

应用免疫算法研究肌醇 1,4,5-磷酸三酯受体通道模型参数分布特性

蔡秀红¹, 魏芳¹, 陈剑勇², 董斯瑜¹, 帅建伟¹

1. 厦门大学物理与机电工程学院物理系, 福建厦门 361005;

2. 深圳大学计算机与软件学院, 广东深圳 518000

收稿日期: 2013-10-09; 接受日期: 2013-12-05

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目(11125419), 福建省高校领军人才资助计划, 教育部新世纪优秀人才支持计划(NCET-12-0649)

通讯作者: 帅建伟, 电话: (0592)2182575, E-mail: jianweishuai@xmu.edu.cn

摘要: 肌醇 1,4,5-磷酸三酯受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP₃R) 是内质网钙离子释放的重要通道, 对细胞信号的传递至关重要。国内外已经提出一些 IP₃R 通道模型, 用来解释拟合 IP₃R 通道膜片钳实验数据, 其中的 De Young-Keizer 模型在数值模拟中应用最为广泛。随着人工免疫系统研究的迅速发展, 人工免疫算法已经在多目标优化问题上取得了广泛应用。作者应用混合免疫多目标优化算法, 根据爪蟾卵母细胞和草地夜蛾细胞核膜 IP₃R 通道的开放概率、平均开放时间和平均闭合时间的动力学实验数据, 对 De Young-Keizer 通道模型进行参数拟合, 获得大量优化的拟合参数, 从而得到通道模型参数分布图。通过对比两种细胞的拟合参数分布, 指出这两种不同细胞 IP₃R 通道的开关动力学差异, 主要来源于抑制 Ca²⁺ 结合时 IP₃ 结合位点和当 IP₃ 结合时抑制 Ca²⁺ 结合位点的结合动力学不同。

关键词: 钙信号; IP₃R 通道; 免疫算法

中图分类号: Q61

DOI: 10.3724/SP.J.1260.2013.30143

引言

细胞质基质中自由钙离子 (Ca²⁺) 浓度的变化代表着一种胞内信号机制, 这种信号机制控制许多细胞过程, 如细胞增殖、新陈代谢和基因转录等^[1,2]。在几乎所有种类的细胞中, 一个普遍的钙信号调控机制是钙离子通过肌醇 1,4,5-磷酸三酯受体 (inositol 1,4,5-trisphosphate receptor, IP₃R) 通道从内质网释放到细胞质基质。IP₃R 通道的开放与关闭控制钙离子的释放, 从而间接控制各种钙依赖的细胞信号和细胞过程。因此, 了解 IP₃R 通道的开放与关闭动力学对研究细胞钙离子信号有着重要意义^[3~6]。

实验上, 主要是应用膜片钳技术测量一些给定条件下离子通道的电流变化, 从而讨论通道的开放和关闭行为^[3~6]。为了系统地讨论离子通道动力学如何定量地随外界条件而变化, 人们总是建立一定的模型来拟合离散的实验数据。国内外学者建立了不同的 IP₃R 通道

模型，用于解释不同的 IP₃R 通道膜片钳实验结果^[3~6]，并进一步运用这些通道模型系统地研究钙离子信号振荡动力学^[7~9]。

广泛应用的模型主要是 De Young-Keizer 模型^[7]及其简化模型^[8,9]。De Young-Keizer 模型由三个相同的独立亚基构成。每个亚基有一个肌醇 1,4,5-磷酸三酯 (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP₃) 结合位点、一个激活 Ca²⁺ 结合点和一个抑制 Ca²⁺ 结合位点。而其简化的 Li-Rinzel 模型则具有 Hodgkin-Huxley 神经元通道模型的动力学形式^[8]。Mak 等^[10]提出了四加二构造模型，该模型提出 IP₃R 通道靠近细胞质一侧是由四个 IP₃R 单体构成，每个 IP₃R 单体有一个 IP₃ 结合位点和三个不同作用的钙结合位点。Baran^[11]提出的模型由激活模块、抑制模块和适应模块组成，激活模块和抑制模块都是由钙离子、IP₃ 和三磷酸腺苷 (ATP) 控制，而适应模块是由钙离子和 IP₃ 控制。Sneyd 和 Dufour^[12]针对 2 型的 IP₃R 通道建立了一个动力学模型，该模型没有考虑四个亚基结构，而是将整个通道作为一个整体来处理。Shuai 等^[13]在 De Young-Keizer 模型的基础上建立了新的模型，考虑了四个独立亚基，并认为 IP₃R 单体通过构型变化形成开通态。Shuai 等^[14]也对比讨论了不同模型对 IP₃R 膜片钳实验数据拟合的不同效果。Ullah 等^[15]针对 Sf9 昆虫细胞中的 IP₃R 通道，建立了一个具有九个关态和三个开态的模型，整个通道只有三个钙离子结合位点和四个 IP₃ 结合位点。这些模型虽然都能较好地解释一些 IP₃R 通道膜片钳实验结果或钙离子信号实验，但这些模型都仅仅给出了一组特定的模型参数值，并没有对模型参数的可能分布范围进行具体的研究讨论。

随着人工免疫算法这一新兴智能算法的发展，它在解决不同领域的实际问题中表现出卓越的性能和效率，如函数优化^[16]、模式识别^[17]、机器人^[18]、故障诊断^[19]、计算机病毒检测^[20]等。基于人工免疫算法在函数优化问题中的优良性能和效率，本文应用人工免疫算法对 IP₃R 通道建模参数分布进行自动搜索分析，获得大量优化的拟合参数，极大地节省了参数拟合寻找时间。本文不仅对 IP₃R 通道模型与爪蟾卵母细胞 (*Xenopus oocyte*, Oocyte) 和草地夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*, Sf9) 细胞 IP₃R 通道的实验数据进行拟合，包括开放概率、平均开放时间和平均闭合时间，而且研究了这两种细胞在模型中各拟合参数的分布曲线。最后，通过对比两种细胞的各参数分布，我们指出了这两种细胞 IP₃R 通道动力学特性的异同。

方法和模型

免疫算法

免疫算法是一种借鉴生物免疫系统工作原理而发展起来的智能算法。因为免疫算法得到的最优解具有多样性的特点，本文采用林秋镇^[21]提出的混合免疫多目标优化算法 (hybrid immune multi-objective optimization, HIMO) 来分析 IP₃R 通道模型。混合免疫多目标优化算法的目的是求解目标函数近似最小值优化问题：

设搜索向量 $X=(x_1, x_2, \dots, x_n) \in F \subseteq S$ ，使得：

$$\text{Min}_{X \in F} F(X) = (f_1(X), f_2(X), \dots, f_m(X))^T \quad (1)$$

约束条件为：

$$g_i(\mathbf{X}) \leq 0 \quad (i=1,2,\dots,k)$$

$$h_j(\mathbf{X}) = 0 \quad (j=1,2,\dots,l)$$

其中， m 是目标函数的个数， S 是决策变量 \mathbf{X} 的整个定义空间， $g_i(\mathbf{X})$ 是 k 个不等式约束， $h_j(\mathbf{X})$ 是 l 个等式约束， F 是决策变量 \mathbf{X} 满足不等式约束条件和等式约束条件的可行区域。多目标函数优化的目的在于求解满足约束条件的向量组，使得各个目标函数值尽可能小^[21]。图 1 给出了混合免疫多目标优化算法的流程图。

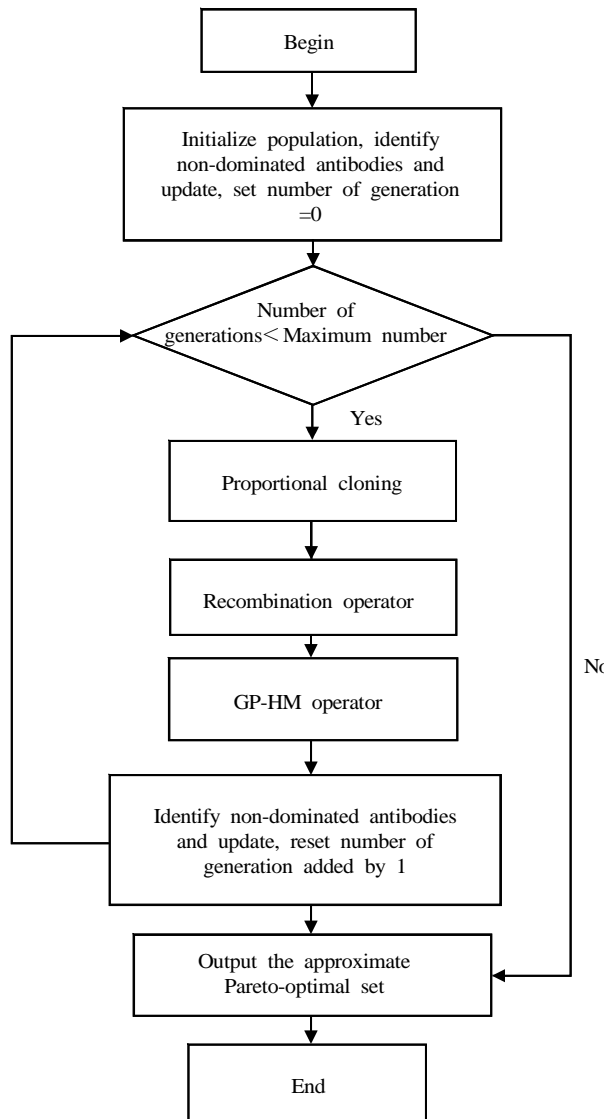


图 1 混合免疫多目标优化算法流程图

Fig.1 The flowchart of hybrid immune multi-objective optimization

IP₃R 通道模型

IP₃R 通道是个四聚体结构，该通道的开通和关闭状态由四个亚基的构型状态所决定。De Young 和 Keizer 提出了一个 IP₃R 模型^[7]，以最简洁的方式考虑了低钙浓度激活和高钙浓

度抑制的通道动力学过程，即钙离子浓度较低时，IP₃R 通道开放概率随钙离子浓度增大而增大，钙离子浓度较高时，IP₃R 通道开放概率随钙离子浓度增大而减小。该模型及其简化模型^[89]在许多钙信号的数值模拟中得到了广泛的应用，因此，本文采用四聚体结构的 De Young-Keizer 模型^[14,22]来描述 IP₃R 通道特性。

本文的 De Young-Keizer IP₃R 模型由四个相同的独立亚基构成，每个亚基有一个 IP₃ 结合位点、一个激活 Ca²⁺ 结合位点和一个抑制 Ca²⁺ 结合位点。每个亚基的状态表示为 (ijk)，其中 i 表示 IP₃ 结合状态，j 表示激活 Ca²⁺ 结合状态，k 表示抑制 Ca²⁺ 结合状态。每个位点的状态用 1 表示结合，0 表示解离。因此，如图 2 所示，每个亚基有八种可能态，分别是 (000)、(100)、(010)、(001)、(110)、(101)、(011) 和 (111)。当亚基结合一个 IP₃ 信号和一个激活 Ca²⁺ 时，即 (110) 态，亚基处于激活态 (开态)。实验结果指出，当有三个亚基处于开态时，该通道以很大几率打开^[23]。因此在模型中，人们通常简单假设只要四个独立亚基中有三个亚基处于开态，通道蛋白就发生构型变化，使通道变为开通态^[13,14,22]。本文采用这个通道模型研究通道的开放概率、平均开放时间和平均闭合时间。在该模型中，每个亚基有 10 个参数，结合常数 a_i 表示结合速率，释放常数 b_i 表示释放速率，反应离解常数则为 K_i=b_i/a_i。根据细致平衡定律，得到约束条件 K₁K₂=K₃K₄。

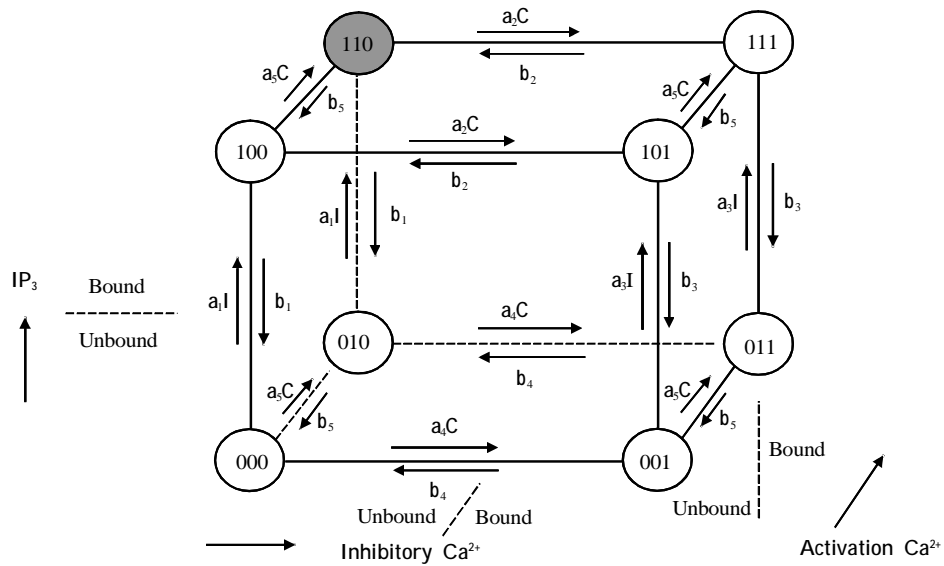


图 2 De Young-Keizer IP₃R 亚基状态转变示意图 每个亚基有一个 IP₃ 结合位点、一个激活钙结合位点和一个抑制钙结合位点。用(ijk)表示位点的结合情况，i 表示 IP₃ 结合位点，j 和 k 分别是激活钙和抑制钙的结合位点。数字 1 表示这个结合位点被占用，0 表示没有占用。(110)态是亚基的激活态。连接各个态的 a_i 和 b_i 分别是结合常数和释放常数，C 和 I 表示钙离子浓度和 IP₃ 浓度。图中箭头表示配体结合方向

Fig.2 The schematic diagram of the state transitions for De Yong-Keizer IP₃R subunit In each subunit, there are one IP₃ binding site, one activating Ca²⁺ binding site and one inhibitory Ca²⁺ binding site. The state of each subunit is denoted as (ijk), where the index i represents the IP₃ binding site, j the activating Ca²⁺ binding site and k the inhibitory Ca²⁺ binding site. An occupied site is represented by 1 and an unoccupied site by 0. Each subunit is activated when it is in the (110) state. Parameters a_i and b_i represent the binding constant and unbinding constant, respectively. C and I represent the concentrations of Ca²⁺ and IP₃, respectively. The arrows mean the binding directions

我们根据确定性矩阵转换方法^[24]，计算通道开放概率 P_o 、平均开放时间 τ_o 和平均闭合时间 τ_c 。设亚基处于态 (000) 时的概率为 $q_{000}=1$ ，处于态 (ijk) 的亚基相对于态 (000) 沿着最短结合或释放路径的概率为 q_{ijk} 。平衡状态下，开态 (110) 计算方法为^[14]：

$$q_{110} = \frac{IC}{K_1 K_5} \quad (2)$$

其中， I 为 IP_3 的浓度， C 为 Ca^{2+} 的浓度，将其归一化，可得

$$w_{ijk} = \frac{q_{ijk}}{Z} \quad (3)$$

其中 $Z = \sum q_{ijk}$ ，即

$$Z = 1 + \frac{C}{K_4} + \frac{C}{K_5} + \frac{C}{K_4} \frac{C}{K_5} + \frac{I}{K_1} + \frac{I}{K_1} \frac{C}{K_2} + \frac{I}{K_1} \frac{C}{K_5} + \frac{I}{K_1} \frac{C}{K_2} \frac{C}{K_5} \quad (4)$$

因此，态 (110) 的归一化平衡概率为：

$$w_{110} = \frac{I}{K_1} \frac{C}{K_5} \frac{1}{Z} \quad (5)$$

通道开放时，即三个或四个亚基都处于开态 (110)，因此，通道开放概率定义为：

$$P_o = P_{40} + P_{30} = w_{110}^4 + 4w_{110}^3(1-w_{110}) \quad (6)$$

其中， $P_{40} = w_{110}^4$ 、 $P_{30} = 4w_{110}^3(1-w_{110})$ 分别表示三个或四个亚基处于开态的几率。

平衡概率流定义为：

$$J = 3P_{30}(b_1 + b_5 + a_2 C) \quad (7)$$

因此，平均开放时间和平均闭合时间表达为：

$$\tau_o = \frac{P_o}{J} \quad (8)$$

$$\tau_c = \frac{1 - P_o}{J} \quad (9)$$

由以上公式，可以根据 IP_3 的浓度 I 和 Ca^{2+} 的浓度 C 求出理论上的通道开放概率 P_o 、平均开放时间 τ_o 和平均闭合时间 τ_c 。

多目标函数的设定

因为混合免疫算法实际上是对多目标函数求近似最小值，我们将模型的理论值与实验值的相对误差设为目标函数。本文实验数据采用通过膜片钳技术控制爪蟾卵母细胞^[3,4]和草地夜蛾细胞^[5,6] IP_3R 通道得到的开放概率 P_o 、平均开放时间 τ_o 和平均闭合时间 τ_c 。这样，理论和实验的相对误差函数分别为：

$$W_{P_o} = \frac{\sum_{I,C} |P_o^{\text{expt}}(I,C) - P_o^{\text{mod}}(I,C)|}{\sum_{I,C} P_o^{\text{expt}}(I,C)} \quad (10)$$

$$W_{\tau_o} = \frac{\sum_C |\tau_o^{\text{expt}}(C) - \tau_o^{\text{mod}}(C)|}{\sum_C \tau_o^{\text{expt}}(C)} \quad (11)$$

$$W_{\tau_c} = \frac{\sum_C |\tau_c^{\text{expt}}(C) - \tau_c^{\text{mod}}(C)|}{\sum_C \tau_c^{\text{expt}}(C)} \quad (12)$$

根据方程(10)~(12)，只能确定参数 $[K_1, K_2, K_3, K_4, K_5, a_1, a_2, a_3]$ ，无法确定参数 a_3 和 a_4 。考虑实际的生物学过程对上述各参数的可能限制，各参数初始范围分别设定为下限为 $[10^{-4}, 1, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4}, 10^{-4}]$ ，上限为 $[1, 10^4, 10^2, 1, 10^4, 1, 10^3]$ （单位为 $\mu\text{mol/L}$ 或 $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$ ）。考虑到误差函数的收敛，上述三个误差函数的总和设为小于1.7。

结果与讨论

Oocyte 和 Sf9 细胞 IP₃R 通道数值拟合

应用混合免疫多目标优化算法对 Oocyte 和 Sf9 细胞进行数值计算，分别求出约 10 000 组优化参数数据，得到 Oocyte 和 Sf9 细胞 IP₃R 通道误差函数 Pareto 的最优端面，如图 3A

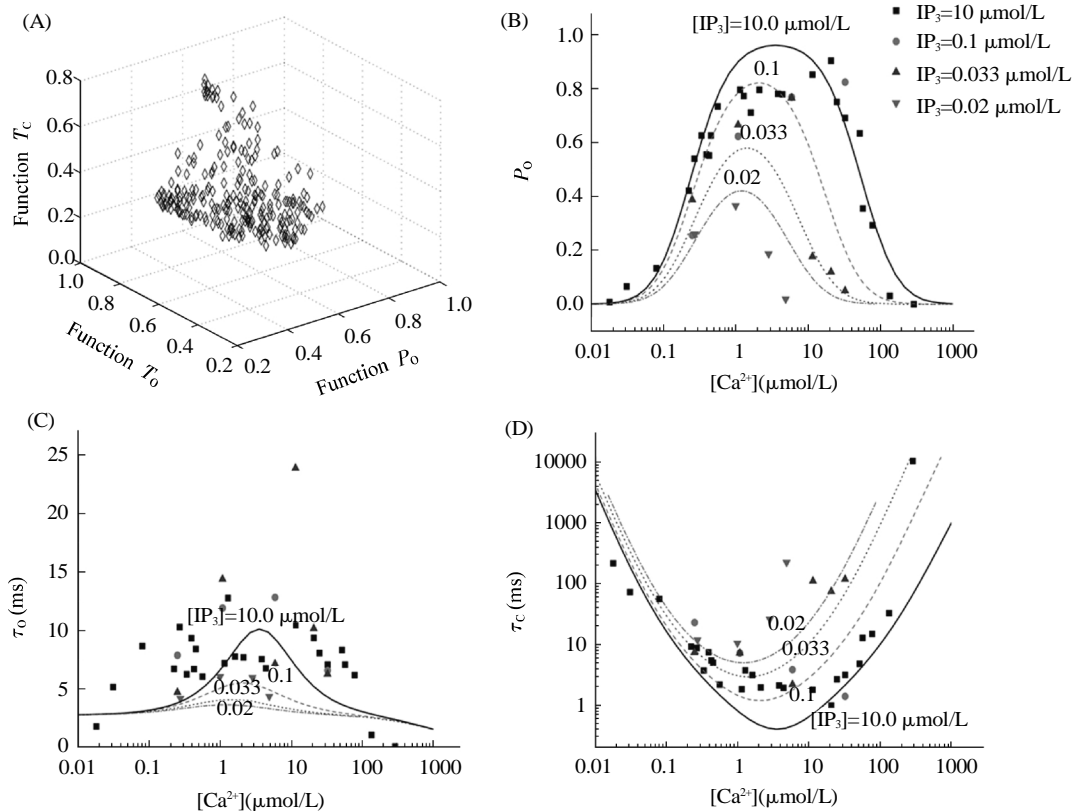


图 3 Oocyte 细胞通道拟合情况 (A) 为 Oocyte 细胞误差函数 Pareto 的最优端面，即 Oocyte 三个误差函数的近似最小值；(B)~(D)依次为 IP₃R 通道开放概率 P₀、平均开放时间 τ₀ 和平均闭合时间 τ_c 随 Ca²⁺ 浓度和 IP₃ 浓度变化的拟合曲线。参数取值为 K₁=0.0074 μmol/L, K₂=82.5308 μmol/L, K₃=0.2302 μmol/L, K₄=K₁K₂/K₅, K₅=0.1606 μmol/L, a₁=1×10⁻⁴ L/μmol·ms, a₂=1.0017×10⁻⁴ L/μmol·ms, a₃=0.7607 L/μmol·ms

Fig.3 The fittings of IP₃R in *Xenopus* oocyte (A) shows the optimal front of mismatch functions, i.e. the minima of the mismatch functions in P₀, τ₀ and τ_c. (B)~(D) show the fittings of the open probability P₀, the mean opening time τ₀ and the mean closing time τ_c as a function of Ca²⁺ concentration for different IP₃ concentrations, respectively. The fitting parameters are K₁=0.0074 μmol/L, K₂=82.5308 μmol/L, K₃=0.2302 μmol/L, K₄=K₁K₂/K₅, K₅=0.1606 μmol/L, a₁=1×10⁻⁴ L/μmol·ms, a₂=1.0017×10⁻⁴ L/μmol·ms, a₃=0.7607 L/μmol·ms

和 4A 所示。对这两种细胞通道各选取拟合效果较好的一组参数，分别对 IP_3R 通道开放概率 P_0 、平均开放时间 τ_0 和平均闭合时间 τ_c 画出拟合曲线图，结果如图 3B、3D 和 4B、4D 所示。由图 3 和图 4 可以发现，应用混合免疫多目标优化算法得到的参数与实验数据拟合情况良好。

图 3B、3D 和 4B、4D 表明了通道的如下共同动力学行为：在低和高钙离子浓度情况下， IP_3R 通道的关闭时间变得很大，导致通道开通几率趋于 0。当钙离子浓度约由 0.1 变到 100 $\mu\text{mol/L}$ 时， IP_3R 通道动力学发生较大变化。而 IP_3 浓度一般是促进 IP_3R 通道的开通几率。这两组拟合结果的最大不同是平均开放时间随钙离子浓度变化的不一样，Sf9 细胞 IP_3R 通道模型的平均开放时间在低钙离子浓度时趋于 31.2 ms，但在高钙离子浓度时 ($> 500 \mu\text{mol/L}$) 趋于 0。

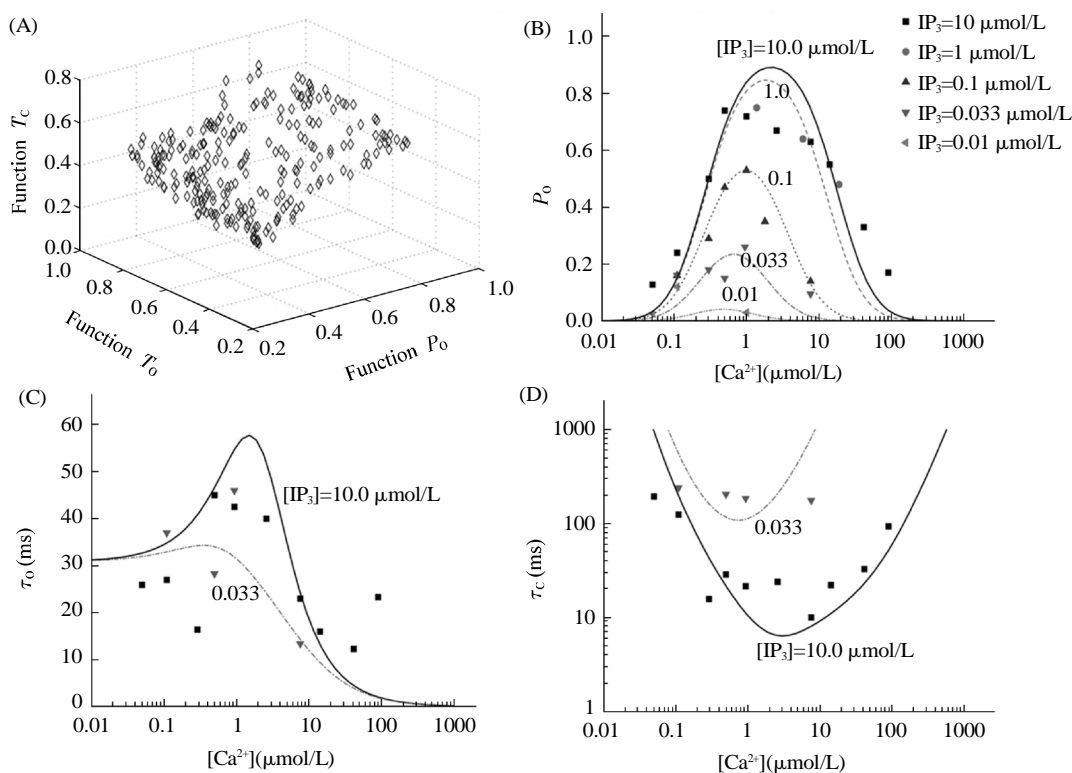


图 4 Sf9 细胞通道拟合情况 (A) 为 Sf9 细胞误差函数 Pareto 的最优端面，即 Sf9 三个误差函数的近似最小值；(B)~(D) 依次为 IP_3R 通道开放概率 P_0 、平均开放时间 τ_0 和平均闭合时间 τ_c 随着 Ca^{2+} 浓度和 IP_3 浓度变化的拟合情况，参数取值为 $K_1=0.0127 \mu\text{mol/L}$ ， $K_2=27.6501 \mu\text{mol/L}$ ， $K_3=0.4888 \mu\text{mol/L}$ ， $K_4=K_1K_2/K_3$ ， $K_5=0.1821 \mu\text{mol/L}$ ， $a_1=0.6071 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$ ， $a_2=0.0018 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$ ， $a_3=0.0170 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

Fig.4 The fittings of IP_3R in Sf9 cell (A) shows the optimal front of mismatch functions, i.e. the minima of the mismatch functions in P_0 , τ_0 and τ_c . (B)~(D) show respectively the fittings of the open probability P_0 , the mean opening time τ_0 and the mean closing time τ_c as a function of Ca^{2+} concentration for different IP_3 concentrations, respectively. The fitting parameters are $K_1=0.0127 \mu\text{mol/L}$ ， $K_2=27.6501 \mu\text{mol/L}$ ， $K_3=0.4888 \mu\text{mol/L}$ ， $K_4=K_1K_2/K_3$ ， $K_5=0.1821 \mu\text{mol/L}$ ， $a_1=0.6071 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$ ， $a_2=0.0018 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$ ， $a_3=0.0170 \text{ L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

Oocyte 和 Sf9 细胞的参数范围对比

我们应用优化算法对 Oocyte 和 Sf9 细胞通道分别求出约 10 000 组优化数据，然后对各参数数据进行统计分析，分别画出其数据分布范围图，结果如图 5A 和 5B 所示。对 Oocyte 和 Sf9 两种细胞分布范围图进行对比可以发现，参数 K_1 的分布范围基本一样；而对 K_2 、 K_3 、 K_5 、 a_1 、 a_2 和 a_5 等参数，其分布范围都有很大部分重合。

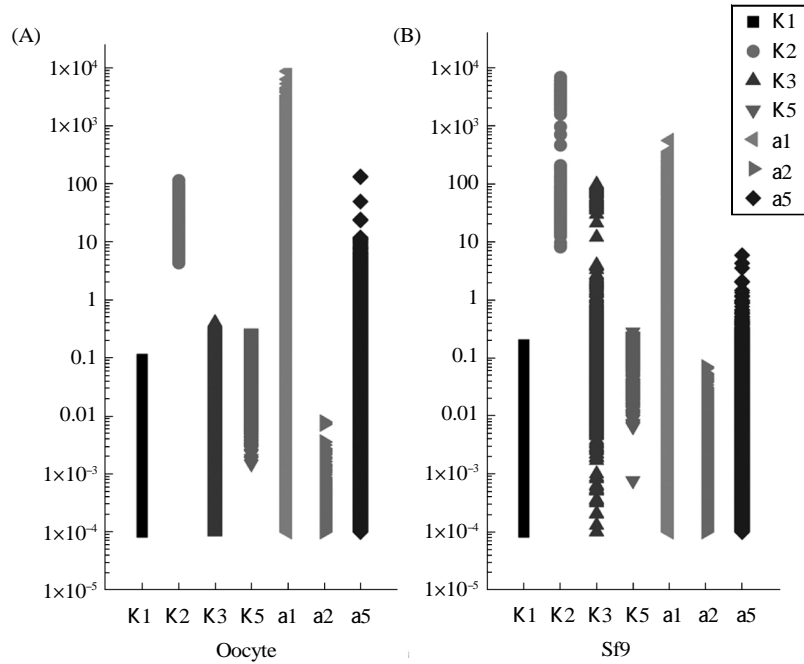


图 5 Oocyte 和 Sf9 细胞通道中各参数分布范围对比图 (A) 为 Oocyte 细胞各参数范围；(B) 为 Sf9 细胞各参数范围。参数单位如下：K, $\mu\text{mol/L}$ ；a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

Fig.5 The comparison of parameter ranges for IP_3R between Oocyte and Sf9 cells (A) shows the parameter ranges in Oocyte cell and (B) shows the parameter ranges in Sf9 cell. Units of the parameters: K, $\mu\text{mol/L}$; a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

为了分析这两种细胞 IP_3R 通道参数的异同，我们对图 5 的范围分布图进行进一步处理。考虑到模型参数的取值应该具有一定的典型性和代表性，我们删掉几率低于 5% 的参数数值：首先把两种细胞中分布几率小于 5% 的 K_1 值找出，再把这些 K_1 值对应的各组参数都删掉，然后，分别对两种细胞中的 K_2 、 K_3 、 K_5 、 a_1 、 a_2 和 a_5 做相同操作，最后重新整理剩下的参数值。因为 IP_3 的反应离解常数 K_1 值不能太小，因此，我们也去掉 K_1 参数在 $10^{-4} \sim 10^{-3.8}$ 之间的数值。

表 1 列出了去掉小几率和不合理数据后各参数数值的分布范围，可以看出，处理后的参数分布在一个较小的范围内。如图 6A 和图 6B 所示，我们画出处理后的 Oocyte 和 Sf9 细胞通道各参数范围的分布图。图 6 表明，处理后的两种细胞通道的动力学参数范围分布有较大的不同，如参数 K_1 的分布范围并不一样，而参数 K_3 和 a_2 的分布范围基本分离。

表 1 Oocyte 和 Sf9 细胞的 IP₃R 通道参数范围 (单位: K, $\mu\text{mol/L}$; a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$)
Table 1 The parameter ranges of the IP₃R channels in Oocyte and Sf9 cells

Parameter	Oocyte	Sf9
K_1	$4.0 \times 10^{-4} \sim 6.2 \times 10^{-4}$ and $2.5 \times 10^{-3} \sim 0.016$	0.010 ~ 0.040
K_2	6.3 ~ 20	13 ~ 32
K_3	$4.0 \times 10^{-3} \sim 0.063$	0.069 ~ 0.52
K_5	0.063 ~ 0.25	0.063 ~ 0.20
a_1	$1.0 \sim 1.3 \times 10^4$	0.032 ~ 5.8
a_2	$1 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-4}$	$6.3 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10^{-3}$
a_5	0.10 ~ 1.6	0.025 ~ 0.16

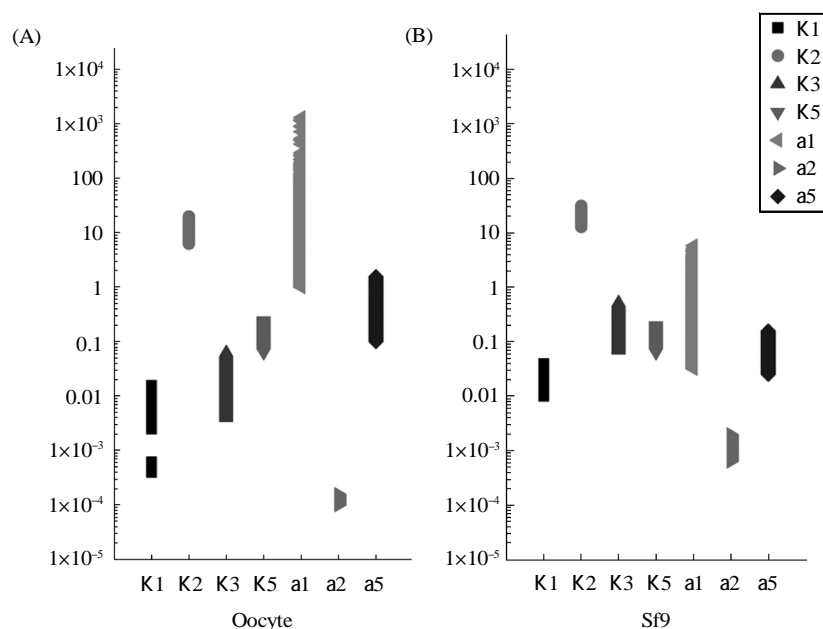


图 6 调整后 Oocyte 和 Sf9 细胞通道各参数范围对比图 (A) 为 Oocyte 细胞各参数范围; (B) 为 Sf9 细胞各参数范围。参数单位如下: K, $\mu\text{mol/L}$; a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

Fig.6 The comparison of adjusted parameter ranges for IP₃R between Oocyte and Sf9 cells (A) shows the parameter ranges in Oocyte cell and (B) shows the parameter ranges in Sf9 cell. Units of the parameters: K, $\mu\text{mol/L}$; a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

为了详细讨论两种细胞通道参数的异同,如图 7 所示,我们具体画出细胞通道各拟合参数几率的分布图。对比分析图 7,我们将两种细胞参数几率分布分为三种情况:几率分布基本相同(图 7A)、部分重叠(图 7B)和基本分离(图 7C)。

由图 7A 可以发现, Oocyte 和 Sf9 细胞中激活 Ca^{2+} 的反应离解常数 K_5 值分布基本相同,说明在这两种细胞的 IP₃R 通道中,激活 Ca^{2+} 的反应离解常数基本一致。从图中还可以发现, Oocyte 细胞 K_5 值分布范围比 Sf9 细胞略大一点。

由图 7B 可以发现, Oocyte 和 Sf9 细胞的反应离解常数 K_1 、 K_2 和结合速率 a_1 、 a_5 分布部分重叠。在 De Young-Keizer 模型中, K_1 表示单体在抑制 Ca^{2+} 没有结合时 IP₃ 的反应离解常

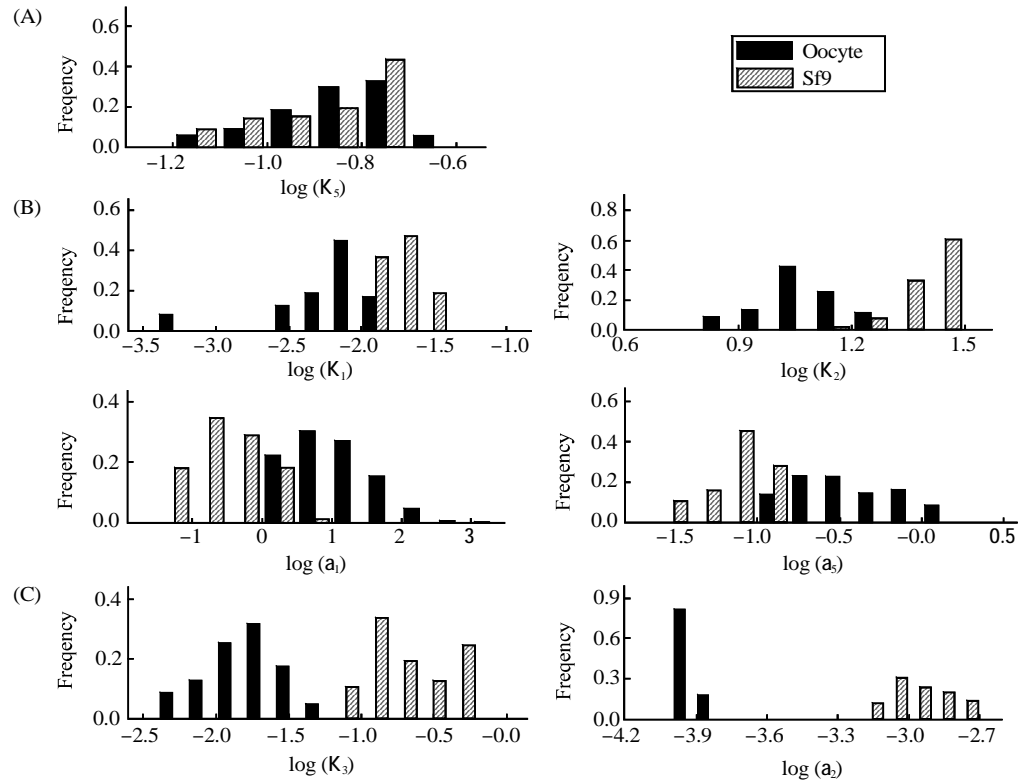


图 7 调整后 Oocyte 和 Sf9 细胞通道中各参数频率分布对比图 两种细胞参数分布分为三种情况：(A) 基本相同；(B) 部分重叠；(C) 基本分离。参数单位如下：K, $\mu\text{mol/L}$ ；a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

Fig.7 The comparison of adjusted parameter distributions of IP_3R channels between Oocyte and Sf9 cell The parameter distributions between the two types of cells show three situations: basic identity (A), partial overlap (B) and basic separation (C). Units of the parameters: K, $\mu\text{mol/L}$; a, $\text{L}/\mu\text{mol}\cdot\text{ms}$

数； K_2 表示 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的反应离解常数； a_1 表示抑制 Ca^{2+} 没有结合时 IP_3 的结合速率； a_5 表示激活 Ca^{2+} 的结合速率。所以，在这两种细胞的 IP_3R 通道中，无抑制 Ca^{2+} 结合时 IP_3 的反应离解常数 K_1 及其结合速率 a_1 、 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的反应离解常数 K_2 、激活 Ca^{2+} 结合速率 a_5 取值分布出现部分差异。而且，Oocyte 细胞的反应离解常数 K_1 和 K_2 值一般比 Sf9 细胞小，结合速率 a_1 和 a_5 值一般比 Sf9 细胞大。从图中还可以发现，Oocyte 细胞的结合速率 a_1 的参数分布很广，说明 Oocyte 细胞中无 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的结合速率 a_1 对 IP_3R 通道的开放与关闭动力学影响不大，可以在一个较大范围内取值。

由图 7C 可以发现，Oocyte 和 Sf9 细胞的反应离解常数 K_3 和结合速率 a_2 分布基本分离。在 De Young-Keizer 模型中， K_3 表示抑制 Ca^{2+} 结合时 IP_3 的反应离解常数， a_2 表示 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的结合速率。所以，在这两种细胞的 IP_3R 通道中，抑制 Ca^{2+} 结合时 IP_3 的反应离解常数 K_3 和 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的结合速率 a_2 出现特异性，而且，Oocyte 细胞的反应离解常数 K_3 和结合速率 a_2 值比 Sf9 细胞小。

考虑到结合速率 a_1 、释放速率 b_1 和反应离解常数 K_1 存在如下关系： $K_1=b_1/a_1$ ，上述讨论表明，Oocyte 和 Sf9 两种细胞的 IP_3R 通道的开放与闭合动力学的差异，主要来源于抑制

Ca^{2+} 结合时 IP_3 结合位点的结合动力学 (即 K_2 和 a_2) 及当 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 结合位点的结合动力学 (即 K_3 和 a_3) 的差异。

总 结

本文应用混合免疫多目标优化算法, 基于 De Young-Keizer 的 IP_3R 通道模型, 对 Oocyte 和 Sf9 两种细胞的 IP_3R 通道开放概率、平均开放时间和平均闭合时间膜片钳实验数据进行参数拟合, 发现拟合效果良好。我们运用混合免疫多目标优化算法, 便捷地获得了大量优化的 IP_3R 模型拟合参数及其拟合参数分布图。我们相信混合免疫多目标优化算法可以广泛适用于各种生物模型的参数拟合。

我们通过通道参数分布图对比分析, 指出 Oocyte 和 Sf9 两种细胞的 IP_3R 通道动力学参数分布呈现如下特征: K_5 基本相同, K_1 、 K_2 、 a_1 和 a_5 部分重叠, K_3 和 a_2 基本分离。即在这两种细胞的 IP_3R 通道中, 激活 Ca^{2+} 的反应离解常数分布基本一致; 抑制 Ca^{2+} 没有结合时 IP_3 的反应离解常数、 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的反应离解常数、抑制 Ca^{2+} 没有结合时 IP_3 的结合速率和激活 Ca^{2+} 的结合速率等分布存在部分差异; 抑制 Ca^{2+} 结合时 IP_3 的反应离解常数和 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 的结合速率的分布基本不同。因此, 这两种细胞 IP_3R 通道开放与闭合动力学的差异, 主要来源于抑制 Ca^{2+} 结合时 IP_3 结合位点和当 IP_3 结合时抑制 Ca^{2+} 结合位点的结合动力学差异。

参考文献:

1. Berridge MJ, Bootman MD, Lipp P. Calcium — A life and death signal. *Nature*, 1998, 395(6703): 645–648
2. Berridge MJ, Lipp P, Bootman MD. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000, 1(1): 11–21
3. Mak DOD, McBride S, Foskett JK. Inositol 1,4,5-trisphosphate activation of inositol trisphosphate receptor Ca^{2+} channel by ligand tuning of Ca^{2+} inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(26): 15821–15825
4. Mak DOD, McBride S, Foskett JK. Spontaneous channel activity of the inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP(3)) receptor (InsP(3)R). Application of allosteric modeling to calcium and InsP(3) regulation of InsP(3)R single-channel gating. *J Gen Physiol*, 2003, 122(5): 583–603
5. Mak DOD., Pearson JE, Loong KPC, Datta S, Fernandez-Mongil M, Foskett JK. Rapid ligand-regulated gating kinetics of single inositol 1,4,5-trisphosphate receptor Ca^{2+} release channels. *EMBO Rep*, 2007, 8(11):1044–1051
6. Ionescu L, Cheung KH, Vais H, Mak DOD, White C, Foskett JK. Graded recruitment and inactivation of single InsP₃ receptor Ca^{2+} -release channels: Implications for quartal Ca^{2+} release. *J Physiol-London*, 2006, 573 (3): 645–662
7. DeYoung GW, Keizer J. A single-pool inositol 1,4,5-trisphosphate-receptor-based model for agonist-stimulated oscillations in Ca^{2+} concentration. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(20): 9895–9899
8. Li YX, Rinzel J. Equations for InsP(3) receptor-mediated $[\text{Ca}^{2+}]_i$ oscillations derived from a detailed kinetic-model — A Hodgkin-Huxley like formalism. *J Theor Biol*, 1994, 166(4): 461–473
9. Keizer J, De Young GW. Simplification of a realistic model of IP_3 -induced Ca^{2+} oscillations. *J Theor Biol*, 1994, 166(4): 431–442
10. Mak DOD, McBride SMJ, Foskett JK. Spontaneous channel activity of the inositol 1,4,5-trisphosphate (InsP(3)) receptor (InsP(3)R). Application of allosteric modeling to calcium and InsP(3) regulation of InsP(3)R single-channel gating. *J Gen Physiol*, 2003, 122(5): 583–603
11. Baran I. Integrated luminal and cytosolic aspects of the calcium release control. *Biophys J*, 2003, 84(3): 1470–1485
12. Sneyd J, Dufour JF. A dynamic model of the type-2 inositol trisphosphate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 2398–2403
13. Shuai JW, Pearson JE, Foskett JK, Mak DOD, Parler I. A kinetic model of single and clustered IP_3 receptors in the absence of Ca^{2+} feedback. *Biophys J*, 2007, 93 (4): 1151–1162
14. Shuai JW, Yang DP, Pearson JE, Rudiger S. An investigation of models of the IP_3R channel in *Xenopus* oocyte. *Chaos*, 2009, 19(3): 037105-1–037105-11
15. Ullah G, Mak DOD, Pearson JE. A data-driven model of a

- modal gated ion channel: The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in insect Sf9 cells. *J Gen Physiol*, 2012, 140(2): 159-173
16. 张立宁, 公茂果, 焦李成. 抗独特型克隆选择算法. *软件学报*, 2009, 20(5): 1269-1281
Zhang LN, Gong MG, Jiao LC. Clonal selection algorithm based on anti-idiotypic. *J Softw*, 2009, 20(5): 1269-1281
 17. Wang W, Gao SC, Tang Z. Improved pattern recognition with complex artificial immune system. *Soft Comput*, 2009, 13(12): 1209-1217
 18. Whitbrook AM, Aickelin U, Garibaldi JM. Idiotypic immune networks in mobile-robot control. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*, 2007, 37(6): 1581-1598
 19. Wang CJ, Zhao YH. A new fault detection method based on artificial immune systems. *Asia-Pac J Chem Eng*, 2008, 3(6): 706-711
 20. Ramakrishnan S, Srinivasan S. Intelligent agent based artificial immune system for computer security — A review. *Artif Intell Rev*, 2009, 32(1-4): 13-43
 21. 林秋镇. 免疫算法研究及其在优化问题上的应用. 深圳: 深圳大学计算机与软件学院, 2010
Lin QZ. The research of immune algorithm and its application in optimization problems. Shenzhen: College of Computer Science & Software Engineering, Shenzhen University, 2010
 22. Ruediger S, Jung P, Shuai JW. Termination of Ca^{2+} release for clustered IP_3R channels. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8(5): e1002485 1-13
 23. Bezprozvanny I, Watras J, Ehrlich BE. Bell-shaped calcium-response curves of $ins(1,4,5)P_3$ -gated and calcium-gated channels from endoplasmic-reticulum of cerebellum. *Nature*, 1991, 351(6329): 751-754
 24. Bruno WJ, Yang J, Pearson JE. Using independent open-to-closed transitions to simplify aggregated Markov models of ion channel gating kinetics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(18): 6326-6331

Parameter Distributions of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Channel Model with the Immune Algorithm

CAI Xiuhong¹, WEI Fang¹, CHEN Jianyong², DONG Siyu¹, SHUAI Jianwei¹

1. Department of Physics, School of Physics and Mechanical & Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China;

2. College of Computer Science & Software Engineering, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518000, China

This work was supported by grants from the National Natural Science Funds for Distinguished Young Scholars of China (11125419), the Foundation for the Leading Talents of Fujian Province, Program for New Century Excellent Talents in University (NCET-12-0649)

Received: Oct 9, 2013 **Accepted:** Dec 5, 2013

Corresponding author: SHUAI Jianwei, Tel: +86(592)2182575, E-mail: jianweishuai@xmu.edu.cn

Abstract: The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (IP_3R), which is a Ca^{2+} -release channel in the endoplasmic reticulum, plays an important role in cellular signaling system. In recent years, several IP_3R models have been proposed to fit the stationary data of patch clamp recordings. The De Young-Keizer model is one of the most widely applied IP_3R models. With the rapid development of artificial immune system, the artificial immune algorithms have been widely applied to multi-objective optimization problems. In this paper, the authors applied the immune algorithm to fit the parameters in De Young-Keizer model according to the nuclear membrane experimental data of open probability, mean open time and mean closing time of the *Xenopus* oocyte and *Spodoptera frugiperda* Sf9 cells. By comparing the fitting parameter distributions of the two types of channels, it is indicated that the differences in the IP_3R channel dynamics between the two types of cells are originated from the dynamic differences in the IP_3 binding site when inhibitory Ca^{2+} is bonded and the inhibitory Ca^{2+} binding site when IP_3 is bonded.

Key Words: Calcium signal; IP_3R channel; Immune algorithm

DOI: 10.3724/SP.J.1260.2013.30143