

研究论文

噪声对细胞体系检测弱激素信号影响的化学动力学模拟

李红英* 姚成立

(合肥师范学院, 化学与化学工程学院, 合肥 230601)

摘要 该文通过构建细胞体系的介观随机模型, 采用计算机模拟的方法, 探讨了共存的内、外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响。结果表明, 在外噪声存在时, 内噪声强度的增加对弱激素信号的检测起消极作用; 在内噪声存在时, 有一个最佳的外噪声强度, 使得体系对弱激素信号的检测能力最佳; 在大多数高等动植物组织的细胞体积范围内, 始终有内信号随机共振现象发生, 且存在一个最佳的外噪声强度(2.0~3.0), 使得细胞体系检测弱激素信号的能力最强。生物体系很可能已经学会自我调节到一个最佳的细胞体积, 从而较好地利用外噪声的积极作用。该研究结果很可能对生命体系检测弱信号的机理研究具有一定的参考意义。

关键词 细胞体系; 噪声; 钙振荡; 动力学; 激素信号; 信号检测

The Simulation of Chemical Dynamics about the Influence of Noise on the Detection of Weak Hormonal Signal in a Cell System

Li Hongying*, Yao Chengli

(Department of Chemistry and Chemical Engineering, Hefei Normal University, Hefei 230601, China)

Abstract By constructing a mesoscopic stochastic model of a cell system, we have investigated the influence of internal and external noise on the detection of weak hormonal signal using computer simulation method. The results showed that the increases of the internal noise intensity played a negative role in the detection of weak hormonal signal with the existence of external noise; and in the presence of internal noise, the ability of the detection of weak signal was the best at optimal external noise intensity. The results showed that there always existed internal signal stochastic resonance in the range of cell volumes of mostly higher flora and fauna, and the cell system had the strongest ability to detect weak signals at an optimal external noise intensity (2.0-3.0). The biological system is likely to have learned to self-regulate their system volume to an optimal one, thereby make use of the positive effects of external noise. Our findings might have implications for the mechanism of weak signal detecting process in living systems.

Keywords cell system; noise; calcium oscillation; dynamics; hormonal signal; signal detection

激素(hormone)是生物体的内分泌腺或内分泌细胞直接分泌到血液的一种高效生物活性物质, 它对机体的各种生理过程起调节作用。激素在血液

里不停地流动, 在生物体内作为“信使”传递信息, 一旦到达目的地, 就结合于目标细胞表面“受体”。细胞检测到激素所传递的信号, 就会发挥其功能, 如生

收稿日期: 2017-06-01 接受日期: 2017-07-25

安徽省级优秀青年人才基金重点项目(批准号: 2013SQRL067ZD、gxyqZD2016229)、安徽高校省级自然科学基金项目(批准号: KJ2015A287)、合肥师范学院校级科研机构专项(批准号: 2015JG07)、安徽省大学生创新训练项目(批准号: 201614098029)和国家级大学生创新训练项目(批准号: 201714098013)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0551-63674145, E-mail: lhy@ustc.edu

Received: June 1, 2017 Accepted: July 25, 2017

This work was supported by the Key Project Foundation of Provincial Outstanding Young Talent in Higher School (Grant No.2013SQRL067ZD, gxyqZD2016229), the Natural Science Foundation of Higher Education of Anhui Province (Grant No.KJ2015A287), the Scientific Research Project Foundation of Hefei Normal University (Grant No.2015JG07), the College Students' Innovative Training Project Foundation of Anhui Province (Grant No.201614098029) and National Undergraduate Innovative Training Project (Grant No.201714098013)

*Corresponding author. Tel: +86-551-63674145, E-mail: lhy@ustc.edu

网络出版时间: 2017-08-16 16:49:38

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170816.1649.016.html>

殖、生长、新陈代谢等^[1-3]。生物体内的大多数细胞是通过细胞内连续的钙振荡来检测激素信号的,近二十年来,细胞通过细胞内钙振荡来感受细胞外激素信号的现象在实验上^[4]和理论上^[5-7]都进行了广泛的研究。

有研究表明,要使生命体系的信息能有效地运作,不仅仅依赖于体系本身的生理结构和功能,体系内、外涨落也起着重要的作用。环境涨落(外噪声)在自然界中是不可避免的。在过去几十年里,外噪声在非线性体系中的重要性已经引起人们极大的关注。研究发现,输入噪声强度处于某最佳值时,系统产生最高信噪比(signal-to-noise ratio)的输出,输入噪声强度高于或低于这一最佳值,输出信噪比都会显著降低。这是非线性系统、噪声和信号三者之间的协同效应,通常被称为随机共振(stochastic resonance, SR)^[8]。生命体系就是一个典型的非线性体系,很多研究表明,生命体系可以利用随机共振现象,来增强体系对弱信号的检测能力,这在很多体系中都进行了相关报道^[9-17]。例如,早在1993年, Douglass等^[9]在Nature上报道了他们在龙虾机械力感受器官实验中观察到的随机共振现象;1996年, Levin等^[10]报道了蟋蟀的神经感受单元能够利用随机共振原理增强感应能力;之后还有研究发现,鱼类可以利用随机共振原理捕食^[11-12];蝙蝠可以依靠随机共振原理提高听觉感受力^[13]。有实验研究报道,在人类的脑波活动^[14]、平衡控制机制^[15]、视觉^[16]和听觉^[17]机制中,也存在随机共振现象。研究结果表明,存在合适的噪声强度使得体系对外界弱信号的检测达到最好,噪声太弱或太强都会降低体系的检测能力,或者减少检测到的信息含量。随机共振现象在生命体系中得以发现,使得许多原来复杂的问题被人们更好地理解。迄今为止,大多数研究局限于探讨外噪声的影响。对于处于介观尺度的体系而言,如细胞体系、基因体系、表面催化反应体系等,由于体系内反应分子数目较少,体系内部化学反应事件的随机涨落就必须考虑在内^[18-21]。这种体系内部的反应事件的随机涨落被称之为内噪声^[22]。近年来,内噪声在介观体系中的重要性也引起了人们的关注^[22-29]。

即便是近几年来,大多数关于噪声的研究也仅考虑了外噪声或内噪声这一单一因素的影响^[30-39]。然而,对于介观体系而言,内、外噪声都是不可避免的,

因此,研究同时存在的内、外噪声对体系的协同影响更具有实际意义。目前,也有研究人员在某些介观体系中进行了相关研究,如生理时钟体系^[40]、NO还原体系^[41-42]、CO氧化体系^[43]和细胞体系^[44]等。但据我们所知,共存的内、外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响到目前为止鲜见报道。因此,本文将通过构建一个细胞体系的介观随机模型,采用计算机模拟的方法,研究共存的内、外噪声对细胞体系中钙振荡动力学行为的影响,继而分析噪声对体系检测弱激素信号的影响。

1 模型与方法

1.1 模型的构建

我们以Cuthbertson等^[45]和Chay等^[5]所提出的描述肝细胞内钙振荡的模型为基础,构建介观随机模型。如果不考虑内噪声的作用,可以用如下的四变量方程来描述体系的动力学行为:

$$\begin{aligned} \frac{d[G_{\alpha}-GTP]}{dt} &= k_g[G_{\alpha}-GDP] - 4k_p[G_{\alpha}-GTP]^n[PLC] - h_g[G_{\alpha}-GTP] \\ \frac{d[DAg]}{dt} &= k_d[PLC^*] - h_d[DAg] + l_d \\ \frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= \rho \left\{ k_c \frac{[IP_3]^3}{K_s^3 + [IP_3]^3} - h_c[Ca^{2+}]_i + l_c \right\} \\ \frac{d[PLC^*]}{dt} &= k_p[G_{\alpha}-GTP]^n[PLC] - h_p[PLC^*] \end{aligned} \quad (1)$$

其中, $[Ca^{2+}]_i$ 为细胞内的钙离子浓度, k_g 表示细胞外激素的浓度,各变量与参数之间满足如下关系:

$$[G_{\alpha}-GDP] = G_0 - [G_{\alpha}-GTP] - 4[PLC^*] \quad (2)$$

$$[PLC] = P_0 - [PLC^*] \quad (3)$$

$$k_n = k'_n \frac{[DAg]^2}{K'_d + [DAg]^2} \quad (4)$$

k_n 代表 k_p 、 h_p 或 k_d 。关于各变量、参数的意义、取值及详细的模型描述可参考文献^[5]。

为了考虑内噪声的作用,我们采用了Gillespie所提出的“化学朗之万”方法^[46]。根据文献所提到的方法,这个模型的化学朗之万方程构建如下:

$$\begin{aligned} \frac{d[G_{\alpha}-GTP]}{dt} &= \frac{1}{V} [(a_1 - 4a_2 - a_3) + a_1^{1/2} \xi_1(t) - 4a_2^{1/2} \xi_2(t) - a_3^{1/2} \xi_3(t)] \\ \frac{d[DAg]}{dt} &= \frac{1}{V} [(a_4 + a_5 - a_6) + a_4^{1/2} \xi_4(t) + a_5^{1/2} \xi_5(t) - a_6^{1/2} \xi_6(t)] \\ \frac{d[Ca^{2+}]_i}{dt} &= \frac{1}{V} [(a_7 + a_8 - a_9) + a_7^{1/2} \xi_7(t) + a_8^{1/2} \xi_8(t) - a_9^{1/2} \xi_9(t)] \\ \frac{d[PLC^*]}{dt} &= \frac{1}{V} [(a_{10} - a_{10}) + a_{10}^{1/2} \xi_{10}(t)] \end{aligned} \quad (5)$$

方程中 $\xi_{i=1, \dots, 10}(t)$ 代表高斯白噪声,它满足 $\langle \xi_i(t) \rangle = 0$ 和 $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t-t')$ 。 $a_{i=1, \dots, 10}$ 表示细胞体

系中进行的10个随机反应过程的反应速率^[27], 关于这10个随机反应过程的描述见表1。V代表细胞体系的体积, 因为反应速率与体系体积V成正比, 因此在化学朗之万方程中内噪声的强度与 $1/V^{1/2}$ 成正比。

为了同时考虑外噪声的作用, 我们设细胞外激素信号的浓度(k_g)受到外噪声的扰动:

$$k_g = k_{g,0}[1 + D\xi(t)] \quad (6)$$

此处 $\xi(t)$ 代表满足 $\langle \xi(t) \rangle = 0$ 和 $\langle \xi(t)\xi(t') \rangle = \delta_y(t-t')$ 的高斯白噪声, D代表外噪声的强度。

通常噪声都是在体系的Hopf分岔点附近起积极作用的^[47], 因此, 为了研究噪声的作用, 有必要先对体系的分岔行为做讨论。图1A描述的是这个体系在不考虑内、外噪声时的Hopf分岔图, 体系存在两个Hopf分岔点: $k_{g,1}=0.009\ 0$, $k_{g,2}=0.048\ 5$ 。令 $k_{g,0}=0.008\ 8$,

表1 10个随机反应过程及相应的反应速率

Table 1 Ten stochastic reaction processes and corresponding rates

随机过程 Stochastic processes	过程描述 The description of the processes	反应速率 Reaction rates
(1) $X \rightarrow X+1$	The increase of $[G_\alpha\text{-GTP}]$ due to the conversion of $G_\alpha\text{-GDP}$ to $G_\alpha\text{-GTP}$	$a_1 = V \cdot k_g [G_\alpha\text{-GDP}]$
(2) $X \rightarrow X-4$ $W \rightarrow W+1$	PLC* is formed when 4 mol of $G_\alpha\text{-GTP}$ is combined with PLC	$a_2 = V \cdot k_p [G_\alpha\text{-GTP}]^4 [PLC]$
(3) $X \rightarrow X-1$	A loss of $[G_\alpha\text{-GTP}]$ due to the hydrolysis to $G_\alpha\text{-GDP}$	$a_3 = V \cdot h_g [G_\alpha\text{-GTP}]$
(4) $Y \rightarrow Y+1$	The production of DAG from PIP_2 by the action of PLC*	$a_4 = V \cdot k_d [PLC^*]$
(5) $Y \rightarrow Y+1$	A 'leak' process which keeps DAG at the basal level	$a_5 = V \cdot l_d$
(6) $Y \rightarrow Y-1$	The loss of DAG due to other chemical reactions	$a_6 = V \cdot h_d [DAG]$
(7) $Z \rightarrow Z+1$	The increase of $[Ca^{2+}]_i$ due to the release of Ca^{2+} from the endoplasmic reticulum (ER) triggered by IP_3	$a_7 = V \cdot \rho k_c \frac{[IP_3]^3}{K_3^3 + [IP_3]^3}$
(8) $Z \rightarrow Z+1$	A 'leak' process which keeps the cell at the basal level of Ca^{2+} in the absence of external stimuli	$a_8 = V \cdot \rho l_c$
(9) $Z \rightarrow Z-1$	The loss of $[Ca^{2+}]_i$ due to the Ca^{2+} -ATPase pumps	$a_9 = V \cdot \rho h_c [Ca^{2+}]_i$
(10) $W \rightarrow W-1$	The loss of PLC* due to the hydrolysis of the complex back to $G_\alpha\text{-GDP}$	$a_{10} = V \cdot h_p [PLC^*]$

X: $G_\alpha\text{-GTP}$ 的数量; W: PLC*的数量; Y: DAG的数量; Z: 细胞内胞液中钙离子数量; $G_\alpha\text{-GTP}$: 结合GTP的G-蛋白的 α -亚基; $G_\alpha\text{-GDP}$: 结合GDP的G-蛋白的 α -亚基; DAG: 甘油二酯; PIP_2 : 磷脂酰肌醇二磷酸; PLC*: 活化的磷脂酶C; IP_3 : 1,4,5-三磷酸肌醇。

X: the number of $G_\alpha\text{-GTP}$; W: the number of PLC*; Y: the number of DAG; Z: the number of intracellular calcium ions in the cytosol; $G_\alpha\text{-GTP}$: G-protein α -subunit bound to GTP; $G_\alpha\text{-GDP}$: G-protein α -subunit bound to GDP; DAG: diacylglycerol; PIP_2 : phosphatidylinositol biphosphate; PLC*: activated form of phospholipase C; IP_3 : inositol 1,4,5-triphosphate.

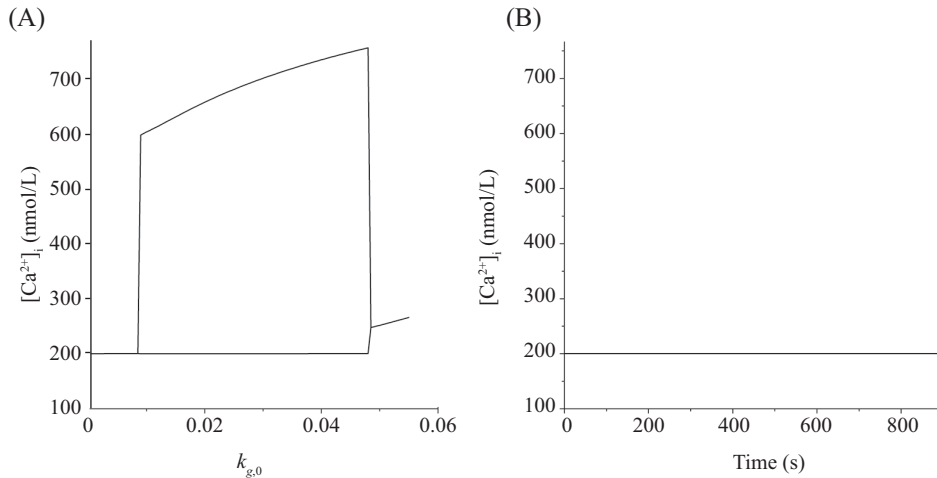


图1 细胞体系的Hopf分岔图(A)和细胞内钙离子浓度随时间变化的示意图(B)

Fig.1 The Hopf bifurcation figure (A) and the time series of the concentration of intracellular calcium ion (B)

它位于体系左侧Hopf分岔点($k_{g,1}=0.009\ 0$)的左边,此时激素信号非常微弱,在无噪声存在时,细胞内的钙离子浓度处于稳定不振荡状态。图1B描述的就是 $k_{g,0}=0.008\ 8$ 时,细胞内钙离子浓度随时间变化的示意图。上文已提到,生物体内的大多数细胞是通过细胞内连续的钙振荡来检测激素信号的,由于此时钙离子浓度不振荡,因此细胞也就检测不到胞外的弱激素信号。以下,我们将采用方程(5)和(6)来探讨内、外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响。

1.2 外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响

令 $k_{g,0}=0.008\ 8$,讨论仅有外噪声扰动,且外噪声强度分别为: $D=0.7、0.8、0.9、1.0、1.2、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、7.0、8.0$ 时,细胞内钙离子浓度随时间的变化情况,分析不同外噪声强度对体系检测弱激素信号的影响。

1.3 内噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响

令 $k_{g,0}=0.008\ 8$,讨论仅有内噪声扰动,体系体积分别为: $\text{Log}_{10}(V)=2.4、2.6、2.8、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.4、4.6、4.8、5.0、5.2、5.4、5.6$ 时,细胞内钙离子浓度随时间的变化情况,分析不同内噪声强度对体系检测弱激素信号的影响。

1.4 外噪声存在时内噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响

令 $k_{g,0}=0.008\ 8$,当体系体积分别为: $V=100\ 000\ \mu\text{m}^3、14\ 000\ \mu\text{m}^3、10\ 000\ \mu\text{m}^3、4\ 000\ \mu\text{m}^3、1\ 000\ \mu\text{m}^3$,

$100\ \mu\text{m}^3$ 时,讨论随着外噪声强度的变化,细胞内钙离子浓度随时间的变化情况,分析外噪声存在时,不同体系体积(即不同的内噪声强度)对细胞体系检测弱激素信号的影响。

1.5 内噪声存在时外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响

令 $k_{g,0}=0.008\ 8$,当外噪声强度分别为: $D=0.7、0.8、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0$ 时,讨论随着体系体积(即内噪声强度)的变化,细胞内钙离子浓度随时间的变化情况,分析内噪声存在时,不同外噪声强度对细胞体系检测弱激素信号的影响。

2 结果

2.1 仅有外噪声作用的情形

以上已经提到, $k_{g,0}=0.008\ 8$,在无噪声存在时,细胞处于稳定不振荡状态(检测不到细胞外的弱激素信号)。当有外噪声扰动时,本来处于稳定状态的细胞内会发生钙离子的随机振荡,图2A描述的是外噪声强度 $D=1.0$ 时,钙离子浓度随时间的变化。为了描述该振荡的规则程度,我们采用相关因子(coherence resonance, CR)来衡量:

$$CR = \frac{\langle T \rangle}{\sqrt{\langle T^2 \rangle - \langle T \rangle^2}}$$

文献^[48]。图2B显示了仅有外噪声作用时,相关因子(CR)与外噪声强度(D)的关系,图中可见随着外噪声强度 D 的增加,CR会出现一个极大值,表明了内信号

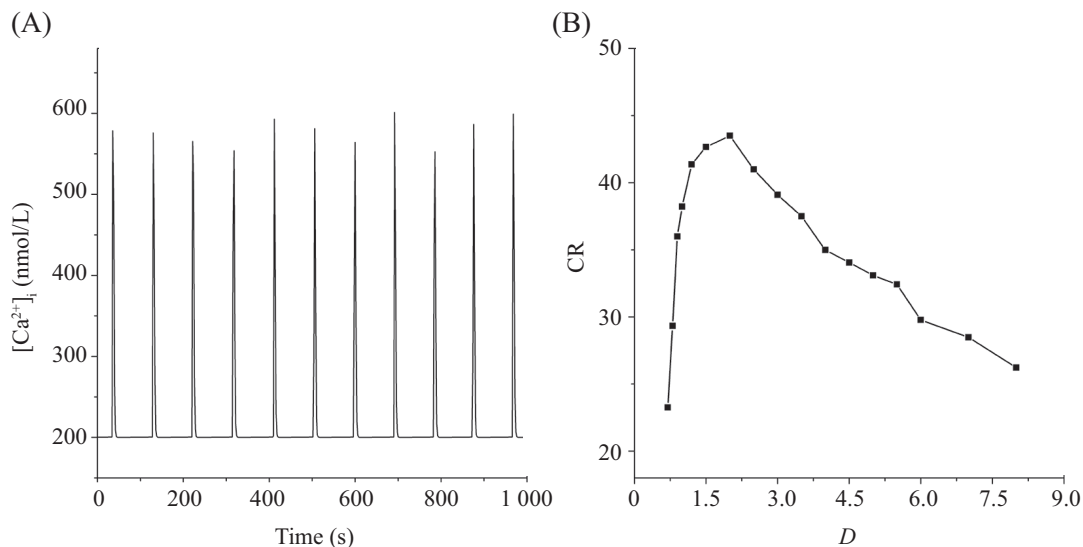
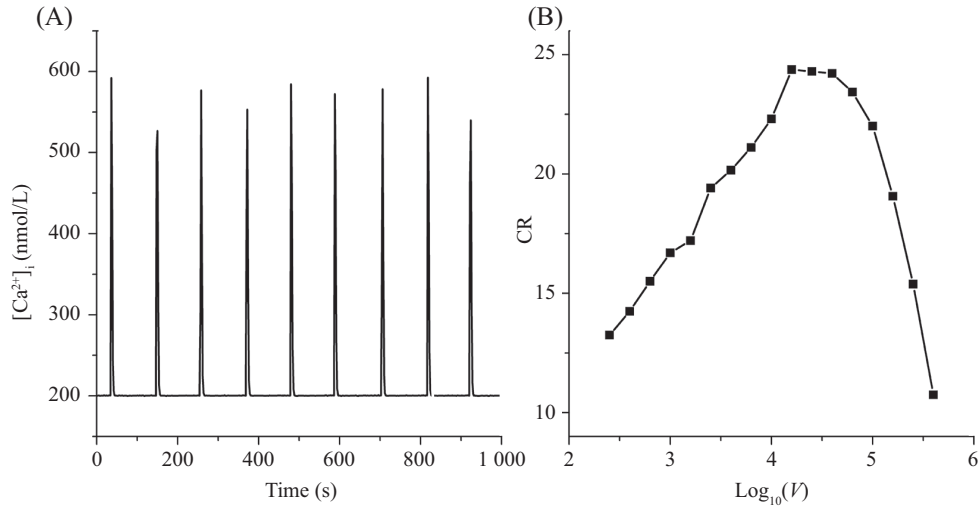
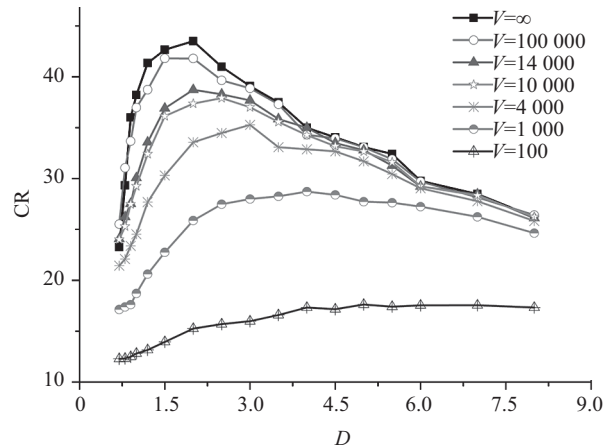


图2 钙离子浓度随时间的变化图(A)和相关因子(CR)与外噪声强度(D)的关系图(B)
Fig.2 The time series of the concentration calcium ion (A) and the relationship of the coherence resonance (CR) and the external noise intensity (D) (B)

图3 钙离子浓度随时间的变化(A)和相关因子(CR)与体系体积(V)的关系(B)Fig.3 The time series of the concentration calcium ion (A) and the relationship of the coherence resonance (CR) and the system size (V) (B)图4 不同体系体积(V)时CR与外噪声强度(D)的关系Fig.4 The relationship of CR and the external noise intensity (D) at different system size (V)

随机共振现象^[49]的发生。

2.2 仅有内噪声作用的情形

当考虑到内噪声时,本来处于稳定状态的细胞也会发生钙离子的随机振荡,图3A描述的是假设体系体积 $V=10^4 \mu\text{m}^3$ 时,钙离子浓度随时间的变化。图3B描述的是仅有内噪声作用时,相关因子(CR)与体系体积(V)的关系。由图可见,随着体系体积的增加,CR会出现一个极大值,由于内噪声的强度与 $1/V^{1/2}$ 成正比,因此,以上现象也说明了最佳内噪声强度的存在,表明了内噪声随机共振现象^[47]的发生。

2.3 外噪声存在时内噪声的影响

当考虑到一定的体系体积(即一定的内噪声强度)时,随着外噪声强度的变化,细胞内都会发生钙离子浓度的振荡。这里仍采用CR来描述钙振荡的

规则程度,图4列出了不同体系体积(V)时CR随外噪声强度(D)的变化曲线,不考虑内噪声时的情况也在图4中标了出来($V=\infty$)。

由图4可见,当体系体积比较大时,如 $V=100\,000 \mu\text{m}^3$,此时内噪声的强度非常小。因此,CR曲线与不考虑内噪声时的曲线非常接近,仍然有内信号随机共振现象发生,说明此时仍存在一个最佳的外噪声强度,使得细胞体系对弱激素信号的检测能力最强。随着体系体积 V 的减小,内噪声强度逐渐增加,CR曲线逐渐下降,说明细胞体系内钙振荡的规则程度逐渐降低。当体系体积变得非常小时,如 $V=100 \mu\text{m}^3$,此时内噪声强度非常大,内信号随机共振现象消失,这可能是因为内噪声强度太大了,因此外噪声的积极作用被压制。

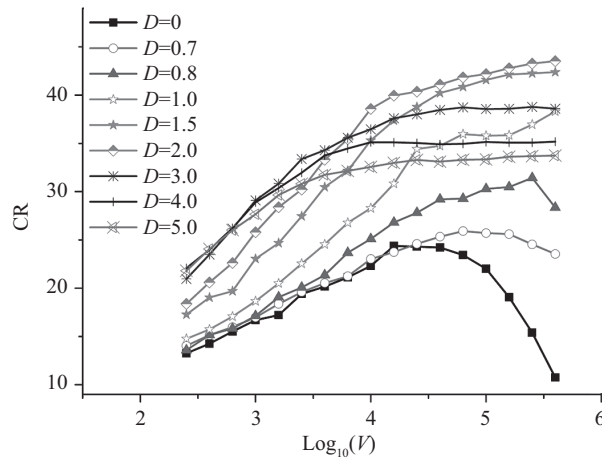


图5 不同外噪声强度(D)时CR与体系体积(V)的关系

Fig.5 The relationship of CR and the system size (V) at different external noise intensity (D)

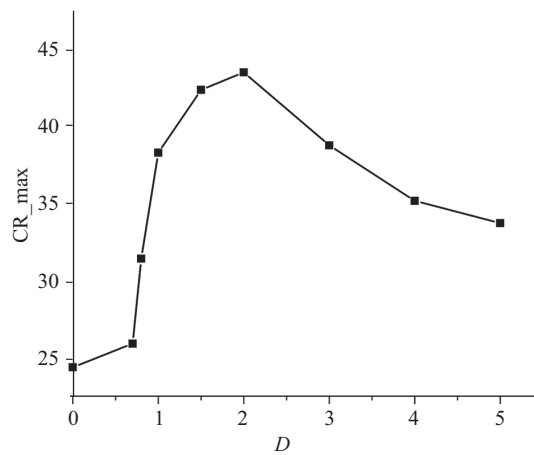


图6 图5中每条曲线的最大CR值与外噪声强度(D)的关系

Fig.6 The relationship of the maximum value of CR of each curves in fig.5 and the external noise intensity (D)

2.4 内噪声存在时外噪声的影响

当考虑到一定的外噪声强度时,随着体系体积的变化,细胞内也会发生钙离子浓度的振荡。采用CR来描述钙振荡的规则程度,图5列出了不同外噪声强度(D)时CR与体系体积(V)的关系,不考虑外噪声时的情况也在图5中标了出来($D=0$)。

由图5可见,当外噪声强度比较小时($D < 0.8$),总是存在一个最佳的体系体积,使得CR值最大,表明了内噪声随机共振现象的发生,并且随着外噪声强度的增加,CR曲线升高,说明在这个范围内,随着外噪声强度的增加体系检测弱激素信号的能力随之增强。当外噪声强度增加到一定程度($D > 0.8$),最佳体系体积不再存在,即内噪声随机共振现象消失,但CR值较大,说明此时钙振荡的规则程度较好,因此,细胞体系对弱激素信号的检测能力较强。当我们讨论

这个区域不同外噪声强度的影响时,发现随着外噪声强度的增加,CR曲线会先升高,再降低。图6显示了图5中每条曲线的最大CR值与外噪声强度(D)的关系,可以很清晰地看出,存在一个最佳的外噪声强度,使得描述细胞内钙振荡规则程度的CR值最大。

3 讨论

通过构建一个细胞体系的介观随机模型,我们探讨了共存的内、外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响。假设细胞体系受到弱激素信号的刺激,在不考虑噪声存在时,细胞内的钙离子浓度处于稳定不振荡状态,体系也就检测不到细胞外的弱激素信号。结果表明,当考虑到单纯外噪声或内噪声的扰动时,噪声会影响细胞内钙振荡的动力学行为,本来处于稳定状态的细胞内会发生钙离子的随机振

荡, 通过细胞内连续的钙振荡, 细胞体系就可以检测到胞外的弱激素信号。随着外噪声或内噪声强度的增加, 描述细胞内钙振荡规则程度的CR值会出现一个极大值, 表明了内信号随机共振或内噪声随机共振现象的发生。研究表明, 单纯的外噪声或内噪声都能帮助细胞体系检测到本来检测不到的弱激素信号, 且存在一个最佳的噪声强度, 使细胞体系检测弱信号能力达到最强。

由于细胞体系是一个典型的介观体系, 体系内、外噪声都是不可忽略的, 因此, 我们还研究了共存的内、外噪声对细胞体系检测弱激素信号的影响。结果表明, 在外噪声存在的情况下, 随着体系体积的减小, 即内噪声强度的增加, 细胞体系内钙振荡的规则程度逐渐降低, 内信号随机共振曲线逐渐降低, 直至消失。因此, 外噪声存在时内噪声强度的逐渐增加对细胞体系检测激素信号起到消极作用。在内噪声存在的情况下, 随着外噪声强度的增加, CR曲线先升高后降低, 存在一个最佳的外噪声强度, 使得细胞体系对弱激素信号的检测能力最佳。

需要指出的是, 虽然我们研究了内噪声强度的变化对细胞体系检测弱激素信号的影响, 但是细胞的体积是基本不变的, 因此, 内噪声强度也是不变的。有研究表明, 大多数高等动植物组织的细胞直径在20~30 μm , 由此推算出的细胞体积在4 000~14 000 μm^3 ^[50]。从图4中数据可以看出, 在这个体积范围内, 始终有内信号随机共振现象发生, 且存在一个最佳的外噪声强度(2.0~3.0), 使得细胞体系检测弱激素信号的能力最强。生物体系很可能已经学会自我调节到一个最佳的细胞体积, 从而较好地利用外噪声的积极作用。

既然在细胞体系中内、外噪声都是不可避免的, 而且体系很有可能经常受到弱激素信号的刺激, 因此, 细胞体系很有可能恰恰是利用了内、外噪声来更好地检测细胞外的弱激素信号, 继而对信号所传递的信息进行编码, 从而来调控细胞的各种功能。我们的研究结果很可能对生命体系检测弱信号的机理研究具有一定的参考意义。

参考文献 (References)

- 1 Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res* 1980; 36(36): 53-88.
- 2 Weigle DS, Goodner CJ. Evidence that the physiological pulse frequency of glucagon secretion optimizes glucose production by

- perifused rat hepatocytes. *Endocrinology* 1986; 118(4): 1606-13.
- 3 Shupnik MA. Effects of gonadotropin-releasing hormone on rat gonadotropin gene transcription *in vitro*: Requirement for pulsatile administration for luteinizing hormone- β gene stimulation. *Mol Endocrinol* 1990; 4(10): 1444-50.
- 4 Schof C, Brabant G, Hesch RD, Muhlen AVZ, Cobbold PH, Cuthbertson KSR. Temporal patterns of α_1 -receptor stimulation regulate amplitude and frequency of calcium transients. *Am J Physiol* 1993; 265(1): C1030-6.
- 5 Chay TR, Lee YS, Fan YS. Appearance of phase-locked wennekebach-like rhythms, Devil's staircase and universality in intracellular calcium spikes in non-excitable cell models. *J Theor Biol* 1995; 174(1): 21-44.
- 6 Laer L, Kloppstech M, Schof C, Sejnowski TJ, Brabant G, Prank K. Noise enhanced hormonal signal transduction through intracellular calcium oscillations. *Biophys Chem* 2001; 91(2): 157-66.
- 7 Prank K, Gabbiani F, Brabant G. Coding efficiency and information rates in transmembrane signaling. *Bio Systems* 2000; 55(12/3): 15-22.
- 8 Benzi R, Sutera A, Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A: Math Gen* 1981; 14(11): L453-7.
- 9 Douglass JK, Wilkens L, Pantazelou E, Moss F. Noise enhancement of information transfer in crayfish mechanoreceptors by stochastic resonance. *Nature* 1993; 365(6444): 337-40.
- 10 Levin JE, Miller JP. Broadband neural encoding in the cricket cercal sensory system enhanced by stochastic resonance. *Nature* 1996; 380(6570): 165-8.
- 11 Russell DF, Wilkens LA, Moss F. Use of behavioural stochastic resonance by paddle fish for feeding. *Nature* 1999; 402(6759): 291-4.
- 12 Collins JJ. Fishing for function in noise. *Nature* 1999; 402(6759): 241-2.
- 13 Narins PM. In a fly's ear. *Nature* 2001; 410(6829): 644-5.
- 14 Mori T, Kai S. Noise-induced entrainment and stochastic resonance in human brain waves. *Phys Rev Lett* 2002; 88(21): 218101.
- 15 Priplate A, Niemi J, Salen M, Harry J, Lipsitz LA, Collins JJ. Noise-enhanced human balance control. *Phys Rev Lett* 2002; 89(23): 238101.
- 16 Simonotto E, Riani M, Seife C, Roberts M, Twitty J, Moss F. Visual perception of stochastic resonance. *Phys Rev Lett* 1997; 78(6): 1186-9.
- 17 Camalet S, Duke T, Julicher F, Prost J. Auditory sensitivity provided by self-tuned critical oscillations of hair cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(7): 3183-8.
- 18 Ozbudak EM, Thattai M, Kurtser I, Grossman AD, Oudenaarden AV. Regulation of noise in the expression of a single gene. *Nat Genet* 2002; 31(1): 69-73.
- 19 Elowitz MB, Levine AJ, Siggia ED, Swain PS. Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 2002; 297(5584): 1183-6.
- 20 Blake WJ, Kærn M, Cantor CR, Collins JJ. Noise in eukaryotic gene expression. *Nature* 2003; 422(6932): 633-7.
- 21 Isaacs FJ, Hasty J, Cantor CR, Collins JJ. Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(13): 7714-9.

- 22 Hou ZH, Xin HW. Internal noise stochastic resonance in a circadian clock system. *J Chem Phys* 2003; 119(22): 11508-12.
- 23 Schmid G, Goychuk I, Hänggi P. Stochastic resonance as a collective property of ion channel assemblies. *Europhys Lett* 2001; 56(1): 22-8.
- 24 Schmid G, Goychuk I, Hänggi P. Membrane clusters of ion channels: Size effects for stochastic resonance. *Lect Note Phys* 2003; 625: 195-206.
- 25 Shuai JW, Jung P. Optimal intracellular calcium signaling. *Phys Rev Lett* 2002; 88(6): 068102.
- 26 Shuai JW, Jung P. Optimal ion channel clustering for intracellular calcium signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(2): 506-10.
- 27 Li HY, Hou ZH, Xin HW. Internal noise enhanced detection of hormonal signal through intracellular calcium oscillations. *Chem Phys Lett* 2005; 402(4): 444-9.
- 28 Li HY, Ma J, Hou ZH, Xin HW. Constructive role of internal noise for the detection of weak signal in cell system. *Acta Phys Chim Sin* 2008; 24(12): 2203-6.
- 29 Wang MS, Hou ZH, Xin HW. Double-system-size resonance for spiking activity of coupled Hodgkin-Huxley neurons. *Chem Phys Chem* 2004; 5(10): 1602-5.
- 30 Ishimura K, Schmid A, Asai T, Motomura M. Stochastic resonance induced by internal noise in a unidirectional network of excitable FitzHugh-Nagumo neurons. *Nonlinear Theor Appl* 2016; 7(2): 164-75.
- 31 Jha RK, Chouhan R. Noise-induced contrast enhancement using stochastic resonance on singular values. *Signal Image Video P* 2014; 8(2): 339-47.
- 32 Tadokoro Y, Kasai S, Ichiki A. Concept, analysis, and demonstration of a novel delay network exhibiting stochastic resonance induced by external noise. *Digit Signal Process* 2014; 37: 1-12.
- 33 Duan F, Chapeaublondeau F, Abbott D. Double-maximum enhancement of signal-to-noise ratio gain via stochastic resonance and vibrational resonance. *Phys Rev E* 2014; 90(2): 860-77.
- 34 Duan WL, Long F, Li C. Reverse resonance and stochastic resonance in intracellular calcium oscillations. *Physica A* 2014; 401(5): 52-7.
- 35 Duan WL, Mei DC. Simulation studies on the time delay effects in an intracellular calcium oscillation system with correlated noises. *Chin J Phys* 2013; 51(2): 305-15.
- 36 Cantini L, Cianci C, Fanelli D. Linear noise approximation for stochastic oscillations of intracellular calcium. *J Theor Biol* 2013; 349(12): 92-9.
- 37 Perc M, Marhl M. Noise enhances robustness of intracellular Ca^{2+} oscillations. *Phys Lett A* 2003; 316(5): 304-10.
- 38 Perc M, Gosak M, Marhl M. Periodic calcium waves in coupled cells induced by internal noise. *Chem Phys Lett* 2007; 437(1): 143-7.
- 39 Gosak M, Marhl M, Perc M. Chaos out of internal noise in the collective dynamics of diffusively coupled cells. *Eur Phys J B* 2008; 62(2): 171-7.
- 40 Yi M, Jia Y, Liu Q, Li JR, Zhu CL. Enhancement of internal-noise coherence resonance by modulation of external noise in a circadian oscillator. *Phys Rev E* 2006; 73(1): 041923.
- 41 Gong YB, Xu B, Ma XG, Dong YM, Yang CL. Enhancement of stochastic resonance induced by either internal or external noise in NO reduction on platinum surfaces. *J Phys Chem C* 2007; 111(11): 4264-8.
- 42 Gong YB, Xie YH, Xu B, Ma XG. Enhancement of stochastic oscillations by colored noise or internal noise in NO reduction by CO on small platinum surfaces. *J Chem Phys* 2008; 128(12): 124707.
- 43 Gong YB, Xu B, Ma XG. Enhancement of stochastic reaction rate oscillations by external noise in CO oxidation on nanometer-sized Pd particles. *Chem Phys Lett* 2008; 458(4/5/6): 351-4.
- 44 Li HY, Ma J. Novel effect of interplay of internal and external noise on the dynamics of calcium oscillations. *Chem Phys* 2010; 377(1/2/3): 132-5.
- 45 Cuthbertson KS, Chay TR. Modelling receptor-controlled intracellular calcium oscillators. *Cell Calcium* 1991; 12(2/3): 97-109.
- 46 Gillespie DT. The chemical Langevin equation. *J Chem Phys* 2000; 113(1): 297-306.
- 47 Li HY, Hou ZH, Xin HW. Internal noise stochastic resonance for intracellular calcium oscillations in a cell system. *Phys Rev E* 2005; 71(6): 061916.
- 48 Miyakawa K, Tanaka T, Isikawa H. Dynamics of a stochastic oscillator in an excitable chemical reaction system. *Phys Rev E* 2003; 67(6): 066206.
- 49 Hou ZH, Yang LF, Xin HW. Stochastic bi-resonance without external signal in the CO+O₂ catalytic oxidation reaction system. *J Chem Phys* 1999; 111(4): 1592-4.
- 50 赵玉艳, 王群. 细胞的大小及“细胞体积的守恒定律”. *中学生物教学*(Zhao Yuyan, Wang Qun. The size of the cell and ‘the conservation law of cell volume’. *Teaching of Middle School Biology*) 2009; 4: 39.