

# 阈下激励与噪声联合作用下肝细胞系统的 内钙时空随机共振问题\*

王宝华<sup>1)†</sup> 陆启韶<sup>1)†</sup> 吕淑娟<sup>1)</sup>

1) 北京航空航天大学一般力学研究室 北京 100191)

2) 黑龙江大学数学科学学院 哈尔滨 150080)

(2009 年 1 月 22 日收到 2009 年 2 月 19 日收到修改稿)

研究阈下周期信号激励对耦合肝细胞系统内钙离子浓度 $[Ca^{2+}]$ 的时空随机共振性质的影响. 当阈下激励的频率等于确定性系统在 Hopf 分岔点附近的频率时, 它就会极大地提高随机耦合系统内发生 $[Ca^{2+}]$ 喷发的细胞的比例. 通过对喷发比的自相关函数计算得知阈下激励增强了系统在高斯白噪声作用下 $[Ca^{2+}]$ 的时间共振性. 通过数值模拟得知, 对于不同耦合强度, 都存在最优噪声强度使得随机系统内 $[Ca^{2+}]$ 时间共振达到最佳, 并且随着细胞间耦合强度的增加, 使得 $[Ca^{2+}]$ 共振达到最好的噪声强度也在逐渐增加. 尽管阈下激励加强了 $[Ca^{2+}]$ 的时间共振, 但通过对系统的空间傅里叶变换函数的分析, 得知阈下激励会提高系统对噪声的敏感度, 降低系统的空间共振性, 从而破坏了中等噪声强度诱发的细胞间规则环形钙波.

关键词: 钙振动, 噪声, 阈下激励, 随机共振

PACC: 0340K, 0545

## 1. 引 言

钙离子( $Ca^{2+}$ )是细胞内最重要的第二信使之一. 机体的每种活动都与细胞内钙息息相关, 如肌肉兴奋性的维持、心脏跳动、大脑信息的处理等<sup>[1]</sup>. 在这些截然不同的生理过程中, 由于产生自由钙离子浓度 $[Ca^{2+}]$ , 即细胞内钙的生理活性形式)及其传播方式不同,  $[Ca^{2+}]$ 在时间、空间及幅度上的变化体现出丰富多样的特点. 不同类型的细胞以不同的钙信号组合形成了复杂的钙时空钙动力学<sup>[2]</sup>. 胞液内 $Ca^{2+}$ 来源于两个方面: 细胞外的 $Ca^{2+}$ 和细胞内钙库(内质网 ER/肌浆网 SR). 细胞内钙库与胞液之间的钙流交换主要通过位于 SR/ER 上的钙释放通道和钙泵实现的. ER 上的钙通道主要包括肌醇 1,4,5-三磷酸通道 $IP_3R$ 和斯里兰卡肉桂碱受体通道 $RyR$ <sup>[3]</sup>.  $IP_3R$ 的打开不仅受到信使物质 $IP_3$ 的控制, 胞液 $[Ca^{2+}]$ 也起着关键的调节作用. 当胞液内 $[Ca^{2+}]$ 受刺激升高时, 它会使受体对 $Ca^{2+}$ 的敏感性上升, 增强通道的开放概率, 促进 $Ca^{2+}$ 的进一步释

放, 即产生钙诱发的钙释放过程. 而一旦 $[Ca^{2+}]$ 上升到一定程度时,  $Ca^{2+}$ 就会反过来抑制 $IP_3R$ 的释放, 从而保证释放出来的 $Ca^{2+}$ 数量足以触发生理功能而又不损伤细胞. 也正是在这种内钙库对 $Ca^{2+}$ 的释放和吸收过程中形成了细胞内钙振动和钙波. 同样,  $[Ca^{2+}]$ 的变化也可以被传递到其他相邻的细胞. 当细胞内 $[Ca^{2+}]$ 上升时,  $Ca^{2+}$ 会从细胞间裂隙沿浓度梯度方向传递到临近细胞内, 从而将信息在机体内传递下去, 进而形成细胞间钙波<sup>[4]</sup>. 例如, 人们在胰腺泡细胞、神经系统的星形胶质中都观察到了细胞间的钙信号. 特别是在完整的肝细胞中发现了细胞间周期钙波, 这种周期的钙波影响了肝细胞内酶的分泌<sup>[5-7]</sup>.

由于处于自然环境内的机体很容易受到热或其他噪声的影响从而导致细胞内离子信道的开合具有随机性质, 这可能会激发细胞兴奋性的改变, 从而影响整个系统的动力学性质, 因此研究噪声导致的钙随机时空动力学就十分有必要<sup>[8]</sup>. 噪声对非线性系统的影响是十分复杂的, 尽管它有时会破坏系统信号的传播, 但很多研究表明噪声会控制神经及生物

\* 国家自然科学基金(批准号: 30432010, 10872014)资助的课题.

† E-mail: qishaolu@hotmail.com

系统并使其产生一定的时空有序行为<sup>[9-11]</sup>. 在生物、物理、化学系统中, 噪声会提高系统对弱周期信号的响应我们称之为随机共振, 同样在没有外激励信号的情况下, 噪声也会激发系统出现如振动、波等的时空有序现象, 这称作相干共振<sup>[12]</sup>. 例如, 研究表明中等强度的噪声可以导致 Hodgkin-Huxley 神经网络中出现时空一致共振现象并在空间中激发一系列不同的斑图, 其时空共振强度随着神经间耦合强度的增加而增加<sup>[13]</sup>. 同时, 当随机的神经模型中加入外激励信号时得到的系统放电的结果随其本身的性质不同而变化<sup>[14]</sup>. 本文采用 Höfer 构建的肝细胞内钙振动的模型去分析阈下周期激励对耦合肝细胞间  $[Ca^{2+}]$  共振性质的影响, 该模型不仅重现了细胞内钙振动的特点, 还呈现了具有不同固有频率的耦合肝细胞可以通过相互作用产生相同频率的锁相现象<sup>[15]</sup>. 但是该模型仅涉及细胞不受外界环境影响的理想情形, 并未考虑细胞体积变化及噪声的影响. 事实上, 文献 [16] 通过化学 Langevin 方程指出了当肝细胞体积非常小时, 极易导致系统内出现内部噪声从而使其产生随机共振; 文献 [17] 也论述了耦合肝细胞系统在噪声作用下出现的双共振现象.

本文主要研究阈下周期信号对耦合肝细胞系统内  $[Ca^{2+}]$  时间和空间共振的影响. 通过对钙喷发比及其相关函数的计算得到, 当阈下激励的频率接近确定性系统在 Hopf 分岔点附近的固有频率时, 它会极大地提高随机耦合系统内钙的时间共振性质, 而且对于不同的耦合强度, 都存在最优噪声强度使得随机系统内  $[Ca^{2+}]$  共振达到最佳, 并且共振程度和最优噪声的强度都随耦合强度的增加而增加. 然而, 通过对系统的空间傅里叶变换函数的分析, 阈下激励虽然提高了系统对噪声的敏感度, 却降低了系统的空间相干共振性, 破坏了原有中等噪声时诱发的规则环形细胞间钙波.

## 2. 肝细胞的内钙浓度随机模型

本文考虑高斯白噪声作用下耦合的肝细胞受阈下激励产生的  $[Ca^{2+}]$  变化的集体时间共振行为, 采用的系统是由 Höfer<sup>[15]</sup> 在 1999 年建立的模拟由荷尔蒙激发的肝细胞内  $[Ca^{2+}]$  振动的模型, 用以研究细胞间钙流传递对于细胞同步性的重要作用. 该模型是根据细胞内钙流平衡的机理构建的, 包括从细胞外及内钙库中流入细胞质的钙流和泵出细胞质的钙

流, 并考虑了诸如线粒体等细胞器对钙流的作用. 我们将兴奋性的肝细胞耦合在一个由  $N \times N$  个细胞构成的方形网格上(在本文计算中取  $N = 128$ ), 每一个细胞通过细胞间裂隙和最近的细胞相连接, 并受到噪声的作用. 该随机系统由如下方程描述:

$$\begin{aligned} \frac{dx_{i,j}}{dt} &= \rho(\alpha(J_{in} - J_{out}) + \alpha(J_{rel} - J_{serca})) \\ &\quad + D(x_{i-1,j} + x_{i+1,j} + x_{i,j-1} + x_{i,j+1} - 4x_{i,j}) \\ &\quad + A \sin(2\pi ft) + \xi_{i,j}, \\ \frac{dz_{i,j}}{dt} &= \rho(\alpha(J_{in} - J_{out})) \\ &\quad + D(x_{i-1,j} + x_{i+1,j} + x_{i,j-1} + x_{i,j+1} - 4x_{i,j}) \\ &\quad + A \sin(2\pi ft) + \xi_{i,j}, \end{aligned} \quad (1)$$

其中  $x_{i,j}, z_{i,j}$  分别记细胞质内  $[Ca^{2+}]$  及第  $(i,j)$  个  $(i,j \leq N)$  细胞的整体  $[Ca^{2+}]$ , 包括细胞质内的和内置网内的  $[Ca^{2+}]$ .  $J_{in}$  和  $J_{out}$  分别表示从细胞外经胞膜流入细胞质的钙流和从细胞内泵到细胞外的钙流;  $J_{rel}$  是从内钙库中释放到细胞质的钙流, 主要由  $IP_3$  受体控制;  $J_{serca}$  记由钙泵从细胞质内泵回到 ER 的钙流. 各钙流表达式如下:

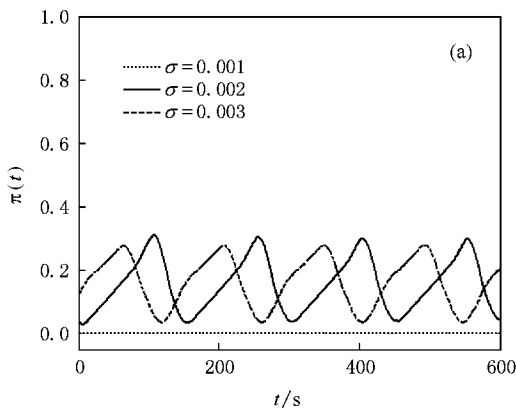
$$\begin{aligned} J_{in} &= v_0 + v_c \frac{P}{K_0 + P}, \\ J_{out} &= v_4 \frac{x_{i,j}^2}{K_4 + x_{i,j}^2}, \\ J_{rel} &= (k_1 \frac{(d_2 \frac{d_1 + P}{d_3 + P} P x)^3}{(d_p + P)^3 (d_a + x)^3} + k_2) \\ &\quad \times \beta^{-1} (z_{i,j} - (1 + \beta)x_{i,j}), \\ J_{serca} &= v_3 \frac{x_{i,j}^2}{K_3 + x_{i,j}^2}, \end{aligned}$$

其中参数  $P$  记信使物质  $IP_3$  的浓度, 控制  $IP_3$  受体的打开概率和钙流的运动.  $\alpha, \beta$  和  $\rho$  分别是肝细胞的结构特征参数.  $\xi_{i,j}$  记加在第  $(i,j)$  个细胞上的高斯白噪声, 满足  $\xi_{i,j}(t) = 0$  及  $\xi_{i,j}(t)\xi_{m,n}(t') = \sigma^2 \delta(t-t') \delta_{i,m} \delta_{j,n}$ .  $\sigma$  是噪声强度. 在本文中我们假设细胞间的钙扩散是规则的, 即从一个细胞内流出的钙流只能通过细胞间裂隙流入最近的细胞.  $D$  是细胞间的耦合强度, 控制细胞间的钙流速度.  $A$  和  $f$  是外加激励的振幅和频率, 以下我们将外加周期信号的振幅  $A$  取在阈下激励的范围内. 所谓阈下激励是指当噪声强度等于零时, 该周期信号不能引起系

统动力学性态发生改变,我们取  $A = 5.5 \times 10^{-4}$ ,由于原系统在 Hopf 分岔点  $P = 1.45$  后面至  $P = 1.467$  这一段内细胞内钙主要是发生小振幅高频率的振动(其振动幅度不超过 0.04),这些高频对于系统的影响比较复杂,本文不予考虑;当  $P > 1.467$  时系统出现规则的低频振幅大约为 0.45 的钙振动,若取此点附近系统的频率,即  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ ,则外激励明显提高耦合系统的时间有序性.本文采用周期边界条件,初值在  $[0, 1]$  范围内随机选取.当没有噪声时,在 Hopf 分岔点  $P = 1.45$  前,兴奋性肝细胞处于稳定平衡状态.因此在本文中我们取  $P = 1.40$ ,此时若没有噪声,这个多细胞系统处于稳定状态.在下面的数值模拟中,系统参数值由文献 [15] 给出,并采用 [18] 中的随机系统算法.

### 3. 钙振动的时间有序性

当系统 (1) 中肝细胞内的  $[Ca^{2+}]$  超过一个阈值(例如  $[Ca^{2+}] = 0.15 \mu\text{m}$ ) 时它就会快速升至峰值,因



此我们称  $[Ca^{2+}]$  超过阈值的细胞发生了钙喷发<sup>[17]</sup>.为计算阈下激励对耦合系统  $[Ca^{2+}]$  共振的动力学影响,我们用数学表达式  $\pi(t) = m(t)/N^2$  记在  $t$  时刻网络中发生钙喷发的细胞数与细胞总数之比,称为钙喷发比,其中  $m(t)$  是  $t$  时刻网络中发生喷发的细胞个数.如图 1(a) 所示当  $A = 0$ , 耦合强度  $D = 0.17$  时,  $\sigma = 0.001$  并不会引起任何细胞质内  $[Ca^{2+}]$  上升超过阈值而当  $\sigma$  上升到 0.002 和 0.003 时放电比函数呈现出周期性质,此时大概有 22% 的细胞内发生钙喷发,而当  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时,对于同样的噪声强度系统发生钙喷发的比例大幅上升,当  $\sigma = 0.001$  时系统内即有约 22% 的细胞  $[Ca^{2+}]$  喷发;当  $\sigma = 0.002$  时喷发比大约上升到 70%, 并且当喷发比峰值过后整个系统都处于静息状态直至下一个峰值出现;而当  $\sigma = 0.003$  时放电比下降到 50% 左右(见图 1(b)).

为了精确地计算出系统在有无阈下激励时时间有序性的差别,我们计算放电比函数  $\pi(t)$  的自相关函数:

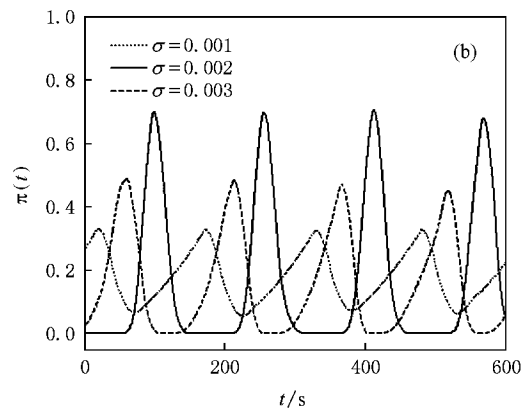


图 1 不同噪声强度下  $[Ca^{2+}]$  喷发比函数  $\pi(t)$  ( $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ , 此处  $D = 0.17$ ) (a)  $A = 0$ ; (b)  $A = 5.5 \times 10^{-4}$

$$\alpha(\tau) = \pi(t)\pi(t + \tau). \quad (2)$$

在 (2) 式中如果  $\pi(t)$  是时间  $t$  的周期函数那么  $\alpha(\tau)$  也具有同样的周期,而且如果  $\tau$  等于  $\pi(t)$  的主要振动周期那么自相关函数  $\alpha(\tau)$  在相同的  $\tau$  处有局部最大值<sup>[19]</sup>.这样,  $\alpha(\tau)$  就可以作为计算所研究系统时间有序性的数学量值,  $\alpha(\tau)$  的极大值越大、周期性越好,就说明系统具有越好的时间规则性,然而若  $\alpha(\tau)$  振幅小不规则就说明系统时间上是无序的.对比图 1(a) 和 (b) 的结果,我们发现当系统受到阈下激励时  $\alpha(\tau)$  的振幅和最大值都比没受激励时有很大提高,这说明阈下激励使得系统的兴奋性大大提高,时间有序性得到提升.

最后,为了用一个简单的量来概括随机系统 (1) 受到阈下激励的影响程度,我们计算其特征相关时间  $\tau_c$ ,

$$\tau_c = \int_0^{\infty} C^2(t) dt. \quad (3)$$

图 3 中给出了当耦合强度  $D = 0.17$  时噪声强度不同时系统时序性的变化,没有阈下激励时系统中的胞液内  $[Ca^{2+}]$  在  $\sigma = 0.0014$  时才开始振动并出现细胞间钙波(见图 3 中虚线,钙波见图 5),阈下激励把这个  $\sigma$  提前到 0.0009(见图 3 中实线);当  $A = 0$  时系统内  $[Ca^{2+}]$  共振大约在  $\sigma = 0.0024$  时达到峰值,随着噪声强度的变化其特征相关时间在 0.001 到

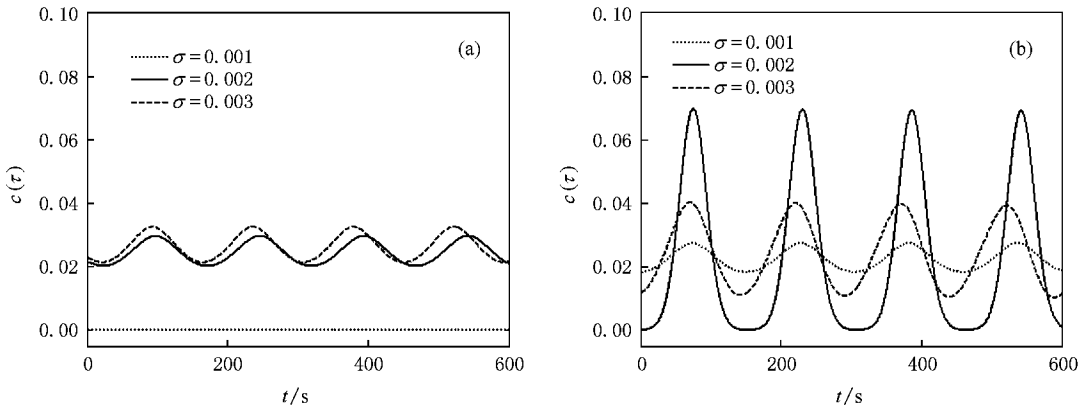


图2 喷发比  $\chi(t)$  的自相关函数  $\alpha(\tau)$  的示意图(与图1中噪声相同  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ , 此处  $D = 0.17$ ) (a)  $A = 0$ ; (b)  $A = 5.5 \times 10^{-4}$

0.004 这个区间内变化, 并且我们发现  $\sigma = 0.002$  和  $\sigma = 0.003$  时的值差别很小, 相对于有阈下激励的情况, 此时  $\tau_c$  的变化比较平缓; 当阈下激励振幅  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时系统内  $[Ca^{2+}]$  共振的特征相关时间明显出现钟形变化的趋势,  $\tau_c$  迅速提升并在  $\sigma = 0.002$  时达

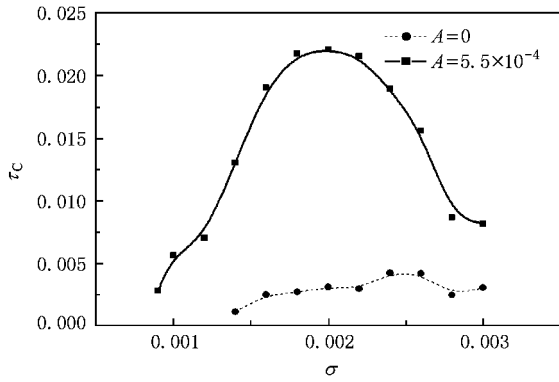


图3 不同噪声强度下特征相关时间  $\tau_c$  的变化情况( $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ , 此处  $D = 0.17$ )

到最大值 0.022, 然后在  $\sigma = 0.003$  时又下降到 0.008.

当细胞间的耦合强度变化时, 系统内  $[Ca^{2+}]$  共振的程度也加强, 图4中给出了当  $\sigma$  和耦合强度  $D$  变化时的时间有序性的结果, 本图中颜色越浅代表特征相关时间  $\tau_c$  的值越大. 在图4(a)中对于每个不同的耦合强度  $D$  都存在最优的  $\sigma$  使得噪声导致的共振达到最好(这是由  $\tau_c$  的最大值决定的), 并且当耦合强度  $D$  增加时  $[Ca^{2+}]$  共振的特征相关时间  $\tau_c$  逐渐增加, 图例所示颜色由深色逐渐变为浅色, 当耦合强度  $D = 0.1$  时  $\tau_c = 0.0017$ , 而当耦合强度  $D = 0.31$  时  $\tau_c$  的值增加至 0.0098. 当阈下激励振幅  $A = 5.5 \times 10^{-4}$ , 频率  $f = 6.4 \times 10^{-5}$  时在耦合强度为  $D = 0.1$  时就存在噪声强度使得  $\tau_c$  的极值达到 0.02, 当耦合强度增加时, 白颜色的区域急速扩大, 当  $D = 0.31$  时, 大部分的噪声强度会使  $\tau_c$  的值大于 0.02, 与图4(a)不同的是阈下激励迅速的提高了  $\tau_c$  的值使其达到并超过 0.02(图4(b)).

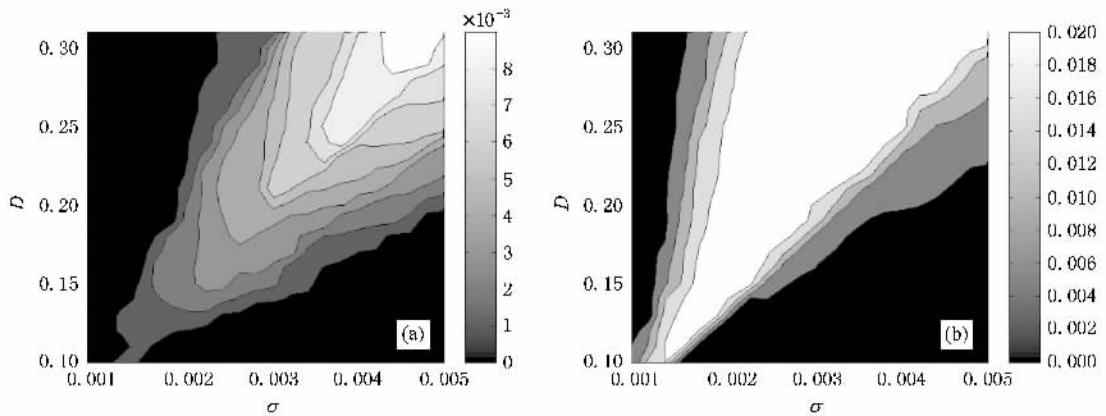


图4 阈下激励对  $[Ca^{2+}]$  共振影响的  $(D, \sigma)$  直方图( $A = 5.5 \times 10^{-4}$ ,  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ ) (a) 无阈下激励 ( $A = 0$ ); (b) 阈下激励

在图 4 中我们观察到耦合强度越大,系统得到  $[Ca^{2+}]$  共振达到最优所需的噪声强度就越大,这是因为细胞间的耦合强度越强,细胞间  $[Ca^{2+}]$  的扩散速度就越快,局部钙兴奋性扩散就越远,但同时消失的也越快,这样波要传播过整个区域就需要更大的全局钙兴奋性.因此大的耦合强度就需要更大的噪声强度使得  $[Ca^{2+}]$  共振达到最优.

观察其他频率的阈下激励对系统时间有序性的影响,我们发现只有在激励的频率接近原系统的固有频率时,系统的时间有序性达到最好,如图 5 中所示细胞内钙振动在外激励频率是  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$  时  $\tau_c$  取得最大值,此时的时间共振性最强,通过对有序性指标  $\tau_c$  的观察得知接近这一固有频率的阈下激励能够增强系统的时间有序性,远离这个频率的阈下激励对系统的时间随机共振性迅速下降,此时外激励对系统共振性质影响并不显著(此处耦合强度  $D = 0.17$ , 噪声强度  $\sigma = 0.002$ , 阈下激励振幅  $A = 5 \times 10^{-4}$ ).

#### 4. 钙波的空间有序性

图 6 给出了阈下激励对耦合肝细胞间钙波的影响,此处细胞间耦合强度  $D = 0.17$ , 如图 (a)–(f)

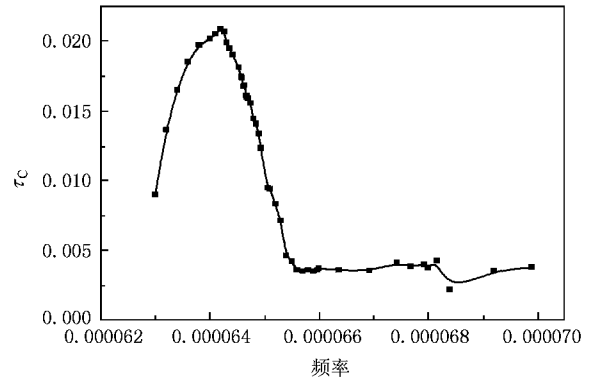


图 5 阈下激励的频率对有序性指标  $\tau_c$  的影响(此处  $\sigma = 0.002$ ,  $D = 0.17$ ,  $A = 5.5 \times 10^{-4}$ .)

所示为外加激励振幅  $A = 0$  时的平面截图,当  $\sigma$  取值比较小如  $\sigma = 0.001$  时,系统内  $[Ca^{2+}]$  没有明显变化,也没有任何斑图出现,当  $\sigma$  升高到 0.002 和 0.003 时空间中会出现相同的环形斑图结构,由于本系统中钙波的传递具有各向同性,波从点波源向周围等速的扩散成环形,然后与邻近的波碰撞消失,并且再重复这一过程形成了空间周期钙波.而当  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时,阈下激励提高了系统对噪声的响应,在  $\sigma = 0.001$  时即出现环形钙波(图 (d)),但在  $\sigma = 0.002$  和 0.003 时平面中大量的细胞内出现  $[Ca^{2+}]$

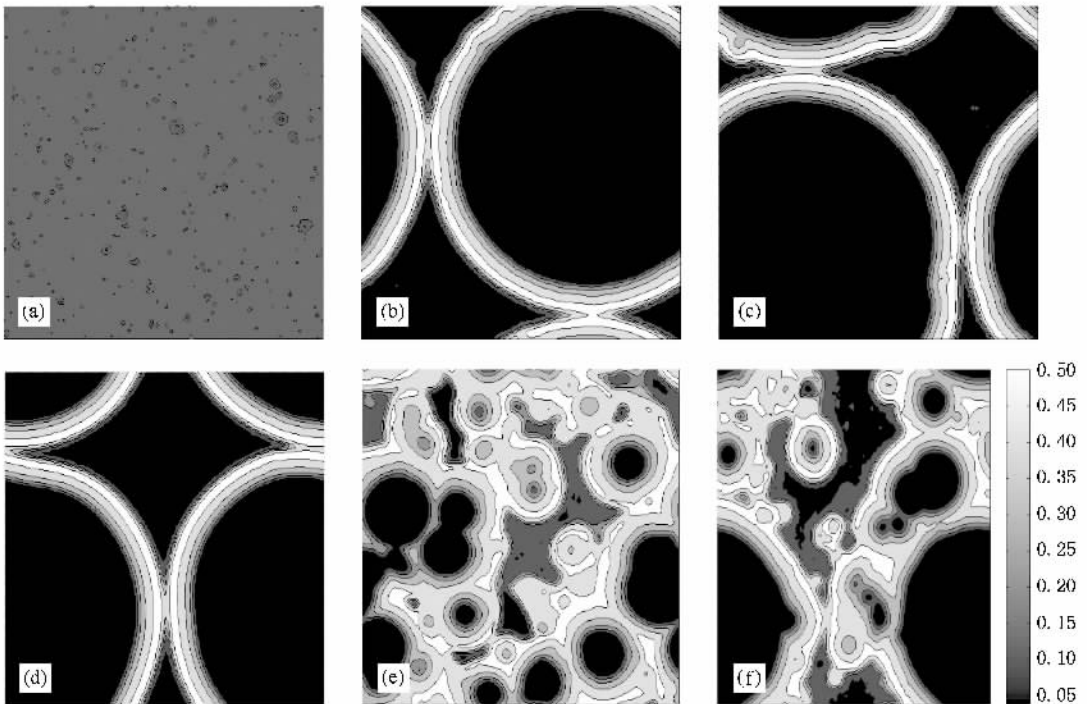


图 6 耦合肝细胞间的空间钙波 (a) (b) (c) 是噪声导致的波 ( $A = 0$ ) (d) (e) (f) 受到阈下激励的影响 ( $A = 5.5 \times 10^{-4}$ ).  $\sigma$  的取值是 (a) 和 (d)  $\sigma = 0.001$ , (b) 和 (e)  $\sigma = 0.002$ , (c) 和 (f)  $\sigma = 0.003$ . 此处耦合强度  $D = 0.17$ ,  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$

增高的迹象,破坏了  $A = 0$  时系统的规则斑图,并且从图 6(e)(f)中我们观察到  $\sigma = 0.002$  时  $[Ca^{2+}]$  增高的细胞要比  $\sigma = 0.003$  时的多一些.在空间上阈下激励提高了细胞对噪声的响应,激发更多细胞内  $[Ca^{2+}]$  增高,破坏了原有的规则的斑图.

为了定量的描述上面观察到的现象,我们分别计算当阈下激励强度  $A = 0$  及  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时耦合肝细胞的内钙浓度变化的空间结构函数  $S$ ,

$$S(k_x, k_y) = H^2(k_x, k_y), \quad (4)$$

这里  $H(k_x, k_y)$  是  $x_{i,j}$  场的空间傅里叶变换,  $\cdot$  是对噪声样本的集群平均.可见空间结构函数  $S$  可以解释为系统的空间功率谱.图 7 显示了当耦合强度  $D = 0.17$ 、噪声强度  $\sigma = 0.002$  时阈下激励强度  $A = 0$  及  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时系统的空间功率谱,由图 7(a)可见当  $A = 0$  时,系统的空间功率谱出现类似瀑布的波动,产生明显对称的圆环,这表明存在噪声诱导出

的最佳空间频率;当阈下激励  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时,网络中环状结构的圆环消失,看不到明显的最优的空间频率出现(见图 7(c)).

进一步研究图 7(a)和(c)表述的性质,根据空间功率谱  $S(k_x, k_y)$  的圆对称性计算结构函数的圆环平均函数  $s(k)$ ,

$$s(k) = \int_{\Omega_k} Q(k) d\Omega_k, \quad (5)$$

这里  $k = (k_x, k_y)$ ,  $\Omega_k$  是半径为  $k = |k|$  的圆.图 7(b)和(d)分别给出了它们结构函数的圆环平均函数,由图 7(b)可以看到  $A = 0$  时确实存在一个特定的空间频率(图中在  $k = k_{max}$  处用垂线标识),这说明噪声诱导系统(1)产生了空间共振性;当  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时  $s(k)$  几乎成为  $k$  的单调递减函数,说明此时阈下激励扰乱了原噪声系统的空间共振性,不再有规则形状的空间钙波出现.

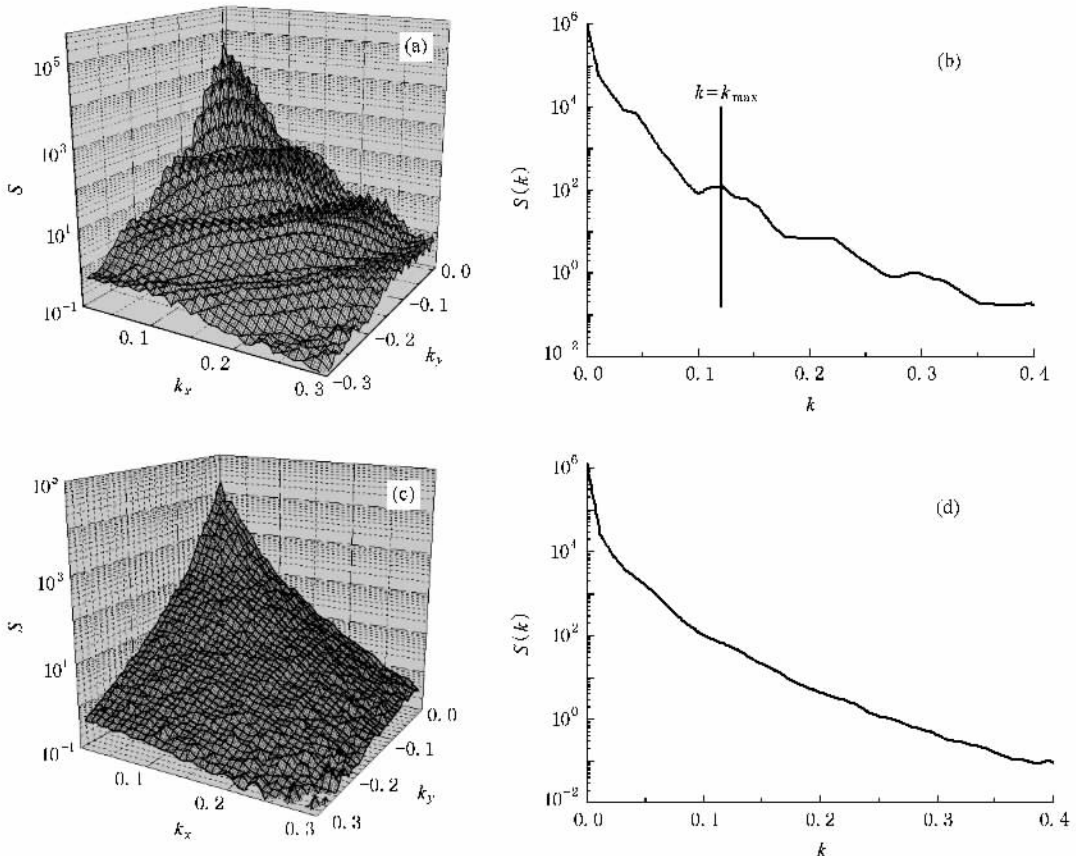


图 7 (a)(c)不同阈下激励时空间功率谱的变化((a)  $A = 0$  (c)  $A = 5.5 \times 10^{-4}$ );(b)(d)不同阈下激励时圆环平均函数的变化((b)  $A = 0$  (d)  $A = 5.5 \times 10^{-4}$ ) [此处  $D = 0.17, \sigma = 0.002, f = 6.4265 \times 10^{-5}$ ]

为了精确地量化阈下激励对系统特征空间频率的影响,我们计算在  $k = k_{max}$  处峰高的信噪比  $\delta S$ ,此

处  $\delta S = s(k_{max}) \tilde{s}, \tilde{s} = [s(k_{max} - \Delta k_a) + s(k_{max} + \Delta k_b)]/2$ ,  $\tilde{s}$  是系统中噪声波动水平的一个近似值,

$\Delta k_a$  和  $\Delta k_b$  记在最佳噪声  $\sigma$  条件下  $k_{\max}$  左半峰和右半峰的宽度. 因此  $\delta S$  是用以衡量特定噪声强度  $\sigma$  下在  $k_{\max}$  周围峰的正则化高度, 描述了系统的空间有序性. 图 8 揭示了信噪比  $\delta S$  随噪声强度  $\sigma$  的变化趋势, 当  $A = 0$  时噪声强度增大时信噪比增加, 至  $\sigma = 0.0018$  时达到最大值, 然后减少, 在图中出现一个明显的峰, 表明系统发生空间相干共振(图 8 中实线所示); 当  $A = 5.5 \times 10^{-4}$  时, 在  $\sigma = 0.0008$  时噪声即能诱导系统出现空间有序性,  $\delta S$  在  $\sigma = 0.0012$  时达到峰值, 然后下降在  $\sigma = 0.002$  处最小, 然后又有上升的趋势(图 8 中虚线所示), 对比  $A = 0$  和  $A =$

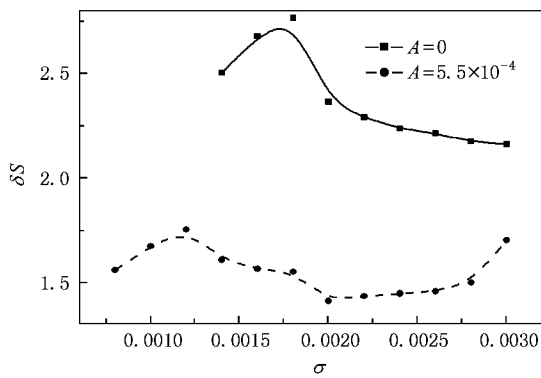


图 8 信噪比  $\delta S$  关于噪声强度的变化示意图(此处  $D = 0.17$ ,  $f = 6.4265 \times 10^{-5}$ )

$5.5 \times 10^{-4}$  的情况, 我们发现阈下激励使得系统对噪声的敏感性增强, 在比较小的噪声处即出现相干共振, 但其信噪比高度却低于  $A = 0$  时的情况, 这说明阈下激励破坏了噪声诱导的系统空间相干共振性质.

## 5. 结 论

本文通过对系统内钙喷发比及其自相关函数的计算, 得知阈下周期信号能够极大地提高耦合肝细胞内  $Ca^{2+}$  振动的空间共振性质, 但它提升了系统对于噪声的敏感程度, 降低了空间共振的相干性. 在比较小的噪声时阈下信号会促使系统形成空间钙波, 但破坏了在中等强度噪声作用下形成的波. 对于不同的细胞间的耦合强度  $D$ , 都存在最优噪声强度使得随机系统内  $Ca^{2+}$  共振达到最佳, 其最优噪声强度随耦合强度的增加而增加. 在实验中人们发现  $Ca^{2+}$  可以通过细胞间裂隙在耦合细胞中传递并形成周期钙波, 从而在器官内传播信息, 完成新陈代谢的功能. 本文研究表明, 噪声和阈下周期信号在一定条件下能够导致系统出现钙振动和钙波, 将随机信号转化成时空有序行为, 因此它们对细胞活动的影响是值得研究的.

- [ 1 ] Berridge M J 1997 *J. Physiol.* **499** 291
- [ 2 ] Bootman M D, Berridge M J, Roderick H L 2002 *Current Biology* **12** R563
- [ 3 ] Bootman M D, Collins T J 2001 *Seminars in Cell and Developmental Biology* **12** 3
- [ 4 ] Sanderson M J, Charles A C, Boitano S, Dirksen E R 1994 *Cell. Endocrinol.* **98** 173
- [ 5 ] Straub S, Giovannucci D, Yule D 2000 *J. Gen. Physiol.* **116** 547
- [ 6 ] Giaume C, Venance L 1998 *Glia.* **24** 50
- [ 7 ] Thomas A, Renard-Rooney D, Hajnoczky G, Robb-Gaspers L, Lin C, Rooney T 1995 *CIBA Found. Symp.* **188** 18
- [ 8 ] Shuai J W, Jung P 2002 *Phys. Rev. Lett.* **88** 068102
- [ 9 ] Kang Y M, Xu J X, Xie Y 2003 *Acta Phys. Sin.* **52** 802 [ 康艳梅、徐健学、谢 勇 2003 物理学报 **52** 802 ]
- [ 10 ] Jin Y F, Xu W, Li W, Xu M 2005 *Acta Phys. Sin.* **54** 2562 [ 靳艳飞、徐 伟、李 伟、徐 猛 2005 物理学报 **54** 2562 ]
- [ 11 ] Wang Q Y, Lu Q S, Chen G R 2007 *Physica A* **374** 869
- [ 12 ] Pikovsky A S, Kurths J 1997 *Phys. Rev. Lett.* **78** 775
- [ 13 ] Wang Q Y, Lu Q S, Chen G R 2006 *Eur. Phys. J. B* **54** 255
- [ 14 ] Xie Y, Xu J X, Kang Y M, Hu S J, Duan Y B 2004 *Chin. Phys.* **13** 1396
- [ 15 ] Höfer T 1999 *Biophys. J.* **77** 1244
- [ 16 ] Zhang J Q, Hou Z H, Xin H W 2004 *Chem. Phys. Chem.* **5** 1041
- [ 17 ] Wang B H, Lu Q S, Lü S J, Lang X F 2009 *Chin. Phys. B* **18** 872
- [ 18 ] Fox R F, Gatland I R, Roy R, Vemuri G 1998 *Phys. Rev. A* **38** 5398
- [ 19 ] Perc M 2007 *Chaos, Solitons and Fractals* **31** 280

# The spatio-temporal stochastic resonance of calcium in coupled hepatocytes systems affected by subthreshold stimuli and noise<sup>\*</sup>

Wang Bao-Hua<sup>1,2)</sup> Lu Qi-Shao<sup>1)†</sup> Li Shu-Juan<sup>1)</sup>

1) (School of Science, Beijing University of Aeronautics-Astronautics, Beijing 100191, China)

2) (College of Mathematics Science, Heilongjiang University, Harbin 150080, China)

(Received 22 January 2009; revised manuscript received 19 February 2009)

## Abstract

The influence of subthreshold periodic stimuli on temporal-spatial resonance of  $[Ca^{2+}]$  in a stochastic coupled hepatocytes system is studied. When the frequency of stimuli is close to that of the determinate coupled system before the Hopf bifurcation, the eruption rate of  $[Ca^{2+}]$  is enhanced greatly in the stochastic system. By computing the autocorrelation function of the eruption rate, it is found that the temporal resonance of  $[Ca^{2+}]$  becomes more ordered by the subthreshold stimuli. Furthermore, for a given coupling strength between cells, there is an optimal noise level to make the  $[Ca^{2+}]$  resonance reach maximum, and the optimal noise level also increases with the coupling strength increasing. Though the action of subthreshold stimuli promotes the temporal resonance of the system, it strengthens the sensibility to noise and then depresses the spatial ordered calcium waves induced by medium-strength noise only, as shown by the analysis by the spatial Fourier transform and its structure function.

**Keywords** : calcium oscillation, noise, subthreshold stimulus, stochastic resonance

**PACC** : 0340K, 0545

<sup>\*</sup> Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 10432010 and 10872014).

<sup>†</sup> E-mail : qishaolu@hotmail.com