

改进双钙库模型的分岔分析*

牛帅¹, 孙小强², 祁宏¹

(1. 山西大学复杂系统研究所, 山西 太原 030006;
2. 中山大学中山医学院, 广东 广州 510089)

摘要: 钙离子 (Ca^{2+}) 是细胞内最常用的信号分子, 它通过钙振荡的形式调节多种不同的细胞活动。双钙库模型是一个经典的钙振荡模型, 它描述了细胞内钙振荡发生的详细机制。但是, 该模型中的希尔系数高, 不利于数学分析。本文在降低希尔系数的基础上提出了改进模型, 并应用定性理论和分岔理论对其进行了数学分析。改进双钙库模型的动力学性质与原始双钙库模型相似, 但其钙振荡区间更大, 振幅变化更明显, 更好地体现了 Ca^{2+} 编码细胞信号的方式。双参数分岔分析结合参数敏感性分析的结果表明: Ca^{2+} 流出细胞的速率常数、钙库上钙释放通道和钙泵的激活常数均可对钙振荡产生明显影响, 这些参数的改变可能会引发 Ca^{2+} 相关的疾病。本研究有助于人们更好地从数学层面研究双钙库模型, 对理解钙信号及其相关疾病也有一定帮助。

关键词: 双钙库模型; 钙振荡; 分岔分析; 敏感性分析

中图分类号: O29 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2018) 05-0132-08

Bifurcation analysis of the improved two-pool calcium model

NIU Shuai¹, SUN Xiaoqiang², QI Hong¹

(1. Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China;
2. Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510089, China)

Abstract: Ca^{2+} is the most commonly used signal that appears as sustained oscillations to regulate many diverse cellular processes. Two-pool model is a classical mathematical model to explain how these Ca^{2+} oscillations occur. However, the Hill coefficient in this model is too high to do mathematical analysis. In this paper, we improve the original model by lower the Hill coefficient. Based on the qualitative theory and bifurcation theory, we analyze the existence and stability of equilibrium points, and discuss the type of bifurcation points in the improved model. The improved model has similar dynamic properties as the original model, but a wider region for Ca^{2+} oscillations and a more obvious amplitude change, which better reflects the information encoding role of Ca^{2+} signaling. The results of two-parameter bifurcation analysis combined with parameter sensitivity analysis indicate that the efflux rate constant of Ca^{2+} out of the cell, as well as the threshold constants for activation and pumping of Ca^{2+} store have significant impact on Ca^{2+} oscillations. The variation of these parameters may contribute to calcium-related disease. This research is not only helpful for studying the two-pool model from the mathematical aspect, but also for understanding the Ca^{2+} signaling and related diseases.

Key words: two-pool model; calcium oscillation; bifurcation analysis; parameter sensitivity analysis

* 收稿日期: 2017-12-14

基金项目: 国家自然科学基金 (11504214)

作者简介: 牛帅 (1994年生), 女; 研究方向: 系统生物学; E-mail: niushuai0520@126.com

通信作者: 祁宏 (1984年生), 男; 研究方向: 系统生物学; E-mail: hongqi@sxu.edu.cn

钙离子 (Ca^{2+}) 是细胞内最常使用的第二信使^[1], 可以调控几乎一切生理过程^[2], 例如, 肌肉细胞收缩、神经元细胞释放神经递质、新陈代谢、学习记忆以及细胞的成熟、分化和凋亡等^[3-4]。 Ca^{2+} 信号之所以能调节如此多的生命活动, 归结于它拥有复杂的时空动力学特性^[3-4]。当细胞处于静息状态时, 细胞质中 Ca^{2+} 浓度 ($[\text{Ca}^{2+}]$) 很低, 大约在 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 左右, 细胞核和线粒体中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 与细胞质接近; 细胞内的 Ca^{2+} 大多数储藏于其它细胞器中, 这些细胞器被称为钙库。当细胞受到刺激时, Ca^{2+} 从钙库中释放出来, 细胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 迅速达到 $1 \mu\text{mol/L}$ 以上, 随后被钙泵重新摄入钙库中, 形成钙振荡^[5-6]。 Ca^{2+} 正是通过其振荡的振幅、周期和持续时间等动力学特性来控制各种生理活动^[7-8]。

细胞中主要的钙库为内质网 (在肌肉细胞中被称为肌质网)^[6]。当内质网释放 Ca^{2+} 时, 线粒体会将大量 Ca^{2+} 暂时吸收^[9], 在短时间内发挥钙库的作用^[10]。内质网膜上有两种不同的 Ca^{2+} 释放通道: IP_3R (inositol-1, 4, 5-triphosphate receptor) 和 RyR (ryanodine receptor)^[11]。 IP_3R 对 IP_3 分子敏感^[12], IP_3 分子与 IP_3R 结合可使其释放 Ca^{2+} , 称为 IP_3 诱导钙释放 (IP_3 -induced calcium release)^[13]。 RyR 对 IP_3 分子不敏感但对 Ca^{2+} 敏感, Ca^{2+} 可促使 RyR 释放 Ca^{2+} , 称为钙致钙释放 (calcium-induced calcium release)^[14]。1990 年 Goldbeter 等^[15] 根据这些生物学事实提出关于钙振荡的双钙库模型, 该模型中双钙库分别指对 IP_3 敏感的钙库 (IP_3 -sensitive Ca^{2+} store, IS) 和对 Ca^{2+} 敏感的钙库 (Ca^{2+} -sensitive Ca^{2+} store, CS)。

有关该模型的研究可分为两大类: 一部分将此模型扩展为随机模型, 研究噪声对钙振荡的影响^[16-20]; 另一部分从数值模拟方面分析比较了不同刺激下钙振荡是否存在及其振荡频率的变化^[21-23]。我们注意到双钙库模型^[15] 产生钙振荡的核心机制是合作性与正反馈, 该机制在数学上体现为希尔方程, 本研究想对其希尔系数和激活常数进行详细分析, 以了解它们在产生钙振荡方面的作用。本研究在降低原始双钙库模型希尔系数的基础上提出了改进模型, 运用定性理论分析了平衡点的存在性和稳定性, 并利用分岔理论^[24] 进一步分析了分岔点的类型, 还结合参数敏感性分析和双参数

分岔分析, 研究了关键参数对钙振荡的影响, 最后根据生物学意义提出了相关生理学研究的建议。

1 数学模型

1.1 原始双钙库模型

双钙库模型^[15] 提出的钙振荡机制可分为四个阶段 (图 1): ① IP_3 形成阶段, 外界刺激, 如激动剂与细胞膜上的 G 蛋白耦联受体结合, 使细胞内产生 IP_3 分子。② IP_3 诱导钙释放阶段, IP_3 分子诱导 IS 上的 Ca^{2+} 释放通道打开 (v_1), 释放出的 Ca^{2+} 在细胞质内聚集, 构成原发 Ca^{2+} ; 即使在无刺激状态下, 也会有少量 Ca^{2+} 从细胞外漏入细胞质中 (v_0)。③ 钙致钙释放阶段, 原发 Ca^{2+} 被位于 CS 上的钙泵泵入 CS 中 (v_2), 当 CS 中 Ca^{2+} 积累到一定量时, 原发 Ca^{2+} 还可引发 CS 上的 Ca^{2+} 释放通道打开 (v_3), 释放出的 Ca^{2+} 是构成钙振荡 (也称钙尖峰) 上升相的主要因素; 同时 CS 中 Ca^{2+} 可漏出到细胞质中 (k_f)。④ 钙尖峰恢复阶段, 位于细胞膜上的钙泵将细胞质中的 Ca^{2+} 泵出细胞外 (k), 构成钙尖峰的下降相。

双钙库模型有两点假设: (i) 细胞外 Ca^{2+} 的快速补充使得 IS 中 Ca^{2+} 的量恒定。(ii) IS 释放 Ca^{2+} 的量与 IP_3 分子浓度成正比, 而后者与刺激强度成正比。模型中 β 表示外界因素对细胞的刺激强度, 其取值范围为 $0 \sim 1$ 。

基于以上机制, Goldbeter 等建立了二维模型, 分别用 Z 和 Y 表示细胞质和 CS 中 $[\text{Ca}^{2+}]$, 其表达式为:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = v_0 + v_1\beta - v_2 + v_3 + k_f Y - kZ \\ \frac{dY}{dt} = v_2 - v_3 - k_f Y \end{cases} \quad (1)$$

其中, $v_2 = V_{M2} \frac{Z^n}{K_2^n + Z^n}$, $v_3 = V_{M3} \frac{Y^m}{K_R^m + Y^m} \frac{Z^p}{K_A^p + Z^p}$ 。模型中 3 个希尔系数的取值为 $m = n = 2$, $p = 4$, 其余各参数值及意义详见文献 [15]。

在文献 [15] 中, 当刺激强度 β 为 30% 时, 钙振荡的振幅为 $1.5 \mu\text{mol/L}$, 周期为 1 s。系统存在两个霍普夫分岔点 (Hopf bifurcation point, 简记为 HB): $\beta_1 = 0.291$ 和 $\beta_2 = 0.775$, 当 $0.291 < \beta < 0.775$ 时, Ca^{2+} 产生振荡, 振幅变化范围较小, 而周期变化范围较大。

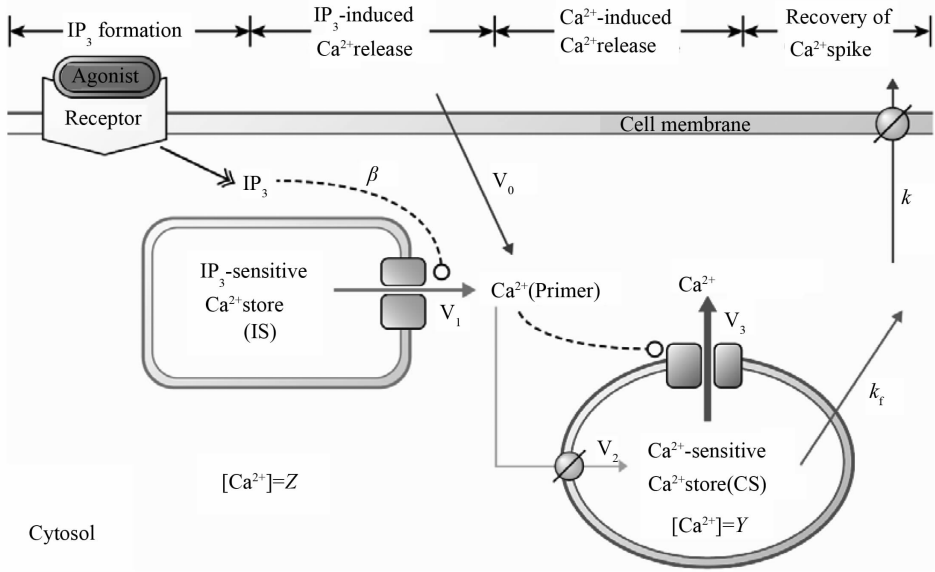


图 1 双钙库模型机制图, 修改自文献 [15]

Fig. 1 The mechanism of two-pool model, which is modified from reference [15]

1.2 改进双钙库模型

原始双钙库模型中希尔系数的取值为 $m = n = 2$, $p = 4$, 这些系数的取值并无严格的生物学意义, 反而不利于数学分析。为了方便分析模型平衡点的类型及稳定性, 将原始模型中的希尔系数降低为 $m = n = 1$, $p = 2$, 相应地将 k 的取值由 10 调整为 20, 于是得到改进模型:

$$\begin{cases} \frac{dZ}{dt} = v_0 + v_1\beta - V_{M2} \frac{Z}{K_2 + Z} + \\ V_{M3} \frac{Y}{K_R + Y} \frac{Z^2}{K_A^2 + Z^2} + k_f Y - kZ, \\ \frac{dY}{dt} = V_{M2} \frac{Z}{K_2 + Z} - \\ V_{M3} \frac{Y}{K_R + Y} \frac{Z^2}{K_A^2 + Z^2} - k_f Y \end{cases} \quad (2)$$

1.3 参数敏感性分析

在原始双钙库模型参数值^[15]的基础上对各参数值进行 $\pm 10\%$ 的变化, 分析参数敏感性^[25]。根据文献 [26] 中的参数敏感性分析理论, 局部敏感性系数 (S_{local}) 的计算公式为:

$$S_{local} = \frac{p}{output} \frac{\Delta output}{\Delta p}$$

p 和 Δp 分别指参数值和参数值的变化量, output 和 $\Delta output$ 是相应的钙振荡的振幅或者周期和它们的变化量。若 $S_{local} > 0$, 表示随着参数值的增加 (减少), 钙振荡的振幅或者周期也增加 (减少); 若 $S_{local} < 0$, 表示随着参数值的增加 (减少), 钙振荡的振幅或者周期减少 (增加)。

2 结果

2.1 原始双钙库模型参数敏感性分析

为了确定原始双钙库模型中各参数在钙振荡中发挥作用的大小, 进行了参数敏感性分析, 结果见图 2。本研究规定: 若某参数对应的 S_{local} 的绝对值小于 1, 则该参数为低敏感参数; 若其绝对值大于 2, 则为高敏感参数; 介于两者之间的为中等敏感参数。对于钙振荡的振幅来说, CS 上钙泵的激活常数 K_2 和 CS 上钙释放通道的激活常数 K_A 为高敏感参数; 对于钙振荡的周期来说, K_A 为高敏感参数。

2.2 原始与改进双钙库模型的时间序列比较

文献 [15] 中提到即使模型中的三个希尔系数 m 、 n 、 p 均取 1, 仍会得到振荡结果, 但是, 本研究发现这需要同时改变其它多个参数, 且其分岔图只有一个分岔点 (结果未给出)。当 $m = n = 1$, $p = 2$ 时, 仅需改变一个中等敏感参数, 即将 Ca^{2+} 流出细胞的速率常数 k 的值由 10 变为 20, 便可得到与原模型相似的结果。原始模型与改进模型中细胞质钙振荡的时间序列图分别见图 3 (a) 和 3 (b)。为了便于分析, 在改进模型中取 $m = n = 1$, $p = 2$ 。

2.3 改进双钙库模型的数学计算

根据定性理论对系统 (2) 求解可知 $Z_0 = 0.365\beta + 0.05$, Y_0 由 $a_1 Y^2 + a_2 Y + a_3 = 0$ 确定。其中:

$$\begin{aligned}
 a_1 &= 389\ 017\beta^3 + 1\ 225\ 670\beta^2 + \\
 &2\ 679\ 100\beta + 6\ 825\ 000, \\
 a_2 &= 170\ 000\ 429\beta^3 + \\
 &604\ 894\ 790\beta^2 + 7\ 146\ 700\beta + 3\ 025\ 000, \\
 a_3 &= -50\ 572\ 210\beta^3 -
 \end{aligned}$$

$$J|_{(Z_0, Y_0)} = \begin{bmatrix} -20 - \frac{65}{(1+Z)^2} + \frac{810YZ}{(2+Y)(0.81+Z^2)^2} & 1 + \frac{1000Z^2}{(2+Y)^2(0.81+Z^2)} \\ \frac{65}{(1+Z)^2} - \frac{810YZ}{(2+Y)(0.81+Z^2)^2} & -1 - \frac{1000Z^2}{(2+Y)^2(0.81+Z^2)} \end{bmatrix}$$

$$\text{Det}(J) = \frac{16.2Y^2 + 64.8Y + 64.8 + 20Y^2Z^2 + 80YZ^2 + 20\ 080Z^2}{(0.81+Z)^2(2+Y)^2} > 0 \tag{3}$$

$$\text{Trace}(J) = -21 - \frac{65}{(1+Z)^2} + \frac{810YZ}{(2+Y)(0.81+Z^2)^2} - \frac{1\ 000Z^2}{(2+Y)^2(0.81+Z^2)} \tag{4}$$

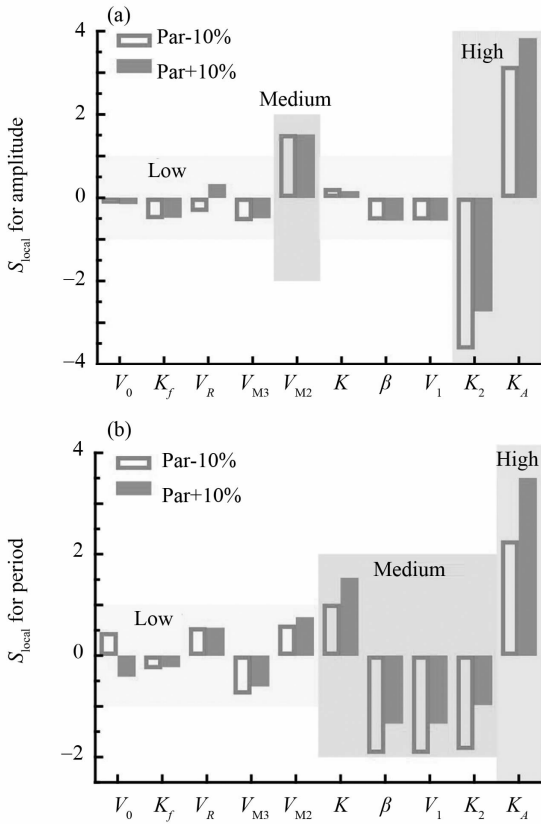


图 2 参数改变 ±10% 时关于 (a) 振幅和 (b) 周期的敏感性分析

Fig. 2 Sensitivity analysis of (a) amplitude and (b) period when parameters are varied ±10% from standard parameters

将 $E_0(Z_0, Y_0)$ 代入 (4) 式中得到 $\text{Trace}(J)$ 的符号由 $-A-BC$ 决定, 其中:

$$\begin{aligned}
 A &= 4707.048\ 9(\beta - 0.088\ 8) \cdot \\
 &(\beta - 8.122\ 5)(\beta^2 + 9.319\ 8\beta + 108.679\ 8) \cdot \\
 &(\beta^2 + 7.094\ 7\beta + 12.589\ 8) \cdot \\
 &(\beta^2 + 5.138\ 4\beta + 7.988\ 9) \cdot
 \end{aligned}$$

$$20\ 783\ 100\beta^2 - 310\ 323\ 000\beta - 4\ 250\ 000$$

显然 $a_1 > 0$ 且 $a_3 < 0$, 则系统 (2) 仅存在一个正平衡点 $E_0(Z_0, Y_0^+)$, 记作 $E_0(Z_0, Y_0)$ 。系统 (2) 在平衡点 E_0 处的雅可比矩阵为:

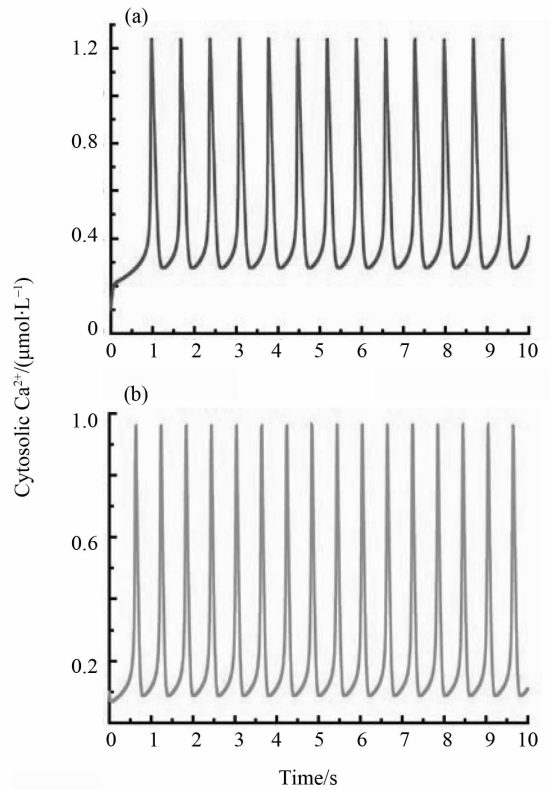


图 3 $\beta=0.5$ 时,

(a) 原始模型与 (b) 改进模型的钙振荡时间序列图

Fig. 3 The time series of $[Ca^{2+}]_{Cyt}$ in (a) original model and (b) improved model at $\beta=0.5$

$$\begin{aligned}
 &(\beta^2 + 0.373\ 4\beta + 0.035\ 5) \cdot \\
 &(\beta^2 - 0.298\ 8\beta + 0.067\ 5), \\
 B &= -0.027\ 6(\beta + 3.555\ 9)(\beta + 0.191\ 6) \cdot \\
 &(\beta - 8.124\ 1)(\beta^2 + 9.321\ 8\beta + 108.717\ 5) \cdot \\
 &(\beta^2 + 5.138\ 4\beta + 7.988\ 9) \cdot \\
 &(\beta^2 - 0.220\ 2\beta + 0.023\ 3), \\
 C &= [2.897\ 9 \cdot 10^{10}(\beta^2 + 7.077\ 9\beta + 12.536\ 3) \cdot \\
 &(\beta^2 + 0.361\ 2\beta + 0.033\ 9)(\beta^2 - 0.332\ 3\beta + 0.094\ 5)]^{\frac{1}{2}}
 \end{aligned}$$

分析可得: 当 $0 < \beta < 0.1768$ 或 $0.8993 < \beta < 1$ 时, $\text{Trace}(J) < 0$, 平衡点稳定; $0.1768 < \beta < 0.8993$ 时, $\text{Trace}(J) > 0$, 平衡点不稳定。当 $\beta = 0.1768$ 或 0.8993 时, $\text{Trace}(J) = 0$, 系统平衡点为非双曲平衡点。根据分岔理论对这两个平衡点进行详细分析讨论。

1) 当 $\beta = 0.1768$ 时, 平衡点为 $E_1(0.1145, 2.3636)$, 作线性变换为 $Z_1 = Z - 0.1145, Y_1 = Y - 2.3636$ 。引入相似变换

$$\begin{bmatrix} Z_1 \\ Y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.0808 & -0.2666 \\ 0.9604 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} \quad (5)$$

可得到新系统

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 6.0612 \\ -6.0612 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f_1(u, v) \\ g_1(u, v) \end{bmatrix} \quad (6)$$

其中:

$$\begin{aligned} f_1(u, v) &= -1.0331u^2 - 11.8676uv - 25.9050v^2 - \\ &0.7989u^3 - 4.5531u^2v - 8.0617uv^2 - 4.2722v^3, \\ g_1(u, v) &= -3.4091u^2 - 39.1594uv - 85.4788v^2 - \\ &2.6360u^3 - 15.0237u^2v - 26.6014uv^2 - 14.0969v^3 \end{aligned}$$

由 Hopf 分岔定理可知: 第一李雅普诺夫系数

$$A = \left(\frac{1}{16} (f_{uuu} + f_{uvv} + g_{uuu} + g_{vvv}) + \right.$$

$$\left. \frac{1}{16\omega} (f_{uv}(f_{uu} + f_{vv}) - g_{uv}(g_{uu} + g_{vv}) - \right.$$

$$\left. f_{uu}g_{uu} + f_{vv}g_{vv}) \right|_{(0,0,\beta)} = -34.4673 < 0$$

其中 $\omega = -6.0612$ 。

当 $\beta = 0.1768$ 时, 因为 $A < 0$, 所以, 系统 (2) 在平衡点 E_1 处发生超临界分岔。随着参数 β 的增加, 当 $\beta > 0.1768$ 时, 平衡点由稳定变为不稳定, 同时在平衡点附近的小邻域内产生一个稳定的周期轨, 即系统产生振荡。

2) 当 $\beta = 0.8993$ 时, 平衡点为 $E_2(0.3782, 0.5965)$ 。根据上述方法变换得到新系统:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 21.5710 \\ -21.5710 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f_2(u, v) \\ g_2(u, v) \end{bmatrix} \quad (7)$$

其中: $f_2(u, v) = 34.9723u^2 + 11.7972uv - 13.1812v^2 - 38.89u^3 - 67.9947u^2v - 42.9142uv^2 - 10.6224v^3$, $g_2(u, v) = 32.4253u^2 + 10.938uv - 12.2212v^2 - 36.0577u^3 - 63.0427u^2v - 39.7888uv^2 - 9.8488v^3$ 同样由 Hopf 分岔定理可知: 第一李雅普诺夫系数

$A = -20.4552 < 0$, 其中 $\omega = -21.5710$ 。

当 $\beta = 0.8993$ 时, 因为 $A < 0$, 所以, 系统 (2) 在平衡点 E_2 处发生超临界分岔。随着参数 β 的增加, 当 $\beta > 0.8993$ 时, 平衡点由不稳定变为稳定, 同时在平衡点附近的小邻域内有一个稳定周期轨的消失, 即系统振荡消失。

2.4 原始模型和改进模型的比较

通过数学分析发现, 与原始模型相比, 改进模型的 HB 分岔点发生改变, 即系统产生振荡或者振荡消失的点发生改变。两个模型的动力学行为的数值模拟见图 4。

图 4 (a) 显示的是 β 为分岔参数时两个模型分岔图的比较, 其中黑色实线表示稳定的平衡点, 红色虚线表示不稳定的平衡点, 绿色和橙色实心点分别表示原始模型和改进模型的分岔图。HB1 和 HB2 为原始模型的左右分岔点, HB3 和 HB4 为改进模型的左右分岔点。从图 4 (a) 中可以看出改进模型与原始模型有 3 点区别, 即改进模型的两个分岔点分别向两侧移动, 因此, 钙振荡区间更大; 随着 β 的增加钙振荡时的振幅减小更明显; $[\text{Ca}^{2+}]$ 稳态值更低。图 4 (b) 为原始模型 (绿线) 和改进模型 (橙线) 在振荡区间的周期变化, 在同等刺激强度下, 改进模型的振荡周期稍微变短。总之, 改进模型与原始模型的动力学行为虽稍有差别, 但整体趋势相同, 可以较好地体现原始模型的性质。

2.5 改进模型中 β 和 k 的双参数分岔分析

原始模型和改进模型的区别不仅体现在希尔系数上, 而且 Ca^{2+} 流出细胞的速率常数 k 也不同。这说明钙振荡不仅受刺激强度 β 的影响, 还和 k 有一定的关系。于是我们通过对 β 和 k 的双参数分岔分析, 得到了系统产生极限环振荡的参数区域 (图 5 阴影部分)。该区域之外为非振荡区域, 其稳定吸引子为相应参数组合下系统的稳定平衡点。

结果表明: 当 $k < 2.0858$ 或 $k > 40.1987$ 时系统并无振荡行为; 当 $2.0858 < k < 10.2393$ 时系统只存在一个 Hopf 分岔点且当 β 较小时产生振荡; 当 $10.2393 < k < 22.8488$ 时, 系统出现两个 Hopf 分岔点; 当 $22.8488 < k < 40.1987$ 时系统只存在一个 Hopf 分岔点且当 β 较大时才产生振荡。可见 k 值的大小不仅影响钙振荡的有无及 Hopf 分岔点的个数, 而且影响钙振荡所需的刺激强度大小, 表明 Ca^{2+} 流出细胞的速率常数 k 对细胞质钙信号有调节作用。

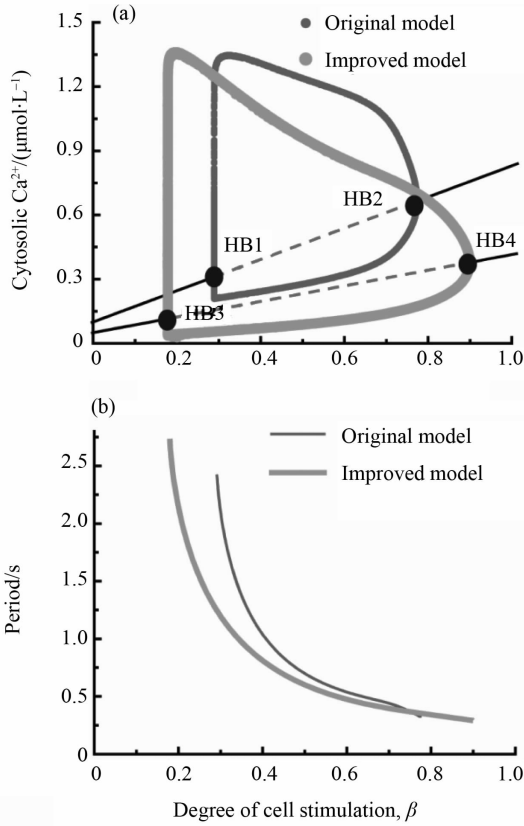


图 4 原始模型和改进模型的 (a) 振幅和 (b) 周期比较
Fig. 4 Comparison of (a) amplitude and (b) period between the original model and the improved model

(a) 显示, 随着 K_A 的增大, 钙振荡行为、Hopf 分岔点的个数、振荡所需刺激强度的变化方式与 k 相似。图 6 (b) 显示, K_2 不断增大导致钙振荡区域逐渐减小直至消失。因此, K_A 和 K_2 对钙振荡均有影响, 但与 k 相比, 它们的数值变化范围更小, 对钙振荡的影响更大, 这与参数敏感性分析的结果是一致的。

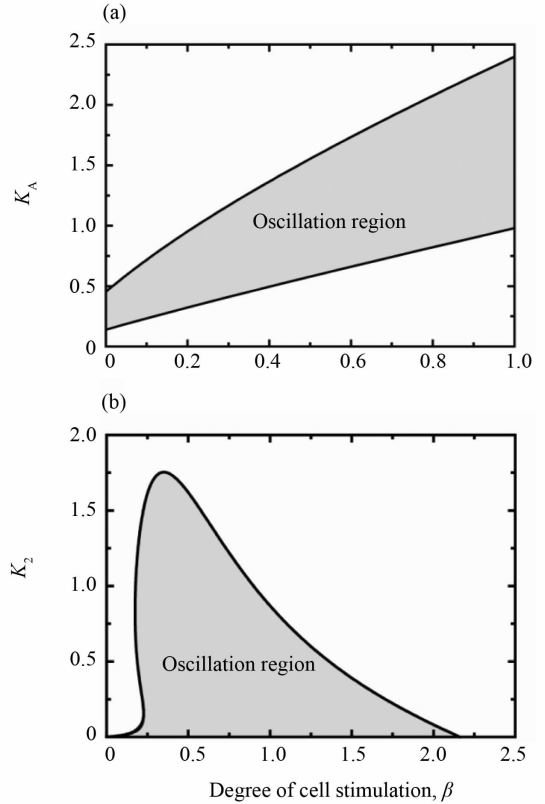


图 6 (a) β 和 K_A 双参数分岔图;
(b) β 和 K_2 双参数分岔图

Fig. 6 Two-parameter bifurcation diagram for (a) β and K_A , (b) β and K_2

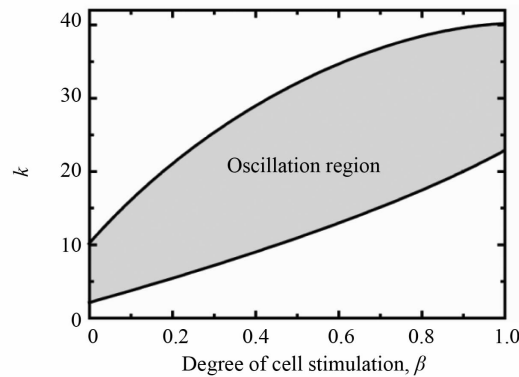


图 5 β 和 k 双参数分岔图

Fig. 5 Two-parameter bifurcation diagram for β and k

2.6 改进模型中 β 和 K_A 、 β 和 K_2 的双参数分岔分析

参数敏感性分析结果 (图 2) 表明, CS 上钙释放通道的激活常数 K_A 和 CS 上钙泵的激活常数 K_2 为高敏感参数, 它们对钙振荡的振幅和周期的影响较大。因此, 我们分别以 β 和 K_A 、 β 和 K_2 为双分岔参数, 分析了不同刺激强度 β 下 K_A 和 K_2 对 Ca^{2+} 是否振荡以及振荡范围的影响 (图 6)。图 6

3 结 论

Ca^{2+} 作为细胞内最重要的信使分子, 在将外界信号传递到细胞内的过程中发挥着重要作用^[5]。双钙库模型是关于钙振荡的经典模型, 它描述了外界刺激如何引发钙振荡的详细机制^[15]。但是, 其核心机制钙致钙释放的数学表达式中希尔方程的希尔系数太高, 不便于数学分析。我们在降低其希尔系数的基础上提出了改进模型, 并首次进行了数学分析。结合数值模拟结果, 我们发现改进双钙库模型不仅能够较好地反映原始双钙库模型的动力学性质, 其钙振荡范围更广, 振幅变化更明显, 更好地

反映了 Ca^{2+} 编码细胞信号的方式^[27]。

通过参数敏感性分析和双参数分岔分析, 我们发现 Ca^{2+} 流出细胞的速率常数 k 、CS 上钙释放通道的激活常数 K_A 、CS 上钙泵的激活常数 K_2 均可对钙振荡产生影响, 后两者的影响尤为明显。这些参数都有一定的生理学意义, K_A 和 K_2 值的改变可能是由于 RyR 和钙泵蛋白质表达水平的改变所导致, 这会改变 Ca^{2+} 的动力学从而引发相关疾

病^[28-29]。此外, 这些参数之间相互也有关系, 如 k 和 K_A 对钙振荡的影响相似, 因此作用于它们相应蛋白的药物便有异曲同工之处, 这可为从系统水平调节钙信号提供理论依据。

综上所述, 我们的工作不仅可以使人们更好地从数学层面研究双钙库模型, 对生物医药学者研究钙信号及其相关疾病也有一定的指导意义。

参考文献:

- [1] CLAPHAM D E. Calcium signaling [J]. *Cell*, 1995, 80 (2): 259 - 268.
- [2] BERRIDGE M J, BOOTMAN M D, LIPP P. Calcium-a life and death signal [J]. *Nature*, 1998, 395 (6703): 645.
- [3] BERRIDGE M J, LIPP P, BOOTMAN M D. The versatility and universality of calcium signalling [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2000, 1(1): 11 - 21.
- [4] BERRIDGE M J, BOOTMAN M D, RODERICK H L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodeling [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2003, 4(7): 517 - 529.
- [5] QI H, HUANG Y D, RUDIGER S, et al. Frequency and relative prevalence of calcium blips and puffs in a model of small IP_3R clusters [J]. *Biophysical Journal*, 2014, 106(11): 2353 - 2363.
- [6] BAGUR R, HAJNOCZKY G. Intracellular Ca^{2+} sensing: its role in calcium homeostasis and signaling [J]. *Molecular Cell*, 2017, 66(6): 780 - 788.
- [7] PAREKH A B. Decoding cytosolic Ca^{2+} oscillations [J]. *Trends in Biochemical Sciences*, 2011, 36(2): 78 - 87.
- [8] 周永军, 牛中奇, 张辉. 细胞钙浓度的变化对周期信号的响应及胞间同步 [J]. *中山大学学报 (自然科学版)*, 2009, 48(5): 108 - 113.
- [9] ZHOU Y J, NIU Z Q, ZHANG H. The frequency response of the cell calcium concentration change and synchronization [J]. *Acta Scientiarum Naturalium Universitatis Sunyatseni*, 2009, 48(5): 108 - 113.
- [10] RIZZUTO R, de STEFANI D, RAFFAELLO A, et al. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012, 13(9): 566.
- [11] QI H, LI L X, SHUAI J W. Optimal microdomain crosstalk between endoplasmic reticulum and mitochondria for Ca^{2+} oscillations [J]. *Scientific Reports*, 2015, 2015(5): 7984.
- [12] HAMADA K, MIKOSHIBA K. Revisiting channel allostery: a coherent mechanism in IP_3 and ryanodine receptors [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(225): 4226 - 4235.
- [13] BERRIDGE M J, IRVINE R F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction [J]. *Nature*, 1984, 312(5992): 315 - 321.
- [14] BERRIDGE M J. The inositol trisphosphate/calcium signaling pathway in health and disease [J]. *Physiological Reviews*, 2016, 96(4): 1261 - 1296.
- [15] RODERICK H L, BERRIDGE M J, BOOTMAN M D. Calcium-induced calcium release [J]. *Current Biology*, 2003, 13(11): R425.
- [16] GOLDBETER A, DOUPONT G, BERRIDGE M J. Minimal model for signal-induced Ca^{2+} oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87(4): 1461 - 1465.
- [17] 申传胜, 张季谦, 陈含爽. 细胞丛状化分布对二维耦合体系尺度选择效应的影响 [J]. *物理学报*, 2007, 56(11): 6315 - 6320.
- [18] SHEN C S, ZHANG J Q, CHEN H S. System size selected effects induced by clustering in two-dimensional coupled cell systems [J]. *Acta Physiologica Sinica (in Chinese)*, 2007, 56(11): 6315 - 6320.
- [19] YU G, YI M, JIA Y, et al. A constructive role of internal noise on coherence resonance induced by external noise in a calcium oscillation system [J]. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2009, 41(1): 273 - 283.
- [20] FERDEK P E, GERASIMENKO J V, PENG S, et al. A novel role for Bcl-2 in regulation of cellular calcium ex-

- trusion [J]. *Current Biology*, 2012, 22(13): 1241 – 1246.
- [19] ZHANG Y H, ZHAO Y L, CHEN Y F, et al. Noise induced calcium oscillations in a cell exposed to electromagnetic fields [J]. *Bio-medical Materials and Engineering*, 2015, 26(S1): S2077 – S2082.
- [20] ZHU C I, JIA Y, LIU Q, et al. A mesoscopic stochastic mechanism of cytosolic calcium oscillations [J]. *Biophysical Chemistry*, 2007, 125(1): 201 – 212.
- [21] SCHWEIZER N, KUMMER U, HERCHT H, et al. Amplitude-encoded calcium oscillations in fish cells [J]. *Biophysical Chemistry*, 2011, 159(2): 294 – 302.
- [22] DOUPONT G, BERRIDGE M J, GOLDBETER A. Signal-induced Ca^{2+} oscillations: properties of a model based on Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release [J]. *Cell Calcium*, 1991, 12(2/3): 73 – 85.
- [23] GAPEYEV A B, CHEMERIS N K. Nonlinear processes of intracellular calcium signaling as a target for the influence of extremely low-frequency fields [J]. *Electro-and Magnetobiology*, 2000, 19(1): 21 – 42.
- [24] LIU P, LIU X J, YU P. Mixed-mode oscillations in a three-store calcium dynamics model [J]. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 2017, 52: 148 – 164.
- [25] SUN X Q, BAO J G, SHAO Y Z. Mathematical modeling of therapy-induced cancer drug resistance: connecting cancer mechanisms to population survival rates [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 22498.
- [26] YIN Z Y, QI H, LIU L, et al. The optimal regulation mode of Bcl-2 apoptotic switch revealed by bistability analysis [J]. *Biosystems*, 2017, 162: 44 – 52.
- [27] DE PITTA M, VOLMAN V, LEVINE H, et al. Coexistence of amplitude and frequency modulations in intracellular calcium dynamics [J]. *Physical Review E*, 2008, 77(3): 030903.
- [28] QI H, SHUAI J W. Alzheimer's disease via enhanced calcium signaling caused by the decrease of endoplasmic reticulum-mitochondrial distance [J]. *Medical Hypotheses*, 2016, 89: 28 – 31.
- [29] JOHNY J P, PLANK M J, DAVID T. Importance of altered levels of SERCA, IP_3R , and RyR in vascular smooth muscle cell [J]. *Biophysical Journal*, 2017, 112(2): 265 – 287.