

文章编号:1000-5862(2019)06-0613-07

## 改进的 De Young-Keizer 钙振荡模型

庞兴慧<sup>1,2</sup>, 祁 宏<sup>1,2\*</sup>

(1. 山西大学复杂系统研究所, 山西 太原 030006; 2. 山西大学疾病防控的数学技术与大数据分析山西省重点实验室, 山西 太原 030006)

**摘要:**钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )是细胞内重要的信使分子,其通过钙振荡的形式控制很多细胞活动.为了研究钙振荡产生的机制,研究者们构建了较多钙振荡模型,由 De Young 和 Keizer 构建的模型(DYK 模型)是其中的典型代表.但 DYK 模型有一些不足之处,其最主要的问题是  $\text{Ca}^{2+}$  振荡的振幅与最新实验数据相差较大.该文依据对 DYK 模型参数敏感性分析的结果,调整了其中的 3 个参数,并考虑  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲蛋白的作用,提出改进模型.改进模型的时间序列和以  $[\text{IP}_3]$  为分岔参数分析的结果显示:细胞质和内质网  $\text{Ca}^{2+}$  振荡的范围符合实验测量结果.此外,微调改进模型的 3 个参数可以使钙信号编码方式呈现调幅、调频和调幅加调频混合模式.该研究不仅可使人们从理论方面理解钙振荡产生的机制及钙信号的编码方式,而且可为后续研究提供能真实反映实验结果的数学模型及理论框架.

**关键词:**De Young-Keizer 模型; 钙振荡; 分岔分析; 调幅; 调频

**中图分类号:**Q 612 **文献标志码:**A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2019.06.10

## 0 引言

钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )作为细胞内至关重要的信号分子<sup>[1]</sup>,参与并调控很多生理活动<sup>[2]</sup>.在静息状态下,细胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  含量很少,大部分  $\text{Ca}^{2+}$  储存于内质网中.当细胞受到刺激时,内质网中的  $\text{Ca}^{2+}$  通过位于内质网上的  $\text{IP}_3\text{R}$  (inositol 1,4,5-trisphosphate ( $\text{IP}_3$ ) receptor) 通道流向细胞质,随后被内质网上的钙泵 (SERCA) 重新泵入内质网<sup>[3-4]</sup>,如此循环往复产生钙振荡.决定钙振荡的因素还包括内质网漏钙通道<sup>[5]</sup>和  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲蛋白<sup>[3]</sup>. $\text{Ca}^{2+}$  正是通过钙振荡的一些动力学特性(如振幅和周期)来控制生理活动<sup>[6-7]</sup>.

钙振荡的重要性使其长期成为生物领域的研究热点,数学家也针对钙振荡现象建立了较多模型<sup>[8-10]</sup>.由 De Young 和 Keizer 构建的模型(简称 DYK 模型)<sup>[11]</sup>及其简化版本 Li-Rinzel 模型(简称 LR 模型)<sup>[12]</sup>是其中的典型代表.截止 2018 年,Web of Science 数据库显示这 2 篇文献分别被引用 428 次和 329 次;谷歌学术搜索显示的被引用次数更是超过了 700 和 500.研究者们不仅常借鉴其建模思

想构建新的钙振荡模型<sup>[13-17]</sup>,而且直接将其应用于新的研究,如解析钙信号的层级事件<sup>[18-22]</sup>、研究钙信号的编码方式(调频和调幅)<sup>[23-24]</sup>、揭示重要调控因子对钙信号的调节机制<sup>[25-26]</sup>、研究线粒体对钙信号的调节作用以及预测它与内质网之间的距离<sup>[27]</sup>、预测  $\text{IP}_3\text{R}$  通道集团的分布<sup>[28-29]</sup>、探究阿尔兹海默症的发病机理<sup>[30]</sup>等.但是 DYK 模型存在 3 点不足:(i) 模型结果得到的细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡的峰值为  $0.16 \sim 0.47 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,但最新的实验观测值为  $1 \sim 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[31-32]</sup>;在内质网中  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度的振荡范围为  $8.3 \sim 10.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而实验观测范围为  $100 \sim 500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[31-32]</sup>;(ii) 模型将细胞中总的  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{T}}$ )设定为  $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,从而导致细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ )和内质网  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}$ )的最大值仅能达到  $1.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和  $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,这 3 项均与实际情况相差较大;(iii) 在静息状态下,漏钙通道渗漏出的  $\text{Ca}^{2+}$  与 SERCA 泵入的  $\text{Ca}^{2+}$  不满足动态平衡.

本文对 DYK 模型进行参数敏感性分析之后,在引入  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲蛋白的基础上针对 DYK 模型的不足之处提出了改进模型.改进模型的细胞质和内质网的  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡范围更大,且振荡幅度接近实

收稿日期:2019-05-20

基金项目:国家自然科学基金(11504214)和山西高等学校科技创新课题(2019L0015)资助项目.

通信作者:祁 宏(1984-),男,山西原平人,副教授,博士,主要从事钙信号动力学、细胞凋亡网络动力学的研究. E-mail:

hongqi@sxu.edu.cn

验测量值.改进模型可以展现钙信号编码的3种方式,即调幅、调频和调幅加调频混合模式.这不仅可以使人们更准确地理解钙振荡产生和编码的机制,而且可使后续研究者利用该模型更好地解释和预测实验结果.

## 1 改进的 DYK 模型

### 1.1 $IP_3R$ 亚基的 8 态动力学

DYK 模型假设每个  $IP_3R$  通道有 3 个相同且独立的亚基,每个亚基有一个  $IP_3$  结合位点和 2 个  $Ca^{2+}$  结合位点,即激活  $Ca^{2+}$  和抑制  $Ca^{2+}$  结合位点.假设每个亚基的状态为  $ijk$ ,  $i$  表示  $IP_3$  结合位点,  $j$  表示激活  $Ca^{2+}$  结合位点,  $k$  表示抑制  $Ca^{2+}$  结合位点,其中  $i, j, k = 0$  或  $1$  ( $0$  表示未结合,  $1$  表示结合).如图 1 所示,每个亚基有 8 种状态:001、000、011、010、101、100、111 和 110.

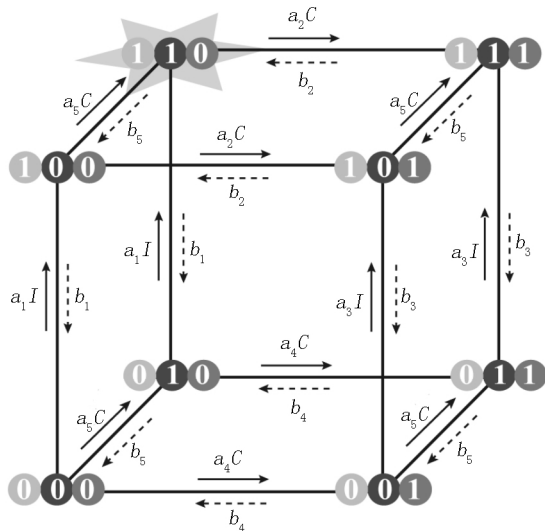


图 1  $IP_3R$  通道单个亚基的动力学示意图

状态变化方程为(本小节内  $I$  代表  $IP_3$  的摩尔浓度( $[IP_3]$ ),  $C$  代表  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$ ):

$$\frac{dx_{001}}{dt} = b_3x_{101} + a_4Cx_{000} + b_5x_{011} - (a_3I + b_4 + a_5C)x_{001},$$

$$\frac{dx_{000}}{dt} = b_1x_{100} + b_4x_{001} + b_5x_{010} - (a_1I + a_4C + a_5C)x_{000},$$

$$\frac{dx_{011}}{dt} = b_3x_{111} + a_4Cx_{010} + a_5Cx_{001} - (a_3I + b_4 + b_5)x_{011},$$

$$\frac{dx_{010}}{dt} = b_1x_{110} + b_4x_{011} + a_5Cx_{000} - (a_1I + a_4C + b_5)x_{010},$$

$$\frac{dx_{101}}{dt} = a_2Cx_{100} + a_3Ix_{001} + b_5x_{111} - (b_2 + b_3 + a_5C)x_{101},$$

$$\frac{dx_{100}}{dt} = a_1Ix_{000} + b_2x_{101} + b_5x_{110} - (b_1 + a_2C +$$

$$a_5C)x_{100},$$

$$\frac{dx_{111}}{dt} = a_2Cx_{110} + a_3Ix_{011} + a_5Cx_{101} - (b_2 + b_3 + b_5)x_{111},$$

$$\frac{dx_{110}}{dt} = a_1Ix_{010} + b_2x_{111} + a_5Cx_{100} - (b_1 + a_2C + b_5)x_{110},$$

其中  $a_i$  为结合速率常数,  $b_i$  为解离速率常数,  $d_i$  为解离常数,且  $d_i = b_i/a_i$  ( $i = 1, 2, \dots, 5$ ).当 3 个亚基都处于 110 态时,  $IP_3R$  通道处于开放状态,故它的开放概率为  $P_0 = x_{110}^3$ .

### 1.2 钙振荡

DYK 模型  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  的变化主要由 3 个因素决定: (i) 内质网内的  $Ca^{2+}$  通过  $IP_3R$  通道释放到细胞质 ( $j_{IP_3R}$ ); (ii) 漏钙通道将内质网内的  $Ca^{2+}$  渗漏到细胞质 ( $j_{Leak}$ ); (iii) 细胞质的  $Ca^{2+}$  被 SERCA 泵到内质网 ( $j_{SERCA}$ ). 在细胞质中总的  $Ca^{2+}$  摩尔浓度 ( $[Ca^{2+}]_{CT}$ ) 随时间变化的微分方程为

$$d[Ca^{2+}]_{CT}/dt = (j_{IP_3R} + j_{Leak} - j_{SERCA}), \quad (1)$$

其中

$$j_{IP_3R} = v_1 P_0 ([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_{Cyt}),$$

$$j_{Leak} = v_2 ([Ca^{2+}]_{ER} - [Ca^{2+}]_{Cyt}), \quad (2)$$

$$j_{SERCA} = v_3 [Ca^{2+}]_{Cyt}^2 / (k_3^2 + [Ca^{2+}]_{Cyt}^2). \quad (3)$$

由 DYK 模型得到的  $Ca^{2+}$  的摩尔浓度振荡范围小于实验值,其主要原因是没有考虑  $Ca^{2+}$  缓冲蛋白的作用,故在改进模型中引入细胞质  $Ca^{2+}$  缓冲蛋白(公式中记为  $B$ ),它与  $Ca^{2+}$  的结合满足质量守恒.

$$[Ca^{2+}]_{Cyt} + [Ca^{2+} \cdot B]_{Cyt} = [Ca^{2+}]_{CT}, \quad (4)$$

$$[B]_{Cyt} + [Ca^{2+} \cdot B]_{Cyt} = [B]_T. \quad (5)$$

$Ca^{2+}$  与缓冲蛋白的反应可以快速达到平衡,若  $K_d$  为它们之间的解离常数,则

$$[Ca^{2+}]_{Cyt} = K_d [Ca^{2+} \cdot B]_{Cyt} / [B]_{Cyt}. \quad (6)$$

由 (4) ~ (6) 式得到  $[Ca^{2+}]_{CT}$  与  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  的关系式

$$[Ca^{2+}]_{CT} = [Ca^{2+}]_{Cyt} (1 + [B]_T / (K_d + [Ca^{2+}]_{Cyt})). \quad (7)$$

对 (7) 式运用链式法则得

$$d[Ca^{2+}]_{Cyt}/dt = f_{Cyt} (j_{IP_3R} + j_{Leak} - j_{SERCA}), \quad (8)$$

其中  $f_{Cyt} = (1 + K_d [B]_T / (K_d + [Ca^{2+}]_{Cyt})^2)^{-1}$ .

用 (8) 式替代 (1) 式即为改进的 DYK 模型.

### 1.3 参数敏感性分析

对原始 DYK 模型<sup>[11]</sup> 参数值进行  $\pm 10\%$  的变动,分析参数的敏感性.局部敏感性系数  $S_{local}^{[33]}$  为

$$S_{local} = \frac{p}{h} \cdot \frac{\Delta h}{\Delta p},$$

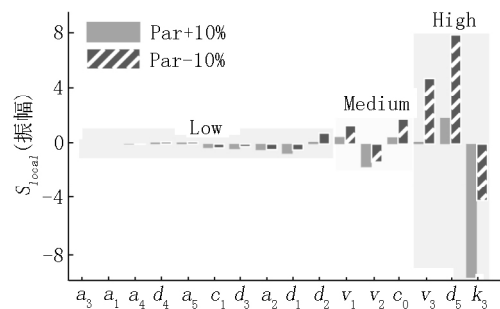
其中  $p$  表示参数值,  $h$  表示对应的钙振荡的振幅或周期,  $\Delta$  表示其变化量. 规定: 若参数对应的  $|S_{local}| < 1$ , 则参数为低敏感参数;  $|S_{local}| > 2$  为高敏感参数;  $|S_{local}|$  介于 1 ~ 2 之间为中等敏感参数.

1.4 模型参数说明

表 1 为改进模型对应于 DYK 模型改动和新增的参数, 其它未改动参数参见文献 [11].  $[B]_T$  取自文献 [27]  $\sigma$ 、 $v_1$ 、 $v_3$  和  $d_5$  是通过拟合实验数据<sup>[31-32]</sup> 所得.  $[Ca^{2+}]_T$ 、 $K_d$  和  $v_2$  由其它参数限定所得, 其中  $[Ca^{2+}]_T$  由公式  $[Ca^{2+}]_T = [Ca^{2+}]_{CT} + \sigma [Ca^{2+}]_{ER}$  求得;  $K_d$  可根据 (7) 式求得; 在静息状态下, 漏钙通道渗漏出的  $Ca^{2+}$  与 SERCA 泵入的  $Ca^{2+}$  需满足动态平衡, 故由 (2) ~ (3) 式可得  $v_2$ .

表 1 改进 DYK 模型的参数

参数	取值	单位	意义
$[Ca^{2+}]_T$	210	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	细胞内 $Ca^{2+}$ 的总摩尔浓度
$[B]_T$	200	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	细胞质内 $Ca^{2+}$ 缓冲蛋白的总摩尔浓度
$K_d$	1.92	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$Ca^{2+}$ 缓冲蛋白的解离常数
$\sigma$	0.4		内质网与细胞质的有效体积之比
$v_1$	8	$\text{s}^{-1}$	$IP_3R$ 释放 $Ca^{2+}$ 的最大速率常数
$v_2$	0.05	$\text{s}^{-1}$	漏钙通道渗漏 $Ca^{2+}$ 的速率常数
$v_3$	50	$\text{L} \cdot \mu\text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$	SERCA 摄入 $Ca^{2+}$ 的最大速率常数
$d_5$	0.4	$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	激活 $Ca^{2+}$ 位点的解离常数



(a) 当 DYK 模型参数改变 ±10% 时振幅的敏感性分析

2 结果

2.1 DYK 模型参数敏感性分析

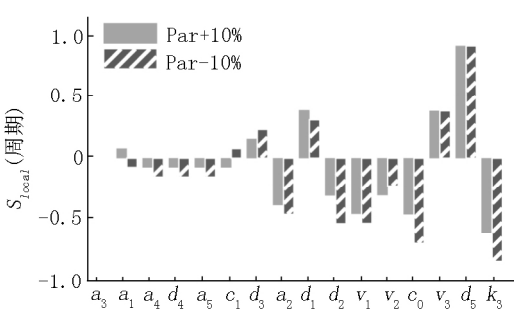
为了尽可能少改动 DYK 模型的参数, 先对原始模型<sup>[11]</sup> 进行参数敏感性分析. 如图 2( a) 所示, SER-CA 摄入  $Ca^{2+}$  的最大速率常数  $v_3$ 、激活  $Ca^{2+}$  的解离常数  $d_5$  和 SERCA 的激活常数  $k_3$  为高敏感参数, 对钙振荡的振幅影响最大. 图 2( b) 为周期的参数敏感性分析, 全部为低敏感参数, 即对钙振荡的周期影响不大. 根据 DYK 模型参数敏感性分析的结果, 调节中等敏感参数  $v_1$ 、高敏感参数  $v_3$  和  $d_5$  的取值, 得到改进模型.

2.2 DYK 模型及其改进模型的时间序列

图 3 为当  $[IP_3] = 0.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时 DYK 模型及其改进模型  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  和  $[Ca^{2+}]_{ER}$  的时间序列图. 如图 3( a) 所示, DYK 模型  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  的振幅和峰值分别为  $0.25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $0.44 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $[Ca^{2+}]_{ER}$  的振荡范围为  $8.4 \sim 9.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . 图 3( b) 显示改进模型  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  的振幅和峰值分别为  $3.60 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $3.70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $[Ca^{2+}]_{ER}$  的振荡范围为  $185.0 \sim 500.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . 显然改进模型  $[Ca^{2+}]_{Cyt}$  和  $[Ca^{2+}]_{ER}$  的振幅以及振荡范围更符合实验观测结果<sup>[31-32]</sup>.

2.3 DYK 模型及其改进模型的分岔图

图 4 为 DYK 模型与改进模型关于  $[IP_3]$  的单参数分岔分析结果. 其中深( 浅) 色实心点表示稳定极限环的最大( 小) 值, 深( 浅) 色空心点表示不稳定极限环的最大( 小) 值; 实线为稳定的平衡点, 虚线为不稳定的平衡点.



(b) 当 DYK 模型参数改变 ±10% 时周期的敏感性分析

图 2 参数敏感性分析图

如图 4( a) 所示, 在 DYK 模型中, 当  $0.37 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} < [IP_3] < 0.62 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,  $Ca^{2+}$  产生振荡. 其中细胞质  $Ca^{2+}$  摩尔浓度振荡的振幅为 0 ~

$0.31 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 内质网  $Ca^{2+}$  摩尔浓度的变化范围为  $8.3 \sim 10.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . 在能引起  $Ca^{2+}$  振荡的  $[IP_3]$  范围内, 随着  $[IP_3]$  的增加, 钙振荡的周期从

15.6 s 减小到 11.4 s (见图 4(b)). 由此可以看出, 细胞质钙振荡的振幅变化范围较大, 但周期变化范围较小, 所以 DYK 模型为调幅模式.

图 4(c) 和 4(d) 分别为改进 DYK 模型的分岔图和周期图. 如图 4(c) 所示, 当  $0.33 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} < [\text{IP}_3] < 0.97 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时,  $\text{Ca}^{2+}$  产生振荡, 细胞质和内质网  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡的范围分别为  $0.1 \sim$

$4.5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $165.0 \sim 500.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  与实验测量结果相符<sup>[31-32]</sup>. 在此  $[\text{IP}_3]$  范围内, 细胞质摩尔浓度振幅的变化范围为  $1.2 \sim 4.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 周期的变化范围为  $14.8 \sim 71.2 \text{ s}$  (见图 4(d)). 由于细胞质钙振荡的振幅和周期变化范围均较大, 所以改进模型为调幅加调频混合模式.

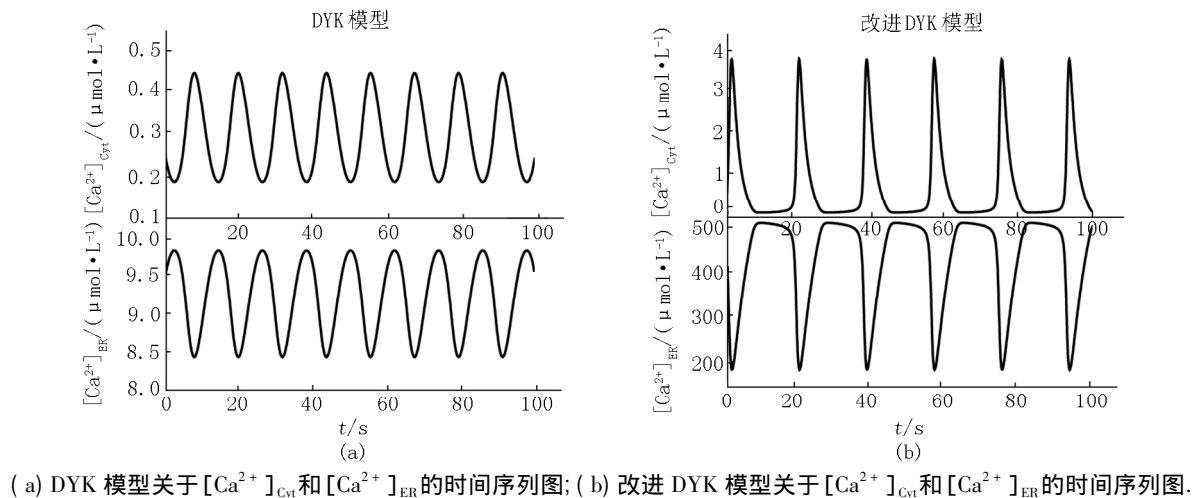


图 3 DYK 模型和改进 DYK 模型的时间序列图

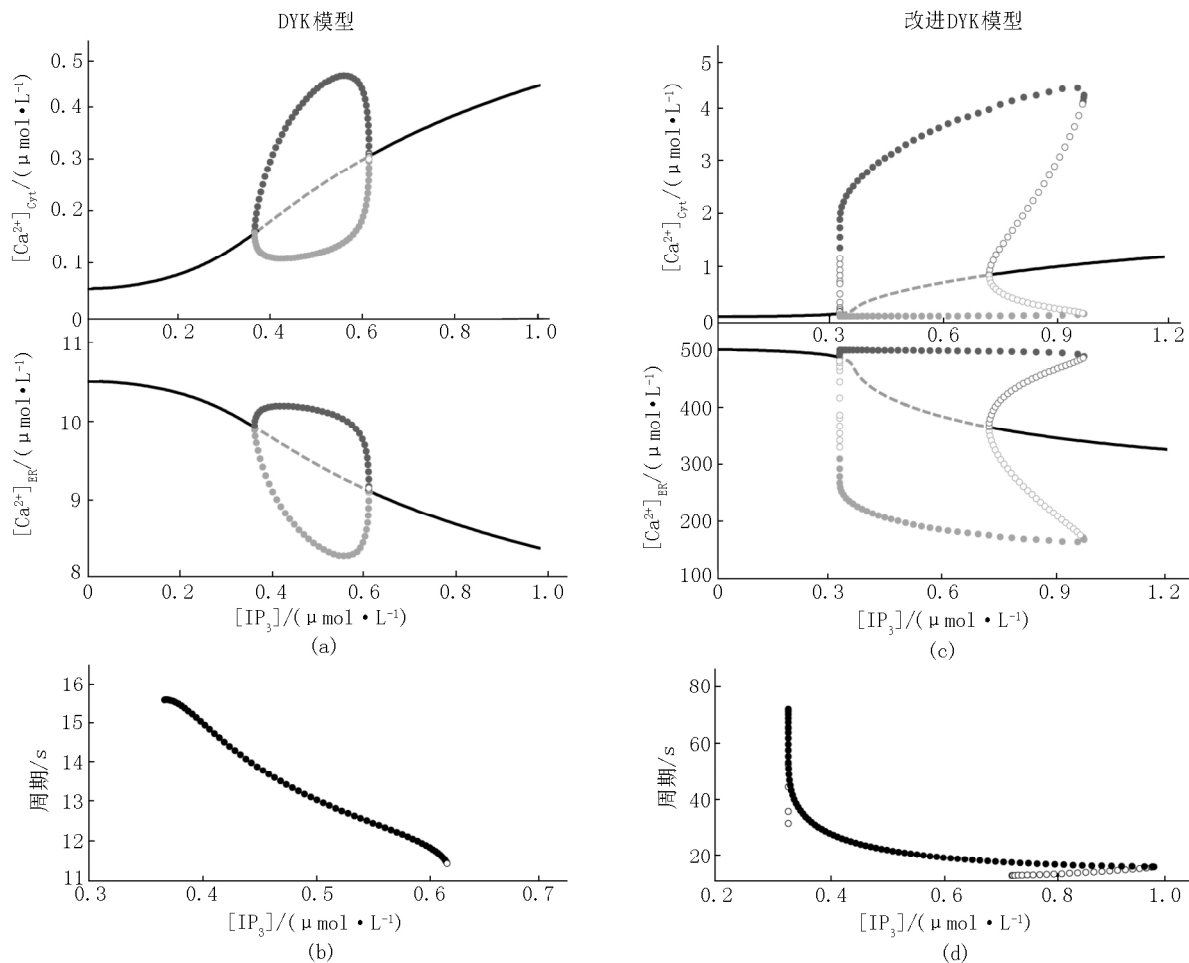
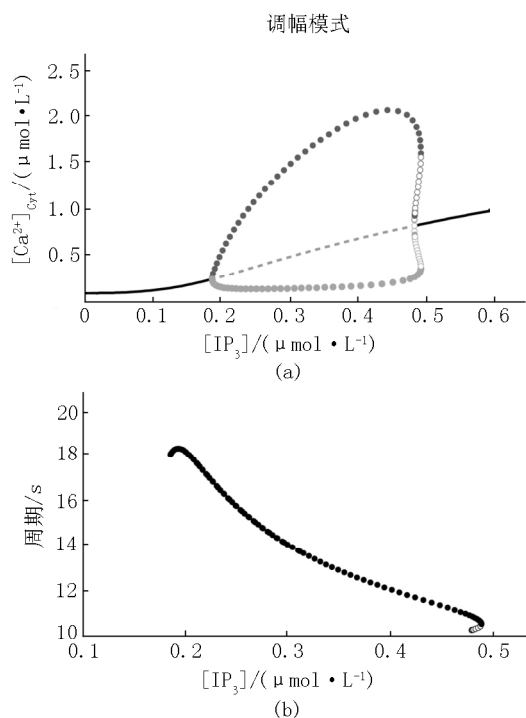


图 4 DYK 模型和改进 DYK 模型的分岔分析

## 2.4 改进模型的调幅模式和调频模式

钙信号编码信息的模式有3种,即调幅、调频和调幅加调频混合模式<sup>[24]</sup>,一般的钙振荡模型仅能反映其中的一种编码模式<sup>[8-9,11,13]</sup>.由2.3节中结果可知改进 DYK 模型属于混合模式,但若对其参数进行微调可变为调幅或调频模式.

当  $\sigma = 0.8$ 、 $k_3 = 0.2$  和  $d_5 = 0.2$  时,图 5(a) 显示细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡的振幅为  $0 \sim 2.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ .



改进模型调幅模式的振幅(a)与周期(b);改进模型调频模式的振幅(c)与周期(d).

$\text{L}^{-1}$ ,图 5(b) 显示其振荡周期为  $10.6 \sim 18.1 \text{ s}$ ;相对而言,振幅的变化范围远大于周期的变化范围,此种情形下改进模型呈现调幅模式.

当  $\sigma = 0.3$ 、 $d_5 = 0.6$  时,图 5(c) 显示细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡的振幅为  $2.8 \sim 3.7 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,图 5(d) 显示其振荡周期为  $20.0 \sim 60.0 \text{ s}$ ;此时周期的变化范围大于振幅的变化范围,改进模型呈现调频模式.

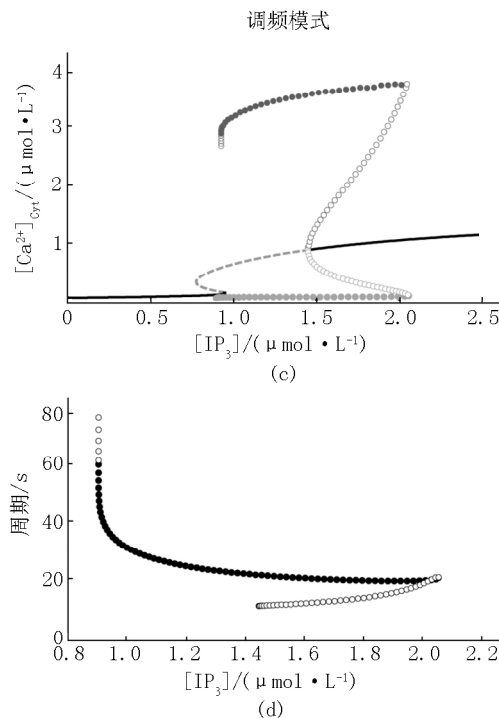


图5 改进 DYK 模型的调幅模式和调频模式

## 3 结论

$\text{Ca}^{2+}$  作为细胞内常用的信号分子,其重要的生物学作用及复杂的动力学特性引起了广大研究者的关注<sup>[34]</sup>.为了弄清楚钙振荡产生的机制,研究者们构建了较多钙振荡模型,DYK 模型就是其中的典型代表.但由 DYK 模型得到的钙振荡的范围<sup>[11]</sup>与最新实验数据<sup>[31-32]</sup>相差较大,本文针对 DYK 模型的不足之处在其基础上加入  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲蛋白,并根据参数敏感性分析的结果调整了3个参数,提出改进模型.

改进模型的时间序列以及以  $[\text{IP}_3]$  为单参数分岔分析的结果显示,细胞质  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度振荡的振

幅为  $1.2 \sim 4.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,内质网  $\text{Ca}^{2+}$  摩尔浓度的振荡范围为  $165.0 \sim 500.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,非常符合实验测量范围<sup>[31-32]</sup>.而且相比于 DYK 模型,改进模型  $\text{Ca}^{2+}$  的振荡范围更广,能更全面地反应钙信号的动力学行为.

钙信号可以通过调幅、调频和调幅加调频混合模式对细胞信息进行编码<sup>[24]</sup>.以  $[\text{IP}_3]$  为单参数分岔分析的结果显示改进模型属于调幅加调频混合模式,通过对改进模型参数  $\sigma$ 、 $k_3$  和  $d_5$  的微调可将其变为调幅或调频模式.这些参数的不同可能对应于不同的细胞和刺激信号类型.

需要指出的是,本文也对 LR 模型用同样方法进行了改进,所得时间序列、单参数分岔分析、钙信号编码模式的结果与改进 DYK 模型结果相近(因

LR 模型为 DYK 模型通过时间尺度分离得到的简化版本) 故未在文中呈现这些结果. DYK 模型和 LR 模型在钙信号的研究中有时起着不同的作用, 后续研究者可根据需要选择使用它们的改进模型.

综上所述, 改进的 DYK 模型所得结果与实验数据相当吻合, 且应用范围更广, 不仅可为后续钙信号研究提供能真实反映实验结果的数学模型, 而且可为针对振荡现象的建模研究提供理论框架.

## 4 参考文献

- [1] Berridge M J, Lipp P, Bootman M D. The versatility and universality of calcium signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2000, 1(1): 11-21.
- [2] Berridge M J, Bootman M D, Lipp P. Calcium—a life and death signal [J]. *Nature* 1998, 395(6703): 645-648.
- [3] Berridge M J, Bootman M D, Roderick H L. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2003, 4(7): 517-529.
- [4] Bagur R, Hajnóczky G. Intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing: its role in calcium homeostasis and signaling [J]. *Mol Cell* 2017, 66(6): 780-788.
- [5] Chang Yanqi, Bruni R, Kloss B, et al. Structural basis for a pH-sensitive calcium leak across membranes [J]. *Science* 2014, 344(6188): 1131-1135.
- [6] Parekh A B. Decoding cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations [J]. *Trends Biochem Sci* 2011, 36(2): 78-87.
- [7] Samanta K, Parekh A B. Spatial  $\text{Ca}^{2+}$  profiling: decrypting the universal cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  oscillation [J]. *J Physiol—London* 2017, 595(10): 3053-3062.
- [8] Meyer T, Stryer L. Molecular model for receptor-stimulated calcium spiking [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 1988, 85(14): 5051-5055.
- [9] Goldbeter A, Dupont G, Berridge M J. Minimal model for signal-induced  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations and for their frequency encoding through protein phosphorylation [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 1990, 87(4): 1461-1465.
- [10] Marhl M, Habrichter T, Brumen M, et al. Complex calcium oscillations and the role of mitochondria and cytosolic proteins [J]. *Biosystems* 2000, 57(2): 75-86.
- [11] De Young G W, Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in  $\text{Ca}^{2+}$  concentration [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 1992, 89(20): 9895-9899.
- [12] Li Yuexian, Rinzel J. Equations for  $\text{InsP}_3$  receptor-mediated  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  oscillations derived from a detailed kinetic model: a Hodgkin-Huxley like formalism [J]. *J Theor Biol* 1994, 166(4): 461-473.
- [13] Atri A, Amundson J, Clapham D, et al. A single-pool model for intracellular calcium oscillations and waves in the *Xenopus laevis* oocyte [J]. *Biophys J* 1993, 65(4): 1727-1739.
- [14] Sneyd J, Dufour J F. A dynamic model of the type-2 inositol trisphosphate receptor [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 2002, 99(4): 2398-2403.
- [15] Shuai Jianwei, Yang Dongping, Pearson J E, et al. An investigation of models of the  $\text{IP}_3$  R channel in *Xenopus* oocyte [J]. *Chaos* 2009, 19(3): 037105.
- [16] Bicknell B A, Goodhill G J. Emergence of ion channel modal gating from independent subunit kinetics [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 2016, 113(36): 5288-5297.
- [17] Toglia P, Demuro A, Mak D-O D, et al. Data-driven modeling of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Cell Calcium* 2018, 76: 23-35.
- [18] Ruediger S, Shuai Jianwei, Sokolov I M. Law of mass action, detailed balance, and the modeling of calcium puffs [J]. *Phys Rev Lett* 2010, 105(4): 048103.
- [19] Thurley K, Falcke M. Derivation of  $\text{Ca}^{2+}$  signals from puff properties reveals that pathway function is robust against cell variability but sensitive for control [J]. *P Natl Acad Sci(USA)* 2011, 108(1): 427-432.
- [20] 祁宏, 帅建伟.  $\text{IP}_3$  R 钙离子通道集团中的 blip 动力学 [J]. *中国科技论文* 2013, 8(6): 534-537.
- [21] Qi Hong, Huang Yandong, Ruediger S, et al. Frequency and relative prevalence of calcium blips and puffs in a model of small  $\text{IP}_3$  R clusters [J]. *Biophys J* 2014, 106(11): 2353-2363.
- [22] Ruecki M, Parker I, Marchant J S, et al. Modulation of elementary calcium release mediates a transition from puffs to waves in an  $\text{IP}_3$  R cluster model [J]. *Plos Comput Biol* 2015, 11(1): 1003965.
- [23] Politi A, Gaspers L D, Thomas A P, et al. Models of  $\text{IP}_3$  and  $\text{Ca}^{2+}$  oscillations: frequency encoding and identification of underlying feedbacks [J]. *Biophys J* 2006, 90(9): 3120-3133.
- [24] De Pitta M, Volman V, Levine H, et al. Coexistence of amplitude and frequency modulations in intracellular calcium dynamics [J]. *Phys Rev E* 2008, 77(3): 030903.
- [25] Ceriani F, Pozzan T, Mammano F. Critical role of ATP-induced ATP release for  $\text{Ca}^{2+}$  signaling in nonsensory cell networks of the developing cochlea [J]. *P Natl Acad Sci*

