

合成基因网络中的内信号随机共振*

王志伟 侯中怀** 辛厚文**

(中国科学技术大学化学物理系, 合肥 230026)

摘要 研究了一个合成基因网络模型被噪声调控时的动力学行为. 通过计算机模拟发现了噪声诱导的振荡和随机共振现象(stochastic resonance), 并且发现存在一个最合适的噪声强度, 使得体系的有效振荡最容易出现. 还讨论了这种随机共振现象对基因体系的积极作用.

关键词 噪声 噪声诱导振荡 随机共振 基因表达 合成基因网络

噪声通常被认为是不利的因素, 会将微弱的信号掩盖, 因此人们总是力图减小它的影响. 然而近年来的研究表明, 在非线性系统中, 噪声在特定条件下可以提高系统对信号的响应. 在特定的噪声强度下系统对微弱信号的响应达到极大值, 这种现象被称为随机共振(stochastic resonance, SR). 随机共振概念最先是由 Benzi 及其同事在研究周期循环的冰期气候系统时提出来的^[1]. 随着研究的进展, 随机共振的概念被大大地扩展, 其中的非线性系统可以是单稳态^[2,3], 可兴奋体系^[4,5], 或者是无阈值体系^[6], 输入的信号可以是非周期信号或混沌信号^[7,8], 也可以是空信号^[9]. 近几年, 噪声诱导振荡和随机共振的研究在化学体系^[10~12]、物理体系^[13,14]和生命体系^[15~18]等方面取得了大量成果, 其中有不少工作都是研究了在无外信号输入条件下的随机共振问题, 并把这一现象称作内信号随机共振(Internal Signal Stochastic Resonance, ISSR).

基因表达的过程在生命过程中处于最基本的层次, 其中存在着丰富的随机过程. 一方面, 生物体内的环境涨落会对基因表达过程的动力学产生很重要的影响^[19]; 另一方面, 基因表达的过程通常在单细胞内发生, 参与反应过程的分子数量很少, 也会在统计上对最终的结果产生重大的影响^[20]. Arkin 等科学工作者很早就指出了基因表达过程中的反应是随机突然发生的, 随机力的影响必须加以考虑, 近几年, 有不少工作都开始研究基因表达过程中的噪声的作用. 这其中, 有的工作从实验上测量单基因表达过程^[21]和自调控基因模块^[22]中的噪声, 以及噪声是如何影响基因产物在各个细胞当中的不同分布的^[23], 还有的工作从理论上指出噪声在转录调控^[24]、生理时钟^[25]和信号传递^[26]等模型中都是必须考虑的因素. 不过在迄今为止的工作中, 大部分工作还是将噪声视为不利的因素, 从而研究基因表达模型对噪声影响的鲁棒性. 但也有一些工作意识到了一些利用噪声的可

2004-11-10 收稿, 2005-01-07 收修改稿

* 国家自然科学基金(批准号: 20203017, 20433050)、全国优秀博士基金资助项目(FANEDD)

** 联系人, E-mail: hzhj@ustc.edu.cn, hxin@ustc.edu.cn

能,例如在确定性模型不存在振荡或者分叉的时候,噪声可以诱导它们的出现^[27,28].更重要的是在一些基因工程模型中,当系统的易变性是有利的时候,某些体系可以利用噪声使体系的输出随机化,利用这一点,科学工作者设计出了基于噪声的基因开关^[29]等基因元件.虽然噪声对基因表达的过程非常重要,然而有关在基因表达层次上的噪声诱导的振荡和随机共振现象的研究还很少.

本文中我们采用一个合成基因网络模型研究了噪声调制下的动力学行为^[30].合成基因网络是从自然基因网络中分解出来的基因网络模块,它减少了自然基因网络的复杂性,因而便于理论研究,它的有效性已经得到了近期实验工作的证实^[31,32].通过计算机模拟我们发现加性和乘性噪声都可以诱导出蛋白质浓度的振荡,而且振荡的信噪比随着噪声强度的增大通过一个极大值,即出现了内信号随机共振现象.我们定义了信噪比超过某个阈值的振荡为有效振荡,并且发现在体系的稳定态时存在一个最佳的噪声强度最有利于有效振荡的发生.最后我们对随机共振现象对基因表达过程的积极作用作了初步分析.

1 模型

1.1 反应模型

我们使用的合成基因网络模型是由 J. Hasty 等人提出的^[30],它包含两个质粒,它们都含有相同的启动子.每个启动子包含 OR1, OR2 和 OR3*三个操纵位点,其中 OR3*是自然操纵位点的变异产物,它只能和 Lac 蛋白四聚物结合.在第一个质粒上,启动子控制 cI 基因的转录,因而可以调节 CI 蛋白质的产生.在第二个质粒上,启动子控制 lac 基因的转录,因而可以调节 Lac 蛋白质的产生.之所以能够出现 CI 蛋白质和 Lac 蛋白质数量上的振荡是因为下面两个转录结合规则:当 CI 蛋白二聚物与 OR2 结合并且 OR3*是空的时候,启动子状态为“开”;而当 Lac 蛋白四聚物与 OR3*结合的时候,启动子状态为“关”.关于模型的更多信息可以参考文献^[30].

该模型的时间演化过程可用下面的微分方程组来表示:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_x x, \\ \tau_y \frac{dy}{dt} &= \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_y y, \end{aligned} \quad (1)$$

这里 x 和 y 分别是无量纲的 CI 蛋白质和 Lac 蛋白质浓度; γ_x 和 γ_y 分别代表 CI 蛋白质和 Lac 蛋白质的有效降解速率,它们是可以被外界因素调控的, α 代表了当 CI 蛋白二聚物与 OR2 位点结合时转录速率增大的程度, σ 是 CI 蛋白二聚物对 OR2 位点相对于 OR1 位点结合的相对亲和程度, τ_y 是变量 y 对变量 x 的时间尺度差异引起的量.

1.2 噪声

为了引入噪声的影响,我们既可以在速率方程上加上噪声项,此时的噪声称为加性噪声,它通常代表系统的内噪声;也可以在控制参量上加上随机涨落,这种情况下的噪声称为乘性噪声,系统的外噪声通常表现为乘性噪声.不失一般性,我们在 CI 蛋白质的速率方程上加入加性噪声,在 Lac 蛋白的降解速率 γ_y 上引入乘性噪声.考虑噪声后的速率方程变为

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_x x + D_1 \xi(t), \\ \tau_y \frac{dy}{dt} &= \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_y (1 + D_2 \eta(t)) y, \end{aligned} \quad (2)$$

这里的 $\xi(t)$ 和 $\eta(t)$ 都是均值为零相关时间为 δ 函数的高斯白噪声,如下所示:

$$\begin{aligned} \langle \xi(t) \rangle &= 0, \langle \xi(t) \xi(t') \rangle = \delta(t-t'); \\ \langle \eta(t) \rangle &= 0, \langle \eta(t) \eta(t') \rangle = \delta(t-t'), \end{aligned}$$

另外 D_1 和 D_2 分别是加性噪声强度和乘性噪声强度.

2 结果和讨论

2.1 噪声诱导的振荡

确定性的方程组(1)可在特定的参数区间产生振荡.由于蛋白质分子的降解速率容易受到环境温度和压力等因素的影响,在计算机模拟中我们采用 Lac 蛋白的降解速率 γ_y 为控制参量.随着 γ_y 的改变,体系在 $\gamma_y = 0.018$ 和 $\gamma_y = 0.037$ 处存在两个霍普夫(Hopf)分

叉点(其他参量固定在 $\sigma = 2$, $\alpha = 11$, $\gamma_x = 0.105$ 和 $\tau_y = 5$). 关于体系的分叉的更多信息可以参考原文献[30].

接下来我们利用显式欧拉算法来模拟确定性速率方程(1)和含噪速率方程(2)的动力学行为. 采用的时间步长为 0.05 min, 噪声具有 0.25 min 的时间延迟. 所得到的时间序列都是 CI 蛋白质的浓度 x 的时间序列. 当保持其他参数与图 1(a)中相同, 取控制参量 $\gamma_y = 0.0375$ 时, 无噪声的速率方程(1)并没有表现出振荡. 当我们加上少量加性或乘性噪声时, 系统就表现出了稳定的振荡. 因为这种振荡仅仅是由噪声诱导的, 我们称之为噪声诱导的振荡(noise-induced oscillation, NIO). 图 1(a)是几个典型的噪声诱导振荡的时间序列曲线, 其中 $D_1 = 0$, $D_2 = 0.01, 0.1$ 和 0.8 . 相应的功率谱绘于图 1(b)中, 这些功率谱是用快速傅里叶变换(FFT)得到的, 每个时间序列都以时间间隔 0.05 min 保存了 16384 个数据点, 包含至少 300 个振荡周期, 另外对原始功率谱都作了近邻 50 步平均, 在做功率谱过程中我们用的是威尔奇(Welch)开窗方法^[33]. 噪声诱导振荡之所以重要是因为它不仅仅是噪声本身所带来的少量扰动, 而是带有系统本身的信号, 因为在它的功率谱上存在着很明显的尖峰(图 1(b)).

2.2 内信号随机共振(internal signal stochastic resonance, ISSR)

为了定量描述噪声诱导振荡的强度和性能, 我

们引入了信噪比(signal-to-noise ratio, SNR)的概念. 我们定义信噪比 $\beta = R/(\Delta\omega/\omega_p)$, 其中 ω_p 是功率谱上尖峰所对应的频率, $\Delta\omega$ 是 ω_p 和满足 $\omega_1 > \omega_p$ 且 $P(\omega_1) = P(\omega_p)/e$ 的频率 ω_1 之间的宽度, 这里 $P(\omega)$ 代表给定频率时的功率谱密度 (PSD); 式中 $R = P(\omega_p)/P(\omega_2)$, 这里 $P(\omega_2)$ 是 $P(0)$ 与 $P(\omega_p)$ 之间的功率谱密度的最小值. 关于信噪比定义上的更多信息可以查看图 1(b).

接下来我们研究噪声诱导振荡的强度随着噪声强度的变化关系. 给定控制参量在振荡区之外的 $\gamma_y = 0.0375$ 处, 其他参数与图 1(a)中相同, 我们先研究加性噪声对体系动力学的影响, 此时 $D_1 = 0$ 且 $D_2 = 0$. 由图 2(a)可以看到, 随着噪声强度的增大, 噪声诱导振荡的信噪比先增加, 在加性噪声强度为 0.05 时达到一个最大值, 然后开始下降, 表现出很明显的随机共振现象(SR). 因为我们并没有在方程组(2)上加上外信号项, 因此这说明体系出现了内信号随机共振现象(ISSR). 然后我们考虑乘性噪声的影响, 此时 $D_1 = 0$ 且 $D_2 \neq 0$. 由图 2(b)可以看出, 随着噪声强度的增大, 噪声诱导振荡的信噪比也通过了一个极值, 达到极值时的噪声强度比加性噪声时略大, 这也说明乘性噪声对体系动力学影响和加性噪声应该是不同的. 此时我们也没有加入外信号的影响, 因此在乘

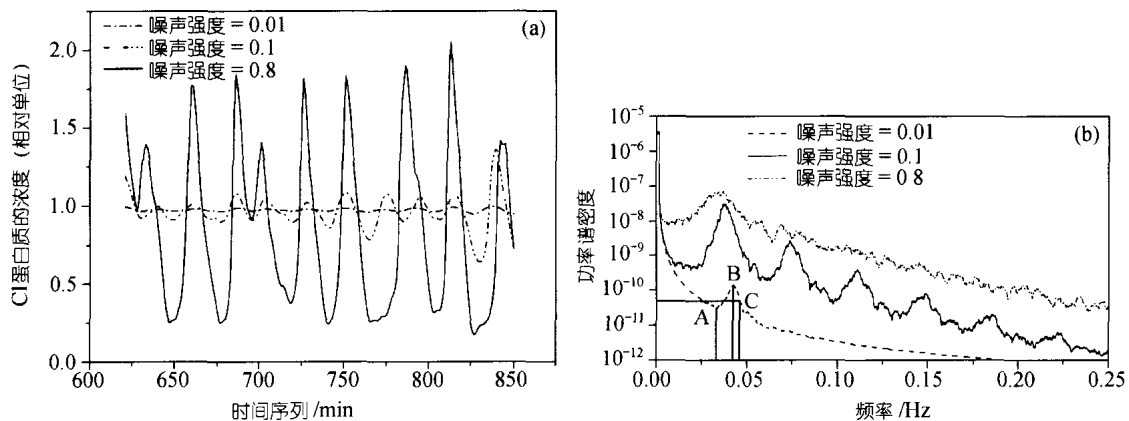


图 1

(a) CI 蛋白质浓度 x 的噪声诱导振荡的数值模拟所得时间序列图. 所采用的参数是: $\alpha = 11$, $\sigma = 2$, $\tau_y = 5$, $\gamma_x = 0.105$ (除非特别说明, 这些参数在模拟过程中保持不变)和 $\gamma_y = 0.0375$. 所采用的乘性噪声强度分别是 $D_2 = 0.01, 0.1$ 和 0.8 ; (b) 在乘性噪声 $D_2 = 0.01, 0.1$ 和 0.8 作用下的 x 的随机振荡的功率谱曲线. 这些功率谱曲线都统计了至少 300 个振荡周期, 并且经过了 50 步近邻平均. 在 $D_2 = 0.01$ 的功率谱曲线上所取的 A、B、C 点是为了说明计算 SNR 的方法, $\beta = [P(B)/P(A)] * \omega_B / (\omega_C - \omega_B)$, 这里的 C 是满足条件 $P(C) = P(B)/e$ 的点

性噪声影响下体系也能出现内信号随机共振现象.

2.3 有效振荡(effective oscillation, EO)

在生命体系中广泛存在着振荡现象,但是那些幅度很小或者形式非常混乱的振荡对发挥生物功能常常是无用的.为了考察在何种条件下体系可以出现有一定幅度和规整度的振荡,我们定义信噪比大于某个阈值的振荡为有效振荡(EO).不失一般性,在本文中我们设定信噪比大于 120 的振荡为有效振荡.对于任何一个振荡,我们能够判定它是不是有效振荡.不过在这里我们更加关心在不同的控制参量下,在什么样的噪声强度范围内体系可以发生有效振荡.例如从图 2(a)中我们可以知道,当控制参量 $\gamma_y = 0.0375$ 且体系受加性噪声调控时,噪声强度在 0.01 ~

0.14 之间都可以发生有效振荡,当噪声强度为 0 时,体系没有振荡行为,而当噪声强度大于 0.14 时,体系虽然有振荡行为,但由于噪声强度过大,因而减小了振荡的规整度,因此所得振荡也不是有效振荡.

在图 3(a)中我们可以看到四条不同控制参量下的信噪比平滑曲线,它们是在加性噪声诱导下获得的.从图中我们可以看出当体系远离分叉点时,它所能达到的最大信噪比就越小,这也意味着可以发生有效振荡的噪声强度区间会变窄.例如,当 $\gamma_y = 0.04$ 时,只有噪声强度在 0.06 左右时体系才能发生有效振荡,而在 $\gamma_y = 0.0375$ 时噪声强度在 0.01 到 0.14 范围内都可以观察到有效振荡的出现.为了表示这种效应,我们计算了在每个噪声强度下可以出现有效振荡的 γ_y 最大值(注意在右边的分叉点,控制参量越大

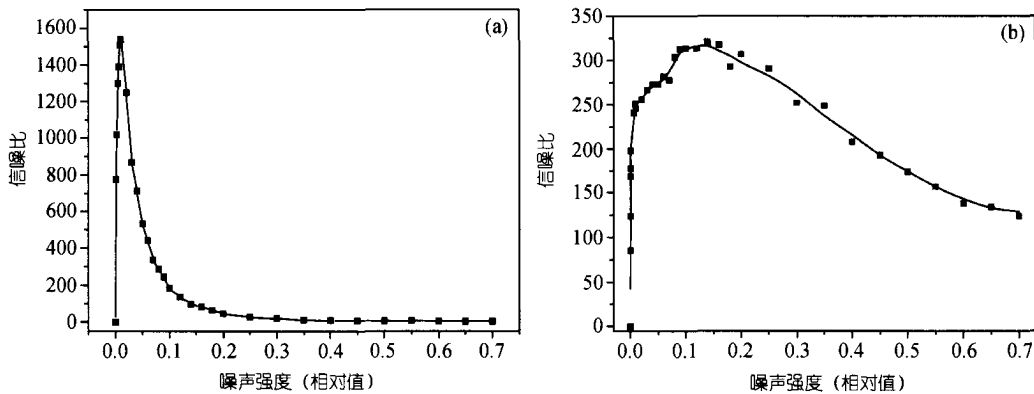


图 2 信噪比随着加性噪声强度 D_1 (a)和随着乘性噪声强度 D_2 的变化关系(b)

(a) 这里 $\gamma_y = 0.0375$, 噪声延迟时间是 0.25 min; (b) 参数条件与(a)相同. 这里实线表示变化趋势

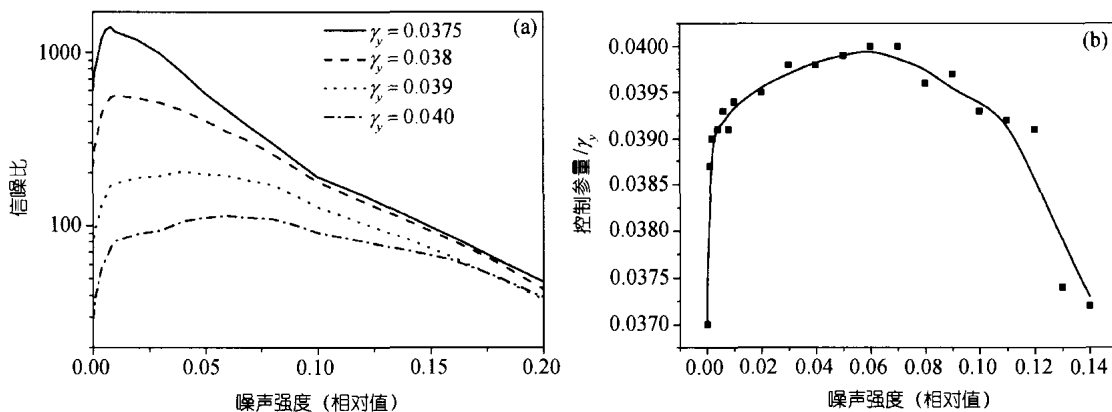


图 3 控制参量 γ_y 不同时的信噪比(a)、有效振荡发生时的最大控制参量值(b)与 D_1 的变化关系

(a) 从上到下 γ_y 分别等于 0.0375, 0.038, 0.039 和 0.04. 这里的曲线经过了平滑处理; (b) 这里实线表示变化趋势

意味着距离分叉点越远). 从图 3(b)我们可以看出, 很小的噪声就可以使有效振荡在离分叉点较远的区域发生. 最优的噪声强度是 0.06, 因为它可以使有效振荡在最远的 $\gamma_y = 0.04$ 处发生, 也就是说这个噪声强度最有利于在确定性方程组(1)的稳态上发生有效振荡. 另外我们还注意到当噪声强度大于 0.14 时, 即便离分叉点非常近的地方都不能发生有效振荡, 这是因为此时的噪声太大以至湮没了体系固有的信号因素.

3 结论

本文中我们研究了噪声对合成基因网络模型动力学的影响, 该模型是一个能够模拟生物逻辑功能的很好的人工模型. 我们经过模拟发现当系统接近霍普夫分叉点且在振荡区之外时, 噪声可以诱导系统的产物蛋白质浓度的振荡. 更重要的是, 随着噪声强度的增大, 噪声诱导振荡的功率谱经过一个极大值, 这表明一定强度的噪声可以通过内信号随机共振(ISSR)机制来增强合成基因网络振荡的性能. 另外, 我们还发现存在一个噪声强度最有利于系统的有效振荡在接近分叉点的稳定区的产生.

迄今为止已经在很多体系例如感觉神经体系中发现了噪声可以通过随机共振(SR)机制来增强体系的信号和检测. 基因振荡在生物体系中有基础性的地位, 振荡的方式和性能非常重要, 它可能代表了生物体在基因层次对内外刺激的一种相应. 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网络可能能够通过某种方式利用这种噪声的积极作用.

参 考 文 献

- 1 Benzi R, Sutera S, Vulpiani A. The mechanism of stochastic resonance. *J Phys A*, 1981, 14: L453~L456
- 2 Vilar J M G, Rubi G M. Divergent signal to noise ratio and stochastic resonance in monostable system. *Phys Rev Lett*, 1996, 77(4): 2863~2866
- 3 Grigorenko A N, Nikitin P I, Roschepkin G V. Stochastic resonance at higher harmonics in monostable system. *Phys Rev E*, 1997, 56(5): R4907~R4910
- 4 Wiesenfeld K, Pierson D, Patazolou E, et al. Stochastic resonance on a circle. *Phys Rev Lett*, 1994, 72(4): 2125~2129
- 5 Collins J J, Show C C, Imhoff T T. Aperiodic stochastic resonance in excitable systems. *Phys Rev E*, 1995, 52(4): R3321~R3324
- 6 Bezukov S M, Vodyanoy I. Stochastic resonance in non-dynamical systems without response thresholds. *Nature*, 1997, 385(23): 319~321
- 7 Hu G, Dechun G, Wen X D. Stochastic resonance in a nonlinear system driven by an aperiodic force. *Phys Rev A*, 1992, 46 (6): 3250~3254
- 8 Chow C C, Imhoff T T, Collins J J. Enhancing aperiodic stochastic resonance through noise modulation. *Chaos*, 1998, 8(3): 616~620
- 9 Hu G, Ditzlinger T, Ning C Z, et al. Stochastic resonance without external periodic force. *Phys Rev Lett*, 1993, 71(6): 807~810
- 10 Hou Z H, Xin H W. Enhancement of internal signal stochastic resonance by noise modulation in the CSTR system. *J Phys Chem A*, 1999, 103: 6181~6183
- 11 龚玉兵, 侯中怀, 辛厚文. 噪声作用下二氧化碳表面催化氧化反应体系的随机共振. *中国科学, B 辑*, 2003, 33(5): 407~415
- 12 祁 丰, 姚鹏鹏, 辛厚文. 噪声性质对 B-Z 流动反应体系随机共振影响的模拟. *中国科学, B 辑*, 2000, 30(5): 399~404
- 13 Jung P, Wiesenfeld K. Too quiet to hear a whisper. *Nature*, 1997, 385(6614): 291~291
- 14 Alibegov M M. Stochastic resonance in threshold systems. *Phys Rev E*, 1999, 59(5): 4841~4845
- 15 Hanggi P. Stochastic resonance in biology—How noise can enhance detection of weak signals and help improve biological information processing. *Chem Phys Chem*, 2002, 3(3): 285~290
- 16 Petracchi D, Gebeshubr I C, Defelice L J, et al. Stochastic resonance in biological systems—Introduction. *Chaos Solitons Fractals*, 2000, 11(12): 1819~1822
- 17 Zhang J Q, Qi F, Xin H W. Effects of noise on the off rate of Ca^{2+} binding proteins in a coupled biochemical cell system. *Biophys Chem*, 2001, 94(3): 201~207
- 18 Wang Z W, Hou Z H, Xin H W. Noise-enhanced energy transduction of molecular machinery. *Chem Phys Lett*, 2002, 362(1-2): 51~55
- 19 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
- 20 Elowitz M B, Levine A J, Siggia E D, et al. Stochastic gene expression in a single cell. *Science*, 2002, 297(5584): 1183~1186
- 21 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
- 22 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
- 23 Blake W J, Kærn M, Cantor C R, et al. Noise in eukaryotic gene expression. *Nature*, 2003, 422(6932): 633~637
- 24 Bunschuh R, Hayot F, Jayaprakash C. The role of dimerization in noise reduction of simple genetic networks. *J Theo Biol*, 2003, 220(2): 261~269
- 25 Barkai N, Leibler S. Biological rhythms - Circadian clocks limited by noise. *Nature*, 1999, 403(6767): 267~268
- 26 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
- 27 Vilar J M G, Kueh H Y, Barkai N, et al. Mechanisms of noise-resistance in genetic oscillators. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(9): 5988~5992
- 28 Kepler T B, Elston T C. Stochasticity in transcriptional regulation: Origins, consequences, and mathematical representations. *Biophys J*, 2001, 81(6): 3116~3136
- 29 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
- 30 Hasty J, Dolnik M, Rottschäfer V, et al. Synthetic gene network for entraining and amplifying cellular oscillations. *Phys Rev Lett*, 2002, 88(14): 148101
- 31 Thomas R, Thieffry D. Feedback loops, the wheels of biological regulatory networks. *Med Sci*, 1995, 11(2): 189~197
- 32 Becskei A, Serrano L. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature*, 2000, 405(6786): 590~593
- 33 Press W H, Teukolsky S A et al. *Numerical Recipes in C*. Cambridge: Cambridge University Press, 1992