



摘 要

Smolen 等人于 1999 年提出了时间延迟的基因转录调节系统的确定论模型。本文在正反馈确定论模型中分别引入蛋白质的合成率和降解率的随机涨落, 得到基因转录调节系统的随机动力学模型, 利用数值计算方法研究噪声对系统的影响。发现延迟时间为常数时, 在无关联的两噪声情况下, 无论是蛋白质合成率的波动还是降解率的波动都能诱导基因“开关”转换; 而且在有噪声关联的情况下, 单独的两噪声以及关联强度分别都能诱导基因“开关”转换。通过有延迟与无延迟的确定性模型以及相应的随机模型进行对比研究表明: 随延迟时间增加系统的不稳定性增大, 系统更容易出现新的特性。

进一步研究了不同的时间延迟对基因转录调节系统的影响。由于延迟对系统的影响随延迟时间而变化, 这里研究延迟时间为小尺度的情形。研究结果表明: 随着延迟时间的增加, 几率分布在低稳态的峰值减少, 而几率分布在高稳态的峰值增加。当延迟时间在较小的范围内增加时, 系统的状态变量的平均值、标准方差、及自相关函数(即量化变量的集中程度)均迟缓地变化, 但当延迟时间在较大的范围内增加时, 状态变量的平均值快速地增加, 而标准方差和自相关函数都迅速地减少。总之, 时间延迟对非线性随机过程有影响, 而且随着延迟时间的增加影响作用越大。

此外, 细胞都有自动调节的能力, 通过体内的正、负反馈作用来实现。本文在 Smolen 等人于 1998 年和 1999 年分别提出了正、负反馈基因转录调节系统的无延迟的、有延迟的确定论模型上, 对比研究了两种系统都有振荡性, 而且延迟系统的振荡区域、振荡幅度相对于无延迟模型都增大, 使得系统更容易出现振荡。因此, 延迟增加系统的不稳定性。

通过对时间延迟的基因调节系统的研究, 发现时间延迟增加系统的不稳定性使系统更容易出现新的特征, 还发现这些参数如延迟时间、转录率、降解率的波动、合成率的波动、以及噪声关联强度都可以作为存在时间延迟系统的基因开关的控制参量。这些参数可以用在基因药物研究和基因治疗上。

关键词: 时间延迟; 转录调节; 转录率; 基因开关; 噪声; 双稳态; 振荡



Abstract

Smolen et al. have proposed a time-delay gene transcriptional regulation system [Am. J. Physiol. 277, C777 (1999)]. Two fluctuations of the protein degradation rate and the protein synthesis rate are introduced in this deterministic positive-feedback model, and the two noises have effects on the system by the numerical modeling computation. When the delay time is a constant, it is found that either of the uncorrelated two noises can induce gene switch transition, and also found that the two noises and the correlated noise can induce gene switch. In addition, system instability is increasing with the time delay increasing, and the system occurs easily new properties by comparing a no-time-delay model with a time-delay model of the deterministic model or the stochastic model.

In the further, it is found that difference delay times have some effects on the gene transcriptional regulation system. Here, all these delay times are small, for time delay affects system properties with the delay time increasing. The effects of nonlinear time-delay on the stochastic system have been numerically investigated. With the delay time increasing, it is found that the peak of probability distribution in low steady states is decreased, and the peak of probability distribution in high steady states is increased. The mean of state variable, the normalized variance, and the normalized autocorrelation function which quantifies the concentrated degree are slowly varied for small delay time. However, the mean of state variable is rapidly increased, the normalized variance and the normalized autocorrelation function is rapidly decreased for large delay time.

In addition, cells have the capabilities of auto regulation. Based on the no-time-delay and time-delay gene transcriptional regulation systems of positive and negative feedback proposed by Smolen et al. [Am. J. Physiol. 274, C531 (1998), Am. J. Physiol. 277, C777 (1999)], it is found that the two systems can occur oscillations, and found that oscillation region and range of the time-delay system are larger than the no-time-delay system. These changes induce more easily system oscillations, thus the time delay can increase system instability.



In the conclusion, it is found that time delays can increase system instability by studying nonlinear time-delay gene transcriptional regulation system, also found that these parameters such as time delays, transcriptional rate, and noises can take as the control parameters of gene switch in the time-delay gene regulation systems. These parameters may be used in gene medication research and gene therapy.

Key Words: time delay; transcriptional regulation; transcriptional rate; gene switch; noise; multistability ; oscillation



第一章 引言

生命是自然界中最复杂、最神奇，也是最迷人的现象之一。现代生命科学的发展非常迅速，对社会发展和经济建设等涉及人类自身生存和发展的各个领域都有重大的影响。生命科学还与数学、物理、化学、计算机科学、信息科学等其他学科的交叉渗透、相互影响和共同发展。因此，研究各种生命现象以及探索生命现象的本质是人类生存和发展的需要，具有重要的意义。

生命现象的复杂性反映了生命系统是一个多层次、非线性的、高度有序的、开放的具有耗散特征、远离平衡态的复杂系统。细胞是人们目前所能认识到生物体内最复杂有序的系统之一，在细胞中也广泛地存在着时间延迟^[1-2]。生物体内细胞的生化过程中，基因表达的调控通过信号由细胞外到细胞内的传递，尤其是基因调节系统的转录、翻译、蛋白质的形成等过程都存在时间延迟^[3]。所以，对生物系统复杂的生化过程的研究有必要考虑时间延迟的影响。

延迟对生物系统复杂的生化过程、物种多样性的形成和物种进化都起着重要的作用。在生物技术的研究和应用开发上应遵循生物体内时间延迟的客观规律，合理地利用生物体内的时间延迟为人类服务。此外，时间延迟在医药、控制论、材料科学等其它方面的研究也十分重要。

§ 1.1 时间延迟系统的研究现状

最近，时间延迟的随机过程已是一个兴趣日益增加的研究课题。在很多的情形下，时间延迟反映了通过系统输运有关的物质、能量、信息的传输时间。存在很多的实际过程，需要考虑时间延迟，例如，种群动态的成熟期、神经网络的传输时间、瞳孔光反射的传输时间、以及在跟踪动作时视觉反馈的假象延迟等等。在提高记忆力的认识上，人们对时间延迟系统动力学行为的研究是最初的一步，而这一研究尤其在医药、生物学、控制论等方面突显其重要性。

近年来，人们已在非线性随机动力学系统的时间延迟方面开展了大量的理论和实验研究工作。Ohira 及其合作者^[4]研究了时间延迟随机行走的有关现象，发现跳跃的几率依赖粒子在过去已给的跳跃数目的位置。接着他们又研究了有离散时间的双态系统，在该系统中两个状态各自占有的几率依赖系统以前步数 N ，发现了一些有重要意义的共振特性^[5]。在小延迟时间的极限下，Guillouzic 等人^[6-7]发展了一套



关于随机延迟动力学的统计描述方法。Tsimring 等人^[8]研究了具有时间延迟反馈的典型双稳态系统,在这一模型中所研究的过程被简化为双态过程,其迁移率依赖于系统的初始状态。基于 SS-model^[9]的细胞内钙振荡, Ying and Huang^[10]研究了时间延迟对细胞内钙浓度的振荡的作用。Masoller^[11]研究了有噪声驱动的双稳性时间延迟反馈的系统,计算并分析了暂留时间的分布。Huber 等人^[12]从理论和数值模拟上研究了在噪声影响下的具有全局时间延迟的双稳系统组成的集团的动力学。Houlihan 等人^[13]通过采用一个顶上有空腔的表面发出有延迟的光电子反馈的激光,从实验上分析了有噪声的非 Markovian 双稳态系统的行为。Piwonski 等人^[14]还研究了在时间延迟反馈影响下的双稳态系统的随机动力学性质。

以上所提到的大量研究工作考虑的或是对称势函数系统,或是线性的时间延迟系统、或是小时间延迟系统。然而,更多实际的和真实的系统需要考虑非对称势函数、非线性的时间延迟系统。因此,本文考虑了非对称势函数和非线性的时间延迟等条件来研究的基因转录调节系统。

§ 1.2 基因转录调节系统的随机性研究的现状和进展

已有大量的实验和理论研究都阐明噪声对于非线性系统的影响,同时发现噪声可以诱导相变,在一定的条件下产生随机共振现象。因此噪声的作用是不能忽略的。随着生物实验技术的发展,越来越多的实验结果证实基因转录调控是一个非线性随机过程。

§ 1.2.1 基因转录调节系统中噪声存在的研究现状

现在已有大量的工作是研究基因调节网络中的随机效应的。实验表明无论是在原核生物还是在真核生物里,基因转录和翻译的调节过程中存在着大量的随机性^[15-17]。当细胞内参加基因转录调节过程的蛋白质数目非常小时,这些蛋白质随时间的变化就会呈现出一种极大的随机波动性,而这种波动性在细胞内总是存在的,来自细胞外部、内部的扰动都会引起随机波动性。因此,在细胞内随机波动性是细胞内部具有的特性,如系统内固有的分子噪声^[18-20]。

对单个细胞基因表达的观察和分析十分清晰地证实了转录和翻译过程的随机本质。Thattai 和 Alexander^[21]设计一个解析模型来研究原核生物细胞内的内噪声。他们发现对于单个基因而言,噪声主要是在翻译阶段产生的,蛋白质浓度和偏差可以独立地控制并调节蛋白质浓度的波动。当细胞内蛋白质水平较低时,单纯的研究这种蛋白质的浓度的演变,内噪声引起蛋白质的浓度在时间演化步长上是呈爆发型



增加的。同时还发现如果系统同时存在正负反馈，负反馈有效地削弱系统的内噪声。

McAdams and Arkin^[22]通过基因表达过程模拟研究从一个激活的启动子产生的蛋白质数目不是连续变化的，而是在随机时间间隔暴发产生，具有极强的随机性，以及原核生物的系统在可选择动力学状态之间由随机“开”“关”转换来选择其表现型。Arkin and McAdams^[23]研究了两个独立的调控蛋白以低细胞浓度竞争同一个开关位点时，在浓度上的随机涨落可能产生路径选择，形成不同的表现型。

另外，Kepler 和 Elston^[24]则是通过随机模拟和理论计算两种方法来研究内噪声，他们的研究表明随机性对转录系统的行为有定量和定性的影响，还发现简单的噪声会使系统有丰富的分岔性质。

以上是对内噪声的研究。然而在基因转录调节系统中还存在一种外噪声。外噪声是由于温度、湿度、光照强度、调节参数等改变、以及其它生化反应的影响而产生的。

外部控制参数的随机涨落可以在系统里面引入外部噪声^[25]。Hasty^[26]在一个单基因网络里面分析了外部噪声的影响，由于外部噪声诱导了蛋白质的衰减率的涨落，所以通过在蛋白质的衰减率上加入乘性噪声来模拟外部噪声，发现外部噪声可以使蛋白质在高低浓度态之间不断转换。

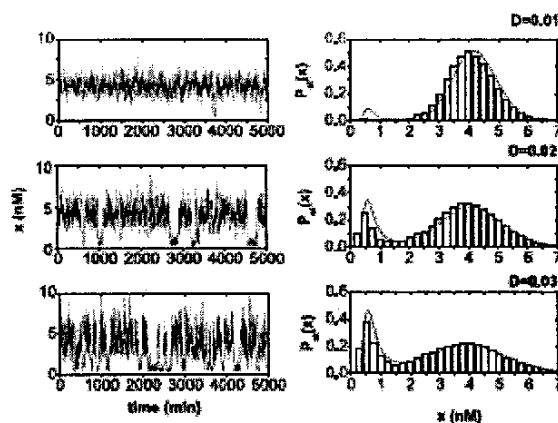


图 1.1 不同的噪声关联下蛋白质的浓度随时间演化模拟图，及相应的定态几率分布随蛋白质浓度的变化。加性噪声强度不变为 $\alpha = 0.005$ 。

Liu and Jia^[27]在 Smolen 等人提出了具有普适性的基因转录调节模型^[28]中，考虑源于蛋白质的降解率、基础合成率的随机波动对系统的影响，发现在噪声无关联时乘性噪声能引起蛋白质的状态转换，即基因“开关”（如图 1.1），而加性噪声不能诱导基因“开关”。研究还发现在噪声有关联时，加性噪声却能诱导基因“开关”，



而且在某个合适的关联强度下, 加性噪声能诱导出现基因的“开→关→开”双开关现象。

此外, 一些研究生命体细胞的实验表明由于外界的刺激信号所引起的基因转录的开始是一个随机过程, 基因转录受到了其他转录因子的影响。因此, DNA 断上的提升子的状态就决定了基因转录开始或是停止, 转录水平提高或是抑制。研究表明信使 RNA 的产生以一种随机脉冲的形式产生的^[29-30]。

还有实验迹象表明基因表达的染色质调节是随机的^[31-32]; 在黑素变异过程中的基因表达的开始和失活也是一个随机机制^[33]。而在基因环的设计研究工作(设计一段基因转录的功能效果类似于谐振子或阻尼振子)中存在着很强的随机效果^[34-35]。

§ 1.2.2 时间延迟的基因转录调节系统的随机性研究和进展

生物系统是一个非常复杂的组织, 生物体内的生化过程可能受到时间延迟、以及噪声双方面的影响。例如, 生物钟基因转录调节系统、时间延迟的基因转录调节系统。

生物钟基因转录调节系统本身就是一个特殊的时间延迟系统, 并且存在着随机噪声。Barkai 和 Leibler^[36]在 1999 年就指出, 生物钟是处于一个内部噪声的环境里。在一个离散的生化反应系统中, 分子的总数目很大时, 系统的性质可以由确定性方程来决定, 分子的总数目为比较小时, 则在该生化系统确定性演化所预测的状态附近会出现噪声似的振动, 反映了系统内存在固有的分子噪声^[37-39]。

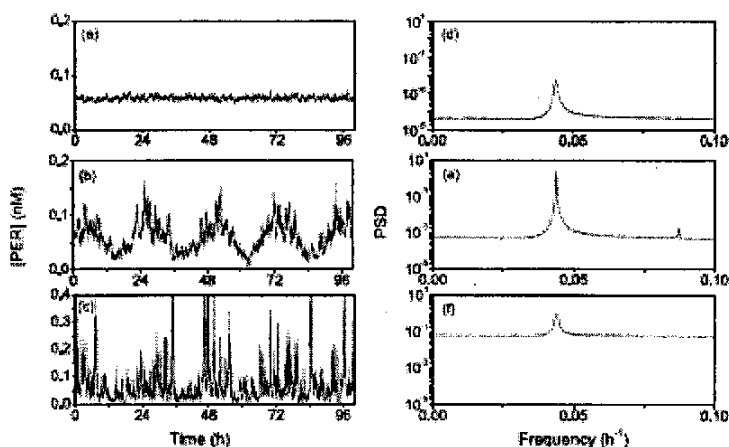


图 1.2: 不同的噪声强度蛋白质 PFR 的浓度随时间演化及相应的功率谱模拟图。从上而下噪声强度依次为 $D=0.002$ 、 0.02 、 0.2 。



外部涨落对生物钟基因调节网络影响的研究也很重要。现在只有少数的几篇文献介绍外噪声对系统的影响。对于生物钟来说,光照强度是一个外部调节参数^[1,41]。考虑光的涨落带来的外部控制参数的随机涨落可以诱导某些生物时钟蛋白的衰减,来控制着昼夜节律和基因表达。比如发现涨落的光照强度影响着浮游生物的集聚或者分离。另外,在生物钟系统中,Hornstein^[40]研究了光照的量子噪声和固有的神经噪声对于光受体性质的影响。

M.Yi and Y.Jia^[1]在 Smolen 等人^[41]建立果蝇生物钟系统包括了正负反馈环、时间延迟两变量模型中,研究了两种不同的随机涨落对昼夜振荡的影响(如图 1.2)。研究在光控参数引入一个乘性的高斯白噪声来模拟自然条件下的光涨落。发现光噪声可以诱导超阈值的昼夜节律振荡,在中等光噪声强度下,昼夜振荡的节律是最明显的,存在最佳的噪声强度,即昼夜振荡的节律性达到最佳的状态。

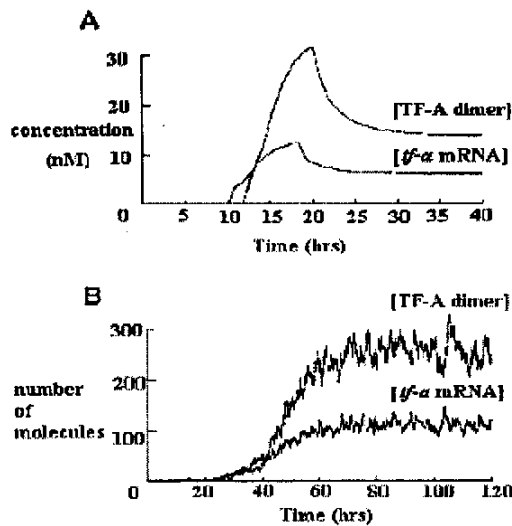


图 1.3: TF-A 为激活的转录因子。可以看到转录因子蛋白质的浓度和与之相对应的 mRNA 的浓度在没有噪声存在时(上图),存在一个稳定分布,即图中的峰值位置。当噪声存在时,两条曲线的峰消失了,成为了单调变化。因此噪声使得稳态不再稳定了。

在基因调节系统中,也存在时间延迟和随机噪声。实验表明,在基因调节网络中,转录率是可以通过其磷酸化来调节的。Smolen^[42]在提出了时间延迟的基因转录调节模型之后,主要考虑这种来源于转录率的随机波动对存在延迟系统的影响(如图 1.3)。发现随机波动可以使得系统的稳态产生扰动,这种不稳定性使得处于稳态的分子数减少,也即这种外噪声使得稳态不再稳定,成为了不稳定态。



以上所提到的大量研究时间延迟系统的工作,考虑的或是对称势函数系统,或是线性的时间延迟系统、或是小时间延迟系统。然而,更多实际的和真实的系统需要考虑非对称势函数、非线性的时间延迟系统。因此,本文考虑了非对称势函数和非线性的时间延迟等条件来研究的基因转录调节系统。

对于基因转录调节系统的研究, Liu and Jia^[27]在 Smolen 等人^[28]提出了具有普适性的基因转录调节模型中,考虑源于蛋白质的降解率、基础合成率的随机波动对系统的影响,没有考虑时间延迟的效应。另外 Smolen 等人^[42]在时间延迟的模型上考虑来源于转录率的随机波动对存在延迟系统的影响,没有考虑蛋白质的降解率、基础合成率的随机涨落对系统的影响。

在以上研究的启示下,本文在 Smolen 等人^[42]提出了时间延迟的基因转录调节模型上研究非线性时间延迟引起的效应。

首先,考虑当延迟时间为合适的常数,来自于蛋白质的合成率和降解率上存在着随机噪声,而且两种噪声无关联时,蛋白质的降解率上的随机涨落、蛋白质的合成率上的随机涨落对存在时间延迟的系统会有什么样的影响?又在很多情形下,噪声之间往往有关联。关联强度会对系统有何影响?

其次,考虑当延迟时间变化时,无关联的两噪声同时存在时,延迟时间对生物系统有怎样的影响?这些问题是在正反馈作用下的基因调节系统条件下可以尝试进行的研究。

由于生物系统大都有自动调控能力,最后探讨时间延迟对正负反馈基因调节系统有怎样的影响呢?

在这些一系列问题的指导下,本文考虑了正反馈基因转录调节网络中存在于蛋白质合成率和降解率上的噪声、以及非线性时间延迟作用。研究了这两个噪声对此非线性时间延迟系统的作用,另外时间延迟对非线性随机系统的影响。最后本文考虑了时间延迟的正负反馈系统的特性作初步的研究。

§ 1.3 本文的内容安排

本文分别将蛋白质的降解率和基础合成率的随机波动,以及时间延迟引入到基因转录调节系统确定性模型中,得到更为贴近实际的真实的基因转录调节系统。具体的内容安排如下:

第二章介绍生物系统的时间延迟。由于生物都有应激性和适应性的基本特征,必然在生物体内广泛地存在着时间延迟。因此,在生物技术的实验、研究和利用上,遵循生物体内的时间延迟规律,合理地利用时间延迟为人类服务。



第三章主要对比研究了无延迟和时间延迟的正反馈基因转录调节系统的确定性模型特性,以及随机模型的动力学性质。对确定性模型的研究表明,无延迟或时间延迟的系统都有双稳性和开关转换特性,而且时间延迟系统有“记忆”特性,因而出现“台阶”现象和“回音”现象。另外在蛋白质的合成率和降解率上分别引入随机涨落得到时间延迟系统的随机性模型。对随机性模型研究表明,延迟时间为常数,在无关联的加性噪声和乘性噪声情况下,无论是加性噪声还是乘性噪声都能诱导基因“开关”转换;而且在有关联的噪声的情况下,加性噪声、乘性噪声、关联强度分别都能诱导基因“开关”转换,通过有延迟与无延迟的确定性模型以及相应的随机模型进行对比研究表明:时间延迟增加系统的不稳定性,系统更容易出现新特性。

第四章进一步研究了时间延迟的变化对基因转录调节系统的影响,由于延迟对系统的影响随延迟时间而变化,这里研究延迟时间为小尺度的情形。研究结果表明:随着延迟时间的增加,几率分布在低稳定态的峰值减少,而几率分布在高稳定态的峰值增加。当延迟时间在小于1的范围内增加时,系统的状态变量的平均值、标准方差、及自相关函数(即量化变量的集中程度)均迟缓地变化,但当延迟时间在大于1的范围内增加时,状态变量的平均值快速地增加,而标准方差和自相关函数都迅速地减少。总之,时间延迟对非线性随机过程有影响,而且随着延迟时间的增加影响作用越大。

第五章研究了正负反馈基因转录调节系统的特性。在 Smolen 等人提出了正负反馈基因转录调节系统的无延迟的、有延迟的确定论模型上,对比研究了两种模型都有振荡性。而且延迟系统的振荡区域、振荡幅度相对于无延迟模型都增大,使得系统更容易出现振荡,延迟增加系统的不稳定性。此外,延迟的正负反馈基因转录调节系统有记忆功能,出现类似“台阶”现象。

第六章是对本文的总结和展望。



第二章 生物系统的时间延迟

生物体对外界刺激都能发生反应的应激性是生物的普遍特性。响应是生物对环境变化并能调整自身的一种能力。应激性其实是对刺激反应的一种时间延迟。因而时间延迟广泛存在于生物系统中,对生物的物种的多样性、生物的行为复杂性、以及生物的进化起着重要的作用。因而,时间延迟对生物的生存和发展不可忽视,而且产生深远的影响。另外,可以认识时间延迟来指导我们的学习和工作,以及利用生物的时间延迟为人类带来巨大的利益和财富。

§ 2.1 生物系统广泛存在着时间延迟

§ 2.1.1 生命的多样性^[51]

一、生命的多样性

生命的多样性(Biodiversity)包括物种多样性、遗传(基因)多样性和生态系统多样性。

1、物种多样性。地球上的生命是丰富多彩的,大自然中每一样生命都是独特的,不可替代的。已发现和命名的物种有 1,500,000 种,植物 260,000 种,昆虫 700,000 种,脊椎动物 500,000 种,共有 5,000,000 至 30,000,000 种。

2、遗传多样性。世界上所有生命既能保持自己物种的繁衍,又能使每一个个体都表现出差别,这要归功于其体内遗传密码的作用和基因表达的差别。在组成生命的细胞中,DNA 是遗传物质,由 4 种碱基在 DNA 长链上不同的排列组合,决定了基因及生命的多样性。在人类 DNA 长链上就有 10 万个基因,它记录了我们祖先的密码。

3、生态系统多样性。在地球的表面,到处都有生命在生存。为适应在不同环境下生存,各种植物、动物和菌类与环境又构成了不同的生态系统,这就是生命的家园。在不同的生态系统中,各种生命通过一张极其复杂的食物网来获取和传递太阳的能量,同时完成物质的循环。生态系统的结构、功能、平衡及调节机制千差万别是生物多样性的重要内容。

二、保护生物多样性的意义



人口增长,生物资源不合理利用,自然环境遭破坏,生物多样性正在以前所未有的速度被减少或丧失。1999 年国际植物大会上,动物学家和植物学家指出,人类活动破坏了地球将近一半的陆地,正导致自然界的动植物加速走向灭绝,地球正逐渐失去保证人类生活素质能力。因此,一个基因可能关系到一种生物的兴衰,一个物种可能影响一个国家的经济命脉,一个生态系统可能改变一个地区的面貌。在人类还没有来得及开发应用的众多物种便如此大量和快速的灭绝了,这不仅意味着我们正失去大量以后可资利用的资源,更重要的是,那将最终导致我们人类自己,也像其他生物一样,从这个地球上消失!从这个意义上说,保护生物多样性就是保护人类自己!

§ 2.1.2 生命的基本特征^[52]

一、生物的基本特征

尽管地球上生物物种的多样性、以及生命活动的千差万别,无论如何其怎样复杂,生物都表现为共同的基本特征,即具有复杂的结构,新陈代谢,生长、发育,繁殖,应激性和适应性等等。

1、生物都有复杂的结构。生物的结构复杂性可以表现在亚细胞、细胞、组织和器官等不同水平。即使最简单的非细胞形态类病毒,也是由一定数目的复杂的大分子按特定的方式聚合在一起的。

2、生物都能进行新陈代谢。生物是一个开放系统,生物和其周围的生存环境不断进行着物质和能量的交换。环境中的一些物质被生物体摄入后,经过生命体内一系列的生化反应——新陈代谢,最后成为代谢终产物被生物体排出体外。除病毒外,所有的生物体都具有新陈代谢。

3、生物都能维持一定的稳态。无论外界环境如何变化,所以生命体内都有特殊的机制来调节体内状态,使生物体处于相对稳定,这一特征称为稳定态。热血动物的体温调节机制使得体温维持恒定就是最好的例证。稳态是生命体内新陈代谢活动得以正常进行的根本保障。

4、生物都有生长和发育。由代谢活动支持的生物最重要的生命活动之一就是生长发育。生物的生长从外观看也表现为体积和质量的增加,生物的生长是一个内在的过程,依赖于各种结构的复制。生物的发育则指生物逐渐复杂并产生一系列新结构的过程。

5、生物都能繁殖(遗传、变异和进化)。所有生物都能繁殖产生后代。不管是简单还是复杂的繁殖,生物通过繁殖产生一个像自己的后代,是由所有生物都有自



己的遗传物质决定的。变异是生物体在某种内因或外因的作用下，其遗传物质发生了结构或数量上的变化。遗传使生物能保持种属特定的相对稳定；变异使生物能产生新的性状，引起物质的发展变化，导致种族的不断更新。凡是生物都有它的个体发育史，即生长和发育，个体生活到一定阶段又都要进行生殖和发生遗传、变异，从种族上不断更新自己。遗传变异在自然选择的长期作用下，导致整个生物界的向前发展，由低等到高等、由简单到复杂逐渐演变，这就是生物的进化。在进化过程中，形成了生物的适应性和多样性。

6、生物都能适应环境。适应性是能提高生命体在某些特定的环境中生存能力的属性。生命体的适应性可以是结构上的、或是功能上的，或是行为上的，也可以是三者的综合。每一种生物的结构和功能似乎都是为它所处的环境而特意安排的。例如鸟类翅膀的结构适合飞翔，鱼类的纺锤体型有利于水中游泳，植物朝着太阳运动最大程度地利用月光进行光合作用等。为了存活，生物必须适应其生活环境。适应是进化的产物，是长期遗传变异积累的结果。

7、生物都能响应刺激。生物体能接受外界刺激而发生的反应，反应结果使生物体都有“趋吉避凶”的本领，这就是生命体的应激性。如寒冷刺激会使我们的毛孔收缩，热气则使毛孔张开，植物的茎和尖的向光性等等。响应是生物察觉环境变化并能调整自身的一种能力。响应的方式是多种多样的，例如，运动，释放化学物质，改变颜色等。应激性是生物的普遍特征。动物的感觉器官和神经系统是应激性高度发展的产物。

二、特殊的生命——病毒

通常，我们可以依据上述生物的基本特征来判断某物是否具有生命。但是，病毒则属于另一类生命。这是因为病毒不具备细胞的结构，在侵入寄主细胞前，既不能繁殖，也没有新陈代谢，不与环境发生物质和能量的交换，甚至可以像无机物一样获得结晶，看起来病毒似乎更像非生命物质，然而病毒却具有生物物质组成中最重要的两种生物大分子——核酸和蛋白质，当入侵寄主细胞后，又可以借助寄主细胞的蛋白质合成自身所需的蛋白质和核酸分子，从而完成自我复制、进行大量繁殖。

三、生命体的遗传物质基本相同

从遗传物质的角度来看，所有生命体的遗传物质基本相同，绝大多数的生物是以脱氧核糖核酸 DNA 作为遗传物质。只有少数生命的遗传物质是核糖核酸 RNA 作为遗传物质，即病毒。并且，所以遗传物质所载有的遗传密码是生物界所通用的，各种生物用这统一的遗传密码编制自己的基因程序，并按照这一基因程序来实现生命个体的生长、发育、生殖、遗传等生命活动。



§ 2.1.3 生物系统广泛存在着时间延迟

生物体对外界刺激都能发生反应,这就是生命体的应激性,应激性是生物的普遍特性。响应是生物察觉环境变化并能调整自身的一种能力。动物的感觉器官和神经系统是应激性高度发展的产物。生物的应激性从某种角度看,其实是对刺激反应的一种时间延迟。另外,生物体对外界环境都有适应性,如保护色、体内的生物钟等等,实质上,生物钟本质上是一种时间延迟。

时间延迟广泛存在于生物系统中,对生物的物种的多样性、生物的行为复杂性、以及生物的进化起着重要的作用。因而,时间延迟对生物的生存和发展不可忽视,而且产生深远的影响。下面以神经系统^[43]、生物钟系统^[1]、基因转录调节系统^[42]为例,说明生物系统中广泛存在着时间延迟。

一、神经系统中存在着时间延迟^[51]

多细胞动物有神经系统。神经系统是由应激性高度发展的神经细胞,或称神经元(neurons)和一些特殊的结缔组织细胞,如神经胶质细胞(neuroglial cells)所组成。它的功能是通过各种感受接受来自体外和体内各部分的信息,传送这些信息,对这些信息进行解释、整理和加工,然后发出相应的“指令”,使身体有关部分做出应答,结果是身体各部分保持协调一致和身体的内稳态。然而,对生物神经元进行了大量的研究,实验表明真实神经元(其轴突、突触和树突)之间本身不可避免存在着时间延迟和处理过程中的不断变化,生物神经元对信息的传递是需要时间。所以,一个神经细胞向另一个神经细胞发送神经信号存在时间延迟,不同的神经元间这种延迟可能不同。因而出现对外界信号、体内信号的反应存在着时间延迟,在生物行为上的出现时间延迟。如意识、记忆、思维过程都存在着时间延迟。

二、生物钟系统存在着时间延迟^[52]

生物生存在地球上,长期的适应使得生物体也存在一定内在节奏的生理节律,也就是生物钟,从某种层次理解,某种生物的生理节律也即与相应的时间延迟对应。这种生物节律与宇宙的节律存在某种联系,它控制着生物的生理机能和生活习性。生物按照昼夜的交替作息,并按不同的时刻设置它们某一个生理活动高潮或某一个生活习性。这种内在的“闹钟”似乎已经成为生物体的本能。健康人的体温在24h内有很微小的波动。生物钟也响应其他宇宙节律。25年前已经发现丘脑下部的视上核是哺乳动物生物节律调节中枢,也就是说光周期生物钟的闹钟旋纽可能就在该处。丘脑下部的腺体释放的激素可能作为化学信号启动其他部位与生物节律有关的基因的开启或关闭。而且遗传学家已经发现了控制果蝇昼夜节律的主控基因。

三、基因表达调控系统中存在着时间延迟^[53]



基因作为遗传物质,其主要功能是把遗传信息转变为由特定氨基酸顺序构成的多肽(包括酶),从而决定生物体的表现型,这一过程称为基因的表达(gene expression)也就是说,基因可以通过合成蛋白质进入细胞的不同结构中,从而直接表现出某些性状,也可以通过合成酶间接控制性状的发育。细胞中基因并不是都在表达,而是有的被启动而表达,有的被阻遏而不能表达。这里存在着一个基因表达的调节控制机制。基因调控的指挥系统有很多种不同生物使用不同的信号来指挥基因调控。原核生物通过基因表达的调控可改变它们的代谢方式以适应环境的变化,营养状况、环境因素对其基因表达起着十分重要的作用;而真核生物则通过基因的调控来实现细胞分化、形态变化和个体发育,真核生物尤其是高等真核生物中,激素水平、发育阶段等都是基因表达调控的主要手段,营养和环境因素的影响则较为次要。基因调控主要表现在以下四个方面:(1)转录水平上的调控;(2)转录后 mRNA 加工、成熟水平上的调控;(3)翻译水平上的调控;(4)蛋白质加工水平上的调控。基因调控在这四个过程中不可避免存在着时间延迟。

总之,在神经系统中,一个神经细胞向另一个神经细胞发送神经信号存在时间延迟,不同的神经元间这种延迟可能不同,因而出现对外界信号、体内信号的反应存在着时间延迟,在生物行为上的出现时间延迟。生物体内存在生理节律,也即生物钟,这是对生存的体内和体外环境长期适应的结果,生物钟本身说明了生物体内存在生理延迟。在细胞体内的基因调控过程中,基因调控的指挥系统有不同生物使用不同的信号来指挥基因调控,每个调控过程都需要一定的时间,也即存在时间延迟。所以,生物要生存,必须适应其生存环境,对外界刺激的应激性、新陈代谢中物质运输、消化、吸收每个生命过程等等,以及生物体内复杂的基因调控过程中,广泛地存在着时间延迟。

§ 2.2 时间延迟对生物系统的作用

由于生物体内广泛地时间延迟,我们要遵循生物时间延迟的客观规律,依照生物内在的规律办事,另外可以合理地利用生物体内的时间延迟为人类服务,提高人类工作效率,减少病害提高植物的产量。

§ 2.2.1 遵循生物体内的时间延迟规律

生物与人类的关系非常密切,人类、自然都有其自身的客观规律,例如,生物的睡眠昼夜节律、不同的生物对外界刺激响应的延迟时间不同等等。因此,对于自然,人们要了解自然,克服自然和改造自然,为人类服务。



一、认识并遵循睡眠昼夜节律的重要性

每种生物都有自身适应生存环境的能力，生物钟系统就是生物长期适应其生存环境的一种体现。现已人体内的睡眠生物钟为例，说明认识并遵循睡眠昼夜节律的重要性。

睡眠有昼夜节律，它与每个人的生命周期保持一致，按照不同的时间变化，决定于身体内部的时钟，并按照身体时钟适应环境的变化。人的生长激素分泌与睡眠有直接关系，如果睡眠比正常时间延迟，生长激素的分泌高峰也延迟，总是与睡眠相一致。其他的生物学变化量也有昼夜节律。睡眠对精神、情感、身体健康、免疫力的提高和人体细胞生长、修复起着重要的作用，睡眠时大脑细胞完全休息，大脑功能得到充分保养和恢复。剥夺睡眠最初会引起人体免疫系统处于警惕状态，血液中的白细胞数量增加，然后免疫力下降，人体抵抗细菌的防御能力崩溃。儿童的生长发育尤其需要充足的睡眠，在睡眠最深的时候，脑子里分泌生长激素最多，促使儿童的骨骼生长、身体发育、智力的发育。

睡眠与食物和水一样，对我们的精神健康和身体健康至关重要。因此我们要认识到遵循体内睡眠昼夜节律的重要性，制定好作息时间，提高学习和工作的效率。

二、不同的生物对外界刺激响应的延迟时间不同

每一种生物在其发育中都需要一定的光照期和黑暗期，尤其是黑暗期。以植物为例，如果没有足够的黑暗期，植物就不能开花。大多数植物属于长日照生物，像小麦，油菜，萝卜，菠菜都是。要求必须经历的黑暗期或者临界暗期比较短。短日照植物，像大豆，水稻，玉米，烟草，菊花则相反。因此，要想提前得到盛开的菊花，只须把菊花在黑暗处多放些时候。如果每天半夜照射大豆 1 分钟，大豆开花时间就会推迟。因为在黑暗期插入极短时间的光照，意味着缩短了黑暗期。科学家还做了一个有趣的实验，他们让大豆的全部叶子除了一片外全部接受缩短一倍的黑暗期，只有一片叶子接受正常的黑暗期。结果整株大豆仍按照正常的时间开花。

§ 2.2.2 合理利用生物体内的时间延迟

我们要认识到生物的时间延迟，合理利用生物体内的时间延迟。有害生物的防治是生物体内时间延迟合理利用的一个例子。防治指标必须考虑到产量、质量因素，不能只看被害率或病情指数。因此，通过防治，间接取得增产效果或通过保健作用取得直接增产效果。其方法很多。1、微生态制剂防治。微生态制剂指应用动物体内外正常的有益微生物经特殊工艺而制成的活菌制剂。逐步开发有利于动植物体，有利于人类，有利于生态，有利于持续发展的微生态制剂。研究其作用机理其中有



一条是抑制有害微生物，延长有害微生物的繁殖期。2、植物防治。真菌对提高作物土传病害的抗病性有着积极的作用。真菌使花期推迟，发病时间延迟，发病程度降低，是当前生物防治土传病害的有效方法。3、药物防治。比如，用不同浓度的毒素喷雾处理烟草，都可使烟草产生对 TMV 的抗性，表现为诱导后发病时间延迟和枯斑数目明显减少。

另外，医疗上的药物防治也是合理利用生物体内时间延迟。这是医学防病、治病的重要手段之一。比如，人体内的硒能提高机体免疫力。缺少硒时，体液免疫反应时间延迟，巨噬细胞减少，巨噬细胞与中性粒细胞杀灭能力降低，甚至影响后代免疫力。因此，生物体必须涉取一定量的硒，提高自身的免疫能力。

总之，生物都有适应生存环境的能力，对外界刺激都能有应激反应的能力，适应性和应激性是生物对环境适应和环境变化并能调节自身适应的一种能力，因此生物体内广泛地时间延迟。在人类认识自然、改造自然的过程中，我们必须遵循生物时间延迟的客观规律，合理地利用生物体内的时间延迟为人类服务。



第三章 基因转录调节系统的模型及其研究

生物体内细胞的生化过程，尤其是基因调节系统的转录、翻译和蛋白质的形成等过程都是非常复杂的生化过程。通常考虑一些简单的数学模型，结合实验观察，通过数值模拟计算来研究基因转录调节系统的动力学行为特征。

§ 3.1 确定性模型及其研究

§ 3.1.1 无时间延迟的确定性模型及其研究

在研究细胞内的生化过程时，简化到一些特殊的数学模型。对基因调节系统的复杂动力学的行为进行研究，现在已有大量的理论模型来模拟基因转录调节系统[1,21,28]。比如，在基因转录过程中不考虑系统时间延迟的确定性模型等。

一、无时间延迟的确定性模型

Smolen 等人^[28]在 1998 年建立了一个关于无时间延迟基因转录系统的模型。该模型包含了转录因子 (the transcription factor 简称 TF-A) 的二聚合化、该二聚合物被磷酸化、磷酸化的 TF-A 正反馈作用激活 TF-A 自身的转录、以及非线性相互作用力。其调节机制如图所示 (图 3.1)

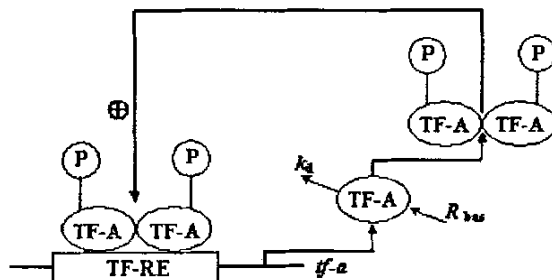


图 3.1: 正反馈的基因转录调节系统的简化模型。该模型中转录因子 TF-A 形成二聚合物后被磷酸化, 磷酸化的二聚合物结合到 *tf-a* 基因区域的 TF 响应因子(TF-REs)上, TF 以最大转录率 k_t 来激活自身的转录。此外, TF-A 的降解及合成也在图上反映了, k_d 表示降解率, R_{bas} 表示合成率。

该模型能说明 TF 的二聚合化, 转录调节依赖磷酸化 TF-A, 以及正反馈作用等特征, 这些符合生物系统内部的基因转录调节。一个转录激活子 TF-A 可以调节细



胞对刺激的响应。当 TF 形成一个同型的二聚物经磷酸化作用后，它能结合到 TF 的响应因子 (TF responsive elements 简称 TF-REs) 上，而响应因子 TF-REs 附着在 *tf-a* 基因上，只有磷酸化的二聚物能够激活基因的转录，因此，*tf-a* 基因转录大大增加。

磷酸化的二聚物在 TF-REs 上的结合与二聚物的磷酸化是相互独立的。二聚物的磷酸化依赖于激活酶 (kinases) 和磷酸酶 (phosphatases)，其中磷酸酶通过外部信号能调节自身的活动。因此，这个模型考虑了既有信号活动的转录又有在 TF 合成率上的正反馈。简单地，只考虑磷酸化和二聚合化没有分开的动力学过程。

更进一步假设，当 TF-A 二聚合物的浓度饱和时，*tf-a* 的转录率达到最大 k_f ，TF-A 磷酸化的程度成比例地增加。在二聚合物的浓度很小时，激活子的基础合成率 R_{bas} 。第一个动力项是 TF-A 的降解，降解率常数为 k_d 。假设结合过程是非常快速地接近平衡，因此，同型二聚合物的浓度与 TF-A 单体浓度的平方成比例（即 $[TF-A]^2$ ）。该模型对其后的 mRNA 翻译成蛋白质的过程没有模拟。所以，这些简化给出一个 $[TF-A]$ 随时变化的常微分方程

$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \left(\frac{k_f [TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_d} \right) - k_d [TF-A] + R_{bas} \quad (3.1)$$

其中， $[TF-A]$ 表示 TF-A 的单体浓度， k_f 表示 TF-A 的最大转录率， K_d 是 TF-A 二聚物从 TF-REs 的失活常数， k_d 表示 TF-A 降解率， R_{bas} 表示合成率。浓度及与浓度有关的参数 K_d 是无量纲的常数，又核子 TFs 有效浓度一般是不知道的，因此，此模型的数值积分，都是用合适的步长来计算^[44]。

二、无时间延迟确定性模型的研究

以上转率因子 TF-A 激活转录的简化模型中，没有考虑时间延迟。通过研究这一模型来了解基因转录调节系统的动力学性质。

1、无时间延迟的基因调节系统具有双稳性

Eq 3.1 描述的是简单的无时间延迟基因调节系统。通过研究表明：该系统有双稳态出现，即存在 $[TF-A]$ 有两个双稳态解和稳态解。双稳态解满足 $d[TF-A]/dt = 0$ ，这说明无延迟的基因调节系统具有双稳性(图 3.2)。

如图 3.2 所示，在 $1.22 \text{ min}^{-1} < k_f < 5.02 \text{ min}^{-1}$ 范围内，系统存在三个稳态解，然而中间解具有不稳定性，在实验中一直没有观测到。即在双稳解区域，当 $[TF-A]$ 受到轻微扰动时， $[TF-A]$ 浓度反复摆动 (relax back)，系统最终能回到稳定态，即系统具有双稳性。在 $k_f < 1.22 \text{ min}^{-1}$ ， $k_f > 5.02 \text{ min}^{-1}$ 范围内， $[TF-A]$ 只存在一个稳态解。这说明在双稳态区域之外，系统以单稳态形式存在。

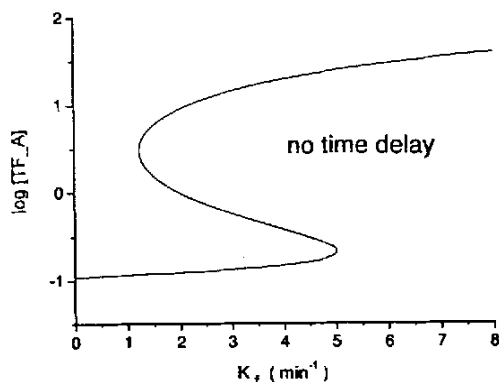


图 3.2: 无时间延迟基因调节系统具有双稳性的数值模拟, 通过分岔图表明。
其参数值分别为: $K_d = 10 \text{ min}^{-1}$, $R_{bas} = 0.02 \text{ min}^{-1}$, $k_d = 0.2 \text{ min}^{-1}$ 。

在双稳态区域, 对[TF-A]较小的扰动将使[TF-A]发生变化直到变为两个稳定解中的一个。这是由于系统中 TF-A 二聚物激活自身的转录引起的, 这对系统的双稳性起着重要作用。在基因调节系统中, 双稳性在生化体系机构中广泛地存在。

此外, 在双稳态区域, 适当的给予[TF-A]较大的扰动, 由于[TF-A]二聚物浓度的改变是受转录率 k_f 的影响, 对[TF-A]的扰动可以转化为对最大转录率 k_f 的改变, 因此, 当改变 k_f 是能否在这些状态之间引起转换呢?

系统在双稳态区域范围内, 系统具有双稳性。对[TF-A]较大的扰动, 即对 k_f 进行瞬时刺激会不会引起[TF-A]浓度的变化、以及能否引起状态的转换?

2、对 k_f 瞬时刺激引起的基因“开关”转换

图 3.3 表明, Eq 3.1 最初处于低稳态, 且 $k_f = 2.0 \text{ min}^{-1}$ 。在 A 处, $t = 50 \text{ min}$, k_f 经过 2 min 从 2.0 min^{-1} 增加到 40 min^{-1} 引起[TF-A]很小的偏离 (几乎觉察不到), 在 B 处, $t = 100 \text{ min}$, k_f 经过 2 min 从 2.0 增加到 50 min^{-1} 引起[TF-A]较大的变化, 而且使[TF-A] 快速地由低稳态转化为高稳态。在 C 处, $t = 150 \text{ min}$, k_f 经过 1 min 从 2.0 增加到 20 min^{-1} 引起[TF-A]较大的偏离, 此后又回到高稳态。在 D 处, $t = 200 \text{ min}$, k_f 经过 1 min 从 2.0 减小到 0.1 min^{-1} 引起[TF-A]的很小的偏离后, 仍然恢复到高稳态。

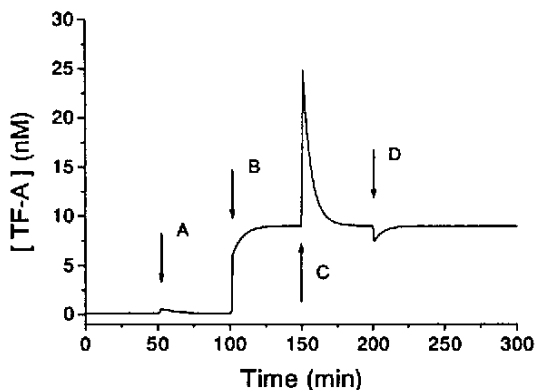


图 3.3: [TF-A]浓度对转录率 k_f 的瞬时刺激随时间变化情况。
开始时, $k_f = 2 \text{ min}^{-1}$ 系统处于低浓度态, 其他参数和图 3.2 相同。

通过对转录率 k_f 的瞬时刺激进行研究, 研究表明:

(1) 在状态转换上, 对 k_f 适当的瞬时刺激引起[TF-A]状态的转换, 即出现“开关”现象。另外, 系统对瞬时刺激的响应依赖其最初的状态和刺激时间的长短。

特别在 $t=200 \text{ min}$ 时, 系统处于高稳态。 k_f 经过 1 min 从 1.0 减小到 0.1 min^{-1} , 引起[TF-A]的较小变化, 仍然回到高稳态。又 k_f 经过 2 min 同样的刺激, 引起[TF-A]由高稳态快速地过渡到低稳态 (不显示)。这就说明了系统对瞬时刺激的响应依赖其最初的状态, 还与刺激时间的长短有关。

(2) 在响应大小上, 一般地 [TF-A]浓度随 k_f 的变化而变化, 还与系统之前状态有关。如在 $t=150 \text{ min}$, 系统处于高稳态, k_f 经过 1 min 从 2.0 增加到 20 min^{-1} 引起[TF-A]更大的偏离, 即[TF-A]对随后的刺激有更大的响应。

(3) 在双稳态的参数允许的范围之外, 对 k_f 瞬时的扰动仅产生[TF-A]的瞬时偏离, 然后又回到单稳态。没有出现“开关”现象 (不显示)。

以上分析小结得到, 当 k_f 瞬时地增加 (或是减少) 可能引起稳态之间的开关转换, 也即 TFs 瞬时磷酸化在多稳态之间通过状态的“开关”转换, 能调节基因系统的动力学性质。这些状态的转换是符合生理上对短暂刺激的响应, 例如, 荷尔蒙的刺激能引起特殊的蛋白质长时间的增加或减少。

3、对 k_f 较长时间刺激引起的“开关”效应

在双稳态区域范围内, 若对 k_f 进行长时间刺激能不能引起[TF-A]浓度的变化? 而且能否引起状态的转换?

图 3.4 表明, Eq3.1 最初仍处于低稳定态, 且 $k_f = 2.0 \text{ min}^{-1}$ 。当在 $t=100 \text{ min}$ 时,



k_f 经过 100min 从 2.0 增加到 10 min^{-1} 引起[TF-A]较大的变化, 使[TF-A] 快速地由低稳态转换为高稳态。当在 $t=200 \text{ min}$ 以后, k_f 以 2.0 min^{-1} 保持不变, 但在 $t=200 \text{ min}$ 时引起[TF-A]快速地由高稳态转换为较高的稳定态, 即是 k_f 为 2.0 min^{-1} 时对应的高稳态。所以, 适当的较长时间的扰动能引起稳定状态之间“开关”转换。

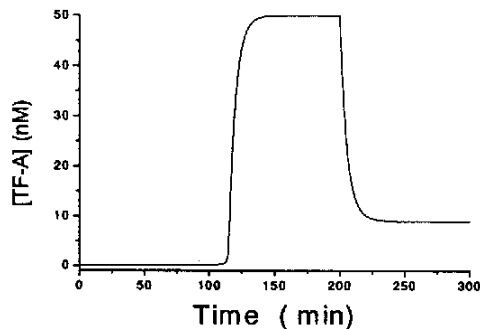


图 3.4: 对转录率 k_f 的长时间刺激[TF-A]浓度随时间变化情况。

开始时, $k_f = 2 \text{ min}^{-1}$ 系统处于低浓度态。其他参数和图 3.2 相同。

综合得到: 对 TF-A 转录率 k_f 的长时间刺激、或是瞬时刺激都能引起[TF-A]浓度的转换, 即“开关”。瞬时刺激 k_f 要求 k_f 的变化的范围较大, 至少能引起[TF-A]的状态转换, 相对而言, 长时间刺激 k_f 要求 k_f 的变化的范围相对较小, 但要求至少能引起[TF-A]的状态转换。

§ 3.1.2 存在时间延迟的确定性模型及其研究

由于时间延迟广泛地存在于生物系统中, 对生物系统复杂的生化过程的研究有必要考虑时间延迟的影响。这里研究时间延迟的基因转录调节系统的性质。

一、存在时间延迟的确定性模型

Smolen 等人^[42]在提出无时间延迟基因转录系统的模型的基础上, 1999 年又提出存在时间延迟的基因转录系统模型。该模型包含无延迟的转录模型之外, 还考虑了 *tf-a* mRNA 的转录过程、mRNA 迁移到细胞质的输运过程、以及 TF-A 蛋白运动到核中的延迟时间。其调节机制如图所示 (图 3.5)

1、时间延迟加入的合理性

在生物系统中时间延迟广泛地存在着, 延迟对生物系统复杂的生化过程、生物物种多样性的形成都起着重要的作用。因此在研究生物系统稳态特性和动力学性质时有必要考虑时间延迟的影响。

对于基因转录调节系统模型, TF-A 因子形成同型二聚合物, 结合到 *tf-a* 基因上

的响应因子 TF-REs 上, *tf-a* 基因的转录将大大地增加, 只有磷酸化的二聚合物对 *tf-a* 基因的转录起作用。对刺激响应的模拟是通过 TF-A 磷酸化程度的改变来实现。

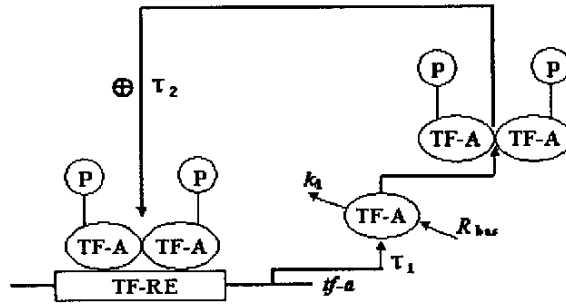


图 3.5: 时间延迟的基因转录调节系统的确定性模型。当结合在特殊的 DNA 序列上(TF-REs), 磷酸化的 TF-A 二聚合物激活 *tf-a* 的转录, 并且 TF-A 能加快其后基因的转录。 k_d 表示 TF-A 的降解率, R_{bas} 表示基础合成率。

单一的 TFs 激活自身转录的正反馈作用模型中, 考虑在大分子的输运上加入时间延迟 (图 3.5)。在细胞内的基因转录和翻译过程中, 一方面, 由于在细胞核内的 DNA 上特定的 *tf-a* 基因, 经 RNA 转录成带有遗传信息的信使 mRNA 的转录过程(简称 *tf-a* mRNA 的转录)需要一定的时间、转录后的 mRNA 从细胞核迁移到细胞质又需要时间, 另一方面, TF-A 蛋白运动到细胞核存在输运时间, 所以在基因转录调节系统模型中加入时间延迟是合理的、符合实际的。

2、时间延迟的基因调节系统的动力学方程

基于以上的考虑, 得到一个时间延迟的 TF-A 单体浓度演化的微分方程模型。对于简化的离散延迟, 有下面的动力学方程

$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \left(\frac{k_f [TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_d} \right) (t - \tau) - k_d [TF-A] + R_{bas} \quad (3.2)$$

其中, K_d 是二聚合物在 TF-REs 上的失活常数, $\tau = \tau_1 + \tau_2$, 这里 τ_1 表示 *tf-a* mRNA 的转录、mRNA 迁移到细胞质的时间, τ_2 表示 TF-A 蛋白运动到核的时间。其它的同 Eq.1 一致。

对于有延迟时的微分方程 Eq.2, 计算 $d[TF-A]/dt$ 时, 利用右边第一项 τ 时刻前 $[TF-A]$ 的值来计算。对于微分方程可用向前的 Euler 方法来求解。

二、存在时间延迟确定性模型的研究 (同一延迟)

为了研究实际的基因调节系统的动力学过程, 有必要考虑在细胞核内转录和细



胞质中的大分子的运输需要的时间^[42]。

1、时间延迟的基因调节系统存在双稳性

当不考虑时间延迟时，已经研究 Eq 3.1 模型表明了基因调节系统具有双稳性，即存在[TF-A]两个双稳解（图 3.2）。当存在有限的延迟时（ $\tau \neq 0$ ），经模拟计算 Eq 3.2 模型得到：有延迟的基因调节系统也具有双稳性（图 3.6）。

如图 3.6 所示，在 $1.2 \text{ min}^{-1} < k_f < 5.0 \text{ min}^{-1}$ 范围内，系统存在两个稳定解，即双稳性区域。在该双稳性区域，当[TF-A]受到轻微扰动时，[TF-A]浓度反复摆动，系统最终能回到稳定态，即系统具有双稳性。在 $1.2 \text{ min}^{-1} < k_f < 5.0 \text{ min}^{-1}$ 范围之外，[TF-A]只存在一个稳态解。这说明在双稳态区域之外，系统以单稳态形式存在。

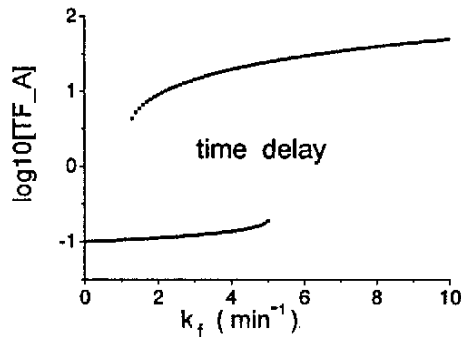


图 3.6：时间延迟的基因调节系统存在双稳性。

在 $1.2 \text{ min}^{-1} < k_f < 5.0 \text{ min}^{-1}$ 范围内，系统存在两个稳定解。

其中延迟时间 $\tau = 120 \text{ min}$ ，步长为 0.01 min ，其他参数和图 3.2 相同。

研究表明：在缺乏延迟时（ $\tau = 0$ ）稳态解仍然保持固定值不变（不显示），当增加延迟时没有新的稳态解产生（图 3.6）。该系统中 TF-A 二聚合物激活自身的转录，对系统的双稳性起着重要作用。时间延迟对双稳性的范围几乎没有影响，而且对系统的双稳性没有影响。

2、时间延迟的基因调节系统受到较长时间刺激时出现“台阶”现象。

时间延迟系统在双稳态区域范围内，系统具有双稳性。对 k_f 进行长时间刺激、或是瞬时刺激，能否引起[TF-A]浓度的变化？以及系统有没有新的特性出现？以下研究时间延迟的运输模型受到刺激响应。

如图 3.7 所示，现在仅对延迟时间 $\tau = 120 \text{ min}$ 情形作说明。最初系统处于低稳态，且 $k_f = 2.0 \text{ min}^{-1}$ 。当 $t = 200 \text{ min}$ 时， k_f 从 2.0 min^{-1} 迅速地增加到 20 min^{-1} ，没有引起[TF-A]的瞬时变化，而且其后的 120 min 内[TF-A]浓度都没有变化。而在



$t = 320 \text{ min}$ 时引起[TF-A]的微小变化（难以观察到）。又经 120 min 后出现稍大的[TF-A]浓度平台。此后，出现跳跃的[TF-A]浓度增加的平台，最终达到高浓度态，即高稳态。总共有被延迟分开的五个台阶。

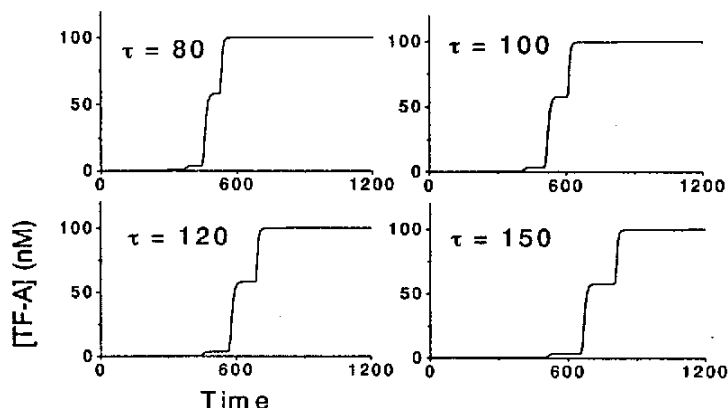


图 3.7: 时间延迟模型对长时间刺激的“台阶”响应模拟。

其中延迟时间分别为 $\tau = 80, 100, 120, 200 \text{ min}$ ，其他参数和图 3.2 相同。

研究表明有系统的转录率 k_f 受到较长时间刺激时具有以下的特点：

(1) [TF-A]的稳态之间转换随 k_f 增加出现五个台阶（staircase steps）^[42]。对[TF-A]较大的扰动也能“开关”这些稳态。

存在连续的五步台阶，每个被延迟分开，这是由于 k_f 突然变大导致在正反馈中[TF-A]跳跃的增加而引起的。出现台阶必须要求[TF-A]平衡的时间尺度比运输延迟时间 τ 短，因此平衡产生要快，快得足够出现[TF-A]跳跃变化到较高浓度平台，[TF-A]经过五步的跳跃增加最终到达相应的高浓度态。作为最新合成的 TF-A 蛋白积极地运输到 *tf-a* 基因的附近，加快自身的转录。转录率引起蛋白质浓度的改变在杂交荧光实验中检测到^[45]。

(2) 系统具有“记忆”功能。由于没有延迟时在 TF-A 合成上正反馈能立即发生，而且短暂刺激强确实引起的状态转换。但是，存在时间延迟时，延迟已经作用后，这时正反馈才开始起作用，于是系统出现了“记忆”功能。因此，延迟没有改变多稳态的性质，只是系统对刺激的响应时间相应延迟，扰动从本质上能引起状态的转换。

(3) 对不同的延迟时间，其它的条件不变。也有类似的五步台阶。进一步研究表明，延迟较小时其台阶平台要窄小，相反，延迟较大时平台要宽大。此外，延迟小于 40 min 后，几乎观察不到台阶现象，[TF-A]直接从低浓度态跃迁到高浓度态。



3、时间延迟的基因调节系统对瞬时刺激出现的“回音”现象^[42]。

生物体对外界环境有应激性，对外界刺激的响应程度因具体生物而异。在对刺激的响应过程中出现延迟现象，从另一种角度反映出生物体具有“记忆”特性。

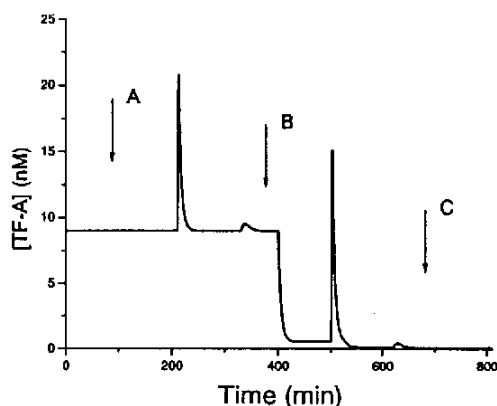


图 3.8: 时间延迟模型对瞬时刺激的“记忆”响应模拟。

其中延迟时间为 $\tau = 120\text{min}$ ，其他参数和图 3.2 相同。

在图 3.8 中，最初 $[\text{TF-A}]$ 处于高浓度态。在箭头 A 处， $t = (210 - \tau) \text{ min}$ ， k_f 经 2 min 从 2 变为 10 min^{-1} ，而在 $t = 210 \text{ min}$ 时引起 $[\text{TF-A}]$ 相对初态（高浓度态）的较大偏离。还看到 $[\text{TF-A}]$ 在 $t = (210 + \tau) \text{ min}$ 出现的第二次很小的偏离（在图 3.8 尺度可以看到），此后 $t = (210 + 2\tau) \text{ min}$ 引起更小的不能看到的第三次偏离。

当 $t = (400 - \tau) \text{ min}$ 时， k_f 从 2 min^{-1} 突然减小为 0.1 min^{-1} ，在 $t = 400 \text{ min}$ 出现 $[\text{TF-A}]$ 迅速从高浓度态转变为低浓度态，在 $t = (400 + \tau) \text{ min}$ 处 $[\text{TF-A}]$ 又降低到更低的浓度。

在箭头 B 处， $t = (500 - \tau) \text{ min}$ 时， k_f 突然从 0.1 增加到 10 min^{-1} ，则 $t = 500 \text{ min}$ 处， $[\text{TF-A}]$ 浓度出现较大的偏离，尽管在偏离前已减小为低浓度态。 $t = (500 + \tau) \text{ min}$ 处出现第二次很小的偏离。

在箭头 C 处， $t = (800 - \tau) \text{ min}$ 时， k_f 突然从 0.1 min^{-1} 增加到 10 min^{-1} ，在 $t = 800 \text{ min}$ 时， $[\text{TF-A}]$ 浓度偏离太小而不能看到。

研究表明：

(1) 该模型对短暂的响应也依赖于状态。状态的转换后对持续刺激的响应大小上存在差异。对短暂的扰动也能“开关”这些稳态。（图 3.8）

(2) 延迟系统具有“记忆”特性。记忆是由于延迟引起的，延迟包括 mRNA 的合成和相应的 $[\text{TF-A}]$ 浓度改变两方面。在 $t = 500 \text{ min}$ $[\text{TF-A}]$ 较大的偏离是因为



k_f 在 $t = 380 \text{ min}$ 突然的增加, 而且在此时 $[\text{TF-A}]$ 处于高浓度态, 高浓度的 $[\text{TF-A}]$ 与 k_f 突然增大的结合大大地激活 $tf-a$ 的转录, 但由于系统又记忆的功能, 直到在 $t = 500 \text{ min}$ 时才出现 $[\text{TF-A}]$ 较大的峰值。

(3) 系统对单一 k_f 的刺激能产生许多次“回音”现象^[42]。

由于 k_f 短暂的增加不足以引起状态的转换, 仍能引起 $[\text{TF-A}]$ 的波动。这个响应“依次”瞬时增加 $tf-a$ mRNA 的合成, 因此, 产生又一个 $[\text{TF-A}]$ 的增加。在某些参数变化下, 获得多次连续的 echoes。最初较大的扰动能引起连续的 echoes 直到系统过渡到稳定的状态。出现 echoes 要求 $[\text{TF-A}]$ 平衡的时间尺度要比延迟时间短得多, 以便在下一个扰动到来前每个扰动紧靠基线摆动。而且对 $tf-a$ 实际转录率而言, 当最新合成的 TF-A 蛋白积极地输运到 $tf-a$ 基因附近时, $[\text{TF-A}]$ 浓度出现多次的增加。

4、系统出现“台阶”或“回音”现象的原因

通过以上的分析表明, “台阶”或“回音”现象是由于时间延迟系统有“记忆”特性引起。而生物的记忆特性又是由于系统对刺激响应的延迟时间产生的。生物对外界环境都有应激性, 对外界刺激的响应快慢和响应程度因不同生物而异。

§ 3.2 随机性模型及其研究

生物体对其生活环境有一定的适应性和应激性。而外部生活环境中不可避免会有温度涨落、湿度涨落、光的涨落、声音的涨落、以及同种生物之间、种群之间相互作用等等, 它们对生物的生存、进化都有影响。在长期的进化过程中, 涨落对生物的优胜劣汰起着非常重要的作用, 而且对生物物种多样性的形成有很大影响。

本节重点研究涨落对于基因转录调节系统的影响。

§ 3.2.1 无时间延迟的随机性模型及其研究

基因转录调节系统中, 由于在蛋白质的合成和降解上存在着随机涨落。因而, 对 Smolen^[28]提出的确定性模型应加以修正。为简单起见, 只考虑没有延迟情形下的随机性模拟。在蛋白质的合成率 R_{bas} 引入乘性噪声 $\xi(t)$, 和在蛋白质的降解率 k_d 上引入加性噪声 $\eta(t)$, 并且 $\xi(t)$ 和 $\eta(t)$ 都是高斯白噪声, 且满足:

$$\langle \xi(t) \xi(s) \rangle = 2D \delta(t-s)$$

$$\langle \eta(t) \eta(s) \rangle = 2\alpha \delta(t-s)$$

于是得到基因转录调节系统的动力学朗之万方程



$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \left(\frac{k_f[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_d} \right) - [k_d + \xi(t)][TF-A] + R_{bas} + \eta(t) \quad (3.3)$$

研究该模型的噪声对系统状态的影响，可以得到^[27]：

(1) 考虑两个噪声之间没有关联，加性噪声强度 a 的改变不能实现状态的开关转换，而只有乘性噪声的强度 D 可以成为基因开关转换的控制参数， D 的变化可以实现基因的开关转换。

(2) 由于噪声之间往往相互影响，考虑噪声之间存在关联，由于关联的作用，加性噪声的强度 a 也可以诱导基因的状态的改变。与此同时，噪声之间的关联强度 λ 也可以诱导基因状态的开关转换。

§ 3.2.2 存在时间延迟的随机性模型

前面已经研究了无时间延迟、存在时间延迟的基因转录调节系统的确定性模型都具有双稳性，以及随转录率 k_t 的变化出现的响应。随后将噪声引入到基因调节系统中，讨论了无延迟模型的“开关”特性。

对于实际的基因调节系统，由于在细胞核内转录和细胞质中的大分子的运输需要的时间，又在蛋白质的合成和降解上存在着随机涨落。为了研究真实的基因调节系统的动力学过程，在无延迟的基因转录随机模型上，考虑实际存在时间延迟的随机动力学模型，得到时间延迟基因转录调节系统的朗之万方程：

$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \left(\frac{k_f[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_d} \right) (t-\tau) - [k_d + \xi(t)][TF-A] + R_{bas} + \eta(t) \quad (3.4)$$

然后对朗之万方程进行数值模拟^[46]，通过计算各种统计量来预测一些可能产生的新的生物或物理现象。本节专门对延迟时间确定（ τ 为常数）的基因转录调节系统在噪声影响下出现的现象。

一、考虑两个噪声之间没有关联

1、乘性噪声强度 D 的改变（ D 改变， a 不变）引起蛋白质的状态转换。

从图 3.9 中可以看到，加性噪声的强度 $a = 0.0001$ 定值时，乘性噪声强度 D 改变。描述系统的统计规律量即几率分布函数随着 D 的增加呈现不同的结果。当噪声强度 $D = 0.02$ 较小时，从 $[TF-A]$ 随时间变化图、几率分布图可以看到系统的蛋白质浓度水平处于低浓度态，基因处于“关”的状态。随着 D 的增加，蛋白质浓度逐渐由低浓度态向高浓度变化。当噪声强度 $D = 0.04$ 较大时，从两图中可以看到系统的蛋白质浓度水平处于高浓度态，基因处于“开”的状态。



因此，可以通过调节乘性噪声强度 D 来实现系统的基因状态转换，即乘性噪声强度 D 可以作为存在时间延迟系统的基因“开关”的控制参量。

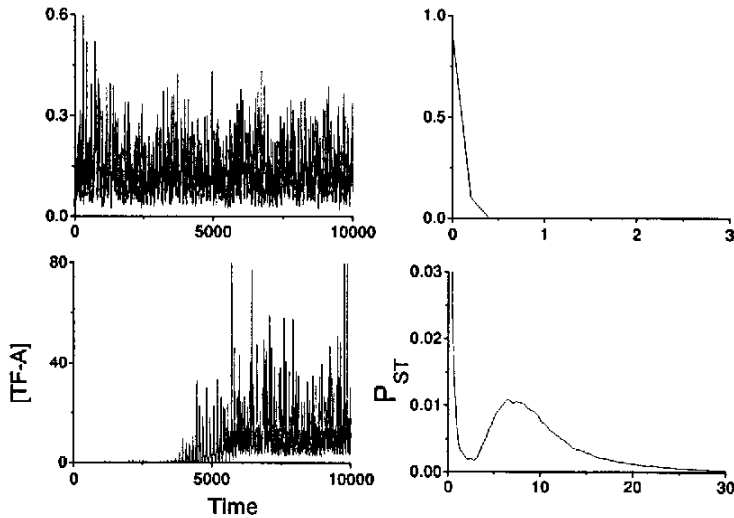


图 3.9: 左侧: 不同噪声下的蛋白质 TF-A 浓度随时间变化的模拟图。
右侧: 对应的几率分布函数随 TF-A 浓度变化曲线。参数为: $a = 0.0001$,
上图 $D = 0.02$, 下图 $D = 0.04$, 其它参数如图 3.2。

2、加性噪声强度 a 的改变 (a 改变, D 不变) 引起蛋白质的状态转换。

从图 3.10 中可以看到，乘性噪声的强度 $D = 0.001$ 定值时，加性噪声强度 a 的改变，系统的几率分布函数随着 a 的增加出现不同的结果。当噪声强度 $a = 0.01$ 较小时，从蛋白质 $[TF-A]$ 浓度随时间变化图、几率分布图可以看到系统的蛋白质浓度水平处于低浓度态，基因处于“关”的状态。随着 a 的增加，蛋白质浓度逐渐由低浓度态向高浓度变化。当噪声强度 $a = 0.05$ 较大时，从两图中可以看到系统的蛋白质浓度水平处于高浓度态，基因处于“开”的状态。

因此，加性噪声强度 a 也可以作为存在时间延迟系统的基因开关的控制参量；通过调节加性噪声强度 a 来实现系统的基因状态转换。这一结论与无延迟的随机系统加性噪声 a 的改变不能引起状态的转换即“开关”现象不同^[27]。存在时间延迟的基因转录调节随机系统比没有时间延迟的随机系统更加不稳定，延迟增加系统的不稳定性，所以，调节加性噪声强度 a 可以实现时间延迟系统的基因状态转换。

此外，从图 3.9 和图 3.10 蛋白质的浓度随时间演化图还可看出，乘性噪声强度 D 的改变引起蛋白质的浓度变化范围很大，而加性噪声强度 a 引起蛋白质的浓度变



化范围较小。由于乘性噪声是在蛋白质的降解率上引入的，而加性噪声是在蛋白质的基础合成率上引入的。因此，乘性噪声强度 D 对蛋白质的浓度的影响比加性噪声强度 a 大。系统对乘性噪声的变化非常敏感，乘性噪声强度 D 的改变引起蛋白质浓度很大的变化。

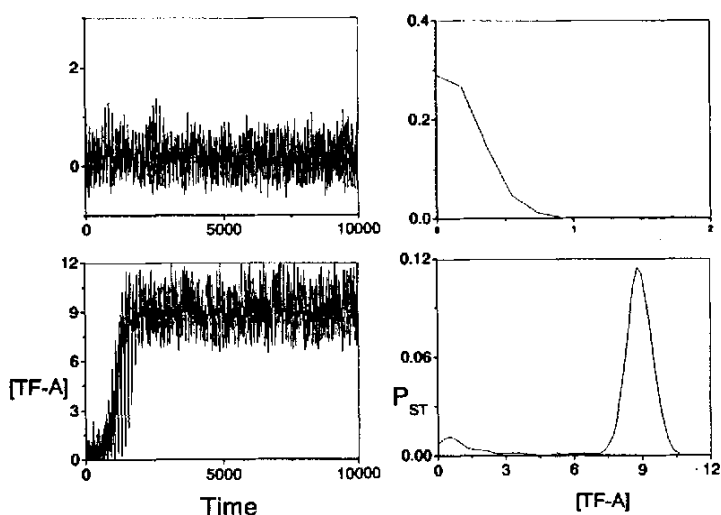


图 3.10: 不同噪声强度下的蛋白质 TF-A 浓度随时间变化的模拟图。以及与 TF-A 浓度对应的几率分布函数变化曲线。参数为: $D = 0.001$, 上图 $a = 0.01$, 下图 $a = 0.05$, 其它参数如图 3.2。

总之，存在时间延迟的基因转录调节系统中，在无关联的加性噪声和乘性噪声情况下，无论是加性噪声强度还是乘性噪声强度的改变都能诱导系统出现状态的转换，即基因“开关”现象。

二、两噪声存在关联时关联强度 m 对系统状态的影响

生物系统内部的多种生化过程大都是相互联系，存在关联的。而且在基因转录调节系统中，存在内噪声和外噪声[18-24,25-27]，而本文所引入的外噪声即乘性噪声、加性噪声之间往往也存在着关联[47-49]，有必要研究关联对系统的影响。当两噪声存在关联时，能不能引起基因的开关转换？

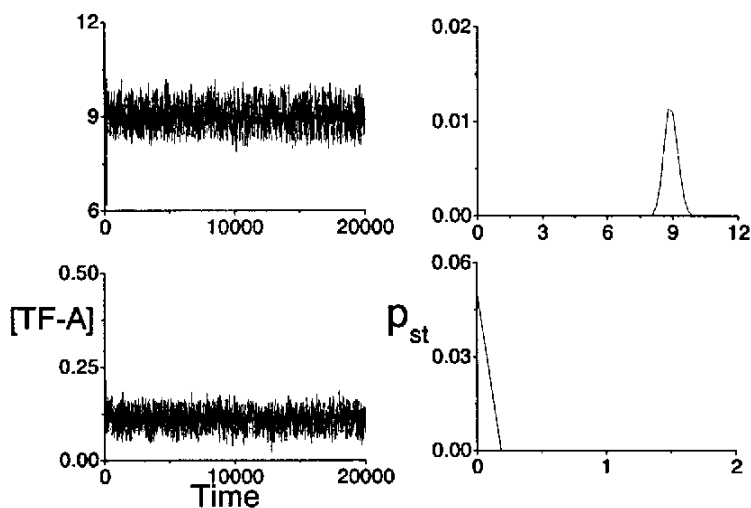


图 3.11: 在噪声强度 D 、 a 不变时, 蛋白质 TF-A 浓度在不同的关联强度下随时间变化的模拟图。以及与 TF-A 浓度对应的几率分布函数变化曲线。参数为: $D = 0.015$, $a = 0.006$, 上图 $m = 0.01$, 下图 $m = 0.7$, 其它参数如图 3.2。

在图 3.11 中, 两噪声存在关联, 当噪声的强度 $D = 0.015$ 、 $a = 0.006$ 为定值, 单独只有两噪声关联强度 m 的改变时, 系统的几率分布函数随着 m 的变化得到不同的结果。当噪声强度 $m = 0.01$ 较小时, 从蛋白质[TF-A]浓度随时间变化图、几率分布图可以看到系统的蛋白质浓度水平处于高浓度态, 基因处于“开”的状态。随着 m 的增加, 蛋白质浓度逐渐由高浓度态向低浓度变化。当噪声强度 $m = 0.7$ 较大时, 从两图中可以看到系统的蛋白质浓度水平处于低浓度态, 基因处于“关”的状态。

在加性噪声强度 D 、乘性噪声强度 a 保持不变是, 关联强度 m 的变化引起系统的蛋白质浓度由高浓度态向低浓度态转变。因此, 噪声关联强度 m 也可以作为存在时间延迟系统的基因开关的控制参量, 通过调节噪声关联强度 m 来实现系统的基因状态转换。



§ 3.3 本章小结

本章在 Smolen 提出的无时间延迟、存在时间延迟的正反馈基因转录调节系统的确定性模型的基础上,分别研究了系统的特性。

一、正反馈基因转录调节系统确定性模型的稳态特性的研究

1、无时间延迟情况下

无时间延迟的基因转录调节系统具有双稳性(图 3.2)。即存在两个双稳态解和稳态解。在基因调节系统中,双稳性在生化体系机构中广泛地存在。由于系统具有双稳性,寻找合适的参数,通过参数的调节能引起双稳态之间的状态转换。

在一定的双稳态范围内,转录率 k_f 对无延迟基因转录调节系统能诱导蛋白质的状态改变。研究表明:(1)当 k_f 瞬时地增加(或是减少)、以及刺激时间的长短,都可能引起蛋白质的增加(或是减少),也即 TFs 瞬时磷酸化在多稳态之间通过状态的“开”“关”转换,能调节基因系统的动力学性质。这些状态的转换是符合生理上对短暂刺激响应。另外,系统对瞬时刺激的响应依赖其最初的状态和刺激时间的长短。(2)对合适的 k_f 较长时间的增加(或是减少)也能引起基因“开关”。这些说明转录率 k_f 可以作为系统的基因开关的控制参量,通过调节 k_f 来实现系统的基因状态转换。

2、存在时间延迟情况下(延迟时间为常数)

当存在有限的延迟时,基因转录调节系统也有双稳性(图 3.6)。当增加延迟时没有新的稳态解产生。由于 TF-A 二聚合物激活自身的转录,对系统的双稳性起着重要作用。时间延迟对双稳态范围几乎没有影响,而且对系统的双稳性没有影响。

同样,转录率 k_f 对延迟的正反馈基因转录调节系统有影响。在双稳范围内,转录率 k_f 对时间延迟的基因转录调节系统也能引起蛋白质的状态改变(图 3.7、图 3.8)。研究表明:(1)当转录率 k_f 受到较长时间刺激时,存在连续五个“台阶”,每个台阶被延迟分开,这是由于 K_f 突然变大导致在正反馈中[TF-A]跳跃的增加而引起的。对不同的延迟时间,也有类似的五步台阶,只是台阶平台宽窄不同。延迟较小时其台阶平台要窄小,相反,延迟较大时平台要宽大。此外,延迟小于 40 min 后,几乎观察不到台阶现象,[TF-A]直接从低浓度态跃迁到高浓度态。(2)时间延迟的基因调节系统对单一 k_f 的瞬时刺激能产生许多次“回音”现象(图 3.8)。这些由于系统存在时间延迟引起的。(3)“台阶”和“回音”现象是由于延迟系统有“记忆”



特性引起的，最根本的原因是由于系统存在时间延迟。

总之，时间延迟在生物体中广泛存在。在基因转录调节系统中，由于延迟系统也具有双稳性，可以通过转录率 k_f 的改变来调节基因的“开关”，实现系统的基因状态转换。

二、正反馈基因转录调节系统随机性模型的“开关”特性的研究

1、无时间延迟情况下

在无时间延迟情况下，如果两个噪声之间没有关联，加性噪声强度 a 的改变不能实现状态的开关转换，而乘性噪声的强度 D 可以成为基因开关转换的控制参数， D 的变化可以实现基因的开关转换。考虑噪声之间存在关联，由于关联的作用，加性噪声的强度 a 也可以诱导基因的状态的改变。与此同时，噪声之间的关联强度 λ 也可以诱导基因状态的开关转换。

2、存在时间延迟情况下（延迟时间为常数）

在存在时间延迟情况下，如果两个噪声之间没有关联时，无论是加性噪声强度 a 的改变、还是乘性噪声强度 D 的改变都能引起蛋白质的状态转换，诱导蛋白质浓度出现状态的转换，即基因的“开关”现象。在加性噪声和乘性噪声存在关联时，关联强度 m 的变化也能引起系统的蛋白质浓度由高浓度态向低浓度态转变。

因此，存在时间延迟的随机系统中，加性噪声强度 a 、乘性噪声强度 D 、以及噪声关联强度 m 都可以作为存在时间延迟系统的基因开关的控制参量，通过调节噪声强度来实现系统基因状态的转换。这可以用在生物医学的基因治疗上，对病灶部位采用药物进行治疗，以到达最佳效果。



第四章 基因转录调节系统中非线性时间延迟效应的研究^[50]

前面研究了基因转录调节系统中存在时间延迟确定性模型具有双稳性(图 3.6)、在转录率上的扰动引起相关的新特性,如“记忆”(图 3.8),以及随机模型中的基因“开关”特性,这些都是在延迟时间为常数的情况下得到的。

由于时间延迟对生物系统有重要的作用,本章重点研究时间延迟的变化对基因转录调节系统的影响。

§ 4.1 无延迟的基因转录调节系统存在非对称的势函数

以前大量研究工作考虑的或是对称势函数系统,或是线性的时间延迟系统、或是小时间延迟系统。然而,更多实际的和真实的生物系统需要考虑非对称势函数、非线性的时间延迟系统。现在讨论的基因转录调节系统的模型考虑了这两方面的作用。该动力学方程为

$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \left(\frac{k_f [TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_d} \right) - k_d [TF-A] + R_{bas}$$

为了书写方便将其对应转换为

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ax^2}{x^2 + b} - cx + d \quad (4.1)$$

其中 x 表示蛋白质 TF (转录因子) 的单体浓度 $[TF-A]$, a 表示 TF 激活磷酸化二聚合物的最大转录率 k_f , b 表示 TF 二聚合物的失活常数 K_d , c 表示 TF 的降解反应率 k_d , d 表示 TF 的合成反应率 R_{bas} 。与方程(4.1)相应的系统的势函数 $U(x)$ 为

$$U(x) = a\sqrt{b} \arctan \frac{x}{\sqrt{b}} + \frac{c}{2} x^2 - (a+d)x \quad (4.2)$$

势函数的参数满足一定的条件,该势函数 $U(x)$ 是不对称的,有两个稳定态 x_1 、 x_2 , 和一个不稳定态 x_u (图 4.1)。 x_1 对应的势阱 $[TF-A]$ 浓度较低,系统处于低浓度的稳定态,而 x_2 对应的势阱 $[TF-A]$ 浓度较高,系统处于高浓度的稳定态。

该系统的势函数图 4.1 表明:势函数从另一个侧面反映基因转录调节系统具有双稳性。

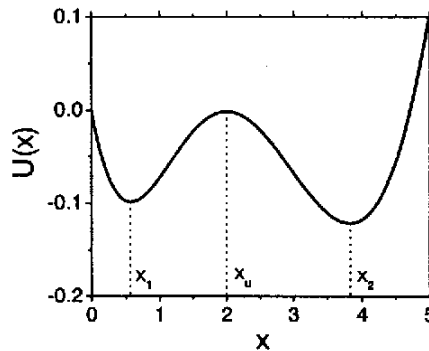


图 4.1: 系统具有非对称双稳态势函数 $U(x)$ 。参数值分别为: $a = 6$, $b = 11$, $c = 1$, $d = 0.4$ 。其两个稳定的定态解为 x_1 , x_2 , 不稳定的定态解为 x_u 。

§ 4.2 非对称势基因转录调节系统的非线性时间延迟效应的研究

为了研究基因转录调节过程的动力学性质, 必须考虑在生物系统中生化反应的随机性和物质转运过程中的时间延迟效应^[13,14], 于是方程 Eq 4.1 扩展为一个随机的非线性时间延迟的微分方程

$$\frac{d[TF - A]}{dt} = \left(\frac{k_f [TF - A]^2}{[TF - A]^2 + K_d} \right) (t - \tau) - [k_d + \xi(t)] [TF - A] + R_{bas} + \eta(t)$$

对应变为

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ax^2}{x^2 + b} (t - \tau) - [c + \xi(t)] x(t) + d + \eta(t) \quad (4.3)$$

其中, 方程右边的第一项的值是利用 τ 时刻前的 x 值来计算 $\frac{dx}{dt}$ 的演化, 不难看出这里的延迟是非线性的时间延迟。其中 $\xi(t)$ 、 $\eta(t)$ 是高斯白噪声。

在无时间延迟的系统中, 噪声对非线性随机系统的作用已经研究了^[14], 发现乘性噪声、有关联的噪声能诱导基因“开关”转换。

存在时间延迟的系统中, 在延迟时间不变即为常数的条件下, 发现加性噪声、乘性噪声、以及有关联的噪声都能诱导基因“开关”转换。

然而, 无关联的乘性噪声、加性噪声在噪声强度一定的情形下, 在时间延迟的基因转录调节系统中, 当延迟时间改变时, 延迟时间的变化对随机系统有何影响?



§ 4.2.1 延迟时间的改变对系统状态变量的影响

曾用来研究没有时间延迟的微分方程的理论,不能直接地对随机延迟的微分方程进行应用。一些小时间延迟逼近理论已经提出了^[6,7]。

Eq 4.3 是一个随机的非线性时间延迟的微分方程。为了研究较小的和较大的延迟时间对随机系统时间延迟的作用,在 Eq 4.3 中采用向前 Euler 算法^[46]小时间步长 $\Delta t = 0.001$ 进行积分即:

$$x(t + \Delta t) - x(t) = \left[\frac{ax^2(t - \tau)}{x^2(t - \tau) + b} - cx(t) + d \right] \Delta t - x(t)\Gamma_1 + \frac{1}{2}x(t)\Gamma_1^2 + \Gamma_2 + O(\Delta t^{3/2}) \quad (4.4)$$

其中 $\Gamma_1 = [-4D\Delta t \ln(\gamma_1)]^{1/2} \cos(2\pi\gamma_2)$ 和 $\Gamma_2 = [-4\alpha\Delta t \ln(\gamma_3)]^{1/2} \cos(2\pi\gamma_4)$, 且 $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$ 和 γ_4 是四个相互独立的随机数。在每一次计算中,要求满足初始值 $x(t=0) < x_u$, 对于没有延迟的系统,经历10000的时间其瞬时行为经过删去后,这时在 Eq 4.4 右边第一项中,加入从 $\tau = 0$ 到 $\tau = 2$ 之间几个不同的延迟时间,从而研究不同的延迟时间对非线性随机系统的影响。

不同延迟的系统状态变量随时演化 (图 4.2)。

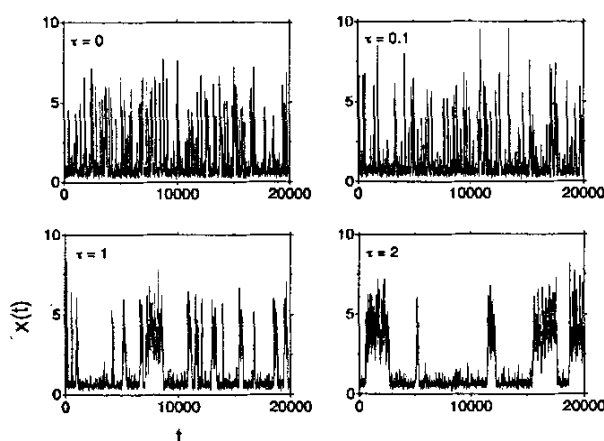


图 4.2: 在不同时间延迟下,系统的浓度 $x(t)$ 随时间变化的随机模拟图形。其中乘性噪声的强度 $D = 0.03$, 加性噪声的强度 $\alpha = 0.005$, 其它的参数值和图 4.1 中的相同。



图 4.2 表明, 系统最初处于低浓度态。没有时间延迟 (即 $\tau = 0$) 时, 在一定的噪声强度下, 系统两个稳态之间的产生随机振荡, 并且状态变量在 $x(t) < x_u$ 范围内 (即 TF 处于低浓度态) 停留时间比在 $x(t) > x_u$ 时 (即 TF 处于高浓度态) 大得多。然而, 当存在时间延迟时, 在 $x(t) > x_u$ 范围内 (即 TF 处于高浓度态) 停留时间随延迟时间的增加而增加。

二、TF 的浓度 $x(t)$ 的几率分布随相应延迟时间的变化情况。

在图 4.3 表明, 与图 4.2 相应的延迟时间 τ 下, $x(t)$ 浓度的几率分布函数在 $x(t) < x_u$ 范围随 τ 的增加其峰值减少, 相反地, 在 $x(t) > x_u$ 范围随 τ 的增加其峰值增加。说明在其他的参量不变的情况下, 延迟时间改变对 [TF-A] 的浓度有影响, 随着延迟 τ 的增加 [TF-A] 的浓度由低浓度态向高浓度态过渡。

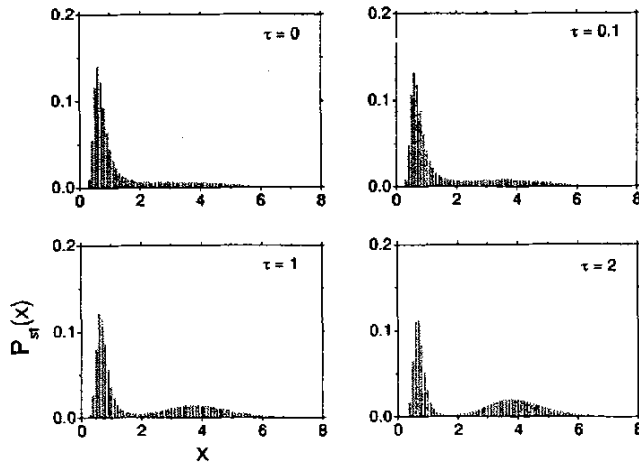


图 4.3: 在不同时间延迟下, $x(t)$ 的几率分布函数随变量 x 的演化图。参数和图 4.1、图 4.2 相同。

以上两方面的计算结果说明: 最初处于低浓度态的系统, 在无时间延迟时给予一定强度的噪声刺激, 系统仍然处于低浓度态; 当存在时间延迟时给予同样强度的噪声刺激, 随着延迟时间的增加, 系统的状态逐步地由低浓度态向高浓度态过渡, 最终系统会处于高浓度态。因而系统在一定的噪声强度下, 适当的延迟时间会引起系统由低浓度态过渡到高浓度态, 即出现基因状态转换的“开关”现象。

出现状态的“开关”转换一方面由于系统本身具有双稳性 (势函数也能反映) 引起, 另一方面由于延迟使系统的不稳定性程度增加, 引起系统的状态转换。可见时间延迟对系统的影响是不可忽略的。



§ 4. 2. 2 非线性延迟对系统的随机统计性质的影响

为了研究了非线性时间延迟系统的随机统计性质。平均值、标准方差等表征了系统统计性质的物理量。下面分别计算这两个统计量,不同的时间延迟下的平均值 $\langle x \rangle$, 以及 $x(t)$ 的标准方差 $\lambda_2(0)$

$$\lambda_2(0) = \frac{\langle x - \langle x \rangle \rangle^2}{\langle x \rangle^2} \quad (4.5)$$

标准方差 $\lambda_2(0)$ 反映 [TF-A] 浓度偏离平均值的相对程度。

一、不同的时间延迟下的平均值 $\langle x \rangle$ 的变化情况

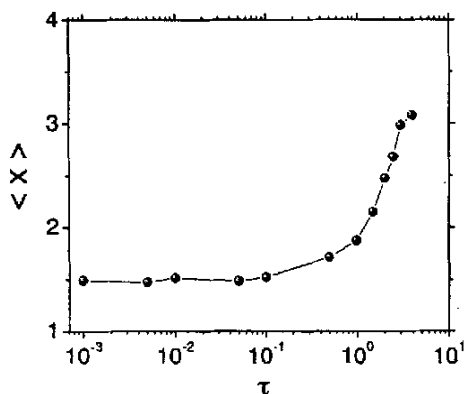


图 4.4: $x(t)$ 的平均值 $\langle x \rangle$ 随延迟时间 τ 的变化。参数和图 4.1、图 4.2 相同。

从图 4.4 可以看出, 当延迟时间较小时(即 $\tau < 1$), $x(t)$ 的平均值 $\langle x \rangle$ 随延迟时间 τ 的增加而缓慢地变化。然而, 当延迟时间 τ 较大时(即 $\tau > 1$), $x(t)$ 的平均值 $\langle x \rangle$ 随延迟时间 τ 的增加而快速地增加。

二、标准方差 $\lambda_2(0)$ 随延迟时间的变化情况

从图 4.5 可以看出, 当延迟时间较小时(即 $\tau < 1$), 标准方差 $\lambda_2(0)$ 随延迟时间 τ 的增加而缓慢地变化。然而, 当延迟时间 τ 较大时(即 $\tau > 1$), 标准方差随延迟时间 τ 的增加而快速地减少。这表明随延迟时间增加时, 反映 [TF-A] 浓度偏离平均值的程度不断加大。

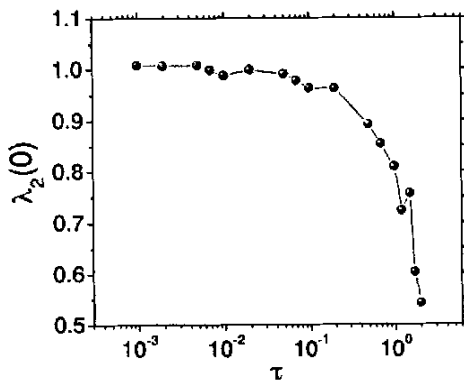


图 4.5: 标准方差 $\lambda_2(0)$ 与时间延迟 τ 的依赖关系。参数和图 4.1、图 4.2 相同。

上面的结果表明：较小的延迟对非线性时间延迟随机系统几乎没有影响，而较大的延迟时间 τ 对随机系统的固有性质有较大的影响。

§ 4.2.3 非线性延迟对系统随机过程的影响

为了说明无时间延迟、存在时间延迟对系统过程的影响，表现为状态变量相对于无延迟时的集中程度。研究首返图和自相关函数 $C(\tau)$ 的变化。

一、首返图 (the first return map)

首返图表示状态变量在 $t + \tau$ 时刻的值 $x(t + \tau)$ 是利用 τ 时刻前的值 $x(t)$ 来计算 (图 4.6)，即反映出非线性时间延迟对随机过程的影响。

当无时间延迟时 ($\tau = 0$)，变量对应点集中在对称线的 $y = x$ 上，这说明没有时间延迟时，随机过程不受影响保持原有的特性。然而，当存在时间延迟时 ($\tau \neq 0$)，变量对应点分散在对称线 $y = x$ 及两侧的扇形区域 (图 4.6)，随着延迟时间的增加，集中程度相应减少 (或者分散程度相应增加)。这些结果定性地说明了时间延迟对非线性随机过程的影响，随延迟时间的增加而增加。

二、自相关函数 $C(\tau)$ 随延迟时间的变化

如何定量地描述非线性时间延迟基因转录系统变量的集中程度？为此，我们定义一个系统态变量的自相关函数 $C(\tau)$

$$C(\tau) = \frac{\langle X(t) \cdot X(t + \tau) \rangle}{\langle X^2(t) \rangle}, \text{ 其中 } X(t) = x - \langle x \rangle \quad (6)$$

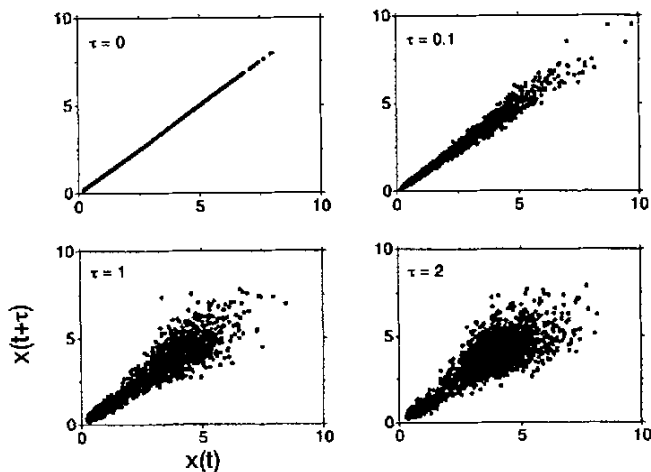


图 4.6: 首返图, 即不同延迟时间下, $x(t+\tau)$ 对 $x(t)$ 的依赖关系。参数和图 4.1、图 4.2 相同。

通过计算不同延迟时间的自相关函数 $C(\tau)$ (图 4.7), 可以得到:

(1) 当无时间延迟 $\tau = 0$ 时, $C(\tau = 0) = 1$, 即自关联最大, 说明没有时间延迟时, 随机过程不受影响, 系统保持原来的特性, 这与首返图 (图 4.6) 中无延迟时间时的结论相吻合。

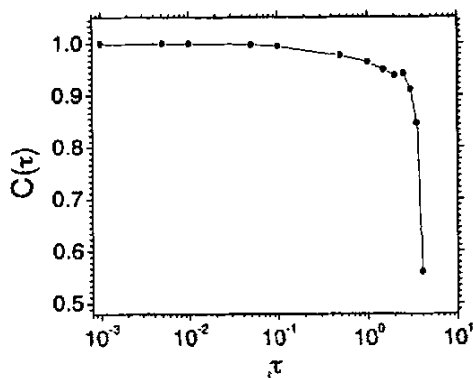


图 4.7: 不同延迟时间 τ 的自相关函数变化情况。参数和图 4.1、图 4.2 相同。



(2) 存在时间延迟 ($\tau \neq 0$), 当延迟时间 τ 较小时 (即 $\tau < 1$ 范围内), 自相关函数 $C(\tau)$ 随 τ 的增加而迟缓地减少, 说明了非线性系统的性质在延迟时间较小时几乎不变; 当延迟时间 τ 较大时 (即 $\tau > 1$ 范围内), 自相关函数 $C(\tau)$ 随 τ 的增加而快速地减少, 同时说明了较大的延迟时间对非线性系统性质的影响增大。

以上从几个方面都表明: 时间延迟对非线性随机过程有影响, 而且随着延迟时间的增加影响作用越大。

§ 4.3 本章小结

本章利用数值计算研究了非线性时间延迟对非对称势基因转录系统的影响。

从系统的状态分布来看, 处于低浓度态的几率分布函数, 随延迟时间 τ 的增大其峰值减少, 然而, 处于高浓度态的几率分布函数, 随延迟时间 τ 的增大其峰值增加。具体解释: 最初处于低浓度态的系统, 在无时间延迟时给予一定强度的噪声刺激, 系统仍然处于低浓度态; 当存在时间延迟时给予同样强度的噪声刺激, 随着延迟时间的增加, 系统的状态逐步地由低浓度态向高浓度态过渡, 最终系统会处于高浓度态, 即出现基因状态转换的“开关”现象。出现基因“开关”由于系统本身具有双稳性 (势函数也能反映)、以及延迟使系统的不稳定性程度增加, 引起系统的状态转换。

从对系统统计特征的描述来看, 当延迟时间较小时, 状态变量的平均值 $\langle x \rangle$, 标准方差 $\lambda_2(0)$ 、自相关函数 $C(\tau)$ 都几乎不改变, 但是, 当延迟时间较大时, 态变量平均值 $\langle x \rangle$ 的变化随延迟时间 τ 的增加快速地增加, 标准方差 $\lambda_2(0)$ 、自相关函数 $C(\tau)$ 随延迟时间 τ 的增加快速地减小。总之, 时间延迟对非线性随机过程有影响, 较大的延迟时间 τ 对基因转录随机系统的固有特性有较大的影响, 而且随着延迟时间的增加, 影响作用越大。

在许多的随机过程中, 延迟时间对非线性系统的固有特性有很大的影响。本文所讨论的非线性基因转录调节系统包含了两个无关联的噪声, 即加性噪声和乘性噪声, 并讨论了系统对非线性时间延迟的效应。然而, 在某些情形下, 噪声之间往往有关联^[47-49], 因此, 延迟时间对有关联噪声过程的影响问题, 将是今后一个有重要意义的研究课题。



第五章 存在正负反馈的时间延迟基因转录 调节系统的初步研究

生物体有适应生活环境的特征,对外部环境和体内环境有自动调节的能力。这种能力大多是通过正、负反馈调节来实现完成。对于基因转录调节系统,由于正反馈能驱使蛋白质[TF-A]从低浓度态到高浓度态的过渡,而不能使[TF-A]返回到低浓度态,如果没有负反馈的作用,基因的转录、以及翻译过程会出现紊乱,生物体功能出现异常,导致生命最终结束。

§ 5.1 无延迟正负反馈系统的确定性模型及其研究

§ 5.1.1 无延迟正负反馈系统的确定性模型

Smolen^[28]在提出蛋白质 TF-A 促进自身转录的正反馈模型之后,把蛋白质 TF-R 引入到基因转录调节系统中,TF-R 是通过与 TF-A 二聚合物竞争,结合到 *tf-a* 基因上的 TF-Res 位置来阻遏 TF-A 的转录。该模型中没有考虑时间延迟的影响。其调节机制如图 5.1。

在基因调节系统中,生化体系内存在双稳态性普遍存在。建立在基因产物结合到 DNA 上的转录,自动激活或自动阻遏的模型能够证实系统具有双稳定性。然而,类似图 4.1 仅有一个反馈类型,或是正反馈,或是负反馈。如果两个反馈不同时存在,这样的模型不能出现振荡。这是由于正反馈能促使[TF-A]从低浓度态到高浓度态过渡,但不能使[TF-A]返回到低浓度态,这是生物体内的正反馈过程。

由于生物体有自动调节的能力,即同时存在正、负反馈的作用。为了研究负反馈的作用,有必要引入一种蛋白质 TF-R,它结合到 TF-Res 上能抑制基因的转录,即负反馈作用。而 TF-A 二聚合物结合到一个 TF-RE 上,合成率就增加了,即正反馈作用。TF-R 同 TF-A 二聚合物竞争结合到 TF-Res 上,因此,TF-R 抑制基因 *tf-a* 的转录、但能促进基因 *tf-r* 的转录。

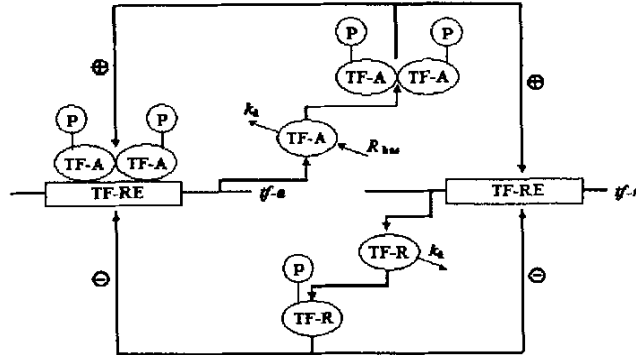


图 5.1: 无延迟的基因转录调节的正负反馈环的模型。其中, TF-R 是通过与 TF-A 二聚合物, 竞争结合到 TF-Res 上阻遏转录。 k_{1d} 是 TF-A 的降解率常数, k_{2d} 是 TF-R 的降解率常数。

考虑无延迟的正、负反馈两方面的作用, 于是, 正、负反馈模型的动力学方程是

$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \frac{k_{1f}[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_{1d}(1 + [TF-R]/K_{Rd})} - k_{1d}[TF-A] + R_{bas} \quad (5.1)$$

$$\frac{d[TF-R]}{dt} = \frac{k_{2f}[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_{2d}(1 + [TF-R]/K_{Rd})} - k_{2d}[TF-R] \quad (5.2)$$

Eq 5.1 中的参数和 Eq 3.1 模型的参数有同样的含义。 K_{Rd} 表示 TF-R 单体从 TF-REs 上的失活常数。Eq 5.2 的参数同 Eq 5.1 的参数类似, k_{2f} 、 k_{2d} 和 K_{2d} 分别是最大合成率、降解率、以及从 TF-A 二聚合物的 TF-REs 上的失活常数。

§ 5.1.2 无延迟正负反馈系统的确定性模型的研究

一、无延迟正负反馈系统出现振荡现象

为了研究无延迟正负反馈系统的特性, 类似第三章的方法寻找稳态解^[28]。由于 k_{1f} 是一个调节参数, 利用数值计算出 $[TF-A]$ 随 k_{1f} 变化的分岔图。

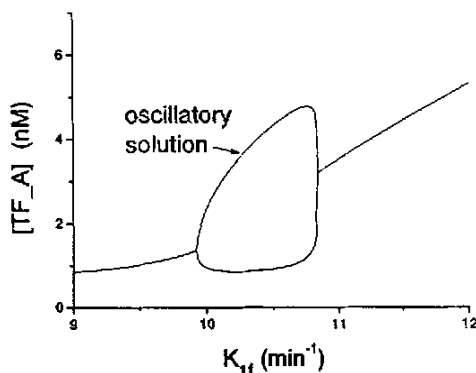


图 5.2: 分岔图, 即 $[TF-A]$ 随 k_{1f} 变化的模拟图。图中出现两个分岔点, 在两个分岔点之间出现振荡现象, 在 $9.9 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 10.8 \text{ min}^{-1}$ 范围内, $[TF-A]$ 有两个解, 在该振荡区外只有一个解。参数值分别为: 对 $TF-A$ 有, $k_{1f} = 10.5 \text{ min}^{-1}$, $R_{1bas} = 0.4 \text{ min}^{-1}$, $k_{1d} = 1 \text{ min}^{-1}$, $K_{1d} = 10$ 。对 $TF-R$ 有, $k_{2f} = 0.3 \text{ min}^{-1}$, $k_{2d} = 0.2 \text{ min}^{-1}$, $K_{2d} = 10$, $K_{Rd} = 0.2$

在图 5.2 中, 分岔图分析法能精确确定振荡存在的参数改变范围。在 $9.9 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 10.8 \text{ min}^{-1}$ 范围内, $[TF-A]$ 有两个振荡解, 这个区域为振荡区, 如果对参数 k_{1f} 扰动时, 会引起 $[TF-A]$ 浓度的变化, 并且出现振荡现象。但在这个范围之外, 只存在一个稳态解, 对 k_{1f} 扰动时不出现振荡现象, 系统只以单稳态存在。

二、正负反馈系统的振荡强度受调节参数 k_{1f} 的影响

在这个模型中, 强振荡很容易产生 (图 5.3)。 $[TF-A]$ 和 $[TF-R]$ 近似同相振荡, 大约以一小时的振荡周期。而且, 生理学上依赖信号振荡的调节参数发生变化, 能在振荡幅度和频率上引起不成比例的改变。生物的振荡以小时为周期在一些遗传模型中得到解释。荷尔蒙分泌液的振荡、人类的生长激素、以及生理节律。

在 $t = 100 \text{ min}$ 时 $TF-A$ 最大合成率 k_{1f} 从 10.5 min^{-1} 减小为 10 min^{-1} 。这种适量的参数改变在无延迟的该系统中, 振荡模式上能引起幅度的较大变化, 振荡的频率几乎不变。

另外还发现若 k_{1f} 减小到 10 min^{-1} 以下时, 振荡模式快速地消失, 这与分岔图的分析法一致。因此, 要引起无延迟系统的振荡, 必须满足 k_{1f} 在振荡区域内。这对生理学上依赖调节信号参数诱发振荡有一定的指导作用。

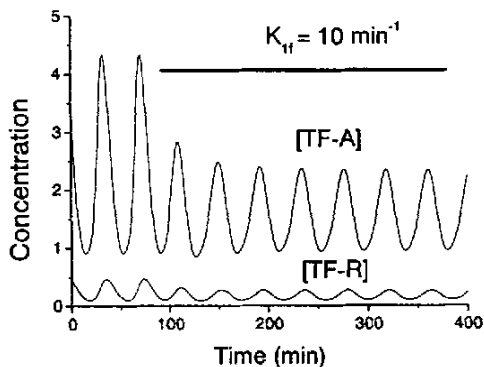


图 5.3: [TF-A]、[TF-R] 随时间变化的振荡图。在 $t = 160 \text{ min}$, k_{1f} 突然从 10.5 min^{-1} 减小为 10 min^{-1} 引起振荡模式的较大改变。两个振荡近似同步。参数值和图 5.2 同。

§ 5.2 非线性延迟正负反馈系统的确定性模型及其研究

§ 5.2.1 延迟的正负反馈系统的确定性模型

结合正反馈、负反馈、时间延迟的模型，在遗传系统中能产生振荡和复杂的现象。在遗传调节系统中，普遍地存在着相联系的时间延迟，对于基因转录调节系统，在细胞质和细胞核中 mRNA 和 TF-A 蛋白质的输运上存在时间延迟^[42]。

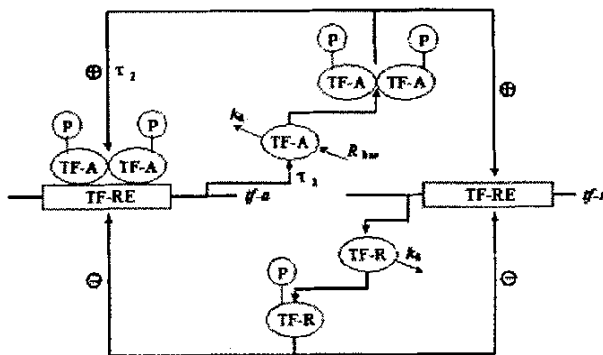


图 5.4: 时间延迟的基因转录调节的正负反馈环的模型。其中，TF-R 是通过与 TF-A 二聚物，竞争结合到 TF-Res 上阻遏转录。 k_{1d} 是 TF-A 的降解率常数， k_{2d} 是 TF-R 的降解率常数。延迟时间 $\tau = \tau_1 + \tau_2 = 120 \text{ min}$ 。

考虑存在时间延迟、正反馈、负反馈的作用，于是，该动力学模型拓宽为方程



$$\frac{d[TF-A]}{dt} = \frac{k_{1f}[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_{1d}(1+[TF-R]/K_{Rd})} (t-\tau) - k_{1d}[TF-A] + R_{bas} \quad (5.3)$$

$$\frac{d[TF-R]}{dt} = \frac{k_{2f}[TF-A]^2}{[TF-A]^2 + K_{2d}(1+[TF-R]/K_{Rd})} (t-\tau) - k_{2d}[TF-R] \quad (5.4)$$

Eq 5.3 中的参数和 Eq 5.1 模型的参数有同样的含义。 K_{Rd} 表示 TF-R 单体从 TF-REs 上的失活常数。Eq 5.4 的参数同 Eq 5.3 的参数类似， k_{2f} 、 k_{2d} 和 K_{2d} 分别是最大合成率、降解率、以及从 TF-A 二聚合物的 TF-REs 上的失活常数。

§ 5.2.2 延迟正负反馈系统的确定性模型的研究

一、存在时间延迟的正负反馈系统出现振荡现象

图 5.4 中，分岔图能精确确定时间延迟系统振荡存在的参数范围。在 $9.5 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 11.5 \text{ min}^{-1}$ 范围内， $[TF-A]$ 也有两个振荡解，在这个区域出现振荡现象。但在这个范围之外，只存在一个稳态解，对 k_{1f} 扰动时不出现振荡现象，系统只以单稳态存在。

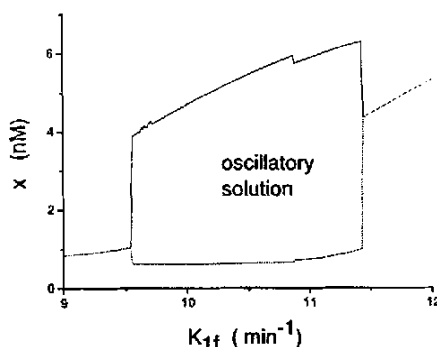


图 5.4: 存在延迟的分岔图，即 $[TF-A]$ 随 k_{1f} 变化的模拟图。图中出现两个分岔点，在两个分岔点之间出现振荡现象，在 $9.5 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 11.5 \text{ min}^{-1}$ 范围内， $[TF-A]$ 有两个解，在 $k_{1f} < 9.5 \text{ min}^{-1}$ 或 $k_{1f} > 11.5 \text{ min}^{-1}$ 范围，在振荡区外只有一个解。延迟时间为 $\tau = 120 \text{ min}$ ，参数值如图 5.2。

与无延迟时比较， $9.5 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 11.5 \text{ min}^{-1}$ 范围比 $9.9 \text{ min}^{-1} < k_{1f} < 10.8 \text{ min}^{-1}$ 范围大，说明振荡区域扩大了。另外从图 5.4、图 5.3 比较得到振荡幅度明显增加了。由于其它参数都是一样的，只是图 5.4 是加入时间延迟得到的，图形没有无延迟的分岔图 5.3 光滑。



出现两种差异表明：延迟的系统其振荡区域、振荡范围增大，使得系统更容易出现振荡，即延迟增加系统的不稳定性。在生理学上利用时间延迟尽可能发挥生物体某方面的能力。

二、正负反馈系统的振荡强度受调节参数 k_{1f} 的影响

延迟的正负反馈系统在 TF-A 浓度，和由 *tf-a* 的转录形成新的 TF-A 的合成率上发生了改变，即调节参数 k_{1f} 可以调节系统振荡的强度，会不会有新的特性出现呢？

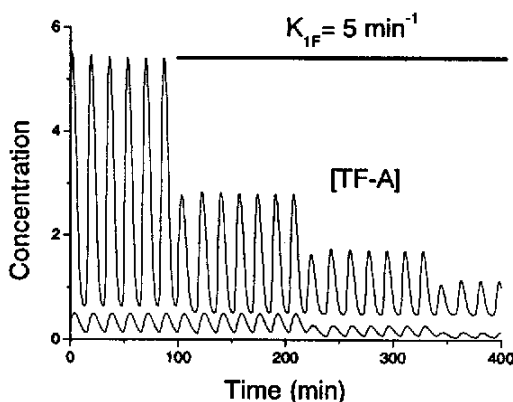


图 5.5: [TF-A]、[TF-R] 随时间变化的振荡图，有类似“台阶”现象。在 $t = 100 \text{ min}$, k_{1f} 突然从 10.5 min^{-1} 减小为 5 min^{-1} 引起振荡模式的较大改变。两个振荡近似同步。参数值和图 5.3 同。

图 5.5 反映 TF-A、TF-R 在调节参数 k_{1f} 的影响下随时间变化的振荡图，研究表明：

(1) 当 k_{1f} 由 10.5 min^{-1} 减小到 5 min^{-1} ，出现了 TF-A 和 TF-R 的振荡，其周期可与延迟时间相比较。特别地， k_{1f} 为 5 min^{-1} 仍然存在着振荡，经过很多次振荡后振荡消失，最终系统处于低浓度的稳态。

(2) 在振荡对 k_{1f} 改变的响应上，当 k_{1f} 减小时幅度很快地较小，出现了类似“台阶现象”，而且在“同一步”台阶都有幅度几乎相同的振荡。由于存在时间延迟时，延迟已经作用后，这时正反馈才开始起作用，于是系统出现了“记忆”功能。因此，延迟没有改变振荡的性质，扰动从本质上能引起振荡模式的改变。

最后值得说明的是，对于有、无延迟的正负反馈系统随机性模型在噪声的诱导下会不会有新的特性出现，有待以后进一步研究。



第六章 总结与展望

在生物系统中广泛地存在着时间延迟。延迟对生物系统复杂的生化过程、生物物种多样性的形成都起着重要的作用。从某些原核单细胞有机体、低等生物、高等动植物直至人类的生命活动都存在着时间延迟^[1-2]。时间延迟反映了在生物体内的物质、能量、信息等转输上的输运时间。因此,研究时间延迟对生物体的作用显得十分重要。

对生物系统复杂的生化过程的研究有必要考虑时间延迟的影响。细胞是人们目前所能认识到生物体内最复杂有序的系统之一。在小至单个的细胞具有完整的结构和功能,并存在着时间延迟。生物体内细胞的生化过程中,基因表达的调控通过信号由细胞外到细胞内的传递,尤其是基因调节系统的转录、翻译、蛋白质的形成等过程都存在时间延迟。

现在有大量的理论模型来模拟时间延迟的基因转录调节系统^[1,42]。模拟基因转录调节过程的理论模型通常都是确定性的^[28]。随着理论水平和实验技术的提高,越来越多的迹象表明基因调控过程并不是确定的,而是一个随机过程^[15-20,25-27]。而对于外噪声的研究相对薄弱一些。在研究细胞内复杂的生化过程时,简化到一些特殊的数学模型,利用计算机模拟技术来研究时间延迟的基因转录调节系统的动力学特性^[44,46]。

我们在时间延迟的确定论模型基础^[42]上,引入外噪声(乘性噪声和加性噪声)。首先,讨论延迟时间为常数时,噪声对时间延迟的基因调节系统的影响。研究发现在有延迟的正反馈基因转录调节系统中,在蛋白质的合成率和降解率上分别引入随机涨落。在无关联的加性噪声和乘性噪声情况下,无论是加性噪声还是乘性噪声都能诱导基因“开关”转换;而且有关联这两种噪声的情况下,加性噪声、乘性噪声、关联强度分别都诱导基因“开关”转换。并通过有、无时间延迟的确定性模型以及相应的随机模型进行对比研究。时间延迟增加系统的不稳定性,系统更容易出现新的特征。这说明了时间延迟对基因转录调节系统的固有性质有影响。

其次,研究噪声强度一定时,延迟时间的变化对系统的影响。研究结果表明:随着延迟时间的增加,蛋白质的几率分布在低稳定态的峰值减少,而几率分布在高稳定态的峰值增加,当延迟时间的增加到某一适当值时,引起蛋白质浓度的状态转换,出现基因“开关”现象。当延迟时间在小于 1 的范围内增加时,系统的状态



变量的平均值、标准方差、及自相关函数（即量化变量的集中程度）均迟缓地变化，但当延迟时间在大于 1 的范围内增加时，状态变量的平均值快速地增加，而标准方差和自相关函数都迅速地减少。总之，时间延迟对系统随机过程有影响，较大的延迟时间 τ 对基因转录随机系统的固有特性有较大的影响，而且随着延迟时间的增加，影响作用越大。

我们对时间延迟的基因调节系统的研究有很重要的意义。通过对时间延迟的基因调节系统的研究，发现时间延迟增加系统的不稳定性使系统更容易出现新的特征。其中，延迟时间、转录率、噪声强度都可以作为存在时间延迟系统的基因开关的控制参量，通过调节参量来实现系统基因状态的转换。这些参数可以用在生物医学的基因药物研究、基因治疗上，还可以用在生物实验研究上，为实验提供理论指导。

此外，在正、负反馈基因转录调节系统的无延迟的、有延迟的确定论模型上，对比研究了两种模型都有振荡性。而且延迟系统的振荡区域、振荡幅度相对于无延迟模型都增大，使得系统更容易出现振荡，延迟增加系统的不稳定性。

最后值得说明的是，在考虑乘性噪声和加性噪声效应对有、无延迟的正负反馈基因调节网络的研究方向，还有很多工作尚待进行，有待以后进一步研究。比如，简单地，考虑无关联的乘性噪声、加性噪声对于有、无时间延迟的正负反馈系统随机性模型在噪声的诱导下会不会有新的振荡出现？而且是否存在一个最优噪声强度能引起系统的振荡达到最佳状态，出现相干共振现象？在某些情形下，噪声之间往往有关联^[47-49]，因此，有关联噪声对该系统调节过程的影响如何？



参考文献

- [1] M. Yi and Y. Jia, Phys. Rev. E 72, 012902 (2005).
- [2] Ying Y J and Huang Z Q Chin.Phys.Lett.18 695 (2001).
- [3] P. Smolen, D. A. Baxter, and J. H. Byrne, J. Neurosci.21,6644 (2001).
- [4] T. Ohira and JG Milton, Phys.Rev. E 52, 3277 (1995).
- [5] T. Ohira and Y. Sato, Phys. Rev. Lett. 82, 2811 (1999).
- [6] S. Guillouezic, I. L'Heureux, and A. Longtin, Phys. Rev. E 59, 3970 (1999).
- [7] S. Guillouezic, I. L'Heureux, and A. Longtin, Phys. Rev. E 61, 4906 (2000).
- [8] LS Tsimring and A. Pikovsky, Phys. Rev. Lett. 87, 250602 (2001).
- [9] Somogyi, R. and Stucki, J. W. (1991) J. Biol. Chem. 266, 11068–11077.
- [10] Ying Y J and Huang Z Q 2001 Chin.Phys.Lett.18 695.
- [11] C. Masoller, Phys. Rev. Lett. 90, 020601 (2003).
- [12] D. Huber and LS Tsimring, Phys. Rev. Lett. 91, 260601.
- [13] J. Houlihan, D. Goulding, Th. Busch, C. Masoller,
and G. Huyet, Phys. Rev. Lett. 92, 050601 (2004).
- [14] T. Piwonski, J. Houlihan, T. Busch et al, Phys. Rev. Lett. 95, 040601 (2005).
- [15] K. Ahmad and S. Henikoff, Cell 104, 839 (2001).
- [16] M. Wijgerde, F. Grosveld and P. Fraser, Nature 377, 209 - 213 (1995).
- [17] D.C.Bennett cell 34(1983)445.
- [18] D.Gonze, J.Halloy, and A.Golgbeter, J.Biol.Phys.28,637(2002)
- [19] D.Gonze, J.Halloy, and A.Golgbeter, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A 99,675(2002)
- [20] N.Barkai and S.leibler, Nature 403, 267 (2000).
- [21] M.Thattai and A.van Oudenaarden, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 8614 (2001).
- [22] McAdams, H., and A. Arkin. Stochastic mechanisms in gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 814-819, 1997
- [23] A. Arkin, J Ross, HH McAdams – Genetics 149,1633-1648(1998).
- [24] TB Kepler, TC Elston Biophysical Journal 81(2001)3116
- [25] J.Hasty, J.Pradlines, M.Dolink, and JJ.Collins, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2075 (2000).
- [26] J.Hasty, and F.Issacs, Chaos 11,207(2001)



- [27] Q. Liu and Y. Jia, Phys. Rev. E 70, 041907(2004).
- [28] Smolen P, Baxter DA, Byrne JH Am. J. Physiol. 274, C531-C542(1998)
- [29] I. L. Ross, C. M. Browne, and D. A. Hume, Immunol. Cell Biol. 72, 177(1994)
- [30] Walters MC, Fiering S, Eidemiller J, Magis W, Groudine, and M, Martin DI. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92, 7125-7129 (1995)
- [31] K. Ahmad and S. Henikoff, Cell 104, 839(2001).
- [32] M. Wijgerde, F. Grosveld and P. Fraster, Nature 337, 209 (1995).
- [33] D. C. Bennett, Cell 34, 445(1983).
- [34] C. Gardner, Nature 403, 339 (2000).
- [35] M. B. Elowitz and S. Leibler, Nature 403, 335 (2000).
- [36] N. Barkai and S. Leibler, Nature 403, 267 (1999).
- [37] D. Gonze, J. Halloy, and A. Goldbeter, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 675 (2002)
- [38] D. Gonze, J. Halloy, and A. Goldbeter, J. Biol. Phys. 28, 637 (2002)
- [39] N. Barkai and S. Leibler, Nature 403, 267 (2000).
- [40] E. P. Hornstein, D. R. Pope, and T. E. Cohn, J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis. 16, 705(1995).
- [41] P. Smolen, D. A. Baxter, and J. H. Byrne, Biophys. J. 83, 2349(2002).
- [42] Smolen P, Baxter DA, Byrne JH Am. J. Physiol. 277, C777 (1999)
- [43] Crino, P., K. Khodakhah, K. Becker, S. Ginsberg, S. Hemby, and J. Eberwine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 2313-2318(1998).
- [44] Gear, C. The numerical integration of ordinary differential equations. *Math. Comput.* 21: 146-156, 1967.
- [45] Femino, A. M., F. Fay, K. Fogarty, and R. H. Singer. Visualization of single RNA transcripts in situ. *Science* 280: 585-590, 1998.
- [46] JM Sancho, M. San Miguel, SL Katz and JD Gunton, Phys. Rev. A 26, 1589 (1982).
- [47] Jing-hui Li and ZQ Huang, Phys. Rev. E 57, 3917 (1998).
- [48] D Mei, C Xie, L Zhang – Phys. Rev. E 68, 051102 (2003).
- [49] BQ Ai, XJ Wang, GT Liu, and LG Liu, Phys. Rev. E 67, 022903 (2003).
- [50] WANG Jiu-Yun, ZHU Chun-Lian, JIA Ya, LI Jia-Rong, Effects of Nonlinear Time-Delay on a Stochastic Asymmetric System. *Chin. Phys. Lett.* 23(6), 1398(2006).
- [51] 北京大学生命科学学院编写组,《生命科学导论》,高等教育出版社,2000.
- [52] 刘曼西主编,《生命科学导论》,北京:中国电力出版社,1999.12



研究生期间主要科研成果

发表论文:

- 1、Effects of Nonlinear Time-Delay on a Stochastic Asymmetric System
中国物理快报, 第 23 卷 (2006) 第 6 期 (第一作者)
- 2、《转录率对无延迟基因转录调节系统的影响》,
咸宁学院学报, 第 26 卷 (2006) 第 3 期 (第一作者) (录用待发)
- 3、《熵的定义式和系综概率分布函数关系的探讨》,
咸宁学院学报, 第 25 卷 (2005) 第 6 期 (第一作者)
咸宁学院学报, 第 25 卷 (2005) 第 6 期 (第一作者)



致 谢

光阴似箭，转眼研究生求学阶段即逝，在此硕士论文完成之际，我衷心感谢所有关心、帮助和支持我的老师、同学和家人。

首先，我要感谢我尊敬的导师贾亚教授。本文的完成离不开贾老师的悉心指导、严格要求和倾注的心血。特别是贾老师严谨的治学态度、敏锐的洞察力、务实的工作作风、精湛的学术造诣和诲人不倦的育人精神令我敬仰。恩师不仅教给我科学的知识，更教导我做人的道理，所有这些都将让我受益终生。

其次，我要感谢物理学院的领导和老师在我本科和研究生学位求学阶段从各方面为我提供的许多支持和帮助。特别感谢几年来给予我关心和帮助的汪德新教授、黄新堂教授、刘连寿教授、李家荣教授、陈立华教授、郑小平教授、陈继胜教授、郭红副教授；同时也感谢王恩科教授、杨纯斌教授对我的指导和帮助。

同时，在本课题的研究过程中，我要特别感谢杨利建、刘泉、易鸣、黄河、吴丹、詹璇以及所有的师弟师妹们给了我很大的指导和帮助，在此深表谢意。我还要感谢三年来关心、支持和帮助我的同学，他们是张秀、杨中华、赵杰、林华、严俊、王中林、徐国旺、梅海珠。他们给了我很多帮助，给我诸多的鼓励。

最后，我要特别感谢我的爱人，是他默默地为我以及为整个家庭付出了很多，是他强大的支持、不断的鼓励和极大的帮助伴随着我这几年的求学之路，谨以此文作为对他的回报。