

文章编号: 1000-5862(2021)05-0460-08

# 不同耦合反馈对结肠细胞中信号噪声的影响

裴启明 侯雪芬 周彬倩 蒋 龙

(长江大学物理与光电工程学院 湖北 荆州 434023)

**摘要:** 在结肠隐窝中,干细胞分化为短暂扩增细胞,短暂扩增细胞再分化为完全分化细胞.为了维持体内平衡,这 2 个分化概率必受到线性反馈(L)或饱和反馈(S)的调节.不同细胞可以采用不同的调节方式,产生 LL、LS、SL 和 SS 这 4 种耦合反馈.该文借鉴信号转导理论,引入增益因子,运用 Fokker-Planck 方程,推导出信号-噪声公式,并借助数值模拟,比较 4 种耦合反馈对信号噪声的影响.研究表明:相对于 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈,SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈更能合理地解释结直肠癌的“腺瘤”或“良性阶段”以及“最佳治疗”时期.因此,SL 和 SS 耦合反馈可能是调节细胞分化的最佳耦合方式.研究结果可以为临床上正确认识结直肠癌的发展过程并制定有效的治疗方案提供理论依据.

**关键词:** 信号噪声; 噪声传播; 增益因子; 增益-噪声关系

**中图分类号:** O 414; Q 612 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2021.05.03

## 0 引言

随着生活水平的提高,人们的饮食结构发生了显著变化,疾病谱和死亡谱也随之改变.目前,恶性肿瘤已成为全球的主要死因之一,其中结直肠癌已发展为第 3 大癌症.据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球最新癌症负担数据显示:全球有超过 193 万人被新确诊为结直肠癌,占新确诊癌症总人数的 9.7%.在因癌症死亡的 1 000 万病例中,结直肠癌超过 93 万,占比 9.4%.《中国中晚期结直肠癌患者诊疗现状调查》显示:2020 年,中国有超过 55 万人新患结直肠癌,占新确诊癌症总人数的 12.2%,其新发病人次数仅次于肺癌的,成为第 2 大癌症.同时,中国有超过 28 万人死于结直肠癌,占因癌症死亡总人数的 9.5%.而且,结直肠癌发病隐匿,中国有 83% 的结直肠癌患者在首次确诊时已处于中晚期,其中 44% 的患者已出现了向肝、肺等部位的转移,从而失去了最佳的治疗时机.可见,结直肠癌正严重危害着人类生命健康.

为了正确理解结直肠癌的起源机制,学者们开展了大量研究工作,其中最突出的成就之一是提出

了结肠隐窝三隔室模型<sup>[1]</sup>,该模型认为在结肠隐窝中包含 3 种细胞表型:干细胞(stem cells, SCs)、短暂扩增细胞(transit-amplifying cells, TACs)和完全分化细胞(fully differentiated cells, FDCs).SCs(即起源细胞)存在于结肠隐窝的底部,具有自我更新和分化能力. SCs 分化成 TACs, TACs 仍具有分化能力,它亦被称为半分化细胞. TACs 经过几次或十几次分裂后沿着腔管表面迁移出结肠隐窝壁,最后分化成 FDCs<sup>[2-3]</sup>而退出细胞周期.这 3 种细胞之间的相互作用形成单向表型转化级联.

有分析表明:若这 2 个分化概率均为常数,则细胞个数会迅速增长到无穷大或立即全部死亡,这与人体正常的生理状态不吻合.为了维持细胞间的体内平衡,分化概率必须受到机体的调控,调控方式一般有线性反馈和饱和反馈<sup>[1]</sup>.分化概率随其个数的增加而线性增加且没有上限,此为线性反馈;分化概率虽然也随其个数的增加而增加,但存在最大值,此为饱和反馈.不同的细胞可以采用不同的分化调节方式.若 SCs 和 TACs 的分化概率均受线性反馈调控,则为 LL 耦合反馈;若 SCs 的分化概率受线性反馈调控、TACs 的分化概率受饱和反馈调控,则为 LS 耦合反馈;类似地,还有 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈.

收稿日期:2021-03-16

基金项目:国家自然科学基金(11605014)资助项目.

作者简介:裴启明(1977—),女,湖北松滋人,副教授,博士,主要从事理论生物物理的教学与研究. E-mail: qmpei@yangtzeu.edu.cn

在定量生物学中,分子个数的涨落被称为“噪声”.由于微环境的波动或生化反应的随机发生,所以噪声不可避免地存在且对生物系统产生重要的影响<sup>[4-7]</sup>.在 SS 反馈调控的结肠隐窝中,已有研究表明:噪声不仅存在,还能在不同表型间传播,而且传输噪声是总噪声的主要部分<sup>[8]</sup>.

像基因一样,细胞也可以感知和处理控制细胞过程的各种信号<sup>[9-10]</sup>.细胞信号转导系统将感知的信号传递到人体的不同部位,调节细胞反应,从而响应环境的变化<sup>[11]</sup>.单分子检测技术已检测到输入信号的随机性<sup>[12-15]</sup>,从而证实了在信号转导系统中固有噪声的存在<sup>[16-18]</sup>.

在结肠隐窝的单向转化级联中,可以将上游细胞当作输入信号,下游细胞当作输出信号.当受到 SS 耦合调控时,输入、输出信号同样存在噪声且噪声可以在级联中传播<sup>[19]</sup>.

当结肠隐窝的单向转化级联受到不同的耦合调控时,信号噪声会受到什么影响呢?哪一种耦合方式与实际更吻合呢?这将是本文所要讨论的问题.根据信号转导理论,引入增益因子<sup>[10,16,20]</sup>来量化信号放大程度,并将由 Fokker-Planck 方程<sup>[21-24]</sup>得到的涨落-耗散关系进行正规化处理<sup>[8,19]</sup>,得到增益-噪声公式.引入 4 种不同的反馈形式,借助于数值模拟,比较各种细胞中的噪声特性,分析反馈对信号噪声的影响.

## 1 结肠隐窝中的表型转换级联

结肠隐窝三隔室模型<sup>[1]</sup>如图 1 所示,其中 SCs 分化产生 TACs, TACs 再分化产生 FDCs, 单位时间

内的分化概率分别记为  $\alpha_{12}$ 、 $\alpha_{23}$ . SCs 和 TACs 均可以自我增殖、凋亡,相应的概率分别记为  $a_1$ 、 $b_1$  和  $a_2$ 、 $b_2$ . FDCs 不能自我增殖,只能程序性凋亡,其概率记为  $b_3$ .

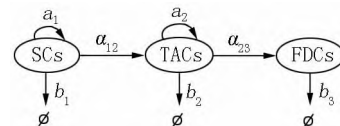


图 1 结肠隐窝中的三隔室模型示意图

用  $N_i$  ( $i = 1, 2, 3$ ) 分别表示 SCs、TACs 和 FDCs 的个数,其时间演化方程分别为

$$dN_1/dt = a_1N_1 - b_1N_1 - \alpha_{12}N_1, \quad (1)$$

$$dN_2/dt = a_2N_2 - b_2N_2 + \alpha_{12}N_1 - \alpha_{23}N_2, \quad (2)$$

$$dN_3/dt = -b_3N_3 + \alpha_{23}N_2. \quad (3)$$

为了维持细胞之间的体内平衡,引入线性反馈和饱和反馈来调节分化概率<sup>[1]</sup>.这 2 种反馈可以用 Hill 函数<sup>[25]</sup>来表示,即

$$H(m_i) = k_i N_i / (1 + m_i N_i) = \begin{cases} k_i N_i, & m_i = 0 \text{ 线性反馈(L)}, \\ k_i N_i / (1 + m_i N_i), & m_i > 0 \text{ 饱和反馈(S)}, \end{cases}$$

其中  $i = 1, 2$ ,  $k_i > 0$  表示反馈的响应速度,  $m_i > 0$  表示反馈的饱和度.相应地,分化概率为

$$\alpha_{i,j} = \alpha_{i0} + H(m_i),$$

其中  $\alpha_{i0}$  是第  $i$  个细胞表型的固有分化概率.

不同的细胞可以采用不同的分化调节方式,产生 4 种可能的耦合反馈:即 LL 反馈( $m_1 = 0, m_2 = 0$ )、LS 反馈( $m_1 = 0, m_2 > 0$ )、SL 反馈( $m_1 > 0, m_2 = 0$ )和 SS 反馈( $m_1 > 0, m_2 > 0$ ).相应的分化概率如表 1 所示.显然,耦合方式不同,细胞的分化概率不同,则噪声和噪声传播特性也各不相同.

表 1 4 种耦合反馈对应的分化概率

分化概率类型	LL	LS	SL	SS
SCs 的分化概率	$\alpha_{12} = \alpha_{10} + k_1 N_1$	$\alpha_{12} = \alpha_{10} + k_1 N_1$	$\alpha_{12} = \alpha_{10} + k_1 N_1 / (1 + m_1 N_1)$	$\alpha_{12} = \alpha_{10} + k_1 N_1 / (1 + m_1 N_1)$
TACs 的分化概率	$\alpha_{23} = \alpha_{20} + k_2 N_2$	$\alpha_{23} = \alpha_{20} + k_2 N_2 / (1 + m_2 N_2)$	$\alpha_{23} = \alpha_{20} + k_2 N_2$	$\alpha_{23} = \alpha_{20} + k_2 N_2 / (1 + m_2 N_2)$

## 2 噪声传播公式

### 2.1 在 4 种反馈下的稳态细胞数目

令  $dN_i/dt = 0$  ( $i = 1, 2, 3$ ), 得到在 4 种反馈下的稳态细胞数目  $N_i^s$  ( $i = 1, 2, 3$ ) 如表 2 所示. 其中

$\beta_1 = a_1 - b_1 - \alpha_{10}$ 、 $\beta_2 = a_2 - b_2 - \alpha_{20}$  分别表示 SCs 和 TACs 的净增长率;  $\chi = \alpha_{12}^s N_1^s$  表示在平衡态下 SCs 的分化速率.

为了保证在稳态时每个细胞群的数量是一个有效值,  $\beta_1$  和  $\beta_2$  应满足以下条件:

$$0 < \beta_1 < k_1/m_1, \quad 0 < \beta_2 < k_2/m_2.$$

表 2 在 4 种耦合反馈下的稳态细胞数目  $N_i^s (i = 1, 2, 3)$ 

耦合反馈类型	$N_1^s$	$N_2^s$	$N_3^s$
LL	$\beta_1/k_1$	$(\beta_2 + \sqrt{\beta_1^2 + 4\chi k_2})/(2k_2)$	$\alpha_{23}N_2^s/b_3$
LS	$\beta_1/k_1$	$(\beta_2 + \chi m_2 + \sqrt{(\beta_2 - \chi m_2)^2 + 4\chi k_2})/(2(k_2 - m_2\beta_2))$	$\alpha_{23}N_2^s/b_3$
SL	$\beta_1/(k_1 - m_1\beta_1)$	$(\beta_2 + \sqrt{\beta_2^2 + 4\chi k_2})/(2k_2)$	$\alpha_{23}N_2^s/b_3$
SS	$\beta_1/(k_1 - m_1\beta_1)$	$(\beta_2 + \chi m_2 + \sqrt{(\beta_2 - \chi m_2)^2 + 4\chi k_2})/(2(k_2 - m_2\beta_2))$	$\alpha_{23}N_2^s/b_3$

## 2.2 平均寿命

在定量生物学中,平均寿命  $\tau_i$  定义为细胞个数除以其总消除速率. 在平衡态下,总生长速率与总消除速率相等,即  $\langle J_i^+ \rangle = \langle J_i^- \rangle = \langle J_i \rangle$ , 则平均寿命  $\tau_i$  为

$$\tau_i = \langle N_i/J_i^- \rangle = \langle N_i/J_i^+ \rangle = \langle N_i/J_i \rangle. \quad (4)$$

其中  $\langle \cdot \rangle$  表示取平均值. 根据平均场理论,细胞个数的平均值可以用其平衡态下的值代替,即  $\langle N_i \rangle = N_i^s$ , 下文均相同.

结合方程(1) ~ (3) 可知, SCs、TACs 和 FDCs 的平均寿命分别为

$$\tau_1^{-1} = a_1, \tau_2^{-1} = b_2 + \alpha_{23}, \tau_3^{-1} = b_3.$$

## 2.3 敏感性因子

为了定量描述第  $k$  种细胞对第  $i$  种细胞的生长

表 3 在 4 种耦合反馈下的敏感性因子

耦合反馈类型	$H_{11}$	$H_{22}$	$H_{12}$	$H_{23}$
LL	$k_1 \langle N_1 \rangle / a_1$	$(\chi / \langle N_2 \rangle + k_2 \langle N_2 \rangle) / (b_2 + \alpha_{23})$	$-(\chi + k_1 \langle N_1 \rangle^2) / (a_2 \langle N_2 \rangle + \chi)$	$-(1 + k_2 \langle N_2 \rangle) / \alpha_{23}$
LS	$k_1 \langle N_1 \rangle / a_1$	$(\chi / \langle N_2 \rangle + k_2 \langle N_2 \rangle) / (1 + m_2 \langle N_2 \rangle^2) / (b_2 + \alpha_{23})$	$-(\chi + k_1 \langle N_1 \rangle^2) / (a_2 \langle N_2 \rangle + \chi)$	$-(1 + k_2 \langle N_2 \rangle) / (\alpha_{23} \cdot (1 + m_2 \langle N_2 \rangle^2))$
SL	$k_1 \langle N_1 \rangle / (a_1(1 + m_1 \langle N_1 \rangle^2))$	$(\chi / \langle N_2 \rangle + k_2 \langle N_2 \rangle) / (b_2 + \alpha_{23})$	$-(\chi + k_1 \langle N_1 \rangle^2) / (1 + m_1 \langle N_1 \rangle^2) / (a_2 \langle N_2 \rangle + \chi)$	$-(1 + k_2 \langle N_2 \rangle) / \alpha_{23}$
SS	$k_1 \langle N_1 \rangle / (a_1(1 + m_1 \langle N_1 \rangle^2))$	$(\chi / \langle N_2 \rangle + k_2 \langle N_2 \rangle) / (1 + m_2 \langle N_2 \rangle^2) / (b_2 + \alpha_{23})$	$-(\chi + k_1 \langle N_1 \rangle^2) / (1 + m_1 \langle N_1 \rangle^2) / (a_2 \langle N_2 \rangle + \chi)$	$-(1 + k_2 \langle N_2 \rangle) / (\alpha_{23} \cdot (1 + m_2 \langle N_2 \rangle^2))$

## 2.4 增益因子

在信号转导中,用增益因子量化信号放大,其定义为输出信号的相对变化与输入信号的相对变化之比<sup>[10,16-20]</sup>. 在表型转换级联中,将上游表型作为输入信号、下游表型作为输出信号. 当种群变化很小时,由于输入、输出信号均会受到反应过程的影响,所以增益因子重新定义为

$$g_{ik} = | \langle \Delta N_k / N_k \rangle / \langle \Delta N_i / N_i \rangle | = | \langle \ln N_k / \ln N_i \rangle | = | \langle \ln(J_k^- / J_k^+) / \ln N_i \rangle \langle \ln N_k / \ln(J_k^- / J_k^+) \rangle | = | H_{ik} / H_{kk} |. \quad (5)$$

由于  $H_{12}$  或  $H_{23}$  的值为负,所以在式(5)中取绝

与消除之间平衡的影响,引入敏感性因子  $H_{ki}$ <sup>[20-25,26]</sup>, 其定义为

$$H_{ki} = \langle \partial \ln(J_i^- / J_i^+) / \partial \ln N_k \rangle = - \langle N_k \partial (J_i^+ - J_i^-) / (J_i^+ \partial N_k) \rangle,$$

其中  $J_i^+ = a_i + \sum_{j \neq i} \alpha_{ji} N_j$  为生长速率,  $J_i^- = b_i + \sum_{j \neq i} \alpha_{ji} N_i$  为消除速率,  $J_i^+ - J_i^-$  即为净生长速率.

联立方程(1) ~ (3) 可得,在 4 种反馈下均有  $H_{13} = H_{21} = H_{31} = H_{32} = 0$ ,  $H_{33} = 1$ . 其他敏感性因子如表 3 所示. 所有参数和平均值  $\langle N_i \rangle$  均为正,则有  $H_{11} > 0$ ,  $H_{22} > 0$ ,  $H_{12} < 0$ ,  $H_{23} < 0$ . 可见, SCs 和 TACs 能负向调节自身的净生成率,而上游细胞能正向调节下游细胞的净生成率.

对值符号以确保增益因子为正.

本文有 2 个增益因子  $g_{12} = |H_{12}/H_{22}| \equiv g_1$ ,  $g_{23} = |H_{23}/H_{33}| \equiv g_2$ , 分别被称为 1 阶信号增益因子和 2 阶信号增益因子.

## 2.5 增益-噪声公式

在随机动力学理论中,主方程给出了种群动力学的联合概率分布<sup>[21-23]</sup>. 将主方程运用 van Kampen 的  $\Omega$  展开方法进行展开,收集展开式中  $\Omega^0$  项,得到 Fokker-Planck 方程<sup>[21,24]</sup>. 在稳态时, Fokker-Planck 方程的系数满足涨落-耗散关系. 为了量化噪声传播,将涨落-耗散关系进行正规化处理<sup>[8,19]</sup>,得到

$$MV + (MV)^T + D = 0, \quad (6)$$

其中矩阵  $V$  包括方差  $V_{ii}$  和协方差  $V_{ik} (k \neq i)$ .  $V_{ii}$  描述第  $i$  个细胞表型的波动(或噪声),  $V_{ik}$  描述第  $i$  个细胞表型的波动与第  $k$  个细胞表型的波动之间的关联程度.

$D$  为扩散矩阵,根据方程(1)~(3),得到它的矩阵元分别为

$$D_{ii} = \frac{1}{2} a_i \langle N_i \rangle + \sum_{j \neq i} \alpha_{ji} \langle N_j \rangle / \langle N_i \rangle^2, \quad (7)$$

$$D_{ik} = -(\alpha_{ik} / \langle N_k \rangle + \alpha_{ki} / \langle N_i \rangle) (k \neq i). \quad (8)$$

$M$  为漂移矩阵,其矩阵元满足

$$M_{ik} = g_{ki} \Theta_i, \quad (9)$$

其中  $\Theta_i = \langle \partial(J_i^+ - J_i^-) / \partial N_i \rangle$  是在稳态下单位时间的净生长概率,反映细胞个数对其自身净生长的影响.

将式(7)~(9)代入式(6),并利用  $V_{ij} = V_{ji} (i, j = 1, 2, 3; i \neq j)$ ,  $g_{12} \equiv g_1$  和  $g_{23} \equiv g_2$  得到,协方差分别为

$$V_{12} = V_{21} = -V_{11} \Theta_2 g_1 / (\Theta_1 + \Theta_2) + (\alpha_{12} / \langle N_2 \rangle) / (\Theta_1 + \Theta_2), \quad (10)$$

$$V_{23} = V_{32} = -V_{13} \Theta_1 g_1 / (\Theta_2 + \Theta_3) - V_{22} \Theta_3 g_2 / (\Theta_2 + \Theta_3) + (\alpha_{23} / \langle N_3 \rangle) / (\Theta_2 + \Theta_3), \quad (11)$$

$$V_{13} = V_{31} = -V_{12} \Theta_3 g_2 / (\Theta_1 + \Theta_3). \quad (12)$$

同时,也可以得到方差分别为

$$V_{11} = -1 \underbrace{(\langle N_1 \rangle \tau_1 \Theta_1)}_{\text{SCs 的固有噪声}}, \quad (13)$$

$$V_{22} = -1 \underbrace{(\langle N_2 \rangle \tau_2 \Theta_2)}_{\text{TACs 的固有噪声}} + \underbrace{V_{11} \Theta_2 g_1^2 / (\Theta_1 + \Theta_2)}_{\text{来自 SCs 的传输噪声}} + \underbrace{(-\alpha_{12} g_1 / \langle N_2 \rangle) / (\Theta_1 + \Theta_2)}_{\text{SCs 与 TACs 间的转换噪声}}, \quad (14)$$

$$V_{33} = \underbrace{1 \underbrace{(\langle N_3 \rangle \tau_3 \Theta_3)}_{\text{FDCs 的固有噪声}}}_{\text{来自 SCs 的传输噪声}} + \underbrace{V_{11} \frac{\Theta_2}{\Theta_1 + \Theta_2} \cdot \frac{\Theta_2}{\Theta_2 + \Theta_3} \cdot \frac{\Theta_3}{\Theta_1 + \Theta_3} g_1^2 g_2^2}_{\text{来自 TACs 的传输噪声}} + \underbrace{(-\frac{\Theta_2}{\Theta_2 + \Theta_3} \cdot \frac{\Theta_3}{\Theta_1 + \Theta_3} \cdot \frac{\alpha_{12} / \langle N_2 \rangle}{\Theta_1 + \Theta_2} g_1 g_2^2)}_{\text{SCs 与 TACs 间的转换噪声}} + \underbrace{(-\frac{\alpha_{23} / \langle N_2 \rangle}{\Theta_2 + \Theta_3} g_2 / (\Theta_2 + \Theta_3))}_{\text{TACs 与 FDCs 间的转换噪声}}. \quad (15)$$

式(13)~(15)被称为增益-噪声公式,方差  $V_{ii}$  定量描述第  $i$  个细胞表型中的噪声.可见,噪声可以用增益因子  $g_k (k = 1, 2)$  和信号响应特征时间  $\Gamma_{il} = \Theta_i / (\Theta_i + \Theta_l) (i = 1, 2, 3; l = 1, 2, 3, l \neq i)$  来表示.

在此级联中,SCs 是源头细胞,其涨落为所有下游细胞提供扰动环境,但下游细胞的涨落对其无影响,所以在 SCs 中仅有固有噪声,如式(13)所示.由式(14)可知,TACs 的噪声包括3部分:第1部分为其固有噪声,取决于细胞个数,细胞个数越少,固有噪声越明显;第2部分为传输噪声,由 SCs 的固有噪声通过级联传播而产生的噪声;第3部分为转换噪声,由 SCs 分化为 TACs 而产生的噪声.由式(15)可知,与 TACs 一样,FDCs 的噪声也包括3部分:固有噪声、传输噪声和转换噪声.与之不同的是,传输噪声包含2个部分:一部分由 SCs 的固有噪声传播而产生的噪声,另一部分由 TACs 的固有噪声传播而产生的噪声;转化噪声也包含2个部分:一部分由 SCs 分化为 TACs 而产生的噪声,另一部分由 TACs 分化为 FDCs 而产生的噪声.可见,尽管 SCs 与 FDCs 没有直接的相互作用,但是 SCs 的固有噪声可以通过级联传播给 FDCs;而且 SCs 与 TACs 之间的转化噪声也可以传播给 FDCs.

类似的传播机制在协方差  $V_{13}$  中也有所体现,如式(12)所示.在该式中,由于各个量值均不为0,所以  $V_{13}$  也不为0.可见,SCs 中的噪声与 FDCs 中的噪声相关联,式(12)也定量地给出它们关联的桥梁是 TACs,即与  $V_{12}$  有关.反之,  $V_{13}$  也会影响  $V_{23}$ ,如式(11)所示.

### 3 数值模拟与结果分析

由表1可知,SCs、TACs 和 FDCs 的稳态值与 SCs 的净增长率  $\beta_1$  密切相关.因此,选择  $\beta_1$  为控制变量.本文所有参数均已无量纲化,其他参数分别为  $a_2 = 0.5$ ,  $b_1 = b_2 = 0.1$ ,  $b_3 = 0.323$ ,  $\alpha_0 = 0.1$ ,  $\beta_0 = 0.2$ ,  $k_1 = m_1 = 0.1$ ,  $k_2 = m_2 = 0.01$ <sup>[1]</sup>.

#### 3.1 4种反馈对协方差的影响

从形式上看,式(10)表明  $V_{12}$  与  $g_1$  呈线性关系.然而,  $g_1$  与 SCs 的平均个数  $\langle N_1 \rangle$ 、TACs 的平均个数  $\langle N_2 \rangle$  密切相关,而该式中的  $V_{11}$  与  $\langle N_1 \rangle$  有关,第2项与  $\langle N_2 \rangle$  有关.因此,需要借助数值模拟来展现它们的确切关系.实际上,  $V_{ij} (i, j = 1, 2, 3; i \neq j)$  与  $g_k (k = 1, 2)$  的关系均如此,如式(11)和式(12)所示.

根据式(10)~(15),运用数值模拟得到协方差  $V_{ij} (i, j = 1, 2, 3; i \neq j)$  随增益因子  $g_k (k = 1, 2)$  的变化曲线(见图2).

由图2(a)~图2(c)的横坐标可知:在4种耦合反馈下,均有  $0 < g_1 < 1$ .这表明从 SCs 到 TACs,信号被衰减,但衰减的程度会逐渐减弱.最终,在 SS

耦合反馈中,输出信号衰减得最少,几乎可以与输入信号持平;在LL耦合反馈、LS耦合反馈和SL耦合反馈中,输出信号衰减的程度依次增大.由图2(d)~图2(f)的横坐标可知:在4种耦合反馈下,均有 $g_2 > 1.0$ ,这表明从TACs到FDCs,信号被放大.在

LL耦合反馈和SL耦合反馈中 $g_2 > 1.4$ ;在LS耦合反馈和SS耦合反馈中 $g_2 \leq 1.4$ .

纵观6幅图的纵坐标发现:无论在何种耦合反馈下,均有 $V_{ij} > 0 (i, j = 1, 2, 3; i \neq j)$ ,这表明在任何2种细胞中的噪声均正相关,即它们的变化同步.

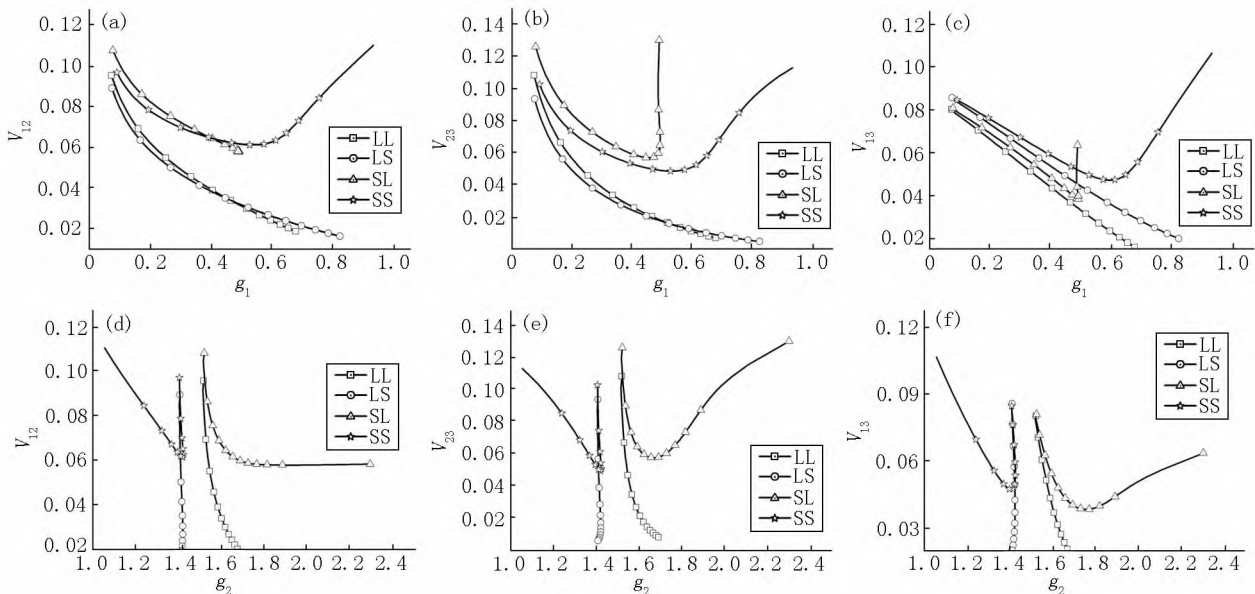


图2 协方差 $V_{ij} (i, j = 1, 2, 3; i \neq j)$ 关于增益因子 $g_k (k = 1, 2)$ 的变化曲线

由图2(a)~图2(c)的纵坐标可知:随着 $g_1$ 的增加,在LL耦合反馈和LS耦合反馈中, $V_{ij}$ 均单调减小;在SL耦合反馈中, $V_{12}$ 单调减小,但 $V_{23}$ 和 $V_{13}$ 均有极小值;在SS耦合反馈中, $V_{ij}$ 均有极小值.由图2(d)~图2(f)的纵坐标可知:随着 $g_2$ 的增加,在LL耦合反馈中, $V_{ij}$ 迅速减小;在LS耦合反馈中, $V_{ij}$ 迅速增大;在SL耦合反馈中, $V_{12}$ 单调减小,最后趋于恒定;在SS耦合反馈中, $V_{ij}$ 均有极小值.

当 $V_{ij}$ 最小时,这2种细胞间的关联程度最小,其相互作用最容易被破坏.相对于LL耦合反馈和LS耦合反馈,在SL耦合反馈和SS耦合反馈中,当 $V_{ij}$ 最小时所对应的 $g_k$ 的可调节性较好.当任意2个涨落之间的强相关性有害时,只要将 $g_k$ 调整到临界值附近,强关联性就最容易被破坏,此时消灭肿瘤细胞的可能性最大,这是临床上所说的“最佳治疗”时期.

### 3.2 4种耦合反馈对噪声及噪声传播的影响

$V_{22}$ 及其各部分关于 $g_k (k = 1, 2)$ 的变化曲线如图3所示.由图3(a)和图3(b)可知:随着 $g_1$ 或 $g_2$ 的增加,TACs中的总噪声在LL耦合反馈、LS耦合反馈和SL耦合反馈下单调减小,在SS耦合反馈中存在极小值.

根据式(14)可将TACs中的噪声 $V_{22}$ 分解成3部分.相对于 $g_1$ ,分解图分别如图3(b)~图3(d)所示,依次为TACs的固有噪声、来自SCs的传输噪

声以及由SCs分化为TACs而产生的转换噪声.对于同一耦合反馈,比较4幅图的纵坐标可见,转换噪声的值相对较小,可以忽略不计.因此,在TACs中的总噪声只需要考虑固有噪声和传输噪声.随着 $g_1$ 的增大,来自SCs的传输噪声在LL耦合反馈和LS耦合反馈下逐渐增加,在SL耦合反馈下先增加后减小,但在这3种反馈下,传输噪声变化的程度均较小,当传输噪声与固有噪声叠加时,对固有噪声的影响较小,导致总噪声与固有噪声的变化趋势相似.在SS耦合反馈中,随着 $g_1$ 的增大,固有噪声逐渐减小,传输噪声逐渐增大,导致总噪声先减小后增大.

类似地,相对于 $g_2$ 分解图分别如图3(f)~图3(h)所示.与 $g_1$ 相同,在4种反馈下的转化噪声依然可以忽略.由图3(g)可知:在LS耦合反馈下,来自SCs的传输噪声变化较小;在LL耦合反馈和SL耦合反馈中,尽管传输噪声先增加后减小,但变化的程度也较小.所以,在这3种反馈下,当传输噪声与固有噪声叠加时,对固有噪声的影响依然较小,导致总噪声与固有噪声的变化趋势相似.在SS耦合反馈中,随着 $g_2$ 的增大,固有噪声逐渐增大,传输噪声逐渐减小,导致总噪声先减小后增大.

可见,对于有自我增殖能力的TACs,无论在何种耦合反馈下,其固有噪声都是噪声的主要来源.在

LL 耦合反馈、LS 耦合反馈和 SL 耦合反馈中,其噪声主要由固有噪声决定;在 SS 耦合反馈中,其噪声主要由固有噪声和来自 SCs 的传输噪声共同决定。另外,在 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈中,无论相对是  $g_1$  还是  $g_2$ ,TACs 的噪声都存在极小值。

$V_{33}$  及其各部分关于增益因子  $g_k$  ( $k=1, 2$ ) 的变化曲线如图 4 所示。由图 4(a) 和图 4(g) 可知,随着  $g_1$  或  $g_2$  的增加,FDCs 的总噪声在 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈下单调地发生变化,在 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈下存在极小值。

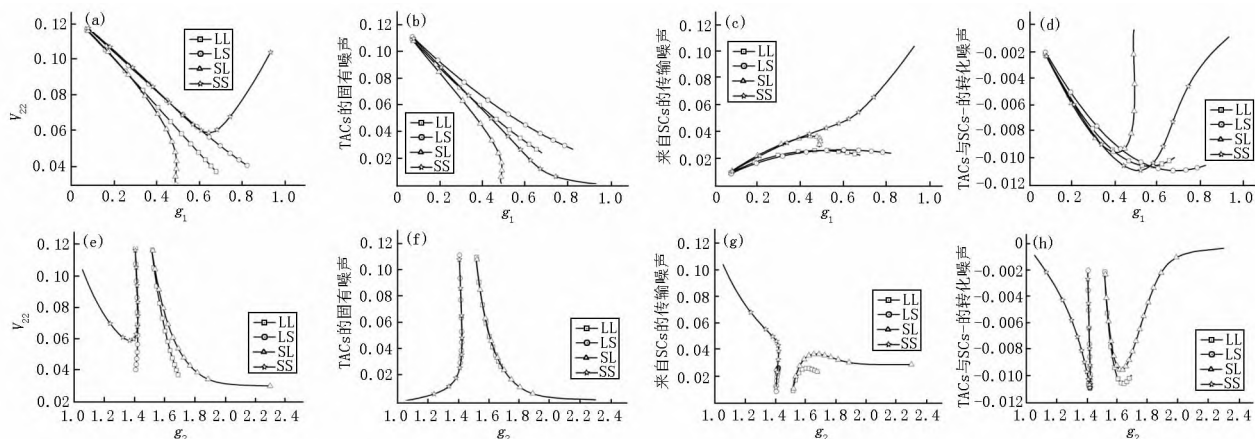


图3 增益因子  $g_k$  ( $k=1, 2$ ) 对  $V_{zz}$  及各个部分的影响

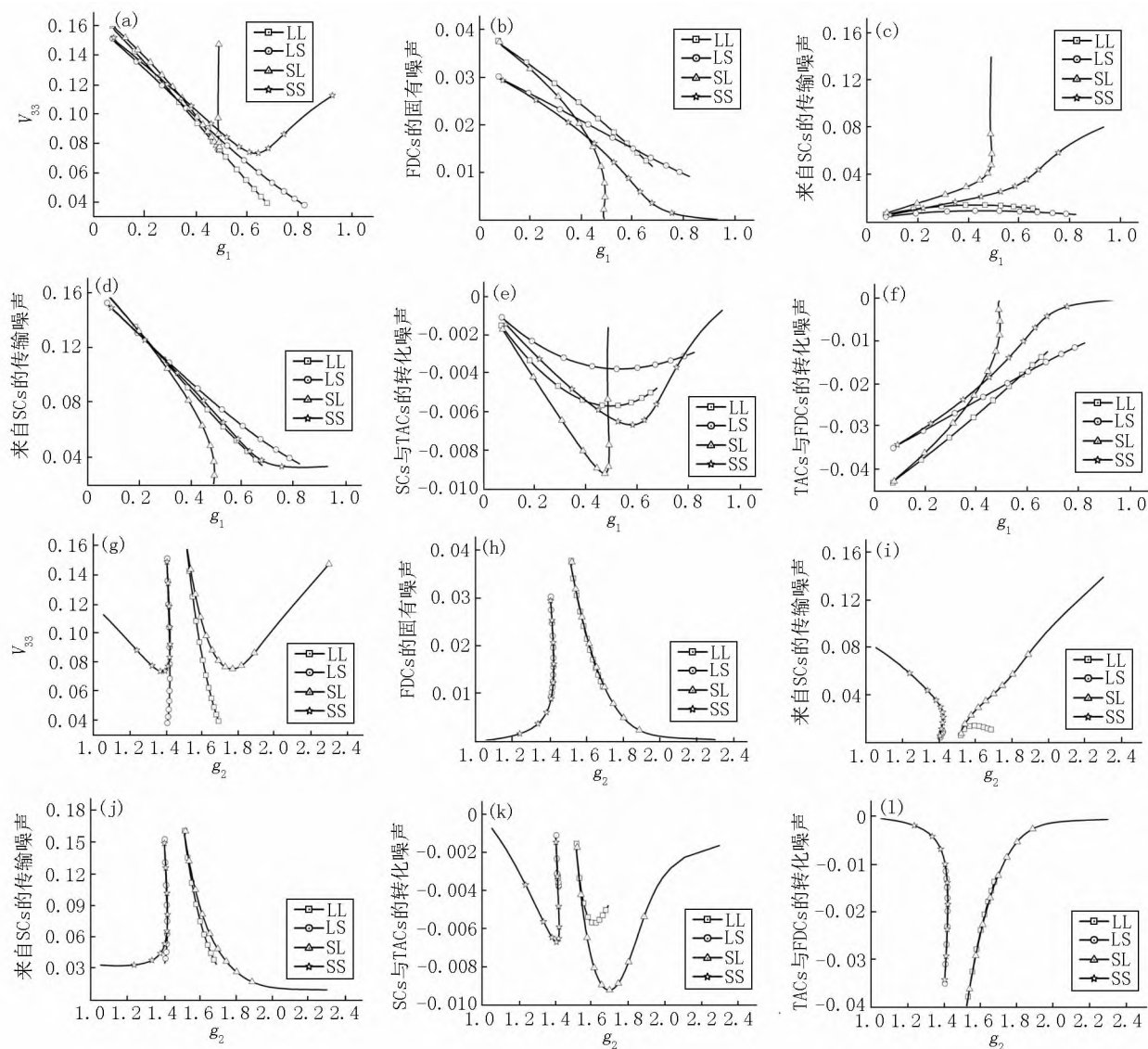


图4 增益因子  $g_k$  ( $k=1, 2$ ) 对  $V_{33}$  及各个部分的影响

根据式(15)可将 FDCs 的噪声  $V_{33}$  分解成 5 部分. 相对于  $g_1$ , 分解图分别如图 4(b) ~ 图 4(f) 所示. 依次为 FDCs 的固有噪声、来自 SCs 的传输噪声、来自 TACs 的传输噪声、SCs 分化为 TACs 产生的转换噪声以及 TACs 分化为 FDCs 产生的转换噪声. 对于同一反馈, 比较纵坐标值可知: 2 个转换噪声相对较小, 可以忽略不计; 比较图 4(a) 与图 4(d) 可知: 固有噪声与来自 TACs 的传输噪声的变化趋势相似, 且前者的最大值近似等于后者的最小值. 结合以上 2 点可知, FDCs 的总噪声只需要考虑 2 个传输噪声. 随着  $g_1$  的增大, 在 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈中, 来自 SCs 的传输噪声较小且变化不大, 导致总噪声主要由来自 TACs 的传输噪声决定. 在 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈中, 来自 TACs 的传输噪声单调减小, 而来自 SCs 的传输噪声单调增加, 且增加的程度较大, 它们叠加导致总噪声先减小后增大. 而且, 由于来自 SCs 的传输噪声在 SL 耦合反馈中比在 SS 耦合反馈中变化得更快, 所以总噪声达到极小值后增大得也更快.

类似地, 相对于  $g_2$ , 噪声分解图分别为图 4(h) ~ 图 4(l) 所示. 与  $g_1$  相同, FDCs 的总噪声只需要考虑 2 个传输噪声. 在 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈中, 随着  $g_2$  的增大, 来自 SCs 的传输噪声变化较小, FDCs 的噪声主要由来自 TACs 的传输噪声决定. 在 SL 耦合反馈中, 随着  $g_2$  的增大, 来自 TACs 的传输噪声逐渐减小, 而来自 SCs 的传输噪声逐渐增大, 且增加的程度较大, 导致总噪声先减小后增大. 与 SL 耦合反馈相反, 在 SS 耦合反馈中, 随着  $g_2$  的增大, 来自 TACs 的传输噪声逐渐增大, 而来自 SCs 的传输噪声逐渐减小, 导致总噪声也先减小后增大.

可见, 对于没有自我增殖能力的 FDCs, 无论在哪种耦合反馈下, 传输噪声是其噪声的主要来源. 在 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈中, 其噪声主要由来自 TACs 的传输噪声决定; 在 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈中, 其噪声主要由来自 SCs 的传输噪声和来自 TACs 的传输噪声共同决定. 另外, 在 SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈中, 无论相对是  $g_1$  还是  $g_2$ , FDCs 的噪声都存在极小值.

当噪声最小时, 细胞个数的相对涨落最小, 即偏离平衡态的程度最小, 最不容易发展成肿瘤. 此时, 直肠癌处于“腺瘤”或“良性阶段”<sup>[1]</sup>. 因此, 相对于 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈而言, SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈更适合解释肿瘤的发展.

## 4 总结与讨论

本文借鉴信号转导相关理论, 将上游细胞当作输入信号, 下游细胞当作输出信号, 引入增益因子, 运用 Fokker-Planck 方程, 推导出信号-噪声公式, 借助数值模拟讨论了这 4 种耦合反馈对信号噪声的影响.

研究结果表明: 相对于 LL 耦合反馈和 LS 耦合反馈, SL 耦合反馈和 SS 耦合反馈更能合理解释结直肠癌的“腺瘤”或“良性阶段”以及“最佳治疗”时期, 与临床上所观察到的肿瘤发展过程更吻合. 另外, 噪声可以在结肠细胞级联中传播, 特别是对于没有自我增殖能力的 FDCs, 传输噪声是其噪声的主要来源.

统计物理的涨落理论表明: 在热力学系统中的粒子数越少, 涨落越明显. 因此, 当细胞个数较大时, 可以忽略涨落或噪声带来的影响. 本文的研究表明: 噪声可以从上游细胞传播到下游细胞. 即使下游细胞的个数很大, 从上游传播而产生的噪声也会导致下游细胞的噪声很大.

尽管笔者近期的一项工作<sup>[8]</sup>讨论了噪声在结肠细胞中的传播特性, 但只涉及 SS 耦合反馈, 并没有考虑不同耦合反馈对模型带来的影响. 本文比较了 4 种耦合反馈对噪声和噪声传播的影响, 分析得到了调节细胞分化的最佳耦合反馈. 研究结果为临床上认识和理解结直肠癌的发展过程提供一定的理论依据.

## 5 参考文献

- [1] Johnston M D, Edwards C M, Bodmer W F, et al. Mathematical modeling of cell population dynamics in the colonic crypt and in colorectal cancer [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2007, 104(10): 4008-4013.
- [2] Clayton E, Doupé D P, Klein A M, et al. A single type of progenitor cell maintains normal epidermis [J]. *Nature*, 2007, 446: 185-189.
- [3] Watt F M, Jensen K B. Epidermal stem cell diversity and quiescence [J]. *EMBO Molecular Medicine* 2009, 1(5): 260-267.
- [4] 方次军, 刘先斌. 色噪声与乘性信号驱动下昆虫爆发系统的稳定性和随机共振 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2017, 41(6): 623-628.
- [5] 周天寿. 生化反应系统的高维矩阵方程 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2017, 41(1): 1-5.
- [6] 施昌宏. miRNA 调控诱导的随机增益和双峰表达 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2016, 40(1): 15-21.
- [7] 雷锦誌. 生化反应系统的建模与分析 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2015, 39(3): 230-239.

- [8] Pei Qiming ,Zhan Xuan ,Yang Lijian ,et al. Fluctuation and noise propagation in phenotypic transition cascades of clonal populations [J]. *Physical Review E* 2015 ,92( 1) : 12721.
- [9] Pandey A ,Moran M F. Signal Transduction [J]. *Proteomics* 2015 ,15( 2/3) : 179-182.
- [10] Hornung G ,Barkai N. Noise propagation and signaling sensitivity in biological networks: a role for positive feedback [J]. *PLoS Computational Biology* 2008 ,4( 1) : 4-8.
- [11] Zhong Yao ,Petschnigg J ,Ketteler R ,et al. Application guide for omics approaches to cell signaling [J]. *Nature Chemical Biology* 2015 ,11( 6) : 387.
- [12] Reuveni S ,Urbakh M ,Klafter J. Role of substrate unbinding in Michaelis-Menten enzymatic reactions [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* ,2014 , 111( 12) : 4391-4396.
- [13] Zhao Deyu ,Liu Siyun ,Gao Ying. Single-molecule manipulation and detection [J]. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica* 2018 ,50( 3) : 231-237.
- [14] Qian Hong. Cooperativity in cellular biochemical processes: noise-enhanced sensitivity ,fluctuating enzyme ,bistability with nonlinear feedback ,and other mechanisms for sigmoidal response [J]. *Annual Review of Biophysics* , 2012 ,41( 1) : 179-204.
- [15] Choi P J ,Cai Long ,Frieda K ,et al. A stochastic single-molecule event triggers phenotype switching of a bacterial cell [J]. *Science* 2008 ,322( 5900) : 442-446.
- [16] Shibata T ,Fujimoto K. Noisy signal amplification in ultrasensitive signal transduction [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005 ,102( 2) : 331-336.
- [17] Shibata T ,Ueda M. Noise generation ,amplification and propagation in chemotactic signaling systems of living cells [J]. *Biosystems* 2008 ,93( 1/2) : 126-132.
- [18] Miyanaga Y ,Matsuoka S ,Yanagida T ,et al. Stochastic signal inputs for chemotactic response in Dictyostelium cells revealed by single molecule imaging techniques [J]. *Bio-systems* 2007 ,88( 3) : 251-260.
- [19] Hou Xuefen ,Zhou Binqian ,Zhou Yifan ,et al. Noisy signal propagation and amplification in phenotypic transition cascade of colonic cells [J]. *Physical Review E* ,2020 , 102( 6) : 62411.
- [20] Paulsson J. Summing up the noise in gene networks [J]. *Nature* 2004 ,427: 415-418.
- [21] Van Kampen N G. Stochastic processes in Physics and Chemistry [M]. 3rd Edition. Singapore: Elsevier ,2011: 244-262.
- [22] 周天寿. 基因表达模型的研究进展: 概率分布 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2012 ,36( 3) : 221-229.
- [23] 周天寿. 生化反应系统的二项矩和属性因子 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版* 2016 ,40( 1) : 1-4.
- [24] Brett T ,Galla T. Stochastic processes with distributed delays: chemical Langevin equation and linear-noise approximation [J]. *Physical Review Letters* ,2013 ,110 ( 25) : 250601.
- [25] Qiu Kang ,Wang Lifang ,Shen Jian ,et al. A van der Waals-like transition between normal and cancerous phases in cell populations dynamics of colorectal cancer [J]. *Scientific Reports* 2016 ,6: 36620.
- [26] Pedraza J M ,Oudenaarden A V. Noise propagation in gene networks [J]. *Science* 2005 ,307( 5717) : 1965-1969.

## The Effects of Different Coupled Feedbacks on Signal Noise in Colon Cells

PEI Qiming ,HOU Xuefen ,ZHOU Binqian ,JIANG Long

( School of Physics and Optoelectronic Engineering ,Yangtze University ,Jingzhou Hubei 434023 ,China)

**Abstract:** In colonic crypts ,stem cells differentiate into transit-amplifying cells ,and transit-amplifying cells differentiate into fully differentiated cells. In order to maintain homeostasis ,the two differentiation rates must be regulated by linear feedback ( L) or saturated feedback ( S) . Different cells can adopt different adjustment methods to generate four coupled feedbacks such as LL ,LS ,SL and SS. According to the signal transduction theory ,a gain factor is introduced. Using the Fokker-Planck equation ,the gain-noise relation is derived. Through the numerical simulation ,the effects of four feedbacks on signal noise are compared. The results show that ,compared with LL feedback or LS feedback ,SL feedback or SS feedback can more reasonably explain the "adenoma" or "benign stage" and the "best treatment" period of colorectal cancer. Therefore ,SL feedback or SS feedback may be the best coupled method to regulate cell differentiation. The above result can provide a theoretical basis for correctly understanding the development process of colorectal cancer and formulating effective treatment plans.

**Key words:** signal noise; noise propagation; gain factor; gain-noise relation

( 责任编辑: 冉小晓)