

# Modeling of $\text{Ca}^{2+}$ Channels and $\text{Ca}^{2+}$ Signal Oscillations

Yuan Chen<sup>1</sup>, Hong Qi<sup>2</sup>, Xiang Li<sup>1</sup>, Jianwei Shuai<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Physics, College of Physical Science and Technology, Xiamen University, Xiamen Fujian

<sup>2</sup>Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan Shanxi

Email: \*jianweishuai@xmu.edu.cn

Received: May. 5<sup>th</sup>, 2016; accepted: May. 19<sup>th</sup>, 2016; published: May. 27<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

The calcium ions ( $\text{Ca}^{2+}$ ) are the second messengers which are ubiquitous in cells, regulating almost all the cellular processes. In this review, based on the biological background of  $\text{Ca}^{2+}$  signaling, we first introduce the mathematical methods for the construction of  $\text{Ca}^{2+}$  signaling models, including modeling of biochemical reactions and parameter fitting. Next, we discuss in detail the modeling of  $\text{Ca}^{2+}$  channels, including the 1, 4, 5-trisphosphate receptor channel ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) and mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  signaling uniporter (MCU). Then we discuss various point source models of  $\text{Ca}^{2+}$  signal oscillations controlled by endoplasmic reticulum (ER) or the cross talk between ER and Mitochondria. Possible trends of modeling of  $\text{Ca}^{2+}$  signal in cellular signaling networks are also suggested.

## Keywords

Calcium Ion Channel, Calcium Signaling, Modeling Analysis

# 钙离子通道和钙信号震荡模型研究

陈 圆<sup>1</sup>, 祁 宏<sup>2</sup>, 李 翔<sup>1</sup>, 帅建伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>厦门大学物理科学与技术学院物理系, 福建 厦门

<sup>2</sup>山西大学复杂系统研究所, 山西 太原

Email: \*jianweishuai@xmu.edu.cn

收稿日期: 2016年5月5日; 录用日期: 2016年5月19日; 发布日期: 2016年5月27日

\*通讯作者。

文章引用: 陈圆, 祁宏, 李翔, 帅建伟. 钙离子通道和钙信号震荡模型研究[J]. 生物物理学, 2016, 4(1): 1-26.

<http://dx.doi.org/10.12677/biphy.2016.41001>

## 摘要

钙离子是细胞内广泛存在的第二信使，控制着几乎所有的生命过程。本文以钙信号的生物背景为基础，首先介绍了构建钙离子信号网络模型的数学方法，包括生化反应建模、参数拟合等；接着我们介绍了关于1, 4, 5-三磷酸肌醇受体(IP<sub>3</sub>R)通道和线粒体钙单向转运体(MCU)通道的各种模型；然后我们讨论了关于钙离子信号震荡的各种点源模型，包括内质网释放的钙信号震荡模型和内质网-线粒体相互作用调控的钙信号震荡模型；最后我们建议未来对钙信号相关的细胞信号网络建模展开进一步的研究。

## 关键词

钙离子通道，钙信号，建模分析

## 1. 细胞钙离子信号

钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )是细胞内普遍存在的第二信使[1] [2]，它调节着细胞的多种生理过程，如心脏的活动、基因的转录、大脑信息的处理以及记忆的存储等[3] [4]，是细胞内重要的信号。

在静息状态下，细胞质内的钙离子浓度( $[\text{Ca}^{2+}]$ )维持在很低的水平，大约为 100 nM 以内[2] [5]，大部分的  $\text{Ca}^{2+}$ 主要存储于内质网(Endoplasmic Reticulum, ER)、肌浆网(Sarcoplasmic Reticulum, SR)和线粒体(mitochondria)中。内质网是真核细胞中重要的细胞器。1945年，K. R. Porter 等人[6]首次在培养的细胞中观察到细胞质的内质部分有网状结构，因此将其命名为内质网。肌浆网主要存在于心肌细胞和骨骼肌细胞中，它是一种特殊的内质网。内质网是主要的钙库之一。它可以存储大部分的  $\text{Ca}^{2+}$ ，其浓度可以达到 100~900  $\mu\text{M}$  [7]，有时甚至可以达到 1 mM [8]。因为内质网中含有一类  $\text{Ca}^{2+}$ 结合蛋白，这类结合蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$ 有着高容量、低亲和力的特点。每个钙结合蛋白分子可与 30 个左右的  $\text{Ca}^{2+}$ 结合，大大提高了内质网存储  $\text{Ca}^{2+}$ 的能力。

线粒体也是存储  $\text{Ca}^{2+}$ 的容器之一。它与内质网、细胞外基质等协同合作，共同维持细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的平衡。由于线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$ 的亲合力不高[9]，因此静息状态下线粒体中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 不高，与细胞质内的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 相差不大[10]。当细胞溶质内的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高，为了维持细胞溶质内的钙平衡，一部分  $\text{Ca}^{2+}$ 又会迅速进入线粒体，之后又会释放出去，使线粒体成为钙离子的缓冲区。线粒体存储和释放的  $\text{Ca}^{2+}$ 可以改变细胞内的钙信号[11] [12]。

静息状态下，细胞内的钙离子浓度维持在较低水平，但当细胞受到刺激信号时，细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$ 内流和内质网/肌浆网中  $\text{Ca}^{2+}$ 外流，使细胞质中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 迅速升高，形成不同的钙信号，从而执行其所需的细胞功能[13]。 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的升高主要是由于“开反应”决定的[4] [14]。在“开反应”中，细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$ 主要通过位于细胞膜上的门控通道进入细胞质中，这些门控通道主要包括：电压门控的钙通道(VOC)、受体门控的钙通道(ROC)和钙库控制的钙通道(SOC)；内质网中的  $\text{Ca}^{2+}$ 主要通过内质网膜上的 IP<sub>3</sub>R 通道，雷诺定受体等  $\text{Ca}^{2+}$ 通道流入细胞质中[4]。

当钙信号执行完其生理功能，细胞质中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 通过“关反应”，使 $[\text{Ca}^{2+}]$ 降低至静息态水平[5]。在“关反应”中，细胞质内的  $\text{Ca}^{2+}$ 可通过细胞膜上的  $\text{Ca}^{2+}$ 泵(PMCA)和  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ 交换体(NCX)流到细胞外，也可以通过内质网上的  $\text{Ca}^{2+}$ 泵重新进入内质网中[15] [16]。除此之外，线粒体上的  $\text{Ca}^{2+}$ 单向转运体(uniporter)可以快速结合  $\text{Ca}^{2+}$ 以促进钙恢复过程，且位于线粒体膜上的 NCX 可以使流入线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$ 重新进入细胞质中[4]。

细胞膜上和内质网膜上都含有不同的  $\text{Ca}^{2+}$  通道。在静息状态下,细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  主要存储于内质网(ER)中。 $\text{IP}_3\text{R}$  通道是内质网上  $\text{Ca}^{2+}$  的主要通道之一。 $\text{IP}_3\text{R}$  的大致结构可以分为三部分:位于细胞质中的 N 端,位于内质网膜附近的 C 端,以及两端的连接区域[17] [18]。 $\text{IP}_3\text{R}$  主要是由 4 个相同的亚基构成[19],大概的分子量约为 1200 kDa [14] [18]。对于  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的开关,主要是由 1, 4, 5-三磷酸肌醇( $\text{IP}_3$ )分子和  $\text{Ca}^{2+}$  决定的。 $\text{IP}_3$  对  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的调控是单向的,即  $\text{IP}_3$  与  $\text{IP}_3$  受体结合,可以改变受体的结构,增加其对  $\text{Ca}^{2+}$  的敏感性。而  $\text{Ca}^{2+}$  对  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的调控是双向的,即在低浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  情况下,随着  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高,可以增加  $\text{IP}_3\text{R}$  对  $\text{Ca}^{2+}$  敏感性及通道的开放概率,通过钙致钙释放机制促进  $\text{Ca}^{2+}$  的进一步释放;而在高浓度的情况下, $\text{Ca}^{2+}$  会抑制通道的打开并促进通道的关闭以保证正常生理活动的进行[20]-[23]。

$\text{RyR}$  通道主要是存在于肌浆网膜上,它也是  $\text{Ca}^{2+}$  的主要通道之一。 $\text{RyR}$  通道的结构和  $\text{IP}_3\text{R}$  通道相似,都是四聚体,但是  $\text{RyR}$  通道的分子量较大。它的总分子量约有 2 MD,每个亚基大约有 550 kDa,是至今发现的肌质网上最大的离子通道[24]。对于  $\text{Ca}^{2+}$  对  $\text{RyR}$  通路的影响,其实和  $\text{IP}_3\text{R}$  通路相似,即较低的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 会促进通道的开放,而较高的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 会导致通道的关闭。 $\text{RyR}$  通路与  $\text{IP}_3\text{R}$  通路一样,控制着  $\text{Ca}^{2+}$  的释放,因而控制着大量的生理活动。

钙结合蛋白对钙信号传导有着重要的作用。在开反应中, $\text{Ca}^{2+}$  流入细胞内,钙结合蛋白主要以钙效应器和缓冲蛋白的形式和  $\text{Ca}^{2+}$  相互作用[25]。在细胞内大多数的缓冲蛋白是固定不动的,只有大约四分之一的缓冲蛋白以低于  $\text{Ca}^{2+}$  扩散速度进行缓慢地移动。在“开反应”中,缓冲蛋白主要与  $\text{Ca}^{2+}$  结合,而在“关反应”中, $\text{Ca}^{2+}$  与缓冲蛋白分离。这个过程,可以改变  $\text{Ca}^{2+}$  信号的幅值和恢复时间,以满足  $\text{Ca}^{2+}$  信号的多样性。进入细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$ , 只有一小部分会以自由离子的形式在细胞内扩散,大多数  $\text{Ca}^{2+}$  会以较快的速度结合到缓冲蛋白上,少部分会与效应器结合。

在“关反应”中,钙泵发挥了巨大作用,它将  $\text{Ca}^{2+}$  输送到细胞外或者泵到内质网中以维持细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$  达到静息水平[4],保持胞外和内质网中钙的高浓度[26]。细胞内的钙泵主要由两种,一种是位于细胞膜上将  $\text{Ca}^{2+}$  由细胞内转运到细胞外的钙泵(PMCA),另一种是位于内质网上将  $\text{Ca}^{2+}$  由细胞内运送到内质网中的钙泵(SERCA)。钙泵是一种蛋白酶,它可以催化膜内的 ATP 水解,释放出能量,将细胞内的钙离子输送出去以维持细胞内钙离子的低浓度。这个过程中钙泵消耗的能力比较少,但是输送  $\text{Ca}^{2+}$  的效率很高。

$\text{Ca}^{2+}$  信号的动力学多样性是由于其空间及时间特性变化而得到的[2] [27]。由于  $\text{IP}_3\text{R}$  通道在内质网膜上的集团化非均匀化分布,每个集团内的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道大约为几个到几十个[28] [29]。根据  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的打开的数量不同, $\text{Ca}^{2+}$  信号呈现出不同的时空特性。 $\text{Ca}^{2+}$  信号中最根本的信号称为 Blip [30],其形成主要是在较低的  $\text{IP}_3$  浓度下,只有少数的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道结合  $\text{IP}_3$  分子,导致只有单个  $\text{IP}_3\text{R}$  通道打开,引起细胞内局域 $[\text{Ca}^{2+}]$  的上升[31]; $\text{Ca}^{2+}$  信号中基本的信号为 puff,主要是在中等  $\text{IP}_3$  浓度下,位于同一个集团内的一些  $\text{IP}_3\text{R}$  通道协同打开,释放出  $\text{Ca}^{2+}$ 。 $\text{Ca}^{2+}$  信号中全局信号称为钙波(wave),主要是在高  $\text{IP}_3$  浓度下,大量的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道结合  $\text{IP}_3$  分子,基本事件释放的  $\text{Ca}^{2+}$  扩散至附近的集团中,通过钙致钙释放机制使得各个集团内的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道大量打开,形成胞内钙波。

为了详细地了解钙信号在生物系统中的作用,生物实验为我们提供了很多的洞见。但是由于钙信号调控机制的复杂性、生物实验技术和方法的限制性,我们还不能完全了解钙信号在生物系统中各种调控机制的详细过程。因此,基于实验过程的理论建模给我们提供了一个新的视角来研究钙信号的调控机制,大大提高了研究效率和定量性,计算建模已成为一个对复杂系统描述及预测的强大工具[32]。

现在已经有很多模型讨论不同生物过程中的钙动力学过程[33]-[37]。本文主要针对钙离子通道和钙信号震荡模型进行综述。本文第二章主要介绍了相关的数学基础,第三章综述了钙离子通道,主要是  $\text{IP}_3\text{R}$  通道和 MCU 通道的建模研究,第四章综述了内质网调控的  $\text{Ca}^{2+}$  模型,第五章综述了内质网-线粒体耦合调控钙信号系统的动力学模型,最后为总结和展望。

## 2. 相关数学基础

数学建模就是将生物系统之间的相互作用用数学语言表现出来。下面就介绍几个建立生物模型的基本数学工具。

### 2.1. 微分方程建模

生物化学反应主要是通过常微分方程(Ordinary Differential Equations, ODEs)来表示, 因为 ODEs 可以比较准确地描述系统动力学的变化, 即各个参与反应物质的浓度随时间的变化[38]。ODEs 构建的基本方法主要是质量作用定律。质量作用定律是 19 世纪 G.M.古德贝格和 P.瓦格提出的, 主要内容是: 化学反应速率与反应物的有效质量成正比[39]。其中有效质量是指反应物的有效浓度。

假设有两种反应物  $A$ ,  $B$  相互作用, 生成产物  $AB$ 。其反应方程为:



其中  $[A]$ ,  $[B]$  分别代表反应物  $A$ ,  $B$  的浓度,  $[AB]$  代表生成物  $AB$  的浓度;  $k_1$  和  $k_{-1}$  分别为结合速率常数和解离速率常数。结合速率  $r_1$  和解离速率  $r_2$  分别表示为:

$$r_1 = k_1 [A][B], \quad (2.2)$$

$$r_2 = k_{-1} [AB]。 \quad (2.3)$$

对于反应物  $A$ ,  $B$  的浓度变化主要是在正反应过程中减少, 在逆反应过程中增多, 而生成物  $AB$  的浓度变化则与  $A$ ,  $B$  相反; 用公式可以表示为:

$$\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[B]}{dt} = r_2 - r_1 = k_{-1} [AB] - k_1 [A][B], \quad (2.4)$$

$$\frac{d[A][B]}{dt} = r_1 - r_2 = k_1 [A][B] - k_{-1} [AB]。 \quad (2.5)$$

当反应达到平衡状态, 即结合速率与解离速率相等, 反应物与生成物地浓度都保持不变, 可以得到:

$$\frac{[A]_{\text{eq}} [B]_{\text{eq}}}{[AB]_{\text{eq}}} = \frac{k_{-1}}{k_1} = K_d, \quad (2.6)$$

其中,  $K_d$  称为平衡常数(equilibrium constant), 又称为解离常数(dissociation constant)。  $K_d$  越大, 说明反应物  $A$ ,  $B$  的结合能力越弱, 生成物  $AB$  越少,  $AB$  的解离速度更快。

### 2.2. 马尔科夫过程

马尔科夫过程是以俄国数学家安德烈·马尔科夫命名的随机过程, 马尔科夫过程被认为是“无记忆”的, 因为系统可以仅仅根据其目前的状态进程对未来作出预测, 并不考虑之前的状态。

在生物系统建模中, 微分方程可以用来表示生化反应过程。但是, 对于随机性比较强的反应过程, 微分方程就不能具体描述。因此, 马尔科夫随机过程就成为解释生物过程中随机过程的一种重要的手段。对于钙信号模型, 由于钙门控通道的随机性特点, 其通道亚基的激活、失活和恢复过程就可以用马尔科夫过程来描述。

### 2.3. 参数优化

由于生物建模过程中有许多未定的参数, 为了尽量增大模型的输出结果与实验结果的达到更好的拟合效果, 尽量还原各种生物学反应。对于模型来说, 参数优化是一个重要的课题。本节主要对模拟退火

算法、遗传算法和免疫算法作简单的介绍。

### 2.3.1. 模拟退火算法

模拟退火算法成为了一种求解大规模组合优化的随机性方法。它是由美国物理学家 N. Metropolis 等人在 1953 年提出的[40]，1983 年，S. Kirkpatrick 等人将模拟退火思想引入到组合优化的领域中[41]。

模拟退火算法是基于蒙特卡洛迭代法，其思想来源于固体物质的退火过程。因为在自然规律中，物质总是趋向于最低能态，因为最低能态是最稳定的状态。

模拟退火算法的基本思想是先把固体加热至足够的温度，使固体中的所有粒子处于无序的状态，然后慢慢地将温度降低，使粒子活动逐渐有序，在常温时粒子达到最低能态，即寻找到最优解。为了防止陷入局部最优解，常常使用 Metropolis 准则。

Metropolis 准则是根据概率的大小判断是否接受新的状态。在高温下，可以接受与当前状态能量差较大的新状态；而在低温下，只接受与当前状态能量差较小的新状态。

模拟退火算法具有可并行性、扩展性和通用性，它可以高效的解决几乎所有的组合优化过程。

### 2.3.2. 遗传算法

随着达尔文的进化论和孟德尔的遗传学说被广泛应用之后，在计算机领域，人们将这两种学说应用于算法中，得到了遗传算法。遗传算法是由美国 Holland 教授首先提出的[42]，是一种通过模拟自然进化过程随机搜索全局最优解的方法[43]。

遗传算法将问题的求解过程模拟为群体的生存过程，通过一代代的优胜劣汰的筛选进化，找出问题的最优解。它的基本思想是，首先随机产生初代种群，然后根据进化理论，逐代进行优胜劣汰的选择，产生越来越接近的最优解。在每一代中，根据适应度的大小来选择个体，并运用遗传算子对个体进行交叉和变异，改变个体的基因，从而产生新的解的解集。

由于遗传算法具有使用方便、可以并行计算、自适应性强等优点，因而在函数优化、组合优化、人工智能等领域被广泛应用。但是遗传算法也存在一定的不足之处，比如遗传算子可能引起系统退化，遗传算子相对固定，缺少灵活性等。

### 2.3.3. 免疫算法

因为遗传算法存在着一定的不足，因此人们在保留遗传算法优点的基础上，为了避免其缺陷，引入人体的免疫系统机制，形成了免疫算法。免疫算法是人们模仿生物免疫系统基本机制，模拟免疫系统对外来病菌的识别能力而设计出来的多峰值搜索方法[43]，最早的免疫系统的模型是在 1973 年由 Jerne 提出的[44]。

免疫算法的基本思想是：对于具体要解决的问题(抗原)，首先是必须对问题进行具体分析，提取问题最基本的特征信息(疫苗)，对特性信息进行分析处理，得到待解决问题的一种方案(抗体)，然后对抗原和抗体进行亲和力分析，如果没有得到满意的结果，免疫算子进行具体的操作，形成新的抗体。免疫算子主要通过接种疫苗和免疫选择两个步骤完成，接种疫苗是为了确保提高亲和力，而免疫选择是为了防止群体退化[45]。

## 3. 通道的建模研究

由于细胞内含有多种钙离子通道，因此，对于钙离子通道的建模也出现了很多，本文主要以内质网上的  $IP_3R$  通道和线粒体上的 MCU 通道为主。下面就这两种通道的建模研究进行介绍，这里主要侧重介绍  $IP_3R$  通道的建模。

### 3.1. DeYong-Keizer IP<sub>3</sub>R 通道模型模型

1992 年, DeYong 和 Keizer 在 PNAS 上发表了关于 IP<sub>3</sub>R 离子通道的模型[46]。根据内质网上 IP<sub>3</sub>R 通道的激活和失活的定量测量, 他们建立了一个动力学模型来反映 IP<sub>3</sub>R 通道的特性。

模型主要的动力学过程包含两个假设。第一个是假设每个 IP<sub>3</sub>R 通道主要是由 3 个完全相同的亚基构成。第二个是假设每个亚基由 3 个结合位点, 一个 IP<sub>3</sub> 结合位点, 两个 Ca<sup>2+</sup>结合位点, 分别为 Ca<sup>2+</sup>激活位点和抑制位点。每个结合位点有两种状态, 激活(用 1 表示)或失活(用 0 表示), 因此每个亚基就有 8 个不同的状态(图 1), 且亚基的 8 种状态可以相互转换, 转换速率分别用不同的, 表示。当 IP<sub>3</sub> 结合位点和激活 Ca<sup>2+</sup>结合位点被占据, 抑制 Ca<sup>2+</sup>结合位点未被占据, 即亚基处于 110 态时, 我们称亚基处于激活态; 当一个通道中 3 个亚基全部处于激活态(110 态)时, IP<sub>3</sub>R 通道打开。根据质量作用定律, 描述亚基动力学的方程可以很容易的给出。

在此, 我们主要列举了 000 态和 110 态的微分方程, 其他 6 态就不详细描述:

$$\frac{dX_{000}}{dt} = (b_1X_{100} + b_4X_{001} + b_5X_{010}) - (a_1[IP_3]X_{000} + a_4[Ca^{2+}]X_{000} + a_5[Ca^{2+}]X_{000}), \quad (3.1)$$

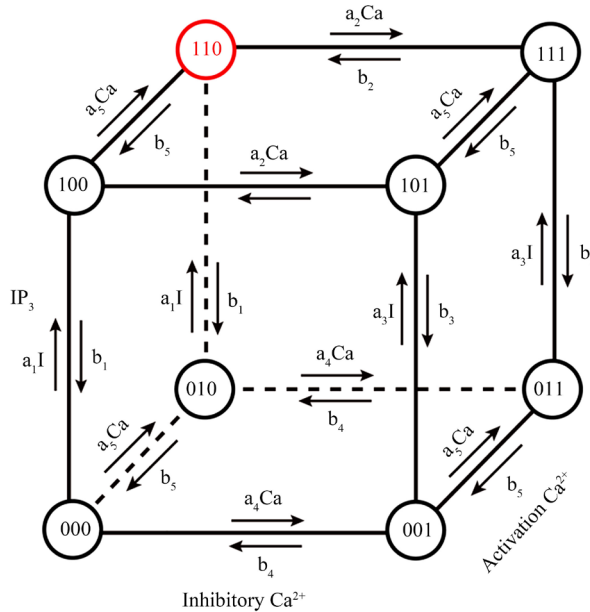
$$\frac{dX_{110}}{dt} = a_1[IP_3]X_{010} + a_5[Ca^{2+}]X_{100} - a_2[Ca^{2+}]X_{110} + b_2X_{111} - b_1X_{110} - b_5X_{110}, \quad (3.2)$$

其中,  $\sum X_{ijk} = 1$ , 这样, 通过 7 个微分方程, 可以很好地描述 IP<sub>3</sub>R 通道的开放与关闭的动力学过程。

通道的开放概率可以表示为:

$$P_{Open} = x_{110}^3. \quad (3.3)$$

DeYong-Keizer 模型很好的模拟出了实验得到的 IP<sub>3</sub>R 通道的开放概率与[IP<sub>3</sub>]和[Ca<sup>2+</sup>]的结果。



**Figure 1.** The transformation of 8 states in subunits of IP<sub>3</sub>R channels.  $a_{1-5}$ ,  $b_{1-5}$  donate the on-rates and off-rates, respectively. Ca donates  $[Ca^{2+}]$  and I donates  $[IP_3]$

**图 1.** IP<sub>3</sub>R 通道中亚基 8 个状态之间的相互转换示意图。 $a_{1-5}$ ,  $b_{1-5}$  分别表示各个转换速率, Ca 表示  $Ca^{2+}$  浓度, I 表示  $IP_3$  浓度

### 3.2. Li-Rinzel IP<sub>3</sub>R 通道模型模型

1994 年, Li 和 Rinzel 在研究 DeYong-Keizer 模型的基础上, 根据快慢时间尺度分离法将模型进行简化, 形成了经典的 Li-Rinze 模型[47]。Li-Rinze 模型将 DYK 模型中描述 IP<sub>3</sub>R 通道的的 7 个动力学变量简化至只有 1 个变量的系统。

IP<sub>3</sub>R 通道的开放概率  $x_{110}$  替代为:

$$P_{x_{110}} = m_{\infty} n_{\infty} h, \quad (3.4)$$

其中,  $m_{\infty}$ ,  $n_{\infty}$  和  $h$  项分别表示为:

$$m_{\infty} = \frac{[\text{IP}_3]}{[\text{IP}_3] + d_1}, \quad (3.5)$$

$$n_{\infty} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]}{[\text{Ca}^{2+}] + d_5}, \quad (3.6)$$

$$h = \frac{Q_2}{Q_2 + [\text{Ca}^{2+}]}, \quad (3.7)$$

其中:

$$Q_2 = \frac{[\text{IP}_3] + d_1}{[\text{IP}_3] + d_3} d_2. \quad (3.8)$$

$m_{\infty}$ ,  $n_{\infty}$  和  $h$  分别代表 IP<sub>3</sub> 的结合, 激活 Ca<sup>2+</sup> 的结合和抑制 Ca<sup>2+</sup> 的结合。由于 IP<sub>3</sub> 和激活 Ca<sup>2+</sup> 的结合是一个快速的过程, 而抑制 Ca<sup>2+</sup> 的结合是一个相对较缓慢的过程, 因此用下列的微分方程表示:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h}{T_h}, \quad (3.9)$$

其中:

$$T_h = \frac{1}{a_2 (Q_2 + [\text{Ca}^{2+}])}. \quad (3.10)$$

Li-Rinze 模型在简化 DeYong-Keizer 模型的基础上, 保留了 DeYong-Keizer 模型中大部分的动力学特征, 明确了三个不同门控通道在时间尺度上的分层结构, 详细地说明了 IP<sub>3</sub>R 通道的动力学过程, 从而大大降低了模型的计算量, 但是模型的结果仍然与 DeYong-Keizer 模型符合的很好。

Li-Rinze 模型与 DeYong-Keizer 模型都假设 IP<sub>3</sub>R 通道含有 3 个相同的亚基, 而 Shuai 等[48]在他们的模型中假定 IP<sub>3</sub>Rs 通道是一个由 4 个相同且独立的 IP<sub>3</sub>R 亚基组成的四聚体, 其中的每个单体都由 IP<sub>3</sub> 和 Ca<sup>2+</sup> 控制其激活或失活。他们假设当一个通道中至少有 3 个亚基处于激活态时 IP<sub>3</sub>Rs 通道便处于开放状态。因此, IP<sub>3</sub>R 通道的开放概率可以表示为:

$$P_{\text{Open}} = x_{110}^4 + 4x_{110}^3 (1 - x_{110}). \quad (3.11)$$

### 3.3. 其他基于 DeYong-Keizer 模型简化的 IP<sub>3</sub>R 模型

Shuai [49] 随后改进了 DeYong-Keizer 模型, 建立了基于亚基或者 IP<sub>3</sub>R 通道几种状态相互转换的简化的 IP<sub>3</sub>R 模型。Shuai [49] 将 DeYong-Keizer 模型中 IP<sub>3</sub>R 通道的 8 态模型, 简化为 6 态模型(如图 2 所示) 该模型得到的结果与 DeYong-Keizer 模型得到了很好的吻合。

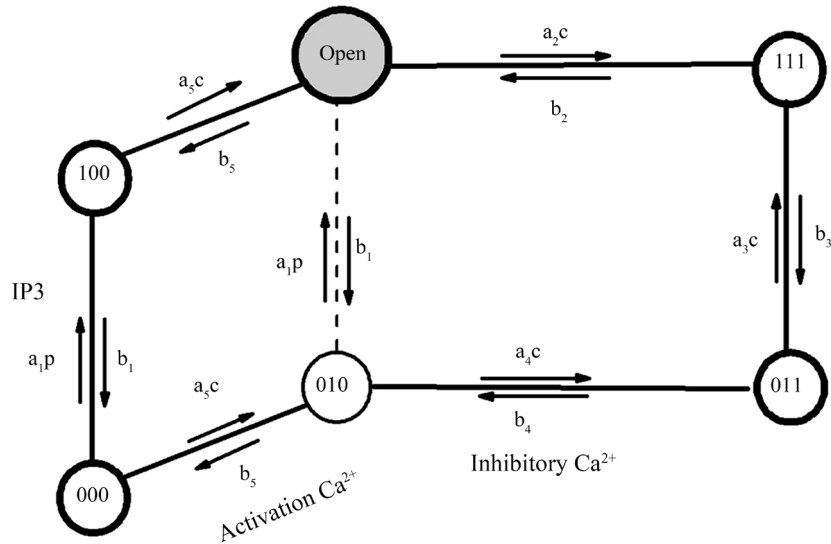


Figure 2. The 6-state subunit structure of the channel model [49]  
 图 2. 通道模型的 6 态亚基结构[49]

其次, Shuai [49]构建了关于  $IP_3R$  通道的 7 态模型, 如图 3 所示。该模型是根据 2007 年, Shuai 发表的 9 态模型简化而来[50]。模型进一步包括了一个构象变化, 即在 110 态( $IP_3$  位点和激活  $Ca^{2+}$  位点被结合)的亚基是“非激活的”, 必须通过构象变化到达 A 态, 亚基才是激活态, 可以促进通道的打开。图 3 是在 9 态模型上的简化, 主要是去掉了 101 和 001 态。因为模型结果发现这两个态的变化对通道动力学的影响不大。

### 3.4. 整体单元 $IP_3R$ 模型

上述 DeYong-Keizer 模型和其简化和改进模型等, 都假设  $IP_3R$  通道含有 3 个或 4 个相同且独立的  $IP_3R$  亚基。另一种建模方式是把  $IP_3R$  通道当作一个整体单元来建模, 而不是针对其亚基建模。下面我们讨论该类整体单元模型。

1999 年, Swillens 等人[51]建立了一个 18 态的  $IP_3R$  通道模型(如图 4 所示)。该模型主要假定通道含有 1 个  $IP_3$  结合位点, 两个激活  $Ca^{2+}$  结合位点, 两个抑制  $Ca^{2+}$  结合位点。通道处于  $R_{220}$  状态时, 即  $IP_3$  结合位点和两个激活  $Ca^{2+}$  结合位点均被占据, 则通道打开。

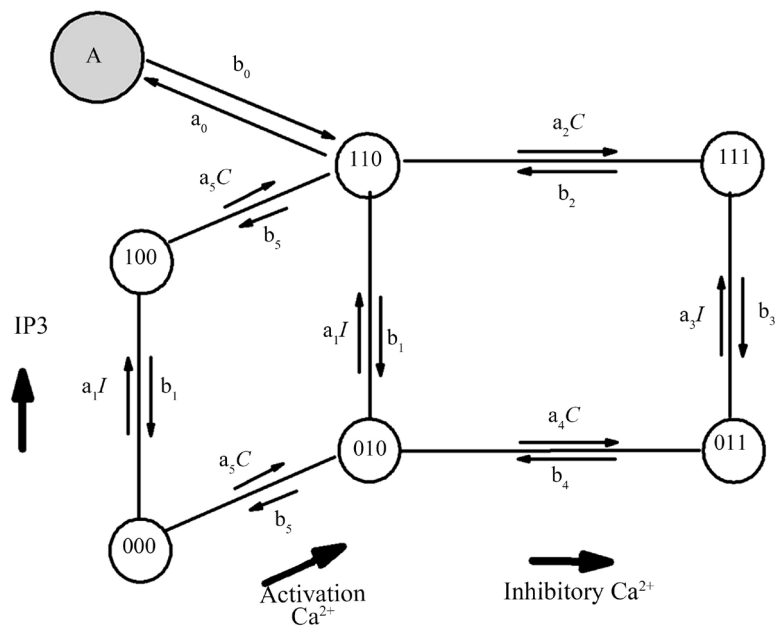
图 5 是 Shuai [49]建立的 20 态的  $IP_3R$  通道模型。在模型中, 将  $IP_3R$  通道作为一个单元考虑, 该单元有四个连续的  $IP_3$  结合位点, 两个连续的激活  $Ca^{2+}$  结合位点和一个抑制  $Ca^{2+}$  结合位点。模型假设, 只有当两个激活  $Ca^{2+}$  结合位点被结合, 抑制  $Ca^{2+}$  结合位点未被结合的时候, 即通道处于 420 状态时,  $IP_3R$  通道打开。该模型也可以很好的解释  $IP_3R$  通道的动力学特性。

### 3.5. Sneyd $IP_3R$ 通道模型

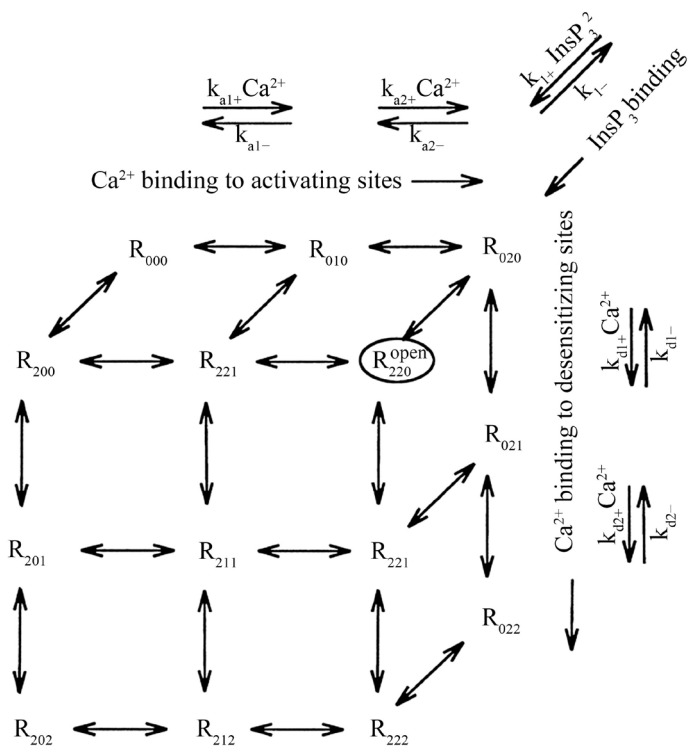
2001 年, Sneyd 等人[52]建立了一个关于  $IP_3R$  通道的 10 态模型(如图 6(a)所示)。该模型虽然包含了一系列的状态, 但是它的背景结构很简单(图 6(b)所示)。R 表示受体, 它可以结合  $Ca^{2+}$  到非激活态  $I_1$ , 也可以结合  $IP_3$  分子到打开态 O; 打开态 O 可以到关闭态(S 态), 也可以结合  $Ca^{2+}$  并激活到激活态(A 态)。A 态可以结合  $Ca^{2+}$  到抑制态  $I_2$ 。

通过上述模型的研究, 得到了  $Ca^{2+}$  可以降低  $IP_3$  结合速率, 同时可以提高受体与  $IP_3$  之间稳定状态的敏感性;  $Ca^{2+}$  可以提高钙离子激活受体的速度, 且速度高于抑制受体的速度等结论。





**Figure 3.** The 7-state subunit structure of the channel model [49]  
**图 3.** 通道模型的 7 态亚基结构[49]



**Figure 4.** Swillens model of  $Ca^{2+}$  channel. The symbol  $R_{ijk}$  refers to the state of the channel, to which  $i$  (0 or 2), IP3 molecules,  $j$  (0, 1 or 2),  $Ca^{2+}$  ions at the activating sites, and  $k$  (0, 1 or 2),  $Ca^{2+}$  ions at the desensitizing sites are bound [51]

**图 4.** Swillens 钙通道模型。  $R_{ijk}$  表示通道的状态，  $i$  表示 IP<sub>3</sub> 结合位点(0 或 2)，  $j$  表示激活  $Ca^{2+}$  结合位点(0, 1, 2)，  $k$  表示抑制  $Ca^{2+}$  结合位点(0, 1, 2) [51]

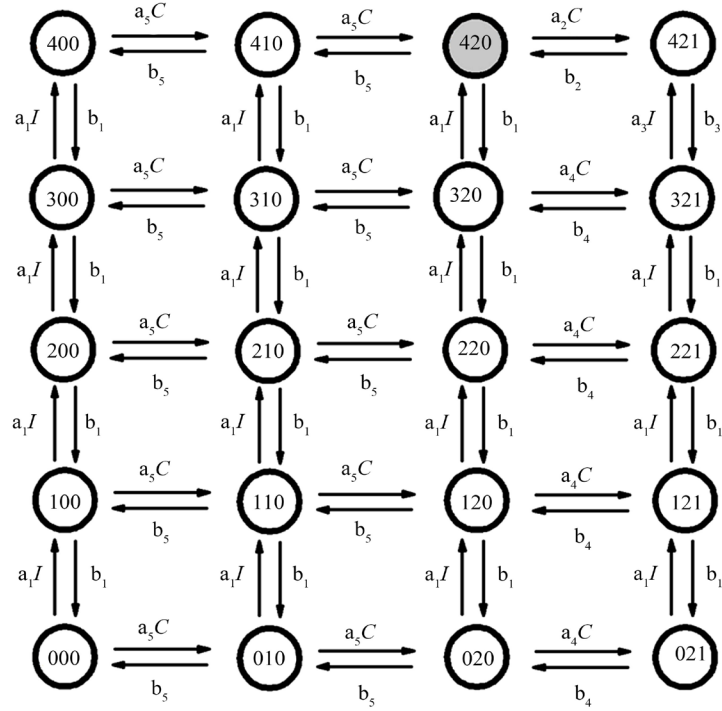


Figure 5. The state structure of the sequential binding IP<sub>3</sub>R model [49]  
 图 5. 连续结合的 IP<sub>3</sub>R 通道模型的状态结构 [49]

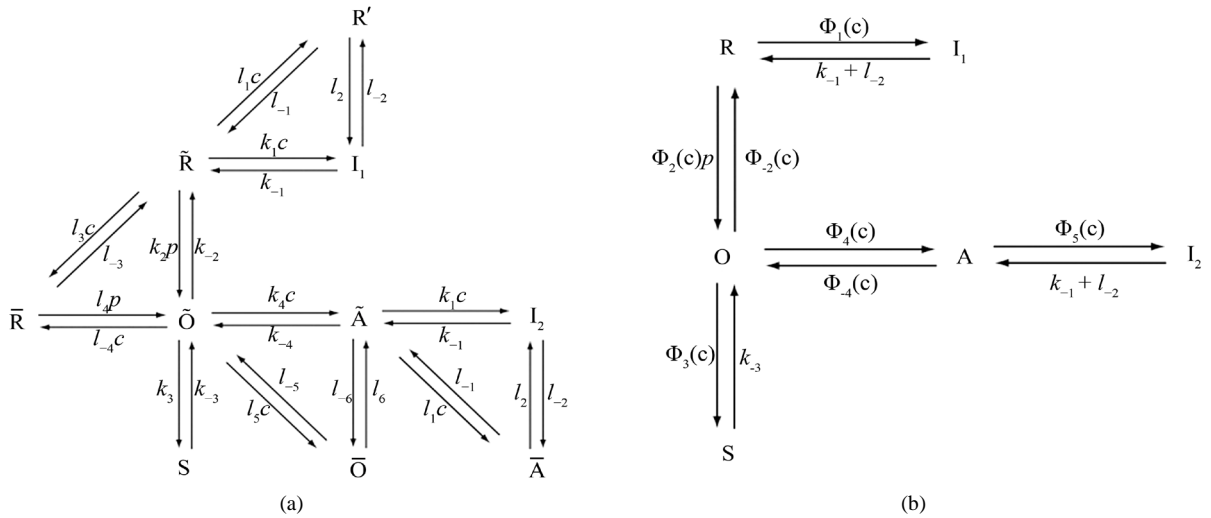
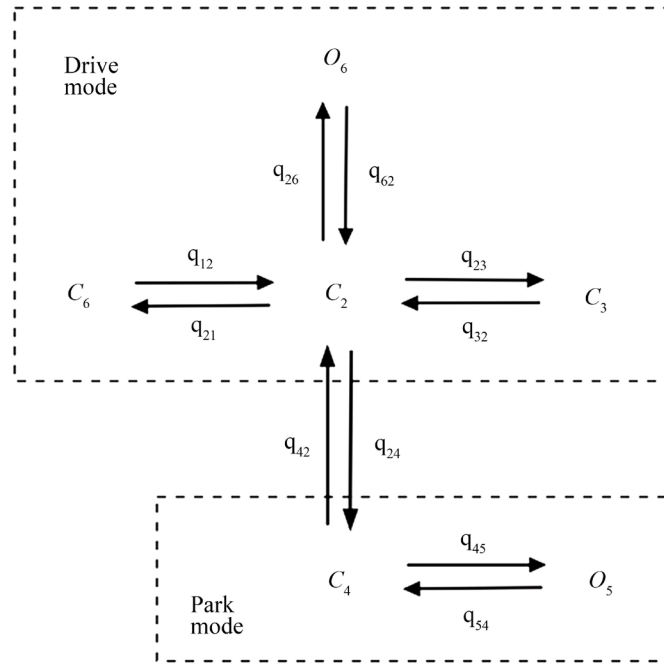


Figure 6. (a) The full IP<sub>3</sub>R model. R, receptor; O, open; A, activated; S, shut; I, inactivated. c is [Ca<sup>2+</sup>]; p is [IP<sub>3</sub>]. (b) Simplified diagram of the IP<sub>3</sub>R model [52]  
 图 6. (a) IP<sub>3</sub>R 通道模型。其中 R 代表受体；O 是打开；A 是激活；S 是关闭；I 是抑制。c 是钙浓度，p 是 IP<sub>3</sub> 浓度。(b) IP<sub>3</sub>R 模型的简化图 [52]

### 3.6. Siekmann IP<sub>3</sub>R 通道模型模型

2012 年, Siekmann 等建立了一种新的关于 IP<sub>3</sub>R 通道的模型——“Park-Drive”模型 [53]。Siekmann IP<sub>3</sub>R 模型是一个含有 6 个状态的马尔科夫模型, 主要有两个模式, park 模式和 drive 模式。每个模式都包含着开放和关闭状态(如图 7 所示)。整体模型包含两个部分, 一部分是高活性部分(drive mode), 包括关闭状



**Figure 7.** The structure of the Siekmann IP<sub>3</sub>R model. C represents closed state and O is open state; q is transition rates connecting two adjacent states [53]

**图 7.** Siekmann IP<sub>3</sub>R 模型结构。C 表示 IP<sub>3</sub>R 通道关闭，O 表示通道打开，q 表示两种状态的转化速率[53]

态 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> 和打开状态 O<sub>6</sub>。在 drive 模式，通道几乎是打开的。另一部分是低活性部分(park mode)，主要有一个关闭状态 C<sub>4</sub> 和一个打开状态 O<sub>5</sub>。在 park 模式，IP<sub>3</sub>R 通道几乎是关闭的。这个模型很好的模拟了单通道的随机动力学过程。

### 3.7. MCU 通道模型

这里我们简单介绍 Qi 等[48]建立的关于线粒体上 MCU 通道的模型。MCU 摄钙的驱动力为线粒体膜电位(线粒体基质与膜间隙之间巨大的电压差)。除此之外，实验上证明 MCU 摄钙还可用 MICU1 所控制。综合上述两点，可得到通过 MCU 的 Ca<sup>2+</sup>流为

$$j_{Mi}^{in} = v_{MCU} \Delta\Phi R_{MICU} P_{oMCU} \circ \quad (3.12)$$

$v_{MCU}$  表示通过 MCU 的最大流量， $\Delta\Phi$  代表电压驱动力， $R_{MICU}$  代表 MICU1 调控项， $P_{oMCU}$  为 MCU 的打开概率。

模型假设在线粒体摄钙时膜电位为一恒定值( $\Psi = 170$  mV)。MCU 驱动力使用 Gunter 等[54]给出的公式：

$$\Delta\Phi = \frac{bF(\psi - \psi_0)}{RT} e^{\frac{bF(\psi - \psi_0)}{RT}} \sinh\left(\frac{bF(\psi - \psi_0)}{RT}\right), \quad (3.13)$$

其中  $F$  为法拉第常数， $R$  为气体常数， $T$  为绝对温度， $b$  和  $\psi_0$  为拟合参数[54]。

MICU1 作为 MCU 的一个调控亚基，通过感受线粒体膜间隙之中的[Ca<sup>2+</sup>]而为 MCU 摄钙设定一个阈值[55]。实验结果表明只有当线粒体外的[Ca<sup>2+</sup>]超过 3  $\mu$ M 时 MCU 才会显著摄钙。所以，MICU1 对 MCU 活性的调控有一个陡峭的激活常数( $k_{MICU}$ )，其表观希尔系数为 4，得到

$$R_{\text{MICU}} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}}^4}{k_{\text{MICU}}^4 + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}}^4}, \quad (3.14)$$

这里的 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}}$ 为 MCU 感受到的钙微域中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。

模型假设每个 MCU 单体有两个  $\text{Ca}^{2+}$  结合位点，一个为激活位点，另一个为失活位点。所以每个 MCU 单体可以  $s_{00}$ ,  $s_{10}$ ,  $s_{01}$  和  $s_{11}$  这 4 种状态存在，这里第一个下标代表激活  $\text{Ca}^{2+}$  位点，第二个下标代表失活  $\text{Ca}^{2+}$  位点，1 表示处于结合态，0 表示处于空闲态(图 8)。与  $\text{IP}_3\text{Rs}$  通道类似，只要有 3 个以上 MCU 单体处于激活态，即  $s_{10}$  态 MCU 通道便处于开放状态，于是

MCU 的开放概率为：

$$P_{\text{oMCU}} = (x_{10})^4 + 4(x_{10})^3(1 - x_{10}), \quad (3.15)$$

这里的  $x_{ij}$  表示一个单体处于激活态的概率。控制 MCU 单体状态转化的动力学方程组为：

$$\begin{aligned} \frac{dx_{00}}{dt} &= (c_2 x_{01} - b_2 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{00}) - (b_1 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{00} - c_1 x_{10}) \\ \frac{dx_{10}}{dt} &= (b_1 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{00} - c_1 x_{10}) - (b_2 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{10} - c_2 x_{11}), \\ \frac{dx_{11}}{dt} &= (b_2 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{10} - c_2 x_{11}) - (c_1 x_{11} - b_1 [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} x_{01}) \end{aligned} \quad (3.16)$$

且  $x_{00} + x_{01} + x_{10} + x_{11} = 1$ 。该 MCU 模型可以拟合通道电压控和受体控两种调控方式。

## 4. 内质网调控 $\text{Ca}^{2+}$ 模型的研究

在本综述中，我们将忽略钙信号的空间扩散行为，而关注于钙信号的震荡动力学，所以我们将只讨论钙信号震荡的点源模型，不考虑空间扩散动力学，所以其数学描述仅仅是常微分方程。本章主要讨论内质网调控  $\text{Ca}^{2+}$  模型。

### 4.1. 全局钙震荡模型

在 DeYong-Keizer 模型和 Li-Rinze 模型中，细胞质中的钙浓度是随着时间震荡的，而  $\text{IP}_3$  浓度是不变的。细胞质内的钙浓度都是由  $\text{IP}_3\text{R}$  通道、漏通道和钙泵三项构成，其微分方程为：

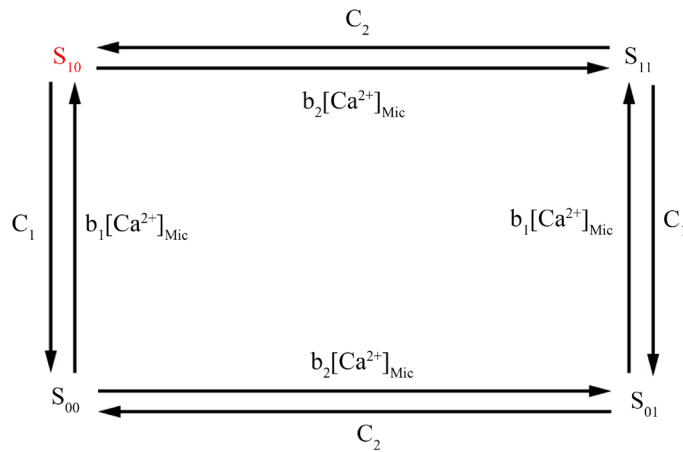


Figure 8. The four-state dynamic model of MCU monomer [48]

图 8. MCU 的 4 态动力学模型[48]

$$\frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = J_1 + J_2 - J_3, \quad (4.1)$$

其中,  $[\text{Ca}^{2+}]$ 表示细胞质内自由的  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度,  $J_1$ 表示由于  $\text{IP}_3\text{R}$  通道打开引起的  $\text{Ca}^{2+}$ 的外流,  $J_2$ 表示由漏通道流出的  $\text{Ca}^{2+}$ 。  $J_1$ 和  $J_2$ 项是表示  $\text{Ca}^{2+}$ 的外流, 引起细胞溶质中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高。  $J_3$ 表示通过钙泵将  $\text{Ca}^{2+}$ 逆浓度梯度从细胞质中输送至内质网中, 是引起细胞溶质内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 减小的过程。

因此,  $J_1$ 项由方程可以表示为:

$$J_1 = c_1 v_1 P_{\text{open}} \left( [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}} - [\text{Ca}^{2+}] \right), \quad (4.2)$$

其中,  $v_1$ 表示  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的最大流量。  $c_1$ 表示内质网与细胞质的体积比。  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$ 表示内质网中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。  $P_{\text{open}}$ 则是前章所计算的通道开通几率。

$J_2$ 项可以用方程表示为:

$$J_2 = c_1 v_2 \left( [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}} - [\text{Ca}^{2+}] \right), \quad (4.3)$$

其中,  $v_2$ 表示漏通道的最大流量。

内流的  $\text{Ca}^{2+}$ 主要是通过钙泵(SERCA)将  $\text{Ca}^{2+}$ 逆浓度梯度输送到内质网中, 其表达式主要是通过希尔方程表示:

$$J_3 = \frac{v_3 [\text{Ca}^{2+}]^2}{[\text{Ca}^{2+}]^2 + k_3^2}. \quad (4.4)$$

根据上述的数学模型, DeYong-Keizer 模型和 Li-Rinze 模型都可以得到了钙的震荡曲线。图 9 是 DeYong-Keizer 模型得到的分岔图。

## 4.2. Rudiger-Shuai 局域钙模型

2010年, Rudiger 和 Shuai 在 PRL 上发表了一篇关于运用决定性和随机性模拟方法模拟单个集团内几个  $\text{IP}_3\text{R}$  通道释放局域钙信号的网络模型[56]。在模型中, 9个  $\text{IP}_3\text{R}$  通道均匀地分布在立方体的一个表面上(如图 10(a)所示)。由于  $\text{IP}_3\text{R}$  通道集团相对较大, 并且  $\text{Ca}^{2+}$ 扩散速度相对较快, 同一集团内的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道往往处于不同浓度的  $\text{Ca}^{2+}$ 环境中, 因此他们对于关闭和开放的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道引入了不同的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。对于一个开放的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道, 其通道口的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 可以达到 100  $\mu\text{M}$  甚至更高; 而对于关闭的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道取决于其他打开的  $\text{IP}_3\text{R}$  通道。

图 10(b)可以看出, 关闭通道口的平均 $[\text{Ca}^{2+}]$ 与打开通道数成线性关系。因此, 可以用如下公式表示:

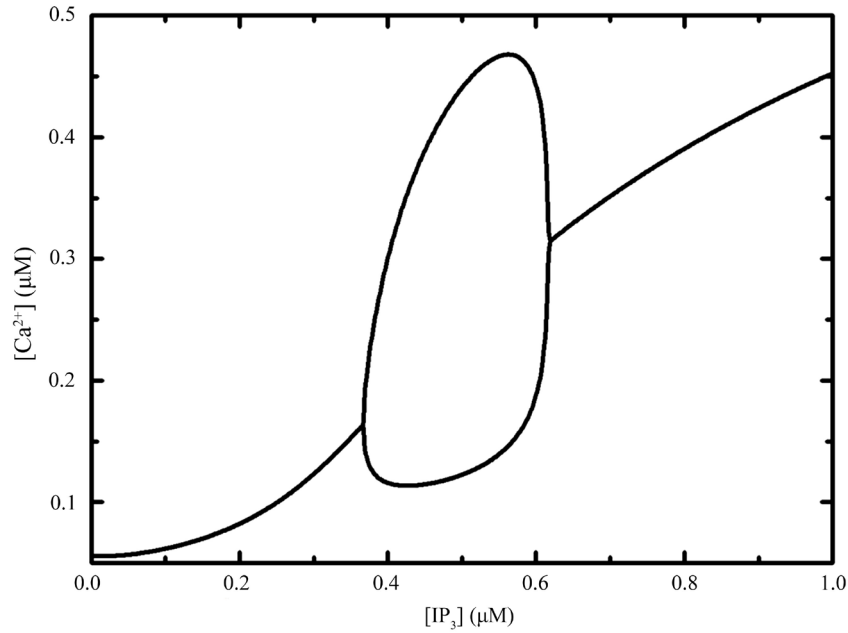
$$c_d(n) = c_0 + c_1 n, \quad (4.5)$$

其中,  $c_d(n)$ 表示某一关闭通道得到其他  $n$  个打开通道扩散的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的平均值。

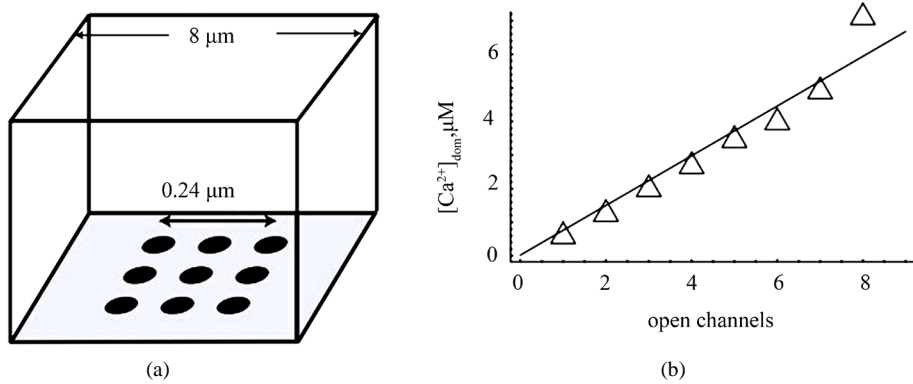
根据上述公式, Rudiger-Shuai 模型很好的模拟出了实验中所观测到的局域钙 Puff 信号幅度分布的结果, 为之后的理论建模提供了新的思路。

## 4.3. Qi 局域钙模型

2014年, Qi 建立了一个双  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的模型研究  $\text{IP}_3\text{R}$  通道集团内产生的局域钙 blip (单个通道打开) 和 puff (多通道打开)信号动力学行为[57]。该模型由一个简单的钙动力学方程和一个马尔科夫过程决定。对于内置网上的  $\text{Ca}^{2+}$ 通道, 在该模型中只考虑  $\text{IP}_3\text{R}$  通道对  $\text{Ca}^{2+}$ 动力学的影响。简化模型的同时, 还考虑了  $\text{Ca}^{2+}$ 结合蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$ 动力学的影响。对于  $\text{IP}_3\text{R}$  通道的开关动力学, 主要是由修饰过的 DeYong-Keizer 模型来讨论, 其中亚基的状态变换是由马尔科夫动力学决定。



**Figure 9.** The bifurcation diagram. The diagram indicates stable and unstable steady states, and gives the maximum and minimum cytosolic  $[Ca^{2+}]$  along stable periodic orbits [46]  
**图 9.** 分岔图。图中显示了稳定和不稳定状态，给出了在稳定轨道周期内细胞溶质钙浓度的最大值和最小值[46]



**Figure 10.** Calcium release. (a) The box of dimension  $8*8*5 \text{ m}^3$  represents the cytosolic space.  $IP_3R$  channels are located in a grid on the surface. (b) Calcium concentrations obtained by averaging over closed channels for a given total number of open ones [56]  
**图 10.**  $Ca^{2+}$ 的释放过程。(a)  $8*8*5 \text{ m}^3$ 的立方体表示细胞质溶质， $IP_3R$ 通道分布于立方体的某一表面上。(b) 所有关闭通道口的平均 $[Ca^{2+}]$ 与打开通道数的关系[56]

对于打开和关闭的  $IP_3R$  通道周围的  $Ca^{2+}$ 浓度分别采用不同的 $[Ca^{2+}]$ 。对于开放的  $IP_3R$  通道，它将产生一个很高的自抑制浓度，在模型中，设置 $[Ca^{2+}] = 120 \mu M$ 。而对于关闭的  $IP_3R$  通道，根据 Rudiger-Shuai 模型[56]的推导，在平衡状态下关闭通道平衡时周围的 $[Ca^{2+}]$ 可以表示为：

$$[Ca^{2+}]_{Equil} = [Ca^{2+}]_{Rest} + \Delta C * N_{Open} , \tag{4.6}$$

其中， $[Ca^{2+}]_{Rest}$ 为静息状态下细胞溶质中的 $[Ca^{2+}]$ ， $\Delta C$ 为打开通道的  $Ca^{2+}$ 扩散到邻近通道，引起 $[Ca^{2+}]$ 上升的平均值， $N_{Open}$ 为打开的通道数。

当一个通道由打开状态转向关闭状态，达到平衡状态的 $[Ca^{2+}]_{Equil}$ 之前， $[Ca^{2+}]$ 会受到  $Ca^{2+}$ 的扩散和  $Ca^{2+}$ 缓冲蛋白的影响。因此，对于关闭状态的 $[Ca^{2+}]$ ，可以用微分方程表示为：

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{Close}}{dt} = \gamma \left( [Ca^{2+}]_{Rest} + N_{Open} \Delta C - [Ca^{2+}]_{Close} \right), \quad (4.7)$$

其中， $\gamma$  为  $Ca^{2+}$ 的衰减率。

根据上述模型，可以得到集团数目和 $[IP_3]$ 的增多会减少 blip 的比例和持续时间。相邻局域钙信号之间的时间间隔及第一次释放事件的响应延迟时间与集团大  $N$  的倒数成线性关系等结论。图 11 是上述模型得到的 $[IP_3]$ 对 blip 比例和持续时间的影响。

#### 4.4. Cao 局域钙模型

2013年，Cao发表了一篇在单通道数据的基础上得到的 puff 信号的随机模型[58]。该模型的  $IP_3R$  通道模型是引用了 Siekmann 的  $IP_3R$  模型[53]。Cao 的模型除了考虑  $IP_3R$  通道对  $Ca^{2+}$ 动力学影响，还考虑了漏通道、快速缓冲蛋白和慢速缓冲蛋白 dye(flou-4)对钙信号的影响。在模型中，主要的动力学微分方程可以表示为：

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = J_{increase} N_o + J_{leak} - J_{decrease} - k_{on} (B_{fluo4} - b_{fluo4}) [Ca^{2+}] + k_{off} b_{fluo4}, \quad (4.8)$$

$$\frac{db_{fluo4}}{dt} = k_{on} (B_{fluo4} - b_{fluo4}) [Ca^{2+}] - k_{off} b_{fluo4}, \quad (4.9)$$

其中， $J_{increase}$  表示可以是细胞质内钙浓度升高的钙流。 $J_{decrease}$  表示使  $Ca^{2+}$ 浓度减少的钙流，主要是通过  $Ca^{2+}$ 的扩散和钙泵的影响。 $J_{leak}$  表示内质网上漏通道的影响。 $B_{fluo4}$  和  $b_{fluo4}$  分别表示 dye 的浓度和与  $Ca^{2+}$ 结合的 dye 的浓度。 $N_o$  表示打开的通道数。

Cao 根据以上的模型，发现在小  $IP_3R$  集团内，puff 的平均幅值与集团大小成线性关系，而对于较大  $IP_3R$  集团来说，呈非线性关系。Puff 的衰减时间对集团大小敏感性比上升时间对其敏感性更强。

#### 4.5. 全局钙和 $IP_3$ 震荡模型

前面介绍的模型中， $IP_3$  的浓度是不随时间改变的一个常数值。而对于有些类型的细胞，其  $IP_3$  的浓度是由钙离子浓度所影响的，这样钙离子浓度的震荡将导致  $IP_3$  震荡，这里我们也讨论其相关的建模。

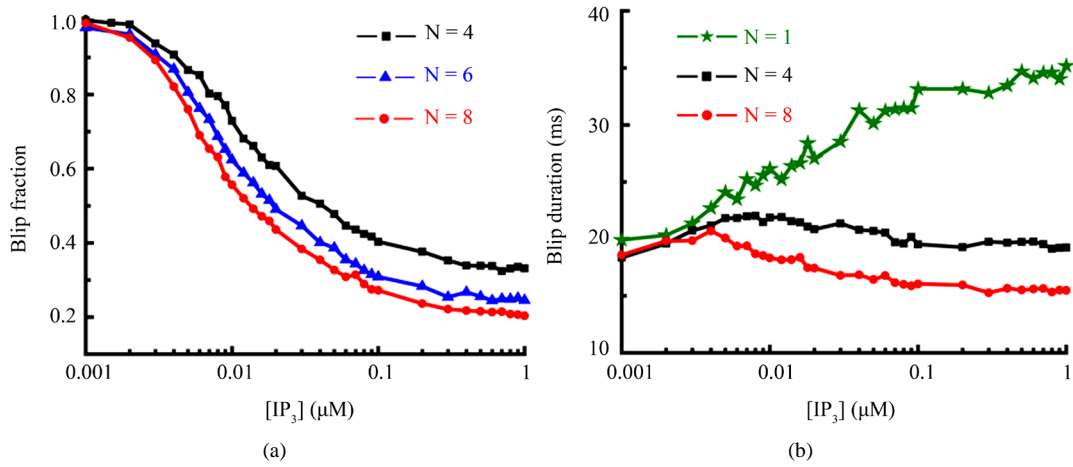
Sneyd 等人[59]在 PANS 上发表一篇关于  $IP_3$  浓度影响钙震荡的模型。该模型主要包含了一个钙震荡方程和一个  $IP_3$  震荡方程，表示如下：

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = J_{release} - J_{serca} + \delta (J_{in} - J_{pm}), \quad (4.10)$$

$$\gamma \frac{d[Ca^{2+}]_{ER}}{dt} = -(J_{release} - J_{serca}), \quad (4.11)$$

$$\tau \frac{dn}{dt} = n_{\infty} [Ca^{2+}] - n, \quad (4.12)$$

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = v_4 \left( \frac{[Ca^{2+}] + (1-\alpha)k_4}{[Ca^{2+}] + k_4} \right) - \beta_{osc} [IP_3] + s(t). \quad (4.13)$$



**Figure 11.** (a) The blip fraction and (b) the blip duration against [IP<sub>3</sub>] at different cluster size [57]

**图 11.** (a) blip 事件的比例和(b) blip 持续时间在不同集团大小情况下随 IP<sub>3</sub> 分子浓度的变化[57]

其中,  $[Ca^{2+}]$  表示全局钙浓度,  $[Ca^{2+}]_{ER}$  表示内质网中的钙浓度,  $[IP_3]$  表示 IP<sub>3</sub> 的浓度,  $n$  表示 IP<sub>3</sub> 受体的比例。通过该模型, 他们很好的模拟出了在胰腺腺泡细胞中得到的 IP<sub>3</sub> 浓度影响钙震荡的实验结果(如图 12 所示)。

Shuai 等人[60]在文章中用了另一种方程表示 IP<sub>3</sub> 分子的生成。可以用方程表示为:

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = J_\beta - J_D + J_\delta + J_{stim}, \quad (4.14)$$

其中, IP<sub>3</sub> 的降解  $J_D$  表示为:

$$J_D = v_D \frac{[IP_3]}{K_D + [IP_3]}, \quad (4.15)$$

IP<sub>3</sub> 的生成可以表示为:

$$J_\delta = v_\delta \frac{[Ca^{2+}]^2}{K_\delta^2 + [Ca^{2+}]^2}. \quad (4.16)$$

## 5. 内质网-线粒体调控 Ca<sup>2+</sup>模型

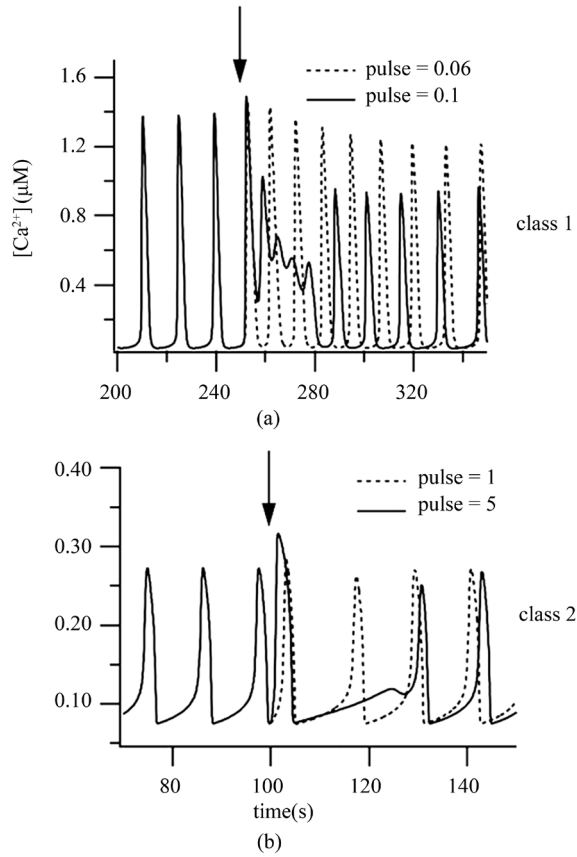
前一章主要描述了内质网释放的 Ca<sup>2+</sup>模型, 分析了不同模型对内质网钙信号的研究。线粒体作为钙离子存储的另一个主要钙库, 其存储和释放钙离子, 也会引起钙信号的变化。研究线粒体参与调控的 Ca<sup>2+</sup>模型相对较少, 下面我们就内质网和线粒体耦合调控钙信号系统的动力学模型进行介绍。

### 5.1. Fall-Keizer 模型

2001 年, Fall 和 Keizer 整合他们已经发表的多个钙信号模块, 研究了线粒体对细胞质钙信号的影响, 以及细胞质钙信号对线粒体氧化呼吸功能的影响[61]。他们的模型主要包含以下四个模块: 1) 内质网钙信号成分, 2) 线粒体钙信号成分, 3) 线粒体代谢成分, 和 4) 细胞质钙信号及 ATP 代谢成分。在这四个模块之中, 模块 1 与模块 4 有 Ca<sup>2+</sup>流的交换, 模块 2 与模块 4 也有 Ca<sup>2+</sup>流的交换。在该模型中, 线粒体上的 MCU 直接感受的是细胞质中的平均  $[Ca^{2+}]$ 。

Fall 和 Keizer 对 MCU 采用了 Monod-Wyman-Changeux 模型的方法, 即假设 MCU 为变构调节酶类





**Figure 12.** Model and experimental responses to  $IP_3$  pulses of increasing magnitude [59]

**图 12.**  $IP_3$  脉冲幅值增加引起模型和实验的结果[59]

型的通道，其数学表达式为：

$$J_{uni} = J_{MAXUNI} \frac{2F(\Delta\psi - \Delta\psi^*)}{RT} \times \frac{(MWC - [CAM]e^{2F(\Delta\psi - \Delta\psi^*)/RT})}{1 - e^{2F(\Delta\psi - \Delta\psi^*)/RT}}, \quad (5.1)$$

其中，

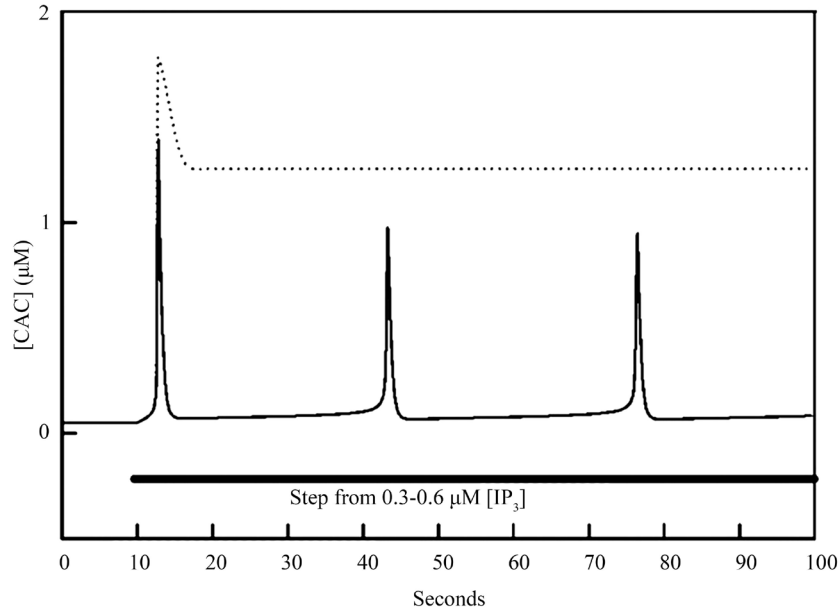
$$MWC = \frac{([CAC]/Ktran)(1 + [CAC]/Ktran)^3}{(1 + [CAC]/Ktran)^4 + L/(1 + [CAC]/Kact)^{2.8}}. \quad (5.2)$$

这里， $CAM$  和  $CAC$  分别为线粒体和细胞质中  $[Ca^{2+}]$ ， $MWC$  为 Monod-Wyman-Changeux 模型的表达式，公式(5.1)中包含了线粒体膜电位的作用，其中  $F$  为法拉第常数， $R$  为气体常数， $T$  为绝对温度， $\Delta\psi$  为线粒体膜电压。

该模型引入线粒体机制，使  $IP_3$  模型具有了双稳态特性，并且代谢底物的增加降低了震荡的频率；与线粒体相关的细胞溶质内钙信号，可以诱导代谢的变化。图 13 是模型得到的线粒体影响细胞溶质的钙浓度变化结果。

## 5.2. Marhl 模型

Marhl 等[62]于 2000 年构建了包含内质网、线粒体以及  $Ca^{2+}$  结合蛋白的简单模型，主要通过数学手段模拟了一些复杂的钙震荡行为。



**Figure 13.** Effect of adding mitochondria to  $\text{IP}_3$ -mediated  $\text{Ca}^{2+}$  release model. The dotted line shows the cytoplasmic  $\text{Ca}^{2+}$  concentration ([CAC]) for the De Young-Keizer model tuned to bistable behavior. At the same  $\text{IP}_3$  system parameter values, the solid line shows the effect of addition of mitochondria [61]

**图 13.**  $\text{IP}_3$  调控  $\text{Ca}^{2+}$  释放模型加入线粒体的影响。虚线是 De Young-Keizer 模型得到的细胞溶质钙浓度达到稳态值。在同样的参数下，实线是加入线粒体的影响结果[61]

该模型主要集中于细胞溶质和内质网、线粒体及  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白之间的钙交换。模型中主要包括 5 个变量，细胞溶质内的自由  $[\text{Ca}^{2+}]$  ( $[\text{Ca}^{2+}]$ )，内质网中的自由  $[\text{Ca}^{2+}]$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$ )，线粒体中的自由  $[\text{Ca}^{2+}]$  ( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{m}}$ )，细胞溶质中自由的钙结合蛋白浓度 ( $[\text{Pr}]$ ) 及结合到钙结合蛋白中的  $[\text{Ca}^{2+}]$  ( $[\text{CaPr}]$ )。则细胞溶质内的  $[\text{Ca}^{2+}]$  可以表示为：

$$\frac{d[\text{Ca}^{2+}]}{dt} = J_{\text{ch}} + J_{\text{leak}} - J_{\text{pump}} + J_{\text{out}} - J_{\text{in}} + k_- [\text{CaPr}] - k_+ [\text{Ca}^{2+}] [\text{Pr}]。 \quad (5.3)$$

他们利用简单的希尔函数来表示  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞质进入线粒体：

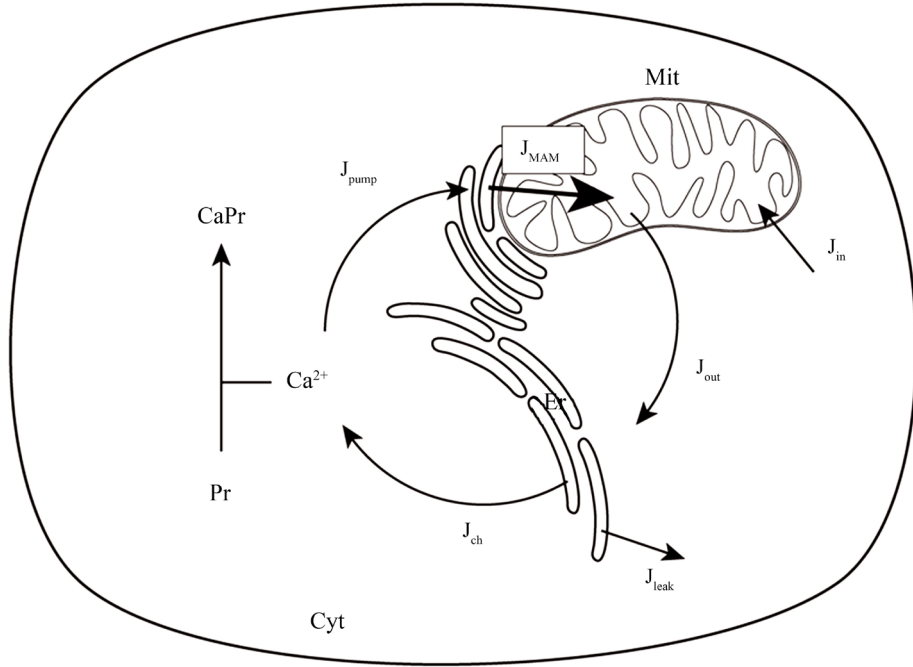
$$J_{\text{in}} = k_{\text{in}} \frac{[\text{Ca}^{2+}]^8}{K_2^8 + [\text{Ca}^{2+}]^8}, \quad (5.4)$$

其中  $K_2 = 0.8 \mu\text{M}$ ，为线粒体摄钙激活常数。

根据上述模型，Marhl 等发现 80% 从 ER 中释放的  $\text{Ca}^{2+}$  会迅速被线粒体吸收，之后会缓慢的释放。该模型也可以很好的解释钙的震荡及其混沌过程。

### 5.3. Szopa 模型

2013 年 Szopa 等[63]在 Marhl 模型的基础上，考虑了线粒体与内质网紧密关联膜(mitochondria-associated ER membrane, MAM)在 MCU 摄钙过程中所起的作用(见图 14)。他们将进入线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$  流分成两部分：一部分为位于 MAM 区域的 MCU 所摄取的  $\text{Ca}^{2+}$ ，这里的 MCU 感受的是一个很高的微域  $[\text{Ca}^{2+}]$ ，他们假设 MAM 区域内的  $[\text{Ca}^{2+}]$  与内质网内  $[\text{Ca}^{2+}]$  相当；另一部分为位于 MAM 区域以外的 MCU 所摄取



**Figure 14.** The diagram of Szopa model. The arrows point the flow direction of  $\text{Ca}^{2+}$ . Cyt, cytosol; Mit, mitochondria; Er, endoplasmic reticulum; Pr, calcium binding protein [62]

**图 14.** Szopa 模型示意图。箭头为  $\text{Ca}^{2+}$  流动方向。Cyt, 细胞质; Mit, 线粒体; Er, 内质网; Pr,  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白[62]

的  $\text{Ca}^{2+}$ ，这里的 MCU 感受的是平均的细胞质  $[\text{Ca}^{2+}]$ 。此外，他们假设 MCU 有两种工作状态：一种为标准的 MCU 状态，用希尔系数为 2 的希尔函数所描述；一种为 RaM (RaM 为线粒体上可能存在的一种摄钙通道，其是否存在现在尚有争议) 状态，用希尔系数为 8 的希尔函数所描述，即

$$J_{\text{in}} = J_{\text{in}2} + J_{\text{in}8} = k_{\text{in}2} \frac{[\text{Ca}^{2+}]^2}{K_{2,2}^2 + [\text{Ca}^{2+}]^2} + k_{\text{in}8} \frac{[\text{Ca}^{2+}]^8}{K_{2,8}^8 + [\text{Ca}^{2+}]^8} \quad (5.5)$$

和

$$J_{\text{MAM}} = J_{\text{MAM}2} + J_{\text{MAM}8} = k_{\text{MAM}2} \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^2}{K_{4,2}^2 + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^2} + k_{\text{MAM}8} \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^8}{K_{4,8}^8 + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}^8} \quad (5.6)$$

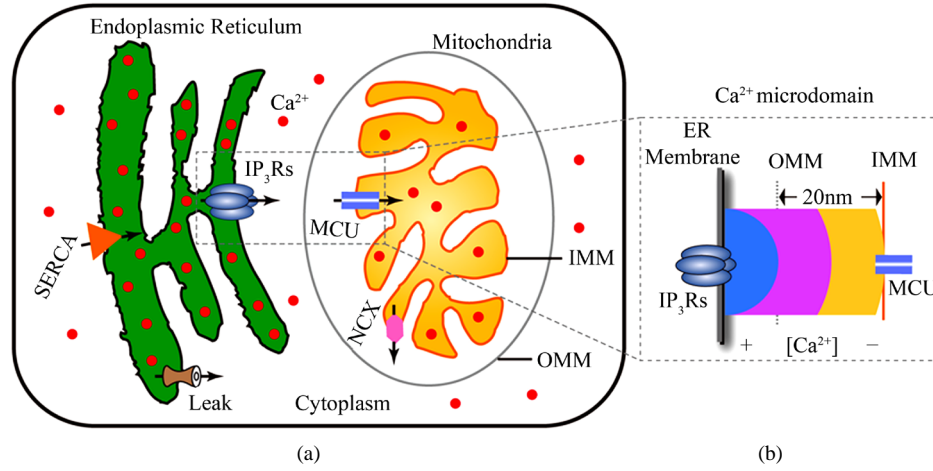
其中， $J_{\text{MAM}}$  为通过 MAM 区域内 MCU 的  $\text{Ca}^{2+}$  流， $J_{\text{in}}$  为通过其它非 MAM 区域内 MCU 的  $\text{Ca}^{2+}$  流。

通过 Szopa 模型，他们发现数值稳定震荡存在相当大的一组参数值。某些参数可以使震荡消失，并且模型的轨迹倾向于稳定状态，且线粒体钙水平非常高[62]。

#### 5.4. Qi 内质网-线粒体模型

Qi 等人[48]在 2015 年建立了关于内质网-线粒体的模型。该  $\text{Ca}^{2+}$  模型是一个闭合的细胞模型(如图 15 所示)，并没有考虑细胞质与细胞外环境中  $\text{Ca}^{2+}$  的交换。模型包含 3 个区室(compartment)：细胞质(Cyt)，内质网(ER)和线粒体(Mt)。

3 个区室中游离  $\text{Ca}^{2+}$  的动力学将由区室间的  $\text{Ca}^{2+}$  流以及各区室中  $\text{Ca}^{2+}$  与  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白(binding protein, BP)之间的  $\text{Ca}^{2+}$  流所决定，因此该模型的基本数学表达式为 3 个耦合的微分方程：



**Figure 15.** (a) The schematic diagram of the components and fluxes in the calcium signaling model. (b) IP3Rs and MCUs in close proximity form a microdomain. A high microdomain  $[Ca^{2+}]$  ( $[Ca^{2+}]_{Mlc}$ ) can be generated upon opening of IP3Rs which in turn leads to  $Ca^{2+}$  uptake into mitochondria through MCUs [48]

**图 15.** (a) 钙信号模型的成分和钙流示意图, (b) 近距离的 IP3Rs 和 MCUs 构成一个微域。由于 IP3Rs 通道的打开, 会生成一个高浓度微域钙 ( $Ca^{2+}$ ) ( $[Ca^{2+}]_{Mlc}$ ), 进一步导致 MCUs 摄取钙进入线粒体内。

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{Cyt}}{dt} = j_{ER}^{out} - j_{ER}^{in} + j_{Mt}^{out} - j_{Mt}^{in} + j_{CaCyt}, \quad (5.7)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{ER}}{dt} = V_{Cyt}/V_{ER} (j_{ER}^{in} - j_{ER}^{out}) + j_{CaER}, \quad (5.8)$$

$$\frac{d[Ca^{2+}]_{Mt}}{dt} = V_{Cyt}/V_{Mt} (j_{Mt}^{in} - j_{Mt}^{out}) + j_{CaMt}. \quad (5.9)$$

在这里,  $[Ca^{2+}]$  代表游离  $Ca^{2+}$  的浓度,  $V$  表示 3 个区室的体积,  $j^{in}$  代表从外向内的  $Ca^{2+}$  流, 而  $j^{out}$  代表从内向外的  $Ca^{2+}$  流,  $j_{Ca}$  这 3 项表示  $Ca^{2+}$  与 BP 解离的流。

下面通过模块化的方式描述内质网、线粒体和钙微域的动力学, 其中内质网的  $Ca^{2+}$  流主要是由 IP<sub>3</sub>R 通道, 漏通道和钙泵三项构成, 与 4.1 节全局钙震荡模型相同, 此处不再赘述。而线粒体的  $Ca^{2+}$  流主要经  $Na^{+}$ - $Ca^{2+}$  交换体排出到细胞质中, 线粒体中  $Ca^{2+}$  的外流就可以表示为

$$j_{Mt}^{out} = v_{NCX} \frac{[Na^{+}]_{Cyt}^3}{k_{Na}^3 + [Na^{+}]_{Cyt}^3} \frac{[Ca^{2+}]_{Mt}}{k_{NCX} + [Ca^{2+}]_{Mt}}, \quad (5.10)$$

其中,  $v_{NCX}$  是 NCX 的最大活性,  $k_{Na}$  和  $k_{NCX}$  都是 NCX 的激活常数。

本模型的重点是建立一个代表相对位置极近的内质网与线粒体之间的钙微域模型(图 15(b))。钙微域内相互作用的钙信号系统成分为 IP<sub>3</sub>Rs 通道和 MCU。由 IP<sub>3</sub>Rs 通道集团释放  $Ca^{2+}$  产生的电流就可表示为:

$$\delta = n_{IP3R} P_{Open} I_{sIP3R}, \quad I_{sIP3R} = S_{IP3R} \left( [Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_{Cyt} \right) \quad (5.11)$$

其中,  $P_{Open}$  是 IP<sub>3</sub>Rs 通道的开放概率;  $n_{IP3R}$  是 IP<sub>3</sub>Rs 通道集团内 IP<sub>3</sub>Rs 通道的数目。开放的 IP<sub>3</sub>Rs 通道释

放的  $\text{Ca}^{2+}$ ，由于扩散作用会形成一个从  $\text{IP}_3\text{Rs}$  通道集团的中心到附近细胞质的陡峭的浓度梯度，靠近释放点的  $[\text{Ca}^{2+}]$  要远高于  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Cyt}}$ ，称为  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}}$ ，其表达式为：

$$[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Mic}} = \frac{\delta}{4\pi rFD_c} e^{(r/\lambda)} + [\text{Ca}^{2+}]_{\text{Cyt}}, \quad (5.12)$$

根据上述的模型，他们重复出了实验上得到的钙震荡，得到了线粒体可以明显减少细胞质钙震荡的振幅， $\text{IP}_3\text{R}$  和  $\text{MCU}$  的距离对钙震荡的调节作用等一系列结果。图 16 是上述模型得到的  $\text{IP}_3\text{R}$  和  $\text{MCU}$  的距离对钙震荡的影响。

## 6. 总结和展望

本文介绍了生物建模过程中用到的相关建模理论，综述了目前已构建的  $\text{IP}_3\text{R}$  和  $\text{MCU}$  通道模型、内质网钙离子模型及内质网 - 线粒体相互作用钙离子模型。这些理论研究加深了我们对钙离子信号动力学行为的了解，为进一步研究钙信号在细胞生理过程中扮演的重要角色提供了理论依据。

由于钙离子是细胞内普遍存在的第二信使，控制着细胞大量的生理过程。近年来，对钙离子信号的研究也越来越深入，且在应用上也有了长足的发展。

钙离子可以调控基因的表达机制[64]-[66]。实验表明细胞内的钙离子震荡可以增加基因表达的有效性和特异性[67]，且胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  和核内的  $\text{Ca}^{2+}$  都通过不同的机制影响着基因的转录。将钙离子的震荡动力学过程与基因表达机制相结合，从理论上研究钙离子对基因表达机制调控的影响，尤其是钙震荡对基因表达的随机性作用都需要进一步的研究。

钙离子信号对细胞凋亡的调控有一定的作用。钙信号参与细胞的凋亡过程已经有很多文章指出[68]-[71]，但是对于钙信号作用于凋亡过程的具体机理仍不清楚。已知钙离子有三条主要的信号通路[72]：

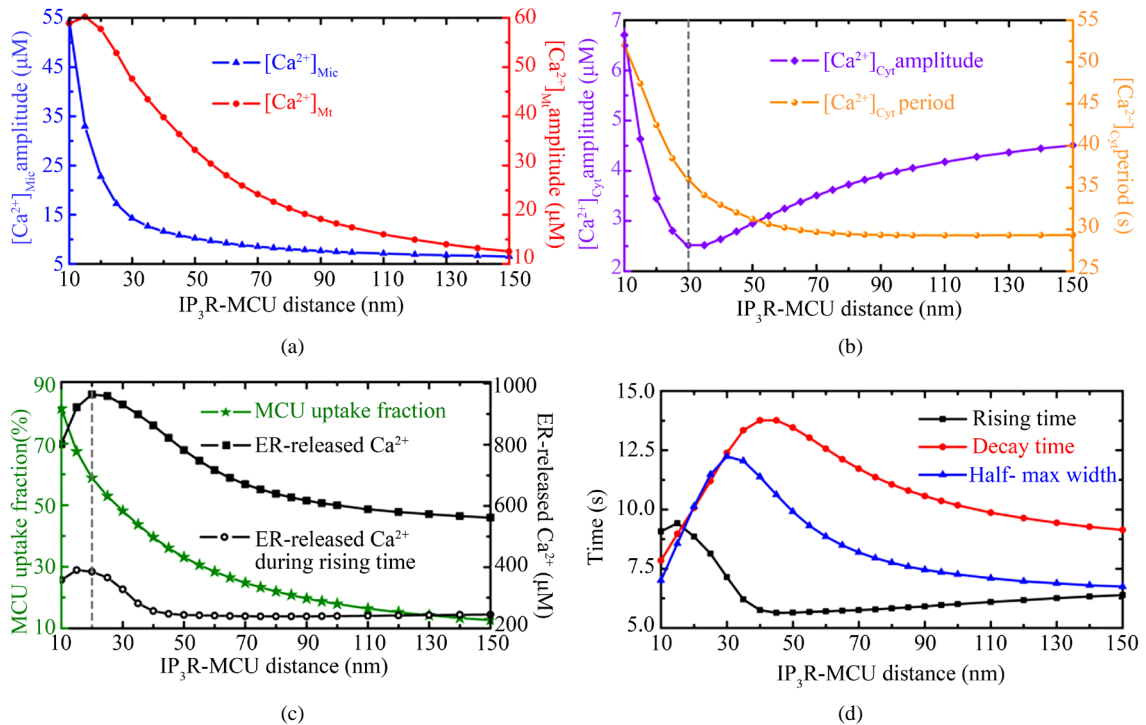


Figure 16.  $\text{Ca}^{2+}$  dynamics modulated by the  $\text{IP}_3\text{R}$ - $\text{MCU}$  distance [48]

图 16.  $\text{IP}_3\text{R}$ - $\text{MCU}$  距离对  $\text{Ca}^{2+}$  动力学的调节[48]

内质网通路[73]-[75], 线粒体通路[76]-[78]及死亡受体通路[79]-[81]。这三条通路都与钙离子相关, 且最终都可以激活 Caspases-3, 使细胞凋亡。对于钙信号如何与凋亡的信号通道相互作用以及钙信号在不同凋亡途径中的作用, 仍需要进一步的探索。将上述的  $\text{Ca}^{2+}$ 动力学模型结合到细胞凋亡网络中进行研究, 是一种新的思路。这样我们不仅可以从理论上清楚研究钙信号和细胞凋亡的具体耦合过程, 也可以从应用上将钙离子信号作为靶向目标, 为临床癌症治疗提供一定的理论依据。

钙离子结合介导的钙调控异常不仅会导致肿瘤的产生[82] [83], 也会引起神经性疾病[84]。研究表明, 钙离子信号可以调节学习记忆的过程, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 信号的改变可以影响神经元的活性和功能[85]。阿尔兹海默病(AD)和帕金森病(PD)等慢性疾病都以神经细胞退行性病变和衰老为特征。现在已经有很多的研究针对钙信号对 AD 和 PD 的影响[86]-[89], 在临床上也已经使用了一些钙拮抗剂对 AD 等慢性疾病进行治疗。因此, 研究神经系统钙信号通路的变化, 以及其对学习通路机制的影响, 可以为神经性疾病寻求新的发现, 同时也为相应的药物治疗提供理论基础和新的思路。

在心肌细胞中, 钙离子可以精密调控细胞的各种生理过程[90]。心脏的正常活动取决于钙循环的动态平衡, 但是对于钙循环的确切机制仍存在着很多争议。尤其是目前人们对于微观钙循环的研究仍处于探索阶段。

除了上述的钙离子信号的相关研究, 钙离子信号对糖尿病、高血压等疾病也都有一定的影响。钙蛋白酶系统的异常也会引起糖尿病[91], 骨骼肌萎缩[92]等疾病。因此, 钙离子及其相关蛋白在人体中发挥着巨大的作用。随着对这些情况下的钙信号进行建模, 并讨论相关的动力学行为, 将会帮助我们更清楚地认识钙信号调控各种生命活动具体机制, 并为各种疾病提供新的治疗方案。

## 致 谢

本课题获得如下基金项目支持: 国家自然科学基金面上项目(11504214 和 31370830), 和福建省高校领军人才资助计划。

## 参考文献 (References)

- [1] Bootman, M.D. and Berridge, M.J. (1995) The Elemental Principles of Calcium Signaling. *Cell*, **83**, 675-678. [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90179-5](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(95)90179-5)
- [2] Berridge, M.J. (1997) Elementary and Global Aspects of Calcium Signalling. *The Journal of Physiology*, **499**, 291-306. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021927>
- [3] Berridge, M.J., Bootman, M.D. and Lipp, P. (1998) Calcium—A Life and Death Signal. *Nature*, **395**, 645-648. <http://dx.doi.org/10.1038/27094>
- [4] Berridge, M.J., Bootman, M.D. and Roderick, H.L. (2003) Calcium Signalling: Dynamics, Homeostasis and Remodelling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**, 517-529. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm1155>
- [5] Berridge, M.J., Lipp, P. and Bootman, M.D. (2000) The Versatility and Universality of Calcium Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **1**, 11-21. <http://dx.doi.org/10.1038/35036035>
- [6] Porter, K.R., Claude, A. and Fullam, E.F. (1945) A Study of Tissue Culture Cells by Electron Microscopy: Methods and Preliminary Observations. *The Journal of Experimental Medicine*, **81**, 233-246. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.81.3.233>
- [7] Tang, S., Wong, H.-C., Wang, Z.-M., et al. (2011) Design and Application of a Class of Sensors to Monitor  $\text{Ca}^{2+}$  Dynamics in High  $\text{Ca}^{2+}$  Concentration Cellular Compartments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 16265-16270. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1103015108>
- [8] Meldolesi, J. and Pozzan, T. (1998) The Endoplasmic Reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  Store: A View from the Lumen. *Trends in Biochemical Sciences*, **23**, 10-14. [http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004\(97\)01143-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0968-0004(97)01143-2)
- [9] Rizzuto, R., Duchen, M.R. and Pozzan, T. (2004) Flirting in Little Space: The ER/Mitochondria  $\text{Ca}^{2+}$  Liaison. *Science Signaling*, **2004**, re1. <http://dx.doi.org/10.1126/stke.2152004re1>
- [10] Perocchi, F., Gohil, V.M., Girgis, H.S., et al. (2010) MICU1 Encodes a Mitochondrial EF Hand Protein Required for  $\text{Ca}^{2+}$  Uptake. *Nature*, **467**, 291-296. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09358>

- [11] Boncompagni, S., Rossi, A.E., Micaroni, M., *et al.* (2009) Mitochondria Are Linked to Calcium Stores in Striated Muscle By developmentally Regulated Tethering Structures. *Molecular Biology of the Cell*, **20**, 1058-1067. <http://dx.doi.org/10.1091/mbc.E08-07-0783>
- [12] Szabadkai, G. and Duchen, M.R. (2008) Mitochondria: The Hub of Cellular Ca<sup>2+</sup> Signaling. *Physiology*, **23**, 84-94. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00046.2007>
- [13] Berridge, M.J. (1990) Calcium Oscillations. *The Journal of Biological Chemistry*, **265**, 9583-9586.
- [14] Bootman, M.D., Collins, T.J., Peppiatt, C.M., *et al.* (2001) Calcium Signalling—An Overview. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **12**, 3-10.
- [15] Pozzan, T., Rizzuto, R., Volpe, P. and Meldolesi, J. (1994) Molecular and Cellular Physiology of Intracellular Calcium Stores. *Physiological Reviews*, **74**, 595-636.
- [16] Blaustein, M.P. and Lederer, W.J. (1999) Sodium/Calcium Exchange: Its Physiological Implications. *Physiological Reviews*, **79**, 763-854.
- [17] Bosanac, I., Alattia, J.-R., Mal, T.K., *et al.* (2002) Structure of the Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Binding Core in Complex with Its Ligand. *Nature*, **420**, 696-700. <http://dx.doi.org/10.1038/nature01268>
- [18] Sato, C., Hamada, K., Ogura, T., *et al.* (2004) Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Contains Multiple Cavities and L-Shaped Ligand-Binding Domains. *Journal of Molecular Biology*, **336**, 155-164. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2003.11.024>
- [19] Mikoshiba, K. (1993) Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor. *Trends in Pharmacological Sciences*, **14**, 86-89. [http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147\(93\)90069-V](http://dx.doi.org/10.1016/0165-6147(93)90069-V)
- [20] Bezprozvanny, L., Watras, J. and Ehrlich, B.E. (1991) Bell-Shaped Calcium-Response Curves of Ins(1,4,5)P<sub>3</sub>- and Calcium-Gated Channels from Endoplasmic Reticulum of Cerebellum. *Nature*, **351**, 751-754. <http://dx.doi.org/10.1038/351751a0>
- [21] Finch, E.A., Turner, T.J. and Goldin, S.M. (1991) Calcium as a Coagonist of Inositol 1,4,5-Trisphosphate-Induced Calcium Release. *Science*, **252**, 443-446. <http://dx.doi.org/10.1126/science.2017683>
- [22] Roderick, H.L., Berridge, M.J. and Bootman, M.D. (2003) Calcium-Induced Calcium Release. *Current Biology*, **13**, R425. [http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9822\(03\)00358-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0960-9822(03)00358-0)
- [23] Stathopoulos, P.B., Seo, M.-D., Enomoto, M., Amador, F.J., Ishiyama, N. and Ikura, M. (2012) Themes and Variations in ER/SR Calcium Release Channels: Structure and Function. *Physiology*, **27**, 331-342. <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00013.2012>
- [24] 范娟, 杨瑾, 周鑫, 等. Ryanodine 受体的功能结构和调节因子[J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(1): 6-15.
- [25] Carafoli, E., Santella, L., Branca, D. and Brini, M. (2001) Generation, Control, and Processing of Cellular Calcium Signals. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, **36**, 107-260. <http://dx.doi.org/10.1080/20014091074183>
- [26] Carafoli, E. (2003) The Calcium-Signalling Saga: Tap Water and Protein Crystals. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **4**, 326-332. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm1073>
- [27] Lipp, P. and Niggli, E. (1996) A Hierarchical Concept of Cellular and Subcellular Ca<sup>2+</sup>-Signalling. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, **65**, 265-296. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6107\(96\)00014-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6107(96)00014-4)
- [28] Yao, Y., Choi, J. and Parker, I. (1995) Quantal Puffs of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Evoked by Inositol Trisphosphate in *Xenopus oocytes*. *The Journal of Physiology*, **482**, 533-553. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1995.sp020538>
- [29] Bootman, M.D. and Berridge, M.J. (1996) Subcellular Ca<sup>2+</sup> Signals Underlying Waves and Graded Responses in HeLa Cells. *Current Biology*, **6**, 855-865. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00609-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00609-7)
- [30] Bootman, M., Niggli, E., Berridge, M. and Lipp, P. (1997) Imaging the Hierarchical Ca<sup>2+</sup> Signalling System in HeLa Cells. *The Journal of Physiology*, **499**, 307-314. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021928>
- [31] Thomas, D., Lipp, P., Tovey, S.C., *et al.* (2000) Microscopic Properties of Elementary Ca<sup>2+</sup> Release Sites in Non-Excitable Cells. *Current Biology*, **10**, 8-15. [http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822\(99\)00258-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0960-9822(99)00258-4)
- [32] Ideker, T., Galitski, T. and Hood, L. (2001) A New Approach to Decoding Life: Systems Biology. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, **2**, 343-372. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.genom.2.1.343>
- [33] De Pittà, M., Volman, V., Berry, H. and Ben-Jacob, E. (2011) A Tale of Two Stories: Astrocyte Regulation of Synaptic Depression and Facilitation. *PLoS Computational Biology*, **7**, e1002293. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002293>
- [34] Höfer, T., Venance, L. and Giaume, C. (2002) Control and Plasticity of Intercellular Calcium Waves in Astrocytes: A Modeling Approach. *The Journal of Neuroscience*, **22**, 4850-4859.
- [35] Bennett, M.R., Buljan, V., Farnell, L. and Gibson, W.G. (2006) Purinergic Junctional Transmission and Propagation of

Calcium Waves in Spinal Cord Astrocyte Networks. *Biophysical Journal*, **91**, 3560-3571.

<http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.106.082073>

- [36] De Pitta, M., Volman, V., Levine, H. and Ben-Jacob, E. (2009) Multimodal Encoding in a Simplified Model of Intracellular Calcium Signaling. *Cognitive Processing*, **10**, 55-70. <http://dx.doi.org/10.1007/s10339-008-0242-y>
- [37] Li, B., Chen, S.B., Zeng, S.Q., Luo, Q.M. and Li, P.C. (2012) Modeling the Contributions of  $\text{Ca}^{2+}$  Flows to Spontaneous  $\text{Ca}^{2+}$  Oscillations and Cortical Spreading Depression-Triggered  $\text{Ca}^{2+}$  Waves in Astrocyte Networks. *PLoS ONE*, **7**, e48534. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048534>
- [38] Ausiello, G., Karhumäki, J., Mauri, G. and Ong, L., Eds. (2008) Fifth IFIP International Conference on Theoretical Computer Science—TCS 2008: IFIP 20th World Computer Congress, TC 1, Foundations of Computer Science, September 7-10, 2008, Milano, Italy. Springer, Beilin.
- [39] Waage, P. and Gulberg, C.M. (1986) Studies Concerning Affinity. *Journal of Chemical Education*, **63**, 1044. <http://dx.doi.org/10.1021/ed063p1044>
- [40] Metropolis, N., Rosenbluth, A.W., Rosenbluth, M.N., Teller, A.H. and Teller, E. (1953) Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. *The Journal of Chemical Physics*, **21**, 1087-1092. <http://dx.doi.org/10.1063/1.1699114>
- [41] Kirkpatrick, S., Gelatt Jr., C.D. and Vecchi, M.P. (1983) Optimization by Simulated Annealing. *Science*, **220**, 671-680. <http://dx.doi.org/10.1126/science.220.4598.671>
- [42] Holland, J.H. (1975) *Adaptation in Natural and Artificial Systems: An Introductory Analysis with Applications to Biology, Control, and Artificial Intelligence*. University of Michigan Press, Ann Arbor.
- [43] 葛红. 免疫算法与遗传算法比较[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2003, 24(1): 22-25.
- [44] Jerne, N.K. (1974) Towards a Network Theory of the Immune System. *Annales d'Immunologie*, **125C**, 373-389.
- [45] 王磊, 潘进, 焦季成. 免疫算法[J]. 电子学报, 2000, 28(7): 74-78.
- [46] De Young, G.W. and Keizer, J. (1992) A Single-Pool Inositol 1,4,5-Trisphosphate-Receptor-Based Model for Agonist-Stimulated Oscillations in  $\text{Ca}^{2+}$  Concentration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **89**, 9895-9899. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.89.20.9895>
- [47] Li, Y.-X. and Rinzel, J. (1994) Equations for  $\text{InsP}_3$  Receptor-Mediated  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  Oscillations Derived from a Detailed Kinetic Model: A Hodgkin-Huxley Like Formalism. *Journal of Theoretical Biology*, **166**, 461-473. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.1994.1041>
- [48] Qi, H., Li, L. and Shuai, J. (2015) Optimal Microdomain Crosstalk between Endoplasmic Reticulum and Mitochondria for  $\text{Ca}^{2+}$  Oscillations. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 7984. <http://dx.doi.org/10.1038/srep07984>
- [49] Shuai, J., Yang, D., Pearson, J. and Rüdiger, S. (2009) An Investigation of Models of the  $\text{IP}_3\text{R}$  Channel in *Xenopus oocyte*. *Chaos*, **19**, 037105-037101. <http://dx.doi.org/10.1063/1.3156402>
- [50] Shuai, J., Pearson, J.E., Foskett, J.K., Mak, D.-O.D. and Parker, I. (2007) A Kinetic Model of Single and Clustered  $\text{IP}_3$  Receptors in the Absence of  $\text{Ca}^{2+}$  Feedback. *Biophysical Journal*, **93**, 1151-1162. <http://dx.doi.org/10.1529/biophysj.107.108795>
- [51] Swillens, S., Dupont, G., Combettes, L. and Champeil, P. (1999) From Calcium Blips to Calcium Puffs: Theoretical Analysis of the Requirements for Interchannel Communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 13750-13755. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.24.13750>
- [52] Sneyd, J. and Dufour, J.-F. (2002) A Dynamic Model of the Type-2 Inositol Trisphosphate Receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **99**, 2398-2403. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.032281999>
- [53] Siekmann, I., Wagner, L.E., Yule, D., Crampin, E.J. and Sneyd, J. (2012) A Kinetic Model for Type I and II  $\text{IP}_3\text{R}$  Accounting for Mode Changes. *Biophysical Journal*, **103**, 658-668. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2012.07.016>
- [54] Gunter, T.E. and Sheu, S.-S. (2009) Characteristics and Possible Functions of Mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  Transport Mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, **1787**, 1291-1308. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.011>
- [55] Csordás, G., Golenár, T., Seifert, E.L., et al. (2013) MICU1 Controls Both the Threshold and Cooperative Activation of the Mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  Uniporter. *Cell Metabolism*, **17**, 976-987. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.020>
- [56] Rüdiger, S., Shuai, J. and Sokolov, I. (2010) Law of Mass Action, Detailed Balance, and the Modeling of Calcium Puffs. *Physical Review Letters*, **105**, Article ID: 048103. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevLett.105.048103>
- [57] Qi, H., Huang, Y.D., Rüdiger, S. and Shuai, J.W. (2014) Frequency and Relative Prevalence of Calcium Blips and Puffs in a Model of Small  $\text{IP}_3\text{R}$  Clusters. *Biophysical Journal*, **106**, 2353-2363. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2014.04.027>
- [58] Cao, P., Donovan, G., Falcke, M. and Sneyd, J. (2013) A Stochastic Model of Calcium Puffs Based on Single-Channel



- Data. *Biophysical Journal*, **105**, 1133-1142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpj.2013.07.034>
- [59] Sneyd, J., Tsaneva-Atanasova, K., Reznikov, V., Bai, Y., Sanderson, M.J. and Yule, D.I. (2006) A Method for Determining the Dependence of Calcium Oscillations on Inositol Trisphosphate Oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **103**, 1675-1680. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0506135103>
- [60] Wei, F. and Shuai, J.W. (2011) Intercellular Calcium Waves in Glial Cells with Bistable Dynamics. *Physical Biology*, **8**, Article ID: 026009. <http://dx.doi.org/10.1088/1478-3975/8/2/026009>
- [61] Fall, C.P. and Keizer, J.E. (2001) Mitochondrial Modulation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling. *Journal of Theoretical Biology*, **210**, 151-165. <http://dx.doi.org/10.1006/jtbi.2000.2292>
- [62] Marhl, M., Haberichter, T., Brumen, M. and Heinrich, R. (2000) Complex Calcium Oscillations and the Role of Mitochondria and Cytosolic Proteins. *Biosystems*, **57**, 75-86. [http://dx.doi.org/10.1016/S0303-2647\(00\)00090-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0303-2647(00)00090-3)
- [63] Szopa, P., Dyzma, M. and Kaźmierczak, B. (2013) Membrane Associated Complexes in Calcium Dynamics Modelling. *Physical Biology*, **10**, Article ID: 035004. <http://dx.doi.org/10.1088/1478-3975/10/3/035004>
- [64] Bading, H., Ginty, D.D. and Greenberg, M.E. (1993) Regulation of Gene Expression in Hippocampal Neurons by Distinct Calcium Signaling Pathways. *Science*, **260**, 181-186. <http://dx.doi.org/10.1126/science.8097060>
- [65] Hardingham, G.E., Chawla, S., Johnson, C.M. and Bading, H. (1997) Distinct Functions of Nuclear and Cytoplasmic Calcium in the Control of Gene Expression. *Nature*, **385**, 260-265. <http://dx.doi.org/10.1038/385260a0>
- [66] West, A.E., Chen, W.G., Dalva, M.B., *et al.* (2001) Calcium Regulation of Neuronal Gene Expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 11024-11031. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.191352298>
- [67] Dolmetsch, R.E., Xu, K. and Lewis, R.S. (1998) Calcium Oscillations Increase the Efficiency and Specificity of Gene Expression. *Nature*, **392**, 933-936. <http://dx.doi.org/10.1038/31960>
- [68] Nicotera, P. and Orrenius, S. (1998) The Role of Calcium in Apoptosis. *Cell Calcium*, **23**, 173-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4160\(98\)90116-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0143-4160(98)90116-6)
- [69] Orrenius, S., Zhivotovsky, B. and Nicotera, P. (2003) Regulation of Cell Death: The Calcium-Apoptosis Link. *Nature reviews Molecular Cell Biology*, **4**, 552-565. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm1150>
- [70] Boehning, D., Patterson, R.L., Sedaghat, L., Glebova, N.O., Kurosaki, T. and Snyder, S.H. (2003) Cytochrome *c* Binds to Inositol (1,4,5) Trisphosphate Receptors, Amplifying Calcium-Dependent Apoptosis. *Nature Cell Biology*, **5**, 1051-1061. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb1063>
- [71] Pinton, P., Giorgi, C., Siviero, R., Zecchini, E. and Rizzuto, R. (2008) Calcium and Apoptosis: ER-Mitochondria Ca<sup>2+</sup> Transfer in the Control of Apoptosis. *Oncogene*, **27**, 6407-6418. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2008.308>
- [72] Strasser, A., O'Connor, L. and Dixit, V.M. (2000) Apoptosis Signaling. *Annual Review of Biochemistry*, **69**, 217-245. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.69.1.217>
- [73] Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., *et al.* (2000) Caspase-12 Mediates Endoplasmic-Reticulum-Specific Apoptosis and Cytotoxicity by Amyloid- $\beta$ . *Nature*, **403**, 98-103. <http://dx.doi.org/10.1038/47513>
- [74] Nakamura, K., Bossy-Wetzel, E., Burns, K., *et al.* (2000) Changes in Endoplasmic Reticulum Luminal Environment Affect Cell Sensitivity to Apoptosis. *The Journal of Cell Biology*, **150**, 731-740. <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.150.4.731>
- [75] Scorrano, L., Oakes, S.A., Opferman, J.T., *et al.* (2003) BAX and BAK Regulation of Endoplasmic Reticulum Ca<sup>2+</sup>: A Control Point for Apoptosis. *Science*, **300**, 135-139. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1081208>
- [76] Yang, J., Liu, X., Bhalla, K., *et al.* (1997) Prevention of Apoptosis by Bcl-2: Release of Cytochrome *c* from Mitochondria Blocked. *Science*, **275**, 1129-1132. <http://dx.doi.org/10.1126/science.275.5303.1129>
- [77] Desagher, S. and Martinou, J.-C. (2000) Mitochondria as the Central Control Point of Apoptosis. *Trends in Cell Biology*, **10**, 369-377. [http://dx.doi.org/10.1016/S0962-8924\(00\)01803-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0962-8924(00)01803-1)
- [78] Wang, X. (2001) The Expanding Role of Mitochondria in Apoptosis. *Genes & Development*, **15**, 2922-2933.
- [79] Sun, X.-M., MacFarlane, M., Zhuang, J., Wolf, B.B., Green, D.R. and Cohen, G.M. (1999) Distinct Caspase Cascades Are Initiated in Receptor-Mediated and Chemical-Induced Apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, **274**, 5053-5060. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.274.8.5053>
- [80] Ashkenazi, A. and Dixit, V.M. (1998) Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science*, **281**, 1305-1308. <http://dx.doi.org/10.1126/science.281.5381.1305>
- [81] Schulze-Osthoff, K., Ferrari, D., Los, M., Wesselborg, S. and Peter, M.E. (1998) Apoptosis Signaling by Death Receptors. *The FEBS Journal*, **254**, 439-459. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1432-1327.1998.2540439.x>
- [82] Ilg, E.C., Schäfer, B.W. and Heizmann, C.W. (1996) Expression Pattern of S100 Calcium-Binding Proteins in Human Tumors. *International Journal of Cancer*, **68**, 325-332.

- [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19961104\)68:3<325::AID-IJC10>3.0.CO;2-7](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19961104)68:3<325::AID-IJC10>3.0.CO;2-7)
- [83] Hermani, A., Hess, J., De Servi, B., *et al.* (2005) Calcium-Binding Proteins S100A8 and S100A9 as Novel Diagnostic Markers in Human Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, **11**, 5146-5152. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0352>
- [84] Heizmann, C.W. and Braun, K. (1992) Changes in Ca<sup>2+</sup>-Binding Proteins in Human Neurodegenerative Disorders. *Trends in Neurosciences*, **15**, 259-264. [http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236\(92\)90067-I](http://dx.doi.org/10.1016/0166-2236(92)90067-I)
- [85] Celsi, F., Pizzo, P., Brini, M., *et al.* (2009) Mitochondria, Calcium and Cell Death: A Deadly Triad in Neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, **1787**, 335-344. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbabi.2009.02.021>
- [86] Bezprozvanny, I. and Mattson, M.P. (2008) Neuronal Calcium Mishandling and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Trends in Neurosciences*, **31**, 454-463. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.005>
- [87] Arispe, N., Rojas, E. and Pollard, H.B. (1993) Alzheimer Disease Amyloid Beta Protein Forms Calcium Channels in Bilayer Membranes: Blockade by Tromethamine and Aluminum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 567-571. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.90.2.567>
- [88] Chan, C.S., Gertler, T.S. and Surmeier, D.J. (2009) Calcium Homeostasis, Selective Vulnerability and Parkinson's Disease. *Trends in Neurosciences*, **32**, 249-256. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2009.01.006>
- [89] Exner, N., Lutz, A.K., Haass, C. and Winklhofer, W.F. (2012) Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Consequences. *The EMBO Journal*, **31**, 3038-3062. <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2012.170>
- [90] Bers, D.M. and Guo, T. (2005) Calcium Signaling in Cardiac Ventricular Myocytes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1047**, 86-98. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1341.008>
- [91] Norton, L., Parr, T., Chokkalingam, K., *et al.* (2008) Calpain-10 Gene and Protein Expression in Human Skeletal Muscle: Effect of Acute Lipid-Induced Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **93**, 992-998. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1981>
- [92] Smith, I.J., Lecker, S.H. and Hasselgren, P.-O. (2008) Calpain Activity and Muscle Wasting in Sepsis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **295**, E762-E771. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.90226.2008>