

The Amplification Effect of Noise in Synthetic Gene Networks

Yaping Li^{1*}, Rui Guo¹, Haichuan Guo¹, Lin Ji², Qianshu Li³

¹State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing

²Department of Chemistry, Capital Normal University, Beijing

³School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou
Email: liyp@mail.buct.edu.cn

Received: Mar. 31th, 2011; revised: Apr. 18th, 2011; accepted: Apr. 18th, 2011.

Abstract: By numerical simulation, the dynamic behaviors of synthetic gene networks were investigated under the perturbation of environmental noise. Without the perturbation of noise, the determinate dynamic equation could display the character of Hopf bifurcation. Then, the response of the system to noise was studied by stochastic dynamic equation description. It was found that noise could excite the system to generate a robust oscillation. Most important, the noise could amplify the region of oscillation, and enlarge the range of the corresponding frequency.

Keywords: Environmental Noise; Gene Network System; Amplification Effect

基因网络体系中环境扰动的放大效应

李亚平^{1*}, 郭瑞¹, 郭海川¹, 吉琳², 李前树³

¹北京化工大学化工资源有效利用国家重点实验室, 北京

²首都师范大学化学系, 北京

³华南师范大学化学与环境学院, 广州

Email: liyp@mail.buct.edu.cn

收稿日期: 2011年3月31日; 修回日期: 2011年4月18日; 录用日期: 2011年4月18日

摘要: 本文采用数值模拟方法, 探讨环境扰动对基因网络体系振荡区域的放大效应。研究发现在没有环境扰动的作用下, 体系的宏观确定性动力学方程可以呈现霍普夫分岔特性; 随后用随机动力学方法描述体系对环境扰动的响应, 发现环境扰动能够激发体系产生振荡行为, 更为重要的是能够放大体系的振荡区域, 并且相应的振荡频率范围也有所增大。

关键词: 环境扰动; 基因网络; 放大效应

1. 引言

基因表达的过程在生命过程中处于最基本的层次, 其中存在着丰富的随机过程。Arkin等人很早就提出基因表达过程中涉及到的化学反应是随机发生的, 环境扰动的随机影响必须加以考虑。这是由于生物体内的环境涨落会对基因表达过程的动力学产生很重要的影响; 同时基因表达的过程通常在单细胞内发生, 参与反应过程的分子数量很少, 也会在统计上对最终的结果产生重大的影响^[1]。近年来, 越来越多

的工作者开始研究基因表达过程中的噪音效应^[2-8]。到目前为止, 大多的研究都集中在基因表达过程中噪音的控制, 测量及表征, 噪音的来源等等^[2], 对于基因表达层次上噪音积极作用的研究则相对较少。在基因网络体系中, 侯中怀小组研究了噪音导致的基因振荡信号, 并提出有效振荡的概念^[4]。帅建伟小组研究了细胞内钙离子体系中全局噪音导致的钙离子振荡信号, 指出生物体系中噪音的激发作用^[5]。本课题组的刘艳博士研究了外周期力对基因网络体系的调控

作用^[8]。本文则利用随机模型研究环境扰动所导致的振荡区域和范围。

2. 模型和方法

本文采用的模型是由Hasty等人提出的^[9]，它包含两个质粒，它们都含有相同的启动子。每个启动子包含OR1, OR2和OR3*三个操纵位点。在第一个质粒上，启动子控制ci基因的转录，可调节CI蛋白质的产生。在第二个质粒上，启动子控制lac基因的转录，可调节Lac蛋白质的产生。该模型的时间演化过程可用下面的微分方程组来表示：

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\alpha\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_x x \quad (1)$$

$$\tau_y \frac{dy}{dt} = \frac{1+x^2+\alpha\sigma x^4}{(1+x^2+\alpha\sigma x^4)(1+y^4)} - \gamma_y y \quad (2)$$

这里 x 和 y 分别是 CI 和 Lac 蛋白质的浓度； γ_x 和 γ_y 代表 CI 和 Lac 蛋白质的有效降解速率，它们可由外界因素调控， α 代表 CI 二聚物与 OR2 位点结合时转录速率增大的程度， σ 是 CI 二聚物对 OR2 位点相对于 OR1 位点结合的相对亲和力， τ_y 为滞后量($\tau_y = 5$)。关于模型的更多信息可参考文献[9]。

在此基础上，将随机项加在控制参数 γ_y 上，即

$$\gamma_y = \gamma_y^0 + \beta \xi(t) \quad (3)$$

其中 γ_y^0 是初始值， $\xi(t)$ 为白噪音，具有 $\langle \xi(t) \rangle = 0$ 和 $\langle \xi(t) \xi(t+\tau) \rangle = \delta(\tau)$ 特性， β 为噪音强度。本文采用改进 Euler 法求解方程(1)、(2)、(3)，时间持续 5000 s，步长为 0.05 s，对最后的 65536 个数据进行快速傅里叶变换(FFT)进行频谱分析。

3. 结果和讨论

基因网络体系所对应的宏观确定性动力学方程(1~3)体现的动力学分岔图如图1A所示。在第一个分岔点($BP_1 = 0.0184$)之前和第二个分岔点($BP_2 = 0.0370$)之后体系处于稳定态；在 BP_1 和 BP_2 之间体系处于振荡态。CI和Lac蛋白质数量上的振荡是因为两个转录结合规则：当CI二聚物与OR2结合并且OR3*是空时，启动子状态为“开”；当Lac四聚物与OR3*结合时，启动子状态为“关”。图1A的分岔图说明可通过调节 γ_y 来实现该体系的动力学分岔。陆启韶小组就曾研究在神经元模型中通过参数调节来实现动力学分岔^[10]。本文中，当选取参数 $\gamma_y^0 = 0.039$ 时，宏观确定性方程描述的体系

不会出现振荡现象，图1B黑色线；随后考虑将噪音加入到确定性方程中，见方程(3)，固定噪音强度 $\beta = 0.1$ 时，则出现了随机振荡现象（图1B红色线），这意味着噪音能够诱导体系产生基因振荡信号，这同侯老师小组的研究结果相一致^[4]。

接着改变 γ_y^0 的值，研究加入噪音后体系分岔图的变化情况，前提是固定 $\beta = 0.1$ 。在图2中，黑色曲线代表的是宏观确定性方程固有的分岔图，固有振荡的区域为 $\gamma_y^0 = 0.0184 \sim 0.037$ 这个范围。当加入噪音之后，振荡的范围扩大，见图2中的红色曲线，它代表的是加入随机项之后得到新的分岔图，振荡的区域变为 $0.012 \sim 0.055$ 。加入噪音后导致振荡区域的扩大现象就称为噪音的放大效应——即噪音的加入放大了固有体系的振荡区间。这里需要注意的是在 $0.012 \sim 0.0184$ 及 $0.037 \sim 0.055$ 之间，固有体系处于稳定态，是没有振荡出现的，加入噪音后出现的振荡是由噪音所激发产生的；而在 $0.0184 \sim 0.037$ 之间的振荡是固有信号对环境噪音的响应振荡，不是由噪音激发产生的。另外从振荡的振幅也能看出，固有区域的振幅比较平滑（黑色），而随机振荡区域的振幅波动则相对较大（红色），这说明体系在加入噪音后既要维持体系的振荡行为也要体现对噪音的响应。通过比较噪音对稳态和振荡态体系的影响发现，处在稳定态的基因网络

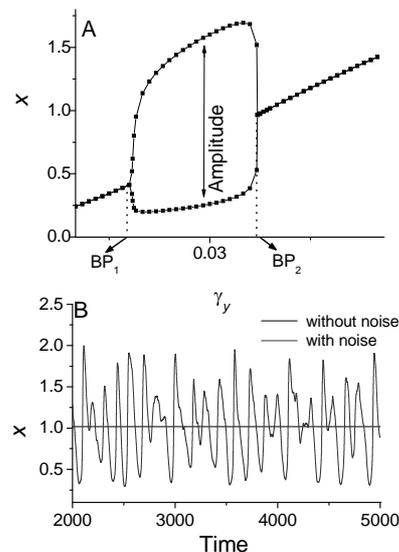


Figure 1. The bifurcation and the time serial of the system at $\gamma_y^0 = 0.039$, $\beta = 0.1$, $\alpha = 11$, $\sigma = 2$, $\gamma_x = 0.105$; $BP_{1/2}$ represents the first/second bifurcation point

图1. 体系固有的分岔图(A)及时间序列图(B) $\gamma_y^0 = 0.039$, $\beta = 0.1$, $\alpha = 11$, $\sigma = 2$, $\gamma_x = 0.105$; $BP_{1/2}$ 代表第一和第二个分岔点

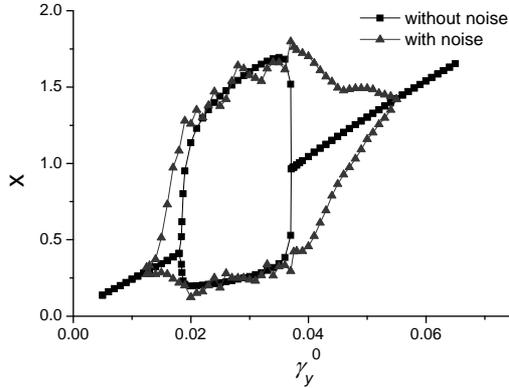


Figure 2. The stochastic bifurcation sketch map under the perturbation of noise
图2. 加入噪音后的随机分岔图

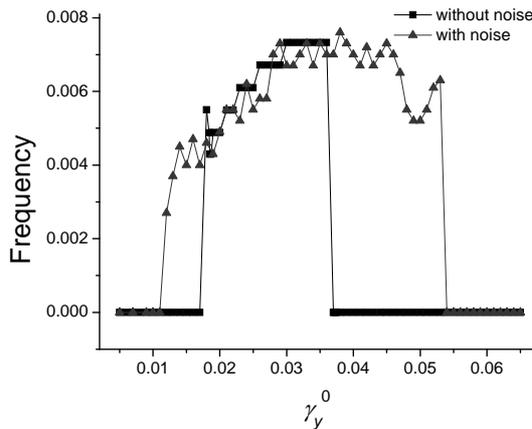


Figure 3. The frequency of the stochastic oscillation versus γ_y^0 under the perturbation of noise
图3. 加入噪音后随机振荡产生的频率随着 γ_y^0 的变化图

体系比振荡态的体系更容易受到环境的干扰，其对噪音的敏感性较强。

接着考察了体系加入噪音后随机振荡频率的变化情形，如图3所示。固有振荡区域 $\gamma_y^0 = 0.0184 \sim 0.037$ 所对应的振荡频率变化范围为 0.0043 到 0.0073 Hz (黑色曲线)。加入环境噪音后，随机振荡频率的变化依然是 0.0043 Hz 到 0.0073 Hz，这意味着基因网络体系对环境噪音有一定的自我调节作用，但相应的控制参数范围变为 0.012~0.055。这从频率的角度证明了噪音的加入使得体系的振荡区域有所放大——噪音的放

大效应。另外发现固有振荡频率的变化波动较小，而随机振荡频率变化的波动较大，这说明体系对环境噪音响应的同时又要维持自身的振荡行为。

环境扰动的放大效应，即环境扰动放大了固有体系的振荡区域，暗示着基因网络体系能够利用自身来感知和适应外界的环境扰动，并能够积极的运用环境的扰动，调节各种动力学参数，使基因体系能够利用扰动的优点在基因表达或其他细胞过程中发挥功能性的作用。

4. 结论

通过数值模拟的方法研究基因网络体系在环境扰动作用下呈现新的分岔图。与固有(确定性体系)的分岔图相比，新的分岔图中，振荡的区域有所增加，而振幅虽有波动，但始终围绕固有振荡的振幅发生变化，这体现了环境扰动能够放大振荡区域的积极作用。生命系统本身就是一个充满噪音的体系，细胞内外的周期信号或随机信号影响着生物体系内部各类过程，因此有理由相信基因网络可能会通过某种方式利用这种噪音的积极作用。

参考文献 (References)

- [1] H. H. McAdams, A. Arkin. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1997, 94(3): 814-819.
- [2] J. M. Raser, E. K. O'Shea. Noise in gene expression: origins, consequences, and control. *Science*, 2005, 309(5743):2010-2013.
- [3] Q. Liu, Y. Jia. Fluctuations-induced switch in the gene transcriptional regulatory system. *Phys. Rev. E.*, 2004, 70(4), p. 041907.
- [4] 王志伟, 侯中怀, 辛厚文. 合成基因网络中的内信号随机共振[J]. *中国科学(化学)*, 2005, 35(3):189-193.
- [5] X. Liao, P. Jung, J. Shuai. Global noise and oscillations in clustered excitable media. *Phys. Rev. E.*, 2009, 79(4), p. 041923.
- [6] T. Tian, K. Burrage. Stochastic models for regulatory networks of the genetic toggle switch. *Proc. Natl Acad. Sci.*, 2006, 103(22): 8372-8377.
- [7] T. Zhou, L. Chen, K. Aihara. Molecular communication through stochastic synchronization induced by extracellular fluctuations. *Phys. Rev. Lett.*, 2005, 95(17), p. 178103.
- [8] 刘艳, 李前树. 随机扰动和周期信号对基因调控系统的影响[J]. *分子科学学报*, 2007, 23(6): 434-436.
- [9] J. Hastay, M. Dolnik, V. Rottschäfer, et al. Synthetic gene network for entraining and amplifying cellular oscillations. *Phys. Rev. Lett.*, 2002, 88(14), p. 148101.
- [10] 王海侠, 陆启韶, 郑艳红. 神经元模型的复杂动力学: 分岔与编码[J]. *动力学与控制学报*, 2009, 7(4): 293-296.