

非高斯噪声激励下的基因转录调控系统*

冯晶 许勇[†] 李娟娟

(西北工业大学应用数学系, 西安 710012)

摘要 考虑生物生长过程中受到的不可预知的跳跃性的环境扰动,运用一类非高斯噪声建立了随机的基因转录调控系统.利用 Monte Carlo 法得到了系统的稳态概率密度函数,研究了非高斯噪声的各个参数对蛋白质浓度的影响,发现噪声强度不能够诱导基因开关,而稳定性指标和偏斜参数能够作为基因开关的控制参量.进一步研究了非高斯噪声作用下系统从一个态跃迁到另一个态的平均首通时间(MFPT),并讨论了各个参数不同的作用机理.

关键词 非高斯噪声, 基因转录调控系统, 稳态概率密度, 平均首通时间

引言

近年来,越来越多的研究表明噪声在非线性系统中扮演着及其重要的角色,如随机共振、噪声诱导跃迁、相变^[1]等.噪声理论也随之被应用到各个领域.生物系统,作为一种复杂的非线性系统,也受外界扰动也就是噪声的影响.研究非线性条件下噪声产生的效应,研究这些效应的机理及应用,已逐渐成为生命科学发展的一个前沿领域^[2].

在生命细胞发展中,基因转录调控是一个非常重要的过程,目前已经有许多有关基因转录调控的数学模型用来模拟基因及其产物之间的相互作用.1998年,Smolen等人提出了一个关于转录因子促进基因转录的调节网络的模型,其蛋白质 TF - A 的浓度随时间演化的偏微分方程为^[3]:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{k_f x^2}{x^2 + K_d} - k_d x + R_{bas} \quad (1)$$

其中, k_f 为最大转录几率, k_d 和 R_{bas} 分别表示降解率和合成率, K_d 表示没有附着到 TF 响应因子上的二聚合物的浓度, x 是蛋白质 TF - A 的浓度.不受干扰的方程(1)的动力学行为已经被广泛研究,然而,很多实验表明,基因转录调控是一个随机过程,研究噪声作用下的基因转录调控过程受到了越来越多的学者的关注. Smolen^[4]在此模型的基础上考虑了来源于转录率的随机波动对存在延迟系统的影响,发现随机波动可以使得系统的稳态产生扰动以至于不再稳定. Liu 和 Jia^[5]进一步考虑源于蛋白

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,只有乘性噪声的噪声强度可以作为基因开关的控制参量.如果噪声之间存在关联,则加性噪声的噪声强度以及噪声之间的关联强度也能够诱导基因开关的转换.

在以往大部分研究中,考虑的噪声环境基本上都是高斯的,然而,高斯噪声是一种理想的噪声源,它刻画的是正常扩散,即只能模拟均值在小范围内的起伏,而不能模拟大幅度的涨落.在实际应用中,我们所遇到的许多随机信号,需要用一种更加广义,能够更好的与实际分布符合的分布来实现.非高斯 Lévy 噪声具有长拖尾性,能够很好的用来描述跳跃型随机因素.它可以视为 Lévy 过程的广义时间导数.如果非高斯 Lévy 噪声的样本数据服从 α 稳定的 Lévy 分布 $L_{\alpha,\beta}(\zeta; D, \mu)$, 则可以由如下特征函数 $\Phi(k)$ 所表示:

当 $\alpha \neq 1$ 时

$$\Phi(k) = \exp\left[-D^\alpha |k|^\alpha \left(1 - i\beta \operatorname{sgn}(k) \tan \frac{\pi\alpha}{2}\right)\right]$$

当 $\alpha = 1$ 时

$$\Phi(k) = \exp\left[-D |k| \left(1 + i\beta \operatorname{sgn}(k) \frac{2}{\pi} \ln |k|\right)\right]$$

这里参数 $\alpha(0 < \alpha \leq 2)$ 表示稳定性指标,描述 Lévy 分布的渐进拖尾. $\beta(-1 \leq \beta \leq 1)$ 是偏斜参数,用来描述分布的偏离程度. $\mu(-\infty \leq \mu \leq \infty)$ 表示位置参数,代表当 $\alpha > 1$ 时分布的均值. D 为噪声强度.

近年来,无论是理论方面还是应用方面, Lévy

2012-04-22 收到第1稿,2012-06-20 收到修改稿.

* 国家自然科学基金(10972181, 11102157), 新世纪优秀人才支持计划, 陕西省青年科技新星及西北工业大学基础研究基金资助项目

[†] 通讯作者 E-mail: hsux3@nwpu.edu.cn

噪声都得到了蓬勃的发展,它被证实存在于生物金融等各个领域,同时,Lévy 噪声驱动下的非线性动力学性质的研究也吸引了很多学者的关注^[6,7].许多研究者认为,在考虑实际问题的情况下,用 Lévy 过程来建立模型更为贴切.

本文考虑到环境的无法预测的不规则的变化规律,将基因转录调节系统中的随机项从高斯噪声扩展到非高斯 Lévy 噪声并研究系统的随机动力学性质.采用 Monte - Carlo 方法对系统的稳态概率密度函数进行模拟,并分析 Lévy 噪声的各个参数对基因开关及蛋白质浓度的影响.接着我们将进一步研究系统的瞬态性质:平均首通时间,通过数值模拟讨论各个参数对它的影响.

1 基因转录调控系统

考虑如下形式的基因转录调节系统:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{k_f x^2}{x^2 + K_d} - k_d x + R_{bas} + \zeta(t) \quad (2)$$

其中, $\zeta(t)$ 为噪声强度为 D ,稳定性指标为 α ,偏斜参数为 β 的 Lévy 噪声,它是 Lévy 过程 $L(t)$ 的时间导数.当 $\alpha=2$ 时,它退化为一高斯噪声.当不考虑随机涨落因素时,系统(2)退化为确定性方程(1).

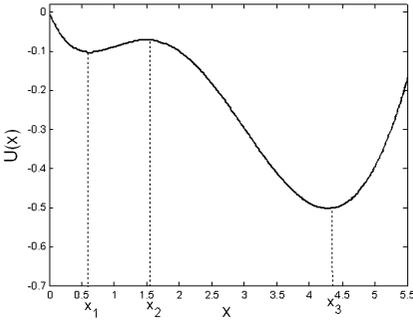


图1 系统(1)的势函数

Fig.1 The potential function of system (1)

本文取 $k_f = 6, K_d = 10, k_d = 1, R_{bas} = 0.4$, 则对应的确定性系统的势函数如图 1 所示,可以清楚的看出此时基因转录调控系统具有双稳结构.其中, x_1 和 x_3 是稳定点, x_2 是不稳定点. x_1 表示基因处于关的状态,相应的蛋白质浓度较低. x_3 表示基因处于开的状态,此时蛋白质浓度较高,系统处于一个高转录的状态.当系统有两个稳定点时,在噪声的作用下,蛋白质浓度会从一个稳定点向另一个稳定点移动,使得蛋白质浓度水平发生变化,从而诱导基因开关.为了研究各个参数对系统的影响,我们

采用稳态概率分布函数 $p(x)$ 来描述(2)式给出的动力学方程的蛋白质浓度的分布状态.

2 稳态概率密度

系统(2)所对应的分数阶 Fokker-Plank 方程^[8]为

$$\frac{\partial}{\partial t} P(x,t) = -\frac{\partial}{\partial x} F(x)P(x,t) + \left(\frac{1}{2} + \frac{\beta}{2}\right) D(t) \times D_{\alpha+}^{\alpha} P(x,t) + \left(\frac{1}{2} + \frac{\beta}{2}\right) D(t) D_{\beta-}^{\alpha} P(x,t) \quad (3)$$

式中 $F(x) = \frac{k_f x^2}{x^2 + K_d} - k_d x + R_{bas}$, 然而方程(3)的解析解一般是不可得的,在这里使用 Monte Carlo 法进行模拟,式(2)的求解采用数值仿真方法:

$$x_{n+1} = x_n + F(x_n) + \Delta t^{1/\alpha} \zeta \quad (4)$$

其中 ζ 为 Lévy 噪声.

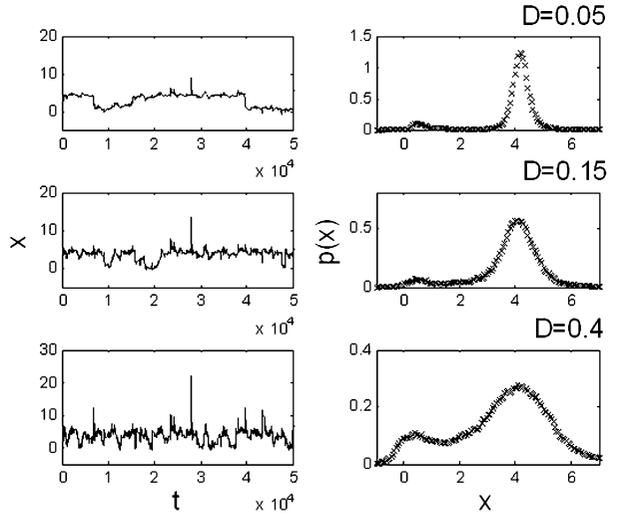


图2 不同噪声强度下蛋白质浓度的样本路径和稳态概率密度

Fig.2 Sample paths and SPDs for different noise intensities

图 2 为不同噪声强度下蛋白质浓度的样本路径和稳态概率密度图($\alpha = 1.5, \beta = 0.3$).从图中可以发现,当噪声强度比较小的时候,蛋白质浓度集中在高浓度态,此时基因开关处于开的位置.增大噪声强度,蛋白质的浓度始终以高浓度态为中心,可见,非高斯 Lévy 噪声的噪声强度的改变无法诱导基因开关之间的转换.

图 3 给出了稳定性指标 α 对系统的稳态概率密度函数的影响($D = 0.3, \beta = 0.3$).如图所示,当 $\alpha = 1.1$ 时,蛋白质的水平基本上集中在较低的状态,基因处于“关”的位置.随着 α 的增大,蛋白质浓度 x 逐渐地向的高浓度态移动.当 α 大到一定程度时,系统的蛋白质水平则主要集中在高浓度态,

其基因处于“开”的状态. 可见通过调节 Lévy 噪声的稳定性指标可以实现基因状态从关到开的转换, 从而增大蛋白质的浓度. 由于不同的稳定性指标代表不同的噪声, 因此可以说非高斯 Lévy 噪声与高斯噪声对系统的影响是完全不同的.

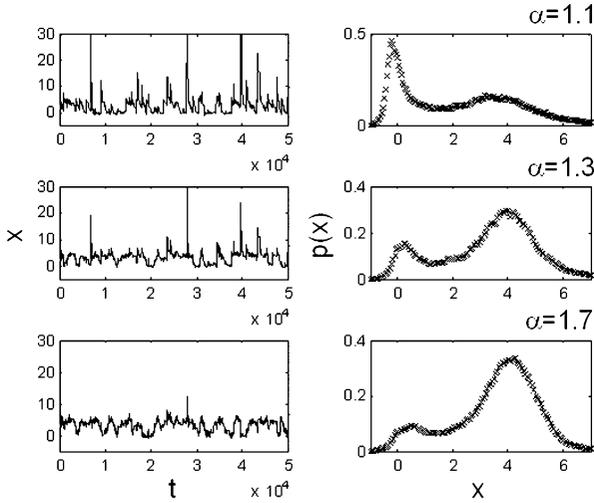


图3 不同稳定性指标下的蛋白质浓度的样本路径和稳态概率密度
Fig. 3 Sample paths and SPDs versus stability index

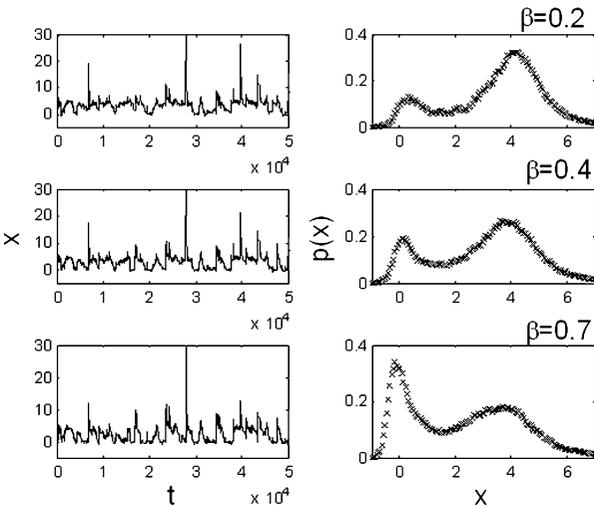


图4 不同偏斜参数下蛋白质浓度的样本路径和稳态概率密度
Fig. 4 Sample paths and SPDs versus skewness parameter

图4为不同的偏斜参数下的蛋白质的样本路径与系统的稳态概率密度($D = 0.3, \alpha = 1.3$). 由图可以看出, 当 $\beta = 0.2$ 时候, 右边的峰值比较高, 此时蛋白质浓度主要集中在高浓度态, 基因处于“开”的状态. 随着 β 的增加, 蛋白质浓度逐渐由高浓度态向低浓度移动. 当 β 增大到一定程度时, 系统的蛋白质浓度水平则主要处于低浓度态, 基因处于“关”的状态. 可见偏斜参数也可以作为基因开关的控制参量. 当 $\alpha = 2$ 时, Lévy 噪声退化为高斯噪声, 此时无论怎样

改变 β , 系统的稳态概率密度都不会发生变化, 说明偏斜参数在高斯情形下是个不相关的参数.

3 平均首通时间

Lévy 噪声的稳定性指标与偏斜参数的改变可以诱导基因在两个状态之间的转换. 在双稳系统中, 我们感兴趣的是系统的瞬态性质, 即基因从关的状态转化到开的状态所需的时间. 通过平均首通时间来度量, 它一般定义为系统从一个稳态出发穿越势垒进入另一势阱所用时间的平均值. 在取定的系统参数下, 系统的两个稳定点 $x_1 = 0.65, x_3 = 4$. 3. 固定系统的初始状态为低浓度态 x_1 , 计算它首次到达高浓度态 x_3 所需的时间, 在计算中取时间步长 $\Delta t = 0.001$, 计算 $N = 10000$ 次样本数据取平均, 可得到基因状态实现从关到开的转换所需的时间.

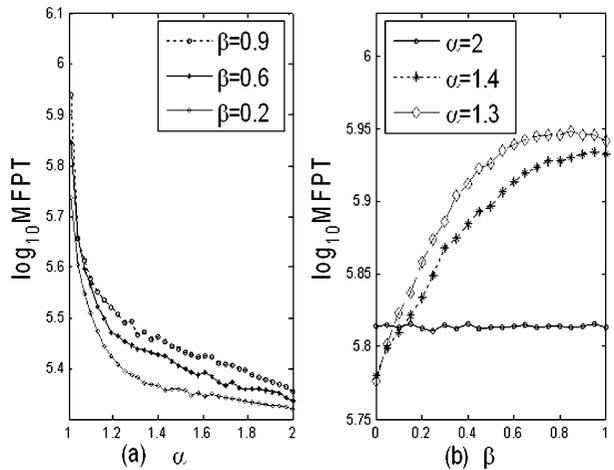


图5 (a)平均首通时间随稳定性指标的变化关系;
(b)平均首通时间随偏斜参数的变化关系

Fig. 5 (a)MFPT versus stability index;(b)MFPT versus skewness parameter

图5(a)给出了平均首通时间与稳定性指标 α 的函数关系. 由图可以看出, 在偏斜参数 β 固定的情况下, 随着稳定性指标 α 增加, 平均首通时间的值逐渐减小, 说明稳定性指标有利于基因转录调控系统实现两个状态间的跃迁, 它的增大使得蛋白质浓度更容易由低浓度态转移到高浓度态. 在 $\alpha = 2$ 即高斯噪声情形下, 系统实现跃迁所需要的时间达到最小.

图5(b)为平均首通时间作为偏斜参数 β 的函数图像, 从图中可以看出, 当稳定性指标 α 固定时, 随着 β 的增大, 平均首通时间逐渐增大, 这意味着蛋白质从低浓度态转化到高浓度态所需的时间增加, 相应的基因从关到开的转换也更加困难. 当 $\alpha = 2$ 时, Lévy 噪声退化为高斯噪声, 此时随着 β 的变化,

系统的平均首通时间几乎保持不变. 显然, Lévy 噪声与高斯噪声对系统的影响是完全不同的.

4 结论

用 Monte Carlo 法得到了一类非高斯噪声驱动的基因转录调控系统的稳态概率密度函数, 根据稳态概率密度的变化, 讨论了非高斯噪声的各个参数对基因开关的影响. 结果表明, 噪声强度的改变无法诱导基因状态的转换, 而稳定性指标与偏斜参数能够作为基因开关的控制参量.

此外, 考虑了基因转录调节系统中蛋白质浓度从低浓度态转化到高浓度态所需的时间, 并分析了非高斯噪声的参数对它的影响. 研究结果表明: 在偏斜参数 β 固定时, 平均首通时间会随着稳定性指标 α 的增大而减小, 因此, 稳定性指标的增大能够缩短基因从关到开的转换时间. 若稳定性指标 α 固定, 随着偏斜参数 β 的增大, 平均首通时间逐渐增大, 可见偏斜参数会使得蛋白质浓度之间的转换变得困难. 同时, 我们发现在非高斯噪声的影响下, 系统会呈现出与高斯噪声影响下不同的现象.

参 考 文 献

- Xu Y, Gu R C, et al. Stochastic bifurcations in a bistable Duffing-van der Pol oscillator with colored noise. *Phys Rev E*, 2011, 83: 056215
- 狄根虎, 许勇, 徐伟, 等. 一类复杂流行病学模型的混沌运动. *物理学报*, 2011, 60(2): 020504 (Di G H, Xu Y, Xu W, et al. Chaos for a class of complex epidemiological models. *Acta Phys. Sin*, 2011, 60(2): 020504 (in Chinese))
- Smolen P, Baxter D, Byrne J. Mathematical modeling of gene networks. *Neuron*, 2000, 26: 567 ~ 580
- Smolen P, Baxter D, Byrne J. Frequency selectivity, multistability, and oscillations emerge from models of genetic regulatory systems. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1998, 274: C531 ~ C542
- Liu Q, Jia Y. Fluctuations-induced switch in the gene transcriptional regulatory system. *Phys. Rev. E*, 2004, 70: 041907
- Xu Y, Duan J Q, Xu W. An averaging principle for stochastic dynamical systems with Lévy noise. *Physica D*, 2011, 240: 1395 ~ 1401
- 顾仁财, 许勇, 郝孟丽, 等. Lévy 稳定噪声激励下的 Duffing-van der Pol 振子的随机分岔. *物理学报*, 2011, 60(6): 060513 (Gu R C, Xu Y, Hao M L, et al. Stochastic bifurcations in Duffing-van der Pol oscillator with Lévy stable noise. *Acta Phys. Sin*, 2011, 60(6): 060513 (in Chinese))
- Benson D, Wheatcraft S, Meerschaert M. The fractional-order governing equation of Lévy motion. *Water Resources Research*, 2000, 36: 1413 ~ 1424

A GENETIC REGULATORY MODEL WITH A KIND OF NON-GAUSSIAN NOISE *

Feng Jing Xu Yong[†] Li Juanjuan

(Department of Applied Mathematics, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China)

Abstract This paper investigated a stochastic gene transcriptional regulatory system, in which the noise was considered to be a kind of non-Gaussian noise with a long tail. The role of the parameters of this non-Gaussian noise in the switching was considered with the stationary probability density. It has been found that noise intensity can not induce a switch, however, stability index and skewness parameter can be taken as the control parameters of gene switch. Additionally, the effects of the parameters on the transition property of the system, defined as the mean first passage time, were also studied.

Key words non-Gaussian noise, gene regulation, stationary probability density, mean first passage time

Received 22 April 2012, revised 20 June 2012.

* This work was supported by the NSF of China (10972181, 11102157), Program for New Century Excellent Talents in University, the Shaanxi Project for Young New Star in Science & Technology and NPU Foundation for Fundamental Research

[†] Corresponding author E-mail: hsux3@nwpu.edu.cn