

肝细胞中环境噪声所诱导的双重随机共振*

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 通过对老鼠单个肝细胞内的钙离子振荡动力学的研究, 发现受外在环境噪声的影响, 由噪声诱导出的胞内钙离子会产生相干振荡, 并且在两个不同的噪声强度处会观察到我们称之为双重随机共振(Stochastic bi-resonance, SBR)的现象. 另外, 比较来自细胞体系内部环境的噪声发现也会出现类似的现象. 这一发现将有助于我们进一步理解生命体系中钙离子信息复杂振荡现象的形成过程及其机理. 最后我们利用该动力学体系的分岔特性来解释双重随机共振现象的形成机制.

关键词 双重随机共振 环境扰动 钙振荡

近年来, 人们已经在不同的学科领域里从理论和实验的角度对噪声的影响进行了广泛而深入的研究. 其中一个人们所熟知的积极影响就是噪声作用下的非线性体系中的随机共振现象. 不过, 传统的随机共振现象则局限于单峰情形, 直到 1997 年 Vilar 等人才第一次发现在一定的条件下, 有些体系输出信号的信噪比(SNR)会在不同的噪声值处呈现出多个极大值峰, 从而产生随机多重共振现象(Stochastic Multiple Resonance, SMR)^[1]. 从那以后, SMR 现象引起了科研工作者的极大关注. 例如, 通过数值模拟可以在 NO+CO 的催化反应体系中观察到 SMR^[2]. 而在周期信号和噪声作用下的混沌体系中也实现了 SMR 现象^[3]. 另外在催化氧化反应体系 CO+O₂ 中在没有外信号的情形下, 由噪声诱导的相干内振荡的

强度也出现了两个极大值^[4,5].

众所周知, 在实际的生物化学细胞体系中, 胞浆内的钙离子振荡在细胞内的信息产生和传递过程中起着十分重要的作用, 包括从肌肉收缩到基因表达等许多重要的细胞过程和生理功能, 都要受到钙信号的调控作用^[6]. 特别是对处于介观尺度的实际生物细胞体系而言, 其所处的内外环境中不可避免的存在着各种各样噪声的影响, 因此我们有理由认为细胞内钙离子的振荡行为要受到这些来自细胞内外的环境扰动的调制作用. 只是到目前为止, 人们在研究多重随机共振的时候, 较少的考虑到这两种环境噪声带来的影响^[1,7~10].

在本文中, 我们采用老鼠的单个肝细胞模型, 分析该模型在 Hopf 分岔点附近受外环境噪声的调制作

2004-09-02 收稿, 2004-12-13 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目(批准号: 20173052, 20203017)

** 联系人, E-mail: jqzhang@ustc.edu

用, 通过计算机模拟可以观察到细胞体系能够借助于环境扰动的随机变化来诱导和调节胞内钙离子振荡, 发现体系输出的信噪比随着噪声强度的变化会呈现出两个极大值即双重随机共振现象(External Noise Stochastic Bi-Resonance: ENSBR). 文中还与内噪声作用的相似结果进行了比较^[11], 最后利用该体系的确定性分叉特性对双重随机共振的机理作了初步的定性分析.

1 数学模型

本文采用的是由 Höfer 和 Grachev 提出的随机的肝细胞内钙信号模型^[12~14], 细胞质中和整个细胞内的钙离子的粒子数变化速率可分别描述如下:

$$\begin{aligned}
 a_1 &= Vr \left(v_0 + v_c \frac{P}{k_0 + P} + \frac{ak_r(x, P)}{b} z \right), \\
 a_2 &= Vr \left(v_4 \frac{x^2}{k_4^2 + x^2} + \frac{ak_r(x, P)}{b} (1 + b)x + av_3 \frac{x^2}{k_3^2 + x^2} \right), \\
 a_3 &= Vr \left(v_0 + v_c \frac{P}{k_0 + P} \right), \\
 a_4 &= Vr v_4 \frac{x^2}{k_4^2 + x^2}, \tag{1}
 \end{aligned}$$

其中 $a_{1,2}$ 描述细胞质中钙离子的粒子数增加和减少的变化速率, 而 $(a_{3,4})$ 则是表征整个细胞内钙离子的类似的变化过程. x 和 z 分别表示胞浆内的钙离子浓度和细胞内总的钙离子浓度; V 是细胞内细胞质的体积; $a = 2.0$, $r = 0.02 \mu\text{m}^{-1}$, $b = 0.2$ 是描写细胞的结构参数. 模拟时所用的相关参数还有: $v_c = 4.0$, $v_3 = 9.0$, $v_4 = 3.6$ (单位 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{s}^{-1}$); $v_0 = 0.2$, $k_0 = 4.0$, $k_3 = 0.12$, $k_4 = 0.12$, $d_1 = 0.3$, $d_2 = 0.4$, $d_3 = 0.2$, $d_p = 0.2$, $d_a = 0.4$ (单位 $\mu\text{mol/L}$); $k_1 = 40.0 \text{ s}^{-1}$, $k_2 = 0.02 \text{ s}^{-1}$. 要了解该模型的具体细节可参考文献^[12~14]. 在确定性条件下(即, $V \rightarrow \infty$), 该模型的两个变量 x 和 z 所满足的确定性方程可以表述如下, 而相应的分叉特性则如图 1 所示.

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{V}(a_1 - a_2), \quad \frac{dz}{dt} = \frac{1}{V}(a_3 - a_4). \tag{2}$$

从该模型可知, 单个细胞内钙信号动力学涉及到从细胞膜流入和流出的钙离子流之间的相互作用, 而这些过程当中又伴随着众多来自内外环境的随机

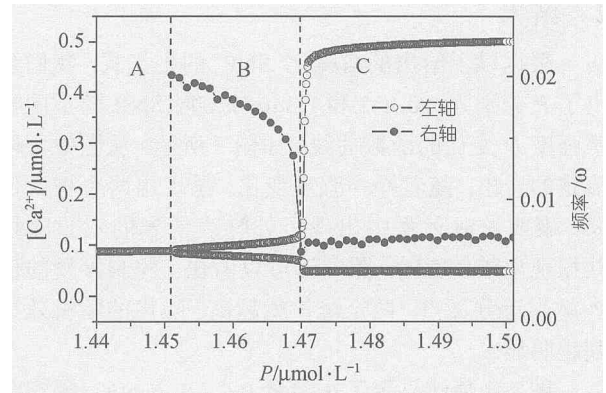


图 1 确定性方程 2 对应的分岔图(左轴), 和相应的振荡频率变化示意图(右轴). 超临界 Hopf 分岔点分别发生在 $P = 1.45$ 和 $8.892 \mu\text{mol/L}$. 左边的分岔点将参数空间分为三个区域: 稳态区 A, 小幅振荡区 B, 尖峰振荡区 C. (右边的分岔点 $P_2 = 8.892 \mu\text{mol/L}$ 图中未标出)

因素的影响^[13,15]. 方程中的 P 表示 IP_3 的浓度. 由于实验中已经证实了 IP_3 的波动对钙离子的振荡并不是必需的^[16], 因此本文中我们假定在模拟过程中它的浓度保持在稳定态的值而不变. 并且我们暂不考虑由于小体积所引起的内噪声的随机影响, 所以将体积固定为 $V = 10^3 \mu\text{m}^3$. 而主要考虑细胞质内的钙离子浓度 x 和细胞内总的浓度 z 受外部随机因素的影响. 相应的微分方程可表述如下:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{V}(a_1 - a_2) + \xi(t), \quad \frac{dz}{dt} = \frac{1}{V}(a_3 - a_4) + \mathbf{G}(t), \tag{3}$$

其中 $\mathbf{G}(t)$ 为满足条件 $\langle \mathbf{x}(t) \rangle = 0$, $\langle \mathbf{x}(t)\mathbf{x}(t') \rangle = 2\mathbf{I}d(t-t')$ 的加性高斯白噪声, $2\mathbf{I}$ 是方差. 将体系调到处于左边的霍普分叉点附近的稳定区域, 即设置 $P = 1.3 \mu\text{mol/L}$. 对方程(1)~(3)用 Euler 法进行数值积分, 时间步长选为 0.01 s . 每次对变量 x 采样选取 16384 个点, 再对 20 次采样结果进行统计平均, 然后对 x 的时间序列进行功率谱分析. 为了表征这种由外噪声所诱导出的双重随机共振的程度大小, 我们引用参考文献^[17]中的定义, 计算输出信号的信噪比

(Signal-to-Noise ratio: SNR) $\text{SNR} = \frac{hw_0}{\Delta w}$, 其中 w_0 是功率谱中输出信号所对应的主频率, h 是谱峰的最大值, Δw 对应于谱峰的半高宽.

2 结果

根据以上给出的信噪比 SNR 的定义式, 我们绘出了 P 分别为 1.0, 1.2 和 1.3 $\mu\text{mol/L}$ 时 SNR 随不同噪声强度 D 变化的函数曲线, 如图 2 所示. 从图中可以清楚地看出, 随着噪声强度变化, 呈现出两个极大值峰, 表明这时体系中出现了外噪声诱导的双重随机共振现象(ENSBR). 图中还可以看出, 控制参量的值 P 越靠近分叉点, 两个峰值就越高, 噪声的随机效果则越明显.

图 3 清楚地显示了在参量 $P = 1.3 \mu\text{mol/L}$, 噪声强度分别为 $D = 10^{-4}$, 10^{-3} 和 10^{-2} (噪声强度取无量纲值) 的情形下, 变量 x 的几个典型的时间序列图. 从图中可以看出, 随着噪声强度的不同, 体系要么处在稳定的区域而没有振荡现象(图 3(a)), 要么被驱动进入小

幅振荡区域(图 3(b)), 而对于较大的噪声则会使体系产生尖峰振荡现象(图 3(c)). 噪声诱导的两个峰值对应的频率随噪声强度变化的关系如图 2(b)所示. 图中显示随机的振荡所对应的两个极大值具有不同的产生机理: 对于较弱的噪声 $D \sim 10^{-3}$, 则是第一个峰值所在的位置, 其振荡的幅度较小而频率较高; 而对于较强的噪声 $D \sim 10^{-2}$, 诱导出的钙振荡信号则是具有尖峰状的大幅度的低频振荡. 输出功率谱的信号和背景噪声随不同噪声强度的变化结果可参见图 4. 从图中可清楚地看出, 该体系确实存在两个不同的噪声区域, 使得内信号可以极大地加强而噪声则可以得到较好的压制, 因而在 SNR 曲线上可以呈现两个清楚的极值峰, 表明体系产生了由外噪声诱导的双重随机共振(ENSBR)现象.

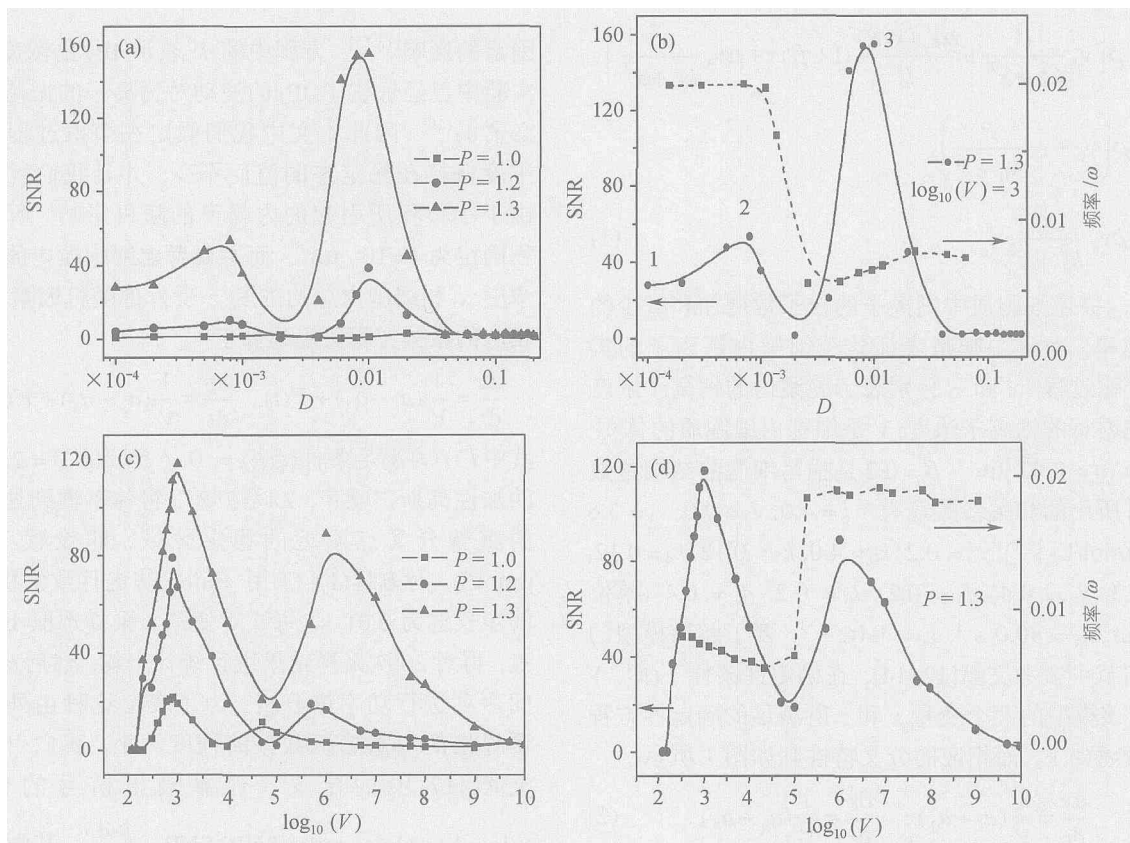


图 2

(a) 不同刺激浓度下信噪比 SNR 随噪声强度变化关系, $P = 1.0, 1.2$ 和 $1.3 \mu\text{mol/L}$, $V = 10^3 \mu\text{m}^3$; 曲线在 $D_2 \sim 10^{-3}$ 和 $D_3 \sim 10^{-2}$ 处分别出现两个极大值峰, 表明产生了外噪声诱导的随机双重共振(ENSBR); (b) SNR(实线, 左轴)以及噪声诱导的双峰对应的主频率(虚线, 右轴)随噪声强度变化关系. $P = 1.3 \mu\text{mol/L}$; (c), (d) 内噪声诱导的结果作比较

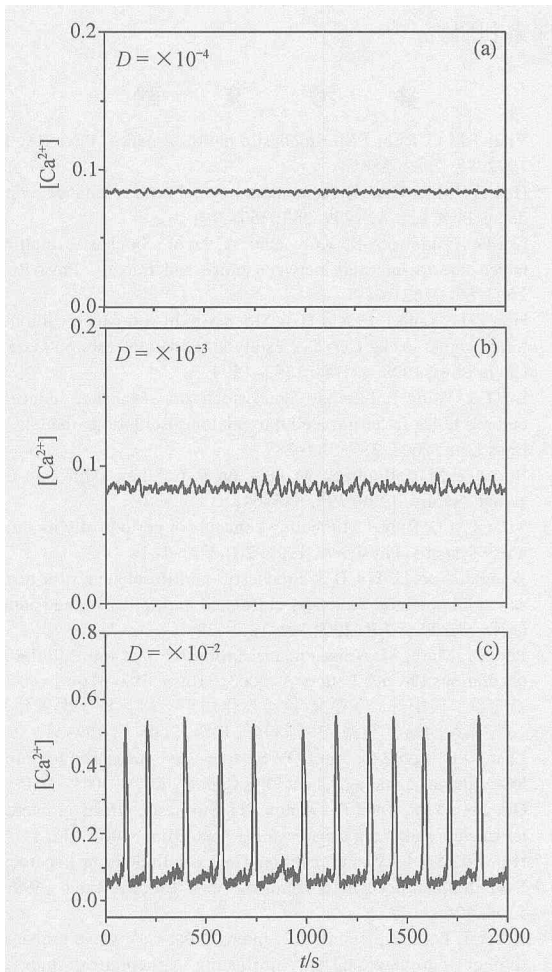


图 3 三个不同的噪声强度下变量 x 对应的典型时间序列图 $P = 1.3 \mu\text{mol/L}$ 和 $V = 10^3 \mu\text{m}^3$ $D = 10^{-4}$ (a), 10^{-3} (b)和 10^{-2} (c)分别对应于图 2(b)中的三个点 1, 2, 3

研究该模型相应的确定性动力学特征, 则有助于进一步了解双重随机共振现象的产生机理. 图 1 是该模型的分岔示意图, 其左右两个分叉点分别出现在 $P_1 = 1.45$ 和 $P_2 = 8.892 \mu\text{mol/L}$. 当体系处于第一个分叉点附近时, 随着 P 的增加, 刚开始钙离子振荡的幅度增加较缓慢, 后来较迅速, 最后突然趋于一个饱和的常数值. 这样一来, 我们可以将围绕这个分叉点附近的参数空间分为三个不同的区域: $P < 1.45 \mu\text{mol/L}$ 的稳态区 A; $1.45 < P < 1.47 \mu\text{mol/L}$ 的小幅振荡区 B 和 $1.47 < P < 8.892 \mu\text{mol/L}$ 的尖峰振荡区 C. 体系确定性振荡的频率随控制参数 P 变化的关系也标注在图 1 中. 振荡频率在较小的振荡区域 B 开始降低,

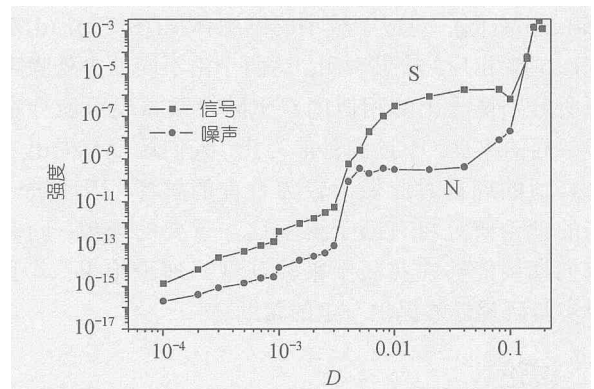


图 4 输出信号(S)和背景噪声(N) 与噪声强度 D 的关系图 $P = 1.3 \mu\text{mol/L}$, $V = 10^3 \mu\text{m}^3$, 图中信号和背景噪声分别取自功率谱图中, 信号的中心频率处所对应信号峰值和噪声值

然后在 C 区域中基本保持常数值不变. 分析分岔图的特征就可以较好的解释体系所出现如上所述的 ENSBR 现象. 随着刺激浓度 P 的增加, 受外界不同噪声强度的影响, 体系就会随机地出现在这三个不同的区域之中. 随着来自环境噪声强度的增加, 就不难理解体系状态所发生的一系列的变化: 由最初处于稳定区域 A 的定态, 进入到小振荡区域 B, 最后进入尖峰振荡区域 C. 而在后面两种振荡区域中, 体系总能够在这两个区域中分别“发现”一个合适的噪声强度而使得钙信号得到加强和优化. 噪声强度越大, 体系进入到振荡区域的就越深入, 这样就会导致振荡频率发生如图 1 中相应的变化. 因此, 双重随机共振现象是生物细胞体系中钙振荡所具有的一种内在的现象, 并且这种现象与体系的分岔特性密切相关.

其次, 我们将在本文中所得的结果与我们以前的结果作了一个简单的比较^[11]. 本文中我们考虑的是来自细胞外环境中的随机因素的影响, 而以前我们考虑的则是由于来自处于介观尺度水平的细胞体系中所引起的内噪声(由于细胞体积尺度较小, 其内部各种随机因素的影响也就不可忽略, 而这种噪声我们称之为内噪声, 其强度大小与体积的平方根成反比^[11])带来的作用(Internal Noise induced Stochastic Bi-Resonance, INSBR). 对于后者, 我们采用了 Gillespie 所提出的朗之万方法进行数值求解^[18], 并将结果显示于图 2(c), (d). 可以看出, 两种来源的噪声所产生的结果基本相似, 并且, 较大的噪声区域(图

2(a), (b)右侧), 对应于较小的细胞体积(图 2(c), (d)左侧), 或者相反. 结果表明, 这两个由不同的内外噪声源所分别诱导出的相似的双重随机共振现象应存在着共同的机理. 不过到目前为止, 人们还没有提出一个合适的理论对此做出较为合理的解释, 因而进一步的理论研究将有助于揭示这一重要的现象. 同时我们期望能够在实验中来验证这一理论结果, 并且对实验研究能够提供一定的帮助.

3 讨论

总之, 本文研究发现, 细胞的信息过程可以被噪声得到放大和优化, 并且在两个噪声强度处, 均可呈现出极大值. 这种双重随机共振现象的出现, 表明了非线性体系中环境的扰动可以诱导出体系内在的有序现象. 从生物学观点来看, 这个结果具有十分重要的生理学意义, 它可以帮助解释细胞处于介观尺度下环境噪声所起的重要作用. 生物体系特别是细胞体系, 经过漫长的生物进化过程后, 很可能就具备了这种利用环境扰动来进行信息编码并借助于噪声对这种过程进行优化的功能. 早在 1990 年人们在生物学领域发现神经细胞对外界噪声刺激会产生 SR 现象以来, 相应的 SR 现象陆续得到印证^[19]. 例如, Douglass 等人在实验中发现, 位于龙虾尾部的毛发细胞是一种对环境扰动非常灵敏的机械刺激感应器官, 环境噪声可以很好的优化其中所产生的随机的尖峰振荡^[20]. 人们还发现加性噪声则有助于提高神经细胞对外界微弱信号的精确的检测能力^[21].

既然自然界中几乎所有的自然过程都伴随有随机因素的扰动影响, 并且通过模拟发现, 无论是来自外部环境的扰动, 还是来自生物体内在的噪声都可以产生这种相类似的双重共振现象. 那么我们很自然会问到, 对于调控细胞生命过程而言, 哪一种噪声的作用更为重要呢? 双重随机共振真正内在的作用机理是什么? 在调节细胞体系对外界的反应中, 双峰的作用有何不同? 生物体系是否能够“自觉”地对噪声加以利用, 从而诱导出钙信号的振荡, 对外来刺激信息进行频率编码, 并借助于双共振现象来实现对细胞的一些重要功能的优化和调控? 等等这一系列问题都有待于将来从实验和理论的角度进一步

的探索和研究.

参 考 文 献

- 1 Vilar J M G, Rubi J M. Stochastic multiresonance, *Phys Rev Lett*, 1997, 78: 2882~2885
- 2 Hou Z H, Xin H W. Enhancement of stochastic resonance by noise delay. *Phys Lett A*, 1999, 263: 360~364
- 3 [3]Matyjaskiewicz S, Krawiecki A, et al. Stochastic multiresonance due to interplay between noise and fractals. *Phys Rev E* 2003, 68: 016216-1-7
- 4 Hou Z H, Yang L F, Xin H W. Stochastic bi-resonance without external signal in the CO+O-2 catalytic oxidation reaction system. *J Chem Phys*, 1999, 111(4): 1592~1594
- 5 Li Q S, Wang P. Internal signal stochastic resonance induced by colored noise in an intracellular calcium oscillations model. *Chem Phys Lett*, 2004, 387: 383~387
- 6 Berridge M J, Bootman M D, Lipp P. Calcium-a life and death signal. *Nature*, 1998, 395: 645~648
- 7 Vilar J M G, Rubi J M. Scaling concepts in periodically modulated noisy systems. *Physica A*, 1999, 264(1-2): 1~14
- 8 Wang J, Cao L, Wu D J. Stochastic multiresonance in a bistable sawtooth potential driven by correlated multiplicative and additive noise. *Eur Phys J B*, 2002, 29: 123~128
- 9 Perc M, Marhl M. Noise enhances robustness of intracellular Ca²⁺ oscillations. *Physics Letters A*, 2003, 316(5): 304~310
- 10 龚玉兵, 侯中怀, 辛厚文. 色噪声作用下一氧化碳表面催化氧化反应体系的随机共振. *中国科学, B 辑*, 2003, 5: 407~415
- 11 Zhang J Q, Hou Z H, Xin H W. System-size biresonance for intracellular calcium signaling. *Chem Phys Chem*, 2004, 5: 1041~1045
- 12 Gracheva M E, Toral R, Gunton J D. Stochastic effects in intercellular calcium spiking in hepatocytes. *J Theor Biol*, 2001, 212: 111~125
- 13 Höfer T. Model of intercellular Ca²⁺ oscillations in hepatocytes: Synchronization of heterogeneous cells. *Biophysical J*, 1999, 77: 1244~1256
- 14 Höfer T, Politi A, Heinrich R. Intercellular Ca²⁺ wave propagation through gap-junctional Ca²⁺ diffusion: A theoretical study. *Biophysical J*, 2001, 80: 75~87
- 15 Tordjmann Th, Berthon B, Claret M, et al. Coordinated intercellular Ca²⁺ waves induced by noradrenaline in rat hepatocytes: Dual control by gap junction permeability and agonist. *EMBO J*, 1997, 16(17): 5398~5407
- 16 Thomas A P, Renard D C, Rooney T. Spatial and temporal organization of Calcium signaling in Hepatocytes. *Cell Calcium*, 1991, 12: 111~126
- 17 Hu G, Ditzinger T, Ning C Z, et al. Stochastic resonance without external periodic force. *Phys Rev Lett*, 1993, 71(6): 807~810
- 18 Gillespie D T. A General Method for Numerically Simulating the Stochastic Time Evolution of coupled Chemical reactions. *J Comp Phys*, 1976, 22: 403~434; *J Chem Phys*, 2000, 113: 297~306; Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems. *J Chem Phys*, 2001, 115: 1716~1733
- 19 Longtin A, Bulsara A, Moss F. Time interval sequences in bistable systems and noise induced transmission of neural information. *Phys Rev Lett*, 1991, 67: 656~659
- 20 Douglass J K, Wikens L, Pantazelou E, et al. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature*, 1993, 365: 337~340
- 21 Levin J E, Miller J P. Stochastic resonance enhances neural encoding of broadband stimuli in the cricket cercal sensory system. *Nature*, 1996, 380: 165~168