



Mdm2介导的正反馈环对p53基因网络振荡行为的影响

杨红丽 刘楠 杨联贵

Influence of Mdm2-mediated positive feedback loop on the oscillation behavior of p53 gene network

Yang Hong-Li Liu Nan Yang Lian-Gui

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 70, 138701 (2021) DOI: 10.7498/aps.70.20210015

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.7498/aps.70.20210015>

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

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

兴奋性作用诱发神经簇放电个数不增反降的分岔机制

Bifurcation mechanism of not increase but decrease of spike number within a neural burst induced by excitatory effect

物理学报. 2018, 67(24): 240502 <https://doi.org/10.7498/aps.67.20181675>

Pre-Btzinger复合体的从簇到峰放电的同步转迁及分岔机制

Synchronization transition from bursting to spiking and bifurcation mechanism of the pre-Btzinger complex

物理学报. 2020, 69(4): 040501 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20191509>

化学自突触的电导扰动诱导相干或随机双共振现象

Coherent or stochastic bi-resonance induced by conductance disturbance of chemical autapse

物理学报. 2020, 69(23): 230501 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20200856>

Shimizu-Morioka系统与Finance系统生成Lorenz混沌的微分几何策略

Lorenz chaotic system generated from Shimizu-Morioka system or Finance system: Differential geometric approach

物理学报. 2019, 68(24): 240502 <https://doi.org/10.7498/aps.68.20190919>

计算相位响应曲线的方波扰动直接算法

A direct algorithm with square wave perturbation for calculating phase response curve

物理学报. 2017, 66(9): 090501 <https://doi.org/10.7498/aps.66.090501>

兴奋性自突触引起神经簇放电频率降低或增加的非线性机制

Nonlinear mechanism of excitatory autapse-induced reduction or enhancement of firing frequency of neuronal bursting

物理学报. 2020, 69(9): 090502 <https://doi.org/10.7498/aps.69.20191709>

Mdm2 介导的正反馈环对 p53 基因网络振荡行为的影响^{*}

杨红丽 刘楠[†] 杨联贵

(内蒙古大学数学科学学院, 呼和浩特 010021)

(2021 年 1 月 4 日收到; 2021 年 1 月 26 日收到修改稿)

转录因子 p53 是细胞应激网络的核心, 以动态响应的方式控制基因毒性压力下的细胞命运抉择. Mdm2 是种 E3 泛素连接酶, 既能破坏 p53 的稳定性又能提高 p53 的生成效率. Mdm2 对 p53 的抑制性功能在 p53-Mdm2 振子中扮演着构建性角色, 而 Mdm2 对 p53 的促进性功能如何调控这个基因网络的动力学仍缺少研究. 因此, 本文利用数学模型, 全面探究了 Mdm2 上调 p53 的这条通路对 p53 动力学的影响. 结果表明: Mdm2 在 Ser395 位点的磷酸化作用对 p53 的振荡必不可少; 之前报道的磷酸酶 Wip1 被 p53 振荡所需要, 可能仅发生在 Mdm2 所介导的正反馈通路强度较高的情景下; Mdm2 促进 p53 的失活以及泛素化降解也是 p53 反复振荡动力学发生的关键因素, 与以往的结论一致. 本文的结果可对今后 p53 动力学的相关实验起到一定的指导作用.

关键词: Mdm2, p53, 反馈, 分岔

PACS: 87.15.R-, 87.16.Yc, 82.40.Bj, 82.39.-k

DOI: 10.7498/aps.70.20210015

1 引言

癌症是种细胞信号通路的疾病, 严重威胁着人类生命健康^[1]. 抑癌因子 p53 作为细胞信号转导网络的枢纽, Puszynski 等^[2]断言在人类癌症中约有一半会出现 p53 自身的突变, 而另一半会出现 p53 调控子的突变. 在静息细胞中, E3 泛素连接酶 Mdm2 (murine double minute 2) 使得 p53 多泛素化, 进而被蛋白酶体识别并快速降解; 此时 p53 的浓度被抑制在一个基底水平^[3]. 而在缺氧、紫外线照射、依托泊苷处理、电离辐射等细胞压力下, p53 被稳定并激活^[4–7]. 活化的 p53 与靶基因的绑定亲和力增强, 诱导多种下游蛋白的表达. 这些下游蛋白参与到细胞周期停滞、DNA 修复、细胞程序性死亡等生理过程中^[8]. 据实验报道, 细胞

命运的信息被 p53 动力学编码^[9]. 因此, 还有一些问题亟需解决. 例如, 解码 p53 动力学所关联的细胞命运抉择的细致机制是个极具应用价值的问题; 研究 p53 蛋白信号网络中本身的动力学控制也是个很有意义的问题, 等等. 本文主要关注的是有关 p53 蛋白信号网络中的动力学控制问题, 即 Mdm2 在 Ser395 位点磷酸化这条信号通路对 p53 动力学调控的问题.

2000 年, Lev Bar-Or 等^[10]做了一项关于 p53 动力学的实验, 发现电离辐射下细胞群体中 p53 的衰减式脉冲, 也就是阻尼振荡. 后来的实验在单细胞中观测, 发现 p53 的振荡是无阻尼的, 并且脉冲的个数与辐射剂量正相关^[11,12]. 后续的很多理论模型围绕 p53 的反复式脉冲动力学开展, 例如, 张丽娟等^[13]用 p53-Mdm2 负反馈环附加时滞构建的振子模型揭示了群体细胞 p53 的阻尼振荡可能是单细

^{*} 国家自然科学基金 (批准号: 11762011) 资助的课题.

[†] 通信作者. E-mail: IMULiuNan@163.com

胞 p53 振荡持续时间不一、脉冲数量差异的结果; Bottani 和 Grammaticos^[14] 研究了带时滞的 p53-Mdm2 振子在 p53, Mdm2 半衰期参数控制下的分岔现象; Ma 等^[15] 建立了复杂的混合模型 (随机过程对接微分方程) 来模拟 p53 的数字式脉冲; Xia 和 Jia^[16] 重建了包含 p53 振子模块和 DNA 修复模块的简化模型, 用更简单的方式解释了 p53 脉冲数正比于辐射剂量的可行性机制; Eliaš 等^[17] 探索了单细胞中 Wip1 (wild type p53-induced phosphatase 1) 参与下 p53 发生振荡的常微分模型和基于反应扩散的偏微分模型; 毕远宏等^[18] 研究了 PDCD5 (programmed cell death 5) 和 Mdm2 最大生成速率调控下的 p53 全局动力学与稳定性等问题, 展示了 p53 动力系统中存在的丰富动力学现象; Hat 等^[19] 研究了 p53 基因网络中常见的正负反馈通路及反馈背后的双稳态、振荡等分岔机制; 王道光等^[20] 提取了 p53-Mdm2 负反馈环和 p53-Wip1-ATM (ataxia telangiectasia-mutated) 负反馈环共存的模型, 分析了 p53 信号转导网络中的双节率现象; Ochab 和 Puszynski^[21] 开发了一种分段线性方法, 并以 p53 振子为例对比了新方法与传统非线性方法; 刘楠等^[22] 重建了 p53-Mdm2 通路和 p53-Wip1-ATM 通路耦合的模型, 在 Ser395 位点磷酸化的 Mdm2 被考虑在内, 并探索了这种情景下 Wip1 管理的 p53 潜在动力学; 等等. 虽然 p53-Mdm2 之间的正反馈被提及, 但据我们所知, 尚未有细致的研究.

基于上述考虑, 本文重新审视了 Mdm2 促进 p53 的作用对 p53 动态的影响. 首先给出这个基因网络模型对应的动力学方程; 然后利用分岔分析的办法, 找出了关键的分岔点, 系统的动力学特征由分岔点划分的参数区间所决定; 最后根据分岔曲线, 在二维参数平面上找出了振荡的区域. 数值研究结果表明: p53-Mdm2 之间正反馈强度的差异可能是 p53 面对两种都能激活 ATM 的细胞压力时出现不同动力学响应方式的关键原因; Wip1 对这个基因网络的振荡会时而有利时而不利, 取决于 Mdm2 对 p53 的正调控强度; 在这个模型中, p53-Mdm2 的正负双重反馈, 是振荡出现的根基, 也就是说 p53-Mdm2 之间的正负反馈对 p53 振荡而言是同等重要的. 总之, 振荡出现需要正负两种反馈强度接近、相互偶联.

2 模型与方程

事实上, p53 的动力学行为是压力类型依赖的^[23]. 振荡的 p53 动力学出现在那些能引起 DNA 双链断链 (DSB) 的细胞压力中, 例如电离辐射和依托泊苷刺激^[12,24]. ATM 作为 DSB 的信号传感器, 接收到 DNA 损伤信号并迅速传导到 p53-Mdm2 模块^[25]. 一方面激活 p53 的转录活性, 另一方面通过催化 Mdm2 在 Ser395 位点的磷酸化促使 Mdm2 自我泛素化并被快速分解来增强 p53 的稳定性^[26]. 在 Ser395 位点磷酸化的 Mdm2 能结合 p53 的信使 RNA, 使其翻译效率被大幅提升^[27]. 此外, Mdm2 还有一种在 Ser166 或 Ser168 位点的磷酸化方式, 这类 Mdm2 的作用是促进 p53 失活和降解^[28]. Mdm2 是 p53 的靶蛋白之一, 实验表明另一种 p53 的靶蛋白 Wip1 也对维持形状均匀的 p53 脉冲至关重要^[29]. 作为一种蛋白激酶, Wip1 能促进 ATM 的去磷酸化, 从而抑制 DNA 损伤诱导下的 ATM 激活. 因此, p53-Mdm2 之间既有正反馈环又有负反馈环, 而 p53-Wip1-ATM 仅形成了负反馈环, 如图 1 所示, 其中红色线形成的回路为负反馈环, 绿色线形成的回路为正反馈环.

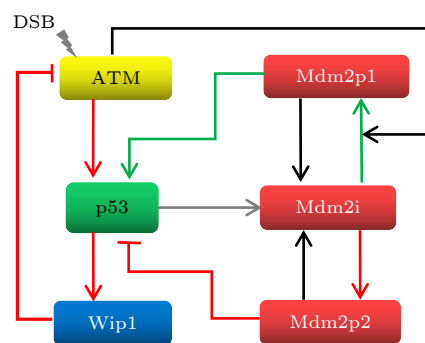


图 1 模型示意图. 箭头线表示促进或状态转移; 杠头线表示抑制

Fig. 1. Schematic diagrams of the model. Arrow-headed lines indicate promotion or state transition; bar-head lines indicate inhibition.

要构建基因网络的动力学模型, 首先要明确网络中的节点. 我们的模型中共有 6 个节点: 活性的 ATM, 活性的 p53, Wip1, 在 Ser395 位点磷酸化的 Mdm2 (Mdm2p1), 未修饰的 Mdm2 (Mdm2i), 在 Ser166 或 Ser168 位点磷酸化的 Mdm2 (Mdm2p2). 根据模型所考虑的生化反应 (也就是 ATM 被 DSB 激活, 被 Wip1 灭活; p53 的激活需要 ATM,

合成受到 Mdm2p1 影响; Wip1 基因的转录依赖于 p53; Mdm2 基因的转录也依赖 p53; 不考虑能终止 p53 振荡的 Akt 通路^[30], Mdm2 可自由地在 Ser166 或 Ser168 位点被磷酸化以及去磷酸化, 导致 Mdm2i 与 Mdm2p2 相互转化; Mdm2 被 ATM 催化转变为 Mdm2p1; Mdm2p1 又能自发地去磷

酸化, 变回 Mdm2i), 可给出如图 1 所示的模型框架. 网络中的每个节点对应着一个方程. 用方括号 “[]” 表示无量纲的蛋白质浓度, 在方括号里写了蛋白质的种类, 用一类 “S” 形函数 (广义的希尔函数) 来刻画蛋白质之间的相互调控, 则由这个基因网络“翻译”出的动力学方程组如下:

$$\frac{d[\text{ATM}]}{dt} = v_{\text{atm}} - d_{\text{atm}} \left(1 - \rho_0 + \rho_0 \frac{[\text{Wip1}]^{s_0}}{k_0^{s_0} + [\text{Wip1}]^{s_0}} \right), \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{p53}]}{dt} = & v_{\text{p53}} \left(1 - \rho_1 + \rho_1 \frac{[\text{ATM}]^{s_1}}{k_1^{s_1} + [\text{ATM}]^{s_1}} \right) \left(1 - \rho_2 + \rho_2 \frac{[\text{Mdm2p1}]^{s_2}}{k_2^{s_2} + [\text{Mdm2p1}]^{s_2}} \right) \\ & - d_{\text{p53}} \left(1 - \rho_3 + \rho_3 \frac{[\text{Mdm2p2}]^{s_3}}{k_3^{s_3} + [\text{Mdm2p2}]^{s_3}} \right), \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[\text{Mdm2i}]}{dt} = & v_{\text{mdm2}} \left(1 - \rho_4 + \rho_4 \frac{[\text{p53}]^{s_4}}{k_4^{s_4} + [\text{p53}]^{s_4}} \right) - k_p \left(1 - \rho_5 + \rho_5 \frac{[\text{ATM}]^{s_5}}{k_5^{s_5} + [\text{ATM}]^{s_5}} \right) [\text{Mdm2i}] \\ & + k_q [\text{Mdm2p1}] - k_{p*} [\text{Mdm2i}] + k_{q*} [\text{Mdm2p2}] - d_{\text{mdm2}} [\text{Mdm2i}], \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{d[\text{Mdm2p1}]}{dt} = k_p \left(1 - \rho_5 + \rho_5 \frac{[\text{ATM}]^{s_5}}{k_5^{s_5} + [\text{ATM}]^{s_5}} \right) [\text{Mdm2i}] - k_q [\text{Mdm2p1}] - f d_{\text{mdm2}} [\text{Mdm2p1}], \quad (4)$$

$$\frac{d[\text{Mdm2p2}]}{dt} = k_{p*} [\text{Mdm2i}] - k_{q*} [\text{Mdm2p2}] - g d_{\text{mdm2}} [\text{Mdm2p2}], \quad (5)$$

$$\frac{d[\text{Wip1}]}{dt} = k_{\text{wip1}} \left(1 - \rho_6 + \rho_6 \frac{[\text{p53}]^{s_6}}{k_6^{s_6} + [\text{p53}]^{s_6}} \right) - d_{\text{wip1}} [\text{Wip1}], \quad (6)$$

其中浓度单位为 “C”, 时间单位为分钟 (min), 希尔系数 $s_0 = s_1 = s_2 = s_3 = s_4 = s_6 = 4$, $s_5 = 2$, 其他的参数值及描述如表 1^[22,30,31] 所列. 在标准参数下 p53 的振荡周期在 4—7 个小时之间 (图 2), 与实验数据一致.

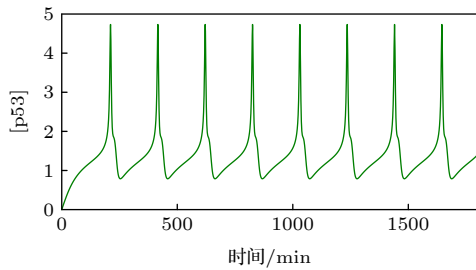


图 2 p53 的时间历程图

Fig. 2. Time occurs of p53.

3 结果与分析

3.1 关于正反馈强度参数 k_p 的分岔分析

Mdm2 对 p53 正调控的必要途径是 Mdm2 在 Ser395 位点的磷酸化, 与参数 k_p 对应. 换言之, k_p

的值反应了 p53-Mdm2 正反馈的强度. 首先在图 3 给出了 p53 平衡态与 k_p 的函数关系, 即余维 1 分岔图. 在不动点分支上出现了三个分岔点: 鞍结分岔点 (SN)、鞍结同宿分岔点 (SNIC)、霍普夫分岔点 (HB). 在 SN 和 SNIC 之间的蓝线是不稳定的鞍点, 在 SN 和 HB 之间的红色线是不稳定的结点和焦点, 在 SNIC 和 HB 之外的黑色线代表 p53 稳定的稳态. 在 SNIC 和 HB 之间, 这个动力系统中仅存在稳定的极限环, 也就是 p53 动态行为仅有稳

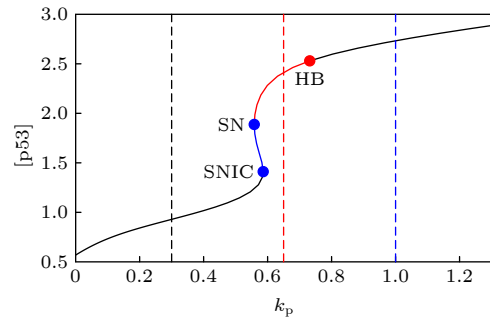


图 3 关于参数 k_p 的一维分岔图

Fig. 3. One-dimensional bifurcation graph on parameter k_p .

表 1 模型中的参数
Table 1. Parameters of the model.

参数	参数描述	值	单位
v_{atm}	ATM激活速率	1	$\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$
d_{atm}	ATM最大失活速率	0.53	min^{-1}
ρ_0	Wip1依赖的ATM失活反应占据的比例常数	0.9	\
k_0	Wip1催化的ATM失活反应中的酶半饱和和浓度	1	C
v_{p53}	p53最大合成并激活的速率	0.95	$\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$
ρ_1	ATM依赖的p53激活反应占据的比例常数	0.9	\
k_1	ATM催化的p53激活反应中的酶半饱和和浓度	0.3	C
ρ_2	Mdm2p1依赖的p53合成反应占据的比例常数	0.98	\
k_2	Mdm2p1催化的p53合成反应中的酶半饱和和浓度	0.057	C
d_{p53}	p53最大降解速率	0.6	min^{-1}
ρ_3	Mdm2p2依赖的p53失活和降解反应占据的比例常数	0.97	\
k_3	Mdm2p2催化的p53失活和降解反应中的酶半饱和和浓度	0.09	C
v_{mdm2}	Mdm2最大生成速率	0.153	$\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$
ρ_4	p53依赖的Mdm2合成反应占据的比例常数	0.98	\
k_4	p53催化的Mdm2合成反应中的酶半饱和和浓度	4.43	C
k_{p}	Mdm2在Ser395位点的最大磷酸化速率	0.65	min^{-1}
ρ_5	ATM依赖的Mdm2磷酸化反应占据的比例常数	0.9	\
k_5	ATM催化的Mdm2磷酸化反应中的酶半饱和和浓度	1	C
k_{q}	Mdm2在Ser395位点的去磷酸化速率	0.24	min^{-1}
$k_{\text{p}*}$	Mdm2在Ser166, Ser168的磷酸化速率	0.14	min^{-1}
$k_{\text{q}*}$	Mdm2在Ser166, Ser168的去磷酸化速率	0.01	min^{-1}
d_{mdm2}	Mdm2本底降解速率	0.034	min^{-1}
v_{wip1}	Wip1最大生成速率	0.09	$\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$
ρ_6	p53依赖的Wip1合成反应占据的比例常数	0.99	\
k_6	p53催化的Wip1合成反应中的酶半饱和和浓度	0.8	C
d_{wip1}	Wip1降解速率	0.05	min^{-1}
f	Mdm2p1的降解速率与Mdm2本底降解速率的比值	3.58	\
g	Mdm2p2的降解速率与Mdm2本底降解速率的比值	1.95	\

定振荡. 这里极限环的分支之所以没有被延拓是因为极限环上的折叠分岔点靠近 HB, 因此系统的动力学由不动点分支上的分岔点基本确定. 当 k_{p} 在 $(0, \text{SNIC})$ 参数区间中时, p53 最终会稳定在低稳态; 当 k_{p} 在 (SNIC, HB) 参数区间中时, p53 动力学呈现反复的、非衰减的脉冲; 当 k_{p} 在 $(\text{HB}, +\infty)$ 参数区间中, p53 最终会达到一个较高的稳态.

为了验证一维分岔分析的结果, 取了 3 个 k_{p} 值在 $([\text{p53}], [\text{Mdm2}])$ 相平面画出轨线 (图 4), 这里的 $[\text{Mdm2}]$ 为三种形式 Mdm2 的浓度之和. 当 $k_{\text{p}} = 0.3$ 时 (图 3 中的黑色虚线), 分岔图显示 p53 有稳定的低稳态, 在图 4 中对应着黑色轨道, 从原点开始最终停在了不动点. 当 $k_{\text{p}} = 0.65$ 时 (图 3 中

的红色虚线), 不动点是不稳定的焦点, 在图 4 中对应着红色轨道, 始于原点的轨迹最终收敛到极限环. 当 $k_{\text{p}} = 1$ 时 (图 3 中的蓝色虚线), p53 最终会稳定在较高的浓度, 在图 4 中对应着蓝色轨道, 从原点出发沿着渐进的环状轨迹最终到达不动点, 并不再移动. 相平面分析 (图 4) 的结果与分岔分析 (图 3) 的结果保持一致, 证实了分岔分析的正确性. 在正反馈强度很弱的时候, 极限环消失, 说明了 Mdm2 介导的正反馈对 p53 振荡发生的必要性. 此外, 正反馈强度过强时候振荡也会消失. 实际上, 正反馈过强时可通过调节一些负反馈的强度来抵消正反馈, 进而使得振荡复现, 详情见 3.2 和 3.3 小节.

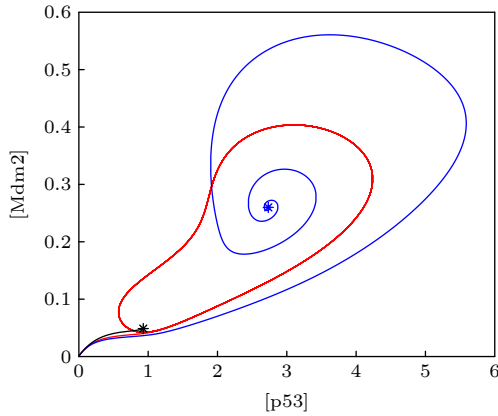
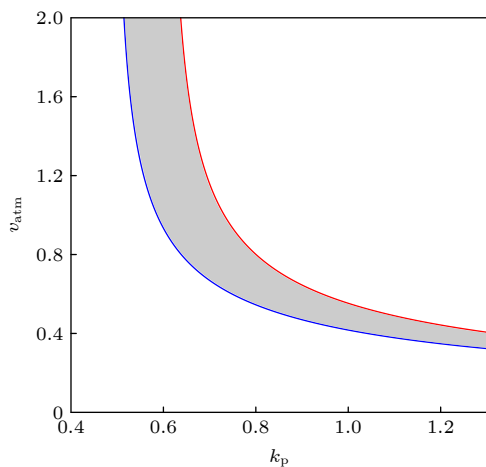


图4 相平面分析

Fig. 4. Phase plane analysis.

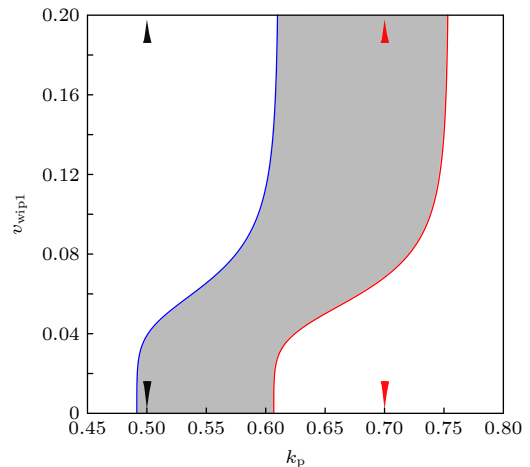
上述的分析表明, 要获取二维参数平面上的振荡区域, 只需延拓 SNIC 和 HB 两个分岔点. 由于 ATM 的激活参数 v_{atm} 是这个基因网络接收刺激信号的开端, 受到 DSB 的调控, 所以我们把 v_{atm} 作为第二参数张成 (k_p, v_{atm}) 参数平面 (图 5). 通过延拓 SNIC 分岔点 (图 5 中的蓝色线) 和 HB 分岔点 (图 5 中的红色线), 得到二维参数平面上的两条分岔曲线, 由这两条分岔线围成的灰色区域为振荡区域. 图 5 表明, 当正反馈强度较弱, 即 k_p 较小时, 例如 $k_p = 0.6$, p53 的振荡行为对 DNA 损伤更鲁棒, 也就是说只要 DNA 损伤输入的信号超过某个阈值就能触发 p53 振荡. 这与 Lahav 等 [12] 的实验结果一致, 即电离辐射强度 (DNA 损伤程度) 不能改变 p53 脉冲式动力学的应答模式. 而正反馈强度较强, 例如 $k_p = 1$ 时, 过多或过少的 DNA 损伤都不

图5 二维参数平面 (k_p, v_{atm}) 上的振荡区域Fig. 5. Oscillation area on the (k_p, v_{atm}) two-dimensional parameter plane.

能使 p53 振荡, 与 Chen 等 [24] 的实验一致, 即依托泊苷的剂量 (DNA 损伤程度) 需要适中才能出现 p53 振荡. 因此我们推断, 在引起 DSB 的两类刺激下, p53 出现对 DSB 相异的鲁棒性有可能是 p53-Mdm2 之间正反馈强度的差异引起的, 这与 Sun 和 Cui [32] 的观点 (ATM 诱导的 Mdm2 磷酸化通路有利于双模式的 p53 动力学) 有相似之处.

3.2 p53-Wip1-ATM 负反馈环与 p53-Mdm2p 正反馈环的联合影响

Batchelor 等 [29] 的实验发现, 在细胞中加入 Wip1 信使 RNA 的抑制剂后, p53 振荡消失. 此时的 p53 出现单个大幅度脉冲, 类似于在紫外线照射实验中观测到的 p53 脉冲. 因此, Wip1 通路作用强度的差异很可能是两种刺激下出现不同的 p53 动力学应答的根本原因 [23]. 为了探究 Wip1 和振荡发生的关系, 在 (k_p, v_{wip1}) 参数平面上延拓出 SNIC 分岔线和 HB 分岔线; 同样, 灰色区域为振荡区域 (图 6). 当 v_{wip1} 增大到一定程度时, 两条分岔曲线与 x 轴接近垂直, 此时 Wip1 的作用饱和, 也就是 Wip1 含量虽然充足, 但是反应底物活性 ATM 的含量较低, 使得 ATM 失活反应的最大速率被限制. 这点在模型中体现在关于 Wip1 的希尔函数中, 在 Wip1 的浓度很高的情形下, 继续增加 Wip1 浓度不再对这个基因网络的其他节点有影响. 显然, 在标准参数下 ($k_p = 0.65$), Wip1 是振荡出现的重要条件, 与文献 [22] 结论一致.

图6 二维参数平面 (k_p, v_{wip1}) 上的振荡区域Fig. 6. Oscillation area on the (k_p, v_{wip1}) two-dimensional parameter plane.

有趣的是, 当 k_p 较小时, $v_{wip1} = 0$ 也会发生振荡. 这意味着 Wip1 被抑制的情况下, 通过削弱 p53-Mdm2 之间的正反馈也能使得 p53 出现振荡, 在生物实验中应注意这一点. 为了进一步说明这些情况, 在两种 k_p 值下做了 [p53] 关于参数 v_{wip1} 的余维 1 分岔图 (图 7). 当 k_p 较小时, 如图 6 黑色小三角所指 ($k_p = 0.5$), 此时 Wip1 可能不利于 p53 振荡; 在图 7(a) 中, 随着 v_{wip1} 增大, 到超过 SNIC 分岔点时, 不动点为稳定的结点, 极限环消失. 而当 k_p 较大时, 如图 6 红色小三角所指 ($k_p = 0.7$), 此时 Wip1 有利于 p53 振荡; 在图 7(b) 中, 随着 v_{wip1} 增大, 到超过 HB 分岔点时, 不动点为不稳定的焦点, 极限环出现. 因此, 在这个模型中 Wip1 对系统振荡的影响是由 p53-Mdm2 之间的正反馈强度决定的. 非时滞模型的振荡需要恰当的正反馈强度, 默认参数下 ($k_p = 0.65$) 正反馈较强, 附加的 p53-Wip1-ATM 负反馈回路与 p53-Mdm2p1 正反馈回路拮抗, 所以能出现振荡.

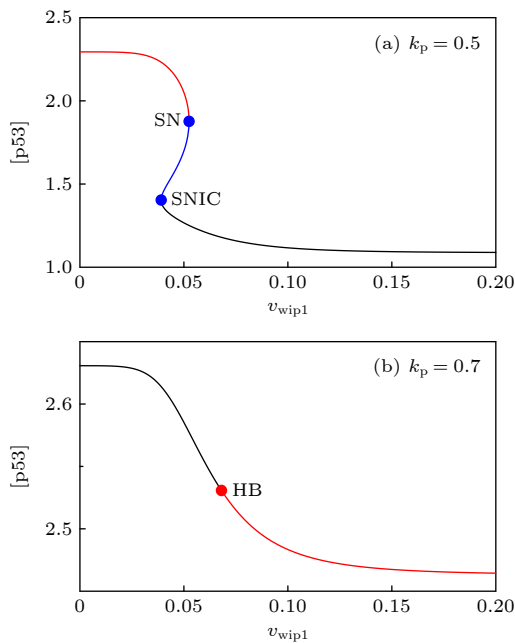


图 7 关于参数 v_{wip1} 的一维分岔图

Fig. 7. One-dimensional bifurcation graph on parameter v_{wip1} .

3.3 p53-Mdm2 正负反馈环的联合影响

最后探究 p53-Mdm2 之间的正负反馈协作对系统振荡出现的影响. 模型中假设 Mdm2 要实现对 p53 的抑制作用, 即破坏 p53 的稳定性和转录活性, 首先要经过 Akt 的磷酸化. 事实上, 在文献 [30] 的模型中, Akt 的活性也受到 p53 的间接调

控, 并且这种作用很可能引起 p53 的双稳态. 在本文考虑的模型中, k_{p*} 被视为定常量, 是控制 Mdm2 抑制 p53 这条通路的关键参数. 如图 8 所示, 在 (k_p, k_{p*}) 参数平面中的振荡区域 (灰色部分) 与 x 轴和 y 轴都不相交, 这代表 p53-Mdm2p1 通路和 p53-Mdm2p2 通路都是振荡的要素. 负反馈回路是振荡发生的网络结构基础, 在很多 p53 振子的理论模型中, p53-Mdm2 的负反馈都起到了重要作用 [13–16], 本文的模型中起主导作用的负反馈回路同样是 p53-Mdm2. 参数 k_p 的振荡区间 (SNIC, HB) 随着 k_{p*} 的增大而扩宽, 进一步说明了 p53-Mdm2p2 负反馈环有利于 p53 的振荡. 随着负反馈强度的增加, 振荡所需要的正反馈强度也随之增加, 再次说明了振荡的出现需要两者同时参与、相互制约. 事实上, Zhang 等 [33] 提出, 用正负反馈回路耦合构建的 p53 振子模型能产生更具鲁棒性的振荡.

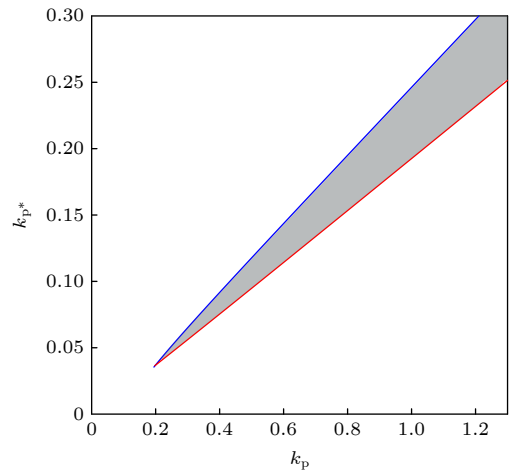


图 8 二维参数平面 (k_p, k_{p*}) 上的振荡区域

Fig. 8. Oscillation area on the (k_p, k_{p*}) two-dimensional parameter plane.

4 结论与讨论

总而言之, 本文全面探讨了 Mdm2 对 p53 的正调控 (即 Mdm2p1 促进 p53 的翻译) 和 p53 振荡发生之间的关联. 首先利用生物事实给出一个 p53 基因网络的数学模型; 然后利用数值分岔分析的方法, 研究了刻画 p53-Mdm2 正反馈强度的参数 k_p : 1) k_p 与 DSB 的协作关系, 提出了实验发现的 p53 对两类能引起 DSB 的刺激 (电离辐射、依托泊苷处理) 出现不同动力学响应模式的原因可能

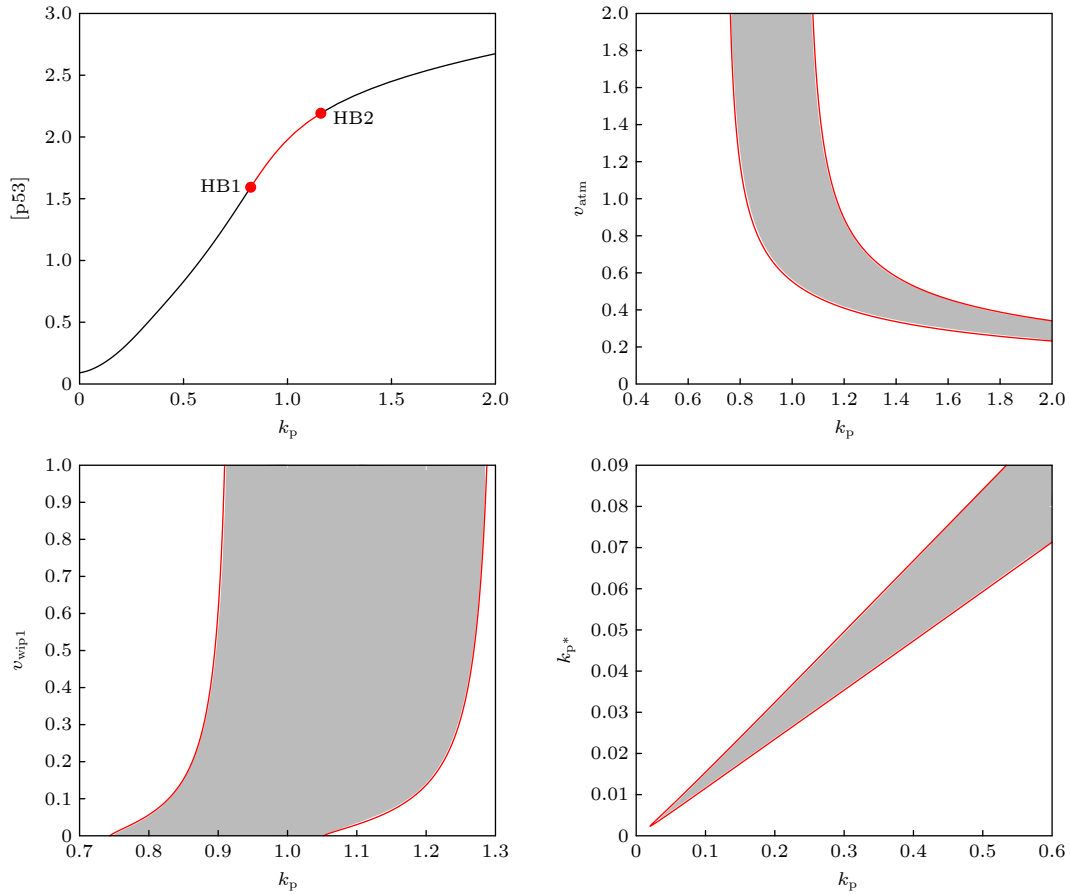


图9 分岔图组

Fig. 9. Bifurcation graph group.

是 k_p 的不同; 2) k_p 与 Wip1 的协作关系, 指出了 Wip1 一方面在高强度正反馈下能促进振荡, 另一方面在低强度正反馈下能抑制振荡; 3) k_p 与 Mdm2p2 的协作关系, 再次证实了 p53-Mdm2 的负反馈回路是振荡发生的结构基础. 本文强调的是正负反馈对 p53 基因网络发生振荡的同等重要性. 值得注意的是, 希尔函数和微分方程刻画的是宏观层次的模型, 今后的研究还需建立更为细致的多态模型^[34]. p53 的振荡与细胞周期停滞或细胞凋亡等过程密不可分^[35], 希望本研究能为今后的实验设计和医学应用提供思路.

此外, 本文的结果是在非线性程度(协同性)很高的调节关系上得出的, 这里的非线性程度很高主要体现在数值较大的希尔系数上. 为了使结论更加可靠, 检测希尔系数较小时振荡发生的条件很有必要. 把 s_0 调到 1; s_1 , s_2 和 s_3 下调到 2; s_4 , s_6 的值不变 (因为 p53 以 4 聚体的形式绑定靶基因^[36], 其希尔系数理论上应取为 4). 为了使 p53 出现振荡, k_1 的值改为 0.09, k_3 的值改为 0.05, 其他参数

保持默认值, 在图 9 中作出关于参数 k_p 的分岔图组. 从图 9 可以看出, 不同于强非线性的分岔现象是分岔点 SN 以及 SNIC 消失, 振荡区间变为两个 HB 之间的参数区间 (HB1, HB2); 其他的振荡控制现象未发生变化. 也就是 (k_p, v_{atm}) 参数平面上的振荡区域仍由两条“U”形分岔曲线所围成, 当 k_p 较小时 p53 能在 ATM 过度激活的情况下保持振荡; (k_p, v_{wip1}) 参数平面上的振荡区域由两条“J”形分岔曲线所围成, 存在一部分 k_p 的值使得 Wip1 抑制振荡; (k_p, k_{p*}) 参数平面上的振荡区域由两条“/”形直线所围成, p53-Mdm2 的正负反馈偶联依然是这个基因网络振荡的“引擎”. 因此, 本文的定性结论可能仅取决于这个基因网络的结构, 对希尔函数的非线性程度并不敏感. 结论的可靠性得到了进一步的验证.

参考文献

- [1] Li X, Liu F, Shuai J W 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 178704 (in Chinese) [李翔, 刘锋, 帅建伟 2016 物理学报 **65** 178704]

- [2] Puszyński K, Hat B, Lipniacki T 2008 *J. Theor. Biol.* **254** 452
- [3] Kubbutat M H G, Jones S N, Vousden K H 1997 *Nature* **387** 299
- [4] Sermeus A, Michiels C 2011 *Cell Death Dis.* **2** e164
- [5] Li H, Zhang X P, Liu F 2013 *PLoS One* **8** e80111
- [6] Wang P, Han B, Zhang X P, Liu F, Wang W 2018 *FEBS Lett.* **593** 13
- [7] Shikazono N, Noguchi M, Fujii K, Urushibara A, Yokoya A 2009 *J. Radiated Res.* **50** 27
- [8] Vousden K H 2006 *J. Cell Sci.* **119** 5015
- [9] Purvis J E, Karhohs K W, Mock C, Batchelor E, Loewer A, Lahav G 2012 *Science* **336** 1440
- [10] Lev Bar-Or R, Maya R, Segel L A, Alon U, Levine A J, Oren M 2000 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97** 11250
- [11] Geva-Zatorsky N, Rosenfeld N, Itzkovitz S, Milo R, Sigal A, Dekel E, Yarnitzky T, Liron Y, Polak P, Lahav G, Alon U 2006 *Mol. Syst. Biol.* **2** 2006.0033
- [12] Lahav G, Rosenfeld N, Sigal A, Geva-Zatorsky N, Levine A J, Elowitz M B, Alon U 2004 *Nat. Genet.* **36** 147
- [13] 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]
- [14] Bottani S, Grammaticos B 2007 *J. Theor. Biol.* **249** 235
- [15] Ma L, Wagner J, Rice J J, Hu W, Levine A J, Stolovitzky G 2005 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **102** 14266
- [16] Xia J F, Jia Y 2010 *Chin. Phys. B* **19** 040506
- [17] Eliaš J, Dimitrio L, Clairambault J, Natalini P 2014 *Phys. Biol.* **11** 045001
- [18] Bi Y H, Yang Z Q, He X Y 2016 *Acta Phys. Sin.* **65** 028701 (in Chinese) [毕远宏, 杨卓琴, 何小燕 2016 物理学报 **65** 028701]
- [19] Hat B, Kočańczyk M, Bogdal M N, Lipniacki T 2016 *PLoS Comput. Biol.* **12** e1004787
- [20] Wang D G, Zhou C H, Zhang X P 2017 *Chin. Phys. B* **26** 128709
- [21] Ochab M, Puszyński K 2020 *PLoS One* **15** e0243823
- [22] Liu N, Wang D N, Liu H Y, Yang H L, Yang L G 2020 *Chin. Phys. B* **29** 068704
- [23] Batchelor E, Loewer A, Mock C, Lahav J 2011 *Mol. Syst. Biol.* **7** 488
- [24] Chen X, Chen J, Gan S, Guan H, Zhou Y, Ouyang Q, Shi J 2013 *BMC Biol.* **11** 73
- [25] Falck J, Coates J, Jackson S P 2005 *Nature* **434** 605
- [26] Stommel J, Wahl G 2004 *EMBO J.* **23** 1547
- [27] Hamard P J, Manfredi J J 2012 *Cancer Cell* **21** 3
- [28] Mayo L D, Donner D B 2001 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **98** 11598
- [29] Batchelor E, Mock C S, Bhan I, Loewer A, Lahav G 2008 *Mol. Cell* **30** 277
- [30] Zhang X P, Liu F, Wang W 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **108** 8990
- [31] Zhuge C, Sun X, Chen Y, Lei J 2016 *J. Theor. Biol.* **388** 1
- [32] Sun T, Cui J 2014 *FEBS Lett.* **588** 815
- [33] Zhang T, Brazhnik P, Tyson J J 2007 *Cell Cycle* **6** 85
- [34] Wang Y L, Liu F 2020 *Acta Phys. Sin.* **69** 248702 (in Chinese) [王耀来, 刘锋 2020 物理学报 **69** 248702]
- [35] 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]
- [36] Jeffrey P D, Gorina S, Pavletich N P 1995 *Science* **267** 1498

Influence of Mdm2-mediated positive feedback loop on the oscillation behavior of p53 gene network^{*}

Yang Hong-Li Liu Nan[†] Yang Lian-Gui

(School of Mathematical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China)

(Received 4 January 2021; revised manuscript received 26 January 2021)

Abstract

The transcription factor p53 is the core of the cellular stress network, which controls cell fate decisions on genotoxic stress in a dynamics response manner. Mdm2 is an E3 ubiquitin ligase, which play a dual role in p53 regulation, that is, on the one hand, Mdm2 destroys the stability of p53 via ubiquitin labeling, and on the other hand, Mdm2 increase the efficiency of p53 production through binding p53 messenger RNA. A number of models indicate that Mdm2's inhibitory function on p53 plays a constructive role in the p53-Mdm2 vibrator, the research of how Mdm2's promotion function on p53 regulates the dynamics of this gene network, however, is still lacking. To this end, this paper uses a mathematical model to comprehensively explore the influence of the Mdm2 up-regulation p53 pathway on p53 dynamics. We adopt the ordinary differential equations (ODE) model and the bifurcation analysis method to investigate the multiple role of Mdm2 on p53 gene networks dynamics control. The results show that the phosphorylation of Mdm2 at Ser395, which forming a positive feedback loop (PFL) with p53, is essential for the oscillation of this gene network and may be the reason why there is a bimodal switch of p53 kinetics under etoposide stimulation; the previously reported phosphatase Wip1 is required for the oscillation of p53, which may only occur in situations where the intensity of the PFL mediated by phosphorylated Mdm2 is high, and we predict that Wip1 will inhibit the p53 oscillation in some weak PFL cases; Finally, our model also proves that Mdm2 promotes the deactivation and ubiquitination degradation of p53 is a key factor in the occurrence of repeated vibration dynamics of p53. The main conclusions of this paper are exhibited in some two-dimensional bifurcation diagrams. In order to confirm these bifurcation phenomena, we discuss the case where the Hill coefficient describing the degree of nonlinearity is small. As a result, there is no obvious shape change of the bifurcation curves surrounding the oscillation region. The robustness of these conclusions is verified again. We believe that our results can play a guiding role in the future related experiments of p53 kinetics.

Keywords: Mdm2, p53, feedback, bifurcation

PACS: 87.15.R-, 87.16.Yc, 82.40.Bj, 82.39.-k

DOI: 10.7498/aps.70.20210015

^{*} Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11762011).

[†] Corresponding author. E-mail: IMULiuNan@163.com