

随机的长程关联对耦合细胞体系中 钙信号传导的作用*

张季谦, 侯中怀, 辛厚文**

(中国科学技术大学化学物理系, 合肥 230026)

摘要: 利用 Euler 数值积分的方法, 研究了随机的长程关联对耦合细胞体系中钙信号传播的影响, 发现当细胞链中第一个单元受到外界刺激的作用时, 由此而引起的钙点火活动会进一步激发其邻近的细胞, 在随机连接的作用下, 钙信号就会在整个链中向下传递. 结果表明, 在该体系中加上少量的随机连接不仅能够极大地增强细胞之间钙信号的传播能力, 而且, 适量的这种连接也可以使整个体系的钙离子振荡的有序性得到加强. 这些现象表明, 细胞之间的随机扩散联系可能在帮助生物体系进行信息传递的过程中起着十分重要的作用.

关键词: 随机长程关联; 耦合体系; 有序性

中图分类号: O664 文献标识码: A

Influence of Random Long-range Connections on Ca^{2+} Signal Propagation in Coupled Cell Systems*

Zhang Jiqian, Hou Zhonghuai, Xin Houwen**

(Department of Chemical Physics, University of Science and Technology of China, Hefei, 230026)

Abstract The effect of random long-range connections (shortcuts) on Ca^{2+} signal propagation in the coupled cell chain is investigated by using the Euler method. It is found when the first cell is subjected to the external stimuli, the firing activity is triggered and then its neighboring cells excited, then the Ca^{2+} signal may propagate along the chain helped by the shortcuts, indicating the shortcuts can enhance intercellular Ca^{2+} signal propagations significantly. In addition, it is also found that there is an optimal level of randomness where the shortcuts can enhance the regularity of Ca^{2+} oscillations in the whole system. These results suggest that shortcuts among the cells may play a constructive role in helping the cell information propagating.

Keywords Random long-range connections, Coupling system, Regularity

1 引言

近年来, 人们从理论和实验的角度对复杂网络的动力学进行了广泛而深入的研究, 尤其是对于那些与生活密切相关的实际网络, 如神经网络, 反应扩散的化学体系以及耦合的生物细胞体系更是倍受人

们关注^[1-3]. 自从 Watts 和 Strogatz 在 1998 年提出小世界 (small world, SW) 网络概念以来^[4], 人们发现这种复杂网络在自然界中广泛存在, 例如 Marchiori 等人发现在人工合成的通讯网络和神经网络中信息的交换采用 SW 方式更为有效^[5]. 在 Hodgkin-Huxley 神经网络中, SW 拓扑结构的引入既

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (20173052, 20203017)

** Corresponding author, Email: jqzhang@ustc.edu Received 3 November 2004; in final form 28 December 2004.

可以提高体系对外界刺激的响应,又可以增强体系的相干共振^[1].

那么,在生物化学细胞体系如肝组织和神经胶质细胞等组织中^[6,7],细胞与细胞之间以及细胞与环境之间所进行物质、能量的代谢与信息交流是否也存在这样复杂的拓扑结构?而这种拓扑结构的演化又如何影响生物机体的生理功能?这些都是很有意义并值得深入探讨的问题.目前,人们已经在实验中观察到钙信号可以从一个细胞传递到周围的其它细胞的现象.细胞中的钙离子来源于两个较大的钙源:一个是来自内质网的释放,另一个是来自胞外空间,通过细胞膜上的钙离子通道由外界扩散而进入细胞内.在肝组织内细胞所在的外部空间是一个充满有一定浓度且具有流动性的钙离子的液态环境,这样大量的细胞聚集在一起,彼此之间的联系途径除了有相邻的细胞通过间隙连接交换钙离子外,还有多个渠道使得胞外钙离子通过扩散而将非相邻的细胞联系起来.例如有电压门控的钙离子通道、受体操纵的钙离子通道和钠-钙离子交换器^[8].由于细胞膜上分布有许多这类通道,这就为各细胞之间的远程扩散提供了可能.因此,我们可以合理地将细胞之间钙离子的交换设想为由两条主要渠道构成的一个复杂网络来实现的:其一,相邻的细胞通过局域的双向耦合来交换钙离子,这部分由间隙连接来完成;其二,非相邻的细胞间的联系则通过各自细胞膜上的离子通道间的扩散所建立起来的一些随机长程关联来承担.两种形式的扩散同时存在,构成了细胞之间进行钙离子交换的一个复杂的信息交换和传递网络.到目前为止,在生物细胞体系中还没有这方面的研究.

我们采用由 Somogyi 等人提出的细胞体系中 Ca^{2+} 离子信号的传播模型^[9,10].利用此模型首先构造一个双向耦合的细胞链,然后,在此基础上,在随机选取的若干对不相邻的细胞之间各加上一条长程连接,使其成为一个小世界网络.我们发现,① 较少的随机连接可以有效的增强信号的传导能力;② 存在一个最佳的随机连接分数,可以使整个体系中 Ca^{2+} 的振荡有序性处于最佳状态.这些结果表明,随机长程关联对细胞体系中信息的传播过程起到积极的调控作用.

2 数学模型

本工作中所采用的单个细胞内钙离子浓度变化的动力学方程为^[9,10]:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= J_{\text{ER,ch}} - J_{\text{ER,pump}} + J_{\text{ER,leak}} + J_{\text{in}} - J_{\text{out}} \\ &= f(x, y; \beta) \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{dy}{dt} &= J_{\text{ER,pump}} - J_{\text{ER,leak}} - J_{\text{ER,ch}} \\ &= g(x, y; \beta) \end{aligned} \quad (2)$$

其中, x 和 y 分别为胞浆内及内质网 ER 内的钙离子浓度; β 为细胞受外界刺激时 IP_3 的浓度; $J_{\text{ER,ch}}$ 、 $J_{\text{ER,leak}}$ 为来自内质网的钙离子流和非特异性渗漏流; $J_{\text{ER,pump}}$ 为由 ATP 酶作用而泵回内质网的钙离子流; J_{in} 、 J_{out} 为流进和流出细胞的钙离子流.该模型的提出,是为了模拟胞内钙离子的各种复杂的尖峰振荡行为与钙离子浓度的动力学特征之间的关系,所得的数值结果与实验能很好地吻合^[10].相应的表达式为:

$$\begin{cases} J_{\text{ER,ch}} = \beta k_{0,\text{ch}} \frac{x^4}{K_{\text{ch}}^4 + x^4} \frac{y^2}{K_{\text{ch,ER}}^2 + y^2} \\ J_{\text{ER,leak}} = k_{\text{ER,leak}} y \\ J_{\text{ER,pump}} = k_{\text{ER,pump}} \frac{x^2}{K_{\text{pump}}^2 + x^2} \\ J_{\text{in}} = k_{0,\text{in}} + k_{\beta,\text{in}} \beta \\ J_{\text{out}} = k_{\text{out}} x \end{cases} \quad (3)$$

选择 β 为控制参量,在 β 改变时,体系发生由稳定状态向振荡状态转变的 Hopf 分岔,分岔点位于 $\beta = 0.23 \mu\text{mol}$ 处.当 $\beta < 0.23 \mu\text{mol}$ 时,体系处于静息水平,当 $\beta > 0.23 \mu\text{mol}$ 时则表现出尖峰振荡状态;其它各种参数值及其相应的物理含义见表 1^[9,10].对于 N 个细胞的耦合体系,考虑各个细胞的细胞质中 Ca^{2+} 之间的耦合情形,采用一维双向耦合方式,相应的动力学方程为:

$$\begin{aligned} \frac{dx_i}{dt} &= f(x_i, y_i; \beta_i) + D(x_{i-1} + x_{i+1} - 2x_i) \\ &\quad + D' \sum_{j=1}^n (x_j - x_i) \end{aligned} \quad (4)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = g(x_i, y_i; \beta_i) \quad (5)$$

其中,下标 $i = 1, \dots, N$; x_i (y_i) 为第 i 个细胞中的细胞质(内质网内) Ca^{2+} 的浓度; β_i 为第 i 个细胞中控制参量即 IP_3 的浓度;第二项为相邻细胞之间通过间隙连接的耦合项;第三项为这些局部的连接以外第 i 个细胞上所加的 n 条随机的长程关联项; n 为所加的总边数; D 为近邻耦合系数; D' 为第 i 个细胞和第 j 个细胞间长程关联的扩散系数.

表 1 本工作所用参数的意义及相应的参数值

Table 1 Parameters descriptions and values used in this work

Parameter	Description	Value
β_1	The concentration of IP_3 in cytoplasm induced by external stimuli	Control parameter
$k_{0,cb}$	The rate constant of the Ca^{2+} release through the plasma membrane channel	$325 \mu\text{mol/L min}$
$K_{cb,cyt}$	The half saturated constant of Ca^{2+}	$0.45 \mu\text{mol/L}$
$K_{cb,ER}$	The rate constant of the Ca^{2+} release through the ER membrane channel	$1 \mu\text{mol/L}$
$K_{ER,pump}$	The rate constant of the ATP-ases	$25 \mu\text{mol/L min}$
K_{pump}	The half saturated constant for Ca^{2+} pump in the ER membrane	$0.5 \mu\text{mol/L}$
$k_{ER,leak}$	The rate constant for Ca^{2+} leak flux through the ER membrane	1 min^{-1}
$k_{0,in}$	The maximal influx of Ca^{2+} through the plasma membrane	$1.7 \mu\text{mol/L}$
$k_{\beta,in}$	The rate constant of the Ca^{2+} influx stimulated by IP_3 across the plasma membrane	$1.7 \mu\text{mol/L}$
k_{out}	The rate constant of the Ca^{2+} efflux through Na^+/Ca^{2+} exchangers	1 min^{-1}

3 结果与讨论

为了研究细胞链中由随机长程关联对 Ca^{2+} 信号的影响,我们选择控制参量,使得第一个细胞接受刺激而处于振荡状态,其它的细胞 ($i=2, \dots, N$) 处于静息水平. 不失一般性,我们取 $\beta_1 = 0.25 \mu\text{mol}$ 和 $\beta_i = 0.23 \mu\text{mol} (i > 1)$. 随着 D 和 D' 的改变,体系会出现各种复杂的动力学行为,为了只突出随机长程关联的作用,而排除耦合强度大小的影响,我们将耦合强度设置为 $D=0.35$, $D'=0.5$, 这样当没有给体系加上随机长程关联时,第一个细胞中的振荡信息就不能够向下传递. 本工作中采用零流边界条件,运用 Euler 法 ($\Delta t = 0.01 \text{ s}$) 对方程 (1) ~ (5) 数值积分. 在模拟过程中,选取随机连接边数的分数 p 作为控制参量. p 定义为随机加的边数 n 与总的可能边数 $(n-1)(N-2)/2$ 的比率. 本工作考察由 $N=50$ 个细胞构成的网络,并对每一个 p 值都构建 50 个随机网络,模拟中对每个细胞记录包含约 300 个尖峰振荡周期的时间序列,然后对所记录的结果求取平均值.

首先,我们讨论长程关联给信号传递带来的影响. 图 1 显示了 p 取 5 种不同值时,细胞链上最后一个单元中 ($i=50$) 接收到的 Ca^{2+} 振荡信号随 p 变化的时间序列图. 当 $p=0$, 即没有长程连接时,第一个细胞中所激发出的 Ca^{2+} 信号不能够沿着细胞链向下传递,最后一个单元仍处在最初设置的静息水平状态 (图 1a); 当 $p=0.01$, 即给耦合链加上非常少的连接,我们会发现这时 Ca^{2+} 信号可以从第一个细胞开始向下面的细胞传递了 (图 1b). 如果再继续增加连接边

数的分量,链末端单元中振荡的尖峰数目就会越来越多 (图 1c), 并且存在一个合适的分数 p , 使得细胞链中的钙信号能够完全传播到另一端 (图 1d). 当然,如果 p 过大 ($p > 0.2$) 信号又会无法向下传递了 (图 1e).

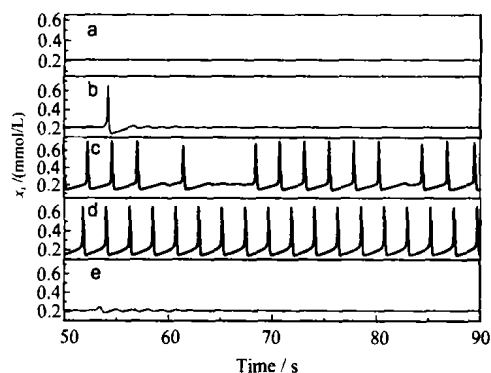


图 1 细胞链中最后一个单元的 5 个典型的时间序列 ($i=50$)
 Fig. 1 Five typical time series of the last element in the chain ($i=50$)
 a ~ e: $p=0.0, 0.01, 0.03, 0.05, 0.20$, $D=0.35$,
 $D'=0.5$, $\beta_1=0.25 \mu\text{mol}$, $\beta_i=0.23 \mu\text{mol}$, $N=50$.

为了表征耦合细胞链中信号传递效果随 p 变化的关系,我们引入一个量来描述各细胞在所记录的一段时间内振荡的尖峰总数目,用以表示各个细胞被激发的程度.

$$\langle S(i,p) \rangle = \frac{1}{50} \sum_{m=1}^{50} n(i,p;m) \quad (6)$$

其中, $n(i,p;m)$ 为随机分数 p 时第 i 个细胞所激发出的尖峰数目; $\langle \rangle$ 为对 50 个随机网络得到的值进行平均. 整个细胞链中诱导出的振荡尖峰数目的分布见图 2. 该图清楚地显示出,细胞链所加的长程关联太少或

太多都不能使激发出的 Ca^{2+} 信号沿着链有效传播 (见图 2a、d 两区域), 而只有加上适量分数的随机连接时才会让细胞信息较好的传递下去 (见图 2b、c 两区域).

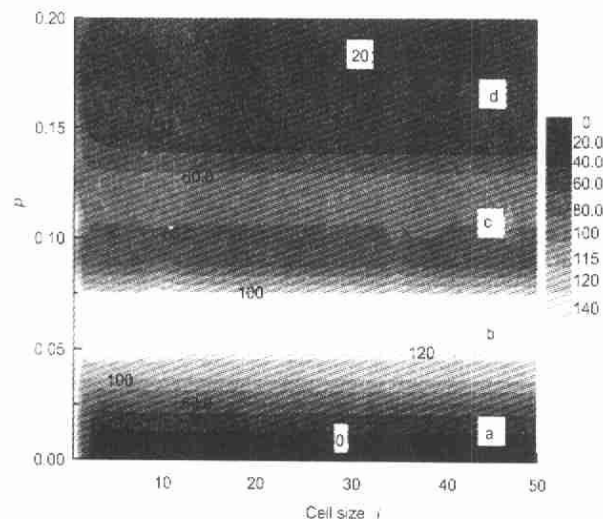


图 2 整个细胞链上 50 个细胞所对应的钙离子振荡的尖峰数目 $S(i, p)$ 随所加的随机变数变化的分布黑白两色表示细胞被激发的程度.

Fig. 2 The maps of oscillation for all 50 subsystems vs various values of fractions of shortcuts shows the distribution of interspike numbers $\langle S(i, p) \rangle$. The black and white colors represent the excited strength.

其次, 我们再讨论随机长程关联对体系中钙振荡总体强度的影响. 在图 2 中不难发现另外一个显著现象, 即当所加的边数处在适当的区域时 ($p \sim 0.05$), 链上各个细胞的钙振荡有序性变得较好. 为了确定整

个耦合链中的各个细胞之间的这种振荡的有序程度, 对每一个随机分数 p , 定义一个变量 $R(p)$ 来描述:

$$R(p) = \frac{1}{50} \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{\sqrt{\langle T_k^2 \rangle - \langle T_k \rangle^2}}{\langle T_k \rangle} \right) \quad (7)$$

其中括号内为尖峰时间间隔均方差与相应平均值的比值对所有细胞求和后的平均值, 然后对 50 个随机网络求平均. 该量可以用来度量某些体系的尖峰类型振荡的有序程度^[11]. 选取第一个细胞作为参考标准, 其中 T_k 为时间序列中两个相邻尖峰之间的时间间隔 (见图 3a). 图 3b 清楚地描绘了随机的连接对链中各个细胞内钙振荡的影响, 随着所加边数的增加, 开始时 $R(p)$ 迅速下降, 在 p 取适当的值时达到一个最小值, 这表明此时细胞链中的钙振荡的有序度最好. 继续增加 p , $R(p)$ 也随着相应增加, 有序程度又开始下降. 从图中可以发现较好的有序区域大约在 $p = 0.05$ 附近. 在图 2 中也可以直观地看出耦合链中所有细胞有序振荡的程度.

综上所述, 我们发现复杂网络中随机的长程关联不仅可以有效地增强细胞链中信号的传递效果, 而且可以使耦合体系整体的有序性得到加强. 尽管信号传递和有序性在许多文献中都有所报道, 但他们所考虑的都是由噪声、外界周期信号和局部的耦合共同作用的结果^[12-21], 而我们所讨论的是由体系的空间拓扑无序所带来的影响. 这种结果表明, 拓扑无序的存在将有助于促进细胞之间 Ca^{2+} 的交换过程, 从而对生物体系中生命信息的产生和传递起着十分重要的调控作用.

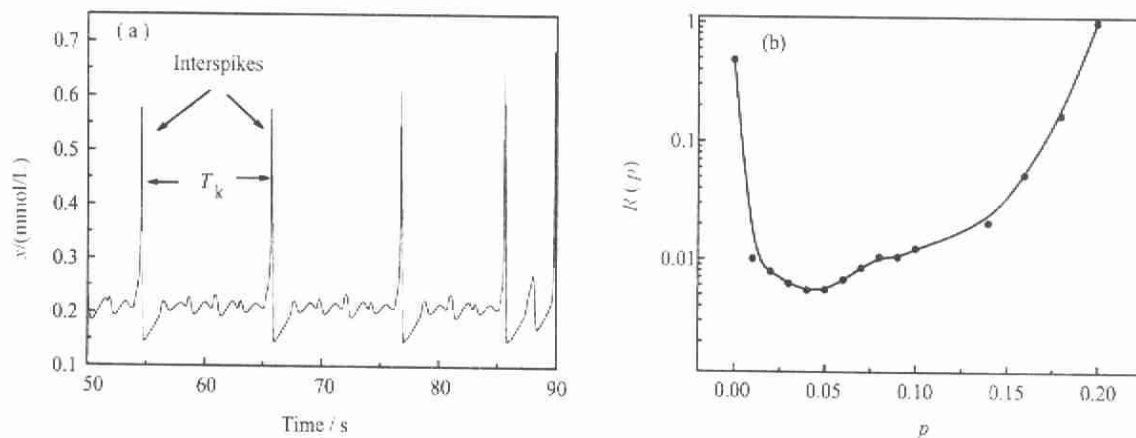


图 3 (a) $p = 0.01$ 时某个细胞内胞浆钙离子浓度振荡的部分时间序列, (b) 整个体系有序程度 $R(p)$ 随 p 的变化关系图.

Fig. 3 (a) Part of the time series of the Ca_{cyt} oscillation in one of the subsystems with a constant of $p = 0.01$. (b) The regularity degree $R(p)$ of oscillation in the whole chain vs p .

参 考 文 献

- [1] Lago F L F, Huerta R, Corbacho F, Siguenza J A. *Phys. Rev. Lett.*, 2000, **84**: 2758
- [2] Collins J J, Clhew C C. *Nature*, 1998, **393**: 409
- [3] Alon U, Surette M G, Barkai N, Leibler S. *Nature*, 1999, **397**: 168
- [4] Watts D J, Strogatz S H. *Nature*, 1998, **393**: 440
- [5] Latora V, Marchiori M. *Phys. Rev. Lett.*, 2001, **87**: 198701
- [6] Robb-Gaspers L D, Thomas A P. *J. Biol. Chem.*, 1995, **270**: 8102
- [7] Charles A. *Glia*, 1998, **24**: 39
- [8] Höfer T, Polit A I, Heinrich R. *Biophysical J.*, 2001, **80**: 75
- [9] Somogyi R, Stucki J W. *J. Biol. Chem.*, 1991, **266**: 11068
- [10] Grubelnik V, Larsen A Z, Kummer U, Olsen L F, Marhl M. *Biophysical. Chem.*, 2001, **94**: 59
- [11] Pikovsky A S, Kurths J. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, **78**: 775
- [12] Heureux I L, Kapra R I, Bar-Eli K. *J. Phys. Chem.*, 1989, **91**: 4285
- [13] Rosenblum M G., Pikovsky A S, Kurths J. *Phys. Rev. Lett.*, 1996, **76**: 1804
- [14] Xin Houwen(辛厚文). *Chin. J. Chem. Phys.* (化学物理学报), 2000, **13**: 388
- [15] Kádár S, Wand J C, Showalter K. *Nature*, 1998, **391**: 770
- [16] Neiman A, Schimansky-Geier L, Cornell-Bell A, Moss F. *Phys. Rev. Lett.*, 1999, **83**: 4896
- [17] Neiman A, Pei X, Russell D, Wojtenek W, et al. *Phys. Rev. Lett.*, 1999, **82**: 660
- [18] Elson R C, Selverston A I, Huereta R, et al. *Phys. Rev. Lett.*, 1998, **81**: 5692
- [19] Zhou C S, Kurths J, Hu B. *Phys. Rev. Lett.*, 2001, **87**: 098101
- [20] Hu B, Zhou C S. *Phys. Rev. E*, 2000, **61**: R1001
- [21] Hofer T. *Biophysical J.*, 1999, **77**: 1244