



钙离子信号及细胞调控信号网络动力学

李翔¹, 祁宏², 黄艳东³, 帅建伟^{1*}

1. 厦门大学物理科学与技术学院物理学系, 生物仿生与软物质研究院, 福建省柔性功能材料重点实验室, 厦门 361005;

2. 山西大学复杂系统研究所, 太原 030006;

3. 集美大学计算机工程学院, 厦门 361021

*联系人, E-mail: jianweishuai@xmu.edu.cn

收稿日期: 2020-11-02; 接受日期: 2020-12-21; 网络出版日期: 2021-02-01

国家自然科学基金(编号: 11675134, 11704318, 11874310)资助项目

摘要 钙离子(Ca^{2+})是细胞内广泛存在的一种重要的第二信使, 参与并控制着几乎所有的生命活动过程。细胞信号分子网络对细胞正常和病理生理活动过程进行着精密调控, 确保细胞各项生理功能有序地进行。本文综述了近些年本课题组关于细胞内钙信号及细胞信号网络动力学模型方面的研究进展, 包括集团化钙离子通道释放局域钙信号、细胞全局钙波信号、内质网和线粒体钙微域调控钙信号和钙信号调控细胞凋亡信号网络动力学, 以及细胞信号调控网络动力学等。这些理论工作为研究钙信号和蛋白质信号网络调控细胞复杂生命过程的动力学机制提供了方向和思路。

关键词 钙信号, 内质网, IP_3R 离子通道, 细胞死亡, 信号网络动力学

PACS: 87.16.Vy, 87.50.cf, 87.17.Aa

1 引言

细胞是生命体的基本结构和功能单元, 钙离子(Ca^{2+})则是细胞内广泛存在的一种重要的胞内信使, 几乎所有细胞的生理活动都受 Ca^{2+} 的调控, 例如肌细胞的收缩, 神经递质从神经元和星形胶质细胞的释放, 受精卵的激活, 肝脏和胰腺创伤的愈合和新陈代谢过程, 以及细胞的成熟、分化和死亡等^[1-4]。

钙信号的作用机制既有简单的一面, 又有复杂的一面。其简单性体现在仅依靠细胞内 Ca^{2+} 浓度的提升, 便可控制细胞活动。钙信号其实是细胞内 Ca^{2+} 浓度的

短暂升高, 它可以把细胞表面接收到的胞外信息传达到细胞内部的目标分子, 或者通过细胞内部的通讯机制把信息传达给周围的一组细胞, 其信息通常是以钙波的形式来编码和传递。钙信号的复杂性体现在它可以调控细胞的多种生理活动^[2]。这种复杂性来源于细胞内有多种钙调控蛋白, 包括多种 Ca^{2+} 通道、 Ca^{2+} 泵、 Ca^{2+} 转运体、 Ca^{2+} 交换体和 Ca^{2+} 结合蛋白等, 这些蛋白控制着 Ca^{2+} 的流动过程, 它们之间的不同组合产生了拥有各种不同时空动力学特性的钙信号。细胞通过对 Ca^{2+} 在时间和空间的浓度振荡图案进行编码构成钙信号, 这种信息编码形式是根据细胞 Ca^{2+} 动力学所

引用格式: 李翔, 祁宏, 黄艳东, 等. 钙离子信号及细胞调控信号网络动力学. 中国科学: 物理学 力学 天文学, 2021, 51: 030010
Li X, Qi H, Huang Y D, et al. Dynamics of calcium signals and the intracellular regulatory signaling network (in Chinese). Sci Sin-Phys Mech Astron, 2021, 51: 030010, doi: [10.1360/SSPMA-2020-0442](https://doi.org/10.1360/SSPMA-2020-0442)

产生的多种多样的空间和时间结构来实现的, 包括局部随机释放的钙脉冲^[5]和全局钙离子振荡波^[6]等. 钙离子振荡的周期可以从几秒到几小时, 振荡形状可以从简单的周期振荡到复杂的混沌行为^[7]. 目前发现的钙信号波形有螺旋波^[8]、靶波^[9]或介导稳态过渡的锋面波^[10,11], 展示了诸多非平衡动力学系统的时空结构特性.

细胞溶质中钙信号的调控, 主要通过细胞钙库中 Ca^{2+} 摄取或释放进行控制, 内质网和线粒体是细胞内的最主要钙库, 在钙信号中起着极其重要的作用. 当前研究认为细胞内的钙稳态主要是通过内质网来保持的, 它可以存储大部分的钙离子^[12]. 当细胞受到诸如荷尔蒙、生长因子、神经递质以及光等刺激时, 会通过磷酸肌醇途径产生肌醇1,4,5-三磷酸(IP_3)分子, 调控内质网膜上 IP_3 受体钙离子通道(IP_3R), 将 IP_3 分子信号转化为 Ca^{2+} 信号^[13].

研究表明, IP_3R 钙离子通道在内质网膜上呈小集团分布, 每个集团内约有十几或二三十个 IP_3R 通道, 每个集团空间尺度约几百纳米, 集团与集团之间的距离约几个微米^[14-18]. IP_3R 通道的小集团分布, 导致多尺度的钙离子信号现象(图1): 通过单个 IP_3R 通道所释放放进细胞溶质的局域瞬时钙离子信号称为钙脉冲

(Blip), 其自由钙离子仅在几十个纳米的局域范围呈高浓度分布, 其平均寿命约几个微秒^[15]; 通过单个小集团通道所释放的局域瞬时钙离子信号称为钙泡(Puff), 其自由钙离子仅在几百个纳米的局域范围呈高浓度分布, 其平均寿命约一百个微秒^[5,14-16]; 钙离子信号在细胞溶质内大面积微米尺度的释放称为钙波(Wave), 其波动的周期通常长达秒和分钟的量级. 局部和整体的钙信号调节着不同尺度范围的细胞生理功能.

线粒体则是一个临时储存 Ca^{2+} 的钙库, Ca^{2+} 通过线粒体内膜上的线粒体钙单向转运体(MCU)暂时性地进入线粒体. 虽然线粒体钙摄钙现象在1961年就已经被发现, 但关于线粒体钙信号的主要研究直到世纪之交才蹒跚起步. 造成此局面的一个重要原因是研究者们发现MCU对 Ca^{2+} 的亲和力太低, 据此推断在正常生理情况下线粒体并不能摄入太多的 Ca^{2+} , 线粒体摄钙仅在病理状态下发挥作用. 1993年由Rizzuto等人^[19]提出的“钙微域假说”促使该领域发生了重大的进步. 该假说认为, 处于开放状态的 IP_3R 通道口会形成一个高钙微域, 可以满足MCU的摄钙需求. 随后便有很多实验证据表明线粒体与内质网之间距离极近^[20-22], 间接支持了该假说. 2010年的实验证明钙微域在活细胞内确实存在^[23,24]. 细胞在受到正常生理刺激时, IP_3R 通道周围会形成一个高钙微域, 这一微域正好可被对 Ca^{2+} 低亲和力的MCU所感知, 使得线粒体在正常生理状态下也可以摄取 Ca^{2+} . 2011年MCU的分子鉴定^[25]使得围绕线粒体钙信号的研究至今方兴未艾^[26].

进一步, 细胞通过调控蛋白分子信号网络的时空动力学来控制信号的传导, 对细胞各种正常和病理功能进行调控, 包括对基因表达、存活增殖、新陈代谢、分泌、肌肉收缩、学习记忆、细胞衰老和死亡以及各种应激响应等, 确保细胞各项生理功能有序地进行. 为了更好地理解细胞信号网络的结构与功能, 物理学及其交叉学科研究者利用多种理论和方法从不同角度来研究蛋白质信号网络的结构和调控机制. 早期薛定谔提出的“负熵”观点对后续研究影响深远; 近期人们通过对细胞信号网络进行理论建模, 开展定量计算和动力学分析研究, 并发展了一系列理论和方法. 例如, 基于分子间的相互作用进行建模, 运用化学反应动力学来描述和刻画细胞信号网络的动态演化过程; 利用非线性动力学理论如分岔和稳定性分析, 研究网络系统对各类信号响应的稳态特性; 基于随机微分

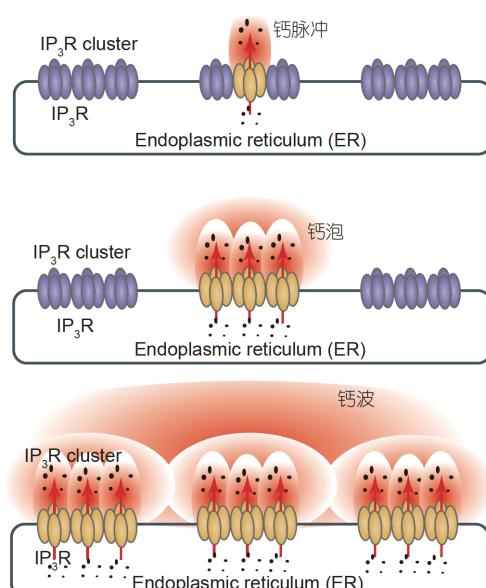


图 1 (网络版彩图)内质网钙离子释放诱发的钙脉冲、钙泡及钙波等不同信号的示意图

Figure 1 (Color online) Schematic diagram of Ca^{2+} blip, puff and wave induced by the release of Ca^{2+} from endoplasmic reticulum.

方程, 用能量景观和能量耗散理论来刻画系统的全局稳定性、鲁棒性和敏感性等.

本文主要围绕IP₃R钙离子通道调控的钙信号, 以及细胞调控信号网络动力学建模分析, 回顾总结了近年来本课题组在该领域的研究进展. 我们从内质网上的单个IP₃R钙离子通道模型出发, 依次介绍了局域钙脉冲和钙泡信号、全局钙波信号, 进而到内质网与线粒体间的微域钙信号模型的研究, 最后拓展到钙信号和细胞蛋白信号网络如何参与调控疾病及细胞死亡等动力学研究.

2 内质网IP₃R通道扩散动力学

对于钙信号的研究, 相当一部分集中在IP₃R通道表达的钙信号时空动力学. 实验发现, IP₃R通道在内质网膜上是可以扩散的, 它们可以根据细胞刺激动态迁移^[27–30]. 因此, 我们分别用诺依曼函数解析求解和蒙特卡罗随机模拟, 计算了扩散的通道对膜片上的吸引域的空间平均首通时间(MFPT)动力学性质.

我们考虑一块有限面积的内质网膜片, 在膜片上含有一个可以锚定通道的小吸引区域^[31]. 研究发现, 随着通道半径的增加, 必须考虑当反弹边界条件应用时, 扩散通道只在一个有效面积内行走. 这时, MFPT的理论模型要扩展为有限尺度粒子模型. 如果吸引域的位置保持在离区域中心的距离为半个区域特征长度范围内, 总面积相同的圆形区域和方形区域的空间平均MFPT是一样的(图2). 研究表明, 在只需要一个长度尺度来表征的对称区域中, 如果吸引域距离区域中心足够近, 它的空间平均MFPT对膜片边界的形状是不敏感的. 当吸引域在区域中心, 对于相同面积的不同形状的区域, 方形区域的空间平均MFPT最小.

3 内质网IP₃R调控的局域钙信号动力学

在内质网膜上十几个IP₃R通道可聚集在一起成团簇分布^[15], 成团的IP₃R表现出强烈的随机开关动力学, 会导致复杂的Ca²⁺信号. 起初是一个单通道打开, 释放出钙脉冲, 接下来导致该单通道附近的几个通道通过钙诱发钙释放, 于是这个团簇中的几个通道打开, 释放出钙泡, 形成钙信号的基本事件^[32]. 针对局域钙信号具有很强的随机释放行为, 我们利用随机通道开关

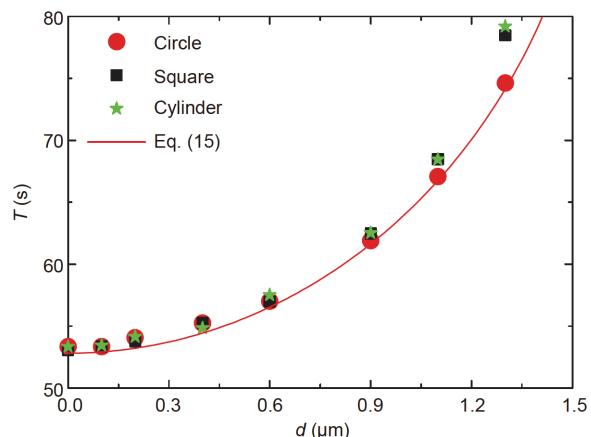


图 2 (网络版彩图)不同几何形状区域的空间平均MFPT和吸引域的位置到区域中心的距离 d 的依赖关系图^[31]

Figure 2 (Color online) Dependence of the average MFPT on the distance d of the anchor site from the patch center for different domain shapes [31].

动力学模型, 深入分析了钙脉冲和钙泡的随机动力学性质, 及其可能的调控功能作用.

3.1 钙通道集团调控的局域钙信号动力学

早期人们就已提出一些模型来研究单个IP₃R通道释放钙脉冲的动力学行为^[33,34]. 我们基于已经发表的Rüdiger-Shuai模型^[35], 进一步考虑生理条件下Ca²⁺结合蛋白等因素的影响, 研究了人类成神经细胞瘤SH-SY5Y细胞中的局域钙信号动力学^[36].

研究指出, 由于受IP₃和Ca²⁺随机结合/解离动力学的影响, 钙通道集团内第一个开放的钙通道, 既可诱导集团内其他通道打开而产生钙泡, 又可能关闭而仅产生钙脉冲, 这种竞争机制决定了通道集团中局域钙释放动力学呈现出复杂的模式. 我们发现相邻局域释放事件之间的时间间隔以及第一次释放事件的响应延迟时间与通道集团中通道数目的倒数呈线性关系. 在SH-SY5Y这种体积较小且通道数目较少的细胞中, 钙脉冲可能会通过增加细胞质静息Ca²⁺浓度, 使细胞质处于一种比较容易激发产生钙波的兴奋状态, 从而对全局钙信号的发生产生重要的影响^[37].

3.2 钙脉冲对钙泡动力学的抑制效应

进一步, 我们建立了一个随机钙泡模型来讨论静息钙浓度[Ca²⁺]_{Basal}对钙泡动力学的调控机制. 模型主要包括一个双钙浓度的决定性方程和一个IP₃R通道打

开及关闭的随机性过程, 我们讨论了 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 对钙泡信号的统计学特性的影响^[38]. 模型的结果显示, 钙泡频率和寿命随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加而增加.

更重要的是, 我们发现了一个反常的现象: 钙泡的幅值和打开的最大通道数随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加而减小(图3). 这一反常现象的产生主要由两方面原因造成: 一方面, 由于 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加, 钙泡频率增加, 从而减少了钙泡的恢复时间; 另一方面, 由于钙脉冲信号的频率增加, 钙脉冲的产生会导致通道处于抑制状态, 因而阻止相邻钙泡之间的恢复过程, 而随着 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的增加, 更多的钙脉冲事件的产生导致更多的通道处于抑制状态, 因此只有少数的通道可供打开, 导致小幅度的钙泡信号才能产生. 我们指出, 钙脉冲信号通过对钙泡信号的抑制调控, 对全局钙波信号产生重要的影响.

4 内质网IP₃R调控的全局钙波动力学

一个通道集团内的钙泡所释放的 Ca^{2+} 可能会扩散

至其附近的其他通道集团, 引发其他集团中钙通道同时释放 Ca^{2+} , 从而引发全局钙波信号^[39]. 全局性钙波是在细胞内跨越上百个通道簇的钙信号同步产生的结果, 从而能对细胞整体的生理功能进行调控. 我们通过动力学建模, 对通道集团化分布对钙波的独特影响作用这一重要问题进行了研究.

4.1 钙泡和钙波两种不同的关闭动力学

钙泡持续时间约100 ms, 而钙波的持续时间约几秒或几十秒. 因此, 一个基本且重要的问题是: IP₃R通道如何形成两种不同的关闭机制, 调控两种不同的信号. 针对该问题, 我们构建了一个相关的钙信号模型^[40], 其中钙通道的门控动力学由随机且离散的马尔科夫链描述, 钙离子浓度的时空动力学则由决定性的微分方程所控制. 根据模型, 我们研究了钙离子结合蛋白对钙通道集团微域中残余钙浓度的调控动力学, 而该微域残余钙浓度进一步调控钙离子释放事件的持续时间.

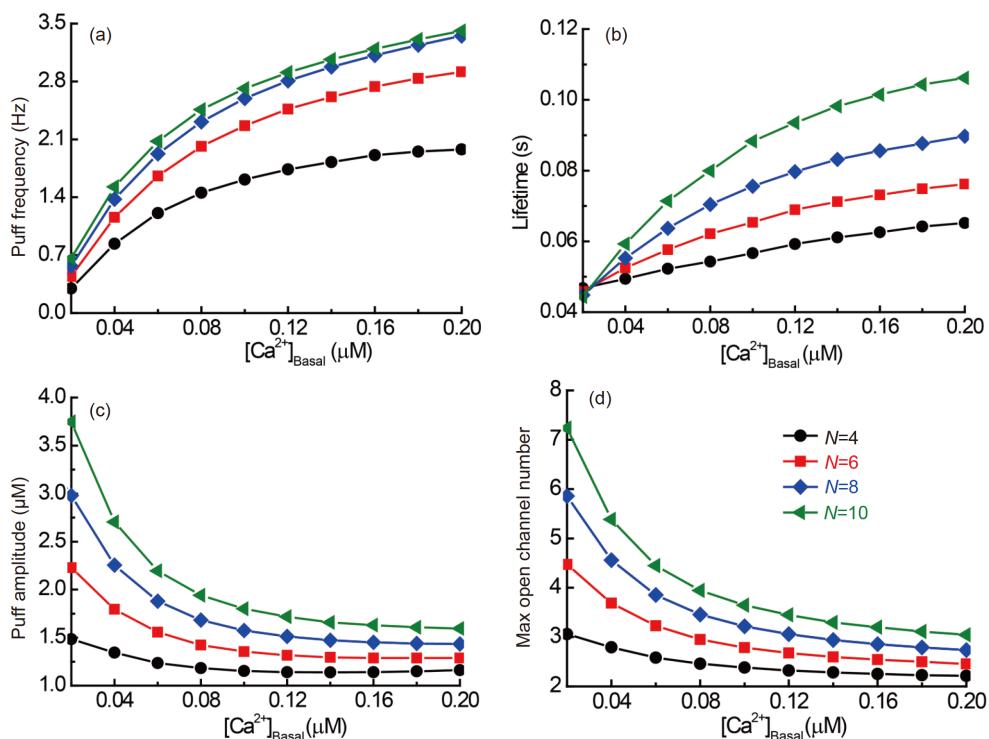


图 3 (网络版彩图)钙泡的频率(a), 寿命(b), 幅值(c)和打开的最大通道数(d)随 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ 的变化情况^[38]. 其中, $N=4$ (圆形), 6 (正方形), 8 (菱形), 10 (三角形)

Figure 3 (Color online) Puff frequency (a), puff lifetime (b), puff amplitude (c), and the maximum open-channel number (d) against $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{Basal}}$ at $N=4$ (circles), 6 (squares), 8 (rhombus), and 10 (triangles) [38].

模型研究指出, 局域且短时的钙泡终止动力学, 主要由高浓度的钙离子结合在钙通道的抑制位点所导致; 而全局且长时的钙波的终止动力学, 则主要由IP₃信号分子在钙通道上的去结合所导致(图4). 我们的研究揭示了IP₃信号分子的一个新作用, 展示了细胞如何充分利用IP₃R门控通道的复杂特性, 得到不同的钙信号, 从而控制不同的细胞生理功能.

4.2 钙离子通道集团化分布导致的钙波衰败现象

集团化钙离子通道, 可以产生多尺度的钙信号, 调控不同细胞功能. 我们进一步研究如下重要问题: 集团化分布的离子通道, 对全局性钙波是否有特别的调控作用机制. 我们建立了一个二维钙离子信号扩散反应模型, 其中IP₃R通道在内质网膜上成团簇分布, 从而讨论钙离子信号振荡扩散动力学(图5)^[41].

数值模拟表明, 随着钙离子扩散系数增大, 即钙离子通道耦合增强, 集团化分布离子通道导致的钙波出现一种反常的衰败现象, 且扩散波的衰败行为与钙离子通道动力学是否为确定性或随机性动力学无关. 而在均匀连续分布的激发扩散系统中, 扩散系数的增大, 会导致扩散波越稳定, 不可能出现扩散波的衰败行为.

钙信号控制着多种细胞功能, 当细胞内钙离子浓

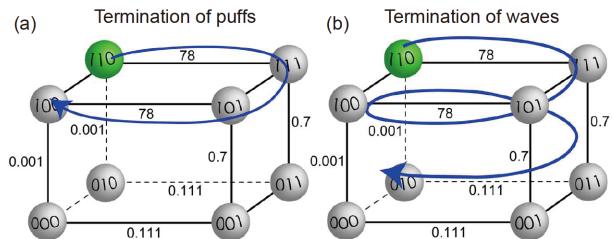


图 4 (网络版彩图) 钙通道集团触发钙泡(a)及钙波(b)的终止动力学行为^[40]. (a) 在短暂的钙泡释放期间, 仅在模型的上平面发生通道的打开/关闭过程; (b) 在钙波过程中, 通道打开的频率变高, 处于状态111的亚基去结合IP₃分子, 并转移至模型的下平面

Figure 4 (Color online) Illustrate the termination dynamics of subunits during puffs (a) and burst (b) [40]. (a) During short release (puff) only the upper plane of the model is populated by subunits of opening/closing channels; (b) the more frequent the channels open, the subunits in state 111 dissociate IP₃ and “cycle” down to the lower plane of the model.

度很高时, 会导致细胞的死亡. 所以如何控制钙离子浓度在适当幅度内, 则成为一个重要的调控机制. 我们认为, 通过集团化通道分布, 形成的钙波衰败行为对钙离子浓度振荡幅度具有重要的限制作用. 我们认为, 扩散波衰败行为, 在具有局域化可激发区域的非均匀扩散系统中, 是一个很普遍的行为.

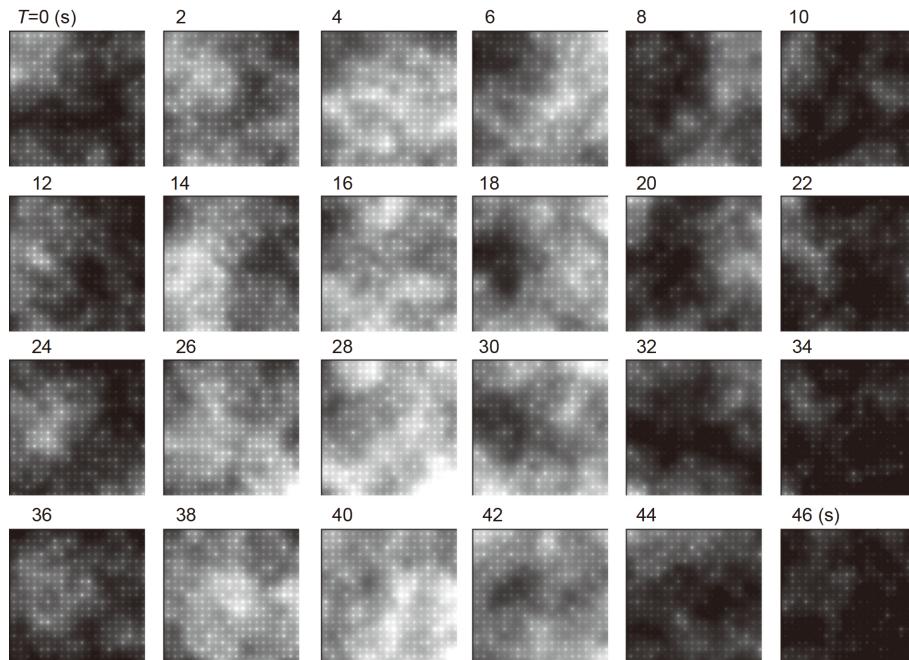


图 5 钙信号扩散波空间随机传播示意图^[41]

Figure 5 The snapshots of stochastic spatiotemporal Ca²⁺ waves propagation [41].

5 内质网与线粒体微域钙动力学

2011年MCU的分子鉴定^[25], 使人们对线粒体如何调控钙信号的研究得到了空前的重视^[26], 我们通过构建相应的钙信号网络模型, 对内质网和线粒体钙信号间的耦联进行了系统研究, 特别是针对内质网和线粒体之间的微域尺度, 及其调控作用进行了分析研究.

5.1 内质网与线粒体间钙微域对钙信号的影响

内质网与线粒体的空间距离对线粒体摄钙乃至细胞质钙信号有非常重要的影响. 一方面, 由于IP₃R通道在释放Ca²⁺时会形成一个随距离迅速衰减的[Ca²⁺]梯度, 这两个细胞器之间近距离的接触是钙微域形成的物理基础. 另一方面, 线粒体是一种机动性很强的细胞器, 细胞质中[Ca²⁺]的提升会使它停止运动^[42,43]. 因此, 内质网与线粒体之间应该存在一个有效的工作距离. 由于实验手段的限制, 实验上测得的内质网与线粒体之间的距离范围很大, 小到不足10 nm, 大到超过200 nm^[44,45].

为阐明内质网与线粒体之间的有效工作距离, 我们构建了内质网与线粒体利用钙微域耦合的钙信号动力学模型(图6)^[46]. 该研究通过对Ca²⁺信号振荡动力学的讨论, 预测了内质网与线粒体之间的距离约为10–65 nm. 这一距离与最新实验测量数据10–80 nm高度吻合^[47]. 因此, 该钙微域模型为涉及内质网与线粒体距离方面的研究提供了理论基础.

5.2 钙连蛋白对内质网钙泵的促进作用

钙连蛋白(Calnexin)是一种位于内质网膜上的蛋白质, 除了参与蛋白折叠这一主要功能外, 它还可与内质网

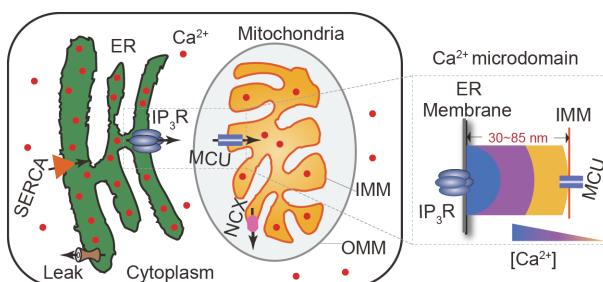


图 6 (网络版彩图)内质网与线粒体利用钙微域相互耦合的钙信号模型示意图^[46]

Figure 6 (Color online) The schematic diagram of the Ca²⁺ dynamic model that coupling the crosstalk between endoplasmic reticulum and mitochondria by microdomain [46].

上的Ca²⁺泵SERCA相互作用, 从而调节钙振荡. 早期的研究发现钙连蛋白对钙振荡有抑制作用^[48], 最新研究指出钙连蛋白对SERCA有促进作用. 为此, 我们理论结合实验, 利用钙微域模型证实, 钙连蛋白可通过促进SERCA的活性从而减少细胞质中的Ca²⁺浓度, 导致内质网与线粒体之间距离增加. 在此基础上, 我们进一步阐明了钙连蛋白影响线粒体产生能量的分子机制^[49].

6 病理情况下钙信号和细胞信号网络动力学

钙信号和蛋白信号网络参与各种细胞功能调控, 而非正常的钙离子浓度和异常信号网络动力学则与各种疾病密切相关. 阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种常见的神经元遭受缓慢破坏并引起严重认知障碍的慢性疾病^[50], 它的发生与IP₃R调控的钙信号也有着密切的关联, 由激动剂IP₃介导的Ca²⁺信号的增强已经作为一种特征用于诊断家族性阿尔茨海默症. 我们进一步利用模型, 讨论了病理情况下钙信号和细胞信号网络动力学行为.

6.1 阿尔茨海默症中IP₃R通道动力学

我们首次从理论模型上研究了细胞早老素突变如何导致通道动力学的变化, 从而致使阿尔茨海默症患者细胞中钙信号传导失调的动力学机制. 基于生物膜片钳实验结果, 通过对IP₃R通道的开关动力学进行建模, 我们对比讨论了正常细胞和家族性阿尔茨海默症(FAD)染病细胞中的IP₃R通道的打开概率、平均打开时间和平均关闭时间^[51].

我们发现, FAD染病细胞的离子通道打开概率明显增大的主要原因是变异的M146L提高了IP₃R对激动剂IP₃和激活钙的亲和力. 该建模研究为探索早老素突变导致家族性阿尔茨海默症的机制提供了一个理论依据.

6.2 高浓度钙信号可导致阿尔茨海默症

基于钙微域模型中的理论结果, 结合大量实验事实, 我们提出了“内质网与线粒体之间距离的减少通过增强的钙信号引发阿尔茨海默症”的信号网络模型假说^[52].

该假说认为, 细胞各种各样的老化病因会使得内质网与线粒体之间的距离减小, 从而导致细胞质与线

粒体中的钙离子同时过载. 一方面, 细胞质钙离子过载可以(1) 过分激活依赖钙离子的酶, 这些酶通过调节 Bcl-2 蛋白质家族的活性, 导致线粒体外膜通透成孔, 细胞色素c通过此孔释放出来, 激活可破坏体内多种蛋白质的 Caspase-3 蛋白; (2) 通过激活 Caspase-12 间接激活 Caspase-3; (3) 促进 β -淀粉样蛋白的生成和聚合. 这三个途径都会引发神经细胞凋亡. 另一方面, 线粒体钙离子过载会增加活性氧的生成, 诱导线粒体通透性转换孔开放, 促使神经元凋亡和坏死同时发生. 负责记忆和认知功能的神经元若大量死亡(包括凋亡和坏死), 就会引发阿尔茨海默症. 因此, 我们的假说包含了目前流行的4种阿尔茨海默症发病机制学说中提到的主要元素, 为更全面地了解该病的病理学提供了新的视角.

6.3 细胞凋亡信号网络揭示同义突变及癌症发生的关系性

长期以来, 由于同义突变不影响所编码的蛋白质产物, 一直不被人们所关注^[53,54]. 然而, 近些年的一些研究表明, 同义突变可能通过诸多生理过程对细胞的

正常功能产生影响, 引起疾病的发生. 我们基于 TNF- α 诱导的细胞存活及凋亡信号网络模型^[55], 指出介导细胞存活和凋亡的 TNF- α 关键剂量, 而基因突变会通过影响信号网络中蛋白反应过程, 改变信号网络的 TNF- α 关键剂量, 从而影响细胞的生死.

我们进一步建立了 TNF- α 关键剂量参数的敏感性与基因突变的关联性. 基于该关联性, 我们分别研究了 9 种不同癌症中, 基因的无义突变、错义突变以及同义突变与对应模型参数敏感性的关联性(图 7). 结果表明, 通过引入同义突变, 9 种癌症中的 6 种对应基因的突变数据与模型的参数敏感性具有很好的相关性, 另外 3 种呈现出类似的相关性. 上述结果说明, 除了错义和无义两种类型的突变, 同义突变对于癌症发生的作用不能被忽视.

7 钙信号和细胞死亡信号网络动力学

钙信号及信号网络的异常, 不仅能引起疾病的产生, 在细胞死亡方面同样扮演着重要的角色. 针对钙

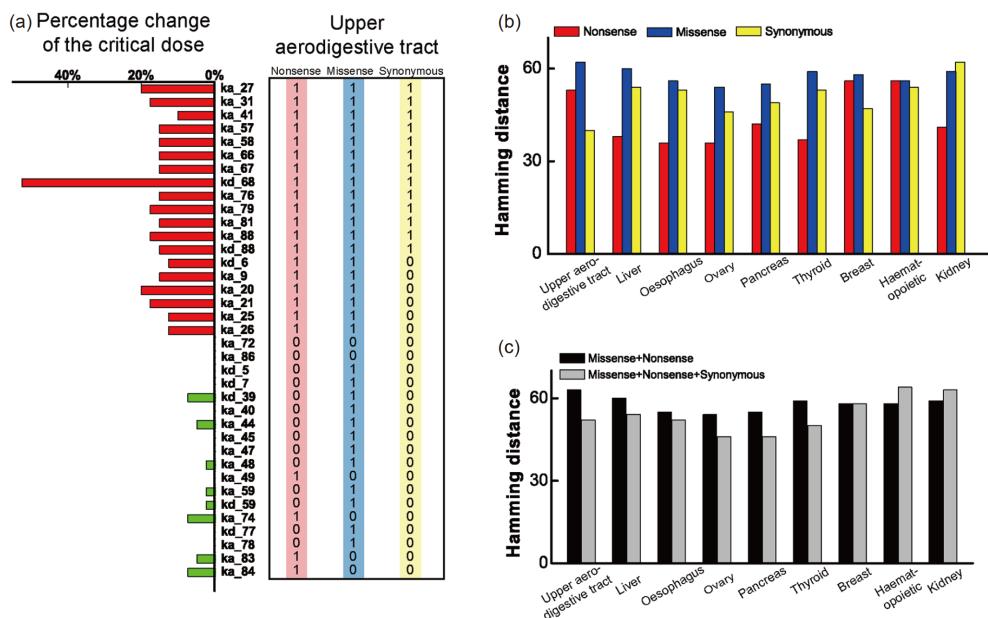


图 7 (网络版彩图)凋亡信号网络参数敏感性与不同癌症的关联性分析^[55]. (a) 参数敏感性与上消化道癌基因突变数据的比较; (b) 参数敏感性与 9 种不同癌症基因突变数据的汉明距离; (c) 参数敏感性与分别考虑两种和三种类型基因突变的癌症突变数据的汉明距离

Figure 7 (Color online) Analysis of correlation between apoptosis network parameter sensitivity and the corresponding cancer-related mutations [55]. (a) Comparison between parameter sensitivity and the corresponding genes mutations of upper aerodigestive tract cancer; (b) calculated hamming distances between parameter sensitivity and the genes spectra for genes mutations of 9 cancers; (c) calculated hamming distances between parameter sensitivity and the genes mutations with combined action of the two and three mutations, respectively.

信号和细胞信号网络动力学调控细胞死亡发生这一重要生物学问题, 我们也进行了系统的动力学建模研究.

7.1 Bcl-2蛋白抑制钙信号的动力学分析

Bcl-2蛋白是参与细胞凋亡的重要蛋白, 可直接或间接调控IP₃R钙信号通道的活性, 影响钙信号的频率和振幅, 从而决定细胞的命运^[56,57]. 我们构建了Bcl-2蛋白调控Ca²⁺的信号通路的网络模型^[58], 重现了相关实验结果, 并从分岔参数的角度对模型进行了系统的分析, 证明了Bcl-2蛋白对钙信号的抑制作用, Bcl-2对刺激强度能产生Ca²⁺振荡的区域有重要影响, 且PP1可以有效地抑制钙信号, 而PKA对钙信号的促进作用有一定的局限性. 该结果不仅对相关生物学实验有一定的指导作用, 而且为治疗因钙信号失调而导致的疾病提供思路.

7.2 细胞凋亡体自组装最佳途径讨论

细胞凋亡的内途径主要依赖于凋亡体Apoptosome的形成^[59]. 当细胞受到凋亡刺激时, 位于线粒体膜间隙的细胞色素c (Cyt c)释放到细胞质中, 与单体形式的凋亡蛋白酶活化因子1 (Apaf-1)结合, 引起Apaf-1构象改变, 随后7个Apaf-1·Cyt c复合物(AC)组装成“车轮状”的凋亡体. 凋亡体形成后引发Caspase级联反应, 最终导致细胞凋亡.

为了阐明7个AC复合物如何自组装成凋亡体这一

重要问题, 我们构建了一个凋亡体自组装反应模型^[60], 指出从一个AC单体组装成七聚体的凋亡体有11条基本路径, 并列举了由它们任意组合而成的2047种组装途径(图8). 通过数学分析和数值模拟, 我们发现了两条最优基本路径, 并结合实验观测结果, 综合考虑转化效率和速度两项指标, 找到52种最优组装途径. 该研究不仅首次从理论方面对凋亡体的组装过程进行了全面分析, 而且可为生物体内存在众多的多聚体的组装过程提供研究思路.

7.3 TLR4复合物应激LPS刺激的自组装策略

脂多糖(LPS)是细菌细胞膜外膜的主要成分, 通过细胞受体TLR4的识别, 进而激活细胞内的免疫、死亡等关键信号通路^[61]. TLR4的复合物主要包含TLR4, TIRAP, MyD88, IRAK1/4和TRAF6等蛋白. 针对目前对TLR4复合物组装的动力学过程尚不清楚, 我们基于最新的质谱数据, 构建了描述TLR4复合物组装过程的数学模型^[62], 对TLR4复合物自组装动力学进行研究.

通过模拟分析, 我们发现在LPS刺激下, 存在不依赖于TIRAP的MyD88复合物的自组装, 且该复合物不包括TRAF6 (图9). 进一步模拟发现, TIRAP依赖和TIRAP不依赖的两种复合物的组装行为都依赖于LPS的刺激强度. 为了更有效的信号转导, 低刺激下MyD88会形成更长的链状结构. 这种链状结构同时也受复合物中相关蛋白的浓度调控. 该研究加深了我们

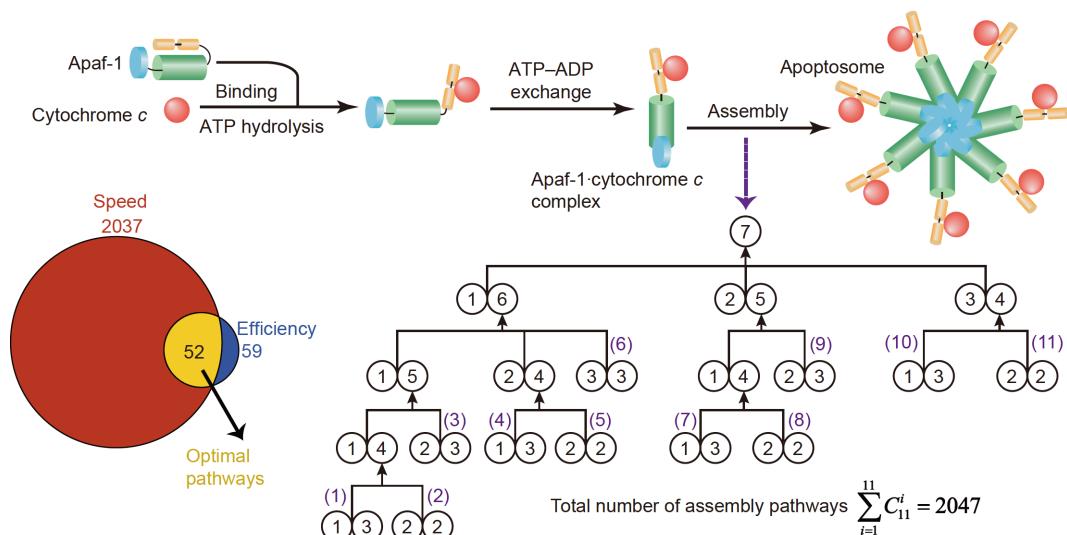


图 8 (网络版彩图)凋亡复合体形成的过程及11条基本路径^[60]

Figure 8 (Color online) Mechanism of apoptosis formation and all 11 elementary routes for apoptosis assembly [60].

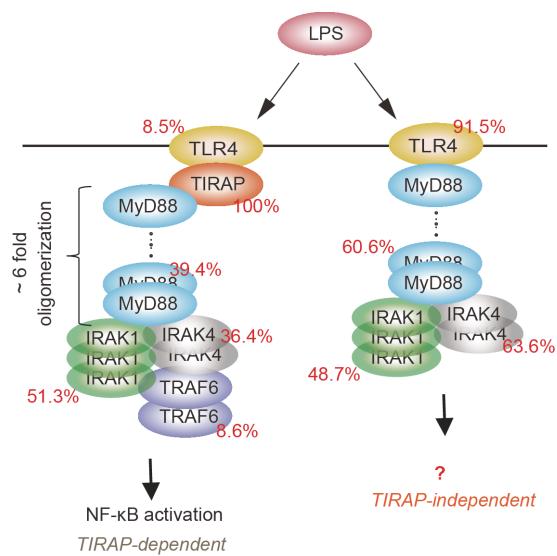


图 9 (网络版彩图) LPS介导的TLR4复合物的主要成分及分布^[62]

Figure 9 (Color online) Schematic diagram of the components distribution in LPS-mediated TLR4 complexes [62].

对TLR4复合物自组装过程的理解,并预测了新的复合物存在,为细胞死亡等不同响应策略提供了进一步的理论解释.

7.4 细胞钙信号调控细胞凋亡的动力学机制

尽管早在20年前,研究者们已发现细胞质中钙浓度的异常升高会导致细胞凋亡,但由于实验上很难同时监测快速变化的钙信号和缓慢变化的凋亡蛋白,导致有两个基本问题悬而未决:一是振荡的钙信号如何转化为类似全或无的细胞命运响应,二是钙信号到底是通过调幅还是调频的方式调控细胞凋亡.

为此我们构建了细胞质钙信号调控细胞凋亡信号网络模型(图10)^[63],该模型包含4个模块:钙振荡模块、钙调蛋白模块、Bcl-2蛋白家族控制线粒体外膜通透(MOMP)模块、Caspase级联反应模块.模拟结果显示振荡的钙信号虽然能传递到钙调蛋白模块,但在经过Bcl-2蛋白家族控制MOMP模块时逐渐转化为渐

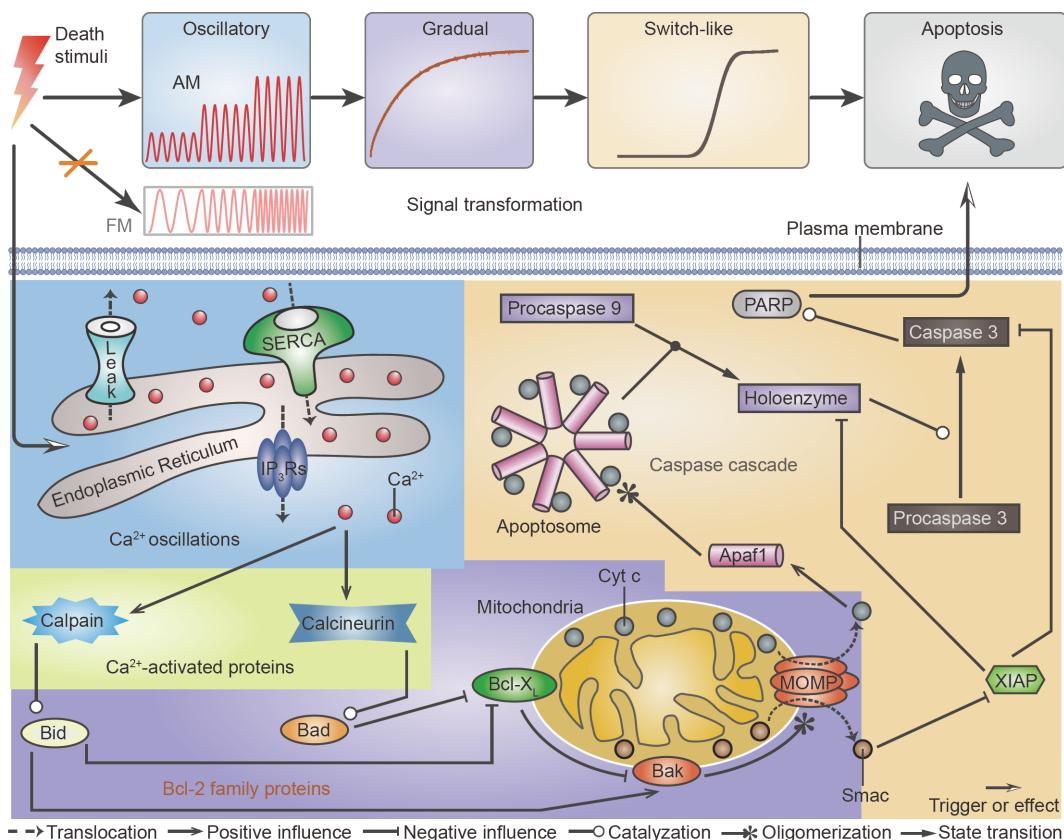


图 10 (网络版彩图)细胞质钙信号调控细胞凋亡的信号网络^[63]

Figure 10 (Color online) The role of cytoplasmic Ca^{2+} in regulating apoptosis signaling network [63].

变信号, 最终到达Caspase级联反应模块时, 转变为类似全或无的阈值跳变信号. 在信号传递过程中, 钙信号的振幅属性可以很好地传递到下游, 但其频率属性在中途被屏蔽, 导致细胞凋亡对钙信号的振幅变化很敏感, 但对其频率变化不敏感. 因此, 该研究表明钙信号是以调幅的方式调控细胞凋亡.

7.5 细胞凋亡和细胞坏死间的抉择动力学机制

细胞凋亡和细胞坏死是细胞最主要的两种死亡方式^[64], 当前对这两种死亡方式之间通路串扰及抉择机制的定量理解上仍存在很大挑战. 我们研究表明蛋白信号RIP1, pro-caspase-8和RIP3的定量相互作用在该通路串扰中起关键作用^[65]. 结合质谱技术SWATH-MS测量结果的精准建模和L929纤维肉瘤细胞的实验证, 我们发现当RIP1在细胞中的表达水平低于每细胞约1000个分子(mpc)时, 该细胞仅发生TRADD依赖性细胞凋亡. 当RIP1水平高于约1000 mpc时, pro-caspase-8和RIP3分别被募集到坏死小体, 对RIP1表达量具有线性和非线性依赖关系的动力学响应, 这很好地解释了细胞凋亡和坏死过程的同时发生, 以及悖论性的传统认知, 细胞坏死需要RIP1, 但它的增加下调了坏死过程. 较高的RIP1表达(>46000 mpc)抑制凋亡, 仅导致细胞坏死. 所以, RIP1表达水平双相调控细胞死亡和细胞坏死. 本研究定量阐述了坏死小体中组分相互作用的程度和动力学模式对于细胞命运的抉择至关重要, 为后续精准定量研究生命系统的动力学行为及调控机制提供了方向.

8 总结与展望

Ca²⁺是细胞内广泛存在的一种重要的第二信使,

参与并控制着几乎所有的生命活动过程. 大部分真核细胞中细胞质Ca²⁺浓度复杂的时空动力学都依赖于内质网和线粒体这两种主要的细胞器. 由于钙离子信号是生物系统中不可或缺的重要信号, 几乎参与了所有的生命过程. 因此, 现在对于钙信号的理论研究也进入了更深层次. 近年来, 我们主要聚焦于内质网随机钙信号动力学以及内质网与线粒体相互耦合的钙信号动力学, 并阐明了它们在生理功能或生命现象中的作用. 我们着重研究了Ca²⁺在细胞凋亡中的作用, 并以此为出发点研究了一些与细胞命运抉择相关的信号调控网络, 此外还探究了它们与癌症和阿尔兹海默症的关系.

关于细胞死亡的分子机制是近些年以及未来一段时期的研究焦点, 各种细胞死亡方式, 如凋亡、自噬、焦亡、坏死等的信号网络及其相互关系的阐明, 均依赖于动力学机制方面的研究. 除了Ca²⁺之外, 还有一些其他物质, 如Bcl-2等蛋白家族^[66], 在这些信号网络中发挥关键作用, 关于它们的研究必将推动细胞死亡领域的发展.

人们通过对细胞信号网络进行生物物理建模, 开展定量计算和动力学分析研究, 发展了一系列理论和方法. 而如何综合运用非平衡统计物理的理论、非线性动力学手段, 包括用能量景观、能量耗散理论和信号网络熵理论等^[67-70], 以及人工智能方法, 研究这些细胞信号网络动力学和调控机制, 以及相关物理特性, 则是当前信号网络动力学理论建模的重要挑战. 我们相信, 通过这些理论研究, 将进一步揭示细胞信号网络的非线性动力学及其非平衡统计物理特性, 为细胞信号网络生物功能的理解及其调控机制提供坚实的理论基础, 为推动人类健康的策略与生命科学的发展提供交叉学科学术视野.

参考文献

- 1 Berridge M J, Bootman M D, Roderick H L. Calcium signalling: Dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4: 517–529
- 2 Berridge M J, Bootman M D, Lipp P. Calcium—A life and death signal. *Nature*, 1998, 395: 645–648
- 3 Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: The calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4: 552–565
- 4 Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, et al. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 566–578
- 5 Cheng H, Lederer W J, Cannell M B. Calcium sparks: Elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*, 1993, 262: 740–744

- 6 Gilkey J C, Jaffe L F, Ridgway E B, et al. A free calcium wave traverses the activating egg of the medaka, *Oryzias latipes*. *J Cell Biol*, 1978, 76: 448–466
- 7 Dupont G, Houart G, Goldbeter A. From simple to complex Ca^{2+} oscillations: Regulatory mechanisms and theoretical models. In: Understanding Calcium Dynamics. Berlin: Springer, 2003. 401–405
- 8 Lechleiter J, Girard S, Peralta E, et al. Spiral calcium wave propagation and annihilation in *Xenopus laevis* oocytes. *Science*, 1991, 252: 123–126
- 9 Lechleiter J D, John L M, Camacho P. Ca^{2+} wave dispersion and spiral wave entrainment in *Xenopus laevis* oocytes overexpressing Ca^{2+} ATPases. *Biophys Chem*, 1998, 72: 123–129
- 10 Nuccitelli R, Yim D L, Smart T. The sperm-induced Ca^{2+} wave following fertilization of the *xenopus* egg requires the production of $\text{Ins}(1,4,5)\text{P}_3$. *Dev Biol*, 1993, 158: 200–212
- 11 Wagner J, Li Y X, Pearson J, et al. Simulation of the fertilization Ca^{2+} wave in *Xenopus laevis* eggs. *Biophys J*, 1998, 75: 2088–2097
- 12 Verkhratsky A, Toescu E C. Endoplasmic reticulum Ca^{2+} homeostasis and neuronal death. *J Cell Mol Med*, 2003, 7: 351–361
- 13 Taylor C W, Tovey S C. IP₃ receptors: Toward understanding their activation. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 2010, 2: a004010
- 14 Yao Y, Choi J, Parker I. Quantal puffs of intracellular Ca^{2+} evoked by inositol trisphosphate in *Xenopus* oocytes. *J Physiol*, 1995, 482: 533–553
- 15 Sun X P, Callamaras N, Marchant J S, et al. A continuum of Ins P_3 -mediated elementary Ca^{2+} signalling events in *Xenopus* oocytes. *J Physiol*, 1998, 509: 67–80
- 16 Rose H J, Dargan S, Shuai J, et al. ‘Trigger’ events precede calcium puffs in *Xenopus* oocytes. *Biophys J*, 2006, 91: 4024–4032
- 17 Shuai J, Rose H J, Parker I. The number and spatial distribution of IP₃ receptors underlying calcium puffs in *Xenopus* oocytes. *Biophys J*, 2006, 91: 4033–4044
- 18 Berridge M J. Elementary and global aspects of calcium signalling. *J Physiol*, 1997, 499: 291–306
- 19 Rizzuto R, Brini M, Murgia M, et al. Microdomains with high Ca^{2+} close to IP₃-sensitive channels that are sensed by neighboring mitochondria. *Science*, 1993, 262: 744–747
- 20 Rizzuto R, Pinton P, Carrington W, et al. Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses. *Science*, 1998, 280: 1763–1766
- 21 Dai J, Kuo K H, Leo J M, et al. Rearrangement of the close contact between the mitochondria and the sarcoplasmic reticulum in airway smooth muscle. *Cell Calcium*, 2005, 37: 333–340
- 22 Csordas G, Renken C, Varnai P, et al. Structural and functional features and significance of the physical linkage between ER and mitochondria. *J Cell Biol*, 2006, 174: 915–921
- 23 Csordás G, Várnai P, Golenár T, et al. Imaging interorganelle contacts and local calcium dynamics at the ER-mitochondrial interface. *Mol Cell*, 2010, 39: 121–132
- 24 Giacomello M, Drago I, Bortolozzi M, et al. Ca^{2+} hot spots on the mitochondrial surface are generated by Ca^{2+} mobilization from stores, but not by activation of store-operated Ca^{2+} channels. *Mol Cell*, 2010, 38: 280–290
- 25 De Stefani D, Raffaello A, Teardo E, et al. A forty-kilodalton protein of the inner membrane is the mitochondrial calcium uniporter. *Nature*, 2011, 476: 336–340
- 26 Zhuo W, Zhou H, Guo R, et al. Structure of intact human MCU supercomplex with the auxiliary MICU subunits. *Protein Cell*, 2020
- 27 Vermassen E, Van Acker K, Annaert W G, et al. Microtubule-dependent redistribution of the type-1 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in A7r5 smooth muscle cells. *J Cell Sci*, 2003, 116: 1269–1277
- 28 Wilson B S, Pfeiffer J R, Smith A J, et al. Calcium-dependent clustering of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *MBoC*, 1998, 9: 1465–1478
- 29 Chalmers M, Schell M J, Thorn P. Agonist-evoked inositol trisphosphate receptor (IP₃R) clustering is not dependent on changes in the structure of the endoplasmic reticulum. *Biochem J*, 2006, 394: 57–66
- 30 Boulware M J, Marchant J S. IP₃ receptor activity is differentially regulated in endoplasmic reticulum subdomains during oocyte maturation. *Curr Biol*, 2005, 15: 765–770
- 31 Wei F, Yang D, Straube R, et al. Brownian diffusion of ion channels in different membrane patch geometries. *Phys Rev E*, 2011, 83: 021919
- 32 Amicarelli F, Colafarina S, Cesare P, et al. Morphofunctional mitochondrial response to methylglyoxal toxicity in *Bufo bufo* embryos. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33: 1129–1139
- 33 Rüdiger S, Shuai J W, Huisenga W, et al. Hybrid stochastic and deterministic simulations of calcium blips. *Biophys J*, 2007, 93: 1847–1857
- 34 Rüdiger S, Nagaiah C, Warnecke G, et al. Calcium domains around single and clustered IP₃ receptors and their modulation by buffers. *Biophys J*,

2010, 99: 3–12

- 35 Rüdiger S, Shuai J W, Sokolov I M. Law of mass action, detailed balance, and the modeling of calcium puffs. *Phys Rev Lett*, 2010, 105: 048103
- 36 Qi H, Huang Y, Rüdiger S, et al. Frequency and relative prevalence of calcium blips and puffs in a model of small IP₃R clusters. *Biophys J*, 2014, 106: 2353–2363
- 37 Yamasaki-Mann M, Demuro A, Parker I. Cytosolic [Ca²⁺] regulation of Ins P₃-evoked puffs. *Biochem J*, 2013, 449: 167–173
- 38 Chen Y, Qi H, Li X, et al. Suppressing effect of Ca²⁺ blips on puff amplitudes by inhibiting channels to prevent recovery. *Phys Rev E*, 2016, 94: 022411
- 39 Smith I F, Parker I. Imaging the quantal substructure of single IP₃R channel activity during Ca²⁺ puffs in intact mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 6404–6409
- 40 Rüdiger S, Jung P, Shuai J W. Termination of Ca²⁺ release for clustered IPR channels. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8: E1002485
- 41 Li X, Wu Y, Gao X, et al. Wave failure at strong coupling in intracellular Ca²⁺ signaling system with clustered channels. *Phys Rev E*, 2018, 97: 012406
- 42 Yi M, Weaver D, Hajnoczky G. Control of mitochondrial motility and distribution by the calcium signal. *J Cell Biol*, 2004, 167: 661–672
- 43 Wang X, Schwarz T L. The mechanism of Ca²⁺-dependent regulation of kinesin-mediated mitochondrial motility. *Cell*, 2009, 136: 163–174
- 44 de Brito O M, Scorrano L. An intimate liaison: Spatial organization of the endoplasmic reticulum-mitochondria relationship. *EMBO J*, 2010, 29: 2715–2723
- 45 Marchi S, Paternani S, Pinton P. The endoplasmic reticulum-mitochondria connection: One touch, multiple functions. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1837: 461–469
- 46 Qi H, Li L, Shuai J. Optimal microdomain crosstalk between endoplasmic reticulum and mitochondria for Ca²⁺ oscillations. *Sci Rep*, 2015, 5: 7984
- 47 Giacomello M, Pellegrini L. The coming of age of the mitochondria-ER contact: A matter of thickness. *Cell Death Differ*, 2016, 23: 1417–1427
- 48 Roderick H L, Lechleiter J D, Camacho P. Cytosolic phosphorylation of calnexin controls intracellular Ca²⁺ oscillations via an interaction with SERCA2b. *J Cell Biol*, 2000, 149: 1235–1248
- 49 Gutiérrez T, Qi H, Yap M C, et al. The ER chaperone calnexin controls mitochondrial positioning and respiration. *Sci Signal*, 2020, 13: eaax6660
- 50 Hutton M, Hardy J. The presenilins and Alzheimer's disease. *Human Mol Genet*, 1997, 6: 1639–1646
- 51 Wei F, Li X, Cai M, et al. Regulation of 1,4,5-triphosphate receptor channel gating dynamics by mutant presenilin in Alzheimer's disease cells. *Front Phys*, 2017, 12: 128702
- 52 Qi H, Shuai J. Alzheimer's disease via enhanced calcium signaling caused by the decrease of endoplasmic reticulum-mitochondrial distance. *Med Hypotheses*, 2016, 89: 28–31
- 53 Chamary J V, Parmley J L, Hurst L D. Hearing silence: Non-neutral evolution at synonymous sites in mammals. *Nat Rev Genet*, 2006, 7: 98–108
- 54 Plotkin J B, Kudla G. Synonymous but not the same: The causes and consequences of codon bias. *Nat Rev Genet*, 2011, 12: 32–42
- 55 Li X, Chen Y, Qi H, et al. Synonymous mutations in oncogenesis and apoptosis versus survival unveiled by network modeling. *Oncotarget*, 2016, 7: 34599–34616
- 56 Rong Y P, Bultynck G, Aromolaran A S, et al. The BH4 domain of Bcl-2 inhibits ER calcium release and apoptosis by binding the regulatory and coupling domain of the IP₃ receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 14397–14402
- 57 Chang M J, Zhong F, Lavik A R, et al. Feedback regulation mediated by Bcl-2 and DARPP-32 regulates inositol 1,4,5-trisphosphate receptor phosphorylation and promotes cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 1186–1191
- 58 Niu S, Shuai J W, Qi H. Modeling of Bcl-2 protein suppressed calcium signaling and its global dynamics analysis (in Chinese). *Acta Phys Sin*, 2017, 66: 238701 [牛帅, 帅建伟, 郭宏. Bcl-2蛋白抑制钙信号的建模与全局动力学分析. 物理学报, 2017, 66: 238701]
- 59 Zhou M, Li Y, Hu Q, et al. Atomic structure of the apoptosome: Mechanism of cytochrome *c*- and dATP-mediated activation of Apaf-1. *Genes Dev*, 2015, 29: 2349–2361
- 60 Qi H, Jiang Y, Yin Z, et al. Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1-cytochrome *c* complex into apoptosome. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20: 1964–1973
- 61 Beutler B, Rietschel E T. Innate immune sensing and its roots: The story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 169–176
- 62 Li X, Zhong C Q, Yin Z, et al. Data-driven modeling identifies TIRAP-independent MyD88 activation complex and myddosome assembly strategy in LPS/TLR4 signaling. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3061

- 63 Qi H, Li X, Jin Z, et al. The oscillation amplitude, not the frequency of cytosolic calcium, regulates apoptosis induction. *iScience*, 2020, 23: 101671
- 64 Berghe T V, Linkermann A, Jouan-Lanhout S, et al. Regulated necrosis: The expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 135–147
- 65 Li X, Zhong C Q, Wu R, et al. RIP1-dependent linear and nonlinear recruitments of caspase-8 and RIP3 respectively to necrosome specify distinct cell death outcomes. *Protein Cell*, 2021, doi: 10.1007/s13238-020-00810-x
- 66 Xu G P, Yang P, Qi H. Progresses in the signaling pathways of apoptosis and autophagy mediated by Bcl-2 protein family (in Chinese). *Chin J Cell Biol*, 2019, 41: 1127–1134 [许国平, 杨鹏, 祁宏. Bcl-2蛋白家族调节凋亡和自噬信号通路的研究进展. 中国细胞生物学学报, 2019, 41: 1127–1134]
- 67 Wang J, Li C, Wang E. Potential and flux landscapes quantify the stability and robustness of budding yeast cell cycle network. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 8195–8200
- 68 Qian H, Bishop L M. The chemical master equation approach to nonequilibrium steady-state of open biochemical systems: Linear single-molecule enzyme kinetics and nonlinear biochemical reaction networks. *Int J Mol Sci*, 2010, 11: 3472–3500
- 69 Zhang D, Cao Y, Ouyang Q, et al. The energy cost and optimal design for synchronization of coupled molecular oscillators. *Nat Phys*, 2020, 16: 95–100, arXiv: 2001.10479
- 70 Li C, Balazsi G. A landscape view on the interplay between EMT and cancer metastasis. *npj Syst Biol Appl*, 2018, 4: 34

Dynamics of calcium signals and the intracellular regulatory signaling network

LI Xiang¹, QI Hong², HUANG YanDong³ & SHUAI JianWei^{1*}

¹ Fujian Provincial Key Lab for Soft Functional Materials Research, Research Institute for Biomimetics and Soft Matter, Department of Physics, College of Physical Science and Technology, Xiamen University, Xiamen 361005, China;

² Complex Systems Research Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China;

³ College of Computer Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, China

The calcium ion (Ca^{2+}) acts as a ubiquitous cellular messenger, regulating a wide variety of cellular processes. The intracellular signaling network precisely controls the normal and pathophysiological functions of cells to conduct various physiological activities. This article reviews our research progress on the dynamics of intracellular Ca^{2+} signaling and cellular signaling network models in recent years, including the release of local Ca^{2+} signals from clustered Ca^{2+} channels, global Ca^{2+} waves in cells, Ca^{2+} regulation with microdomains between the endoplasmic reticulum and mitochondria, dynamics of cell apoptosis regulated by Ca^{2+} signaling, and dynamics of cellular signaling regulation networks. These simulation studies provide directions and ideas for future research on how Ca^{2+} signals and cellular signaling networks regulate the complicated life functions in cells.

Ca^{2+} signaling, endoplasmic reticulum, IP_3R channel, cell death, signaling network dynamics

PACS: 87.16.Vy, 87.50.cf, 87.17.Aa

doi: 10.1360/SSPMA-2020-0442