

噪声诱导的钙离子体系随机共振研究

王莹

(四川理工学院化学与制药工程学院, 四川 自贡 643000)

摘要:研究了外噪声对细胞内钙离子体系振荡的影响,结果表明外噪声可以在确定性体系不存在振荡的区域诱导出随机钙离子振荡。随着噪声强度的改变,振荡会在某一强度下显示最佳的行为,表明随机共振现象的出现。

关键词:噪声;钙振荡;信噪比

中图分类号:064

文献标识码:A

引言

众所周知,在生化反应体系中内噪声和外噪声都是不可避免的^[1-2]。内、外噪声产生的方式不同。外噪声产生于一个或多个外部控制参数的随机变化,例如一些特定反应的速率常数的变化。已有研究表明外噪声可以诱导相干共振^[3-5],这样的相干共振被称为外噪声相干共振(ENCR)。内噪声产生于有限体系尺寸内发生的随机化学反应事件产生的随机扰动^[6-8]。人们广泛接受的一个观点就是内噪声的强度是与体系尺寸V的平方根成反比的。由于细胞和亚细胞体系尺寸相对很小,因此,在有关细胞和亚细胞体系的研究中都必须考虑内噪声的影响。

作为第二信使的钙离子在细胞中发挥重要的作用。钙离子振荡可以调控细胞的增殖分化、生长衰老、增强基因表达的有效性和特异性^[9]。因此,钙离子振荡是生物体内信息传递与调控的重要组成部分。在前面的研究中我们已经研究了内噪声对肝细胞中钙离子振荡的影响^[10],发现内噪声会在钙离子体系中诱导出体系尺寸共振现象。本文将研究外噪声是否也会诱导出共振的现象。

1 动力学模型

本章所采用的动力学基本模型与研究内噪声所用

模型相同,都是采用 Kummer 的模型^[11],这一模型可以显示肝细胞中简单的和复杂的动力学行为,这些动力学行为正如在实际细胞中所观察到的现象一样。激动剂与细胞外膜结合型受体分子结合后,细胞内受体结合的G蛋白的 α 亚基被激活。激活的G蛋白又激活磷脂酶C(PLC)。被激活的磷脂酶C(PLC)生成三磷酸肌醇(IP₃)。三磷酸肌醇在细胞间扩散并与内质网中的受体结合,诱导钙由内质网流出,并且在某些情况下,导致钙由细胞外空间流入细胞内。动力学模型可由如下微分方程组来表示:

$$\begin{aligned} \frac{d[G_{\alpha}]}{dt} &= k_1 + k_2[G_{\alpha}] - \frac{k_3[G_{\alpha}][PLC^*]}{[G_{\alpha}] + K_4} - \frac{k_5[G_{\alpha}][PLC^*]}{[G_{\alpha}] + K_6} \\ \frac{d[PLC^*]}{dt} &= k_7[G_{\alpha}] - \frac{k_8[PLC^*]}{[PLC^*] + K_9} \\ \frac{d[Ca_{cyt}]}{dt} &= \frac{k_{10}[PLC^*][Ca_{cyt}][Ca_{ER}]}{d + K_{11}} + k_{12}[PLC^*] + \\ & k_{13}[G_{\alpha}] - \frac{k_{14}[Ca_{cyt}]}{[Ca_{cyt}] + K_{15}} - \frac{k_{16}[Ca_{cyt}]}{[Ca_{cyt}] + K_{17}} \\ \frac{d[Ca_{ER}]}{dt} &= -\frac{k_{10}[PLC^*][Ca_{cyt}][Ca_{ER}]}{[Ca_{ER}] + K_{11}} + \frac{k_{16}[Ca_{cyt}]}{[Ca_{cyt}] + K_{17}} \end{aligned} \quad (1)$$

其中 $[G_{\alpha}]$ 表示激活的G蛋白 α 亚基的浓度,它负责PLC的激活。 $[PLC^*]$ 表示激活的PLC。 $[Ca_{cyt}]$ 是胞浆中游离钙离子的浓度, $[Ca_{ER}]$ 是内质网中钙离子的浓度。方程组中的参数值取为^[11]: $k_1 = 0.09$, $k_3 = 0.64$,

收稿日期:2011-04-28

基金项目:四川理工学院人才科研项目(2009XJKR1001)

作者简介:王莹(1976-),女,吉林长春人,副教授,博士,主要从事非线性动力学及光谱学方面的研究。

$K_4 = 0.19, k_5 = 4.88, K_6 = 1.18, k_7 = 2.08, k_8 = 32.24, K_9 = 29.09, k_{10} = 5.0, K_{11} = 2.67, k_{12} = 0.7, k_{13} = 13.58, k_{14} = 153.0, K_{15} = 0.16, k_{16} = 4.85, K_{17} = 0.05$ 。 k_2 是激动剂的浓度,作为控制参数。由于 k_2 表示细胞外部激动剂的浓度,而激动剂又受到环境噪声的调控,因此控制参数 k_2 的形式为:

$$k_2 = k_2^0 + \Gamma(t) \quad (2)$$

其中, k_2^0 是控制参数的初始值。外噪声项 $\Gamma(t)$ 是均值为零,方差为 $[\Gamma_k(t)\Gamma_{k'}(t')] = \delta_{kk'}\delta(t-t')$ 的高斯白噪声。

2 结果与讨论

由于文章所采用的模型与前面的研究采用的模型相同,而且所取的参数亦相同。因此当变化控制参数 k_2 时,我们得到与前文相同的分岔图图 1。同样,图中只画出了体系处于稳态和周期-1 振荡态时的分岔图。

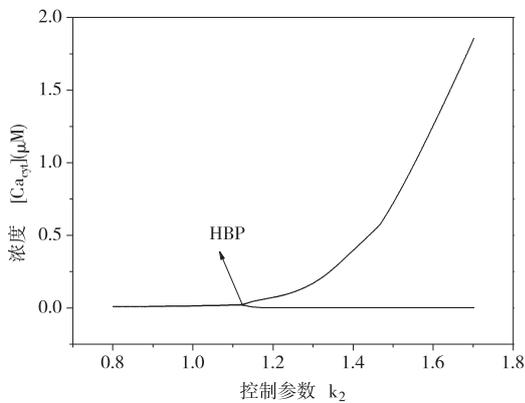


图 1 解确定性方程所得单个体系的分岔图,控制参数的变化范围是 $0 < k_2 < 1.7$,分岔点在 $k_2 = 1.13$ 附近

将体系调到分岔图中霍普夫分岔点左侧的稳态区域,即设置 $k_2 = 1.06$ 。对方程(1)用欧拉法进行数值积分,时间步长选为 $0.001s$ 。每次对变量采样选取 16384 个点,再对 20 个采样结果进行统计平均,然后对变量的时间序列进行功率谱分析。如图 2 所示,当外噪声加在控制参数上时,功率谱密度图有一个很明显的峰,这表明环境噪声可以诱导钙离子振荡的发生。产生这一结果的原因是体系在环境噪声的诱导下随机地进入振荡区,使确定性振荡得到随机地调制。为了表征这种由外噪声所诱导出的随机振荡的程度,我们引用文献[12]

中的定义,计算输出信号的信噪比(SNR)。 $SNR = \frac{R\omega_p}{\Delta\omega}$,其中 ω_p 是功率谱中输出信号所对应的主频率, $\Delta\omega$ 是满足 $\omega_1 > \omega_p$ 时, ω_p 和 ω_1 之间的宽度, $P(\omega_1) = \frac{P(\omega_p)}{e}$ 。

这里 $P(\cdot)$ 表示指定频率的功率谱密度(PSD), $R = \frac{P(\omega_p)}{P(\omega_2)}$, $P(\omega_2)$ 是 $P(0)$ 和 $P(\omega_p)$ 之间的最小功率谱密度值。根据以上给出的信噪比 SNR 的定义,我们绘出了 $k_2 = 1.06$ 时 SNR 随不同噪声强度 D 变化的函数曲线,如图 3 所示。从图中可以清楚地看到,强度很小时,信噪比很小,噪声占支配地位。随着噪声强度的增加,信噪比增加并在 $D = 4$ 时达到最大,表明生命体系已经学会了如何利用噪声来优化钙离子的振荡行为。最后,随着噪声强度的进一步增加,信噪比降低。随着噪声强度的变化,信噪比曲线上呈现出一个极大值峰,表明这时的体系出现了外噪声诱导的随机共振现象(ENSR)。

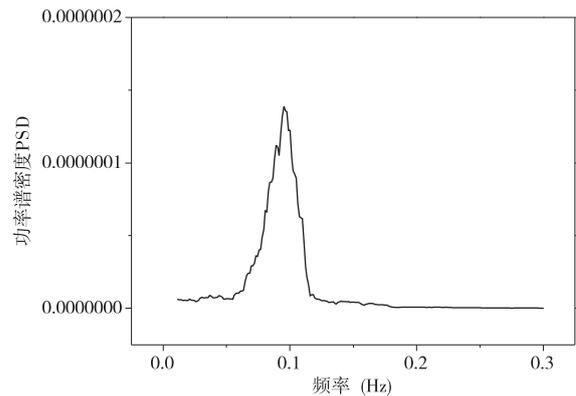


图 2 外噪声强度 $D = 0.05$ 时的功率谱密度(PSD)

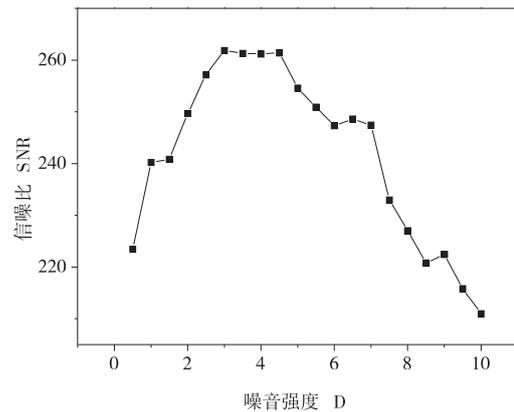


图 3 在控制参数 $k_2 = 1.06$ 时信噪比随外噪声强度的变化关系(PSD)

文章中外噪声所诱导的随机共振与前面研究中体系尺寸共振现象进行了简单的对比。本文我们考虑的是来自细胞外环境中随机因素的影响,而前面我们所考虑的则是来自处于介观尺度水平的细胞体系中内部随机扰动所引起的内噪声的作用^[10]。我们将表现体系尺寸共振的信噪比曲线绘于图 4 中,可以看出,两种来源的噪声所产生的结果基本相似。结果表明,这两个由不同的噪声源所分别诱导出的共振现象应存在着共同的

机理。我们期望这一结果能够对实验研究提供一定的理论帮助。

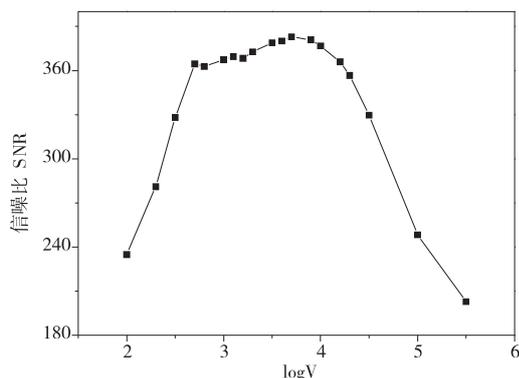


图4 控制参数 $k_2 = 1.06$ 时信噪比与细胞体积的相互依赖关系

3 结论

文章的研究表明,细胞的信息过程可以被噪声优化和放大,表明在非线性体系中,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,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年人们就发现外界噪声刺激会产生随机共振现象^[13],随后有人在实验中发现,位于龙虾尾部的毛发细胞对环境扰动非常敏感,环境噪声可以很好的优化其中所产生的随机的尖峰振荡^[14]。上述结果将有助于理解噪声在细胞调控过程中的作用。

参考文献:

- [1] Harada Y, Funatsu T, Murakami K, et al. Single-molecule imaging of RNA polymerase-DNA interactions in real time[J]. *Biophys. J.*, 1999, 76(2):709-715.
- [2] Hasty J, Pradines J, Dolnik M, et al. Noise-based switches and amplifiers for gene expression[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97(5):2075-2080.
- [3] Hu G, Ditzinger T, Ning C Z, et al. Stochastic resonance without external periodic force[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1993, 71(6):807-810.
- [4] Pikovsky A S, Kurths J. Coherent resonance in a noise-driven excitable system[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1997, 78(5):775-778.
- [5] Longtin A. Autonomous stochastic resonance in bursting neurons[J]. *Phys. Rev. E*, 1997, 55(1):868-876.
- [6] Rao C V, Wolf D M, Arkin A P. Control, exploitation and tolerance of intracellular noise [J]. *Nature*, 2002, 420(6912):231-237.
- [7] Barkai N, Leibler S. Circadian clocks limited by noise[J]. *Nature*, 1999, 403(6767):267-268.
- [8] McAdams H H, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997, 94(3):814-819.
- [9] Berridge M J, Bootman M D, Lipp P. Calcium: a life and death signal[J]. *Nature*, 1998, 395(6703):645-648.
- [10] 王莹, 罗洵, 陈晓霞. 细胞内部扰动对该振荡的维持[J]. *西南民族大学学报:自然科学版*, 2009, 35(2):273-277.
- [11] Kummer U, Olsen L F, Dixon C J, et al. Switching from simple to complex oscillations in calcium signaling[J]. *Biophys. J.*, 2000, 79(3):1188-1195.
- [12] Hou Z H, Xin H W. Internal noise stochastic resonance in a circadian clock system[J]. *J. Chem. Phys.*, 2003, 119(22):11508-11512.
- [13] Longtin A, Bulsara A, Moss F. Time interval sequences in bistable systems and noise induced transmission of neural information[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1991, 67(5):656-659.
- [14] Douglass J K, Wikens L, Pantazelos E. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance[J]. *Nature*, 1993, 365(6444):337-340.

Study on External Noise Induced Stochastic Resonance in Calcium System

WANG Ying

(School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong 643000, China)

Abstract: The influence of external noise on calcium oscillation in a cell is investigated. It is shown that calcium oscillation is induced by external noise in deterministic steady state. With the variation of the noise intensity, the oscillation shows the best performance in certain intensity, implying the occurrence of stochastic resonance.

Key words: noise; calcium oscillation; signal to noise ratio