

细胞丛状化分布对二维耦合体系尺度选择效应的影响^{*}

申传胜^{1)†} 张季谦^{1)†} 陈含爽¹⁾

1) 安徽师范大学物理与电子信息学院, 芜湖 241000)

2) 安庆师范学院教育技术系, 安庆 246011)

(2007 年 3 月 18 日收到, 2007 年 7 月 4 日收到修改稿)

采用随机模拟方法对体系的化学朗之万方程进行了数值模拟, 考察了二维耦合细胞体系中, 细胞的丛状化分布对于因内噪声作用而产生的尺度选择效应所带来的影响. 研究发现, 当体系处于 Hopf 分岔点附近时, 由于耦合作用使得处于最佳状态的一定数目的细胞呈现丛状化聚集在一起, 而这种丛状化分布的“团队精神”可以极大地提高体系的工作效率, 表现为体系对外界刺激信号的响应能力(信噪比)达到极大值. 同时还观察到, 体系对外界刺激最为敏感时对应的最佳细胞丛尺度大小不随耦合强度的改变而变化, 而体系输出信号的信噪比, 随着耦合强度的增加有增大趋势. 这些现象表明, 细胞的丛状化分布将极大地增强细胞中钙离子信号对外界刺激的响应效果. 生物体系本身可能具有这种特性, 并利用它来改善和提高感受外界信息的能力.

关键词: 内噪声, 耦合体系, 体系尺度选择效应, 团队精神

PACC: 0547, 0545, 8725

1. 引言

众所周知, 在多细胞体系的生物机体组织中许多重要的细胞功能都要受到细胞内和细胞间的钙信号的调节^[1], 如早期的脑组织受伤反应^[2], 神经递质的释放^[3], 突触的塑性^[4], 基因表达以及细胞死亡^[5, 6]等. 构成这些信号的大多数 Ca^{2+} 是通过 IP_3 受体的作用从细胞内钙库中释放出来的. Rozi 和 Jia^[7] 已经考察了复杂的细胞质内的 Ca^{2+} 振荡对肝糖磷酸化的调节作用.

此前, 大多数对细胞内钙振荡的研究仅仅是局限于外噪声的影响^[8-11]. 例如在研究外噪声作用下的二维耦合细胞体系尺度效应时发现, 对固定的耦合强度, 体系有一个合适数目的细胞单元与之匹配, 随着耦合强度的改变, 其体系尺度范围发生了迁移^[11]. 但实际生物体系所感受的刺激不仅仅是由外噪声^[12-15]引起的, 还有内噪声^[16]的影响. 最近我们一直关注内涨落对细胞体系中钙振荡的影响^[17]. 又

由于实际生物体中细胞体系对外界刺激的响应过程是由多个细胞共同参与的一种集体行为, 而且这些细胞的组成是立体的、复杂的. 例如, 肝器官组织中, 肝细胞是按照一定的空间分布构成肝组织的, 每个肝细胞周围存在有许多近邻的其他肝细胞, 即细胞与细胞之间的相互作用表现为空间结构上的耦合情形, 不可能仅仅是一维链的形式. 已经有科学工作者发现细胞在二维耦合的情况比一维耦合能更好地接受和传递生命信息^[18].

本文选择钙离子振荡最小化模型^[19], 考虑与细胞体积有关的内噪声的作用, 并将其动力学方程转化为朗之万方程, 采用随机模拟方法, 考察二维耦合体系中细胞的丛状化分布对体系感受外界刺激能力的影响. 研究发现内噪声作用下的单个细胞, 对外界刺激有两个最佳响应的体系尺度, 而在二维耦合的情形下, 这种尺度选择效应在一定数目的细胞耦合时大为增强, 表现为一定的“团队效应”. 即在固定的耦合强度下, 体系有一个合适的细胞丛大小与之匹配使得体系获得最佳响应, 同时该细胞团队尺度不

^{*} 安徽省高等学校省级自然科学研究重点项目(批准号: KJ2007A079), 安徽省高等学校青年教师资助计划项目(批准号: 2007jq1118) 和安徽师范大学专项科研基金(批准号: 2006zx09) 资助的课题.

[†] 通讯联系人. E-mail: zhangcd@mail.ahnu.edu.cn

随耦合强度的变化而改变,只是体系输出信号的信噪比随着耦合强度的增加有增大的趋势.

2. 体系模型及朗之万方程

2.1. 理论模型

用来解释细胞内钙离子振荡的模型有很多种,本文以钙离子振荡最小化模型为例.在此模型中,活性 G-蛋白刺激磷脂酶 C, 磷脂酶 C 帮助形成第二信使 IP₃ 和二酰甘油 DAG 的形成,它的作用是仅仅引起细胞内 Ca²⁺ 库的释放,从而调节细胞质内 Ca²⁺ 的浓度,此过程参见图 1. 相应的动力学方程为

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= v_0 + v_1\beta - v_2 + v_3 + k_f y - kx, \\ \frac{dy}{dt} &= v_2 - v_3 - k_f y, \end{aligned} \quad (1)$$

式中 x 和 y 分别表示细胞质和 IP₃ 非敏感性库中自由 Ca²⁺ 的浓度,其中 v_2, v_3 和其他量之间的关系为

$$\begin{aligned} v_2 &= V_{M2} \frac{x^2}{K_2^2 + x^2}, \\ v_3 &= V_{M3} \frac{y^2}{K_R^2 + y^2} \cdot \frac{x^4}{K_A^4 + x^4}, \end{aligned} \quad (2)$$

其中 V_{M2} 和 V_{M3} 表示这些比率的最大值, K_2, K_R 和 K_A 分别表示泵入、释放和活化的阈值, β 表示外界刺激信号对 IP₃ 合成的影响,反映了输入信号的性质和强度,这里选作控制参数,其值随着刺激的强度大小从 0 变化到 1.

然而,对于实际的生物细胞体系而言,由于不可忽略的内噪声的存在使得上述确定性的方程已经不能正确描述体系的动力学行为,而是需要一个介观的随机模型.通常情况下该反应体系被描述成一个由化学主方程控制的产生-消亡的随机过程^[20],但是这样一个主方程却很难能够求出它的解析解.

Gillespie 以此方程为理论基础,建立起一种精确的随机模拟(exact stochastic simulation, ESS)方法^[21],这种方法在随机化学动力学的研究中得到了广泛的应用.为了模拟化学反应的进行,必须要回答如下两个问题:相继发生的是哪一步反应和该反应在什么时候发生.依据 Gillespie 的方法,在这里我们引入细胞质中钙离子的数目 X 以及对 IP₃ 不敏感的钙库中钙离子数目 Y ,继而两种物质的浓度就可以分别表示为 $x = \frac{X}{V}, y = \frac{Y}{V}$ (V 表示细胞的总体积).文献 [22] 中相似的方法,细胞中的反应可以分为 6 个基元反应过程,图 1 是对这些过程的简单描述,相应的反应速率见表 1,可以看到,反应速率是与体系体积 V 成正比的.

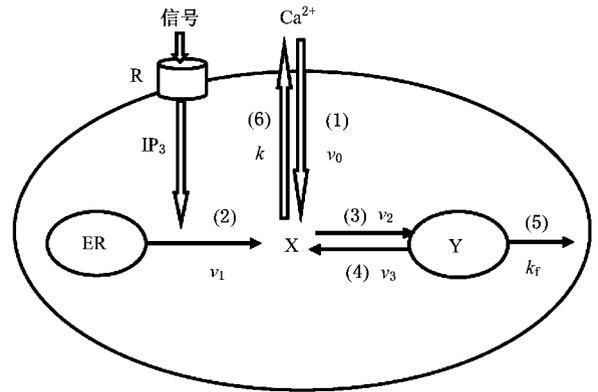


图 1 信号诱导的钙振荡的反应机制.外部信号(signal)作用于细胞膜受体(R)刺激 IP₃ 的产生,继而 IP₃ 敏感的钙库(ER)中的钙离子释放到胞质中. $v_1\beta$ 代表 ER 钙库中的钙离子流入胞质的过程速率; v_2 代表胞质中的钙抽运到对 IP₃ 不敏感的钙库(Y)时的速率; v_3 代表胞质中钙诱导的 Y 钙库中钙离子释放到胞质中的过程速率; v_0 代表来自于胞外的钙离子流进入胞质的速率; k 代表胞质中钙离子向胞外运输过程的速率; k_f 表示 Y 钙库中的钙离子向胞质中性渗漏过程的速率常数(详细信息可参考文献 [19])

表 1 细胞内钙振荡产生过程中随机的基元过程及相应的速率

基元过程	过程描述	反应速率
(1) $X \rightarrow X + 1$	细胞外钙离子进入细胞质的恒定流量	$a_1 = Vv_0$
(2) $X \rightarrow X + 1$	对 IP ₃ 敏感的钙库中的钙离子流入细胞质	$a_2 = Vv_1\beta$
(3) $X \rightarrow X - 1$ $Y \rightarrow Y + 1$	细胞质中的钙离子泵入到对 IP ₃ 不敏感的钙库	$a_3 = Vv_2$ $= VV_{M2} x^2 / (K_2^2 + x^2)$
(4) $X \rightarrow X + 1$ $Y \rightarrow Y - 1$	胞质中钙诱导的对 IP ₃ 不敏感钙库中的钙离子释放到细胞质中	$a_4 = Vv_3$ $= VV_{M3} [y^2 / (K_R^2 + y^2)] [x^4 / (K_A^4 + x^4)]$
(5) $X \rightarrow X + 1$ $Y \rightarrow Y - 1$	对 IP ₃ 不敏感的钙库中的钙离子向细胞质中性渗漏的过程	$a_5 = V k_f y$
(6) $X \rightarrow X - 1$	细胞质中钙离子向细胞外运输的过程	$a_6 = V k x$

2.2. 朗之万方程

虽然精确的随机模拟方法在研究许多体系的内噪声时被广泛采用,但是当体系体积比较大时计算起来是比较费机的。为了克服这个问题,Gillespie提出了 τ -leap方法^[23],并且证明当体系体积比较大时,此方法是精确的随机模拟方法的很好的近似。因此,当较大范围的体系尺度需要被考虑时,我们可以对小体积情况采用精确的随机模拟方法,而对大体积情况采用 τ -leap方法进行模拟。Gillespie还提出了一种研究内噪声更为有效的方法:化学朗之万(CL)方法^[24],并且证明,当体系存在一个“宏观无限小(macro-infinitesimal)”的时间尺度时,化学朗之万方法是一种很好的近似方法。从化学朗之万方程我们可以看到,内噪声是与体系的体积相关的,由于反应速率 a_i 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 $1/\sqrt{V}$ 成正比,较小的体积对应于较大强度的噪声,模拟过程中通过调节单个细胞体积,来改变内噪声强度的大小。按照Gillespie的方法,考虑内噪声作用后,该模型的化学朗之万方程可改写为

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1}{V}(a_1 + a_2 - a_3 + a_4 + a_5 - a_6) \\ &+ \frac{1}{\sqrt{V}}(\sqrt{a_1}\xi_1(t) + \sqrt{a_2}\xi_2(t) - \sqrt{a_3}\xi_3(t) \\ &+ \sqrt{a_4}\xi_4(t) + \sqrt{a_5}\xi_5(t) - \sqrt{a_6}\xi_6(t)) \\ &= f_1, \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{1}{V}(a_3 - a_4 - a_5) \\ &+ \frac{1}{\sqrt{V}}(\sqrt{a_3}\xi_3(t) - \sqrt{a_4}\xi_4(t) - \sqrt{a_5}\xi_5(t)) \\ &= f_2 \end{aligned} \quad (3)$$

这里, $\xi_{i=1,\dots,6}(t)$ 是均值为0,方差为1的高斯白噪声。在二维耦合细胞体系中,我们把方程(3)改造为

$$\begin{aligned} \frac{dx_{ij}}{dt} &= f_1 + C_{ij}, \\ \frac{dy_{ij}}{dt} &= f_2, \end{aligned} \quad (4)$$

其中,耦合项 C_{ij} 表示与位置 (i,j) 最邻近的四个细胞对 (i,j) 细胞的影响。应用五点差分法,考虑双向耦合,我们把耦合项写为

$$\begin{aligned} C_{ij} &= \alpha(x_{i-1,j} + x_{i+1,j} \\ &+ x_{i,j-1} + x_{i,j+1} - 4x_{ij}), \end{aligned} \quad (5)$$

其中 x_{ij} 和 y_{ij} 是定义在二维细胞网格空间 $(N \times N)$

上,分别表示位置为 (i,j) 的细胞中细胞质内和 IP_3 非敏感性库中自由 Ca^{2+} 的浓度。 (i,j) 表示细胞的位置(其中 $i,j = 1, 2, \dots, N$), C 是耦合常数。

3. 结果与讨论

我们先对没有噪声作用的确定的方程(1),(2)进行分岔分析。结果发现随着控制参量 β 的变化,体系经历了两个Hopf分岔点,分别位于 $\beta = 0.289$ 和 $\beta = 0.775$ 处,这样整个 β 参数范围可以分为三个区域:低稳态区,振荡区和高稳态区(相应的分岔图未标出)。由于当参数 β 取在振荡区时,表征钙振荡的有效信噪比(signal-to-noise ratio, SNR,关于有效信噪比计算的详细描述可参考文献[25,26])随着内噪声强度的增加单调下降,这说明内噪声在该区域起破坏性作用。所以在本文中我们将参数 β 固定在靠近左边分岔点附近的低稳态区域(例如 $\beta = 0.282$),引入内噪声后,使得系统由低稳态区跃迁到振荡区。

本文主要考察内噪声作用下的二维耦合细胞体系中,细胞的丛状化分布对体系尺度选择效应所带来的影响。我们对方程(4)(5)进行数值积分,选取时间步长为 $dt = 0.001$,采用零边界条件。

首先,按照SNR的定义 $SNR = h\omega_0/\Delta\omega$,当我们选择一个适当的耦合强度($C = 0.07$)和少数几个代表性的耦合单元数($N \times N = 1, 9, 25, 49, 81$),通过数值模拟我们得到了系统输出的SNR随噪声强度变化的函数曲线如图2所示。显然,从图2中可以看出在内噪声作用下的单个细胞体系输出的SNR是不断变化的,出现了两个峰值,即所谓的内噪声随机共振(internal noise stochastic resonance)^[17,27,28]。然而由于真实的生物细胞体积大约在 $10^3 \mu m^3$ ^[22],因此本文中仅仅考虑前一个峰对应的体系尺度效应。另外,从图2可看出当耦合细胞数为 $3 \times 3, 5 \times 5$ 时体系输出的SNR均比单细胞以及较多细胞时的大,表明内噪声作用下的二维耦合细胞体系,在适当的体系尺度下呈现丛状化分布,并且在响应外界刺激时,这种分布使得系统响应能力得到增强。

其次,为了全面考察细胞丛的大小(耦合细胞数目)对系统响应能力的影响,我们固定耦合强度($C = 0.07$),改变细胞丛的细胞数目,得到体系输出信号的SNR随着内噪声强度和体系尺度大小变化的示意图,如图3所示,横轴表示体系尺度大小 $(N \times$

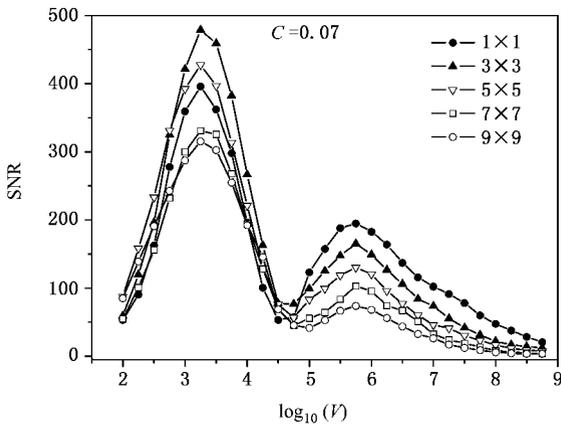


图 2 几个典型的细胞单元数目情况下,信噪比与内噪声强度之间关系的影响(因内噪声的强度与 $1/\sqrt{V}$ 成正比,所以上图中 V 较小处对应于较大的内噪声强度.相关的参数为 $C = 0.07$, $\beta = 0.282$, $v_0 = 1\mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$, $k = 10\text{s}^{-1}$, $k_f = 1\text{s}^{-1}$, $v_1 = 7.3\mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$, $V_{M2} = 65\mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$, $V_{M3} = 500\mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$, $K_2 = 1\mu\text{M}$, $K_R = 2\mu\text{M}$, $K_A = 0.9\mu\text{M}$, $m = 2$, $n = 2$, $p = 4$)

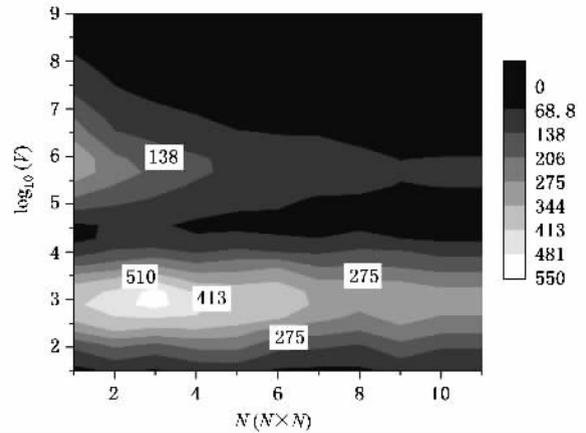


图 3 固定耦合强度 ($C = 0.07$) 体系输出信号的 SNR 对耦合细胞数目 $N(N \times N)$ 和细胞体积 V 的对数值 ($\log_{10}(V)$) 的灰度图 (其他参数同图 2)

N) 纵轴表示体细胞体积 V 的对数值 ($\log_{10}(V)$), 区域的灰度表示体系输出的 SNR 值. 从图 3 中显然可以看出最亮的区域 (输出信号最大的 SNR) 出现在体系尺度大小为 $N \times N = 3 \times 3$ 的位置. 这表明在二维耦合细胞体系中也产生了体系尺度共振. 即当体系将细胞丛大小调节到该尺度时, 体系的内噪声达到一个合适的大小, 可以增强系统的输出信号能力, 对外界刺激的响应达到最佳. 而且这些效应也说明了对固定的耦合强度, 体系为了提高其对外界刺激响应的敏感性就需要耦合合适数目的细胞单元参与集体行为, 如果细胞丛尺度太大或太小都会降低对环境信号的响应能力. 近年来, 有科学家在实验中直接观测到类似的尺度共振现象, 例如 Tegenthoff 的科研小组借助功能磁共振成像技术, 观测到大脑内部相邻神经细胞“互相激励”、协同工作的现象, 发现“团队精神”是提高大脑工作效率的法宝^[29]. 这表明生物体系有可能调动和重组一定数量的细胞构成一个响应集体来感受外界刺激, 从而做出最佳的反应, 提高团队的工作效率.

最后, 我们改变耦合强度而固定其他参数时, 又发现了两个现象. 一是体系的最佳响应体系尺度大小仍为 $N \times N = 3 \times 3$, 即 SNR 为最大值所对应的体系尺度大小不随着耦合强度的变化而变化. 二是随着耦合强度的增大 SNR 的值出现增大的趋势. 首先, 图 4 中 $N \times N = 1 \times 1, 2 \times 2, 3 \times 3$ 的前三条曲线依次升高, 而 $N \times N = 5 \times 5, 7 \times 7, 9 \times 9, 11 \times 11$ 却依

次降低, 比较这些曲线显然可以看出 $N \times N = 3 \times 3$ 是最高的, 此时对应的 SNR 值最大. 这个现象说明体系对外界刺激最佳响应的体系尺度大约在 $N \times N = 3 \times 3$ 位置. 同时, 随着横坐标上耦合强度的变化, 该体系尺度并未发生改变, 即在噪声作用下的耦合细胞体系对外界刺激的最佳响应体系尺度具有稳定性. 其次, 从图 4 中还可看出 $N \times N = 2 \times 2, 3 \times 3, 5 \times 5, 7 \times 7, 9 \times 9, 11 \times 11$ 的几条曲线上 SNR 值都是随着耦合强度的增加而有增大的趋势. 这表明耦合强度的增大, 有效地提高了体系对外界信号响应的敏感程度, 因而体系的团队效应也大大地增强了.

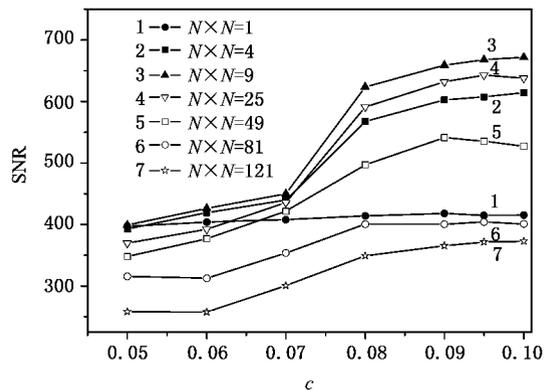


图 4 不同的耦合强度 (C) 对体系输出的信号 SNR 随 7 个典型耦合细胞数变化关系的影响 (前三条线依次升高, 后四条依次降低. 其他参数同图 2)

总之, 在噪声作用下的二维耦合细胞体系中, 系统对外界刺激的响应表现为一定的团队效应. 即在对外界刺激做出应答时体系细胞呈丛状化分布, 而且每个细胞均处于最佳状态. 特别地, 这种细胞丛状化作用, 使得不多不少的细胞单元构成一个不大

不小的集体团队,极大地提高了整个细胞体系的响应能力.这种现象我们称作内噪声作用下的二维耦合细胞体系尺度效应.耦合细胞体系对外界信号具有最佳的响应尺度(耦合单元数),而这个最佳体系尺度由于内噪声的作用而具有一定的稳定性.这些现象表明生物体系有可能利用这些特性不断地调动和重组细胞结构来增强自身对外界信号的响应能力,从而有效地提高体系的团队工作效率.当然,需

要指出的是,在本文中只考虑了细胞内的反应过程的随机性,显示了内噪声作用下的二维耦合细胞体系中,细胞丛状化分布所带来的复杂时空行为,实际上相邻细胞间的扩散过程,也存在随机性;另外, y 变量(IP_3 不敏感钙库中自由 Ca^{2+} 的浓度)也会受到扩散过程影响.本文的这些描述还远远不足以刻画体系中这些复杂因素的时空动力学行为,为此,进一步的研究工作还需要考虑这些因素带来的影响.

- [1] Bai Y Q , Tang A H , Wang S Q , Zhu X 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 3607 (in Chinese) [白永强、唐爱辉、王世强、朱 星 2007 物理学报 **56** 3607]
- [2] Cornell-Bell A H , Finkbeiner S M , Cooper M S , Smith S J 1990 *Science* **247** 470
- [3] Golovina V A , Blaustein M P 1997 *Science* **275** 1643
- [4] Koninck P D , Schulman H 1998 *Science* **279** 227
- [5] Dolmetsch R E , Xu K , Lewis R S 1998 *Nature* **392** 933
- [6] Allen G J , Chu S P , Schumacher K , Shimazaki C T , Vafeados D , Kemper A , Hawke S D , Tallman G , Tsien R Y , Harper J F , Chory J , Schroeder J I 2000 *Science* **289** 2338
- [7] Rozi A , Jia Y 2003 *Biophys. Chem.* **106** 193
- [8] Laer L , Klopstech M , Schoff C , Sejnowski T J , Brabant G , Prank K 2001 *Biophys. Chem.* **91** 157
- [9] Perc M , Marhl M 2003 *Phys. Lett. A* **316** 304
- [10] Li Q S , Wang P 2004 *Chem. Phys. Lett.* **387** 383
- [11] Shen C S , Zhang J Q , Cui Z F 2006 *Science in China Series G* **36** 124 (in Chinese) [申传胜、张季谦、崔执凤 2006 中国科学 G **36** 124]
- [12] Song Y , Zhao T J , Liu J W , Wang X Q , Zhan Y 2006 *Acta Phys. Sin.* **55** 4020 (in Chinese) [宋 杨、赵同军、刘金伟、王向群、展 永 2006 物理学报 **55** 4020]
- [13] Xu W , Jin Y F , Li W , Ma S J 2005 *Chin. Phys.* **14** 1077
- [14] Hu A H , Xu Z Y 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 3132 (in Chinese) [胡爱花、徐振源 2007 物理学报 **56** 3132]
- [15] Rong H W , Wang X D , Xu W , Meng G , Fang T 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 2557 (in Chinese) [戎海武、王向东、徐伟、孟 光、方同 2005 物理学报 **54** 2557]
- [16] Zhang G J , Xu J X 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 0557 (in Chinese) [张广军、徐健学 2005 物理学报 **54** 0557]
- [17] Zhang J Q , Hou Z H , Xin H W 2004 *Chem Phys. Chem.* **5** 1041
- [18] Shinohara Y , Kanamaru T , Suzuki H , Horita T , Aihara K 2002 *Phys. Rev. E* **65** 051906
- [19] Goldbeter A , Dupont G , Berridge M J 1990 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87** 1461
- [20] Kapman N G 1987 *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (North-Holland : Amsterdam) p75
- [21] Gillespie D T 1977 *J. Phys. Chem.* **81** 2340
- [22] Gracheva M E , Toral R , Gunton J D 2001 *J. Theor. Biol.* **212** 111
- [23] Gillespie D T 2001 *J. Chem. Phys.* **115** 1716
- [24] Gillespie D T 2000 *J. Chem. Phys.* **113** 297
- [25] Hou Z H , Xin H W 2003 *J. Chem. Phys.* **119** 11508
- [26] Hu G , Ditzinger T , Ning C Z , Haken H 1993 *Phys. Rev. Lett.* **71** 807
- [27] Hou Z H , Xin H W 2004 *Chem. Phys. Chem.* **3** 407
- [28] Li H Y , Hou Z H , Xin H W 2005 *Phys. Rev. E* **71** 061916
- [29] Pleger B , Foerster A F , Ragert P , Dinse H R , Schwenkreis P , Malin J P , Nicolas V , Tegenthoff M 2003 *Neuron* **40** 643

System size selected effects induced by clustering in two-dimensional coupled cell systems^{*}

Shen Chuan-Sheng^{1)✉)} Zhang Ji-Qian^{1)†)} Chen Han-Shuang¹⁾

^{1)✉} College of Physics and Electronic Information, Anhui Normal University, Wuhu 241000, China)

^{2)✉} Department of Educational Technology, Anqing Teachers College, Anqing 246011, China)

(Received 18 March 2007; revised manuscript received 4 July 2007)

Abstract

Using stochastic simulation and chemical Langevin methods, we numerically investigated the influence of clustering of cells on the system size effects in two-dimensional coupled internal noisy cell systems. It was found that, when the system works near the Hopf bifurcation, the systems' cells assemble to a team in forming, a cell cluster. Interestingly, the teamwork in clustering may significantly raise the system's working efficiency, leading to the system obtaining the best performance under external stimulus. Furthermore, for different coupling intensities the optimal cluster size varies in robustness to external stimuli, but the signal-to-noise ratio (SNR) shows an increasing tendency with the coupling intensity increasing. These phenomena illustrate that clustering of cells may greatly enhance the sensitivity of Ca^{2+} signal, by which the biologic systems would probably improve their capability to respond to external stimulation.

Keywords : internal noise, coupled systems, system size selected effects, teamwork

PACC : 0547, 0545, 8725

^{*} Project supported by the Key Research Foundation of Higher Education of Anhui Province, China (Grant No. KJ2007A079), the Research Award Fund for Young Teachers in Higher Education Institutions of Anhui Province, China (Grant No. 2007jq1118), and the Research Fund of Anhui Normal University (Grant No. 2006zxx09).

[†] Corresponding author. E-mail: zhangcdc@mail.ahnu.edu.cn