

Shengwu Xitong

Zhong Zaosheng De Jiji Xiaoying

生物系统中 噪声的积极效应

唐军 马军 著

中国矿业大学出版社

生物系统中噪声的积极效应

唐 军 马 军 著

中国矿业大学出版社

内 容 简 介

传统上认为噪声一定是有害的。最近一些年来,在非线性的研究中发现,一些情况下噪声能起到积极的作用,这些积极作用的理论机制受到广泛的理论关注。将非线性理论的研究方法和手段用于研究非线性生物系统是生物物理学的重要分支内容。而研究非线性生物系统中的噪声效应是生物物理学非常活跃的前沿领域。本书主要介绍了近年来作者在生物系统噪声的积极效应方面的研究结果。

本书可作为大学相关专业教材使用,也可供相关研究人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

生物系统中噪声的积极效应 / 唐军, 马军著. — 徐州:中国矿业大学出版社, 2015. 11

ISBN 978-7-5646-2969-4

I. ①生… II. ①唐… ②马… III. ①生物—噪声—研究 IV. ①Q6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 288790 号

书 名 生物系统中噪声的积极效应

著 者 唐 军 马 军

责任编辑 吴学兵

出版发行 中国矿业大学出版社有限责任公司

(江苏省徐州市解放南路 邮编 221008)

营销热线 (0516)83885307 83884995

出版服务 (0516)83885767 83884920

网 址 <http://www.cumtp.com> E-mail: cumtpvip@cumtp.com

印 刷 徐州中矿大印发科技有限公司

开 本 850×1168 1/32 印张 7 字数 182 千字

版次印次 2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 次印刷

定 价 26.00 元

(图书出现印装质量问题,本社负责调换)

前 言

近几十年,非线性科学成为自然科学的研究重点得到了迅速发展。不同领域包含物理学、化学、生物学等自然科学领域以及经济学、网络科学,广泛地应用非线性科学中发展起来的概念和理论以及复杂系统研究中积累的理论和方法来研究本领域的问题,并获得迅速的成功。例如,物理学中光学双稳系统是非线性科学研究的重要典范;非线性科学的方法应用于化学反应系统中的化学振荡和反应斑图的研究;周期节律系统、细胞钙离子振荡等生物系统也是非线性科学的重要应用领域;近来,非线性科学也广泛渗透到股票、金融等系统的研究。生物系统涵盖了从基因、蛋白质,到细胞器、细胞、组织、器官再到生物体的不同层次,无论从哪一层次来说,生物系统都是复杂的非线性系统,这使得生物系统成为非线性科学天然的研究对象。

非线性系统中的噪声效应研究是非线性科学的重要分支。一般我们认为噪声是有害的,它被认为是破坏系统有序性的根源。近年来的理论研究发现噪声在很多系统中都扮演着积极的角色。例如,噪声诱导的输运现象、噪声诱导的记忆提高、噪声诱导的同步现象、噪声诱导的生态系统稳定性、噪声诱导的阈值下振荡、噪声诱导的有序斑图,等等。目前,关于非线性系统噪声效应的书籍较多,各有侧重点。比如,北京师范大学胡岗教授的经典图书《随机力与非线性系统》侧重于系统介绍非线性系统噪声研究的方法和理论。本书则侧重于介绍作者近年来在非线性和生物系统噪声效应研究中所取得的成果,而对于研究方法和理论只是对于作者用

到的部分作简要介绍。作者期望通过本书的出版,一方面起到抛砖引玉的作用,引起非线性科学的研究者关注相关的生物系统;另一方面,也为本领域的研究生或科研人员提供一些有价值的参考资料。

本书内容分为5章。第1章主要介绍噪声和非线性科学的相关基本概念、随机系统理论近似和数值模拟的方法,为后面章节打下基础;第2章介绍细胞钙离子中噪声在诱导振荡、同步、螺旋斑图方面的作用;第3章介绍神经系统噪声提高系统相干性、提高神经细胞通信方面的作用;第4章介绍基因表达系统噪声在提高生物记忆功能、与延迟合作实现生物功能方面的作用;第5章主要介绍空间随机异质性和非线性生物系统的影响。

本书内容涉及作者与华中师范大学贾亚教授、易鸣副研究员、杨利建副教授、于光同学、于文婷同学合作研究的相关成果。另外,张娟同学对参考文献进行了校对。在此对他们的支持和帮助表示感谢。

由于非线性生物物理学发展比较快,研究对象和方法都各有不同,作者本人知识水平有限,书中难免有不全面和不恰当的表述,诚恳地请本领域专家和学者批评指正,作者将努力改进,在这里一并表示感谢。

作 者

2015年10月于中国矿业大学

目 录

引言.....	1
参考文献.....	5
 第 1 章 绪论	20
1.1 噪声的分类.....	20
1.2 随机共振与相干共振.....	22
1.2.1 随机共振和相干共振的提出.....	22
1.2.2 相干因子.....	23
1.3 随机系统的求解.....	26
1.3.1 小噪声近似.....	26
1.3.2 噪声的数值模拟.....	28
1.3.3 Gillespie 方法.....	31
参考文献	32
 第 2 章 细胞钙离子系统中的噪声	35
2.1 细胞钙离子动力学.....	36
2.1.1 细胞钙离子交换.....	36
2.1.2 钙离子动力学中的噪声来源.....	37
2.2 耦合离子通道簇中的噪声效应.....	39
2.2.1 耦合离子通道簇模型.....	39
2.2.2 噪声和耦合对通道簇同步性的影响.....	41
2.3 离子通道随机分布对钙离子螺旋波的影响.....	46

2.3.1	钙离子二维模型	47
2.3.2	自发钙离子螺旋波	49
2.3.3	活化位点密度对钙离子螺旋波的影响	51
2.4	细胞钙离子系统中的随机共振	55
2.4.1	随机模型	56
2.4.2	内外噪声作用下的随机共振	57
2.4.3	小噪声近似	60
	参考文献	62
第3章	神经系统中的噪声效应	67
3.1	神经系统基本知识和概念	69
3.1.1	神经元的结构和功能	69
3.1.2	神经元数学模型	72
3.2	双稳神经元模型中的随机共振	74
3.2.1	随机模型	75
3.2.2	噪声诱导的双稳向振荡转迁	77
3.2.3	随机共振	80
3.3	二维规则神经网络中的噪声对螺旋波的影响	85
3.3.1	模型	85
3.3.2	温度对螺旋波的影响	87
3.3.3	离子通道噪声对螺旋波的影响	89
3.4	胶质神经耦合系统中的噪声效应	92
3.4.1	生物背景知识	93
3.4.2	胶质神经耦合随机模型	95
3.4.3	三种神经信号传递模式	99
3.4.4	噪声诱导的间发式神经发放	102
3.5	膜体耦合模型中的噪声耦合合作效应	114
3.5.1	耦合随机模型	115

3.5.2	耦合效应	116
3.5.3	噪声和耦合的合作效应	117
	参考文献	120
第 4 章	基因表达中的噪声	128
4.1	噪声增强基因调节中的生物记忆功能	129
4.1.1	生物记忆模型	131
4.1.2	单参数噪声提高生物记忆	136
4.1.3	整体内噪声效应	139
4.1.4	单稳模型中的单参数噪声	141
4.1.5	延迟与噪声的合作效应	144
4.2	NF- κ B 信号模块中的衰减振荡	148
4.2.1	NF- κ B 信号模型	150
4.2.2	CMF 法描述衰减振荡	154
4.2.3	多反馈回路的衰减振荡效应	155
4.2.4	整体噪声的衰减振荡效应	157
	参考文献	164
第 5 章	空间随机性	171
5.1	空间随机性诱导的神经同步转迁	172
5.1.1	神经网络模型	172
5.1.2	延迟诱导的同步转迁	174
5.1.3	空间噪声诱导的同步转迁	178
5.1.4	空间噪声诱导同步转迁的鲁棒性	182
5.2	空间随机性控制心肌组织中的螺旋斑图	188
5.2.1	随机模型	188
5.2.2	外部刺激电流与螺旋波头动力学	191
5.2.3	空间噪声与螺旋波头动力学	193

5.3 随机分形异质对可激发介质中螺旋波的影响	197
5.3.1 理论模型	197
5.3.2 随机分形异质对螺旋波的影响	201
参考文献	209

引 言

随机涨落广泛地存在于自然界的各种系统中,也无可避免地影响甚至驱动着自然界中的几乎所有系统。这种随机涨落又可以称为驱动系统的“随机力”或者“噪声”。一般地,系统中的噪声可以分为由系统内部产生的内噪声和由外界环境扰动产生的外噪声^[1]。由于这两种噪声产生的机制不同,所以它们对不同系统的运行具有不同的影响。

非线性科学是 20 世纪 70 年代以来自然科学的研究热点之一。自然界中的很多系统都是非线性的,所以非线性科学理论一经发展,便在自然科学和社会科学中的很多领域得到了广泛的应用。近半个世纪以来,自然科学、工程技术以及社会科学中出现的大量非线性问题已经得到了非常深入的研究,并且取得了不错的进展。非线性理论在物理学、化学、生物学等自然科学领域以及经济学、人口学等社会科学领域发挥了巨大作用。大量的研究结果表明利用非线性理论可以更好地解释很多复杂的自然现象和社会现象。如今,非线性科学已经突破了各学科的局限性,研究不同学科中存在的非线性问题中的共性;非线性科学是综合性、交叉性相结合的前沿学科^[2]。

非线性系统中的噪声效应研究是非线性科学的重要分支。爱因斯坦对布朗运动的研究以及郎之万方程的建立,开始了统计物理学中非平衡系统的动力学行为研究,这些系统的非平衡往往是与其非线性相联系的^[3]。从此,噪声效应成为非线性领域和统计物理的一个专门的分支。经过几十年的发展,非线性科学对不同

类型噪声的理论处理已经形成了成熟的近似方法^[1,2]。例如,小 τ 近似方法^[4]、举证连分数法^[5,6]、一维退耦理论^[7]、统一色噪声近似^[8-10]、线性近似^[11]等等。

一般我们认为任何系统中的噪声都是有害的,它被认为是破坏系统有序性的根源。基于以上理论方法,近年来的理论研究发现了噪声在很多系统中都扮演着积极的角色。例如,噪声诱导的输运现象^[5,10,12-16]、噪声诱导的相变^[17-21]、随机共振^[22-31]和相干共振现象^[32-40]、噪声增强系统的稳定^[41-50]、噪声诱导的记忆提高^[51-53]、噪声诱导的同步现象^[54-61]、噪声诱导的生态系统稳定性^[62-64]、噪声诱导的阈值下振荡^[65-69]、噪声诱导的有序斑图^[53,70-73]等等。

生物系统涵盖了从基因、蛋白质,到细胞器、细胞、组织、器官再到生物体的不同层次,无论从哪一层次来说,生物系统都是复杂的非线性系统^[74]。物理学家关注生物学问题,已经有两百多年的历史,发展到今天,物理和生物的交叉几乎已经涵盖它们的每一个分支^[74]。例如,计算和统计物理在生态系统动力学研究中的应用^[74,75],高分子物理中的一些计算方法被用来研究蛋白质折叠^[74,76],甚至量子力学中的最基本的产生湮灭算符被用来描述生化反应过程^[77]。生物系统是极度复杂的系统,同时,其生物功能的实现又体现出高度的有序性。这使得生物系统成为复杂性和非线性物理最好的研究对象。将非平衡统计物理、非线性科学中发展起来的概念和理论以及复杂系统研究中积累的理论和方法应用于生物系统的研究是现代生物物理领域的重要前沿课题。

基于近几十年来非线性动力学领域噪声理论的研究成果,目前生物系统的噪声效应研究已经发展成为生物物理学的一个重要分支,并揭露一些有趣的生物现象^[78]。如生物体系中的随机共振^[27,31,38,79-82],噪声诱导的基因表达^[83-89],噪声加强细胞同步通讯^[90,91],噪声驱动分子马达运动^[9,92,93]等等。生物系统中的噪声

效应研究已成为目前国际上一个重要的前沿课题。而且现在生物系统的噪声研究更前沿的问题不再是单纯研究时间噪声问题,而是时间和空间问题同时存在,也即是时空噪声效应问题^[94, 95]。作者在细胞钙离子系统、基因表达系统、神经系统等生物系统的噪声效应研究中取得了很多研究成果,将在后面章节介绍。

在基因表达调控系统中,无论是转录还是翻译过程都存在随机性,而且噪声的存在扮演着决定性的角色。正如 McAdams^[96]所说,基因表达过程“噪声说了算”。基因表达中的噪声既有内在因素,也有外在因素。内在因素主要来源于参与生化反应的分子数目非常少,分子扩散、分子绑定都包含很大的随机性;外在因素体现在外界刺激信号的随机性也能使基因表达表现为一个随机过程。Elowitz 等最早从实验上构建了大肠杆菌的菌株来探测内外噪声两部分^[97]。目前,研究者们已经能够从理论和实验两个方面来研究噪声的来源、定量和产生的系统性效果。研究表明,小的蛋白质涨落只要持续时间足够长就能大幅度地影响细胞行为,而高频的蛋白质大涨落反而对细胞过程没有那么大的影响^[98]。很多报道都显示单细胞生物群体能够分化成完全不同的多种基因表达态,比如 λ 噬菌体感染的大肠杆菌中的溶解-溶原现象^[99]、乳糖操纵子^[100]。实验已经证实这种分化现象是由噪声所决定的。另外,研究发现正反馈基因调控网络中的噪声能够产生包含多稳态转迁的基因开关现象。这种利用随机性来产生多稳态可能是很多多细胞机体的分化、单细胞生物在涨落环境中存活的理论机理。多基因表达的相互调节使得他们构成基因调控回路,一个基因中的噪声可能通过调节回路传递从而影响下游基因。最近在大肠杆菌中的合成基因回路上的工作表明,三转录因子网络比二转录因子网络包含比较大的噪声,同时比单基因表达系统具有更大的噪声^[101]。这体现了基因调控网络的噪声放大效应。

Berridge 等人指出:“几乎我们做的所有事情都是由钙离子来

控制的。”比如我们的运动、心脏的跳动、大脑对信号的处理和信息的记忆、卵细胞受精、受伤愈合、细胞的分裂和死亡等等^[102,103]。总之钙信号是一种“事关生死”的信号,钙离子既能传输细胞内的信号又能参与细胞间通讯。细胞钙离子动力学展现出从基本的随机事件,如钙火花(Calcium Spark)等到整体钙行为(比如钙振荡、钙波)的特征。研究局域随机事件如何决定整体钙信号对我们了解钙信号机制非常重要。细胞质钙离子动力学主要包括通过细胞膜与外部环境的交换或通过细胞间通道的传递、细胞内钙库(如内质网)的释放等。透过内质网膜上三磷酸肌醇受体通道(IP_3R)的钙离子释放是理论研究常常讨论的钙离子交换过程。而 IP_3R 的随机离散分布和随机开关是钙信号噪声的重要来源。DeYoung-Keizer 模型^[104]最早在钙离子模型中引入离子通道的随机开关过程,该模型也被理论工作者广泛采用;通道随机过程也可以采用平均场方程加随机涨落的郎之万方程^[105]。通过理论模型研究发现,钙离子局域事件如钙 Blips 是随机发生的;几个 Blips 的合作能产生钙波,但不同条件下,钙波可能马上湮灭或者进行连续的传播^[103]。帅建伟等人通过钙离子通道簇模型能很好地再现钙离子局域事件,并能将理论预测的钙离子局域事件的幅度、持续时间、间隔周期等不同方面与实验进行很好地吻合^[106];他们还发现有一个最佳的离子通道簇尺度(一个通道簇约包含 20 多个通道)能使系统获得最佳的钙振荡相干性,而该尺度与实验测得的通道簇尺度的平均值相当^[105]。Falcke 等从钙离子对 IP_3R 亚单位的绑定层级出发建立了离子通道随机模型,该模型也能模拟大通道簇的钙离子动力学,该模型能再现 17~120 s 量级的钙离子振荡,各种振荡都能发生在确定性稳态区域,从而体现噪声诱导的钙振荡^[107]。Falcke 还通过建模再现了在卵母细胞中发现的钙离子螺旋波,其中随机模拟能更好地再现从局域钙释放到持续波传播的变化过程^[108]。另外,越来越多理论工作开始从非线性动力学的

一般角度来研究钙离子系统,比如噪声诱导的钙振荡和随机共振^[109-111]、耦合诱导的钙信号传递^[112,113]等等。

和其他生物系统一样,神经系统也受到噪声的影响。神经系统中的噪声来源可能包含:输入信号中存在噪声;神经电活动引起的相互电磁作用;离子通道的随机开关;神经细胞内部热噪声;突触传递中的随机性;神经递质分子数目的涨落;细胞膜参数、放电阈值的随机涨落等^[114, 115]。噪声对神经系统的影响受到越来越广泛的关注。由于神经元是处于复杂的噪声环境中进行编码和信息传递的,因而噪声引起的放电模式的改变,可能会对神经系统的编码产生影响,如神经损伤后增加了阈值下振荡的神经元比例,从而增加了神经元异常放电的比例;在静息膜电位和去极化条件下,阈值下膜电位振荡是神经元持续放电的必要条件;初级感受神经元损伤后的异常放电是人体产生感觉异常和慢性神经痛的重要原因^[115]。另外,神经电活动具有典型的可激发性使得可激发的神经模型被广泛地用来模拟可激发系统。以此为基础,神经模型的各种非线性特征受到广泛的关注。例如二维耦合神经系统的斑图传播^[116-118]、复杂神经网络动力学行为^[119-123]、耦合神经振子的动力学行为^[124]、神经系统中的延迟效应^[125-129]、神经系统的噪声效应及随机共振^[130-134]等等。

除了以上举例还有大量的生物系统受到噪声的控制,比如,生态系统、细菌群体、生物节律系统等等。作者在细胞钙离子系统、基因表达系统、神经系统等生物系统的噪声效应研究中取得了很多研究成果,将在后面章节介绍。

参考文献

- [1] 吴丹. 非线性系统中的时间延迟和噪声[D]. 苏州: 苏州大学, 2007.

- [2] 王兵. 噪声对非线性系统性质的影响[D]. 昆明: 云南大学, 2013.
- [3] 胡岗. 随机力与非线性系统[M]. 上海: 上海科技教育出版社, 1994.
- [4] LUEZKA J. Application of statistical mechanics to stochastic transport[J]. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 1999, 274(1): 200-215.
- [5] REIMANN P. Brownian motors: noisy transport far from equilibrium[J]. *Physics Reports*, 2002, 361(2): 57-265.
- [6] ASTUMIAN R D, HANGGI P. Brownian motors[J]. *Phys. Today*, 2002(11): 33-40.
- [7] HANGGI P, MARCHESONI F, NORI F. Brownian motors[J]. *Ann. Phys.*, 2005, 14(1-3): 51-70.
- [8] MAGNASCO M O. Forced thermal ratchets[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1993, 71(10): 1477-1481.
- [9] ASTUMIAN R D, BIER M. Fluctuation driven ratchets: molecular motors[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1994, 72(11): 1766-1769.
- [10] DOERING C R. Nonequilibrium fluctuation-induced transport[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 1994, 72(19): 2984-2987.
- [11] VAN KAMPENN G. Stochastic. Processes in Physics and Chemistry[M]. Amsterdam: Elsevier, 1992.
- [12] ASTUMIAN R D. Thermodynamics and kinetics of a brownian motor[J]. *Science*, 1997, 276(5314): 917-922.
- [13] LINDNER B, SCHIMANSKY-GEIER L. Noise-induced transport with low randomness[J]. *Phys. Rev. Lett.*, 2002, 89(23): 230602.
- [14] BAULE A, SOLLICH P. Singular features in noise-in-

- duced transport with dry friction[J]. EPL (Europhysics Letters), 2012, 97(2): 20001.
- [15] LUCZKA J, BARTUSSEK R, HANGGI P. White-noise-induced transport in periodic structures[J]. EPL (Europhysics Letters), 1995, 31(8): 431.
- [16] CAO L, WU D. Noise-induced transport in a periodic system driven by Gaussian white noises with intensive cross-correlation[J]. Phys. Lett. A, 2001, 291(6): 371-375.
- [17] HORSTHEMKE W, LEFEVER R. Noise-induced transitions: theory and applications in physics, chemistry and biology[M]. Berlin: Springer, 1984.
- [18] VAN DEN BROECK C, PARRONDO J M R, TORAL R. Noise-induced nonequilibrium phase transition[J]. Phys. Rev. Lett. , 1994, 73(25): 3395-3398.
- [19] GARCIA-OJALVO J, SANCHO J M. Noise in spatially extended systems[M]. Berlin: Springer, 1999.
- [20] VAN DEN BROECK C, PARRONDO J M R, et al. Non-equilibrium phase transitions induced by multiplicative noise[J]. Phys. Rev. E, 1997, 55(4): 4084-4094.
- [21] PARK S H, KIM S. Noise-induced phase transitions in globally coupled active rotators[J]. Phys. Rev. E, 1996, 53(4): 3425-3430.
- [22] WELLENS T, SHATOKHIN V, BUCHLEITNER A. Stochastic resonance[J]. Rep. Prog. Phys. ,2004,67(1):45.
- [23] GAMMAITONI L, HANGGI P, JUNG P, et al. Stochastic resonance[J]. rev. Mod. Phys. , 1998, 70(1): 223-287.
- [24] TANG Y, ZOU W, LU J, et al. Stochastic resonance in an ensemble of bistable systems under stable distribution noi-

- p>ses and nonhomogeneous coupling [J]. Phys. Rev. E, 2012, 85(4): 046207.
- [25] DUAN F, CHAPEAU-BLONDEAU F, ABBOTT D, et al. Fisher information as a metric of locally optimal processing and stochastic resonance[J]. PLoS ONE, 2012, 7(4): e34282.
- [26] TANG Y, GAO H, ZOU W, et al. Pinning noise-induced stochastic resonance[J]. Phys. Rev. E, 2013, 87(6): 062920.
- [27] WANG Q, ZHANG H, CHEN G. Effect of the heterogeneous neuron and information transmission delay on stochastic resonance of neuronal networks[J]. Chaos, 2012, 22(4): 043123.
- [28] ABBASPOUR H, TREBAOL S, MORIER-GENOUD F, et al. Spinor stochastic resonance[J]. Phys. Rev. B, 2015, 91(15): 155307.
- [29] PERC M. Stochastic resonance on excitable small-world networks via a pacemaker[J]. Phys. Rev. E, 2007, 76(6): 066203.
- [30] BURADA P S, SCHMID G, REGUERA D, et al. Entropic stochastic resonance[J]. Phys. Rev. Lett., 2008, 101(13): 130602.
- [31] OZER M, PERC M, UZUNTARLA M. Stochastic resonance on Newman-Watts networks of Hodgkin-Huxley neurons with local periodic driving[J]. Phys. Lett. A, 2009, 373(10): 964-968.
- [32] HU G, NING C Z, HAKEN H. Stochastic resonance without external periodic force[J]. Phys. Rev. Lett., 1993, 71(16): 807-810.
- [33] PILOVSKY A, KURTHS J. Coherence resonance in a