

生物钟基因网络中分子噪声诱导的 昼夜节律振荡及相干共振^{*}

易 鸣 贾 亚[†] 刘 泉 詹 璇

(华中师范大学物理系和生物物理研究室, 武汉 430079)

(2007 年 5 月 21 日收到, 2007 年 5 月 23 日收到修改稿)

研究了果蝇细胞内生物钟基因调节网络的分子噪声, 特别讨论了生物钟系统处于略微远离振荡区域的稳态时分子噪声对于时钟蛋白的昼夜节律振荡的影响. 结果表明 (1) 虽然时钟蛋白合成或者衰减的生化反应事件是在随机的时间间隔里随机发生的, 但系统可以依赖自身固有的调节机理诱导出明显的昼夜节律振荡 (2) 分子噪声诱导的昼夜节律振荡的相干性可以在合适的分子噪声水平下到达最佳, 说明了相干共振现象的发生.

关键词: 生物钟, 分子噪声, 昼夜节律振荡, 相干共振

PACC: 8220M, 8220F, 8710

1. 引 言

生物昼夜节律行为普遍存在于生物的各级水平, 是生命科学的重大基础理论问题. 从某些原核单细胞有机体、低等生物、高等动植物直至人类的昼夜节律行为都是在生物钟控制下进行的^[1]. 生物钟存在于单个细胞内, 包括三个部分: 输入部分可以接受光信号; 振荡器部分由一系列时钟基因及其编码的时钟蛋白组成, 这些时钟元件彼此相互作用, 通过转录和翻译、相互耦合的正负反馈、磷酸化、聚合作用等动力学机理构成了一个有特定功能的调节网络, 即可以自发的产生出时钟蛋白的接近于 24 h 昼夜节律振荡. 输出部分负责将这种节律振荡信号, 经体液和神经途径送达效应器, 从而调节生物体的各种昼夜节律行为^[2].

生物时钟可以在单个细胞水平观察到^[3,4], Barkai 和 Leibler 在 1999 年就指出, 生物钟是处于一个内部噪声性的环境里面^[5]. 在一个离散的生化反应系统中, 如果分子的总数目很大, 系统的性质可以由确定性方程来决定, 如果分子的总数目有限大小, 则在该生化系统确定性演化所预测的状态附近会出

现噪声似的振动, 这些振动反映了固有的分子噪声^[6]. 由于生物钟系统存在于单个细胞内, 参与调节的 mRNA 数目和蛋白质数目是比较少的, 生物钟基因调节网络所涉及到的基因的转录、mRNA 的翻译、蛋白质的合成和衰减等都属于离散的生化反应, 所以有必要考虑分子噪声对于时钟蛋白昼夜节律振荡的影响.

近十年来, 非线性物理一个极具吸引力的研究焦点是噪声影响下非线性系统的性质, 其中相干共振现象在许多系统中被观察到并得到了大量理论研究^[7-9]. 相干共振是指一个合适大小的噪声强度可以优化动力学系统的某一类相干性或者说是规则性. 但是以前大量的相干共振的研究都集中在神经系统、化学反应系统, 而对基因调节系统研究得少^[10,11]. 我们组在这方面已经做了初步地尝试^[12]; 同时以前的关于振荡相干性的研究大多集中在外部噪声, 而对于内部噪声尤其是分子噪声考虑得很少. 为了把这两方面的工作结合起来, 本文采用了 Smolen 提出的果蝇生物钟的基因调节网络模型^[13], 通过分子噪声的随机模拟, 研究了分子噪声以及分子噪声优化系统相干性的能力.

^{*} 国家自然科学基金(批准号: 10575041)资助的课题.

[†] E-mail: jjiay@phy.cnu.edu.cn

2. 生物钟模型、分子噪声的随机模拟以及系统相干性的度量

2.1. 生物钟模型

本文采用了果蝇日夜节律振子的两变量延迟模型^[13], 该简化模型描述了两种关键的时钟蛋白 PER 和 dCLOCK 浓度的随时演化行为, 如图 1.

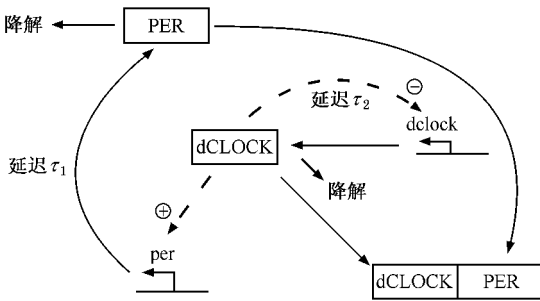


图 1 果蝇生物钟基因调节网络示意图

动力学方程如下:

$$\frac{d[\text{PER}](t)}{dt} = v_{sp}R_{sp} - k_{dp}[\text{PER}](t), \quad (1)$$

$$\frac{d[\text{dCLOCK}](t)}{dt} = v_{sc}R_{sc} - k_{dc}[\text{dCLOCK}](t), \quad (2)$$

$$R_{sp} = \frac{[\text{dCLOCK}]_{\text{rec}}(t - \tau_1)}{K_1 + [\text{dCLOCK}]_{\text{rec}}(t - \tau_1)}, \quad (3)$$

$$R_{sc} = \frac{K_2}{K_2 + [\text{dCLOCK}]_{\text{rec}}(t - \tau_2)}. \quad (4)$$

$[\text{PER}]$ 和 $[\text{dCLOCK}]$ 分别表示相应蛋白质的浓度; R_{sp} 表示 per 基因转录的活化(通过 dCLOCK 蛋白), R_{sc} 表示 dlock 基因转录的抑制(通过 dCLOCK 蛋白); τ_1 包含了 per 基因转录到 per mRNA(约 5 h)以及 per mRNA 到 PER 蛋白(约 2 h)合成的时间延迟, 以及由于忽略了慢的多重磷酸化过程分配进来的时间延长部分. τ_2 包含了 dlock 基因转录为 dlock mRNA 以及 dlock mRNA 翻译为新的 dCLOCK 蛋白的时间, 还没被实验确定; v_{sp} 和 v_{sc} 分别为相应蛋白的合成率, k_{dp} 和 k_{dc} 分别为相应蛋白的衰减率; 光通过提高磷酸化的 TIM 蛋白的衰减, 从而提高了 PER 的磷酸化, 进而提高了 PER 的衰减. 所以光是间接通过 PER 的衰减率 k_{dp} 来控制时钟基因的, 可以把 k_{dp} 称为光控参数. 为了模拟常光条件下的昼夜节律, 一套标准的参数被选择^[13]: $\tau_1 = 10 \text{ h}$, $\tau_2 = 10 \text{ h}$, $v_{sp} = 0.5 \text{ nmol h}^{-1}$, $v_{sc} = 0.25 \text{ nmol h}^{-1}$, $k_{dp} = 0.5 \text{ h}^{-1}$, k_{dc}

$= 0.5 \text{ h}^{-1}$, $K_1 = 0.3 \text{ nmol}$, $K_2 = 0.1 \text{ nmol}$.

在下面的研究中, 我们选取光控参数 $k_{dp} = 2.85 \text{ h}^{-1}$ 此时系统略微远离振荡区域, 在确定性条件下系统处于稳定的定态.

2.2. 分子噪声的随机模拟

分子噪声的随机模拟方法一般有两种: 固定时间步长的随机模拟^[13]、随机时间步长的随机模拟(gillespie method)^[14]. 由于模型中含有时间延迟, 我们采用固定时间步长来模拟分子噪声比较方便.

1. 通过标度因子或称为公共因子 Ω 把浓度的单位由纳摩变为分子数目, 该参数用来调制振荡分子的最大幅度值, 浓度与分子数关系为

$$[\text{PER}] = \frac{\text{PER}}{\Omega}, \quad [\text{dCLOCK}] = \frac{\text{dCLOCK}}{\Omega}. \quad (5)$$

代入浓度演化方程化简得到分子数目的随时演化.

2. 把分子数演化方程拆成四个单独的项, 包括时钟蛋白 PER 的合成项和衰减项, 时钟蛋白 dCLOCK 的合成项和衰减项, 每一项代表一个反应. 同时每一个反应 i ($i = 1, 2, 3, 4$) 有一个反应概率 $\text{Pr}(i)$ 对应. 时间步长 step 是固定的.

3. 对于每一个反应概率 $\text{Pr}(i)$, 要产生一个单独的随机数 $\text{rar}(i)$ ($i = 1, 2, 3, 4$) 与之进行比较, 如果反应概率大于所对应的随机数, 则该反应发生, 分子数目更新一次.

4. 时间步长 step 要非常小 (10^{-5} h), 使得每一个反应的概率都不会大于 2%, 由于每种分子都有合成和衰减两个互不依赖的过程, 因此任意一个时间步长, 分子数目改变数目为 1 的可能性不会大于 4%. 每一次这样小的时间步长内, 发生多于一个反应发生的可能性可以忽略, 这样就保证了随机模拟的精确性.

标度因子 Ω 反映了系统的尺寸, 也可以认为代表了系统包含的分子总数目, 最重要的是, 标度因子 Ω 控制了分子涨落的强度^[15]. 当 $\Omega \rightarrow \infty$ 时, 可以恢复到浓度连续性变化的确定性标度, 但是当 Ω 有限大小时, 确定性的解会发生随机的偏离, 所以我们认为 Ω 是分子噪声强度, Ω 越小, 反应的分子噪声强度就越大.

下面研究在系统位于稳态且略微远离振荡区域时, 分子噪声对于时钟蛋白节律振荡的影响. 分子噪声的强度是通过 Ω 来控制的, 这一点也将从下面的分析中看到. 此时, 系统在没有噪声的干扰下处于稳

定的稳态,没有日夜节律振荡行为.

2.3. 系统相干性的度量

近年研究显示,对于一个只有内部噪声存在,没有外部周期性信号驱动的非线性系统,系统对噪声的响应同样会出现类似随机共振的现象发生,称之为自发随机共振^[16]或者相干共振(CR)^[9].用噪声引起的功率谱峰的峰值和峰的品质因子定义的信噪比随噪声强度的变化,呈现了一个最大的值,即存在相干共振.

信噪比(signal-to-noise ratio, SNR)定义为^[16]

$$\beta = \frac{H}{\Delta f/f_p}. \quad (6)$$

其中 f_p 是功率谱密度(power spectral density, PSD)图上的峰对应的频率, Δf 是峰的最大高度的一半所对应的频率宽度,因此 $\Delta f/f_p$ 合乎情理的对应着峰的相对宽度. H 是功率谱密度峰值的高度.随着噪声强度的增加, SNR 先增加然后再减小,在居中的一噪声强度下,输出的信号具有最好的周期性,即最有序,则说明了相干共振的发生.实际上, β 表征了相干共振的相干度,是信噪比的量度.

3. 模拟结果及分析

如图 2 所示,模拟了时钟蛋白分子合成事件状态与时间的依赖关系,我们以图 2(a)为例进行说明.若 PER 合成反应发生,状态标记为 1,若该生化反应不发生,则状态标记为 0.可以看出 PER 合成与否的随时间变化行为类似于“条形码”,杂乱无章,在 0 和 1 两个位置无规律的跳跃,从微观的角度来看,这反映了生化反应具有很强的离散性和随机性,是分子噪声存在的一种体现,图 2(b)也体现了相似的结论.在这里,由于系统略微远离稳态区域,我们关心的一个问题是分子噪声会给时钟系统带来什么影响.

为了清楚地了解时钟蛋白浓度日夜节律振荡行为,图 3 中给出了三个不同 Ω 下 PER 时钟蛋白数目的随时演化,由于 Ω 可以反映分子噪声强度,所以图像实际上是三个不同分子噪声强度下时钟蛋白数目的随时演化行为,自上而下 Ω 变小,相应的分子噪声强度变大.可以看出,分子噪声能够诱导日夜节律振荡,虽然曲线不光滑,但三种情况下时钟蛋白数目依然呈现出不同程度接近于 24 h 的节律演化特

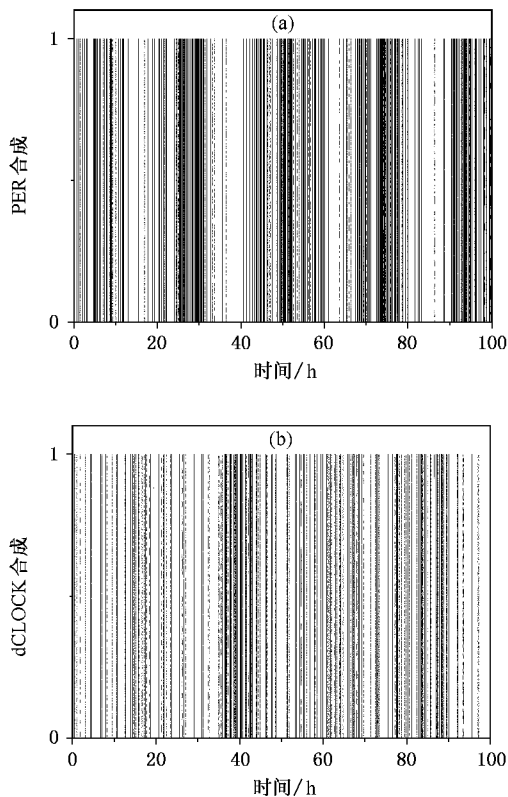


图 2 时钟蛋白 PER(a)和时钟蛋白 dCLOCK(b)合成事件状态与时间的依赖关系(所用参数为 $k_{dp} = 2.85 \text{ h}^{-1}$, $\Omega = 1000$)

征.这说明了对于生物钟基因调节网络,虽然生化反应事件具有很强的离散性和随机性,但依靠自身稳固的调节结构,依然能够对外输出日夜节律信号,同时这也反映了调节网络的抗噪能力.下面将从分子振荡幅度和振荡节律性两个方面来进行研究.

图 3(d)–(f)分别给出了对应于图 3(a)–(c)三种情况的蛋白分子数目的概率分布.图 3(a)中 Ω 取 10000 时,分子噪声强度相对是最小的,蛋白数目振荡的日夜节律性不清晰,此时对应的分子数目分布在 0 至 700 之间,其中分子数目在 575 的水平附近比较集中,如图 3(d)所示.图 3(b)中 Ω 取 1000 时,相应的分子噪声强度相对于图 3(a)变小了,此时蛋白数目振荡行为的日夜节律性非常明显,对应的分子数目分布在 0 至 120 之间,其中分子数目在 55 的水平附近比较集中,如图 3(e)所示.图 3(c)中 Ω 取 100 时,相应的分子噪声强度是最大的,在这样一个低水平分子数目情形下,虽然振荡曲线很不光滑,但是仍旧可以看出蛋白数目振荡具有一定的日夜节律性,此时对应的分子数目分布在 0 至 18 之间,如图 3(f)所示.可以看到,在图 3(a)–(c)的变化中, Ω 越

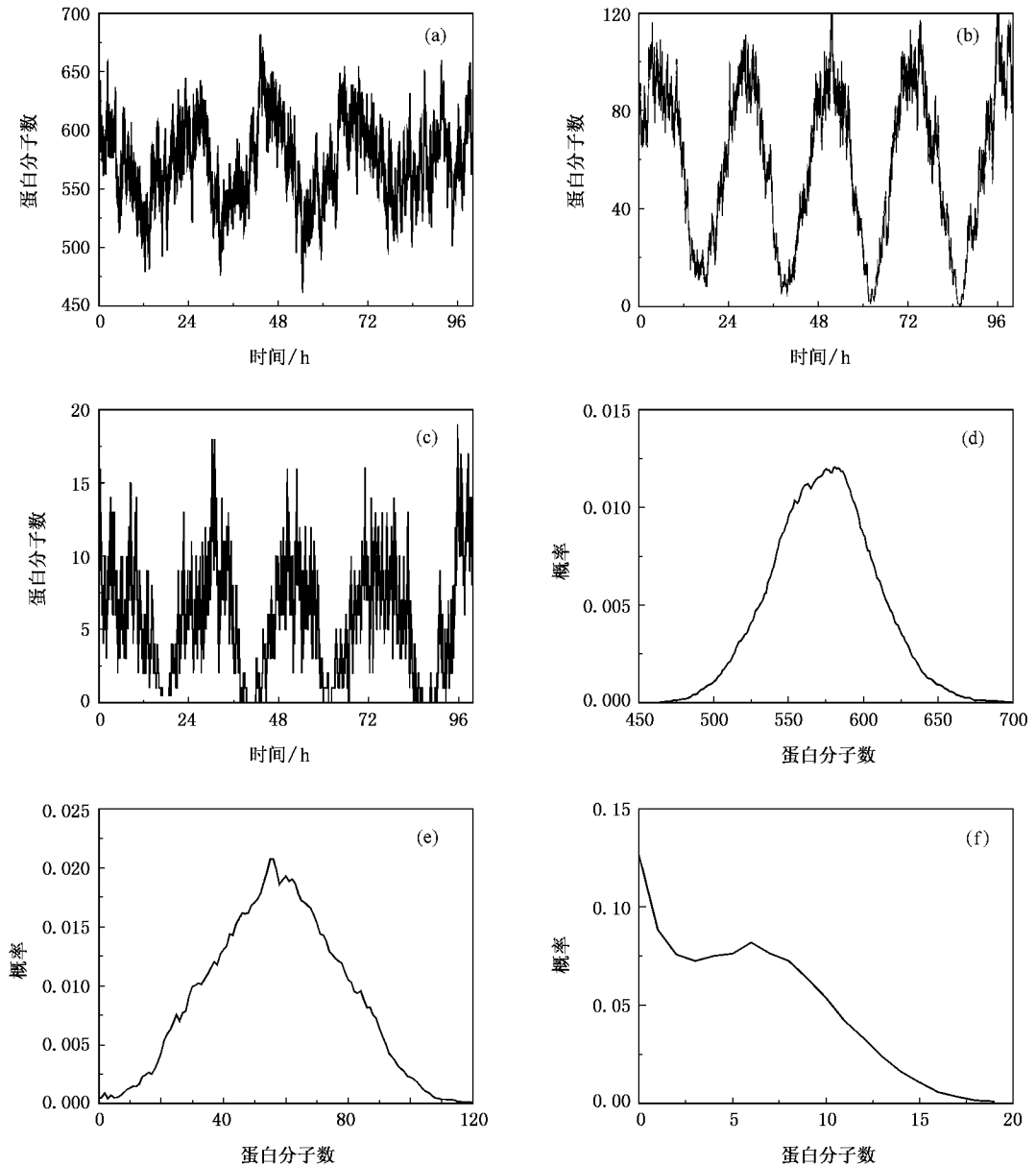


图3 PER 蛋白分子数目的随时演化曲线(a)–(c)以及相应分子数目的概率分布曲线(d)–(f)(Ω 依次为 10000, 1000 和 100)

来越小, 时钟蛋白分子数目也越来越少, 说明了标度因子 Ω 控制着分子数目的变化, 同时分子数目振荡幅度有很强的波动, 时间序列的节律性也在变化, 说明了小分子数目时系统好像存在着一种固有噪声, 可以认为是分子噪声, 这里更清晰的表明了 Ω 一定程度上控制着分子噪声的强度.

粗略可以发现图 3(b) 中蛋白分子振荡的 24 h 的周期性相对是最显著的. 我们可以预测如果在图 3(a) 基础上增大 Ω , 分子数目水平变得更大, 分子噪声会变得更小, 那么系统会慢慢接近确定性的解, 得不到振荡行为; 如果在图 3(c) 的基础上减小 Ω , 分

子数目变为几个时, 分子噪声强度会变得更大, 那么系统的振荡行为会被噪声湮灭掉. 从上面分析我们可以作出推断, 应该存在适中大小的 Ω 值, 它能够让时钟蛋白振荡的相干性得到优化.

为了进一步分析振荡的相干性, 图 4 给出了不同分子噪声下的 PER 蛋白浓度随时演化曲线及其对应的功率谱图, 由上而下分别对应 $\Omega = 50000$, $\Omega = 1000$, $\Omega = 1$. Ω 取 50000 时(图 4(a)) 相应的分子噪声强度比较小, 蛋白浓度演化只是围绕确定性稳态的一些涨落, 振幅非常小, 节律性很不明显, 反映在相应的功率谱上(图 4(d)), 在 24 h 所对应的频率

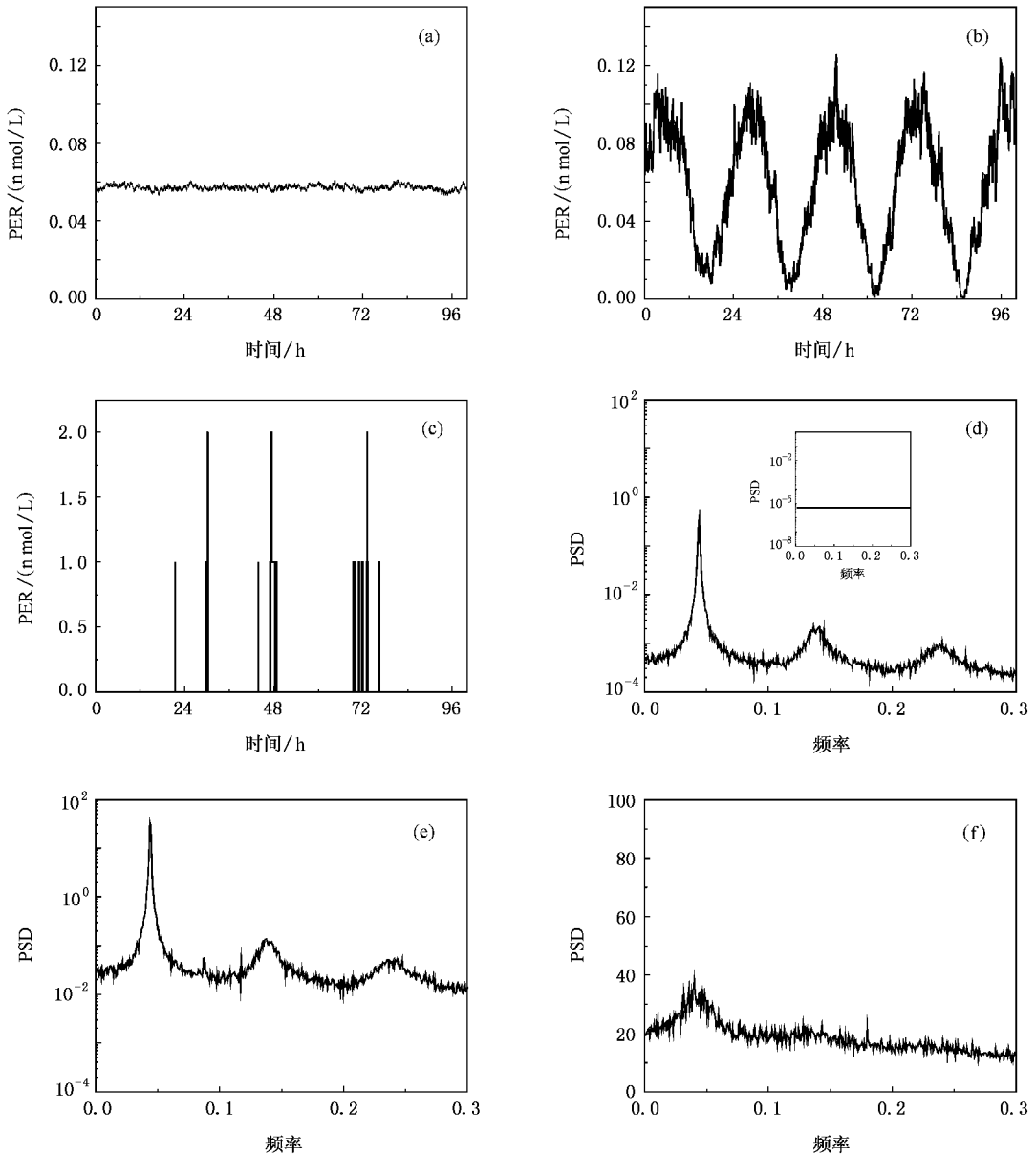


图4 PER 蛋白浓度的随时演化曲线(a)–(c)以及相应浓度的功率谱密度曲线(d)–(f)(Ω 依次为50000,1000和1)

处的谱峰高度比较低; Ω 取1000时(图4(b)),分子噪声相对增大,在分子噪声的协助下系统可以随机的进入确定性的振荡区域,蛋白浓度振荡的振幅显著变大,更重要的现象是此时振荡的节律性开始加强,我们可以非常清晰地看到时钟蛋白以接近于24 h的周期保持稳定的节律振荡,反映在相应的功率谱上(图4(e)),在24 h所对应的频率处的谱峰的半高宽变化不大,但高度显著变高;进一步减小 Ω ,使得分子噪声变得更大,我们取 Ω 为1(图4(c)),此时蛋白浓度振荡幅度在强分子噪声作用下进一步增大,浓度演化呈现出离散型类似于脉冲的变化,节

律性又变得很不明显了,可以认为分子噪声慢慢湮没掉了振荡的有规则的特性,反映在相应的功率谱上(图4(f)),功率谱峰开始缓缓降低,但是半高宽明显变大,谱峰趋近于湮没在噪声谱里面.上面分子噪声对于振荡行为的影响,与我们以前研究的光噪声下系统发生相干共振时所观察到的现象非常类似,即存在一个适中的噪声水平,可以优化振荡的相干性.

下面利用前面定义的信噪比来对时钟蛋白振荡的相干性进行定量的研究.图5插图中显示的谱峰高度 H 随着 Ω 的增加先增加,当 Ω 到达250左右

时 H 达到最大, 然后继续增加 Ω , 谱峰高度开始慢慢降低. 由于谱峰对应的频率保持在 $f_p = 0.0436 \text{ h}^{-1}$ 几乎不变, 由信噪比的定义, 有理由相信随着 Ω 的增加, 信噪比与谱峰高度 H 有相同的变化趋势, 即插图定性的反映了随着 Ω 的增加, 存在一个最佳的位置可以使蛋白振荡的相干性达到最大. 图 5 显示了相干性的量度信噪比与 Ω 的依赖关系, 一个显著的峰出现了, 对应的最佳 Ω_{opt} 约为 250, 由于标度因子 Ω 控制着蛋白分子的数目水平, 所以可以认为发生了系统尺寸的相干共振; 同时 Ω 控制着噪声强度的大小, 所以也可以类比认为存在一个最佳的分子噪声强度, 振荡的相干性达到了最大值, 我们把这种现象称为分子噪声诱导的相干共振.

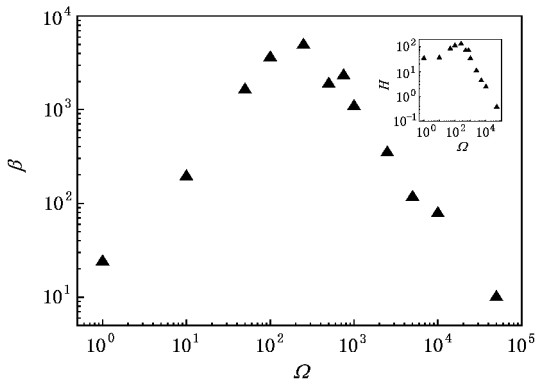


图 5 信噪比 β 与 Ω 的依赖关系(内插图显示了谱峰高度 H 与 Ω 的依赖关系)

我们可以通过两种竞争机理来解释相干共振现象的发生: 因为谱峰频率基本保持不变, 所以只需考虑谱峰高度和半高宽之间的竞争; 在 Ω 从 1 开始慢慢增大时, 谱峰高度的增加不明显(见插图), 但半高宽显著变小(见图 4(f)到图 4(e)的变化), 此时半高宽的变化占据了主导, 控制了信噪比的变化, 信噪比显著增大; 在越过 Ω_{opt} 后, 谱峰半高宽变化不明显

(见图 4(e)到图 4(d)的变化), 但谱峰高度显著降低(见插图), 此时高度的变化主导了信噪比, 信噪比开始减小.

4. 结 论

通过利用果蝇的两变量简化模型, 我们考虑了内部噪声对于一个基因调节系统的影响, 特别的研究了当系统处于略微远离振荡区域的稳态时, 分子噪声的特点以及分子噪声对时钟蛋白日夜节律振荡的影响.

生物钟基因调节网络里面包含了各种各样的生化反应, 虽然这些生化反应发生具有很强的离散性和随机性, 但依靠自身稳固的调节结构, 生物钟依然能够产生出时钟蛋白的日夜节律振荡.

分子噪声在细胞水平起着积极作用, 可以诱导时钟蛋白的日夜节律振荡, 同时分子噪声能够优化日夜节律振荡的相干性, 使得这种节律振荡发生相干共振现象. 我们期望现实的生物钟系统确实可以利用相干共振从而对内部噪声产生适应性的调整, 当分子噪声强度达到一个适中的水平, 即自身的分子数目到达一个适中的水平时, 可以让时钟蛋白浓度的日夜节律振荡得到优化, 从而更好调节生理的节律行为. 在果蝇细胞内时钟蛋白的数目到目前还未被确定, 而相干共振发生时, 最佳分子噪声处有一个对应的分子数目的水平, 这对于估计时钟蛋白的数目可能具有重要的意义.

近年来, 关于两种不同类型的噪声对于随机系统相干性的影响开始得到关注和研究, 并且得到了一些有趣的结论^[17, 18]. 对于真实的生物钟系统, 内外噪声都是不可避免的^[19], 我们下一步的工作将探讨内外噪声共同作用下生物钟振子的相干共振现象.

[1] Dunlap J C 1999 *Cell* **96** 271
 [2] Edmunds L N 1988 *Cellular and Molecular Bases of Biological Clocks* (New York: Springer)
 [3] Welsh D K, Logothetis D E, Meister M, Reppert S M 1995 *Neuron* **14** 697
 [4] Herzog E D, Takahashi J S, Block G D 1998 *Nat. Neurosci.* **1** 708
 [5] Barkai N, Leibler S 1999 *Nature* **403** 267
 [6] Gonze D, Halloy J, Goldbeter A 2002 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99** 673

[7] Neiman A, Saporin P, Stone L 1997 *Phys. Rev. E* **56** 270
 [8] Lee S G, Neiman A, Kim S 1997 *Phys. Rev. E* **57** 3292
 [9] Pikovsky A, Kurths J 1997 *Phys. Rev. Lett.* **78** 775
 [10] Steuer R, Zhou C S, Kurths J 2003 *BioSystems* **72** 241
 [11] Vilar J M G, Kueh H Y, Barkai N, Leibler S 2002 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99** 5988
 [12] Yi M, Jia Y 2005 *Phys. Rev. E* **72** 012902
 [13] Smolen P, Baxter D A, Byrne J H 2002 *Biophys. J.* **83** 2349
 [14] Gillespie D T 1977 *J. Phys. Chem.* **81** 2340

- [15] van Kampen N G 1992 *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (Amsterdam : Elsevier) [张广军、徐健学 2005 物理学报 **54** 557]
- [16] Hu G , Ditzinger T , Ning C Z , Haken H 1993 *Phys. Rev. Lett.* **71** 807 [18] Ning L J , Xu W 2007 *Acta . Phys. Sin.* **56** 1944 (in Chinese) [宁丽娟、徐 伟 2007 物理学报 **56** 1944]
- [17] Zhang G J , Xu J X 2005 *Acta . Phys. Sin.* **54** 557 (in Chinese) [19] Hasty J , Pradines J , Dolnik M , Collins J J 2000 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97** 2075

Molecular noise induced circadian oscillation and coherence resonance in the gene network of biological clock^{*}

Yi Ming Jia Ya[†] Liu Quan Zhan Xuan

(Department of Physics and Institute of Biophysics , Huazhong Normal University , Wuhan 430079 , China)

(Received 21 May 2007 ; revised manuscript received 23 May 2007)

Abstract

The molecular noise in the gene regulation network of biological clock in *Drosophila* was studied. Especially , we investigated the effect of molecular noise on the circadian rhythmic oscillation when the system is in the steady state region but only slightly away from the oscillating region . We show that (i) Though the production and the decay of the protein are stochastic with the stochastic time interval , the obvious circadian oscillation can be induced depending on the system intrinsic regulation mechanism . (ii) The coherence of molecular noise-induced oscillation is optimal under an appropriate molecular noise level , leading to the occurrence of coherence resonance .

Keywords : biological clock , molecular noise , circadian oscillation , coherence resonance

PACC : 8220M , 8220F , 8710

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 10575041).

[†] E-mail : jiaiy@phy.cnu.edu.cn