

基于蒙特卡洛方法的信号转导网络鲁棒性分析

贾建芳^{1,2}, 刘太元¹, 岳红¹, 王宏¹

(1. 中国科学院自动化研究所, 北京 100080;

2. 中北大学自动化系, 山西 太原 030051)

摘要:细胞信号转导网络内部结构的复杂性和动力学参数的不确定性影响着系统的动态特性,如何定量地确定系统特性与参数变化的关系,已经成为系统生物研究的重要问题之一。为了研究 NF - B 信号转导网络的鲁棒性,应用蒙特卡洛 (Monte - Carlo) 随机模拟方法,假设参数在其变化范围内服从某一随机分布,通过对模型参数进行随机采样,系统地研究了系统输出 NF - Bn 关于 64 个速率参数变化和阶跃输入信号 IKK 幅值变化的鲁棒性。仿真结果表明,6 个鲁棒性较弱的参数 k_1 、 k_{34} 、 k_{61} 、 k_{28} 、 k_{36} 、 k_{29} 极大地影响着系统输出 NF - Bn 的振荡特性,说明这些参数是 NF - B 信号转导网络的关键速率常数;同时,输入阶跃信号 IKK 幅值的变化对系统输出 NF - Bn 的振荡特性产生了巨大影响。

关键词:信号转导网络;鲁棒性分析;蒙特卡洛方法;系统生物

中图分类号: Q - 332 **文献标识码:** A

Robustness Analysis of Signaling Transduction Networks Based on Monte - Carlo Method

JIA Jian - fang^{1,2}, LIU Tai - yuan¹, YUE Hong¹, WANG Hong¹

(1. Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China;

2. Department of Automation, North University of China, Taiyuan Shanxi 030051, China)

ABSTRACT: The dynamic behaviors of cell system were deeply affected by structural complexity of cell signal transduction networks and uncertainty of kinetics parameters. How to quantitatively determine the relation between system behaviors and parameters variations was an important problem of systems biology. In order to study robustness of NF - B signal transduction networks, the parameters of system model were assigned to subject to stochastic distributions. Then, robustness of system output signal NF - Bn with respect to 64 parameters variations and amplitude variation of step input signal IKK was studied by means of Monte - Carlo method. The simulation results demonstrate that the oscillation behavior of system output signal NF - Bn is closely relative to 6 key rate constants whose robustness is weak, and the amplitude variation of step input signal IKK makes a great impact on the oscillation behavior of system output.

KEYWORDS: Signaling transduction networks; Robustness analysis; Monte - Carlo method; Systems biology

1 引言

随着高通量实验技术的快速发展,人们对细胞信号转导网络系统的动态模型进行了广泛研究^[1-3]。然而,包括速率常数和反应物初始浓度在内的许多参数都是通过实验测量或者根据文献推断得到的,即使对于那些完全通过实验来估计参数的模型,也不能确定参数的实际值与对应的生物系统是否完全一致。一些动力学参数通常由不同的实验条件来估

计得到,而且不同类型细胞的速率常数会随着细胞环境的改变发生变化,因此,研究动力学参数的干扰变化对整个系统输出的影响是十分必要的。

NF - B (nuclear transcription factor - kappa B) 是广泛存在于各种类型细胞中的一种转录因子,它调节大量与细胞应急反应,如免疫应答、炎症反应和细胞抗凋亡作用相关基因的转录。NF - B 功能的失调与许多人类病症如类风湿性关节炎、癌症等直接相关,自 1986 年发现以来, NF - B 信号转导过程一直是细胞生物学及免疫学领域的研究热点^[4-7]。由于 NF - B 信号转导网络的结构复杂,模型参数具有内在的

不确定性,如何定量地确定系统特性与不同参数之间的关系,说明那些速率常数和反应物的浓度变化对于系统的输出是更关键的,已经成为系统生物研究的重要问题之一^[8,9]。复杂的细胞网络调节着细胞内的信号传导,即使当参数发生较大变化时受不同环境条件影响的系统也需要维持稳定,因此,信号转导网络关于参数变化的鲁棒性分析引起了广泛的研究兴趣。传统鲁棒性分析是采用参数敏感性分析的方法^[10,11],近年来系统理论和控制工程的一些方法如结构奇异值分解和分叉分析^[12-15]也在生化系统的鲁棒性分析中得到了一定的应用。本文利用 Monte Carlo方法,假设参数在其变化范围内服从某一反映其不确定性的统计分布,通过对参数进行随机采样来分析系统输出关于参数变化的鲁棒性。

2 NF - B信号转导网络的数学模型

NF - B通常以同源或异源二聚体非活性形式存在于几乎所有类型细胞的胞质,它能够被多种刺激因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素 - 1(interleukin - 1, L - 1)、细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等激活。其中,广大学者深入研究了肿瘤坏死因子 TNF - 对 NF - B的活化问题^[6,7]。Alexander Hoffman等通过机理分析和大量的实验数据,建立了 NF - B信号转导网络的动态数学模型,其中涉及 26个反应物和 64个动力学过程^[6,7,16]。为了确定第 i 个反应物的浓度变化,根据质量作用定律和生化系统理论,则反应物浓度 C_i 随时间的变化可以表示为:

$$\frac{dC_i}{dt} = v_{production} - v_{consumption} \quad (1)$$

$$C_i(t_0) = C_{i0}$$

式中 t 表示时间, C_i 表示细胞反应物的浓度,在初始时刻 t_0 , C_i 的初始浓度为 C_{i0} ; $v_{production}$ 表示生成 C_i 的反应速率; $v_{consumption}$ 表示消耗 C_i 的反应速率。

利用 Hoffman等建立的基于 TNF - 诱导的 NF - B信号转导网络数学模型作为研究对象,这个模型中的所有参数都已经具有确定值。基于 TNF - 诱导 NF - B信号转导网络数学模型以常微分方程组(ODEs)的形式表示如下:

$$\dot{x} = f(x, p), \quad x(t_0) = x_0 \quad (2)$$

$$y = g(x, p)$$

式中 $x \in R^n$ 为系统状态变量,代表细胞反应物的浓度; $y \in R^m$ 为测量输出; $p \in R^p$ 为模型参数,它的值是不确定的,变化范围为 $[L, p]$; $f(x, p)$ 和 $g(x, p)$ 分别为非线性向量函数。表 1 列出了所有的状态变量的初始浓度^[6,7,16]。由于篇幅的限制, NF - B信号转导网络的详细数学模型可以参考文献[6,7,16]中的具体描述。

选择 NF - Bn作为系统的输出,则:

$$y = CX = x_9 \quad (3)$$

其中, $C = [00000000100000000000000000]$; $X = [x_1 \ x_2 \ x_3 \ x_4 \ x_5 \ x_6 \ x_7 \ x_8 \ x_9 \ x_{10} \ x_{11} \ x_{12} \ x_{13} \ x_{14} \ x_{15} \ x_{16} \ x_{17}$

$x_{18} \ x_{19} \ x_{20} \ x_{21} \ x_{22} \ x_{23} \ x_{24} \ x_{25} \ x_{26}]^T$ 。

表 1 NF - B信号转导网络的状态变量初始浓度

状态变量	反应物	初始浓度(μM)	状态变量	反应物	初始浓度(μM)
x_1		0	x_{14}	I B n	0
x_2	IKK	0	x_{15}	I B n	0
x_3	IKK I B	0	x_{16}	I B - t	0
x_4	IKK I B	0	x_{17}	I B - t	0
x_5	IKK I B - NF - B	0	x_{18}	I B - t	0
x_6	IKK I B - NF - B	0	x_{19}	I B - NF - B	0
x_7	IKK I B - NF - B	0	x_{20}	I B - NF - B	0
x_8	NF - B	0.1	x_{21}	I B - NF - B	0
x_9	NF - Bn	0	x_{22}	I B n - NF - Bn	0
x_{10}	I B	0	x_{23}	I B n - NF - Bn	0
x_{11}	I B	0	x_{24}	Source	1
x_{12}	I B n	0	x_{25}	Sink	0
x_{13}			x_{26}		

根据表 1 给定的初始浓度条件,由 26 个状态变量和 64 个参数组成的常微分方程组的数值解可以通过四阶 Runge - Kutta方法求出。仿真运行 3.5 小时后,系统达到平衡状态,保存此时 26 个状态变量的值作为新的初始值。然后,系统模型在稳态下运行 0.5 小时后,给状态变量 x_1 表示的反应物 IKK 施加幅值为 0.1 的阶跃扰动,观察到状态变量 x_9 表示的输出 NF - Bn产生了周期性振荡;运行 7 小时后,取消对状态变量 x_1 施加的阶跃扰动,令 $x_1 = 0$,继续运行 1 小时后,则输出 NF - Bn又重新回到稳态。输入阶跃信号 IKK 的浓度变化曲线和输出信号 NF - Bn在 IKK 阶跃信号作用下的浓度变化曲线分别如图 1 和图 2 所示。

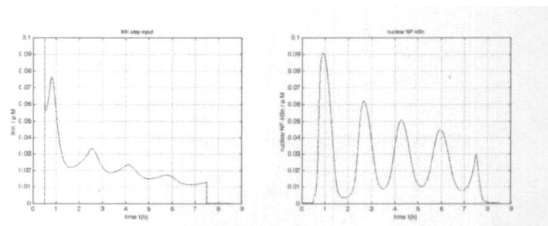


图 1 IKK 输入信号变化曲线 图 2 NF - Bn 输出信号变化曲线

显然, NF - Bn 的振荡行为与信号转导网络的结构、IKK 的初始浓度以及模型的参数密切相关。因此,为了分析 64 个动力学参数和阶跃输入信号 IKK 幅值的大小对系统输出 NF - Bn 的周期性振荡情况的影响,我们利用 Monte Carlo 方法来研究单参数变化对系统输出的影响情况,从而确定系统输出对不同参数变化的鲁棒性。

3 鲁棒性分析方法

蒙特卡洛方法又称随机模拟法,是一种通用的数值计算方法,它是充分利用计算机计算能力的随机实验方法。考虑模型参数 k 的真实值为 p ,为了尽可能地包括参数的变化范围,选择 $0.1p$ 作为参数的下界, $10p$ 作为参数的上界。当然,实际中参数的变化范围是由参数估计和实验测量所决定的。假定参数 k 在区间 $[0.1p, 10p]$ 内服从均匀分布,基于 Monte Carlo 方法分析 NF - B 信号转导网络关于参数变化鲁棒性的主要步骤为:

- 1) 模型参数集初始化;
- 2) 选择测试的某一参数 k , 并设置参数的变化范围为 $[0.1p, 10p]$;
- 3) 对每一个测试参数, 根据其在 $[0.1p, 10p]$ 内服从均匀分布产生一系列相互独立的随机数, 作为参数的新值代入系统模型;
- 4) 对系统模型依次进行求解, 分别计算误差目标函数和鲁棒性系数。

误差目标函数的定义是当参数为正常值时系统输出的测量值和当参数在变化区间内随机取值时系统输出的计算值之差的平方和, 即:

$$J(k) = \sum_{j=1}^n (f_{meas}(j) - f_{sim}(j, k))^2 \quad (4)$$

其中 n 表示采样时间间隔的个数, $f_{meas}(j)$ 表示在 j 时刻参数 k 为真实值 p 时实验测得的输出值, $f_{sim}(j, k)$ 表示在 j 时刻参数 k 随机取值时计算机模拟计算得到的值。令

$$r(k) = \sqrt{J(k)/N} \quad (5)$$

其中 N 表示利用 Monte Carlo 方法时参数 k 在其变化范围内随机取值的个数, 这里 $N = 1000$, 令

$$r(k) = \frac{1}{(1 + (k))} \quad (6)$$

其中 $r(k)$ 表示鲁棒性系数, $0 < r(k) \leq 1$ 。如果 $r(k)$ 的值越大, 说明系统输出关于这个参数的鲁棒性越强, 即当参数发生干扰变化时对系统输出的影响越小; 反之, 如果 $r(k)$ 的值越小, 说明系统输出关于这个参数的鲁棒性越弱, 即当参数发生较小的干扰变化就会严重影响到系统输出的变化。基于 Monte Carlo 方法的鲁棒性分析流程如图 3 所示。

4 仿真实验及结果

针对 NF - B 模型, 利用 Monte Carlo 方法在参数 k 的变化区间 $[p, 10p]$ 内随机采样 1000 次, 按照表 1 的初始条件和图 3 的算法流程, 经过计算机模拟运行后, 计算出系统输出 NF - Bn 关于 64 个参数的鲁棒性系数 $r(k)$ 的结果如表 2 所示。系统输出 NF - Bn 关于 64 个参数的鲁棒性系数 $r(k)$ 的分布如图 4 所示。其中, 64 个参数所代表的信号转导网络速率常数的具体含义可以参考文献 [6, 16]。

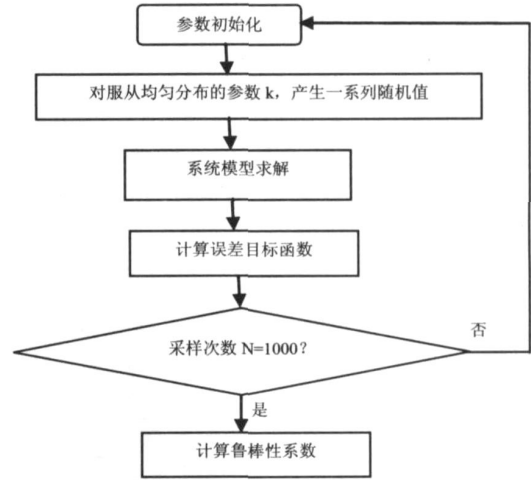


图 3 鲁棒性分析流程示意图

表 2 系统输出 NF - Bn 关于 64 个参数变化的鲁棒性系数

参数	$r(k)$	参数	$r(k)$	参数	$r(k)$	参数	$r(k)$
k1	0.2969	k17	0.3475	k33	0.3474	k49	0.3474
k2	0.4852	k18	0.3474	k34	0.2961	k50	0.3474
k3	0.3477	k19	0.4071	k35	0.3583	k51	0.3474
k4	0.3474	k20	0.3558	k36	0.2717	k52	0.3129
k5	0.3474	k21	0.3313	k37	0.3426	k53	0.4026
k6	0.3474	k22	0.3581	k38	0.3635	k54	0.3433
k7	0.3390	k23	0.3473	k39	0.3712	k55	0.3474
k8	0.3878	k24	0.3474	k40	0.3474	k56	0.3474
k9	0.3397	k25	0.3474	k41	0.3714	k57	0.3474
k10	0.3474	k26	0.3474	k42	0.3486	k58	0.3474
k11	0.3474	k27	0.3474	k43	0.3475	k59	0.3474
k12	0.3474	k28	0.2711	k44	0.3474	k60	0.3474
k13	0.3474	k29	0.2380	k45	0.3474	k61	0.2968
k14	0.3474	k30	0.3475	k46	0.3474	k62	0.3649
k15	0.3474	k31	0.3474	k47	0.3474	k63	0.3474
k16	0.3464	k32	0.3474	k48	0.3474	k64	0.3474

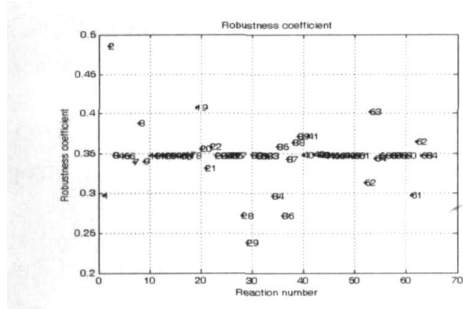


图 4 鲁棒性系数分布示意图

从表 2和图 4可以看出,系统输出 NF - Bn关于参数 k_2 ,即表示 I B - NF - B dissociation rate constant的反应参数 k_{d4} 的鲁棒性最强,其次是参数 k_{19} ,即表示 NF - B nuclear import rate constant的反应参数 k_1 。系统输出 NF - Bn关于参数 k_2 和 k_{19} 变化的曲线如图 5所示。从图 5可以看出,当参数 k_2 发生变化时,系统输出 NF - Bn的振荡曲线几乎没有出现明显的变化;参数 k_{19} 的变化对系统输出 NF - Bn的影响也比较小。

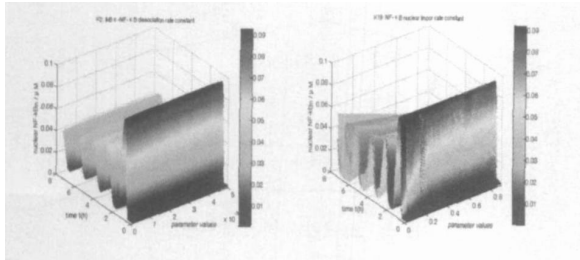


图 5 NF - Bn关于参数 k_2 和 k_{19} 变化曲线

同时,从表 2和图 4中可以发现 6个鲁棒性系数 $r(k)$ 小于 0.3的参数分别为: $k_1, k_{34}, k_{61}, k_{28}, k_{36}, k_{29}$,从而说明系统输出 NF - Bn关于这 6个参数的鲁棒性较弱,它们分别代表的是:

- k_1 I B - NF - B association rate constant
- k_{34} IKK - I B association rate constant
- k_{61} IKK adaptation rate constant
- k_{28} I B inducible mRNA synthesis rate constant
- k_{36} constitutive I B translation rate constant
- k_{29} I B mRNA degradation rate constant

系统输出 NF - Bn关于参数 $k_1, k_{34}, k_{61}, k_{28}, k_{36}, k_{29}$ 变化的曲线分别如图 6所示。从图 6可以看出,当这些参数的取值发生变化时,系统输出信号 NF - Bn的振荡曲线出现了显著的变化,从而说明这些参数是 NF - B信号转导网络的关键速率常数。

为了说明阶跃输入信号 IKK幅值的变化对系统输出的影响,我们假定对 IKK施加的阶跃扰动的初始浓度在 $[0.01, 1]$ 内服从均匀分布,随机采样 1000次,则输出 NF - Bn关于输入信号 IKK变化的曲线如图 7所示。从图 7可以发现,随着阶跃输入信号 IKK幅值的增加,系统输出 NF - Bn的振荡特性逐渐消失,输出信号 NF - Bn在达到最大值后没有连续出现几次振荡,而是逐渐趋于最大值而稳定下来,并不会稳定在零点。

5 结论

鲁棒性是生物系统的基本特性之一,通过对 TNF - 诱导的 NF - B信号转导网络的数学模型进行分析,选择 IKK作为系统阶跃输入信号,选择出现周期性振荡的信号 NF -

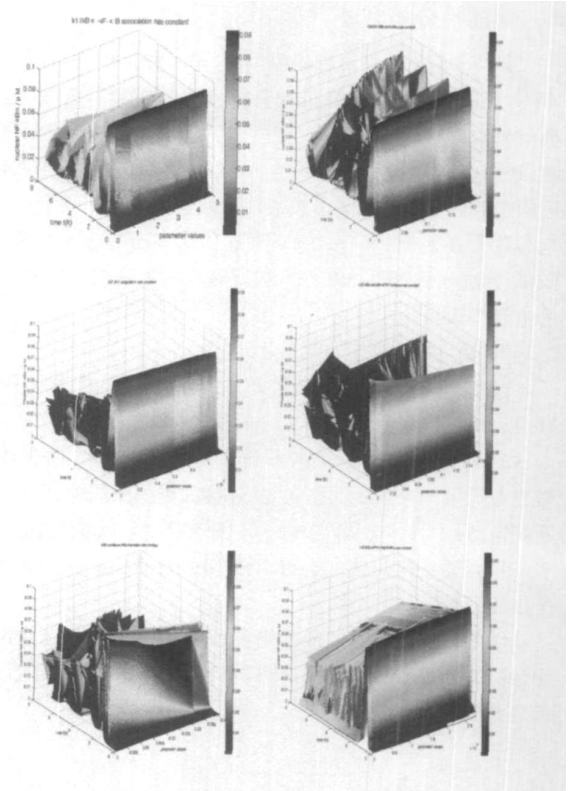


图 6 NF - Bn关于参数 $k_1, k_{34}, k_{61}, k_{28}, k_{36}, k_{29}$ 变化曲线

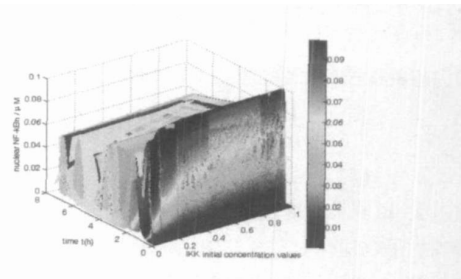


图 7 NF - Bn关于输入信号 IKK变化曲线

Bn作为系统输出,利用 Monte - Carlo方法研究了系统输出关于 64个模型参数变化和对 IKK施加的阶跃扰动幅值变化的鲁棒性。仿真结果表明,6个鲁棒性较弱的参数 $k_1, k_{34}, k_{61}, k_{28}, k_{36}, k_{29}$ 极大地影响着系统输出 NF - Bn的振荡特性,说明这些参数是 NF - B信号转导网络的关键速率常数,即使它们发生极小的变化,也可能带给系统输出较大的影响,而对于那些鲁棒性较强的参数,它们的变化则不会给系统输出带来显著影响。同时,输入阶跃信号 IKK的幅值的变化也影响着系统输出 NF - Bn的振荡特性。

由于细胞网络的结构复杂,通过机理分析和实验数据相

结合建立的数学模型的参数存在着极大的不确定性,而且模型参数不是完全对应特定的物理特性或过程,因此,通过对系统进行鲁棒性分析,有助于对系统动态特性和内部结构的理解,确定影响系统输出变化的关键参数,并进一步指导具体的实验过程。

参考文献:

- [1] Susana R Neves, Ravi Iyengar Modeling of signaling networks[J]. BioEssays, 2002, 24(12): 1110-1117.
- [2] A Asthagiri, D Lauffenburger Bioengineering models of cell signaling[J]. Annu Rev Biomed Eng, 2000, 2: 31-53.
- [3] U S Bhalla Biochemical signaling networks decode temporal patterns of synaptic input[J]. Journal of Computer Neuroscience, 2002, 13(1): 49 - 62.
- [4] P A Baeuerle, T Henkel Function and activation of NF - B in the immune system[J]. Annual Review of Immunology, 2004, 12: 141 - 179.
- [5] M Karin, Y Ben - Neria Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF - B activity[J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18: 621-663.
- [6] A Hoffmann, et al The I κ B signaling module: temporal control and selective gene activation[J]. Science, 2002, 298: 1241 - 1245.
- [7] T Lipniacki, et al Mathematical model of NF - B regulatory module[J]. J. Theoretical Biology, 2004, 228, (2): 195 - 215.
- [8] U S Bhalla, R Iyengar Emergent Properties of Networks of Biological Signaling Pathways[J]. Science, 1999, 283: 381 - 387.
- [9] Igor Rojdestvenski, et al Robustness and time - scale hierarchy in biological systems[J]. BioSystems, 1999, 50(1): 71-82.
- [10] M A Savageau Parameter sensitivity as a criterion for evaluating and comparing the performance of biochemical systems[J]. Nature, 1971, 229: 542-544.

- [11] K H Cho, et al Experimental design in systems biology, based on parameter sensitivity analysis using a Monte Carlo method: a case study for the TNF - mediated NF - B signal transduction pathway[J]. Simulation, 2003, 79(12): 726 - 739.
- [12] M Morohashi, et al Robustness as a measure of plausibility in models of biochemical networks[J]. J. Theoretical Biology, 2002, 216: 19-30.
- [13] L Ma, P A Iglesias. Quantifying robustness of biochemical network models[J]. BMC Bioinformatics, 2002, 3(38): 1 - 13.
- [14] B S Chen, et al A new measure of the robustness of biochemical networks[J]. Bioinformatics, 2005, 21(11): 2698-2705.
- [15] T Eißing, F Allgoewer, E Bullinger Robustness properties of apoptosis models with respect to parameter variations and intrinsic noise[J]. IEE Proc - Syst Biol, 2005, 152(4): 221 - 228.
- [16] A E C Ihekwaba, et al Sensitivity analysis of parameters controlling oscillatory signaling in the NF - B pathway: the roles of IKK and I κ B [J]. Journal of systems Biology, 2004, 1(1): 93 - 103.



[作者简介]

贾建芳 (1973 -),男(汉族),山西长治人,博士生,讲师,主要研究方向:复杂系统建模与优化、系统生物。

刘太元 (1976 -),男(汉族),山东梁山人,博士生,主要研究方向:复杂系统建模与优化、系统辨

识。

岳红 (1968 -),女(汉族),北京人,博士,副研究员,主要研究方向:复杂系统建模与优化、随机分布控制。

王宏 (1960 -),男(汉族),甘肃庆阳人,博士,研究员,主要研究方向:随机分布控制、神经网络建模与控制。

(上接第 284 页)

- Turbo Decoding[C]. Global Telecommunications Conference 2001 GLOBECOM 01. IEEE, Nov. 2001, 2(25 - 29): 952 - 956.
- [5] P Moqvist and T Aulin. Serially Concatenated Continuous Phase modulation with Iterative Decoding[J]. IEEE Trans On Commun, Nov. 2001, 49(11): 1901 - 1915.
- [6] Sergio Benedetto, Dariush Divsalar, Guido Montorsi, Fabrizio Pollara Soft - input soft - output modules for the construction and distributed iterative decoding of code networks[J]. Europ. Trans on Telecom, March - April 1998, 9(2): 155 - 172.



[作者简介]

安禹坤 (1982.8 -),女(汉族),山西大同人,杭州电子科技大学在校硕士研究生,主要研究方向:通信与信息系统。

徐春云 (1956.11 -),男(汉族),江苏泰州人,杭州电子科技大学副研究员,主要研究方向:电子测量技术,信号与信息处理。

尚俊娜 (1979.4 -),女(汉族),河南开封人,博士,杭州电子科技大学通信工程学院讲师,主要研究方向:卫星导航,通信信号处理。