

钙的非线性动力学

薇薇安·柯克¹；詹姆斯·索尼德²

摘要：

胞内游离钙浓度的振荡和行波是一种复杂的动力学现象，在细胞功能中起着至关重要的作用，控制着收缩，分泌和分化等过程。尽管现今可以相对轻松地通过实验观察到这些振荡和波动，但我们仍然缺乏对以下知识的严格理解：首先，这些波动和振荡在不同细胞类型中的潜在机制；其次，这些复杂动力学背后的数学结构。因此，对钙波和振荡的研究是建模人员多年来在其中发挥重要作用的领域。在这里，我们回顾了我们对钙波和振荡的非线性动力学的理解，这几乎将我们的注意力几乎全部集中在确定性模型上。

1、前言

在几乎每种细胞类型中，游离胞质钙 $[Ca^{2+}]$ 的浓度在细胞功能和调节中都起着重要作用[5, 4]。例如，在所有肌肉细胞中 $[Ca^{2+}]$ 升高是引起收缩的信号[8, 40]。在心肌和骨骼肌中， $[Ca^{2+}]$ 的升高是由于 Ca^{2+} 通过细胞膜中的电压门控通道进入细胞而引起的。由此产生的高 $[Ca^{2+}]$ 使肌球蛋白与肌动蛋白结合，从而产生收缩力。在突触中，一个神经元与另一个神经元进行通讯，神经递质的释放由突触前末端的 $[Ca^{2+}]$ 控制[96, 99]，而在完全不同的细胞类型中，腮腺腺泡细胞（一种上皮细胞）， $[Ca^{2+}]$ 的升高会导致水的分泌，从而导致唾液的产生[1, 155]。

作者信息：1：新西兰奥克兰大学数学系，email: v.kirk@auckland.ac.nz；

2：新西兰奥克兰大学数学系，email: sneyd@math.auckland.ac.nz。

©施普林格瑞士国际出版，2015年

R. Bertram 等人，复杂细胞活性的数学分析，应用动力系统的前沿：评论和教程 1

DOI 10.1007/978-3-319-18114-1_2

在许多细胞类型 (例如, 肝细胞)中, Ca^{2+} 所起的确切作用尚不清楚, 尽管似乎很明显 Ca^{2+} 对于细胞功能很重要。而在其他细胞类型 (例如, 神经内分泌细胞, 如促性腺激素释放激素神经元)中, $[\text{Ca}^{2+}]$ 的升高无疑与激素的分泌密切相关, 但我们不完全了解这种联系如何起作用[71]。

在过去的几十年中, 已经开发出了高度精密的方法来测量空间和时间上细胞 (通常仍位于活体动物中)中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。最重要的方法无疑是荧光显微镜。研究人员已经开发出结合 Ca^{2+} 时会发光的分子。现在, 通过将这种 Ca^{2+} 荧光染料装载到细胞中, 人们现在可以直接观察细胞中的 Ca^{2+} 并将结果显示为视频。

研究人员注意到的第一件事是, 在许多细胞类型中, Ca^{2+} 的瞬变远非简单的上升和下降, 而是具有复杂的动态行为。在某些细胞中, $[\text{Ca}^{2+}]$ 振荡的时间尺度从不到一秒到很多分钟。在其他较大的细胞中, 这些振荡被组织成周期波, 并在 $15 \mu\text{m s}^{-1}$ 附近传播。在更大的细胞中, 例如非洲爪蟾卵母细胞中, 这些周期波被组织成周期性螺旋或目标模式。

根据当前的教条, Ca^{2+} 的振荡和周期波以频率相关的方式控制细胞功能。 Ca^{2+} 本身对细胞有毒, 长时间的高 $[\text{Ca}^{2+}]$ 会杀死细胞, 因此调幅信号的使用较少。但是, 通过调制振荡频率, 可以在不危害细胞的情况下有效地传输信号。尽管这是一个有用的工作假设, 并得到大量实验证据的支持, 但在某些类型的小区域中, 实际情况要复杂得多, 振幅和频率均起主要作用, 而在其他类型的小区域中, 振荡似乎几乎没有作用。下面和图 1 中将更详细地讨论这些不同情况的示例。

图 1 显示了来自三种不同细胞类型的 Ca^{2+} 振荡和波动的三个例子。在第一个例子中, 已知 Ca^{2+} 振荡的作用, 以及它们的功能如何受其频率控制。在第二个示例中, 已知 Ca^{2+} 振荡在做什么, 但是看来振荡频率完全不重要; 在第三个示例中, 已知 Ca^{2+} 瞬变在做什么 (至少从广义上来说是这样), 但我们并不真正知道它们是如何做到的。

在图 1 的 A 部分中, 我们显示了响应于刺激物甲基胆碱的气道平滑肌细胞中的 Ca^{2+} 振荡。这些 Ca^{2+} 振荡 (间接地, 但通过众所周知的途径[73])引起收缩蛋白, 肌球蛋白和肌动蛋白的结合, 从而引起肌肉收缩[113]。由于气道平滑肌围绕气道, 其收缩会导致气道收缩并限制呼吸。(有趣的是, 没有其他已知的

气道平滑肌生理功能；它是唯一已知的唯一病理功能的器官。)肌肉收缩的程度与 Ca^{2+} 振荡的频率密切相关，因此我们相信已了解这些振荡的生理功能。虽然我们将其称为 Ca^{2+} 振荡，但实际上它们是周期波，从 B 部分更详细的图中可以看出。在此时空图中，较高的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 用较浅的阴影表示。白带以微小角度延伸穿过磁畴的事实意味着 Ca^{2+} 振荡正在整个细胞中传播以形成周期波。

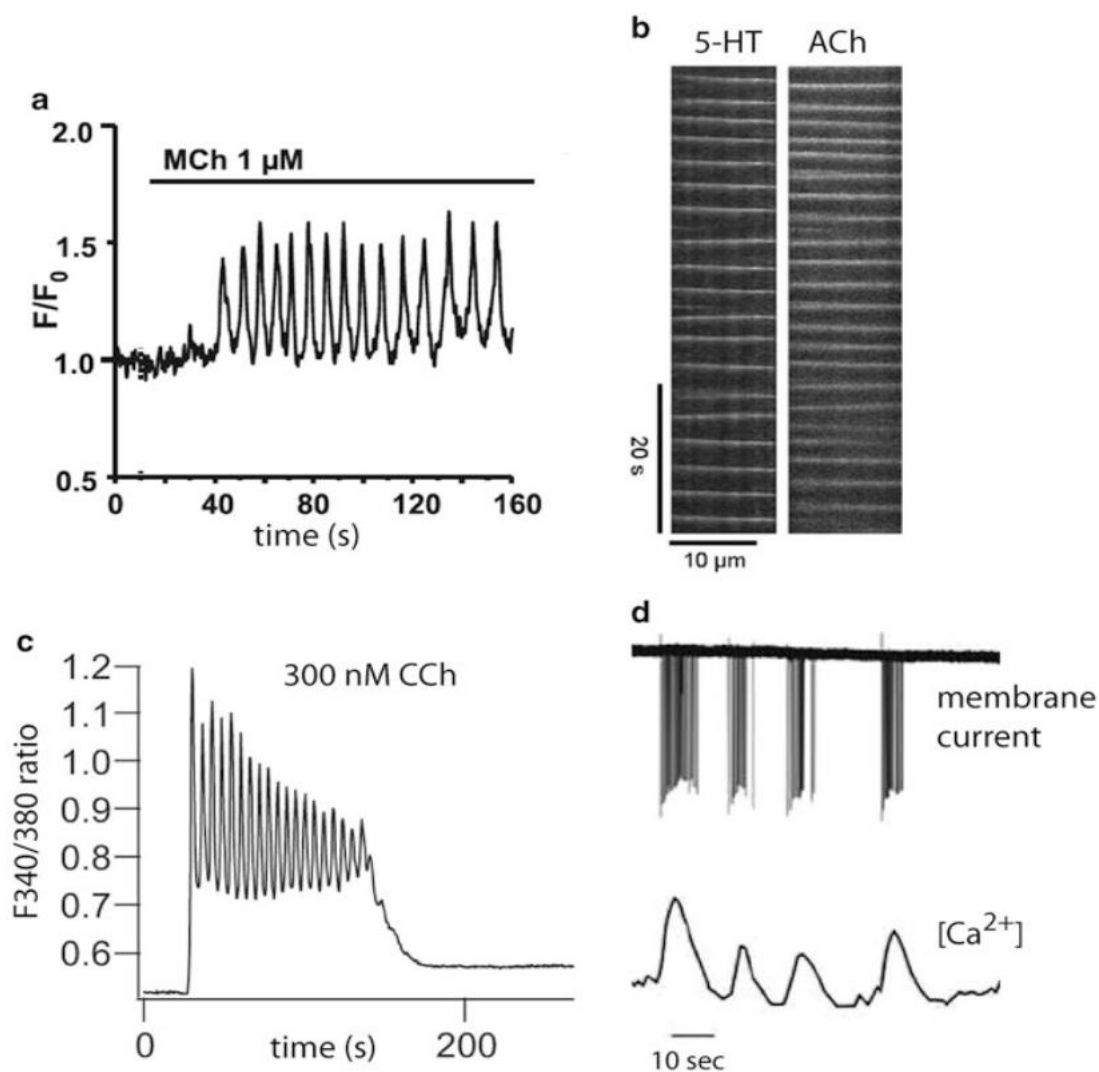


图 1 $[\text{Ca}^{2+}]$ 复杂行为的三个例子。A: 响应刺激物甲基胆碱 (MCh)，人气道平滑肌细胞中的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 振荡。从[107]中修改的图。B: 在空间和时间上绘制的气道平滑肌细胞中的 Ca^{2+} 振荡，表明 A 中所示的振荡实际上是周期波。图是从[104]修改而来的。显示了对两种不同刺激物血清素 (5-HT) 和乙酰胆碱 (ACh) 的反应。C: 腮腺腺泡细胞中的 Ca^{2+} 振荡，响应于甲酚 (CCh)。从[53]修改的图。D: 小鼠促性腺激素释放激素 (GnRH) 神经元中的 Ca^{2+} 瞬变。从[84]修改的图。同时测量膜电流 (上述线) 和 $[\text{Ca}^{2+}]$ 浓度 (下迹线)。可以看出，每个电尖峰脉冲对应于 $[\text{Ca}^{2+}]$ 中的瞬变

在图 1 C 部分中，我们显示了腮腺腺泡细胞的 Ca^{2+} 振荡。腮腺是产生唾液

的腺体之一，腮腺腺泡细胞是专门用于水运输的上皮细胞。 $[Ca^{2+}]$ 的每次升高导致在细胞的一端打开依赖于 Ca^{2+} 的 K^+ 通道，在细胞的另一端打开依赖 Ca^{2+} 的 Cl^- 通道，从而使得跨细胞离子流动，水渗透出现。尽管几年来一直认为水流的速率是由振荡频率控制的，但现在认为情况并非如此[101, 102]。在这种细胞类型中，水的传输速率几乎完全由平均 $[Ca^{2+}]$ 决定，振荡频率没有重要作用，我们无法辨别。

我们最后的例子，在图 1 D 部分，来自促性腺激素释放激素神经元，是下丘脑中分泌促性腺激素释放激素或 GnRH 的神经内分泌细胞。上面的迹线是膜电流，它显示了清晰的电尖峰组，通常称为电脉冲。下部迹线显示了相关的 Ca^{2+} 瞬变。周期性尚不清楚，因此我们不称这些 Ca^{2+} 振荡。尽管我们知道这些 Ca^{2+} 瞬变与 GnRH 的分泌有关，但我们尚不完全清楚。GnRH 的分泌似乎在数小时的时间尺度内受到控制，而这些 Ca^{2+} 瞬变发生的时间要短得多，约为数十秒。快速的 Ca^{2+} 瞬态如何与 GnRH 分泌的缓慢控制相关联是神经内分泌细胞研究中的一大难题。

即使从这组高度选择性的示例中也可以清楚地看到， Ca^{2+} 振荡的研究为数学建模者提供了大量帮助。如果没有详细的定量模型，也没有对可能导致周期性行为的机制进行详细了解，就无法正确理解这种复杂的动态现象。因此，数学建模者经常在 Ca^{2+} 动力学研究中发挥重要作用[38, 39, 44, 114, 136]。

1.1、一些生理学背景

尽管提供本文的目的不是为了详细讨论 Ca^{2+} 生理学，但为了了解如何构建模型，一些细节是必需的。

由于高 $[Ca^{2+}]$ 具有毒性，因此所有细胞都花费大量能量，以确保低 $[Ca^{2+}]$ ，这不是一件容易的事。所有细胞都在富含 Ca^{2+} 的环境中沐浴，浓度约为 1 mM，通过不断从骨骼中释放而保持在该水平。然而，在细胞质内部，耗能泵不断去除 Ca^{2+} ，以使 $[Ca^{2+}] \approx 50$ nM，比细胞外低约 20000 倍。因此，从细胞的外部到内部存在巨大的浓度差。故仅通过打开细胞膜中的 Ca^{2+} 通道，细胞即可迅速升高 $[Ca^{2+}]$ ，但必须不断消耗能量以维持该浓度差。

内部细胞区室，例如内质网 (或肌细胞中的肌浆网) (ER 或 SR) 也是主要的

Ca^{2+} 存储库, Ca^{2+} 泵称为 SERCA 泵 (质膜/内质网钙 ATP 酶), 不断从细胞质中泵出 Ca^{2+} 进入 ER 或 SR。同样, 线粒体构成了另一个主要的内部 Ca^{2+} 存储。

因此, 静止的细胞不断消耗大量能量, 仅是为了使 Ca^{2+} 保持在较低水平, 并且 Ca^{2+} 不断地进入和流出细胞质进行低水平循环, 再通过 Ca^{2+} 渗入而被泵清除。

作为 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的附加控制, 进入细胞质的每 1000 个 Ca^{2+} 离子中, 大约有 999 个迅速与 Ca^{2+} 缓冲液的大蛋白结合, 从而防止 Ca^{2+} 损伤细胞。这种所谓的 Ca^{2+} 缓冲可以在定量模型中起主要作用 (尽管它对定性动力学的影响较小), 并且经常需要仔细考虑。

为了构建 Ca^{2+} 动力学模型, 需要写下一个守恒方程, 该方程跟踪所有进入和离开细胞质的 Ca^{2+} 。有许多这样的 Ca^{2+} 通量 (图 2 中总结了其中的一些, 但不是全部)。

A. Ca^{2+} 可以通过多种通道从外部流入细胞。

- 电压门控的 Ca^{2+} 通道响应细胞膜上电位差的增加而打开。如果细胞是由电激发的, Ca^{2+} 最终流入将导致进一步的去极化, 并可导致动作电位。
- 受体操纵的通道响应于刺激物与细胞膜受体的结合而打开 (可能是间接的)。
- 储存操作的渠道是根据 ER 或 SR 的严重耗尽而开放的。

B. 通过细胞膜中 Ca^{2+} ATP 酶泵的作用, Ca^{2+} 从细胞质移至细胞外。在某些细胞类型中, 例如通过 Na / Ca 交换剂从细胞质中去除 Ca^{2+} 的其他方法也很重要。

C. Ca^{2+} 从 ER 或 SR 释放是通过两个主要途径发生的。

- 当刺激物与细胞膜上的受体结合时, 它会引发一组反应, 最终以肌醇三磷酸酯 (IP_3) 的产生为终点, 三磷酸肌醇通过细胞质扩散并与位于 ER 或 SR 膜上的 IP_3 受体 (IPR) 结合。IPR 也是 Ca^{2+} 通道, 当 IP_3 绑定时, 它们就会打开, 并从 ER 中释放 Ca^{2+} 。 Ca^{2+} 和 IP_3 均可调节 IPR 的开放概率。IPR 表现出 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放或 CICR 的重要特性, 于是 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的小幅增加导致 IPR 的开放和 Ca^{2+} 的进一步释放。因此, CICR 是一个正反馈过程,

其中 Ca^{2+} 刺激其自身释放。另外，高 $[\text{Ca}^{2+}]$ 会关闭 IPR。

- Ryanodine 受体 (钙释放通道) (RyR) 与 IPR 相似，并且几乎无处不在。
 IP_3 不会打开它们，但是 Ca^{2+} 会以类似于 IPR 的方式来调节它们的打开概率。RyR 还表现出 CICR，确实是发现这种行为的原始 Ca^{2+} 通道类型 [41]。RyR 是骨骼肌和心肌中主要的 Ca^{2+} 释放通道。
- D. 通过 SERCA 泵将 Ca^{2+} 再吸收到 ER / SR 中，该泵使用 ATP 的能量将 Ca^{2+} 的浓度梯度泵入。
- E. 线粒体中也有重要的 Ca^{2+} 通量。但是，我们不会在这里详细考虑这些通量，因为它们在许多当前的 Ca^{2+} 动力学模型中往往不那么重要。当然常规也有多个例外情况 [23、24、31、45、59、91、92、95、106]。

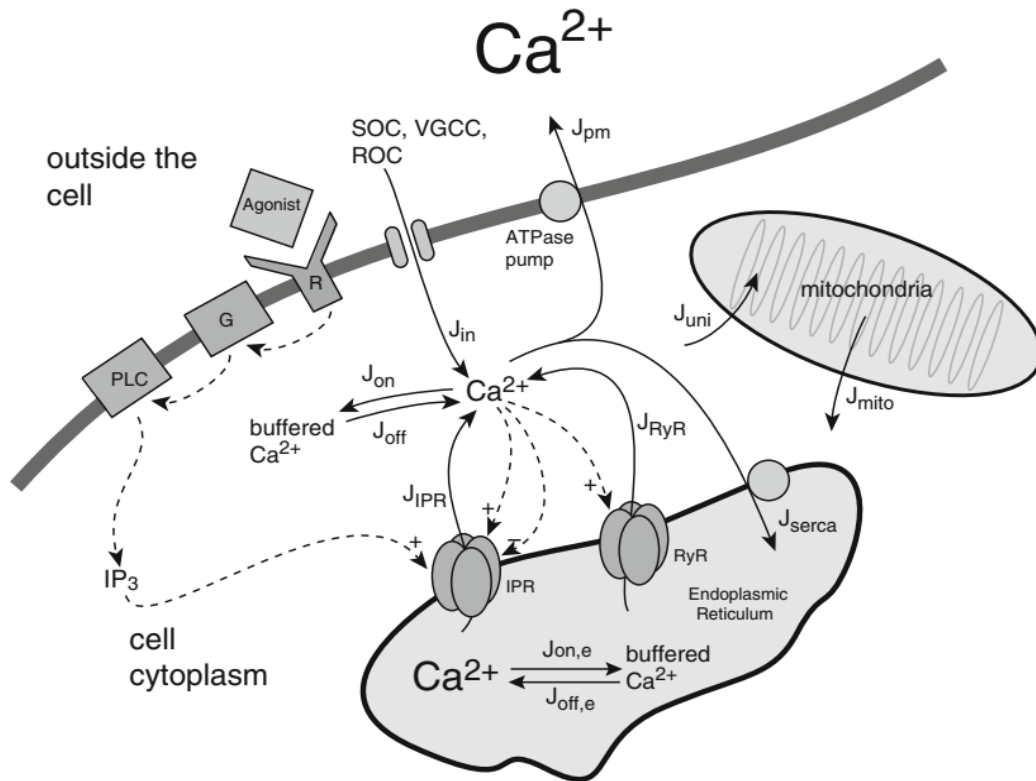


图 2 $[\text{Ca}^{2+}]$ 控制中涉及的主要通量图。刺激物与细胞膜受体 (R) 的结合导致 G 蛋白 (G) 的激活，以及随后的磷脂酶 C (PLC) 的激活。这会将磷酸肌醇二磷酸酯裂解为二酰基甘油和肌醇三磷酸酯 (IP_3)，后者可自由扩散通过细胞质。当 IP_3 与内质网 (ER) 膜上的 IP_3 受体 (IPR) 结合时，会导致 Ca^{2+} 从 ER 中释放出来，而该 Ca^{2+} 进而调节 IPR 和 ryanodine 受体 (RyR) 的开放可能性。钙通量用实心箭头表示。钙可以通过 IPR (J_{IPR}) 或 RyR (J_{RyR}) 从 ER 释放，可以从细胞质中泵入 ER (J_{serca}) 或外部 (J_{pm})，可以被 (J_{uni}) 吸收或从中释放 (J_{mito})，线粒体，可以与 (J_{on}) 绑定，也可以从 (J_{off}) Ca^{2+} 缓冲区释放。外部进入 (J_{in}) 受多种可能的通道控制，包括存储操作通道 (SOC)，电压门控钙通道 (VGCC) 和受体操作通道 (ROC)。

给定这些通量， Ca^{2+} 振荡的一种可能机理变得更加清晰。当刺激物与其受体结合时，它开始导致 IP_3 产生的过程。通过 CICR 过程，这会从 ER / SR 中突发性释放 Ca^{2+} 。一旦 $[\text{Ca}^{2+}]$ 足够高，IPR 将关闭，并且来自 ER / SR 的 Ca^{2+} 流出将终止。只要 IPR 进入难治状态，从而阻止立即重新开放， Ca^{2+} 泵就可以从细胞质中去除 Ca^{2+} ，并且循环可以重复。RyR 也会发生类似的过程，并且在许多情况下 IPR 和 RyR 都共同产生振荡[133, 146, 149]。

需要注意，存在某些细胞类型，尤其是骨骼肌和心肌，其中 CICR 对细胞功能至关重要，但不会导致持续的 Ca^{2+} 振荡。在骨骼肌和心肌中，少量 Ca^{2+} 通过电压门控通道的进入 (响应电去极化) 通过 RyR 启动 CICR，RyR 将大量 Ca^{2+} 释放到细胞质中，激活收缩机制并导致收缩的细胞。但是，每个 Ca^{2+} 瞬变是由其他地方产生的动作电位引起的，该动作电位是窦房结，因此，至少在正常情况下，肌肉细胞本身没有表现出固有的振荡行为。有可能迫使心脏细胞进入一个内质网使 Ca^{2+} 处于超负荷的状态，从而产生自发的有节奏的 Ca^{2+} 瞬变，但这是病理行为。因此，我们将在这里花更少的时间来考虑心脏和骨骼肌中的 Ca^{2+} 动态。有兴趣的读者可以参考[8, 40]的综合评论。

上面我们已经描述了一种可能引起 Ca^{2+} 振荡的机制。但是，还有许多其他问题[30、44、73、114]。例如， Ca^{2+} 会影响 IP_3 的产生和降解，从而形成正反馈回路和负反馈回路，理论上能够产生振荡 (图 3) [37, 105]。

非常重要的一点是要理解，尽管 Ca^{2+} 振荡在不同的细胞类型中看起来非常相似，具有相似的周期和形状，但外观上的这种相似性可能具有很大的欺骗性。通常，不同的细胞类型可能具有完全不同的机制来生成 Ca^{2+} 振荡，因此仅出于对简单性和外观的偶然收敛的期望，将机制从一种细胞类型推算至另一种细胞类型是不明智的。因此，尽管基本工具箱 (请参阅第 2 节) 在一个细胞格与另一个细胞格中是相同的，但是这些工具的组合和使用方式可能是完全不同的，并且每个细胞格必须根据自身的优点进行处理。

当 Ca^{2+} 释放发生在细胞质的特定部位时， Ca^{2+} 可以扩散到邻近的释放位点 (IPR 或 RyR) 并在那里开始进一步释放 Ca^{2+} ，从而传播 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增加的行波。通过这种方式，振荡被转换为周期波。这些波以大约 $10\text{-}15 \mu\text{ms}^{-1}$ 的速度传播，

在诸如爪蟾卵母细胞的较大细胞类型中，可以形成螺旋波和目标模式[83]。钙波也可以在细胞之间传播，分布在许多细胞上[85]，尽管本综述根本不会讨论这种细胞间的波。

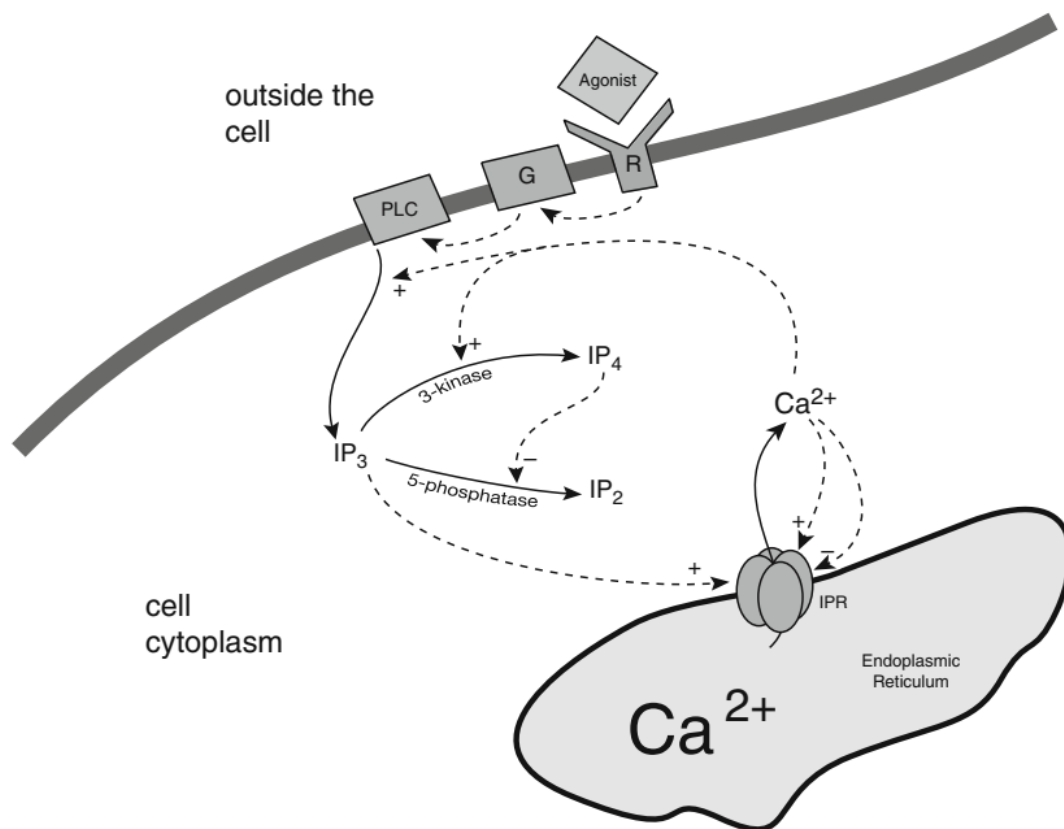


图 3 Ca^{2+} 和 IP_3 之间的某些相互作用的示意图。钙可以激活 PLC，从而提高 IP_3 的产生速率，并且还可以提高 3-激酶使 IP_3 磷酸化的速率。3-激酶 IP_4 磷酸化的最终产物可作为竞争性抑制剂抑制 5-磷酸酶 IP_3 的去磷酸化。并非所有这些反馈在每种细胞类型中都有意义

本文的目的不是要列举和讨论所有可能的 Ca^{2+} 振荡和波动在不同的细胞类型中发生的方式，因为这将是一项艰巨的任务。相反，我们将专注于对一些主要机制的数学分析。我们在这里讨论的技术将同样适用于所有其他振荡机制和模型。

Ca^{2+} 振荡和波动的各种机制与其生理功能的多样性相匹配。我们已经看到了 Ca^{2+} 振荡如何控制平滑肌的收缩，外分泌上皮运输水和激素分泌的具体例子。但是， Ca^{2+} 振荡也被认为可控制神经元的受精，增殖，细胞代谢，囊泡分泌，甚至信息处理。同样，我们将不在本评论中讨论此类问题，而应参考关于这一主题的许多出色评论[4、5、39、44]。

1.2、钙模型概述

Ca^{2+} 动力学模型有两种主要类型：空间均质模型（假设细胞格混合良好，使用常微分方程）和空间非均质模型，允许 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的空间变化并使用偏微分方程（通常是反应扩散方程式）。在每个划分中，模型可以是确定性的或随机的，并且本质上可以是任意复杂的。特别是 PDE 模型可能会变得非常复杂，因为 Ca^{2+} 的微区，即局部区域小，由于几何极限， Ca^{2+} 的浓度要比细胞其他部分高几个数量级。

重要的是要注意，构造的模型类型基本上不依赖于被认为是真实情况的模型。例如，众所周知，细胞没有很好地混合，并且 $[\text{Ca}^{2+}]$ 甚至不接近均质。尽管如此，充分混合的模型仍然可以用作指导新的实验结果和进行可预测的预测的有用工具。同样，我们也知道，从最高层次上讲，通过 IPR 或 RyR 释放 Ca^{2+} 本质上是随机的，而不是确定性的过程。在某些情况下，这很重要，必须使用随机模型。在其他情况下，随机方面则不那么重要。

换句话说，我们构建模型不是为了最真实，最准确地表示我们所认为的真实情况，而是要成为指导我们理解的有用工具。根据我们希望了解的内容，我们构建了适合我们需求的模型。这一点值得强调。批评模型忽略了真实细胞格中存在的方面并不少见。由于模型几乎不可能这样做，因此这种批评很容易。真正重要的是该模型是否包含对所调查的特定问题重要的机制。

相反，建模者通常会犯类似的错误。通常他们会建立模型，证明某些解看起来与实验相同，并声称成功。当然，这与上述批评同样容易。外观的相似性很少是潜在机制的指南。直到将模型用作预测工具，并且直到进行实验以测试这些模型预测后，模型才有用。实验是否确认或拒绝模型预测都无关紧要。重要的是该模型已被用来增进我们的理解。

无论模型是由 ODE 还是 PDE 组成，基本方法都是相似的。有某些细胞成分在所有细胞类型中趋于通用，并具有合理的标准模型。例如，SERCA 泵将 Ca^{2+} 从细胞质转运到浓度梯度上的 ER 或 SR，是无处不在的，并且往往总是以相似的方式建模。同样，也有电压门控的 Ca^{2+} 通道，IPR 和 RyR， Ca^{2+} 缓冲区以及其他各种 Ca^{2+} 通道，泵和交换器，每一个都倾向于带有相对公认的模式。

因此，一个有用的概念是 Ca^{2+} 工具箱的概念[6]。该工具箱包含各种 Ca^{2+}

传输机制或模块，从中我们可以选择最合适的模型来构建任何特定情况下的模型。从本质上讲，模型构建的问题归结为：选择哪个模块最适合使用（考虑到正在考虑的问题），以及哪个模块适合每个模块使用。当然，由于我们的 Ca^{2+} 工具箱中有很多模块，并且每个模块有很多模型，因此几乎可以获得无限多种。

1.3、随机与确定性模型

Ca^{2+} 建模领域当前的主要问题之一是使用随机模型还是确定性模型，这是一个问题，其中细胞行为的实际用途比人们想象的要少。

Ca^{2+} 浓度的高分辨率测量结果表明，在许多细胞类型（很可能是所有相关细胞类型）中，在低刺激物浓度下， Ca^{2+} 释放都是一组小的点状释放，它们来自单个 IPR (Ca^{2+} 标记)，一组 IPR (胀泡) 或一组 RyR (瞬态放电) [12、15、17、22、60、94、135、154]。由于 IPR 或 RyR 的随机打开和关闭，这些释放是随机发生的。如果从一个 IPR 突发释放的水量足够大，则 Ca^{2+} 可以扩散到 IPR 的相邻突发中，在该突发中引发抽吸，所有胀泡都可以合并成一个整体波[120，152]。

现在可以想象一个周期性的 Ca^{2+} 波生成的随机情况。偶尔，仅仅是偶然的时机，一个星系团就会强烈地引发这样一场全球浪潮。在波动之后，一旦 Ca^{2+} 浓度恢复到基线，在下一个突发开始下一个波动之前将有一个随机的等待时间，因此，波动之间的等待时间，即波动周期，由突发之间的等待时间来设定，而不是集群动态中的任何确定性极限周期。

这种随机机制在实验上相对容易确定。纯随机的波激活过程将导致波的起始时间分布在泊松分布中，其中均值等于标准偏差。因此，如果平均波周期与标准偏差（对于不同周期的各种波，例如，通过使用不同的刺激物浓度发现）的曲线位于直线 $y = x + b$ 附近，则对于某些 $b > 0$ ，这清楚地表明，波是由泊松过程引发的，其不应期（可能由其他确定性过程设置）为 b 。当然，请注意，如果波是通过纯粹确定性的过程生成的，则周期的标准偏差（对于每个固定的刺激物浓度）为零。

当用一个测量波周期分布的平均值与标准偏差之比（即变异系数或 CV）

时，在许多细胞类型中，CV 都接近于 1。在图 1A 中，肉眼看起来好像是确定性过程产生的，更详细的研究表明，对于一定范围的 IP_3 浓度，CV 接近 1 (未发表的结果)，因此这些振荡是由泊松过程发起。在其他类型的细胞中也发现了相似的结果[120, 137]。因此，有力的证据表明，大多数 (可能是全部) Ca^{2+} 波是由随机而不是确定性过程产生的。

但是，尽管实际上可能是这种情况，但对建模的含义尚不清楚。可能很容易将所有确定性模型都视为错误的，但是这对于解决一个困难的问题将是一个糟糕的解。众所周知，所有模型都是错误的，但是许多模型仍然有用。实际上，尽管缺乏随机性，但确定性模型似乎确实抽象和描述了对振荡至关重要的机制。确定性模型已用于各种细胞类型，以做出有关细胞行为的预测，并且这些预测已通过实验得到证实，例如，导致对呼吸道平滑肌中 RyR 和 IPR 之间相互作用的了解大大增加[149]，或 Ca^{2+} 涌入的作用[129]。

最近，在 Ca^{2+} 建模团队中已经出现了一种共识，即随机模型和确定性模型都很有价值，并且对于全面了解 Ca^{2+} 振荡的产生和控制方式，这两个模型都是必需的。从本质上讲，这两者都是针对将 Ca^{2+} 泵入 ER 的实际潜在机制，ER 的耗竭，通过 IPR 和 RyR 的 Ca^{2+} 流量等实现，尽管这些表面在细节上有所不同，但其背后的机制仍然相似在许多方面。因此，确定性模型尽管忽略了随机波引发的细节，但仍然可以作为一种非常有用的预测工具，而随机模型则可以对每个 Ca^{2+} 尖峰的发生方式和时间提供更扎实的理解。

因此，需要警告的是，必须谨慎地采用 Ca^{2+} 振荡和波动的确定性模型，并且永远不要对它们的直接物理现实抱有太大的信心，在本文的其余部分中，我们将把注意力集中在此类模型上。

1.4、兴奋性

Ca^{2+} 动力学的最重要特征之一是 Ca^{2+} 的兴奋性[74, 88]，其中少量 Ca^{2+} 的释放会在正反馈过程中引发大量 Ca^{2+} 的释放。最初在骨骼肌中发现此特性称为 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放或 CICR [41]。

CICR 可以两种不同的方式出现。首先，它可以通过 Ca^{2+} 调制 IPR 或 RyR 开放概率来产生。例如，IPR 的开放概率曲线呈钟形，在低 Ca^{2+} 浓度下增加，

而在高 Ca^{2+} 浓度下减少。因此，在低的 Ca^{2+} 浓度下， Ca^{2+} 浓度的增加会导致 IPR 打开概率的增加，从而导致正反馈。IPR 亚型之间的细节有所不同，但定性行为相似 ([50]显示了从各种细胞类型和 IPR 亚型中选择的不同稳态曲线的广泛选择，所有这些都显示出相同的基本钟形)。在低 Ca^{2+} 浓度下，RyR 表现出相似的行为，因为 Ca^{2+} 浓度的增加导致 RyR 以及 CICR 的打开概率更大。在较高的 Ca^{2+} 浓度下，RyR 的稳态特性尚不清楚，并且在生理上的 Ca^{2+} 浓度下 RyR 是否再次闭合以及这种闭合在激发与收缩偶联中可能起什么作用仍存在争议[16, 47, 46, 58、153]。

CICR 产生的第二种方式是通过动态过程，其中 Ca^{2+} 激活 IPR 的速度比 Ca^{2+} 激活 IPR 的快，导致 Ca^{2+} 释放量最初大量增加，随后缓慢下降至较低的稳定值[36, 48, 50, 66]。在这种情况下，CICR 是 IPR 激活和灭活时间尺度不同的结果。如果 CICR 来自此动态过程，则它很大程度上与稳态打开概率曲线的形状无关。实际上，IPR 既具有钟形的稳态曲线，又具有 Ca^{2+} 诱导的活化和 Ca^{2+} 诱导的失活之间的时间间隔。因此，不一定清楚这些机制中的哪一个是对 CICR 进行任何特定实验观察的基础。大多数模型，无论是确定性模型还是随机模型，都结合了两种机制的各个方面[2、33、43、120、126、137]。

作为 CICR 的结果，通过 IPR 和 RyR 释放的 Ca^{2+} 是一种自动催化或正反馈过程，在许多方面与神经元膜电位中的兴奋性相似[65]。在神经元中，正反馈是通过 Na^+ 通道的电压依赖性发生的，这会导致细胞快速去极化。(Na^+ 通道的兴奋性是由于膜电位使通道快速激活和缓慢失活引起的[73]。)因此，标准的可激发模型，例如 FitzHugh-Nagumo 模型，经常用于 Ca^{2+} 振荡和波动[21、127、141、142]。

但是，尽管系统之间存在相似之处， Ca^{2+} 动力学模型在重要方面与其他可激励系统的模型不同。在这篇评论中，我们将探讨其中的一些差异。

2、ODE 模型

如果假定一个细胞混合良好，则 Ca^{2+} 浓度的典型方程式将简单地表示 Ca^{2+} 的守恒性。

一个简单的例子如图 4 所示。阴影区域是内质网 (ER)，有五种通量流入或

流出细胞质。其中的两种通量， J_{in} (可能是通过存储操作通道，刺激物操作通道或电压依赖性 Ca^{2+} 通道的普通 Ca^{2+} 流入) 和 J_{pm} (通过质膜 ATPase 泵的通量) 穿过质膜。而其他三个，即 J_{RyR} (通过 RyR 的流量)， J_{IPR} (通过 IPR 的流量) 和 J_{serca} (通过 SERCA 泵的流量) 则穿过 ER 膜。(为简单起见，我们暂时不考虑 Ca^{2+} 缓冲。下一节将对此进行详细处理。)

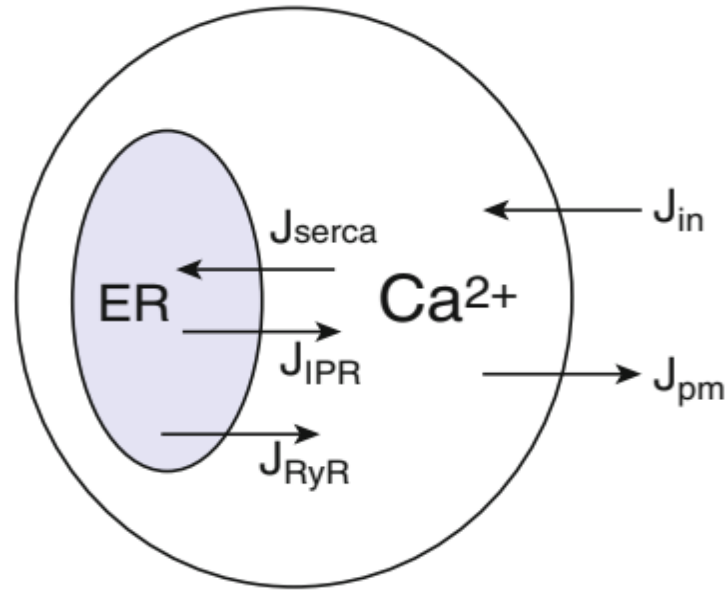


图 4 具有五个磁通量的简单空间均匀 Ca^{2+} 动力学模型的示意图。在此模型中，通过 SERCA 泵 (J_{serca}) 将 Ca^{2+} 从细胞质中泵入 ER，通过质膜 ATP 酶泵 (J_{pm}) 从细胞质中泵出，通过一些未指定的进入途径 (J_{in}) 从外部进入细胞质，并通过两个通道 IPR 和 RyR 从 ER 进入细胞质

如果我们用 c 和 c_e 分别表示细胞质和 ER 中 Ca^{2+} 的浓度，分别用 V 和 V_e 表示体积，那么 Ca^{2+} 的守恒给出

$$\frac{d}{dt}(cV) = J_{in} - J_{pm} + J_{IPR} + J_{RyR} - J_{serca}, \quad (2.1)$$

$$\frac{d}{dt}(c_e V_e) = -J_{IPR} - J_{RyR} + J_{serca}, \quad (2.2)$$

其中每个 J 的单位是摩尔每秒。

只要细胞质和 ER 的体积保持恒定，我们就可以将体积除以得到

$$\frac{dc}{dt} = \frac{1}{V}(J_{in} - J_{pm} + J_{IPR} + J_{RyR} - J_{serca}), \quad (2.3)$$

$$\frac{dc_e}{dt} = -\frac{1}{V_e}(-J_{IPR} - J_{RyR} + J_{serca}). \quad (2.4)$$

在像这样的简单模型中，通常会重新缩放所有通量，以使它们每单位时间每细胞质体积具有摩尔单位。因此，我们定义了一个新的 $\tilde{J}_{in} = J_{in} / V$ ，并用这些新单位重写了两个方程。

如果执行此操作，然后 (为方便起见) 去掉波动号，我们得到

$$\frac{dc}{dt} = J_{IPR} + J_{RyR} - J_{serca} + J_{in} - J_{pm}, \quad (2.5)$$

$$\frac{dc_e}{dt} = \gamma(-J_{IPR} - J_{RyR} + J_{serca}), \quad (2.6)$$

其中 $\gamma = \frac{V}{V_e}$ 。之所以出现因子 γ 是因为 x 摩尔从细胞质到 ER 的通量由于体积不同而在每个隔室中引起浓度的不同变化。每个 J 以每秒每细胞质体积的摩尔为单位。

现在，可以为每个通量选择一个模型，以完成模型的构建。通常，这些通量中的每一个都将涉及其他动态变量，从而增加了微分方程的总数。更简单的模型只有两个方程，更复杂的模型通常多达八个，甚至更多。

我们强调，尽管此简单模型忽略了 Ca^{2+} 信号传导中的大量已知复杂性 (例如微域，线粒体的影响以及膜电位的直接影响)，但(如我们所见)在某些条件下研究 Ca^{2+} 振荡的潜在机理的工具仍然有用。

2.1、钙缓冲

钙在所有细胞中都有很强的缓冲作用，至少有 99% (通常更多) 的可用 Ca^{2+} 与大的 Ca^{2+} 结合蛋白结合。例如，钙网蛋白和钙网蛋白是 ER 和 SR 中的主要 Ca^{2+} 缓冲液，而在细胞质中， Ca^{2+} 与钙结合蛋白，钙网蛋白和小白蛋白结合在一起。钙泵和交换器以及质膜本身也是主要的 Ca^{2+} 缓冲液。从本质上讲，细胞质溶液中的游离 Ca^{2+} 离子在与某物结合之前不能做太多或走得很远。

Ca^{2+} 缓冲的基本化学反应可以用以下反应表示



其中 P 是缓冲蛋白， B 是缓冲 Ca^{2+} 。令 b 表示结合有 Ca^{2+} 的缓冲液的浓度，而 c 表示游离 Ca^{2+} 的浓度，则 Ca^{2+} 缓冲的简单模型为

$$\frac{dc}{dt} = f(c) + k_-b - k_+c(b_t - b), \quad (2.8)$$

$$\frac{db}{dt} = -k_-b + k_+c(b_t - b), \quad (2.9)$$

其中 k_- 是缓冲液中 Ca^{2+} 释放的速率常数, k_+ 是缓冲液中 Ca^{2+} 吸收的常速率, b_t 是缓冲液的总浓度, $f(c)$ 表示所有其他涉及游离 Ca^{2+} 的反应 (从 IP_3 受体释放), 通过泵等重新摄取)。注意, 从缓冲分子的守恒, $[P] + b = b_t$ 。

如果缓冲液具有快速动力学, 则可以简单地分析其对细胞内 Ca^{2+} 动力学的影响[147]。如果 k_- 和 k_{+c_0} 相对于 Ca^{2+} 反应的时间常数 (例如, 通过 IPR 释放的速度或被 SERCA 泵吸收的时间常数) 较大, 其中 c_0 是 Ca^{2+} 浓度的某个自然尺度 (通常约为 $1 \mu\text{m}$)。我们使 b 处于准稳态

$$k_-b - k_+c(b_t - b) = 0, \quad (2.10)$$

然后

$$b = \frac{b_t c}{K + c}, \quad (2.11)$$

其中 $K = k_- / k_+$ 。将 (2.8) 和 (2.9) 相加, 我们发现慢方程

$$\frac{d}{dt}(c + b) = f(c), \quad (2.12)$$

在使用 (2.11) 消除 b 之后,

$$\frac{dc}{dt} = \frac{f(c)}{1 + \theta(c)}, \quad (2.13)$$

其中

$$\theta(c) = \frac{b_t K}{(K + c)^2}. \quad (2.14)$$

注意, 我们假设 b_t 是一个常数。因此, 快速的 Ca^{2+} 缓冲仅向所有通量添加依赖于 Ca^{2+} 的比例因子。

如果缓冲区不仅速度快, 而且亲和力很低, 那么 $K \gg c$ 就是:

$$\theta \approx \frac{b_t}{K}, \quad (2.15)$$

一个常数。可以将这样的常数乘以模型中的所有通量，可以简单地合并到其他速率常数中，并在以后忽略，前提是所有通量都必须解释为有效通量，即，实际通量的一部分游离 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的变化。因此，尽管乍看之下公式 (2.5) 忽略了 Ca^{2+} 缓冲，但事实并非如此。相反，仅假设 Ca^{2+} 缓冲是快速且线性的，因此所有通量都是有效通量。

已有许多关于非线性缓冲器对 Ca^{2+} 振荡动力学的影响的研究 (例如，参见 [52]或[42])，这些结果超出了本文的范围。通常，非线性缓冲的定性影响很小，除了在某些窄参数范围内。在本文中，我们将主要假设缓冲是快速且线性的，因此不会明确显示。 Ca^{2+} 缓冲的渐近分析由[121]进行；关于 Ca^{2+} 缓冲的其他重要理论论文是[98, 100, 122, 123, 128, 141]。

2.2、钙通量建模

为了构造 (2.5) 和 (2.6) 的具体实现，我们首先需要决定如何对这些方程式中的每个钙通量建模。由于存在多种可能的选择，因此我们将仅关注一些选定的模型。

2.2.1、IPR 通量

通量可能是最重要也是最难建模的，是通过 IPR 和 RyR 的通量。IPR 模型的历史漫长而复杂，从最早的[33]和[55]模型，到最近的基于单通道数据的模型 [18, 118, 116]。早期的模型在 [126] 中进行了回顾。

所有这些模型都具有一个关键特征，即 IPR 的稳态打开概率是 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的钟形函数 (图 5)，已通过实验多次证明[50]。但是，有许多不同的方法来获得这种稳态曲线，并且有许多不同的方法来对 IPR 的动态特征进行建模。

在早期模型中[33, 2, 125]， IP_3 受体最重要的基本动态特性是它们以时间依赖的方式响应 Ca^{2+} 或 IP_3 的阶跃变化。因此，响应于 IP_3 或 Ca^{2+} 的逐步增加，受体开放概率首先增加到一个峰值，然后下降到一个较低的平稳期。这种下降称为受体适应性，因为开放概率适应于维持的 Ca^{2+} 或 IP_3 浓度。如果在第一个

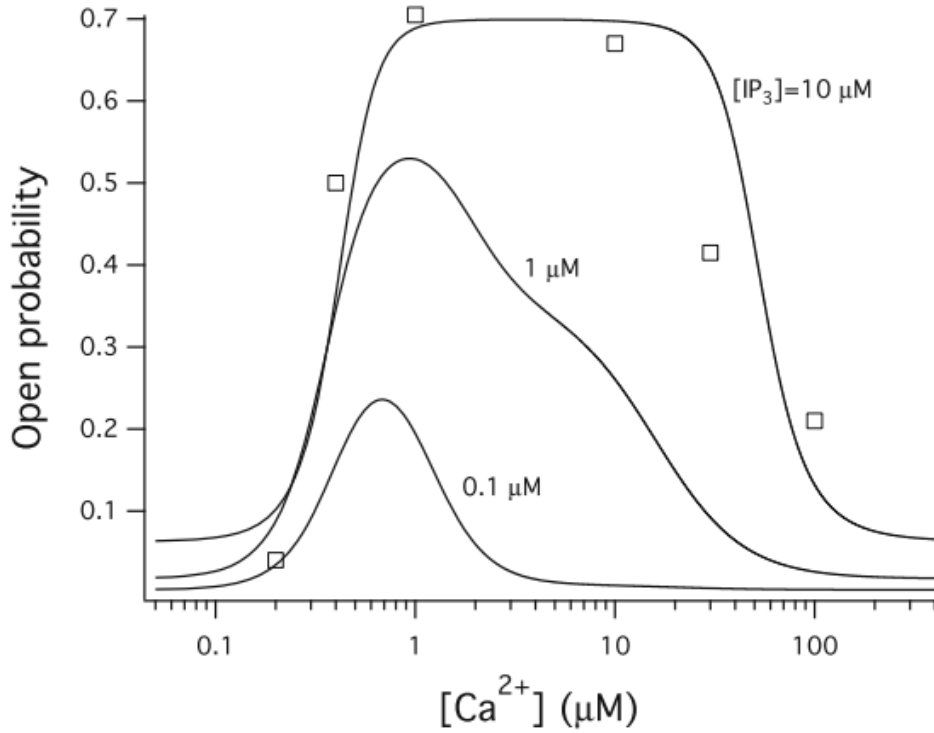


图 5 IPR 作为 Ca^{2+} 的函数的打开概率 (P_o) 是钟形的, 在较低的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 处增大, 而在较高的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 处减小。空心方块是来自 I 型 IPR 的数据, 在 $10 \mu\text{M}$ $[\text{IP}_3]$ 下测得[148], 平滑曲线来自[18]的模型

步骤的顶部执行其他步骤, 则受体会响应另一个峰, 然后下降至平稳状态。这样, IPR 响应 $[\text{Ca}^{2+}]$ 或 $[\text{IP}_3]$ 的变化, 而不是响应绝对浓度。

其中最早流行的一种模型是由于 De Young 和 Keizer [33]。在此模型中, 假定 IP_3 受体由三个等效且独立的亚基组成, 所有这些亚基都必须处于导电状态才能使 Ca^{2+} 通量增加。每个亚基都有一个 IP_3 结合位点, 一个激活 Ca^{2+} 结合位点和一个灭活 Ca^{2+} 结合位点, 它们中的每一个都可以被占据或不被占据, 因此每个亚基可以处于八个状态之一。

Li 和 Rinzel [86] 对这个八态模型进行了简化, 得到了这个模型

$$P_o = \left(\frac{p c r}{(p + K_1)(c + K_5)} \right)^3, \quad (2.16)$$

$$\tau_r(c, p) \frac{dr}{dt} = r_\infty(c, p) - r, \quad (2.17)$$

其中 P_o 是开放概率, p 是 $[\text{IP}_3]$, K_1 和 K_5 是常数, r 是尚未灭活的受体的分数。

函数 τ_r 和 r_∞ 在[86]中详细给出。以这种形式编写模型时, 强调了与 Hodgkin-

Huxley 模型中的 Na^+ 通道模型的数学相似性[65], 从而突出了它们的兴奋性的共同特征。

与 De Young 和 Keizer 模型同时出现的类似模型归功于 Atri 等人[2], 他们采用稍微简洁奇异些的形式。在 Atri 模型中, 假定 IPR 的开放概率采用以下形式

$$P_o = k_f \left(\mu_0 + \frac{\mu_1 p}{k_\mu + p} \right) \left(b + \frac{(1-b)c}{k_1 + c} \right) r, \quad (2.18)$$

$$\tau \frac{dr}{dt} = \frac{k_2^2}{k_2^2 + c^2} - r. \quad (2.19)$$

因此, P_o 是 IP_3 浓度的增加函数, 并且在快速范围内, 也是 c 的增加函数。但是, 在由设置的时间尺度上, τ, r 充当依赖 Ca^{2+} 的失活变量, 并导致依赖 Ca^{2+} 且时间依赖的受体失活。(与 Li-Rinzel 模型一样, r 表示尚未被 Ca^{2+} 灭活的受体的比例)。总体而言, 该模型给出了一个钟形的稳态打开概率曲线, 如通过实验看到的那样, 但对于各种术语而言, 并没有令人满意的生物物理基础。

Ca^{2+} 动力学的数学研究倾向于使用早期的 IPR 模型, 例如上述模型。但是, 最新数据表明, 这些早期 IPR 模型的详细信息不正确。现在我们知道 IPR 以两种 (或可能更多) 模式存在[18、67、93、116、118]。在一种模式 (有时称为停车模式) 下, 接收器大部分处于关闭状态, 而在另一种模式 (驱动模式) 下, 接收器大部分处于打开状态。除其他外, 这两种模式之间的过渡受 $[\text{Ca}^{2+}]$, $[\text{IP}_3]$ 和 $[\text{ATP}]$ 的控制, 但每种模式内的过渡均与这些配体无关。大多数具有不正确马尔可夫结构的早期模型都无法再现这种模态行为。此外, 早期的模型通常不会给出在核膜片钳研究中观察到的最近单通道数据的开放时间和封闭时间分布(特别选择两种统计数据)。

尽管早期模型的细节不正确, 但基本 IPR 属性仍然相同。例如, [18]表明, 在这些最新的模态模型中, 快速的 Ca^{2+} 诱导的激活以及随后的缓慢的 Ca^{2+} 诱导的失活仍然是关键要素。

因此, 在此我们将重点研究基于较旧 IPR 模型的 Ca^{2+} 模型的数学研究。当将新一代 IPR 模型整合到全细胞模型中时, 数学技术 (及其危险性) 将保持不变。

2.2.2、RyR 通量

RyR 模型的选择同样复杂。一些模型[51]基于简单启发式 CICR，并且拟合良好，而其他大多数设计用于心脏细胞模型的模型[57、56、132、151] 则包含了多种受体状态和随机行为。由于有关心脏细胞，骨骼肌，RyR 模型和兴奋收缩耦合的文献非常丰富，因此在这篇综述中我们甚至无法做到公平。因此，我们将采取相反的方法，根本不讨论这些领域 (在某些情况下除外)。 [8, 46] 的评论与[7, 17, 16, 56, 115, 132, 145, 151]一样，为该领域提供了出色的条目。

2.2.3、钙泵

实验数据表明，SERCA 泵每个周期在 ER / SR 膜上传递两个 Ca^{2+} 离子 [14、89、97、138]。因此，由于 SERCA 泵，最常见的 Ca^{2+} 通量， J_{serca} 的建模方法是使用希尔系数为 2 的简单 Hill 方程。从而，

$$J_{\text{serca}} = \frac{V_m c^2}{K_m^2 + c^2}.$$

我们知道参数 K_m 约为 $0.27 \mu\text{M}$ ，而取决于 SERCA 泵密度的 V_m 可以根据细胞类型而有很大不同。

值得一提的是， J_{serca} 的方程式包含许多简化。SERCA 泵的更详细模型 [63、77、89、138] 涉及多个状态，泵蛋白在这些状态之间移动，以在 ER 膜的一侧吸收 Ca^{2+} 离子，并在另一侧释放它们。SERCA 泵的更精确模型将考虑这些状态，并跟踪与泵蛋白结合的所有 Ca^{2+} 。 ([73]介绍了一组 SERCA 模型，从最简单的模型到更复杂的模型。) 尽管这种详细的模型似乎不会引起动态行为的变化[63]，但应记住，使用的简化形式如本文所讨论的，获得 J_{serca} (例如准稳态近似值) 的类型与简化 Ca^{2+} 模型所使用的类型完全相同，并且都具有相同的警告和潜在的并发症。

2.2.4、钙流入

近年来，很明显， Ca^{2+} 从外部进入细胞并不是一件简单的事情[112、117、124、131]。它受多种蛋白质控制，而蛋白质本身受多种因素控制，例如花生四

烯酸或内质网中 Ca^{2+} 的浓度。对于某些此类流入途径，几何因素（例如 ER 和质膜的紧密并置）起着重要作用。

但是，出于此处讨论的目的，我们可以将所有 Ca^{2+} 流入途径分为三种主要类型。

1. 电压相关的 Ca^{2+} 通道或 VDCCs [19]。这些在响应细胞膜去极化时打开，并在诸如骨骼肌和心肌等兴奋性细胞，某些平滑肌细胞，神经内分泌细胞以及各种神经元细胞类型中起重要作用。

2. 受体操作通道或 ROC [70]。某些 Ca^{2+} 流入途径是通过响应刺激物刺激而打开的，通常是通过生成花生四烯酸来实现的。因此，通常将 Ca^{2+} 涌入建模为刺激物浓度的增加函数。通常，这种依赖关系的确切机制尚不清楚，因此在此阶段实际上不可能建立详细的 ROC 模型。

3. 商店运营的渠道或 SOC [103]。ER 的严重耗竭会通过涉及 ORAI 和 STIM 分子的过程导致细胞膜中 Ca^{2+} 通道的打开。在刺激物浓度延长的情况下，这是重要的流入途径，但在本文的分析中将不起任何作用。

2.3、模型分类

2.3.1、打开细胞/关闭细胞模型

一种常见的实验技术是从细胞外部去除 Ca^{2+} ，并观察其如何影响细胞内 Ca^{2+} 振荡。在许多情况下，振荡会持续相当长的时间，直到最终耗尽（由于 Ca^{2+} 从细胞中逐渐损失），而在其他情况下，振荡会立即终止。这激发了 Ca^{2+} 进入对振荡特性的影响的详细研究。

为了研究 Ca^{2+} 进入的影响，通常在两个不同的类别中构建模型。

- 1) 开放细胞模型是允许 Ca^{2+} 跨质膜自由进入和离开细胞的模型。因此，此类模型包括 Ca^{2+} 流入途径和质膜 Ca^{2+} 泵，并且细胞中 Ca^{2+} 的总量不守恒。
- 2) 关闭细胞模型是其中所有 Ca^{2+} 穿过质膜的向内和向外运输均受阻的模型。请注意，关闭细胞模型与外部 Ca^{2+} 浓度低的实验情况不完全对应，但会在实验开始时近似。在实验上也可以使用高浓度的离子（例如镧）来阻断质膜 Ca^{2+} 泵，但是由于镧的作用不同，因此这些实验操作起来更加困难且

难以解释。

2.3.2、 I 类/ II 类模型

通常将 Ca^{2+} 振荡模型分类的第二种方法是关于 IP_3 的行为。在某些类型的细胞中，当 IP_3 浓度恒定时会发生 Ca^{2+} 振荡，这种振荡被认为是由 IPR 的固有力学 (即 Ca^{2+} 的快速激活和较慢的失活) 引起的[130]。这种振荡的模型称为 I 类模型。在其他类型的细胞中， Ca^{2+} 振荡必然伴随 IP_3 振荡，如果这些 IP_3 振荡被阻止，那么 Ca^{2+} 振荡也会被阻止。在这样的细胞中，图 3 所示的反馈回路是振荡机制的组成部分。这种模型称为 II 类模型。同时具有 I 类和 II 类属性的模型称为混合模型[35]。实际上，尽管每种细胞类型都具有不同程度的 I 类和 II 类机制，因此应通过混合模型进行建模，但进行这种区分以及研究纯 I 类和 II 类模型的行为还是很有用的。

同样重要的是要注意， Ca^{2+} 振荡也可能是由于 Ca^{2+} 进入细胞或从细胞中流出所引起的。去除细胞外 Ca^{2+} 后，这种振荡立即停止，因此需要打开细胞模型。但是，此类模型既不是 I 类也不是 II 类。这种类型的模型的一个简单示例在 5.3 节中讨论。

2.4、 一个简单的例子：组合模型

所有这些概念以及各种类型的模型都可以通过一组方程式简单地说明[35]。为方便起见，我们将此模型称为组合模型，因为它结合了 I 类和 II 类机制，从而可以轻松地从一种模型转换为另一种模型。

像往常一样，我们用 c 和 c_e 分别代表细胞质和 ER 中 Ca^{2+} 的浓度，我们用 p 代表 IP_3 的浓度，而 r 代表未被 Ca^{2+} 灭活的 IPR 的比例 (如上述的 Atri 模型)

$$\frac{dc}{dt} = J_{\text{IPR}} - J_{\text{serca}} + \delta(J_{\text{influx}} - J_{\text{pm}}), \quad (2.20)$$

$$\frac{dc_e}{dt} = \gamma(-J_{\text{IPR}} + J_{\text{serca}}), \quad (2.21)$$

$$\frac{dp}{dt} = v \left(1 - \frac{\alpha k_4}{c + k_4} \right) - \beta p, \quad (2.22)$$

$$\frac{dr}{dt} = \frac{1}{\tau} \left(\frac{k_2^2}{k_2^2 + c^2} - r \right), \quad (2.23)$$

其中

$$J_{\text{IPR}} = \left[k_{\text{flux}} \left(\mu_0 + \frac{\mu_1 p}{k_\mu + p} \right) \left(b + \frac{V_1 c}{k_1 + c} \right) r \right] (c_e - c), \quad (2.24)$$

$$J_{\text{serca}} = \frac{V_e c}{K_e + c}, \quad (2.25)$$

$$J_{\text{pm}} = \frac{V_p c^2}{k_p^2 + c^2}, \quad (2.26)$$

$$J_{\text{influx}} = \alpha_1 + \alpha_2 \frac{v}{\beta}. \quad (2.27)$$

我们注意到有关此模型的许多事情。

- 它使用 IPR 的 Atri 模型[2]，并且 IPR 通量乘以 $c_e - c$ 项，因此它取决于 ER 与细胞质之间的 Ca^{2+} 浓度梯度。可以很容易地使用文献中的其他 IPR 模型之一，其结果在质量上总体上是相似的。我们选择 Atri 模型的目的纯粹是为了简化。
- SERCA 泵由具有 Hill 系数 1 的 Hill 函数建模。我们在这里忽略了 SERCA 泵中的协作性，因此不是可以做出的最准确的假设，但是它在某种程度上简化了分析，并且对结果影响不大。
- IP_3 浓度 p 遵循其自身的微分方程，其中 p 的产生可以依赖于 Ca^{2+} ，只要 $\alpha \neq 0$ 。但是，如果 $\alpha=0$ ，则 p 的方程实质上是分离的。因此， $\alpha=0$ 对应于 I 类模型。
- 在极限 $\tau \rightarrow 0$ ， r 成为 c 的代数函数。因此，情况 $\tau \rightarrow 0$ 和 $\alpha \neq 0$ 对应于 II 类模型，其中任何振荡均由 c 和 p 之间的相互作用而不是 IPR 的动力学决定。
- 引入参数 δ 可以轻松控制 Ca^{2+} 跨质膜的传输速率。在许多类型的细胞中，与通过 IPR 和 SERCA 泵进行 Ca^{2+} 传输和释放的时间尺度相比， δ 很小。
- 参数 v 对应于 IP_3 的最大产生速率，并且是刺激物浓度的替代值。随着刺激物浓度的增加， IP_3 的产生速率和外部 Ca^{2+} 的流入速率均增加。因此，在该模型中， Ca^{2+} 经由受体操纵的通道流入。 J_{influx} 是刺激物浓度的线性函数，

此表达没有生物物理基础，仅仅是使 Ca^{2+} 流入随着刺激物增加的最简单方法。像这样的模型一样，许多术语都暗示着我们认为是实际的机制，但不应从字面上解释。

强调开放式细胞模型和封闭式细胞模型之间差异的一种有用方法是用新变量 $c_t = c + c_e / \gamma$ 表示模型，其中 γ 是胞质与 ER 体积的比率在 (2.6) 后定义的。因此， c_t 是细胞中 Ca^{2+} 的总摩尔数除以细胞质体积，并且是细胞中 Ca^{2+} 负载的量度，即细胞包含多少 Ca^{2+} 。使用这个新变量，前两个模型方程变为

$$\frac{dc}{dt} = J_{\text{IPR}} - J_{\text{serca}} + \delta(J_{\text{influx}} - J_{\text{pm}}), \quad (2.28)$$

$$\frac{dc_t}{dt} = \delta(J_{\text{influx}} - J_{\text{pm}}). \quad (2.29)$$

现在很明显，随着 δ 变小， c_t 变得比 c 慢一些，并且在 $\delta=0$ 的极限下，我们获得了关闭细胞模型。

因此，通过改变，我们可以使用这组方程来说明开放式和封闭式细胞模型以及 I 类和 II 类模型。

3、ODE 模型的分岔结构

理解诸如组合模型 (即方程 (2.20)–(2.23)) 之类的动力学，自然的第一步是构造一个分岔图。这使我们能够确定可能发生感兴趣行为 (例如钙振荡) 的参数范围。对于大多数模型，分岔参数有很多可能的选择，但是通常选择与主要相对分岔的参数相对应的量作为主要分岔参数，该量相对容易通过实验进行操作。这样做可以更轻松地将模型输出与实验结果进行比较，从而验证模型或使用模型预测来告知实验。例如，在组合模型中，我们可以选择作为主要的分岔参数。对应于 IP_3 产生的最大速率，该速率在实验中相对容易修改，因为它是应用于细胞的刺激物水平的增加函数。

图 6A 示出了组合模型，选择项 $\alpha=1$ ， $\tau=2$ (即模型的混合版本) 和附录表 1 中规定的其他参数的局部分岔图。其他子图中显示了两种选择的时间序列和相位图像。该分岔图是许多细胞内钙动力学模型的典型代表，从这个意义上说，对于足够小或足够大的 ν ，我们看不到 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的振荡，但是存在一个中间参数值区域 (在标记为 HB_1 和 HB_2 的点之间)，其中存在各种不同类型的振

荡。这是通过实验看到的：在低刺激物浓度下，没有足够的 IP_3 来打开 IPR；而在高刺激物浓度下，细胞中有太多 IP_3 ，以及如此高的静息 $[Ca^{2+}]$ ，以致 IPR 再次保持关闭状态（请记住，IPR 的状态打开概率曲线为钟形，因此 IPR 在高和低 $[Ca^{2+}]$ 时都闭合。

所显示的两个时间序列共有的一个特征是存在一些时间间隔，其中钙浓度的增加或减少非常迅速，而其间的变化速度要慢得多。这些是具有多个时标的模型的典型解。在组合模型的情况下，这部分是由于选择 $\delta=0.01$ 导致的，并且在某些情况下，这导致变量 c_i 的演化比变量 c 慢得多，至少对于分岔参数 ν 的某些选择在相空间的区域。尽管只有最近才以系统的方式将其应用于钙动力学模型，但用于多种时间尺度的数学模型的分析方法总体上还是很发达的。这些方法将在 3.1 节中进一步讨论。现在，我们仅注意到图 6 的子图 B 和 C 中所示的振动是张弛振动，而子图 D 和 E 中所示的振动是混合模振动，并且在每对之间都发生了一些小的亚阈值振动。钙浓度的大峰值。请注意，子图 D 中的亚阈值振荡幅度很小，并且在主子图的比例尺上基本上是看不见的。但是，这些微小振荡的存在可能对观察到的动力学有显著影响，这将在 3.2 节中进一步讨论。在接近 HB_2 的值时，也可能会看到吸引拟周期振荡，这是钙模型中很常见的特征。与该模型和相关模型有关的分岔的更多细节包含在[35, 61]和[62]中。

图 7A 示出了相同模型的 II 类版本的类似分岔图。具有 $\alpha=1$ 且在极限 $\tau \rightarrow 0$ 条件下，可以看出， ν 发生振荡的值的范围比混合模型小得多，并且时间序列中存在不同时标的证据不太明显。对于存在振荡的所有值，发生相似的时间序列（尽管振荡幅度不同）。

注意，图 6A 是相关模型的不完整分岔图。仅示出了周期性轨道的主要分支，并且沿这些分支存在许多未在此处确定的分岔（例如，在周期性轨道分支的稳定性发生变化的每个位置）。尽管从数学的角度来看，可能会对模型的分岔结构有详细的了解，但是从了解基本生理学的角度来看，细节通常是无关紧要的。来自典型实验的数据可能包含 $[Ca^{2+}]$ （或可能 $[Ca^{2+}]$ 和 $[IP_3]$ 都有）的噪声时间序列，可以从中提取振荡的近似幅度和频率，但是这些可能无法直接与模型的预测进行比较，由于模型中存在大量未知参数。此外，将不会直接观察到不稳定的解，并且实验时间序列可能没有足够的精度或长度来解决其他细节，例

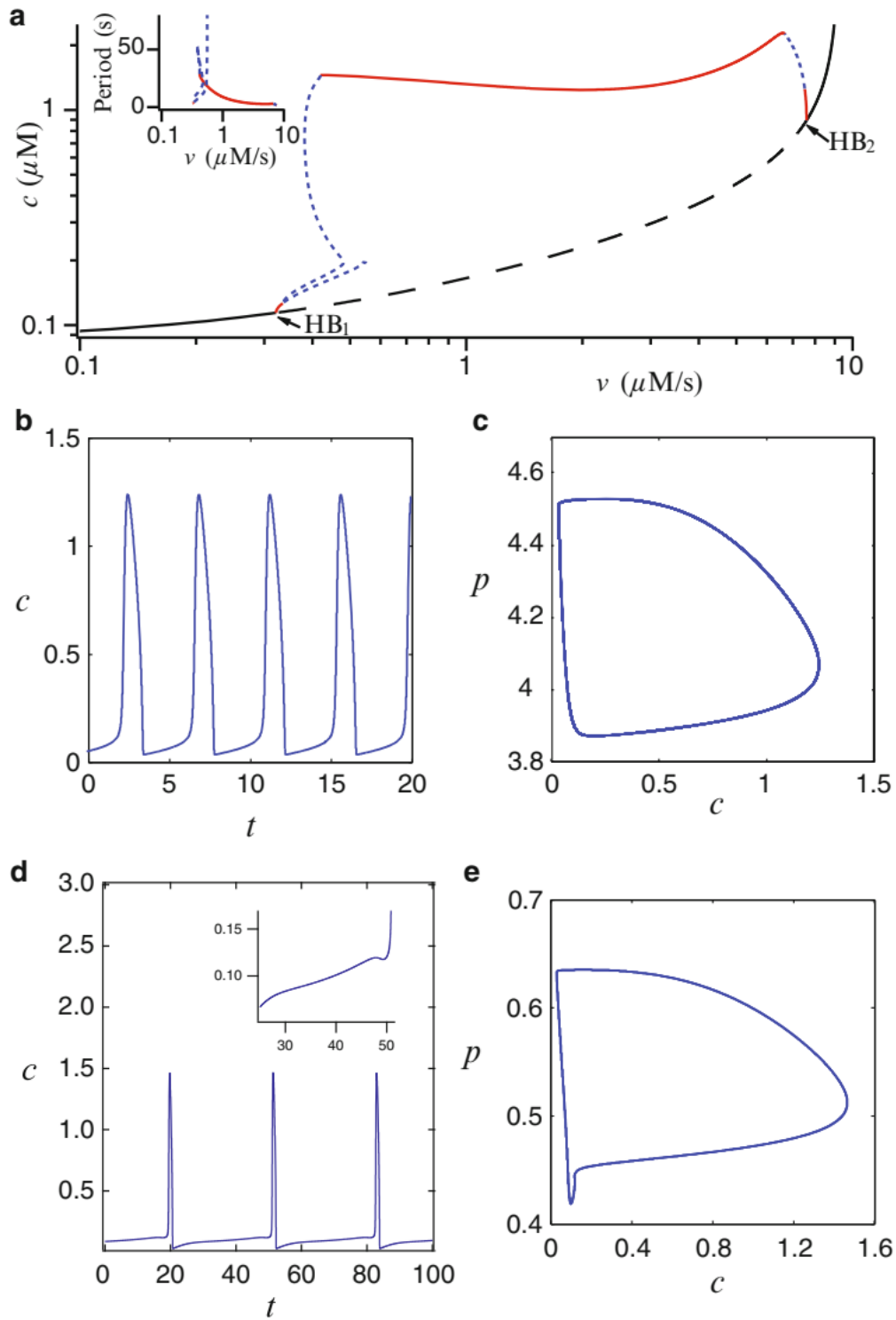


图6 方程 (2.20)–(2.27)的部分分岔图以及一些时间序列和相图，其中 $\alpha=1$ ， $\tau=2$ 和其他参数值如表1所示。图A显示了分岔图，绘制了胞质钙浓度， c ，与 IP_3 形成的最大速率比例， v 。黑色曲线表示稳态溶液的位置 (不稳定时为虚线，稳定时为实线)。红色和蓝色曲线分别表示稳定和 unstable 周期轨道的最大振幅。Hopf 分岔标记为 HB。插图显示在主子图中绘制的周期性轨道分支的周期。子图 B 和 D 分别显示了出现在 $v=2.0$ 和 $v=2.0$ 处的 c 吸引周期解的时间序列，子图 D 的插入部分显示了该时间序列的一部分扩张。子图 C 和 E 显示了与投影到 $c-p$ 平面上的 B 和 D 中的同解。

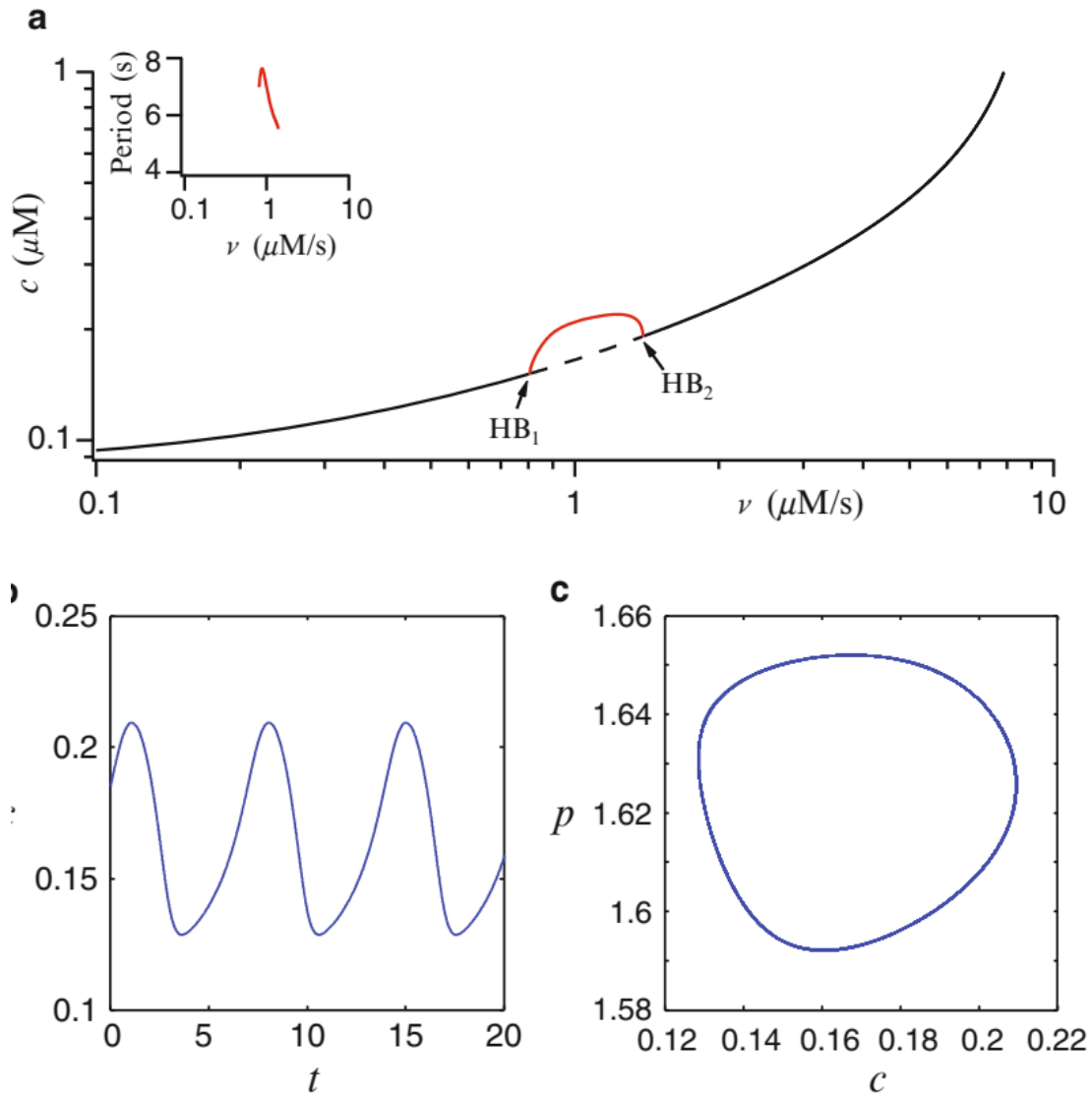


图 7 组合模型 (方程 (2.20)–(2.23)) 的局部分岔图以及相应的时间序列和相图，其中 $\alpha=1$ 且极限 $\tau \rightarrow 0$ ，其他参数值如表 1 所示。图 A 显示了分岔图，绘制了胞质钙浓度 c 对 IP_3 形成的最大速率， ν 。插图显示了周期性轨道的分支周期。子图 B 显示了在 $\nu=1.0$ 处发生的吸引周期解的 c 时间序列，子图 C 显示了投影到 c - p 平面上的同解。线条样式和标签如图 6 所示。

如亚阈值振荡。但是，我们注意到，对模型动力学的数学细节（包括不稳定的解）的理解有时会提供对可能是实验观察基础的生理机制的重要见解；这种情况的一个例子在 3.2 节中讨论。

3.1、快-慢简化

如上所述，钙动力学的 ODE 模型经常表现出指示问题中存在不同时标的行为，并且利用时标分离的多种技术可能有助于分析这些模型。该过程的第一步

是识别模型中存在的时间尺度。有时，对模型基础的生理学的理解有助于此过程。例如，在许多情况下，已知细胞中总钙 (c_t) 的变化相对于细胞质或 ER 钙浓度的变化是缓慢的 (这已在组合模型的背景下进行了讨论)， c_t 被指定为慢变量有充分的生理原因。如第 1.1 节所述，细胞会消耗大量能量，从而使细胞质 $[Ca^{2+}]$ 处于较低水平，而 $[Ca^{2+}]$ 梯度非常大。因此，期望细胞严格限制 Ca^{2+} 穿过细胞膜的能力。因此， Ca^{2+} 流入细胞的速度往往非常缓慢，这与从细胞中去除 Ca^{2+} 的速度相同。

但是，除了将总钙指定为慢变量之外，情况可能非常复杂：可能有多个慢变量或两个以上的时间尺度，这些变量的相对进化速度可能在相空间内变化，基于生理考虑的直觉可能会产生误导。

从数学的角度来看，一种经常有用的方法是对模型方程进行无量纲化，然后根据变量在模型的无量纲形式中的相对演化速度将变量分组。例如，如[62]中讨论的，通过引入新的无量纲变量(C, C_t, P, t_1) 可以得到方程 (2.22), (2.23), (2.28)和(2.29)的无量纲形式

$$c = Q_c \cdot C, \quad c_t = Q_c \cdot C_t, \quad p = Q_p \cdot P, \quad t = T \cdot t_1,$$

其中 $Q_c = 1 \mu M$ 和 $Q_p = 10 \mu M$ 是钙和 IP_3 的典型浓度标度，而

$T = Q_c / (\delta V_p) = 100 / 24$ 是 c_t 动态的典型时间标度。(请注意，变量 r 在原始模型中已经是无量纲的。) 然后，这导致了重新定标的演化方程：

$$\begin{aligned} \delta \frac{dC}{dt_1} &= \bar{J}_{\text{release}} - \bar{J}_{\text{serca}} + \delta(\bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}}), \\ \frac{dC_t}{dt_1} &= \bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}}, \\ \frac{dr}{dt_1} &= \frac{1}{\hat{\tau}} \left(\frac{k_2^2}{k_2^2 + Q_c^2 C^2} - r \right), \\ \frac{dP}{dt_1} &= \hat{v} \left(1 - \frac{k_4 \alpha}{k_4 + Q_c C} \right) - \hat{\beta} P, \end{aligned} \tag{2.30}$$

具有无量纲参数

$$\hat{\tau} = \frac{\delta V_p}{Q_c} \tau, \quad \hat{v} = \frac{Q_c}{Q_p} \frac{v}{\delta V_p}, \quad \hat{\beta} = \frac{Q_c}{\delta V_p} \beta, \tag{2.31}$$

以及相应的通量的无量纲版本 $\bar{J}_{release}$, $\bar{J}_{release}$, \bar{J}_{pm} , \bar{J}_{in} $J_{Nrelease}$, J_{Nserca} 。通过选择表 1 中给出的参数值以及对应于振动解的 ν 值, 我们然后发现变量的演化速度对于 C 为 $O(10^2)$, 对于 C_t 和 P 为 $O(1)$, 阶为 $O(1/\bar{\tau})$ 。因此, 如果 $\bar{\tau}$ 为 $O(1)$, 则该系统具有一个快速变量和三个慢变量, 而如果 $\bar{\tau}$ 为 $O(\delta)$, 则有两个快速变量和两个慢变量。

分析某些类别的模型的常见下一步是使用准稳态 (QSS) 近似值删除快速变量。这个想法是, 某些变量可能演化得如此之快, 以至于它们的演化方程可以用代数方程代替, 从而减小了模型的维数。例如, 在方程式 (2.30) 中, 如果 O 足够小 (例如 $O(10^{-3})$ 或更小), 则 r 可以视为模型中最快的变量, 并且我们可以假设 $dr/dt \approx 0$ 那么

$$r \approx \frac{k_2^2}{k_2^2 + Q_c^2 C^2}.$$

QSS 近似值用其 QSS 值 $r_\infty(C)$ 代替模型中的 r :

$$r_\infty \equiv \frac{k_2^2}{k_2^2 + Q_c^2 C^2}.$$

然后, 该模型简化为三个微分方程, 并成为模型的 II 类版本, 如 2.4 节所述。

尽管从建模角度来看很有吸引力, 但是使用 QSS 近似值可能会导致困难。如[157]中讨论的, QSS 降低可以从动力学中删除霍普夫分支或改变霍普夫分支的位置或临界度。在这种情况下, 简化模型中振荡的发生和/或性质可能与原始模型大不相同, 通常是不希望的结果。关于降低 QSS 的效果的进一步工作正在进行中, 但早期结果[157]表明奇异的 Hopf 分岔[13] (其中快变量和慢变量都参与了分岔, 并且在生物物理系统模型中很常见)。相对不受 QSS 减少的影响。另一种成功的解释钙模型动力学的成功还原技术, 涉及通过将其作为参数来有效去除慢变量之一。这种方法是 Rinzel [108]在其对胰腺 β 细胞中突发的电振荡突发的经典研究中开创的, 此后被广泛用于一组振荡生物物理模型的研究。该想法是, 通过将其与真分岔参数的特定值进行比较, 可以将其与通过固定分岔参数但使用最慢变量作为参数而获得的分岔图进行比较, 可以理解吸引溶液的特征。

例如，对于以 (c, c_t, p) 表示的组合模型的 II 类版本，即方程 (2.22)，

(2.28)和 (2.29)，在 $\alpha=1$ 和 $r(c)=\frac{k_2^2}{k_2^2+c^2}$ ，只要 δ 足够小，变量 c_t 最慢。然

后，可以删除 dc_t/dt 方程，并将 c_t 视为常量出现在模型中其他位置，然后使用 c_t 作为分岔参数来构造分岔图。对于选择 $\nu=1.0$ ，此方法将产生图 8 中黑色所示的分岔图。在此分岔图上叠加整个问题的吸引轨道后，允许 c_t 发生变化，但仍固定为相同值，在 $\delta=0.0001$ 处，可以看到，轨道 (在图 8 中用红色显示) 在分岔图的稳定分支附近缓慢移动，并沿 dc_t/dt 的实值确定的方向移动，并迅速当到达分支图的稳定部分的末尾时，在分支之间跳转。这样，就可以通过冻结慢变量 c_t 所获得的系统的分岔图来理解 $\delta=0.0001$ 的原始问题的轨道的快慢性质。通过改变固定的 (真正的) 分岔参数的值，可以解释整个系统中不同类型轨道之间的过渡。

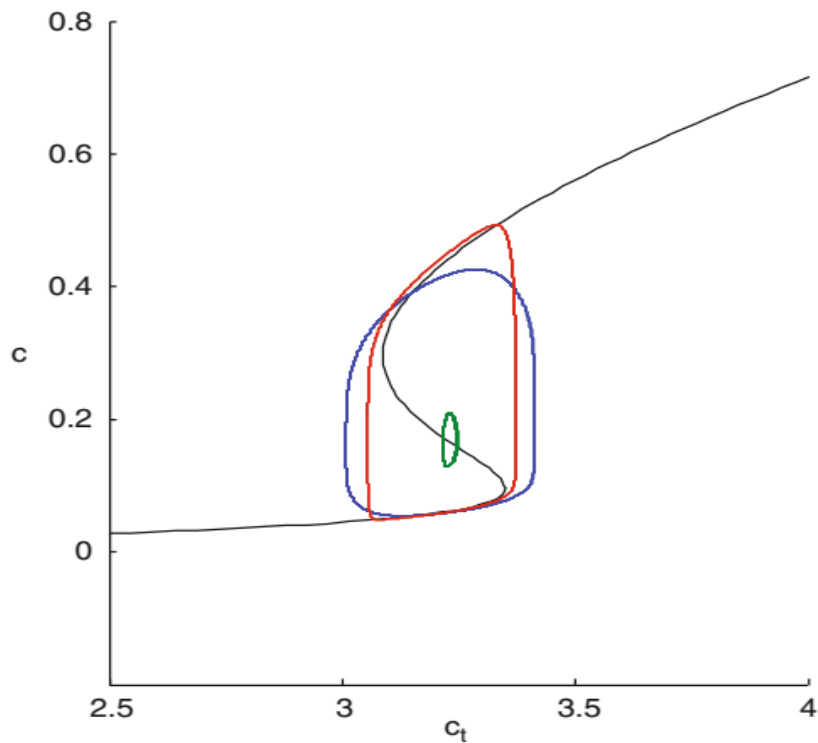


图 8 冻结的 II 类组合模型的分岔图，由方程 (2.22)和 (2.28)组成，其中 $r(c)=\frac{k_2^2}{k_2^2+c^2}$ 和

c_t 被视为分岔参数。参数取值为 $\nu=1.0$ ， $\alpha=1$ 和其他常数，如表 1 所示。黑色曲线表示冻结系统的稳态；上，下分支稳定，中间分支不稳定。红色 (分别为蓝色和绿色) 曲线显示了 $\delta=0.0001$ (分别为 0.001 和 0.01) 的完整 II 类系统的解。

使用此冻结系统方法存在许多潜在的困难。首先，它假定可以识别单个全局有效的最慢变量；实际上，变量在相空间的不同部分以及分岔参数的不同值处可能具有不同的相对进化速度。即使可以识别出最慢的变量，使用该方法也可能不够慢。例如，图 8 显示了选择 $\delta=0.01, 0.001, 0.0001$ 的 II 类组合模型的轨道。如果不进行适当的时标分析，就无法预先知道冻结系统的方法需要多大的 δ ，但从图 8 可以明显看出 $\delta=0.01$ 不够小 (绕轨道运行)， δ 的值不遵循冻结的分歧图的分支)，并且 $\delta=0.01$ 是边界。

其次，许多系统在一个最慢的时间尺度上具有多个变量。尽管有可能使该方法适应两个慢变量的情况，但该方法很快变得麻烦。第三，这种方法可能无法提供有关从快慢部分到慢慢部分的过渡区域的准确信息，当快变量和慢变量之间的区别消失时会发生这种情况。这些区域对于区分动力学的不同机制通常非常重要 (例如，图 6 所示的弛豫振荡和混合模式振荡之间的差异恰好发生在振荡从快到慢演变的点，差异对于理解某些现象至关重要 (请参阅第 3.2 节)。最后，该方法提供了关于轨道对真正的分岔参数变化的鲁棒性的有限信息。

更严格的方法涉及使用几何奇异摄动理论 (GSPT)。这个想法是在模型中定义一个或多个小参数。通过将模型系统视为来自小参数趋于零的极限情况的扰动，可能有可能提取出有关原始模型中复杂动力学基础机制的有用信息。例如，对于系统 (2.30)，如果 $\hat{\tau}$ 为 $O(\delta)$ ，我们可以引入一个小的奇异摄动参数，并将模型重写为

$$\begin{aligned}\epsilon \frac{dC}{dt_1} &= \bar{J}_{\text{release}} - \bar{J}_{\text{serca}} + \delta(\bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}}) \\ \frac{dC_I}{dt_1} &= \bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}} \\ \frac{dr}{dt_1} &= \frac{1}{\hat{\tau}} \left(\frac{k_2^2}{k_2^2 + Q_c^2 C^2} - r \right) \\ \frac{dP}{dt_1} &= \hat{v} \left(1 - \frac{k_4 \alpha}{k_4 + Q_c C} \right) - \hat{\beta} P,\end{aligned}\tag{2.32}$$

当 $\epsilon \rightarrow 0$ ，系统 (2.32) 趋于奇异极限，通常称为简化系统。我们可以将方程 (2.30) 视为奇异极限的扰动，这是由方程 (2.32) 中的选择 $\epsilon=0.01(=\delta)$ 引起

的。或者，可以使用快速时标 $t = t_1 / \varepsilon$ 重写这些方程式，这样得出

$$\begin{aligned}
 \frac{dC}{dt} &= \bar{J}_{\text{release}} - \bar{J}_{\text{serca}} + \delta(\bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}}) \\
 \frac{dC_t}{dt} &= \varepsilon \bar{J}_{\text{in}} - \bar{J}_{\text{pm}} \\
 \frac{dr}{dt} &= \varepsilon \frac{1}{\hat{\tau}} \left(\frac{k_2^2}{k_2^2 + Q_c^2 C^2} - r \right) \\
 \frac{dP}{dt} &= \varepsilon \hat{v} \left(1 - \frac{k_4 \alpha}{k_4 + Q_c C} \right) - \hat{\beta} P,
 \end{aligned} \tag{2.33}$$

公式 (2.32) 和 (2.33) 在 $\varepsilon \neq 0$ 下相等。但当极限当 $\varepsilon \rightarrow 0$ 方程式 (2.33) 中会产生不同的奇异系统，称为快速子系统。

在一个模型具有两个时间间隔很短的时间尺度的情况下，GSPT 允许人们根据精简系统和快速子系统的动力学知识对模型中发生的振荡的性质做出预测。这个想法是构造一个由交替的快和慢段组成的奇异周期轨道。快速段是快速子系统的解，而慢段是精简系统的解。在最简单的情况下 (包括只有一个慢变量的情况)，奇异周期轨道在 $\varepsilon \neq 0$ 时以直接方式扰动，从而在整个系统中产生弛豫振荡 (RO)，相应的时间序列由慢速部分组成如图 6B 所示，变化散布着尖锐的过渡。在其他情况下，奇异周期轨道可能会扰动到更复杂的轨道，例如混合模式振荡 (MMO)，其中从慢速段到快速段的过渡是通过一组次阈值振荡实现的，如图 6D 所示。MMO 中的亚阈值振荡模式可能非常复杂，但通常可以使用 GSPT 进行预测[34]。GSPT 用于分析各种不同模型的细胞内钙动力学的详细研究见[62]。

GSPT 方法的一个优点是简化系统和快速子系统的尺寸实际上都小于整个系统，因此，与直接分析整个系统相比，它们的分析更为直接。另一方面，虽然 GSPT 可以得出严格的数学结果，并附带有有关结果有效性机制的适当警告，但就理解模型的动力学而言，这并不总是有用的。一个普遍的问题是模型中时间尺度之间缺乏清晰的分隔。例如，在方程 (2.30) 中，如果 $\hat{\tau}$ 为 $O(10^{-1})$ ，则 r 变量既不像 C 一样快，也不像 C_t 和 P 一样慢，并且在 r 的演化速度和其他变量之间没有足够的分离来定义一个新的中间时间尺度。在这种情况下，该模型可

能被认为是奇异极限的大扰动，但是基于奇异极限的预测可能无济于事。即使模型中的时间尺度之间存在明显的分隔，也可能存在两个以上的时间尺度，而有关这种情况的理论很少。

关于钙模型中的这类困难的一些讨论包含在[62]中。一种实用的方法是考虑各种不同的奇异极限。例如，要了解在 r 处于速度中间的情况下的方程式 (2.30) 的动力学，可以考虑两种不同的极限情况：一种具有两个快速变量和两个慢变量 (r 被视为快速变量)，另一个具有一个快速变量和三个慢变量 (将 r 视为慢变量)。这些局限性情况中的一种或多种可能会提供对模型动力学的洞察力，即使它们都不足够接近原始模型以进行数学上合理的预测。

最后的评论是为了在钙模型分析中使用奇异极限；如果要避免产生误导性的结果，在识别和分析奇异极限时必须格外小心。例如，通过让变量 c_i 越来越慢，组合模型的关闭细胞版本自然会出现。因此，很容易将封闭细胞模型视为开放细胞模型的奇异极限 (快速子系统)，并且类似于 GSPT 中遵循的过程，假设开放细胞模型的动力学将是平稳的扰动关闭细胞模型的动力学尽管动力学的某些特征确实以这种简单的方式扰动，但存在一个陷阱：极限系统的动力学不必与整个系统的动力学极限相同。例如，霍普夫分岔在快速子系统中可能是次临界的，而在整个系统中则是超临界的，无论整个系统与极限情况有多接近。该问题在[157]中有更详细的讨论。在上面讨论的时间尺度分析中隐含了使用组合模型的封闭细胞版本时需要注意的第二个原因：在开放细胞模型中， c_i 似乎在与 p (可能还有 r) 相同的时间尺度上演化。因此仅 c_i (而非 p 或 r) 的演化速度趋于零的奇异极限可能没有帮助。

3.2、脉冲实验和 GSPT

对于许多细胞类型来说，一个悬而未决的问题是 Ca^{2+} 振荡主要是由于 I 类机制 (在 IP_3 浓度恒定时发生) 还是由 II 类机制 (由 IPR 的内在动力学引起) 引起的。人们可能会想，因为现在可以在某些细胞类型中同时测量 $[IP_3]$ 和 $[Ca^{2+}]$ [134]，所以这个问题很容易回答。但是，事实并非如此。一方面，这些是很难执行的实验，尤其是在与细胞系相反的真实细胞中。因此，在文献中仍然很少有这样的测量。其次，即使同时测量 $[IP_3]$ 和 $[Ca^{2+}]$ ，也不能立即回答所有此类问

题。例如，在某些细胞类型中，即使观察到 IP_3 振荡，峰值 IP_3 和 Ca^{2+} 的相对定时似乎表明需要 I 类机制。在这种情况下， $[\text{IP}_3]$ 的峰值自然会跟随 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的峰值 (因为 Ca^{2+} 刺激 IP_3 的产生)，但实际上并不是振荡行为所必需的。由于这些原因，开发可用于区分 I 类和 II 类机制的其他实验方法非常重要。

在[130]中提出了一个简单的实验，该实验涉及向细胞施加单个外源 IP_3 脉冲，可以用来确定该细胞中主要的机制类型。该提议基于以下观察结果：I 类和 II 类模型通常以不同的方式响应 IP_3 脉冲。具体而言，在 IP_3 脉冲之后，I 类模型通常会以暂时增加的振荡频率作为响应，而 II 类模型将以相位滞后做出响应，钙浓度的下一个峰值出现在延迟之后。

图 9 示出了由方程 (2.32) 给出的经重新缩放的组合模型对 IP_3 的脉冲的一些响应。与[35]和[61]一样，我们通过添加

$$S(t_1) = \hat{M} H(t_1 - t_0) H(t_0 + \Delta - t_1) \quad (2.34)$$

在组合模型中 P 的方程式的右侧，其中 \hat{M} 表示脉冲幅度，H 是 Heaviside 函数

$$H(x) = \begin{cases} 0 & \text{if } x < 0, \\ 1 & \text{if } x \geq 0. \end{cases}$$

子图 A 显示 $\hat{\nu} = 0.40$ 时的 I 类模型响应，子图 C 显示 $\hat{\nu} = 0.417$ 时的 II 类模型响应。在两种情况下，响应都是如上所述的典型情况。但是，事实证明，在某些情况下，I 类模型的响应类似于 II 类模型，其中出现少量的较快振荡，然后在恢复振荡之前需要较长的静止期。图 9 的子图 B 显示了当 $\hat{\nu} = 0.233$ 时对组合模型的 I 类版本的这种类型的响应。这种异常类型的响应的可能性使得对实验数据的解释不明确。

在[35]中开始尝试了解某些 I 类模型的异常响应，该模型在 2.4 节的组合模型中考虑了脉冲响应。分析开始时假设模型 c_t 中只有一个慢变量，并使用了上面讨论的基于冻结系统方法的思想来解释所观察到的动力学，但这种解释有些特殊。在[61]中对模型进行了重新审查，认为该现象的全面解释需要 GSPT 的方法，尤其是有必要将模型的 I 类版本视为具有三个特征慢变量的系统。

更准确地说，[61]使用方程 (2.32) 给出的具有 $\alpha=0$ 和 $\hat{\tau}=0.48$ 的无量纲 I 类组合模型，并通过组合来自简化系统和快速子系统的信息来构造奇异周期轨

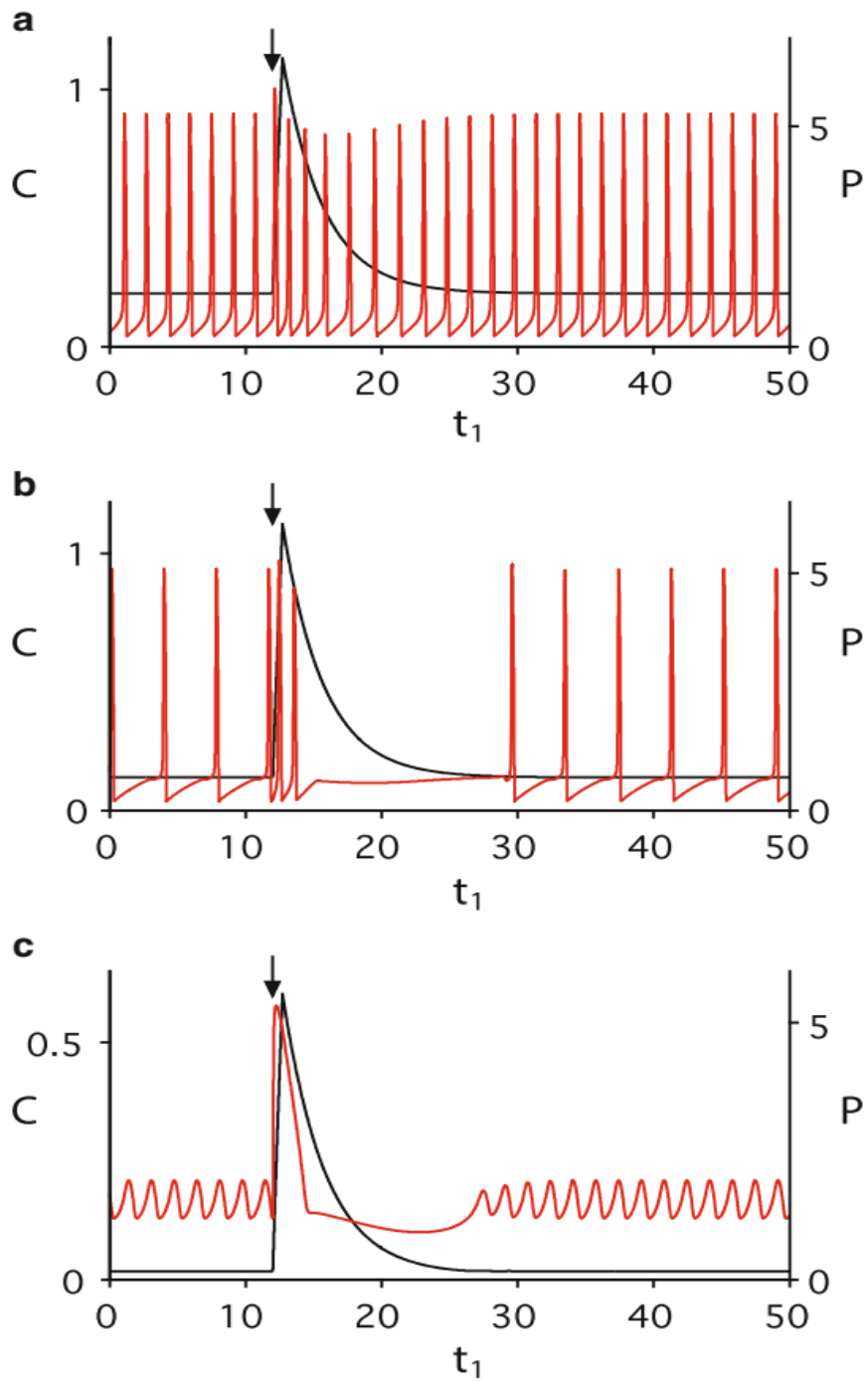


图 9 $\varepsilon=0.01$ 对 IP_3 脉冲的方程式 (2.32) 的响应。假设有任何瞬变消失，则在箭头指示的时间施加 IP_3 脉冲，脉冲的明确形式由公式 (2.34) 给出，其中 $\hat{M}=8.33\dot{3}$ ， $t_0=12$ ， $\Delta=0.72$ ，假设在时间跟踪开始之前，任何瞬变都已经消失。每个子图显示了钙浓度 C (红色曲线) 和 IP_3 (黑色曲线) 的浓度的时间序列。A. I 类：对于 $\hat{\nu} = 0.40 (\nu = 0.96)$ 时有 $\alpha=0$ ， $\hat{\tau}=0.48 (\tau=2s)$ 和其他参数值如表 1 所示。B. I 类：与子图 A 相同，除了 $\hat{\nu} = 0.233 (\nu = 0.56)$ 。C. II 类：对于 $\hat{\nu} = 0.417 (\nu = 1.00)$ 时有 $\alpha=1$ ， $\hat{\tau}=0 (\tau=0)$ 。从[35]修改的图。

道，如方法，尤其是有必要将模型的 I 类版本视为具有三个特征的系统。慢变量。

更准确地说，[61]使用方程 (2.32) 给出的具有 $\alpha=0$ 和 $\hat{\tau}=0.48$ 的无量纲 I 类组合模型，并通过组合来自简化系统和快速子系统的信息来构造奇异周期轨道，如所述在第 3.1 节中。具体来说，以极限 $\varepsilon \rightarrow 0$ 方程 (2.32) 产生简化的系统，其中变量在 dC/dt 方程的右侧设置为零的三维表面 (临界流形) 上演化。临界流形在图 10 中相对于情况 $\hat{\nu}=0.317$ 和固定 $P=0.95$ 相对于 C , C_t 和 r 坐标绘制。可以看出，临界流形相对于 C 坐标有两个折叠。这些褶皱在图 10 中用蓝色曲线表示，并且对应于整个四维相空间中的三维临界流形的二维子集。然后，I 类 Atri 模型的典型奇异轨道可能始于临界流形的上部分支 (图 10 中标记为 S_a^+)，朝着上部褶皱 (缓慢) 移动，快速跳至临界流形的下部分支。流形 (S_a^-)，缓慢向低折移动，然后再次快速跳回 S_a^+ 。对于许多参数值，此奇异轨道在 $\varepsilon \neq 0$ 到 RO 或 MMO 时会发生扰动，就像在 3.1 节中讨论的那样。

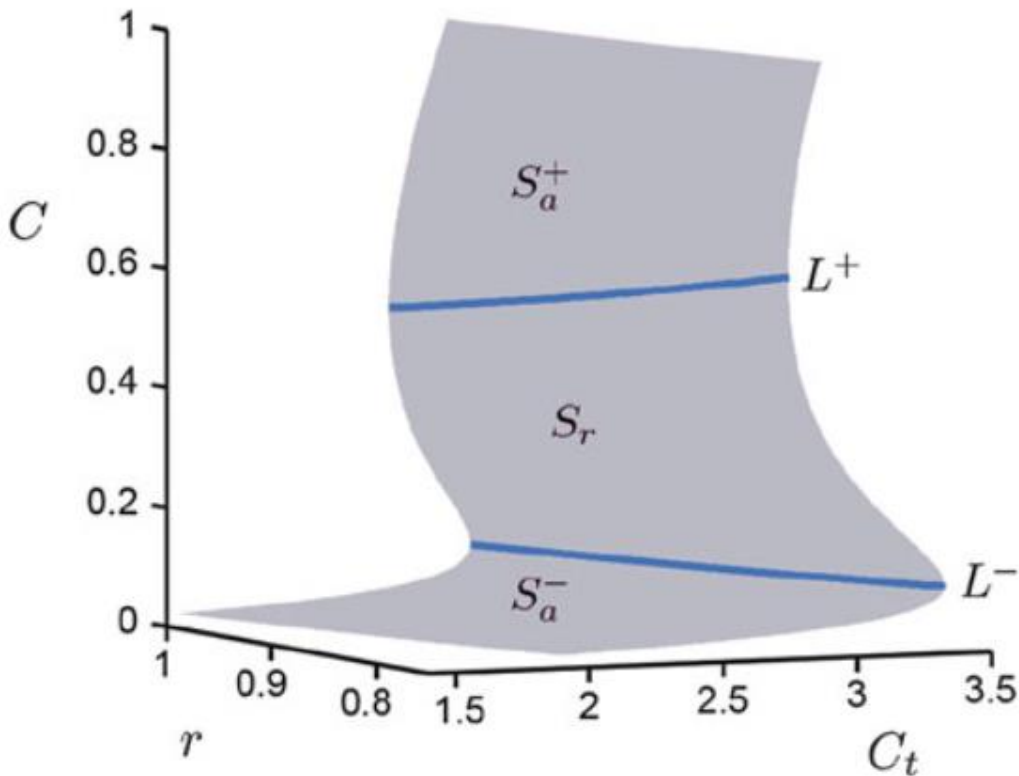


图 10 类别 I Atri 模型的临界流形，方程 (2.32)，在 $\alpha=0$ ， $\hat{\tau}=0.48$ ， $\hat{\nu}=0.317$ ，并固定 $P=0.95$ 。表面由折叠 L^- 和 L^+ 分为三个分支 (标记为 S_a^\pm 和 S_r)。从[61]修改而来的图。

到目前为止，对 I 类 Atri 模型的 GSPT 分析是相当标准的，但是当试图解释模型对 IP_3 脉冲的响应时，情况变得更加复杂。在[61]中表明，在折叠点的二维表面上，存在着一个明显的折叠点的一维曲线，称为折叠奇点，它可以极大地影响轨道的脉冲响应。在某些参数范围内，整个系统的脉冲轨道通过相空间中折叠奇异点在奇异系统中的位置附近。如果这些折叠的奇异点是折叠的鞍或折叠节点的子类型，则可以看到振荡恢复的延迟，但是如果脉冲轨道远离折叠的鞍或节点，则不会观察到这种延迟。关于 I 类模型的分析的更多详细信息包含在[61]中，有关折叠奇点的摘要信息在评论文章[34]中提供，并且该理论在此处与相关情况有关 (例如，[150]中介绍了一个快速变量和三个慢速变量)。

理解组合模型的脉冲响应的下一步是查看 II 类模型。GSPT 方法在[61]中被使用来表明一个不相关的机制是造成 II 类模型的脉冲响应延迟的原因。结果表明，对 II 类模型施加脉冲通常会将轨道发送到临界流形未折叠的相空间区域，这意味着在 II 类模型中看到的没有脉冲的振荡 (即 RO)是不可能的。脉冲轨道必须花费一些时间，这与观察到的相位滞后相对应，然后返回到相空间区域，临界流形在此折叠，然后才能恢复振荡。

此示例很好地说明了 GSPT 在解释钙模型动力学方面的强大功能：最简单的方法 (假设只有一个缓慢的变量)无法正确解释观察结果，因此需要使用 GSPT 的严格方法。这个例子还提供了一个实例，其中生理因素 (即解释脉冲响应的愿望) 刺激了新数学的发展 (例如，GSPT 扩展到三个或更多慢变量的情况 [150])。

4、合并钙动力学和膜电兴奋性

Ca^{2+} 振荡研究中使用的许多技术是在神经元和其他可兴奋细胞中产生振荡动作电位的研究中开发的。膜电位是迄今为止最广为人知且研究最广泛的细胞振荡器，其理论工作最终都基于 1952 年霍奇金和赫蓄黎模型[65]。详细讨论膜电位模型超出了本研究的范围。膜振荡器理论研究的简介可以在[73, 76]中找到。

但是，如果没有至少简要介绍一下 Ca^{2+} 振荡如何与膜电位振荡器相互作用，就不会完成对 Ca^{2+} 振荡的讨论。通常，膜电位的振荡 (通常采取振荡尖峰

的形式)是由细胞膜中离子通道 (通常为 Na^+ , K^+ 或 Ca^{2+} 通道)的振荡打开和关闭引起的。膜电势的这种振荡通常发生在毫秒级, 比这里讨论的 Ca^{2+} 振荡快几个数量级。

然而, 许多细胞具有离子通道, 其电导率由 $[\text{Ca}^{2+}]$ 控制。在这种情况下, $[\text{Ca}^{2+}]$ 中的慢速振荡可用于在更长的时间尺度内调节快速电振荡的特性。例如, $[\text{Ca}^{2+}]$ 的缓慢振荡可以使膜电势模型移入和移出振动状态 (通过缓慢调制 K^+ 电导), 从而导致动作电势突发, 这种现象被称为电突发, 并且在各种各样的神经元和神经内分泌细胞。Bertram 等人的论文 (本卷关注) 将详细讨论一种这样的模型。其他示例可以在[64, 68]中找到, 而对该领域的基本介绍可以在[73]中找到。

这种将较慢的胞质 Ca^{2+} 振荡器与较快的膜电势振荡器耦合的系统具有潜在的广泛复杂和有趣的动态行为。从数学的角度来看, 复杂性可能至少部分地是由于所涉及的多个时间尺度而引起的。膜电位振荡器模型通常至少具有两个时间尺度, 而钙振荡器模型通常也具有至少两个时间尺度, 因此组合模型通常将具有三个或更多个时间尺度, 具体取决于较慢变量的相对速度。膜电势模型中的变量和钙模型中的更快变量。尚未开发出具有两个以上时标的系统动力学的综合理论, 但是早期的工作表明在这种情况下会发生非常复杂的现象[79, 80]。从生理学角度来看, 将胞质 Ca^{2+} 振荡器耦合到更快的膜电位振荡器的模型在神经内分泌细胞的研究中特别重要[9, 10, 11, 49, 82, 84, 87, 110, 144, 143, 156], 因此在激素控制研究中, 必将成为未来数学和实验研究的主要领域。

5、钙的扩散与波动

5.1、基本方程式

要将简单的空间均质模型转换为允许空间变化的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的模型 (当然, 实际上是这种情况), 必须使模型方程适应 Ca^{2+} 的扩散, 这在实践中要求许多其他假设。

首先, 不是将 ER 和细胞质建模为通过 Ca^{2+} 通量连接的两个不同的空间,

对于大多数应用而言，将这些区域组合到一个均匀的域中就足够了，其中 ER 和细胞质在空间的每个点共存，每个空间中的 Ca^{2+} 的有效扩散系数取决于均质化中假定的确切几何形状[54]。因此，我们得到以下关于 c 和 c_e 演化的方程：

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D_c^{\text{eff}} \nabla c) + \chi_c f(c, c_e), \quad (2.35)$$

$$\frac{\partial c_e}{\partial t} = \nabla \cdot (D_e^{\text{eff}} \nabla c_e) + \chi_e g(c, c_e), \quad (2.36)$$

其中 D_c^{eff} 和 D_e^{eff} 分别是细胞质空间和 ER 的有效扩散系数， χ_c 和 χ_e 是两个混合空间的表面体积比， $f(c, c_e)$ 和 $g(c, c_e)$ 表示所有其他 Ca^{2+} 流量和反应。通常认为细胞质是各向同性的。

但是， Ca^{2+} 如何在 ER 中扩散，或者 ER 的曲折度在确定 ER Ca^{2+} 的有效扩散系数中的作用尚不明确。因此，通常 (合理的) 假设 Ca^{2+} 不会在 ER 中扩散，或者假定其扩散系数受限制 $D_c^{\text{eff}} \ll D_e^{\text{eff}}$ 。此后，我们删除上标 eff。

在这种情况下， Ca^{2+} 扩散的简化方程为

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \nabla^2 c + f(c, c_e) + k_- b - k_+ c (b_t - b), \quad (2.37)$$

$$\frac{\partial c_e}{\partial t} = D_e \nabla^2 c_e + g(c, c_e), \quad (2.38)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_b \nabla^2 b - k_- b + k_+ c (b_t - b), \quad (2.39)$$

其中 χ_c 和 χ_e 已吸收到其他模型参数中，并且明确包括了细胞质 Ca^{2+} 缓冲液，其原因很快就会清楚。纯粹为了简单起见，并未明确包括 ER Ca^{2+} 缓冲。这样做对分析没有影响，只是使表示法更加复杂。

就像没有扩散一样，当缓冲速度很快时，可以压缩模型[122, 123, 147]。像以前一样假设

$$k_- b - k_+ c (b_t - b) = 0, \quad (2.40)$$

我们得到了“慢”方程

$$\frac{\partial}{\partial t} (c + b) = D_c \nabla^2 c + D_b \nabla^2 b + f(c, c_e), \quad (2.41)$$

消除 b 后变成

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{1}{1 + \theta(c)} \left(\nabla^2 \left(D_c c + D_b b_t \frac{c}{K + c} \right) + f(c, c_e) \right) \quad (2.42)$$

$$= \frac{D_c + D_b \theta(c)}{1 + \theta(c)} \nabla^2 c - \frac{2D_b \theta(c)}{(K + c)(1 + \theta(c))} |\nabla c|^2 + \frac{f(c, c_e)}{1 + \theta(c)}, \quad (2.43)$$

和以前一样

$$\theta(c) = \frac{b_t K}{(K + c)^2}. \quad (2.44)$$

请注意，我们假设 b_t 的时空不变。 c_e 具有相似的方程。

非线性缓冲显著改变了模型结构，尽管它对所产生的动力学几乎没有定性的影响[52, 140]。特别是， Ca^{2+} 遵循非线性扩散对流方程，其中对流是移动缓冲液通过 Ca^{2+} 传输的结果。有效扩散系数

$$D_{\text{eff}} = \frac{D_c + D_b \theta(c)}{1 + \theta(c)} \quad (2.45)$$

是两个扩散系数 D_c 和 D_b 的凸线性组合，因此位于两者之间的某个位置。由于缓冲液是大分子，因此 $D_{\text{eff}} < D_c$ 。如果缓冲液不能移动，即 $D_b = 0$ ，则 (2.43)

恢复为反应扩散方程。同样，当 Ca^{2+} 梯度小时，非线性对流项可以忽略。

如果缓冲区不仅速度快，而且亲和力也很低，那么 $K \gg c$ 就是常数， θ , D_{eff} 也是常数。

通常认为缓冲液动力学快，不动且亲和力低。通过这些假设，我们得到了最简单的 Ca^{2+} 缓冲模型 (根本不包括它们)，其中

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{K}{K + b_t} (D_c \nabla^2 c + f(c)), \quad (2.46)$$

其中，扩散系数和通量都由常数因子 $K/(K + b_t)$ 定标。然后将模型中的每个通量解释为有效通量，即通量中有助于游离 Ca^{2+} 浓度变化的那部分。

5.2、Fire-diffuse-fire 模型

可以使用钙兴奋性来模拟波动的一种特别简单的方法是使用 Fire-diffuse-

fire 模型[32, 75, 25, 28, 29], 它是动作电位传播的峰值-扩散-峰值模型的直接类似物 [26, 27]。在这个模型中, 一旦 $[Ca^{2+}]$ 在释放位置达到阈值 c , 该位置就会急升, 立即释放固定量的 Ca^{2+} 。因此, Ca^{2+} 波通过依次触发释放点而传播, 每个响应从相邻释放点扩散的 Ca^{2+} 。因此, “火”这个名字叫做“漫火”。

在 Fire-diffuse-fire 模型中, Ca^{2+} 遵循反应扩散方程

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \sigma \sum_n \delta(x - nL) \delta(t - t_n), \quad (2.47)$$

其中 L 是释放位点之间的间隔。尽管此方程看起来是线性的, 但外观却具有欺骗性。在此, t_n 是 c 在第 n 个释放位置首先达到阈值 c^* 的时间, 因此复杂地取决于 c 。

触发单个站点 (例如站点 i) 的结果是 Ca^{2+} 分布

$$c_i(x, t) = \sigma \frac{H(t - t_i)}{\sqrt{4\pi D_c(t - t_i)}} \exp\left(-\frac{(x - iL)^2}{4D_c(t - t_i)}\right), \quad (2.48)$$

其中 H 是 Heaviside 函数。这是在 $x = i$, $t = t_i$ 处输入增量函数的扩散方程的基本解。如果我们叠加每个站点的解, 我们将得到

$$c(x, t) = \sum_i c_i(x, t) = \sigma \sum_i \frac{H(t - t_i)}{\sqrt{4\pi D_c(t - t_i)}} \exp\left(-\frac{(x - iL)^2}{4D_c(t - t_i)}\right). \quad (2.49)$$

注意, 由于是即时发布, $c(x, t)$ 在任何发布点都不是时间的连续函数。

从此显式可以计算出波速的显式。有关详细信息, 请参阅[73]中的简短讨论或以上引用的原始文章中的更详细介绍。

此版本的 Fire-diffuse-fire 模型没有去除 Ca^{2+} , 因此 Ca^{2+} 的浓度始终在增加。这可以通过添加 Ca^{2+} 去除术语[25]来纠正, 该模型模拟了 SERCA 泵的去。但是, 为了保留此方法的分析可处理性, 删除项必须是线性的。

5.3、另一个简单的例子

为了说明 Ca^{2+} 模型中波传播的一些主要特征, 我们使用与 2.4 节中的组合模型相似的模型, 但是稍微简奇异些。首先, 我们只包括一个空间维度的扩散。即使 Ca^{2+} 波在三个维度上传播, 在一个空间维度上的模型也不一定是不好的近似。由于典型的 Ca^{2+} 波的波长比典型细胞的尺寸大, 因此, 许多 (但不是

全部) 细胞内波传播本质上是一维的。只有当人们考虑波在更大的细胞 (例如非洲爪蟾卵母细胞) 中传播时, 波的二维和三维特性才变得明显, 因为波形成了螺旋形和目标图案[83]。

我们进行了许多其他简化。首先, 我们假设 Ca^{2+} ATP 酶泵线性依赖于 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。由于我们知道这是不正确的, 因此我们的简化模型将永远无法很好地定量描述真实的 Ca^{2+} 波。但是, 此假设保留了许多潜在的动力学行为。其次, 我们假设通过 IPR 的通量是 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的钟形函数, 没有时间延迟。因此, 这里的简化模型既不是 I 类模型也不是 II 类模型。在这种情况下, $[\text{Ca}^{2+}]$ 的振荡完全取决于来自外部的 Ca^{2+} 流入。尽管仅在某些细胞类型中是这种情况, 但是该模型仍可用于说明 Ca^{2+} 模型的基本动力学特性。

基于这些假设, 我们的模型方程为

$$\begin{aligned}\frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + J_{\text{IPR}} - k_s c + \varepsilon(J_{\text{influx}} - k_p c), \\ \frac{\partial c_e}{\partial t} &= \gamma(-J_{\text{IPR}} + k_s c),\end{aligned}\quad (2.50)$$

其中

$$J_{\text{influx}} = k_{\text{in}} p, \quad (2.51)$$

$$J_{\text{IPR}} = \left(\alpha + k_{fp} \left(\frac{c^2}{c^2 + \varphi_1^2} \right) \left(\frac{\varphi_2}{\varphi_2 + c} \right) \right) (c_e - c). \quad (2.52)$$

如前所述, p 表示 $[\text{IP}_3]$, 并且被当作主要分岔参数。 J_{influx} 的表达式只是方程式 (2.27) 的略微简化版本。因为此模型中的振荡取决于 Ca^{2+} 进入和离开细胞, 所以也可以让 J_{influx} 作为参数, 并将其用作主要分岔参数[142]。其他模型参数的典型值在附录表 2 中给出。

5.4、CU 系统

在钙动力学的 PDE 模型中研究波传播的便捷第一步是切换到移动框架。对于具有一个空间变量 x 的模型, 其中孤立或周期性波以恒定的波速 s 移动, 我们可以定义一个新变量 $z = x + st$, 并将模型重写为运动框架。例如, 就这个新变量而言, 方程式 (2.50) 给出的模型变为:

$$\begin{aligned}
c' &= u, \\
u' &= \frac{1}{D_c} (su - J_{IPR} + k_s c - \varepsilon(J_{influx} - k_p c)), \\
c'_e &= \frac{\gamma}{s} (-J_{IPR} + k_s c),
\end{aligned} \tag{2.53}$$

其中素数表示相对于 z 的微分。

我们对 PDE 模型的脉冲型行波和周期行波都感兴趣；在运动帧 ODE 中，它们分别对应于同宿轨道和周期解。通常，我们将对诸如 PDE 的分岔参数（例如，上述模型的 p ）和 s （波速）变化之类的解的存在感兴趣。在 PDE 公式中， s 是由动力学选择的量，而不是方程式的参数，但是在行波 ODE 中，我们将 s 视为分岔参数。

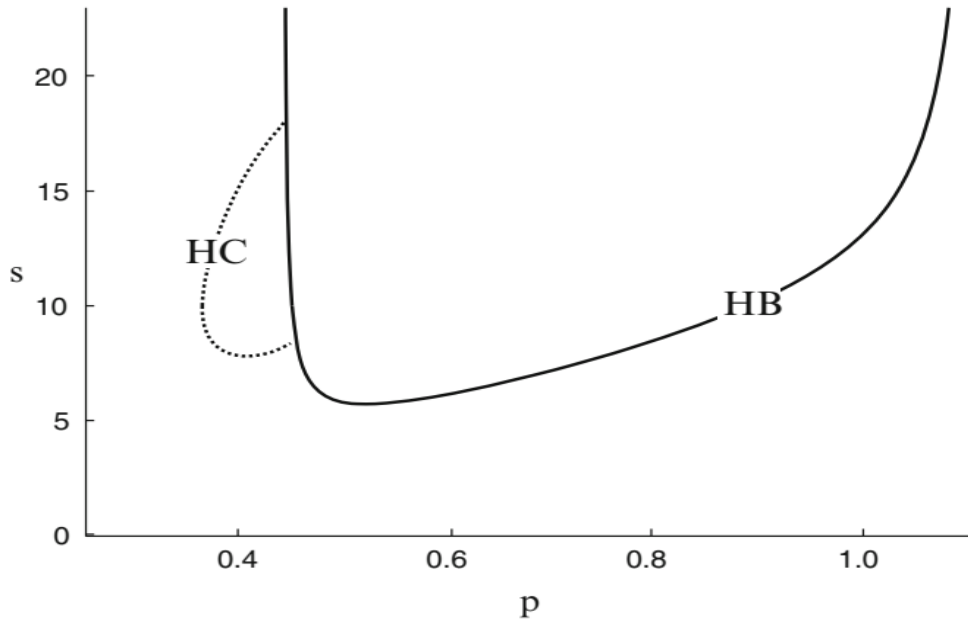


图 11 表 2 中给出的参数值的方程 (2.53) 的部分分岔集，显示了 Hopf 分支 (HB) 的 U 形曲线和同宿分支 (HC) 的 C 形虚线。

第一步是在相应的二维参数空间中查找运动帧 ODE 的同宿和 Hopf 分岔。例如，对于表 2 中指定的参数值，方程式 (2.53) 具有唯一的平衡点，该平衡点是鞍点，对于 U 形曲线之外的 p 和 s 值（在图 11 中标记为 HB），具有一维不稳定流形和二维稳定流形。该图中 C 形曲线上的 (p, s) （标记为 HC）的平衡具有同宿分岔。。

图 11 中观察到的结构为 C 形同宿分岔曲线和 U 形 Hopf 轨迹，事实证明是

许多钙波模型以及许多其他可激发系统，例如 FitzHugh-Nagumo 和 Hodgkin-Huxley 模型[20]。在[20]和[142]中指出，CU 结构的出现是这些模型中零斜线的一般形状的结果，而零斜线的形状又来自于潜在的生理学。此外，Maginu [90] 证明在 $s \rightarrow \infty$ 的极限内，在图 1 中，行波方程简化为没有扩散的模型 (即 $D_c = 0$)；由于钙模型的无扩散版本通常会在分岔参数的有限值处具有两个霍普夫分岔 (如第 3 节所述)，因此该结果表明霍普夫基因座实际上是 U 形的，即左右 Hopf 轨迹的两个臂将在分岔参数的有限值处具有垂直渐近线。

对于 HopfU 的垂直渐近线之间的主要分岔参数的每个固定值，通常存在一个 s 值的间隔，对于该间隔存在周期解。很自然地问这些周期解中的哪一个会在 PDE 中给出稳定的周期行波，即问哪个波速将由 PDE 动力学选择。这个问题没有已知的一般答案；答案被认为取决于偏微分方程的精确边界和初始条件。[119]提出在 HopfU 内的分岔参数值处可能会出现非常复杂，看似混乱的行进解。

对运动框架 ODE 的分析可以告诉我们相关 PDE 模型中存在行波，但不能提供有关这些解在 PDE 中的稳定性的信息。取而代之的是，行波的稳定性可以通过直接计算 (例如[109]) 或通过对 PDE 进行数值计算 (例如[119、142])来确定。在我们研究的所有情况下，事实证明，稳定的孤立行波具有与 C 曲线的上分支 (较高 s 值) 相对应的波速，尽管该分支在整个长度上可能不稳定。更复杂的行进脉冲 (例如，在波包内有两个脉冲，对应于行进波方程中的双脉冲同宿轨道)也可能出现[20]，并且可能是稳定的[109]。

就像 ODE 模型一样，钙动力学的 PDE 模型通常具有在两个或更多不同时间尺度上发生的过程，并且可以利用这种时间尺度分离来解释模型动力学。这样的想法在分析 FitzHugh-Nagumo 方程的 PDE 版本中非常成功 (例如[3, 72, 78])，但很少用于钙模型。一种方法是寻找 CU 结构的奇异类似物，并试图证明包括 CU 结构在内的完整 (非奇异) 问题的分岔集的特征是由于这种奇异结构的扰动而产生的。在[142]中，从理论上研究了与方程 (2.53) 密切相关的钙模型的关闭细胞 (奇异) 版本中行波的存在和稳定性，并将结果与打开细胞模型(非奇异)的数值结果进行了比较。结果表明，数值计算发现的整个系统的结构在奇异极限下收敛于一组面、脉冲和波的集合，这些面、脉冲和波可以在奇异极限系

统中解析定位，并形成一個奇異 CU 結構。正在進行工作以嚴格顯示奇異 CU 結構如何干擾非奇異情況。

儘管基本的 CU 結構對於許多鈣模型來說是通用的，但是分岔組的其他特徵因模型而異。例如，不同的模型可能表現出各種不同類型的全局分岔，包括均衡和周期軌道的同宿和異宿分岔[158]，並且從分岔理論的角度提出了許多有趣的問題，但是這些都不是本文的重點。特別令人關注的動力學方面之一是 C 曲線如何在其表觀端點附近終止。這個問題對 PDE 中從穩定的行進脈衝到穩定的周期性行進波的過渡方式有影響，在[20, 119]中針對某些特定模型進行了討論。

5.5、鈣的興奮性與 FitzHugh-Nagumo 方程的對比

Ca^{2+} 波模型的一個至關重要的重要特徵是興奮性。通過模型中的正反饋，少量的 Ca^{2+} 釋放會誘導大量 Ca^{2+} 的釋放。研究最多的興奮系統是 FitzHugh-Nagumo 方程，人們早已認識到鈣波通過一種與 FitzHugh-Nagumo 模型相似的興奮機制傳播。儘管有這些相似之處，但是仍然存在重要差異。

FitzHugh-Nagumo 方程可以寫成

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + u(u - \alpha)(1 - u) - w + I, \\ \frac{\partial w}{\partial t} &= \epsilon(u - \gamma w),\end{aligned}\tag{2.54}$$

其中變量 u 代表質膜電位， w 代表鈉和鉀通道的聯合失活效應， I 是施加的電流。參數 ϵ 滿足 $0 \leq \epsilon \ll 1$ ，並在模型中編碼時間標度的分離， $\alpha \in \left(0, \frac{1}{2}\right)$ ， D 是擴散常數，是一個小的正常數[73]。以通常的方式定義 $z = x + st$ ，其中 s 是波速，從而在移動框架中產生模型方程式：

$$\begin{aligned}\frac{du}{dz} &= v, \\ \frac{dv}{dz} &= \frac{1}{D} (sv - u(u - \alpha)(1 - u) + w - I), \\ \frac{dw}{dz} &= \frac{\epsilon}{s} (u - \gamma w).\end{aligned}\tag{2.55}$$

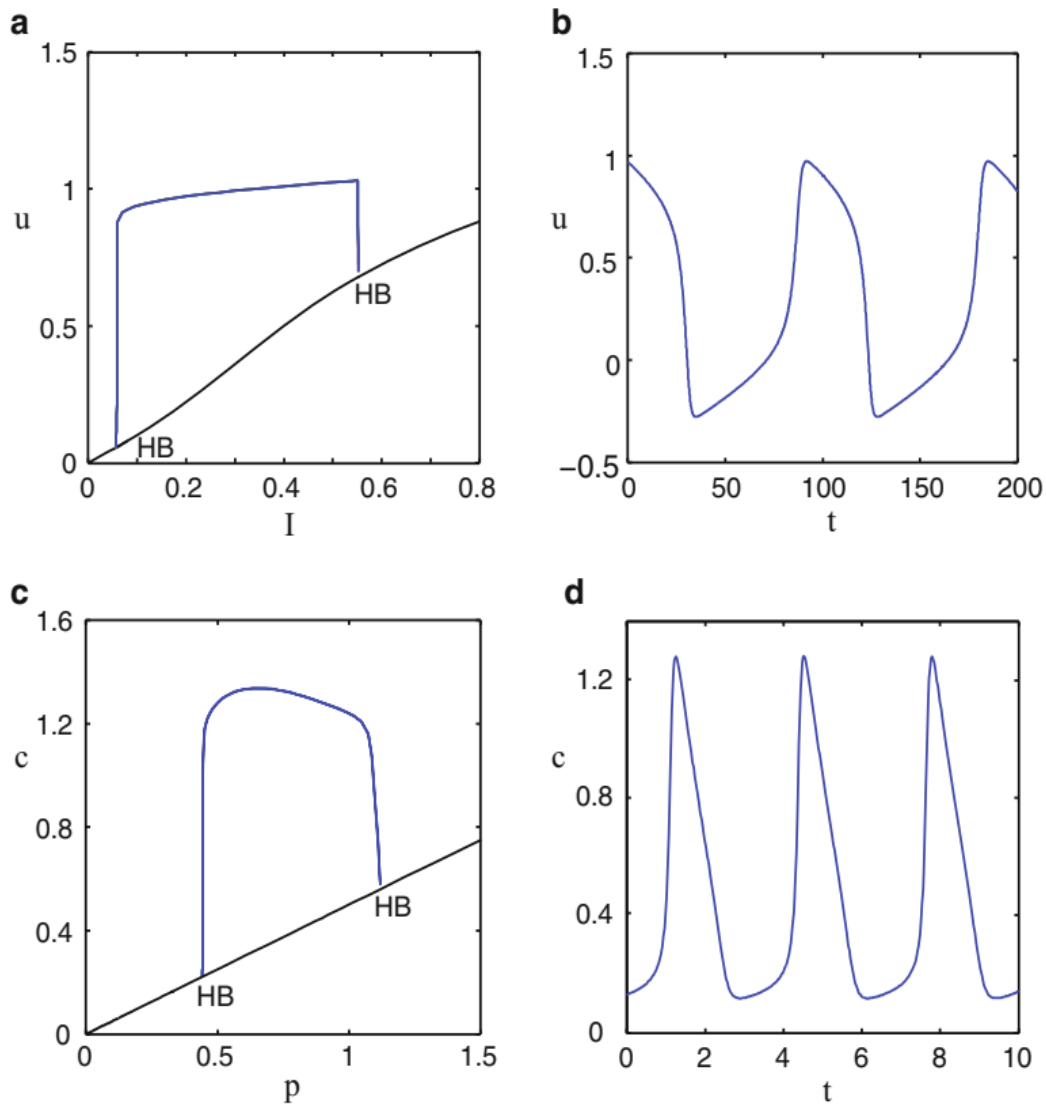


图 12 无扩散条件下，FitzHugh-Nagumo 模型的方程 (2.54) 和简单钙模型的方程 (2.50) 的分岔图和时间序列。子图 A 示出了具有 $D=0$, $a=0.1$, $\gamma=1.0$, $\epsilon=0.1$ 的方程 (2.54) 的分岔图。黑色曲线表示稳态解的位置，蓝色曲线表示周期轨道的最大振幅。Hopf 分岔标记为 HB。B 图显示了当 $I=0.2$ 时相应的吸引周期解的时间序列。C 图显示了方程 (2.50) 的分岔图，其中 $D_c=0$ 和其他参数值如表 1 所示。线型和标签与 A 一致。D 图显示了 $p=0.7$ 时相应的吸引周期解的时间序列

在没有扩散的情况下，FitzHugh-Nagumo 方程的动力学和典型的钙模型 (例如方程 (2.50)) 的动力学在质量上非常相似。模型尺寸的任何差异 (如果钙模型具有三个或更多因变量) 都会为详细动力学提供不同的可能性，但是模型中的结构相似，尤其是明确定义的慢变量，例如 w 表示 FitzHugh-Nagumo, c_t 表示钙模型和零变量的三次变量 (对于 FitzHugh-Nagumo 来说是 v , 对于钙模

型来说是 c 的立方，导致无扩散模型具有相似的分岔图和时间序列。例如，图 12 示出了对于具有 $D_c = 0$ 的方程 (2.50) 和 $D = 0$ 的方程 (2.54) 的分岔图和典型的时间序列；在这些图片中，模型动力学的相似之处显而易见。

如果包括扩散，则 FitzHugh-Nagumo 方程的动力学与典型的钙模型之间仍然存在明显的相似性。最值得注意的是，FitzHugh-Nagumo 运动框架方程在 (I, s) 参数平面与钙模型 [20, 142] 非常相似。但是，模型中的结构差异意味着基本机制可能完全不同。

一种重要的结构差异是由扩散作用方式引起的。在 FitzHugh-Nagumo 模型中，扩散仅出现在快速变量 u 的演化方程中。这是基于建模假设，即门阀变量 w 沿空间方向均匀分布。对于钙模型，情况通常是不同的，其中扩散会同时影响快变量和慢变量，因为细胞质中的扩散会影响 c (胞质钙浓度) 和 c_t (总细胞浓度) 的变化。

为了在方程式 (2.50) 的情况下看到这一点，我们通过设置 $z = x + st$ 和 $u = dc/dz$ 进入运动框架，然后通过用 $c_t = s(c_e/\gamma + c) - D_c u$ 替换 c_e 来以标准快速慢速形式重写模型。 c_t 的定义是第 2.4 节介绍的总钙变量的 PDE 类似物。经过这些更改，方程式 (2.53) 变为：

$$\begin{aligned} c' &= u, \\ u' &= \frac{1}{D_c} \left(su - \bar{J}_{\text{IPR}} \left(\frac{\gamma}{s} (c_t + D_c u - sc) - c \right) + k_s c - \varepsilon (J_{\text{influx}} - k_p c) \right), \\ c_t' &= \varepsilon (J_{\text{influx}} - k_p c), \end{aligned} \quad (2.56)$$

素数表示相对于 z 和

$$\bar{J}_{\text{IPR}} = \alpha + k_{fp} \left(\frac{c^2}{c^2 + \varphi_1^2} \right) \left(\frac{\varphi_2}{\varphi_2 + c} \right).$$

当“足够小时”， c 和 u 是快速变量而 c_t 较慢。因此，钙扩散的一种作用是在快速变量之间引入非线性耦合，即 u' 方程中的项 $ug(c)$ ，对于 c 的非线性函数 $g(c)$ 来说。通过比较，在方程 (2.55) 中，快速变量的微分方程中没有可比较的项。

在霍普夫分岔的性质中可以看出这种差异的直接结果。在 FitzHugh-

Nagumo 方程中，快速变量之间的简单耦合意味着出现在 Hopf U 垂直臂上的 Hopf 分岔在单个极限内退化，因为分岔既不是超临界的也不是亚临界的或者第一 Lyapunov 系数为零。对于更通用的耦合 (如在方程 (2.50) 的钙模型中发现的)，情况并非如此[142]，并且随着接近奇异极限，垂直臂上的霍普夫分岔将成为超临界或亚临界。请注意，在两种类型的模型中，Hopf 分岔都是奇异极限处的奇异 Hopf 分岔 (因此，Hopf 分岔处的特征值的虚部趋于零，在 $\varepsilon \rightarrow 0$ 时；请参见[13])，但是这种奇异性是不同的由 FitzHugh-Nagumo 方程中的简单耦合引起的简并性产生。需要做更多的工作才能确切地发现模型单数形式之间的差异如何影响非单数模型的动力学。

由于 FitzHugh-Nagumo 方程具有对称性，因此出现了模型之间的第二个重要结构差异：方程 (2.55) 关于变换是相同的

$$u \rightarrow \frac{2}{3}(1 + \alpha) - u, \quad v \rightarrow -v, \quad w \rightarrow \frac{2}{3\gamma}(1 + \alpha) - w,$$

$$I \rightarrow \frac{2}{3}(1 + \alpha) \left[\frac{1}{\gamma} - \frac{(2 - \alpha)(1 - 2\alpha)}{9} \right] - I.$$

结果，FitzHugh-Nagumo 模型中的一些行进脉冲是作为两个对称相关的奇异行波前解的扰动而出现的，它们在运动框架中对应于两个对称相关的异宿轨道 [142]。(其他行进脉冲是作为单个行进脉冲的扰动而出现的，对应于移动框架中的同宿轨道。) 相反，钙模型通常不具有这种对称性，行波解不太可能以这种方式出现。在一个与方程 (2.50) 密切相关的模型中，似乎相应的行进脉冲也来自奇异极限，作为行进前沿的扰动[142]，但是该机制比 FitzHugh-Nagumo 模型中的泛型更为通用，因为它没有需要对称的存在。要确定这是否是钙模型中的常见模式，还需要做更多的工作。总之，FitzHughNagumo 方程与典型的钙模型之间存在重要的结构差异，这是由于在构造 FitzHugh-Nagumo 方程时进行了简化的非通用假设而引起的。我们得出结论，钙动力学模型是与 FitzHugh-Nagumo 方程略有不同类型的可激发系统。

5.6、钙缓冲液对波传播的影响

Ca^{2+} 模型与更为广泛研究的模型 (例如 FitzHugh-Nagumo 方程) 不同的另

一种方式是存在缓冲区。如 5.1 节所述，只有在快速线性缓冲的极限性假设下， Ca^{2+} 缓冲才能有效地从模型方程式中消失。由于这样的假设在大多数细胞中不太可能是准确的，因此重要的是要了解在存在更通用的非线性或慢速缓冲器的情况下波传播的动力学。如果缓冲区快速但非线性，那么我们仍然有一个传输方程 (方程 (2.43))，但是如果缓冲区很慢，则我们不得不处理一个附加方程 (方程 (2.39))。

在 Ca^{2+} 波背景下，缓冲液对波的可能影响特别有趣，因为在实验中，通过向细胞中添加 Ca^{2+} 荧光染料可以观察到 Ca^{2+} 波。但是，由于这些染料也必定是 Ca^{2+} 缓冲液 (因为它们必须结合 Ca^{2+} 才能发光)，所以有人提出了关于观察到的行为是实验方法伪像的问题。例如，是否有可能仅在存在以染料为代表的附加缓冲液的情况下存在波，或者即使不对其进行测量，它们是否存在？

Ca^{2+} 缓冲液的作用已进行了许多研究，包括数值和分析方法[69, 81, 99, 111, 122, 123, 121, 147]。到目前为止，Je-Chiang Tsai [139, 140, 141, 142] 对此问题进行了最多的分析。几乎所有这些分析工作都是在 FitzHugh-Nagumo 模型，原型可激发系统或双稳态方程上完成的，双稳态方程只是 FitzHugh-Nagumo 模型，没有恢复变量。用本文的符号表示，缓冲的双稳态方程只是方程 (2.37)，其中 $f(c, c_e) = c(1-c)(c-\alpha)$ ，对于某些常数 $0 < \alpha < 1/2$ 。有关双稳态和 FitzHugh-Nagumo 方程中波传播的介绍性讨论，请参见[73]。到目前为止，尚不清楚双稳态方程或 FitzHugh-Nagumo 方程的缓冲版本的结果如何延续到 Ca^{2+} 波动模型中，但是由于这些是唯一可完成大量分析工作的可激发系统，因此我们目前能做的最好的事情。另外，数值解表明这些分析结果大部分延续到 Ca^{2+} 波上。尽管这不是证明，但可以肯定。

蔡表示，当缓冲区快速时，对缓冲的双稳态方程有一个唯一的稳定的行波解，其结果与未缓冲的双稳态方程的结果完全相似。如果缓冲区很慢且不能移动，那么，同样的结果仍然成立。即，存在独特稳定的行波解。重要的是要注意，尽管这些行波的存在，唯一性和稳定性得到保证，但它们的形式或轮廓可能与无缓冲双稳态方程中的波完全不同。

当缓冲区缓慢且移动时，情况会更加复杂。可以通过添加足够的慢速移动缓冲区来消除波动，但是当波动存在时，它们仍然是唯一且稳定的。

缓冲的 FitzHugh-Nagumo 方程要复杂得多，因为它确实有一个用于恢复变量的附加方程，目前仅在快速缓冲的情况下才有分析结果。在这种情况下，缓冲区的绑定常数 (即比率 k_- / k_+ ，确定缓冲区的强度)，系统的兴奋性(α) 和时间尺度分隔(ε) 之间存在复杂的关系。如果存在过多的缓冲区，则不会存在波，但是在某些情况下，可以通过添加少量 (但不要过多) 的弱绑定缓冲区来使波存在。FitzHugh-Nagumo 方程在[141]中进行了总结，但仍有许多空白。

6、结论

这篇评论只关注 Ca^{2+} 动力学模型的非常有限的范围，但是即使这个很小的范围也足以说明这些模型如何引发许多重要的数学问题。 这些问题不仅对解释某些实验数据至关重要，而且在 Ca^{2+} 动力学的领域之外也具有适用性，尤其是在膜电势模型或具有多个时间尺度的化学反应模型的研究中。

致谢

这项工作得到了新西兰皇家学会的马斯登基金会和美国国立卫生研究院 (NIDCR R01DE019245)的支持。

附录

表 1 组合模型的参数值，方程 (2.20)–(2.23)

Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
b	0.111	k_2	$0.7 \mu\text{M}$	k_{flux}	6 s^{-1}
δ	0.01	k_4	$1.1 \mu\text{M}$	V_p	$24.0 \mu\text{M s}^{-1}$
γ	5.405	k_p	$0.4 \mu\text{M}$	V_e	$20.0 \mu\text{M s}^{-1}$
μ_0	0.567	k_e	$0.06 \mu\text{M}$	α_1	$1.0 \mu\text{M s}^{-1}$
μ_1	0.433	k_1	$1.1 \mu\text{M}$	α_2	0.2 s^{-1}
V_1	0.889	k_μ	$4.0 \mu\text{M}$	β	0.08 s^{-1}

表 2 方程 (2.50)定义的模型的参数值

α	k_s	k_f	k_p	φ_1	φ_2	ε	γ	k_{in}	D_c
0.05 s^{-1}	20 s^{-1}	20 s^{-1}	20 s^{-1}	$2 \mu\text{M}$	$1 \mu\text{M}$	0.1	5	10 s^{-1}	$20 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}$

参考文献

- [1] Ambudkar IS (2012) Polarization of calcium signaling and fluid secretion in salivary gland cells. *Curr Med Chem* 19 (34):5774–81
- [2] Atri A, Amundson J, Clapham D, Sneyd J (1993) A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the *Xenopus laevis* oocyte. *Biophys J* 65 (4):1727–39, DOI[10.1016/S0006-3495\(93\)81191-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(93)81191-3)
- [3] Bell D, Deng B (2002) Singular perturbation of N-front travelling waves in the FitzHugh–Nagumo equations. *Nonlinear analysis: Real world applications* 3 (4):515–541
- [4] Berridge MJ (2009) Inositol trisphosphate and calcium signalling mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 1793 (6):933–40
- [5] Berridge MJ (2012) Calcium signalling remodelling and disease. *Biochem Soc Trans* 40 (2):297–309
- [6] Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD (2000) The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 1 (1):11–21
- [7] Bers D (2000) Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction. *Circ Res* 87 (4):275–281
- [8] Bers DM (2001) Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. Second edition. Kluwer, New York
- [9] Bertram R (2005) A mathematical model for the mating-induced prolactin rhythm of female rats. *AJP: Endocrinology and Metabolism* 290 (3):E573–E582
- [10] Bertram R, Previte J, Sherman A, Kinard TA, Satin LS (2000) The phantom burster model for pancreatic β -cells. *Biophys J* 79 (6):2880–2892
- [11] Bertram R, Sherman A, Satin LS (2010) Electrical bursting, calcium oscillations, and synchronization of pancreatic islets. *Adv Exp Med Biol* 654:261–79
- [12] Bootman M, Niggli E, Berridge M, Lipp P (1997) Imaging the hierarchical Ca^{2+} signaling system in HeLa cells. *J Physiol* 499 (2):307–14
- [13] Braaksma B (1998) Singular Hopf bifurcation in systems with fast and slow variables. *Journal of Nonlinear Science* 8:457–490

- [14] Brini M, Carafoli E (2009) Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev* 89 (4):1341–1378
- [15] Callamaras N, Marchant JS, Sun XP, Parker I (1998) Activation and co-ordination of InsP₃-mediated elementary Ca²⁺ events during global Ca²⁺ signals in *Xenopus* oocytes. *J Physiol* 509 (1):81–91
- [16] Cannell MB, Kong CHT (2012) Local control in cardiac E–C coupling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 52 (2):298–303
- [17] Cannell MB, Soeller C (1999) Mechanisms underlying calcium sparks in cardiac muscle. *J Gen Physiol* 113 (3):373–6
- [18] Cao P, Donovan G, Falcke M, Sneyd J (2013) A stochastic model of calcium puffs based on single-channel data. *Biophys J* 105 (5):1133–42, DOI [10.1016/j.bpj.2013.07.034](https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.07.034)
- [19] Catterall WA (2011) Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3 (8):a003,947, DOI [10.1101/cshperspect.a003947](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003947)
- [20] Champneys A, Kirk V, Knobloch E, Oldeman B, Sneyd J (2007) When Shil'nikov meets Hopf in excitable systems. *SIAM J Appl Dyn Syst* 6:663–693
- [21] Cheer A, Nuccitelli R, Oster G, Vincent JP (1987) Cortical waves in vertebrate eggs I: the activation waves. *J Theor Biol* 124:377–404
- [22] Cheng H, Lederer WJ, Cannell MB (1993) Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science* 262 (5134):740–4
- [23] Colegrove S, Albrecht M, Friel D (2000a) Quantitative analysis of mitochondrial Ca²⁺ uptake and release pathways in sympathetic neurons. reconstruction of the recovery after depolarization-evoked [Ca²⁺]_i elevations. *J Gen Physiol* 115:371–88
- [24] Colegrove SL, Albrecht MA, Friel D (2000b) Dissection of mitochondrial Ca²⁺ uptake and release fluxes in situ after depolarization-evoked [Ca²⁺]_i elevations in sympathetic neurons. *J Gen Physiol* 115 (3):351–370
- [25] Coombes S (2001a) The effect of ion pumps on the speed of travelling waves in the firediffuse-fire model of Ca²⁺ release. *Bull Math Biol* 63 (1):1–20
- [26] Coombes S (2001b) From periodic travelling waves to travelling fronts in the

- spike-diffuse-spike model of dendritic waves. *Math Biosci* 170 (2):155–72
- [27] Coombes S, Bressloff PC (2003) Saltatory waves in the spike-diffuse-spike model of active dendritic spines. *Phys Rev Lett* 91 (2):028,102
- [28] Coombes S, Timofeeva Y (2003) Sparks and waves in a stochastic fire-diffuse-fire model of Ca^{2+} release. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 68 (2 Pt 1):021,915
- [29] Coombes S, Hinch R, Timofeeva Y (2004) Receptors, sparks and waves in a fire-diffuse-fire framework for calcium release. *Prog Biophys Mol Biol* 85 (2–3):197–216
- [30] Cuthbertson KSR, Chay T (1991) Modelling receptor-controlled intracellular calcium oscillators. *Cell Calcium* 12:97–109
- [31] Dash RK, Qi F, Beard DA (2009) A biophysically based mathematical model for the kinetics of mitochondrial calcium uniporter. *Biophys J* 96 (4):1318–1332
- [32] Dawson SP, Keizer J, Pearson JE (1999) Fire-diffuse-fire model of dynamics of intracellular calcium waves. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 (11):6060–6063
- [33] De Young G, Keizer J (1992) A single pool IP_3 -receptor based model for agonist stimulated Ca^{2+} oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:9895–9899
- [34] Desroches M, Guckenheimer J, Krauskopf B, Kuehn C (2012) Mixed-mode oscillations with multiple time scales. *SIAM Review* 54 (2):211–288
- [35] Domijan M, Murray R, Sneyd J (2006) Dynamical probing of the mechanisms underlying calcium oscillations. *J Nonlin Sci* 16 (5):483–506
- [36] Dufour JF, Arias I, Turner T (1997) Inositol 1,4,5-trisphosphate and calcium regulate the calcium channel function of the hepatic inositol 1,4,5-trisphosphate receptor. *J Biol Chem* 272:2675–2681
- [37] Dupont G, Erneux C (1997) Simulations of the effects of inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase and 5-phosphatase activities on Ca^{2+} oscillations. *Cell Calcium* 22 (5):321–31
- [38] Dupont G, Combettes L, Leybaert L (2007) Calcium dynamics: spatio-temporal organization from the subcellular to the organ level. *Int Rev Cytol* 261:193–245
- [39] Dupont G, Combettes L, Bird GS, Putney JW (2011) Calcium oscillations. *Cold*

Spring Harb Perspect Biol 3 (3)

[40] Endo M (2009) Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev* 89 (4):1153–76

[41] Endo M, Tanaka M, Ogawa Y (1970) Calcium-induced release of calcium from the sarcoplasmic reticulum of skinned skeletal muscle fibres. *Nature* 228:34–36

[42] Falcke M (2003a) Buffers and oscillations in intracellular Ca^{2+} dynamics. *Biophys J* 84 (1):28–41

[43] Falcke M (2003b) Deterministic and stochastic models of intracellular Ca^{2+} waves. *New Journal of Physics* 5:96

[44] Falcke M (2004) Reading the patterns in living cells – the physics of Ca^{2+} signaling. *Advances in Physics* 53 (3):255–440

[45] Falcke M, Hudson JL, Camacho P, Lechleiter JD (1999) Impact of mitochondrial Ca^{2+} cycling on pattern formation and stability. *Biophys J* 77 (1):37–44

[46] Fill M, Copello JA (2002) Ryanodine receptor calcium release channels. *Physiol Rev* 82 (4):893–922

[47] Fill M, Zahradníková A, Villalba-Galea CA, Zahradník I, Escobar AL, Györke S (2000) Ryanodine receptor adaptation. *J Gen Physiol* 116 (6):873–82

[48] Finch E, Goldin S (1994) Calcium and inositol 1,4,5-trisphosphate-induced Ca^{2+} release. *Science* 265:813–815

[49] Fletcher PA, Li YX (2009) An integrated model of electrical spiking, bursting, and calcium oscillations in GnRH neurons. *Biophys J* 96 (11):4514–24

[50] Foskett JK, White C, Cheung KH, Mak DOD (2007) Inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels. *Physiol Rev* 87 (2):593–658

[51] Friel DD (1995) $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations in sympathetic neurons: an experimental test of a theoretical model. *Biophys J* 68 (5):1752–1766

[52] Gin E, Kirk V, Sneyd J (2006) A bifurcation analysis of calcium buffering. *J Theor Biol* 242 (1):1–15

[53] Gin E, Crampin EJ, Brown DA, Shuttleworth TJ, Yule DI, Sneyd J (2007) A mathematical model of fluid secretion from a parotid acinar cell. *J Theor Biol* 248

(1):64–80

- [54] Goel P, Sneyd J, Friedman A (2006) Homogenization of the cell cytoplasm: the calcium bidomain equations. *SIAM J Multiscale Modeling and Simulation* 5:1045–1062
- [55] Goldbeter A, Dupont G, Berridge M (1990) Minimal model for signal-induced Ca^{2+} oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:1461–1465
- [56] Greenstein JL, Winslow RL (2011) Integrative systems models of cardiac excitation-contraction coupling. *Circ Res* 108 (1):70–84
- [57] Greenstein JL, Hinch R, Winslow RL (2006) Mechanisms of excitation-contraction coupling in an integrative model of the cardiac ventricular myocyte. *Biophys J* 90 (1):77–91
- [58] Groff JR, Smith GD (2008) Calcium-dependent iNa^+ activation and the dynamics of calcium puffs and sparks. *J Theor Biol* 253 (3):483–99
- [59] Grubelnik V, Larsen AZ, Kummer U, Olsen LF, Marhl M (2001) Mitochondria regulate the amplitude of simple and complex calcium oscillations. *Biophys Chem* 94 (1–2):59–74
- [60] Haak LL, Song LS, Molinski TF, Pessah IN, Cheng H, Russell JT (2001) Sparks and puffs in oligodendrocyte progenitors: cross talk between ryanodine receptors and inositol trisphosphate receptors. *Journal of Neuroscience* 21 (11):3860–3870
- [61] Harvey E, Kirk V, Osinga HM, Sneyd J, Wechselberger M (2010) Understanding anomalous delays in a model of intracellular calcium dynamics. *Chaos* 20 (4):045,104
- [62] Harvey E, Kirk V, Wechselberger M, Sneyd J (2011) Multiple timescales, mixed mode oscillations and 芥子 s in models of intracellular calcium dynamics. *J Nonlin Sci* 21 (5):639–683
- [63] Higgins ER, Cannell MB, Sneyd J (2006) A buffering SERCA pump in models of calcium dynamics. *Biophys J* 91 (1):151–63
- [64] Hindmarsh JL, Rose RM (1984) A model of neuronal bursting using three coupled first order differential equations. *Proc R Soc Lond B* 221:87–102

- [65] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117 (4):500–44
- [66] Ilyin V, Parker I (1994) Role of cytosolic Ca^{2+} in inhibition of InsP3-evoked Ca^{2+} release in *Xenopus* oocytes. *J Physiol* 477 (Pt 3):503–9
- [67] Ionescu L, White C, Cheung KH, Shuai J, Parker I, Pearson JE, Foskett JK, Mak DO (2007) Mode switching is the major mechanism of ligand regulation of InsP3 receptor calcium release channels. *J Gen Physiol* 130 (6):631–45
- [68] Izhikevich E (2000) Neural excitability, spiking and bursting. *Int J Bif Chaos* 10 (6):1171–1266
- [69] Jafri M (1995) A theoretical study of cytosolic calcium waves in *Xenopus* oocytes. *J Theor Biol* 172:209–216
- [70] Janssen LJ, Kwan CY (2007) ROCs and SOCs: What’s in a name? *Cell Calcium* 41 (3):245–247
- [71] Jasoni CL, Romano N, Constantin S, Lee K, Herbison AE (2010) Calcium dynamics in gonadotropin-releasing hormone neurons. *Front Neuroendocrinol* 31 (3):259–69
- [72] Jones C (1984) Stability of the traveling wave solutions of the FitzHugh-Nagumo system. *Trans Amer Math Soc* 286:431–469
- [73] Keener J, Sneyd J (2008) *Mathematical Physiology*, 2nd edn. Springer-Verlag, New York
- [74] Keizer J, Li YX, Stojilkovic S, Rinzel J (1995) InsP3-induced Ca^{2+} excitability of the endoplasmic reticulum. *Mol Biol Cell* 6 (8):945–51
- [75] Keizer J, Smith GD, Ponce-Dawson S, Pearson JE (1998) Saltatory propagation of Ca^{2+} waves by Ca^{2+} sparks. *Biophys J* 75 (2):595–600
- [76] Koch C, Segev I (eds) (1998) *Methods in Neuronal Modeling; from Ions to Networks*. MIT Press, Cambridge, MA
- [77] Koivumaki JT, Takalo J, Korhonen T, Tavi P, Weckstrom M (2009) Modelling sarcoplasmic reticulum calcium ATPase and its regulation in cardiac myocytes. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and*

- Engineering Sciences 367 (1896):2181–2202
- [78] Krupa M, Sandstede B, Szmolyan P (1997) Fast and slow waves in the FitzHugh-Nagumo equation. *J Diff Eq* 133 (1):49–97
- [79] Krupa M, Popovic N, Kopell N (2008) Mixed-mode oscillations in three time-scale systems: A prototypical example. *SIAM J Appl Dyn Syst* 7 (2):361–420
- [80] Krupa M, Vidal A, Desroches M, Clément F (2012) Mixed-mode oscillations in a multiple time scale phantom bursting system. *SIAM J Appl Dyn Syst* 11 (4):1458–1498
- [81] Kupferman R, Mitra P, Hohenberg P, Wang S (1997) Analytical calculation of intracellular calcium wave characteristics. *Biophys J* 72 (6):2430–44
- [82] LeBeau AP, Robson AB, McKinnon AE, Donald RA, Sneyd J (1997) Generation of action potentials in a mathematical model of corticotrophs. *Biophys J* 73 (3):1263–75
- [83] Lechleiter J, Girard S, Peralta E, Clapham D (1991) Spiral calcium wave propagation and annihilation in *xenopus laevis* oocytes. *Science* 252:123–126
- [84] Lee K, Duan W, Sneyd J, Herbison AE (2010) Two slow calcium-activated afterhyperpolarization currents control burst firing dynamics in gonadotropin-releasing hormone neurons. *J Neurosci* 30 (18):6214–24
- [85] Leybaert L, Sanderson MJ (2012) Intercellular Ca^{2+} waves: mechanisms and function. *Physiol Rev* 92 (3):1359–92
- [86] Li YX, Rinzel J (1994) Equations for InsP_3 receptor-mediated Ca^{2+} oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley-like formalism. *J Theor Biol* 166:461–473
- [87] Li YX, Rinzel J, Keizer J, Stojilkovic S (1994) Calcium oscillations in pituitary gonadotrophs: comparison of experiment and theory. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:58–62
- [88] Li YX, Rinzel J, Vergara L, Stojilkovic SS (1995) Spontaneous electrical and calcium oscillations in unstimulated pituitary gonadotrophs. *Biophys J* 69 (3):785–95

- [89] MacLennan DH, Rice WJ, Green NM (1997) The mechanism of Ca^{2+} transport by sarco (endo)plasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases. *J Biol Chem* 272 (46):28,815–8
- [90] Maginu K (1985) Geometrical characteristics associated with stability and bifurcations of periodic travelling waves in reaction-diffusion equations. *SIAM J Appl Math* 45:750–774
- [91] Magnus G, Keizer J (1997) Minimal model of beta-cell mitochondrial Ca^{2+} handling. *Am J Physiol* 273 (2 Pt 1):C717–C733
- [92] Magnus G, Keizer J (1998) Model of beta-cell mitochondrial calcium handling and electrical activity. i. cytoplasmic variables. *Am J Physiol* 274 (4 Pt 1):C1158–C1173
- [93] Mak DOD, Pearson JE, Loong KPC, Datta S, Fernández-Mongil M, Foskett JK (2007) Rapid ligand-regulated gating kinetics of single inositol 1,4,5-trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels. *EMBO Rep* 8 (11):1044–51
- [94] Marchant JS, Parker I (2001) Role of elementary Ca^{2+} puffs in generating repetitive Ca^{2+} oscillations. *EMBO J* 20 (1–2):65–76
- [95] Marhl M, Haberichter T, Brumen M, Heinrich R (2000) Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic proteins. *Biosystems* 57:75–86
- [96] Meinrenken CJ, Borst JG, Sakmann B (2003) Local routes revisited: the space and time dependence of the Ca^{2+} signal for phasic transmitter release at the rat calyx of Held. *J Physiol* 547 (Pt 3):665–89
- [97] Møller JV, Olesen C, Winther AML, Nissen P (2010) The sarcoplasmic Ca^{2+} -ATPase: design of a perfect chemi-osmotic pump. *Quart Rev Biophys* 43 (04):501–566
- [98] Neher E, Augustine GJ (1992) Calcium gradients and buffers in bovine chromaffin cells. *J Physiol* 450:273–301
- [99] Neher E, Sakaba T (2008) Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron* 59 (6):861–72, DOI [10.1016/j.neuron.2008.08.019](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.08.019)
- [100] Neher EE (1995) The use of fura-2 for estimating Ca buffers and Ca fluxes. *Neuropharmacology* 34 (11):1423–1442

- [101] Palk L, Sneyd J, Shuttleworth TJ, Yule DI, Crampin EJ (2010) A dynamic model of saliva secretion. *J Theor Biol* 266 (4):625–40
- [102] Palk L, Sneyd J, Patterson K, Shuttleworth TJ, Yule DI, Maclaren O, Crampin EJ (2012) Modelling the effects of calcium waves and oscillations on saliva secretion. *J Theor Biol* 305:45–53
- [103] Parekh AB, Putney JW (2005) Store-operated calcium channels. *Physiol Rev* 85 (2):757–810
- [104] Perez JF, Sanderson MJ (2005) The frequency of calcium oscillations induced by 5-HT, ACH, and K^+ determine the contraction of smooth muscle cells of intrapulmonary bronchioles. *J Gen Physiol* 125 (6):535–53
- [105] Politi A, Gaspers LD, Thomas AP, Höfer T (2006) Models of IP_3 and Ca^{2+} oscillations: frequency encoding and identification of underlying feedbacks. *Biophys J* 90 (9):3120–33
- [106] Pradhan RK, Beard DA, Dash RK (2010) A biophysically based mathematical model for the kinetics of mitochondrial Na^+ - Ca^{2+} antiporter. *Biophys J* 98 (2):218–230
- [107] Ressmeyer AR, Bai Y, Delmotte P, Uy KF, Thistlethwaite P, Fraire A, Sato O, Ikebe M, Sanderson MJ (2010) Human airway contraction and formoterol-induced relaxation is determined by Ca^{2+} oscillations and Ca^{2+} sensitivity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 43 (2):179–91
- [108] Rinzel J (1985) Bursting oscillations in an excitable membrane model. In: Sleeman B, Jarvis R (eds) *Ordinary and partial differential equations*, Springer-Verlag, New York
- [109] Romeo MM, Jones CKRT (2003) The stability of traveling calcium pulses in a pancreatic acinar cell. *Physica D* 177 (1):242–258
- [110] Roper P, Callaway J, Armstrong W (2004) Burst initiation and termination in phasic vasopressin cells of the rat supraoptic nucleus: a combined mathematical, electrical, and calcium fluorescence study. *J Neurosci* 24 (20):4818–31, DOI [10.1523/JNEUROSCI.4203-03.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4203-03.2004)

- [111] Sala F, Hernández-Cruz A (1990) Calcium diffusion modeling in a spherical neuron: relevance of buffering properties. *Biophys J* 57:313–324
- [112] Salido GM, Sage SO, Rosado JA (2009) TRPC channels and store-operated Ca^{2+} entry. *BBA - Molecular Cell Research* 1793 (2):223–230
- [113] Sanderson MJ, Bai Y, Perez-Zoghbi J (2010) Ca^{2+} oscillations regulate contraction of intrapulmonary smooth muscle cells. *Adv Exp Med Biol* 661:77–96
- [114] Schuster S, Marhl M, Höfer T (2002) Modelling of simple and complex calcium oscillations. From single-cell responses to intercellular signalling. *Eur J Biochem* 269 (5):1333–55
- [115] Shannon TR, Wang F, Puglisi J, Weber C, Bers DM (2004) A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophys J* 87 (5):3351–71
- [116] Shuai J, Pearson JE, Foskett JK, Mak DO, Parker I (2007) A kinetic model of single and clustered IP_3 receptors in the absence of Ca^{2+} feedback. *Biophys J* 93 (4):1151–62
- [117] Shuttleworth TJ (2012) STIM and Orai proteins and the non-capacitative ARC channels. *Front Biosci* 17:847–60
- [118] Siekmann I, Wagner LE, Yule D, Crampin EJ, Sneyd J (2012) A kinetic model for type I and II IP_3R accounting for mode changes. *Biophys J* 103 (4):658–68
- [119] Simpson D, Kirk V, Sneyd J (2005) Complex oscillations and waves of calcium in pancreatic acinar cells. *Physica D: Nonlinear Phenomena* 200 (3–4):303–324
- [120] Skupin A, Falcke M (2009) From puffs to global Ca^{2+} signals: how molecular properties shape global signals. *Chaos* 19 (3):037,111
- [121] Smith G, Dai L, Miura R, Sherman A (2001) Asymptotic analysis of buffered calcium diffusion near a point source. *SIAM J on Appl Math* 61:1816–1838
- [122] Smith GD (1996) Analytical steady-state solution to the rapid buffering approximation near an open Ca^{2+} channel. *Biophys J* 71 (6):3064–72
- [123] Smith GD, Wagner J, Keizer J (1996) Validity of the rapid buffering approximation near a point source of calcium ions. *Biophys J* 70 (6):2527–39

- [124] Smyth JT, Hwang SY, Tomita T, DeHaven WI, Mercer JC, Putney JW (2010) Activation and regulation of store-operated calcium entry. *J Cell Mol Med* 14 (10):2337–2349
- [125] Sneyd J, Dufour JF (2002) A dynamic model of the type-2 inositol trisphosphate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 (4):2398–403
- [126] Sneyd J, Falcke M (2005) Models of the inositol trisphosphate receptor. *Prog Biophys Mol Biol* 89 (3):207–45
- [127] Sneyd J, Sherratt J (1997) On the propagation of calcium waves in an inhomogeneous medium. *SIAM J Appl Math* 57:73–94
- [128] Sneyd J, Dale P, Duffy A (1998) Traveling waves in buffered systems: applications to calcium waves. *SIAM J Appl Math* 58:1178–1192
- [129] Sneyd J, Tsaneva-Atanasova K, Yule DI, Thompson JL, Shuttleworth TJ (2004) Control of calcium oscillations by membrane fluxes. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (5):1392–6, DOI [10.1073/pnas.0303472101](https://doi.org/10.1073/pnas.0303472101)
- [130] Sneyd J, Tsaneva-Atanasova K, Reznikov V, Bai Y, Sanderson MJ, Yule DI (2006) A method for determining the dependence of calcium oscillations on inositol trisphosphate oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 (6):1675–80, DOI [10.1073/pnas.0506135103](https://doi.org/10.1073/pnas.0506135103)
- [131] Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL (2012) STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13 (9):549–565
- [132] Soeller C, Cannell MB (2004) Analysing cardiac excitation-contraction coupling with mathematical models of local control. *Prog Biophys Mol Biol* 85 (2–3):141–62
- [133] Straub SV, Giovannucci DR, Yule DI (2000) Calcium wave propagation in pancreatic acinar cells: functional interaction of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors, ryanodine receptors, and mitochondria. *J Gen Physiol* 116 (4):547–560
- [134] Tanimura A, Morita T, Nezu A, Tojyo Y (2009) Monitoring of IP₃ dynamics during Ca²⁺ oscillations in HSY human parotid cell line with FRET-based IP₃ biosensors. *J Med Invest* 56 Suppl:357–61

- [135] Thomas D, Lipp P, Tovey SC, Berridge MJ, Li W, Tsien RY, Bootman MD (2000) Microscopic properties of elementary Ca^{2+} release sites in non-excitable cells. *Curr Biol* 10 (1):8–15
- [136] Thul R, Bellamy TC, Roderick HL, Bootman MD, Coombes S (2008) Calcium oscillations. *Adv Exp Med Biol* 641:1–27
- [137] Thurley K, Skupin A, Thul R, Falcke M (2012) Fundamental properties of Ca^{2+} signals. *Biochim Biophys Acta* 1820 (8):1185–94
- [138] Toyoshima C (2008) Structural aspects of ion pumping by Ca^{2+} -ATPase of sarcoplasmic reticulum. *Arch biochem biophys* 476 (1):3–11
- [139] Tsai J, Sneyd J (2005) Existence and stability of traveling waves in buffered systems. *SIAM J Appl Math* 66 (1):237–265
- [140] Tsai JC, Sneyd J (2007) Are buffers boring? Uniqueness and asymptotical stability of traveling wave fronts in the buffered bistable system. *J Math Biol* 54 (4):513–53, DOI [10.1007/s00285-006-0057-3](https://doi.org/10.1007/s00285-006-0057-3)
- [141] Tsai JC, Sneyd J (2011) Traveling waves in the buffered FitzHugh-Nagumo model. *SIAM J Appl Math* 71 (5):1606–1636
- [142] Tsai JC, Zhang W, Kirk V, Sneyd J (2012) Traveling waves in a simplified model of calcium dynamics. *SIAM J Appl Dyn Syst* 11 (4):1149–1199, DOI [10.1137/120867949](https://doi.org/10.1137/120867949)
- [143] Tsaneva-Atanasova K, Osinga HM, Riess T, Sherman A (2010a) Full system bifurcation analysis of endocrine bursting models. *J Theor Biol* 264 (4):1133–46
- [144] Tsaneva-Atanasova K, Osinga HM, Tabak J, Pedersen MG (2010b) Modeling mechanisms of cell secretion. *Acta Biotheoretica* 58 (4):315–327
- [145] Tuan HT, Williams GS, Chikando AC, Sobie EA, Lederer WJ, Jafri MS (2011) Stochastic simulation of cardiac ventricular myocyte calcium dynamics and waves. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2011:4677–80
- [146] Ventura AC, Sneyd J (2006) Calcium oscillations and waves generated by multiple release mechanisms in pancreatic acinar cells. *Bull Math Biol* 68 (8):2205–31, DOI [10.1007/s11538-006-9101-0](https://doi.org/10.1007/s11538-006-9101-0)

- [147] Wagner J, Keizer J (1994) Effects of rapid buffers on Ca^{2+} diffusion and Ca^{2+} oscillations. *Biophys J* 67:447–456
- [148] Wagner LE, Yule DI (2012) Differential regulation of the InsP3 receptor type-1 and -2 single channel properties by InsP3, Ca^{2+} and ATP. *J Physiol* 590 (14):3245–3259
- [149] Wang IY, Bai Y, Sanderson MJ, Sneyd J (2010) A mathematical analysis of agonist- and K^{+} -induced Ca^{2+} oscillations in mouse airway smooth muscle cells. *Biophys J* 98 (7):1170–1181
- [150] Wechselberger M (2012) A propos de 芥子 s (apropos 芥子 s). *Trans Amer Math Soc* 364:3289–3309
- [151] Williams GS, Chikando AC, Tuan HT, Sobie EA, Lederer WJ, Jafri MS (2011) Dynamics of calcium sparks and calcium leak in the heart. *Biophys J* 101 (6):1287–96
- [152] Williams GSB, Molinelli EJ, Smith GD (2008) Modeling local and global intracellular calcium responses mediated by diffusely distributed inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *J Theor Biol* 253 (1):170–88
- [153] Winslow RL, Greenstein JL (2013) Extinguishing the sparks. *Biophys J* 104 (10):2115–7
- [154] Yao Y, Choi J, Parker I (1995) Quantal puffs of intracellular Ca^{2+} evoked by inositol trisphosphate in *Xenopus* oocytes. *J Physiol* 482 (Pt 3):533–53
- [155] Yule DI (2010) Pancreatic acinar cells: molecular insight from studies of signal-transduction using transgenic animals. *Int J Biochem Cell Biol* 42 (11):1757–61
- [156] Zhang M, Goforth P, Bertram R, Sherman A, Satin L (2003) The Ca^{2+} dynamics of isolated mouse beta-cells and islets: implications for mathematical models. *Biophys J* 84 (5):2852–2870
- [157] Zhang W, Kirk V, Sneyd J, Wechselberger M (2011) Changes in the criticality of Hopf bifurcations due to certain model reduction techniques in systems with multiple timescales. *J Math Neurosci* 1 (1):9
- [158] Zhang W, Krauskopf B, Kirk V (2012) How to find a codimension-one heteroclinic cycle between two periodic orbits. *Discrete Cont Dyn S* 32 (8):2825–2851