

簇放电振荡的两种快/慢分析方法之间的关系

Wondimu Teka¹ , Joël Tabak² and Richard Bertram^{3,a)}

¹佛罗里达州立大学数学系, 佛罗里达塔拉哈西 32306, 美国

²佛罗里达州立大学生物科学系, 佛罗里达塔拉哈西 32306, 美国

³佛罗里达州立大学数学系, 神经科学和分子生物物理学项目, 佛罗里达塔拉哈西 32306, 美国

^{a)}通讯作者, 电子邮件:bertram@math.fsu.edu

(2012年5月30日;2012年10月4日录用;2012年11月26日在线发表)

摘要

可激系统中的簇放电振荡反映了多时间尺度动力学。在数学模型中,经常通过将方程分解为快子系统和慢子系统来研究这些振荡。一般将慢变量作为快子系统的参数,研究该子系统的分岔结构。它具有关键特征,如 z 曲线(静止分支)和Hopf分岔,从而产生周期尖峰解的分支。在垂体细胞破裂的模型中,我们最近使用了一种不同的方法,专注于慢子系统的动力学。该方法的特征是折叠节点奇点和临界流形。在本文中,我们研究了这两种分析技术的关键结构之间的关系。我们发现,两快/两慢分解的 z 曲线和Hopf分岔分别与一快/两慢分解的电压零线和折叠节点奇异性密切相关。在电压无限快、钙无限慢的双奇异极限下,它们是相同的。

2012 American Institute of Physics. [<http://dx.doi.org/10.1063/1.4766943>]

簇放电性电振荡在神经细胞和内分泌细胞中很常见。这包括电活动的发作和随后的平静期。由于每个电脉冲本身就是一个振荡,这是一个多时间尺度振荡的例子,通过将方程组分解为快子系统和慢子系统,已经成功地分析了多时间尺度振荡。在这篇文章中,我们比较了两种交替的快/慢分析技术,用于研究典型发生在垂体乳营养和生长营养中的破裂振荡类型。我们展示了两种分析类型的关键元素之间的关系。

介绍

脉冲振荡是兴奋性细胞中常见的电活动模式,如神经元1-5和许多内分泌细胞6-10。簇放电性活动的特征是在尖峰期和休息期之间交替,并由一个或多个缓慢变化的变量(如细胞内钙浓度)的缓慢变化驱动。在调节神经递质或激素的释放方面,簇放电性振荡通常比强直性振荡更有效。许多数学模型已经发展起来,以研究簇放电振荡动力学的各个方面。在许多情况下,通过将系统分为快子系统和慢子系统来分析簇放电动力学,慢子系统包含一个慢变量,快子系统包含剩余的相对快的变量。当系统是三维的时候,我们将这种技术称为双快/一慢分析。最

近,我们使用了一种不同的方法来分析簇放电,它将三个变量正式地划分为一维快子系统和二维慢子系统 17,18。本文的主要目的是澄清现在标准的两快/一慢分析和新的一快/两慢分析之间的关系。

在标准的双快/一慢分析中,我们用慢速变量作为参数 19-24 来研究快子系统的动力学。以慢变量为分岔参数的快子系统的分岔结构由快子系统平稳解集 z 曲线组成;快速子系统周期解;Hopf、鞍节点和同宿分支(HM)。然后,通过将簇放电轨迹叠加到快子系统分岔图来理解簇放电振荡。这种方法在理解胰岛 25 和神经元的破裂方面非常成功。它也有助于理解脑垂体细胞中破裂的各个方面,如重置特性、子系统歧管对破裂终止的影响有多快,以及参数变化如何将系统从一种破裂类型转换为其他类型。

在交替的一快/两慢分析中,将一个具有中间时间尺度的变量与慢子系统而不是快子系统相关联。然后对平面慢子系统进行分析,而不是标准分解中的平面快子系统。这种方法通常用于研究鸭式诱导的混合模态振荡。这些振荡是由于慢子系统 17,18,27,28,30,31 的折叠节点(FN)奇异性的存在。

利用垂体乳营养细胞的电活动模型,我们对两种技术(两快/一慢和一快/二慢)进行了比较分析。特别地,我们给出了平面慢子系统的 z 曲线与电压零点的关系。我们还证明了在双快/双慢分析中产生峰值解分支的 Hopf 分岔(HB)与在一快/双慢分析中产生峰值振荡的折叠节点奇异性之间的关系。

数学模型

我们使用垂体乳酸菌模型,该模型在一系列参数值上产生所谓的伪平台破裂 (PPB) 18。这种破裂具有从去极化电压平台发出的小尖峰,通常在垂体的乳营养和生长营养中观察到。模型的细节和参数值在附录中给出。该模型包括三个变量: V (膜电位), n (激活的延迟整流器 K^+ 通道的比例), c (胞质中游离 Ca^{2+} 浓度)。方程是

$$C_m \frac{dV}{dt} = -(I_{Ca} + I_K + I_{K(Ca)} + I_{BK}), \quad (1)$$

$$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n}, \quad (2)$$

$$\frac{dc}{dt} = -f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c), \quad (3)$$

其中 I_{Ca} 为向内的 Ca^{2+} 电流, I_K 为向外延迟整流的 K^+ 电流, $I_{K(Ca)}$ 为小电导 Ca^{2+} 激活的 K^+ 电流, I_{BK} 为快速激活的大电导 BK 型 K^+ 电流。离子电流的表达式为

$$I_{Ca} = g_{Ca}m_{\infty}(V)(V - V_{Ca}), \quad (4)$$

$$I_K = g_Kn(V - V_K), \quad (5)$$

$$I_{K(Ca)} = g_{K(Ca)}s_{\infty}(c)(V - V_K), \quad (6)$$

$$I_{BK} = g_{BK}b_{\infty}(V)(V - V_K). \quad (7)$$

所有的数值模拟和分岔图(包括单参数和双参数)都是使用 XPPAUT 软件包构建的, 32 使用龙格-库塔积分方法, 计算机代码可以从 <http://www.math.fsu.edu/~bertram/software/pituitary>. 免费下载

两快/一慢分析

图 1(a)为模型产生的伪高原簇放电模式。爆炸模式伴随着 c 值的缓慢变化, 在爆炸的有功阶段 c 值增大, 在无功阶段 c 值减小。

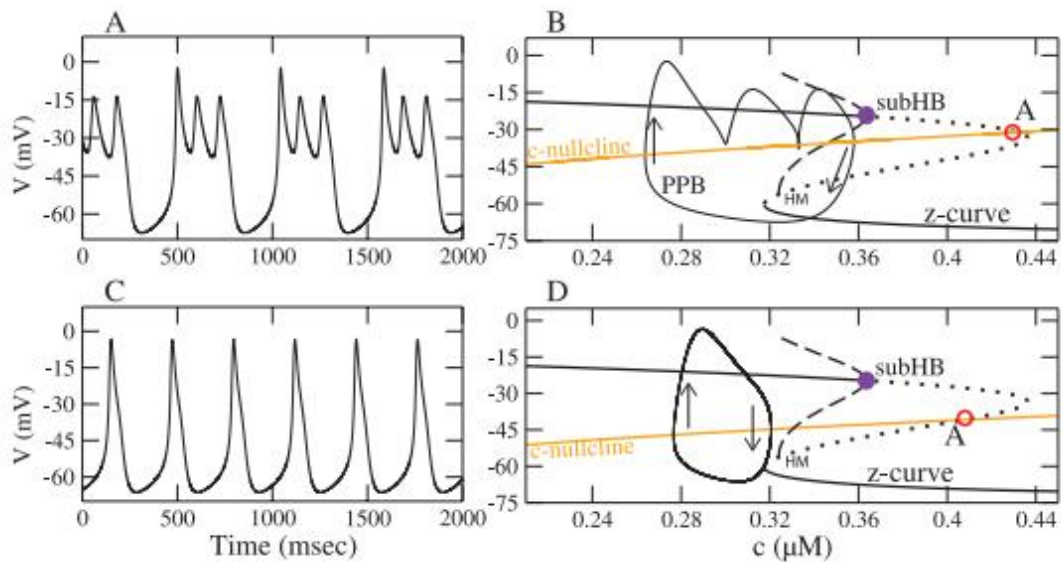


图 1: 参数值为 $g_K=4\text{ns}$, $g_{BK}=0.4\text{ns}$, $C_m=10\text{pF}$ 的伪高原簇放电和峰值模式的双快/一慢分析。(a)用 $kc=0.16(\text{ms})^{-1}$ 产生的伪高原簇放电。(b)拟高原簇放电的快速子系统分岔结构。用 $kc=0.16(\text{ms})^{-1}$ 生成了叠加的伪平台爆炸轨迹(PPB 曲线)和 c -零线。(c) $kc=0.1(\text{ms})^{-1}$ 连续加峰。(d)具有 $kc=0.1(\text{ms})^{-1}$ 的连续尖峰模式和叠加尖峰轨迹的分岔结构。当 kc 降低时, c -零斜线向下移动, 引起从簇放电到尖峰的过渡。在(b)和(d)图中, 一个不稳定的极限环(虚线曲线)从亚临界 HB 出现, 并在 HM 处终止。全三维系统存在一个不稳定平衡点((a), 未填圆)。对于面板(a)和(c), 以及叠加轨迹, $f_c=0.01$ 。

三个变量(方程式。(1)(3))在不同的时间尺度上变化, 变量 V 和 n 比 c 快得多(详见附录)。利用时间尺度分离, 将系统划分为快、慢两个子系统, 采用两快、一慢的分析方法对系统动力学进行分析。这里将 c 作为快速子系统的参数, 该子系统由快速变量 V 和 n 组成。然后用 c 作为分岔参数 19,21 - 24 构建了一个总结快速子系统平衡动力学的分岔图。图 1(b)为拟高原簇放电的快速子系统分

岔结构。表示快速子系统稳态解的 z 曲线有三个分支，它们由鞍节点分岔(即膝部)连接。具有不稳定(点)部分和稳定(实)部分的上支路对应去极化(高压)的稳定状态，由稳定节点组成的下支路代表过极化(低压)的稳定状态。中间的分支由鞍点组成。在 c 值范围内，系统在稳定的低稳态和稳定的高稳态之间是双稳态的。一个不稳定周期解的分支(虚线)出现于次临界 Hopf 分岔(subHB)，并终止于 HM。

将 (c, V) 平面作为相平面，将 z 曲线作为广义的 V -零斜线，可以分析拟高原簇放电的动力学。 z 曲线和 c 零斜线(橙色曲线)，其中 $dc/dt = 0$ ，被投影到 (c, V) 相平面上，它们相交于整个系统的一个不稳定平衡点(点 A，空心圆)。然后将全(三维)系统的轨迹(伪高原簇放电轨道)进行叠加(PPB 曲线，图 1(b))。注意 $dc/dt < 0$ 和 $dc/dt > 0$ ；分别在 c -零斜线下方和上方为 0。因此，当 V 低时，轨迹的流速向左，当 V 高时，轨迹的流速向右。如果 c 是一个真正缓慢的变量，轨迹将在双稳态区间上形成一个滞回周期，产生一个松弛振荡。然而， c 只是略微缓慢，因此爆炸轨迹的静默阶段几乎不跟随 z 曲线的下分支，并过膝。然后，轨迹在弱稳定焦点的稳定上分支出现了小的振荡。

通过降低 Ca^{2+} 泵速 k_c ，从而降低 c 零斜(图 1(c)和 1(d))，簇放电可以转变为连续的峰。从两快/一慢的分析中既不清楚为什么会发生这种转变，也不清楚为什么尖峰轨道不再遵循 z 曲线。显而易见的是，双快/一慢分析对这个系统的预测能力有限。

一快/二慢分析

与其像上面那样把 n 和快子系统关联起来，不如把它和慢子系统中的 c 关联起来。通过减小薄膜电容 C_m ，可以增强 V 与慢速变量 n 和 c 之间的时间尺度分离，使 V 更快。在奇异极限 $C_m \rightarrow 0$ ，轨迹沿着一个叫做临界流形的二维曲面，由

$$S \equiv \{(V, c, n) \in \mathbb{R}^3 : f(V, c, n) = 0\}, \quad (8)$$

其中

$$f(V, c, n) = -(I_{Ca} + I_K + I_{K(Ca)} + I_{BK}). \quad (9)$$

临界流形有三层，由折叠曲线分隔(L 和 L^+)(图 2)。上下为吸引的 $\frac{\partial f}{\partial V} < 0$ ，中间为排斥的 $\frac{\partial f}{\partial V} > 0$ 。下(L)和上(L^+)折线由

$$L^\pm \equiv \left\{ (V, c, n) \in \mathbb{R}^3 : f(V, c, n) = 0 \right. \\ \left. \text{and } \frac{\partial f}{\partial V}(V, c, n) = 0 \right\}. \quad (10)$$

通过对 $f(V, c, n) = 0$ 对时间进行微分，然后引入一个缩放后的时间 $\tau = -(\frac{\partial f}{\partial V})^{-1}$ ，就可以得到一个描述 S 面流动的非标准化系统

$$\frac{dV}{d\tau} = F(V, c, n), \quad (11)$$

$$\frac{dc}{d\tau} = f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c) \frac{\partial f}{\partial V}, \quad (12)$$

其中

$$F(V, c, n) = (-f_c(\alpha I_{Ca} + k_c c)) \frac{\partial f}{\partial c} + \left(\frac{n_{\infty}(V) - n}{\tau_n} \right) \frac{\partial f}{\partial n}, \quad (13)$$

其中 n 满足 $f(V, c, n)=0$ 。非标准化系统的推导见文献 18。这些方程描述了在极限 $C_m \rightarrow 0$ 内上下吸引片上的流动。

非正则化系统的平衡可以有两种类型。首先，有正则奇点是原始微分方程组的平衡。此外，还存在折叠奇点，它们不是原系统的均衡，而是满足原系统的均衡

$$f(V, c, n) = 0, \quad (14)$$

$$F(V, c, n) = 0, \quad (15)$$

$$\frac{\partial f}{\partial V} = 0. \quad (16)$$

由式(16)可知，折叠奇点出现在折叠曲线 L 和 L^+ 上。对于图 2 中使用的参数值，系统在 L^+ (图 2 中的 FN) 上有一个折叠的节点，一个折叠的奇异点，带有两个真实的负特征值，在 L 上有一个折叠的焦点 (FF) (两个复特征值带有负的实部) (图中未显示)。

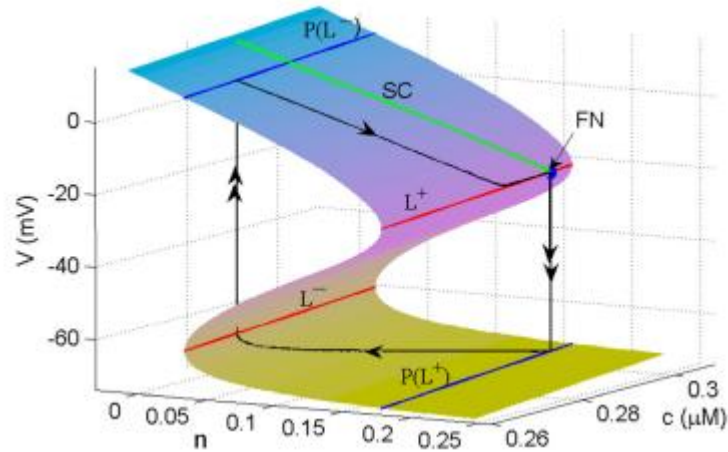


图 2: $g_K=4nS, g_{BK}=0.4nS, F_c=0.01, k_c=0.16 \text{ (ms)}^{-1}$ 的临界流形和折叠曲线及其投影。 L^- 和 L^+ 为上下褶皱曲线。 $P(L^-)$ 和 $P(L^+)$ 分别是 L^- 和 L^+ 在临界流形上和下的投影。曲线 SC (绿色曲线) 是强鸭翼，FN 是折叠节点奇点。奇异周期轨道 (带箭头的黑色曲线) 叠加在临界流形上。

利用图 2 所示的参数值，通过求解方程得到一个稳定的周期轨道。(11)和(12)在上、下片上，当轨迹达到折叠曲线时沿快速纤维向上或向下。这个封闭轨道，在参考文献 18 中有更详细的描述，称为奇异周期轨道(SPO)。在图 2 中，该轨道通过折叠节点移动。通过折叠节点是非常重要的，因为远离奇异极限，慢流形在

折叠节点附近扭曲，在任何进入这个区域的轨迹上都产生小的振荡。当奇异周期轨道经过折叠节点时，当奇异参数(C_m)由0增大时，会出现小的振荡，即伪高原簇放电 18 的尖峰。

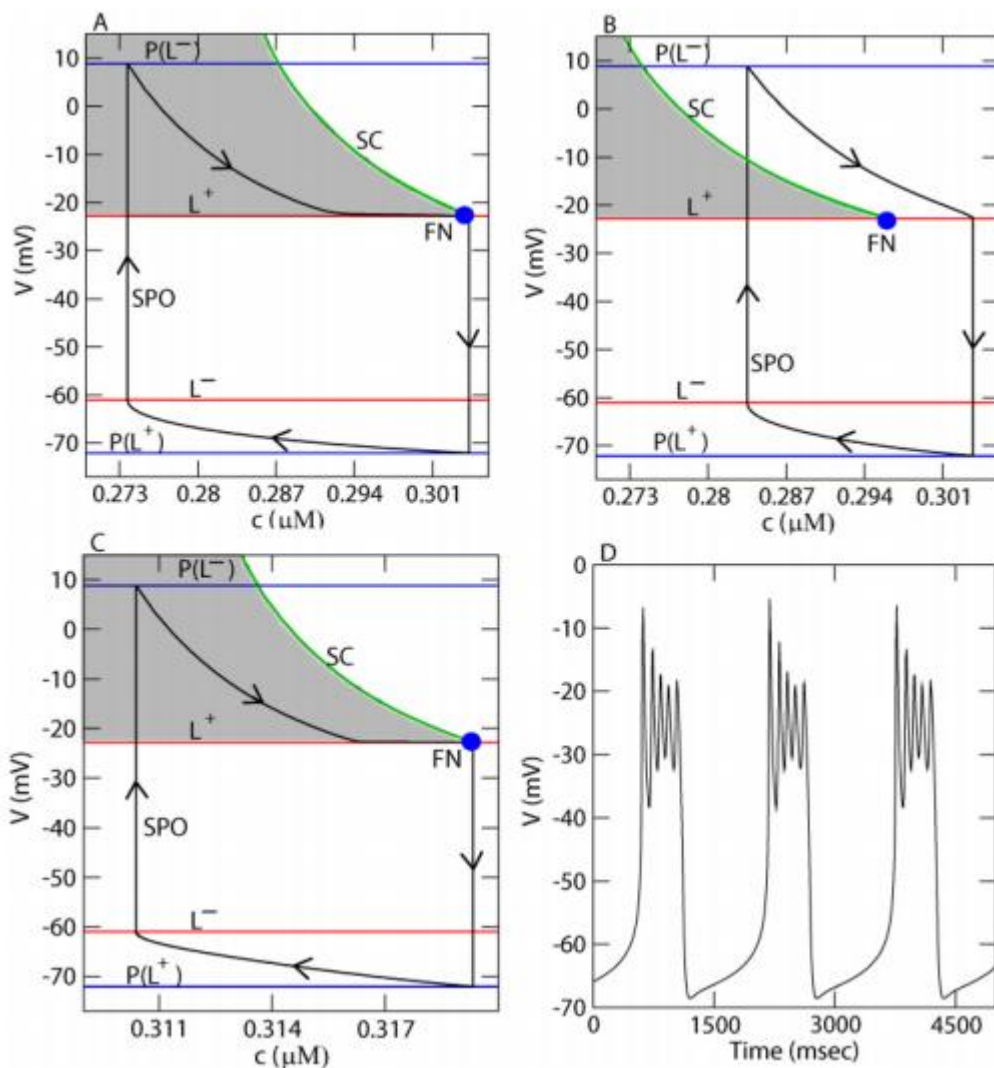


图 3:将不同参数值构造的临界流形投影到(c, V)平面上。对于所有面板, $g_k=4\text{nS}, g_{BK}=0.4\text{nS}$ 。
 (a) $kc=0.16$ (ms^{-1}) 和 $f_c=0.01$ 。(b) $kc=0.1$ (ms^{-1}) 和 $f_c=0.01$ 。(c) $kc=0.1$ (ms^{-1}) 和 $f_c=0.025$ 。SPO(带箭头的黑色曲线)是叠加的。奇异周期轨道在(a)和(c)面板的奇异漏斗(阴影区域内), 在(b)面板的奇异漏斗的外部。降低 f_c 到 0.0025 弥补了 k_c 到 0.1 (ms^{-1}) 的下降, 在 $C_m=10$ pF 时产生伪高原簇放电。

将奇异周期轨道和关键曲线投影到图 3 的(c, V)平面上。图 3(a)为图 2 的投影,再次表明奇异周期轨道通过折叠节点,因此 $C_m>0$ 产生伪高原簇放电(图 1 (a))。然而, 当 kc 从 $0.16(\text{cm}^{-1})$ (图 1(a)和 3(a)中使用的值)减小到 $0.1(\text{cm}^{-1})$ 时, 奇异周期轨道不通过折叠节点(图 3(b)), 因此模型在 $C_m>0$ (图 1 (c))。轨道不会进入折叠节点, 因为它到达 L 时, 它移动到 $P(L^-)$ 上的一点, 这一点在阴影区域之外, 称为奇异漏斗。只有奇异漏斗中的点通过折叠的节点 28,30,31,33。漏斗由 L^+ 和

强鸭式(SC, 绿色曲线)分隔, 这与折叠节点的强特征向量相切(图 3)。

f_c (胞浆中游离钙浓度的比例)从 0.01 降低到 0.0025, 折叠节点和强鸭翼向右移动, 使奇异周期轨道再次进入奇异漏斗(图 3(c))。由此产生拟高原簇放电(图 3(d))。因此, 降低 f_c 补偿了 k_c 的降低, 挽救了簇放电。这个结果是无法从两快/一慢的分析中预测出来的, 相反, 它预测了极限 $f_c \rightarrow 0$ 中的松弛振荡(参考图 1(d))。

二快/一慢分析和一快/二慢分析之间的关系

A. V-零斜线和 z 曲线之间的关系

如图 4(a)所示, 非标准化系统(方程式。(11)和(12))有满足 $F(V, c, n) = 0$ 的单支 V-零斜线(绿色曲线)和满足 $F(V, c, n) = 0$ 的三支 c-零斜线(橙色曲线) $L^-, L^+, CN1$ 。折痕曲线为 L^-, L^+ 满足 $\frac{\partial f}{\partial v} = 0$ 。曲线 $CN1$ 满足 $\alpha I_{Ca} + k_c c = 0$, 是整个系统的 c-零线, 如图 1(b)所示。折叠奇点出现在 V-零斜线与 L^- 或 L^+ 褶皱曲线的交点处。如图 4(a)所示, 存在折叠节点和 FF 奇点。存在一个不稳定的普通奇点(A, 未填充圆), 它位于 V-零斜线与 $CN1$ 的交点处。由于这个奇异点是整个系统的一个平衡点, 它与图 1(b)中的奇异点相同, 它出现在 c-零斜线和 z 曲线的交点处。图 4(b)显示了叠加的 z 曲线(黑色曲线), 确定了稳定(实心)和不稳定(虚线)部分。z 曲线与 V-零斜线的形状几乎相同, 三条曲线(z 曲线、V-零斜线和 $CN1$)相交于奇点 A。

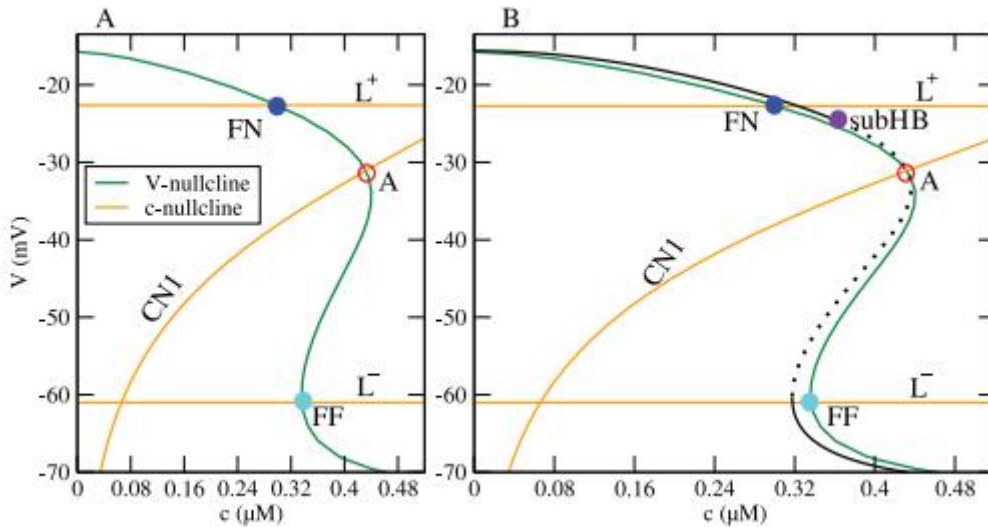


图 4: $g_K=4nS$, $g_{BK}=0.4nS$, $kc=0.16 (ms)^{-1}$ 和 $f_c=0.01$ 脱规格化体系的相平面。(a) V-零斜线(绿色)与 c-零斜线(橙色)相交形成三个奇点: 一个稳定的 FN, 一个稳定的 FF 和一个不稳定的普通奇点(a, 未填充圆)。(b)在双快/一慢分析中, 带有稳定(固体)和不稳定(虚线)分支的 z 曲线(黑色), 用 $C_m=10pF$ 构建, 叠加在脱正则化系统的(c, V)相平面上。

z 曲线满足方程(1)中 $\frac{dV}{dt} = 0$ 和方程(2)中 $\frac{dn}{dt} = 0$, 由于 c 被当作参数来构造曲线, 因此参数 $f_c=0$ 。解标准化系统的 V-零斜线在 S 上, 因此它满足 $f(V, n, c)=0$,

因此 $\frac{dV}{dt} = 0$ (Eq.(1))。因为它是解奇异化系统 $F(V, n, c)=0$ (式(11)) 的 V -零斜线。对于 $f_c=0$, 式(13)表示 $\frac{n_\infty(V)-n}{\tau_n}=0$ 或 $\frac{\partial f}{\partial n} = g_K(V - V_K)=0$ 。因为后者不可能发生(因为 $V > V_K$)，当 $f_c=0$ 时，在 V -零斜线上 $\frac{n_\infty(V)-n}{\tau_n}=0$ 。由式(2)可知，具有 $f_c=0$ 的非标准化系统的 $\frac{dn}{dt} = 0$ 和 V -零线与两快/一慢分析的 z 曲线相同。

图 5 显示了 f_c 三个值的两条曲线之间的关系。当 f_c 从 0.01 减小到 0.001 时， v -零线的上部和折叠节点向右移动。当 $f_c=0$ 时， V -零线位于 z 曲线上。此时，折叠节点位于 z 曲线上(图 5)，因此，减慢慢速变量 c 的速度，将脱正则化系统的 v -零点斜移向 z 曲线，但脱正则化系统的折叠节点与 z 曲线上的次临界 Hopf 分岔仍然不同。

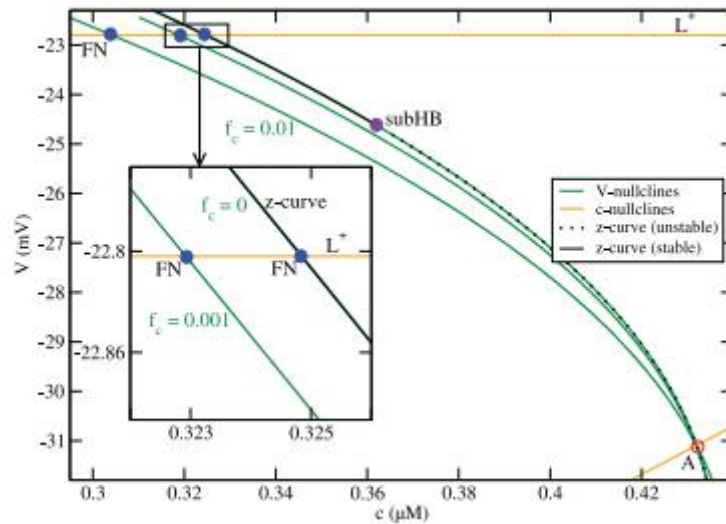


图 5: $g_K=4ns$, $kc=0.16$ (ms)⁻¹ 的 V -零斜与 z 曲线的关系。减少 f_c 会导致 V -零斜线(绿色曲线)的上部和折叠的节点向右移动。当 f_c 为 0 时， V -零线与 z 曲线(由 $C_m=10pF$ 构成)叠加，折叠节点位于 z 曲线上。

B. 折叠奇点与 Hopf 分岔之间的关系

现在我们将 f_c 设置回它的默认值，并通过参数 C_m 改变 V 的速度。改变 C_m 对非正则化系统的零斜线(不包括 C_m)或 z 曲线的位置没有影响(因为方程(1)中的 $\frac{dV}{dt} = 0$)。然而，次临界 Hopf 分岔在 z 曲线上的位置取决于 C_m 。当 C_m 减小时，次临界 Hopf 分岔在 z 曲线上向左移动，当 $C_m = 0.1$ pF 时，另一个次临界 Hopf 分岔(subHB2)在 z 曲线的下分支上出现(图 6)。(c,V)相平面显示，次临界 Hopf 分岔(subHB1)向褶皱曲线 L^+ 靠近(图 7)。

现在，如果再次缩减 f_c , V -零斜线收敛到 z 曲线，使折叠节点和亚临界 Hopf

分岔叠加(图 8(a))。在双极限 $f_c \rightarrow 0$, 和 $C_m \rightarrow 0$ FN 和 subHB1 重叠, 就像折叠焦点和 subHB2 一样(图 8(b)和 8(c))。

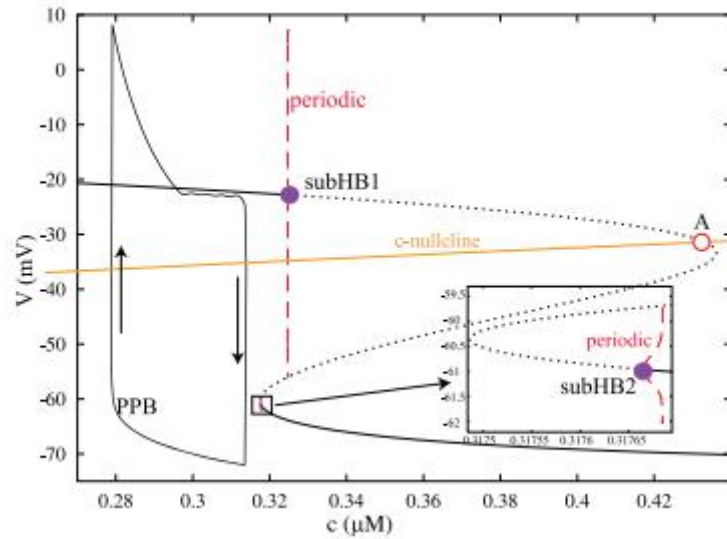


图 6: 对 $g_k=4\text{ns}$ 和 $C_m=0.1 \text{ pF}$ 的伪高原簇放电的双快/一慢分析。 C_m 的缩减使上亚临界 Hopf 分岔(subHB1)和相关的周期分支向左移动。这个分支现在几乎是垂直的。此外, 在 z 曲线的下分支上还出现了一个新的亚临界 Hopf 分岔(subHB2)。用 $f_c=0.01$ 生产的 PPB 不遵循 z 曲线。

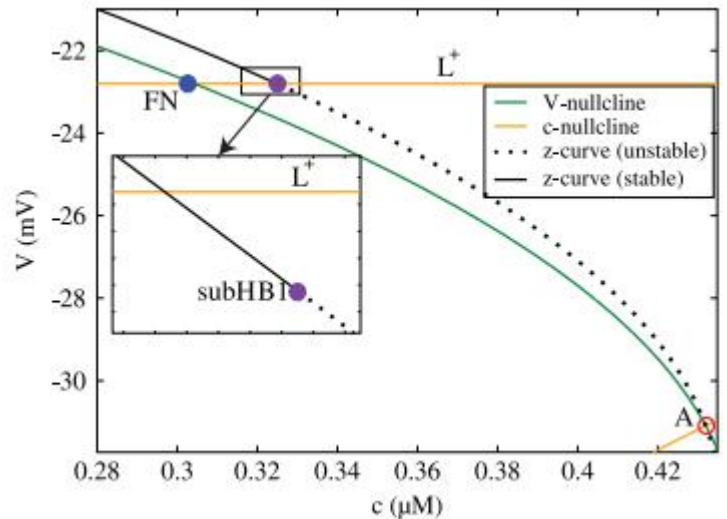


图 7: 用 $g_k=4\text{ns}$ 和 $C_m=0.1 \text{ pF}$ 构造的二快/一慢分析中, 快子系统的 z 曲线叠加在慢子系统的 (c, V) 相平面上。上亚临界 Hopf 分岔非常接近褶皱曲线 L^+ 。

通过对微分方程的检验, 可以看出折叠奇点和次临界 Hopf 分岔在 z 曲线上的收敛性。我们已经看到 V -零斜线以 $f_c \rightarrow 0$ 。因此, 一个折叠奇点和一个次临界 Hopf 分岔位于同一曲线上, 满足 $\frac{dV}{dt} = 0$ 和 $\frac{dn}{dt} = 0$ 。折叠奇点的另一个条件是它满

足 $\frac{\partial f}{\partial V} = 0$ 。因此，剩下的就是证明在 $C_m \rightarrow 0$ pF, z 曲线满足 $\frac{\partial f}{\partial V} = 0$ 。 z 曲线是 1 和 2 的稳态曲线，我们可以把它改写成

$$\frac{dV}{dt} = \frac{1}{C_m} f(V, n) \quad (17)$$

和

$$\frac{dn}{dt} = g(V, n), \quad (18)$$

其中 $g(V, n) = \frac{n_\infty(V) - n}{\tau_n}$ 。方程的雅可比矩阵。(17)和(18)是

$$J = \begin{pmatrix} \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial V} & \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial n} \\ \frac{\partial g}{\partial V} & \frac{\partial g}{\partial n} \end{pmatrix}, \quad (19)$$

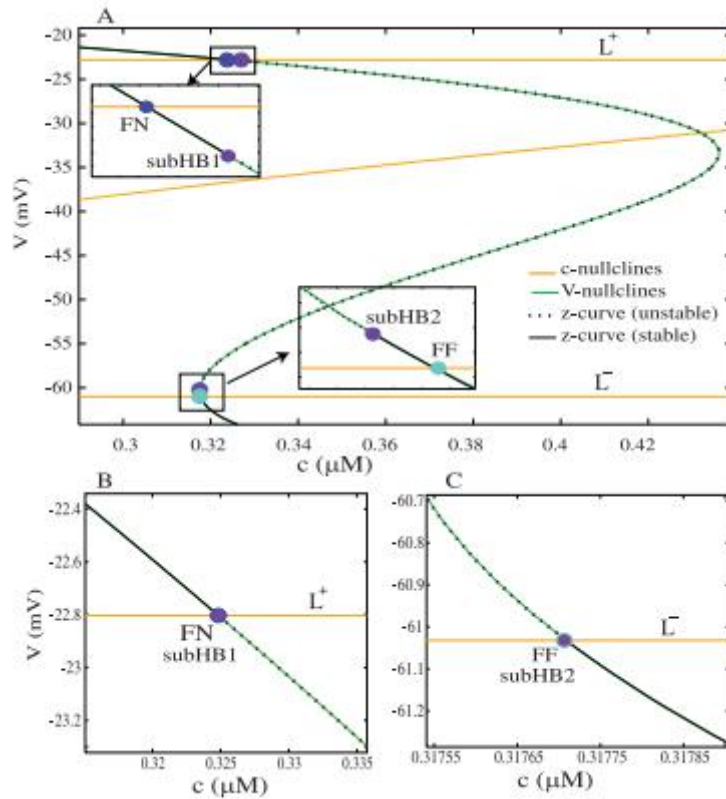


图 8: 折叠奇点与 Hopf 分岔在双奇异极限 $f_c \rightarrow 0$, 和 $C_m \rightarrow 0$ pF. 当 $fc \approx 0$ 时 V -零斜线(绿色曲线)覆盖在 z 曲线(黑色曲线)上。(a) C_m 减小到 0.1 pF 时, 上亚临界 Hopf 分岔(subHB1)发生移动和下亚临界 Hopf 分岔(subHB2)向折叠的焦点移动。(b) 当 $C_m = 0.0001$ pF 时, 上下层临界 Hopf 分岔几乎与折叠节点合并。(c) 当 $C_m = 0.0001$ pF 时, 下亚临界 Hopf 分岔几乎存在与折叠的焦点结合的。

而 J 的轨迹为

$$\text{trace}(J) = \frac{1}{C_m} \frac{\partial f}{\partial V} + \frac{\partial g}{\partial n}. \quad (20)$$

由于在 Hopf 分岔处迹(J)为 0, 我们有

$$\frac{\partial f}{\partial V} + C_m \frac{\partial g}{\partial n} = 0. \quad (21)$$

在奇异极限 $C_m \rightarrow 0$ pF, 条件 $\frac{\partial f}{\partial V} + C_m \frac{\partial g}{\partial n} = 0$ 意味着 $\frac{\partial f}{\partial V} = 0$ 。因此, 在双极限 $c \rightarrow 0$, 和 $C_m \rightarrow 0$ pF, 折叠奇点和次临界 Hopf 分岔满足 $\frac{dV}{dt} = 0$, $\frac{dn}{dt} = 0$ 和 $\frac{\partial f}{\partial V} = 0$, 它们是相同的点。

将由两个 C_m 值构成的 z 曲线叠加在图 9 中的临界流形上。在奇异极限之外, 例如, 当 $C_m = 10$ pF 时, z 曲线的稳定分支的一部分位于临界流形的不稳定中部(图 9(a))。次临界 Hopf 和下鞍节点分岔也出现在流形的不稳定中表面上, 由此产生 z 曲线的稳定分支。当 C_m 减小到图 9(b)中的 0.0001 pF 时, z 曲线的稳定分支向临界流形的稳定层移动。此外, 次临界 Hopf 分岔也向折叠曲线移动。

结论

我们分析的乳酸菌模型是一个三维系统, 它产生快速振荡, 聚集成周期性的簇放电。因此, 通过将模型分解为快子系统和慢子系统来分析模型的动力学是很自然的。标准的快/慢分析考虑两个变量为快, 一个变量为慢 9,16,19 21。这种分解导致了几个关键的结构, 如慢流形或 z 曲线和 Hopf 分岔, 产生了一个分支的周期尖峰解。一种交替分解, 其中一个变量被认为是快速的, 两个变量被认为是缓慢的, 最近被用来分析垂体细胞的快速破裂。这种分解导致了一组不同的关键结构: 临界流形、去奇异化系统的零斜线和折叠节点奇点。在本文中, 我们展示了两种快速/缓慢分析形式的关键结构之间的关系。 z 曲线是双快/一慢分析中平面快子系统的固定解集。

我们已经证明, 这条曲线位于一快二慢分析中得到的临界流形上(图 9)。 z 曲线的不稳定部分位于临界流形的排斥中部, 稳定分支的部分也是如此(图 9(a))。当电压变 V 变得非常快($C_m \rightarrow 0$) z 曲线的稳定部分仅移动到临界流形的稳定层(图 9(b))。

z 曲线也接近于脱正则化系统的 V -零斜线。降低较慢变量 c 的速度, 将 V -零斜线移动到 z 曲线。当 c 非常慢的时候($c \rightarrow 0$)时, V -零斜线叠加到 z 曲线上(图 5)。在此极限下, 折叠节点也在 z 曲线上, 但它远离次临界 Hopf 分岔。当 V 非常快时, 次临界 Hopf 分岔向上移动到折叠节点并变得奇异。在奇异极限($c \rightarrow 0$ 和 $C_m \rightarrow 0$)折叠节点与次临界 Hopf 分岔相同(图 8)。

哪些结构在组织动力学, z 曲线和 Hopf 分岔, 还是 V -零斜线和折叠节点?

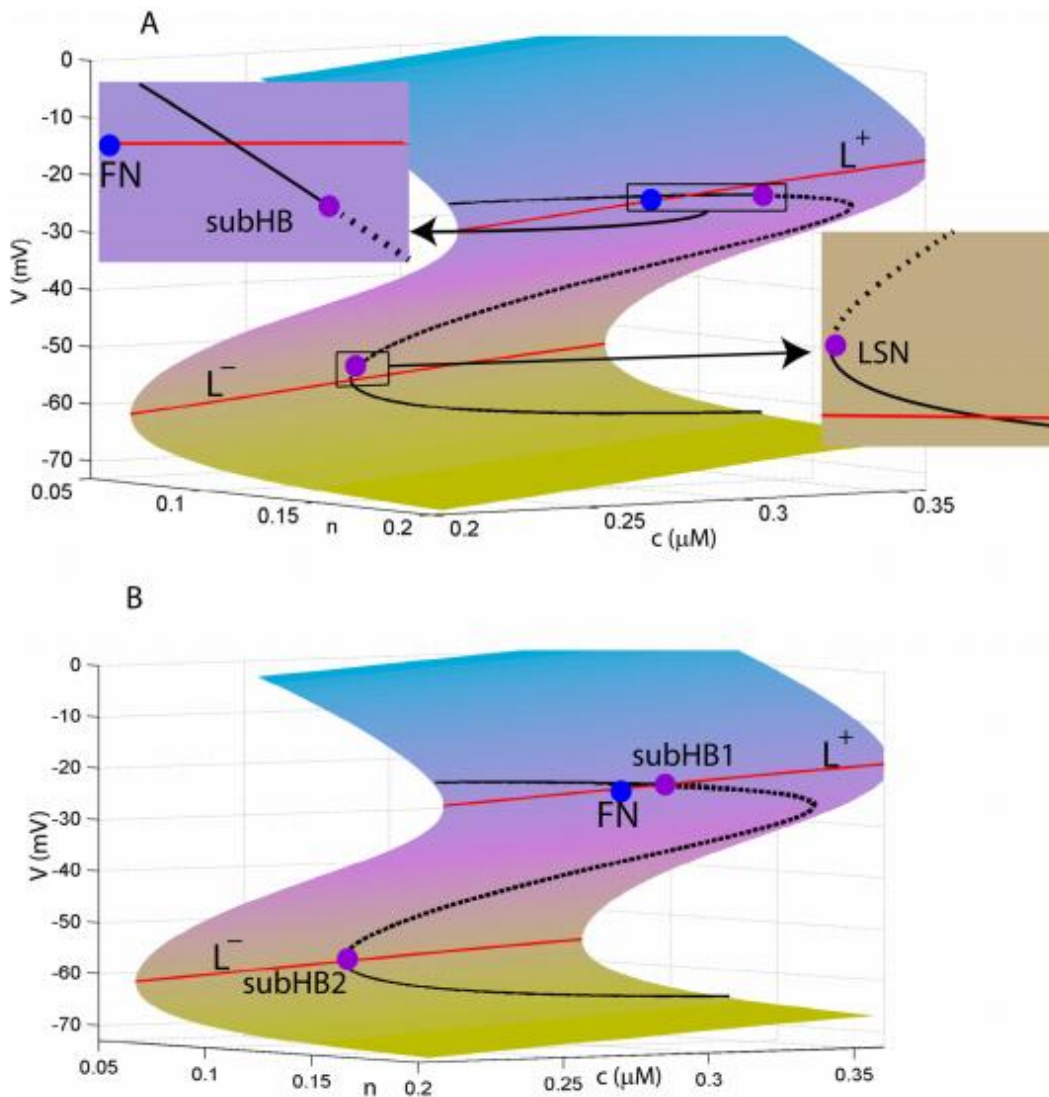


图 9: 具有稳定分支(实分支)和不稳定分支(点分支)的 z 曲线(黑曲线)与临界流形之间的关系。临界流形由 $f_c = 0:01$ 和 $C_m = 0$ pF 构成,与图 2 相同。(a)用 $C_m = 10$ pF 构造 z 曲线并叠加。稳定分支的部分位于临界流形的排斥中间板上。次临界 Hopf 分岔和下鞍节点(LSN)位于排斥的中间板上。(b)由 $C_m = 0.0001$ pF 构造的 z 曲线现在在吸引片上有了稳定分支,在排斥片上有了不稳定分支。褶皱曲线上存在亚临界 Hopf 分岔。

这取决于变量之间的时间尺度关系。从图 10(a)中我们可以看出,当 V 不是太快, c 不是太慢时,簇放电轨迹(brown)既不遵循快/慢两种分解的 z 曲线,也不遵循快/慢两种分解的 V -零线。当 c 非常慢时,轨迹紧跟 z 曲线(图 10(b))。在无噪声阶段,它跟随底部的分支,在有源阶段,它跟随顶部的分支,在经过亚临界 Hopf 分岔之后,它缓慢地下降³⁴。另一方面,当 V 非常快时,轨迹围绕去奇异化系统的 V -零线振荡,并非常接近折叠节点(图 10(c))。振荡的振幅先减小后增大,这是与折叠节点奇点相关的典型振荡³⁵。当 V 非常快而 c 非常慢时,轨迹再次沿着 V -零线移动并通过折叠节点(图 10(d))。在这种情况下, z 曲线和次临界 Ho

pf 分岔位于附近。因此，任何一种技术都可以很好地描述动力学，这取决于系统离适当的奇异极限有多近。

这两种分析技术所得出的预测结果可以用动态钳夹技术进行实验测试。例如，双快/一慢分析技术告诉我们，如果超极化延迟整流器 K^+ 电导 g_K 被充分降低，那么簇放电应该被去极化的稳态所取代。一个快/两个慢的分析告诉我们更多： g_K 的小下降应该通过增加更多的峰值来增加簇放电的持续时间。同样地，一快二慢的分析告诉我们，增加 BK 电导 g_{BK} 应该会将许多尖峰细胞转化为簇放电状态，并且应该会增加那些已经簇放电的细胞的簇放电持续时间。这一预测经过了实验验证。总之，不同的快速/缓慢分解告诉我们关于模型细胞动力学的有用信息，并且使用动态钳夹技术，通常结合药物，这些模型预测可以并已经被测试。

致谢

作者感谢 Martin Wechselberger 向我们展示了折叠奇点的美丽。这项工作得到了 NSF 批准号的支持。DMS 0917664 授予 R.B. 和 NIH 批准号。DK 043200 至 R.B. 和 J.T.

附录:乳酸菌模型

乳养素模型由方程式描述。(1)(7)前面给出的，以及这里给出的附加方程和参数(表一)。稳态激活函数由

$$m_{\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_m - V}{s_m}\right)\right)^{-1}, \quad (A1)$$

$$n_{\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_n - V}{s_n}\right)\right)^{-1}, \quad (A2)$$

$$s_{\infty}(c) = \frac{c^2}{c^2 + K_d^2}, \quad (A3)$$

$$b_{\infty}(V) = \left(1 + \exp\left(\frac{v_b - V}{s_b}\right)\right)^{-1}. \quad (A4)$$

变量 V , n 和 c 在不同的时间尺度上变化。 n 的时间常数为 $\tau_n = 43 \text{ ms}$ 。 V 的时间常数由 $\tau_V = C_m / g_{Total}$ 给出，其中 $g_{Total} = g_K n + g_{BK} b_{\infty}(V) + g_{Ca} m_{\infty}(V) + g_{K(Ca)} s_{\infty}(c)$ 。在簇放电振荡过程中， V 的范围为 $-70 \text{ mV} \sim 2 \text{ mV}$ ， g_{Total} 的最小为 0.483 nS ，最大为 3 nS 。因此， $\frac{C_m}{maxg_{Total}} \leq \tau_V \leq \frac{C_m}{ming_{Total}}$ ，或者 $1.7 \text{ ms} \leq \tau_V \leq 10.4 \text{ ms}$ 对，于 $C_m = 5 \text{ pF}$ ，乳酸菌的典型电容值。 c 的时间常数为 $\frac{1}{f_c k_c} = \frac{1}{0.01 * 0.06} \text{ ms} = 625 \text{ ms}$ 。因此， V 是快的， n 是中间的， c 是慢的。

参考文献

- 1.W. T. Frazier, E. R. Kandel, I. Kupfermann, R. Waziri, and R. E. Coggeshal“ Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica*,” *J. Neurophysiol.* 30, 1288–1351 (1967). [Google ScholarCrossref](#)
- 2.R. J. Butera, J. Rinzel, and J. C. Smith, “Models of respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex. I. Bursting pacemaker neurons,” *J. Neurophysiol.* 82, 382–397 (1999). [Google ScholarCrossref](#)
- 3.C. A. Del Negro, C.-F. Hsiao, and S. H. Chandler, “Outward currents influencing bursting dynamics in guinea pig trigeminal motoneurons,” *J. Neurophysiol.* 81, 1478–1485 (1999). [Google ScholarCrossref](#)
- 4.V. F. Safiulina, P. Zacchi, M. Tagliatela, Y. Yaari, and E. Cherubini, “Low expression of Kv7/M channels facilitates intrinsic and network bursting in the developing rat hippocampus,” *J. Physiol.* 586, 5437–5453 (2008). <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.156257> , [Google ScholarCrossref](#)
- 5.D. Lyons, E. Horjales-Araujo, and C. Broberger, “Synchronized network oscillations in rat tuberoinfundibular dopamine neurons: Switch to tonic discharge by thyrotropin-releasing hormone,” *Neuron* 65, 217–229 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.024> , [Google ScholarCrossref](#)
- 6.Y. A. Kuryshev, G. V. Childs, and A. K. Ritchie, “Corticotropin-releasing hormone stimulates Ca²⁺ entry through L- and P-type Ca²⁺ channels in rat corticotropes,” *Endocrinology* 137, 2269–2277 (1996). <https://doi.org/10.1210/en.137.6.2269> , [Google ScholarCrossref](#)
- 7.F. Van Goor, D. Zivadinovic, A. J. Martinez-Fuentes, and S. S. Stojilkovic, “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, 33840–33846 (2001). <https://doi.org/10.1074/jbc.M105386200> , [Google ScholarCrossref](#)
- 8.S. S. Stojilkovic, H. Zemkova, and F. Van Goor, “Biophysical basis of pituitary cell type-specific Ca²⁺ + signaling-secretion coupling,” *Trends Endocrinol. Metab.* 16, 152–159 (2005). <https://doi.org/10.1016/j.tem.2005.03.003> , [Google ScholarCrossref](#)
- 9.K. Tsaneva-Atanasova, A. Sherman, F. Van Goor, and S. S. Stojilkovic, “Mechanism of spontaneous and receptor-controlled electrical activity in pituitary somatotrophs: Experiments and theory,” *J. Neurophysiol.* 98, 131–144 (2007). <https://doi.org/10.1152/jn.00872.2006> , [Google ScholarCrossref](#)
- 10.J. Tabak, M. Tomaiuolo, A. Gonzalez-Iglesias, L. Milesu, and R. Bertram, “Fast-activating voltage- and calcium-dependent potassium BK conductance promotes bursting in pituitary cells: A dynamic clamp study,” *J. Neurosci.* 31, 16855–16863 (2011). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3235-11.2011> , [Google ScholarCrossref](#)
- 11.J. E. Lisman, “Bursts as a unit of neural information: Making unreliable synapses reliable,” *Trends Neurosci.* 20, 38–43 (1997). [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)10070-9](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)10070-9) , [Google ScholarCrossref](#)
- 12.R. Plant and M. Kim, “On the mechanism underlying bursting in the *Aplysia* abdominal ganglion R15 cell,” *Math. Biosci.* 26, 357–375 (1975). [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(75\)90022-X](https://doi.org/10.1016/0025-5564(75)90022-X) , [Google ScholarCrossref](#)
- 13.T. Chay and J. Keizer, “Minimal model for membrane oscillations in the pancreatic β -cell,” *Biophys. J.* 42, 181–190 (1983). [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(83\)84384-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(83)84384-7) , [Google ScholarCrossref](#)

- 14.A. P. LeBeau, A. B. Robson, A. E. McKinnon, and J. Sneyd, "Analysis of a reduced model of corticotroph action potentials," *J. Theor. Biol.* 192, 319–339 (1998). <https://doi.org/10.1006/jtbi.1998.0656> , Google ScholarCrossref
- 15.R. Bertram and A. Sherman, "A calcium-based phantom bursting model for pancreatic islets," *Bull. Math. Biol.* 66, 1313–1344 (2004). <https://doi.org/10.1016/j.bulm.2003.12.005> , Google ScholarCrossref
- 16.J. Tabak, N. Toporikova, M. E. Freeman, and R. Bertram, "Low dose of dopamine may stimulate prolactin secretion by increasing fast potassium currents," *J. Comput. Neurosci.* 22, 211–222 (2007). <https://doi.org/10.1007/s10827-006-0008-4> , Google ScholarCrossref
- 17.T. Vo, R. Bertram, J. Tabak, and M. Wechselberger, "Mixed mode oscillations as a mechanism for pseudo-plateau bursting," *J. Comput. Neurosci.* 28, 443–458 (2010). <https://doi.org/10.1007/s10827-010-0226-7> , Google ScholarCrossref
- 18.W. Teka, J. Tabak, T. Vo, M. Wechselberger, and R. Bertram, "The dynamics underlying pseudo-plateau bursting in a pituitary cell model," *J. Math. Neurosci.* 1, 12 (2011). <https://doi.org/10.1186/2190-8567-1-12> , Google ScholarCrossref
- 19.J. Rinzel, "A formal classification of bursting mechanisms in excitable systems," in *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis, and Neurosciences, Lecture Notes in Biomathematics*, edited by E. Teramoto and M. Yamaguti (Springer, Berlin, 1987), pp. 267–281. Google ScholarCrossref
- 20.R. Bertram, M. J. Butte, T. Kiemel, and A. Sherman, "Topological and phenomenological classification of bursting oscillations," *Bull. Math. Biol.* 57, 413–439 (1995). [https://doi.org/10.1016/S0092-8240\(05\)81776-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8240(05)81776-8) , Google ScholarCrossref
- 21.J. Rinzel and G. B. Ermentrout, "Analysis of neural excitability and oscillations," in *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Networks*, 2nd ed., edited by C. Koch and I. Segev (MIT, Cambridge, MA, 2003), pp. 251–292. Google Scholar
- 22.H. M. Osinga and K. Tsaneva-Atanasova, "Dynamics of plateau bursting depending on the location of its equilibrium," *J. Neuroendocrinol.* 22, 1301–1314 (2010). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02083.x> , Google ScholarCrossref
- 23.J. Nowacki, S. Mazlan, H. M. Osinga, and K. Tsaneva-Atanasova, "The role of large-conductance calcium-activated K⁺ (BK) channels in shaping bursting oscillations of a somatotroph cell model," *Physica D* 239, 485–493 (2010). <https://doi.org/10.1016/j.physd.2009.11.014> , Google ScholarCrossref
- 24.W. Teka, K. Tsaneva-Atanasova, R. Bertram, and J. Tabak, "From plateau to pseudo-plateau bursting: Making the transition," *Bull. Math. Biol.* 73, 1292–1311 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11538-010-9559-7> , Google ScholarCrossref
- 25.R. Bertram and A. Sherman, "Negative calcium feedback: The road from Chay-Keizer," in *The Genesis of Rhythm in the Nervous System*, edited by S. Coombes and P. Bressloff (World Scientific, New Jersey, 2005), pp. 19–48. Google ScholarCrossref
- 26.J. V. Stern, H. M. Osinga, A. LeBeau, and A. Sherman, "Resetting behavior in a model of bursting in secretory pituitary cells: Distinguishing plateaus from pseudo-plateaus," *Bull. Math. Biol.* 70, 68–88 (2008). <https://doi.org/10.1007/s11538-007-9241-x> , Google ScholarCrossref

- 27.M. Brøns, M. Krupa, and M. Wechselberger, “Mixed mode oscillations due to the generalized canard phenomenon,” *Fields Inst. Commun.* 49, 39–63 (2006). [Google Scholar](#)
- 28.P. Szmolyan and M. Wechselberger, “Canards in \mathbb{R}^3 ,” *J. Differ. Equations.* 177, 419–453 (2001). <https://doi.org/10.1006/jdeq.2001.4001> , [Google ScholarCrossref](#)
- 29.H. G. Rotstein, M. Wechselberger, and N. Kopell, “Canard induced mixed-mode oscillations in a medial entorhinal cortex layer II stellate cell model,” *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7, 1582–1611 (2008). <https://doi.org/10.1137/070699093> , [Google ScholarCrossref](#)
- 30.M. Wechselberger, “Existence and bifurcation of canards in \mathbb{R}^3 in the case of a folded node,” *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 4, 101–139 (2005). <https://doi.org/10.1137/030601995> , [Google ScholarCrossref](#)
- 31.M. Desroches, J. Guckenheimer, B. Krauskopf, C. Kuehn, H. Osinga, and M. Wechselberger, “Mixed-mode oscillations with multiple time-scales,” *SIAM Rev.* 54, 211–288 (2012). <https://doi.org/10.1137/100791233> , [Google ScholarCrossref](#)
- 32.B. Ermentrout, *Simulating, Analyzing, and Animating Dynamical Systems: A guide to XPPAUT for Researchers and Students* (SIAM, Philadelphia, 2002). [Google ScholarCrossref](#)
- 33.M. Wechselberger, “A propos de canards (apropos canards),” *Trans. Am. Math. Soc.* 364, 3289–3309 (2012). <https://doi.org/10.1090/S0002-9947-2012-05575-9> , [Google ScholarCrossref](#)
- 34.S. M. Baer, T. Erneux, and J. Rinzel, “The slow passage through a Hopf bifurcation: Delay, memory effects, and resonance,” *SIAM J. Appl. Math.* 49, 55–71 (1989). <https://doi.org/10.1137/0149003> , [Google ScholarCrossref](#)
- 35.J. Guckenheimer, “Singular Hopf bifurcation in systems with two slow variables,” *SIAM J. Appl. Dyn. Syst.* 7, 1355–1377 (2008). <https://doi.org/10.1137/080718528> , [Google ScholarCrossref](#)
- 36.L. Milesco, T. Yamanishi, K. Ptak, M. Mogri, and J. Smith, “Real-time kinetic modeling of voltage-gated ion channels using dynamic clamp,” *Biophys. J.* 95, 66–87 (2008). <https://doi.org/10.1529/biophysj.107.118190> , [Google ScholarCrossref](#)