

# 一种剪应力作用下 ATP 调节的血管内皮细胞内钙离子动力学数学模型

胡徐趣<sup>1</sup>, 向程<sup>2</sup>, 曹玲玲<sup>2</sup>, 许喆<sup>3</sup>, 覃开蓉<sup>2</sup>

(1. 上海大学 上海市应用数学和力学研究所, 上海 200072;

2. 新加坡国立大学 电子和计算机工程系, 新加坡 117576;

3. 江苏省无锡油泵油嘴研究所, 江苏 无锡 214063)

(刘宇陆推荐)

**摘要:** 考虑剪应力诱导血管内皮细胞钙离子内流主要取决于经由三磷酸腺苷(ATP)门控离子通道  $P2X_4$  的钙离子内流这一实验事实, 提出一个修正的剪应力诱导钙离子内流模型, 认为钙离子内流量不仅取决于细胞膜内外钙离子浓度差, 而且受细胞表面 ATP 浓度调节. 同时利用文献中公布的实验结果, 建立了一个新的静态 ATP 分泌模型, 并将其整合到修正后的钙离子内流模型中, 建立了一个描述动脉内皮细胞内非线性钙离子动力学系统. 求解整合后动力学系统的控制方程, 可获得内皮细胞在剪应力作用下受 ATP 调节的钙离子响应. 结果表明, 与文献中其他模型比较, 改进后的模型模拟的结果能更真实地反映实验事实.

**关键词:** 剪应力; 力信号传导; 内皮细胞; 三磷酸腺苷(ATP); 钙离子; 静态模型; 动态模型

中图分类号: Q66; Q81; Q351.2 文献标识码: A

## 引言

自从 Ando 及其合作者首次报道了人工培养的动脉内皮细胞在剪应力刺激下的  $Ca^{2+}$  响应以来<sup>[1]</sup>, 研究者普遍认为  $Ca^{2+}$  信号系统在剪应力信号传导和剪应力调控细胞功能、基因表达等过程中起了非常重要的作用<sup>[2]</sup>. 此外, 大量研究表明细胞外三磷酸腺苷(ATP)的存在, 在剪应力诱导内皮细胞内  $Ca^{2+}$  响应中起着至关重要的作用<sup>[3-5]</sup>.

文献中已有的模型及实验数据, 使得我们有可能综合考虑剪应力和细胞外 ATP 效应, 建立完整的内皮细胞内  $Ca^{2+}$  动力学数学模型. 数学模型用于细胞生物学的研究, 不仅可以用来描述及解释已有的现象, 而且能够在实验室条件难以达到的情况下, 对某些新现象进行预测<sup>[6-7]</sup>. 1997 年, Wiesner 及其合作者首次建立了剪应力诱导细胞内  $Ca^{2+}$  响应的数学模型<sup>[6]</sup>. 之后, John 和 Barakat 于 2001 年提出了剪应力诱导内皮细胞 ATP 分泌的静态模型, 即, 认为 ATP

收稿日期: 2007-08-22; 修订日期: 2008-09-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(10472027); 新加坡国立大学学术研究基金资助项目(R-263-000-483-112)

作者简介: 胡徐趣(1983), 男, 湖南石门人, 硕士生;

覃开蓉, 研究员, 博士(联系人, E-mail: eleqk@nus.edu.sg).

分泌率是剪应力的函数<sup>[8]</sup> 近期, Plank 及其合作者在细胞外静态 ATP 分泌模型<sup>[8]</sup> 和细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型<sup>[6]</sup> 的基础上, 提出了一个整合的非线性动力学数学模型<sup>[9]</sup> 上述关于  $\text{Ca}^{2+}$  动力学的研究<sup>[6,9]</sup> 中, 均假定细胞膜上  $\text{Ca}^{2+}$  通道的开放率(与  $\text{Ca}^{2+}$  内流量相关)是细胞膜应变能密度(与切应力相关)的函数, 但近期关于剪应力诱导内皮细胞分泌 ATP 和细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  响应的分子生物学机制研究<sup>[5]</sup> 证实, ATP 门控离子通道 P2X<sub>4</sub> 在剪应力引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流中起主要作用, 前述模型<sup>[6,9]</sup> 中并未考虑这一实验事实

本文首先建立了一个新的剪应力诱导 ATP 分泌的静态模型, 进而考虑到剪应力诱导  $\text{Ca}^{2+}$  响应主要取决于 ATP 门控离子通道 P2X<sub>4</sub> 的  $\text{Ca}^{2+}$  内流这一机制<sup>[5]</sup>, 建立了一个新的  $\text{Ca}^{2+}$  内流公式, 即将  $\text{Ca}^{2+}$  内流流量视作内皮细胞表面 ATP 浓度和细胞内外自由  $\text{Ca}^{2+}$  浓度差的函数 进一步将胞外 ATP 模型整合到修正后的胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型中, 得到了一个改进的非线性动态模型 通过求解上述新模型方程组, 可获得动脉内皮细胞在剪应力作用下受 ATP 调节的  $\text{Ca}^{2+}$  响应规律

## 1 模型的建立

### 1.1 细胞外 ATP/ADP 运输模型

#### 1.1.1 控制方程

选取如图 1 所示的平行平板流动腔为实验装置, 内皮细胞培养在其底部 定常流情形下, 三磷酸腺苷/二磷酸腺苷(ATP/ADP)的输运可以由标准的对流-扩散方程描述:

$$v(y) \frac{C}{x} = D \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right], \quad (1)$$

其中,  $C$  是 ATP/ADP 浓度,  $D$  表示相应的扩散系数,  $v(y)$  为灌注液的速度

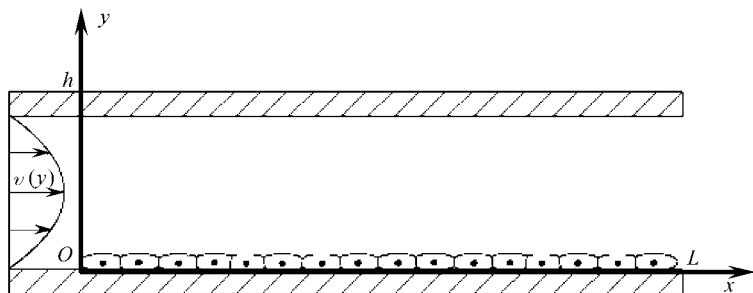


图 1 平行平板流动腔示意图

定常流情形下, 流动腔中的流速剖面可用 Poiseuille 公式描述如下:

$$v(y) = 6v \frac{y}{h} \left[ 1 - \frac{y}{h} \right], \quad (2)$$

上式中,  $v$  为  $x$  方向上的平均流速, 则流动腔底部的内皮细胞所受的剪应力为

$$\omega = \left. \frac{\partial v}{\partial y} \right|_{y=0} = \frac{6v}{h}, \quad (3)$$

其中,  $\omega$  表示壁面剪应力,  $\eta$  为流体的动力粘度系数

经过量纲分析可知  $\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \ll \frac{\partial^2 C}{\partial y^2}$ , 则式(1)中的  $\frac{\partial^2 C}{\partial x^2}$  项可以略去, 即认为扩散只在  $y$  方向上发生

由于实验中所用的灌注液中不含 ATP, 则在流动腔入口处 ( $x = 0$ ), ATP 和 ADP 浓度为 0,

即有

$$C_{\text{ATP}}|_{x=0} = C_{\text{ADP}}|_{x=0} = 0, \quad \text{对所有 } y \quad (4)$$

在流动腔顶部 ( $y = h$ ), 没有 ATP/ADP 浓度交换, 从而

$$\frac{C_{\text{ATP}}}{y} \Big|_{y=h} = \frac{C_{\text{ADP}}}{y} \Big|_{y=h} = 0, \quad \text{对所有 } x \quad (5)$$

与前人的处理方法相似<sup>[8-10]</sup>, 内皮细胞表面 ( $y = 0$ ) 的 ATP/ADP 可以描述成

$$D_n \frac{C_n}{y} \Big|_{y=0} = k_n C_n|_{y=0} - S_n, \quad n = \text{ATP, ADP}; \text{ 对所有 } x, \quad (6)$$

式中,  $D_n$  为 ATP/ADP 扩散系数,  $k_n = V_{\text{max},n}/K_{\text{m},n}$  ( $n = \text{ATP, ADP}$ ),  $V_{\text{max},n}$  是 ATP/ADP 酶催化水解最大反应速率,  $K_{\text{m},n}$  为酶 Michaelis 常数,  $S_n$  是 ATP/ADP 的源项, 表示为

$$S_n = \begin{cases} S_{\text{ATP}}(w), & n = \text{ATP}, \\ k_{\text{ATP}} C_{\text{ATP}}|_{y=0}, & n = \text{ADP} \end{cases} \quad (7)$$

式中,  $S_{\text{ATP}}(w)$  为动脉内皮细胞在剪应力诱导下分泌 ATP 的源项 通过简单的变换, 方程(1) ~ (7) 可以化成 Kumar 方程(合流超几何方程)的形式, 按照文献[10]类似的方法可求得相应的解析解

### 1.1.2 剪应力诱导内皮细胞分泌 ATP 的静态模型

John 和 Barakat 曾提出了在 0~1 Pa 的剪应力诱导下内皮细胞分泌 ATP 的线性和非线性静态模型<sup>[8]</sup> 仔细分析 Yamamoto 等人<sup>[5]</sup> 关于 ATP 净分泌率

$$S_{\text{net,ATP}}(w) = S_{\text{ATP}}(w) - \frac{k_{\text{ATP}}}{L} \int_0^L C_{\text{ATP}}|_{y=0} dx, \quad (8)$$

随剪应力变化的实验数据, 本文提出  $S_{\text{ATP}}(w)$  的形式如下:

$$S_{\text{ATP}}(w) = a_1 + \frac{a_2 w}{a_3 + w}, \quad (9)$$

表 1 细胞外 ATP 运输模型参数

参数	数值	来源
$L/\text{m}$	0.025	文献[11]
$h/\text{m}$	$2 \cdot 10^{-4}$	
$l/(\text{Pa} \cdot \text{s})$	$9.45 \cdot 10^{-4}$	
$D_{\text{ATP}}/(\text{m}^2/\text{s})$	$2.36 \cdot 10^{-10}$	文献[8, 11]
$K_{\text{m,ATP}}/(\text{mol}/\text{m}^3)$	0.475	
$V_{\text{max,ATP}}/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}))$	$0.8 \cdot 10^{-6}$	
$D_{\text{ADP}}/(\text{m}^2/\text{s})$	$2.57 \cdot 10^{-10}$	
$K_{\text{m,ADP}}/(\text{mol}/\text{m}^3)$	0.155	
$V_{\text{max,ADP}}/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}))$	$0.1 \cdot 10^{-6}$	
$a_1/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}))$	$9.281 \cdot 10^{-11}$	本文静态模型
$a_2/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}))$	$1.505 \cdot 10^{-9}$	
$a_3/\text{Pa}$	5.624	
$S_{\text{max}}/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s}))$	$8.192 \cdot 10^{-10}$	文献[8]的非线性模型
$l_0/\text{Pa}$	0.830	
$S_{\text{max}}/(\text{mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{s} \cdot \text{Pa}))$	$1.653 \cdot 10^{-10}$	文献[8]的线性模型

其中,  $a_1, a_2, a_3$  为模型常数 用最小二乘法拟合文献[5]中的实验数据, 可得模型参数如表 1 所示 为了便于与 John 和 Barakat 的静态模型比较, 我们还采用他们的线性和非线性静态模型<sup>[8]</sup>对实验数据进行拟合, 得到的模型参数同样如表 1 所示 表 1 还包括了计算过程中用到的其他参数

## 1.2 细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 动力学模型

### 1.2.1 控制方程的建立

如图 2 所示, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  平衡受诸多因素控制 与 Wiesner 等<sup>[6]</sup>和 Plank 等<sup>[9]</sup>一致, 本文采用集中参数模型描述 细胞质内的自由  $\text{Ca}^{2+}$  变化表示为

$$\frac{dC_{\text{Cac}}}{dt} = q_{\text{rel}} - q_{\text{res}} + q_{\text{in}} - q_{\text{b}} - q_{\text{out}} \quad (10)$$

上式中,  $C_{\text{Cac}}$  表示细胞质中自由  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,  $t$  为时间,  $q_{\text{rel}}$  为激动剂诱发  $\text{Ca}^{2+}$  库分泌  $\text{Ca}^{2+}$  速率,  $q_{\text{res}}$  表示在  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶的作用下  $\text{Ca}^{2+}$  流回  $\text{Ca}^{2+}$  库的速率,  $q_{\text{in}}$  为  $\text{Ca}^{2+}$  由细胞外流入细胞质的速率,  $q_{\text{b}}$  为  $\text{Ca}^{2+}$  与胞质可溶性蛋白作用的  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲速率,  $q_{\text{out}}$  是  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞内流到细胞外的速率

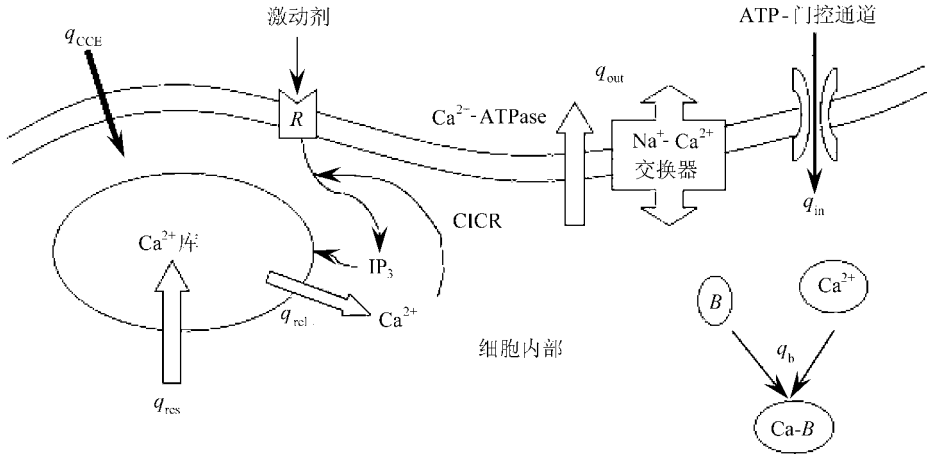


图 2 内皮细胞中  $\text{Ca}^{2+}$  信号通路示意图

相应地,  $\text{Ca}^{2+}$  库中的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度表示为  $C_{\text{Cas}}$ , 满足如下平衡

$$\frac{dC_{\text{Cas}}}{dt} = \frac{V_c}{V_s} (q_{\text{res}} - q_{\text{rel}}), \quad (11)$$

其中,  $V_c/V_s$  为细胞质和  $\text{Ca}^{2+}$  库的体积比

令  $C_{\text{Cab}}$  表示被细胞质蛋白缓冲的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 则  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲速度可简单表示为

$$\frac{dC_{\text{Cab}}}{dt} = q_{\text{b}} \quad (12)$$

$\text{IP}_3$  的产生受 ATP 和 ADP 的影响<sup>[2,5]</sup>, 因此  $\text{IP}_3$  浓度  $i$  表达式记为

$$\frac{di}{dt} = k_1 \frac{C_{\text{ATP}} + C_{\text{ADP}}}{K_c + C_{\text{ATP}} + C_{\text{ADP}}} \Big|_{y=0} \frac{C_{\text{Cac}}}{K_1 + C_{\text{Cac}}} - k_2 i, \quad (13)$$

式中,  $k_1$  是  $\text{IP}_3$  产生速率,  $k_2$  是  $\text{IP}_3$  降解速率,  $K_c$  和  $K_1$  分别代表 ATP/ADP 和  $\text{Ca}^{2+}$  的 Michaelis-Menten 常数

上述常微分方程组中出现的表达式, 例如  $q_{\text{rel}}, q_{\text{res}}, q_{\text{b}}, q_{\text{out}}$  取文献[9]中相同的形式

$$q_{\text{rel}} = k_3 \frac{C_{\text{CaC}}}{K_{\text{CICR}} + C_{\text{CaC}}} \left( \frac{i}{K_2 + i} \right)^3 C_{\text{Cas}}, \quad (14)$$

$$q_{\text{res}} = k_4 \left[ \frac{C_{\text{CaC}}}{K_3 + C_{\text{CaC}}} \right]^2 - k_5 C_{\text{Cas}}^2, \quad (15)$$

$$q_{\text{b}} = k_6 C_{\text{CaC}} (B_{\text{T}} - C_{\text{Cab}}) - k_7 C_{\text{Cab}}, \quad (16)$$

$$q_{\text{out}} = \frac{k_8 C_{\text{CaC}}}{K_4 + C_{\text{CaC}}}, \quad (17)$$

$k_3$  表示  $\text{Ca}^{2+}$  库分泌  $\text{Ca}^{2+}$  速率常数,  $k_4$  表示  $\text{Ca}^{2+}$  流回  $\text{Ca}^{2+}$  库的速率常数,  $k_5$  为  $\text{Ca}^{2+}$  渗透速率常数,  $k_6$  和  $k_7$  分别代表  $\text{Ca}^{2+}$  与蛋白质结合和解离速率常数,  $k_8$  为  $\text{Ca}^{2+}$  从细胞中流出的速率,  $K_{\text{CICR}}, K_2, K_3, K_4$  是 Michaelis-Mente 常数,  $B_{\text{T}}$  表示细胞质中被蛋白质缓冲的  $\text{Ca}^{2+}$  总浓度

初始条件如下:

$$i_0 = 0, \quad (18)$$

$$C_{\text{CaC}, 0} = C_{\text{Ca}, 0}, \quad (19)$$

$$C_{\text{Cas}, 0} = \sqrt{\frac{k_4}{k_5} \left( \frac{C_{\text{Ca}, 0}}{K_3 + C_{\text{Ca}, 0}} \right)}, \quad (20)$$

$$C_{\text{Cab}, 0} = \frac{k_6 C_{\text{Ca}, 0}}{k_7 + k_6 C_{\text{Ca}, 0}} B_{\text{T}}, \quad (21)$$

其中,  $i_0, C_{\text{CaC}, 0}, C_{\text{Cas}, 0}, C_{\text{Cab}, 0}$  分别是  $\text{IP}_3, C_{\text{CaC}}, C_{\text{Cas}}, C_{\text{Cab}}$  的初始浓度,  $C_{\text{Ca}, 0}$  为细胞液中  $\text{Ca}^{2+}$  的初始浓度 式(10)~(13)及其对应的初始条件同式(1)~(3)及其边界条件一起, 构成了内皮细胞在剪应力作用下受 ATP 调节的  $\text{Ca}^{2+}$  动力学控制方程组 求解过程中, 首先求得内皮细胞表面的 ATP 浓度, 然后作为  $\text{Ca}^{2+}$  动力学系统的输入, 利用 Runge-Kutta 法求解  $\text{Ca}^{2+}$  动力学方程组获得细胞内的  $\text{IP}_3$  和  $\text{Ca}^{2+}$  响应

### 1.2.2 $\text{Ca}^{2+}$ 内流 $q_{\text{in}}$ 模型

Wiesner 及其合作者<sup>[6]</sup>认为依赖剪应力的  $\text{Ca}^{2+}$  内流与质膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放率有关, 且  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放率与质膜上的应变能密度成 Boltzmann 函数关系 以 Wiesner 等的公式为基础, Plank 等给出了  $\text{Ca}^{2+}$  内流  $q_{\text{in}}$  的表达式如下<sup>[9]</sup>:

$$q_{\text{in}} = k_{\text{CCE}} (C_{\text{Cas}, 0} - C_{\text{Cas}}) (C_{\text{Caex}} - C_{\text{CaC}}) + \frac{q_{\text{max}}}{1 + \exp(-W(\omega))}, \quad (22)$$

式中,  $k_{\text{CCE}}, q_{\text{max}}, 0$  为常数,  $(1 + )^{-1}$  表示在无载荷状态 ( $W = 0$ ) 下通道打开的概率

Wiesner 等认为, 应变能密度  $W(\omega)$  具有以下形式<sup>[6]</sup>:

$$W(\omega) = \frac{f_e (\omega l + \sqrt{16 \omega^2 + \frac{2}{w} l^2} - 4)^2}{8kT_e N (\omega l + \sqrt{16 \omega^2 + \frac{2}{w} l^2})}, \quad (23)$$

$0 \leq 1$  表示细胞膜上的载荷与总载荷的比率  $0 \leq f_e \leq 1$  表示打开  $\text{Ca}^{2+}$  通道的部分能量占总能量的百分比  $l > 0$  为流动方向上细胞的长度,  $0$  为细胞膜的剪切模量,  $T_e, 0$  表示温度,  $N, 0$  为单位体积内的离子通道密度,  $k$  为 Boltzmann 常数

近期的研究表明, 流体剪应力激活的  $\text{Ca}^{2+}$  通道主要是受 ATP (非 ADP) 门控的  $\text{P2X}_4$  离子通道<sup>[5]</sup> 基于这一分子生物学机制, 我们认为剪应力诱导下由 ATP 引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流速率为细胞外 ATP 浓度和细胞内外自由  $\text{Ca}^{2+}$  浓度差的函数, 表达为

$$q_{\text{in}} = k_{\text{CCE}} (C_{\text{Cas}, 0} - C_{\text{Cas}}) (C_{\text{Caex}} - C_{\text{CaC}}) +$$

$$k_9 \left[ \frac{C_{ATP}|_{y=0}}{K + C_{ATP}|_{y=0}} \right]^3 (C_{Caex} - C_{Cac}) + q_{in,passive}, \quad (24)$$

其中,  $C_{Caex}$  为细胞外  $Ca^{2+}$  浓度(假定为常数),  $k_9$  是剪应力诱导下  $Ca^{2+}$  内流速率常数,  $K$  表示 ATP 和 P2X<sub>4</sub> 反应的 Michaelis-Menten 常数,  $q_{in,passive}$  为无载荷状态下  $Ca^{2+}$  被动内流的常量

### 1.2.3 模型参数的确定

由于  $k_1 \sim k_8, K_1 \sim K_4, B_T, k_{CCE}, V_c/V_s, K_{CICR}, k_e, C_{Caex}$  和  $C_{Ca,0}$  等模型参数与流体剪应力不直接相关, 为了简化, 取与文献[9]中一致的模型参数值, 其余和剪应力直接相关的参数, 如  $a, q_{max}, k_9, K$  和  $q_{in,passive}$  等, 通过拟合实验数据<sup>[5]</sup>求得 所有参数值如表 2 所示

表 2 细胞内  $Ca^{2+}$  动力学模型参数

Plank 模型	新模型	数值	来源
	$k_1 / (\text{mol} / (\text{m}^3 \text{ s}))$	$5.46 \cdot 10^{-6}$	
	$k_2 / \text{s}^{-1}$	0.2	
	$k_3 / \text{s}^{-1}$	6.64	
	$k_4 / (\text{mol} / (\text{m}^3 \text{ s}))$	$5 \cdot 10^{-3}$	
	$k_5 / (\text{m}^3 / (\text{mol} \text{ s}))$	$10^{-4}$	
	$k_6 / (\text{m}^3 / (\text{mol} \text{ s}))$	$10^5$	
	$k_7 / \text{s}^{-1}$	300	
	$k_8 / (\text{mol} / (\text{m}^3 \text{ s}))$	0.0247	
	$k_{CCE} / (\text{m}^3 / (\text{mol} \text{ s}))$	$8 \cdot 10^{-4}$	
	$K_{CICR} / (\text{mol} / \text{m}^3)$	0	
	$K_c / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$2.6 \cdot 10^{-5}$	
	$K_1 / (\text{mol} / \text{m}^3)$	0	
	$K_2 / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$2 \cdot 10^{-4}$	文献[9]
	$K_3 / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$1.5 \cdot 10^{-4}$	
	$K_4 / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$3.2 \cdot 10^{-4}$	
	$C_{Ca,0} / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$1.5 \cdot 10^{-4}$	
	$C_{Caex} / (\text{mol} / \text{m}^3)$	1.5	
	$B_T / (\text{mol} / \text{m}^3)$	0.12	
	$V_c / V_s$	3.5	
	$l / (\text{kg} / \text{s}^2)$	$10^{-5}$	
	$l / \text{m}$	$3.5 \cdot 10^{-5}$	
	$T_e / \text{K}$	310	
	$N / \text{m}^{-2}$	$10^{12}$	
	$k / ((\text{kg} \text{ m}^2) / (\text{s}^2 \text{ K}))$	$1.3807 \cdot 10^{-23}$	
	$f_e$	0.1	
		0.0134	
		0.53177	
	$q_{max} / (\text{mol} / (\text{m}^3 \text{ s}))$	0.019164	
	$k_9 / \text{s}^{-1}$	0.045749	本文估计
	$K / (\text{mol} / \text{m}^3)$	$2.8473 \cdot 10^{-5}$	
	$q_{in,passive} / (\text{mol} / (\text{m}^3 \text{ s}))$	$8.2944 \cdot 10^{-4}$	

## 2 模拟结果

### 2.1 剪应力诱导 ATP 分泌的模拟结果

图3为利用不同模型求得的平均ATP净分泌率 $S_{net,ATP}$ 随流体剪应力 $\tau_w$ 的变化情况,及其与实验结果的对比。实线为新静态模型的模拟结果,点划线和虚线分别为利用线性和非线性静态模型<sup>[8]</sup>求得的结果。可以看到,与前人的模型<sup>[8]</sup>相比,新模型更符合文献中公布的实验结果<sup>[5]</sup>。因此,为保证可比性,本文在基于不同 $Ca^{2+}$ 内流模型的 $Ca^{2+}$ 动力学模拟过程中都使用了新ATP静态模型。

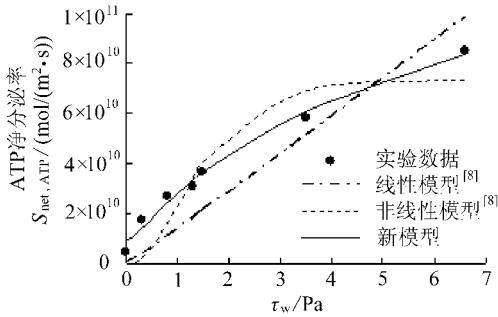
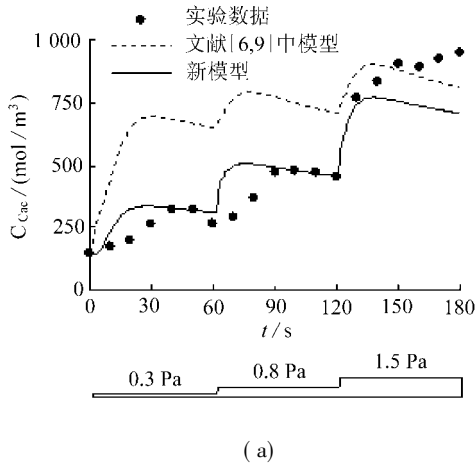
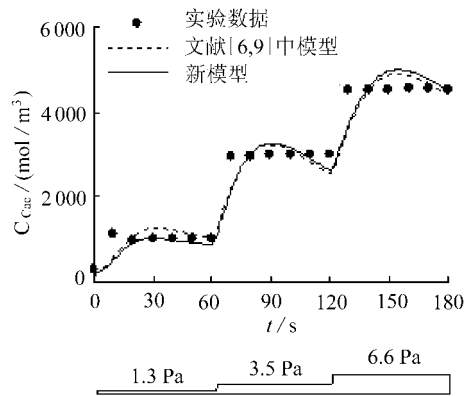


图3 不同ATP静态模型拟合ATP净分泌率 $S_{net,ATP}$ (见式(8))随剪应力 $\tau_w$ 的变化及其与实验数据的比较



(a)



(b)

图4 不同阶梯剪应力作用下新 $Ca^{2+}$ 动力学模型和文献[6,9]中的 $Ca^{2+}$ 动力学模型预测的 $Ca^{2+}$ 浓度随时间的变化及其与实验数据的比较

### 2.2 细胞内 $Ca^{2+}$ 动力学模拟结果

图4(a)和图4(b)给出了在阶梯增加的剪应力(0 Pa 0.3 Pa 0.8 Pa 1.5 Pa(a)和0 Pa 1.3 Pa 3.5 Pa 6.6 Pa(b))作用下,分别利用本文模型及前人模型<sup>[6,9]</sup>计算得到的 $Ca^{2+}$ 浓度随时间变化的规律。尽管从图4(b)中可以看出0 Pa 1.3 Pa 3.5 Pa 6.6 Pa的阶梯剪应力作用下,两种模型均能较好地模拟内皮细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度随时间的变化情况,与实验数据吻合较好,但当剪应力按0 Pa 0.3 Pa 0.8 Pa 1.5 Pa增加时,文献[6,9]中模型模拟的结果与实验结果却存在较大差异,新模型的模拟结果与实验数据的吻合程度明显好于前者。

## 3 讨论

虽然作者曾提出了剪应力诱导ATP分泌的动态模型<sup>[11]</sup>,但为保证本文与前人模型<sup>[6,9]</sup>之间的可比性,本文仍采用了ATP静态建模方法。John和Barakat提出的ATP静态模型<sup>[8]</sup>得到了应用<sup>[9]</sup>,但利用本文的ATP静态模型模拟的结果更加符合实验事实<sup>[5]</sup>。

对于细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学,修正后的  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型考虑剪应力诱导  $\text{Ca}^{2+}$  内流主要是通过 ATP 门控离子通道  $\text{P2X}_4$  内流这一实验事实,将未知参数降低到 3 个(见式(24)),而文献中已有的  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型<sup>[6,9]</sup>认为剪应力引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流流量主要是内皮细胞膜应变能密度的函数(即为剪应力的函数),包含 9 个未知参数。此外,在低剪应力作用下内皮细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  响应的模拟中发现,尽管修正后的  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型降低了未知参数的个数,但模拟的结果比文献[6,9]中的模型能更真实地反映实验事实。

综上所述,本文提出了一个新的 ATP 分泌静态模型并将其整合到修正后的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  动力学模型中,与文献中已有模型比较,本文的改进模型不仅模型参数个数减少,而且预测的结果更加符合实验事实。

致谢 本文得到中国国家自然科学基金(10472027)和新加坡国立大学学术研究基金(R-263-000-483-112)的资助;日本东京大学 Kimiko Yamamoto 博士和 Joji Ando 教授在收集实验数据中给予了帮助;一并致以感谢。

### [参 考 文 献]

- [1] Ando J, Komatsuda T, Kamiya A. Cytoplasmic calcium responses to fluid shear stress in cultured vascular endothelial cells[J]. *In Vitro Cell Dev Biol*, 1988, **24**(9): 871-877.
- [2] Davies P F. Flow-mediated endothelial mechanotransduction[J]. *Physiol Rev*, 1995, **75**(3): 519-560.
- [3] Dull R O, Davies P F. Flow modulation of agonist (ATP)-response ( $\text{Ca}^{2+}$ ) coupling in vascular endothelial cells[J]. *Am J Physiol*, 1991, **261**(1Pt2): H149-H156.
- [4] Mo M, Eskin S G, Schilling W P. Flow-induced changes in calcium signaling of vascular endothelial cells: effects of shear stress and ATP[J]. *Am J Physiol*, 1991, **260**(5Pt2): H1698-H1707.
- [5] Yamamoto K, Sokabe T, Ohura N, et al. Endogenously released ATP mediates shear stress-induced  $\text{Ca}^{2+}$  influx into pulmonary artery endothelial cells[J]. *Am J Physiol*, 2003, **285**(2): H793-H803.
- [6] Wiesner T F, Berk B C, Nerem R M. A mathematical model of the cytosolic-free calcium response in endothelial cells to fluid shear stress[J]. *PNAS*, 1997, **94**(8): 3726-3731.
- [7] Shi X M, Zheng Y F, Liu Z R, et al. A model of calcium signaling and degranulation dynamics induced by laser irradiation in mast cells[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2008, **53**(15): 2315-2325.
- [8] John K, Barakat A I. Modulation of ATP/ADP concentration at the endothelial surface by shear stress: effect of flow-induced ATP release[J]. *Ann Biomed Eng*, 2001, **29**(9): 740-751.
- [9] Plank M J, Wall D J N, David T. Atherosclerosis and calcium signaling in endothelial cells[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, **91**(3): 287-313.
- [10] Kumar V, Pandey R N, Upadhyay S N. A closed form solution of convective mass transfer model for intracellular calcium response of endothelial cells[J]. *Mathematical Problems in Engineering*, 1998, **4**(5): 437-459.
- [11] Qin K R, Xiang C, Xu Z, et al. Dynamic modeling for shear stress induced ATP release from vascular endothelial cells[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2008, **7**(5): 345-353.



# A Mathematical Model for ATP-Mediated Calcium Dynamics in Vascular Endothelial Cells Induced by Fluid Shear Stress

HU Xi-qu<sup>1</sup>, XIANG Cheng<sup>2</sup>, CAO Ling-ling<sup>2</sup>,  
XU Zhe<sup>3</sup>, QIN Kai-rong<sup>2</sup>

(1. Shanghai Institute of Applied Mathematics and Mechanics,  
University of Shanghai, Shanghai 200072, P. R. China;

2. Department of Electrical and Computer Engineering,  
National University of Singapore, Singapore 117576, Singapore;

3. Wuxi Fuel Injection Equipment Research Institute,  
Wuxi, Jiangsu 214063, P. R. China)

**Abstract:** In consideration of the mechanism for shear-stress-induced calcium influx via ATP(adenosine triphosphate)-gated ion channel P2X<sub>4</sub> in vascular endothelial cells, a modified model was proposed to describe the shear-stress-induced calcium influx, which is considered to be effected not only by the calcium gradient across the cell membrane but also by the extracellular ATP concentration on the cell surface. Meanwhile a new static ATP release model was constructed with published experimental data. Combining the modified intracellular calcium dynamics model with the new ATP release model, a nonlinear calcium dynamic system in vascular endothelial cells was established. The ATP-mediated calcium response in vascular endothelial cells subjected to shear stress was analyzed by solving the governing equations of the integrated dynamic system. The numerical results show that the shear-stress-induced calcium response predicted by the proposed model is more consistent with the experimental observations than that predicted by the existing models in the literature.

**Key words:** shear stress; mechanotransduction; vascular endothelial cells; ATP(adenosine triphosphate); calcium; static model; dynamic model