系统生物学作业

生信 2001 张子栋 2020317210101

4.1 在具有逻辑「与」的 C1-FFL 中，S_y 的跳变对 Z 的表达动力学的影响是什么？在 Z 的表达中对 S_y 的 ON 或 OFF 跳变是否存在延迟？对于这样的跳变，Z 的响应时间又是多少？假如 S_x 是始终出现的。

解:

1. 在 C1-FFL 中，信号 S_y 出现与否，都不影响蛋白 X 地表达，设 X 地表达量达到了稳态最大值，且浓度超过了对蛋白 Y 和蛋白 Z 的激活阈值。又因为信号 S_y 始终存在，故所有 X 处于它的活化状态 X*，即蛋白 X* 始终爆出对蛋白 Y 和蛋白 Z 的激活表达能力，从而使 Y 的浓度达到稳态最大值。此时，若信号 S_y 发生跳变，对于 Z 表达的动力学影响将是「即时」的。
2. 在 Z 的表达中，因为 X 始终存在对 Z 的激活作用，Y 的浓度也处在稳态最大值（超过阈值），故对于 S_y 的 ON 跳变来说，信号 S_y 一旦出现，Y 就迅速转化成又活性的状态 Y*，从而通过逻辑「与」门，和 X 一起激活 Z 的表达，不存在延迟。若 Z 的表达量处于稳态最大值，此时如果出现 S_y 的 OFF 跳变，Y* 迅速转编为 Y，失去对 Z 的激活作用，此时通过逻辑「与」门的作用，蛋白 Z 的浓度立刻开始衰减，故对信号 S_y 的 OFF 跳变，Z 的表达也不存在延迟。
3. Z 的响应时间是达到 Z 的半稳态浓度的时间。因为 Z 的表达对于信号 S_y 的 ON 和 OFF 跳变均不存在延迟，故其响应时间与 Z 受到简单调节是的响应时间相同，即:

$$T_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

   其中，α 是蛋白 Z 的降解速率。

4.3 转录网络中 C1-FFL 的调节物 Y 通常是负自身调节的。假定在 Z 的启动子上它有一个 AND 输入函数，那么这将怎么影响回路的动力学？它怎么影响延迟时间？在一个「或」们 C1-FFL 中的调节物 Y 通常是正自身调节的。那么这又怎样影响回路的动力学？它又怎样影响延迟时间？

解:

1. 在逻辑「与」门的 C1-FFL 中，在逻辑近似下，若 Y 带有负自身调节，如何影响回路的动力学，要视 Y 对自身阻抑的浓度阈值（设为 K_y^-）与 Y 对 Z 激活的浓度阈值（设为 K_{yz}）之间的关系而定。若 $K_y^- < K_{yz}$，则 Y 达到对 Z 的激活阈值前，已经达到了对自身的抑制阈值，从而使 Y 的浓度固定在 K_y^- 的稳态水平，也就永远无法激活蛋白 Z 的表达；若 $K_y^- > K_{yz}$，则 Y 达到对自身的抑制浓度之前，已经激活了蛋白 Z 的表达，只有由于自抑制作用，Y 稳定在浓度 K_y^- 上，保持对蛋白 Z 的激活状态，故当 $K_y^- > K_{yz}$ 时，Y 的负自身调节不影响蛋白 Z 表达的动力学。
2. 在 1. 的基础上，设信号 S_y 抑制存在，考虑 Z 的表达对信号 S_x 跳变的敏感性。若 S_x 出现 ON 跳变，对于 $K_y^- < K_{yz}$ 的情形，蛋白 Z 永远无法被激活，从而其表达被无限延迟，而对于 $K_y^- > K_{yz}$ 的情形，蛋白 Z 表达的延迟与 Y 没有负自身调节时的延迟是一样的；若 S_x 出现 OFF 跳变，由于逻辑「与」门的作用，Z 表达的变化没有延迟。
3. 在逻辑「或」门的 C1-FFL 中，在逻辑近似下，若 Y 带有正自身调节，设 Y 对自身激活的浓度阈值为 K_y^+，Y 对 Z 的激活的浓度阈值为K_{yz}，并假设 Y 所能达到的稳态最大浓度值为 $Y_{\text{steady state}}$，且满足 $Y_{\text{steady state}} > K_y^+$ 和 $Y_{\text{steady state}} > K_{yz}$。若$K_y^+ < K_{yz}$，则 Y 达到对 Z 的激

活阈值前，已经达到了对自身的激活阈值，从而使 Y 的浓度固定在高表达的稳态水平 $Y_{\text{steady state}}$，在逻辑「或」的作用下，始终保持对蛋白 Z 的激活表达状态；若 $K_y^+ > K_{yz}$，则 Y 达到对自身的激活浓度之前，已经激活了蛋白 Z 的表达，之后由于自激活作用，Y 稳定在高表达水平 $Y_{\text{steady state}}$ 上，保持对蛋白 Z 的激活状态。因此，在逻辑「或」门的 C1-FFL 中，Y 的正自身调节，将有利于保持它对蛋白 Z 表达的激活状态。

4. 在问题 3. 的基础上，若信号 S_y 一直存在，考虑 Z 的表达对信号 S_x 跳变的敏感性。在 S_x 出现 ON 跳变时，X 迅速转变为有活性的 X*，由于逻辑「或」门的作用，蛋白 Z 将被立即激活，没有延迟，与蛋白 Y 的浓度变化无关。在 S_x 出现 OFF 跳变时，X*迅速失活，由于逻辑「或」门的作用，蛋白 Z 表达的变化将依赖于 Y。由于 X* 的失活，失去对蛋白 Y 的激活作用，Y 的浓度从稳态开始有所下降，但只要 Y 的浓度依然高于其激活自身的浓度 K_y^+，Y 就可以维持在一个较高的表达水平 $Y'_{\text{steady state}}$，若 $Y'_{\text{steady state}} > K_{yz}$，则蛋白 Z 保持激活状态不变，从而对 S_x 的 OFF 跳变不响应；若 $Y'_{\text{steady state}} > K_{yz}$，在 Y 的浓度从 $Y_{\text{steady state}}$ 衰减到 K_{yz} 的时间即为蛋白 Z 对 S_x 的 OFF 跳变的延迟时间。由于自激活作用和降解/稀释作用并存，所有 Y 的浓度从 $Y_{\text{steady state}}$ 衰减到 $K_y z$ 的过程中，满足动力学方程 $\frac{\mathrm{dY}}{\mathrm{dt}} = \beta Y - \alpha Y$ 和初始条件 $Y_{t=0} = Y_{\text{steady state}}$，可解得：$Y(t) = Y_{\text{steady state}} e^{(\beta-\alpha)t}$，令 $Y(\tau) - K_{yz}$，可求得：$\tau = \frac{\ln \frac{K_{yz}}{Y_{ss}}}{\beta - \alpha}$此即为蛋白 Z 的表达变化对信号 S_x 的 OFF 跳变的时间延迟。

4.9 三个阻抑物被钩住在一个循环 $X \dashv Y \dashv Z$ 和 $Z \dashv X$ 上。由此引起的动力学是什么？利用初始的条件：X 的水平很高，Y=Z=0。利用逻辑输入函数用图形表示解答。在细菌中用三个已很好研究过的阻抑物来构造这个回路，它们中的一个也被用来阻抑绿色荧光蛋白的基因（Elowitz 和 Leibler，2000）。在显微镜下动态地记录绿色荧光，所观察到地细菌外表特征又是怎么样的呢？

解：

利用逻辑输入函数，即假设当阻抑物的浓度超过某个阈值时，它就能完全抑制下游基因的表达，反之则无效。设 X 对 Y 的阈值为 K_{XY}，Y 对 Z 的阈值为 K_{YZ}，Z 对 X 的阈值为 K_{ZX}。则有以下方程：

$$\frac{dX}{dt} = \alpha_X(1 - f(Z, K_{ZX})) - X$$

$$\frac{dY}{dt} = \alpha_Y(1 - f(X, K_{XY})) - Y$$

$$\frac{dZ}{dt} = \alpha_Z(1 - f(Y, K_{YZ})) - Z$$

其中 $\alpha_X, \alpha_Y, \alpha_Z$ 是各自基因在无抑制时的表达速率，$f(A, K)$ 是一个逻辑函数，当 $A > K$ 时为1，否则为0。

根据初始条件：$X(0)$ 很高，$Y(0) = Z(0) = 0$，可以推断出以下情况：

- 当 $t = 0$ 时，$X(0) > K_{XY}$，则 $Y(0) = 0$ 且 $\frac{dY}{dt} = 0$，即 Y 被完全抑制；
- 当 $t > 0$ 时，由于 $Z(0) = 0 < K_{ZX}$，则 $\frac{dX}{dt} > 0$，即 X 不受抑制且持续增长；
- 当 $X(t)$ 增长到某个临界值时（设为 X_c），使得 $Z(t) > K_{ZX}$，则 $\frac{dX}{dt} < 0$，即 X 开始受到抑制且下降；
- 当 $X(t)$ 下降到某个临界值时（设为 $X_d < X_c$），使得 $Y(t) > K_{XY}$，则 $\frac{dY}{dt} < 0$，即 Y 开始受到抑制且下降；
- 当 $Y(t)$ 下降到某个临界值时（设为 $Y_d < Y_c < K_{YZ}$），使得 $Z(t) < K_{ZX}$，则 $\frac{dX}{dt} > 0$，即 X 解除抑制且上升；

- 当 $Z(t)$ 上升到某个临界值时（设为 $Z_c > K_{ZX}$），使得 $X(t) < K_{XY}$，则 $\frac{dY}{dt} > 0$，即 Y 不受抑制且上升。
- 当 $Y(t)$ 上升到某个临界值时（设为 $Y_c > Y_d$），使得 $Z(t) > K_{YZ}$，则 $\frac{dZ}{dt} < 0$，即 Z 开始受到抑制且下降；
- 当 $Z(t)$ 下降到某个临界值时（设为 $Z_d < Z_c$），使得 $Y(t) < K_{XY}$，则 $\frac{dY}{dt} > 0$，即 Y 解除抑制且上升；
- 如此循环往复，X, Y, Z 会产生周期性的振荡。