (FN)，而另一个是稳定的折叠焦点 (FF)。(B) 当 g_{BK} 从 0.4 nS 增加到 2.176 nS 时，跨临界点 (TR) 的鞍点和折叠节点合并。这也称为 II 型折叠式鞍节点。(C) 当 $g_{BK} = 4 \text{ nS}$ 出现在临界流形顶端上的普通奇点是稳定的。折叠的节点已变成折叠的鞍点并且不稳定。

步增加时，稳定性从折叠节点转移到整个系统平衡 (图 8C)。因此，随着 g_{BK} 的增加，去单链化系统经历了跨临界分岔。在分岔的另一侧，折叠的节点已成为折叠的鞍，并且不再从其一维的稳定流形吸引轨迹。交点 A 现在是稳定的，并且是整个方程组的稳定平衡。因此，除了跨临界分岔之外，整个系统都处于高压 (去极化) 稳态。奇异化系统的这种跨临界分岔也称为 II 型折叠式鞍节点分岔 (Krupa, Wechselberger (2010), Milik, Szmolyan (2001), Szmolyan, Wechselberger (2001))。相比之下，I 型折叠式鞍节点的分岔是折叠式鞍和折叠节点奇异性的结合，并且不涉及整个系统的平衡 (Szmolyan, Wechselberger (2001))。

奇异系统的跨临界分岔是整个系统的奇异 Hopf 分岔的标志 (Desroches 等 (2012), Guckenheimer (2008))。图 8A 中去奇异化系统的普通鞍点是整个系统的鞍点，并且轨迹可以沿着其一维的稳定流形接近鞍焦点，并沿着二维不稳定的流形随着振荡的增加而离开。实际上，可使用适当的全局返回机制，可能是 MMO 的机制，它是不同于由于折叠节点 (与鞍焦点共存) 而产生的机制。在这种情况下，小振荡的特征是振幅单调增加，对于芥子诱发的 MMO 可能会也可能不会。有趣的是，这两种针对 MMO 的机制不是相互排斥的。在 Desroches 等 (2012) 的图 21 中显示了一个 MMO 的示例，该 MMO 的前几个小振荡是由于折叠节点引起的慢速流形扭曲，而剩余的小振荡是由于远离鞍焦点的振荡而不断增长。

4.4、突发边界

1-fast / 2-slow 分析的一个有用的应用是确定发生突发的参数空间区域。如图 5 所示，参数的变化可以将突发转换成尖峰，或者可以将突发转换成稳定的稳态，如图 8 所示。因为伪稳定水平突发与折叠的存在紧密相关，节点奇异性这种突发类型的必要条件之一就是折叠节点的存在。我们已经看到，可以通过 II 型折叠式鞍节点的分岔来创建/销毁折叠式节点。也就是说，当弱特征值穿过原点，从而穿过 $\mu=0$ 时，折叠节点也可以更改为没有芥子解的折叠焦点。这在特征值合并之后发生，即在 $\mu=1$ 时发生。由于仅在 $0 < \mu < 1$ 时才存在折叠节点，因此对于折叠时的参数值 $0 < \mu < 1$ ，仅发生芥子引起的混合模式振荡奇

点。至少在 C_m 小的情况下，这可预测伪稳定水平突发。对于较大的 C_m 值，奇异理论可能不会成立，因此对于奇异理论预测连续峰值解的参数值，可能会发生突发。

芥子型 MMO 的另一个条件是存在一种全局返回机制，该机制会定期将轨迹注入漏斗中。发生这种情况时，轨迹会通过扭曲的慢速流形移动并产生小的振荡，这些振荡是伪稳定水平突发的尖峰。相反，如果将轨迹注入漏斗的外部，则在强芥子的另一侧，将发生连续尖峰。为了对此进行量化，使用了距离度量 δ 。这是使用奇异的周期性轨道定义的，最好在 c - V 平面中查看 (图 9)。当轨道从临界流形的底部跳到 L^- 时，它沿着快纤维移动到顶部 $P(L^-)$ 上的一点。从此点到坚固的芥子的水平距离定义为 δ 。如果该点在强芥子上，则 $\delta=0$ ；如果在漏斗中，则按照惯例 $\delta>0$ 。因此，存在因芥子引起的 MMO 和伪稳定水平突发的必要条件是 $\delta>0$ 。

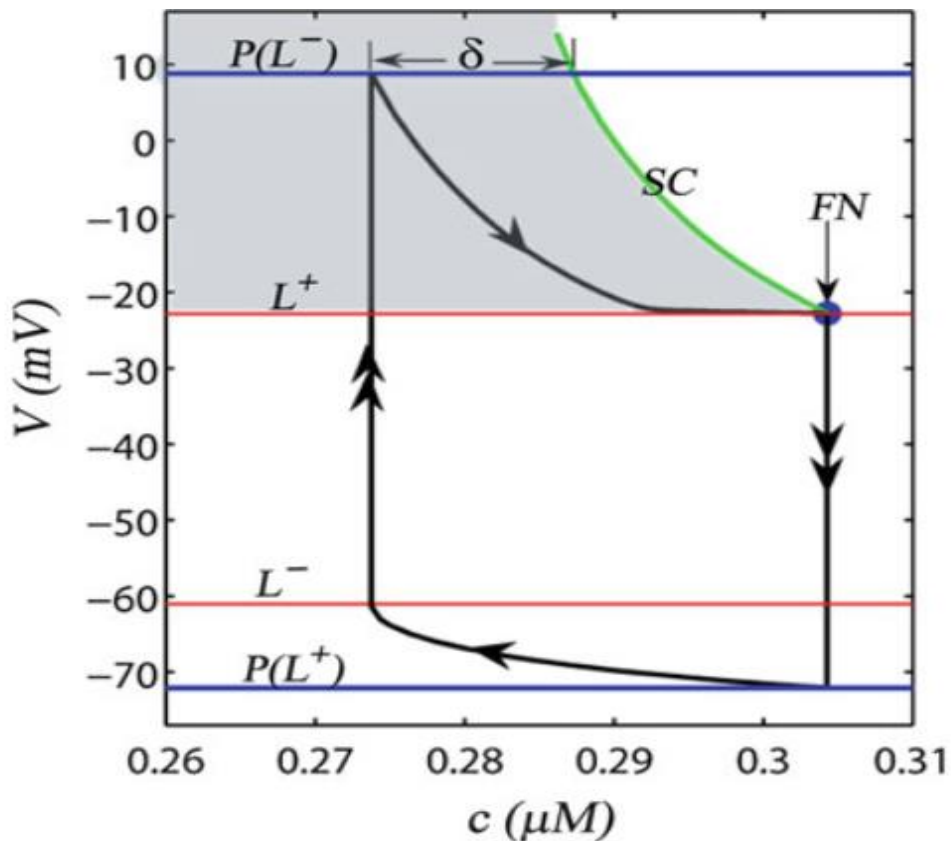


图 9 奇异周期轨道和关键结构在 c - V 平面上的投影。上折线 (LC) 和强芥子 (SC) 界定了奇异漏斗。奇异周期轨道从 L^- 跳到 $P(L^-)$ 上的一个点。从该点到强芥子在 c 方向上的距离定义为 δ ，并且按照惯例，当点在漏斗中时 $\delta>0$ 。来自 Teka 等 (2011a)

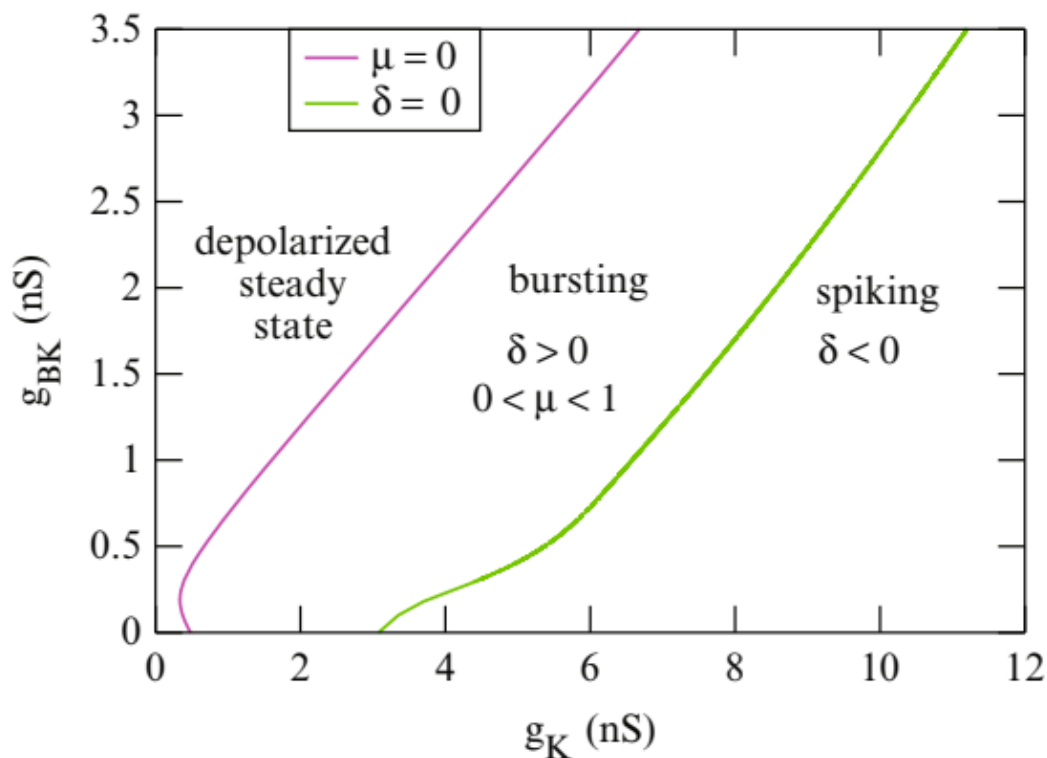


图 10 奇异分析可预测整个系统是否为连续尖峰，突发或处于去极化的稳态。折叠后的节点成为 $\mu=0$ 曲线上的折叠鞍，并且去奇异化系统的普通奇点变得稳定。在 $\delta > 0$ 和 $\delta=0$ 曲线之间，满足两个条件以进行混合模式振荡，并且预计会出现伪稳定水平突发。在 $\delta=0$ 曲线以下，奇异的周期性轨道不会进入奇异的漏斗，从而导致张弛振荡。远离奇异极限（对于 $C_m > 0$ ），它们成为周期性的峰值运动。

有了这些对 δ 和 μ 的约束，就可以构造一个表征整个系统性能的 2-参数分岔图。一种这样的图 (如图 10) 所示，其中延迟整流器 (g_K) 的最大电导和大电导 K(Ca) (g_{BK}) 电流是变化的。在该图中，上部曲线 (品红色) 由 II 型折叠式鞍节点分岔组成，产生折叠节点，因此由 $\mu=0$ 表示。在该曲线上方，整个系统在平衡点稳定，系统进入去极化的稳态。在曲线 $\mu > 0$ (绿色) 之下由点 $\delta=0$ 组成。在曲线上方 $\delta > 0$ ，而在下方 $\delta < 0$ 。两条曲线之间都满足 MMO 的两个条件，所以这是混合模式振荡发生的参数区域。

4.5 增加尖峰转换

在发生 MMO 的参数空间区域中，可以描述在不同子区域中发生的小振荡 (尖峰) 的数量。这样的分析在 Vo 等 (2012) 中进行。使用迄今为止我们一直在使用的催乳素细胞模型的变形 (附录中所述)。观察的动机是，在一个包含 A 型 K^+ 电流的 4 变量催乳素细胞模型中，即使有人将 c 变量固定在其平均值上，也会发生伪稳定水平突发 (Toporikova 等 (2008))。因此，为简化分析，将 c 固定，并将模型缩小为 3 维。现在我们要考虑的是这种 3 维模型，其中与前面讨论的 3 维促生长激素细胞模型的主要区别在于，SK 和 BK 电流被泄漏电流和 A 型 K^+ 电流替代，而钙变量 c 被 A 型通道的灭活变量 e 替代。用该模型在两个参数 g_K 和 g_A 的平面中确定了突发边界。在这种情况下，当 $\mu=0$ 且折叠节点成为 II 型折叠式鞍节点分岔处的折叠式鞍点时，会出现左突发边界。但是，与图 10 不同，当 $\mu=1$ 和折叠节点成为折叠焦点时，会出现混合模式振荡的右边界 (图 11)。第三个边界出现在 $\delta=0$ 处，而第四个边界出现在整个系统的稳定平衡在不变圆 (SNIC) 分岔的鞍节点处。在这些线段所界定的梯形区域内，满足 MMO 的两个条件 (图 11)。

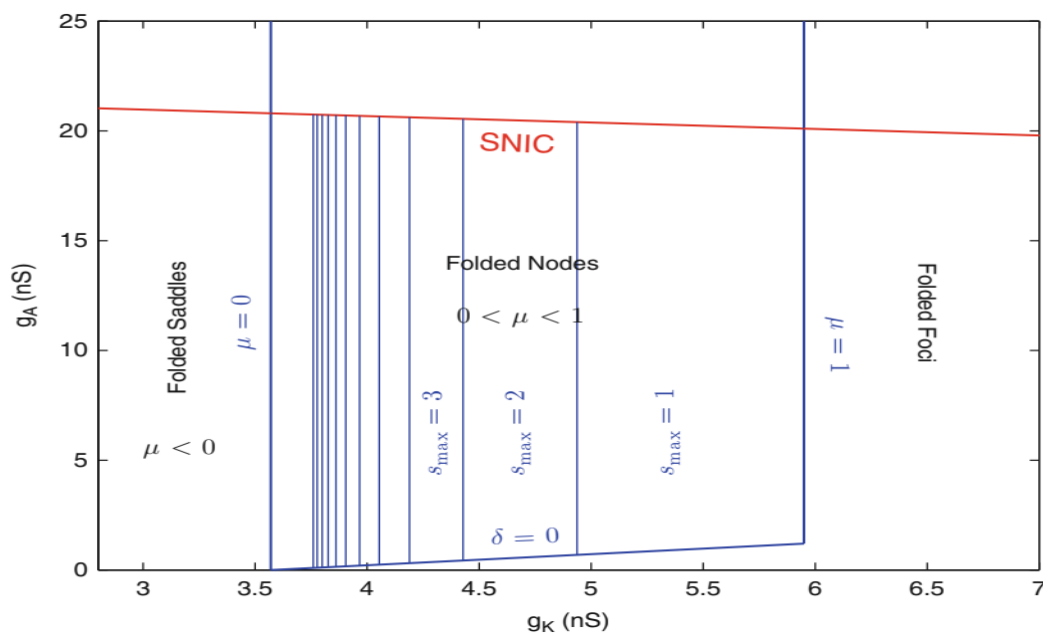


图 11 催乳素细胞模型的一个变形 (附录中介绍) 的突发边界和每次突发的最大尖峰数。当折叠的节点变为折叠的鞍点 ($\mu=0$) 或折叠的焦点 ($\mu=1$) 时，将出现左右边界。当周期性轨道跳到划定奇异漏斗 ($\delta=0$) 的强芥子时，就会出现下边界。当整个系统的稳定平衡出现在 SNIC 分岔处时，就会出现上限。最大尖峰数 (S_{max}) 由 μ 确定。来自 Vo 等 (2012)

根据方程 1.38，在混合模式振荡中出现的小振荡的最大数量 (S_{\max}) 取决于特征值比 μ 。在该模型中，特征值仅取决于 g_K ，只是稍微取决于 g_A 。因此，常数 S_{\max} 的子区域由几乎垂直的线段分隔 (最大整数函数的值发生变化的 g_K 值)。靠近右边界 $\mu=1$ ，因此由方程 1.38 每个突发最多有一个小的振荡 (由于轨迹会从慢速流形的下层板跳到上层板，因此会产生额外的振荡；在跳跃之后，电压最初很大，然后缓慢下降，从而产生了突发的第一个尖峰)。对于 $g_K \approx 5$ nS， S_{\max} 增加到 2，对于 $g_K \approx 4.4$ nS，则增加到 3。随着接近左边界，最大振荡次数继续增加，其中 $\mu=0$ 和 $S_{\max} \rightarrow \infty$ 。

虽然特征值比率说明了故事的一半，但另一半是由周期性轨道跳到慢流形顶层时确定的，它是由定轨道确定的 (即取决于 δ 的值)。如果轨道跳到靠近主要强芥子的点，则 δ 接近 0。在该扇形区中，一侧受主要强芥子极限，另一侧受到第一个次要芥子极限，不管特征值比 μ 如何，将产生一个小振荡。在参数平面中 MMO 区域的底部附近就是这种情况。对于较大的 g_A 值，距离量度 δ 变大，因此，随着轨迹跳入距离主要强芥子较远的扇区，突发期间产生的小振荡的数量也会增加。总之，参数 g_K 控制特征值比 μ ，从而控制每个突发的最大尖峰数。它还确定次要芥子的数量，以限定漏斗的扇区。参数 g_A 控制距离度量 δ ，从而控制轨道跳到慢速流形顶部时跳入的扇区。在图 11 的两参数图中，每个突发的尖峰数量将随着在 MMO 区域中向左或向上移动而增加。

如果通过固定 g_A 使 δ 保持恒定，并且随着 g_K 的变化而使 μ 变化，那么尖峰增加跃迁的分岔结构将是什么样？MMO 解分支如何相互连接？也就是说，具有 n 个尖峰的突发分支如何连接到具有 $n+1$ 个尖峰的突发分支？Vo 等 (2012) 解决了这些问题。首先通过使用延续程序 AUTO 执行分岔分析 (Doedel (1981), Doedel 等 (2007))，然后通过使用奇异系统和非奇异系统的返回图更好地了解峰值增加行为。图 12 显示了在 $g_A = 4$ nS 的 g_K 值范围内 L_2 范数。对于低于约 3.7 nS 的 g_K ，存在稳定的去极化稳态 (ED)。在亚临界霍普夫分岔处变得不稳定，产生的周期解族由连续峰值组成，在此标记为 $s = 0$ (不小的振荡)。第一组突发解 ($s = 1$ 分支) 在加倍分岔的周期 ($g_K \approx 3.592$ nS，如左插图所示)

处连接到尖峰分岔，随后在第二个加倍分岔的周期 (在 $g_K \approx 6.127$ nS 处) 连接到尖峰分岔。除了由于向上层板的跳跃和向下运动引起的初始尖峰之外，该突发图还具有由折叠节点引起的一个尖峰。下一个带有 $s = 2$ 的突发分支既不连接到尖峰分支，也不连接到 $s = 1$ 分支。取而代之的是，它是由一对周期性分岔的鞍节点形成的周期分岔 (图 12 的右插图)。该族解 $s = 1$ 的扩展范围比 g_K 的取值范围更小，特别是分支的稳定部分大约只有 $s = 1$ 分支的稳定部分的四分之一。其他突发族是与 $s = 2$ 族相似的孤立体，每个连续族的范围都比其前任族短。随着突发族的稳定范围接近 0 和 $s \rightarrow \infty$ ，以及 g_K 的减小，存在一个积累点 (朝 $\mu=0$ 的点)。

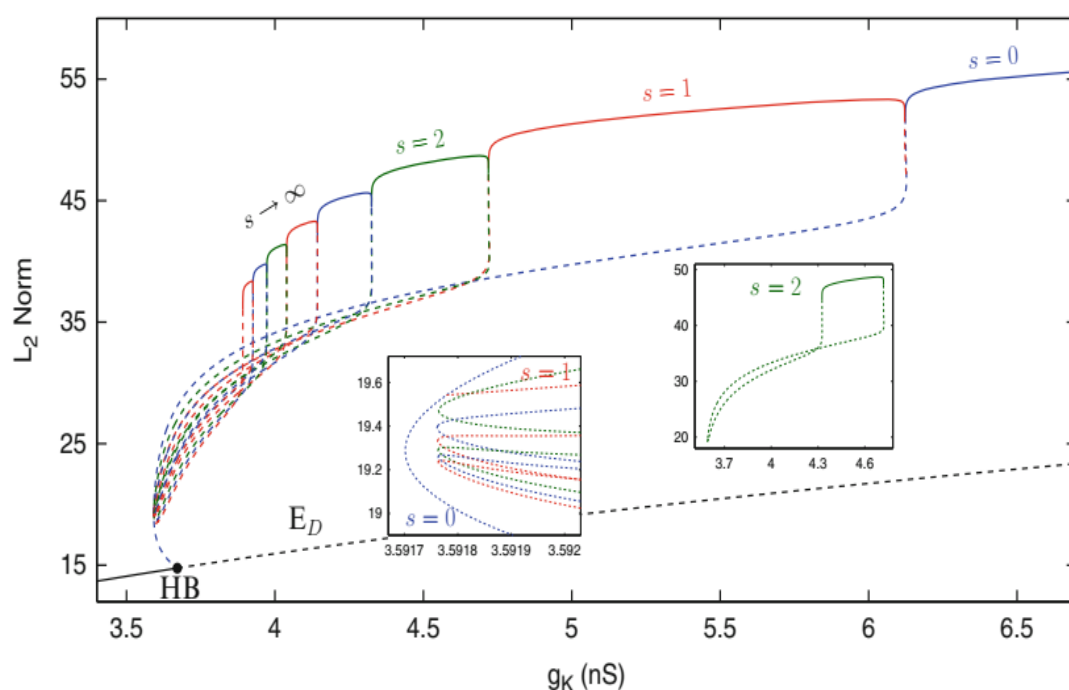


图 12 在 g_K 取值范围内以及 $g_A = 4$ nS 和 $C_m = 2$ pF 处增加尖峰过渡。仅 $s = 1$ 突发族连接到尖峰分支 ($s = 0$)。突发解的所有其他族 (例如 $s = 2$ 族) 形成孤立体。使用催乳激素细胞模型变形，来自 Vo 等 (2012)

4.6、真实细胞的预测测试

图 10 和 11 提供了有关每个突发的尖峰数量如何随参数值以及连续尖峰，突发和静态行为之间的边界变化的预测。这些预测已被证明是非常好的 (Teka 等 (2011a), Vo 等 (2010)), 即使在单个参数 C_m 很大的情况下, 也适用于垂体细胞的正确范围 (≈ 5 pF)。重要的是, 这些预测也适用于实际的垂体细胞。例

如，如果垂体细胞不断增加，则应有可能通过增加 BK 型或 A 型 K^+ 电流的电导率，或通过降低延迟整流器 K^+ 的电导率将其转化为突发性细胞。同样，如果细胞正在突发，则如果 g_{BK} 或 g_A 增大或 g_K 减小，则突发中的尖峰数应增加。使用动态钳位技术测试了这些预测，该技术使用电极记录来自真实细胞的电压，然后使用数学模型计算电流，并实时将其注入细胞中。因此，动态钳位允许使用一个细胞的膜电位来计算该电流，从而将一个电压相关的电流添加到一个实际的细胞中 (Milescu 等 (2008), Sharp 等 (1993))。

图 13 显示了向 GH4C1 细胞 (一种催乳激素细胞系) 添加 BK 电流的结果。在不增加 BK 电导的情况下，细胞会连续突增 (图 13A)。但是，一旦以足够大的电导率添加 BK 电流，便会显示出与尖峰混杂的伪稳定水平突发模式 (图 13B)。添加更多的电导会增加细胞的突发性，即突发事件的一部分。而且，如分析所预测的，添加更多的 g_{BK} 会增加突发中的尖峰数量 (图 13C)。在子图 D 中量化了随着增加的 BK 电导而导致的突发性变化，其中在计算的整个时间过程中，针对添加的 g_{BK} 的每个值计算了突发性。子图 E 显示了平均平均持续时间的量化，包括尖峰和突发。正如分析所预测的，突发性和事件持续时间都随着添加的 g_{BK} 的增加而增加。在 GH4C1 细胞和垂体原发性促性腺激素中反复显示了使用动态钳位增加或减去 BK 电流在尖峰和突发之间的过渡 (Tabak 等 (2011), Tomaiuolo 等 (2012))。

也可以使用动态钳位为其增加负电导率，从而减去离子电流。例如，可以为 I_K 电流开发一个模型，以反映实际细胞中该电流的特性。然后，可以通过添加负 g_K 电导，使用动态钳位技术从其中减去一些电流。这可以优于使用药理学试剂消除电流，因为此类试剂通常是非特异性的。而且，动态钳位方法允许研究人员以受控方式仅减去一部分电流。我们使用这种方法减去 g_K 电导，从而降低细胞格中的有效 g_K 值 (通过动态钳位减去的原始 g_K)。预测是，当减去足够数量的 g_K 时，尖峰细胞应成为突发器，并且随着减去的数量增加，突发中的尖峰数应增加 (图 12)。将动态钳位器应用于 GH4C1 细胞的结果如图 14 所示。顶子图显示，在减去 g_K 之前，该细胞大部分为尖峰，突发程度低，每个突发不超过 2 个尖峰。当减去一些延迟的整流器电导 (-1 nS) 时，细胞的突发性增加 (图 14B)。减去更多的电导 (-2 nS) 会进一步增加突发性，并增加每个突发的尖峰

数量 (图 14C)。在子图 D 和 E 中量化了这些影响，其中在整个时间过程持续时间内计算了突发性和平均持续时间。正如通过奇异分析所预测的那样，降低细胞中的 g_K 会增加其突发的可能性，并会增加突发中的尖峰数。

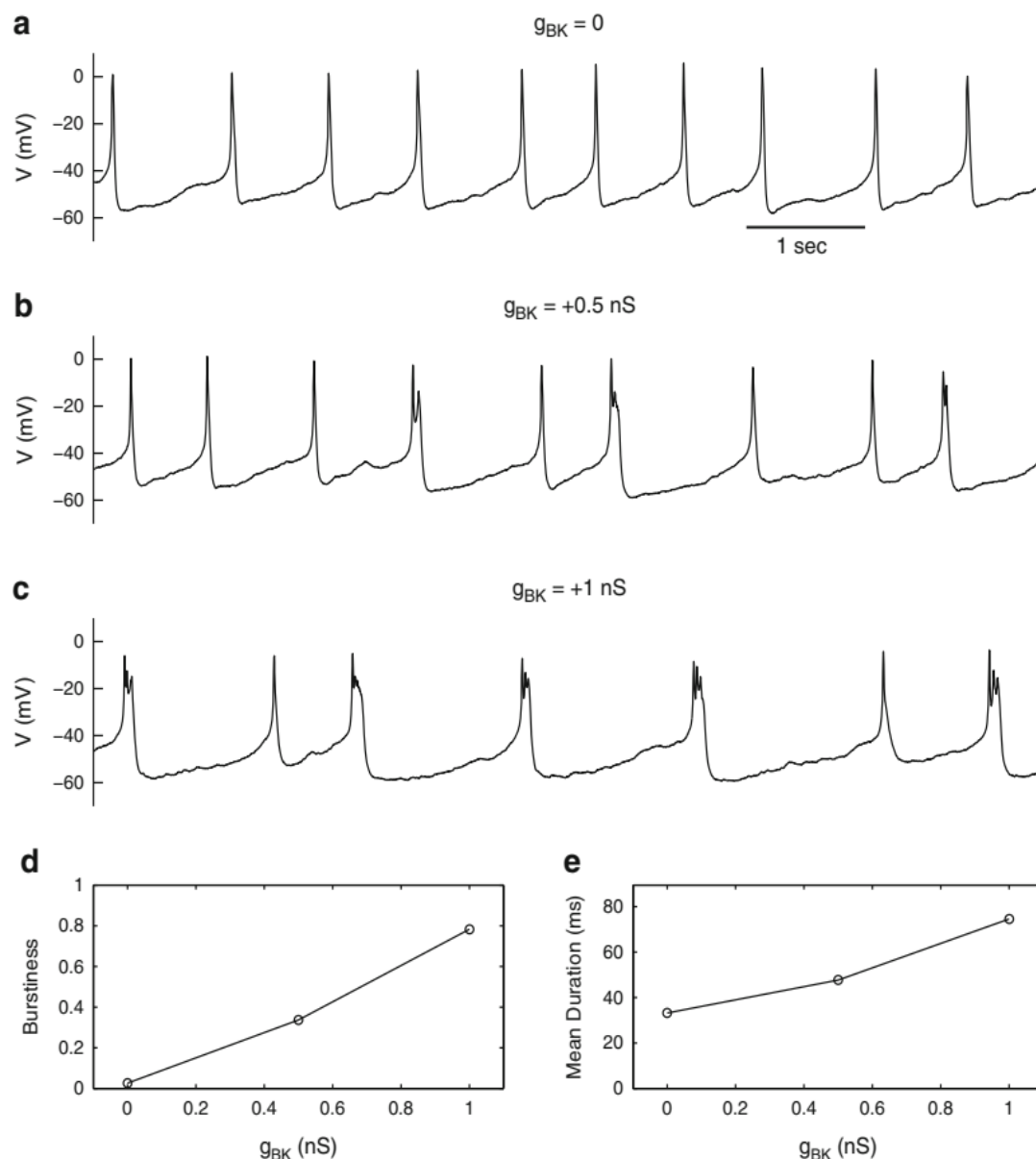


图 13 使用动态钳位从 GH4C1 乳化营养细胞中记录钳位记录，以添加模型 BK 型电流 (公式 1.10)。(A) 在没有增加电流的情况下，细胞连续尖峰。(B) 当添加 0.5 nS 的 BK 电导时，细胞呈现出与尖峰混杂的脉冲。(C) BK 电导增加的较大值 (1 nS) 时，突发性增加，每个突发的尖峰数目也增加。(D) 在整个时间过程中对添加的 g_{BK} 的三个值的突发性进行量化。突发性随着 g_{BK} 的增加而增加。(E) 量化添加 g_{BK} 的三个值的平均事件持续时间。事件持续时间随着 g_{BK} 的增加而增加。

5、快/慢速分析结构之间的关系

我们从描述适用于突发振荡的标准快/慢速分析技术开始，其中将完整的 3 维系统分解为 2 维快速子系统和 1 维慢速子系统。然后，我们描述了具有一维快速子系统和二维慢速子系统的替代分解。每种方法都利用组织系统行为的关键结构。在 2-fast / 1-slow 分析的情况下 (图 3)， z 曲线 (快速子系统的平衡) 和 z 曲线上部的次临界 Hopf 分岔点是两个关键结构。另外，慢变量的零斜线 (c 零斜线) 很重要，因为它决定了慢流的方向。在 1-fast / 2-slow 分析的情况下，临界流形、折叠节点的奇点和去奇点化系统的零斜线是关键的组织结构 (图 6、8)。在 Teka 等 (2012) 中，使用了催乳素细胞体模型 (具有 SK 和 BK 电流，以及钙变量 c) 来研究这些结构之间的关系。在本节中，我们讨论该调查的主要发现。

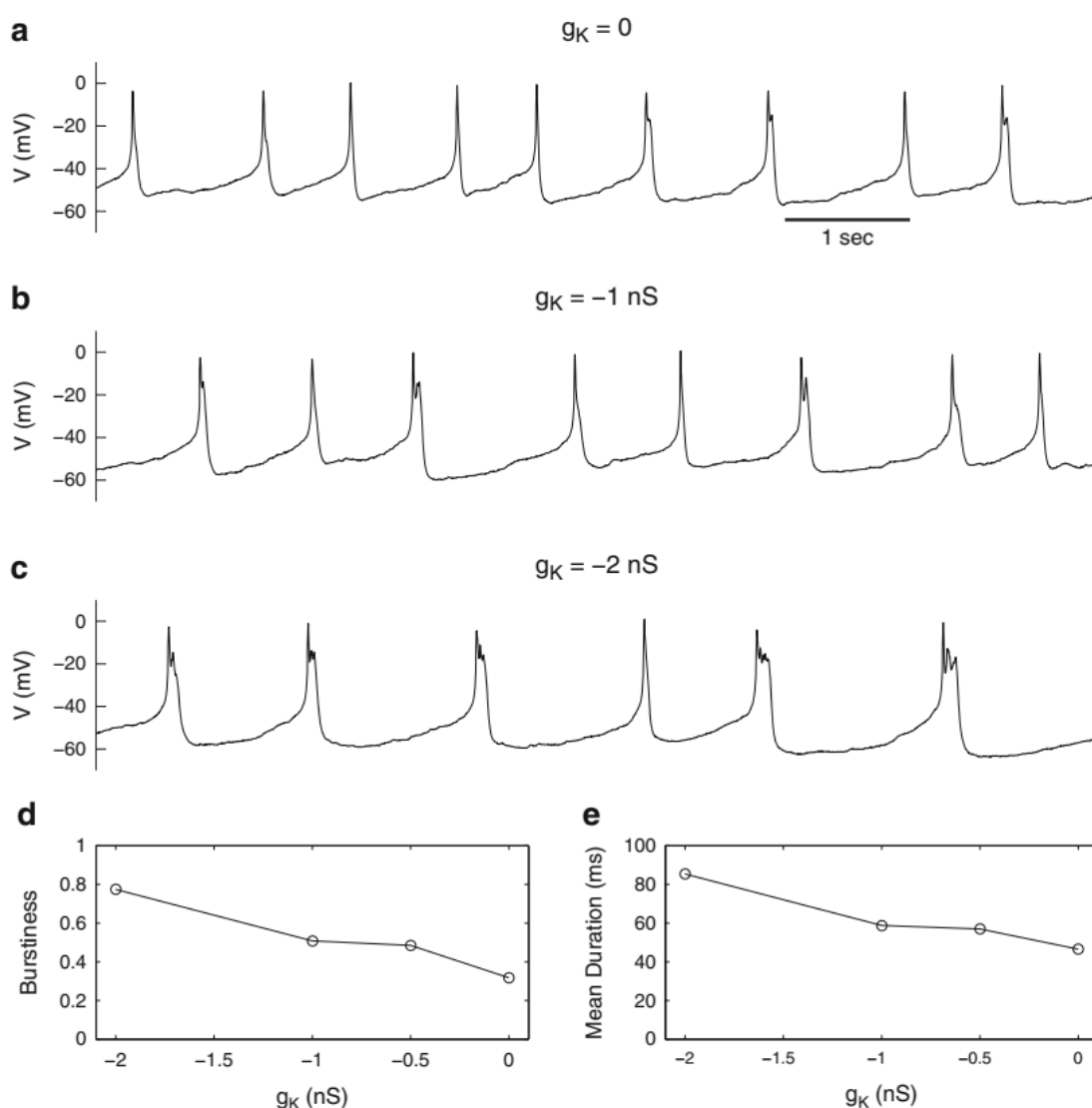


图 14 使用动态钳位来减去 GH4C1 乳化营养细胞的钳位钳记录，以减去延迟的整流器 K^+ 电流 (公式 1.6)。(A) 在没有增加电流的情况下，细胞的突发性非常低，每个突发最多有

两个尖峰。(B) 当减去 1 nS 的延迟整流器 K 电导时, 细胞的突发性增加。(C) 当减去更多延迟的整流器电导 2 nS 时, 突发性进一步增加, 并且每个突发的尖峰数量增加。(D) 在整个时间过程中对相减的 g_K 的三个值的突发性进行量化。当减去更多的 g_K 时, 突发性增加。(E) 量化减去 g_K 的三个值的平均事件持续时间。当减去更多 g_K 时, 事件持续时间增加。

5.1、 $f_c \rightarrow 0$ 极限

在图 15A 中重新绘制了图 8A 所示的去奇异化系统的零斜线。这些值使用 $f_c = 0.01$ 计算, 这是该参数的典型值 (细胞格中游离 Ca^{2+} 与结合的 Ca^{2+} 的比率)。叠加的是从 2-fast / 1-slow 分解获得的 z 曲线, 使用 $C_m = 10$ pF 计算。该 z 曲线是 2 变量快速子系统的固定分支, 其中 c 被视为参数, 因此默认假定 $f_c = 0$ 。显然, 零斜线和 z 曲线非常相似, CN1 去单数化系统的零斜线是 2-fast / 1-slow 系统的 c 零斜线。点 A 是所有三个曲线的单个交点, 既是去奇异化系统的平衡又是整个系统的平衡。2-fast / 1-slow 系统的次临界 Hopf 分岔位于 z 曲线的顶部分支上, 但在 L^+ 之下, 这意味着它位于临界流形的中间层上 (图 15B)。此外, z 曲线的两个鞍节点分岔点在临界流形的中间层上。去奇异化系统的折叠节点位于次临界 Hopf 分岔点附近, 但在临界流形的上折点上。

我们现在取极限 $f_c \rightarrow 0$, 因此变量 c 变得无限慢。取该极限对 z 曲线没有影响, z 曲线已经假定 $f_c = 0$ 。它对 L^+ , L^- 或 CN1 也没有影响, 因为 f_c 脱离了这些曲线的方程式。但是, 它确实会影响去奇异化系统的 V 零斜线,

$$-f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial c} + \left(\frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \right) \frac{\partial f}{\partial n} = 0. \quad (1.42)$$

当 $f_c \rightarrow 0$ 第一项消失, 而对于第二项等于 0, 则 $n = n_\infty(V)$ 或

$\frac{\partial f}{\partial n} = g_K(V - V_K) = 0$ 。由于 $V - V_K$ 且 $g_K \neq 0$, 所以我们必须有 $n = n_\infty(V)$ 。因此 $\frac{dn}{dt} = 0$ 。因此, 去奇异化系统的 V 零斜线满足 $\frac{dV}{dt} = 0$ 和 $\frac{dn}{dt} = 0$, 它们是定义 z 曲线的相同方程。

尽管 V 曲线和 Z 曲线在极限 $f_c \rightarrow 0$ 中叠加, 折叠节点和 Hopf 分岔没有极限 (图 16)。取而代之是, 在此极限下 Hopf 分岔留在临界流形的中间曲面上。

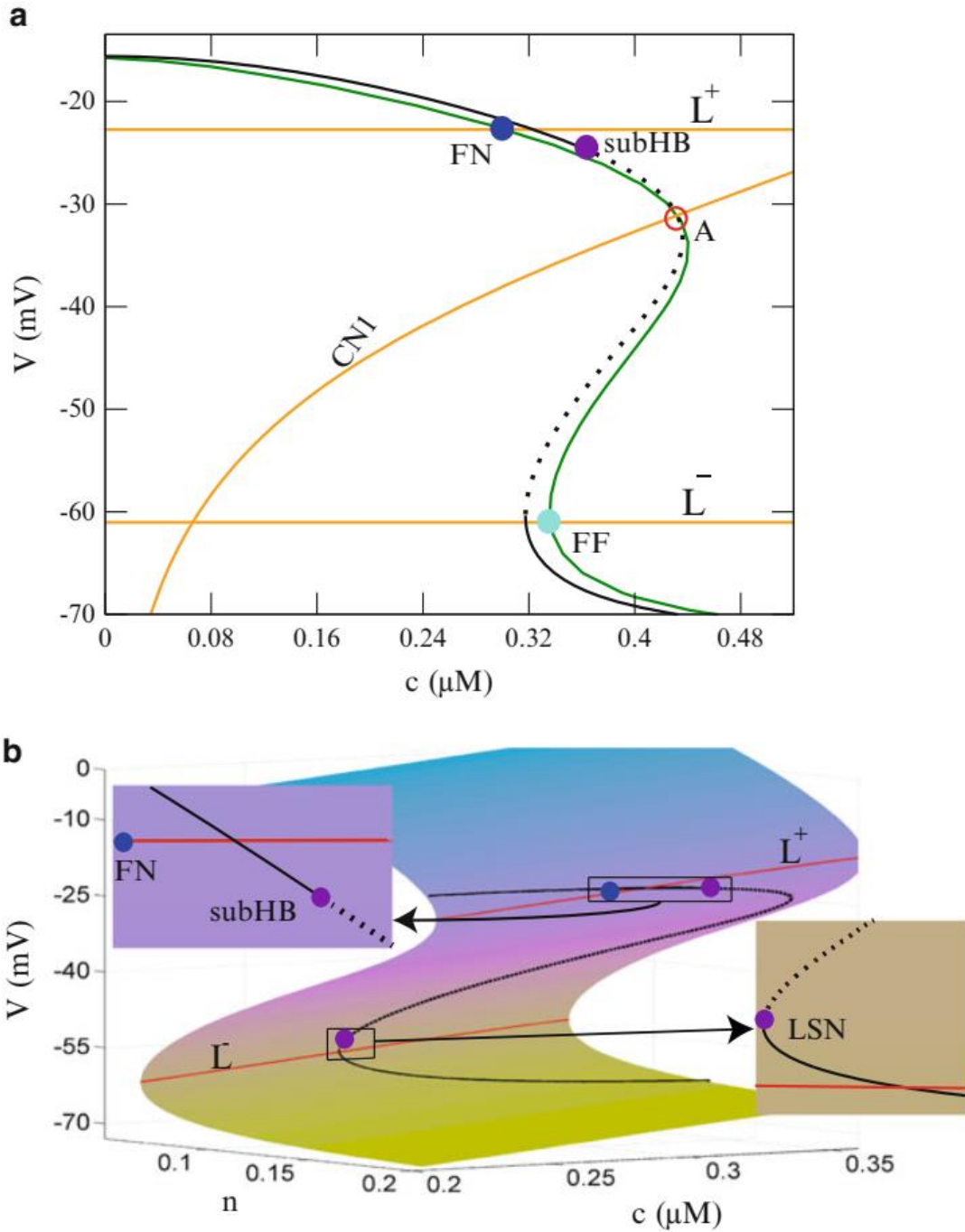


图 15(A) 具有 z 曲线 (黑色) 的去奇化系统的零斜线。(B) 具有 z 曲线叠加的简化系统的临界流形。在这两种情况下, $g_K = 4 \text{ nS}$, $g_{BK} = 0.4 \text{ nS}$, $C_m = 10 \text{ pF}$ (对于 z 曲线) 和 $f_c = 0.01$ (对于去奇化系统)。重新绘制 Teka 等 (2012)

5.2、 $C_m \rightarrow 0$ 极限

相较极限 $f_c \rightarrow 0$ 使 c 无限慢, 极限 $C_m \rightarrow 0$ 使 V 无限快。现在, 我们采用

此极限，将 f_c 返回其默认值 0.01。最小化系统由极限 $C_m \rightarrow 0$ 构成。因此采用此极限仅影响 2-fast / 1-slow 分解的 z 曲线。快速子系统平衡的曲线由 $f(V, n, c) = 0$ 和 $n = n_\infty(V)$ 定义，且 C_m 都不出现在两个方程中。因此，组成 z 曲线的平衡点的位置不受 C_m 的影响。但是，这些点的稳定性随 C_m 的变化而变化，因为 C_m 在 V 的常微分方程中 (方程 1.1)。实际上，当 $C_m \rightarrow 0$ ，Hopf 分岔向折叠曲线 L^+ 迁移 (图 17)。

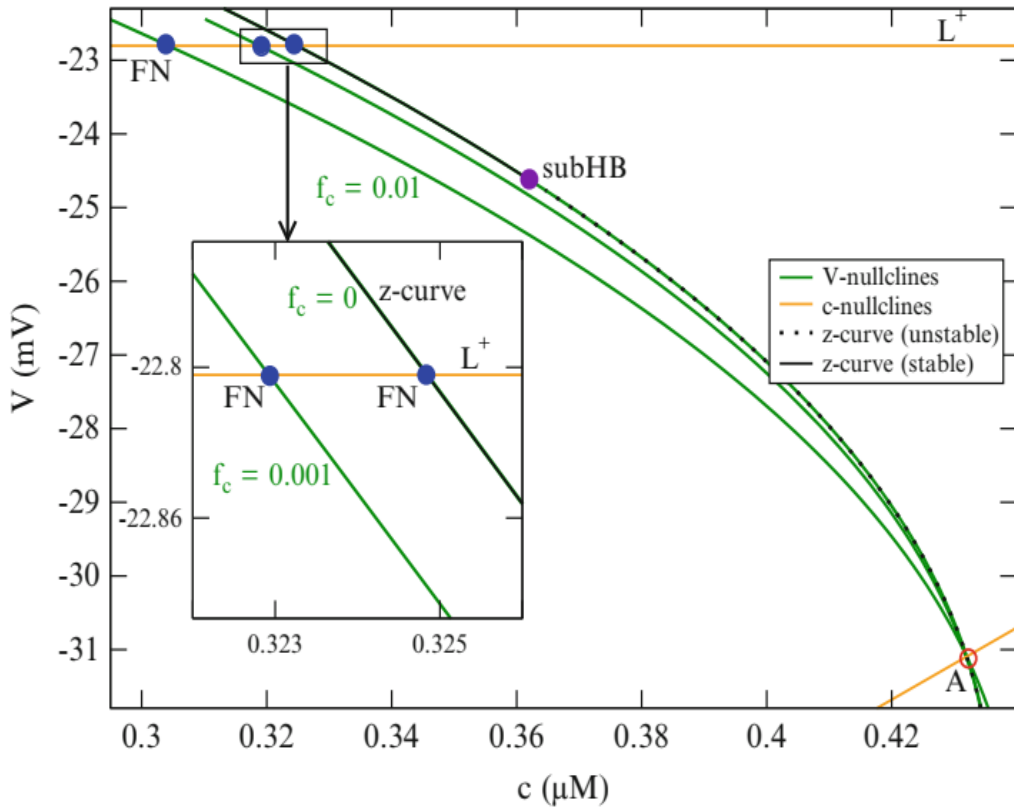


图 16 V 零斜线 (绿色) 收敛到 $f_c \rightarrow 0$ 极限中的 z 曲线 (黑色)。折叠节点和次临界 Hopf 分岔保持分离。使用 $C_m = 10$ pF 计算 z 曲线。摘自 (Teka 等 (2012))

要了解 L^+ 的收敛性，请注意，二维快速子系统 (方程 1.1、1.2) 的雅可比矩阵为：

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial V} & \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial n} \\ \frac{\partial g}{\partial V} & \frac{\partial g}{\partial n} \end{pmatrix} \quad (1.43)$$

这里 $g(V) \equiv \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n}$ 。J 的迹是：

$$\text{trace}(\mathbf{J}) = \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial V} + \frac{\partial g}{\partial n} \quad (1.44)$$

在 Hopf 分岔上 J 的迹 $= 0$ 。因此，此 Hopf

$$\frac{\partial f}{\partial V} + C_m \frac{\partial g}{\partial n} = 0 \quad (1.45)$$

在极限 $C_m \rightarrow 0$ 的第二项消失，要求 $\frac{df}{dt} = 0$ 。这是折叠曲线的方程式。

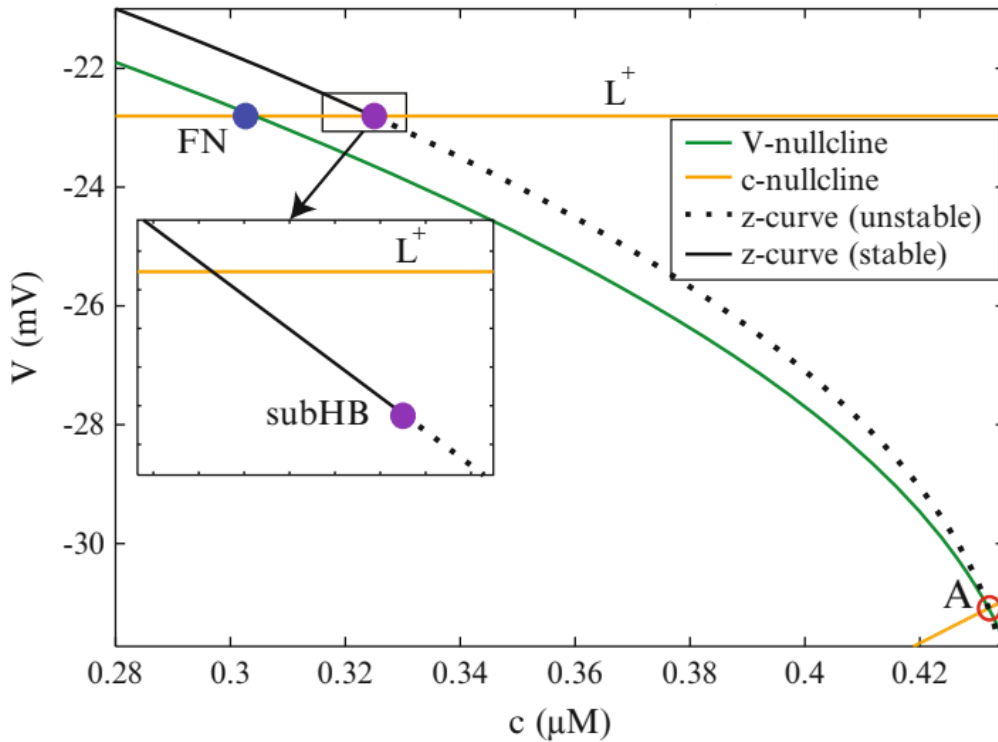


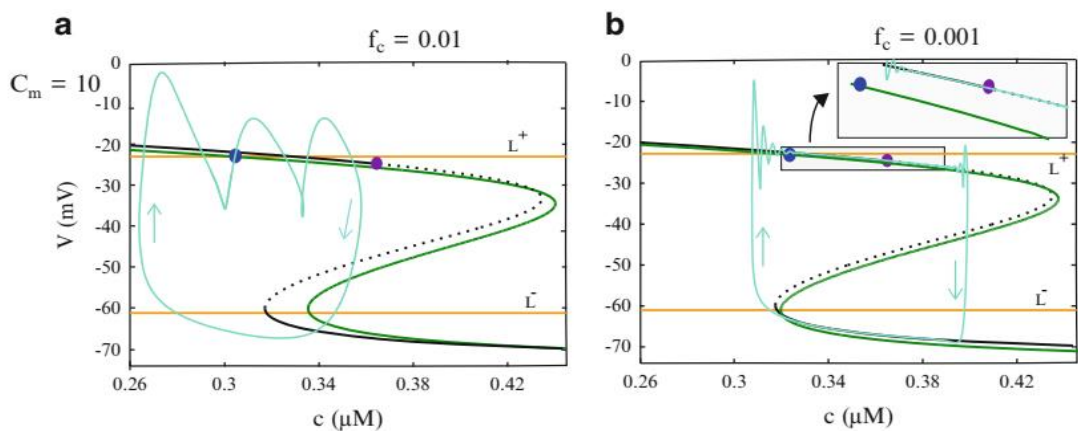
图 17 在 $C_m \rightarrow 0$ 极限将 z 曲线上的 Hopf 分岔迁移到折叠曲线 L^+ 。在此图中， $C_m = 0.1$ pF，因此它非常接近 L^+ ，但尚未达到 (插入)。使用默认的 $f_c = 0.01$ 计算去奇异化系统的 V 零斜线。来自 Teka 等 (2012)

5.3、二重极限

在 $C_m \rightarrow 0$ 极限 Hopf 分岔点迁移到上折曲线，但由于折点化系统的 V 零斜线不覆盖 z 曲线，因此与折叠点的奇异性仍然不同。两者合并的时候，除了取 $C_m \rightarrow 0$ 极限，还有 $f_c \rightarrow 0$ 个极限。在这个二重极限中， V 零斜线收敛到 z 曲线，并且 Hopf 分支在折叠曲线 L^+ 上，因此去奇异化系统的折叠节点奇异性

2-fast/1-slow 的 2-维快速子系统的 Hopf 分支是同一点。

有趣的是，当从 f_c 方向和 C_m 方向接近二重极限时，突发轨道是如何变化的。图 18A 示出了用 $f_c = 0.01$ 和 $C_m = 10$ (在垂体催乳素细胞体或促性腺激素细胞体的值的范围内) 计算的突发轨道，其与去奇异化系统的 V-零界线和 z 曲线重叠。在这种情况下，系统远没有任何奇异极限，因此轨道仅稍微接近 z 曲线，并且尖峰很大。当 f_c 减小 10 倍时，突发曲线 (实际上更像是张弛振荡) 由 z 曲线明确组成 (图 18B)。在静默阶段，它沿着底部分支移动，而在活性阶段，它沿着顶部分支移动。它通过亚临界 Hopf 分岔，并在不稳定的分支上行走一段时间，然后随着尺寸增加的振荡消失。因此，它表现出缓慢通过的效果，在快/慢速系统的轨道通过亚临界 Hopf 分岔时是有据可查的 (Baer 等 (1989), Baer, Gaekel (2008))。如果 f_c 返回其原始值并且 C_m 减小了 100 倍，则系统将由去奇异化系统的结构进行重组。图 18C 示出，在这种情况下突发轨迹在沿着 V 零斜线移动时非常接近折叠节点的奇点。峰值很小，且随着轨道沿着扭曲的慢流形移动，其振幅先减小后增大，这是在折叠节点奇点附近通过的典型特征 (Desroches 等 (2012))。如果将 C_m 保持在这个较小的值上，并且现在将 f_c 减小 10 倍，则突发轨道将再次沿着 V 零斜线移动通过折叠的节点，但是这次出现了更多的尖峰，并且波峰附近的振幅大大降低。另外，由于接近二重极限，因此轨迹在 z 曲线附近通过，并且折叠节点和 Hopf 分岔靠近在一起。



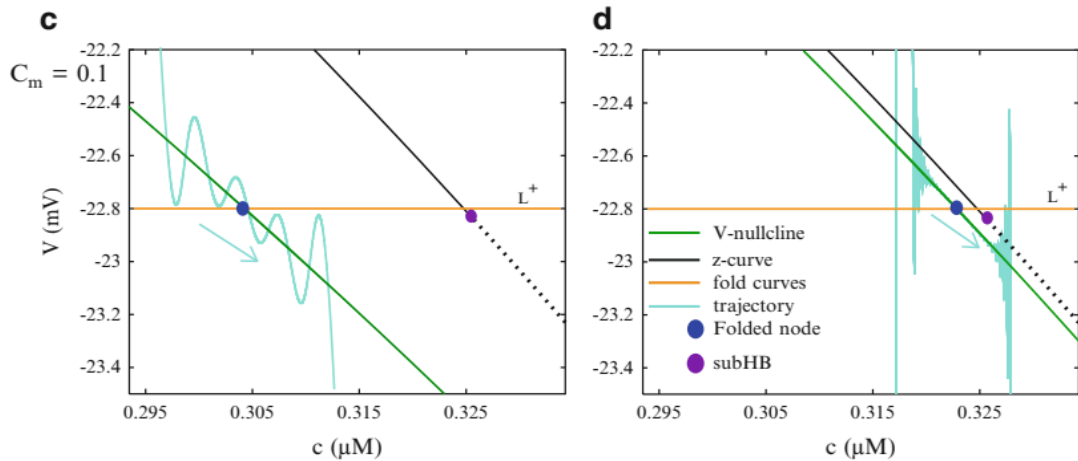


图 18 突发与去奇化系统的 z 曲线和 V -零斜线一起趋于不同的二重极限。(A) 在生理学上具有 f_c 和 C_m 值的情况下，轨道 (蓝绿色) 既不遵循 z 曲线也不遵循 V 零斜线，并且尖峰相对较大。(B) 随着在 f_c 方向上接近二重极限，突发轨道沿 z 曲线移动。(C) 当沿 C_m 方向接近二重极限时，轨道沿着 V 零斜线并经过折叠节点。(D) 在双极限附近，轨道穿过折叠的节点，但也移动到 z 曲线和 Hopf 分岔附近。来自 Teka 等 (2012)

6、受刺激的促性腺激素的储存产生的突发

到目前为止，我们讨论的伪稳定水平突发在垂体促生长激素细胞和催乳素细胞的自发活性中很常见，有时在促性腺激素的自发活性中也观察到 (Stojilkovic 等 (2010))。但是，更常见的是，促性腺激素表现出强壮的稳定水平的尖峰模式，几乎不会释放激素 (Van Goor 等 (2001b))。但是，当受到生理刺激物促性腺激素释放的激素 (GnRH) 的刺激时，促性腺激素通常会产生产生大约 4—15 秒的突发模式，从而导致促黄体激素释放水平更高 (Stojilković 等 (2010))。首先使用 Ca^{2+} 成像观察到这一点，其中在 GnRH 存在的条件下观察到一组 Ca^{2+} 峰 (Shangold 等 (1988))。在 1990 年代发表的一系列论文中，表明了这种突发模式是由于 GnRH 激发的 Ca^{2+} 振荡器与关闭 Ca^{2+} 振荡器时产生尖峰的电振荡器的相互作用所致 (Kukuljan 等 ((1994), Stojilković 等 (1992、1993), Stojilković, Tomić (1996), Tse, Hille (1992), Tse 等 (1994、1997))。这项研究的关键要素是建立数学模型，该模型有助于解释数据和指导实验 (Li 等 (1994, 1995), Rinzel 等 (1996))。在本节中，我们将讨论该模型的简化版本，其中保留了关键的生物物理和动态元素 (Sherman 等 (2002))。

6.1、关闭细胞动力学

我们从 Ca^{2+} 振荡器开始。在这里，游离胞质 Ca^{2+} 浓度 (c) 的波动是由于 Ca^{2+} 循环进出内质网 (ER) 而引起的。将 ER 的 Ca^{2+} 浓度表示为 c_{ER} 。在封闭细胞模型中，我们首先分析，细胞中 Ca^{2+} 离子的总数是守恒的。离子仅在胞质区和 ER 区之间来回移动。用 c_{tot} 表示细胞中的总游离 Ca^{2+} 浓度。然后

$$c_{tot} = c + \sigma c_{ER} \quad (1.46)$$

其中， σ 是“有效 ER 体积” $\bar{V}_{ER} = \frac{V_{ER}}{f_{ER}}$ (V_{ER} 是 ER 体积， f_{ER} 是 ER 中未结合的 Ca^{2+} 的比例) 与“有效胞质体积” $\bar{V}_c = \frac{V_c}{f_c}$ 的比率。那是

$$\sigma = \frac{V_{ER} f_c}{V_c f_{ER}} \quad (1.47)$$

重写为:

$$c_{ER} = (c_{tot} - c) / \sigma \quad (1.48)$$

其中 c_{tot} 为常数。胞内 Ca^{2+} 浓度的微分方程为

$$\frac{dc}{dt} = (J_{ER-out} - J_{ER-in}) / \bar{V}_c \quad (1.49)$$

其中 J_{ER-in} 和 J_{ER-out} 分别为进入和流出 ER 的钙通量 (图 19A)。

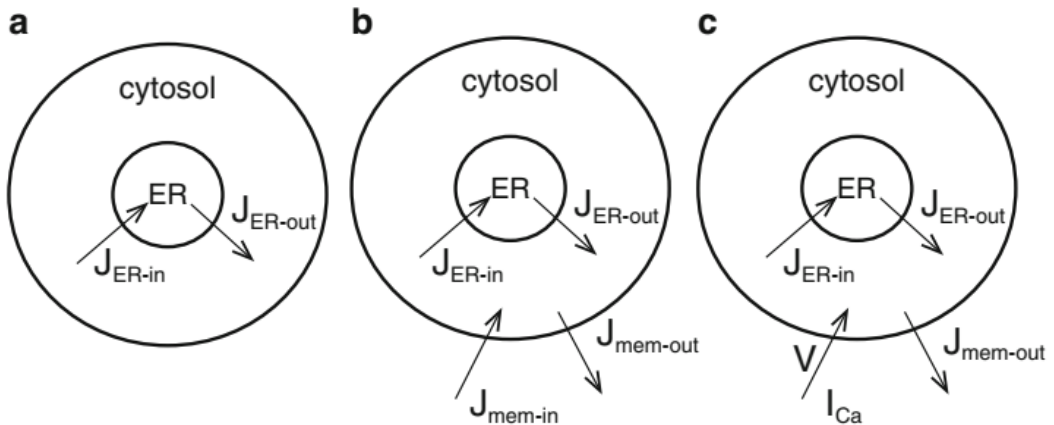


图 19(A) 关闭细胞模型，(B) 恒定流入的打开细胞模型和 (C) 通过电压门控 Ca^{2+} 通道流入的打开细胞模型中的 Ca^{2+} 通量图

Ca^{2+} 进入 ER 的流量是通过三磷酸腺苷 (ATP) 水解驱动的泵进行的。这些被称为 SERCA (浆质内质网钙 ATPase) 泵。泵送速率是胞质 Ca^{2+} 浓度的增加函数，在某些模型中包括对 ER Ca^{2+} 浓度的依赖性 (Sneyd 等 (2003))。我们使用 c 的简单二阶 Hill 函数来描述通过 SERCA 泵的流量：

$$J_{ER-in} = \frac{V_1 c^2}{K_1^2 + c^2} \quad (1.50)$$

其中 K_1 是最大泵速的 Ca^{2+} 浓度的一半，而 V_1 是最大泵速的一半。

Ca^{2+} 从 ER 流出的流量有两个成分。首先，存在与 ER 和胞质 Ca^{2+} 浓度差异成正比的泄漏，

$$J_{leak} = L(c_{ER} - c) \quad (1.51)$$

ER 中的 Ca^{2+} 浓度大于细胞质中的 Ca^{2+} 浓度，因此从 ER 泄漏到细胞质中。仅当 GnRH 与细胞质膜中的受体结合时，第二种成分才起作用，从而生成细胞内信号分子肌醇 1,4,5-三磷酸 (IP_3)。该分子与 ER 膜上的 IP_3 受体结合并可以激活它们。激活后， IP_3 受体的行为就类似于 Ca^{2+} 通道，从而使 Ca^{2+} 从 ER 流出并沿 Ca^{2+} 梯度流入细胞质。胞质 Ca^{2+} 离子也可以与受体的调节位点结合，从而增加其打开的可能性。因此， IP_3 受体由 IP_3 和胞质 Ca^{2+} 共同控制。每个受体亚基上都有第三个结合位点，用于 Ca^{2+} 诱导的受体失活。此负反馈在较慢的时间尺度内运行，因此，在存在 IP_3 的情况下， Ca^{2+} 既可以对 IP_3 受体提供快速的正反馈又可以提供较慢的负反馈。因此， IP_3 受体的动力学非常类似于神经元中普遍存在的电压门控 Na^+ 通道的动力学，正如 Li, Rinzel (1994) 所证明的那样。在我们用于表达 IP_3 受体/通道打开的可能性的表达式中， IP_3 结合的动力学和 Ca^{2+} 与激活位点的结合是瞬时的，而 Ca^{2+} 与失活位点的结合以时间常数 h 发生。然后将 IP_3 开放概率乘以 Ca^{2+} 梯度，从而为 Ca^{2+} 通量提供驱动力：

$$J_{IP3} = P \left(\frac{c^3}{(c + k_a)^3} \right) \left(\frac{\text{IP}_3^3}{(\text{IP}_3 + k_i)^3} \right) h^3 (c_{ER} - c) \quad (1.52)$$

其中 P 是代表通过明渠的通量的参数， k_a ， k_i 是参数， IP_3 是细胞内 IP_3 浓度， h 是满足微分方程的失活变量

$$\frac{dh}{dt} = (h_\infty - h)/\tau_h \quad (1.53)$$

其中

$$h_{\infty}(c) = \frac{K_d}{K_d + c} \quad (1.54)$$

和

$$\tau_h(c) = \frac{A}{K_d + c} \quad (1.55)$$

在此， K_d 是 Ca^{2+} 结合至失活位点的分离常数（即分离速率 k^- 除以结合速率 k^+ ）。参数 A 是 k^+ 的倒数，便于设置负反馈的速度。方程 1.52 中 3 的指数反映了一个事实，即 IP_3 受体是具有三个相同亚基的同源三聚体。最后

$$J_{ER-out} = J_{leak} + J_{IP3} \quad (1.56)$$

表 2 给出了参数值。

表 2 促性激素细胞模型的参数值。在打开细胞模型中 c_{tot} 不是参数，而在突发模型中 J_{in} 不是参数

$\sigma = 0.185$	$\bar{V}_c = 400 \text{ pL}$	$c_{tot} = 2 \mu\text{M}$	$V_1 = 400 \text{ aMol s}^{-1}$
$K_1 = 0.2 \mu\text{M}$	$L = 0.37 \text{ pL s}^{-1}$	$k_a = 0.4 \mu\text{M}$	$k_i = 1.0 \mu\text{M}$
$K_d = 0.4 \mu\text{M}$	$A = 2 \mu\text{M s}$	$V_2 = 2000 \text{ aMol s}^{-1}$	$K_2 = 0.3 \mu\text{M}$
$\eta = 0.01$	$J_{in} = 1200 \text{ aMol s}^{-1}$	$g_{Ca} = 20 \mu\text{S cm}^{-2}$	$g_K = 20 \mu\text{S cm}^{-2}$
$g_{SK} = 8 \mu\text{S cm}^{-2}$	$C_m = 1 \mu\text{F cm}^{-2}$	$V_3 = -3 \text{ mV}$	$V_4 = -20 \text{ mV}$
$s_1 = -20 \text{ mV}$	$s_2 = 30 \text{ mV}$	$\phi = 12 \text{ s}^{-1}$	$K_{SK} = 0.5 \mu\text{M}$
$\alpha = 0.2 \text{ (aMol} \cdot \text{cm}^2\text{)/nC}$	$P = 26,640 \text{ pL s}^{-1}$		

综上所述，关闭细胞模型由两个微分方程组成：

$$\frac{dc}{dt} = (J_{ER-out} - J_{ER-in})/\bar{V}_c \quad (1.57)$$

$$\frac{dh}{dt} = (h_{\infty} - h)/\tau_h \quad (1.58)$$

其中， J_{ER-out} 由方程 1.56 给出。 J_{ER-in} 由方程 1.50 给出。 h_{∞} 由方程 1.54 给出。而 τ_h 由方程 1.55 给出。

图 20 显示了响应 IP_3 脉冲的关闭细胞模型的动力学。最初，系统处于静止状态， c 接近 0， h 接近 1 (IP_3 受体未失活)。引入 IP_3 后，系统会产生周期性的 c 尖峰 (图 20A，黑色曲线)。每个尖峰的上升归因于 IP_3 受体的 Ca^{2+} 活化以及随

后 Ca^{2+} 从 ER 释放到细胞质中。每个峰值的下降冲程是由于 h 下降所反映的 IP_3 受体的 Ca^{2+} 失活所致 (图 20A, 红色曲线)。每个尖峰都会引起 ER 中 Ca^{2+} 的释放 (图 20B, 黑色曲线), 随后通过出现在尖峰之间的 SERCA 泵的通量 (图 20B, 红色曲线) 来补充 ER。因此, 从 ER 到胞质 (J_{tot}) 的总通量在 Ca^{2+} 尖峰期间为正, 而在尖峰之间的重新填充阶段为负 (图 20C, 黑色曲线)。如果总通量是随时间平均的, 则可以观察到峰值期间时间平均值 ($\langle J_{\text{tot}} \rangle$) 上升, 而在重新填充阶段则下降较慢 (图 20C, 红色曲线)。当 $\langle J_{\text{tot}} \rangle$ 达到 0 时, 系统已完全复位, 并产生另一个尖峰。

作用于促性腺激素的 GnRH 的水平通过 $G_{\alpha q}$ 信号传导途径转导至 IP_3 水平, 这决定了细胞的 Ca^{2+} 动力学 (Stojilkovic 等 (1993))。这在图 21 中的关闭细胞分岔图中得到了证明。在低 IP_3 浓度下, 系统处于静止状态, 由分岔图中较低的稳定固定分支表示。定解在 SNIC (不变圆上的鞍节点) 分岔处失去稳定性, 从而产生了稳定的周期解。周期性振荡类似于神经系统中产生的尖峰, 通常称为钙尖峰。随着 IP_3 的进一步增加, 周期性尖峰解在周期性分支的鞍节点处失去稳定性, 并且系统被吸引到在次临界 Hopf 分支上诞生的定解。因此, 仅在 IP_3 值的中间范围内发生振荡。这在 c 时程方面在图 22 中示出。随着 IP_3 逐步增加, 系统从静止状态变为振荡状态, 然后又回到静止状态, 但是现在 c 的水平升高了。还要注意的, 在 $\text{IP}_3 = 1.2 \mu\text{M}$ 处, 振荡频率比在 $\text{IP}_3 = 0.72 \mu\text{M}$ 处要大, 这是因为在无周期 SNiC 分岔处, 尖峰解出现在 $\text{IP}_3 = 0.7 \mu\text{M}$ 附近。Li, Rinzel (1994) 和 Li 等 (1994) 用更详细的模型显示了关闭细胞系统的动力学。

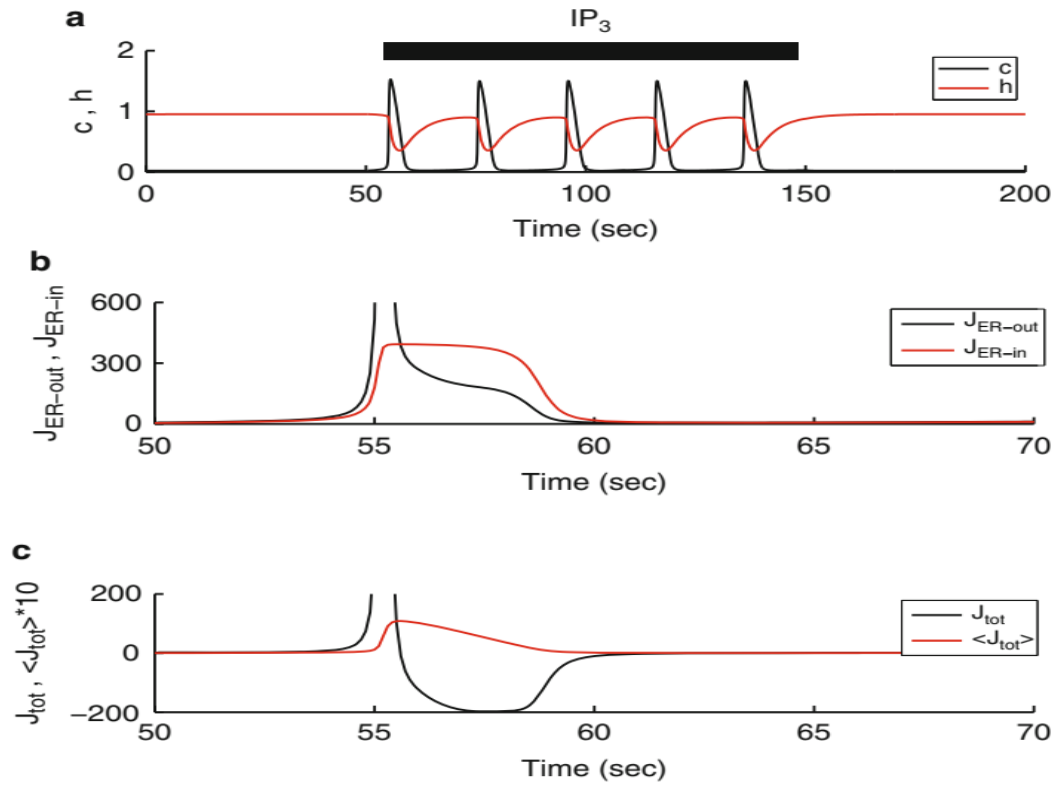


图 20 关闭细胞促性激素细胞模型的动力学响应于 IP_3 波 ($0.8 \mu M$)。(A) 当存在 IP_3 时，系统会产生一组连续的 Ca^{2+} 尖峰，这是由于 IP_3 受体的快速激活和缓慢失活所致。(B) 在第一个峰值期间和之后的时间尺度内，从 ER 释放出 Ca^{2+} 的初始过程，以及随后的填充过程。(C) Ca^{2+} 从 ER 到胞质的初始净运动被较慢的 Ca^{2+} 补充到 ER 所补偿。注意上子图和下子图在时间尺度上的差异。

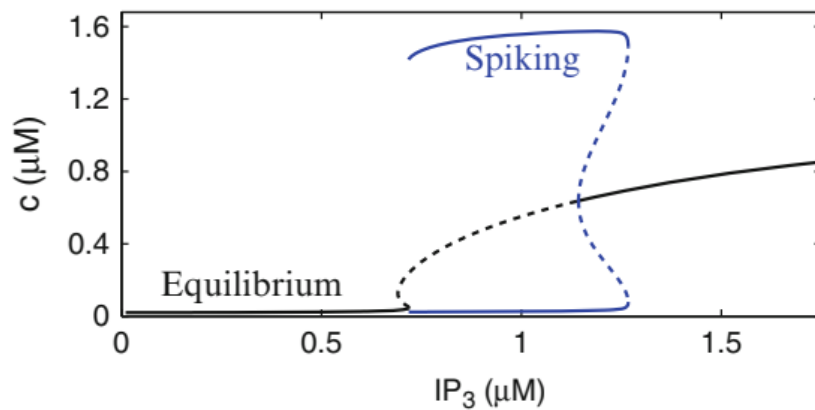


图 21 以 IP_3 浓度为分岔参数的关闭细胞促性激素细胞模型的分岔图。定解失去稳定性，并且在 $IP_3 = 0.7 \mu M$ 的 SNIC 分岔处产生了无限周期的尖峰解。定解在亚临界霍普夫分岔 ($IP_3 = 1.2 \mu M$) 处恢复了稳定性，并且在很短的时间内与尖峰溶液保持双稳态，最终在周期性分岔的鞍节点处消失。

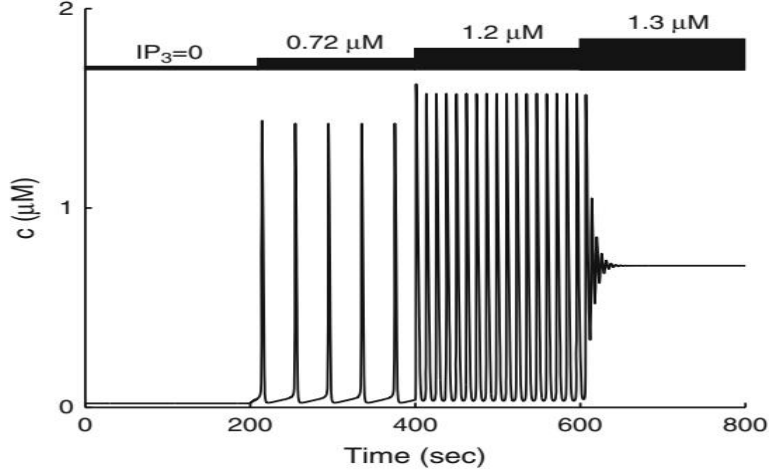


图 22 关闭细胞促性激素细胞模型响应 IP_3 浓度的逐步增加而显示出频率调制。当浓度过低或过高时，系统将具有全局稳定的静止状态

6.2、打开细胞动力学

在实际的促性腺激素中， Ca^{2+} 通过质膜进入和离开细胞。接下来，我们合并这些流量 (图 19B)。目前，我们将 Ca^{2+} 流入作为参数 J_{in}

$$J_{mem-in} = J_{in}. \quad (1.59)$$

通过质膜泵从细胞中去除 Ca^{2+} ，其被建模为二阶希尔函数，就像通过 SERCA 泵的流量一样：

$$J_{mem-out} = \frac{V_2 c^2}{K_2^2 + c^2} \quad (1.60)$$

其中 V_2 是最大泵送速度， K_2 是最大泵送的 Ca^{2+} 水平的一半。将这些额外的 Ca^{2+} 流量加到 c 方程中，我们得到：

$$\frac{dc}{dt} = [J_{ER-out} - J_{ER-in} + \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out})] / \bar{V}_c \quad (1.61)$$

其中 η 质膜与 ER 表面积之比。对于细胞中的 Ca^{2+} 总浓度，还有一个新的微分方程：

$$\frac{dc_{tot}}{dt} = \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out}) / \bar{V}_c. \quad (1.62)$$

然后，具有恒定 Ca^{2+} 流入量的打开细胞模型由三个微分方程组成：

$$\frac{dc}{dt} = [J_{ER-out} - J_{ER-in} + \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out})] / \bar{V}_c \quad (1.63)$$

$$\frac{dh}{dt} = (h_\infty - h) / \tau_h \quad (1.64)$$

$$\frac{dc_{tot}}{dt} = \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out}) / \bar{V}_c \quad (1.65)$$

其中除上述功能外的所有功能均与关闭细胞模型中使用的功能相同。表 2 给出了参数值。

打开细胞模型对 IP_3 脉冲的响应如图 23A 所示。与关闭细胞模型一样，由于 Ca^{2+} 在细胞质和 ER 之间循环，产生了一组 Ca^{2+} 尖峰 (黑色曲线)。但是，当 Ca^{2+} 进入细胞的流量被关闭时，随着细胞中 Ca^{2+} 的总浓度下降 (红色曲线)，尖峰信号的幅度和频率都会随着时间下降。最终，细胞中的 Ca^{2+} 不足以维持振荡，并且系统处于较低的 c 水平。该模拟复制了在缺乏 Ca^{2+} 的培养基中所做的实验发现 (Li 等 (1994))。

Ca^{2+} 流入参数的影响可以通过 2-fast / 1-slow 分析来描述。在这里， c 和 h 构成快速子系统，而 c_{tot} 是单个慢变量。当有足够的 Ca^{2+} 通量进入细胞 c_{tot} 并且存在 IP_3 时，快速系统表现出稳定的周期性运动。因此，在 h - c 平面中存在一个稳定的极限循环，在图 23B 中用绿色星号标记的粗曲线。当 Ca^{2+} 流入终止时， c_{tot} 缓慢下降，随后对快速子系统的极限循环进行了修改。极限环向右缓慢移动， c 变量的幅值变小。当 c_{tot} 达到 $\approx 2\mu M$ 时，快速子系统的静止状态变得稳定 (图 23B，红色圆圈)。因此，此打开细胞模型的动力学本质上与关闭细胞模型的动力学相同，在该模型中，参数 c_{tot} 被缓慢变化的变量所替代。

以另一种方式在图 24 中进行了说明。在此分岔图中， IP_3 保持恒定在 $0.7\mu M$ ， c_{tot} 被视为分岔参数。周期性尖峰发生在较大的 c_{tot} 值范围内，并被低 c_{tot} 值和高 c_{tot} 值的稳定定解所取代。尖峰分支位于 SNIC 分岔处，因此对于此处附近的参数值，尖峰将很慢。对于较大的 c_{tot} 值，振荡的幅度和频率会增加，最终，周期解会在周期分岔的鞍节点处终止。有一个相当大的时间间隔，其中尖峰和定解均稳定。

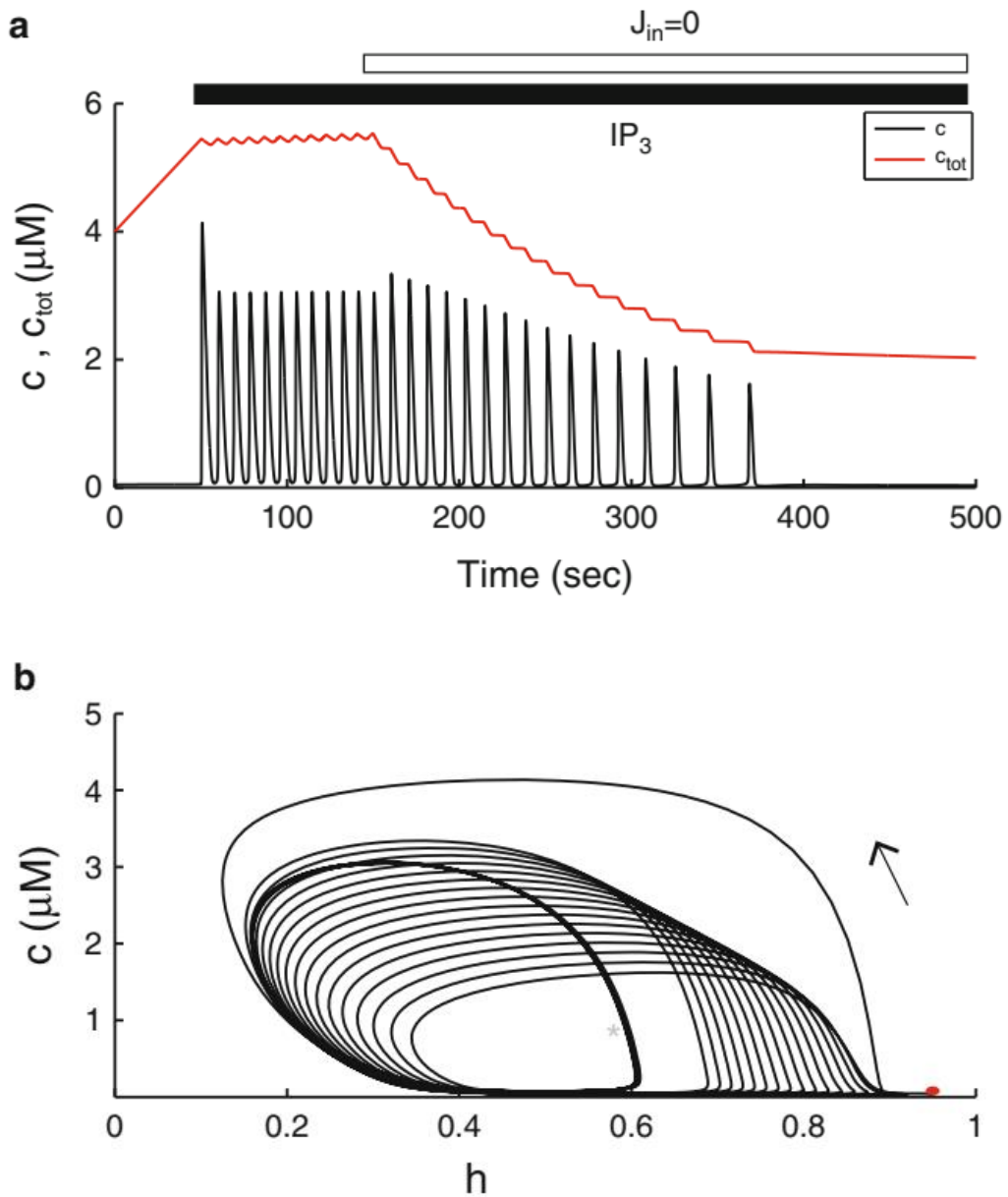


图 23 Ca^{2+} 流入作为参数 J_{in} 的细胞打开细胞促性激素细胞模型。(A) 当模拟 $J_{in} = 1200 \text{ aMol s}^{-1}$ 和 $IP_3 (0.7 \mu M)$ 的应用时, 系统会产生一组 Ca^{2+} 脉冲。由于细胞中总 Ca^{2+} 浓度的缓慢下降, 当 Ca^{2+} 流入终止时, 这些下降并变得更慢。(B) 在快速变量的平面中, 缓慢变量 c_{tot} 的下降将系统从稳定的周期性运动 (绿色星号) 移动到一组幅度和周期减小的周期, 直至达到稳定的静止状态 (红色圆圈)。

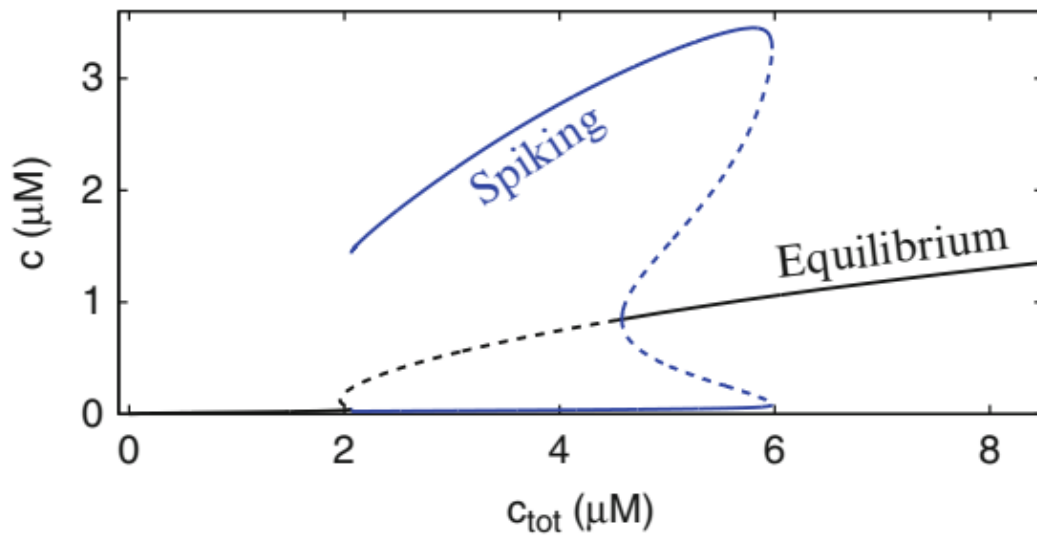


图 24 $IP_3 = 0.7 \mu M$ 和 c_{tot} 作为分岔参数的打开细胞促性激素细胞模型的分岔图。周期性尖峰分支出生在 SNIC 分岔处 ($c_{tot} = 2.1 \mu M$), 并消失在周期性分岔的鞍节点处 ($c_{tot} = 6 \mu M$)。静态分支在次临界 Hopf 分岔处 ($c_{tot} = 4.6 \mu M$) 恢复了稳定性, 周期解和静态解之间的双稳态存在较大间隔。

IP_3 引起的 Ca^{2+} 振荡的另一种机制包括将 Ca^{2+} 反馈到 IP_3 的产生或降解。在这种情况下, IP_3 浓度本身会发生振荡, 从而引起从 ER 周期性释放 Ca^{2+} 。尽管这不是促性腺激素中刺激剂介导的 Ca^{2+} 振荡的机制 (Stojilkovic 等 (1993)), 但在其他细胞类型中也可能是这种机制 (Sneyd 等 (2006))。在本报告中, Sneyd 及其同事描述了一种基于 IP_3 外源脉冲的实验方法, 用于确定刺激剂诱导的 Ca^{2+} 振荡的两种反馈机制中的哪一种 (称为 1 类和 2 类) 是负责观察到的两种细胞类型, 胰腺腺泡细胞和气道平滑肌中的 Ca^{2+} 振荡。 Ca^{2+} -诱导的 Ca^{2+} 释放和 IP_3 浓度中 Ca^{2+} 依赖的变化这两种机制都可能存在这个典型的细胞中。因此, 真正的问题是, 哪种机制主导 Ca^{2+} 动力学。

在最近的工作中 (Harvey 等 (2010, 2011)), 作者使用几何奇异摄动理论 (GSPT) 来研究许多 Ca^{2+} 动力学模型中潜在的动力学性质。在给定的 Ca^{2+} 模型中识别不同的时间尺度可提供第一个简单的诊断工具, 以预测 1 级或 2 级主导的 Ca^{2+} 动态。此外, GSPT 能够解释观察到的 Ca^{2+} 动力学异常延迟 (Harvey 等 (2010)), 而 IP_3 脉冲协议实验通常无法预测这些异常延迟 (Sneyd 等 (2006))。

任意维度的芥子理论 (Wechselberger (2012))是解释这种异常现象的关键。

6.3、储存产生的突发

现在，我们通过用反映通过 Ca^{2+} 离子通道的 Ca^{2+} 流入量的术语代替恒定的 Ca^{2+} 流入量参数 J_{in} ，将最终成分添加到模型中 (图 19C)。通道由膜电位 V 连通，膜电位 V 本身由通过多个离子通道的离子电流确定。在我们的最小模型中，仅包括三种离子通道类型。通过 L-型 Ca^{2+} 通道的离子电流 I_{Ca} 负责电动作电位的上升，也将 Ca^{2+} 带入细胞。就像在催乳激素细胞模型中一样，

$$I_{\text{Ca}}(V) = g_{\text{Ca}} m_{\infty}(V)(V - V_{\text{Ca}}). \quad (1.66)$$

动作电位下降的原因是激活的延迟整流 K^{+} 电流较慢，

$$I_{\text{K}}(V, n) = g_{\text{K}} n(V - V_{\text{K}}). \quad (1.67)$$

最后，有一个由细胞质 Ca^{2+} 控制的 SK-型 K^{+} 电流

$$I_{\text{SK}}(V, c) = g_{\text{SK}} s_{\infty}(c)(V - V_{\text{K}}). \quad (1.68)$$

细胞的电活性微分方程为：

$$C_m \frac{dV}{dt} = -[I_{\text{Ca}}(V) + I_{\text{K}}(V, n) + I_{\text{SK}}(V, c)] \quad (1.69)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n(V)}. \quad (1.70)$$

稳态和时间常数函数为：

$$m_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{V - V_3}{s_1} \right) \right) \quad (1.71)$$

$$n_{\infty}(V) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{V - V_4}{s_2} \right) \right) \quad (1.72)$$

$$\tau_n(V) = \left(\phi \cosh \left(\frac{V - V_4}{2s_2} \right) \right)^{-1} \quad (1.73)$$

$$s_{\infty}(c) = \frac{c^4}{(K_{\text{SK}}^4 + c^4)}. \quad (1.74)$$

细胞的电活性常微分方程与 Ca^{2+} 处理的常微分方程耦合在一起

$$\frac{dc}{dt} = [J_{ER-out} - J_{ER-in} + \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out})] / \bar{V}_c \quad (1.75)$$

$$\frac{dh}{dt} = (h_{\infty} - h) / \tau_h \quad (1.76)$$

$$\frac{dc_{tot}}{dt} = \eta(J_{mem-in} - J_{mem-out}) / \bar{V}_c \quad (1.77)$$

所有功能均与先前定义的功能相同，除了 Ca^{2+} 流入细胞的作用不再恒定，而是：

$$J_{mem-in} = -\alpha I_{Ca}(V) \quad (1.78)$$

将电流转换为 Ca^{2+} 离子通量。该术语提供了从电活性到 Ca^{2+} 动力学的耦合。公式 1.68 提供了从 Ca^{2+} 动力学到电活性的反馈。表 2 给出了参数值。

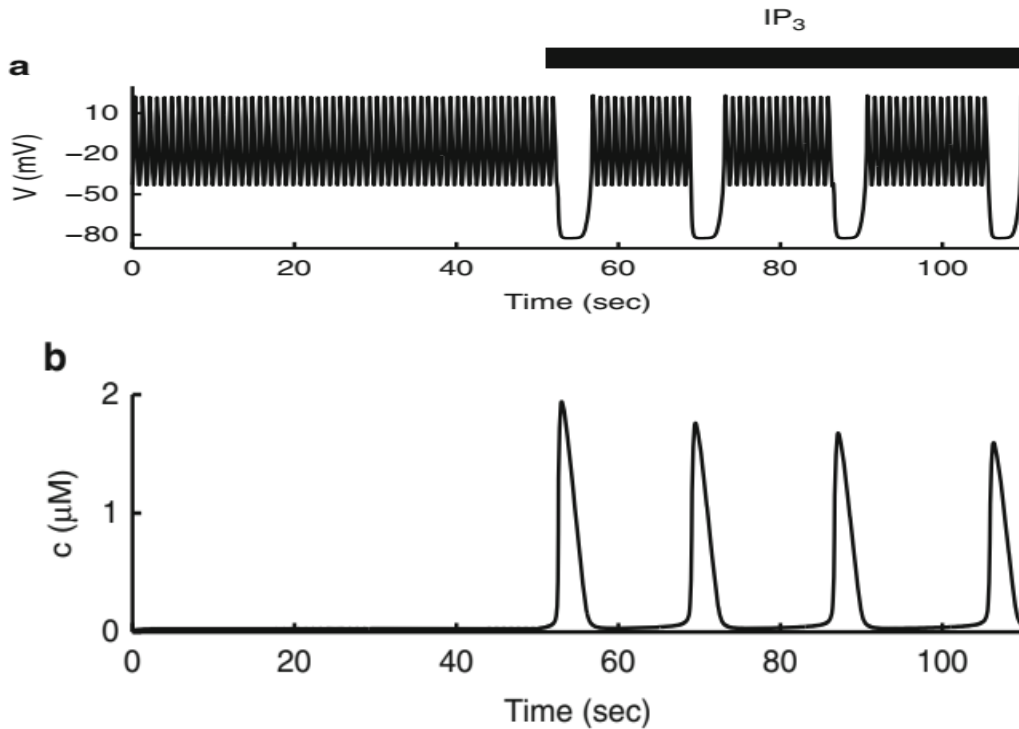


图 25 Ca^{2+} 通过依赖电压的 Ca^{2+} 通道流入的打开细胞促性激素细胞模型。(A) 当将 IP_3 ($0.7 \mu M$) 添加到模型细胞中时，进补尖峰模式将转换为突发。(B) 胞质中的 Ca^{2+} 水平很低，直到 IP_3 激活了 Ca^{2+} 振荡器，从而产生了从 ER 流入到细胞质的 Ca^{2+} 尖峰

完整的促性腺激素模型的时间过程如图 25 所示。在没有刺激剂 GnRH 的情况下，模型细胞会产生稳定水平突发模式，因为胞质中的 Ca^{2+} 含量很低，因此超极化 SK 的激活当前非常少。将 IP_3 添加到模型细胞中，模拟生理刺激剂

GnRH 的作用后, Ca^{2+} 振荡器被激活。这反映在图 25B 中的大 Ca^{2+} 尖峰中。每个尖峰激活 Ca^{2+} -刺激的 SK 通道, 在 Ca^{2+} 尖峰的持续时间内使细胞超极化。然后, 由于 Ca^{2+} 振荡器引起的稳定水平尖峰模式的周期性中断, 导致了电脉冲。与伪稳定水平突发不同, 在突发的活跃阶段 c 最高, 故在此存储生成的突发中, 胞质中的 Ca^{2+} 浓度峰值出现在突发的静默阶段。

7、结论

在本章中, 我们提供了一些数学建模示例, 这些示例已被用来更好地理解垂体细胞的电动力学和钙动力学。不同细胞类型的突发机制的差异与分泌模式的差异相对应。催乳素细胞和促性腺激素细胞可以自发分泌激素, 这是因为它们的突发模式促进了 Ca^{2+} 的进入。另一方面, 促性激素细胞通常显示出太短的尖峰以至于不允许大量的 Ca^{2+} 进入。仅当 GnRH 刺激细胞从 ER 产生大量有节奏的 Ca^{2+} 释放来驱动分泌时, 才会发生大量的黄体激素释放。在某些下丘脑神经元中也会发生突发振荡, 从而调节垂体细胞的活性。例如, 在泌乳期间, 在室旁核的催产素神经元中发生突发, 并且已经通过数学模型证明了这些振荡的潜在机制 (Rossoni 等 (2008))。在负责渗透压调节的加压素神经元中也发生突发, 并且也已对此进行了建模 (Clayton 等 (2010))。下丘脑 GnRH 神经元的突发一直是一些建模研究的重点 (Duan 等 (2011), Fletcher, Li (2009), LeBeau 等 (2000), Lee 等 (2010))。然而, 在理解单个细胞类型的内在动力学以及理解它们之间的相互作用方面, 该领域还有很多工作要做。数学建模和分析可能会发挥关键作用。

8、附录

本章讨论的所有型号的计算机代码都可以免费获得

<http://www.math.fsu.edu/~bertram/software/pituitary>。

8.1、Chay-Keizer 模型

胰腺细胞突发的 Chay-Keizer 模型是使用快速/慢速分析技术分析的首批突发模型之一 (Rinzel 和 Lee (1985))。Teka 等 (2011b) 使用了模型的修改形式。

分析稳定水平和伪稳定水平突发之间的过渡，为此目的在图 4 中使用。修改后的 Chay-Keizer 模型在许多方面与本文大部分内容中所使用的催乳激素细胞模型相似。微分方程为：

$$C_m \frac{dV}{dt} = -[I_{Ca}(V) + I_K(V, n) + I_{SK}(V, c) + I_{K(ATP)}(V)] \quad (1.79)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \quad (1.80)$$

$$\frac{dc}{dt} = -f_c(\alpha I_{Ca}(V) + k_c c). \quad (1.81)$$

代替 V 依赖的 BK K⁺ 电流，有一个 K⁺ 电流，其电导受细胞内 ATP 水平的调节。如此处假定的那样，如果 ATP 浓度恒定，则 $g_{K(ATP)}$ 是由下式给出的恒定电导 K⁺ 电流：

$$I_{K(ATP)}(V) = g_{K(ATP)}(V - V_K) . \quad (1.82)$$

稳态激活曲线 $m_\infty(V)$ 和 $n_\infty(V)$ 的形式与催乳素细胞体模型的形式相同（方程 1.5、1.7）。SK 电流的稳态激活函数是三阶 Hill 函数，而不是二阶：

$$s_\infty(c) = \frac{c^3}{c^3 + K_d^3}. \quad (1.83)$$

表 3 给出了该模型的参数值。

表 3 简化的 Chay-Keizer 模型的参数值

$g_{Ca} = 1 \text{ nS}$	$g_K = 2.7 \text{ nS}$	$g_{SK} = 0.4 \text{ nS}$	$g_{K(ATP)} = 0.18 \text{ nS}$
$V_{Ca} = 25 \text{ mV}$	$V_K = -75 \text{ mV}$	$C_m = 5.3 \text{ pF}$	$\alpha = 4.5 \times 10^{-3} \text{ pA}^{-1} \mu\text{M}$
$\tau_n = 18.7 \text{ ms}$	$f_c = 0.00025$	$k_c = 0.5 \text{ ms}^{-1}$	$K_d = 0.3 \mu\text{M}$
$v_n = -16 \text{ mV}$	$s_n = 5 \text{ mV}$	$v_m = -20 \text{ mV}$	$s_m = 12 \text{ mV}$

表 4 A-型 K⁺ 电流的营养菌模型的参数值

$g_{Ca} = 2 \text{ nS}$	$g_K = 0 - 10 \text{ nS}$	$g_L = 0.3 \text{ nS}$	$g_A = 4 \text{ nS}$
$V_{Ca} = 50 \text{ mV}$	$V_K = -75 \text{ mV}$	$C_m = 2 \text{ pF}$	$\tau_n = 40 \text{ ms}$
$\tau_e = 20 \text{ ms}$	$v_n = -5 \text{ mV}$	$s_n = 10 \text{ mV}$	$v_m = -20 \text{ mV}$
$s_m = 12 \text{ mV}$	$v_a = -20 \text{ mV}$	$s_a = 10 \text{ mV}$	$v_e = -60 \text{ mV}$
$s_e = 10 \text{ mV}$			

- **8.2、具有 A-型 K⁺电流的催乳激素细胞模型**

Toporikova 等 (2008) 开发了一种替代的催乳激素细胞模型。并在 Vo 等 (2010) 和 Vo 等 (2012) 中进行了分析。在该模型中，删除了细胞内 Ca²⁺ 浓度的方程式，以及 SK 和 BK 电流。是包含一个 A-型 K⁺电流，该电流瞬时激活并在较慢的时间尺度内失活。微分方程为：

$$C_m \frac{dV}{dt} = -[I_{Ca}(V) + I_K(V, n) + I_A(V, e) + I_L(V)] \quad (1.84)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n} \quad (1.85)$$

$$\frac{de}{dt} = \frac{e_\infty(V) - e}{\tau_e} \quad (1.86)$$

其中，I_{Ca} 和 I_K 电流与以前相同，I_L 是恒定电导泄漏电流，I_A 是 A-型 K⁺电流：

$$I_L(V) = g_L(V - V_K) \quad (1.87)$$

$$I_A(V, e) = g_A a_\infty e (V - V_K) \quad (1.88)$$

活性函数是

$$a_\infty(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_a - V}{s_a}\right) \right)^{-1} \quad (1.89)$$

以及失活函数为

$$e_\infty(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{V - v_e}{s_e}\right) \right)^{-1} \quad (1.90)$$

表 4 给出了参数值。

致谢：这项工作得到了 NSF 向 RB 授予 DMS 0917664，向 RB 和 JT 授予 DMS 1220063 以及 NIH 向 RB 和 JT 授予 DK 043200 的支持。

参考文献

Baer SM, Gaekel EM (2008) Slow acceleration and deceleration 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) Systèmes lents-rapids dans \mathbb{R}^3 et leur canards. *Asterisque* 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 canards phenomenon. *Fields Inst Commun* 49:39–63

Chay TR, Keizer J (1983) Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -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 theoretical 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, Stojilkovic SS (1994) Membrane potential regulates inositol 1,4,5- γ -trisphosphate-controlled cytoplasmic Ca^{2+} oscillations in pituitary gonadotrophs. *J Biol Chem* 269:4860–4865
- Kuryshv YA, Childs GV, Ritchie AK (1996) Corticotropin-releasing hormone stimulates Ca^{2+} entry through L- and P-type Ca^{2+} channels in rat corticotropes. *Endocrinology* 137:2269–2277
- LeBeau AP, van Goor F, Stojilkovic SS, Sherman A (2000) Modeling of membrane excitability in gonadotropin-releasing hormone-secreting hypothalamic neurons regulated by Ca^{2+} 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 $InsP_3$ receptor-mediated Ca^{2+} oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism. *J theor Biol* 166:461–473
- Li YX, Rinzel J, Keizer J, Stojilkovic SS (1994) Calcium oscillations in pituitary gonadotrophs: Comparison of experiment and theory. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:58–62
- Li YX, Keizer J, Stojilkovic SS, Rinzel J (1995) Ca^{2+} excitability of the ER membrane: An explanation for IP_3 -induced Ca^{2+} 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 barNa⁺le 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 canards: 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 Ca^{2+} transients in single identified gonadotropes require both intracellular Ca^{2+} mobilization and Ca^{2+} 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 Ca^{2+} - Na^{+} activation of Ca^{2+} 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

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

Stojilkovic 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

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

268:7713–7720

Stojilkovic 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 R3. *J Diff Eq* 177:419–453

Szmolyan P, Wechselberger M (2004) Relaxation oscillations in R3. *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, Milescu 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 pseudoplateau 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, Stojilkovic 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 Ca^{2+} oscillations and rhythmic hyperpolarizations of pituitary gonadotropes. *Science* 255:462–464

Tse FW, Tse A, Hille B (1994) Cyclic Ca^{2+} changes in intracellular stores of

gonadotropes during gonadotropin-releasing hormone-stimulated Ca^{2+} oscillations. Proc Natl Acad Sci USA 91:9750–9754

Tse FW, Tse A, Hille B, Horstmann H, Almers W (1997) Local Ca^{2+} release from internal stores controls exocytosis in pituitary gonadotrophs. Neuron 18:121–132

Van Goor F, Li YX, Stojilkovic SS (2001a) Paradoxical role of large-conductance calcium-activated K^+ (BK) channels in controlling action potential-driven Ca^{2+} entry in anterior pituitary cells. J Neurosci 21:5902–5915

Van Goor F, Zivadinovic D, Martinez-Fuentes AJ, Stojilkovic 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 canards -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 \mathbb{R}^3 in the case of a folded node. SIAM J Dyn Syst 4:101–139

Wechselberger M (2012) A propos de canards (apropos 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