arXiv:2302.01635v1 [math.DS] 3 Feb 2023

持续刺激下神经传递中的限速恢复过程

Ariane Ernst[a]，Nathalie Unger[a]，Christof Sch¨utte[a, b]，
Alexander Walter*[c, d, +]和 StefanieWinkelmann†[a, +]

[a]柏林扎泽研究所，柏林，德国[b]柏林自由大学，数学与计算机科学学院，柏林，德国¨哥本哈根大学，健康与医学科学学院，神经科学系，哥本哈根，丹麦[c]莱布尼茨分子药理学研究所（FMP），Charité 跨界中心，柏林，德国[d]这些作者对本研究的贡献相同

2023年2月6日

摘要

在化学突触中，到达的电信号会诱导囊泡与突触前膜融合，从而将神经递质释放到突触间隙中。发生融合事件后，释放位点和囊泡都要经历恢复过程，之后才能再次使用。一个核心问题是，在高频持续刺激下进行神经传递时，这两个恢复步骤中哪一个起到了限速作用。为探究这一问题，我们提出了一种新型非线性反应网络，其中明确纳入了囊泡和释放位点各自的恢复步骤，并包含诱导产生的时变输出电流。我们分别通过常微分方程（ODE）以及相应的随机跳跃过程来表述相关的反应动力学。随机跳跃模型描述单个释放位点，而多个释放位点的均值与常微分方程解接近，并具有相同的周期结构。其原因可归结为这样一个发现：囊泡和释放位点的恢复动力学在统计上几乎相互独立。基于常微分方程表述对恢复速率进行敏感性分析后发现，囊泡恢复步骤和释放位点恢复步骤都无法被认定为关键的限速步骤；相反，限速因素会随刺激进程而改变。持续刺激下，常微分方程描述的动力学会发生瞬态变化，使突触后响应从初始抑制逐渐转变为渐近周期轨道；而随机跳跃模型的个体轨迹则不具备常微分方程解所呈现的振荡行为和渐近周期性。

关键词：非线性反应网络、神经传递模型、囊泡融合动力学、持续刺激

*awalter@sund.ku.dk
†winkelmann@zib.de

1 引言

神经系统中的信息交流依赖于突触间的化学传递。为此，神经递质通过含有递质的突触囊泡与质膜融合，从突触前神经元释放出来。释放出的递质被突触后受体检测到，并诱发响应。在突触前端，诱发的递质释放仅发生在所谓的释放位点上；在这些位点，突触囊泡附着于质膜（这一过程称为囊泡停靠），并在功能上成熟，从而能够响应突触前刺激（这一过程称为囊泡预备）[1–4]。递质释放通常由突触前动作电位诱发，即细胞膜电位短暂去极化和复极化，导致电压门控 Ca^{2+} 离子通道 [5–7]。随后，Ca^{2+} 经这些通道内流，使突触前 Ca^{2+} 浓度升高，并通过激活囊泡 Ca^{2+} 感受蛋白突触结合蛋白，引发突触囊泡融合 [5,8,9]。

在高频持续刺激下，大多数突触的初始突触后响应会减弱至平台期 [10–13]。持续活动对细胞提出了很高的要求：细胞必须及时为活性区补充突触囊泡和释放位点蛋白。这两者都是有限资源，在持续胞吐作用过程中可能被消耗，因此必须加以补充，才能维持持续活动。因此，长时间刺激期间观察到的突触后电流减弱，可能是由释放位点的不应期循环和/或可用的具备融合能力的突触囊泡耗竭所致，也可能与补充这些资源所需的时间有关。

经历融合的突触囊泡膜会通过内吞作用被摄取，还需要进一步加工并进行神经递质再摄取，才能再生出新的突触囊泡 [14]。最初，人们认为内吞作用本身速度较慢（时间尺度为数十秒 [15]），但近来研究发现，突触前膜处的内吞作用可以快得多（在毫秒级的“超快”时间尺度内）[16,17]。然而，人们认为突触囊泡再形成的整个过程需要更长时间[18–21], ，这也是为什么在持续刺激期间，囊泡补充通常被认为是限速步骤 [1,11,22–27]。另一方面，突触扣结中通常有大量储备囊泡，来自大型储备池的快速补充能够抵消突触抑制（甚至引发易化）；近期实验数据表明，囊泡补充可能比以往认为的开始得快得多，可在毫秒内启动 [1,2,28–31]。

除了囊泡补充外，释放位点本身也可能限制后续的突触前活动，例如，在接纳另一个囊泡之前，释放位点可能需要经过某种形式的清理和/或再循环。在果蝇中的实验表明，急性阻断胞吞机制会损害内吞作用，导致重复性突触活动在毫秒时间尺度上受到影响，这说明内吞作用介导的快速位点清理可能是维持突触活动的一个重要因素 [32]。因此，研究估计释放位点再循环发生在极短的时间尺度内，即十分之几秒 [29]。

目前尚不清楚，在持续性突触活动中，究竟是囊泡补充还是释放位点的再补给构成限制（如前文所述 [29]）。在实验上很难区分这两者，因为大多数具有足够时间分辨率的读出方法（例如电生理学、活体成像）量化的是下游的神经递质释放，无法直接反映上游过程。近年来，在突触刺激后迅速进行高压冷冻固定，为了解形态变化提供了线索，也首次揭示了神经递质释放位点处囊泡再形成的动力学 [16]。然而，即便采用这类方法，也无法确定这一过程

是否受囊泡与位点的结合所限制，还是受位点接收囊泡的能力所限制。因此，迄今仍不清楚这两种反应分别（或共同）在多大程度上限制持续的突触输出，甚至不确定是否能够将二者区分开来。深入了解这一点将大有裨益，例如有助于理解致病因素或环境因素选择性影响这些过程时会产生哪些影响。

本文旨在探究，在持续激活期间，囊泡补充或释放位点再循环在多大程度上限制神经活动。基于先前研究中考察的去引发模型 [33,34], ，我们提出了一种新颖的非线性模型，其中纳入了囊泡和释放位点的联合再循环动力学。根据底层反应网络，我们首先用一组常微分方程（ODE）描述其动力学，并通过将融合事件与单个囊泡引发的特征性突触后响应进行卷积，纳入突触后输出 [33]。参数值依据文献估算，旨在使常微分方程解能够描述果蝇神经肌肉接头处突触后响应信号的平均水平。在持续刺激下，常微分方程模型的典型解呈现瞬态动力学：突触后响应先从初始抑制状态逐渐演变为渐近周期轨道。我们证明，渐近周期解围绕一个唯一稳态振荡，该稳态由持续刺激下参数的滑动平均给出。

随后，我们使用这些参数下的常微分方程模型，研究两种恢复速率（囊泡与释放位点）对动力学的影响。为了衡量这两个恢复步骤的影响，我们选择输出电流相对于再循环速率的敏感度。我们表明，限速过程的身份取决于刺激期间所处的时间点：在所研究的参数值下，100赫兹刺激期间，神经输出起初对释放位点补充更为敏感；随后（囊泡在再循环状态中积累后），则转为对囊泡补充高度敏感。我们发现，这种行为在很大的参数范围内都保持不变。

接下来，我们将分析扩展至由相关反应网络给出的随机跳跃过程模型。我们观察到，在持续刺激下，常微分方程动力学所具有的典型瞬态行为和渐近周期性，在单条随机轨迹中并不可见。这并不令人意外，因为随机跳跃过程描述的是单个释放位点及其对刺激的离散随机响应。然而，考虑对多个释放位点取平均后的接头电流时，瞬态动力学和渐近周期性便会重新显现。该平均电流收敛于随机输出电流的一阶矩；研究表明，它与常微分方程解非常接近。我们将这种相似性归因于恢复过程在统计上的独立性，以及由此产生的释放位点与囊泡供应之间的微弱相关性。这种一致性不受模型参数影响，因此支持基于常微分方程的敏感性分析的有效性和适用性。

本文的结构安排如下。在第2 节中，我们将介绍恢复模型，并将其描述为一个反应网络，其中明确包含囊泡和释放位点的恢复步骤。接下来，我们将通过数值方法分析持续刺激下的系统响应，包括对这两个恢复过程进行敏感性分析。在第3 节中，我们将把分析扩展到随机动力学。我们将模拟多个释放位点诱发的总连接电流，并将其与常微分方程解进行比较。最后，我们将研究系统的一阶和二阶矩及其相关函数。

2 囊泡和释放位点的恢复动力学

本节将介绍用于描述囊泡与释放位点相互作用动力学的恢复模型。该动力学以常微分方程（更准确地说，是反应速率方程）的形式表述，并通过数值求解来研究持续刺激下系统响应的时间演化。我们将通过敏感性分析，研究恢复速率对输出电流的影响。

2.1 多个释放位点的常微分方程模型

基于 Kobbersmed 等人提出的去引发模型 [33]，（参见第 A.2 节的简要总结），我们为大量囊泡和释放位点的再循环动力学引入以下恢复模型，图1 展示了其底层反应网络。请注意，实验测得的电流也是众多释放位点共同活动的结果。稍后，在下文第 3 节中，我们将考察单个释放位点，并讨论这两种情况之间的差异与相似之处。

在该模型中，每个释放位点有三种不同状态：它可以处于空闲可用状态（状态 P），也可以有一个囊泡附着其上（两者共同形成复合体 R），或者释放位点处于恢复状态 W_P。同样，每个囊泡也有三种状态：它可以处于空闲可用状态（状态 V），也可以附着于释放位点（联合状态 R），或者处于恢复状态（状态 W_V）。空闲可用的囊泡可以以一定速率 $k_R > 0$ 与空闲可用的释放位点对接，该过程可用以下二级反应表示

$$V + P \xrightarrow{k_R} R. \tag{1}$$

此反应可通过如下形式的去预备反应逆转

$$R \xrightarrow{k_U(t)} V + P, \tag{2}$$

这意味着囊泡再次从释放位点脱离。其发生速率随时间变化，为 $k_U(t) \geq 0$。停靠囊泡可以与膜融合，从而使其自身和释放位点都进入恢复状态，

$$R \xrightarrow{k_F(t)} W_V + W_P, \tag{3}$$

融合速率随时间变化，为 $k_F(t) \geq 0$。囊泡和释放位点彼此独立地按照以下反应恢复

$$W_V \xrightarrow{g_V} V, \quad W_P \xrightarrow{g_P} P, \tag{4}$$

其速率分别为与时间无关的 $g_V, g_P > 0$。

系统在时间 $t \geq 0$ 时的累积状态为

$$\boldsymbol{X}(t) = (X_i(t))_{i=1,\dots,5} = (V(t), W_V(t), W_P(t), R(t), P(t))^\top \tag{5}$$

其中 $X_i(t)$ 表示相应状态下囊泡或释放位点的（平均）数量。此外，还有计数过程 $(F(t))_{t\geq 0}$，其中 $F(t)$ 表示截至时间 t 的融合事件数量（3）。

其动力学由反应速率方程描述

$$\dot{\boldsymbol{X}}(t) = h(\boldsymbol{X}(t), t) \tag{6}$$

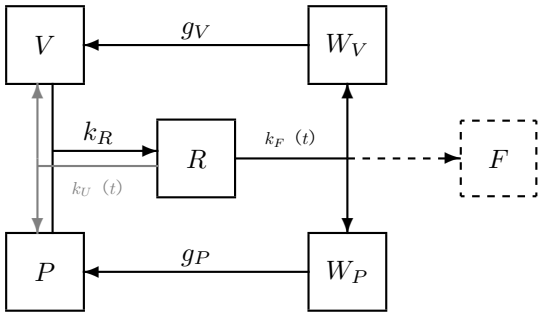


图1：**恢复模型**。可自由移动的囊泡 V 可以附着到可自由移动的释放位点 P，也可以从中脱离。由此形成联合状态 R后，囊泡可以发生融合，使囊泡和释放位点分别进入各自的恢复状态 W_V，W_P，并使融合事件的数量 F 增加。经过恢复后，囊泡和释放位点分别回到状态 V 和 P。

with

$$h(\boldsymbol{X}(t),t) := \begin{pmatrix} -k_R V(t)P(t) + g_V W_V(t) + k_U(t)R(t) \\ k_F(t)R(t) - g_V W_V(t) \\ k_F(t)R(t) - g_P W_P(t) \\ k_R V(t)P(t) - k_F(t)R(t) - k_U(t)R(t) \\ -k_R V(t)P(t) + g_P W_P(t) + k_U(t)R(t) \end{pmatrix}. \tag{7}$$

不难看出，释放位点总数和囊泡总数在时间演化过程中均守恒；也就是说，若初始状态满足 $R(0) + P(0) + W_P(0) = n_{\text{sites}}$ 且 $R(t) + V(t) + W_V(t) = n_{\text{ves}}$ 对于 n_{sites}，$n_{\text{ves}} \in \mathbb{N}_+$，则有两个守恒定律

$$R(t) + P(t) + W_P(t) = n_{\text{sites}}, \quad R(t) + V(t) + W_V(t) = n_{\text{ves}} \tag{8}$$

对所有 $t \geq 0$均成立，从而使系统实际上成为三维的。融合事件的数量 F（t）设定为满足 $F(0) = 0$，并且

$$\frac{d}{dt}F(t) = k_F(t)R(t). \tag{9}$$

由该过程的动态变化所引起的突触后响应电流（输出信号）$\boldsymbol{X}(t))_{t\geq 0}$ 等于导数 $\dot{F}(t) = \frac{d}{dt}F(t)$ $F(t)$ 与脉冲响应函数 g [33,34]的卷积：

$$C(t) := (\dot{F} * g)(t) = \int_{-\infty}^{\infty} \dot{F}(s)g(t-s)ds, \tag{10}$$

其中，g 由附录中的方程（39）给出。

模型的对称性。乍看之下，恢复模型似乎具有对称性，因为释放位点的恢复动力学与囊泡的恢复动力学具有相同的结构。为何释放位点和囊泡不能互换，各自承担的角色并不显而易见。然而，囊泡与释放位点的数量不同，而且相应的恢复速率也不同，这打破了这种表面上的对称性：通常每个释放位点对应多个囊泡，而每个囊泡的恢复时间都比释放位点本身更长，参见第A.2节中的参数估计。

稳态。假设所有速率均不随时间变化（尤其是 $k_U(t)$ =const 和 $k_F(t)$ = const），则式 (7) 中定义的函数 h 也显式地不再依赖时间；由反应速率方程 $\dot{\boldsymbol{X}}(t) = h(\boldsymbol{X}(t))$ 给出的过程 $\boldsymbol{X}(t)$ 具有唯一稳态，该稳态随反应速率以及数量 n_{sites} 和 n_{ves}连续变化，如第 A.4 节所示。也就是说，恰好存在一个状态 $\hat{\boldsymbol{x}} \in \mathbb{R}^5_+$，满足 $h(\hat{\boldsymbol{x}}) = 0$；无论过程从何处开始（只要初始状态非负），最终都会渐近趋近该状态。

2.2 对持续刺激的系统响应

图 2 展示了模型系统和电流 C 对持续刺激的时间演化响应：以 $f_{\text{stim}} = 100$Hz 的频率刺激 1 s，并以融合速率 $k_F(t)$ 和去预备速率 $k_U(t)$ 表示（见图 2 第二幅图）。这两个函数均取决于细胞内 Ca^{2+} 浓度的动态变化（见图 2 顶部图），该变化是使用 CalC 建模工具 [35] 在生理水平的外部 Ca^{2+} 浓度 1.5 mM、距 Ca^{2+} 通道 118 nm 处确定的。根据 Ca^{2+} 流，我们将渐近周期性融合速率 k_F 估算为 Kobbersmed 模型 [33] 中融合速率的加权平均值（详情见 A.2节）。此外，遵循 [33],，我们采用了 $k_U(t)$ 的 S 形，并选择了该函数的具体参数值以及启动速率常数 k_R，使其能够按比例再现易化效应。有关这些速率及其余速率常数的估算详情，请参见 A.2节。

释放位点和囊泡的数量分别设为 $n_{\text{sites}} = 1$ 和 $n_{\text{ves}} = 10$，这意味着我们考虑每个释放位点的平均动力学，并假设每个释放位点有 10 个囊泡。系统在 $t = 0$ 处初始化为稳态，即 $\boldsymbol{X}(0) = \hat{\boldsymbol{x}}$ 由 $h(\hat{\boldsymbol{x}}, 0) = 0$给出，也就是说，反应速率对应于未受刺激的情况。初始融合事件数设为 $F(0) = 0$。我们将刺激的开始时间设为 $t_{\text{start}} = 0.05$秒。

与实验测得的电流相对应的量为 $C(t)$，如图2底部图所示。信号呈现出明显的几个阶段：初始的大幅响应（前两次刺激，包括易化效应），随后迅速衰减至持续约 0.1 秒的平台期，然后再次缓慢衰减，最终进入振幅显著较小的周期轨道。对这一行为可以作如下定性解释：在初始状态（由初始参数值对应的稳态给出）下，释放位点分布在 R 和 P 之间，这是启动反应与去启动反应相互平衡的结果。多余的囊泡积聚在 V中。第一次刺激后，去预备速率降至极低值，位于 P 中的释放位点可以迅速与 V中的囊泡结合，这解释了初始易化以及强烈响应为何会随着释放位点在 W_P中积聚而迅速减弱。随后， V 中大量的囊泡会立即为恢复的释放位点提供囊泡，因此在信号处于平台期时逐渐被耗尽。由于囊泡恢复速率较低，囊泡开始在 W_V中积聚。当 V中的囊泡数量降至较低水平时，越来越多的释放位点开始再次聚集在 P中，系统最终收敛至信号振幅较小的周期轨道。

周期性强迫系统。最终的周期轨道源自持续刺激，在这种刺激下，速率 k_F 随时间周期性变化，至少在渐近意义上如此；也就是说，存在某个时间 t_0，在此之后， k_F 的变化可以视为周期性的，周期为

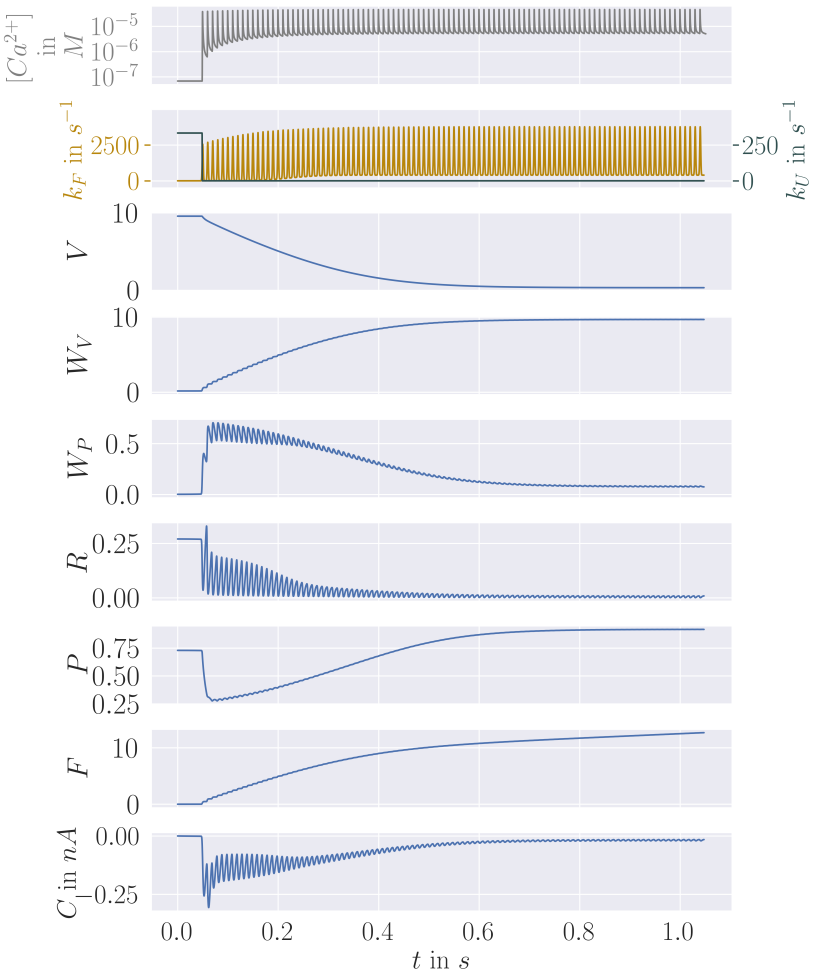


图2：**持续刺激下的系统响应**。物种平均数量和电流的时间演化 C （自上而下第三至第九幅图中的蓝线，见相应的 y轴标签），以响应时变速率的变化（k_F 和k_U，在第二幅图中分别以黄色和绿色线条表示），代表频率为 $f_{\text{stim}} = 100\,\text{Hz}$、持续时间为 1 s 的刺激序列，见第2.2节。两种速率均取决于细胞内 Ca^{2+} 浓度的动态变化（第一幅图中的灰线），该变化是使用$CalC$ 建模工具 [35] 在生理性细胞外 Ca^{2+} 浓度为 1.5 mM、距 Ca^{2+} 通道 118 nm 处确定的。

T，由刺激频率决定，

$$k_F(t) = k_F(t+T), \quad \forall t \geq t_0,$$

当 k_U 在 $t \geq t_0$内保持恒定，且所有其他速率均与时间无关时。因此，方程右端函数 h（6）也会通过其对 T的依赖而呈 k_F-周期性。在这种情况下，动力系统理论 [36–38] 告诉我们，只要周期性驱动的振幅不是太大，就至少存在一个渐近 T-周期解 $\boldsymbol{X}_{\text{per}} = \boldsymbol{X}_{\text{per}}(t)$，它围绕某个不动点 $\boldsymbol{X}_0$振荡。根据延拓

理论和平均法，我们知道，这个不动点 $\boldsymbol{X}_0$ 是平均右端函数 [36]的唯一稳态

$$\bar{h}(\boldsymbol{X}) := \frac{1}{T}\int_{t_0}^{t_0+T} h(\boldsymbol{X},t)dt = \begin{pmatrix} -k_R VP + g_V W_V + \bar{k}_U R \\ \bar{k}_F R - g_V W_V \\ \bar{k}_F R - g_P W_P \\ k_R VP - \bar{k}_F R - \bar{k}_U R \\ -k_R VP + g_P W_P + \bar{k}_U R \end{pmatrix}, \tag{11}$$

with

$$\bar{k}_F = \frac{1}{T}\int_{t_0}^{t_0+T} k_F(t)dt, \quad \bar{k}_U = k_U(t_0).$$

也就是说， $\boldsymbol{X}_0$ 是 $\bar{h}(\boldsymbol{X}_0) = 0$的唯一解；如果对于 T周期的 k_F ， $k_F(t) = \bar{k}_F + \lambda k_F(t)$且滑动平均为0，那么周期解 $\boldsymbol{X}_{\text{per}}$ 将对 $\lambda \to 0$收敛至$\boldsymbol{X}_0$ ，并且在 λ不太大时保持在 $\boldsymbol{X}_0$ 的 λ宽邻域内。

也就是说，对于持续周期性刺激，系统最终将呈现周期性行为，其振荡围绕由时间平均速率给出的稳态。根据公式（9）和（10），这同样适用于电流 C，它围绕不动点 C_0 振荡，该不动点由下式给出

$$C_0 = (\bar{k}_F R_0 * g)(t) = \bar{k}_F R_0 \int_{-\infty}^{\infty} g(s)ds. \tag{12}$$

在所研究的参数值下，如图3所示，刺激持续时间不到1秒后便已可观察到渐近行为。

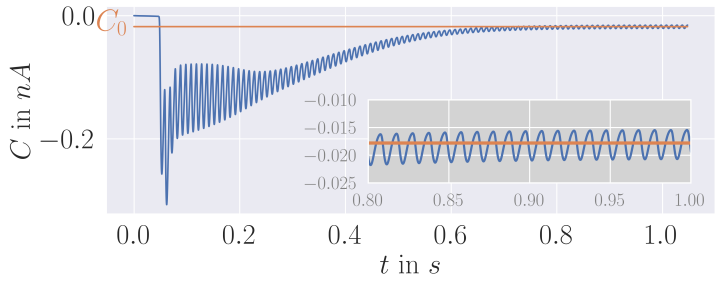


图3：**渐近行为**。电流 C （蓝色）的时间演化，以及围绕不动点 C_0 （橙色）的渐近振荡。灰色插图显示了最后0.2秒的放大图。时间平均是在$T = \frac{1}{100\ \text{Hz}} = 0.01$ 秒和 $t_0 = 0.99$秒内进行的。

最终的周期轨道和瞬态系统响应均由两种恢复过程之间的平衡决定。接下来，我们将考察信号敏感性，以确定哪种过程影响更大（即“限速”或“速率决定”过程）。

2.3 敏感性分析

限制过程的一个典型特征是，信号 $C(t)$ 应当对其速率常数的变化特别敏感：例如，如果囊泡恢复

比释放位点恢复影响更大，那么 g_V 的微小变化应导致 C 发生更大的变化，而 g_P 的微小变化则不然。因此，我们引入记号 $C(t,\ p(t))$，以强调输出 C 取决于（部分）随时间变化的参数值 $p(t)$: $=(k_R,\ k_U(t)\ k_F(t)\ g_V,\ g_P)$，并将敏感度 Z_C 视为衡量两个恢复过程对输出信号 C 影响程度的指标:

$$Z_C^{g_V}(t) := \frac{\partial C}{\partial g_V}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)}, \qquad Z_C^{g_P}(t) := \frac{\partial C}{\partial g_P}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)}, \tag{13}$$

其中 p^* 表示通过参数估计得到的参数值，参见第A.2节。定义敏感度 $Z_{\dot{F}}^{g_V}(t)$、$Z_{\dot{F}}^{g_P}(t)$，类似于式（13），我们观察到

$$\frac{\partial}{\partial g_V} C(t) = \frac{\partial}{\partial g_V} \int_{-\infty}^{\infty} \dot{F}(s) g(t-s) ds \tag{14}$$

$$\overset{(\star)}{=} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\partial}{\partial g_V} \dot{F}(s) g(t-s) ds \tag{15}$$

$$= \int_{-\infty}^{\infty} Z_{\dot{F}}^{g_V}(s) g(t-s) ds = (Z_{\dot{F}}^{g_V} * g)(t), \tag{16}$$

这里我们省略了 $p(t)$，并在（$\star$）中使用了莱布尼茨法则。也就是说，我们有

$$Z_C^{g_V}(t) = \left(Z_{\dot{F}}^{g_V} * g\right)(t), \tag{17}$$

对于 g_P，也可类似地推导。这里，我们利用了脉冲响应函数 g 不依赖于参数值 p这一点。

量 $Z_C^{g_V}(t)$ 表示在所有时刻将速率常数 g_V 增加一个无穷小量所引起的 $C(t)$ 的变化，对于 g_P也同样如此。我们可以为所有模型组分的敏感度推导出一个封闭的常微分方程组，并与 RRE 同时求解，以计算任意时刻 C 的 $t \geq 0$ [39]敏感度。更多细节请参见第 A.1节。最后，我们对敏感性系数进行归一化，并定义 [40]

$$z_C^{g_V}(t) := Z_C^{g_V}(t) \cdot \frac{g_V}{C(t)}, \quad z_C^{g_P}(t) := Z_C^{g_P}(t) \cdot \frac{g_P}{C(t)}. \tag{18}$$

由此，我们得到相对于速率 g_V的 g_P 以及信号 $C(t)$ 的敏感度值。这一点尤其重要，因为在我们的参数估计中，g_V 远小于 g_P，因此绝对敏感度 $Z_C^{g_V}(t)$ $Z_C^{g_P}(t)$ 会歪曲参数影响的实际情况。

图中所示系统响应的这些归一化敏感度随时间的演化2 见图 4。在最初时刻，两种恢复过程的敏感度都几乎为零。这是因为系统最初处于无刺激时的稳态，此时 W_P 和 W_V 的数量都非常少，因此恢复过程对产生的信号影响不大。图4中的后续时间演化与上文对图2的定性讨论十分吻合：在 $t \leq 0.2$秒（平台期内），对 g_V（蓝色）的变化的敏感度较低，并且仅缓慢上升，这是因为大多数囊泡都储存在 V中。一旦更多囊泡开始在 W_V中积累，$z_C^{g_V}$就会增大，并最终在系统达到渐近周期轨道时趋近于一个恒定的正值。对 g_P（橙色）的敏感度最初迅速上升，因为释放位点丰度在 W_P 中增加，同时在 P中减少。由于在平台期内的 V秒期间，$t \leq 0.2$中有充足的囊泡可供使用，因此更快的释放位点恢复会提高

信号，因此敏感度为正。然而，这也意味着 V中的供给会更快耗尽，信号也会更早开始下降。因此，在平台期之后、约 $t = 0.25$秒时，敏感度 $z_C^{g_P}$会变为负值。随着系统逐渐进入最终的周期轨道， $z_C^{g_P}$趋近于一个较小的恒定值。这是因为 g_P 的增加会使瞬态阶段（从平台期到渐近轨道）提前出现，但不会显著改变最终轨道本身。

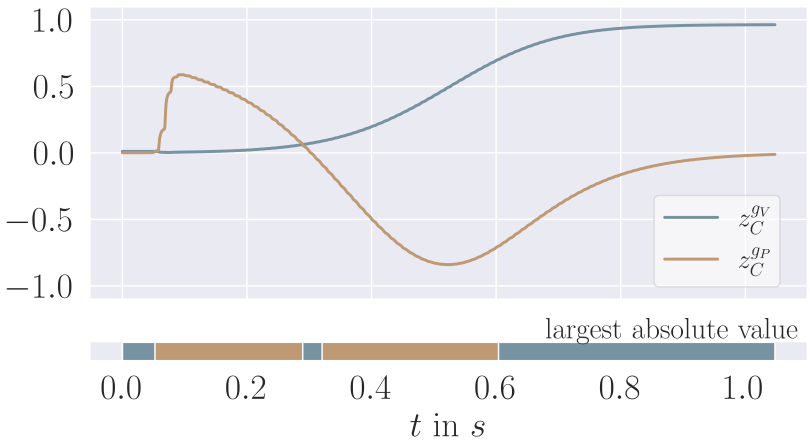


图4： **持续刺激下的归一化敏感度**。 电流归一化敏感度（见方程（18））随时间的变化 C ，分别对应囊泡恢复速率和释放位点恢复率。系统参数的选择与图 2相同。彩色条（底部）表示两个敏感度中哪一个的绝对值占主导。

为了确定哪种恢复过程的影响更大，需要比较两个敏感度的绝对值（图 4底部的彩色条）。最初，在 $t_{\text{start}} \leq t \leq 0.2$秒时，敏感度 $z_C^{g_P}$相对于 g_P 的值明显大于 $z_C^{g_V}$，这意味着释放位点恢复是限制过程。在 $z_C^{g_P}$从正值转为负值附近，相对于 g_V 的敏感度暂时占主导，但随后，恢复速率 g_P 永久增加对信号的负面影响再次超过了它，时间范围为 0。3 秒 $\leq t \leq 0.6$秒。时间 $t \approx 0.6$秒后，随着系统趋近最终周期轨道，相对于 g_V 的敏感度明显占主导，而恢复速率 g_P 的影响可以忽略不计。也就是说，从长远来看，囊泡恢复是限制过程。

这一行为使我们得出一个重要的普遍认识，它不依赖于具体模型和参数：限速过程的问题不一定只有二元答案，还可能取决于刺激过程中的时间点。

对参数值的依赖。当然，图中的敏感度演变4 仅是第 k_RA.2节中估算的那组特定参数值所得到的结果。然而，参数研究中，我们将 k_R、 g_V或 g_P 从原始值的二十分之一变至原始值的二十倍，结果表明，在参数空间的很大范围内，限速过程的身份确实是一个时变量（详情和图片见第A.3节）。在所有考察的情形中，刺激开始时，占主导地位的限制过程都是释放位点恢复。随后，决定性过程会切换为囊泡恢复，持续一段时间；除非 g_V 非常大，或 g_P 非常小，也就是说，除非囊泡

恢复速度相对而言非常快。之后，位点恢复可能会在一段时间内再次成为限制因素，但几乎所有情况下，系统最终都会在 1 秒的刺激时间内切换回对g_V 的较高敏感度（同样，除非 g_P 非常小）。总之，在参数空间的相当大范围内，限制过程起初是释放位点恢复，但到 1 秒刺激时间结束时会转变为囊泡恢复；期间还可能先切换至位点恢复，再切换回来。这种行为可归因于 V 中囊泡的初始过剩，这使得系统对 g_V的敏感度非常低。如果 V 被耗尽，而囊泡正在恢复状态中累积，那么 g_V 的变化就会产生更大的影响，并由 $z_C^{g_V}$ 占主导。同样，除非囊泡恢复速度相对而言非常快，否则就会出现这种情况。

通过选择 $n_{\text{sites}} = 1$， $n_{\text{ves}} = 10$，所考虑的常微分方程用于描述可容纳 10 个囊泡的单个释放位点的平均动力学。增加数值n_{sites} 和 n_{ves} 意味着考虑一个由多个释放位点组成的活性区，这些位点共同使用一个大小为 n_{ves} 的囊泡池。通常，每个活性区只有极少数释放位点，因此，正如本文所做的那样，将数值 n_{sites}保持较小是合理的。在这种情况下，动力学中的随机效应可能发挥重要作用，因此有必要将分析扩展到随机动力学。

3 单个释放位点的随机动力学

众所周知，当粒子数较大时，以反应速率方程（如式（6）所示）描述的常微分方程能够很好地近似平均反应动力学。然而，对于单个释放位点，参与其中的囊泡数量相当少，因此预期其行为会偏离常微分方程的描述。此外，即使神经传递过程中涉及多个释放位点，并且其产生的突触后电流经过求和，实验测得的突触后电流仍会表现出噪声和不规则性。因此，我们有必要通过构建并分析相应的随机反应跳跃过程，来研究第 2.1 节中介绍的恢复动力学的随机效应和方差。

3.1 反应跳跃过程

描述随机恢复动力学的马尔可夫过程记为

$$\boldsymbol{\mathcal{X}}(t) = (\mathcal{X}_i(t))_{i=1,\dots,5} = (\mathcal{V}(t), \mathcal{W}_V(t), \mathcal{W}_P(t), \mathcal{R}(t), \mathcal{P}(t))^\top \tag{19}$$

其中 $\boldsymbol{\mathcal{X}}(t) \in \mathbb{N}_0^5$ 对所有 $t \geq 0$均成立。这里， $\mathcal{X}_i(t) \in \mathbb{N}_0$ 表示时刻 t各相应状态下囊泡或释放位点的（随机）数量，关于其基础模型请再次参见图 1 。这些数量会因单个反应事件引发的离散跳跃而改变（反应事件由反应式（1）-（4）给出），这些事件发生的等待时间服从指数分布。相应的概率分布由对应的化学主方程描述，参见 [41]及其中的参考文献。

与式（10）类似，随机输出电流为

$$\mathcal{C}(t) := (f * g)(t), \tag{20}$$

其中 g 再次表示方程（39）中定义的脉冲响应函数，而 f 则是随机过程轨迹（$\mathcal{F}(t)$）$_{t\geq 0}$ 的泛函导数，用于统计反应（3）所产生的融合事件数量。后者是在自然数上的单调递增马尔可夫跳跃

过程，以 $\mathcal{F}(0) = 0$ 为初值，每当发生融合事件时便加一。将 $(\mathcal{F}(t))_{t\geq 0}$ 的随机跳跃时刻记为 T_1，T_2，……，则泛函导数 f 是由按时刻 T_i平移的狄拉克δ函数之和。

随机反应跳跃过程的一条单独轨迹 $\mathcal{X}(t)$ 如图 5 所示，其中包括融合事件的计数过程 $\mathcal{F}(t)$ 以及由此产生的随机输出电流 $\mathcal{C}(t)$。这条轨迹反映了 单个 释放位点的随机动力学。其特征与图 2所示常微分方程解的瞬态振荡和渐近周期性动力学大相径庭，尽管所有参数值都相同。分量 $\mathcal{W}_P$、 $\mathcal{R}$ 和 $\mathcal{P}$ 在离散状态 0 和 1 之间切换，而输出电流 $\mathcal{C}$ 由随机时刻出现的少数几个峰值组成。尤其是，对于这样一个单独的释放位点，随机动力学中没有明显的周期性。不过，无论是考察由多个释放位点触发的总连接电流（将在下文第 3.2 节讨论），还是计算动力学的一阶矩（见第 3.3 节），周期性都会重新显现。

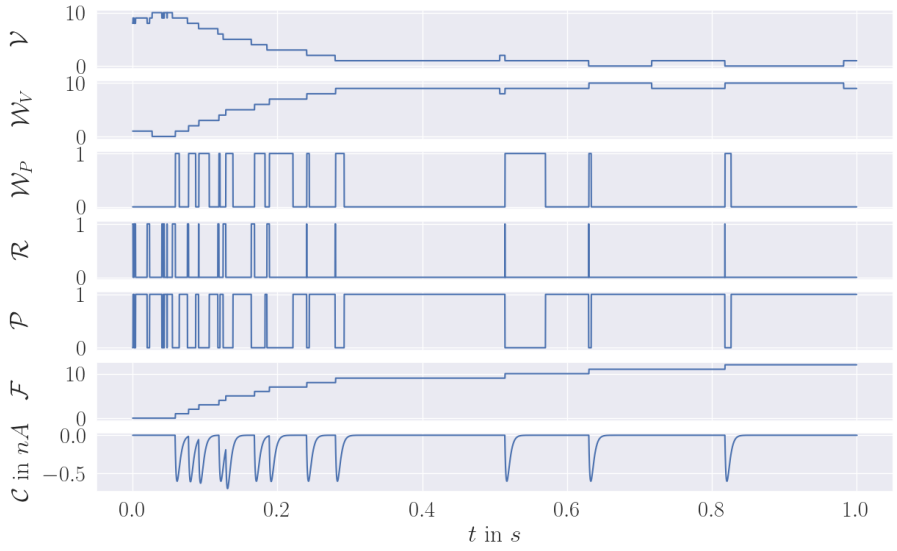


图 5：**单个释放位点的随机动力学**。随机反应跳跃过程 $\mathcal{X}(t)$、计数过程 $\mathcal{F}(t)$ 和随机输出电流$\mathcal{C}(t)$ 的一次实现，参数值与图 2 中所用的相同。初始状态从初始分布中随机抽取；该初始分布是在无刺激条件下的稳态分布。

3.2 总结电流

实验测量通常由多个释放位点的联合输出信号给出（在参考文献 [34] 中，我们取了 $N = 180$ 个释放位点）。在我们的设定中，对应量由 $\mathcal{C}$的 $N \in \mathbb{N}$ 个独立实现 $\mathcal{C}_i$ 之和给出：

$$\mathcal{C}_{\text{total}}(t) = \sum_{i=1}^{N} \mathcal{C}_i(t). \tag{21}$$

图6展示了不同释放位点数量 N 下缩放后的总输出电流 $\mathcal{C}_{\text{total}}/N$ 的随机实现。对于所有 N，都可以观察到，随着时间推移，释放变得越来越稀少，这是因为囊泡储备逐渐耗尽。只有在刺激开始后的前0.4秒内，当 N 较大时（$N = 50$、 $N = 180$），动力学中的周期性才可察觉。其特征从 N 较小时明显非周期、随机出现的峰值，转变为 N较大时看起来接近常微分方程解的周期性动力学。原因如下：根据大数定律，缩放后的总输出 $\mathcal{C}_{\text{total}}(t)/N$ 收敛于 $\mathcal{C}(t)$ 的均值 $\mu_{\mathcal{C}}(t)$，而后者又接近常微分方程解；我们将在下文第3.3节中对此进行说明。对于较小的 N，周期性隐藏在随时间变化的融合速率 $k_F(t)$ 中，只有观察统计平均值时才会显现出来。总体而言，随机动力学表现出较大的波动，且随着释放位点数量 N 增加，波动逐渐减小。接下来对系统一阶和二阶矩的研究将阐明这一问题。

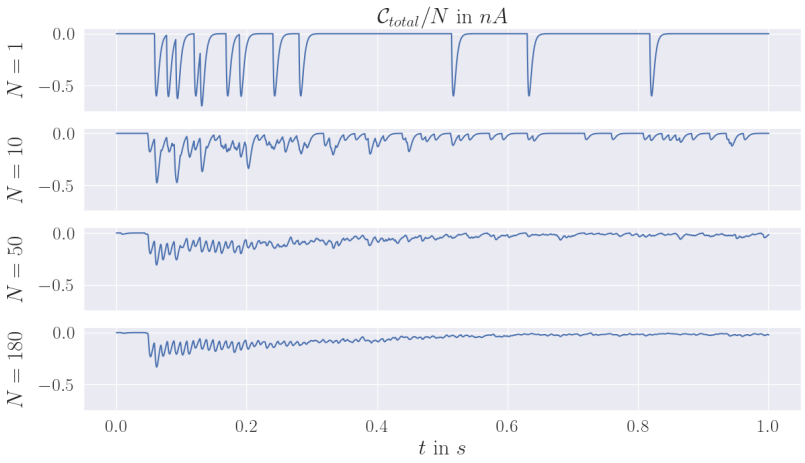


图6：**不同释放位点数量下的缩放总输出**。缩放总连接电流 $\mathcal{C}_{\text{total}}(t)/N$ 在 $N = 1$、10、50、180 的一次实现。

3.3 一阶和二阶矩

随机信号 $\mathcal{C}(t)$ 的一阶矩 $\mu_{\mathcal{C}}(t) := \mathbb{E}(\mathcal{C}(t)) = \frac{1}{N}\mathbb{E}(\mathcal{C}_{\text{total}}(t))$，以及缩放后的总输出电流 $\mathcal{C}_{\text{total}}(t)/N$ 的时间依赖标准差 $\sigma_{\mathcal{C}}(t)$ 和 $\sigma_{\mathcal{C}_{\text{total}}/N}(t)$（对应 $N = 180$）绘于图 7 中，所有这些量均根据 10^4 次蒙特卡罗模拟估算。我们观察到一阶矩和二阶矩具有周期性，且均值 $\mu_{\mathcal{C}}(t)$ 与图 2 中的常微分方程解 $C(t)$ 十分接近。这种相似性令人惊讶，因为非线性反应系统通常会表现出随机均值与常微分方程解的显著偏差，至少在粒子数 [41], 较小时如此，这意味着不等式 $\mu_{\mathcal{C}}(t) \neq C(t)$ 应该成立。然而，对所研究反应系统开展的进一步数值实验表明，这种高度相似性 $\mu_{\mathcal{C}}(t) \approx C(t)$ 与群体大小及所选参数值无关。事实上，这种相似性的根源主要在于囊泡与释放位点的恢复过程相互独立，因此其动力学的协方差较小，正如我们将在下文所解释的那样。

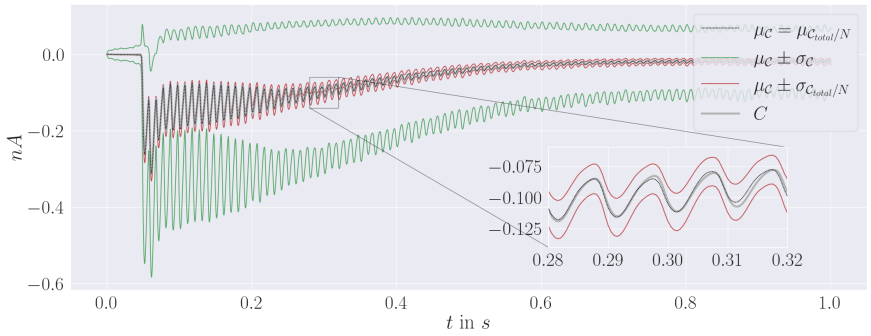


图 7：输出电流的一阶矩和二阶矩。常微分方程解$C(t)$（灰线）和一阶矩 $\mu_{\mathcal{C}}(t) = \mu_{\mathcal{C}_{\text{total}}}(t)/N$（黑色虚线），以及随机输出电流 $\mathcal{C}(t)$ 和重缩放后的总电流 $\mathcal{C}_{\text{total}}(t)/N$ 分别对应的标准差 $\sigma_{\mathcal{C}}(t)$ 和 $^{\sigma}\mathcal{C}_{\text{total}/N}(t)$（绿线），适用于 $N = 180$。放大图显示，$C(t)$（灰线）与 $\mu_{\mathcal{C}}(t)$（黑色虚线）高度吻合。考虑多个释放位点的总电流时，相对标准差显著降低。根据 10^4 次蒙特卡罗模拟估算。参数值与图 2 中相同。

独立恢复过程。发生融合事件后（囊泡和释放位点分别进入其恢复状态 W_V 和 W_P之后），由反应（4）所描述的恢复动力学彼此独立地进行。也就是说，恢复中的囊泡增加可用囊泡数量 V 所需的时间，不会影响恢复中的释放位点增加可用位点数量 P所需的时间，反之亦然。这与去启动反应（2）形成对比，后者会同时增加 V 和 P。然而，去启动反应的速率非常低（经过初始的短暂阶段后），因此 V 或 P 的增加主要源自独立恢复反应。因此，V和 P的分布具有一定程度的独立性，也就是说（就跳跃过程的概率律而言），

$$\mathbb{P}\left[\mathcal{V}(t) = n, \mathcal{P}(t) = m\right] \approx \mathbb{P}\left[\mathcal{V}(t) = n\right] \cdot \mathbb{P}\left[\mathcal{P}(t) = m\right], \tag{22}$$

对于 $n,\ m \in \mathbb{N}_0$ 和 $t > 0$，以及

$$\mathbb{E}\left[\mathcal{V}(t) \cdot \mathcal{P}(t)\right] \approx \mathbb{E}\left[\mathcal{V}(t)\right] \cdot \mathbb{E}\left[\mathcal{P}(t)\right] \tag{23}$$

对于大多数时刻 $t \geq 0$，因此 $\mathbb{E}(\boldsymbol{\mathcal{X}}(t)) \approx \boldsymbol{X}(t)$ 和 $\mathbb{E}(\mathcal{C}(t)) \approx C(t)$。这种相似性等价于较小的协方差

$$\operatorname{cov}(\mathcal{V}(t), \mathcal{P}(t)) := \mathbb{E}\left[\mathcal{V}(t) \cdot \mathcal{P}(t)\right] - \mathbb{E}\left[\mathcal{V}(t)\right] \cdot \mathbb{E}\left[\mathcal{P}(t)\right] \tag{24}$$

或较小的相关性

$$\operatorname{corr}(t) := \frac{\operatorname{cov}(\mathcal{V}(t), \mathcal{P}(t))}{\sigma_{\mathcal{V}}(t)\sigma_{\mathcal{P}}(t)}, \tag{25}$$

其中 $\sigma_{\mathcal{V}}(t)$ 和 $\sigma_{\mathcal{P}}(t)$ 分别表示过程 $\mathcal{V}(t)$ 和 $\mathcal{P}(t$的标准差。相关函数绘于图 8。可以观察到，相关性迅速降至零，这对应于系统独立程度的提高。为阐明独立恢复动力学的这一影响，我们在第 A.5 节研究了两个约化反应系统的相关性。

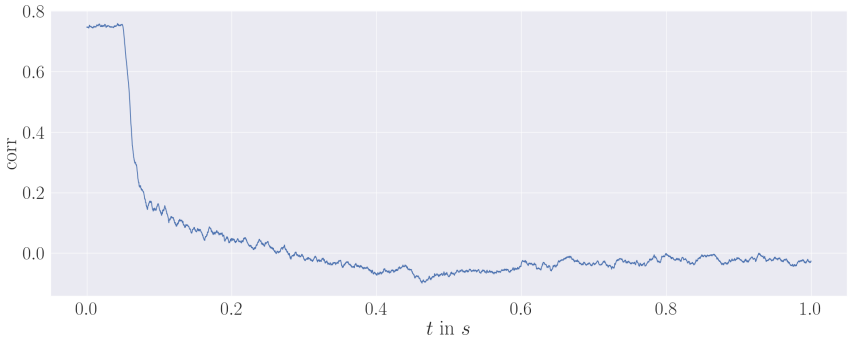


图8： **相关性的时间演化：** $\mathcal{V}$（t）**与** $\mathcal{P}$（t）。 相关函数 corr(t) 定义见公式（25），并通过 10^4 蒙特卡罗模拟进行估计。参数值选择与图 2相同。

4 总结

本文提出了一个用于化学突触信号处理前突触动力学的非线性反应网络，其中明确纳入了恢复过程的相关反应。通过一个二级反应建模后，可自由移动的囊泡会与可自由使用的释放位点结合。随后，囊泡要么再次脱离，要么与膜融合，从而触发输出电流。去预备速率和融合速率均随时间变化，以反映刺激水平。发生融合事件后，囊泡和释放位点都会进入恢复状态，并各自独立地停留其中，直至恢复可用。本文旨在：（1）理解在持续刺激系统时，恢复过程对总信号输出的影响；（2）探究单个释放位点的动力学如何与多个释放位点所测得的输出电流相关，这也是实验中的常见测量方式。

我们通过数值求解相关的反应速率方程，并模拟相关的随机反应跳跃过程，对信号传递过程进行了分析。主要发现可总结如下。

- 在刺激初期，由于释放位点再循环速度较快，且可与位点结合的囊泡供给充足，二者共同作用产生了相对稳定的响应。随着活动持续，囊泡供应逐渐耗尽，导致输出信号出现深度抑制。这是由囊泡较低的恢复速率造成的。最终，信号在平均系统中唯一确定的稳态附近达到一个振幅较小的周期轨道。

- 对恢复速率进行敏感性分析后发现，归一化敏感性系数具有显著的时间依赖性。在刺激开始时，输出电流主要受释放位点的恢复速率 g_P 影响；而随着时间推移，囊泡恢复速率 g_V 则变得更为关键。这一结果与先前关于该主题的讨论 [29] 十分吻合，并进一步提出，在持续活动下，神经传递中起限速作用的步骤取决于刺激期间所处的时间。由于敏感度的变化取决于参数值，我们开展了参数研究

并观察到，在很大的取值范围内，这一特征结构都保持不变。

- 通过利用随机反应跳跃过程模拟单个释放位点，我们发现，单条随机轨迹的特征与振荡且渐近呈周期性的常微分方程轨迹存在显著差异：随机轨迹包含输出信号的独立尖峰，这些尖峰随机出现在不同时间点。与此同时，随机动力学的一阶矩与常微分方程解惊人地吻合。我们将这种吻合归因于囊泡供应与释放位点供应之间的相关性很弱，而这源于恢复过程几乎相互独立。此外，我们发现，当对更多释放位点产生的总连接电流取平均时，随机动力学会恢复常微分方程解的周期模式。

总体而言，本文提出的模型能够从不同层面研究突触前神经递质传递动力学中的恢复过程所产生的影响。本文的研究结果为定性和定量理解不同恢复速率及刺激频率对整体输出信号的作用提供了指引。就此而言，未来研究需要关注以下核心问题：能否区分释放位点恢复与囊泡恢复所造成的影响？更具体地说，不同恢复速度的组合是否可能产生相同的突触后电流？这一问题值得关注，因为它揭示了实验数据在多大程度上能够用于唯一确定恢复速率。要回答这一问题，就需要定量比较系统在不同参数值和刺激频率下的响应，并将其与实验测量进行比较。

致谢

本研究部分经费由德国研究联合会（DFG）通过 CRC 1114/3 项目，以及德国卓越战略项目——柏林数学研究中心 MATH+ （EXC-2046/1，项目编号：390685689）资助。

代码可用性

本文用于生成结果的代码可在 https://doi.org/10.5281/zenodo.7551439 获取。

A 附录

A.1 恢复模型的敏感度方程

根据第2.1 节的恢复模型，我们考虑对其进行扩展

$$\boldsymbol{Y}(t) := (V(t), W_V(t), W_P(t), R(t), P(t), F(t))^\top \tag{26}$$

累积状态 $\boldsymbol{X}(t)$，其定义见（5），满足如下形式的扩展RRE

$$\dot{\boldsymbol{Y}}(t) = \begin{pmatrix} -k_R V(t)P(t) + g_V W_V(t) \\ k_F(t)R(t) - g_V W_V(t) \\ k_F(t)R(t) - g_P W_P(t) \\ k_R V(t)P(t) - k_F(t)R(t) \\ -k_R V(t)P(t) + g_P W_P(t) \\ k_F(t)R(t) \end{pmatrix} =: \tilde{h}(\boldsymbol{Y}(t), t). \tag{27}$$

我们通过写作 $\boldsymbol{Y}(t,\ p(t))$ 和 $\boldsymbol{Y}(t,\ p(t))$，强调对时变参数 $p(t) = (k_R,\ k_F(t)\ g_V,\ g_P)$ 的依赖关系。

我们引入敏感度

$$Z^{g_V}_{Y_i}(t) := \frac{\partial Y_i}{\partial g_V}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)}, \quad Z^{g_P}_{Y_i}(t) := \frac{\partial Y_i}{\partial g_P}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)}, \tag{28}$$

其中 $p^*(t)$ 是参数估计所得的参考参数集，参见第A.2节。令

$$\boldsymbol{Z}^{g_V}(t) := \begin{pmatrix} Z^{g_V}_V(t) \\ Z^{g_V}_{W_V}(t) \\ Z^{g_V}_{W_P}(t) \\ Z^{g_V}_R(t) \\ Z^{g_V}_P(t) \\ Z^{g_V}_F(t) \end{pmatrix}, \qquad \boldsymbol{Z}^{g_P}(t) := \begin{pmatrix} Z^{g_P}_V(t) \\ Z^{g_P}_{W_V}(t) \\ Z^{g_P}_{W_P}(t) \\ Z^{g_P}_R(t) \\ Z^{g_P}_P(t) \\ Z^{g_P}_F(t) \end{pmatrix}.$$

根据 [39], ，敏感度的常微分方程系统用矩阵表示法可写为

$$\dot{\boldsymbol{Z}}^{g_V}(t) = \frac{\partial \dot{\boldsymbol{Y}}}{\partial g_V}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)} + \mathcal{J}\big(t, p^*(t)\big)\boldsymbol{Z}^{g_V}(t), \tag{29}$$

$$\dot{\boldsymbol{Z}}^{g_P}(t) = \frac{\partial \dot{\boldsymbol{Y}}}{\partial g_P}(t, p(t))\Big|_{p(t)=p^*(t)} + \mathcal{J}(t, p^*(t))\boldsymbol{Z}^{g_P}(t), \tag{30}$$

其中

$$\frac{\partial \dot{\boldsymbol{Y}}}{\partial g_V}(t, p(t)) = \begin{pmatrix} W_V(t, p(t)) \\ -W_V(t, p(t)) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \qquad \frac{\partial \dot{\boldsymbol{Y}}}{\partial g_P}(t, p(t)) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -W_P(t, p(t)) \\ 0 \\ W_P(t, p(t)) \\ 0 \end{pmatrix}, \tag{31}$$

p p p =

其中 $\mathcal{J}(t, \frac{\partial \dot{Y}_i}{\partial Y_j}\ t\ p\ t\ = \frac{\partial \tilde{h}}{\partial Y_j}\ \boldsymbol{Y}\ t \quad \dot{\boldsymbol{Y}}$ 27 $(t))$ 表

示 $\boldsymbol{Y}(t,\ (t))$ 关于 $\boldsymbol{Y}$ 的雅可比矩阵，因此，对于 $(\ )$ 中给定的，$\mathcal{J}_{ij}(t,\ (t)) : (,\ (\ ))\ ()$ 满足

$$\mathcal{J}(t, p(t)) = \begin{pmatrix} -k_R P(t, p(t)) & g_V & 0 & 0 & -k_R V(t, p(t)) & 0 \\ 0 & -g_V & 0 & k_F(t) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -g_P & k_F(t) & 0 & 0 \\ k_R P(t, p(t)) & 0 & 0 & -k_F(t) & k_R V(t, p(t)) & 0 \\ -k_R P(t, p(t)) & 0 & g_P & 0 & -k_R V(t, p(t)) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_F(t) & 0 & 0 \end{pmatrix}. \tag{32}$$

我们可以通过数值方法求出所有模型组分的敏感度。由于假设系统从参数依赖的稳态 $\hat{\boldsymbol{x}} = \hat{\boldsymbol{x}}(p)$ 开始（其计算方法见 A.4 ），敏感度的初始值为

$$Z_{X_i}^{g_P}(0) = \frac{\partial \hat{x}_i}{\partial g_P}(p(0))\Big|_{p(0)=p^*(0)}, \quad Z_{X_i}^{g_V}(0) = \frac{\partial \hat{x}_i}{\partial g_V}(p(0))\Big|_{p(0)=p^*(0)} \quad \text{for} \quad i = 1, ..., 5 \tag{33}$$

对于 $(X_i)_{i=1,...,5} = (V, W_V, W_P, R, P)$。此外，由于 $F(0) = 0$ 与参数值无关，我们知道 $Z_F^{g_P}(0) = Z_F^{g_V}(0) = 0$。

最后，通过交换偏导数即可求得 F 中的敏感度，其中需要应用施瓦茨定理：

$$Z_{\dot{F}}^{g_V}(t) = \frac{\partial \dot{F}}{\partial g_V}(t) = \frac{\partial}{\partial g_V}\frac{\partial F}{\partial t}(t) = \frac{\partial}{\partial t}\frac{\partial F}{\partial g_V}(t) = \frac{\partial}{\partial t} Z_F^{g_V}(t).$$

敏感度 $Z_{\dot{F}}^{g_P}(t)$可以用类似的方法求得。

A.2 参数值估计

为了使模型行为符合实际，速率常数既根据文献估计，也参考了 Kobbersmed 等人的去引发模型 [33]。在该模型中，每个释放位点可能处于若干种状态之一：它可以是空的（状态 P_0），也可以连接着一个囊泡，而该囊泡的融合传感器上结合了零到五个 Ca^{2+} 离子（分别对应状态 $R_0, ..., R_5$）。这些状态之间通过随机跃迁事件切换，跃迁倾向部分取决于 Ca^{2+} 浓度。除了代表囊泡与空释放位点结合的预备 反应 $P_0 \to R_0$外，还有逆向的去预备 反应，它描述停靠囊泡再次从释放位点脱离的过程。停靠囊泡与膜融合这一核心事件可以发生在状态 $R_0, ..., R_5$ 中的任一状态，并使释放位点再次变为空状态 P_0。该过程由反应 $R_m \to P_0 + F (m = 0, ..., 5)$建模，其中 F表示融合事件的累积次数。

如第 2.1 节所述，我们的模型将参考文献 R_0 中的状态 R_5，.....，合并为一个状态 [33]。另一方面，我们加入恢复状态 R 和 W_V，以及可用囊泡的状态 W_P，从而将 Kobbersmed 模型中的一级启动反应 V 转变为可用释放位点与可用囊泡之间的二级反应 $P_0 \to R_0$。下文将利用这些模型之间的关系，估计我们模型的融合速率以及启动速率和去预备速率。参数值概览及所采用的估计方法见表 1，具体细节将在下文讨论。

释放位点恢复率 $g_P \gtrsim 50 s^{-1}$。根据 Kawasaki 等人 [32], 的研究，在囊泡恢复受抑制的突变体中进行重复刺激，会在 20 ms 内诱发突触疲劳。因此，释放位点恢复的速率估计为 $g_P = \frac{1}{20\ \text{ms}} = 50\ s^{-1}$。

囊泡恢复速率 $g_V \gtrsim 0.4 s^{-1}$。Watanabe 等人 [42] 观察并测量了囊泡恢复过程中一系列步骤的时长：大型囊泡的内吞作用（50 ms $-$ 100ms）、转变为内体（1 s）、包被（3 s），以及内体分离为约 4 个突触囊泡（6 s）。因此，我们估算囊泡恢复速率为$g_V = [(100\ \text{ms} + 1\,\text{s} + 3\,\text{s} + 6\,\text{s})/4]^{-1} \approx (2.5\ \text{s})^{-1} = 0.4\,\text{s}^{-1}$。

融合速率 $k_F(t)$。我们通过计算 Kobbersmed 模型中融合速率的加权平均值，估算了刺激期间的融合反应倾向 $k_F(t)$：刺激频率为 100 Hz、刺激持续 1 s、外部 Ca [33] 浓度为 1.5 mM，且距 Ca^{2+} 通道 118 nm。在截取模型中的状态 P_0 和F，并观察刺激序列作用下截取模型中释放位点的分布后，得出这些权重 R_0，……，R_5。Kobbersmed 模型基于 Lou 等人的变构融合模型 [43], ，其动态行为源于细胞内 Ca^{2+} 浓度随时间变化，并直接影响模型的反应速率。这种 Ca^{2+} 浓度的变化行为通过$CalC$ 建模工具 [35]根据刺激频率和施加的刺激次数确定（见图2顶部图）。

为了使 k_F 成为连续可微函数，我们将所得的随时间变化的加权平均值 $\bar{k}_F^{\mathrm{Kob}}(t)$ 近似为基线速率 f_{baseline}与若干高斯函数 $f_{\mathrm{Gaussians}}$之和：

$$k_F(t) = f_{\mathrm{baseline}}(t) + f_{\mathrm{Gaussians}}(t), \tag{34}$$

其中

$$f_{\mathrm{baseline}}(t) = \frac{m_0}{1 + e^{-m_1(t-m_2)}}, \tag{35}$$

$$f_{\mathrm{Gaussians}}(t) = \sum_{i=1}^{100} a_i e^{-\frac{0.5(t-t_{\mathrm{stim},i})^2}{\sigma^2}}, \tag{36}$$

$i = 1$ 至 100 对应的 m_0、m_1、m_2、σ、t_{stim}、$_i$、$a_i \in \mathbb{R}_+$ 的取值见表1。基线函数的参数值通过将 f_{baseline} 拟合到加权平均值 $\bar{k}_F^{\mathrm{Kob}}$的波谷而确定。参数 m_0 表示逻辑斯蒂函数 f_{baseline}的上确界，而 m_1 控制其陡峭程度， m_2 则表示其达到中点时的时间。融合速率 t_{stim}的峰值时间 $_i$ 以及相对于波谷的振幅 a_i 直接取自 $\bar{k}_F^{\mathrm{Kob}}$，而峰宽 σ 则近似为 $\bar{k}_F^{\mathrm{Kob}}$中的平均峰宽。所得函数 $k_F(t)$绘于图 2的上方面板。

启动速率 k_R **和去预备速率** $k_U(t)$。为了保留 Kobbersmed 模型中的成对脉冲比，我们按以下方式优化了随时间变化的去预备速率$k_U(t)$和启动速率 k_R 。为减少优化参数的数量，我们假设 $k_U(t)$与参考文献 [33] 中的总体形状相同，可用以下连续可微的 S形函数近似描述：

$$k_U(t) = k_U^{\max}\left(1 - \frac{1}{1 + e^{-m_3(t-m_4)}}\right) + k_U^{\min}. \tag{37}$$

参数 m_3、 m_4、 $k_U^{\min} \in \mathbb{R}_+$ 是通过将此函数拟合到 Kobbersmed 模型的去预备速率，并采用相同的值直接估计得到的，见表 1。其余参数 k_R、 $k_U^{\max} \in \mathbb{R}_+$ 则通过最小化依赖于参数的损失函数得到

$$L(p) = \left| \frac{\dot{F}(t_{\mathrm{peak},2}, p)}{\dot{F}(t_{\mathrm{peak},1}, p)} - \frac{\dot{F}^{\mathrm{Kob}}(t^{\mathrm{Kob}}_{\mathrm{peak},2}, p)}{\dot{F}^{\mathrm{Kob}}(t^{\mathrm{Kob}}_{\mathrm{peak},1}, p)} \right|, \tag{38}$$

固定先前估计的参数值 $p(t) = (k_R、 k_U(t) \ k_F(t) \ g_V, \ g_P)$。此处，$t_{\text{peak}、j}$表示恢复模型中 j-th 个峰值在 $\dot{F}$处的时间点[1]，相应地，$t^{\text{Kob}}_{\text{peak}、j}$ 表示去预备模型中第 j 个峰值在$j = 1$、2 处的时间点。囊泡总数和释放位点总数分别设为 $n_{\text{ves}} = 10$ 和 $n_{\text{sites}} = 1$。

所有参数值均列于表1 和2 ，并确定速率函数的参考值$p^*(t)$。

参数	值	估计方法
t_{start}	0.05 秒	自由选择
g_P	$50s^{-1}$	文献 [32]
g_V	$0.4s^{-1}$	文献 [42]
m_0	397 秒$^{-1}$	拟合 f_{baseline} 至 $\bar{k}_F^{\text{Kob}}$ 的波谷
m_1	33.3 秒$^{-1}$	〃
m_2	t_{start}+ 0.174秒	〃
a_i	见表2	相对于波谷的峰值振幅，来自 $\bar{k}_F^{\text{Kob}}$
$t_{\text{stim},i}$	$t_{\text{start}} + i$·0.01秒	来自 $\bar{k}_F^{\text{Kob}}$的峰值时间
σ	9.53×10^{-4}秒$^{-1}$	来自 $\bar{k}_F^{\text{Kob}}$ 的平均峰宽
m_3	27 318 秒$^{-1}$	拟合 k_U 至 k_U^{Kob}
m_4	$t_{\text{开始}}$ -1.4×10^{-3}秒	〃
$k_U^{\min}$	1.02×10^{-8}秒	〃
$k_U^{\max}$	334 s^{-1}	最小化 $L(F(t))$
k_R	12。9 秒$^{-1}$	最小化 $L(F(t))$

表1：**参数估计结果**。 参数值概览及所用的估计方法。

Im脉冲响应函数。 脉冲响应函数取自参考文献 [33]:

$$g(t) = A\left(1 - e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{\text{r}}}}\right)\left(Be^{-\frac{t-t_0}{\tau_{\text{df}}}} + (1-B)e^{-\frac{t-t_0}{\tau_{\text{ds}}}}\right), \tag{39}$$

其中， $t_0 = 3\,\text{ms}$为起始时间， $A = 7.21\mu\text{A}$为全幅值（若没有衰减），$B = 2.7 \times 10^{-9}$ 为快速衰减的比例，而 $\tau_{\text{r}} = 10.6928\text{s}$、 $\tau_{\text{df}} = 1.5\text{ms}$、$\tau_{\text{ds}} = 2.8\text{ms}$分别为上升、快速衰减和慢速衰减的时间常数。

A.3 参数研究

为了结合图中所示的敏感度结果进行分析4，我们需要评估系统对不同参数值作出响应时可能呈现的行为范围。为清晰起见，我们将重点限定在预备速率的变化 k_R上；该值此前通过优化得出。我们还将关注两个恢复速率 g_V 和 g_P，在我们的示例中，这两个速率是根据文献估算的（见第A.2节）。

[1]请注意，这些时间与上一节中的$t_{\text{stim}, \ i}$ 并不相同，因为存在一定的延迟
be融合速率的上升 k_F 以及信号的诱发都存在延迟。

i	a_i 以秒为单位$^{-1}$	i	a_i 以秒为单位$^{-1}$	i	a_i 以秒为单位$^{-1}$	i	a_i 以秒为单位$^{-1}$	i	a_i 以秒为单位$^{-1}$
1	2556	2	2688	3	2786	4	2862	5	2944
6	3015	7	3081	8	3142	9	3205	10	3243
11	3290	12	3323	13	3365	14	3382	15	3375
16	3387	17	3392	18	3367	19	3355	20	3342
21	3330	22	3322	23	3314	24	3310	25	3307
26	3312	27	3308	28	3311	29	3315	30	3334
31	3327	32	3330	33	3332	34	3335	35	3338
36	3345	37	3355	38	3350	39	3351	40	3352
41	3354	42	3361	43	3360	44	3367	45	3367
46	3368	47	3370	48	3367	49	3377	50	3371
51	3373	52	3377	53	3379	54	3370	55	3372
56	3375	57	3372	58	3377	59	3373	60	3373
61	3373	62	3373	63	3385	64	3373	65	3390
66	3375	67	3374	68	3376	69	3375	70	3378
71	3375	72	3375	73	3377	74	3377	75	3382
76	3375	77	3375	78	3377	79	3375	80	3383
81	3377	82	3375	83	3377	84	3376	85	3382
86	3377	87	3376	88	3377	89	3376	90	3383
91	3378	92	3396	93	3376	94	3377	95	3376
96	3377	97	3383	98	3378	99	3376	100	3377

表2：**融合速率振幅**。 $f_{\text{Gaussians}}$的估计峰值。

A.3.1 改变停靠速率

将 k_R 从 1/20 变为原始值的 20 倍，同时保持其他所有参数值与示例相同，其结果如图9所示。请注意， k_R 的不同取值按对数间距排列（深色表示低值，浅色表示高值）；深红色（第 5 条线）对应于图4示例中使用的参数值。上方两幅图展示了敏感度随时间的演化，下方的柱状图则展示了敏感度绝对值的变化。在刺激开始时（t_0 =3 毫秒），所有考察的 k_R 取值下，占主导地位的敏感度均为 $z_C^{g_P}$；刺激 1 秒后， $z_C^{g_P}$始终占主导地位。也就是说，对于所有考察的 k_R取值，速率决定过程的身份都随时间而变化。

由于 k_R 的值在大部分刺激时间内调节启动反应的速度（去预备速率 k_U 在第一个峰值之后会降至可忽略的水平），因此人们可能会天真地预期，随着 k_R 增大（减小），深红色系统的演化会简单地在时间上压缩（延长）。虽然敏感度图（上图）确实显示了这一总体趋势，但有趣的是，在 k_R 较高时，我们还观察到敏感度图中出现了幅度增大的峰值。图中现象可以解释如下：当 k_R 较小时，启动反应发生得非常缓慢，以至于在 1 秒内，释放位点恢复和囊泡恢复都无法对最终较弱的信号产生显著影响，因此两种敏感度通常都较小。由于囊泡储备充足，在 W_V 得到充分补充之前，释放位点恢复是限制过程。随着 k_R 增大，囊泡供应 V 以更快的速度耗尽，而其速度主要由恢复速率 g_p 决定。只要仍有囊泡可供释放，产生的电流 C 幅度就很大；囊泡耗竭后，电流会急剧衰减——k_R 越高，衰减越陡。这就是为什么 g_P 略微增加，就可能导致 C 大幅相对衰减，也就是说，在囊泡耗竭结束时， $z_C^{g_P}$ 会出现较大的负峰值

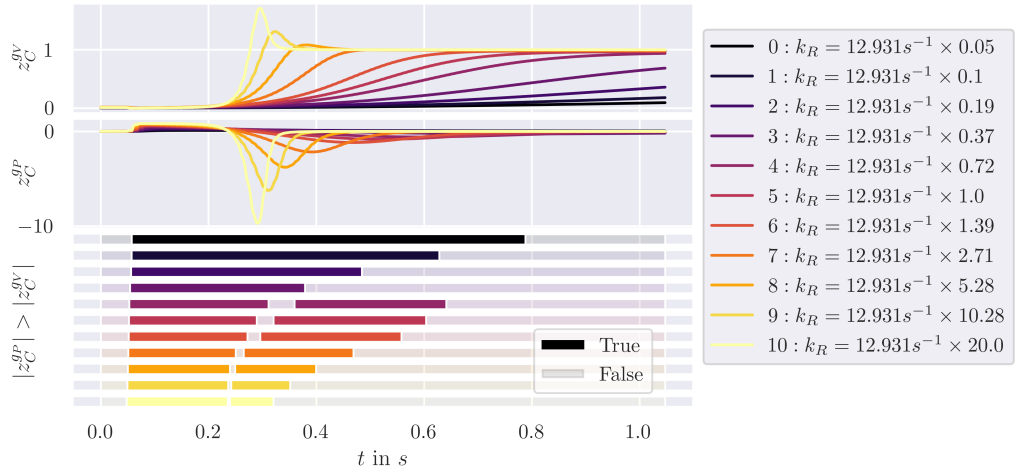


图 9：**改变 k_R 对敏感性时间进程的影响**。将启动速率从 1/20 改变为原始值的 20 倍，同时保持其他所有参数值与示例中的一致。注意 k_R 不同取值之间的对数间距（深色表示低值，浅色表示高值），以及深红色（第 5 条线）对应于图4示例中使用的参数值。

囊泡耗竭：恢复速率 g_P 略微提高，会使囊泡耗竭发生的时间提前；在衰减区域内，C 的相对差异对于衰减更陡的信号更大，因此 k_R 增大时，峰值会更大、更尖锐。

$z_C^{g_V}$中的峰值出现可以用类似的方式解释。不过，由于 g_V 略微增加并不会显著改变囊泡耗竭过程，因此峰值幅度要小得多（请注意纵轴刻度不同）。这些效应共同导致形成了第二个区域，在该区域中，对于所考察参数空间中的大多数部分，$z_C^{g_P}$是主要的敏感度。在大多数囊泡积累到 W_V之后，系统对 g_V的变化最为敏感。

A.3.2 改变囊泡恢复速率

图 10 展示了在保持其他所有参数与示例相同的情况下，将囊泡恢复速率 g_V从 1/20 提高到原值的20倍所产生的影响。提高 g_V会使敏感度 $z_C^{g_V}$曲线变得平坦并趋向较低值，而 $z_C^{g_P}$曲线中的凹陷则逐渐减弱为不那么负的值，最终趋于一个几乎恒定的正值。这是因为提高 g_V 会减少囊泡耗竭，从而减轻上一小节所讨论的影响。反之，降低 g_V会增加囊泡耗竭及其对敏感度的影响。因此，对于较低的 g_V值，限速过程的性质仍以与示例相似的方式变化（同样对应第5条线/柱）。有趣的是，当提高 g_V时，第二个较高绝对敏感性的区域 $z_C^{g_P}$起初会消失，随后第一个区域开始显著扩展。因此，处于位点受限状态的总时间实际上先减少后增加！这一点尤其重要，因为这意味着，处于位点受限状态的相同时间百分比可能源自不同的囊泡恢复速率。（如果实验上能够区分这些状态，那么较短的中间囊泡受限区域可能小到无法分辨。）最后，当囊泡得到补充时

在极高速度下，系统在刺激时间内完全受限于位点。

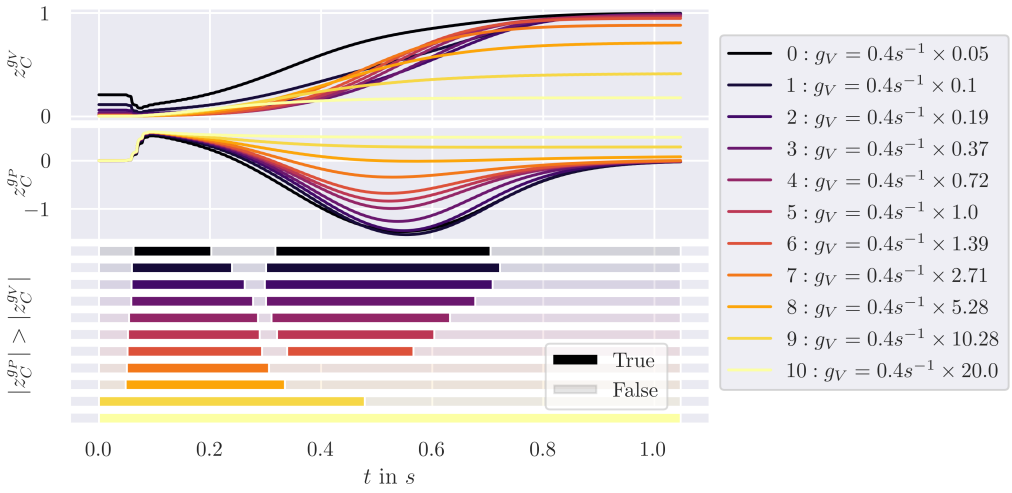


图10：**改变 g_V 对敏感性时间进程的影响**。囊泡恢复速率从 $1/20$ 变化至原值的20倍，同时保持所有其他参数值与示例中的相同。请注意， g_V 不同取值之间采用对数间距（深色表示低值，浅色表示高值），深红色（第5条线）对应于图4示例中使用的参数值。

A.3.3 改变释放位点恢复速率

图11展示了在保持其他所有参数与示例相同的情况下，将释放位点恢复率 g_P 从 $1/20$ 提高到原值的20倍所产生的影响。提高 g_P 会导致两种敏感度在时间上发生压缩。对于敏感度$z_C^{g_V}$，降低 g_P 则会产生相反的效果，使时间进程发生时间拉伸。这是因为释放位点恢复率决定了囊泡供应被耗尽和 W_V 被填充的速度，而这一过程发生得越早，对囊泡恢复的敏感度就越早上升。对于 $z_C^{g_P}$而言，提高 g_P 还会导致振幅显著减小，而降低 g_P 则会产生相反的效果。在释放位点恢复率较高时，囊泡会迅速耗竭，所产生的信号 C 呈现指数衰减。小幅提高 g_p 会使该衰减的斜率变陡；然而，这种变陡存在上限，因为囊泡耗竭过程仍受到预备和融合数量的限制。因此，在 g_P较高时，斜率仅发生非常轻微的变化，这也是电流 C 的相对变化以及敏感度 $z_C^{g_P}$较小的原因。在 g_P值较低时，由于囊泡耗竭发生得非常缓慢，位点恢复速度对信号强度的影响最大，即使是 g_P 的小幅增加，也可能使信号持续保持更强。

这些效应的组合导致了图 11 底部所示限制过程的行为：除 g_P 取值极低的情况外，主导因素至少会切换一次，并且在刺激开始时总是首先受位点限制，此时 W_V 尚未充分填充，囊泡恢复还未产生影响。在我们的示例中，系统受位点限制的两个区域在一定范围的 g_P 内得以保留，但会随着 g_P 增大而被压缩。对于非常高的 g_P，第二个区域会完全消失，系统仅在刺激开始时短暂地受位点限制。只有在位点恢复速率非常低时，位点恢复才始终是速率决定过程。

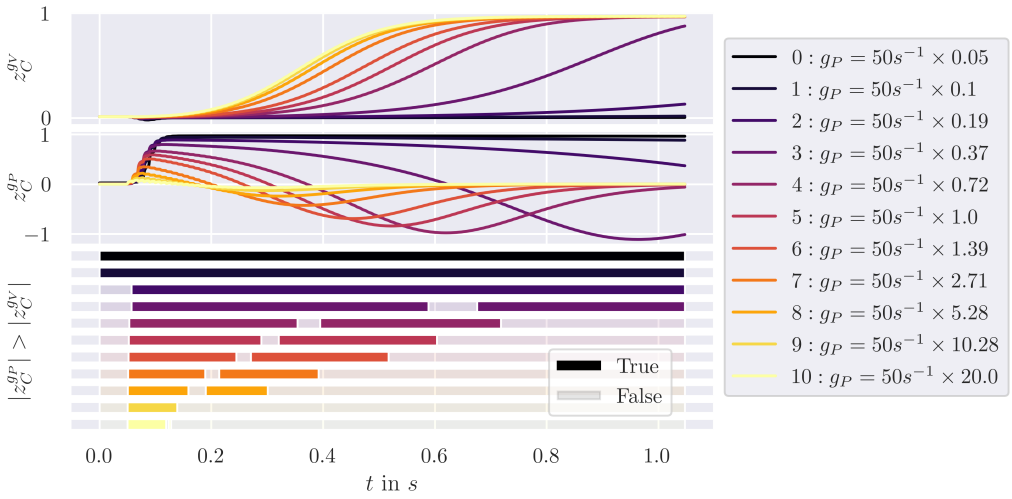


图 11：**改变 g_P 对敏感性时间进程的影响。** 释放位点的恢复速率从 $1/20$ 变化至原值的 20 倍，其他参数值均保持与示例中相同。请注意 g_P 不同取值之间采用对数间距（深色表示低值，浅色表示高值），深红色（第 5 条线）对应于图 4 中示例所用的参数值。

A.4 稳态分析

下面我们证明，对于恒定的 $k_F > 0$ 和恒定的 $k_U > 0$，由式（6）给出的系统具有唯一稳态。另假设 g_V，$g_P > 0$。稳态 $\hat{\boldsymbol{x}} = (\hat{V}, \hat{W}_V, \hat{W}_P, \hat{R}, \hat{P})$ 由以下不动点方程给出

$$0 = -k_R \hat{V} \hat{P} + g_V \hat{W}_V + k_U \hat{R} \tag{40}$$
$$0 = k_F \hat{R} - g_V \hat{W}_V \tag{41}$$
$$0 = k_F \hat{R} - g_P \hat{W}_P \tag{42}$$
$$0 = k_R \hat{V} \hat{P} - k_U \hat{R} - k_F \hat{R} \tag{43}$$
$$0 = -k_R \hat{V} \hat{P} + g_P \hat{W}_P + k_U \hat{R} \tag{44}$$

with

$$\hat{R} + \hat{P} + \hat{W}_P = n_{\text{sites}}, \tag{45}$$
$$\hat{V} + \hat{P} + \hat{W}_V = n_{\text{ves}}. \tag{46}$$

请注意，(43) 由 (40) 和 (41) 得出，而 (44) 由 (42) 和 (43) 得出，因此 (43) 和 (44) 均为冗余。

由（41）可得 $\hat{W}_V = \frac{k_F}{g_V} \hat{R}$，由（42）可得 $\hat{W}_P = \frac{k_F}{g_P} \hat{R}$。代入（45）和（46）可得

$$\hat{P} = n_{\text{sites}} - \left(1 + \frac{k_F}{g_P}\right) \hat{R} \tag{47}$$

and

$$\hat{V} = n_{\text{ves}} - \left(1 + \frac{k_F}{g_V}\right) \hat{R}, \tag{48}$$

分别。因此，令 $\alpha := 1 + \frac{k_E}{g_P} > 1$， $\beta := 1 + \frac{k_F}{g_V} > 1$ 以及 $\gamma := \frac{k_F + k_U}{k_R} > 0$。代入（40）得到

$$0 = \hat{R}^2 - \underbrace{\left(\frac{n_{\text{ves}}}{\beta} + \frac{n_{\text{sites}}}{\alpha} + \frac{\gamma}{\alpha\beta} \right)}_{=:p} \hat{R} + \underbrace{\frac{n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}}{\alpha\beta}}_{=:q}. \tag{49}$$

˄ 这会得到关于 R 的两个解:

$$\hat{R}_{1,2} = \underbrace{-\frac{p}{2}}_{=:R_L} \pm \underbrace{\sqrt{\frac{p^2}{4} - q}}_{=:R_R} = R_L \pm R_R. \tag{50}$$

现在我们将说明，这两个解中的一个可以舍弃，因为它会导致 P 的值为负。从（47）可得

$$\hat{P}_{1,2} = n_{\text{sites}} - \alpha \hat{R}_{1,2} = n_{\text{sites}} - \alpha(R_L \pm R_R) = n_{\text{sites}} - \alpha R_L \mp \alpha R_R.$$

˄ 对于 $\alpha R_R > n_{\text{sites}} - \alpha R_L$，这将得到 $P_1 < 0$。因此，下面我们来比较这两个表达式。可得

$$\begin{aligned}
& n_{\text{sites}} - \alpha R_L \\
&= n_{\text{sites}} + \alpha \frac{p}{2} \\
&= \frac{\beta n_{\text{sites}} - \alpha n_{\text{ves}} - \gamma}{2\beta} \\
&= \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}} - \alpha n_{\text{ves}} - \gamma)^2}{(2\beta)^2}} \\
&= \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}})^2 - 2\beta n_{\text{sites}}(\alpha n_{\text{ves}} + \gamma) + (\alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2}{(2\beta)^2}}
\end{aligned} \tag{51}$$

and

$$\begin{aligned}
& \alpha R_R \\
&= \sqrt{\alpha^2 \left(\frac{p^2}{4} - q \right)} \\
&= \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2 - 4\alpha\beta n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}}{(2\beta)^2}} \\
&= \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}})^2 + 2\beta n_{\text{sites}}(\alpha n_{\text{ves}} + \gamma) + (\alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2 - 4\alpha\beta n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}}{(2\beta)^2}} \\
&= \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}})^2 - 2\beta n_{\text{sites}}(\alpha n_{\text{ves}} - \gamma) + (\alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2}{(2\beta)^2}}.
\end{aligned} \tag{52}$$

Since $\gamma > 0$, 比较 (51) 与 (52) 可以证明确实如此 $\alpha R_R > n_{\text{sites}} - \alpha R_L$ 而我们需要

ˆ选择 R_2:

$$\begin{aligned}\hat{R} = \hat{R}_2 &= -\frac{p}{2} - \sqrt{\frac{p^2}{4} - q} \\ &= \frac{\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}} + \gamma}{2\alpha\beta} - \sqrt{\frac{(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2}{(2\alpha\beta)^2} - \frac{n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}}{\alpha\beta}}.\end{aligned} \tag{53}$$

我们注意到，由于以下原因，根号下的项始终非负：

$$\begin{aligned}&\frac{(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}} + \gamma)^2}{(2\alpha\beta)^2} - \frac{n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}}{\alpha\beta} \\ &= \frac{1}{(2\alpha\beta)^2}\left[(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}})^2 + 2(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}})\gamma + \gamma^2 - 2\alpha\beta n_{\text{ves}} n_{\text{sites}}\right] \\ &= \frac{1}{(2\alpha\beta)^2}\left[(\beta n_{\text{sites}})^2 + (\alpha n_{\text{ves}})^2 + 2(\beta n_{\text{sites}} + \alpha n_{\text{ves}})\gamma + \gamma^2\right] \\ &\geq 0.\end{aligned} \tag{54}$$

总之，这意味着对于每一组（正的）参数值，都存在两个不动点，但只有一个具有物理上相关的数值，另一个则具有负值。也就是说，该系统存在唯一稳态。由于系统的化学计量结构，随着时间推移，系统将趋近于这一稳态，无论选择何种（取值非负的）初始状态。

对于随时间变化的周期性速率 $k_F(t)$，系统将趋向于随时间变化的稳态，从而呈现周期行为，见图 2。

A.5 约化反应系统

在第 3.3 节中，我们指出，常微分方程解与随机均值相似，是因为恢复步骤彼此独立。现在，我们通过比较两个约化反应系统来阐明这一点：

（I）由以下反应表示的标准结合与解离

$$A + B \xrightarrow{\alpha} W, \quad W \xrightarrow{\beta} A + B \tag{55}$$

其对应的常微分方程为

$$\frac{d}{dt}A(t) = \frac{d}{dt}B(t) = -\alpha A(t)B(t) + \beta W(t) = -\frac{d}{dt}W(t). \tag{56}$$

（II）具有独立返回的结合由以下反应表示

$$A + B \xrightarrow{\alpha'} W_A + W_B, \quad W_A \xrightarrow{g_A} A, \quad W_B \xrightarrow{g_B} B \tag{57}$$

相应的常微分方程为

$$\frac{d}{dt}A(t) = -\alpha' A(t)B(t) + g_A W_A(t) = -\frac{d}{dt}W_A(t), \tag{58}$$

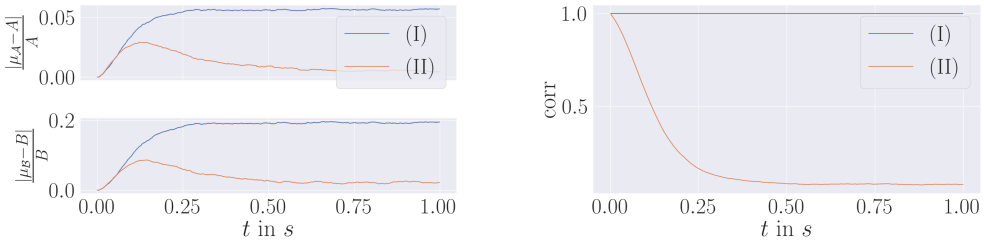
$$\frac{d}{dt}B(t) = -\alpha' A(t)B(t) + g_B W_B(t) = -\frac{d}{dt}W_B(t). \tag{59}$$

我们注意到，系统（I）源自完整的反应系统（如图 1 所示），通过令 $g_V = g_P = \infty$, $k_U = 0$ $k_F = \beta$, $k_R = \alpha$ （其中物种之间的关系为 $V = A$, $P = B$, $R = W$），而第二个系统（II）则通过令 $k_F = \infty$ 和 $k_U = 0$, $k_R = \alpha'$, $g_V = g_A$, $g_P = g_B$ （其中物种之间的关系为 $V = A$, $P = B$, $W_V = W_A$, $W_P = W_B$）。

容易证明，对于 $\alpha = \alpha'$, $\beta = g_A = g_B$ 以及满足 $W(0) = W_A(0) = W_B(0)$ 的适当初始状态，两个系统 (I) 和 (II) 的常微分方程解完全一致。然而，相应随机跳跃过程 $\mathcal{A}(t)$ $\mathcal{B}(t)$ 的一阶矩并不相同。实际上，独立回归的第二个系统 (II) 的一阶矩 $\mu_{\mathcal{A}}(t)$ $\mu_{\mathcal{B}}(t)$ 更接近常微分方程解 $A(t)$ $B(t)$；见图12a，其中绘出了相对误差。分别用 $\sigma_{\mathcal{A}}(t)$ $\sigma_{\mathcal{B}}(t)$ 表示 $\mathcal{A}(t)$ 和 $\mathcal{B}(t)$ 对应的标准差。随后，图12b展示了相关函数

$$\mathrm{corr}(t) := \frac{\mathrm{cov}(\mathcal{A}(t), \mathcal{B}(t))}{\sigma_{\mathcal{A}}(t)\sigma_{\mathcal{B}}(t)} \tag{60}$$

对于两个约简系统而言，第二个系统 (II) 的数值显著更小。这证实了我们的假设：独立恢复提高了常微分方程系统对随机动力学均值的近似质量。



(a) 相对误差　　(b) 相关性

图12：方程（55）和（57）中的约化人工系统（I）和（II）的比较。(a) 相对误差 $|\mu_{\mathcal{X}_i}(t) - X_i(t)|/X_i(t)$, 其中 $\mathcal{X}_i = \mathcal{A}$, $\mathcal{B}$ 根据 $2 \cdot 10^5$ 模拟估算。(b) 方程（ 60 ）中定义的相关函数 corr(t)。参数值：系统（I）： $\alpha = \beta = 5$。系统（II）： $\alpha' = g_A = g_B = 5$。两个系统的初始状态为$A(0) = 2$, $B(0) = 1$，所有其他物种的初始值均为0。

参考文献

[1] Thomas C. S¨udhof. 突触囊泡循环。《神经科学年度评论》, 27:509–547, 2004.

[2] Pascal S. Kaeser and Wade G. Regehr. 突触囊泡的易释放池。《神经生物学观点》, 43:63–70, 2017.[3] Matthijs Verhage and Jakob B. Sørensen. 调节性胞吐中的囊泡停靠。《交通》, 9(9):1414–1424, 2008.[4] Alexander M. Walter, Mathias A. B¨ ohme, and Stephan J. Sigrist. 突触活性区的囊泡释放位点组织。《神经科学研究》, 127:3–13, 2018.

[5] Thomas C. S¨udhof. 神经递质释放：突触囊泡生命中的最后一毫秒。*Neuron*, 80(3):675–690, 2013.[6] William A. Catterall. 电压门控钙通道。*Cold Spring Harbor* 生物学展望, 3(8):a003947, 2011.[7] Elise F. Stanley. 快速递质释放的纳米生理学。神经科学趋势, 39(3):183–197, 2016.[8] Tong-Wey Koh and Hugo J. Bellen. 突触结合蛋白I: 一种用于神经递质释放的Ca^{2+} 传感器。神经科学趋势, 26(8):413–422, 2003.[9]Janus R. L. Kobbersmed, Manon M. M. Berns, Susanne Ditlevsen, Jakob B. Sørensen, and Alexander M. Walter. 钙与磷脂酰肌醇双重结合的变构稳定，可使多种突触结合蛋白参与快速胞吐。《*eLife*》, 11:e74810, 2022.[10] Robert S. Zucker and Wade G. Regehr. 短时程突触可塑性。*AnnualReview of Physiology*, 64(1):355–405, 2002.[11] Ege T. Kavalali. 突触囊泡再利用及其意义。*The Neuroscientist*, 12(1):57–66, 2006.[12] D. Gardner and C. F. Stevens. 海兔口 ganglia中抑制性突触后电流衰减的限速步骤。*The Journal of Physiology*, 304(1):145–164, 1980.[13] Mario Galarreta and Shaul Hestrin. 新皮层中频率依赖性突触抑制与兴奋和抑制的平衡。*Nature Neuroscience*, 1(7):587–594, 1998.[14] Natalia L. Kononenko and Volker Haucke. 突触前膜回收和突触囊泡再形成的分子机制。*Neuron*, 85(3):484–496, 2015.[15] Bj¨orn Granseth, Benjamin Odermatt, Stephen J. Royle, and Leon Lagnado. 网格蛋白介导的内吞是海马突触中囊泡回收的主要机制。*Neuron*, 51(6):773–786, 2006.[16] Shigeki Watanabe, Benjamin R. Rost, Marcial Camacho-P´erez, M. Wayne Davis, Berit S¨ohl-Kielczynski, Christian Rosenmund, and Erik M. Jorgensen. 小鼠海马突触中的超快速内吞。*Nature*, 504(7479):242–247, 2013.[17] Igor Delvendahl, Nicholas P Vyleta, Henrique von Gersdorff, and Stefan Haller- mann. 中枢突触中的快速、温度敏感且不依赖网格蛋白的内吞作用。*Neuron*, 90(3):492–498, 2016.[18] David Lenzi, John Crum, Mark H. Ellisman, and William M. Roberts. 去极化会重新分布突触膜, 并在带状突触的突触体上形成囊泡梯度。*Neuron*, 36(4):649–659, 2002.[19] Manami Yamashita, Shin-Ya Kawaguchi, Tetsuya Hori, and Tomoyuki Takahashi. 囊泡GABA摄取可能是突触抑制后IPSC恢复的限速步骤。*Cell Reports*, 22(12):3134–3141, 2018.

[20] Yutaro Nakakubo、Saeka Abe、Tomofumi Yoshida、Chihiro Takami、Masayuki Isa、Sonja M. Wojcik、Nils Brose、Shigeo Takamori 和 Tetsuya Hori。囊泡谷氨酸转运体的表达确保海人酸突触具有高保真度的突触传递。*Cell Reports*, 32(7):108040，2020。[21] Yasunori Saheki 和 Pietro De Camilli。突触囊泡内吞作用。*Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*，4(9):a005645，2012。[22] Bernard Katz。论神经递质分泌。《跨学科科学评论》，18(4):359–364，1993。[23] William J. Betz。青蛙神经肌肉接头处的递质释放抑制。*The Journal of Physiology*，206(3):629，1970。[24] William J. Betz 和 Guy Smith Bewick。青蛙神经肌肉接头处递质释放与突触囊泡循环的光学监测。*The Journal ofPhysiology*，460(1):287–309，1993。[25] Ling-Gang Wu 和 J. Gerard G. Borst。短时程突触抑制恢复过程中可释放囊泡的释放概率降低。*Neuron*，23(4):821–832，1999。[26] Tom´as Fern´andez-Alfonso 和 Timothy A. Ryan。中枢神经系统突触末梢突触囊泡池耗竭的动力学。*Neuron*, 41(6):943–953，2004。[27] Silvio O. Rizzoli 和 William J. Betz。突触囊泡池。*Nature Reviews Neu-roscience*，6(1):57–69，2005。[28] Takafumi Miki、Gerardo Malagon、Camila Pulido、Isabel Llano、Erwin Neher 和 Alain Marty。胞吐作用发生前，肌动蛋白和肌球蛋白依赖的囊泡装载至突触前停靠位点。*Neuron*，91(4):808–823，2016。[29] Erwin Neher。持续性突触活动期间的速率限制因素是什么：囊泡供应还是释放位点的可用性？《突触神经科学前沿》，2:144，2010。[30] Erwin Neher。海人酸突触带来的一些微妙启示。《生物物理学杂志》，112(2):215–223，2017。[31] Karl L. Magleby。突触效能的短期变化。《突触功能》，257:21–56，1987。[32] Fumiko Kawasaki、Missy Hazen 和 Richard W. Ordway。shibire突变体中的快速突触疲劳揭示了动力蛋白在突触囊泡膜运输中迅速发挥作用的必要性。*Nature Neuroscience*，3(9):859–860，2000。[33] Janus R. L. Kobbersmed、Andreas T. Grasskamp、Meida Jusyte、Mathias A. B¨ohme、Susanne Ditlevsen、Jakob Balslev Sørensen 和 Alexander M. Walter。囊泡预备的快速调节解释了尽管囊泡与 Ca^{2+} 通道间距存在异质性，突触易化仍然发生。《*eLife*》，9:e51032，2020。[34] Ariane Ernst、Christof Sch¨utte、Stephan J. Sigrist 和 Stefanie Winkelmann。滤波信号的方差：线性反应网络中的特征及其在神经传递动力学中的应用。《数学生物科学》，343:108760，2022。[35] Victor Matveev、Arthur Sherman 和 Robert S. Zucker。突触易化的新模拟及修正模拟。《生物物理学杂志》，83(3):1368–1373，2002。

[36] Douglas D. Novaes。Carath´eodory 微分方程周期解的一个平均结果。150:2945–2954，2022。[37] Anna Capietto、Jean Mawhin 和 Fabio Zanolin。自治系统周期扰动的延拓定理。《美国数学会汇刊》，329(1):41–72，1992。[38] Alan R. Hausrath 和 Raul F. Manasevich。周期强迫非退化系统的周期解。《落基山数学杂志》，18(1):49–66，1988。[39] Robert P. Dickinson 和 Robert J. Gelinas。常微分方程系统的敏感性分析——一种直接方法。《计算物理学杂志》，21(2):123–143，1976。[40] Jakob Kirch、Caterina Thomaseth、Antje Jensch 和 Nicole E. Radde。模型重缩放和归一化对敏感性分析的影响：以 MAPK 通路模型为例。《*EPJ* 非线性生物医学物理》，4(1):1–23，2016。[41] Stefanie Winkelmann 和 Christof Sch¨utte。《计算生物学中的随机动力学》。施普林格，2020。[42] Shigeki Watanabe、Thorsten Trimbuch、Marcial Camacho-P´erez、Benjamin R. Rost、Bettina Brokowski、Berit S¨ohl-Kielczynski、Annegret Felies、M. Wayne Davis、Chris- tian Rosenmund 和 Erik M. Jorgensen。网格蛋白从内体再生突触囊泡。*Nature*，515(7526):228–233，2014。[43] Xuelin Lou、Volker Scheuss 和 Ralf Schneggenburger。突触前 Ca^{2+} 传感器对囊泡融合的变构调节。*Nature*，435(7041):497–501，2005。