

基于DNA损伤的蛋白调控网络研究*

耿读艳 谢红娟 万晓伟 徐桂芝†

(河北工业大学河北省电磁场与电器可靠性省部共建重点实验室, 天津 300130)

(2013年8月7日收到; 2013年9月14日收到修改稿)

细胞生长的每个阶段都离不开蛋白质相互作用. 研究细胞周期的功能、调控机理及参与调控的蛋白质之间的关系对生物工程等领域有重大的应用价值. 本文通过研究电离辐射下生物体细胞的DNA损伤后, 细胞内以p53为核心的扩展蛋白调控网络的功能、原理及其自修复机理, 在现有蛋白网络基础上引入更多蛋白网络调控因子来建立蛋白调控网络, 仿真模拟更为全面的细胞周期进程; 并且从复杂网络图论和细胞周期调控两个方面分析扩展PMP调控网络的抗扰能力及自修复机理, 结果表明: 1) 蛋白网络在对抗环境中出现的小扰动时具有较强的稳定性. 但在面对蓄意攻击时网络的稳定性较差. 2) 受损的DNA能否被修复取决于p53蛋白的动力学行为, 即低损伤与中损伤情况下, p53可诱导细胞周期进程阻滞来完成细胞的自修复; 而当高损伤或过损伤时, p53蛋白浓度表现为周期振荡行为并诱导细胞凋亡.

关键词: DNA损伤, 蛋白网络, 自修复, 细胞周期调控

PACS: 87.85.-d, 87.15.km, 87.18.Mp, 87.17.Aa **DOI:** 10.7498/aps.63.018702

1 引言

生命有机体是由蛋白质组成的“分子社会”, 像人类社会一样. 研究发现, 各个蛋白质并非独立工作, 它们在时间和空间上协调一致, 通过相互作用来创造、调控和维持细胞特定的功能. 细胞周期是生命最基本的特征之一, 它每个阶段都离不开蛋白质之间的相互作用. 了解并研究细胞周期的功能、细胞周期调控机理及参与细胞周期调控的蛋白质与蛋白质之间的关系对生物工程等领域有巨大的应用价值^[1-4]. 因此, 本文通过学习借鉴自然中的生命现象和生命机理, 借助生物进化与仿生学思想, 研究复杂电磁环境影响下蛋白质调控细胞周期抵抗外界干扰的机理.

已有研究表明, 高能量的电离辐射会导致生物体细胞DNA双链断裂, 造成严重的细胞损伤; 正常细胞对这种DNA损伤可以通过激活以p53为核心的PMP(p53-MDM2-P14/19ARF)网络来阻滞细胞周期并修复受损的DNA. 对不能修复

的损伤细胞将诱导其凋亡, 防止错误的信息被遗传^[5-8]. 因此, PMP网络核心p53蛋白在调节细胞周期进行自修复的过程中, 发挥着至关重要的作用.

文献[9]探讨了p21, p27, p53和Rb蛋白表达在胃癌发生、发展中的作用, 证明这四种蛋白在判断胃癌的生物学行为上具有协同作用, 其表达可以作为胃癌的辅助诊断指标. 文献[10]使用退火算法分析了酵母蛋白交互网络的功能模块, 分析了其“小世界效应”和“无标度性质”等基本复杂网络特性, 结合使用多种中心化指标识别了其中的关键蛋白, 讨论了这些功能模块和关键蛋白的生物意义. 文献[11]用谱聚类方法检测蛋白质相互作用网络的复杂性, 建立了相似图表的拉普拉斯矩阵, 提出了基于蛋白质网络特性来确定聚类系数的方法. 文献[12]从复杂网络的角度对免疫系统因子-蛋白网络进行了实证研究. 采用二分图及其投影的方法来描述因子-蛋白合作网, 得到了平均距离、平均集群系数、集群系数分布、度分布、项目度分布、项目大小分布等统计性质, 并根据这些统计性质进行

* 河北省自然科学基金(批准号: E2012202012)和高等学校博士学科点专项科研基金(批准号: 20121317120003)资助的课题.

† 通讯作者. E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

了分析. 结论表明这种复杂网络描述有助于发现和理解因子蛋白网络的新特性. 文献[13]通过研究 p53-Mdm2 负反馈回路的非线性动力学行为, 分析了 DNA 损伤、p53 和 Mdm2 蛋白浓度三者之间动力学关系, 提出了一种新的非线性模型, 其研究表明, 在受到各种辐射引起 DNA 损伤后, 在单体细胞和群体细胞情况下, 细胞中的 p53 蛋白浓度表现为非衰减振荡和衰减振荡两种不同的动力学行为.

本文在 DNA 损伤后 PMP 网络研究的基础上引入多个调控因子, 构建扩展的 PMP 网络, 研究具体的细胞周期蛋白调控网络关系; 通过复杂网络图论与细胞周期调控两个方面分析扩展的 PMP 调控网络的抗扰能力及自修复机理.

2 PMP 网络介绍

电离辐射会导致细胞内部的 DNA 损伤. 当细胞内 DNA 损伤时, p53 蛋白将阻止 DNA 复制并对其进行修复. PMP 蛋白网络调控关系如图 1 所示[5]. 电离辐射导致 DNA 双链断裂后, 会诱导 ATM 蛋白激酶的磷酸化, 磷酸化的 ATM(ATM*) 通过磷酸化 p53 和 MDM2 氨基酸残基阻止 p53 的降解, 导致 p53 含量上调, p53 含量的升高会抑制 P14/19ARF 的活性, 从而抑制 P14/19ARF 与 MDM2 的结合, 使得 p53 含量下降. 通过这三种蛋白的相互调控, p53 含量基本保持稳定.

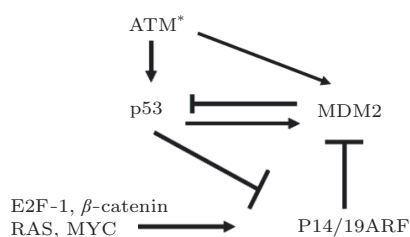


图 1 PMP 网络调控关系图

根据 PMP 网络的调控关系, 已有的数学模型一方面可以描述并且模拟实验数据中的 PMP 网络调控关系; 另一方面通过模型中相关参数的调节, 研究 PMP 网络中蛋白的调控机理, 从而有助于研究 DNA 损伤的自修复机理.

影响 PMP 网络的噪声分为两类: 一是外部环境噪声, 通过信号转导等途径对 PMP 网络动力学行为产生影响; 另一类是来自细胞的内源噪声, 主要来自细胞内部调节[5]. 由于高斯白噪声是覆盖全部频谱的随机噪声, 因此将细胞内、外噪声用高斯

白噪声来模拟, 在单细胞 PMP 动力学模型的基础上加入噪声项, 从而研究外加干扰对 PMP 网络的影响. 结果表明, 噪声强度较低时 PMP 网络仍具有周期振荡特性, 而高强的噪声将破坏其振荡的振幅和周期. 由此可知, PMP 网络具有一定的抗噪声干扰的能力, 能维持和监控基因表达稳定, 防止细胞周期失控.

3 扩展的 PMP 调控网络

各个蛋白质并不是独立工作的, 它们在时间和空间上协调一致, 通过相互之间的作用来创造、调控和维持细胞特定的功能[14]. 在建立 DNA 损伤情况下 PMP 网络调控模型时, MDM2 和 P14/19ARF 是调控 p53 水平最主要、最直接的因素, 但还有一些调控因子的影响未被考虑到模型的建立中. 因此, 在 PMP 网络研究的基础上引入更多调控因子来研究较为详细的蛋白调控网络关系, 数据来源于全基因组及代谢途径数据库 (KEGG) 蛋白数据库[15]. 该数据库将基因组信息和高一级的功能信息有机地结合起来, 通过对细胞内已知生物学过程的计算机化处理和将现有的基因功能解释标准化, 对基因的功能进行系统化的分析, 其另一个任务是将基因组中的一系列基因用细胞内的分子相互作用的网络连接起来, 如一个通路或是一个复合物, 通过它们来展现更高级的生物学功能[16,17].

3.1 复杂网络图论分析扩展 PMP 调控网络

为了刻画扩展 PMP 调控网络的拓扑结构与动力学性质, 本文采用复杂网络统计参量对扩展的 PMP 网络进行分析. 复杂网络是近年来出现的统计物理学研究的一个新视角[18-23]. 在许多实际问题中, 事物作为系统, 其结构可以抽象为网络, 不同类作用体抽象为网络节点, 各种相互作用抽象为节点之间的连边. 这样, 就可以运用图论和网络分析的理论、方法和工具进行系统结构的拓扑特性研究. 该领域已发表的论文涉及到通讯、电子、生物、地理、环境、交通等领域中的许多实际系统的实证研究[18,19].

本文建立以 PMP 为核心的扩展蛋白二值化网络, 即在细胞周期进程中会直接发生相互作用的蛋白与蛋白之间的值设为 1, 不会直接发生相互作用的值设为 0. 从复杂网络的角度分析蛋白调控关系的稳定性与抗干扰特性. 网络图可抽象为一

个由点集 V 和边集 E 组成的图 $G = (V, E)$. 节点数 $N = |V|$, 边数 $M = |E|$. 如果任意点对 (i, j) 与 (j, i) 对应同一条边, 则该网络称为无向网络, 否则称为有向网络. 如果给每条边都赋予相应的权值则称为加权网络, 否则称为无权网络. 本文中生成的

蛋白网络图为无向无权网络 [24], 并且采用分类图方法对扩展的蛋白调控网络进行可视化, 即指出了蛋白之间的连接关系, 网络节点为协助调控细胞活动的蛋白, 网络之间的连接为蛋白质之间的相互作用, 如图 2 所示.

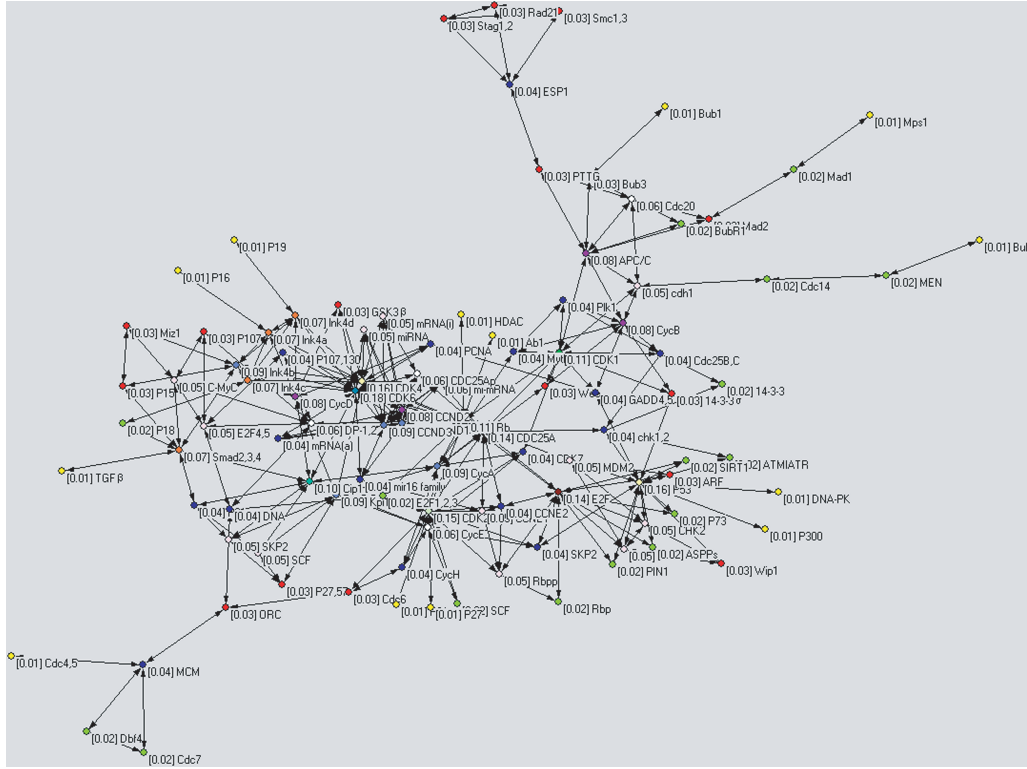


图 2 扩展 PMP 网络

3.1.1 度分布分析

节点的度定义为与该节点连接的其他节点的数目. 一个节点的度越大就意味着这个节点越重要. 扩展 PMP 网络的节点度分布如图 3 所示. 可以看出, 扩展 PMP 网络中大部分节点的度值较小, 只有少数节点具有大量的连接, 这是复杂网络无标度特性的表现, 因此该蛋白网络为复杂网络.

3.1.2 聚类系数分析

节点的聚集系数刻画了该节点的邻居节点彼此之间联系的紧密程度, 能够在一定程度上反映出网络的模块化特性. 节点的聚集系数定义为该节点的所有邻居节点之间存在的边数与它们之间最多可能存在的边数之比

$$CC_1(i) = \frac{2E_1(i)}{K_i(K_i - 1)}, \quad (1)$$

其中, K_i 表示第 i 个节点边的数目, $E_1(i)$ 表示节点 i 的 K_i 个邻居节点之间实际存在的边的数目. 整个复杂网络的平均聚类系数 CC_1 就是所有节点的聚类系数的平均值:

$$CC_1 = \frac{\sum_{i=1}^N CC_1(i)}{N}. \quad (2)$$

为了研究蛋白网络在面对随机干扰情况下的稳定性, 用随机去除网络节点和边的方式模拟复杂环境对蛋白质网络造成的随机干扰. 电磁环境干

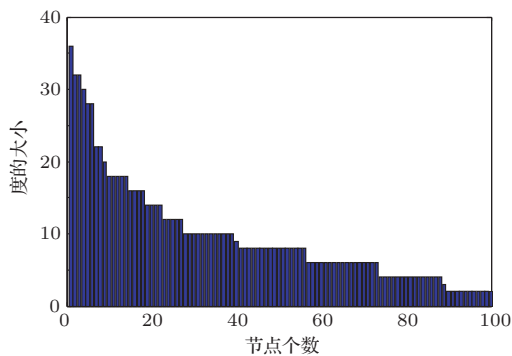


图 3 蛋白网络节点的度分布

扰可能导致蛋白质部分功能甚至全部功能丧失,若蛋白质部分功能丧失则对应随机去除网络的边,全部功能丧失则对应随机去除网络节点;两种情况下网络的聚类系数变化如图4、图5所示.从图4和图5可以看出,随机去除网络节点与网络的边对整体网络的聚类系数影响并不明显.(红色直线为没有任何影响下网络的聚类系数,蓝色曲线为各种影响下聚类系数的变化).

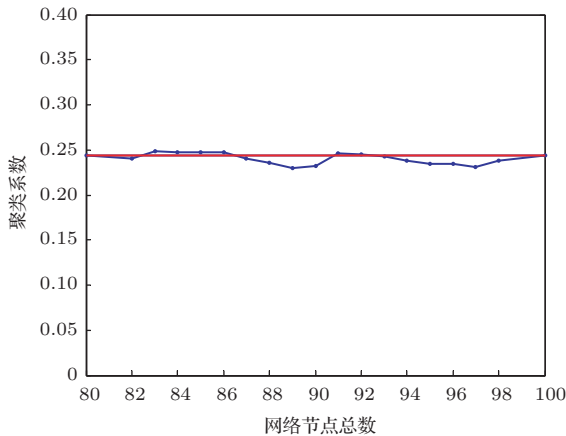


图4 随机去除节点后网络聚类系数变化

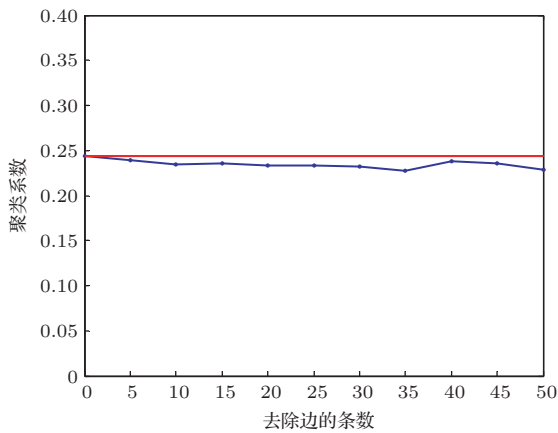


图5 随机去除边后网络聚类系数变化

为了研究受到蓄意破坏后蛋白网络的稳定性,用去除重要节点(即度较大的节点)的方式来模拟蓄意的攻击与破坏.网络的聚类系数如图6所示.从图6可以看出有目的去除网络中度值较大的节点对网络的聚类系数影响较大.并且去除节点数目越多,其对网络聚类系数的影响越大.

通过以上分析可知,环境中随机出现的干扰导致较少节点的损伤对蛋白质网络特性的影响较小,即网络对于随机攻击具有较强的抵御能力,说明蛋白质网络在对抗环境中出现的小扰动时具有一

定的稳定性;在面对蓄意攻击与破坏重要节点蛋白时.蛋白质网络的稳定性受到的影响较大,即对于有目的的攻击显示出较强的脆弱性.该结论与李泽荃等^[25]的研究结果一致.

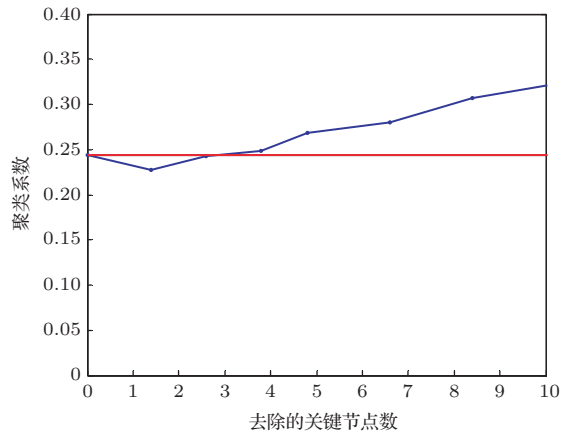


图6 有目的去除节点后网络聚类系数变化

3.2 细胞周期调控角度分析扩展PMP调控网络

细胞周期是指细胞从前一次分裂结束到下一次分裂结束为止的活动过程.它由5个阶段组成:G1期(DNA合成前期)、S期(DNA合成期)、G2期(DNA合成后期)、M期(细胞分裂期)和G0期(暂时离开细胞周期,停止细胞分裂,去执行一定生物学功能的细胞所处的时期).细胞周期的进程受多种复杂的生物化学因素影响,在紫外线(UV)照射、电离辐射(IR)等因素影响下细胞经常受到破坏. DNA在受到损伤时,细胞会激活肿瘤抑制基因p53,从而激活一个DNA损伤信号通路;为了修复损伤的DNA,细胞周期进程会临时停止,并对DNA进行修复^[26,27].

3.2.1 扩展PMP调控网络数学模型分析

本文采用DNA损伤信号通路新模型,该模型由53个蛋白及其浓度变化的动力学方程(其中涉及137个动力学参数)组成,包括p53在内的整个细胞周期调控,探讨了p53的振荡与细胞命运选择之间的关系.

DNA受到损伤后DNA损伤信号通路阻滞细胞进程并对DNA进行修复的过程如图7所示:它包含了G1/S模式,G2/M模式与DNA损伤信号转导通路.DNA损伤激活共济失调突变基因(ATM)和ATR蛋白激酶,它们能激活p53和Chk1;被激活的p53促进p21和14-3-3 σ 的合成,而Chk1会使

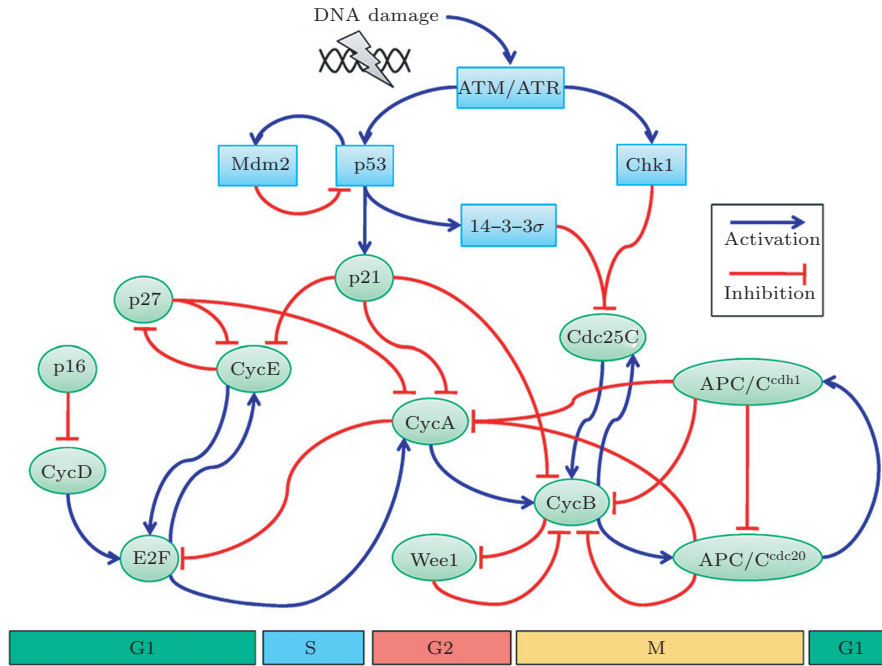


图7 细胞周期模型图解

Cdc25C 磷酸化; 生成的 14-3-3 σ 与 Cdc25 相互作用, p21 与 Cyc/Cdk 也相互作用, 诱导细胞周期阻滞, Cdc25 移动到细胞质, 也导致细胞周期的阻滞. 另外, DNA 严重损伤的细胞可能诱导细胞凋亡或执行程序性细胞死亡. 因此, DNA 损伤信号转导通路的生物动态行为在细胞决定命运时是必不可少的.

3.2.2 正常细胞周期进程及蛋白变化

DNA 无损, 即 DNA 损伤信号 (DDS)=0 状态下使用该模型进行数值模拟 6 个主要细胞周期调控蛋白 CycE, p27, APC/Ccdc20, CycA, CycB, aCycE/Cdk2 的浓度随时间变化的进程如图 8 所示. 已有研究表明, p27 蛋白的浓度在 G1 期早期维持在一个较高的水平, 并随 aCycE/Cdk2 浓度的增加而减少 [28,29]. aCycE/Cdk2 附属物的产生会造成 p27 的降解从而导致 p27 浓度下降和 E2F 的生成, E2F 积极调控 CycE 的合成, 因此 CycE 的浓度急剧增加并达到峰值, 其峰值时间被确定为 G1/S 的边界. 随后, CycA 浓度增加的同时, aCycA/Cdk2 促进 E2F 的降解, 导致 aCycE/Cdk2 和 CycE 浓度下降. aCycE/Cdk2 减少表示 DNA 复制的完成, 因此 aCycE/Cdk2 的浓度开始降低的时间被定义为 S/G2 边界. CycA 和 CycB 的浓度在 G2 和 M 期依次达到峰值. 由于 aCycA/Cdk2 的络合物驱使细胞周期从 G2 期进入到 M 期, 因此该仿

真中, CycA 的峰值时间被确定为 G2/M 期的边界. G2/M 期后, aCycB/Cdk1nuc 的产生能激活并促进 APC/Ccdc20 浓度的增加, 同时促进 CycA, CycB 降解从而导致其浓度下降. 此外, APC/Ccdc20 能诱导一些与退出 M 期相关的反应, 如染色体的隔离等, 因此 APC/Ccdc20 的峰值时间被确定为 M/G1 的边界.

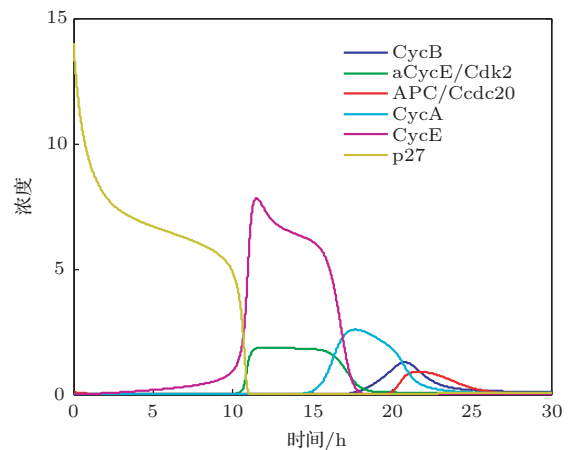


图8 细胞周期主要蛋白浓度变化关系

关键调节器 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27 和 APC/Ccdc20 的时间过程确定后, 可以看出 CycE 和 CycB 的浓度峰值之间的差别约 1980 个时间步长. 根据 Ohtsubo 等人所报道的 CycE 和 CycB 的浓度峰值时间间隔的实时数据约

为 10 h. 因此, 在所提出的模型中, 198 个时间步长可能对应实时 1 h. 按照该换算关系计算, 模型仿真结果中 CycE 和 CycB 的浓度峰值分别为实时的 11.32 h 和 21.31 h 左右, Ohtsubo 研究认为, CycE 和 CycB 在 G1 过程的初期其浓度到达峰值的时间分别为 12 h—16 h 和 20 h—24 h 左右, 由此可见, 提出的模型中 CycE 和 CycB 浓度峰值间隔与实验观察到的数据基本符合. 此外, 模型中一个细胞周期所需时间约为 22.12 h, 这与一个正常的哺乳动物细胞的细胞周期 (约 20 h 到 24 h) 时间符合.

3.2.3 DNA 受损情况下细胞周期进程及蛋白变化

DNA 无损, 即 DDS=0 的情况下, G1/S 的边界发生在 12.32 h, p53 和 p21 的浓度保持在很低水平, 如图 9 所示. 其中横坐标为时间, 纵坐标为相关蛋白的浓度.

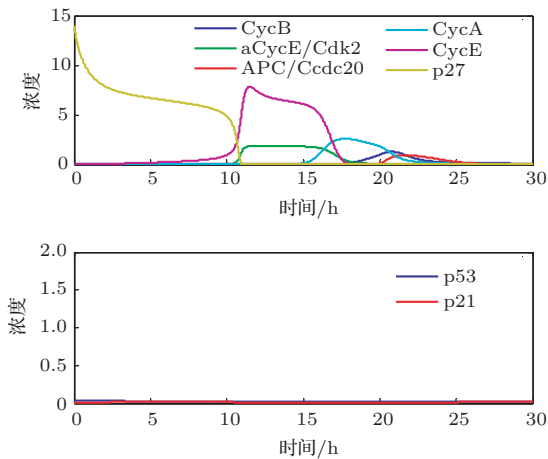


图 9 DDS = 0 (无损伤)

为了定量分析模型中 DNA 不同损伤程度对蛋白浓度的影响, 用数值模拟 DNA 的损伤程度对该模型进行仿真. 在实验过程中, 随着辐射剂量从 100 J/m² 增加到 800 J/m², 观测 p21 蛋白浓度的变化, 并以此来确定仿真中 DDS 的数值. 数值仿真结果与实验数据对照表明, DDS 的值分别设定为 0.002, 0.004, 0.008 和 0.016 时对应于实际造成的 DNA 损伤的紫外线照射剂量分别为 100 J/m² (低损伤)、200 J/m² (中损伤)、400 J/m² (高损伤) 和 800 J/m² (过损伤). 以上 4 种情况下 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27, APC/Cdc20, p21 和 p53 蛋白浓度随时间变化如图 10 至图 13 所示.

图 10 与图 11 表明, DNA 低损伤与中损伤情况下, p53 浓度会产生不同程度的上升, ATM/ATR

被激活后促进了 p21 的合成. p21 附属物对 aCycE/Cdk2 和 aCycA/Cdk2 的合成起抑制作用, 从而干扰了 E2F 的激活, 使 CycE 合成延迟. 因此造成了 G1 期的阻滞.

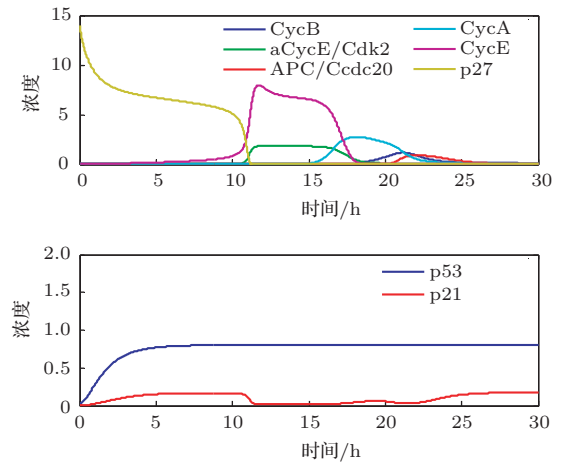


图 10 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27, APC/Cdc20, p21 和 p53 模拟仿真低损伤情况下的浓度变化时间进程 (DNA 损伤发生在 0 h(G1 期), DDS 的值为 0.002, G1/S 的边界为 12.59 h.)

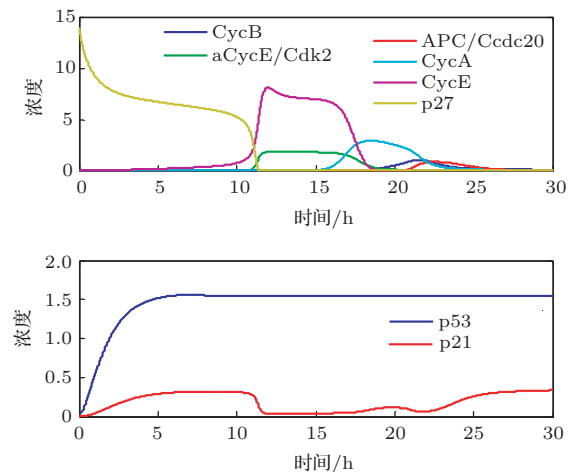


图 11 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27, APC/Cdc20, p21 和 p53 模拟仿真中损伤下的浓度变化时间进程 (DNA 损伤发生在 0 h(G1 期), DDS 的值为 0.004, G1/S 的边界为 12.85 h.)

图 12 与图 13 表明, DNA 高损伤与过损伤情况下, p53 的振荡行为导致 p21 浓度下降以及 p21 总量下降. p21 表达的减少会引起细胞凋亡蛋白酶的上调, 从而诱导细胞凋亡.

p53 蛋白在不同 DDS 影响下的浓度变化如图 14 所示. 它显示了细胞周期进程中前 15 h 内不同 DDS 下 p53 蛋白浓度变化. 叶伟明 [30] 等最新研究表明大多数基因调控网络在大部分时间里都处于静息态, 只有当网络受到外界刺激时才会被激

发到振荡态, 完成各种功能. 如果因为某种原因跳到了振荡态上, 那么它就会不断的重复某种生物过程, 导致机体功能紊乱. 因此推断, DNA 在高损伤与过损伤情况下, p53 发生了振荡并诱导细胞凋亡.

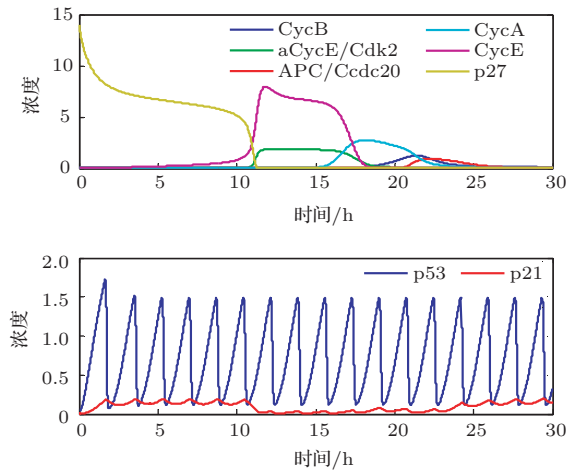


图 12 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27, APC/Ccdc20, p21 和 p53 模拟仿真下高损伤的浓度变化时间进程 (DNA 损伤发生在 0 h(G1 期), DDS 的值为 0.008, G1/S 的边界为 12.68 h)

在 DNA 遭受 γ 射线辐射严重损伤后呈现出振荡行为 [32]. 这些生物学上的发现, 证明了 p53 仿真中的动态振荡行为的合理性. p53 的振荡行为也会造成 p21 总量的下降, 而 p21 表达的减少会引起细胞凋亡蛋白酶的上调, 从而诱导细胞凋亡.

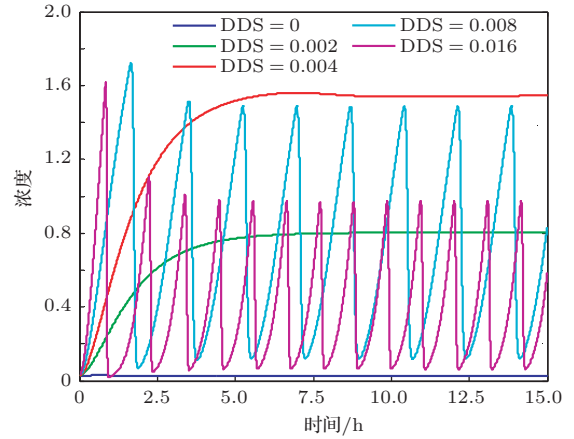


图 14 不同 DDS 影响下 p53 蛋白浓度变化

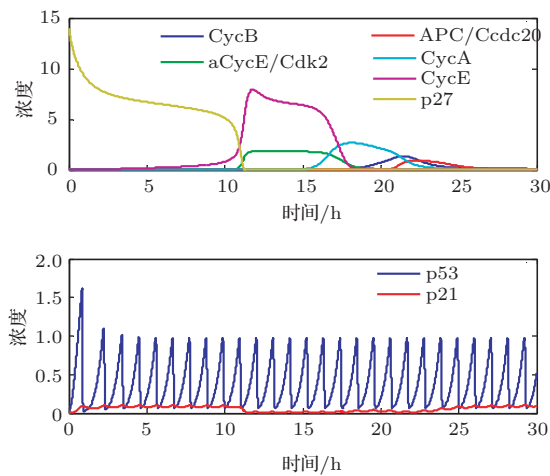


图 13 CycE, CycA, CycB, aCycE/Cdk2, p27, APC/Ccdc20, p21 和 p53 模拟仿真过损伤下的浓度变化时间进程 (DNA 损伤发生在 0 h(G1 期), DDS 的值为 0.016, G1/S 的边界为 12.67 h.)

4 结 论

本文根据已有的蛋白数据库, 搜集与 DNA 损伤有关的蛋白, 建立了蛋白质二值化网络图, 并运用复杂网络理论进行分析, 得出如下结论: 环境中出现的随机干扰作用于不同拓扑特性的节点会导致蛋白网络表现出鲁棒性或脆弱性. 突发性的干扰作用于网络中的随机节点, 一般不会破坏网络的整体特性, 网络表现出鲁棒性; 若有选择地对少数特定的关键节点进行移除, 则将导致网络的分裂或瓦解, 对网络结构造成严重破坏, 这是网络脆弱性的表现. 由此可知蛋白网络在对抗环境中出现的小扰动时具有较强的稳定性. 但在面对蓄意攻击与破坏重要节点蛋白时, 蛋白网络的稳定性较脆弱.

Pellegata 等人的实验结果表明, DNA 被红外线或紫外线照射导致受损后会引起 p21 浓度的上升和 G1 期的阻滞 [31]. 随着辐射强度的增大, 高损伤和过损伤时 p21 蛋白的浓度低于中损伤的情况, 表明 p21 的表达缩短了 G1 期阻滞时间. 高损伤和过损伤情况下的仿真结果还表明 p21 的合成也受 p53 的调控. p53 的振荡行为导致 p21 浓度下降, Lev Bar-Or 和 Batchelor 等研究表明, p53 含量

根据蛋白网络数学模型, 采用 ode45 算法解多维方程组, 通过定量分析参与细胞周期调控的蛋白功能表明, p53 的动态行为在细胞的修复与命运的选择中起着决定性的作用. 本文数学模型包括 DNA 损伤信号转导通路与细胞周期调控机理, 模拟仿真了不同辐射强度下 DNA 损伤对细胞周期进程的调控和 p53 蛋白浓度的变化, 反映了不同程度 DNA 损伤情况下细胞的自修复机理, 即低损伤 (100 J/m^2) 与中损伤 (200 J/m^2) 情况下, 细胞周期会发生阻滞从而对 DNA 进行修复, 高损伤 (400 J/m^2) 与过损伤 (800 J/m^2) 情况下, 将诱导细胞凋亡.

参考文献

- [1] Wang Y 2010 *Ph. D. Dissertation* (Haerbin: Haerbin University of Technology) (in Chinese) [王印 2010 博士学位论文 (哈尔滨: 哈尔滨工业大学)]
- [2] Ji C, Zhang L Y, Dou S X, Wang P Y 2011 *Acta Phys. Sin.* **60** 098703 (in Chinese)[季超, 张凌云, 窦硕星, 王鹏业 2011 物理学报 **60** 098703]
- [3] Shang Y, Chen M Y, Kurths J 2009 *Phys. Rev. E* **80** 027201
- [4] Zhu P, Tang X Q, Xu Z Y 2009 *Chin. Phys. B* **18** 363
- [5] Liu H 2009 *Ph. D. Dissertation* (Tianjin: Hebei University of Technology) (in Chinese) [柳辉 2009 博士学位论文 (天津: 河北工业大学)]
- [6] Song Q, Cao J D, Liu F 2010 *Phys. Lett. A* **374** 544
- [7] Selivanov A A, Lehnert J, Dahms T, Hövel P, Fradkov A L, Schöll E 2012 *Phys. Rev. E* **85** 016201
- [8] Chen D B, Lü L Y, Shang M S, Zhang Y C, Zhou T 2011 *Physica A* **391** 1777
- [9] Zhang F Y, Zhang J Z, Zou S B, Cheng Z F, Cai Y, Xuan Y H 2011 *J. Clin. Exp. Pathol.* **54** 5104 (in Chinese)[张凤艳, 张金子, 邹树彪, 程志芬, 才勇, 玄延花 2011 临床与实验病理学杂志 **54** 5104]
- [10] Ding D W 2012 *Comput. Apl. Chem.* **29** 347 (in Chinese)[丁德武 2012 计算机与应用化学 **29** 347]
- [11] Gui M Q, Lin G 2010 *Math. Comput. Model* **52** 2066
- [12] Zhou T, Zou S R, Gu A H, Wei L, Xu Y Y 2009 *Sci. & Technol. Inf.* **35** 82 (in Chinese)[周塔, 邹盛荣, 顾爱华, 卫丽, 徐莹莹 2009 科技信息 **35** 82]
- [13] Zhang L J, Yan S W, Zhuo Y Z 2007 *Chin. Phys. Sin.* **56** 2442 (in Chinese)[张丽娟, 晏世伟, 卓益忠 2007 物理学报 **56** 2442]
- [14] Yu Z G, Xiao Q J, Shi L, Yu J W, Vo Anh 2010 *Chin. Phys. B* **19** 068701
- [15] Pan Y, Feng Z N, Diao Y B 2007 *Comput. Apl. Chem.* **24** 56 (in Chinese)[潘义, 冯子男, 刁元波 2007 计算机与应用化学 **24** 56]
- [16] Gao J, Jiang L L, Xu Z Y 2009 *Chin. Phys. B* **18** 4571
- [17] Sun T T, Ma H Z, Jiang Z T 2012 *Chin. Phys. B* **21** 038702
- [18] Newman M E J 2003 *SIAM Rev.* **45** 167
- [19] Albert R, Barabasi A L 2002 *Rev. Mod. Phys.* **74** 47
- [20] Watts D J, Strogatz S H 1998 *Nat.* **393** 440
- [21] Barabasi A L, Albert R 1999 *Sci.* **286** 509
- [22] Dai R W, Cao L B 2001 *J. Syst. Eng.* **16** 376 (in Chinese)[戴汝为, 操龙兵 2001 系统工程学报 **16** 376]
- [23] Chi L P, Cai X 2003 *Chin. Phys. Lett.* **20** 1393
- [24] Wan Q, Zhou J, Liu Z R 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 010203 (in Chinese)[万茜, 周进, 刘曾荣 2012 物理学报 **61** 010203]
- [25] Li Z Q, Zhang R X, Yang Z, Zhao H Z, Yu J H 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 238902 (in Chinese)[李泽荃, 张瑞新, 杨翌, 赵红泽, 于健浩 2012 物理学报 **61** 238902]
- [26] Zhang W Q 2010 *Ph. D. Dissertation* (Beijing: PLA Military Academy of Medical Sciences) (in Chinese) [张万巧 2010 博士学位论文 (北京: 中国人民解放军军事医学科学院)]
- [27] Gao L F, Shi J J, Guan S 2010 *Chin. Phys. B* **19** 010512
- [28] Donjerkovic D, Scott D W 2000 *Cel. Res.* **0** 1
- [29] Sheaff R J, Groudine M, Gordon M, Roberts J M, Clurman B E 1997 *Genes Dev.* **11** 1464
- [30] Ye W M, Lv B B, Zhao C, Di Z R 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 010507 (in Chinese)[叶纬明, 吕彬彬, 赵琛, 狄增如 2013 物理学报 **62** 010507]
- [31] Pellegata N S, Antoniono R J, Redpath J L, Stanbridge E J 1996 *Proceeding of The National Academy of Science USA* 1996 p15209
- [32] Lev Bar-Or R, Maya R, Lee A S, Uri A, Arnold J L, Moshe O 2000 *Proceeding of The National Academy of Science USA* 2000 p11250

Study on regulatory network of proteins based on DNA damage^{*}

Geng Du-Yan Xie Hong-Juan Wan Xiao-Wei Xu Gui-Zhi[†]

(Province-Ministry Joint Key Laboratory of Electromagnetic Field and Electrical Apparatus Reliability Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

(Received 7 August 2013; revised manuscript received 14 September 2013)

Abstract

Each stage of cell growth is inseparable from the protein-protein interactions. It is of great significance in studying the function of the cell cycle, regulatory mechanism, and relationships among the proteins involved in the regulation in biological engineering and other fields. This paper studies the function, principle, and self-repairing mechanisms based on the intracellular protein p53 when DNA is damaged by ionizing radiation. We introduce more regulating factors for the proteins to build the networks based on the existing one and simulate a more comprehensive cell cycle progression. Then we analyze the anti-interference and self-repairing system of the regulatory networks using the complex network theory and cell cycle regulation. Numerical simulation results and experimental data show: (1) The protein network shows a stable condition when it suffers a small disturbance, while it shows a poor stability when facing deliberate attack; (2) whether the damaged DNA can be repaired depends on the dynamic behavior of p53 protein, i.e., p53 can transmit the damage signal to the cell cycle regulatory factors through the signal transduction pathway to induce the cell cycle arrest so as to complete the self-repairing processes in the case of the low-damage and the medium-damage. When DNA comes to face the high-damage and the excess-damage, the concentration of p53 shows a periodic oscillation behavior and it can induce apoptosis.

Keywords: DNA damage, protein network, self-repairing, cell cycle regulatory

PACS: 87.85.-d, 87.15.km, 87.18.Mp, 87.17.Aa

DOI: [10.7498/aps.63.018702](https://doi.org/10.7498/aps.63.018702)

^{*} Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province, China (Grant No. E2012202012), and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (Grant No. 20121317120003).

[†] Corresponding author. E-mail: gzxu@hebut.edu.cn