

## 三个不同时间尺度的电耦合模型的组合簇放电\*

杨卓琴<sup>†</sup> 张璇

(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)

(2013年4月11日收到; 2013年5月16日收到修改稿)

胰岛中间隙连接的胰腺  $\beta$  细胞的簇放电行为对胰岛素分泌起着重要的作用. 本文利用了最小的 phantom 簇放电模型, 研究两个电耦合胰腺  $\beta$  细胞具有簇同步的组合簇放电, 其膜电位表现出一个长簇和几个短簇组成的放电簇集和振幅先减小后增大的小振幅阈下振荡的相互转迁. 在两个慢变量和快的膜电位的三维空间中, 分别考虑了中慢变量和慢慢变量作为分岔参数的多层次的快慢动力学分析, 研究这两个时间尺度不同的慢变量如何共同或单独地控制着这种组合簇放电的复杂动力学行为. 特别地, 探讨了耦合强度引起的组合簇放电的每个簇集中短簇个数变化的内在机理.

**关键词:** 电耦合, 具有不同时间尺度的慢变量, 组合簇放电, 快慢动力学分析

**PACS:** 05.45.-a, 05.45.Xt, 02.30.Hq, 02.30.Oz      **DOI:** 10.7498/aps.62.170508

## 1 引言

胰岛中胰腺  $\beta$  细胞的簇放电模型包括慢变量和快变量, 且慢变量决定簇放电周期<sup>[1-9]</sup>. 当两个不同时间尺度的慢变量共同作用于快子系统时, 三个不同时间尺度的系统会产生复杂的组合簇放电, 其表现为几个簇构成的一个簇集和一个静息态之间的相互转迁<sup>[10-15]</sup>. 组合簇放电的周期由这些慢变量共同决定, 比普通簇放电长很多, 因此主要负责胰岛素的分泌. 通常认为糖酵解振荡在组合簇放电的产生中起着关键性作用<sup>[10-13]</sup>, 例如最基本的 CK 放电模型和二维的自由糖酵解振荡模型的组合<sup>[10]</sup> 以及考虑线粒体参与糖酵解过程的模型的组合簇放电模型<sup>[11,12]</sup>. 随着数据逐渐积累以及要解释的生物现象增多, 复杂的双振子模型 (DOM)<sup>[13]</sup> 把糖酵解的各种慢振荡模型和已有电活动模型结合起来. 在这种复杂的程度下, 由于慢变量数量大, 传统的快慢分析方法就变得难以利用了. 为了简化, Bertram 等<sup>[14]</sup> 利用两个具有普遍生理意义的慢变量作用于快放电的 phantom 模型<sup>[15]</sup>, 在一定的参数设置下也能够产生组合簇放电, 并通过最慢的慢

变量作为分岔参数的快慢动力学分析解释了簇集的产生.

相比较单个细胞大多只能表现出快或不规则的放电模式, 胰岛中的胰腺  $\beta$  细胞通过间隙连接的电耦合作用的簇放电同步行为具有更强的鲁棒性, 能够更好地控制胰岛素的分泌<sup>[16,17]</sup>. 并且, 所有细胞的耦合能够减弱依赖于 ATP 的  $K^+$  通道的噪声<sup>[17-19]</sup>. 结合实验中与胰岛素分泌密切相关的电活动, 文献<sup>[20]</sup> 考虑了两个具有不同的 K(ATP) 通道的随机打开比率的细胞在耦合强度作用下表现出同步放电行为; 在糖酵解振荡和放电模型结合的双振子系统中<sup>[21]</sup>, 脉冲输入作用于慢的糖酵解过程, 引起膜电位的簇同步行为. 然而, 基于两个及两个以上时间尺度不同的慢变量的多层次的作用以及组合簇放电自身的复杂性, 电耦合模型中的组合簇放电更符合实际生理意义且是值得深入探究的复杂动力学问题. 本文利用了最小的 phantom 簇放电模型<sup>[15]</sup>, 研究两个电耦合胰腺  $\beta$  细胞的具有簇同步的组合簇放电的复杂动力学行为. 事实上, 两个不同时间尺度的慢变量共同作用而产生组合簇放电, 因此只考虑其中一个慢变量不足以全面解释其复杂的动力学行为. 我们需要研究与组合簇放电

\* 国家自然科学基金 (批准号: 11072013, 11202083) 资助的课题.

<sup>†</sup> 通讯作者. E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn

相关的一系列问题, 包括: 什么驱动了每一个簇的开始和结束? 又是什么决定了簇集中簇的形状? 为什么簇集中第一个簇能持续较长时间的放电尖峰, 而其他簇很快结束而形成了短簇? 耦合强度逐渐增大的不同组合簇放电中什么决定了短簇个数的逐渐减少? 另外, 为什么小振幅的阈下振荡存在于簇集之间的静息态, 而不是存在于簇集中的各簇之间? 我们在三维空间中, 分别考虑了中慢变量和慢慢变量作为分岔参数的多层次的快慢动力学分析, 研究这两个时间尺度不同的慢变量如何共同或单独地控制着这种组合簇放电的产生. 特别地, 考虑了耦合强度变化引起的组合簇放电的每个簇集中簇的个数的改变的内在机理.

## 2 电耦合胰腺 $\beta$ 细胞的 phantom 簇放电网络模型

Bertram 等人提出的最小 phantom 簇放电模型的重要特征是两个具有普遍生理意义的不同时间尺度的慢变量作用于快子系统. 本文通过引入电耦合项, 将最小的模型扩展到了通过间隙连接的两个电耦合胰腺  $\beta$  细胞网络模型, 来研究耦合强度所诱发的具有簇同步的组合簇放电的动力学行为.

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} = & -(I_{Ca}(V_1) + I_{Kdr}(V_1, n_1) \\ & + I_{leak}(V_1) + I_{K1}(V_1, s_{11}) \\ & + I_{K2}(V_1, s_{12}) + g_c(V_1 - V_2))/C_m, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{dn_1}{dt} = [n_\infty(V_1) - n_1]/\tau_n(V_1), \quad (2)$$

$$\frac{ds_{11}}{dt} = [s_{1\infty}(V_1) - s_{11}]/\tau_{s_1}, \quad (3)$$

$$\frac{ds_{12}}{dt} = [s_{2\infty}(V_1) - s_{12}]/\tau_{s_2}, \quad (4)$$

$$\frac{dV_2}{dt} = -(I_{Ca}(V_2) + I_{Kdr}(V_2, n_2)$$

$$\begin{aligned} & + I_{leak}(V_2) + I_{K1}(V_2, s_{21}) \\ & + I_{K2}(V_2, s_{22}) + g_c(V_2 - V_1))/C_m, \end{aligned} \quad (5)$$

$$\frac{dn_2}{dt} = [n_\infty(V_2) - n_2]/\tau_n(V_2), \quad (6)$$

$$\frac{ds_{21}}{dt} = [s_{1\infty}(V_2) - s_{21}]/\tau_{s_1}, \quad (7)$$

$$\frac{ds_{22}}{dt} = [s_{2\infty}(V_2) - s_{22}]/\tau_{s_2}, \quad (8)$$

其中,  $V$  是膜电位,  $n$  是延迟电流  $I_{Kdr}$  的激活变量; 快的钙离子流  $I_{Ca}$  和钾离子流  $I_{Kdr}$ , 漏电流  $I_{leak}$  以及两个慢的钾离子流  $I_{K1}$  和  $I_{K2}$ ;  $C_m$  表示膜电容;  $g_c$  是耦合强度.

各个离子流表达式分别为

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

$$I_{Kdr} = g_{Kdr}n(V - V_K),$$

$$I_{leak} = g_{leak}(V - V_{leak}),$$

$$I_{K1} = g_{K1}s_1(V - V_K),$$

$$I_{K2} = g_{K2}s_2(V - V_K),$$

其中,  $V_{Ca}$ ,  $V_{leak}$  和  $V_K$  是各电流的 Nernst 电位, 参数  $g_{Ca}$ ,  $g_{Kdr}$ ,  $g_{leak}$ ,  $g_{K1}$  和  $g_{K2}$  是最大电导.

平衡函数  $m_\infty(V)$ ,  $n_\infty(V)$ ,  $s_{1\infty}(V)$  和  $s_{2\infty}(V)$  具有下面的形式:

$$x_\infty(V) = \frac{1}{1 + e^{(v_x - V)/s_x}},$$

$$\tau_n(V) = \frac{\bar{\tau}_n}{1 + e^{(V - v_n)/s_n}}.$$

两个较大的时间常量  $\tau_{s_1}$  和  $\tau_{s_2}$  使得方程 (3), (4), (7) 和 (8) 成为慢子系统.  $\tau_{s_1}$  比  $\tau_{s_2}$  小很多导致了两个慢变量的不同时间尺度, 即  $s_{11}, s_{21}$  为中慢变量,  $s_{12}, s_{22}$  为慢慢变量. 模型中各参数的取值在表 1 中列出, 文中的数值模拟和分岔图是利用 Matlab 及 XPPAUT 软件包给出.

表 1 模型中各参数的取值

$g_{Ca}/pS$	$g_{Kdr}/pS$	$g_{leak}/pS$	$g_{K1}/pS$	$g_{K2}/pS$	$V_{Ca}/mV$	$V_K/mV$	$V_{leak}/mV$	$v_m/mV$	$s_m/mV$
280	1300	25	21.2	15.5	100	-80	-40	-22	7.5

续表 1

$v_n/mV$	$s_n/mV$	$\bar{\tau}_n/mV$	$v_{s_1}/mV$	$s_{s_1}/mV$	$v_{s_2}/mV$	$s_{s_2}/mV$	$\tau_{s_1}/ms$	$\tau_{s_2}/ms$	$C_m/fF$
-9	10	8.25	-50	5	-40	15	1000	30000	4525

### 3 耦合强度作用下的组合簇放电的复杂动力学行为

#### 3.1 耦合强度增大时的从快簇放电到组合簇放电再到慢簇放电

在电耦合的两个胰腺  $\beta$  细胞模型 (1)—(8) 中, 我们不妨考虑参数  $g_{K1}$  具有合理生物意义的取值范围内电耦合强度  $g_c$  引起的不同簇放电. 如图 1 中的  $(g_{K1}, g_c)$  参数平面内, 组合簇放电占据了很大区域, 当  $g_{K1}$  取值在 21.3—21.7 pS 时, 无论细胞是否耦合组合簇放电都能够产生; 当  $g_{K1}$  较小时, 增大耦合强度引起系统从快簇放电转迁到组合簇放电, 最终导致了慢簇放电. 例如, 未耦合的两个细胞各自表现出如图 2(a) 的快的方波簇放电. 当电耦合强度  $g_c$  逐渐增大时, 膜电位  $V_1$  和  $V_2$ , 中慢变量  $S_{11}$  和  $S_{21}$  以及慢慢变量  $S_{12}$  和  $S_{22}$  逐渐同步, 如图 2(b)—(d) 所示, 当电耦合强度  $g_c$  分别为 2.5 pS, 3.3 pS 和 4.1 pS 时, 组合簇放电中短簇的个数逐渐减少直到无短簇的慢簇放电. 另外, 图 3 的簇簇时间间期 (IBI) 回归序列图可以看出, 两个相邻簇的时间间隔几乎没有变化, 但是簇簇间期的个数逐渐减少, 这就意味着短簇的个数是由所有这些短簇的总体持续时间所决定的. 因此, 需要利用耦合系统的快慢动力学分析来研究不同组合簇放电中短簇的不同持续时间的内在机理.

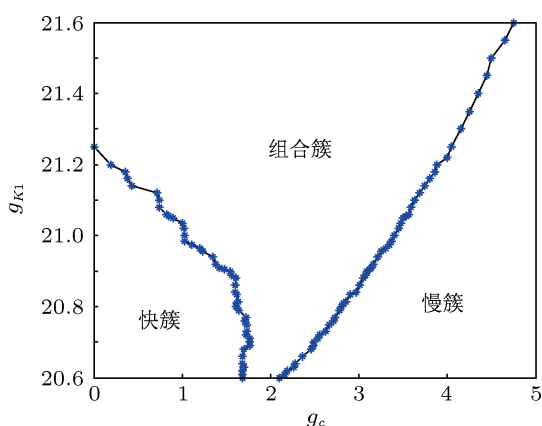


图 1  $g_{K1}$ - $g_c$  平面上不同放电模式出现的各个区域

#### 3.2 电耦合引起的组合簇放电的多层次快慢动力学分析

两个不同时间尺度的慢变量共同作用导致了不同簇放电模式. 其中, 组合簇放电是较为复杂的

放电形式, 其膜电位表现出一个长簇和几个短簇组成的放电簇集和振幅先减小后增大的小振幅阈下振荡的静息态的相互转迁. 在三维空间  $S_2 - S_1 - V$  中, 将两个时间尺度不同的慢变量分别作为分岔参数进行快慢动力学分析, 研究耦合强度  $g_c = 2.5$  时的组合簇放电的动力学行为.

在慢慢变量  $S_{12} \approx S_{22}$  其变化范围内取几个不同值, 对应的中慢变量  $S_{12} \approx S_{22} = S_1$  作为快子系统 (1), (2), (5) 和 (6) 的分岔参数形成几条 Z 形分岔曲线, 如图 4 所示, 其中由于  $V_1$  和  $V_2$  之间存在着一个函数关系, 所以只考虑的动力学行为. Z 形分岔曲线下支稳定的结点和中支的鞍点通过 fold 分岔合并. Z 形曲线上支的超临界 Hopf 分岔点  $H_1$  和  $H_2$  产生的两个极限环分别与同相 (IP) 支与反相 (AP) 支对应. 随着分岔参数  $S_1$  的增大, 稳定极限环的振幅的最小值和最大值形成了一个向下倾斜的 C 形曲线, 随后极限环的振幅增大碰到 Z 形曲线中支的鞍点, 经由鞍点同宿分岔而消失. 对于组合簇放电簇集内的每个簇, 在  $S_1$  的值较小时, 经由 fold 分岔下支和中支合并消失, 全系统 (1)—(8) 的轨线 (红色) 从稳定的下支跳到稳定极限环而进入放电态. 随着  $S_1$  的增加, 稳定极限环的振幅逐渐增大形成了开始处倾斜的形状, 然后经由鞍点同宿分岔, 簇结束轨线返回到下支. 进一步, 当  $S_1$  逐渐减少到 fold 分岔点时, 下支和中支合并轨线再次从稳定下支跳到稳定极限环进入放电态. 因此, 簇集内各个簇之间的时间间隔 (IBI) 是由中慢变量  $S_1$  决定的, 能保持基本不变.

中慢变量  $S_1$  主要控制着簇集中每个簇的开始和结束. 簇集中为什么只有第一个簇能持续较长时间的放电尖峰, 而其他簇很快结束而形成了短簇? 最终簇集是怎样结束而进入静息态? 耦合强度逐渐增大的不同组合簇放电中什么决定了短簇个数的逐渐减少? 另外, 为什么小振幅阈下振荡存在于簇集之间的静息态, 而不是存在于簇集中的各簇之间? 这需要通过图 5 的快慢动力学分析, 其中慢慢变量  $S_{12} = S_{22} = S_2$  作为由 (1), (2), (3), (5), (6) 和 (7) 构成的快子系统的分岔参数. 在慢慢变量  $S_2$  为分岔参数的 Z 形分岔曲线上,  $H_1$  处产生的稳定极限环经 BP 分岔变得不稳定, 这是与同相位周期解对应的同相位 (IP) 极限环, 由  $H_2$  产生的一个与反相位周期解对应的反相位 (AP) 极限环经历很长时间经 TR 分岔失稳. 当簇集中第一个簇沿着  $S_1$  增加的方向从前向后移动, 直到图 4 中的稳定极限环碰到

$S_1$  为分岔参数的 Z 形分岔曲线中支上的鞍点即将导致放电结束时, 轨线恰好到达了图 5 中  $S_2$  为分岔参数的 Z 形分岔曲线上支的稳定极限环. 因此, 可以利用图 5 中慢慢变量  $S_2$  的快慢动力学分析, 探讨长簇形成的内在机理. 随着  $S_2$  值的增大, 稳定极

限环经由 TR 分岔变得不稳定, 因此 TR 分岔前存在于  $S_2$  很长区间内的稳定的反相极限环, 使得簇集内第一个簇持续很多放电尖峰而形成簇. 然而, 位于 TR 分岔后  $S_2$  区间的不稳定极限环处的其他簇则不能持续变成短簇.

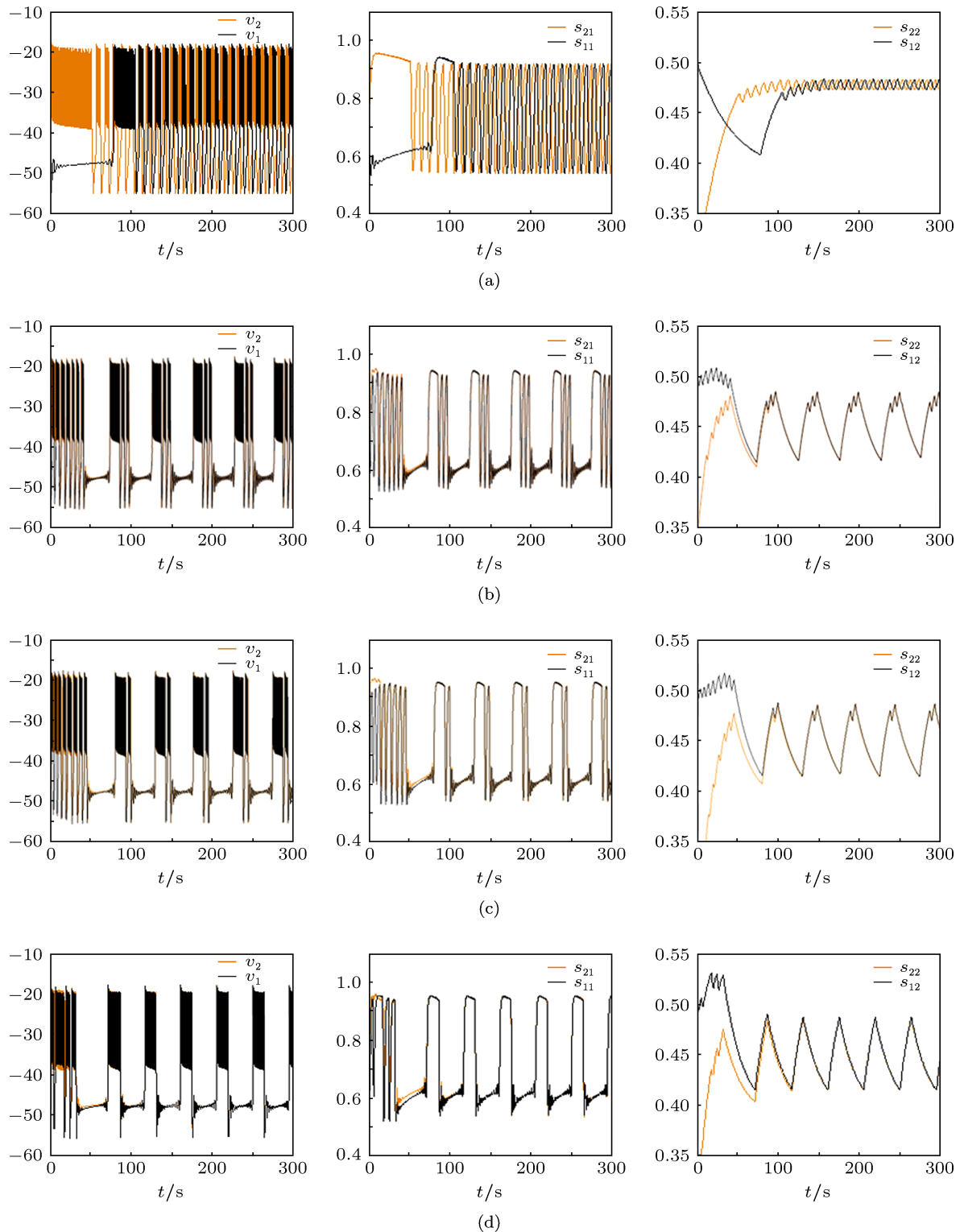


图 2 电耦合的两个胰腺  $\beta$  细胞模型中, 耦合强度  $g_c$  分别为 0 (a), 2.5 (b), 3.3 (c) 和 4.1(d) 时的膜电位  $V_1$  和  $V_2$ , 两个慢变量  $S_{11}$  和  $S_{21}$ , 两个更慢的慢变量  $S_{12}$  和  $S_{22}$  的时间历程图

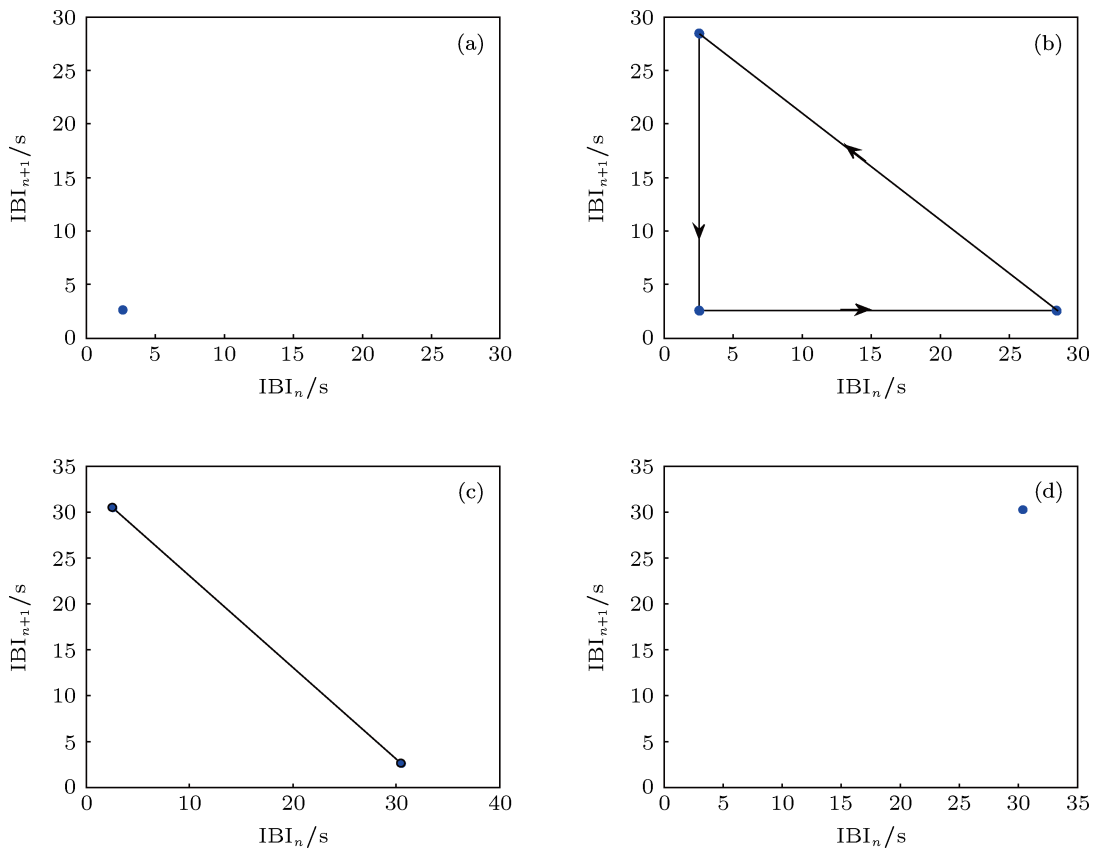


图3 图2中耦合强度  $g_c$  分别为 0.25, 3.3 和 4.1 的不同簇放电的簇簇间期回归序列图

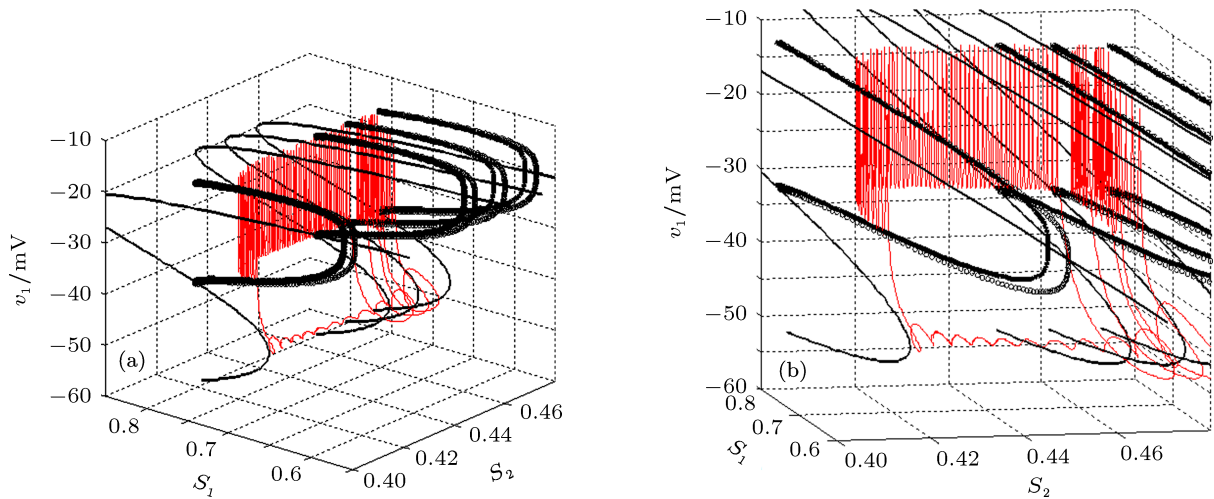


图4 (a) 在三维空间  $S_1 - S_2 - V$  中, 耦合强度  $g_c = 2.5$  时将中慢变量  $S_{11} \approx S_{21} = S_1$  作为分岔参数的快慢分析, 这里经由两个 Hopf 分岔  $H_1$  和  $H_2$  产生的极限环分别对应着同相 (IP, 黄色) 和反相 (AP, 灰色) 支; (b) 是 (a) 的放大图 (组合簇放电的轨线 (红色) 叠加在分岔图上)

随着  $S_2$  的进一步增大, 图 5 中  $S_2$  为分岔参数的不稳定极限环经由鞍点同宿分岔 HC 消失, 整个放电簇集结束, 系统轨线返回到了稳定下支的静息态. 同时可得, 所有短簇的总体持续时间是由慢慢变量  $S_{12} = S_{22} = S_2$  作为分岔参数的 TR 分岔点和

鞍点同宿分岔点 HC 之间距离决定的. 当电耦合强度增大时, 慢慢变量  $S_2$  的 TR 分岔点和鞍点同宿分岔点 HC 之间的距离逐渐减小, 例如当耦合强度  $g_c = 2.5$  和 3.3 时分别为 0.0085 和 0.0063, 这决定了簇集内短簇的总体持续时间变小. 由于每个短簇

的持续时间和短簇之间的时间间隔 (IBI) 是由中慢变量  $S_1$  决定能保持基本不变, 组合簇放电簇集内短簇的个数将依次减少. 进一步, 图 5 中轨线下落到  $S_2$  为分岔参数的 Z 形曲线下支并以振幅逐渐变小的振荡模式趋近于稳定焦点. 随着  $S_2$  的减小, 稳定的焦点经过亚临界的 Hopf 分岔 ( $H_3$ ) 失稳, 轨线以振幅逐渐增大的振荡远离下支, 这就解释了组合簇放电两个簇集之间的长静息态处振幅先减小后增大的小振幅阈下振荡的产生机理. 相反地, 一个簇集内不同簇之间的静息态是中慢变量  $S_1$  作为分岔参数的 Z 形曲线下支决定的, 因此无阈下振荡产生.

总之, 簇集的开始是由关于  $S_1$  的 fold 分岔, 而

簇集的结束, 即最后一个短簇的结束是由两个慢变量  $S_1$  和  $S_2$  的各自分岔曲线上不同的鞍点同宿分岔导致的; 慢慢变量  $S_2$  的 TR 分岔前后的  $S_2$  区间内极限环的稳定性不同决定了长簇和短簇的形成. 由于短簇位于 TR 分岔和鞍点同宿分岔 HC 之间的不稳定极限环处, 而中慢变量  $S_1$  决定每个短簇的持续时间和短簇之间的时间间隔 (IBI) 保持不变 (如图 3), 因此导致了不同组合簇放电簇集内短簇的个数依次减少. 最后, 系统的轨线趋于慢慢变量  $S_2$  为分岔参数的 Z 形曲线下支的稳定焦点, 经由 Hopf 分岔  $H_3$  失稳后又远离不稳定焦点, 使得长静息态表现出振幅先减少后增大的小振幅阈下振荡.

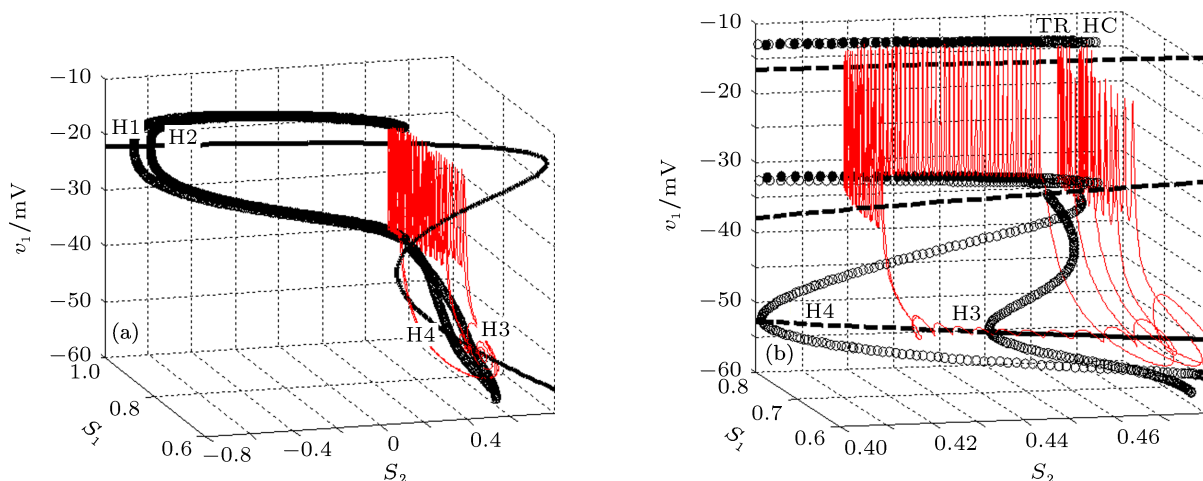


图 5 当电耦合强度  $g_c = 2.5$  时, 在三维空间  $S_1 - S_2 - V$  中, 慢慢变量  $S_{12} = S_{22} = S_2$  作为分岔参数的快慢分析

## 4 结论

胰岛中胰腺  $\beta$  细胞通过间隙连接的电耦合作用的簇放电同步行为对胰岛素分泌着重要的作用. 由于两个及两个以上时间尺度不同的慢变量的多层次作用以及组合簇放电自身的复杂性, 电耦合网络模型中的组合簇放电更是一个极具挑战性的问题.

本文利用了最小的 phantom 簇放电模型, 研究两个电耦合胰腺  $\beta$  细胞的具有簇同步的组合簇放电, 其膜电位表现出一个长簇和几个短簇组成的放电簇集和两边振幅先减小后增大的小振幅阈下振荡的静息态的相互转迁. 既然两个不同时间尺度的慢变量共同作用而产生组合簇放电, 因此只考虑其中一个慢变量不足以解释复杂的动力学行为. 在两

个慢变量和快的膜电位的三维空间中, 我们分别考虑了中慢变量和慢慢变量作为分岔参数的多层次的快慢动力学分析, 研究这两个时间尺度不同的慢变量如何共同或单独地控制着这种组合簇放电的复杂动力学行为. 中慢变量  $S_1$  主要控制着簇集中每个簇的开始和结束. 簇集的开始, 即第一个簇, 是由关于  $S_1$  的 fold 分岔所诱发的, 而簇集的结束, 即最后一个短簇的结束是由关于两个慢变量  $S_1$  和  $S_2$  的分岔曲线的不同的鞍点的同宿环分岔引起的; 慢慢变量  $S_2$  的 TR 分岔前后的  $S_2$  区间内极限环的稳定性不同决定了长簇和短簇的形成; 慢慢变量作为分岔参数的 Z 形曲线下支的稳定焦点经 Hopf 分岔  $H_3$  失稳使得长静息态表现出两边振幅先减小后增大的小振幅阈下振荡. 特别地, 考虑了耦合强度变化引起的组合簇放电的每个簇集中簇的个数的改

变的内在机理. 电耦合强度增大时慢慢变量  $S_2$  的 TR 分岔点和鞍点同宿分岔点 HC 之间的距离减少决定了簇集内短簇的总体持续时间变小, 而中慢变量  $S_1$  决定每个短簇的持续时间和短簇之间的时间间隔保持不变, 这样共同导致了不同组合簇放电簇集内短簇的个数依次减少. 进一步, 我们利用复杂

网络理论研究胰岛中耦合  $\beta$  细胞模型的网络动力学行为. 同时, 周期性的胰岛素的分泌更易受细胞中代谢振荡的控制, 可以通过更为复杂的电活性及代谢特征的间隙连接模型来研究  $\beta$  细胞集群的同步行为.

- 
- [1] Chay T R, Keizer J 1983 *Biophys. J.* **42** 181
- [2] Rinzel J *Ordinary and Partial Differential Equations* (New York: Springer) pp304
- [3] Rinzel J 1987 *Mathematical Topics in Population Biology, Morphogenesis and Neurosciences. Lecture Notes in Mathematics* (Berlin: Springer) pp267
- [4] Gao Z Y, Lu Q S 2007 *Chin. Phys.* **16** 2479
- [5] 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]
- [6] 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]
- [7] Wang B Y, Xu W, Xing Z C 2009 *Acta Phys. Sin.* **90** 5865 (in Chinese) [王宝燕, 徐伟, 邢真慈 2009 物理学报 **90** 5865]
- [8] Yang Z Q 2010 *Acta Phys. Sin.* (in Chinese) [杨卓琴 2010 物理学报 **59** 5319]
- [9] Yang Z Q, Guan T T, Gan C B, Zhang J Y 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 110202 (in Chinese) [杨卓琴, 管亭亭, 甘春标, 张矫琪 2011 物理学报 **60** 110202]
- [10] Wierschem K, Bertram R 2004 *J. Theor. Biol.* **228** 513
- [11] Bertram R, Satin L, Zhang M, Smolen P, Sherman A 2004 *Biophys. J.* **87** 3074
- [12] Bertram R, Satin L, Pedersen M G, Luciani D S, Sherman A 2007 *Biophys. J.* **92** 1544
- [13] Goel P, Sherman A 2009 *Dyn. Sys.* **8** 1664
- [14] Bertram R, Rhoadsa J, Cimborra W P 2008 *Bull. Math. Biol.* **70** 1979
- [15] Bertram R, Previte J, Sherman A, Kinard T A, Satin L S 2000 *Biophys. J.* **79** 2880
- [16] Sherman A, Rinzel J, Keizer J 1988 *Biophys. J.* **54** 411
- [17] Pedersen M G, Bertram R, Sherman A 2005 *Biophys. J.* **89** 107
- [18] Atwater I, Rosario L, Rojas E 1983 *Cell Calcium* **4** 451
- [19] Chay T R, Kang H S 1988 *Biophys. J.* **54** 427
- [20] Jo J, Kang H, Choi M Y, Koh D S 2005 *Biophys. J.* **89** 1534
- [21] Fendler B, Zhang M, Satin L, Bertram R 2009 *Biophys. J.* **97** 722

# Compound bursting in an electrical coupling model with three different time scales\*

Yang Zhuo-Qin<sup>†</sup> Zhang Xuan

(School of Mathematics and Systems Science and LMIB, Beihang University, Beijing 100191, China)

(Received 11 April 2013; revised manuscript received 16 May 2013)

## Abstract

Synchronization of bursting activities in pancreatic islets when pancreatic  $\beta$ -cells are coupled together by gap junctions plays an important role in the insulin secretion. A minimal and generic phantom bursting model proposed by Bertram et al is employed to produce compound bursting synchronization with anti-phase spikes of two electrical coupling pancreatic  $\beta$ -cells, where the membrane exhibits a transition between a burst episode composed of a long burst and several short bursts and a relatively long rest state with large amplitude on both sides but small at the middle. Two different fast/slow analyses for the moderate and the slower slow variables in three-dimensional spaces are combined to highlight better how these two slow variables with different time scales commonly or separately result in complex dynamics of the compound bursting of the two electrical coupling  $\beta$ -cells. Especially for the compound bursting synchronization with anti-phase spikes, more is stressed on how varying coupling strengths lead to a change of the number of the short bursts within the burst episode of different compound bursting.

**Keywords:** electrical coupling, slow variables with different time scales, compound bursting, fast/slow dynamic analysis

**PACS:** 05.45.-a, 05.45.Xt, 02.30.Hq, 02.30.Oz

**DOI:** 10.7498/aps.62.170508

---

\* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11072013, 11202083).

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn