

Lu, B. and Yue, H. (2010) A systematic approach in analyzing sustained oscillations in an NF-kB signal transduction pathway system. ACTA Biophysica Sinica, 26 (5). pp. 406-420.

<http://strathprints.strath.ac.uk/26737/>

This is an author produced version of a paper published in Poultry Science, 84 (1). pp. 158-166. ISSN 0032-5791. This version has been peer-reviewed but does not include the final publisher proof corrections, published layout or pagination.

Strathprints is designed to allow users to access the research output of the University of Strathclyde. Copyright © and Moral Rights for the papers on this site are retained by the individual authors and/or other copyright owners. You may not engage in further distribution of the material for any profitmaking activities or any commercial gain. You may freely distribute both the url (<http://strathprints.strath.ac.uk>) and the content of this paper for research or study, educational, or not-for-profit purposes without prior permission or charge. You may freely distribute the url (<http://strathprints.strath.ac.uk>) of the Strathprints website.

Any correspondence concerning this service should be sent to The Strathprints Administrator: [eprints@cis.strath.ac.uk](mailto:eprints@cis.strath.ac.uk)

# 系统方法分析 NF- $\kappa$ B 信号转导网络产生持续振荡的条件

鲁保云<sup>1</sup>, 岳红<sup>1,2</sup>

1. 中国科学院自动化研究所, 北京 100190; 2. 英国斯特克莱德大学, 格拉斯哥 G1 1QE, 英国

收稿日期: 2009-11-09; 接受日期: 2010-03-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(30770560)

通讯作者: 岳红, 电话: +44(141)5482098, E-mail: hong.yue@eee.strath.ac.uk

**摘要:** 振荡现象在生物系统中普遍存在, 研究振荡现象对进一步了解细胞网络的基因调节功能具有重要意义。与实验研究相结合的系统分析方法为生物网络的振荡行为提供了新的研究途径。NF- $\kappa$ B 是免疫应答、炎症反应和机体发育过程中的关键转录因子, 近年的实验和计算研究揭示了细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度的衰减振荡现象。该文基于 NF- $\kappa$ B 信号转导网络的常微分方程数学模型, 采用分岔分析方法研究分岔参数变化对系统振荡特性的影响, 主要研究了系统能否产生等幅的持续振荡 (又称极限环振荡) 及其产生条件。经过系统化的单参数和双参数分岔分析发现: NF- $\kappa$ B 在细胞核内的浓度能够在一定条件下产生极限环振荡, 模型计算给出了产生极限环振荡的关键参数的范围。

**关键词:** 稳态特性; 持续振荡 (极限环); 分岔分析; NF- $\kappa$ B 信号转导网络

**中图分类号:** Q58.12

## 0 引言

生物不断地与外界进行物质能量交换, 处于远离平衡的状态, 活体组织都是非常复杂的开放系统, 因此生命现象是非平衡、非线性现象; 其分子组成反映了一种动态稳定, 从而出现生物节律和空间有序结构<sup>[1,2]</sup>。要系统深入地了解各种非线性生命现象, 可以运用高通量实验技术获取海量生物信息, 并在这些生物信息基础上建立数学模型, 最终通过建模与实验相结合的研究手段来定量阐述生命现象的本质规律<sup>[3]</sup>。系统生物学是在细胞、组织、器官和生物体整体水平上研究结构和功能各异的各种成分及其相互作用, 并通过分析、计算来揭示和预测生物功能和行为, 进而形成合理的基因调控的策略。系统行为分析是系统生物学很重要的一环。由于生物网络的复杂性, 通过数学模型直观地理解网络行为非常困难, 更可行的方法是通过改变网络模型的参数甚至结构来分析系统的动态特性。节律 (生物物理量或生物化学量在时间上的振荡表现形式) 是生物具有的最重要的性质之一。日常生活中这样的例子有心脏搏动、自主呼吸、昼夜的睡眠节律、哺乳动物的排卵周期、植物的周年花期等。振荡周期的跨度可以从毫秒到年不等。有些振荡由外部引发, 即强迫振荡, 而有些则源于内因。许多细胞振荡与酶活性、受体功能和转导过程相联系, 或者与自催化、

正负反馈或前馈形式存在的基因表达相关<sup>[1,2,4,5]</sup>。用系统生物学方法研究生物体内的振荡现象将是探索生命现象的一条重要途径，其研究成果有望在临床检查、疾病诊断、食品分析等各个领域获得广泛应用。

用确定方法描述的生物系统的时间行为通常可以用一组微分方程表示；通过对系统的模型采用适当数学工具进行定性及定量的分析研究，能够得出系统的局部和全局特性。对非线性系统进行动力学分析是理解系统行为特性的有效方法。动力学理论研究系统轨线的拓扑性质，探究系统随时间演化过程中的全局定性行为。稳定性分析一直是非线性系统研究的重点内容之一。生物系统是耗散系统，因此总是有界的，即都是输入输出稳定的。Lyapunov 意义下的稳定性是非线性系统稳定性分析的主要理论依据<sup>[6]</sup>。稳定的系统在某些参数连续变动经过某些临界值时失稳成为振荡的系统，这种由参数变动引起的稳定性的突然变化叫做分岔<sup>[7]</sup>。分岔是一类常见的重要的非线性现象，分岔理论可以用来探讨非线性系统中分岔现象的产生和消失、分岔性失稳的出现和控制，以及分岔性失稳系统的调节和控制等问题。从数学角度来说，分岔理论主要研究非线性方程中参数对解的稳定性的影响。分岔理论最初常用于力学、电力系统等工程系统的分析，近年来也开始用于生物系统的动态特性研究中<sup>[4~5,8~12]</sup>。例如，Borisuk 等<sup>[8]</sup>采用分岔分析来研究青蛙细胞周期；Ma<sup>[9]</sup>等采用分岔分析研究盘基网柄菌细胞内的环腺苷酸 (cAMP) 振荡网络模型的单参数鲁棒性；Tyson 等<sup>[10]</sup>和 Novak 等<sup>[11]</sup>采用分岔分析来研究酵母细胞周期，细胞周期中的相变点是与系统的分岔点相联系的；Wang 等<sup>[12~14]</sup>采用分岔分析研究果蝇昼夜节律系统的周期特性和全局稳定性。

NF- $\kappa$ B 是免疫应答、炎症反应和机体发育过程中的关键转录因子<sup>[15]</sup>，它在细胞中的定位与活力受到严格的调控。如果这些调节发生异常，就会导致微生物侵染、自身免疫疾病、发育异常和肿瘤等病理现象。NF- $\kappa$ B 转录因子通常以非活性形式存在于细胞质中，特定的刺激可诱导其从细胞质转运到细胞核内。有大量研究关注各种刺激如何通过复杂的信号转导通路降解细胞质中的 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白。近年的研究表明，NF- $\kappa$ B 在细胞核内也受到复杂的调节，影响其转录活力的强度、持续性和特异性。Hoffmann 等<sup>[16]</sup>提出，由于 I $\kappa$ B 负反馈机制的调控，细胞核内的 NF- $\kappa$ B 浓度随时间会有明显的衰减振荡现象。随后，Nelson 等<sup>[17]</sup>提出，细胞内的 NF- $\kappa$ B 信号由于正负反馈的调控存在明显的衰减振荡现象，并指出 NF- $\kappa$ B 是一振荡系统，可能通过周期和振幅变化来调控不同的转录。Ashall 等<sup>[18]</sup>在实验中观测到 NF- $\kappa$ B 长时间的振荡，模型仿真表明了长时间振荡存在的可能性，并且指出不同的胞外刺激产生不同的与 NF- $\kappa$ B 相关的基因表达，其振荡频率具有某种调节功能。以上实验研究揭示了该系统中存在的衰减振荡特性，尽管文中有时采用了持续振荡的说法。本文工作关注 NF- $\kappa$ B 信号转导网络中可能发生的等幅振荡现象，又称极限环振荡，希望通过系统分析方法研究该系统中极限环振荡发生的可能性及其产生条件，这对全面了解该系统产生振荡现象的生物机制并进一步了解其基因调节功能具有重要意义。

研究工作基于 Hoffmann 等<sup>[16]</sup>和 Kearns 等人<sup>[19]</sup>提出的 NF- $\kappa$ B 信号转导网络数学模型。在标称模型参数与初始条件下，通过仿真计算，可以观察到系统变量随时间的衰减振荡。这里的变量是指系统中各反应物（蛋白质）的浓度，比如把细胞质和细胞核中的 NF- $\kappa$ B 浓

度分别用两个不同的变量表示。在模型分析基础上确定分岔分析参数，进行单参数和双参数的分岔分析。由于模型本身的维数较高，含有大量的参数和变量，分岔分析在计算上比较复杂，研究中利用了一种广泛使用的分岔分析工具——AUTO<sup>[20]</sup>，来完成分岔点的计算。通过大量计算分析发现：除了以往实验研究中指出的衰减振荡，在一定的模型条件下，NF-κB 在细胞核中的浓度也可能出现等幅的极限环振荡。将非线性理论中的分岔分析方法用于研究 NF-κB 信号转导网络中的振荡特性是本文工作的有益尝试，希望通过模型分析得到的、关于极限环振荡的讨论将为进一步的实验研究提供新的思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 研究方法

细胞信号转导过程中发生的，多为蛋白质之间的相互作用、酶促反应和细胞内信使蛋白质的合成与分解，这些反应在近似恒态下可由一组常微分方程表示如下：

$$\frac{dx}{dt} = \dot{x} = f(x, p) \quad (1)$$

其中  $x = [x_1, x_2, \dots, x_n] \in \mathbf{R}^n$  是状态变量，表示反应物的浓度； $p = [p_1, p_2, \dots, p_m] \in \mathbf{R}^m$  为模型参数向量，其中的参数为反应动力学常数、Michaelis-Menten 参数等； $f(\cdot)$  为非线性向量函数。一般情况下，细胞信号转导途径涉及到的蛋白质种类较多，相应的反应数目较多，各种分子之间的相互作用也比较复杂，导致模型规模庞大，系统行为复杂。理解复杂生物网络的行为不是一件简单的事情，通过寻找微分方程的解可以研究系统随时间变化的行为。微分方程组的解依赖于参数  $p$ ，对于确定参数的模型，可以通过数值仿真来求解系统状态的时间序列。满足代数方程组(2)的解为系统的平衡点，记为  $x^*$ ，是相平面中的稳态。

$$f(x^*, p) = 0 \quad (2)$$

一个动态系统可能有一个或多个稳态。根据系统在扰动后的行为，可分为稳定的或不稳定的。如果系统是稳定的，系统的平衡点  $x^*$  即为系统稳态解。

对于非线性系统来说，有时会产生周期振荡，其解为周期解，即  $x(t+\tau) = x(t)$ ， $\tau > 0$  为解的周期。带有周期变化的系统，其状态轨迹在相平面上呈现出一个孤立的闭环轨线，即极限环，相应的振荡称为极限环振荡。非线性系统的极限环与初始状态无关，从任一初始点出发的轨线逐步盘旋地逼近（稳定的）极限环。这就是说，非线性自治系统稳定振荡的建立有一个瞬态过程。严格地讲，只有当  $t \rightarrow \infty$  时，轨线才能进入（稳定的）极限环。

如果系统在相平面内存在一个极限环，可以发现由内部原因引起的、作为时间函数的稳态振荡。极限环振荡的这种周期性行为是持续的，也是一种稳定状态。本文中的“持续振荡”，在没有特别说明的情况下均是指“极限环振荡”。

#### 1.1.1 系统稳定性分析

细胞网络一般比较复杂，用模型表示，多为高阶非线性的微分方程。系统的稳态分析来源于对动力学问题常微分方程的稳态研究，即动力系统的理论。对于形如(1)的微分方程组表示的系统，记系统在平衡点处的 Jacobi 矩阵为：

$$J = \left. \frac{\partial f}{\partial x^T} \right|_{(x^*, p)} \quad (3)$$

系统的稳定性可由矩阵  $J$  的特征值在复平面的位置来判定<sup>[6,7]</sup>。如果  $J$  所有的特征值均有负实部，则系统在平衡点的邻域内是稳定的；如果  $J$  至少含有一个正实部的特征值，则系统在平衡点附近的邻域内是不稳定的；若  $J$  有零实部的特征值，则系统在平衡点处的稳定性不仅与  $J$  有关，还需要由其它因素所决定。

平衡点依赖于参数，但是我们知道，确定系统的参数是一件很困难的事情，基于实验数据对参数进行估计所得到的模型通常含有不确定性。为了更全面地了解系统的本质，需要在参数变化条件下分析系统行为，或者研究系统表现出某种现象（具有某种功能）时对应的参数范围。对于结构确定的系统，参数变化将引起平衡点的变化，相应地引起  $J$  的特征值在复平面上位置的变化，平衡点的稳定性也有可能发生改变。从稳定的平衡点出发，因参数变化有可能导致多种分岔现象，如从稳定平衡点到双稳态甚至多稳态，从稳定平衡点到振荡状态，等等。

一般说，完整的分岔分析需要了解动力系统的全局拓扑结构。这是十分复杂的，甚至是难以做到的。实际应用中，有时只需要考虑某个平衡点附近动力系统拓扑结构的变化，即只研究在它们的邻域内局部向量场的分岔<sup>[7]</sup>。本文研究也是集中在局部参数空间内。

### 1.1.2 Hopf 分岔分析

根据系统稳定性分析结论，Jacobi 矩阵  $J$  从具有全部负实部特征值到具有零实部特征值，是稳定性可能发生变化的临界点，其外在表现即分岔现象。平衡点分岔的一种简单情形是系统具有一对纯虚特征值，其它为负实部特征值，此为 Hopf 分岔，对应于系统由稳定平衡点至极限环振荡的临界变化。用数学语言描述单参数变化引起的分岔，即在平衡点  $x^*$  处，系统的 Jacobi 矩阵  $J(x^*, \mu)$  有一对虚根  $\lambda_{1,2} = \alpha(\mu) \pm i\omega(\mu)$ ，当  $\mu = \mu_0$  时，这对虚根变为纯虚根，即，即  $\alpha(\mu_0) = 0$ ， $\omega(\mu_0) = \omega_0 > 0$ ，则系统参数  $\mu$  穿越  $\mu = \mu_0$  时，平衡点由稳定状态进入到极限环振荡状态，这一现象称为 Hopf 分岔， $\mu_0$  为 Hopf 分岔值<sup>[7,21]</sup>。

需要说明的是，参数变化可能导致  $J$  具有不止一个零特征值或一对纯虚特征值，相应的系统将出现更加复杂的分岔，即更加复杂的系统行为。我们暂不考虑更加复杂的情况。

对于复杂的非线性系统来说，分岔分析计算较为繁琐，普遍采用计算软件 AUTO 对形如(1)的非线性系统进行分岔计算，得到系统的分岔图。AUTO 能够处理的主要是单参数和双参数的分岔分析，在单参数分岔图上可以得到系统某状态产生极限环振荡的参数范围；双参数分岔图上能看到系统产生极限环振荡的双参数变化区域，从而反映出系统参数间的相互作用。

## 1.2 NF-κB 信号转导网络系统模型简介

NF-κB 是属于 Rel 家族的一种诱导性核转录因子，参与调节与机体免疫、炎症反应、细胞分化有关的基因转录。哺乳动物细胞中有 5 种 NF-κB/Rel: RelA(p65)、RelB、C-Rel、NF-κB1(p50)和 NF-κB2(p52)，能形成同或异二聚体，启动不同的基因转录。在正常生理状



态下, NF- $\kappa$ B 二聚体与抑制蛋白 I $\kappa$ B 结合成三聚体而被隐蔽于细胞质, 胞外刺激 (如肿瘤坏死因子 TNF $\alpha$  等) 可激活 I $\kappa$ B 的泛素化降解途径, 释放出具有活性的 NF- $\kappa$ B 二聚体, 使之进入细胞核, 调节基因转录。核内的抑制蛋白 I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 结合并进入细胞质, 阻止更多的 NF- $\kappa$ B 活化, 从而形成了一个反馈回路。在此反馈机制的作用下, 细胞核内的 NF- $\kappa$ B 浓度呈现出一种时间上的振荡现象<sup>[16]</sup>。已有大量的实验和模型研究围绕 NF- $\kappa$ B 信号转导网络展开, 基于模型的研究包括系统模型的建立<sup>[16,18,19]</sup>、参数估计<sup>[22,23]</sup>、敏感性分析<sup>[24-26]</sup>和模型简化<sup>[27,28]</sup>等。我们将在前面模型开发和分析的基础上, 通过分岔分析, 探讨该系统存在持续振荡的可能性及相应的参数条件。

### 1.2.1 模型的状态和参数定义

研究中采用了 Hoffmann 等<sup>[16]</sup>和 Keans 等<sup>[19]</sup>建立的、基于 TNF $\alpha$  诱导 NF- $\kappa$ B 信号转导途径的数学模型。此模型可表示为形如(1)的一组常微分方程, 共包括 26 个反应组分和 74 个反应。参与此信号途径的反应物种类比较多, 由于这些反应物之间的相互作用, 此信号转导网络模型是一个复杂的非线性系统。模型中有 24 种反应物的浓度是随时间变化的 (另外 2 种反应物为常量), 定义为系统的状态变量, 详见表 1; 这些蛋白质参与的反应详见附录中表 A1, 表示 24 个状态变量动态变化的微分方程见附录 2。每个反应都对应有反应动力学常数, 分别记为  $k_i(i=1, \dots, 74)$ , 这些参数构成的向量对应(1)中的  $p$  参数向量, 参数值见附录中表 A1。模型中直接涉及到的参数共有 81 个, 除去 74 个反应动力学常数外, 还有 3 个希尔系数  $H_i(i=1,2,3)$ , 3 个诱导延时常数  $\tau_i(i=1,2,3)$ , 另外还有一个 IKK 乘子  $\gamma$ , 取值范围为 [0,1]。当细胞受到不同的胞外刺激时,  $\gamma$  相应地取不同的值。根据 Hoffmann 等人<sup>[19]</sup>的实验数据, 细胞分别受 3 种不同胞外刺激后 6 小时内  $\gamma$  的取值见图 1。我们对这一结果进行了数据拟合, 插值结果用于后面的模型计算。

表 1 反应物对应的状态定义

Table 1 State variables definition for reaction species

States	Species	States	Species	States	Species
$x_1$	I $\kappa$ B $\alpha$	$x_9$	IKKI $\kappa$ B $\alpha$ -NF- $\kappa$ B	$x_{17}$	I $\kappa$ B $\alpha_n$ -NF- $\kappa$ B $_n$
$x_2$	NF- $\kappa$ B	$x_{10}$	IKK	$x_{18}$	I $\kappa$ B $\beta_n$
$x_3$	I $\kappa$ B $\alpha$ -NF- $\kappa$ B	$x_{11}$	IKKI $\kappa$ B $\beta$	$x_{19}$	I $\kappa$ B $\beta_n$ -NF- $\kappa$ B $_n$
$x_4$	I $\kappa$ B $\beta$	$x_{12}$	IKKI $\kappa$ B $\beta$ -NF- $\kappa$ B	$x_{20}$	I $\kappa$ B $\epsilon_n$
$x_5$	I $\kappa$ B $\beta$ -NF- $\kappa$ B	$x_{13}$	IKKI $\kappa$ B $\epsilon$	$x_{21}$	I $\kappa$ B $\epsilon_n$ -NF- $\kappa$ B $_n$
$x_6$	I $\kappa$ B $\epsilon$	$x_{14}$	IKKI $\kappa$ B $\epsilon$ -NF- $\kappa$ B	$x_{22}$	I $\kappa$ B $\alpha_t$
$x_7$	I $\kappa$ B $\epsilon$ -NF- $\kappa$ B	$x_{15}$	NF- $\kappa$ B $_n$	$x_{23}$	I $\kappa$ B $\beta_t$
$x_8$	IKKI $\kappa$ B $\alpha$	$x_{16}$	I $\kappa$ B $\alpha_n$	$x_{24}$	I $\kappa$ B $\epsilon_t$

反应物的下标 “-t” 表示蛋白质对应的 mRNA, 下标 “n” 表示蛋白质在细胞核内

The subscript ‘-t’ represents the mRNA corresponding to the former protein and ‘n’ indicates the proteins inside nucleus

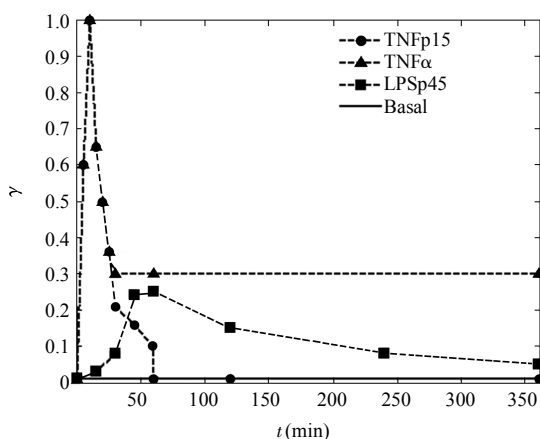


图 1  $\gamma$  受胞外刺激后 6 个小时内的实时值 实验数据来自 Hoffmann 教授研究组<sup>[19]</sup>。图底部值为 0.01 的线为基准，其它三条曲线对应不同的胞外刺激 TNFp15、TNF $\alpha$  和 LPSp45

Fig.1 Real-time values of  $\gamma$  in 6 hours The data is provided by Hoffmann's group<sup>[19]</sup>. The line in the bottom is for  $\gamma=0.01$  which is the basal. The other three curves correspond to three different stimulus, i.e. TNFp15, TNF $\alpha$  and LPSp45

### 1.2.2 模型特性分析

由 NF- $\kappa$ B 信号转导网络模型的常微分方程可以得到两个质量守恒规律：

1) 细胞内（分别定义在细胞质和细胞核中）参与反应的 NF- $\kappa$ B 及其复合体的总浓度守恒，即

$$\sum_i x_i = x_2 + x_3 + x_5 + x_7 + x_9 + x_{12} + x_{14} + x_{15} + x_{17} + x_{19} + x_{21} = c_1 \quad (4)$$

2) 细胞质中参与反应的 IKK 及其复合体的总浓度守恒，即

$$\sum_{j=8}^{14} x_j = c_2 \quad (5)$$

详细推导见附录 A.2。这里分别用  $c_1$  和  $c_2$  表示 NF- $\kappa$ B 和 IKK 的总浓度， $c_1$  和  $c_2$  的数值由常微分方程的初始条件决定。细胞信号转导网络是开放的系统，这两个参数可能受网络外其它因素的影响而有所变化。我们可以通过分岔分析研究这两个参数变化对系统稳定性的影响，即细胞内 NF- $\kappa$ B 和 IKK 的总浓度水平是如何影响信号转导网络内各种蛋白质浓度变化的。

若细胞内参与反应的 NF- $\kappa$ B 和 IKK 的总浓度分别取值  $c_1=0.1 \mu\text{mol/L}$  和  $c_2=0.1 \mu\text{mol/L}$  (可通过设置微分方程初值实现)，IKK 乘子  $\gamma$  的取值为受 TNF $\alpha$  刺激后的实时值 (见图 1)，系统其它参数取附录表 A1 和 A2 所示的标称值，进行时间序列仿真，发现系统 6 小时内各状态（蛋白质浓度）随时间变化呈现出一种衰减振荡，经过更长时间将达到稳态。图 2 为

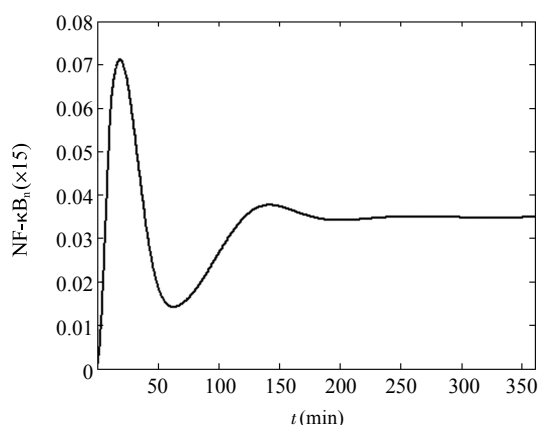


图 2 细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度的时间序列曲线 这是细胞受 TNF $\alpha$  刺激后 6 小时内细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度变化的仿真曲线，是个衰减振荡（至稳态）的过程。仿真分为两个阶段。第一个阶段是使系统平衡的过程，细胞内 NF- $\kappa$ B 的初始浓度为  $c_1$ ，其它蛋白质变量的初始值均为 0。达到平衡后进入第二个仿真阶段，IKK 的初始值是  $c_2$ ，其它蛋白质变量的初始值为平衡阶段得到的稳态值。此图对应的是仿真的第二阶段细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度的变化情况

Fig.2 The time series of nuclear NF- $\kappa$ B concentration It simulates the concentration time profile of the nucleus NF- $\kappa$ B stimulated by TNF $\alpha$  within 6 hours, which is a damped oscillation process. The simulation consists of two stages. In the first equilibrium stage, the system started from an initial condition with all the state values being zeros except that the NF- $\kappa$ B concentration being  $c_1$ . In the second stage, the equilibrium states obtained from the first stage were used as the initial conditions except that the IKK concentration is  $c_2$ . This figure shows the results in stage 2

细胞核内的 NF- $\kappa$ B 浓度(NF- $\kappa$ B<sub>n</sub>)随时间变化的曲线。这种衰减振荡已通过单细胞的实验研究观察到<sup>[7]</sup>。

## 2 NF- $\kappa$ B 信号转导网络的分岔分析

### 2.1 系统单参数分岔分析

模型计算显示, 该系统在标称参数值及  $c_1=0.1$  和  $c_2=0.1$  的情况下不能产生极限环振荡。调整  $c_1$ 、 $c_2$  和 IKK 乘子  $\gamma$ , 经过大量的数值仿真后, 我们观察到: 在细胞内 NF- $\kappa$ B 的总浓度和 IKK 的总浓度水平较低且 IKK 乘子  $\gamma$  较小的情况下, 系统不能产生持续振荡; 而当它们增大到一定水平, 系统有可能产生持续振荡。为了系统地研究 NF- $\kappa$ B 信号转导网络系统在什么样的模型条件下能产生极限环振荡, 我们采用分岔分析理论研究部分参数和初始条件连续变化对系统稳态特性的影响。分别选取细胞内 NF- $\kappa$ B 的总浓度、IKK 的总浓度和 IKK 乘子  $\gamma$  为分岔参数, 进行分岔分析。

#### 2.1.1 以 $c_2$ 为分岔参数进行分岔分析

$c_2$  表示细胞内 IKK 的总浓度水平。保持一定的 NF- $\kappa$ B 总浓度水平  $c_1$ , 当受到胞外刺激时, 系统内 IKK 的总浓度  $c_2$  将决定信号转导网络内各蛋白质浓度随时间变化的特性。在有些情况下, 模型变量可能呈衰减振荡至稳态 (如图 2); 当  $c_2$  取不同值时, 变量也有可能出现周期性的变化, 即极限环振荡。通过分岔分析能够确定产生极限环振荡的  $c_2$  的数值范围。

设细胞内 NF- $\kappa$ B 总水平为  $c_1=0.2$ , IKK 乘子  $\gamma$  取值 0.3, 系统其它参数取标称值, 以  $c_2$  为分岔参数, 进行分岔分析计算, 可以得到分岔图 (图 3)。图中横坐标对应  $c_2$ , 纵坐标对

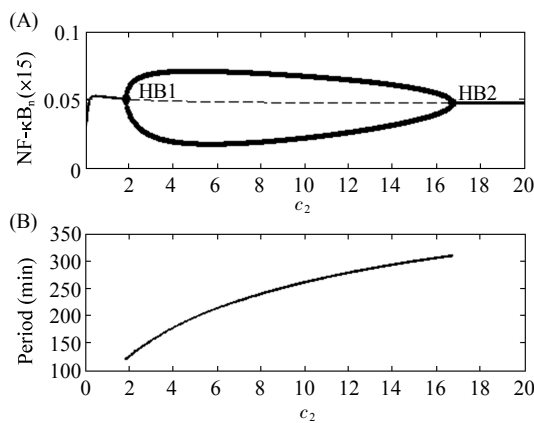


图 3 (A)以  $c_2$  为分岔参数的单参数分岔图。图中由粗线和细线组成的曲线是系统随参数  $c_2$  取不同的值时, 细胞核内 NF $\kappa$ B 浓度达平衡点时的值。粗线表示取对应的参数值时, 系统最终将达稳定的稳态; 细虚线表示系统若取对应的参数值, 最终将呈现出极限环振荡现象。粗细线的交点为 Hopf 分岔点, NF $\kappa$ B 信号转导模型以  $c_2$  为分岔参数时出现两个分岔点: HB1 ( $c_2=1.8695$ ) 和 HB2 ( $c_2=16.7578$ ), 系统参数  $c_2$  在两者之间取值时, 系统将出现极限环振荡现象。振荡参数范围内细虚线上下由实心圆点组成的曲线 (仿真步长较大时看到稀疏的点; 仿真步长较小时点比较密看上去成为了粗实线), 对应不同  $c_2$  值细胞核内 NF $\kappa$ B 浓度振荡的最大值和最小值。(B)系统极限环振荡区域内系统振荡周期随参数变化的情况。振荡速率随着  $c_2$  的增加变缓

Fig.3 (A)The one-parameter bifurcation diagram for  $c_2$ . Both thick solid line and thin dashed line describe the equilibrium state of  $x_{15}$  (NF $\kappa$ B in the nucleus). The thick solid line corresponds to the steady state and the thin dashed one corresponds to limit cycle oscillations. The two joint points are Hopf bifurcation points labeled as HB1 (1.8695) and HB2 (16.7578). The system will produce limit cycle oscillations when  $c_2$  is between HB1 and HB2. The black dots within the limit cycle range (seem to be a circled line due to the numerical density) correspond to the maximum and minimum values of oscillations at each  $c_2$ . (B) The period changes with the variation in  $c_2$  within the limit-cycle oscillatory range. The oscillation becomes slower with the increase of  $c_2$



应细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度的稳态值。图中的粗实线表示系统的稳态为稳定的平衡点，粗实线上的纵坐标值对应核内 NF- $\kappa$ B 浓度的稳态值。细虚线表示系统的平衡点是不稳定的，粗、细线的转变点为 Hopf 分岔点，是系统平衡点稳定与不稳定的临界点。在这张图上有两个 Hopf 分岔点，分别记为 HB1 和 HB2。当  $c_2$  在两个分岔点之间取值时，系统将产生极限环振荡，振荡过程的最大值和最小值体现在图中实心圆点组成的曲线上。 $c_2$  取值在 HB1 的左面和 HB2 的右面时，系统呈现稳定的衰减振荡。

由图 3 可知，固定  $c_1$  和 IKK 乘子  $\gamma$  时，使系统能够产生极限环振荡的 IKK 总浓度是在有限范围内的，超出这个范围，无论是小于左分岔值或是大于右分岔值，细胞受胞外刺激后都将产生衰减振荡。需要说明的是，在极限环振荡的范围以外，当  $c_2$  取值越接近 Hopf 分岔点时，系统衰减振荡的过程就越缓慢，相应的实验情况下可能会观察到较长时间的振荡，但这种长时间的振荡仍是衰减振荡。

### 2.1.2 以 $c_1$ 为分岔参数进行分岔分析

$c_1$  是细胞内 NF- $\kappa$ B 的总浓度水平。如果系统内的 IKK 总浓度  $c_2$  和 IKK 乘子  $\gamma$  确定，那么  $c_1$  的取值将决定系统的平稳态是稳定还是振荡。假设细胞内 IKK 总水平  $c_2=0.2$ ， $\gamma=0.3$ ，其它参数取标称值，以  $c_1$  为分岔参数进行分岔分析仿真，可以得到图 4 的分岔图。

**图 4** (A) 以  $c_1$  为分岔参数的单参数分岔图。图中在  $c_1=0.29795$  处有一个 Hopf 分岔点。当参数  $c_1$  取值超过此临界值时，系统将出现极限环振荡现象。细线上下的圆点表示不同的  $c_1$  取值情况下，系统振荡时的细胞核内 NF- $\kappa$ B 浓度振荡的最大值和最小值。由此图可以看出，在能产生极限环振荡的  $c_1$  参数范围内，振幅随  $c_1$  的增大变化不明显。(B) 系统的振荡周期随参数变化的情况。在振幅相对稳定的范围内，振荡将随着  $c_1$  增加而有所加快

**Fig.4** (A) The one-parameter bifurcation diagram for  $c_1$ . There is one Hopf bifurcation point with the value of 0.29795. When  $c_1$  is larger than this critical value, the system will produce limit cycle oscillations otherwise it has damped oscillations. The black dots correspond to the maximum and minimum value of oscillations at each  $c_1$ . In this model, the oscillation magnitude doesn't change much with the variation of  $c_1$  within a rather large range. (B) The period changes with the parameter variation. In the limit-cycle parameter region, the oscillation frequency increases with the growing of  $c_1$

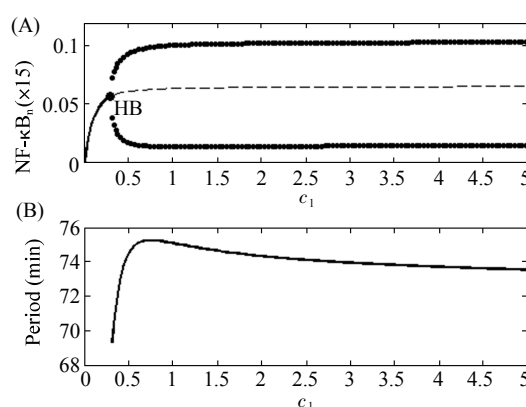


图 4 中，横坐标为  $c_1$ ，细胞内 NF- $\kappa$ B 的总浓度水平的高低决定了系统能否产生极限环振荡。随着  $c_1$  的增加，出现一个 Hopf 分岔点 HB（粗实线与细虚线的转变点）。只要细胞内 NF- $\kappa$ B 的总浓度水平超过 Hopf 分岔点处的值，模型系统将产生极限环振荡。由此可以推测，细胞内高含量的 NF- $\kappa$ B 可能使细胞核内的 NF- $\kappa$ B 浓度产生极限环振荡，而且该振荡变化的幅值对参数  $c_1$  不敏感。

## 2.2 系统双参数分岔分析

### 2.2.1 双参数分岔分析研究系统产生持续振荡的条件

单参数分岔分析分别研究了细胞内  $c_1$  和  $c_2$  水平对系统产生极限环振荡的影响。同时考虑  $c_1$ 、 $c_2$  两个参数的变化，可以分析分岔参数间相互作用对系统产生极限环振荡的影响。采用双参数分岔分析计算，将得到系统能够产生极限环振荡的参数区域。仍取  $\gamma=0.3$ ，其它模型参数取标称值，以  $c_1$ 、 $c_2$  为分岔参数进行分岔分析计算，得到如图 5 所示的双参数分岔图。图中曲线为分岔参数变化时系统发生 Hopf 分岔的参数对  $(c_1, c_2)$  的集合。当  $c_1$ 、 $c_2$  落在双参数平面曲线右上方的区域时，系统能够产生极限环振荡；否则系统将不发生振荡或产生衰减振荡，最终将趋于稳态值。受二维图形的限制，在双参数分岔图上看不到极限环振荡幅值的信息或是衰减振荡最终达到的稳态值。

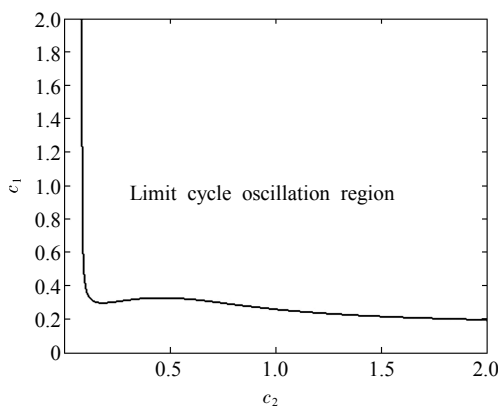


图 5 以  $c_1$ 、 $c_2$  为分岔参数的双参数分岔图 在图示参数范围内，所有 Hopf 分岔点组成了分岔图上的曲线；此曲线是系统最终达稳态或振荡的参数分界线；图中右上方是系统能产生振荡的参数区域，左下方是系统最终达稳态的参数区域。 $c_1$ 、 $c_2$  在曲线的左下方取值时，系统只能产生衰减至稳态的振荡行为，而在振荡参数区域取值时，系统将产生稳定的持续振荡

Fig.5 Two-parameter bifurcation diagram for  $c_1$  and  $c_2$  The line is composed of Hopf bifurcation points, which divides the plane into two regions, one for limit cycle oscillation (the upper, right part in the diagram) and the other for steady state (the lower, left part). When  $c_1$  and  $c_2$  are in the steady state area, the system only produces damped oscillation otherwise it will generate sustained oscillations

由图 5 可知，在标称模型参数条件下，细胞内 NF- $\kappa$ B 总浓度和 IKK 总浓度水平  $c_1$ 、 $c_2$  比较低时，系统不产生极限环振荡。系统内的 NF- $\kappa$ B 总量较低时，无论 IKK 总量多高，系统都不产生极限环振荡；同理，系统内的 IKK 总量较低时，无论 NF- $\kappa$ B 浓度水平多高，系统都不产生极限环振荡。

### 2.2.2 基于双参数分岔分析结果以 $\gamma$ 为分岔参数进行分析

IKK 乘子  $\gamma$  是一个重要的参数，在受到不同的胞外刺激时， $\gamma$  将取不同的值。因此，研究  $\gamma$  变化对系统能否产生极限环振荡是很有意义的。在 2.2.1 中进行双参数分岔分析时，发现  $\gamma=0.3$  情况下， $c_1$  和  $c_2$  水平比较低时系统将不可能产生极限环振荡，因此我们取 NF- $\kappa$ B 和 IKK 的总浓度水平  $c_1=0.3$  和  $c_2=0.2$ ，其它参数取标称值，以  $\gamma$  为分岔参数进行分岔分析计算，得到图 6 所示的分岔图。在这组仿真条件下，随着  $\gamma$  增大出现一个 Hopf 分岔点（数值约为  $\gamma=0.2869$ ）。在 Hopf 分岔点的左边 ( $\gamma$  取值小于 HB 点横坐标)，系统不产生振荡或经过衰减振荡进入稳态，稳态的核内 NF- $\kappa$ B 浓度对应分岔曲线上点的纵坐标数值；在 Hopf 分岔点的右侧 ( $\gamma$  取值大于 HB 点横坐标)，系统产生极限环振荡，核内 NF- $\kappa$ B 浓度的振荡幅度可由图中粗实心圆点组成的曲线读出（波峰和波谷数值）。分析结果表明：在系统的  $c_1$  和  $c_2$  达到一定水平的情况下，较大的  $\gamma$  值将有利于系统产生极限环振荡。

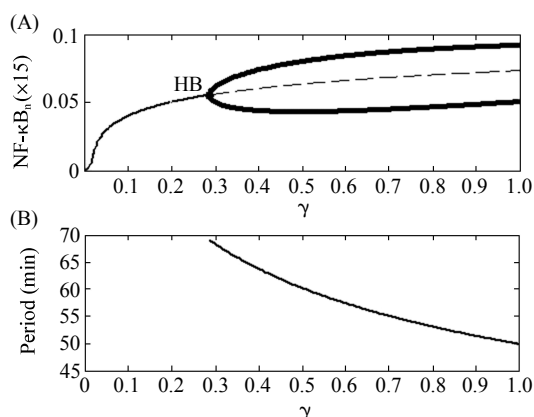


图6 (A)以 $\gamma$ 为分岔参数的单参数分岔图。在 $c_1=0.3$ 和 $c_2=0.2$ 的情况下得到此仿真图。在 $\gamma$ 有意义的取值范围内存在一个Hopf分岔点HB( $\gamma=0.2869$ )。(B)系统的振荡周期随 $\gamma$ 的变化情况。当 $\gamma$ 超过临界HB值,系统将出现极限环振荡现象,且振荡频率会随着 $\gamma$ 的增加变快

Fig.6 (A) The one-parameter bifurcation diagram for  $\gamma$ . This bifurcation diagram is made with  $c_1=0.3$  and  $c_2=0.2$ . There is one bifurcation point ( $\gamma=0.2869$ ) within the biologically reasonable range of  $\gamma$ . (B) The period changing with  $\gamma$ . Only when  $\gamma$  is larger than the HB value, the system will produce sustained oscillations and the oscillation frequency increases with the increase of  $\gamma$

### 3 讨论与总结

近年关于 NF- $\kappa$ B 信号转导网络的实验研究和模型计算,讨论了该系统中的衰减振荡现象,认为系统振荡的信息与基因调节功能相关。对于这样一个复杂的细胞网络,在实验研究基础上,进一步采用基于模型的系统分析方法能够增加对振荡机制的理解,提供新的观察和假设。我们采用分岔理论分析方法研究动态系统的稳态特性之后,发现系统在一定的条件下可以产生极限环振荡,这一结果一方面支持了实验研究中关于 NF- $\kappa$ B 信号转导网络衰减振荡现象的观察和分析,另一方面更进一步地提出了系统存在极限环振荡的可能性。

我们分别进行了单参数和双参数分岔分析,发现在一定的 NF- $\kappa$ B 总浓度 ( $c_1$ ) 及 IKK 总浓度 ( $c_2$ ) 水平下,系统将产生极限环振荡,也就是持续的周期振荡。而当  $c_1$  和  $c_2$  水平比较低的时候,在模型的标称参数下,系统无法产生极限环振荡。系统内的  $c_1$  水平较低时,无论 IKK 总量多高都不可能产生极限环振荡;系统内的  $c_2$  水平较低时,无论 NF- $\kappa$ B 浓度水平多高也不能产生极限环振荡。在模型中,不同的外界刺激导致不同的 IKK 乘子  $\gamma$  取值,在相同的  $c_1$  和  $c_2$  水平下, $\gamma$  值越大,系统越可能产生极限环振荡。文中双参数分析的内容仅列出了以 ( $c_1$ 、 $c_2$ ) 为分岔参数的情况,实际上对于此系统,同理也可分别以 ( $c_1$ 、 $\gamma$ ) 或 ( $c_2$ 、 $\gamma$ ) 为分岔参数,研究系统能够产生极限环振荡的条件。总之,系统在标称的动力学反应常数条件下,细胞内 NF- $\kappa$ B 总水平和 IKK 总水平对系统能否产生持续振荡有决定作用;而 IKK 介导的 I $\kappa$ B isoform 降解过程中 IKK 乘子  $\gamma$  也很关键。对于 NF- $\kappa$ B 信号转导网络,IKK 乘子足够大时,系统才能够产生持续振荡;在达到一定 IKK 水平时,NF- $\kappa$ B 总浓度超过一定水平 (Hopf 分岔点值),系统将产生持续振荡;而系统内 NF- $\kappa$ B 总水平达到一定程度后,系统在一定的 IKK 总浓度范围内 (两个 Hopf 分岔点之间) 也会产生持续振荡。

更一般地,如果系统内各反应的动力学常数是可调控的,同理可以对系统某些重要反应的动力学常数进行分岔分析,找出相应情况下系统能够产生极限环振荡的条件。还可以研究 Hill 系数在一定范围内取值时,系统能否产生极限环振荡。实际上,我们也对 NF- $\kappa$ B 信号转导网络模型的其它参数进行了大量的分岔分析研究,鉴于文章篇幅有限,无法提供过多的分岔仿真曲线。图4~6是系统由稳定到振荡的一些比较典型的分岔图。

分岔理论是一种有效的研究非线性系统的工具。分岔参数是广义的模型输入参数，如本文中的 NF- $\kappa$ B 总浓度和 IKK 总浓度。通过分岔分析可以知道，在某些重要的或敏感的参数连续变化的情况下，系统的稳态特性将发生变化。这种系统的分析方法在研究复杂过程行为对某些参数的依赖作用时非常有效。由于生物系统的复杂性，描述生命现象的系统多是非线性和带有不确定性的，系统不一定只有简单的单稳态特性，还有可能出现多稳态、倍周期、混沌等复杂的非线性现象。分岔分析是深入了解这些现象的有力工具。

**致谢：**感谢美国 University of California at San Diego 的 Alexander Hoffmann 教授研究组提供的数学模型及部分数据。

### 参考文献：

1. 秀岛武敏. 生物体内的振荡反应. 北京: 科学出版社, 2007. 1~12  
Hidejima T. Oscillatory reaction in living biological system. Beijing: Science Press, 2007. 1~12
2. Klipp E, Herwig R, Kowald A, Wierling C, Lenracn H. Systems biology in practice: concepts, implementation and application. Darmstadt: Wiley-VCH, 2005. 225~256
3. Kitano H. Computational systems biology. *Nature*, 2002, 420: 206~210
4. Tyson, JJ, Chen KC, Novak B. Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. *Current Opinion in Cell Biology*, 2003, 15: 221~231
5. Goldbeter A. Computational approaches to cellular rhythms. *Nature*, 2002, 420: 238~245
6. 刘小河. 非线性系统分析与控制引论. 北京: 清华大学出版社, 2008. 95~182  
Liu XH. Introduction to nonlinear analysis and control. Beijing: Tsinghua University Press, 2008. 95~182
7. 陆启韶. 分岔与奇异性. 上海: 上海科技教育出版社, 1992. 1~36  
Lu QS. Bifurcation and singularity. Shanghai: Shanghai Scientific & Technological Education Press, 1992. 1~36
8. Borisuk MT, Tyson JJ. Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs. *Journal of Theoretical Biology*, 1998, 195: 69~85
9. Ma L, Iglesias PA. Quantifying robustness of biochemical network models. *BMC Bioinformatics*, 2002, 3: 38~50
10. Tyson JJ, Chen KC, Novak B. Network dynamics and cell physiology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2001, 2: 908~913
11. Novak B, Chen KC, Tyson JJ. Systems biology of the yeast cell cycle engine. *Topics in Current Genetics*, 2005, 13: 305~324
12. Chen LN, Wang RQ. Designing gene regulatory networks with specified functions. *IEEE Transactions on Circuits and Systems*, 2006, 53(11): 2444~2450
13. Wang RQ, Chen LN, Aihara K. Detection of cellular rhythms and global stability within interlocked feedback systems. *Mathematical Biosciences*, 2007, 209: 171~189
14. Wang RQ, Chen LN, Aihara K. Modeling and analyzing biological oscillations in molecular networks. *Proceedings of the IEEE*, 2008, 96: 1361~1385
15. Hoffmann A, Natoli G, Gosh G. Transcriptional regulation via the NF- $\kappa$ B signaling module. *Oncogene*, 2006, 25: 6706~6716
16. Hoffmann A, Levchenko A, Scott ML, Baltimore D. The I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B signaling module: temporal control and selective gene active. *Science*, 2002, 298: 1241~1245
17. Nelson DE, Ihekwaba AEC, Elliott M, Johnson JR, Gibney CA, Foreman BE, Nelson G, Sée V, Horton CA, Spiller DG, Edwards SW, McDowell HP, Unitt JF, Sullivan E, Grimley R, Benson N, Broomhead D, Kell DB, White MRH. Oscillations in NF- $\kappa$ B signaling control the dynamics of gene expression. *Science*, 2004, 306: 704~708
18. Ashall L, Horton CA, Nelson DE, Paszek P, Harper Claire V, Sillitoe K, Ryan S, Spiller DG, Unitt JF, Broomhead DS, Kell DB, Rand DA, Sée V, White MRH. Pulsatile stimulation determines timing and specificity of NF- $\kappa$ B-dependent transcription. *Science*, 2009, 324: 242~246
19. Kearns JD, Basak S, Werner SL, Huang CS, Hoffmann A. I $\kappa$ B $\epsilon$  provides negative feedback to control NF- $\kappa$ B oscillations, signaling dynamics, and inflammatory gene expression. *The Journal of Cell Biology*, 2006, 173(5): 659~664
20. Ermentrout B. Simulating, analyzing, and animating dynamical systems: a guide to XPPAUT for researchers and students. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002. 161~194
21. Guckenheimer J, Holmes P. Nonlinear oscillations, dynamical systems, and bifurcations of vector fields. New York: Springer-Verlag, 1983. 150~154
22. 刘太元, 贾建芳, 王宏, 岳红. 基于 Unscented 卡尔曼滤波器的信号转导通路参数与不可观测状态估计. *生物物理学报*, 2007, 23(1): 54~66  
Liu TY, Jia JF, Wang H, Yue H. Estimate parameters and unobservable states of signalling pathways with unscented

- Kalman filter. *Acta Biophysica Sinica*, 2007, 23(1): 54~66
23. 刘太元, 贾建芳, 王宏, 岳红. 采用 Levenberg-Marquardt 算法的信号转导通路模型参数估计. *生物医学工程学杂志*, 2009, 26(1): 22~29
- Liu TY, Jia JF, Wang H, Yue H. Estimate parameters of signal transduction pathways with Levenberg-Marquardt algorithm. *Journal of Biomedical Engineering*, 2009, 26(1): 22~29
24. Yue H, Brown M, He F, Jia JF, Kell DB. Sensitivity analysis and robust experimental design of a signal transduction pathway system. *Int J Chemical Kinetics*, 2008, 40(11): 730~741
25. Yue H, Brown M, Wang Y, Kell DB. Sensitivity analysis of an oscillatory signal transduction pathway. 2nd Foundations of Systems Biology in Engineering (FOSBE2007), Stuttgart, Germany, 2007. 99~104
26. 贾建芳, 岳红, 刘太元, 王宏. 基于 Morris 法的细胞信号转导网络全局灵敏性分析. *计算机与应用化学*, 2008, 25(1): 7~10
- Jia JF, Yue H, Liu TY, Wang H. Global sensitivity analysis of cell signal transduction networks based on Morris method. *Computers and Applied Chemistry*, 2008, 25(1): 7~10
27. Jia JF, Yue H. Model reduction of a signalling transduction pathway based on global sensitivity analysis. *Communications of SIWN*, 2008, 3: 102~106
28. Jia JF, Yue H. Model simplification of signal transduction pathway networks via a hybrid inference strategy. 17<sup>th</sup> IFAC World Congress, Seoul, Korea, 2008. 10307~10312

## A Systematic Approach in Analyzing Sustained Oscillations in An NF- $\kappa$ B Signal Transduction Pathway System

LU Baoyun<sup>1</sup>, YUE Hong<sup>1,2</sup>

1. Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

2. Department of Electronic and Electrical Engineering, University of Strathclyde, Glasgow G1 1QE, UK

This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (30770560)

**Received:** Nov 9, 2009    **Accepted:** Mar 30, 2010

**Corresponding author:** YUE Hong, Tel: +44(141)5482098, E-mail: hong.yue@eee.strath.ac.uk

**Abstract:** Oscillation phenomenon is very common in biological systems. It is crucial to study oscillatory behaviors to understand gene regulation functions. Model-based analysis in combination with experimental study provides a new and systematic way to investigate biological oscillations. The nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling is an important signaling pathway that is involved in a variety of cellular processes including immune response, inflammation, and apoptosis. Recent studies revealed damped oscillations of NF- $\kappa$ B activity both experimentally and computationally, etc. In this work, based on a differential equation model, bifurcation analysis was used to examine whether it was possible for this system to produce sustained oscillations (limit cycle oscillations) rather than damped oscillations. Both one- and two-parameter bifurcation analyses have been performed and it was found that certain conditions could possibly result in sustained oscillations of nuclear NF- $\kappa$ B activity. The parameter regimes corresponding to such oscillations were calculated with this method.

**Key Words:** Steady state behavior; Sustained oscillation (limit cycle); Bifurcation analysis; NF- $\kappa$ B signal pathway



附录

A.1 NF-κB 信号转导网络计算模型中的参数

A.1.1 NF-κB 信号转导网络计算模型中的反应及反应动力学常数

NF-κB 信号转导途径模型共包括 26 种反应物，其中 24 种被定义为系统的状态变量，详见表 1。余下两种为常量，即表 A1 中的 source 和 sink。模型中，其取值分别为 1 μmol/L 和 0 μmol/L。

表 A1 NF-κB 模型中动力学参数及反应列表

Table A1 List of reactions and kinetic parameters of the NF-κB model

Reactions	Kinetic parameters	Nominal values	Units
Source → IκBα <sub>t</sub>	$k_1$	$1.848 \times 10^{-4}$	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
Source → IκBβ <sub>t</sub>	$k_2$	$4.272 \times 10^{-5}$	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
Source → IκBε <sub>t</sub>	$k_3$	$3.048 \times 10^{-5}$	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBα <sub>t</sub> +NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub>	$k_4$	7.92	(μmol/L) <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>
NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBβ <sub>t</sub> +NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub>	$k_5$	0.0	(μmol/L) <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>
NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBε <sub>t</sub> +NF-κB <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub>	$k_6$	0.8	(μmol/L) <sup>-2</sup> min <sup>-1</sup>
IκBα <sub>t</sub> → sink	$k_7$	0.0168	min <sup>-1</sup>
IκBβ <sub>t</sub> → sink	$k_8$	0.0168	min <sup>-1</sup>
IκBε <sub>t</sub> → sink	$k_9$	0.0168	min <sup>-1</sup>
IκBα <sub>t</sub> → IκBα+IκBα <sub>t</sub>	$k_{10}$	0.2448	min <sup>-1</sup>
IκBβ <sub>t</sub> → IκBβ+IκBβ <sub>t</sub>	$k_{11}$	0.2448	min <sup>-1</sup>
IκBε <sub>t</sub> → IκBε+IκBε <sub>t</sub>	$k_{12}$	0.2448	min <sup>-1</sup>
IκBα+NF-κB → IκBα- NF-κB	$k_{13}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBβ+NF-κB → IκBβ- NF-κB	$k_{14}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBε+NF-κB → IκBε- NF-κB	$k_{15}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBα <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBα <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub>	$k_{16}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBβ <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBβ <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub>	$k_{17}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBε <sub>n</sub> +NF-κB <sub>n</sub> → IκBε <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub>	$k_{18}$	30.0	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IκBα-NF-κB → NF-κB+IκBα	$k_{19}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IκBβ-NF-κB → NF-κB+IκBβ	$k_{20}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IκBε-NF-κB → NF-κB+IκBε	$k_{21}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IκBα <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub> → NF-κB <sub>n</sub> +IκBα <sub>n</sub>	$k_{22}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IκBβ <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub> → NF-κB <sub>n</sub> +IκBβ <sub>n</sub>	$k_{23}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IκBε <sub>n</sub> -NF-κB <sub>n</sub> → NF-κB <sub>n</sub> +IκBε <sub>n</sub>	$k_{24}$	$6 \times 10^{-5}$	min <sup>-1</sup>
IKK+IκBα → IKKIκBα	$k_{25}$	1.35	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IKK+IκBβ → IKKIκBβ	$k_{26}$	0.36	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IKK+IκBε → IKKIκBε	$k_{27}$	0.54	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IKKIκBα → IKK+IκBα	$k_{28}$	0.075	min <sup>-1</sup>
IKKIκBβ → IKK+IκBβ	$k_{29}$	0.105	min <sup>-1</sup>
IKKIκBε → IKK+IκBε	$k_{30}$	0.105	min <sup>-1</sup>
IKK+IκBα-NF-κB → IKKIκBα-NF-κB	$k_{31}$	11.1	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IKK+IκBβ-NF-κB → IKKIκBβ-NF-κB	$k_{32}$	2.88	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>
IKK+IκBε-NF-κB → IKKIκBε-NF-κB	$k_{33}$	4.2	(μmol/L) <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>

(to be continued)

(Continued)

Reactions	Kinetic parameters	Nominal values	Units
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{34}$	0.075	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{35}$	0.105	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{36}$	0.105	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{+NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{37}$	30.0	$(\mu\text{mol/L})^{-1} \text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{+NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{38}$	30.0	$(\mu\text{mol/L})^{-1} \text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{+NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{39}$	30.0	$(\mu\text{mol/L})^{-1} \text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}+\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha$	$k_{40}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}+\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta$	$k_{41}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}+\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon$	$k_{42}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\alpha_n$	$k_{43}$	0.09	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\beta_n$	$k_{44}$	0.009	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n$	$k_{45}$	0.045	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\alpha$	$k_{46}$	0.012	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\beta$	$k_{47}$	0.012	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\varepsilon$	$k_{48}$	0.012	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\alpha_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{49}$	0.276	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\beta_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{50}$	0.0276	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{51}$	0.138	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{52}$	0.828	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{53}$	0.414	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B}$	$k_{54}$	0.414	$\text{min}^{-1}$
$\text{NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{55}$	5.4	$\text{min}^{-1}$
$\text{NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{56}$	0.0048	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha \rightarrow \text{sink}$	$k_{57}$	0.12	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta \rightarrow \text{sink}$	$k_{58}$	0.18	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon \rightarrow \text{sink}$	$k_{59}$	0.18	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha_n \rightarrow \text{sink}$	$k_{60}$	0.12	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta_n \rightarrow \text{sink}$	$k_{61}$	0.18	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n \rightarrow \text{sink}$	$k_{62}$	0.18	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{63}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{64}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{65}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\alpha_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{66}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\beta_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{67}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon_n\text{-NF-}\kappa\text{B}_n \rightarrow \text{NF-}\kappa\text{B}_n$	$k_{68}$	$6\times 10^{-5}$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha \rightarrow \text{IKK}$	$k_{69}$	$1.8\times 10^{-3}\gamma$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta \rightarrow \text{IKK}$	$k_{70}$	$6\times 10^{-4}\gamma$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon \rightarrow \text{IKK}$	$k_{71}$	$1.2\times 10^{-3}\gamma$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\alpha\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{72}$	$0.36\gamma$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\beta\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{73}$	$0.12\gamma$	$\text{min}^{-1}$
$\text{IKK}\text{I}\kappa\text{B}\varepsilon\text{-NF-}\kappa\text{B} \rightarrow \text{IKK}+\text{NF-}\kappa\text{B}$	$k_{74}$	$0.18\gamma$	$\text{min}^{-1}$

$\gamma$ 是 IKK 乘子，其值随外界刺激的不同相应会有所变化

$\gamma$  is IKK multiplier, whose level varies correspond to different stimulus

A.1.2 其它参数 (详见表 A2)

表 A2 模型中的其它参数  
Table A2 Other parameters in the model

Parameter descriptions	Parameters	Nominal values	Units
Hill coefficient	$H_1$	3.0	/
Hill coefficient	$H_2$	3.0	/
Hill coefficient	$H_3$	3.0	/
$I\kappa B_\alpha$ inducible txn delay	$\tau_1$	0	min
$I\kappa B_\beta$ inducible txn delay	$\tau_2$	45	min
$I\kappa B_e$ inducible txn delay	$\tau_3$	45	min
IKK multiplier	$\gamma$	0.01	/

A.2 NF- $\kappa$ B 信号转导网络模型微分方程

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= -(k_{43}+k_{57})x_1+k_{19}x_3+k_{28}x_8+k_{46}x_{16}+k_{10}x_{22}-k_{13}x_1x_2-k_{25}x_1x_{10} \\ \dot{x}_2 &= -k_{55}x_2+(k_{19}+k_{63})x_3+(k_{20}+k_{64})x_5+(k_{21}+k_{65})x_7+(k_{40}+\gamma k_{72})x_9+(k_{41}+\gamma k_{73})x_{12}+(k_{42}+\gamma k_{74})x_{14}+k_{56}x_{15}-k_{13}x_1x_2-k_{14}x_2x_4 \\ &\quad -k_{15}x_2x_6-k_{37}x_2x_8-k_{38}x_2x_{11}-k_{39}x_2x_{13} \\ \dot{x}_3 &= -(k_{19}+k_{49}+k_{63})x_3+k_{34}x_9+k_{52}x_{17}+k_{13}x_1x_2-k_{31}x_3x_{10} \\ \dot{x}_4 &= -(k_{44}+k_{58})x_4+k_{20}x_5+k_{29}x_{11}+k_{47}x_{18}+k_{11}x_{23}-k_{14}x_2x_4-k_{26}x_4x_{10} \\ \dot{x}_5 &= -(k_{20}+k_{50}+k_{64})x_5+k_{35}x_{12}+k_{53}x_{19}+k_{14}x_2x_4-k_{32}x_5x_{10} \\ \dot{x}_6 &= -(k_{45}+k_{59})x_6+k_{21}x_7+k_{30}x_{13}+k_{48}x_{20}+k_{12}x_{24}-k_{15}x_2x_6-k_{27}x_6x_{10} \\ \dot{x}_7 &= -(k_{21}+k_{51}+k_{65})x_7+k_{36}x_{14}+k_{54}x_{21}+k_{15}x_2x_6-k_{33}x_7x_{10} \\ \dot{x}_8 &= -(k_{28}+\gamma k_{69})x_8+k_{40}x_9-k_{37}x_2x_8+k_{25}x_1x_{10} \\ \dot{x}_9 &= -(k_{34}+k_{40}+\gamma k_{72})x_9+k_{37}x_2x_8+k_{31}x_3x_{10} \\ \dot{x}_{10} &= (k_{28}+\gamma k_{69})x_8+(k_{34}+\gamma k_{72})x_9+(k_{29}+\gamma k_{70})x_{11}+(k_{35}+\gamma k_{73})x_{12}+(k_{30}+\gamma k_{71})x_{13}+(k_{36}+\gamma k_{74})x_{14}-k_{25}x_1x_{10}-k_{31}x_3x_{10}-k_{26}x_4x_{10} \\ &\quad -k_{32}x_5x_{10}-k_{27}x_6x_{10}-k_{33}x_7x_{10} \\ \dot{x}_{11} &= -(k_{29}+\gamma k_{70})x_{11}+k_{41}x_{12}-k_{38}x_2x_{11}+k_{26}x_4x_{10} \\ \dot{x}_{12} &= -(k_{35}+k_{41}+\gamma k_{73})x_{12}+k_{38}x_2x_{11}+k_{32}x_5x_{10} \\ \dot{x}_{13} &= -(k_{30}+\gamma k_{71})x_{13}+k_{42}x_{14}-k_{39}x_2x_{13}+k_{27}x_6x_{10} \\ \dot{x}_{14} &= -(k_{36}+k_{42}+\gamma k_{74})x_{14}+k_{39}x_2x_{13}+k_{33}x_7x_{10} \\ \dot{x}_{15} &= k_{55}x_2-k_{56}x_{15}+(k_{22}+k_{66})x_{17}+(k_{23}+k_{67})x_{19}+(k_{24}+k_{68})x_{21}-k_{16}x_{15}x_{16}-k_{17}x_{15}x_{18}-k_{18}x_{15}x_{20} \\ \dot{x}_{16} &= k_{43}x_1-(k_{46}+k_{60})x_{16}+k_{22}x_{17}-k_{16}x_{15}x_{16} \\ \dot{x}_{17} &= k_{49}x_3-(k_{22}+k_{52}+k_{66})x_{17}+k_{16}x_{15}x_{16} \\ \dot{x}_{18} &= k_{44}x_4-(k_{47}+k_{61})x_{18}+k_{23}x_{19}-k_{17}x_{15}x_{18} \\ \dot{x}_{19} &= k_{50}x_5-(k_{23}+k_{53}+k_{67})x_{19}+k_{17}x_{15}x_{18} \\ \dot{x}_{20} &= k_{45}x_6-(k_{48}+k_{62})x_{20}+k_{24}x_{21}-k_{18}x_{15}x_{20} \\ \dot{x}_{21} &= k_{51}x_7-(k_{24}+k_{54}+k_{68})x_{21}+k_{18}x_{15}x_{20} \\ \dot{x}_{22} &= k_1+k_4(x_{15}(t-\tau_1)^{H_1})-k_7x_{22} \\ \dot{x}_{23} &= k_2+k_5(x_{15}(t-\tau_2)^{H_2})-k_8x_{23} \\ \dot{x}_{24} &= k_3+k_6(x_{15}(t-\tau_3)^{H_3})-k_9x_{24} \end{aligned}$$

由系统的常微分方程模型，可以直接得到如下关系：

$$\sum_i \dot{x}_i = \dot{x}_2 + \dot{x}_3 + \dot{x}_5 + \dot{x}_7 + \dot{x}_9 + \dot{x}_{12} + \dot{x}_{14} + \dot{x}_{15} + \dot{x}_{17} + \dot{x}_{19} + \dot{x}_{21} = 0 \tag{A1}$$

$$\sum_{j=8}^{14} \dot{x}_j = 0 \tag{A2}$$

即，细胞中所有参与反应的 NF- $\kappa$ B 及其复合体质量守恒，所有参与反应的 IKK 及其复合体质量守恒。