

## 噪声诱导多细胞系统的同步切换\*

张家军<sup>2)</sup> 王军威<sup>2)</sup> 苑占江<sup>2)</sup> 周天寿<sup>1,2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>中山大学生命科学院, 广州 510275; <sup>2)</sup>中山大学数学与计算科学学院, 广州 510275)

**摘要** 在以往的工作中讨论了对单细胞的基因开关系统噪声如何诱导连贯切换. 在此, 对多细胞的基因开关网络系统研究各种噪声(包括细胞内噪声和细胞环境噪声)对同步切换的影响. 发现: 细胞内基因调控过程中的合成率和降解率的随机涨落以及细胞内的附加噪声均能够诱导群体基因开关系统的同步切换, 而且存在一个最优的噪声强度, 它使得这种同步切换的效果最佳. 另一方面, 细胞环境的随机涨落所导致的噪声(即环境噪声), 不但能诱导上述同步切换, 而且当细胞内噪声不足以诱导细胞群体的同步切换时, 它通过压制内部噪声来达到增强群体系统的协作行为. 最后, 还分析了受噪声影响的信号分子的扩散率对细胞群体切换行为的影响.

**关键词** 噪声, 同步切换, 基因开关系统, 群体感应机制, 合成基因网  
**学科分类号** Q6

近年来, 人们已在不同的学科领域从理论和实验的角度对噪声的效果进行了广泛而深入的研究. 不过在迄今为止的工作中, 大部分还是将噪声视为不利的因素, 引发人们研究系统对噪声影响的鲁棒性, 并由此发展某些技术来抑制或消除噪声. 然而, 并不是所有的噪声均是“坏”的, 有时系统会设法“调整”(tune)自己, 以取得对噪声的最优响应. 这导致了人们对噪声诱导动力学行为的广泛调查, 其中一个人们所熟知的例子是非线性体系中噪声诱导的随机共振(stochastic resonance, SR)<sup>[1]</sup>. 进一步的例子还包括噪声诱导的连贯共振(coherent resonance, CR)<sup>[2]</sup>, 这里系统本身并不振动, 但合适的噪声能激励或诱导它振动.

噪声在基因表达调控方面的影响也越来越引起人们的重视. 一方面, 对于发生在细胞内的基因表达过程, 由于参与生化反应过程的分子(拷贝)数很少, 因此噪声是不可避免的, 会造成基因表达量在统计意义上的重大差别<sup>[3]</sup>. 另一方面, 已经证实: 细胞环境的涨落也会对基因表达过程的动力学产生很重要的影响<sup>[4]</sup>. 尽管近几年已有不少工作开始研究基因表达过程中噪声的作用, 但大部分是生物实验工作, 如从实验上测量单基因表达过程<sup>[5]</sup>和自调控基因模块<sup>[6]</sup>中的噪声, 以及噪声如何影响细胞内各成分的分布<sup>[7]</sup>等. 理论方面的工作也不少, 如噪声能影响转录调控<sup>[8]</sup>、生理时钟<sup>[9]</sup>和信号传递<sup>[10]</sup>等.

相对于噪声在这些研究工作的负面效果, 噪声也能在基因表达过程中起着正面的作用, 例如, Zhou等<sup>[11]</sup>研究噪声在多细胞通信中的效果时发现: 公共环境噪声能促进细胞间的通信(cellular communication), 即噪声可以看作一种能量, 促进细胞间的信息交换, 由此诱导随机同步(stochastic synchronization)<sup>[11, 12]</sup>. 更为有趣的是, 对于这种随机同步, 噪声典型地使两个子系统的频率之比稳定在1附近, 实现锁频同步. 噪声正面效果的例子还包括: 受光照的影响, 果蝇利用光照噪声来诱导连贯共振, 产生周期为24 h的韵律振动<sup>[13]</sup>, 噪声甚至在基因表达过程中能起着开关(switch)和放大器(amplifier)的作用<sup>[14]</sup>.

基因切换系统, 作为一类重要且典型的生物系统, 已引起包括生物学家, 数学家, 物理学家及化学家的广泛关注. 作为许多生物系统具有的基本特性之一, 双稳性是普遍存在的. 典型的双稳生物系统包括 $\lambda$ 噬菌体(phage)的裂解-溶原通路(lysis-lysogeny pathway)<sup>[15-17]</sup>; 基因开关<sup>[18-20]</sup>; 细胞信号

\* 国家自然科学基金重点基金(60736028)和全国优秀博士学位论文(200521)资助项目.

\*\* 通讯联系人.

Tel: 020-84134958, E-mail: mcszhtsh@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2008-03-05, 接受日期: 2008-06-04

转导通路(cellular signal transduction pathway)<sup>[21~23]</sup>等。由于基因双稳系统是更大系统的调控成分,如基因网络和信号层叠(signaling cascade)的“积木”(building block),即基因双稳系统是更复杂生物系统的构建子块,以及这种系统的操作通路会一代接一代地传承下去,因此理解它们的稳定性和特征是基本的和重要的。

基因调控是一个固有的噪声过程。从转录控制、选择粘接、翻译、扩散到转录因子的化学修正反应等,由于某些样品的拷贝数很低,所有这些过程均涉及到随机涨落<sup>[3~7]</sup>。这种涨落所导致的噪声不仅会影响各个细胞的生物活动,而且可以被生物组织所利用来积极地行使某些功能,如基因切换、细胞通信等。一般地,噪声可被区分为内部和外部噪声(但这种区分是相对而言的)。对单细胞的基因开关系统<sup>[18]</sup>,外部噪声或来自合成率的随机涨落,或来自降解率的涨落,或来自环境的涨落<sup>[24]</sup>,而内部噪声来自参加生化反应的分子随机碰撞<sup>[25]</sup>。对多细胞系统,外部噪声是细胞环境的不确定因素所造成,而内部噪声是指细胞内所有的随机因素。

对于生物系统中出现的噪声,重要的是理解它对系统动力学行为的正面或负面作用。已有生物实验表明,内部噪声诱导基因开关系统的静止态之间的切换是很少见的<sup>[26]</sup>。Hasty等<sup>[14]</sup>利用 $\lambda$ 噬菌体的裂解-溶原通路,设计和构造了 $\lambda$ 抑制子的自调控网,建立起数学模型,并调查了噪声对双稳性和切换的影响。他们发现附加噪声(additive noise)和乘性噪声(multiplicative noise)分别能实现切换和具有放大基因表达的功能。在我们的前一篇文章<sup>[27]</sup>中,以著名的基因开关(genetic toggle switch)<sup>[18]</sup>为例,我们已经详细调查了内部噪声[据Tian和Burrage<sup>[26]</sup>对确定性系统通过泊松(Poisson)- $\tau$ 跳跃算法来引入]和外部噪声(如附加噪声,乘性噪声)分别对双稳性和切换的影响。相应的数值结果表明:内部噪声的确不能诱导连贯切换(coherent switch),但外部噪声均能够诱导连贯切换。而且,存在一个最优的噪声强度最有利于诱导这种切换,并使输入的弱信号被最优地扩大<sup>[27]</sup>。

尽管如此,对于有相互作用的多细胞双稳系统,如多细胞的基因开关网络,噪声能否诱导协作行为,以及细胞内噪声和细胞外噪声对双稳性和细胞群体切换有何影响和不同的作用,并未调查。这篇论文作为前一篇文章<sup>[27]</sup>的深入,基于群体感应机制(Quorum-Sensing)耦合而成的基因开关网络系统,

我们详细研究了噪声对细胞群体协作行为的影响。为方便,我们把噪声诱导的群体切换行为称为同步切换(synchronized switching)。本文的主要结果有:细胞内噪声(如降解率和合成率的随机涨落所导致的噪声)能够诱导细胞群体的同步切换,而且存在一个最优的噪声强度最有利于诱导这种同步切换。细胞外噪声(即细胞环境的随机涨落导致的噪声),不但能诱导同步切换,而且当细胞内噪声不足以诱导群体的同步切换时,它还能增强群体的协作行为,使细胞群体产生同步切换。最后我们还分析了信号分子AI的扩散速率对细胞群体协作行为的影响。

## 1 模 型

### 1.1 单细胞的基因开关系统

我们使用的合成基因调控网模型是由Gardner等<sup>[18]</sup>提出的。在这种调控网里,有两个基因*lacI*和 $\lambda$ CI(它们分别编码转录调控蛋白LacI和 $\lambda$ CI),及两个启动子 $P_{L^*}$ 和 $P_{Irc}$ 。基因*lacI*由启动子 $P_{L^*}$ (它被CI抑制)所控制,而基因 $\lambda$ CI由启动子 $P_{Irc}$ (它被LacI抑制)所控制。我们设两个抑制蛋白的浓度分别为: $x = [\text{LacI}]$ ,  $y = [\lambda\text{CI}]$ 。假如不考虑细胞的生长和变异及噪声等因素,那么它们的时间演化可由下列常微分方程组来确定:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\alpha_1}{1+y^{n_1}} - d_1x + y_1 \quad (1)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\alpha_2}{1+x^{n_2}} - d_2y + y_2 \quad (2)$$

这里参数 $\alpha_1$ 和 $\alpha_2$ 分别是两个抑制蛋白的有效合成率;参数 $n_1$ 和 $n_2$ 刻画两个抑制蛋白相互抑制的协作性, $d_1$ 和 $d_2$ 分别代表两个抑制蛋白的有效降解速率, $y_1$ 和 $y_2$ 分别代表两个抑制蛋白的基本合成率。实验表明:合成率和降解率易受外界因素影响,导致我们在下一节引入噪声。

### 1.2 多细胞的基因开关网络系统

群体感应(Quorum Sensing: Q-S)是由Fuqua等<sup>[28, 29]</sup>首先提出的。由细菌释放的信号分子(AI)的浓度与细菌浓度呈正比例,当信号分子的浓度达到特定的阈值时,细菌群体改变和协调它们之间的行为,共同展示出特定的生理活性,从而表现出单个细菌无法进行的生理功能和调节机制。此时,细菌群体呈现出新的特征,且该特征取决于细菌浓度,这种现象被称为“细菌密度依赖性的基因表达”。细菌的这种Q-S机制可以用来设计细胞通信模型,

实现多细胞系统的随机同步<sup>[11,30]</sup>. 同样利用这种细菌群体的感应机制, 本文设计了多细胞的基因开关网络(在图 1 中我们绘制了相应的基因调控网示意图). 这个基因调控网表现出下面两个特征: a. 每个子系统是一个 toggle switch; b. 利用细胞间的

Q-S 信号通路去耦合其他的细胞. 细胞利用转录因子蛋白 LuxR 去感应群体密度, 从而调控细胞的行为. 当 LuxR 和 AI 绑定时, 可以促进基因 *lac* 的表达. AI 可以在细胞内外扩散, 扩散的方向依赖于细胞的浓度. 前面我们已经指出: 有关生化反应中

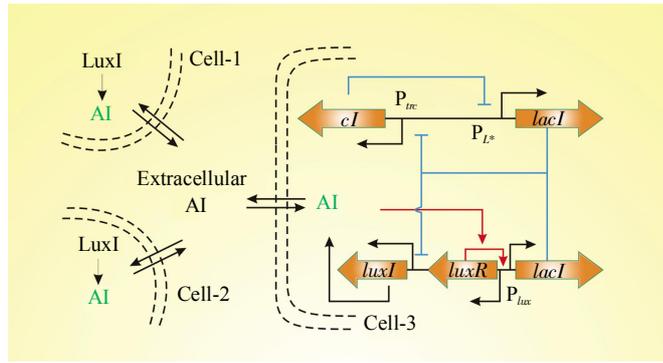


Fig. 1 Scheme for the gene toggle switch network

内部的随机变化不能诱导基因开关系统在两个平衡态之间的切换. 基于这种事实, 本文主要考察细胞内蛋白质降解率的随机涨落和细胞环境的随机涨落对群体细胞行为的影响. 不失一般性, 在 LacI 蛋白质和  $\lambda$ CI 蛋白质的降解速率  $d_i$  ( $i=1, 2$ ) 上均引入乘性噪声(multiplicative noise), 我们研究每个细胞内部蛋白质 LacI, CI 和 AI 的动力学. 在所考虑的情况下, 由  $N$  个细胞组成的群体系统可用下列比率方程来描述:

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{\alpha_1}{1+y_i^{n_1}} - (d_1 + \xi_{1i}(t))x_i + y_1 + \frac{\beta A_i}{1+A_i} \quad (3)$$

$$\frac{dy_i}{dt} = \frac{\alpha_2}{1+x_i^{n_2}} - (d_2 + \xi_{2i}(t))y_i + y_2 \quad (4)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = \varepsilon y_i - \mu A_i + k(A_e - A_i) \quad (5)$$

$$\frac{dA_e}{dt} = \frac{Q}{N} \sum_{i=1}^N (A_i - A_e) - d_e A_e + I_{ext}(t) \quad (6)$$

这里  $x_i$  和  $y_i$  分别是第  $i$  个细胞中 LacI 蛋白质和 CI 蛋白质的浓度,  $A_i$  是第  $i$  个细胞内的信号分子 AI 的浓度(由于 LuxI 的启动子和基因  $\lambda$ ci 的启动子一样, 而且假设蛋白质 LuxI 和 CI 的降解速率相同, 从而 LuxI 和 CI 的动力学方程相同, 于是可以设定信号分子 AI 的生成率与蛋白质 CI(即  $y$ )成比例), 而  $A_e$  表示细胞外公共环境中信号分子 AI 的浓度.  $\beta$  刻画了信号分子 AI 对基因 *lacI* 转录过程的促进作用的大小.  $k$  和  $Q$  表示信号分子 AI 穿过(进 / 出)细胞膜时的扩散速率,  $\varepsilon$  和  $\mu$  分别表示

细胞内信号分子合成率和降解率,  $d_e$  是细胞外公共环境中信号分子的降解率. 这里我们称由细胞内降解率的随机涨落导致的噪声  $\xi_{ki}(t)$  为细胞内噪声, 而且假设它们是相互独立的高斯白噪声, 即  $\xi_{ki}(t)$  满足  $\langle \xi_{ki}(t) \rangle = 0$  和  $\langle \xi_{ki}(t) \xi_{kj}(t') \rangle = D \delta_{ij} \delta(t-t')$ ,  $k=1, 2$ . 与此相似, 可在合成率中引入噪声(亦称为细胞内噪声), 获得另一类数学模型.  $I_{ext}(t)$  代表细胞外部刺激<sup>[31]</sup>, 在这篇文章中, 我们考虑两种形式的  $I_{ext}(t)$ : (1)  $I_{ext}(t) = A \sin(\Omega t)$ ; (2)  $I_{ext}(t) = A \sin(\Omega t) + \zeta(t)$ . 项  $A \sin(\Omega t)$  可被看作在细胞外环境中引入一个小蛋白的周期扰动或刺激, 这种引入已经得到应用<sup>[24,32]</sup>. 由于细胞外环境的随机涨落, 因此信号分子不可避免地受到公共环境噪声的影响, 这就是我们称之为细胞外噪声的  $\zeta(t)$ . 我们也假设其为高斯随机变量, 满足  $\langle \zeta(t) \zeta(t') \rangle = D_{ext} \delta(t-t')$ , 这里  $D_{ext}$  代表细胞外噪声的强度. 一般认为细胞内部噪声和细胞外部噪声是互不相关的, 因此假设  $\zeta(t)$  和  $\xi_{ki}(t)$  相互独立.

在本文中, 固定参数:  $\alpha_1=2.5, \alpha_2=5, d_1=d_2=1, y_1=y_2=0.5, n_1=n_2=4, \beta=15, \eta=10, \varepsilon=0.07, \mu=1, Q=0.5, d_e=3, A=0.08, \Omega=2\pi/400$  数值模拟中系统的初始条件是随机选取的. 我们将主要研究细胞内噪声和细胞外噪声对细胞群体的同步切换行为的影响, 以及这两种噪声在诱导群体同步切换中的相互作用. 这里需要指出的是没有噪声的情况下, 强度  $A=0.08$  为的周期扰动不能使细胞群体在两个平衡态间切换, 而只是在其中一个平衡态附近波动.

## 2 结 果

### 2.1 细胞内噪声能诱导同步切换

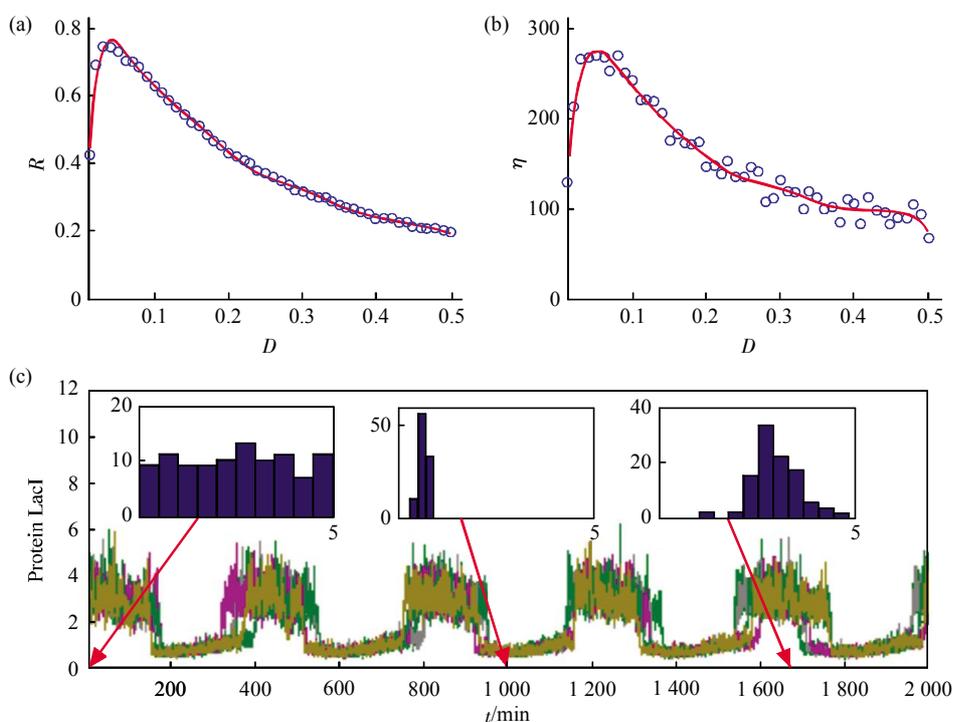
Hasty 等<sup>[14]</sup>调查了噪声对双稳性和切换的影响. 他们的研究表明: 附加噪声(additive noise)能够诱导抑制子在两个平衡态之间切换, 而在合成率中引入的乘性噪声能够放大基因的表达, 说明这两种噪声在基因表达过程中的不同作用. 不同于 Hasty 等<sup>[14]</sup>的模型, 我们的模型是基因开关网络系统的群体. 将考察在基因开关系统的降解率上引入乘性噪声后, 这种细胞内噪声对细胞群体协作行为的影响. 将证实细胞内噪声能够使群体细胞达到一种连贯行为, 即取得同步切换. 特别是, 当在外部环境中引入周期驱动信号后, 我们发现同步切换效果更明显, 产生一个更具鲁棒性的协作韵律.

为了定量描述噪声诱导同步切换的程度和性能, 引入序参数  $R$ <sup>[30]</sup>:

$$R = \frac{\langle M^2 \rangle - \langle M \rangle^2}{\langle x_i^2 \rangle - \langle x_i \rangle^2} \quad (7)$$

其中  $M(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t)$  ( $N$  为细胞数目),  $\langle \cdot \rangle$  表示对时间求平均,  $\langle \dots \rangle$  表示对整个细胞数目求平

均. 很明显, 在同步区域内, 有  $R \approx 1$ , 反之, 在非同步区域内,  $R \approx 0$ . 尽管序参数  $R$  原本是用来描述耦合极限环振子的同步程度的, 但本文的数值结果表明: 用它来描述双稳系统中噪声诱导的同步切换行为也是很有有效的. 我们的数值仿真还表明: 当  $R \geq 0.6$ , 细胞群体的同步切换效果已经很好, 见图 2c. 为了更好地看出细胞内噪声对细胞群体协作行为的影响, 在图 2a 中绘制了当群体中有  $N (=100)$  个细胞时, 序参数  $R$  与噪声强度  $D$  的依赖关系图. 从图 2 中可以看到两个有趣的事实: 第一, 存在一个大的噪声强度区间使得在该区间上相应的序参数  $R$  均超过 0.6, 比如, 当  $0.015 \leq D \leq 0.12$  时, 就有  $R > 0.6$ . 这时已经可以观察到同步切换, 见图 2a, c; 第二, 存在一个最优的噪声强度 ( $D \approx 0.05$ ), 使得相应的序参数  $R$  达到最大值 ( $R \approx 0.78$ ), 如图 2a 所示. 与在通常的噪声诱导的连贯共振中信噪比曲线相似, 这里在非直接耦合的基因开关系统中引入刻画群体协作行为的参数  $R$  也呈现出“bell”形状. 对于这个最优的噪声的强度, 图 2c 给出了细胞群体的时间序列演化片段, 从这里很容易观察到稍有相错位的相同步. 对在合成率引入乘性噪声的模型, 发现噪声具有类似的效果(但数值



**Fig. 2 The effect of intracellular noise intensity  $D$  on the synchronized switching in multi-cellular toggle switch systems coupled by quorum sensing**

(a) Quantified by the order parameter  $R$ . (b) Shown by the amplification factor  $\eta$ . (c) Shown by the time evolution of LacI concentrations of five cells for 100 cells at  $D=0.05$ , where intracellular noise-induced synchronized switching is clearly observed. The insets show three representative distribution histograms of the concentration of protein LacI for initial time, low states and high states.

结果并未显示).

上述结果表明: 对于由群体感应机制耦合而成的基因开关网络系统, 细胞内噪声能促进或诱导同步切换, 表现出噪声具有积极作用的一面.

为了定量刻画切换的相对效果, 我们还计算了放大因子  $\eta$ . 根据文献[33],  $\eta$  被定义为

$$\eta = 4A^{-2} \langle e^{i\Omega t} M(t) \rangle^2 \quad (8)$$

其中  $M(t) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i(t)$ ,  $\langle \cdot \rangle$  表示对时间平均.

在图 2b 中, 对于给定的外部驱动信号强度  $A$ , 数值地给出了放大因子  $\eta$  与噪声强度  $D$  之间的依赖关系. 通过比较图 2b 和图 2a, 不难发现:  $\eta$  与  $D$  依赖曲线和  $R$  与  $D$  依赖曲线展现出相似的性质, 即它们几乎在相同的细胞内噪声强度  $D$  处达到显著的最大值, 在此处正是同步切换的标志. 我们进一步指出, 图 2a 中的序参数  $R$  在本文中主要是用来刻画基因开关系统中的同步效果, 而图 2b 中放大因子  $\eta$  是用来表明切换的效果, 这两个指标一起能恰当地刻画出同步切换的行为. 下面更详细地分析这两个指标: 对于  $R$ , 在  $R$  的最大值处(对  $D=0.05$  时,  $R \approx 0.78$ ), 同步效果是最好的, 见图 2c; 对于  $\eta$ , 意味着  $\eta$  越大, 双稳系统在两个平衡态间的切换越好, 比如, 当  $D$  大约等于 0.05 时,  $\eta$  达到它的最大值( $\approx 280$ ), 见图 2b, 在这种情况下, 切换是显著的, 见图 2c.

## 2.2 细胞外噪声能诱导同步切换

前面我们讨论了细胞内噪声对于耦合开关系统切换行为的影响, 在这部分中, 假定细胞内噪声不存在, 而只有细胞外噪声. 我们将研究这种噪声对于群体细胞同步切换行为的影响. 为此, 这里取外部驱动信号为:

$$I_{\text{ext}} = A \sin(\Omega t) + \zeta(t) \quad (9)$$

不同于上一小节用序参数  $R$  来刻画同步切换的效果, 这里为了定量研究仅由细胞外噪声诱导群体细胞的同步切换行为, 改用下式定义的平均同步误差

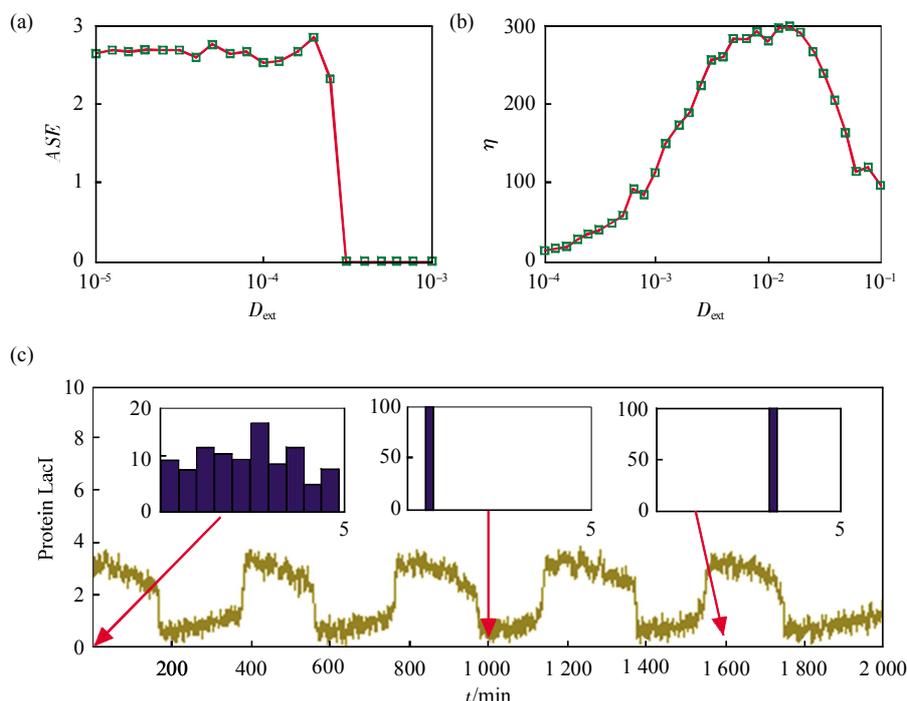
$$ASE = \left\langle \frac{1}{C_N^2} \sum_{i>j} [x_i - x_j]^2 \right\rangle \quad (10)$$

其中  $C_N^2 = N(N-1)/2$  表示从  $N$  个细胞群体中任意选择 2 个细胞的组合数目,  $\langle \cdot \rangle$  与前面一样表示关于时间的平均. 当所有的细胞达到完全同步时,

这种平均同步误差应该为零, 即  $ASE \approx 0$ , 否则,  $ASE$  将会大于零. 对于由  $N(=100)$  个细胞组成的群体, 绘制了平均同步误差  $ASE$  与细胞外噪声强度  $D_{\text{ext}}$  之间的依赖曲线, 如图 3a 所示. 当  $D_{\text{ext}}$  很小时, 同步误差  $ASE$  较大( $ASE \approx 2.7$ ), 而且当  $D_{\text{ext}}$  适当改变时,  $ASE$  基本上在该值上下波动; 但当  $D_{\text{ext}}$  超过一个阈值( $D_{\text{ext}} \approx 0.00015$ )时, 同步误差  $ASE$  突然跃迁到 0, 这意味着细胞群体已协调地在两个平衡态间切换, 达到了同步切换. 此外, 在上小节中, 我们定义了刻画双稳系统在平衡态间切换效果的放大因子  $\eta$ , 这里也计算了  $\eta$ . 图 3b 给出了放大因子  $\eta$  与细胞外噪声强度  $D_{\text{ext}}$  之间的依赖关系曲线, 从此图, 可以清楚地看到存在一个最优的噪声强度  $D_{\text{ext}}$  使得  $\eta$  在此处达到其最大值. 在图 3c 中, 绘制了在最优外部噪声强度  $D_{\text{ext}} \approx 0.005$  处, 细胞群体中蛋白质 LacI 浓度的时间序列演化曲线, 它清楚地显示出细胞群体确实达到了同步切换.

值得指出的是: 这里采用平均同步误差来刻画由细胞外噪声诱导的群体同步切换, 而没有借助上小节定义的序参数  $R$ . 这是因为当只有细胞外噪声而没有细胞内噪声时, 数值结果表明用序参数  $R$  来刻画群体同步切换将不再合适, 比如, 即使细胞群体没有出现同步切换, 我们的计算也可以得到  $R$  接近于 1, 这是一种假象. 理由如下: 由于细胞外噪声是通过信号分子均匀地分配到群体中的每个细胞中, 从而使得群体中任意两个细胞都有更紧密的相关性, 也使得序参数  $R$  用来刻画群体在两个平衡态之间的切换容易带给我们假象. 这与考虑细胞内噪声的效果情况不同, 因为在那里假设每个细胞内部的噪声是互不相关的, 这种不相关性导致了不同的细胞将相对独立地随机涨落, 因而序参数刻画同步有效. 尽管如此, 在由群体感应机制耦合而成的基因开关网络中, 细胞外噪声是能够诱导细胞群体的同步切换的, 见图 3c.

一般说来, 作为来自细胞环境中的噪声对于群体中每个细胞的影响都是一样的, 因为这种噪声是通过信号分子 AI 来对每个细胞施加相同的效果, 并促进细胞群体的同步动力学. 我们的数值模拟也证实了这一点, 并表明细胞外噪声确实能使群体中的每个细胞以一种协作的行为在两个平衡态之间进行切换, 以至于最终实现细胞群体的同步切换. 尽管在模型上, 这种细胞外噪声被人为地附加于细胞



**Fig. 3 The effect of extracellular noise intensity  $D_{ext}$  on the synchronized switching in multi-cellular toggle switch systems coupled by quorum sensing**

(a) Quantified by the average synchronization error (ASE). (b) Shown by the amplification factor  $\eta$ . (c) Shown by the time evolution of LacI concentrations of five cell for 100 cells at  $D=0.005$ , where extracellular noise-induced synchronized switching is clearly observed. The insets show three representative distribution histograms of the concentration of protein LacI for initial time, low states and high states.

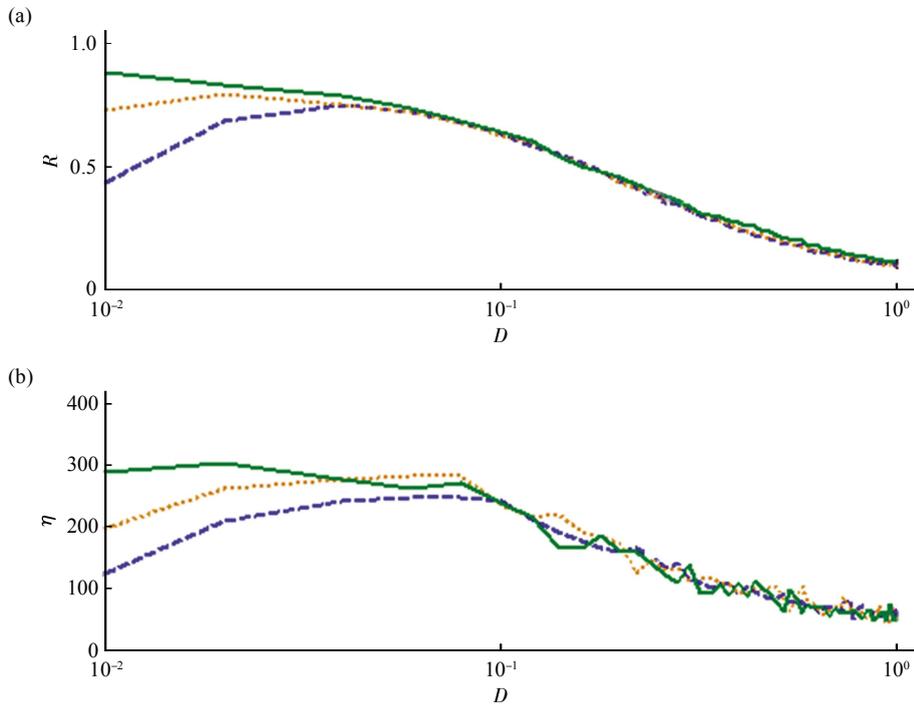
环境，并使群体细胞展现出同步切换行为，但相信生物系统或组织很可能利用噪声的这种效果来调控细胞内部复杂的基因表达，从而达到行使细胞功能的目的。

### 2.3 细胞外噪声能增强同步切换

在这一小节里，我们考虑在有内部噪声存在的情况下，外部噪声对同步切换的影响，尤其关注内部噪声不能实现同步切换的情形，看外部噪声能否诱导或增强同步切换。在这种情况下，模型里存在两种类型的噪声：细胞内噪声  $\xi_{i,t}(t)(i=1, 2)$ 和细胞外噪声  $\zeta(t)$ 。我们指出：对于模型同时拥有两种类型的噪声，研究结果还很少。Zhou<sup>[11]</sup>和 Chen 等<sup>[34]</sup>考察了给定内部噪声情况下，外部噪声对于细胞间通讯的影响。他们的研究表明：没有外部噪声，尽管细胞之间有信号交换，但由于内部噪声使得细胞不会出现规则行为。另一方面公共的外部噪声可以导致协作行为，并利用细胞间的信号交流来实现细胞群体的随机同步。

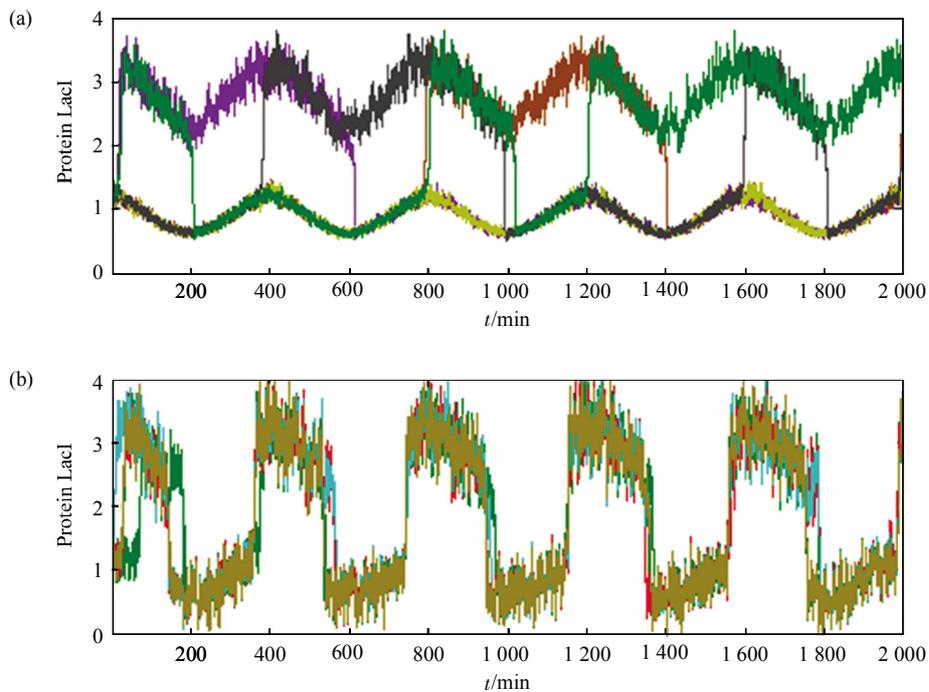
现在，我们数值地分析内外两种噪声对细胞群体产生同步切换行为的影响。图 4 显示的是在不同

外部噪声的情况下，序参数  $R$  和放大因子  $\eta$  与细胞内噪声强度  $D$  之间的依赖关系。很明显，在某些弱的细胞内噪声的情况下(例如， $D=0.005$ )，相比于不存在细胞外噪声的情况，细胞外噪声会使序参数  $R$  变得更大些(见图 4a 中相应于  $D_{ext}=0.001$  和  $0.005$  的曲线)。由此说明细胞外噪声可以促进同步切换。另一方面，在噪声强度  $D$  的一个小区间 ( $10^{-2} \sim 10^{-1.5}$ )内， $R$  随着细胞外噪声强度的增加会出现明显的增大。对放大因子  $\eta$  也有相似的结果，说明细胞外噪声具有放大细胞内部信号的功能。图 5 进一步证实细胞外噪声的这种积极作用，即细胞外噪声可以促进同步切换。当没有细胞外噪声时，在较小的细胞内噪声强度下，细胞不能够实现同步切换，如图 5a 所示。然而，某些适当的细胞外噪声可以促进同步切换，见图 5b。通过对图 2c 和图 5b 的比较，我们还发现：细胞外噪声诱导同步切换的效果会比仅在细胞内噪声作用下的同步效果更好，说明细胞外噪声具有压制细胞内噪声的效果。



**Fig. 4 The extracellular noise enhances the synchronized switching**

(a) The order parameter  $R$ . (b) The amplification factor  $\eta$ . - - - :  $D_{ext} = 0$ ; ····· :  $D_{ext} = 0.001$ ; — :  $D_{ext} = 0.005$ .



**Fig. 5 An example that extracellular noise can induce/enhance the synchronized switching in the case that intracellular noise cannot induce the synchronized switching, where  $D=0.005$**

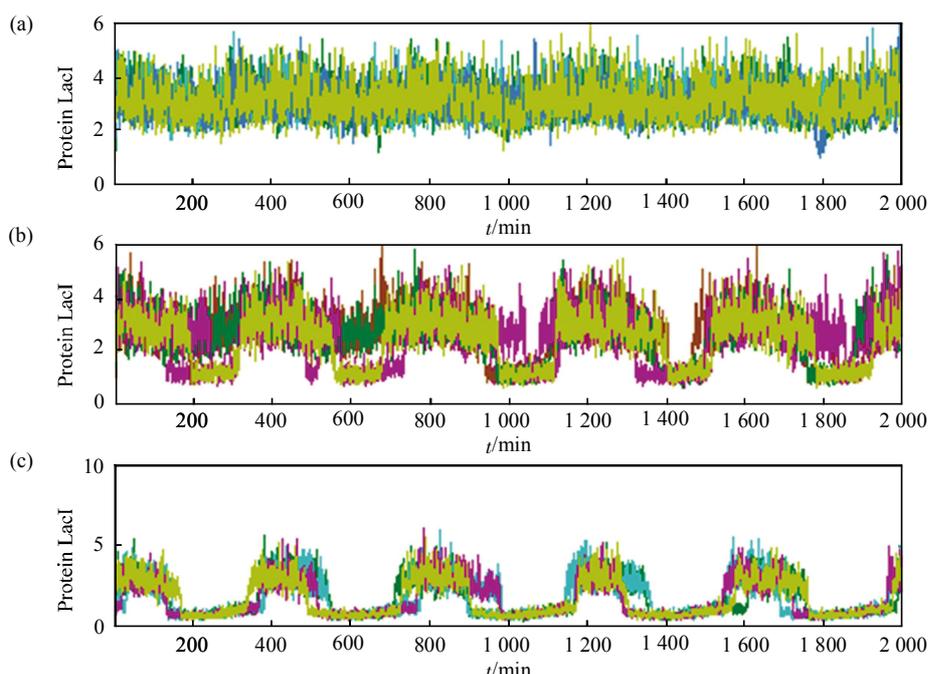
(a) The time evolution of concentrations of five LacI proteins for 100 cells at  $D_{ext}=0$ , where the synchronized switching is not achieved. (b) The time evolution of concentrations of five LacI proteins for 100 cells at  $D_{ext}=0.006$ , where the synchronized switching is achieved.

## 2.4 耦合强度对群体同步切换行为的影响

对于单个的基因开关系统, 我们已经证实: 内部噪声不能诱导连贯切换, 但外部噪声, 如附加噪声和各种乘性噪声, 均能够诱导连贯切换<sup>[27]</sup>. 对于模型(3)~(6), 假如没有信号分子 AI, 由于细胞内噪声的不相关性, 噪声使得各个细胞在两个平衡态间随机地切换. 然而, 当信号分子 AI 穿过细胞膜进入每个细胞时, 可以协调细胞群体协作行为的扩散速率  $k$  可能从根本上改变细胞群体运动的特征, 引出群体细胞的同步切换. 事实上, 已有研究表明: 当引入信号分子 AI 后, 细胞群体间通过 AI 的间接耦合作用会架设一条通信通道. 我们将看到: 尽管在模型上, 与通常的扩散耦合、星形耦合等直接耦合的模型不同<sup>[35]</sup>, 但是这种由信号分子 AI 介导的基因开关群体的间接耦合作用不但影响每个细胞的动力学行为, 而且对细胞群体的协作行为也产生重要影响. 特别是当信号分子 AI 的浓度达到特定的阈值时, 细胞群体会改变和协调各个细胞的行为, 共同展示出特定的生理活性, 表现出单个细胞所没有的生理功能和调节机制. 下面把扩散率  $k$  作为一个“可调参数”来揭示其对细胞群体切换行为的影响.

当扩散速率  $k$  值较小时(比如  $k \leq 2$ ), 虽然此时每个细胞之间存在相互影响, 且每个细胞各成分的运动轨道都发生改变, 浓度的时间序列与耦合前也

不同, 但由于扩散速率小, 各个细胞互相影响不大, 表现为每个细胞的同一个成分在一个平衡态处随机波动, 如图 6a 所示. 这是因为引入信号分子 AI 后, 细胞间的相互影响使细胞的动力学发生明显的变化, 例如, 基因开关系统从耦合前的双稳态到现在的单稳态, 导致细胞群体在这个单稳的平衡态处随机波动. 在图 7a 和 b 中, 我们还分别计算了: 在不同扩散速率下, 序参数  $R$  和放大因子  $\eta$  与细胞内噪声强度  $D$  之间的依赖关系曲线. 对于较小的扩散速率  $k$ , 序参数  $R$  和放大因子  $\eta$  都很小 ( $R < 0.4, \eta < 150$ ). 随着扩散速率  $k$  的增大, 当  $k$  大于临界值( $\approx 2.6$ )时, 信号分子 AI 又恢复了单个基因开关系统的基本动力学性质, 即双稳性. 由于细胞内噪声的积极作用, 从图 6b 中可以看出, 细胞群体开始在两个平衡态间切换. 但由于此时扩散速率  $k$  不够大, 细胞间的相互影响有限, 细胞群体的同步切换行为不是很明显, 见图 6b. 随着扩散速率  $k$  的进一步增大, 各个细胞通过信号分子 AI 被紧密地联系在一起, 细胞间的相互影响明显增强, 细胞群体表现出显著的协作行为, 见图 6c. 在图 6c 中, 给出了当  $k=10$  时细胞群体中蛋白质 LacI 浓度的时间序列曲线, 它显示出细胞群体确实达到了同步切换. 相应地, 图 7 的序参数  $R$  和放大因子  $\eta$  与细胞内噪声强度  $D$  之间的依赖关系曲线也表现出较大的值(这时  $R \approx 0.7, \eta \approx 250$ ).



**Fig. 6 The effect of diffusion rate on synchronized switching with  $D = 0.05$**

(a)  $k = 1$ , the ensemble of cells fluctuate around a single stable state. (b)  $k = 3$ , the ensemble of cells exhibit weak synchronous switching. (c)  $k = 10$ , the ensemble of cells exhibit pronounced synchronous switching.

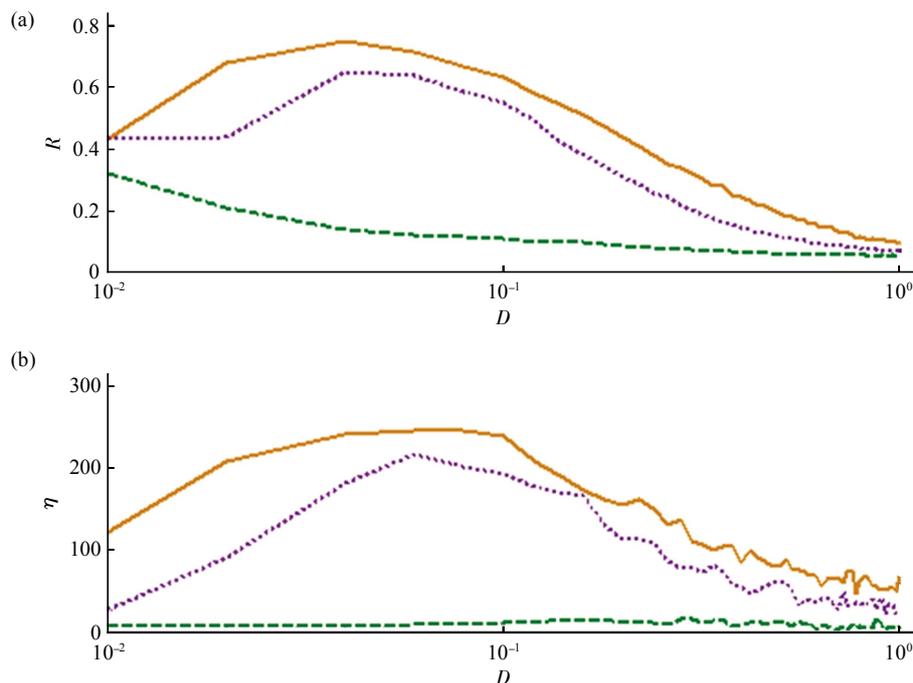


Fig. 7 Order parameter and amplification factor as a function of intrinsic noise intensity  $D$  for different diffusion rate  $k$

(a) Order parameter  $R$  vs.  $D$ . (b) Amplification factor  $\eta$  vs.  $D$ . — :  $k=10$ ; ··· :  $k=3$ ; - - :  $k=1$ .

### 3 讨 论

对单细胞的基因开关系统, 已经显示出<sup>[27]</sup>: 基因调控过程中的合成率或降解率的涨落所导致的噪声(乘性噪声)以及环境涨落引起的噪声(加性噪声)均能够诱导连贯切换, 而且发现存在一个最合适的噪声强度, 它不仅能实现这种切换, 而且能使弱信号被最优地扩大. 相对地, 在本文中, 对于由细胞群体感应机制耦合而成的多细胞基因开关网络系统, 我们详细调查了几种类型的细胞内噪声(如在合成率或降解率上引入的乘性噪声)以及在细胞环境中引入的外部噪声对同步切换的影响. 已经显示出: 这些类型合适的噪声均能够诱导群体细胞系统到达同步切换. 特别是, 在细胞内噪声和细胞外噪声同时出现的情形下, 发现: 后者具有压制前者的效果, 导致同步切换的增强. 噪声的这种新效果似乎是在真实的生物系统中第一次观测到. 由此我们有理由相信: 或许真实的生物系统或组织, 正是利用噪声的这种效果来为了它们的生存而最优地选择随机策略或最优地行使某些功能.

迄今为止已经有很多研究工作调查噪声对双稳系统动力学的影响. Tian 等<sup>[26]</sup>利用泊松  $\tau$  跳跃算法来引入随机模型, 并研究了噪声对两种类型的模型

(一种是利用 SOS 机制耦合而成的 Toggle Switch 系统; 另一种是通过密度感应机制耦合而成的多细胞基因开关系统)动力学行为的影响. 他们发现在这两模型中当细胞密度达到一定阈值时, 细胞群体之间可以实现切换. 此外, Hasty 等<sup>[14]</sup>考察了加性和乘性噪声在一个基因的自调控网络系统中的效果, 而且他们发现, 弱的噪声也有在基因表达中实现切换和放大的功能. 本文的研究和上述研究存在差异: 一是所调查的数学模型不同; 二是引入噪声的方式不同; 三是本文还调查了受噪声影响的信号分子对群体细胞行为的影响, 而上述提到的工作并未调查. 尽管这样, 但噪声在效果方面还是存在相似之处, 例如, 噪声均具有正面的功效.

由于我们所调查的生物模型更真实, 而且所引入的噪声能真实地反应细胞过程中各种可能的随机因素, 因此我们的研究更具有潜在的应用前景. 此外, 双稳性在生物体系中占有基础性的地位, 切换的方式和性能也非常重要(因为它们可能代表了生物体在基因层次对内外刺激的一种响应). 再有, 噪声来源于体系的热涨落和其他涨落, 既然它不可避免, 我们有理由相信基因调控网络可能通过某种方式来利用各种噪声的积极作用.

## 参 考 文 献

- 1 Gammaitoni L, Hänggi P, Jung P, *et al.* Stochastic resonance. Rev Modern Phys, 1998, **70**(1): 223~287
- 2 Hu G, Ditzinger T, Ning C Z, *et al.* Stochastic resonance without external periodic force. Phys Rev Lett, 1993, **71**(6): 807~810
- 3 Hasty J, McMillen D, Isaacs F, *et al.* Computational studies of gene regulatory networks: In numero molecular biology. Nat Rev Genet, 2001, **2**(4): 268~279
- 4 Elowitz M B, Levine A J, Siggia E D, *et al.* Stochastic gene expression in a single cell. Science, 2002, **297**(5584): 1183~1186
- 5 Ozbudak E M, Thattai M, Kurtser I, *et al.* Regulation of noise in the expression of a single gene. Nat Genet, 2002, **31**(1): 69~73
- 6 Isaacs F J, Hasty J, Cantor C R, *et al.* Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, **100**(13): 7714~7719
- 7 Blake W J, Kaern M, Cantor C R, *et al.* Noise in eukaryotic gene expression. Nature, 2003, **422**(6932): 633~637
- 8 Bundschuh R, Hayot F, Jayaprakash C. The role of dimerization in noise reduction of simple genetic networks. J Theo Biol, 2003, **220**(2): 261~269
- 9 Barkai N, Leibler S. Biological rhythms-Circadian clocks limited by noise. Nature, 1999, **403**(6767): 267~268
- 10 Paulsson J, Berg O G, Ehrenberg M. Stochastic focusing: Fluctuation-enhanced sensitivity of intracellular regulation. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, **97**(13): 7148~7153
- 11 Zhou T S, Chen L N, Aihara K. Molecular communication through stochastic synchronization induced by extracellular fluctuations. Phys Rev Lett, 2005, **95**(17): 178103
- 12 Han S K, Yim T G, Postnov D E, *et al.* Interacting coherent resonance oscillators. Phys Rev Lett, 1999, **83**(9): 1771~1774
- 13 Yi M, Jia Y. Light-noise-induced suprathreshold circadian oscillations and coherent resonance in *Drosophila*. Phys Rev E, 2005, **72**(1): 012902
- 14 Hasty J, Pradines J, Dolnik M, *et al.* Noise-based switches and amplifiers for gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, **97**(5): 2075~2080
- 15 Ptashne M A. Genetic Switch: Phage lambda and Higher Organisms. Cambridge: Cell Press. 1992
- 16 McAdams H H, Arkin A. Stochastic mechanisms in gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, **94**(3): 814~819
- 17 Issacs F J, Hasty J, Cantor C R, *et al.* Prediction and measurement of an autoregulatory genetic module. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, **100**(13): 7714~7719
- 18 Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. Nature, 2000, **403**(6767): 339~342
- 19 Kobayashi H, Kaern M, Araki M, *et al.* Programmable cells: Interfacing natural and engineered gene networks. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, **101**(22): 8414~8419
- 20 Kramer B P, Viretta A U, El Baba M D, *et al.* An engineered epigenetic transgene switch in mammalian cells. Nat Biotechnol, 2004, **22**(7): 867~870
- 21 Xiong W, Ferrell Je Jr. A positive-feedback-based bistable 'memory module' that governs a cell fate decision. Nature, 2003, **426**(6965): 460~464
- 22 Harding A, Tian T, Westbury E, *et al.* Subcellular localization determines MAP kinase signal output. Curr Biol, 2005, **15**(9): 869~873
- 23 Bagowski C P, Ferrell J E. Bistability in the JNK cascade. Curr Biol, 2001, **11**(15): 1176~1182
- 24 Hasty J, Isaacs F, Dolnik M, *et al.* Designer gene networks: Towards fundamental cellular control. Chaos, 2001, **11**(1): 207~219
- 25 王志伟, 侯中怀, 辛厚文. 合成基因网络中的内信号随机共振. 中国科学, B辑, 2003, **35**(3): 189~193  
Wang Z W, Hou Z H, Xin H W. Sci Chin B, 2003, **35**(3): 189~193
- 26 Tian T H, Burrage K. Stochastic models for regulatory networks of the genetic toggle switch. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, **103**(22): 8372~8377
- 27 苑占江, 张家军, 周天寿. 噪声诱导的连贯切换. 中国科学, B辑, 2007, **37**(5): 446~452  
Yuan Z J, Zhang J J, Zhou T S. Sci Chin B, 2007, **37**(5): 446~452
- 28 Bassler B L. How bacteria talk to each other: regulation of gene expression by quorum sensing. Curr Opin Microbiol, 1999, **2**(6): 582~587
- 29 Fuqua C, Winans S C, Greenberg E P. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. Annu Rev Microbiol, 1996, **50**(1): 727~751
- 30 Garcia-Ojalvo J, Elowitz M B, Strogatz S H. Modeling a synthetic multicellular clock: repressilators coupled by quorum sensing. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, **101**(30): 10955~10960
- 31 Kori H, Mikhailov A S. Entrainment of randomly coupled oscillator networks by a pacemaker. Phys Rev Lett, 2004, **93**(2): 254101
- 32 Zhou T S, Zhang J J, Yuan Z J, *et al.* External stimuli mediate collective rhythms: artificial control strategies. PLoS ONE, 2007, **2**(2): e231
- 33 Tessone C J, Mirasso C R, Toral R, *et al.* Diversity-induced resonance. Phys Rev Lett, 2006, **97**(19): 194101
- 34 Chen L N, Wang R Q, Zhou T S, *et al.* Noise-induced cooperative behavior in a multicell system. Bioinformatics, 2005, **21**(11): 2722~2729
- 35 Wang R Q, Chen L N. Synchronizing genetic oscillators by signaling molecules. J Biol Rhythms, 2005, **20**(3): 257~269

## Noise-induced Synchronized Switching of a Multicellular System\*

ZHANG Jia-Jun<sup>2)</sup>, WANG Jun-Wei<sup>2)</sup>, YUAN Zhan-Jiang<sup>2)</sup>, ZHOU Tian-Shou<sup>1,2)\*\*</sup>

<sup>1)</sup>*School of Life Science, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China;*

<sup>2)</sup>*School of Mathematics and Computational Science, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275, China)*

**Abstract** Genetic bistable systems are a large class of important biological systems. Bistability, the capacity to achieve two distinct stable steady states in response to a set of external stimuli, arises within biological systems ranging from the  $\lambda$  phage switch in bacteria to cellular signal transduction pathways in mammalian cells. On the other hand, the increasing experimental evidence in the form of bimodal population distribution has indicated that noise plays a very key role in the switching of bistable systems. However, the physiological mechanism underlying noise-induced switching behaviors has not been well explored yet. In the previous work, it has been showed that noise can induce coherent switch for a single genetic Toggle switch system. Here the influence of several kinds of noises (including intracellular and extracellular noises) on synchronized switch was investigated for a multicell gene toggle switch network system. It has been found that multiplicative noises resulting from fluctuations of either synthesis or degradation rates and the additive noise within each cell (they altogether are called as intracellular noises) all can induce the synchronized switch, and that there exists an optimal noise intensity such that the synchronized switch is optimally achieved and the amplification factor has the maximal value. On the other hand, the extracellular noises arising from the stochastic fluctuation of the cellular environment, not only brings about the synchronized switch, but also enhances it by suppressing intracellular fluctuations when the intracellular noises are not enough to induce the synchronized switch. Finally, the influence of the diffusive rate of signal molecules affected by noise on the dynamics of the multicellular system was also investigated, showing that the larger the diffusive rate, the better the synchronized switch and the larger the amplification factor.

**Key words** noise synchronized switching, genetic toggle switch, quorum-sensing mechanism, synthetic gene regulatory network

---

\*This work was supported by a grant from The Natural Science Key Foundation of China (60736028), and The Special Foundation for National Distinguished Ph.D. Theses (200521).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-20-84134958, E-mail: mcszhtsh@mail.sysu.edu.cn

Received: March 5, 2008 Accepted: June 4, 2008