

Mdm2 生成速率调控的 p53-Mdm2 振子的全局动力学和稳定性

毕远宏 杨卓琴 何小燕

Global dynamics and stability of p53-Mdm2 oscillator mediated by Mdm2 production rate

Bi Yuan-Hong Yang Zhuo-Qin He Xiao-Yan

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 65, 028701 (2016) DOI: 10.7498/aps.65.028701

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.65.028701>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2016/V65/I2>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

时滞惯性神经网络的稳定性和分岔控制

Stability and bifurcation control in inertial neuron networks with delays

物理学报.2014, 63(9): 090203 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.090203>

一类三次方对称离散混沌系统的分岔控制

Bifurcation control of a cubic symmetry discrete chaotic system

物理学报.2013, 62(4): 040202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.040202>

电压型逆变器的通用分岔控制策略研究

A unified bifurcation control strategy for voltage source inverter

物理学报.2012, 61(21): 210202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.61.210202>

声场中气泡运动的混沌特性

Chaotic characteristics of gas bubble motion in acoustic field

物理学报.2011, 60(10): 104302 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.60.104302>

单周期控制 Boost 变换器 Hopf 分岔控制及电路实现

Control of Hopf bifurcation in the one-cycle controlled Boost converter and its experimental implementation

物理学报.2011, 60(10): 100202 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.60.100202>

Mdm2生成速率调控的p53-Mdm2振子的全局动力学和稳定性*

毕远宏¹⁾²⁾ 杨卓琴^{1)†} 何小燕²⁾

1)(北京航空航天大学数学与系统科学学院, 数学、信息与行为教育部重点实验室, 北京 100191)

2)(内蒙古财经大学统计与数学学院, 呼和浩特 010070)

(2015年5月16日收到; 2015年10月13日收到修改稿)

肿瘤抑制蛋白p53的动力学在一定程度上可以决定DNA损伤后的细胞命运. p53的动力学行为与p53信号通路中p53-Mdm2振子模块密切相关. 然而, p53的负调控子Mdm2的生成速率的增加使其在一些癌细胞中过表达. 因此探讨Mdm2生成速率对p53动力学的影响有重要意义. 同时, PDCD5作为p53的激活子也调控p53的表达. 因此, 本文针对PDCD5调控的p53-Mdm2振子模型, 通过分岔分析获得了Mdm2生成速率所调控的p53的单稳态、振荡以及单稳态与振荡共存的动力学行为, 且稳定性通过能量面进行了分析. 此外, 噪声强度对p53动力学的稳定性有重要的影响. 因此, 针对p53的振荡行为, 探讨了噪声强度对势垒高度和周期的影响. 本文所获得的结果对理解DNA损伤后的p53信号通路调控起到一定的指导作用.

关键词: p53动力学和稳定性, Mdm2生成速率, 分岔, 能量面

PACS: 87.18.Vf, 82.40.Bj, 82.20.Kh

DOI: 10.7498/aps.65.028701

1 引言

肿瘤抑制蛋白p53的动力学与DNA损伤后的细胞命运有密切的关系. 在正常细胞里, 由于p53的抑制蛋白Mdm2的调控, p53保持在较低的表达水平^[1]. 在DNA损伤后, p53的表达被激活, 从而可以调控下游基因, 使得细胞具有不同的命运, 其中p53的中等表达水平可引起细胞周期阻滞, 而高表达水平可促进细胞凋亡^[2,3]. 实际上, 这两种命运都与p53的振荡行为有关并取决于振荡的脉冲数^[4,5]. p53的振荡动力学主要是由p53和Mdm2之间的作用引起的, p53促进Mdm2的表达而Mdm2却加速p53的降解^[6]. 然而, p53的负调控子Mdm2在一些癌细胞中是过表达的^[7], 增加了恶性肿瘤的风险. Mdm2的过表达主要因为转录

和翻译速率的提高, 进而增加了Mdm2的生成速率^[8]. 因此, 探讨Mdm2生成速率对p53动力学的影响, 进而正确地调控细胞命运是很重要的. 许多模型都在研究DNA损伤后p53调控细胞命运的机理, 其中p53-Mdm2振子模块是这些模型中的核心部分, 对DNA损伤后的细胞命运起到重要的作用^[4,5,9-11]. 在辐射引起的DNA损伤后, ATM激酶通过自磷酸化被激活^[12], 促进细胞核中Mdm2的降解使其达到低的表达水平^[13]. 进一步, 此模块通过细胞核中p53和Mdm2之间的负反馈回路体现出低水平的Mdm2激活p53的表达^[6]. 另外, 激活的p53促进细胞质中Mdm2的产生, 而细胞质中的Mdm2促进p53 mRNA的翻译, 进而在此模块中p53和细胞质中Mdm2之间形成了一个正反馈回路^[14]. 最近, 一些证据表明, 与凋亡有关的蛋白质PDCD5 (programmed cell death 5) 可以抑制

* 国家自然科学基金 (批准号: 11372017, 11472009) 和内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目 (批准号: NJZY14130) 资助的课题.

† 通信作者. E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn

Mdm2 调控的泛素化和加速 Mdm2 的降解, 进而激活 p53 的表达^[15]. 因此, 文献^[16]基于 p53-Mdm2 振子模块建立了 PDCD5 调控的 p53 信号通路的非线性模型. 在此模型中, Mdm2 的生成速率对 p53 的动力学有直接的影响, 是一个值得探讨的问题.

本文基于 PDCD5 调控的 p53-Mdm2 振子的非线性模型^[16], 探讨了 Mdm2 的生成率对 p53 动力学的影响. 通过分岔分析, 发现系统存在鞍结分岔、霍普夫分岔以及极限环的鞍结分岔. 因此, p53 可以表现出丰富的动力学, 包括单稳态, 振荡以及单稳态和振荡共存的双稳态. 进一步, 与稳态概率有关的能量面给出了每个状态的权重分布, 因此可以说明状态的稳定性及系统的全局特征. 通过分岔分析和能量面的研究可以看到, 在一定 Mdm2 的生成率下, 系统表现出振荡行为. 由于 p53 的振荡动力学对细胞命运有重要影响, 所以对 p53 的振荡进行了稳定性分析. 通过探讨噪声强度对势垒高度和振荡周期的影响, 发现高的势垒高度以及和谐振荡可以确定更稳定的振荡系统.

2 模型和方法

2.1 p53-Mdm2 振子模型

p53-Mdm2 振子是 DNA 损伤后 p53 信号通路的核心模块^[4], 在 DNA 损伤后的修复过程中, ATM 被激活且保持高的不变水平^[4]. 因此, 为了简化, 我们只考虑 DNA 修复过程中 ATM 保持不变的水平下, PDCD5 调控的 p53-Mdm2 振子模块^[16](图 1), 这个模块主要包括两个核心蛋白质 p53 和 Mdm2. p53 只考虑细胞核的形式, Mdm2 包括两种形式: 细胞质中的 Mdm2 (Mdm2_{cyt}) 和细胞核中的 Mdm2 (Mdm2_{nuc}). 在 DNA 损伤之后, 激活的 ATM 促进 Mdm2_{nuc} 的降解, 进而激活 p53. 激活的 p53 促进 Mdm2_{cyt} 的产生, Mdm2_{cyt} 进一步促进 p53 mRNA 的翻译. Mdm2_{cyt} 和 Mdm2_{nuc} 可以在细胞质和细胞核分别以速率 k_{in} 和 k_{out} 来回穿梭. PDCD5 可以促进 Mdm2_{nuc} 的降解, 也可以抑制 Mdm2_{nuc} 对 p53 的降解作用. p53, Mdm2_{cyt} 和 Mdm2_{nuc} 之间的相互作用可以由下面的方程描述:

$$\frac{d[p53]}{dt}$$

$$= v_{p53}([Mdm2_{cyt}]) - d_{p53}([Mdm2_{nuc}])[p53] \\ = F_1([p53], [Mdm2_{cyt}], [Mdm2_{nuc}]), \\ \frac{d[Mdm2_{cyt}]}{dt}$$

$$= v_{Mdm2}([p53]) - k_{in}[Mdm2_{cyt}] + k_{out}[Mdm2_{nuc}] \\ - d_{Mdm2}[Mdm2_{cyt}] \\ = F_2([p53], [Mdm2_{cyt}], [Mdm2_{nuc}]), \\ \frac{d[Mdm2_{nuc}]}{dt}$$

$$= k_{in}[Mdm2_{cyt}] - k_{out}[Mdm2_{nuc}] \\ - f(t)d_{Mdm2}[Mdm2_{nuc}] \\ = F_3([p53], [Mdm2_{cyt}], [Mdm2_{nuc}]). \quad (3)$$

方程 (1)—(3) 中包含的子函数分别为

$$v_{p53}([Mdm2_{cyt}]) \\ = \bar{v}_{p53} \left[(1 - \rho_1) + \rho_1 \frac{[Mdm2_{cyt}]^{s_1}}{K_1^{s_1} + [Mdm2_{cyt}]^{s_1}} \right], \\ d_{p53}([Mdm2_{nuc}]) \\ = \bar{d}_{p53} \left[(1 - \rho_2) \right. \\ \left. + \rho_2 \frac{[Mdm2_{nuc}]^{s_2}}{K_2(P(t))^{s_2} + [Mdm2_{nuc}]^{s_2}} \right], \\ v_{Mdm2}([p53]) \\ = \bar{v}_{Mdm2} \left[(1 - \rho_3) + \rho_3 \frac{[p53]^{s_3}}{K_3^{s_3} + [p53]^{s_3}} \right], \\ f(t) = \bar{f} \left[(1 - \rho_4 - \rho_5) + \rho_4 \frac{P(t)^{s_4}}{K_4^{s_4} + P(t)^{s_4}} \right. \\ \left. + \rho_5 \frac{A(t)^{s_5}}{K_5^{s_5} + A(t)^{s_5}} \right], \\ K_2(P) = \bar{K}_2 \left((1 - r_1) + r_1 \frac{(\alpha_1 P(t))^{m_1}}{1 + (\alpha_1 P(t))^{m_1}} \right),$$

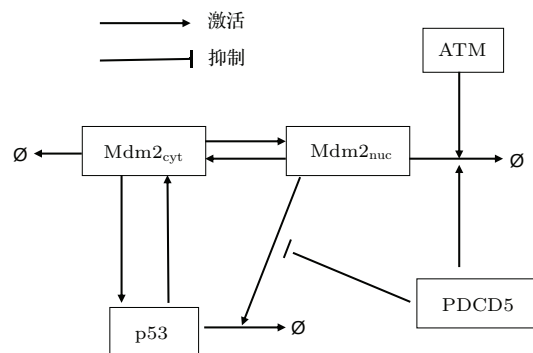


图 1 PDCD5 调控的 p53-Mdm2 振子模型

Fig. 1. p53-Mdm2 oscillator model mediated by PDCD5.

其中, s_i 和 K_i 是 Hill 系数和 Hill 常数; ρ_i 是比例常数; p53 的最大生成和降解速率分别是 $\bar{v}_{p53}$ 和 $\bar{d}_{p53}$; Mdm2_{nuc} 和 Mdm2_{cyt} 具有相同的降解速率 d_{Mdm2} , Mdm2_{cyt} 的生成速率为 $\bar{v}_{Mdm2}$; $A(t)$ 和 $P(t)$ 描述的是与时间有关的 ATM 和 PDCD5 的表达水平, 在 DNA 损伤后都上调且持续很长一段时间^[17], 因此, 在本文中, 令 $A(t) = 5$ 和 $P(t) = 0.8$ 来描述这一过程^[16]. 所有的参数见表 1^[16].

表 1 模型中的参数值
Table 1. Parameter values in model.

时间/min, 密度/arb. units							
参数	取值	参数	取值	参数	取值	参数	取值
s_1	4	ρ_1	0.991	K_1	0.057	$\bar{v}_{p53}$	0.85
s_2	4	ρ_2	0.9873	$\bar{d}_{p53}$	0.4	m_1	4
r_1	0.8	α_1	3.3	$\bar{K}_2$	0.09	s_3	4
ρ_3	0.989	K_3	4.433	k_{in}	0.14	k_{out}	0.01
d_{Mdm2}	0.036	$\bar{f}$	2.7	s_4	4	ρ_4	0.2
K_4	0.41	s_5	4	ρ_5	0.5	K_5	1.58

2.2 能量面

能量面可以揭示非平衡系统的全局稳定性和物理机理, 尤其常用来研究生物中蛋白质的动力学和基因调控网络的全局性质^[18–20]. 应用比较广泛的是 Wang 等^[19,20] 提出的能量面方法. 下面以 p53-Mdm2 振子模型为例, 介绍此方法.

p53-Mdm2 模型可以写为 $\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X})$, 其 $\mathbf{X} = ([p53], [Mdm2_{cyt}], [Mdm2_{nuc}])$, $\mathbf{F}(\mathbf{X})$ 表示方程 (1)–(3) 的右边. 由于基因调控网络中不可避免的噪声, 因此将噪声 ζ 加到原来模型, 从而可以得到 $\dot{\mathbf{X}} = \mathbf{F}(\mathbf{X}) + \zeta$. ζ 为高斯白噪声, 满足 $\langle \zeta(t)\zeta(t') \rangle = 2\mathbf{D}\delta(t-t')$ 和 $\langle \zeta(t) \rangle = \mathbf{0}$, 其中 $\mathbf{D}$ 是扩散系数张量, 用来刻画噪声强度.

基于随机轨道, 描述概率分布的 Fokker-Planck 方程可以描述为 $\frac{\partial \mathbf{P}}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J}(\mathbf{X}, t) = 0$, 其中流向量 $\mathbf{J}$ 定义为: $\mathbf{J}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{F}\mathbf{P} - \mathbf{D} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} \mathbf{P}$. 在稳态的时候, $\frac{\partial \mathbf{P}}{\partial t} = 0$, 则稳态的概率流定义为: $\mathbf{J}_{ss}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{F}\mathbf{P}_{ss} - \mathbf{D} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} \mathbf{P}_{ss}$, 其中是 $\mathbf{P}_{ss}$ 稳态的概率密度. 因此,

$$\mathbf{F} = \mathbf{D} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} \mathbf{P}_{ss} / \mathbf{P}_{ss} + \mathbf{J}_{ss} / \mathbf{P}_{ss}$$

$$\begin{aligned} &= -\mathbf{D} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} (-\ln \mathbf{P}_{ss}) + \mathbf{J}_{ss} / \mathbf{P}_{ss} \\ &= -\mathbf{D} \cdot \frac{\partial}{\partial \mathbf{X}} U + \mathbf{J}_{ss} / \mathbf{P}_{ss}. \end{aligned} \quad (4)$$

这里 $U = -\ln \mathbf{P}_{ss}$ 定义为能量函数.

3 结果与分析

3.1 分岔分析

为了探讨 Mdm2 的生成速率如何调控 p53 的动力学, 我们利用软件 XPPAUT 中的 AUTO 软件包进行了如图 2(a) 的分岔分析, 其中红色实线是稳定的平衡点, 黑色虚线表示不稳定的平衡点, 绿色实心点表示稳定极限环的最大和最小值, 蓝色空心圈表示不稳定极限环的最大和最小值. 我们可以看到, 平衡点的分岔曲线呈现 S 形, 下支由稳定的结点组成, 这些结点对应 p53 的浓度较低, 中间的状态是不稳定的鞍点, 而上支包括不稳定和稳定的焦点, 其中稳定焦点具有较高的 p53 的浓度. 随着 $\bar{v}_{Mdm2}$ 的减小, 极限环的鞍结分岔 LPC($\bar{v}_{Mdm2} = 0.2278$) 引起稳定和不安定的极限环同时出现, 此时系统具有两种稳态: 分岔曲线上支的稳定焦点及其周围的稳定极限环. 进一步, 亚临界霍普夫分岔 H($\bar{v}_{Mdm2} = 0.1741$) 使得不稳定极限环逐渐缩小后消失且稳定焦点失稳, 系统只存在稳定极限环的振荡状态. 然后, 稳定极限环通过不变圆上鞍结分岔 SNIC($\bar{v}_{Mdm2} = 0.0618$) 消失, 同时出现中支的不稳定鞍点和下支的稳定结点, 此时系统只有对应于分岔曲线下支的结点的单稳态. 最终, 上支和中支经由平衡点鞍结分岔 F_1 ($\bar{v}_{Mdm2} = 0.0203$) 合并.

综上所述, 四个分岔点可以将 $\bar{v}_{Mdm2}$ 的区间分为五个子区间 (见图 2(a)): I = (0, 0.0203], II = (0.0203, 0.0618], III = (0.0618, 0.1741], IV = (0.1741, 0.2278] 和 V = (0.2278, +∞). 在这些子区间内, p53 具有三种不同类型的稳定性行为: 单稳态 (区间 I, II, V), 稳定极限环 (区间 III), 稳定极限环和单稳态共存的双稳态 (区间 IV). 由于 p53 的振荡可以引起细胞周期阻滞和 DNA 修复, 促进细胞的生存^[4], 因此我们的结果显示, 调整 $\bar{v}_{Mdm2}$ 在区间 III 范围内, 可以促进 DNA 修复而避免肿瘤的形成. 上述稳态的稳定性可以由能量面进一步分析, 将在下一节详细阐述.

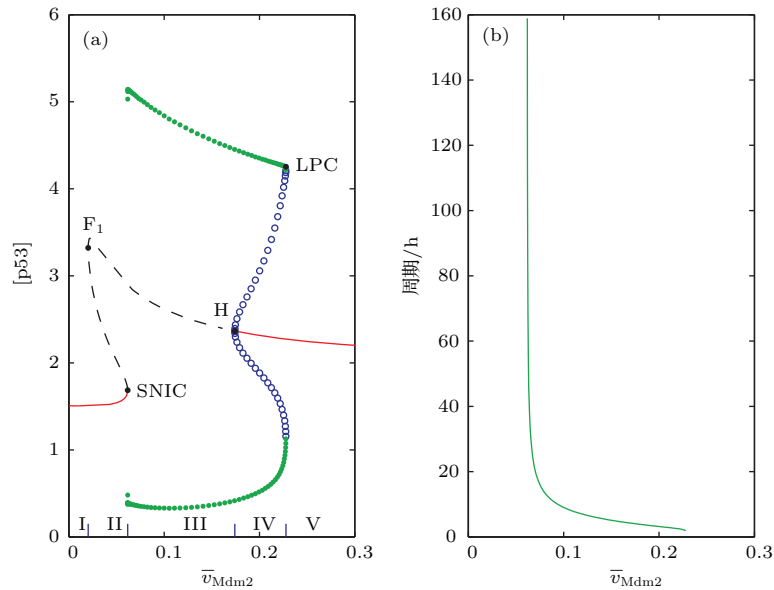


图2 (网刊彩色) (a) p53 的浓度对 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 的分岔图; (b) $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 对 p53 振荡周期的影响
Fig. 2. (color online) (a) Bifurcation diagram of concentration of p53 with respect to $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$;
(b) period of p53 oscillation versus $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$.

研究发现 p53 振荡的物理学参数, 比如周期、振幅和频率等, 与引起 DNA 损伤的因素和 DNA 损伤的程度有关, 进而可以调控细胞命运^[21,22]. 当 DNA 轻度损伤时, p53 振荡频率较低, 可以引起细胞周期阻滞和 DNA 修复; 当 DNA 损伤严重时, p53 的振荡频率比较快, 更容易引发细胞凋亡^[23]. 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 的取值位于区间 III 和 IV 时, p53 都具有振荡动力学. 基于此, 我们也探讨了 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 对 p53 振荡的振幅和周期的影响. 由分岔图 2(a) 可看出, 随着 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 的增大, p53 的振幅逐渐减小但变化幅度不大. 图 2(b) 给出了 p53 振荡的周期随参数的变化, 可见周期在产生振荡的鞍结分岔点附近较大, 然后迅速减小且稳定在 7 h 附近. 因此, 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 在鞍结分岔点附近时, 由于周期较大频率较低, 更容易引起细胞周期阻滞和促进 DNA 修复; 反之, 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 远离鞍结分岔点时, 细胞更容易凋亡.

3.2 稳定性分析: 能量面

能量面与稳态的概率密度有关, 因此可以刻画系统的全局动力学和稳定性. 由于能量面是关于浓度空间的多维函数, 很难可视化. 因此, 在本文中, 我们将能量面投影到 p53 和 Mdm2 的浓度空间上, 其中 Mdm2 的浓度是细胞质和细胞核中的浓度和. 图 3 给出了 9 个典型的三维能量面, 且将其等位线

投影在 p53 和 Mdm2 的平面上.

为了刻画 p53 动力学的分岔和稳定性, 我们分别在区间 I—V 内选择有代表性的, 在小噪声强度下, $D = 1 \times 10^{-6}$, 探讨了 Mdm2 的生成率对能量面的影响. 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 在区间 I ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.01$) 和 II ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.04$) 时, 能量面有一个对应于单稳态的全局最小值. 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 在区间 III 时, 能量面发生了从单个稳态吸引子到振荡吸引子的转换. 起初 ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.08$), 振荡吸引子的稳定性较弱, 能量面只是在单稳态附近扩散, 相应的吸引区域变得大. 当进一步增大时 ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.1$), 振荡吸引子的稳定性逐渐加强, 能量面在 p53-Mdm2 平面上的投影呈闭环形状, 但是分布不均匀, 更多的集中在 p53 和 Mdm2 的低表达附近. 这说明, 系统在这些状态的时间较长. 随着 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 的增大 ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.15$), 振荡吸引子的稳定性进一步增强.

进一步, 针对在区间 IV ($\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.19, 0.21, 0.22$), 能量面除了具有与稳定极限环对应的闭环以外, 在闭环里面还有一个漏斗形状的能量面指向局部最小值, 这个局部最小值对应的是一个单稳态 (图中的 P 指向). 而且这个单稳态的势能随着 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 的增长而减小, 因此稳定性加强. 此时, p53 的单稳态具有较高的浓度, 一般 p53 的高表达水平会促进细胞凋亡^[24]. 因此, 从能量面可以看出, 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}}$ 在区间 IV 内逐渐增大时, 单稳态的稳定性

逐渐增强, 因此细胞凋亡的比例也增大. 最后, 当 $\bar{v}_{Mdm2}$ 在区间 V 时 ($\bar{v}_{Mdm2} = 0.28$), 闭环消失, 只剩下漏斗形状的能量面指向高浓度的单稳态. p53

振荡的稳定性除了受到 $\bar{v}_{Mdm2}$ 的影响外, 也会受到噪声的影响, 下面主要探讨噪声强度对 p53 振荡稳定性的影响.

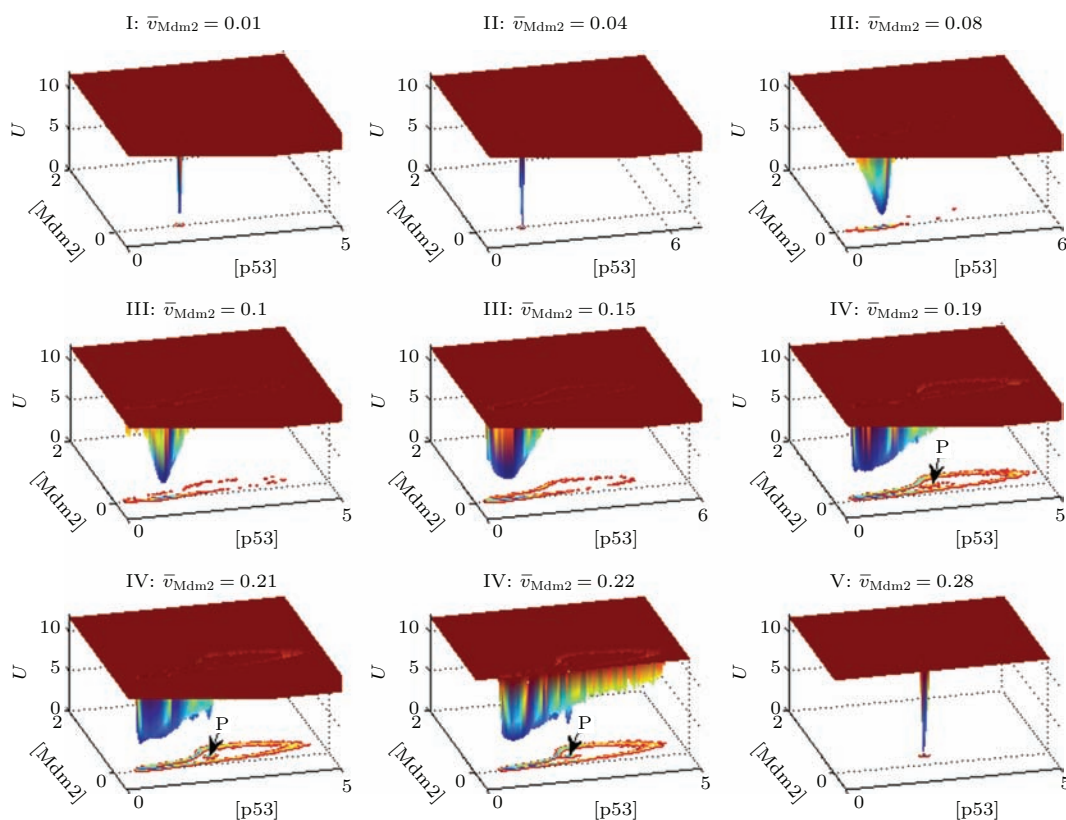


图3 (网刊彩色) 在相同噪声强度 $D = 1 \times 10^{-6}$ 下, 五个区间中不同 $\bar{v}_{Mdm2}$ 对应的能量面
Fig. 3. (color online) The potential landscapes for different $\bar{v}_{Mdm2}$ in five intervals at the same noise strength $D = 1 \times 10^{-6}$.

3.3 噪声强度作用下 p53 振荡的稳定性分析

上节给出了不同的能量面, 这部分我们主要针对稳定的振荡情况 ($\bar{v}_{Mdm2} = 0.15$), 探讨噪声强度对其影响. 在噪声强度增大时, 例如 $D = 7 \times 10^{-6}$ (见图 4(a)), 与图 3 中 $\bar{v}_{Mdm2} = 0.15$ ($D = 1 \times 10^{-6}$) 的能量面对比, 闭环上及其内部的能量面很难区分, 也就是说系统可以在这些状态间自由转化, 因此, 噪声强度增大, 极限环的稳定性变弱. 进一步, 可以根据能量面的拓扑结构, 利用势垒高度 $BH = U_{\max} - U_{\min}$, 其中 $U_{\max}$ 是极限环内的能量的局部最大值, $U_{\min}$ 是沿着极限环上的能量的最小值^[19], 对振荡的稳定性进行定量的分析. 图 4(b) 给出了势垒高度随噪声强度的变化. 当噪

声强度较小时, 势垒高度很大, 极限环吸引子越稳定. 由于高的势垒, 极限环吸引子很难从环中逃到里面或者外面. 这样, 在小的噪声强度下高的势垒会导致更加鲁棒和稳定的 p53 振荡.

此外, 我们根据振荡的周期分布来评价振荡的稳定性, 此周期取的是 p53 浓度相邻两个峰值的时间差. 针对不同的噪声强度 $D = 1 \times 10^{-6}$ 和 $D = 7 \times 10^{-6}$, 通过模拟随机微分方程, 分别给出 1000 个连续极限环周期的柱状图 (见图 5(a) 和 (b)). 可以看出, 当噪声强度比较小时 (图 5(a) 中 $D = 1 \times 10^{-6}$), 周期分布比较集中, 且周期的均值 μ 比较接近确定振荡的周期 (5.1 h). 标准方差 σ 也随着噪声强度的减小而变小 (见图 5(c)). 因此和谐振荡意味着更稳定的振荡系统.

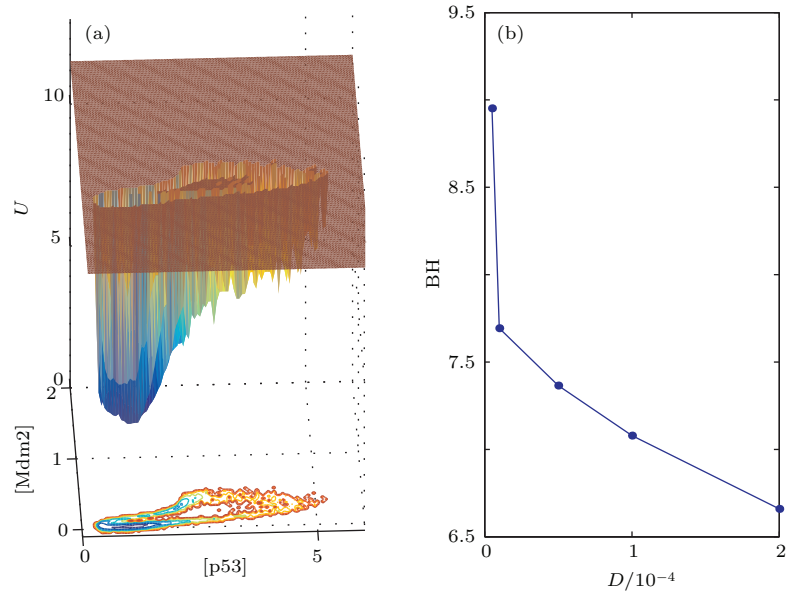


图4 (网刊彩色) (a) $\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.15$, 噪声强度 $D = 7 \times 10^{-6}$ 时的能量面; (b) 当 $\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.15$ 时, 噪声强度对势垒高度的影响

Fig. 4. (color online) (a) The potential landscape as $\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.15$, $D = 7 \times 10^{-6}$; (b) barrier height versus noise strength D as $\bar{v}_{\text{Mdm2}} = 0.15$.

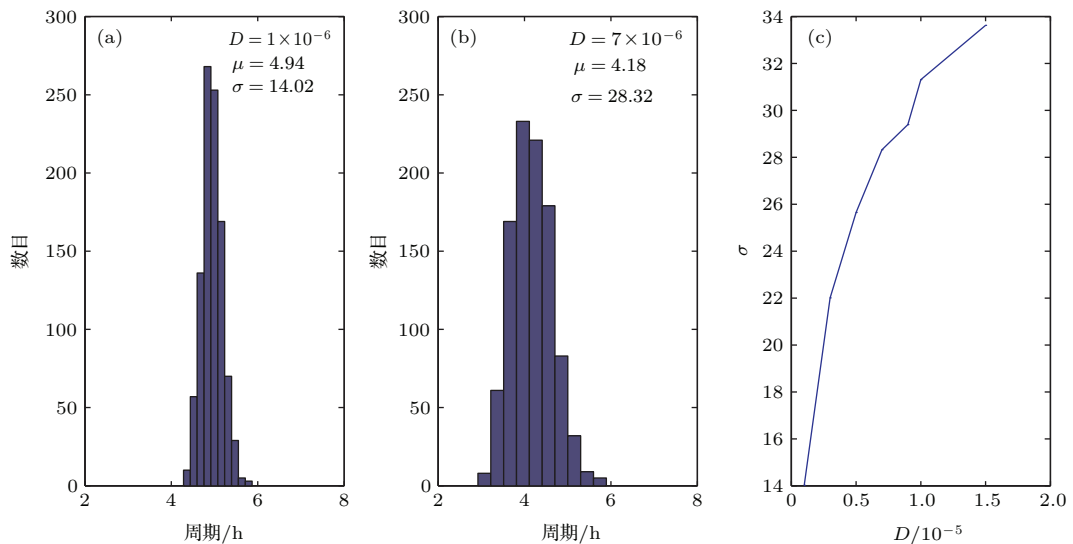


图5 不同噪声强度 D 下周期的分布 (a) $D = 1 \times 10^{-6}$; (b) $D = 7 \times 10^{-6}$; (c) 周期的标准方差 σ 与噪声强度 D 的关系

Fig. 5. Period distribution against noise strength: (a) $D = 1 \times 10^{-6}$; (b) $D = 7 \times 10^{-6}$; (c) the standard deviation of period (σ) versus noise strength D .

4 结 论

蛋白质 p53 的动力学与 DNA 损伤后的细胞命运有密切的联系. 在 p53 的信号通路中, PDCD5 调控的 p53-Mdm2 振子模块在 DNA 损伤后的细胞命运中起到至关重要的作用. p53 的负调控子 Mdm2 对 p53 的动力学有重要影响. 本文针对 PDCD5 调

控的 p53-Mdm2 振子模块, 探讨了 Mdm2 生成速率对 p53 动力学的影响. 首先, 通过分岔分析发现, p53 表现出单稳态, 周期振荡以及单稳与周期振荡共存的不同的动力学行为. 进一步, 通过与稳态概率有关的能量面验证系统的稳定性及全局特征. 由于 p53 的振荡动力学对细胞命运有重要影响, 因此我们通过势垒高度和振荡周期, 针对噪声强度对 p53 的振荡行为的影响进行了稳定性分析. 我们发

现高的势垒高度以及和谐振荡可以确定更稳定的振荡系统. 因此, 通过调控 Mdm2 的生成率可以改变 p53 的动力学, 进而使得细胞周期阻滞或者凋亡, 而这两种命运均可以阻止肿瘤的发展. 由此可见, Mdm2 的生成率的调控可以提供改变细胞命运的一种新的策略, 同时对更详细地了解 p53 信号通路具有重要的意义.

感谢清华大学周培源研究中心雷锦志给予的指导.

参考文献

- [1] Kubbutat M H G, Jones S N, Vousden K H 1997 *Nature* **387** 299
- [2] Vousden K H, Lane D P 2007 *Nat.Rev. Mol. Cell Biol.* **8** 275
- [3] Zhang X P, Liu F, Wang W 2012 *Biophys. J.* **102** 2251
- [4] Zhang X P, Liu F, Cheng Z, Wang W 2009 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **106** 12245
- [5] Zhang X P, Liu F, Wang W 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **108** 8990
- [6] Ashcroft M, Vousden K H 1999 *Oncogene* **18** 7637
- [7] Tovar C, Rosinski J, Filipovic Z, Higgins B, Kolinsky K, Hilton H, Vassilev L T 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **103** 1888
- [8] Bose I, Ghosh B 2007 *J. Biosci.* **32** 991
- [9] Zhang L J, Yan S W, Zhuo Y Z 2007 *Acta Phys. Sin.* **56** 2442 (in Chinese) [张丽娟, 晏世伟, 卓益忠 2007 物理学报 **56** 2442]
- [10] Xia J F, Jia Y 2010 *Chin. Phys. B* **19** 040506
- [11] Geng D Y, Xie H J, Wan X W, Xu G Z 2014 *Acta Phys. Sin.* **63** 018702 (in Chinese) [耿读艳, 谢红娟, 万晓伟, 徐桂芝 2014 物理学报 **63** 018702]
- [12] Bakkenist C J, Kastan M B 2003 *Nature* **421** 499
- [13] Stommel J M, Wahl G M 2004 *EMBO J.* **23** 1547
- [14] Yin Y, Stephen C W, Luciani M G, Fahraeus R 2002 *Nat. Cell Biol.* **4** 462
- [15] Xu L J, Hu J, Zhao Y B, Hu J, Xiao J, Wang Y M, Ma D, Chen Y Y 2012 *Apoptosis* **17** 1235
- [16] Zhuge C J, Sun X J, Chen Y Y, Lei J Z 2015 2015 arXiv:1503.08274v1 [q-bio.MN]
- [17] Batchelor E, Mock C S, Bhan I, Loewer A, Lahav G 2008 *Mol. Cell* **30** 277
- [18] Frauenfelder H, Sligar S G, Wolynes P G 1991 *Science* **254** 1598
- [19] Wang J, Xu L, Wang E K 2008 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **105** 12271
- [20] Wang J, Li C H, Wang E K 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **107** 8195
- [21] Tay S, Hughey J J, Lee T K, Lipniacki T, Quake S R, Covert M W 2010 *Nature* **466** 267
- [22] Yan H, Zhao L, Hu L, Wang X D, Wang E K, Wang J 2013 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **110** E4185
- [23] Cao Z, Wang W D 2015 *Prog. Biochem. Biophys.* **42** 147 (in Chinese) [曹志, 王卫东 2015 生物化学与生物物理进展 **42** 147]
- [24] Rinaldo C, Prodosmo A, Mancini F, Iacovelli S, Sacchi A, Moretti F, Soddu S 2007 *Mol. Cell* **25** 739

Global dynamics and stability of p53-Mdm2 oscillator mediated by Mdm2 production rate^{*}

Bi Yuan-Hong¹⁾²⁾ Yang Zhuo-Qin^{1)†} He Xiao-Yan²⁾

1) (School of Mathematics and Systems Science and LMIB, Beihang University, Beijing 100191, China)

2) (School of Statistics and Mathematics, Inner Mongolia University of Finance and Economics, Hohhot 010070, China)

(Received 16 May 2015; revised manuscript received 13 October 2015)

Abstract

Studying global dynamics and stability of biological network is of importance in order to understand its function and behavior. In this paper, we consider the p53-Mdm2 oscillator module with PDCD5 as a core part of p53 signaling pathway after the DNA damage, and explore the dynamics and stability of the tumor suppressor p53. The dynamics of p53 may decide the cell fate after the DNA damage, while the oscillation of p53 may induce cell cycle arrest and so promote the repair of DNA, and the high levels of p53 can trigger apoptosis. However, p53 activity may be inhibited by its negative regulator Mdm2 in some cancer cells, as Mdm2 is of overexpression due to the increase in Mdm2 production rate. So we first investigate the effect of Mdm2 production rate on the kinetics of p53 through bifurcation analysis after the DNA damage. With the increase in Mdm2 production rate, p53 can display a stable steady state, a stable limit cycle and the coexistence of a stable limit cycle and a stable steady state. Furthermore, the potential landscapes for oscillation show that the lower concentration of p53 means a stronger stability, whereas those for bistability of the higher steady state and the oscillatory state illustrate that stability of the higher steady state increases with the increasing Mdm2 production rate. In addition, noise strength can greatly affect the stability of p53 oscillations, so we explore the effect of noise strength on potential landscapes, barrier heights and periods. A smaller noise strength leads to a higher barrier height associated with more stable limit cycle, and the harmonic oscillation with more uniform period and smaller variance is helpful to have more stable maintainance. Our results may be useful for understanding regulation of p53 signaling pathway after DNA damage.

Keywords: p53 dynamics and stability, Mdm2 production rate, bifurcation, potential landscape

PACS: 87.18.Vf, 82.40.Bj, 82.20.Kh

DOI: 10.7498/aps.65.028701

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 11372017, 11472009) and the Research Program of Science and Technology at Universities of Inner Mongolia Autonomous Region, China (Grant No. NJZY14130).

[†] Corresponding author. E-mail: yangzhuoqin@buaa.edu.cn