

裴启明,周祎凡,蒋龙.从稳定性角度看细菌群落的噪声特性[J].江西师范大学学报(自然科学版),2022,46(3):308-313.

PEI Qiming, ZHOU Yifan, JIANG Long. The noise characteristics in bacterial communities from the perspective of stability [J]. Journal of Jiangxi Normal University(Natural Science) 2022, 46(3) : 308-313.

文章编号: 1000-5862(2022) 03-0308-06

从稳定性角度看细菌群落的噪声特性

裴启明,周祎凡,蒋 龙

(长江大学物理与光电工程学院,湖北 荆州 434023)

摘要: 在细菌群落中,正常细胞可以转化为持留细胞,从而增加反复感染的风险.在定量生物学中,将细胞个数的相对涨落称为噪声.为了既维持细胞平衡态的稳定性又避免感染反复,该文基于稳定性因子研究了在细菌群落中细胞的噪声特性.研究结果表明:当稳定性因子达到某阈值时,这 2 种细胞的噪声相互交换并迅速超越强关联区,使得持留细胞的噪声远大于正常细胞的噪声,导致持留细胞几乎完全被正常细胞消除.感染被治愈;稳定性因子的值越大,这 2 种细胞的平衡态越稳定,每个细胞相对越独立,感染越容易被治愈.该结果可为临床上治疗反复感染提供理论解决方案.

关键词: 持留细胞;反复感染;稳定性因子;噪声

中图分类号: Q 612; O 415 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2022.03.14

0 引言

在现代医学中,抗生素的引入为许多疾病提供了良好的治疗,尤其是由细菌引起的严重感染,从而挽救了无数人的生命.然而,抗生素的广泛使用和滥用导致其耐药性逐渐增强,而发现的新抗生素却越来越少,这给全球健康带来了危机^[1].

持久性被认为是抗生素耐药性的根本原因^[2],它是一种与异质细菌种群相关的可逆表型转换^[3],可以引起抗生素敏感性的非遗传编码和可逆损失^[4].目前,消除持久性已成为控制抗生素耐药性的一种新方法.

术语“持久性”由 J. W. Bigger^[5]于 1944 年提出.他将金黄色葡萄球菌的遗传同质菌株长时间暴露于杀菌浓度的青霉素中,发现一小部分细菌能逃脱抗生素的杀伤而存活下来,但其后代仍对抗生素敏感,这就是细胞的“持久性”,这一小部分细菌被称为“持留细胞”(persistent cells,简称为 PCs).PCs 只是暂时对抗生素有抗药性,一旦抗生素压力下降,它们就会恢复为正常细胞(normal cells,简称为

NCs)^[6-7].PCs 不是遗传变异,而是表型转换^[8-9].为了响应环境触发因素(如资源紧缺或抗生素)的存在,NCs 和 PCs 可以相互转化^[5],从而形成双向表型转换级联.

目前,已在人类病原体(如金黄色葡萄球菌、结核分枝杆菌和铜绿假单胞菌)、真核微生物(如白色念珠菌和酿酒酵母)甚至肿瘤细胞群中发现了 PCs^[10].由于 PCs 可以在抗生素消失后重新启动细胞分裂^[11],因此它们极大地增加了慢性感染的难治性^[7].它们在临床上的相关性已在实验中得到了验证^[12].因此,消除 PCs 的策略会改善感染治疗的结果^[13].

一方面,在定量生物学中,在生物分子水平上的随机波动被称为“噪声”或“涨落”^[14-16].在细菌群落中,NCs 和 PCs 除了相互转化外,还可以自我增殖、程序性死亡.这些反应均随机发生,从而产生内噪声.微环境的变化将产生外部噪声.由此可见,噪声无处不在.统计物理理论表明,噪声与近独立粒子的个数呈反比.因此,通过 NCs 和 PCs 的噪声特性也可以反映细胞个数的变化.

另一方面,稳定性是非线性系统的一个基本问

收稿日期: 2021-11-23

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工作. E-mail: qmpei@yangtzeu.edu.cn

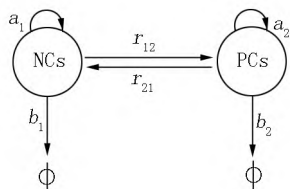
题.对于物理过程的数学模型,只有其稳定解才对应于自然界中可观测到的实际运动^[17].稳定性分析是研究非线性系统动态行为的关键步骤,如在病毒模型^[18-19]、细胞神经网络^[20]以及种群竞争模型^[21-22]中,通过稳定性分析可以给出各种动力学行为的参数范围,从而为病毒传播的控制和疾病的临床治疗提供建议和方案^[23].

在细菌群落中,如何不破坏细胞平衡态的稳定性能消除PCs呢?为了解决这个问题,本文从稳定性角度对在细菌群落中细胞的噪声特性进行了研究.在随机动力学中,Gillespie算法能够解释在实际生化反应中的噪声及其相关性^[24].因此,本文理论公式的模拟数据均与Gillespie算法的模拟结果进行了比较,以验证理论的正确性.

1 在细菌群落中的双向表型转换级联

1.1 模型

在细菌群落中的双向表型转换级联^[25]如图1所示.PCs和NCs都可以自我增殖,单位时间的增殖率分别为 a_i ($i=1,2$,以下相同,不再重复).由于营养物质的限制, a_i 会受到环境承载力的影响.另外,为了获得更多的资源,不同细胞间存在剥削竞争,使得一种细胞最大限度地将资源占为己有,从而耗尽另一种细胞的可用资源.因此,实际的自我增殖率为 $a_1 = k_1(1 - (N_1 + N_2)/N_0)$, $a_2 = k_2(1 - (N_1 + N_2)/N_0)$,其中 k_i 分别为NCs和PCs的最大自我增殖率, N_i 为细胞个数, N_0 为环境可承载的最大细胞数.PCs和NCs可以相互转换,单位时间的转化率分别为 r_{12} 、 r_{21} .其中PCs仅为一小部分,这表明转化率相对较小, r_{12} 、 r_{21} 可取为常数.PCs和NCs都会死亡,单位时间的死亡率分别为 b_1 、 b_2 .通常,这2个死亡率 b_i 也被视为常数.



注:正常细胞(NCs)和持留细胞(PCs)可以自我增殖、死亡和相互转化,相应的概率分别为 a_i 、 b_i 、 r_{ij} ($i, j=1,2; i \neq j$).

图1 在细菌群落中的双向表型转换级联

根据质量定律,这2种细胞的个数随时间的演化方程为

$$dN_1/dt = a_1 N_1 - b_1 N_1 - r_{12} N_1 + r_{21} N_2, \quad (1)$$

$$dN_2/dt = a_2 N_2 - b_2 N_2 - r_{21} N_2 + r_{12} N_1, \quad (2)$$

令 $dN_i/dt = 0$,得到平衡细胞数 N_i^s 分别为

$$N_1^s = (\rho s_2 + r_{12}) N_0 / (k_2 \rho (1 + \rho)),$$

$$N_2^s = (\rho s_1 + r_{21}) N_0 / (k_1 (1 + \rho)), \quad (3)$$

其中 $\rho = (k_1 s_2 - k_2 s_1 + ((k_1 s_2 - k_2 s_1)^2 + 4k_1 k_2 r_{12} r_{21}))^{1/2} / (2k_2 r_{21})$; $s_1 = k_1 - b_1 - r_{12}$, $s_2 = k_2 - b_2 - r_{21}$,它们分别为NCs和PCs的净固有增殖率.

1.2 对数增益

对于第 i 种细胞,其纯增长率 J_i^+ 和纯消除率 J_i^- 可分别表示为 $J_i^+ = a_i + \sum_{j \neq i} r_{ji} N_j$, $J_i^- = b_i + \sum_{j \neq i} r_{ij} N_j$.为了定量描述第 k 种细胞(N_k)对第 i 种细胞的产生和消除之间平衡的影响,引入对数增益^[26],其公式为

$$H_{ki} = \langle \partial \ln(J_i^- / J_i^+) / \partial \ln N_k \rangle = \langle N_k \partial (J_i^- - J_i^+) / (J_i^+ \partial N_k) \rangle, \quad (4)$$

这里尖括号“ $\langle \rangle$ ”表示平均值.在平均场理论中,细胞的平均个数可用其平衡态下的值来代替,即 $\langle N_i \rangle = N_i^s$.

将式(4)与式(1)、式(2)相结合,可以得到级联中的4个对数增益分别为

$$H_{11} = (k_1 \langle N_1 \rangle / N_0 + \rho r_{21}) / (a_1 + \rho r_{21}),$$

$$H_{21} = \rho (k_1 \langle N_1 \rangle / N_0 - r_{21}) / (a_1 + \rho r_{21}),$$

$$H_{12} = (k_2 \langle N_2 \rangle / N_0 - r_{12}) / (\rho a_2 + r_{12}),$$

$$H_{22} = (r_{12} + \rho k_2 \langle N_2 \rangle / N_0) / (\rho a_2 + r_{12}). \quad (5)$$

1.3 平均寿命

平均寿命 τ_i 由细胞的平均个数 $\langle N_i \rangle$ 除以其平均消除率 $\langle J_i^- \rangle$ 来定义.在平衡态下, $\langle J_i^- \rangle = \langle J_i^+ \rangle = \langle J_i \rangle$,则 $\tau_i = \langle N_i / J_i^- \rangle = \langle N_i / J_i^+ \rangle = \langle N_i / J_i \rangle$.因此,NCs、PCs的平均寿命 τ_1 、 τ_2 分别为

$$\tau_1 = (b_1 + r_{12})^{-1}, \quad \tau_2 = (b_2 + r_{21})^{-1}. \quad (6)$$

1.4 Langevin方程

将瞬时细胞个数 $N_i(t)$ 与在平衡态下的个数 N_i^s 之间的偏差记为 x_i ,即 $x_i = N_i(t) - N_i^s$,满足Langevin方程^[27-28]:

$$dx_i/dt = - \frac{x_i}{\tau_i} \sum_{j=1}^2 H_{ji} + \xi_i(t) \equiv - x_i \mathcal{H}_i / \tau_i + \xi_i(t)$$

$$\xi_i(t) \quad i=1,2,$$

$$(7)$$

其中 $\xi_i(t)$ 是高斯白噪声; $\mathcal{H}_i = \sum_{j=1}^2 H_{ji}$ 表示对第 i 种细胞的总调控强度,反映在级联中所有细胞(包括其自身)对第 i 种细胞的影响.

求解式(7),可得

$$x_i = \exp(-\mathcal{H}_i t / \tau_i).$$

由此可见, x_i 随 t 呈指数变化.由于 $\tau_i > 0$,所以

平衡态的稳定性由 \mathcal{H}_i 唯一决定. 当 $\mathcal{H}_i > 0$ 时, 第 i 种细胞的平衡态是稳定的, 否则不稳定. 从这个意义上来说, \mathcal{H}_i 也可以理解为细胞平衡态的稳定因子, 可被用来判断细胞受到干扰后能否恢复到平衡态.

根据式(7)中稳定性因子 \mathcal{H}_i 的定义, 易得

$$\mathcal{H}_1 = H_{11} + H_{21}, \mathcal{H}_2 = H_{12} + H_{22}. \quad (8)$$

由于 NCs 和 PCs 可以相互转化, 一种细胞必定受到另一种细胞的影响, 因此, 一种细胞的稳定性因子不仅与自身有关, 还与另一种细胞有关. 如 H_{11} 和 H_{21} 共同确定 NCs 平衡态的稳定性, H_{22} 和 H_{12} 共同确定 PCs 平衡态的稳定性, 正如式(8)所示. 若 $\mathcal{H}_i > 0$, 则 NCs 和 PCs 均处于稳定平衡态, 否则, 它们处于不稳定平衡态. 即一旦 NCs 或 PCs 受到干扰, 它们就将远离平衡态.

2 噪声公式

在随机动力学中, 主方程可以给出每个生化反应的联合概率分布. 然而, 在大多数情况下, 主方程不能精确求解. 为了解决该问题, 通常将主方程进行 Ω 展开^[27], 得到 Fokker-Planck 方程. 而在平衡态下, Fokker-Planck 方程的系数满足涨落-耗散关系^[26]

$$MV + (MV)^T + D = 0, \quad (9)$$

其中 V 是协方差矩阵, 其对角元 V_{ii} 为方差, 代表第 i 种细胞中的噪声; 非对角元 V_{ik} ($k \neq i$) 为协方差, 表示第 i 种细胞的噪声与第 k 种细胞的噪声之间的关联程度; M 是漂移矩阵, 矩阵元 M_{ik} ($i, k = 1, 2$) 满足

$$M_{ik} = -H_{ki}/\tau_i; \quad (10)$$

D 是扩散矩阵, 由式(1)~(2)可得

$$D_{ii} = 2[a_i \langle N_i \rangle + \sum_{j \neq i} r_{ji} \langle N_j \rangle] / \langle N_i \rangle^2, \\ D_{ik} = -(r_{ik} / \langle N_k \rangle + r_{ki} / \langle N_i \rangle) \quad (k \neq i). \quad (11)$$

将式(10)和(11)代入式(9), 整理得

$$V_{ii} = \underbrace{\frac{1}{H_{ii} \langle N_i \rangle}}_{\text{纯内噪声}} + \underbrace{\Lambda \frac{H_{ji}}{H_{ii}} \cdot \frac{H_{ij}}{\tau_j} \cdot \frac{1}{H_{ii} \langle N_i \rangle}}_{\text{第 } i \text{ 种细胞的附加内噪声}} + \\ \underbrace{\Lambda \frac{H_{ji}}{H_{ii}} \cdot \frac{H_{ji}}{\tau_i} \cdot \frac{1}{H_{ii} \langle N_j \rangle}}_{\text{来自第 } j \text{ 种细胞的传输噪声}} + \underbrace{\Lambda \frac{H_{ji}}{H_{ii}} \cdot \left(\frac{r_{ij}}{\langle N_j \rangle} + \frac{r_{ji}}{\langle N_i \rangle} \right)}_{\text{2 种细胞间的转换噪声}} \\ (i, j = 1, 2; j \neq i), \quad (12) \\ V_{ij} = \underbrace{\left(-\Lambda \frac{H_{ij}}{\tau_j} \cdot \frac{1}{H_{ii} \langle N_i \rangle} \right)}_{\text{来自第 } i \text{ 种细胞的附加内噪声}} + \underbrace{\left(-\Lambda \frac{H_{ji}}{\tau_i} \cdot \frac{1}{H_{jj} \langle N_j \rangle} \right)}_{\text{来自第 } j \text{ 种细胞的附加内噪声}} +$$

$$\underbrace{\left(-\Lambda \left(\frac{r_{ij}}{\langle N_j \rangle} + \frac{r_{ji}}{\langle N_i \rangle} \right) \right)}_{\text{来自 2 种细胞间的转换噪声}} \quad (i, j = 1, 2; j \neq i). \quad (13)$$

其中 $\Lambda^{-1} = (1 - \prod_{i=1,2,j \neq i} H_{ij}/H_{jj}) \sum_{i=1,2} H_{ii}/\tau_i$. 由此可见 Λ 取决于 4 个对数增益, 这表明它与每个细胞有关. 此外, 除了式(12)中的第 1 项外, 式(12)和式(13)的其他各项均包含 Λ , 这表明 NCs 和 PCs 之间的相互转换提供了一个复杂的扰动环境, 对它们的方差和协方差产生全局的影响.

由式(12)可知, 任一细胞的噪声可分解为 3 部分: 内噪声、来自另一种细胞的传输噪声以及 2 种细胞之间的转换噪声. 不同于基因表达中的内噪声, NCs 和 PCs 的内噪声不仅有纯内噪声, 还有附加内噪声. 纯内噪声与细胞的平均数成反比, 这与公认的结论一致. 附加内噪声由扰动环境产生, 反映了 NCs 和 PCs 之间相互转化产生的间接影响. 第 j 种细胞的内噪声可以通过级联进行传播, 产生第 i 种细胞的传输噪声. 转换噪声取决于 2 个转换率, 反映了 NCs 和 PCs 之间相互转化的直接影响.

由式(13)可知, 每个细胞的附加内噪声和 2 个细胞之间的转换噪声是协方差的来源.

3 模拟和结果

由式(3)可知, 平衡细胞数取决于在级联中每个生化反应发生的概率. 通常, 死亡率 b_i 和转化率 r_{ij} 为常数, PCs 的最大自我增殖率 k_2 变化也不大. 因此, 选择参数 k_1 为控制变量. 为了确保本文中所有参数的生物学意义, 取 $0.01 \leq k_1 \leq 0.25$. 其他参数值分别为 $k_2 = 0.121$, $b_1 = b_2 = 0.02$, $r_{12} = r_{21} = 0.001$, $N_0 = 1000$ ^[28], 所有参数均为无量纲.

3.1 稳定性因子的特征

联合式(5)和式(8), 可得稳定性因子 \mathcal{H}_i 随 NCs 的最大自我增殖率 k_1 的变化曲线(见图 2)(其他参数值见正文, 所有参数均为无量纲, 以下各图的参数相同, 不再重复). 由此可见, $\mathcal{H}_i > 0$. 因此, NCs 和 PCs 的平衡态是稳定的, 这意味着即使 NCs 或 PCs 受到 $\xi_1(t)$ 或 $\xi_2(t)$ 的干扰而瞬时偏离平衡态, 它们也会通过自我调控而恢复到平衡态. 另外, 随着 k_1 的增加, \mathcal{H}_1 近似线性增加; \mathcal{H}_2 尽管变化不大, 但也略有增加. 因此, \mathcal{H}_i 越大, NCs 和 PCs 的平衡态越难以被破坏.

3.2 稳定性因子对平衡细胞数的影响

式(3)给出NCs和PCs的平衡细胞数 $N_i^s(i=1, 2)$.虽然式(3)不显含稳定性因子 \mathcal{H}_i ,但根据其定义,可以通过数值模拟得到它们之间的关系(见图3中的实线).其中,离散的空心符号是Gillespie算法^[24]的模拟结果.显然,这2种模拟结果是一致的.

在图3(a)中,随着 \mathcal{H}_1 的增加,NCs的平衡数曲线呈“S”形,而PCs的平衡数曲线呈反“S”形.在图3(b)中,随 \mathcal{H}_2 的增加,NCs的平衡数曲线单调上升,而PCs的平衡数曲线单调下降.比较图3(a)和图3(b)可发现:尽管最初PCs的平衡数较大,但随着 \mathcal{H}_i 的增加,这2种细胞的平衡数会发生交换

(数值略有不同).最终,NCs的平衡数较大,而PCs的平衡数相对较小.

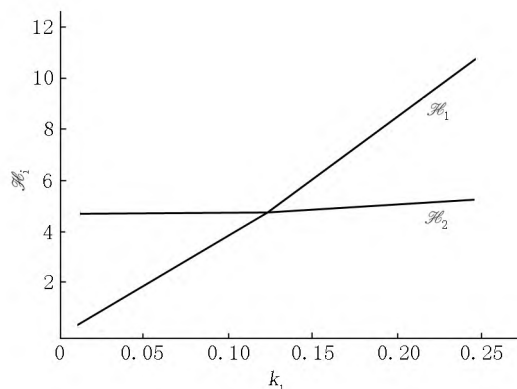
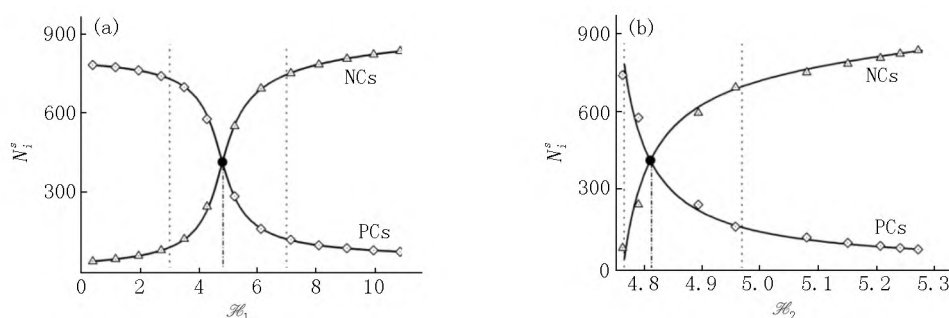


图2 稳定性因子 $\mathcal{H}_i(i=1, 2)$ 随NCs的最大自我增殖率 k_1 的变化图



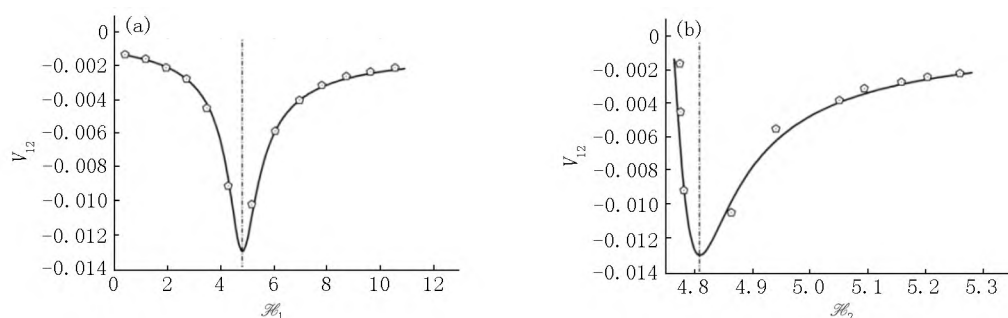
注:实线是式(3)的理论预测,离散的空心符号是Gillespie算法的模拟结果,虚线和点划线是辅助线.

图3 平衡细胞数 $N_i^s(i=1, 2)$ 随稳定性因子 \mathcal{H}_i 的变化图

3.3 稳定性因子对协方差的影响

联立式(5)~(6)和式(13)可得协方差 $V_{12}(=V_{21})$ 随稳定性因子 \mathcal{H}_i 的变化关系图(见图4中的实

线).其中,离散的空心符号是Gillespie算法^[24]的模拟结果.可见,这2种模拟结果吻合较好.



注:实线是式(13)的理论预测,离散的空心符号是Gillespie算法^[24]的模拟结果,点划线是辅助线.

图4 协方差 $V_{12}(=V_{21})$ 随稳定性因子 \mathcal{H}_i 的变化图

由图4可知,对于任意 \mathcal{H}_i ,总有 $V_{12} < 0$.因此,NCs的噪声与PCs的噪声负相关.这是因为在细菌群落中资源是有限的.为了获得足够的营养,这2种细胞之间发生剥削竞争.一种细胞将尽可能耗尽另一种细胞的可用资源,导致另一种细胞的数量减少,而自身的数量大大增加.

在图4(a)中, V_{12} 随 \mathcal{H}_1 的变化曲线为较对称的、开口向上的抛物线.当 $\mathcal{H}_1 = 4.81$ (虚线所示)时, V_{12} 的绝对值最大,这表明2个噪声之间的关联程度

在整个参数范围内最强,细胞间的相互作用最大.在图4(b)中, V_{12} 随 \mathcal{H}_2 的变化曲线也是开口向上的抛物线,但几乎不对称.当 $\mathcal{H}_2 = 4.81$ (虚线所示)时, V_{12} 的绝对值也最大,细胞间的相互作用也最大.

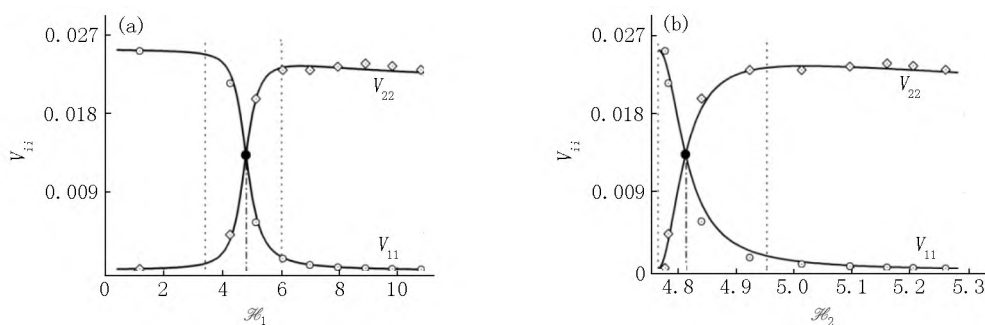
因此, \mathcal{H}_i 值越大,细胞的平衡态越稳定,每个细胞也相对越独立.

3.4 稳定性因子对噪声的影响

联立式(5)~(6)和式(12)可得方差 $V_{ii}(i=1, 2)$ 随稳定性因子 \mathcal{H}_i 的变化关系图(见图5中的实

线).其中,离散的空心符号是 Gillespie 算法^[24]的模

拟结果.这 2 个模拟结果也吻合得较好.



注:实线是式(12)的理论预测,离散的空心符号是 Gillespie 算法^[24]的模拟结果,虚线和点划线为辅助线.

图5 方差 $V_{ii}(i=1, 2)$ 随稳定性因子 H_i 的变化图

在图 5(a) 中,随着 H_1 的增大, V_{11} 曲线呈“Z”字形,而 V_{22} 曲线呈反“Z”字形.在 $H_1 = 4.81$ 附近(虚线所示)时 2 个噪声相等.在图 5(b) 中,随着 H_2 的增加, V_{11} 单调下降,最后趋近于较小的常数,而 V_{22} 单调增加,最后趋近于较大的常数.同样,在 $H_2 = 4.81$ 附近(虚线所示)时 2 个噪声相等.

比较图 5(a) 和图 5(b) 可发现:随着 H_i 的增加,2 个噪声会发生交换(值略有不同),导致 PCs 的噪声 V_{22} 最终远大于 NCs 的噪声 V_{11} .当然,只有当 H_i 的值达到某个阈值时,这种交换才会发生.一旦交换发生,2 种噪声就将迅速超越强关联区(接近 $H_i = 4.81$),这 2 种细胞将达到相对独立的平衡态.

联合图 5 与图 3 可知,当 H_i 较大时,PCs 的噪声 V_{22} 远大于 NCs 的噪声 V_{11} ,而 PCs 的平衡数远小于 NCs 的平衡数.这些均表明:PCs 完全被 NCs 消除掉,感染即可被治愈.因此, H_i 值越大,细胞的平衡态越稳定,感染越容易被治愈.

4 结论

在细菌群落中,为了维持细胞平衡态的稳定性并避免反复感染,本文从稳定性角度对 NCs 和 PCs 的噪声特性进行了研究.研究结果表明:当稳定性因子 H_i 达到一定阈值时,这 2 种细胞的噪声相互交换并迅速超越强关联区,最终导致 PCs 的噪声远大于 NCs 的噪声.此时,PCs 几乎完全被 NCs 消除,从而感染被治愈.而且,稳定性因子 H_i 越大,NCs 和 PCs 的平衡态越稳定,每种细胞相对越独立,感染越容易被治愈.该结果可为临床上治疗反复感染提供理论解决方案.

尽管笔者的一项工作^[29]涉及在细菌群落中的噪声传播,但忽略了细胞平衡态的稳定性.本文从稳定性的角度研究噪声特性,从而得到了治愈反复感染的一种可能方案.然而,这种细菌群落的转换级联仅包含 2 种细胞表型.若级联中有更多的细胞表型

(如乳腺癌细胞系中的管腔细胞、基底细胞和干细胞样细胞^[30]),则不同细胞表型之间的相互作用会产生更加复杂的波动环境,稳定性角度下的噪声特性将会更为丰富,这将是我们的未来的工作.

5 参考文献

- [1] MARTIN J K, SHEEHAN J P, BRATTON B P, et al. A dual-mechanism antibiotic kills gram-negative bacteria and avoids drug resistance [J]. *Cell*, 2020, 181(7): 1518-1532.
- [2] MOHIUDDIN S G, HOANG T, SABA A, et al. Identifying metabolic inhibitors to reduce bacterial persistence [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 472.
- [3] DAWAN J, WE S, AHN J. Role of antibiotic stress in phenotypic switching to persister cells of antibiotic-resistant staphylococcus aureus [J]. *Annals of Microbiology*, 2020, 70: 1.
- [4] BAKKEREN E, DIARD M, HARDT W D. Evolutionary causes and consequences of bacterial antibiotic persistence [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18: 479-490.
- [5] BIGGER J W. Treatment of staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation [J]. *Lancet*, 1944, 244(6320): 497-500.
- [6] KUEHL R, MORATA L, MEYLAN S, et al. When antibiotics fail: a clinical and microbiological perspective on antibiotic tolerance and persistence of staphylococcus aureus [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, 75(5): 1071-1086.
- [7] DEFRAINE V, FAUVART M, MICHIELS J. Fighting bacterial persistence: current and emerging anti-persister strategies and therapeutics [J]. *Drug Resistance Updates*, 2018, 38: 12-26.
- [8] XUE Bingkai, LEIBLER S. Benefits of phenotypic plasticity for population growth in varying environments [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(50): 12745-12750.
- [9] KEMPER K, DE GOEJE P L, Peeper D S, et al. Phenotype switching: tumor cell plasticity as a resistance mechanism and target for therapy [J]. *Cancer Research*, 2014,

- 74(21) : 5937.
- [10] MICHIELS J E ,VAN DEN BERGH B ,VERSTRAETEN N ,et al.Molecular mechanisms and clinical implications of bacterial persistence [J].Drug Resistance Updates ,2016 , 29: 76-89.
- [11] BERTI A D ,HARVEN L T ,BINGLEY V.Distinct effectiveness of oritavancin against tolerance-induced staphylococcus aureus [J].Antibiotics ,2020 ,9: 789.
- [12] PEYRUSSON F ,VARET H ,NGUYEN T K ,et al.Intracellular staphylococcus aureus persists upon antibiotic exposure [J].Nature Communications ,2020 ,11: 2200.
- [13] ORMAN M A ,BRYNILDSEN M P.Inhibition of stationary phase respiration impairs persister formation in *E. coli* [J].Nature Communications ,2015 ,6: 7983.
- [14] 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) : 062411.
- [15] 裴启明 ,侯雪芬 ,周彬倩 等.不同耦合反馈对结肠细胞中信号噪声的影响 [J].江西师范大学学报(自然科学版) ,2021 ,45(5) : 460-467.
- [16] ZHOU Binqian ,APATA C O ,ZHOU Yifan ,et al.Noise and noise propagation in transition cascade of colonic cells with four coupled feedback regulations [J].Physica A , 2022 ,585: 126429.
- [17] CHICONE C. Mathematics of complexity and dynamical systems [M].New York: Springer ,2012: 1653-1671.
- [18] 曹桢 ,聂麟飞.具有迁移效应和隔离措施的 COVID-19 传播模型分析 [J].江西师范大学学报(自然科学版) , 2021 ,45(6) : 551-558.
- [19] 王爱丽.具有饱和接种率的传染病模型的稳定性 [J].江西师范大学学报(自然科学版) ,2014 ,38(5) : 526-530.
- [20] 张千宏 ,邵远夫 ,刘璟忠.随机时滞模糊细胞神经网络均方指数稳定性分析 [J].江西师范大学学报(自然科学版) ,2013 ,37(2) : 195-198.
- [21] 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.
- [22] 薛盼 ,贾云锋.一类带 Holling-IV 型反应函数的捕食-食饵模型的全局分歧 [J].江西师范大学学报(自然科学版) ,2014 ,38(4) : 409-412.
- [23] BOUKHOUMA A ,LOTFI E M ,MAHROUF M ,et al.Stability analysis and optimal control of a fractional HIV-AIDS epidemic model with memory and general incidence rate [J].European Physical Journal Plus ,2021 ,136(1) : 103.
- [24] GILLESPIE D T.Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions [J].Journal of Physical Chemistry , 1977 ,81(25) : 2340-2361.
- [25] BALABAN N Q ,MERRIN J ,CHAIT R ,et al.Bacterial persistence as a phenotypic switch [J].Science ,2004 ,305 (5690) : 1622-1625.
- [26] PAULSSON J.Summing up the noise in gene networks [J].Nature ,2004 ,427(6973) : 415-418.
- [27] VAN KAMPEN N G.Stochastic processes in physics and chemistry [M].3rd.Singapore: Elsevier ,2011: 244-262.
- [28] PEI Qiming ,ZHOU Binqian ,ZHOU Yifan ,et al.Viewing noise propagation mechanism in a unidirectional transition cascade from perspective of stability [J].Chinese Physics B ,2021 ,30(11) : 118704.
- [29] 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.
- [30] GUPTA P B ,FILLMORE C M ,JIANG Guozhi ,et al.Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium populations of cancer cells [J].Cell ,2011 ,146(4) : 633-644.

The Noise Characteristics in Bacterial Communities from the Perspective of Stability

PEI Qiming ,ZHOU Yifan ,JIANG Long

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

Abstract: In bacterial communities ,normal cells (NCs) can transform into persistent cells (PCs) ,thereby increasing the risk of recurring infections.In quantitative biology ,the relative fluctuation in cell numbers is called noise.In order to maintain the stability of cell equilibrium and avoid recurrent infections ,the noise characteristics in bacterial communities are studied based on the stability factor.When the stability factor reaches a certain threshold ,the noises of the two phenotypes exchange with each other and quickly exceed the strong correlation region ,resulting in the noise of PCs being much larger than that of NCs ,so that PCs are almost completely eliminated by NCs ,and the infection is cured.The larger the value of the stability factor is ,the more stable the equilibrium state of the two phenotypes is ,the more independent each phenotype is ,and the easier the infection is to be cured.The results may provide a theoretical solution for the clinical treatment of recurrent infections.

Key words: persistent cells; recurrent infection; stability factor; noise

(责任编辑: 冉小晓)