

神经元钙振荡的非线性动力学研究*

郜志英 陆启韶

(北京航空航天大学理学院, 北京 100083)

摘要 在神经元的生理实验中经常观察到丰富的钙振荡模式, 本文详细综述了产生这些现象的钙流交换机理和各类通道调节机理, 以及描述这些生理机理的数学表达式. 介绍三类典型的研究钙振荡的非线性动力学模型, 即电压动力学与钙动力学相耦合的模型, 多个钙存储单元之间钙流平衡的模型和考虑信使物质 IP₃ 的振荡与钙振荡相互作用的模型; 并针对第一个模型简要地讨论其复杂的动力学行为; 最后对神经元钙振荡的非线性动力学研究提出了一些展望.

关键词 非线性动力学, 神经元, 钙通道, 钙振荡

引言

自由钙离子是生命细胞内最为重要的信使物质, 它不仅控制着细胞从受精、生长分化直至凋亡的整个过程, 而且也调节着分泌、代谢、繁殖、信息传递、学习和记忆等各种生理功能^[1,2]. 钙对这些截然不同的过程和功能的调控作用取决于刺激方式、信使物质和离子通道的丰富多样性^[3], 表现为钙动力学行为在时间(ms ~ h)、空间(小至细胞内单元, 大到整个细胞及组织)和幅值($\mu\text{Mol} \sim \text{mMol}$)上的多尺度特征. 细胞在不同的刺激条件下, 产生调节特定过程的钙信号, 从而触发信息的传递和生理功能的实现. 大多数细胞在不受刺激的情况下, 胞液钙(cytosol calcium)浓度通常都比较低($< 0.1 \mu\text{Mol}$), 细胞外空间和细胞内钙存储单元的钙浓度通常都比胞液钙高几个数量级($\sim 1 \text{mMol}$), 它们之间的浓度差通过活动钙泵(通过消耗能量实现逆浓度梯度的钙运输)来维持^[4]. 胞浆膜(plasma membrane, 即 PM)上的钙通道受到适当的电、化学或机械刺激后打开, 细胞外钙流入胞内, 导致胞液钙浓度升高; 从而触发细胞内的内质网膜(endoplasmic reticulum, 即 ER)、线粒体(mitochondria)或钙结合蛋白(calcium-binding proteins)等钙存储单元中钙的释放, 胞液中浓度升高的钙离子一方面通过钙泵重新被钙存储单元吸收, 另一方面作为信使物质触发邻近的钙通道向胞液中进一步释放钙, 即钙触发的钙释放(Calcium-induced-calcium-release, 即 CICR)^[5]机理, 从而产生钙浓度的振荡行为.

80年代初, Morita 和 Kuba 在对牛蛙交感节神经元的实验研究中观察到了钙浓度的振荡^[6], 随后生理学家在各类兴奋性和非兴奋性细胞中都记录到了钙的振荡^[7,8]. 自从 1990 年 Goldbeter 等人建立了第一个研究钙振荡的数学模型^[9], 对细胞钙动力学的研究进入了一个新的阶段, 理论研究伴随着实验观察共同发展(参考综述文章[10]), 从而使得该学科领域取得了越来越深入的发展. 考虑胞液钙浓度和 ER 钙浓度的二变量单池 S-S 模型^[11]再现了钙振荡以及振荡频率与外界刺激物浓度的关系, 基于钙释放通道结构假说的 De-Young-Keizer 模型^[12]解释了胞液中的高钙浓度对通道开放的抑制效应, Li 和 Rinzel 则引入多尺度的思想将 8 变量的 De-Young-Keizer 模型有效地约化为 3 变量模型^[13]. 90 年代的后期, 细胞生物学和神经生理学领域的科研工作者基于不同的生理机理建立了丰富多样的数学模型^[14-16], 再现了实验中观察到的簇和混沌等复杂钙振荡行为^[17,18], 分析了同宿分岔、Hopf 分岔以及 Canard 环等激变机理^[19], 并从生理背景上揭示了某些钙现象的产生机理, 更重要的是将细胞钙振荡纳入数学物理的框架之内, 产生与非线性动力学理论相融合的交叉学科, 成为近年来国际上的重点和热点领域.

本文第一节介绍引发钙振荡的各类钙流通道的结构和功能; 第二节中综述基于钙流平衡建模神经元钙振荡的主要生理机理及相应的数学表达式; 第三节中给出了三类基于不同机理的具有典型意义的数学模型, 并详细讨论电压和钙的耦合动力学

2006-08-03 收到第 1 稿, 2006-09-02 收到修改稿.

* 国家自然科学基金资助项目(10432010)

行为;最后进行总结并展望该领域的研究前景.

1 钙通道

神经元细胞胞液与细胞外空间的钙流交换经由 PM 上的钙流入通道和钙泵实现,与钙存储单元 ER 之间的钙流交换通过钙释放通道和钙泵实现. PM 上的钙流入通道^[20,21]按不同的激活机理分为四类:电压操纵型钙通道 (voltage-operated-calcium-channels, 即 VOCCs),受体操纵型钙通道 (receptor-operated-calcium-channels, 即 ROCCs),机械激活型钙通道 (mechanically-activated-calcium-channels, 即 MACCs) 和存储操纵型钙通道 (store-operated-calcium-channels, SOCCs). ER 上的钙通道^[1,3,21]主要包括 IP₃ (Inositol 1,4,5-trisphosphate) 受体通道 IP₃Rs^[23] 和 Ryanodine 受体通道 RyRs 两类钙释放通道. 此外,在 ER 上还分布着调节钙流释放的神经鞘脂钙释放调节蛋白 (Sphingolipid-Ca²⁺-release-Mediating-Protein of ER, 即 SCaMPER) 和漏钙流通道. 这些钙通道的分布如图 1 所示.

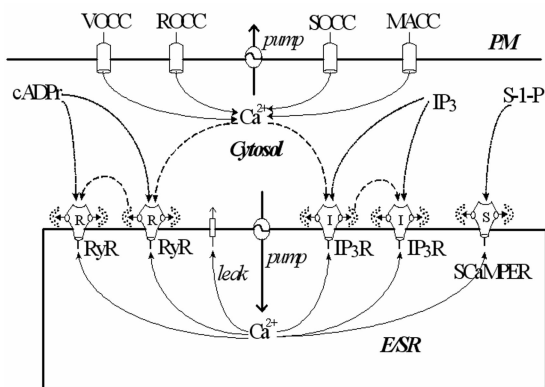


图1 钙通道示意图

Fig. 1 Schematic representation of calcium channels

1.1 PM 上的钙流入通道

VOCCs 由 PM 上膜电位的去极化激活,大量地存在于肌细胞和神经元等兴奋性细胞类型中,而且在神经元的不同部位具有结构和功能各异的 VOCCs^[22].

ROCCs 包括离子型受体通道和代谢型受体通道,典型的有烟碱性乙酰胆碱受体通道 (nicotinic acetylcholine receptor channels, 即 NARs) 和 N-甲基-D-天冬氨酸受体通道 (N-methyl-D-aspartat receptor channels, NMDARs), 它们由不同的神经递质调控,如三磷酸腺苷 (adenosine triphosphatase)、血清素 (serotonin)、谷氨酸 (glutamate)、乙酰胆碱 (acetyl-

choline) 等,主要存在于分泌细胞和神经末端.

MACCs 较多地存在于气管上皮组织和心肌等细胞类型中,由压力和形状变化导致的构象变异调节. SOCCs 的激活基于细胞内钙存储的耗尽,可能由与内钙消耗相关的钙内流因子 (calcium influx factor, CIF) 来调控,是非电兴奋性细胞中最主要的一类钙流入通道,其机理尚待进一步认识.

1.2 ER 上的钙释放通道

在外界刺激的作用下,代谢型神经递质和特定的受体相结合去激活 PLC (Phospholipase C), 然后被激活的 PLC 催化 PIP₂ (Phosphatidyl inositol biphosphate) 水解产生 IP₃ 和代谢物质甘油二酯 (Diacylglycerol, 即 DAG) [10,24], IP₃ 向细胞内快速扩散并与 IP₃ 受体相结合去激活通道. IP₃Rs 的打开不仅受到信使物质 IP₃ 的控制,胞液钙浓度 [1,25] 也起着关键的调节作用. 按照通道开放概率与钙浓度的关系,以及 IP₃Rs 对信使 IP₃ 亲和力, IP₃Rs 还可分为三个亚型 [4]. Type1 通道的打开概率与胞液钙浓度呈现钟形 (bell-shaped) 关系,即高浓度抑制通道打开; Type2 和 Type3 的开放概率则与钙浓度呈 S 形 (sigmoid-shaped) 关系,即不被高钙浓度所抑制. 三类受体对 IP₃ 的亲性和也不同, Type2 高于 Type1, Type3 则最低. 实验观察发现,在小脑神经细胞中只有 Type1 通道, Type2 通道在心肌细胞中普遍存在,胰腺泡细胞中含有 Type2 和 Type3 通道,而在上皮细胞和肌细胞中则是三种类型的通道以不同的比例共存.

RyRs 通道在结构和功能上均类似于 IP₃Rs, 普遍地存在于肌细胞和神经元等可兴奋性细胞中,其激活和抑制主要由 cADPr (cyclic adenosine diphosphate ribose) 等信使物质和胞液钙浓度联合调节. 按照 RyR 调节蛋白的特定生理功能, RyR 钙释放通道也分为三个亚型,即骨骼肌和小脑神经元细胞中的 RyR1 型,心肌和大脑细胞中的 RyR2 型,以及平滑肌、大脑和其它细胞中的 RyR3 型.

ER 上的第三类钙释放通道 SCaMPER 在结构上不同于 RyRs 和 IP₃Rs, 其激活受 S-1-P (sphingosine-1-phosphate) 和 SPC (sphingosylphosphorylcholine) 等神经鞘脂物质所调控. 尽管该通道在心肌、胰腺和肺细胞等不同类型的组织中已被发现,但其特性和生理功能目前尚不清楚.

1.3 神经元 ER 的结构和通道分布

ER 在结构上具有高度的可塑性,从而可以实现

不同的生理功能,可以是平直的袋状结构,也可以是相互联结的管状网络,而且管状网络还可通过"滑移"、"分支"以及"环状闭合"等实现构形的重新组织和分布. 根据 ER 的异质性(heterogeneity),将其划分为三个部分:粗面 ER,滑面 ER,以及核膜.

粗面 ER 与其结合核糖体不仅参与蛋白合成,在钙信号传导中也具有重要作用;滑面 ER 主要负责发生在神经元和肌细胞中的钙信号传导,在肌细胞中的 ER 被称为肌质网膜(SR). ER 的可塑性与异质性,使其能够在不同类型的细胞中整合和调控不同的蛋白合成和信号传导功能.

ER 在结构上的特异性在神经元细胞中体现得尤为突出. ER 连续地分布于整个神经元内部,不仅存在于胞体部位,还延伸到轴突、树突、突触和树突棘,被称为"神经元内的神经元",即(neuron- within-a-neuron),与 PM 形成一个双膜系统,这样的连续膜结构不仅能够通过传统的显微技术观察到,也通过荧光亲脂性染色剂在生物化学实验中得到证实^[2]. 胞体部分主要由粗面 ER 构成,神经元的 ER 网络结构的连续膜上分布着能够触发 ER 内钙释放的通道,使得 ER 在神经元钙信号传导中具有重要作用^[26]. 免疫组织的化学研究揭示,IP₃Rs 的分布遍布许多神经元(如 Purkinje cells 和 spiny striated neurons 等)的整个 ER 网络结构,包括突棘和突触终端,并特别明显地形成皮下囊泡(SSC)和膜下囊泡(HLC). 大脑中主要存在的 RyR 亚型是心肌 RyR2 型,小脑 Purkinje 神经元主要表现为平滑肌 RyR1 型. RyRs 通道主要位于神经元的胞体部位,但在其他区域内有时也能够发现.

在大部分区域,上述两类受体通道表现出类似的分布,但存在一些有趣的差别. 例如, Purkinje 神经元的突棘包含 IP₃Rs 但是不存在 RyRs; CA1 海马神经元细胞的突棘中则主要存在着 RyRs^[2,26].

神经元 ER 结构的特异性和膜上钙通道分布的复杂性,使得钙信号的表现形式及其传导机理更加丰富多样. 在不同的部位,基于不同的钙通道,

通过钙信号传导实现控制神经元可兴奋性、突触末端的胞外分泌以及突触可塑性等不同的生理功能.

2 钙信号传导的生理机理

2.1 各个钙存储单元之间的钙流交换机理

解释复杂钙动力学现象的主导机理是胞液与细胞外空间、ER、线粒体和钙结合蛋白等多个钙存

贮单元之间钙流的交换和耦合作用,如图 2 所示.

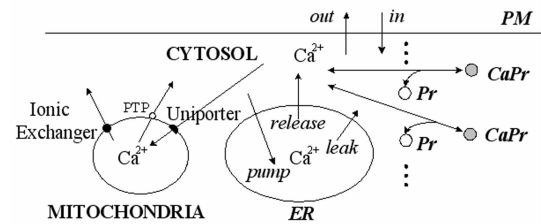


图 2 钙流交换机理

Fig. 2 Mechanisms of exchanging calcium fluxes

细胞外钙和 ER 内钙通过其上分布的钙通道进入胞液使得胞液钙浓度升高;胞液钙经由钙泵($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换器或三磷酸腺苷酶 ATP-ase)实现逆浓度梯度的跨膜运输,降低胞液钙浓度. 这些钙流之间的平衡如下式所示:

$$v_{pm} = J_{in} - J_{out} \quad (1)$$

$$v_{er} = J_{rel} + J_{leak} - J_{pmp} \quad (2)$$

在上两式中, v_{pm} 和 v_{er} 分别表示胞液与细胞外空间和内质网膜 ER 之间的钙流交换率, J_{in} 、 J_{out} 、 J_{rel} 、 J_{leak} 和 J_{pmp} 分别表示单位时间从细胞外空间进入胞液,从胞液流出到细胞外,从 ER 经由钙通道释放到胞液,从 ER 漏进入胞液和从胞液泵回到 ER 的钙流. 其中, J_{in} 的具体表达式取决于 PM 上钙流入通道的激活机理, J_{rel} 则由 ER 上钙通道的动力学机制来调控.

线粒体通过两个基本的钙流调控着胞液和 ER 的钙,一方面通过单向钙运载蛋白吸收胞液中的钙,另一方面经由 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{H}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换器或 PTP(permeability transition pore) 释放吸收的钙,在细胞钙信号传导中具有重要作用[10, 15, 27]. 钙结合蛋白也是钙振荡机理[10, 16]的必要组成部分,在钙信号的频率和幅值调节中起着重要的作用. 胞液中的钙结合蛋白大致上可以分为两类,第一类为缓冲蛋白(也被称为存储蛋白),与钙的结合速率较慢但具有较高的亲和性;第二类为信号传导蛋白(也被称为调节蛋白),能较快地与钙结合但亲和性较低. 胞液与线粒体、钙结合蛋白的钙流交换机理 $v_{m,BP}$ 可表示为:

$$v_{m,BP} = J_{mi} - J_{mo} + J_- - J_+ \quad (3)$$

上式中, J_{mi} 和 J_{mo} 分别表示单位时间从线粒体进入胞液和从胞液进入线粒体的钙流; J_- 和 J_+ 分别表示钙结合蛋白的钙离子释放率和自由蛋白的钙离子结合率.

综合起来,描述钙振荡的动力学微分方程为:

$$\begin{cases} \frac{dC_{cyt}}{dt} = v_{pm} + v_{er} + v_{m,BP} \\ \frac{dC_{er}}{dt} = -v_{er} \\ \frac{dC_m}{dt} = -J_{mi} + J_{mo} \\ \frac{dPr}{dt} = J_- + J_+ \end{cases} \quad (4)$$

其中,动力学变量 C_{cyt} 、 C_{er} 和 C_m 分别表示胞液,ER 和线粒体的钙浓度, Pr 是未结合钙离子的蛋白浓度.

2.2 PM 上不同类型钙流入通道调节的 J_{in}

神经元 PM 上的钙通道,在胞体和轴突部位以 VOCCs 为主,在突触末端和树突部位以 ROCCs 为主.胞液与细胞外空间钙流的交换率 J_{in} 对于这两类钙流入通道具有不同的表达式.

对于由膜电位的去极化激活的电压操纵型钙通道 VOCCs,钙离子经由其流入胞液的钙流为

$$J_{in} = -\phi I_{ca} \quad (5)$$

式中, ϕ 表示电压梯度与钙浓度梯度的转换因子, I_{ca} 为由钙离子内流产生的钙电流,它与动作电位的 关系为:

$$-c_m \frac{dV}{dt} = I_{ca} + \sum I_{others} \quad (6)$$

这里, c_m 表示膜电容, I_{others} 表示除 I_{ca} 之外的其他离子流,膜电位 V 作为状态变量,与微分方程组(4) 中的各个钙浓度变量相耦合,共同控制神经元的动力学行为.

对于受体操纵型钙通道 ROCCs, J_{in} 可表示为

$$J_{in} = v_0 + \beta v_1 \quad (7)$$

其中, v_0 和 v_1 分别表示钙流入的常值和最大流量, β 反映外界刺激物浓度的影响.

2.3 调节 ER 钙释放率 J_{rel} 的通道动力学机理

基于实验中观察到较高的胞液钙浓度对 Type1 型 IP_3 Rs 的抑制效应,De-Young-Keizer 模型^[12] 和 Li-Rinzel^[13] 约化模型反映和解释了这种现象.在后者中,ER 的钙释放率为

$$J_{rel} = k_{rel} m^3 h (C_{er} - C_{cyt}) \quad (8)$$

h 是表示通道状态的动力学变量,满足下式:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h} \quad (9)$$

取中间变量

$$Q = d_2 \frac{I + d_1}{I + d_3} \quad (10)$$

则 m_∞ 、 h_∞ 和 τ_h 由下述关系式给出

$$m_\infty = \frac{I}{I + d_1} \frac{C_{cyt}}{C_{cyt} + d_5} \quad (11)$$

$$h_\infty = \frac{Q}{Q + C_{cyt}} \quad (12)$$

$$\tau_h = \frac{1}{a_2 (Q + C_{cyt})} \quad (13)$$

这里, a_2 、 d_1 、 d_2 、 d_3 和 d_5 均为通道动力学参数, I 表示与外界刺激相关的信使物质 IP_3 的浓度.当 I 作为参数时,描述系统的动力学模型是(4)与(9) 耦合的微分方程组.

事实上,胞液中 IP_3 的浓度 I 也可能呈现振荡的变化趋势,与钙浓度的变化相耦合,导致复杂钙振荡模式的产生.一方面在外部信号或递质刺激的作用下,PLC 催化 PIP_2 水解产生 IP_3 和代谢物 DAG,另一方面 IP_3 在 5-phosphatase 作用下降解为 IP_2 ,在 3-kinase 的作用下代谢成 IP_4 ^[30]. IP_3 在胞液中能够快速扩散,控制 IP_3 Rs 通道的激活和 ER 内钙的释放,胞液钙浓度的变化又反过来影响着 IP_3 的合成酶 PLC^[14] 和降解酶 5-phosphatase^[30] 的活性.其浓度的变化由合成和分解两部分来描述,即:

$$\frac{dI}{dt} = v_s - v_d \quad (14)$$

其中 v_s 和 v_d 分别表示 IP_3 的合成和降解率.方程(14)与(4)、(9) 联立可构成考虑通道动力学, IP_3 浓度振荡和钙浓度振荡相耦合的综合模型.

此外,ER 膜电位也影响着经由钙通道的释放率 J_{rel} ,在文献[31] 中对该问题进行了研究.

3 神经元钙振荡数学建模及动力学响应

研究者们从不同的侧重点出发,考虑不同的生理机理,建立了许多典型的数学模型,再现和解释了实验中观察到的各种复杂钙振荡现象.Chay 在 1996 年^[28] 建立的 R15 神经元模型中考虑了胞液钙浓度 C_{cyt} 、ER 钙浓度 C_{er} 和膜电位 V 的相互耦合作用,说明 ER 内钙浓度是导致电压和胞液钙呈现簇振荡的慢变量.Falcke 等人对实验中观察到的混沌振荡^[32], 考虑 C_{cyt} 、 C_{er} 、胞体部位膜电压 V 以及轴突部分膜电压 V_1 的相互耦合,建立了合理有效的模型,并讨论了反映外界刺激的信使物质 IP_3 作为控制参数对复杂动力学行为的影响.Borghans、Dupont 和 Goldbeter 基于产生复杂钙振荡行为的不同机理给出了三类模

型^[15], 第一类主要考虑高钙浓度对钙通道的抑制作用时产生的簇振荡, 第二类中考虑了钙激活 IP_3 的降解机理, 第三类侧重考虑 C_{cyt} 、 C_{er} 和 C_m 相耦合的钙流交换机理. Hourt 和 Dupont 等人考虑 IP_3 的自调节机理研究了钙振荡的簇、混沌和三节律等动力学行为^[30]; Thomas 和 Marko 等人则研究了二节律、三节律和混沌等复杂钙振荡^[16].

基于上节述及的产生钙振荡的各种生理机理, 本节介绍三个典型的模型, 并通过数值模拟对其动力学响应进行讨论. 第一个模型着眼于电压动力学与钙动力学相耦合的机理; 第二个模型讨论胞液和 ER、线粒体以及钙结合蛋白之间的钙流交换; 第三个模型则侧重考虑了 IP_3 的合成和降解产生的振荡与钙动力学的耦合作用.

3.1 电压动力学与钙动力学耦合的 Chay 模型

为解释神经元电活动的生理实验中发现的簇现象, Chay 等人作出了突出的贡献^[28,29]. 1987 年 Chay 将细胞内胞液钙浓度作为一个慢变量建立的三变量模型模拟了簇放电模式, 该模型后来被神经动力学的研究者广泛使用并得到了深入的研究; 然而实验中观察到胞液钙也呈现伴随着电压的簇振荡模式, Chay 在 1991 年建立的模型则将钙通道的门控过程作为一个慢变量解释了这种现象, 但门控一般都是较快的过程; 1996 年的 Chay 模型则是基于钙流的交换机理, 将 ER 内的钙浓度作为变量, 解释了许多实验中观察到的簇振荡现象, 其动力学微分方程为

$$\begin{cases} \frac{dC_{cyt}}{dt} = -\phi I_{Ca} - k_{Ca} C_{cyt} + J_{rel} - k_{pmp} C_{cyt} \\ \frac{dC_{er}}{dt} = -J_{rel} + k_{pmp} C_{cyt} \\ \frac{dV}{dt} = -\frac{1}{C_m} (I_{Ca} + I_{Na} + I_{Ns} + I_K + I_L) \\ \frac{dh}{dt} = \frac{h_{\infty} - h}{\tau_h} \\ \frac{dd}{dt} = \frac{d_{\infty} - d}{\tau_d} \\ \frac{dn}{dt} = \frac{n_{\infty} - n}{\tau_n} \end{cases} \quad (15)$$

这里, 中间变量 I_{Ca} 、 J_{Na} 、 J_{Ns} 、 I_K 、 I_L 、 h_{∞} 、 τ_h 、 d_{∞} 、 τ_d 、 n_{∞} 和 τ_n 的生理意义与表达式及各参数的取值在文献^[28]中均有详细说明.

若取电流项 I_{Ns} 的电导 g_{Ns} 为控制参数, 在分岔

图中可以观察到典型的加周期分岔序列, 倍周期分岔序列以及介于二者之间的混沌区域. 当 $g_{Ns} = 4.5$ 时, 三个主要的动力学变量 V 、 C_{cyt} 和 C_{er} 的时间历程如图 3 所示, 可以观察到, 对于这个 8 周期的簇放电模式, 胞液钙 C_{cyt} 与电压 V 具有相同的簇节律, 对应于电压的静息相胞液钙呈现一个缓慢的下降相, ER 钙浓度 C_{er} 则是调节簇模式的慢变量.

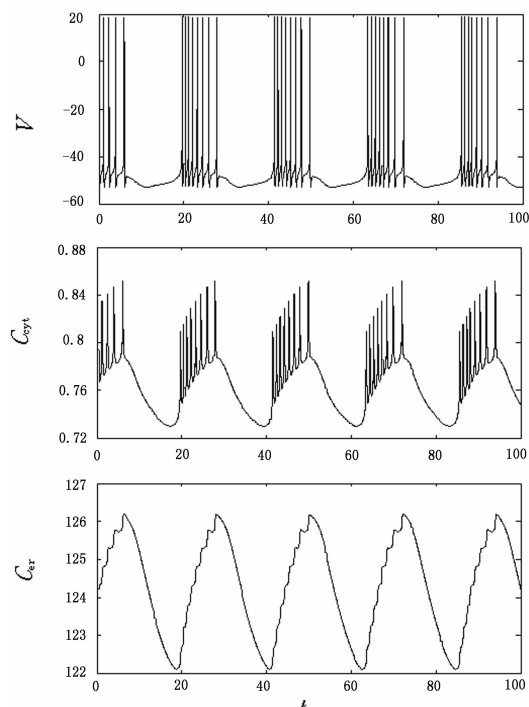


图 3 当 $g_{Ns} = 4.50$ 时 V 、 C_{cyt} 和 C_{er} 的时间历程

Fig. 3 Time courses of V , C_{cyt} , C_{er} with $g_{Ns} = 4.50$

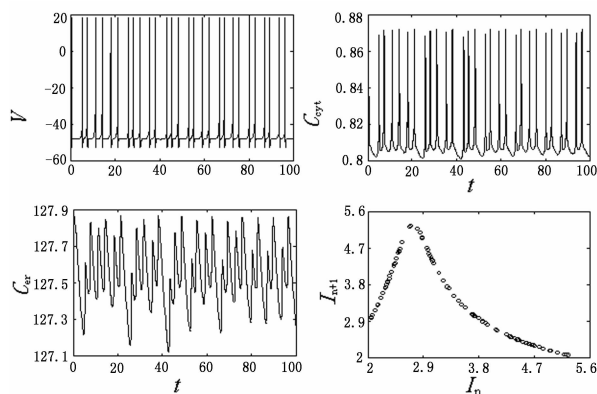


图 4 当 $g_{Ns} = 4.84$ 时 V 、 C_{cyt} 和 C_{er} 的时间历程

以及由电压峰间期序列 ISIs 构造的首归映射

Fig. 4 Time courses of V , C_{cyt} , C_{er} and the first-return map constructed by interspike intervals series of voltage, namely ISIs, with $g_{Ns} = 4.84$

当 $g_{Ns} = 4.84$ 时各变量的时间历程和膜电压 ISIs 的首归映射如图 4 所示, 可以看到构造的首归映射呈现抛物线型, 说明该放电节律是确定性的混

沌响应而非随机振荡。

更细致的分析还可以观察到更为丰富的分岔行为. 在混沌区中嵌含着许多周期窗口, 它们经由切分岔产生, 并通过倍周期分岔终止而通向混沌. 在不同的参数处, 对应的周期放电模式一般具有不同的拓扑结构. 以 $P6$ 为例, 通过膜电位峰峰间期 $I-SI_s$ 的首归映射和 ER 钙浓度的时间历程, 比较混沌区中各个不同的 $P6$ 节律模式, 结果如图 5 所示.

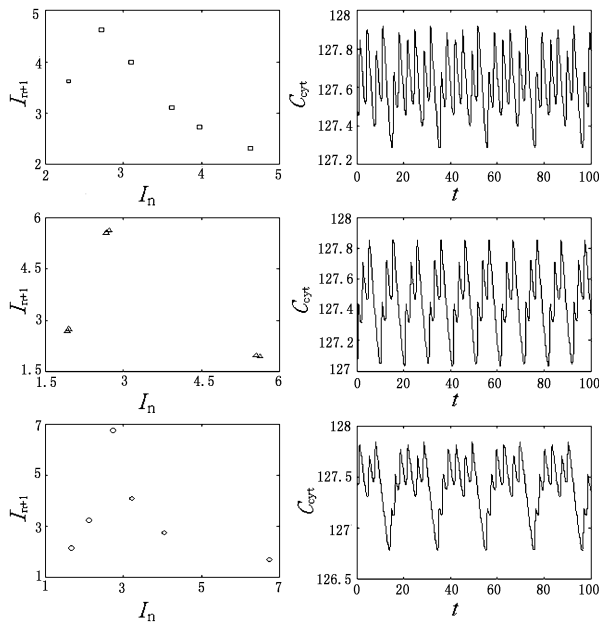


图 5 从上到下分别对应 $g_{N_s} = 4.832352, 4.837, 4.8498$ 时 C_{er} 的时间历程和由 $ISIs$ 构造的首归映射

Fig. 5 Time courses of C_{er} and the first-return maps constructed by $ISIs$ corresponding to $g_{N_s} = 4.832352, 4.837$ and 4.8498 , respectively

3.2 基于多个钙存储单元之间钙流平衡的模型

为了探究线粒体和胞液蛋白在钙信号传导中所具有的生理作用, Marhl 在 2000 年提出了该模型. 后来他和合作者 Haberichter 等人基于此模型从非线性动力学的角度, 研究了系统的分岔行为和通向混沌的道路等问题^[16]. 这个模型忽略胞液与细胞外空间的钙流交换, 只考虑胞液与 ER 、线粒体与结合蛋白之间钙离子的平衡. 值得注意的是, 不同于前述模型中各浓度是相对于整个胞体的体积而言的, 该模型各钙存储单元的浓度是在自身的体积上定义.

根据假设条件, 细胞内总的蛋白浓度 Pr_{tot} 和总的钙浓度 C_{tot} 满足守恒条件

$$Pr_{tot} = CaPr + Pr \quad (16)$$

$$C_{tot} = C_{cyt} + \frac{\rho_{er}}{\beta_{er}} C_{er} + \frac{\rho_m}{\beta_m} C_m + CaPr \quad (17)$$

其中 $CaPr$ 表示已经结合了钙离子的蛋白浓度, Pr 则为未与钙离子相结合的自由蛋白的浓度; ρ_{er} 和 ρ_m 分别表示 ER 、线粒体与胞体的体积比; β_{er} 和 β_m 分别表示 ER 和线粒体自由钙离子与总钙离子之比. 两个守恒关系将五个动力学变量 C_{cyt} 、 C_{er} 、 C_m 、 $CaPr$ 和 Pr 约化为三个, 则模型方程为

$$\begin{cases} \frac{dC_{cyt}}{dt} = (J_{rel} + J_{leak} - J_{pmp}) + (J_{mi} - J_{mo}) + (J_- - J_+) \\ \frac{dC_{er}}{dt} = \frac{\beta_{er}}{\rho_{er}} (-J_{rel} - J_{leak} + J_{pmp}) \\ \frac{dC_m}{dt} = \frac{\beta_m}{\rho_m} (-J_{mi} + J_{mo}) \end{cases} \quad (18)$$

与 ER 的钙流交换率 J_{rel} 、 J_{leak} 和 J_{pmp} 的表达式为

$$\begin{cases} J_{rel} = k_{rel} \frac{C_{cyt}^2}{K_1^2 + C_{cyt}^2} (C_{er} - C_{cyt}) \\ J_{leak} = k_{leak} (C_{er} - C_{cyt}) \\ J_{pmp} = k_{pmp} C_{cyt} \end{cases} \quad (19)$$

与线粒体的钙流交换率 J_{mi} 和 J_{mo} 分别为

$$\begin{cases} J_{mi} = (k_{mi} \frac{C_{cyt}^2}{K_2^2 + C_{cyt}^2} + k_m) C_m \\ J_{mo} = k_{mo} \frac{C_{cyt}^2}{K_2^2 + C_{cyt}^2} C_{cyt} \end{cases} \quad (20)$$

与钙结合蛋白的交换率 J_- 和 J_+ 为

$$\begin{cases} J_- = k_- CaPr \\ J_+ = k_+ C_{cyt} Pr \end{cases} \quad (21)$$

在上述表达式中, k_{rel} 、 k_{leak} 、 k_{pmp} 、 k_{mi} 、 k_{mo} 、 k_m 、 k_- 、 k_+ 以及 K_1 、 K_2 均为生理参数. 通过数值模拟, 能得到简单钙振荡、簇和混沌放电等各种类型的动力学响应模式. 此外, 对于同样的参数条件和不同的初始条件, 还能产生二节律和三节律等周期吸引子共存的现象^[16].

3.3 IP_3 和钙浓度相互耦合的模型

胞液中信使物质 IP_3 浓度的振荡也是引起复杂钙振荡的可能机理, Shen 和 Larter^[14]、Dupont、Goldbetter 和 Borghans^[15]、Houart^[30] 等人作了很多工作. 这里以 Houart 在 1999 年的研究为例, 引入这类 IP_3 和钙浓度相耦合的动力学模型, 该模型考虑胞液与细胞外空间的钙流交换, 以及 IP_3 在外界刺激作用下的合成和钙敏感的降解过程, 相应的微分方程为

$$\begin{cases} \frac{dC_{cyt}}{dt} = (J_{in} - J_{out}) + (J_{rel} + J_{leak} - J_{pmp}) \\ \frac{dC_{er}}{dt} = -J_{rel} - J_{leak} + J_{pmp} \\ \frac{dI}{dt} = v_s - v_d \end{cases} \quad (22)$$

各中间变量的表达式为

$$J_{in} = A_0 + \beta A_1 \quad (23)$$

$$J_{out} = k_{out} C_{cyt} \quad (24)$$

$$J_{rel} = A_{rel} \frac{C_{cyt}^m}{K_{r1}^m + C_{cyt}^m} \frac{C_{er}^2}{K_{r2}^2 + C_{er}^2} \frac{I^4}{K_{r3}^4 + I^4} \quad (25)$$

$$J_{leak} = k_{leak} C_{er} \quad (26)$$

$$J_{pmp} = A_{pmp} \frac{C_{cyt}^2}{K_{pmp}^2 + C_{cyt}^2} \quad (27)$$

$$v_s = \beta A_s \quad (28)$$

$$v_d = A_d \frac{I^p}{K_{d1}^p + I^p} \frac{C_{cyt}^n}{K_{d2}^n + C_{cyt}^n} + \varepsilon I \quad (29)$$

其中各参数的生理意义和计算参数值参见文献[30]. 通过对该模型进行数值模拟,可以得到周期簇振荡,混沌响应和拟周期响应等非线性动力学行为.

4 结论与展望

神经元细胞的结构复杂性和功能特殊性使其具有丰富多样的钙动力学行为. 不仅胞体部位有不同于其他细胞的行为和机理,而且神经元的胞体、树突和轴突控制着不同的神经生理功能和过程,产生不同的钙信号. 神经元作为高度复杂的非线性系统,需要运用非线性动力学的概念、理论和方法,才能深入揭示神经活动的非线性本质. 本文从钙信号传导的各种生理机理出发,综述了近十年来国外对细胞内复杂钙振荡现象的主要建模方法,介绍了三类典型模型,并着重讨论了电压动力学与钙动力学耦合的 Chay 模型.

在今后的研究中我们应关注以下几个问题:

(1) 基于神经元胞体、轴突和树突等不同部位实现钙信号传导的生理机理,结合实验中观察到的各种复杂钙振荡现象,建立更为全面有效的钙动力学模型.

(2) 对于描述神经元钙振荡的模型,进行局部或全局的动力学分析,探讨它们多参数,多尺度和多层次的分岔结构,混沌吸引子的激变等非线性现象的机理;

(3) 钙动力学的随机共振和神经信息编码;

(4) 考虑钙离子在细胞内或细胞间扩散形成的钙波等时空动力学问题.

参 考 文 献

- Berridge MJ. Elementary and global aspects of calcium signaling. *Journal of physiology*, 1997, 499(2): 291 ~ 306
- Berridge MJ. Neuronal calcium signaling. *Neuron*, 1998, 21(1): 13 ~ 26
- Bootman MD, Berridge MJ, and Roderick HL. Calcium signaling: more messengers, more channels, more complexity. *Current Biology*, 2002, 12: R563 ~ R565
- Pancea CS. Theoretical aspects of calcium signaling. Ph. D Dissertation, Emory University, 2001
- Meldolesi J and Pozzan T. The heterogeneity of ER Ca²⁺ stores has a key role in nonmuscle cell signalling and function. *Journal of Cell Biology*, 1998, 142(6): 1395 ~ 1398
- Morita K, Kotetsu K and Kuba K. Oscillation of [Ca²⁺]_i-linked K⁺ conductance in bullfrog sympathetic ganglion cell is sensitive to intercellular anions. *Nature*, 1980, 283: 204 ~ 205
- Kuthbertson KSR and Cobbold PH. Phorbol ester and sperm activate mouse oocytes by inducing sustained oscillations in cell Ca²⁺. *Nature*, 1985, 316: 541 ~ 542
- Woods NM, Kuthbertson KSR and Cobbold PH. Agonist-induced oscillations in cytoplasmic free calcium concentration in single rat hepatocytes. *Cell Calcium*, 1987, 8: 79 ~ 100
- Goldbetter A, Dupont G and Berridge MJ. 1990, Minimal model for signal-induced Ca²⁺ oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87: 1461 ~ 1465
- Schuster S, Marhl M and Hofer T. Modelling of simple and complex calcium oscillations. *European Journal of Biochemistry*, 2002, 269: 1333 ~ 1355
- Somogyi R and Stuck JW. Hormone-induced calcium oscillations in liver cells can be explained by a simple one pool model. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266: 11068 ~ 11077
- De Young GW and Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate receptor based model for agonist-stimulated oscillations in Ca²⁺ concentration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992, 89: 9895 ~ 9899
- Li YX and Rinzel J. Equations for IP₃ Receptor mediated Ca²⁺ oscillations derived from a detailed kinetic model: A Hodgkin-Huxley Like Formalism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994, 166: 461 ~ 473
- Shen P and Larter R. Chaos in intracellular Ca²⁺ oscillations in a new model for non-excitable cells. *Cell Calcium*, 1995, 17: 225 ~ 232.
- Borghans JAM, Dupont G and Goldbetter A. Complex intracellular calcium oscillations: A theoretical exploration of possible mechanism. *Biophysical Chemistry*, 1997, 66: 25 ~ 41

- 16 Haberichter T, Marhl M and Heeintrich R. Birhythmicity, thirhythmicity and chaos in bursting calcium oscillations. *Biophysical Chemistry*, 2001, 90: 17 ~ 30
- 17 Erwin T, Johannes N and Heinz B. Calcium signals in olfactory neurons. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1995, 1269: 129 ~ 138
- 18 Petr M and Fidel S. Investigating spike backpropagation induced Ca^{2+} influx in models of hippocampal and cortical pyramidal neurons. *Proceedings of the Internet Conference on Integrated Bio-Systems*, 1998, 48: 147 ~ 156
- 19 Schuster S and Marhl M. Bifurcation analysis of calcium oscillations: time-scale separation, canards and frequency lowering. *Journal of Biological System*, 2001, 9: 291 ~ 314
- 20 Berridge MJ. Capacitative calcium entry. *Biochemistry Journal*, 1995, 312: 1 ~ 11
- 21 Bootman MD, Collins TJ, Peppiatt CM and Prothero LS, etc. Calcium-signalling: an overview. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2001, 12: 3 ~ 10
- 22 Catterall WA. Structure and function of neuronal Ca^{2+} channels and their role in neurotransmitter release. *Cell Calcium*, 1998, 24: 307 ~ 323
- 23 Taylor CW. Inositol triphosphate receptors: Ca^{2+} modulated intracellular Ca^{2+} channels. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1998, 1436: 19 ~ 33
- 24 Berridge MJ. Regulation of ion channels by inositol triphosphate and diacylglycerol. *Journal of Experimental Biology*, 1986, 124: 323 ~ 335
- 25 Berridge MJ. Inositol triphosphate and calcium signaling. *Nature*, 1993, 361: 315 ~ 325
- 26 Berridge MJ. The endoplasmic reticulum: a multi-functional signalling organelle. *Cell Calcium*, 2002, 32: 235 ~ 249
- 27 Friel DD. Mitochondria as regulators of stimulus-evoked calcium signals in neurons. *Cell Calcium*, 2000, 28: 307 ~ 316
- 28 Chay TR. Electrical bursting and luminal calcium oscillation in excitable cell models. *Biological Cybernetics*, 1996, 75: 419 ~ 431
- 29 Chay TR. Effects of extracellular calcium on electrical bursting and intracellular and luminal calcium oscillations in insulin secreting pancreatic cells. *Biophysics Journal*, 1997, 73: 1673 ~ 1688
- 30 Houart G, Dupont G and Goldbeter A. Bursting, chaos and birhythmicity originating from self-modulation of the Inositol 1, 4, 5-trisphosphate signal in a model for intracellular Ca^{2+} oscillations. *Bulletin of Mathematical Biology*, 1999, 61: 507 ~ 530
- 31 Marhl M, Schuster S, Brumen M and Heinrich R. Modelling the interrelations between calcium oscillations and ER membrane potential oscillations. *Biophysics Chemistry*, 1997, 63: 221 ~ 239
- 32 Falcke M, Huerta R and Rabinovich MI, etc. Modelling observed chaotic oscillations in bursting neurons: the role of calcium dynamics and IP_3 . *Biological Cybernetics*, 2000, 82: 517 ~ 527

NONLINEAR DYNAMICS OF CALCIUM OSCILLATIONS IN NEURONS*

Gao Zhiying Lu Qishao

(School of Science, Beijing University of Aeronautics and Astronautics, Beijing 10008, China)

Abstract Rich calcium oscillation patterns are frequently observed in neuronal physiological experiments. Various mechanisms for generating these phenomena, including exchanging among calcium storing compartments (such as cellular cytosol, endoplasmic reticulum, mitochondria and calcium binding proteins) and regulating roles of different types of calcium channels, were summarized, and the mathematical expressions of these mechanisms were given. Three representative nonlinear dynamical models of calcium oscillations were introduced in order to concern the coupling with voltage dynamics, the exchange of calcium fluxes, and the oscillation of the messenger IP_3 , respectively. Complex dynamical behaviors were discussed with regard to the first model, which is of importance for neuroscience. Conclusions and some proposals were presented for the study of nonlinear dynamics of neuronal calcium oscillations in the future.

Key words nonlinear dynamics, neuron, calcium channel, calcium oscillation

Received 3 August 2006, revised 2 September 2006.

* This project supported by the National Natural Science Foundation (10432010)