

典型生化网络构建子块中噪声传播的机制^{*}

陈爱敏^{1)†} 张家军¹⁾ 苑占江¹⁾ 周天寿¹⁾²⁾

1) 中山大学数学与计算科学学院, 广州 510275)

2) 中山大学生命科学学院, 广州 510275)

(2008 年 5 月 30 日收到, 2008 年 8 月 14 日收到修改稿)

活性细胞的内部过程是一个内在的随机过程, 而细胞内分子丰度的波动对细胞的生长和发育会产生重大影响. 对生化网络(包括信号转导网络和代谢网络)的典型构建子块, 采用统一的生化反应模式, 应用线性噪声逼近理论刻画出噪声传播的一般机制. 信号转导网络中存在噪声传播, 且噪声强度满足加和规则; 代谢网络中没有噪声传播, 稳定态处物种分子数的分布相互独立. 这为理解细胞内部过程奠定了理论基础.

关键词: 噪声传播, 线性噪声逼近, 信号转导网络, 代谢网络

PACC: 8220H, 8220M, 8220F, 8710

1. 引 言

由于细胞内各个特定物种的分子数是有限的, 因此单细胞的内部过程在分子水平上是内在随机的. 活性细胞内分子丰度的波动可以影响细胞的生长和存活, 对细胞的内部过程也起着举足轻重的作用. 比如, 感应信号中的噪声可以引起斑图的形成和群体动力学行为等有趣现象^[1-5]; 细胞信号发送通路中的噪声可以使细胞与细胞之间表现出各自的特点^[6]. 另外, 调控分子(如信号蛋白或转录因子)表达量的波动能够影响网络里下游目标的表达水平, 如基因表达中的随机性影响细胞调控, 从而使细胞呈现出形态多样性^[7,8]. 在细胞代谢过程中, 代谢中间物不利的随机波动可能降低代谢的有效性, 从而阻碍细胞生长^[9]. 这些事实蕴涵着生化网络中由响应敏感性和噪声传播等因素所支配的信息流的精确性质能够极大地影响生物系统的操作. 定量地分析这些性质对理解细胞内部过程具有重要的意义.

生物系统中的生化反应以级联的方式表现是广泛存在的, 比如蛋白级联反应、光信号转导、啤酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 和非洲爪蟾卵母 (*Xenopus laevis*) 细胞中的丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶级联等^[10-16]; 又如大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 中鞭毛调控系统 (*flagellar regulatory system*) 以及合成转录

级联^[17]等. 这些级联反应由于活性细胞内分子的低拷贝数, 使得细胞内过程呈现出随机性. 噪声信号在级联反应中的传递, 即噪声传播问题已经引起越来越多研究者的兴趣^[18-20]. 近年来, 人们从理论和实验的角度对细胞内过程中的噪声传播问题进行了广泛而深入的研究^[21-27].

本文针对构成信号转导网络和代谢网络的基本模块(酶促反应), 应用线性噪声逼近理论^[28]定量分析噪声传播的机制. 通过理论分析, 我们得出下列主要结论: 在信号转导网络中, 研究的对象是酶和酶催化底物的产物, 当系统达到平衡态时产物的波动与酶的波动具有关联性, 且噪声传播满足加和规则; 在代谢网络中, 研究的对象是代谢网络中的代谢中间物, 下游的代谢中间物与上游的代谢中间物在系统达到平衡态时的波动不具有关联性, 且相互独立, 亦即代谢网络中没有噪声传播. 此外, 我们应用分子水平意义上的 Monte-Carlo 模拟算法(即 Gillespie 算法^[29,30])验证了这些理论分析结果的有效性.

2. 分析方法和反应模式

2.1. 线性噪声逼近理论

下面简要地叙述本文中要用到的线性噪声逼近

^{*} 国家自然科学基金重点项目(批准号: 60736028)资助的课题.

[†] E-mail: chenaimsysu@yahoo.com.cn

理论^[28]. 我们考虑一般的生化网络,它包含 N 个物种和 M 个反应. 网络的节点状态向量记为 $X = \{X_1, X_2, \dots, X_N\}$, 这里 X_i 表示第 i 个物种的分子数. 注意这种网络可以用反应的倾向函数 $A(X)$ 和化学计量矩阵 S 来描述. 当第 i 个反应发生时, 第 j 个物种的分子数变化量为 S_j^i . 记 S^i 为矩阵 S 的第 i 个行向量, 则描述该生化反应的化学主方程可以表示为

$$\frac{\partial P(X)}{\partial t} = \sum_{i=1}^M [A_i(X - S^i)P(X - S^i) - A_i(X)P(X)]. \quad (1)$$

该主方程可以用化学 Langevin 方程来近似^[29],

$$\frac{dX}{dt} = \sum_{k=1}^M S^k A_k(X) + \xi, \quad (2)$$

其中 ξ 是 Gaussian 白噪声, 均值为零, 方差满足

$$\xi_i \xi_j = \Xi_{ij} = \sum_{k=1}^M S_i^k S_j^k A_k(X).$$

注意到, 若令噪声项为零, 则得确定性速率方程, 且其平衡态的解满足

$$\sum_{k=1}^M S^k A_k(X) = 0. \quad (3)$$

该平衡态的解(记为 X_s)常用来近似表示通过主方程求解的物种分子数的平均值 X . 对化学 Langevin 方程在确定性方程的稳态解处线性化可得关于 $x = X - X_s$ 的线性随机微分方程

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^M \Gamma_{ij} x_j + \xi_i \quad (\forall 0 < i \leq N), \quad (4)$$

其中

$$\Gamma_{ij} = \sum_{k=1}^M S_i^k \frac{\partial A_k(X)}{\partial X_j}.$$

根据化学 Langevin 方程和 Fokker-Planck 方程的等价性, 方程(4)所对应的 Fokker-Planck 方程为

$$\frac{\partial P(x; t)}{\partial t} = - \sum_{i,j=1}^N \Gamma_{ij} \frac{\partial}{\partial x_i} (x_i P(x; t)) + \sum_{i,j=1}^N \frac{\Xi_{ij}}{2} \frac{\partial^2 P(x; t)}{\partial x_i \partial x_j}. \quad (5)$$

该方程的解是高斯型的^[26]. 这即为线性噪声逼近. 在这种逼近下, 噪声特征(关联矩阵 Ξ)不再依赖于动态变量 x . 而且, 我们能够从方程(5)导出随机向量 X 静态波动的关联矩阵 C , 它满足 Lyapunov 矩阵方程

$$FC + CF^T = -\Xi. \quad (6)$$

这里

$$C = x^T - x = (X - X_s)(X - X_s).$$

下面用来估计网络中物种分子数波动幅度的方法分为两个步骤. 第一, 令化学 Langevin 方程的噪声项为零, 求得确定性方程的定态解. 第二, 计算矩阵 Γ 和噪声关联矩阵 Ξ , 代入 Lyapunov 矩阵方程求解出物种分子数波动关联矩阵 C .

由于线性噪声逼近理论中所得的线性 Fokker-Planck 方程(5)的解是高斯型的, 因此当 Lyapunov 矩阵方程解的某一非对角元素为零时, 说明相应的两类物种的分子数是无关的, 蕴含着两类物种分子数的分布是相互独立的. 在本文中, 我们用相对偏离

$$\eta_i = \sqrt{C_{ii}} / X_i \quad (i = 1, 2, \dots, N)$$

来表示相应节点的噪声强度, 标准化的协方差矩阵

$$\theta_{ij} = C_{ij} / (X_i X_j) \quad (i, j = 1, 2, \dots, N)$$

的非对角元素刻画相应两类物种分子数在系统达到平衡态时波动的相对关联性. 由定义可知 $\theta_{ii} = \eta_i^2$.

2.2. 生化反应的统一模式

在信号转导和代谢等生化调控网络中存在大量基本的信号探测模块(motif), 这些模块很多都是由酶促反应来构成的, 我们采用下列统一模式来表示细胞内的酶促反应:

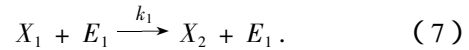


图1 信号转导网络和代谢网络中信号和响应示意图. 在信号转导网络中, 主要关注酶与产物之间的波动关系, 此时酶为信号, 而产物为响应. 在代谢网络中, 主要关注底物与产物之间的波动关系, 此时底物为信号, 而产物为响应.

信号转导网络中是以酶为信号, 产物为响应物, 而代谢网络中作为信号的是底物, 响应物也是酶促反应的产物(图1). 本文主要研究有着统一核心反应模式的两种不同网络在系统达到平衡态时的噪声传播机制. 另外, 信号转导网络是通过响应蛋白和未响应蛋白量的守恒关系以及推拉(push-pull)可逆过程来达到平衡, 而代谢网络是在以泊松过程不断输入底物流和不断向下代谢的过程中达到一种流量平衡. 在信号转导网络中, 以蛋白激酶为信号, 活性蛋白的表达量表示响应. 非活性蛋白与活性蛋白构象之间的转换是通过变构效应和共价修饰机理

来实现的(图2),其中蛋白磷酸化和去磷酸化是一种通过可逆共价修饰调节蛋白质活性的方式.在酶-底物化学修饰反应(即酶促反应)构成的生化网络中,我们考虑激酶信号的波动对其所催化生成的活性蛋白的影响.基本的酶促反应可以用(7)式描述,这种简化反应的时间演化结果自然是酶将所有的底物 X_1 催化生成产物 X_2 , 这里 k_1 表示磷酸化反应常数.当非活性蛋白和活性蛋白在可逆共价修饰调节下达到一种平衡时,我们量化分析平衡态处的噪声信号(蛋白激酶)和响应输出(活性蛋白)之间的波动关联性,即激酶与酶催化产物之间的波动关联性.此时也可用(7)式来表示,且需要分析 E_1 和 X_2 的波动之间的关联性.

相对地,在代谢网络中几乎每一次代谢反应都是在酶的作用下进行.以上游代谢中间物为信号,下游代谢中间物的表达量为响应.代谢途径中典型的生化反应模块也具有模式(7)的酶促反应,这里 X_1 是一步代谢反应的底物, X_2 为产物, k_1 表示代谢转移常数.我们分析底物 X_1 和酶催化反应的产物 X_2 在系统达到平衡态时的波动关联性.进一步, X_2 可以作为下一步代谢反应的底物,我们分析(7)式在系统达到平衡时 X_1 和 X_2 的波动之间的关联性,即底物与底物的波动关联性(应注意,两步代谢反应可以是不同酶作用下的酶促反应).

3. 信号转导网络中波动的关联性

酶的可逆共价修饰是调节酶活性的重要方式,其中最重要、最普遍的调节是对靶蛋白的磷酸化/去磷酸化,即细胞内信号转导网络中典型的推拉结构.可逆的蛋白磷酸化过程涉及几乎全部重要的生化过程,是影响细胞功能的重要机制.尤其是在细胞信号传递中,胞外信号通过胞内第二信使 PK 或 PP 发生变化,再影响信号传递途径中其他酶类或蛋白质的磷酸化水平,最终使细胞对外界信号做出相应的响应.因此,可逆的蛋白磷酸化在信号传递系统对外界信号的级联放大反应中是很重要的一个环节.例如,糖原分解代谢中通过对磷酸化酶活性的调节,细胞外只需要微量的激素就可引起胞内 cAMP 水平的显著升高,再通过磷酸化来实现酶磷酸化,使其成为活性形式,并催化糖原分解.在这一系列反应中,前一反应中的产物是后一反应中的催化剂,每次修饰就产生一次放大作用,且这种放大作用可以是

成千上万倍.生物上已经可以测量这种酶放大信号的作用,这里我们用系统的方法来量化分析这种放大机理下的噪声传播机制.

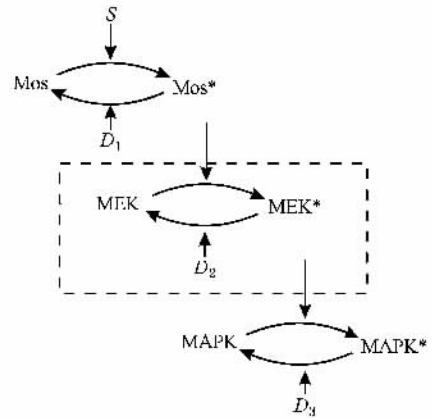
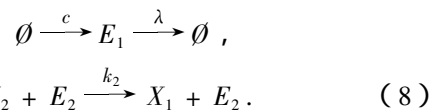


图2 Mos/MEK/p42 MAPK 激酶级联反应.胞外信号 S 激活 Mos, 活性 Mos 激活 MEK, 活性 MEK 再激活 MAPK, 活化的激酶还可以通过不同的磷酸酶 D_i ($i = 1, 2, 3$) 去除活性.这个级联反应的基本构件(motif)是如虚线框中可逆的磷酸共价修饰作用部分:蛋白激酶 X_1 (MEK) 在激酶 E_1 (活性 Mos, 输入信号) 的催化作用下转化成具有活性的蛋白质 X_2 (MEK*, 响应输出), X_2 再在磷酸酶的作用下失去活

细胞内分子的限制性,尤其是酶分子的量可以很小,使得细胞内的信号转导过程呈现出随机性.当上游的信号(或激酶)包含随机性时,我们考虑这种噪声信号的传递情形,并用线性噪声逼近的方法估计这种噪声传播的量.我们简化激酶的变化,即考虑这种变化满足一个简单的生灭过程,细胞内脱去磷酸化酶上的磷酸使其失活的磷酸酶具有特异性(我们不考虑其波动,而把它看作一个确定性的量).则信号转导网络结构中的推拉结构的生化反应可以表示成模式(7)的形式,外加如下的生化反应:



这里 E_1, E_2, X_1, X_2 分别表示蛋白激酶、磷酸蛋白磷酸酶、不具有活性的蛋白酶和活化的蛋白酶.这个过程的宏观确定性方程可以表示为

$$\begin{aligned} \frac{dE_1}{dt} &= c - \lambda E_1, \\ \frac{dX_2}{dt} &= A_1(E_1, X_T - X_2) - A_2(X_2), \end{aligned} \quad (9)$$

其中

$$A_1(E_1, X_1) = \frac{k_1 E_1 X_1}{K_1 + X_1}$$

$$= A_1(E_1, X_T - X_2) \\ = \frac{k_1 E_1 (X_T - X_2)}{K_1 + (X_T - X_2)},$$

$$A_2(X_2) = \frac{v_2 X_2}{K_2 + X_2}$$

是两个酶促反应的倾向函数, $X_T = X_1 + X_2$ 表示 X_1, X_2 的分子数总和, 设为常数, c 和 λ 是满足生灭过程的激酶信号 E_1 合成与降解速率. k_1 和 k_2 表示酶 E_1 和 E_2 的催化速率, $v_2 = k_2 E_2$ 表示(8)式中第二个反应(即酶促反应)的最大速率, E_2 是常量(不考虑磷酸酶波动变化), K_1, K_2 表示米氏常数. 记

$$\Gamma = \begin{pmatrix} -\lambda & 0 \\ v & -\mu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\lambda & 0 \\ \frac{k_1 (X_T - X_2)}{K_1 + (X_T - X_2)} & -\frac{k_1 E_1 K_1}{(K_1 + (X_T - X_2))^2} + \frac{v_2 K_2}{(K_2 + X_2)^2} \end{pmatrix}, \\ \Xi = \begin{pmatrix} 2c & 0 \\ 0 & 2\omega \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} c + \lambda E_1 & 0 \\ 0 & \frac{k_1 E_1 (X_T - X_2)}{K_1 + (X_T - X_2)} + \frac{v_2 X_2}{K_2 + X_2} \end{pmatrix}.$$

将这些代入方程(6)可以求解出协方差矩阵

$$C = (X - \bar{X})(X - \bar{X}) \\ = \begin{pmatrix} \frac{c}{\lambda} & \frac{v}{\lambda + \mu} \frac{c}{\lambda} \\ \frac{v}{\lambda + \mu} \frac{c}{\lambda} & \frac{\omega}{\mu} + \frac{v}{\mu} \frac{v}{\lambda + \mu} \frac{c}{\lambda} \end{pmatrix},$$

其中向量 $X = \{E_1, X_2\}$. 进一步, 我们可以计算出 E_1 和 X_2 的噪声强度 η_1 和 η_2 以及它们之间规范化的波动关联系数 θ_{12}, θ_{21} , 分别为

$$\eta_1 = \sqrt{C_{11}} / E_1, \\ \eta_2 = \sqrt{C_{22}} / X_2, \\ \theta_{12} = \theta_{21} = C_{12} / (E_1 X_2).$$

根据上述分析可知, 作为信号的激酶与响应的活化的蛋白酶在平衡态的波动具有关联性, 更确切地, 在统一模式(7)中 E_1 与 X_2 具有关联性, 且规范化的关联系数为

$$\theta_{12} = \frac{(E_1 - \bar{E}_1)(X_2 - \bar{X}_2)}{E_1 X_2} \\ = \frac{v}{\lambda + \mu} \frac{1}{X_2}. \quad (11)$$

此外, 激酶在可逆的磷酸化共价修饰作用中起着催化剂的作用. 当激酶是一种噪声信号时, 激酶的波动可以传递到蛋白酶中, 且这种传播的噪声满足如

$$\mu = -\alpha(A_1(E_1, X_2) - A_2(X_2)) \partial X_2, \\ v = \alpha(A_1(E_1, X_2) - A_2(X_2)) \partial E_1, \\ \omega = A_1(E_1, X_2) = A_2(X_2).$$

根据以上的分析, 本文用确定性方程的定态解表示相应物种分子数在系统达到平衡态时的平均值. 活化的蛋白酶对激酶信号 E_1 的响应增益为

$$g = \partial \ln X_2 / \partial \ln E_1 \\ = (v/\mu) E_1 / X_2. \quad (10)$$

根据线性噪声逼近理论, 先求解出 Lyapunov 矩阵方程(6)中的矩阵 Γ 和 Ξ . 通过计算, 我们发现它们分别为

下加和规则:

$$\eta_2^2 = g \frac{1}{X_2} + g^2 \frac{\mu}{\lambda + \mu} \eta_1^2. \quad (12)$$

这种关系可以定量化上游的激酶波动对下游的磷酸化酶活性的影响.

(12)式表示量化的噪声强度满足噪声加和规则^[21-25]. 当增益较大时, 则出现噪声信号放大^[24]; 当增益较小时, 则出现级联反应中噪声的减小^[19]. 注意活化的蛋白酶 X_2 可以是下游的可逆磷酸化共价修饰反应中的激酶, 从而构成级联反应, 如酿酒酵母和哺乳动物细胞中的 MAPK 信号转导通路. 每一级反应都可以传递噪声信号, 并且噪声满足加和规则. 此外, 注意到在这种网络结构中, 信号是激酶, 响应信号是底物(蛋白酶)在酶促反应下的产物(即活化的蛋白酶). 由以上分析可知, 满足 MAPK 级联反应出现信号放大和噪声加和规则的基本构件即为可逆的蛋白磷酸化过程, 且相应网络结构中信号是起催化作用的激酶, 底物是蛋白酶, 信号和响应是激酶和活化的蛋白酶.

图3表示可逆的磷酸共价修饰作用调节蛋白酶活性的分析结果和数值结果, 数值模拟中参数取值为 $K_1 = K_2 = 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\lambda = k_1 = 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{s}^{-1}$, $v_2 = 1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{s}^{-1}$, $X_T = 10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. 图3(a)表示平

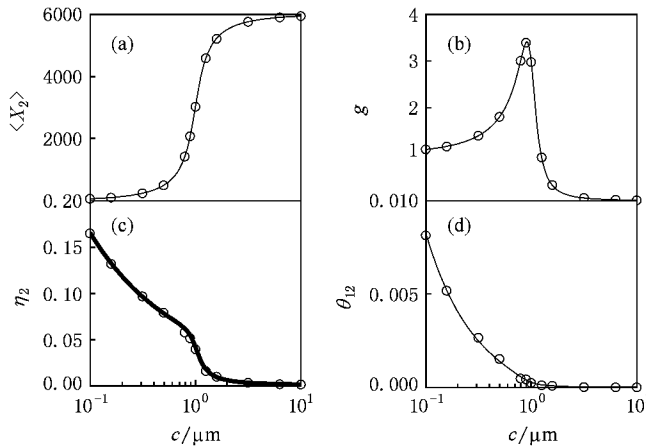


图 3 可逆的磷酸共价修饰作用调节酶的活性 这里假定激酶信号是一个生灭过程,图中以激酶的生成率 c 为变化参数。(a)活化的蛋白酶在平衡态时的平均分子数 (b)活化的蛋白酶对激酶信号的增益 (c)活化的蛋白酶在平衡态时的噪声强度 粗实线表示理论分析的活性蛋白酶的噪声强度,它与噪声加和规则所预测的噪声强度相重合 (d)平衡态时激酶和活性蛋白酶的波动关联系数。曲线表示理论分析结果,圆圈表示 Gillespie 算法数值模拟结果

衡态时活性蛋白酶的量,图 3(b)表示衡量信号放大量的增益,由它可以看出超敏感区域,信号放大,增益大于 1 等特征;图 3(c)表示噪声信号响应的噪声强度,加粗的实线表示用噪声加和规则所预测的噪声,它与理论分析的噪声强度相一致;图 3(d)表示信号和响应在稳定态处的波动关联系数。对理论分析的结果用近似模拟化学主方程的 Gillespie 数值算法来进行数值仿真,模拟结果在图 3 中用圆圈表示。很明显,理论分析和数值模拟的结果相符很好。

4. 代谢网络中波动的独立性

在活性细胞内代谢过程中,底物分子数不是固定不变的,而是一个随机变化的量。细胞内代谢底物的来源主要有通过合成或者从环境中输入两种。与此同时,底物在酶的作用下代谢成其他产物,包括代谢中间物。代谢中间物继续在酶的作用下转化成

新的代谢物,新的代谢中间物再在其他酶的作用下进一步代谢合成或分解成新的产物。这种有向代谢途径的生物实例包括大肠杆菌(*E. coli*)细胞内色氨酸的生物合成途径^[30,31](图 4),多不饱和脂肪酸的 β 氧化代谢途径等^[32,33]。典型的代谢通路一般包含十个左右的酶促反应。现在,用线性噪声逼近理论来分析这种有向代谢通路中,当系统达到平衡态时中间代谢物的波动关联性。为了简单且能说明问题,考虑代谢通路中相邻两个中间底物之间的波动关联性。我们用 X_1, X_2 分别表示代谢通路中的两个相邻底物。 X_1 由上游底物(代谢中间物)在酶的作用下代谢生成,且假设底物分子 X_1 是以速率 c 的泊松过程来合成,并在另一种酶的作用下代谢生成代谢中间物 X_2 。进一步, X_2 可在其他酶的作用下继续往下代谢生成 X_3 。

线性噪声逼近分析得出,如果代谢途径是一个

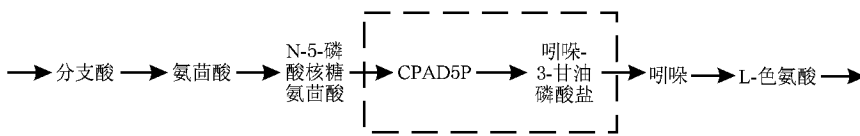
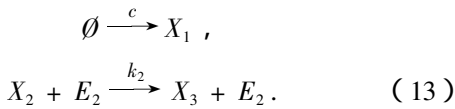


图 4 大肠杆菌(*E. coli*)内色氨酸代谢合成途径 CPAD5P 为(1-*o*-Carboxyphenylamino 1-deoxyribulose-5-phosphate)。对于这种代谢途径,我们分析任意相邻两中间代谢物在代谢平衡时的波动关联性,如考虑由上游代谢中间物 CPAD5P (X_1) 与吲哚-3-甘油磷酸盐 (X_2) 在平衡态的波动关联性

有向代谢网络结构,当代谢达到平衡时代谢中间物

分子数的分布是相互独立的,分析如下 注意到有向

代谢途径中两个相邻代谢中间物的生化反应仍可以表示为模式(7)的形式,再加上下列生化反应:



相应的确定性宏观方程为

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= c - A_1(X_1), \\ \frac{dX_2}{dt} &= A_1(X_1) - A_2(X_2), \end{aligned} \quad (14)$$

其中

$$\begin{aligned} A_1(X_1) &= \frac{v_1 X_1}{K_1 + X_1}, \\ A_2(X_2) &= \frac{v_2 X_2}{K_2 + X_2}. \end{aligned}$$

这里 A_i ($i = 1, 2$) 表示代谢中间物(底物)通过酶促反应的代谢转移速率, $v_1 = k_1 E_1$, $v_2 = k_2 E_2$ 表示酶促反应的最大反应速率. 因为本文研究的代谢网络不考虑酶的波动,故此时 E_1, E_2 为常量. 根据线性噪声逼近理论,先求解出 Lyapunov 矩阵方程(6)中的矩阵 Γ 和 Ξ 分别为

$$\begin{aligned} \Gamma &= \begin{pmatrix} -\frac{v_1 K_1}{(K_1 + X_1)^2} & 0 \\ \frac{v_1 K_1}{(K_1 + X_1)^2} & -\frac{v_2 K_2}{(K_2 + X_2)^2} \end{pmatrix}, \\ \Xi &= \begin{pmatrix} c + \frac{v_1 X_1}{K_1 + X_1} & -\frac{v_1 X_1}{K_1 + X_1} \\ -\frac{v_1 X_1}{K_1 + X_1} & \frac{v_1 X_1}{K_1 + X_1} + \frac{v_2 X_2}{K_2 + X_2} \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

将其代入方程(6)可以求解出协方差矩阵

$$C = \begin{pmatrix} X_1 + \frac{X_1^2}{K_1} & 0 \\ 0 & X_2 + \frac{X_2^2}{K_2} \end{pmatrix}.$$

由此可以求得代谢中间物在系统达到平衡时, X_1 和 X_2 的噪声强度 η_1 和 η_2 以及它们之间规范化的波动关联系数 θ_{12}, θ_{21} , 分别为

$$\begin{aligned} \eta_1^2 &= \frac{v_1}{cK_1} = \frac{1}{X_1} + \frac{1}{K_1}, \\ \eta_2^2 &= \frac{v_2}{cK_2} = \frac{1}{X_2} + \frac{1}{K_2}, \\ \theta_{12} &= \theta_{21} = 0. \end{aligned} \quad (15)$$

这是一个非泊松分布. 代谢中间物 X_1 和 X_2 的关联系数为零,即中间底物在平衡态处波动不具关联性.

根据线性噪声逼近理论,化学主方程的静态解服从高斯分布,故不相关的两个相邻代谢中间物(底物)的分子数在平衡态处的分布是独立的.

此外,假设在上述酶促反应网络中,噪声相互独立,即令关联矩阵 Ξ 中的非对角元素等于零,于是求得用于预测的噪声加和规则

$$\begin{aligned} \eta_2^2 &= \frac{1}{X_2} + \frac{1}{K_2} + g^2 \frac{\lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2} \eta_1^2, \\ \eta_1^2 &= \frac{1}{X_1} + \frac{1}{K_1}, \end{aligned} \quad (16)$$

其中增益

$$\begin{aligned} g &= \frac{\partial \ln X_2}{\partial \ln X_1} = \frac{K_1 K_2 + X_2}{K_2 K_1 + X_1}, \\ \lambda_1 &= \partial A_1(X_1) / \partial X_1, \\ \lambda_2 &= \partial A_2(X_2) / \partial X_2. \end{aligned}$$

显然,噪声加和规则所预测的噪声比实际噪声要大. 图5展示出以代谢中间物 X_1 为信号,代谢中间物 X_2 随着底物 X_1 的合成速率 c 变化时,在系统平衡态处衡量底物表达量的各种指标,数值模拟中参数取值为 $K_1 = K_2 = 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $v_1 = 15 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, $v_2 = 18 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. 图5(a)表示 X_2 的平均分子数,图5(b)表示 X_2 相对于信号 X_1 的增益,在图5(c)中,实线表示 X_2 的噪声强度,虚线表示加和规则所预测的 X_2 的噪声强度,圆圈表示 Gillespie 算法模拟的数值结果. 图5(c)显示出噪声的加和规则不成立;图5(d)中 X_1, X_2 标准化的关联系数等于零,即表示代谢中间物 X_1 和 X_2 在平衡态时的分子数波动不具有关联性,且分布是独立的.

细胞内调节代谢过程的关键酶的活性可以由上述可逆酶促反应变构来调节. 在以上的假设条件下,酶活性对激酶的响应满足噪声加和规则,这是酶和底物之间的波动相关性. 由于细胞内酶分子的量可以非常少,从而使得酶的分子拷贝数呈现出随机性. 由以上分析可知,通过调节代谢过程中关键酶的活性,关键酶的波动可以调节该关键酶催化的中间代谢物的量和该代谢中间物继续代谢的转移率,但是不会影响代谢过程中其他代谢物在平衡态的分子平均量. 在代谢过程中,当系统达到平衡态时,代谢中间物的分子数分布独立,即网络结构中底物与底物(不同酶的底物)的分子数分布独立. 因此,不能表面上看到代谢反应也是酶促反应构成的网络就简单地用加和规则来预测关键酶调控的其他代谢中间物的噪声强度. 而且,这种代谢中间物的独立性可以使得生

物实验和细胞内代谢过程通过改变酶的活性来调控

某种中间代谢物的量但不影响其他代谢物的量.

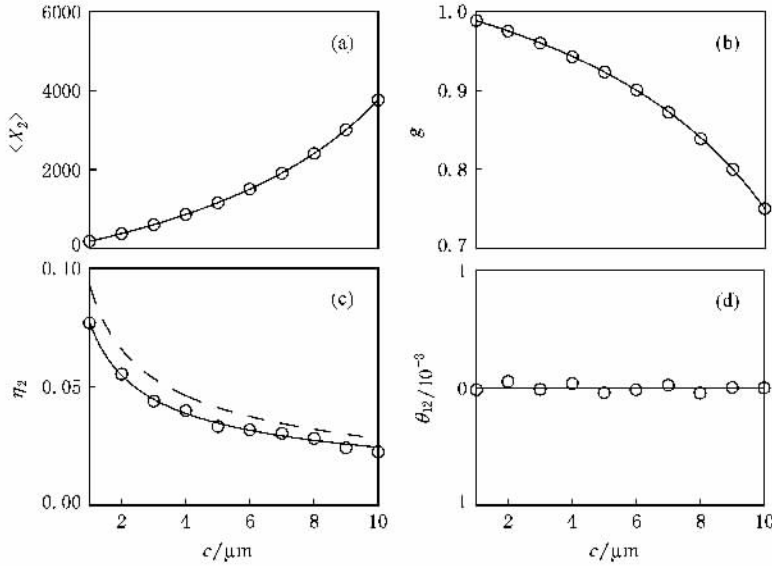


图5 理论和数值分析代谢平衡时两中间代谢物之间分布的关联性. 图中都以 X_1 的合成速率 c 为变化参数. (a) 系统达到平衡态时 X_2 的分子数平均数 (b) 以 X_1 为信号, X_2 相对于 X_1 的增益 (c) 平衡态时 X_2 的噪声强度, 虚线表示加和规则预测的 X_2 的噪声强度 (d) X_1, X_2 在平衡态时的波动关联系数. 曲线表示理论分析结果, 圆圈表示 Gillespie 算法模拟的数值结果.

5. 结 论

我们对生化网络(包括信号转导网络和代谢网络)的典型构建子块采用一个统一的生化反应模式,再应用线性噪声逼近方法,分析了这种格式化的模式中噪声传播的规律.特别是对信号转导网络和代谢网络,获得了如下关于噪声传播的结果.假如考虑的对象是信号转导中酶和酶催化底物的产物,则产物的波动与酶的波动具有关联性,且噪声传播满足加和规则.假如考虑的对象是代谢网络中的代谢中间物,即考虑底物与底物(指不同酶催化下的代谢产物)之间的波动关系,则底物的波动之间是不相关的,而且是相互独立的,亦即没有噪声传播.对后一种情形,用噪声加和规则所预测的噪声要比实际噪声大.这些结果很好地刻画出生化反应网的典型构建子块中噪声传播的规律.

对于信号转导网络和代谢网络的构建子块,本文获得的关于噪声传播规律是在某些假设条件下才成立的.比如,对于酶促反应采用(7)式中的模式是在对快反应采用拟平衡近似条件下才成立的.关于噪声传播更精细、更真实的机制,应该调查更细致的反应.此外,合理地定义生化反应网的构建模块也是找出噪声传播机制的关键.

最后要指出,酶促反应的基本构件几乎涉及全部重要的生化过程,酶促反应会影响细胞的功能,尤其是在细胞信号传递和代谢中酶活性的调节会影响细胞的生长和存活.代谢和信号转导都涉及细胞内非常复杂的过程,本文只是对生化反应网中噪声传播做了初步分析,获得了噪声传播的基本规律.进一步的分析需要考虑代谢过程和信号转导过程涉及到的其他更复杂的生化反应.诚然,对于这些复杂情形,Gillespie 随机模拟算法和线性噪声逼近理论仍然是分析噪声传播规律的强有力工具.

[1] Zhou T S, Chen L N, Aihara K 2005 *Phys. Rev. Lett.* **95** 178103

[2] Wang J W, Zhang J J, Yuan Z J, Zhou T S 2007 *BMC Syst. Biol.* **1** 50

[3] Yi M, Jia Y, Liu Q, Zhan X 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 621 (in Chinese) [易鸣, 贾亚, 刘泉, 詹璇 2008 物理学报 **57** 621]

[4] Wang C J, Mei D C 2008 *Acta Phys. Sin.* **57** 3983 (in Chinese)

[王参军, 梅冬成 2008 物理学报 **57** 3983]

[5] Zhang W, Qi A S 2004 *Chin. Phys.* **13** 1171

[6] Colman-Lerner A, Gordon A, Serra E, Chin T, Resnekov O, Endy D, Pesce C G, Brent R 2005 *Nature* **437** 699

[7] Kussell E, Leibler S 2005 *Science* **309** 2075

- [8] Suel G M , Garcia-Ojalvo J , Liberman L M , Elowitz M B 2006 *Nature* **440** 545
- [9] Fell D 1997 *Understanding the Control of Metabolism* (London : Portland)
- [10] Lamb T D 1996 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** 566
- [11] Gustin M C , Albertyn J , Alexander M , Davenport K 1998 *Mol. Biol. Rev.* **62** 1264
- [12] Ferrell J E Jr , Machleder E M 1998 *Science* **280** 895
- [13] Rossomando A J , Payne D M , Weber M J , Sturgill T W 1989 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **86** 6940
- [14] Nishida E , Gotoh Y 1992 *Int. Rev. Cytol.* **138** 211
- [15] Shibuya E K , Boulton T G , Cobb M H , Ruderman J V 1992 *EMBO J.* **11** 3963
- [16] Huang W L 2005 *Signal Transduction* (Beijing : People 's Medical Publishing House) p111 (in Chinese) [黄文林 2005 信号转导 (北京 : 人民卫生出版社) 第 111 页]
- [17] Kalir S J , McClure K , Pabbaraju C , Southward M , Ronen M , Leibler S , Surette M G , Alon U 2001 *Science* **292** 2080
- [18] Hooshangi S , Thiberge S , Weiss R 2005 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102** 3581
- [19] Thattai M , van Oudenaarden A 2002 *Biophys. J.* **82** 2943
- [20] Achimescu S , Lipan O 2006 *IET Syst. Biol.* **153** 120
- [21] Pedraza J M , van Oudenaarden A 2005 *Science* **307** 1965
- [22] Paulsson J 2004 *Nature* **427** 415
- [23] Paulsson J 2005 *Phys. Life Rev.* **2** 157
- [24] Shibata T , Fujimoto K 2005 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102** 331
- [25] Tanase-Nicola S , Warren P B , ten Wolde P R 2006 *Phys. Rev. Lett.* **97** 068102
- [26] Warren P B , Tnase-Nicola S , ten Wolde P R 2006 *J. Chem. Phys.* **125** 144904
- [27] Levine E , Hwa T 2007 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104** 9224
- [28] van Kampen N G 1997 *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (Amsterdam : North-Holland)
- [29] Gillespie D T 1976 *J. Comput. Phys.* **22** 403
- [30] Gillespie D T 1977 *J. Phys. Chem.* **81** 2340
- [31] Gillespie D T 2000 *J. Phys. Chem.* **113** 297
- [32] Yang Z M 2005 *Biochemistry* (Beijing : High Education Press) p236 (in Chinese) [杨志敏 2005 生物化学 (北京 : 高等教育出版社) 第 236 页]
- [33] Neidhardt F C , Curtiss R III , Ingraham J L , Lin E C C , Low K B , Magasanik B , Reznikoff W S , Riley M , Schaechter M , Umberger H E 1996 *Escherichia Coli and Salmonella : Cellular and Molecular Biology* (2nd Ed.) (Washington : Am. Soc. Microbiol.)

The mechanism of noise propagation in typical building blocks of biochemical reaction networks^{*}

Chen Ai-Min^{1)†} Zhang Jia-Jun¹⁾ Yuan Zhan-Jiang¹⁾ Zhou Tian-Shou¹⁾²⁾

1) (School of Mathematics and Computational Science , Sun Yat-Sen University , Guangzhou 510275 , China)

2) (School of Life Science , Sun Yat-Sen University , Guangzhou 510275 , China)

(Received 30 May 2008 ; revised manuscript received 14 August 2008)

Abstract

Intracellular processes of live organisms , which can be described by sets of biochemical reactions , are inherently stochastic , where the fluctuations in molecule abundance inside the cell play a crucial role in the cellular growth and development. For typical building blocks of biochemical reaction networks (including signal transduction networks and metabolic networks) , this paper first gives a unified formulation and then presents a general mechanism of noise propagation by applying the linear noise approximation theory. The main results show that : there is noise propagation in signaling transduction pathways and the noise intensity satisfies noise sum rule , and there is no noise propagation in metabolic pathways and the distributions of the steady state molecules mutually independent. The analytical results lay a theoretical foundation for understanding the intracellular processes.

Keywords : noise propagation , linear noise approximation , signal transduction network , metabolic network

PACC : 8220H , 8220M , 8220F , 8710

^{*} Project supported by the Key Program of the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 60736028).

[†] E-mail : chenaimsysu@yahoo.com.cn