

生物系统中的非线性现象*

李方廷 欧阳颀[†]

(北京大学理论生物学中心 北京大学物理学院 北京现代物理中心 北京 100871)

摘要 文章通过用非线性科学的基本概念与系统方法分析了芽殖酵母细胞周期网络的动力学行为,说明非线性科学在定量研究生命过程所可能起到的重要作用,同时说明非线性科学现有的分析手段在研究生命系统中的局限性.这样利用非线性动力学研究生物系统的动力学问题,不但可以为系统生物学的研究提供强大的数学工具,同时也可以推动非线性科学本身的发展.这项研究从另一个角度显示了交叉学科的生命力.

关键词 网络动力学 非线性动力学 芽殖酵母 细胞周期

Nonlinear phenomena in biological systems

LI Fang-Ting OUYANG Qi[†]

(Center for Theoretical Biology, School of Physics, Peking University, Beijing Institute of Modern Physics, Beijing 100871, China)

Abstract Using the basic concepts of nonlinear science we have studied the cell cycle network dynamics of budding yeast. Our study shows that nonlinear science may play an important role in investigating the dynamic behavior of living organisms quantitatively. Its current limitations are also pointed out, indicating that the application of nonlinear dynamics to the study of living systems not only provides powerful mathematic tools for systems biology, but also promotes the advance of nonlinear science itself. In this respect, our study shows the potential of cross-disciplinary science.

Keywords network dynamics, nonlinear dynamics, budding yeast, cell cycle

生物系统表现出的形态多样性与系统稳定性很早就引起了物理学家的关注.在科学史上用各种理论解释生命现象的尝试从来就没有停止过.薛定谔的著作《什么是生命》是用现代物理学观点揭示生命现象的早期尝试之一.虽然用现在的观点看薛定谔对生命现象的解释不很准确,但他的书的确吸引了一批物理学家的目光,引导他们用定量的手段研究生命现象,并试图找出它们中间的普遍规律.近年来用定量手段对生命现象进行系统研究正在理论生物学、生物物理学、生物数学等领域迅速发展.两个主要原因促成了这种发展趋势:第一,生物实验技术的革命性进步使得生物实验数据得以迅速积累,实验精度迅速提高,从而使生物实验的研究正在加速地从定性观测向定量观测发展.同时人们可以很快地组织实验对一些基本假设进行证实或证伪;第二,从基因及蛋白质水平研究生命现象积累了大量观测

事实,使人们能够从系统生物学的角度出发,研究基因调控网络与蛋白质作用网络的一些基本性质.这里举出北京大学理论生物学中心的一个研究结果^[1]——酵母蛋白质网络的动力学性质的研究,说明生物系统中的非线性现象.

芽殖酵母(budding yeast)作为单细胞真核模式生物在细胞周期调控的研究中有着极其重要的作用.近年来,芽殖酵母的蛋白质相互作用的数据积累迅速增加,这些蛋白质-蛋白质相互作用网络的数据和相关的生物学研究进展,为进一步全面系统地研究蛋白质网络的性质提供了可能.一些物理学家对芽殖酵母蛋白质网络的拓扑性质进行了研究,得出了网络连线数随网络节点成幂率分布的结论^[2],

* 国家重点基础研究发展计划(批准号 2003CB715900)资助项目
2006-09-20 收到初稿 2006-11-04 收到修改稿

[†] 通讯联系人. Email: qj@pku.edu.cn

另一些研究人员对基因调控网络中的基本调控单元进行了研究,试图找到生物系统中蛋白质网络的基本构成单元^[3]. 相对于较为稳定的基因组,蛋白质网络组成的蛋白质组通过对不同的环境信号和不同蛋白质的状态不断变化产生反应,即通过动力学过程完成生物学功能. 细胞生存在一个较强的环境噪声下,蛋白质网络的动力学稳定性将直接影响细胞的生物学功能和生理学稳定性. 所以,蛋白质网络动力学的和动力学鲁棒性(robustness)和稳定性的研究成为生物学家和生物物理学家共同关心的重要问题,这也是我们在本文中要重点讨论的问题.

芽殖酵母具有简单的生命周期,能够以单倍体和双倍体形式存在. 在营养丰富的条件下,单倍体和双倍体的芽殖酵母细胞都能够以正常的细胞分裂周期进行繁殖. CDK 激酶(cyclin-dependent kinase 细胞周期蛋白依赖性激酶)的基因表达和活性调控了整个细胞周期过程. 在营养缺乏条件下,双倍体细胞能够通过减数分裂产生孢子,形成单倍体细胞来适应恶劣的外界条件. 当营养丰富时,两个单倍体细胞将融合成为一个新的双倍体细胞.

酵母细胞周期(cell-cycle)调控网络是当前生物学研究中最清楚的调控网络之一. 我们通过大量的文献调研和对蛋白质数据库(<http://mips.gsf.de/>)的分析,并基于前人的动力学模型,建立起如图1所示的简化的细胞周期网络. 该网络中的蛋白质可分为以下3大类:第1类为 Cyclin/Cdc28 复合物,Cdc28 是酵母细胞的 CDK 激酶,包括 Cln3/Cdc28 复合物(图中简称为 Cln3),Cln1/Cdc28 与 Cln2/Cdc28 复合物(简称为 Cln1,2),Clb5/Cdc28 与 Clb6/Cdc28 复合物(简称为 Clb5,6),Clb1/Cdc28 与 Clb2/Cdc28 复合物(简称为 Clb1,2);第2类为转录因子,包括 MBF,SBF,Mem1/SFF 和 Swi5;第3类为 Cyclin/Cdc28 复合物的抑制蛋白与降解蛋白,包括 Sic1,Cdh1,Cdc20/APC. 细胞周期过程可以简述如下:在营养丰富的条件下,当双倍体或单倍体的酵母细胞长得足够大时,Cln3/Cdc28 蛋白复合物将被活化,促使细胞进入“激发的”G₁态,这时细胞的 Sic1 浓度较高,Cdh1 处于活化状态. 活化的 Cln3/Cdc28 复合物将活化转录因子 MBF 和 SBF,活化的 MBF 和 SBF 与 DNA 结合后,转录相应的 mRNA,然后翻译形成 Cln1,Cln2,Clb5,Clb6 蛋白,上述蛋白抑制了 Sic1 和 Cdh1 的作用,并控制着 G₁后期基因的表达. 在 S 期(S phase)细胞复制自己的 DNA. 通过 G₂期,Clb1 和 Clb2 活化,细胞进入

有丝分裂期(M phase). 有丝分裂使得复制的 DNA 等量地分配到细胞相对的两极,然后一个细胞分裂产生两个子细胞,在这个过程中,Cdc20/APC 和 Swi5 被活化,导致 Sic1 浓度升高,Cdh1 活化,并对 cyclin/Cdc28 复合物产生抑制作用. 最后,细胞又回到细胞周期的静息 G₁态,即 G₁基态,等待下一次分裂信号. 总的来说,细胞周期过程起始于“激发”G₁态(该状态 Cln3/Cdc28 复合物处于活化状态),通过一系列细胞周期过程,最后回到 Cln3/Cdc28 复合物未活化的 G₁基态. 以上的定性描述是分子生物学家经过几十年努力得出的综合结果. 生物物理学家面临的问题是,怎样用动力学的观点研究这个网络系统的基本动力学性质.

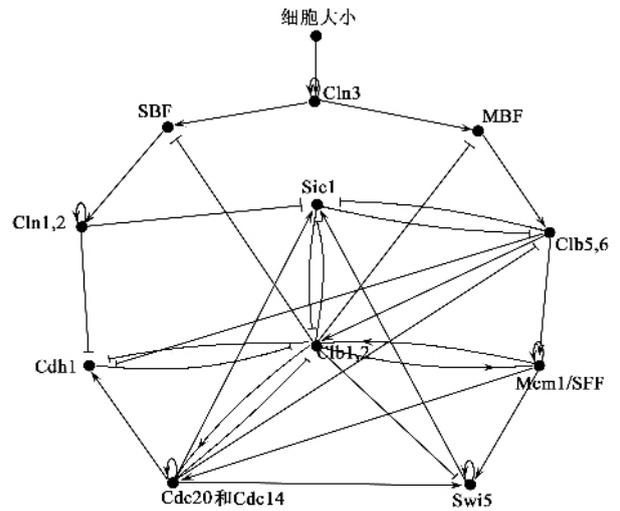


图1 酵母细胞周期调控网络

为了研究蛋白质网络的动力学性质,选择以下简单的离散动力学模型:每类蛋白质只有两种状态,0与1,分别表示该蛋白质处于活化与未活化状态. 下一个时刻蛋白质的状态是由当前时刻的蛋白质状态按照以下规则决定的:

$$S_i(t+1) = \begin{cases} 1, & \sum_j a_{ij} S_j(t) > 0 \\ 0, & \sum_j a_{ij} S_j(t) < 0 \\ S_i(t), & \sum_j a_{ij} S_j(t) = 0 \end{cases} \quad (1)$$

其中 a_{ij} 是第 j 类蛋白质对第 i 类蛋白质的作用系数. 模型中的时间步长是逻辑步长,而非实际意义上的时间,因此这种方法得到的研究结果只是逻辑意义上的动力学. 我们选择 a_{ij} 取值为 1 与 -1,分别表示正相互作用和负相互作用. 自降解作用具有时间延迟的性质:一个具有自降解作用的蛋白质,若在 t 时刻被活化($S_i(t)=1$),而且在 $t+1$ 到 $t=t+t_d$ 时间内一直没有其他的正负输入,那么它将在 $t=t+$

表 1 细胞周期的演化表

| 时间步长 \ 蛋白质 | <i>Cln3</i> | <i>MBF</i> | <i>SBF</i> | <i>Cln2</i> | <i>Cdh1</i> | <i>Swi5</i> | <i>Cdc20</i> 和 <i>Cdc14</i> | <i>C1b5</i> | <i>Sic1</i> | <i>C1b2</i> | <i>Mcm1/SFF</i> | 细胞周期相位 |
|------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------------|--------|
| 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | G_1 |
| 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 4 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 5 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | S |
| 6 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | G_2 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | M |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| 11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | G_1 |
| 13 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

t_d 时刻降解 ($S_i(t + t_d) = 0$). 在模型中选择 $t_d = 1$. 采用简单的离散动力学模型的优势在于能够分析网络动力学状态全空间的性质, 从而得到网络的全局动力学性质.

现在利用以上的离散动力学模型研究细胞周期调控网络随“时间”的变化. 首先把激发 G_1 态作为初始态 ($Cln3, Sic1$ 和 $Cdh1$ 的状态为 1, 其余蛋白质的状态为 0), 计算的结果表明, 系统经过 13 个逻辑步长逐步演化到 G_1 基态 ($Sic1$ 和 $Cdh1$ 的状态为 1, 其余蛋白质的状态为 0), 见表 1. 蛋白质状态的时间演化过程与生物学实验观察相符合, 这说明图 1 描述的调控细胞周期的蛋白质作用网络与(1)式中的离散动力学演化规则基本抓住了系统动力学的关键.

网络动力学研究的第一个任务是了解它的动力学吸引子. 遍历所有可能的 2048 个初始态(11 结点网络, 不包括细胞大小信号), 该蛋白质网络最后演化到 7 个稳定的状态, 其中 1764 个初始态(约 86%) 演化到静息的 G_1 态, 即细胞周期的生物学稳定态. 从非线性动力学角度观察, 这说明细胞周期的静息 G_1 态是一个全局吸引子, 而且是唯一的全局吸引子. 为了验证是否所有网络都具有类似的性质, 我们在相同演化规则下, 研究了具有相同结点数和相同连接数目的随机网络的吸引域分布. 随机网络的动力学性质的研究表明, 随机网络平均来说具有更多的吸引子, 而且出现类似细胞周期网络全局吸引子的概率极小. 因而细胞周期网络的特殊结构使其生物系统能够具有很好的全局动力学稳定性.

那么, 11 个结点的细胞周期网络中的可能初始状态是怎样一步一步地演化到最后的吸引点呢? 图 2 中给出了所有的 2048 个初始状态中, 最终演化到

静息的 G_1 态的 1764 个初始态的演化路径, 图中最粗的路径为生物学路径 - 细胞周期路径, 最大的节点为 G_1 基态, 图中每个点的大小和每条线的宽度正比于 $\ln(2 + m)$, m 为蛋白质初态经过该点(边)的数目. 我们发现细胞周期路径是最可几路径: 大部分的网络初始状态首先被吸引到细胞周期路径上来, 然后沿着细胞周期路径逐步到达稳定态—— G_1 基态. 从非线性动力学角度观察, 这意味着不仅 G_1 基态是一个全局性的稳定点, 而且从 G_1 激发态到 G_1 基态的细胞周期路径同样是一个全局性的稳定的动力学路径. 蛋白质网络通过长期的进化, 其动力学性质具有双重稳定性. 我们通过研究发现, 在裂殖酵母 (fission yeast) 和蛙卵细胞 (frog egg) 的细胞周期网络中也存在着类似的动力学性质.



图 2 细胞周期网络中不同状态在相空间的演化路径

以上分析所用的是逻辑动力学的分析方法, 它不能给出系统随真实时间演化的动力学性质. 为了

研究在真实时间中酵母菌细胞周期的动力学,必须建立系统的动力学方程,即微分方程.建立方程的第一步是把基因调控过程与蛋白质相互作用过程分开,因为他们的动力学行为有不同的作用形式和时间尺度.出于这个考虑,图1所示的蛋白质作用网络就必须扩展为基因调控与蛋白质作用网络.我们经过大量文献调研得到了酵母菌细胞周期动力学行为的实验数据,我们建立了一个具有20个变量基因调控与蛋白质作用网络,见图3.对应的微分方程包含20个变量,83个控制参数.与已有的实验数据比较,我们的微分方程能够反映真实系统的动力学行为.由于篇幅限制,这里不具体列出所有微分方程和方程预测与实验数据的比较,有兴趣的读者可以在文献[4]中得到细节.

对于一个连续性的微分方程组,显然不能用以上所采用的穷举法考察系统不动点的全局稳定性.由于微分方程组的复杂性,数学分析的方法也显得无能为力.在研究中,我们采用在20维相空间中随机撒点的方法选取了 10^{10} 个初始值对系统进行数值积分,结果表明,系统在所有初始条件都向唯一的一个不动点,即 G_1 不动点演化.这说明酵母菌细胞周期的 G_1 态是这个动力系统的唯一稳定态,整个系统是全局稳定的.这个结果与上面从离散动力学得到的结果定性吻合.所不同的是这里 G_1 不动点的吸引域是100%,而在离散模型中是86%.我们认为两者的差别是由系统动力学模型离散化所导致的.

系统的另一个重要动力学特征是它在相空间的运动轨迹.按照非线性动力学的研究方法,首先要找出系统的中心流形.这里存在两个问题:这个动力系统存在不存在全局性的中心流形?如果存在,怎样找到全局性的中心流形?不幸的是非线性科学还没有发展出回答这两个问题的普适性数学方法,非线性科学中的中心流形定理是建立在微扰分析上的,它只适用于不动点附近的一个局部区域.在这种情况下,这两个问题的答案只能从生物学家的经验与实验数据中得出.生物实验证明,酵母菌细胞周期中有三个最为关键的调控蛋白:SBF, Clb2, Cdc20/APC_P,它们之间的调控关系(图4(a))是细胞周期基因调控与蛋白质相互作用网络的核心.根据这个从生物实验及生物学家的经验得来的信息,我们尝试用这三个变量组成的相空间作为系统的中心流形.数值模拟的结果表明,这个三维相空间的确是系统的全局性中心流形.如图4(b)所示,从相空间中任何初始位置出发的流形,在一个极短的时间内都

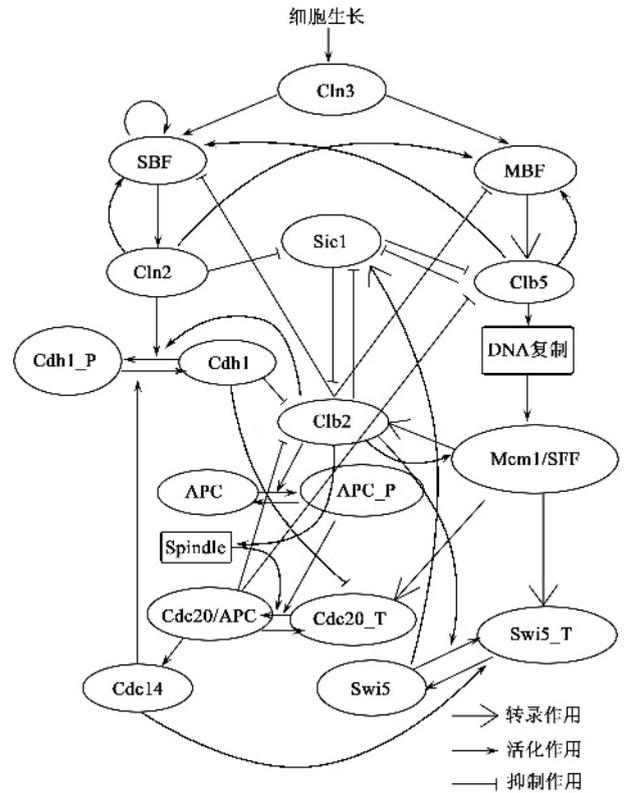


图3 用于连续模型的细胞周期基因调控与蛋白质相互作用网络

向一个一维不变流形接近,这个一维不变流形正好可以嵌入由SBF, Clb2, Cdc20/APC_P这三个变量组成的中心流形中.必须说明,对于一般的非线性动力系统,中心流形是由几个变量的线性组合构成的.直接把原相空间中的一个子空间作为中心流形一般是不成功的.细胞周期动力系统的这个性质是否具有普适性还要在其他生物网络动力系统中得到验证.

进一步分析图4(b)所示的不变流形发现,它正好是酵母菌细胞周期的分子生物学轨迹.这样我们又从得到的离散动力学模型中得出结论:不仅细胞周期的 G_1 基态是一个全局性的稳定点,而且从 G_1 激发态到 G_1 基态的细胞周期路径同样是一个全局性的稳定的动力学路径.蛋白质网络通过长期的进化,其动力学性质具有双重稳定性.生物系统具有这种动力学特性的优越性是显而易见的.一般来讲生物化学反应的自由能只有3—5个 $k_B T$,也就是说,生命体存在于一个强噪声的环境中.生物系统不动点与生物路径的稳定性保证了生命体在强噪声环境下能够正常完成其生物学功能.

正常的细胞周期网络动力系统的行为在非线性动力学中被认为是一个可激发系统.具体到酵母菌

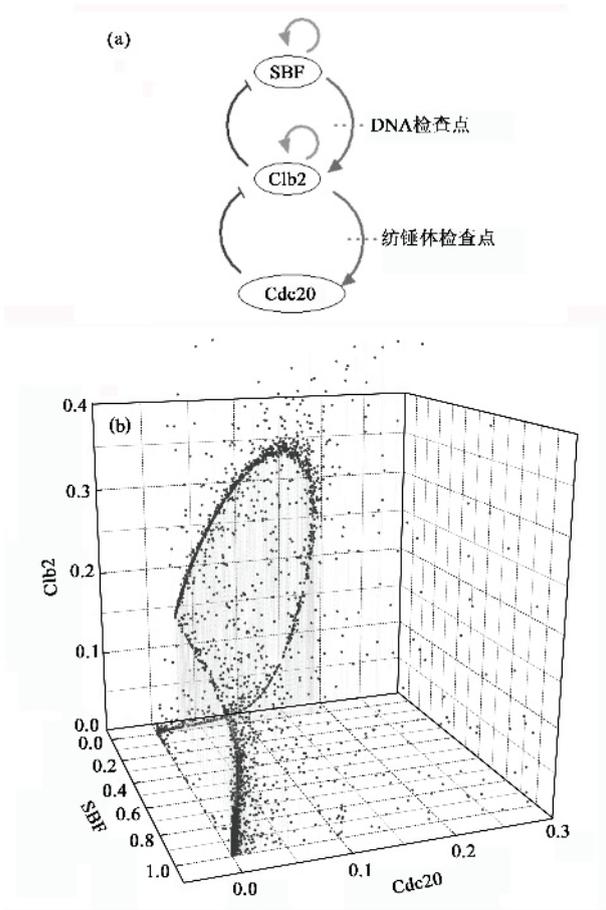


图4 (a)细胞周期的核心网络 (b)细胞周期的中心流形与不变流形

的细胞周期,它的运动受到细胞体积和质量的控制;只有当细胞体积和质量增大到一个临界值时,细胞周期才可能启动.如果系统的某个调控环节异常,这

个可激发系统会变为一个振荡系统,在非线性动力学中对应于极限环.在这种情况下,细胞周期运动会无休止地进行下去,在生物学中这种行为对应于癌细胞.在参数敏感性分析中我们发现,酵母菌细胞周期系统可能出现4种振荡态,其中两种出于霍普夫分叉(Hopf bifurcation),两种出于鞍-环分叉(saddle-loop bifurcation).它们都是非线性动力学中经常遇到的非平衡相变现象.值得指出的是,这4种振荡态都可以在酵母菌变异体中找到实例,这从另一个侧面说明我们的模型反映了真实系统的主要动力学特征.从非线性动力学角度分析这些极限环(振荡态)产生的原因,有助于我们对癌细胞的产生机理做出新的认识并提出预防与治疗方案.

全局稳定性与路径稳定性都是典型的非线性现象,迄今为止,非线性科学还没有为研究这类复杂动力学性质提供系统、有效的数学工具.从以上的例子可以看到,从非线性动力学的角度研究生物系统的动力学问题,不但可以为定量生物学的研究提供强大的数学工具,同时也可以推动非线性科学本身的发展.这从另一个角度显示了交叉学科的生命力.

参 考 文 献

- [1] Li F T, Long T, Lu Y *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci., 2004, 101:4781
- [2] Albert R, Jeong H, Barabasi A-L. Nature, 2000, 406:378
- [3] Ihmels J, Friedlander G, Bergmann S *et al.* Nature Genetics, 2002, 31:370
- [4] Li F T, Lu Y, Ouyang Q *et al.* PLOS Computation Biology, (submitted)

.....

· 物理新闻和动态 ·

一种新颖的脑磁探测器

众所周知,脑与心脏都能产生一个弱磁场,它与脑电场不同的是利用它可以显示出某些疾病,如癫痫、心律不齐等的精细差异.以超导量子干涉装置(简称为SQUID)为核心的灵敏磁力计常用来作详细的脑磁扫描图(简称为MEGs).但这个装置的缺点是使用时要求液态氦以及与其配套的深冷致冷设备.

最近美国普林斯顿大学的 M. Romalis 教授用一根充满了钾原子的导管来探测脑昏厥时的磁场,由于导管中的钾原子是被激光束极化了的,因此脑磁场会使钾原子产生一种可测量的进动. M. Romalis 教授的装置要比原来应用在生物传感器上的原子磁力计灵敏 30 多倍,而空间分辨率与超导量子干涉装置相当.

除了 M. Romalis 教授小组的工作以外,在美国 George Moson 大学的 K. Sauer 博士使用了另一种类型的钾原子磁力计去测定由硝酸铵爆炸时产生的无线频率信号.它的灵敏度也要比常用的磁力计高 10 倍左右.

(云中客 摘自 Applied Physics Letters, 20 November 2006)