

时间延迟对基因调节回路中生物记忆影响研究

于文婷 唐军 罗进明

Influence of time delay on the memory in a gene regulatory circuit

Yu Wen-Ting Tang Jun Luo Jin-Ming

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 64, 068702 (2015) DOI: 10.7498/aps.64.068702

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.068702>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2015/V64/I6>

---

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

耦合系统的朗之万动力学产生法

The Langevin dynamics approach to generate solid interaction system

物理学报.2014, 63(17): 170502 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.170502>

噪声环境下时滞耦合网络的广义投影滞后同步

Generalized projective lag synchronization between delay-coupled networks under circumstance noise

物理学报.2013, 62(24): 240502 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.240502>

光电探测器随机噪声特征量统计分布函数

The distribution functions of characteristic quantities for random noise signal of photodetector

物理学报.2012, 61(20): 200502 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.61.200502>

基于最大 Lyapunov 指数不变性的混沌时间序列噪声水平估计

Noise-level estimation of noisy chaotic time series based on the invariant of the largest Lyapunov exponent

物理学报.2012, 61(6): 060503 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.61.060503>

## 时间延迟对基因调节回路中生物记忆影响研究\*

于文婷 唐军† 罗进明

(中国矿业大学理学院, 徐州 221116)

(2014年8月20日收到; 2014年10月22日收到修改稿)

生物记忆是广泛存在于各种生物子系统的一种重要的效应. 基于一个双反馈的基因调节回路模型, 采用数值模拟的方法研究了局部反馈中存在的时间延迟对生物记忆时间的影响. 结果发现, 少量的延迟能够很大地提高生物记忆时间. 并且, 生物记忆随延迟时间呈线性增加. 这种增强模式与噪声对生物记忆时间的提高完全不同. 延迟和噪声对生物记忆的提高可以进行相互的控制增强, 但不会影响对方的增强模式.

**关键词:** 生物记忆, 延迟, 噪声

**PACS:** 87.18.Tt, 05.40.Ca, 05.70.Fh

**DOI:** 10.7498/aps.64.068702

## 1 引言

简单而言, 生物记忆是指生物系统对外部短暂刺激的一种延长甚至是永久响应, 很多生物子系统中都存在这种生物记忆效应<sup>[1]</sup>. 在基因调节回路中, 一些简单的反馈能实现系统的双稳性甚至多稳性, 理论上, 双稳或多稳是基因调节回路可以实现生物记忆的基础<sup>[2-4]</sup>. 一个最典型的例子是包含 LacI 和  $\lambda$ cI 两种蛋白质的合成开关回路. 这两种蛋白质对应的基因相互抑制对方的表达, 从而形成系统的两种可能状态. 一种状态是 LacI 的高表达水平伴随  $\lambda$ cI 表达水平很低; 反之, 另外一种状态对应  $\lambda$ cI 的高表达水平, 而 LacI 的表达水平低. 这就形成了所谓双稳系统<sup>[2]</sup>. 从这种意义上讲生物反馈回路的拓扑结构是决定系统生物记忆功能的首要因素.

噪声<sup>[5-13]</sup>和时间延迟<sup>[14-19]</sup>广泛地存在于各种不同的生物、物理、化学系统中. 生物系统中的噪声主要来源于生物系统内部生化反应的离散特性, 通常称之为内噪声; 而外噪声主要来源于外部输入信号的随机性. 近年来, 噪声的积极作用受到广泛的关注, 研究表明, 噪声主要通过所谓随机

共振的方式来实现其积极效应<sup>[20,21]</sup>. 例如, 噪声能通过诱导阈值下的周期性行为提高生物系统的相干性<sup>[9,22,23]</sup>; 噪声能提高耦合神经系统的同步性<sup>[24,25]</sup>; 噪声能够显著提高基因调节回路中的生物记忆效应<sup>[26]</sup>.

另一方面, 时间延迟也广泛地存在于生物系统中. 比如, 当信息在神经网络中传输时, 神经耦合存在延迟. 前人的研究表明, 神经网络中的延迟是引起神经网络中时空斑图切换的重要因素; 基因调节、转录、翻译中也存在着时间延迟<sup>[27]</sup>, 时间延迟也是决定基因表达回路动力学的重要因素. 最近, Hao 等<sup>[28]</sup>研究发现, 在一定的条件下, 免疫基因表达的延迟可以使肿瘤细胞消亡, 在其他条件下, 延迟会阻止肿瘤细胞的消亡; Du 等<sup>[29]</sup>的研究表明, 在一个含噪声的双稳系统中, 时间延迟可以增强随机系统的稳定性; Xia 和 Jia<sup>[30]</sup>发现, 在一个含负反馈的 DNA 损伤和修复的模型中, 时间延迟可以导致系统产生震荡现象. 我们前期的工作基于一个互联的双时正反馈基因表达回路, 理论研究了噪声对于生物记忆的影响, 结果发现噪声能显著提高系统的记忆效果<sup>[26]</sup>. 本文在此基础上, 进一步研究时间延迟对于生物记忆的影响. 从非线性动力学理论而言, 延迟的出现将原来的有限维模型的维度大大

\* 中国矿业大学中央高校基本业务费(批准号: 2014QNA64)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: [tjuns1979@126.com](mailto:tjuns1979@126.com)

扩展, 更高维的系统可能带来更加复杂的动力学行为. 例如, 一维模型不能实现振荡, 但考虑延迟后, 一维模型也能实现振荡行为<sup>[31]</sup>. 本文从这个角度研究延迟在生物记忆实现中所扮演的关键角色, 并将之与噪声进行对比研究. 这有利于我们进一步揭示生物记忆实现的动力学机理.

## 2 模型

Smolen 等<sup>[32]</sup>最近的研究表明, 两个不同时间量级的正反馈回路互联可以提高生物记忆效果. 本文使用文献<sup>[26, 32, 33]</sup>的互联双正反馈回路, 图1为模型的示意图. 该模型最早由Brandman 等<sup>[34]</sup>从细胞钙离子系统、P53癌症基因调节系统等不同的具有双反馈结构的生物子系统中抽象出来的, 其模型参数借鉴了多个系统的实验参数. 这里A和B可以是*a*和*b*两个基因表达的蛋白质产物; 而刺激物*S*能同时促进基因*a*和*b*的表达; C为另外一个基因*c*的表达产物; A和C互为表达促进子, 构成一个双向正反馈; 同时, B和C也构成一个双向正反馈. 两个正反馈环具有完全不同的时间量级, 它们通过*S*和C连接在一起, 构成所谓互联的双时正反馈回路. 本文主要讨论C对于A和B的调节中存在的时间延迟 $\tau$ .

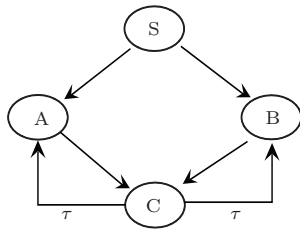


图1 模型示意图 图中箭头表示正调节作用,  $\tau$  表示反馈中存在时间延迟

该模型的方程可以表达为:

$$\begin{aligned} \nu_a \frac{da}{dt} &= f(a, c(t - \tau)) \\ &= \left( k_1 s + k_2 \frac{c(t - \tau)^4}{c(t - \tau)^4 + K^4} \right) (1 - a) \\ &\quad - (\lambda + \xi(t))a + k_m, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \nu_b \frac{db}{dt} &= f(b, c(t - \tau)) \\ &= \left( k_1 s + k_2 \frac{c(t - \tau)^4}{c(t - \tau)^4 + K^4} \right) (1 - b) \\ &\quad - (\lambda + \xi(t))b + k_m, \end{aligned} \quad (2)$$

$$\frac{dc}{dt} = k_{on}(a + b)(1 - c) - k_{off}c + k_{mo}. \quad (3)$$

模型中*a*, *b*, *c*分别表示A, B, C三种蛋白质的浓度; *s*表示外部刺激物的浓度;  $\nu_a$ 和 $\nu_b$ 分别表示两个正反馈回路的时间量级; 而 $\tau$ 表示在两个反馈回路中C对A和B调节过程中存在的时间延迟量;  $\lambda$ 表示蛋白质的有效降解常数;  $\xi(t)$ 为高斯白噪声, 这里我们考虑蛋白质降解过程中的噪声, 在合成基因网络中, 蛋白质降解可以从实验上控制, 考虑这种控制中所带入系统的外噪声是合理的. 模型参数值如下<sup>[26,33]</sup>:  $k_1 = 0.1$ ,  $k_2 = 0.3$ ,  $K = 0.5 \mu\text{M}$ ,  $k_m = 0.01$ ,  $k_{on} = 1.0 \mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $k_{off} = 0.3 \text{ s}^{-1}$ ,  $k_{mo} = 0.003 \mu\text{M}\cdot\text{s}^{-1}$ ,  $\tau_a = 2.0 \text{ s}$ ,  $\tau_b = 200.0 \text{ s}$ ,  $\lambda = 1.12$ . 高斯白噪声的统计特征可写为

$$\langle \gamma(t)\gamma(t') \rangle = 2D\delta(t - t'), \quad (4)$$

这里*D*表示噪声强度,  $\delta$ 为克罗内克符号. 理论上, 双稳性是实现生物记忆功能的基础. 通过对确定性无延迟模型( $D = 0$ ,  $\tau = 0$ )的分析表明, 当外部刺激量*s*小于0.218时, 系统只有一个稳定平衡态, 在该平衡态下, 系统输出*c*的浓度处于低水平; 当*s*大于0.293时, 系统也只有一个平衡态, 在该平衡态下, 输出*c*处于高水平; 而当*s*介于两者之间时, 系统同时有两个稳定平衡态, 两个平衡态下, 输出*c*分别处于一低一高的两种完全不同的水平<sup>[26]</sup>. 在本研究中, 我们将基础刺激量设定为*s* = *s*<sub>0</sub> < 0.218, 此时, 系统处于*c*的低水平稳态. 在*t* = 40/3 min时, 通过将*s*提高到0.5来刺激系统, 显然系统将被刺激到*c*的高水平稳态, 然后, 在*t* = 50 min时, 刺激撤销. 如图2所示, 刺激撤销后, 系统并未马上回到低水平态, 而是在高水平态驻留一段时间. 也就是说, 系统对外部刺激的响应未在刺激消除后立刻

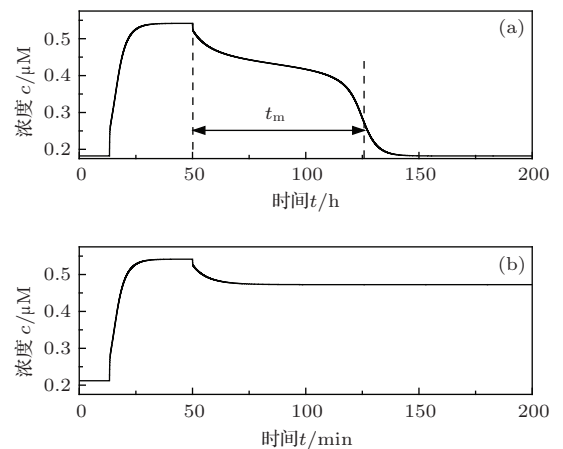


图2 在给定时间区域 ( $t = 40/3 - 50 \text{ min}$ ) 系统受到  $s_0$  刺激时浓度随时间的响应演化 基础刺激量 (a)  $s_0 = 0.2$ ; (b)  $s_0 = 0.25$

消失,这就是一种生物记忆效应,我们将驻留时间  $t_m$  称为记忆时间. 可以看到,当  $s_0 = 0.2$  时,系统是一种有限时间记忆;而当  $s_0 = 0.25$ ,也就是系统处于双稳区时,记忆时间  $t_m$  趋于  $\infty$ ,对应于永久性记忆.

### 3 讨论

前人的研究表明,噪声能显著提高记忆时间<sup>[26]</sup>,本文旨在研究延迟对于生物记忆的影响,所以我们首先将噪声强度固定在  $D = 0.0175$ . 为了强调生物记忆是由噪声和延迟所诱导的,而不是系统本身的动力学行为决定的,我们设定基础刺激量  $s_0 = 0.2$ . 如前所述,此时系统无延迟的确定性动力学行为不具有双稳性. 作为示例,图3给出了不同延迟情况下系统对于刺激的响应情况. 当没有时间延迟 ( $\tau = 0$  s) 时,记忆时间  $t_m$  相对较小,计算结果显示约为 8.2 h; 当有 6.0 s 的延迟存在时,延迟时间有明显的增加,此时的记忆时间约为 20.8 h; 而当延迟增加到 15.0 s 时,记忆时间有进一步的显著增加,此时记忆时间增加为 34.6 h. 由此可以看出,秒量级的时间延迟能够使得记忆时间有几十小时量级的增加.

为了更为系统地反映延迟对于记忆时间的影响,我们计算了不同噪声条件下延迟时间对应的记

忆时间  $t_m$ , 所有结果均为 200 次计算的平均结果. 如图4所示,虽然存在涨落,但总体来看记忆时间随延迟时间呈近似线性增长. 比较图4中各子图的纵轴不难发现,噪声强度的增加也会使得记忆时间  $t_m$  非常显著地增加,这和前面的结果是符合的. 下面对噪声和延迟这两个增加记忆时间的因素进行比较. 图4中直线为线性拟合的结果,我们计算了不同噪声条件下线性拟合直线的斜率  $k$ . 图5反映了  $k$  随噪声强度变化的情况,也就是说,延迟对于记忆时间的增加效应受到噪声的强烈控制. 当噪声

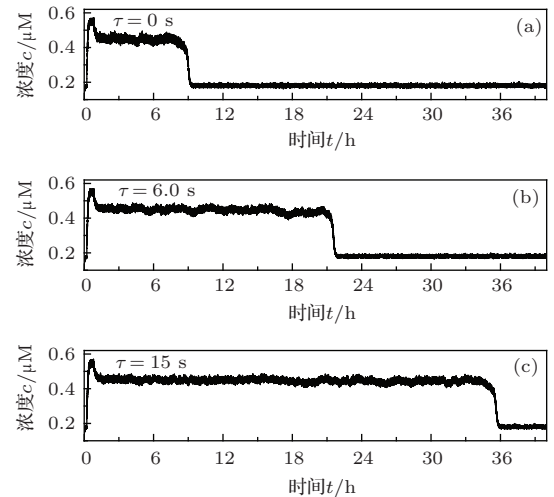


图3 在相同的刺激方式下,存在噪声和延迟时浓度随时间的响应演化 其中,噪声强度  $D = 0.0175$ ,延迟时间为 (a) 0 s; (b) 6.0 s; (c) 15 s

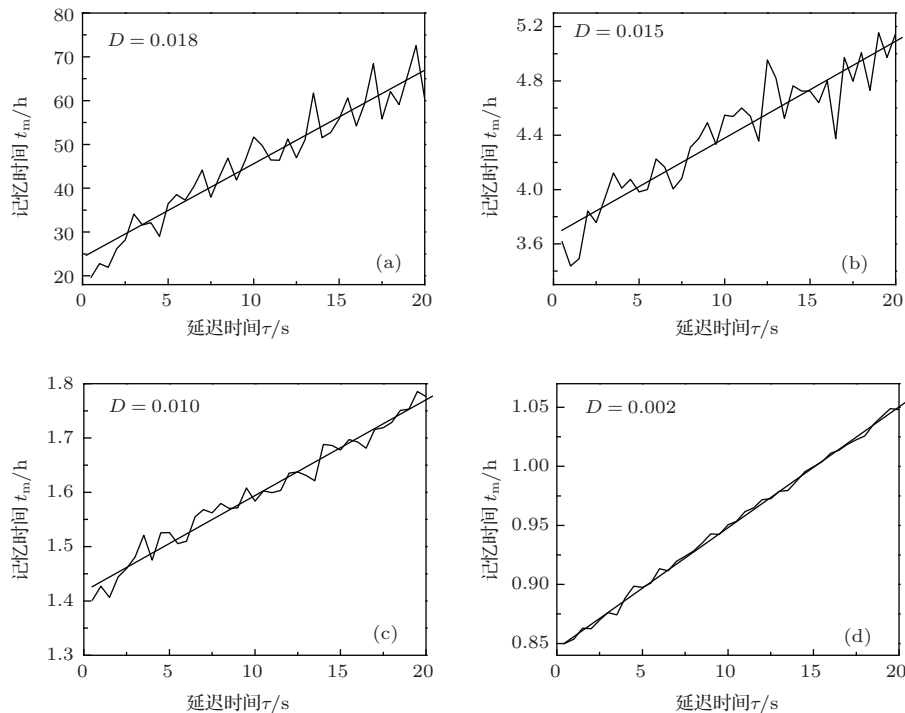


图4 不同噪声强度下记忆时间  $t_m$  随延迟时间  $\tau$  的变化 噪声强度为 (a) 0.0018; (b) 0.015; (c) 0.010; (d) 0.002, 图中直线为线性拟合的结果

强度相对较小时 ( $D < 0.015$ ),  $k$  保持在一个低水平不变, 也就是噪声对于延迟的作用效果影响较小; 而当  $D > 0.015$  后,  $k$  随  $D$  呈一种指数增长, 也就是噪声对于延迟的作用有强烈的控制效果. 有意思的是, 图 5 中的曲线与文献 [26] 中的图 4 非常相似, 虽然两图中反映的是不同物理量之间的关系. 之所以相似, 是因为它们从不同的角度反映了噪声对于生物记忆的一种增强效应.

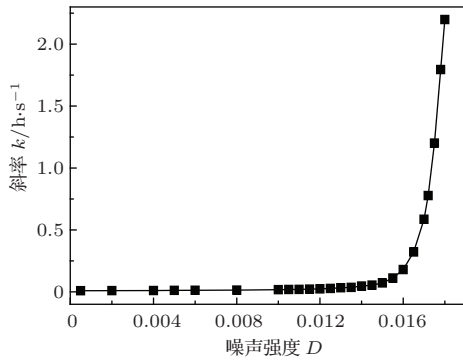


图 5 图 4 中斜率  $k$  随噪声强度变化的关系

为了更加直观地将噪声与延迟进行对比. 我们也系统计算了给定延迟下, 噪声对生物记忆的增强效果. 如图 6 所示, 我们可以看到在不同的延迟条件下, 记忆时间  $t_m$  随噪声有相同的增长模式, 这一增长模式与无延迟情况下的增长模型相同. 增加延迟以后只是造成了记忆时间  $t_m$  的整体增加, 这也进一步说明了延迟对于生物记忆的影响是一种线性增强.

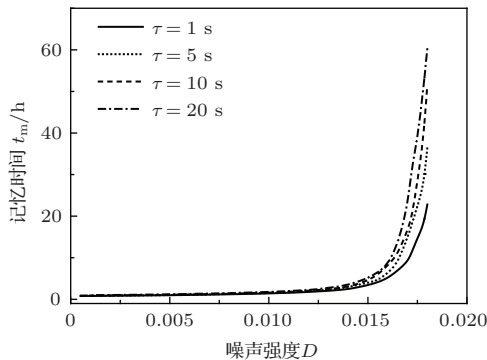


图 6 不同延迟时间条件下记忆时间  $t_m$  随强度  $D$  的变化

## 4 结 论

本文基于一个简单的生物反馈回路, 研究了反馈过程中的延迟效应对生物记忆功能的作用. 发现反馈延迟对生物记忆时间有很显著的提高, 秒量

级的时间延迟量  $\tau$  能使得生物记忆时间  $t_m$  提高几个到几十小时. 数值模拟结果显示, 随着延迟量  $\tau$  的增加, 记忆时间  $t_m$  呈线性增加, 而且增加斜率受到噪声的强烈控制. 而噪声对记忆的增强是完全不同的模式 (如图 6 所示). 通过比较发现, 噪声和延迟可以相互控制加强对方对于记忆的增强效果, 但不会影响对方的增强模式. 众所周知, 基因调节中必然存在着噪声和反馈延迟. 所以, 本研究的结果有助于我们进一步深入了解基因回路在实现生物功能过程中的反馈机理.

## 参考文献

- [1] Han Z, Vondriska T M, Yang L, MacLellan W R, Weiss J N, Qu Z 2007 *J. Theor. Biol.* **246** 755
- [2] Tian T, Burrage K 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** 8372
- [3] Xiong W, Ferrell J E 2003 *Nature* **426** 460
- [4] Markevich N I, Hoek J B, Kholodenko B N 2004 *J. Cell Biol.* **164** 353
- [5] Elowitz M B, Levine A J, Siggia E D, Swain P S 2002 *Science* **297** 1183
- [6] Yi M, Jia Y, Ma J, Tang J, Yu G, Li J 2008 *Phys. Rev. E* **77** 022902
- [7] Ma J, Zhang A H, Tang J, Jin W Y 2010 *J. Biol. Syst.* **18** 243
- [8] Shuai J W, Jung P 2002 *Phys. Rev. Lett.* **88** 068102
- [9] Hou Z H, Yang L F, Xin H W 1999 *J. Chem. Phys.* **111** 1592
- [10] Wang R, Wu Y, Liu S B 2013 *Acta Phys. Sin.* **62** 220504 (in Chinese) [王荣, 吴莹, 刘少宝 2013 物理学报 **62** 220504]
- [11] Livia C, Claudia L, Gagik K, Michele B, Matteo P, Ram-Krishna T, Paolo D G, Lamberto R 2014 *Phys. Rev. E* **90** 032119
- [12] Wang C J 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 010503 (in Chinese) [王参军 2012 物理学报 **61** 010503]
- [13] Tang J, Jia Y, Yi M, Ma J, Li J 2008 *Phys. Rev. E* **77** 061905
- [14] Tang J, Ma J, Yi M, Xia H, Yang X Q 2011 *Phys. Rev. E* **83** 046207
- [15] Tang J, Qu L C, Luo J M 2011 *Chin. Phys. Lett.* **28** 100501
- [16] Wang Q, Perc M, Duan Z, Chen G 2009 *Phys. Rev. E* **80** 026206
- [17] Wang Q, Lu Q S 2005 *Chin. Phys. Lett.* **3** 543
- [18] Wang Q, Duan Z, Perc M, Chen G 2008 *Europhys. Lett.* **83** 50008
- [19] Wang C J 2012 *Acta Phys. Sin.* **61** 050501 (in Chinese) [王参军 2012 物理学报 **61** 050501]
- [20] Pikovsky A S, Kurths J 1997 *Phys. Rev. Lett.* **78** 775
- [21] Hu G, Ditzinger T, Ning C Z, Haken H 1993 *Phys. Rev. Lett.* **71** 807
- [22] Rappel W J, Strogatz S H 1994 *Phys. Rev. E* **50** 3249
- [23] Zhou C, Kurths J, Hu B 2001 *Phys. Rev. Lett.* **87** 098101

- [24] Wang Y, Chik D T W, Wang Z D 2000 *Phys. Rev. E* **61** 740
- [25] Zhou C, Kurths J 2003 *Chaos* **13** 401
- [26] Tang J, Yang X Q, Ma J, Jia Y 2009 *Phys. Rev. E* **80** 011907
- [27] Longo D M, Selimkhanov J, Kearns J D, Hasty J, Hoffmann A, Tsimring L S 2013 *PLoS Comput. Biol.* **9** e1003112
- [28] Hao M L, Xu W, Gu X D, Qi L Y 2014 *Chin. Phys. B* **23** 090501
- [29] Du L C, Dai Z C, Mei D C 2010 *Chin. Phys. B* **19** 080503
- [30] Xia J F, Jia Y 2010 *Chin. Phys. B* **19** 040506
- [31] Ouyang Q 2009 *Introduction to Nonlinear Science and Pattern Dynamics* (Beijing: Peking University Press) p36 (in Chinese) [欧阳颀 2009 非线性科学与斑图动力学导论 (北京: 北京大学出版社) 第 36 页]
- [32] Smolen P, Baxter D A, Byrne J H 2009 *Phys. Rev. E* **79** 031902
- [33] Zhang X P, Cheng Z, Liu F, Wang W 2007 *Phys. Rev. E* **76** 031924
- [34] Brandman O, Ferrell J E, Li R, Meyer T 2005 *Science* **310** 496

## Influence of time delay on the memory in a gene regulatory circuit\*

Yu Wen-Ting   Tang Jun<sup>†</sup>   Luo Jin-Ming

(College of Science China University of Mining and Technology, Xuzhou 221116, China)

( Received 20 August 2014; revised manuscript received 22 October 2014 )

### Abstract

Biological memory is a ubiquitous phenomenon, which could be found in a variety of biological subsystems. Based on a model of dual feedback gene regulatory circuit, in this paper we investigate the influence of time delay on memory time. The results show that the memory time is enhanced dramatically due to the existence of time delay, and the memory time increases linearly with increase of time delay. This enhancement pattern is completely different from that induced by noise. The raising of biological memory by time delay and noise can be controlled and reinforced mutually without affecting the reinforcement mode of opposite side.

**Keywords:** biological memory, time delay, noise

**PACS:** 87.18.Tt, 05.40.Ca, 05.70.Fh

**DOI:** 10.7498/aps.64.068702

---

\* Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities of China (Grant No. 2014QNA64).

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: [tjuns1979@126.com](mailto:tjuns1979@126.com)