

双参数分岔平面内胰腺 β 细胞的簇放电分析*杨卓琴^{1)†} 管亭亭¹⁾ 甘春标²⁾ 张矫璞¹⁾

1) (北京航空航天大学数学与系统科学学院, 数学、信息与行为科学教育部重点实验室, 北京 100191)

2) (浙江大学机械工程学系, 杭州 310027)

(2011年1月31日收到; 2011年3月2日收到修改稿)

胰岛分泌胰岛素的放电活动以动作电位的簇放电为主要特点. 文章考虑具有代表性且较为简单的 Vries-Sherman 模型, 通过其快子系统的双参数分岔分析确定了双参数平面内不同簇放电类型的存在区域, 并应用快慢动力学分析研究了参数 v_m 取不同值时所产生的簇放电模式的拓扑类型以及它们之间相互转迁的动力学机理.

关键词: 簇放电, 快慢动力学, 余维-2 分岔

PACS: 02.30.Hq, 05.45.-a, 87.16.Xa

1. 引言

胰腺 β 细胞存在于胰岛中且在血糖升高时引起胰岛素的分泌. 生物体内和体外的实验数据都表示 β 细胞分泌胰岛素时会表现出动作电位的簇放电^[1-3]. 簇放电是兴奋性细胞放电活动的主要模式^[4-11], 其动力学行为可表现为静息状态与反复放电状态的相互转迁, 这是与电位或钙有关的慢变过程调节快变的放电尖峰的结果. 在对簇放电进行快慢动力学分析中, 当慢变量作为分岔参数时, 快子系统存在着与簇放电性质有关的两类重要的分岔: 静息状态转迁到放电状态的分岔 (即产生放电状态的分岔); 放电状态转迁到静息状态的分岔 (即结束放电状态的分岔). 这两类分岔揭示了簇放电产生的动力学本质特性, 成为对簇放电模式进行拓扑分类的基本依据. 除了上述这两种与放电状态产生或结束有关的分岔外, 还要考虑导致簇放电滞后环产生的分岔: 即从簇放电的下状态转迁到上状态的分岔和从上状态转迁到下状态的分岔. 因此, 全面了解簇放电整个过程的所有分岔, 可以深入研究簇放电的动力学行为, 并提供更详尽的簇放电分类方法.

关于胰腺 β 细胞的簇放电有很多模型, 这些模型主要的区别在于产生簇放电的不同慢过程. β 细胞的第一个模型由 Chay 和 Keizer^[12] 借鉴神经元

Hodgkin-Huxley 模型建立的, 它基于 Atwater 等的假设^[13]: 胞内钙离子浓度对依赖于钙的钾离子通道有着负反馈, 从而引发了膜电位的簇放电. 后来的 β 细胞数学模型一般只是对引发簇放电的慢过程进行不同的改变. 这些形式不同的慢过程模型包括依赖膜电位失活的钙离子模型^[14], 核苷浓度的慢振荡模型^[15]等. Sherman 等建立了一个最小但有代表性的簇放电模型^[16], 我们的工作就是在此模型的基础上展开的. 本文考虑到慢振荡是 β 细胞放电行为产生的必要条件, 提出了将快子系统双参数分岔分析与系统的慢变参数区域相结合的方法, 给出了不同簇放电模式的存在区域. 进一步, 根据双参数平面内不同区域所包含的分岔曲线的个数和类型的不同, 利用快慢动力学分析分别研究了三个不同区域内参数 v_m 取不同值时的簇放电模式的拓扑类型和各种簇放电之间的转迁机理.

2. 模型

Vries-Sherman 模型建立在胰岛 β 细胞簇放电的实际生理基础上, 是一个较为简单的具有代表性的簇放电模型, 其方程如下:

$$\tau \frac{dv}{dt} = -I_{ca}(v) - I_k(v, n) - I_s(v, s) - I_{K(ATP)}(v, p), \quad (1)$$

* 国家自然科学基金 (批准号: 11072013, 10872014) 和中央高校基本科研业务费专项资金资助的课题.

† E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn

$$\tau \frac{dn}{dt} = \lambda [n_\infty(v) - n], \quad (2)$$

$$\tau_s \frac{ds}{dt} = s_\infty(v) - s, \quad (3)$$

其中, v, n 和 s 分别代表膜电位, 门控变量和钾离子流. I_{Ca}, I_K, I_s 和 $I_{K(ATP)}$ 分别代表电压控制的钙离子流, 电压控制的钾离子流, 抑制钾离子流和对 ATP 敏感的钾离子流, 其表达式如下:

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

$$I_K(v, n) = g_K n(v - v_K), \quad (5)$$

$$I_s(v, s) = g_s s(v - v_K), \quad (6)$$

$$I_{K(ATP)}(v, p) = g_{K(ATP)} p(v - v_K), \quad (7)$$

$$x_\infty(v) = [1 + \exp[(v_x - v)/\theta_x]]^{-1}$$

$$x = m, n, s. \quad (8)$$

本文将研究 v_m 作为动力学参数变化时所产生的不同簇放电模式的拓扑类型和它们之间相互转迁的内在机理, 其他参数的取值同于文献[16]. 在运用快慢动力学分岔分析解释簇放电的产生机理时, 我们把整个系统分成由方程(1)和(2)组成的快子系统和由方程(3)构成的慢子系统, 且 $s = s_\infty(v)$ 给出了慢变量的零准线方程.

3. 双参数平面内簇放电类型的分岔分析

为了研究参数 v_m 变化时所产生的不同簇放电模式, 我们将参数 v_m 和慢变量 s 作为快子系统(1)和(2)的分岔参数进行双参数分岔分析. 如图 1

(a)所示, 三种余维 - 2 分岔点分别是 cusp 分岔 (CP), Bogdanov-Takens 分岔 (BT) 和 Bautin 分岔 (GH). 两条平衡点的鞍结分岔曲线 f_1 和 f_2 (用 \odot 表示) 相交于两个余维 2 的 cusp 分岔点 CP (- 0.134778, 9.674731) 和 (0.804789, - 42.604839); 鞍结分岔曲线 f_2 和超临界 Hopf 分岔曲线 s_{uph} (细的点虚线) 在余维 - 2 的 Bogdanov-Takens 分岔点 BT (- 0.01163, - 12.502688) 处相切; 超临界 Hopf 分岔曲线在余维 - 2 的 Bautin 分岔点 GH (- 0.073204, - 17.854839) 处转变为亚临界 Hopf 分岔曲线 s_{ubh} (粗的点虚线), 且一条极限环的鞍结分岔曲线 l (实线) 由余维 - 2 的 Bautin 分岔点 GH 引出. 同时, 我们在双参数分岔平面上增加了快子系统的稳定极限环所对应的慢变量 s 的最大值曲线 s_{max} 和最小值曲线 s_{min} (用实心圆表示), 这两条曲线围成了系统的慢变参数区域 Ω . 当固定参数 v_m 为某一值时, 慢变量在 s_{max} 和 s_{min} 之间的来回变化便可确定簇放电的大致范围, 这对研究簇放电的拓扑类型有着重要的作用. 因此, 我们就图 1(a) 中 s_{max} 曲线和 s_{min} 曲线所围的部分进行如图 1(b) 的放大, 并给出了分岔平面内的几个关键点: 即全系统从点 A 即当 $v_m = - 18.7475$ mV 时开始放电; 点 B ($v_m = - 20.6361$ mV) 是极限环的鞍结分岔曲线 l 与 s_{min} 的交点; 点 C ($v_m = - 22.2298$ mV) 是亚临界 Hopf 分岔曲线 s_{ubh} 和同宿分岔曲线 $homo$ 的交点. 进一步, 依据这些点用虚线方框将双参数平面划分成三个不同区域, 并对相应区域内的簇放电进行研究.

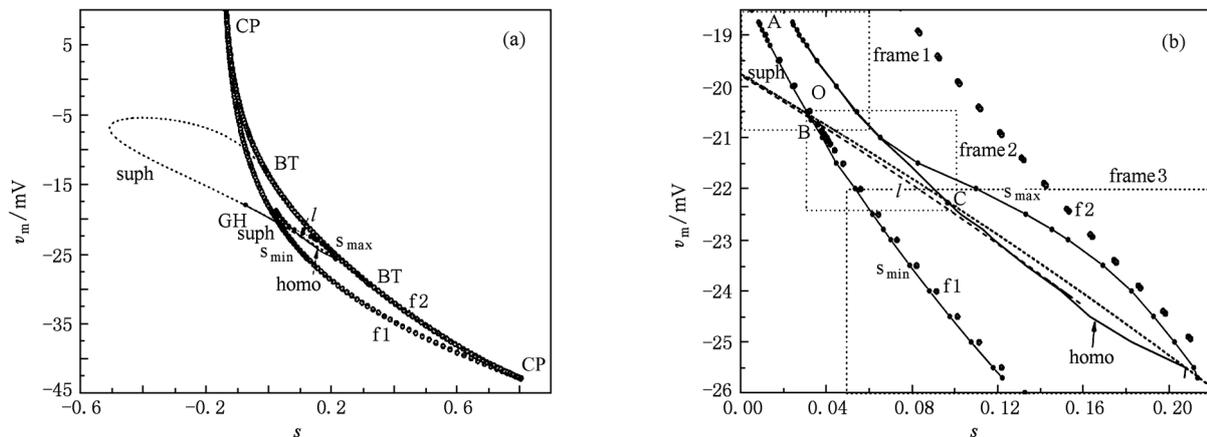


图 1 快子系统对慢变量 s 和参数 v_m 的双参数分岔图, 其中余维 1 分岔曲线有超临界 Hopf 分岔曲线 (s_{uph} 细的点虚线), 亚临界 Hopf 分岔曲线 (s_{ubh} 粗的点虚线), 平衡点的鞍结分岔曲线 (f_1 和 f_2 由 \odot 点组成的曲线), 极限环的鞍结分岔曲线 (l 虚线) 和极限环的同宿分岔曲线 ($homo$ 实线); 余维 - 2 分岔点有 CP 分岔, BT 分岔和 GH 分岔; s_{max} 和 s_{min} 分别表示参数 v_m 变化时全系统的周期解对应的变量 s 的最大值和最小值曲线. 这里, 图(b)是图(a)中区域 $[0, 0.20] \times [-26, -19.5]$ 的放大.

4. 三个不同区域内簇放电的快慢动力学研究

由于不同区域内分岔曲线的个数和类型各不相同,我们在每个区域内分别选取参数 v_m 的某一个值,对于相应的三种簇放电应用快慢动力学研究其拓扑类型及动力学性质. 为了方便起见,需要将图 1 (b) 中双参数分岔平面内的三个方形区域分别进行如图 2(a), 3(a), 4(a) 的放大.

4.1. “fold/homoclinic”型簇放电

如图 2 (a) 所示,即是图 1(b) 左上角第一个方框中部分的放大,我们可以看出,双参数分岔平面内的亚临界 Hopf 分岔曲线 $subh$ 和极限环的鞍结分

岔曲线 l 落在慢变参数区域外,而落在慢变参数区域内的是平衡点的鞍结分岔曲线 $f1$ 和同宿分岔曲线 $homo$. 由此可见,对簇放电类型真正起作用的仅是鞍结分岔和同宿分岔. 我们不妨考虑如图 2(b) 当 $v_m = -20$ mV 时的簇放电,并根据图 2(c) 的快慢动力学分析对其进行研究. 如图 2(c) 所示,稳定极限环和不稳定极限环经由极限环的鞍结分岔 (LPC) 产生,而不稳定的极限环在亚临界 Hopf 分岔 (H) 后消失. 这样,快子系统的双稳结构是由稳定极限环与 z 型曲线下支的稳定结点构成. 相应于 z 型曲线下支稳定结点的静息态通过鞍结分岔 $F1$ 转迁到稳定极限环所对应的放电状态;而放电状态则因 homoclinic 分岔转迁到静息态,故呈现“fold/homoclinic”类型的簇放电. 其中,极限环的鞍结分岔和亚临界 Hopf 分岔是导致稳定极限环产生的间接原因,并不影响簇放电的类型.

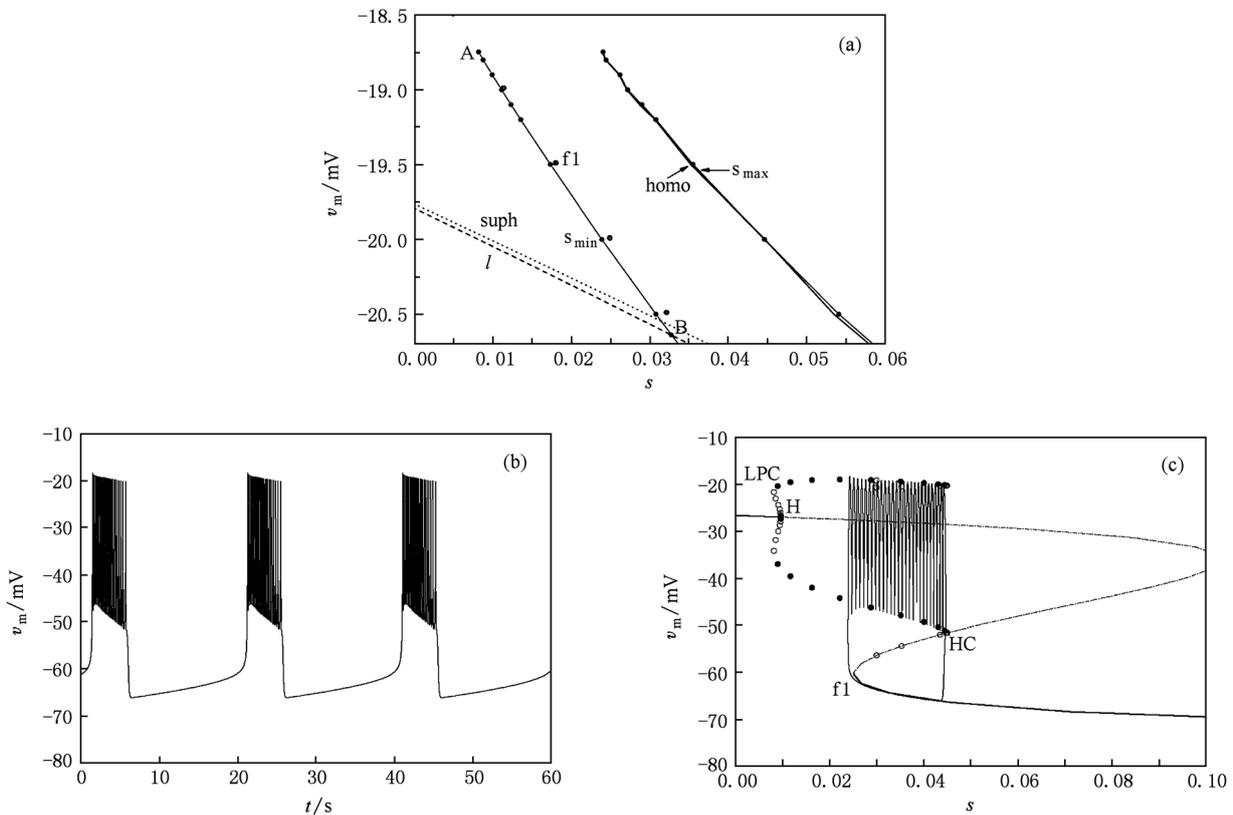


图 2 (a) 是对图 1(b) 中的左上角第一个方框中部分的放大; (b) 是当 $v_m = -20$ mV 时的簇放电的时间历程图; (c) 是快子系统就慢变量 s 的分岔图,且系统对应的轨线叠加其上,其中 H 表示 Hopf 分岔,不稳定极限环 (\circ) 和稳定极限环 (\bullet) 经由极限环的鞍结分岔 (LPC) 产生,稳定极限环经由同宿分岔 (HC) 消失.

4.2. 经由“fold/homoclinic”滞后环的“subHopf/homoclinic”簇放电

随着参数 v_m 的减少,慢变参数区域内的分岔曲线也发生了变化,我们考虑图 1(b) 中位于点 B 和 C

之间的第二个方形区域的分岔情况. 正如放大图 3 (a) 所示,极限环的鞍结分岔曲线 l 和亚临界 Hopf 分岔曲线 $subh$ 进入了慢变参数区域,这样从左到右依次为平衡点的鞍结分岔曲线 f_1 , 极限环的鞍结分岔曲线 l , 亚临界 Hopf 分岔曲线 $subh$ 以及同宿分岔

曲线 homo. 我们不妨考虑如图 3(b) 中当 $v_m = -21$ mV 时的簇放电, 与图 2(b) 相比其波形已发生变化. 下面通过如图 3(c) 的快慢动力学分析来研究这种簇放电. 平衡点对慢变参数 s 的分岔仍然是 z 型的, z 型曲线下支的下静息态通过鞍结分岔 f_1 跃迁到上支稳定焦点构成的上静息态, 系统的轨线围绕上支的稳定焦点作振幅逐渐减小的运动. 随着慢变量 s 的增加, 稳定的极限环在极限环鞍结分岔 LPC 处产生, 因而系统的轨线被吸引到稳定极限环上, 从而使得系统转迁到放电状态. 这样, 快子系统的双稳结构在极限环鞍结分岔前是上支的稳定焦点

和下支的稳定结点构成的, 在极限环鞍结分岔之后是由上支的稳定极限环与下支的稳定结点构成, 从而簇放电就表现为振幅逐渐减小后又增加的特征. 进一步, 放电状态又因同宿分岔而从放电状态转迁到下静息态. 除了上述与放电状态产生或结束有关的分岔外, 还要考虑导致簇放电滞后环产生的分岔: 即簇放电的下状态转迁到上状态的分岔是点 F1 处的鞍结分岔, 上状态转迁到下状态的分岔是 HC 处的同宿分岔. 因此, 根据快慢动力学分析的分类方法, 此簇放电模式称为经由“fold/homoclinic”滞后环的“SubHopf/homoclinic”型簇放电.

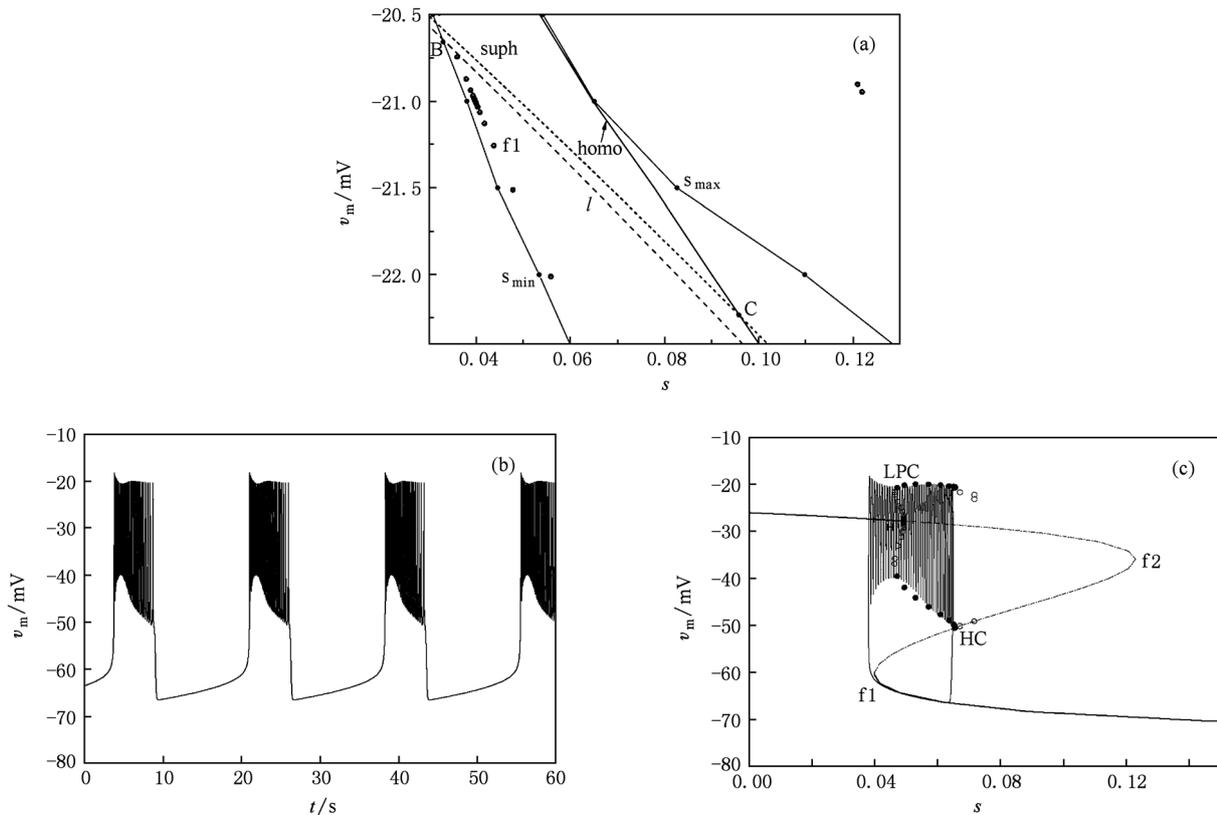


图3 (a) 是图 1(b) 中第二个方框分岔区域的放大; (b) 当 $v_m = -21$ mV 时簇放电的时间历程图; (c) 快子系统就慢变量 s 的分岔图

4.3. “fold/Hopf” 点点滞后环簇放电

在图 4(a) 的双参数分岔区域, 即图 1(b) 中位于 C 点以下的第三个方框内, 仍然有平衡点的鞍结分岔曲线 f_1 , 极限环的鞍结分岔曲线 l , 亚临界 Hopf 曲线 $subh$ 和同宿分岔曲线 $homo$. 然而与图 3(a) 不同的是, 同宿分岔曲线 $homo$ 位于亚临界 Hopf 分岔曲线 $subh$ 的左面, 因此稳定极限环仅存在于极限环鞍结分岔曲线 l 和同宿分岔曲线 $homo$ 之间的窄小范围, 而且随着参数 v_m 的减少, 稳定极限环的存在

区域逐渐减小直至消失.

我们考虑图 4(b) 当 $v_m = -23.5$ mV 时簇放电, 快子系统就慢变参数的快慢动力学分析如图 4(c) 所示. 轨线沿着 z 型曲线下支经鞍结分岔 $F1$ 跃迁到 z 型曲线上支的稳定焦点周围, 之后围绕 z 型曲线上支的稳定焦点作振幅逐渐衰减的运动, 最终收敛到 z 型曲线上支的稳定焦点. 由于稳定极限环仅存在于极限环鞍结分岔曲线 l 和同宿分岔曲线 $homo$ 之间的窄小范围, 因此轨线无法转迁到稳定极限环形成尖峰放电, 而是穿过亚临界 Hopf 分岔点 H 后到达 z 型

曲线上支的不稳定焦点. 接着, 轨线慢慢地在不稳定焦点周围逐渐散开, 最终回到快子系统 z 型分岔曲线下支的稳定结点. 快子系统的双稳结构是由 z 型曲线下支的稳定结点和上支的稳定焦点构成而稳定极限环没有起到实质性的作用, 因此形成了点

点滞后环. 其中, 簇放电的下静息态转迁到上静息状态的分岔是点 f_1 处的鞍结分岔, 上静息态转迁到下静息态的分岔是点 f_2 处的鞍结分岔. 根据快慢动力学分析的分类方法, 此簇放电模式称为“fold/Fold”点点滞后环型簇放电.

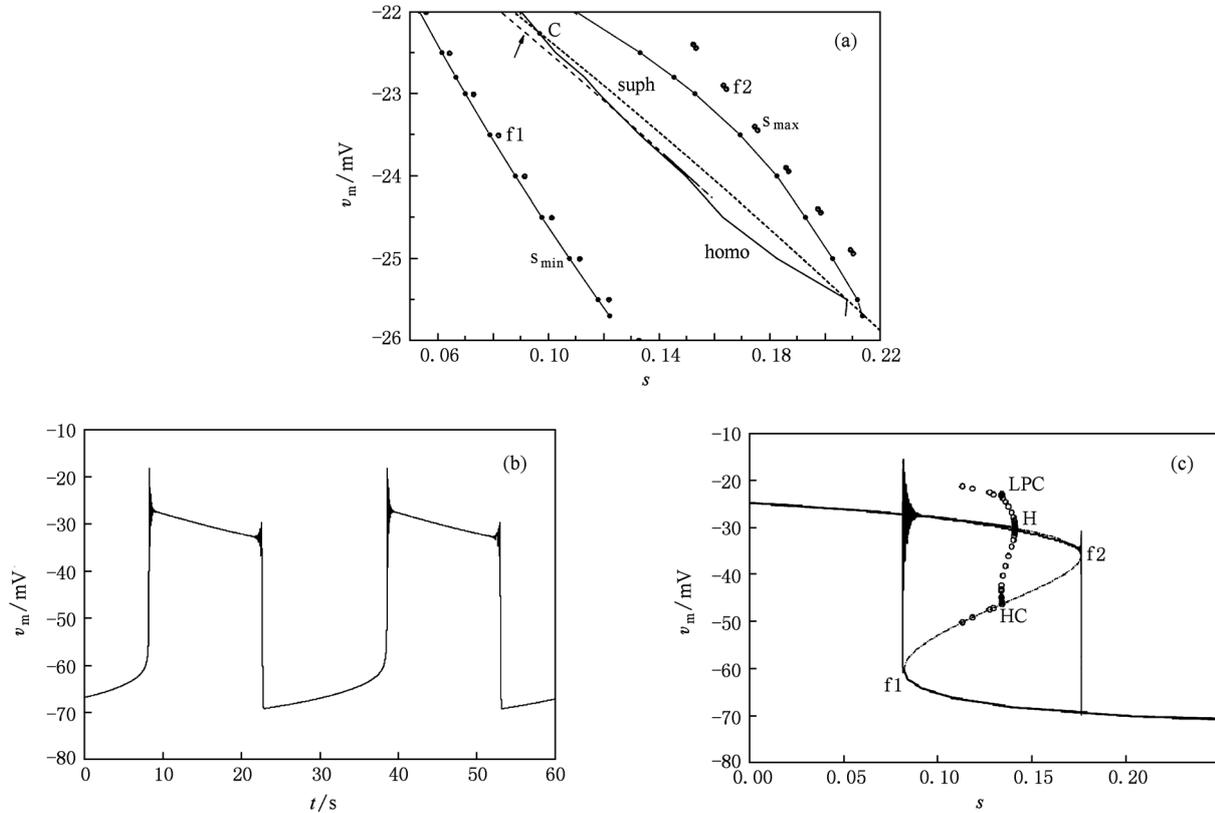


图4 (a)是对图1(b)中的第三个方框分岔区域的放大;(b)当 $v_m = -23.5$ mV 时簇放电的时间历程图;(c)快子系统就慢变量 s 的分岔图

5. 结 论

针对 β 细胞放电活动簇放电模式的多样性, 我们基于具有代表性且较为简单的 Vries-Sherman 模型, 利用快子系统双参数分岔分析与慢变参数区域相结合的方法, 研究不同的簇放电模式的存在区域和转迁机理. 进一步, 我们根据不同区域内分岔曲线的个数和类型的不同, 在每个区域内分别选取参

数 v_m 的某一个值, 对于相应的三种簇放电应用快慢动力学研究其拓扑类型及动力学性质. 由此可见, 快子系统的余维 -1 和余维 -2 的动力学分岔研究对不同簇放电的动力学行为以及它们之间的转迁机制至关重要. 同时, 也可以应用于探讨其他具有快慢时间尺度的模型, 并为指导和设计生理实验提供一定的理论基础.

感谢北京航空航天大学陆启韶教授的指导.

[1] Chou H F, Ipp E 1990 *Diabetes* **39** 112
 [2] Longo E A, Tornheim K, Deeney J T, Varnum B A, Tillotson D, Prentki M, Corkey B E 1991 *J. Biol. Chem.* **266** 9314
 [3] Omeara N M, Sturis J, Blackman J D, Byrne M M, Jaspan J B, Thistlethwaite J R, Polonsky K S 1993 *Diabetes* **42** 855

[4] Bertram R, Butte M J, Kiemel T and Sherman A 1995 *Bull. Math. Biol.* **57** 413
 [5] Rinzel J 1987 *Lecture Notes in Biomathematics* (New York: Springer-Verlag) p267
 [6] Izhikevich E M 2000 *Int. J. Bifur. and Chaos* **10** 1171

- [7] Gao Z Y, Lu Q S 2007 *Chin. Phys.* **16** 2479
 [8] Yang Z Q, Lu Q S 2006 *Chin. Phys.* **15** 518
 [9] Xie Y, Xu J X, Kang Y M, Hu S J, Duan Y B 2003 *Acta Phys. Sin.* **52** 1112 (in Chinese) [谢勇、徐健学、康艳梅、胡三觉、段玉斌 2003 物理学报 **52** 1112]
 [10] Wu Y, Xu J X, He D H, Jin W Y 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 3457 (in Chinese) [吴莹、徐健学、何岱海、靳伍银 2005 物理学报 **54** 3457]
 [11] Wang B Y, Xu W, Xing Z C 2009 *Acta Phys. Sin.* **58** 6590 (in Chinese) [王宝燕、徐伟、邢真慈 2009 物理学报 **58** 6590]
 [12] Chay T R, Keizer J 1983 *Biophys. J.* **42** 181
 [13] Atwater I, Dawson C M, Scott A, Eddlestone G, Rojas E 1980 *Biochemistry and Biophysics of the Pancreatic β -cell* Thieme G (Ed) (New York: Verlag) p100
 [14] Keizer J, Smolen P 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88** 3897
 [15] Keizer J, Magnus G 1989 *Biophys. J.* **56** 229
 [16] Vries G D, Sherman A 2000 *J. Theor. Biol.* **207** 513

Study on bursting of pancreatic β cells in codimension-2 bifurcation regions*

Yang Zhuo-Qin^{1)†} Guan Ting-Ting¹⁾ Gan Chun-Biao²⁾ Zhang Jiao-Ying¹⁾

1) (School of Mathematics and System Sciences and LMB, Beihang University, Beijing 100083, China)

2) (Department of Mechanical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

(Received 31 January 2011; revised manuscript received 2 March 2011)

Abstract

Electrical activities of insulin secretion in pancreatic islets are characterized by bursts of action potentials. With a simple but representative Vries-Sherman model, we determine the regions of different types of bursting in two-parameter plane through the two-parameter bifurcation analysis of the fast subsystem. Moreover, fast/slow analysis is used to reveal topological types of bursting patterns for different values of the parameter V_m and transition mechanisms between them.

Keywords: bursting, fast/slow analysis, codimension-2 bifurcation

PACS: 02.30.Hq, 05.45.-a, 87.16.Xa

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11072013, 10872014) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China.

† E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn