

## 表皮生长因子受体介导的PLC-g1水解PIP<sub>2</sub>的数学建模

表皮生长因子(EGF)与其受体结合后,激活的磷脂酶C-g1 (PLC-g1)水解位于细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)形成肌醇三磷酸(IP<sub>3</sub>)和二酰基甘油(DAG),并通过一个循环通路完成PIP<sub>2</sub>的代谢循环,这个过程与细胞的增殖、迁移、凋亡等密切相关[1][2]。由于细胞信号转导通路的复杂性和交互性,用传统的生物学方法很难动态性地描述细胞内信号分子相互作用的状况,所以近年来模拟细胞内信号转导、自分泌循环等生物过程的数学模型日益成为人们关注的焦点[3][4][5][6][7][8]。对于细胞内信号转导过程的数学描述人们多以质量作用定律为基础建立微分方程[9][10],其策略一般是把目标分子的浓度作为对时间依赖的变量建立微分方程,或者建立目标分子浓度间的微分方程,进而描述各个变量之间的相互功能关系。Kholodenko[6]和Haugh[7]等先后建立了表皮生长因子受体(EGFR)介导的PIP<sub>2</sub>水解的数学模型,利用各信号分子间浓度依赖和时间依赖的微分方程对PIP<sub>2</sub>代谢过程的动力学特性进行了初步描述。但这两个模型各有其缺点,前者夸大了Ras/ERK和PI-3K通路对PIP<sub>2</sub>的消耗,而且只模拟特定条件下的PIP<sub>2</sub>的代谢循环;而后者则只是考虑了短期信号(10~90 s)响应,没有把PIP<sub>2</sub>的代谢循环描述成一个过程[6][7]。针对上述情况,本研究利用微分方程建立了EGF刺激下PLC-g1水解PIP<sub>2</sub>的一种更为简化的数学模型,用简洁的数学语言描述PIP<sub>2</sub>代谢循环过程中各主要反应产物的动力学特征。

### 1 数学模型的建立

已有实验表明[11],存在锂离子(Li<sup>+</sup>)时EGF刺激PIP<sub>2</sub>水解,产生的一磷酸肌醇(IP)的累积浓度和磷酸化的EGFR浓度之间呈先非线性、后线性的关系。根据PIP<sub>2</sub>代谢循环的特点,我们可以绘出PIP<sub>2</sub>代谢循环过程中主要产物的模式图(图1),这个模式图概括了PIP<sub>2</sub>代谢循环通路中各主要分子间的相互作用关系。首先,激活的PLC-g1水解PIP<sub>2</sub>产生IP,与此同时,由于磷脂酰肌醇转移蛋白(PITP)的作用,磷脂酰肌醇(PI)分子转移到细胞膜上可再形成PIP<sub>2</sub>。其次,磷脂酰肌醇3激酶(PI-3K)和Ras/Erk细胞外信号调控激酶(Ras/Erk)也对PIP<sub>2</sub>代谢的消耗产生影响( $k_{CE}^*$ )。此外,磷脂酰肌醇(PI)对细胞膜的转移速度 $\gamma_{PITP}^*$ 和生化反应速度常数 $k_i^*$ 决定循环通路中各成分的浓度(星号表示受体被激活)。这些速度常数由公式 $k_i^* = k_i^0(1 - \phi_i + \chi_i \phi_i)$ 确定[12], $\chi_i$ 表示与受体结合后的胞内蛋白功能增强的倍数; $\phi_i$ 准表示结合到激活受体的蛋白占各自蛋白总量的比例。基于以上描述,根据质量作用定律和蛋白与受体按照1:1的比例非竞争结合这一原则[10][12],并令 $\phi_i$ 准为磷酸化的胞内蛋白, $R_{Tot}$ 为受体总量, $R^*$ 为磷酸化的受体, $k_{on,i}$ 为结合常数, $k_{off,i}$ 为 $\phi_i$ 准的解离常数,

$f_R^* = \frac{R^*}{R_{Tot}}, \kappa_i = \frac{k_{off,i}}{k_{on,i} R_{Tot}}$ ,  $\sigma_i$ 表示激活的受体占其总量的比例,由此我们得到以下方程组:

$$\begin{cases} \frac{dPI}{dt} = \gamma_{PIIP}^* + k_{-1}PIP_2 - k_1^*PI \\ \frac{dPIP_2}{dt} = k_1^*PI - (k_{-1} + k_{PLC}^* + k_{CE}^*)PIP_2 \\ \frac{dPI}{dt} = k_{PLC}^*PIP_2 \\ \frac{d\phi_i}{dt} = k_{on_i}R_{Tot}(f_R \cdot - \sigma_i\phi_i)(1 - \phi_i) - k_{off_i}\phi_i \end{cases} \quad (1)$$

$$\frac{IP}{r_{PIIP}^0} = \frac{1 + (\chi_{PIIP} - 1) \frac{\sigma_{PIIP} + \kappa_{PIIP} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{PIIP} + \kappa_{PIIP} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{PIIP}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{PIIP}}}{1 + \beta \frac{1 + (\chi_{CE} - 1) \frac{\sigma_{CE} + \kappa_{CE} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{CE} + \kappa_{CE} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{CE}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{CE}}}{1 + (\chi_{PLC} - 1) \frac{\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{PLC}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{PLC}}}} \quad (2)$$

$$\frac{PIP_2}{PIP_2(0)} = \frac{(1 + \beta) \frac{1 + (\chi_{PIIP} - 1) \frac{\sigma_{PIIP} + \kappa_{PIIP} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{PIIP} + \kappa_{PIIP} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{PIIP}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{PIIP}}}{1 + (\chi_{PLC} - 1) \frac{\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{PLC}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{PLC}}}}{1 + \beta \frac{1 + (\chi_{CE} - 1) \frac{\sigma_{CE} + \kappa_{CE} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{CE} + \kappa_{CE} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{CE}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{CE}}}{1 + (\chi_{PLC} - 1) \frac{\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot} - [(\sigma_{PLC} + \kappa_{PLC} + f_{R \cdot})^2 - 4\sigma_{PLC}f_{R \cdot}]^{1/2}}{2\sigma_{PLC}}}} \quad (3)$$

$$\beta = \frac{k_{CE}^0}{k_{PLC}^0}$$

以  $f_{R \cdot}$  为自变量，令  $k_{PLC}^*$  表示静息状态下竞争通路 ( $k_{CE}^*$ ) (PI-3K和Ras/Erk通路) 对PLC-g1通路的速度

$$PIP_2(0) = \frac{\gamma_{PIIP}^0}{k_{CE}^0 + k_{PLC}^0}$$

常数比；表示在细胞在静息状态下PIP2的含量。求方程组(1)在反应达到平衡状态的稳态解，得到IP、PIP2的表达式：

方程(2)和(3)就是我们建立的PIP<sub>2</sub>代谢循环过程中IP和PIP<sub>2</sub>浓度的数学模型。它们可以描述PIP<sub>2</sub>代谢循环过程中IP、PIP<sub>2</sub>和EGFR之间的浓度关系，解释实验结果并模拟PIP<sub>2</sub>代谢循环时表现的特性。

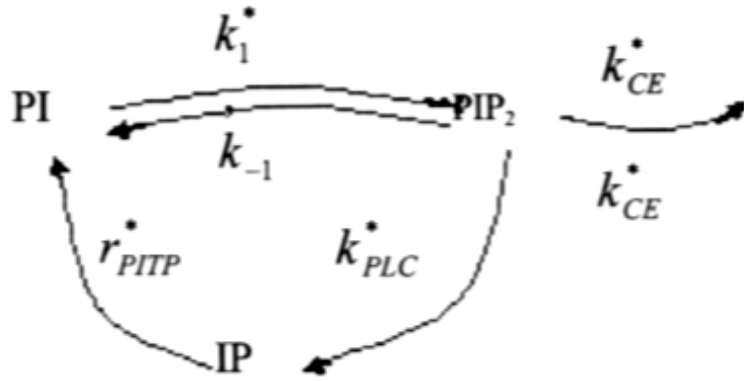
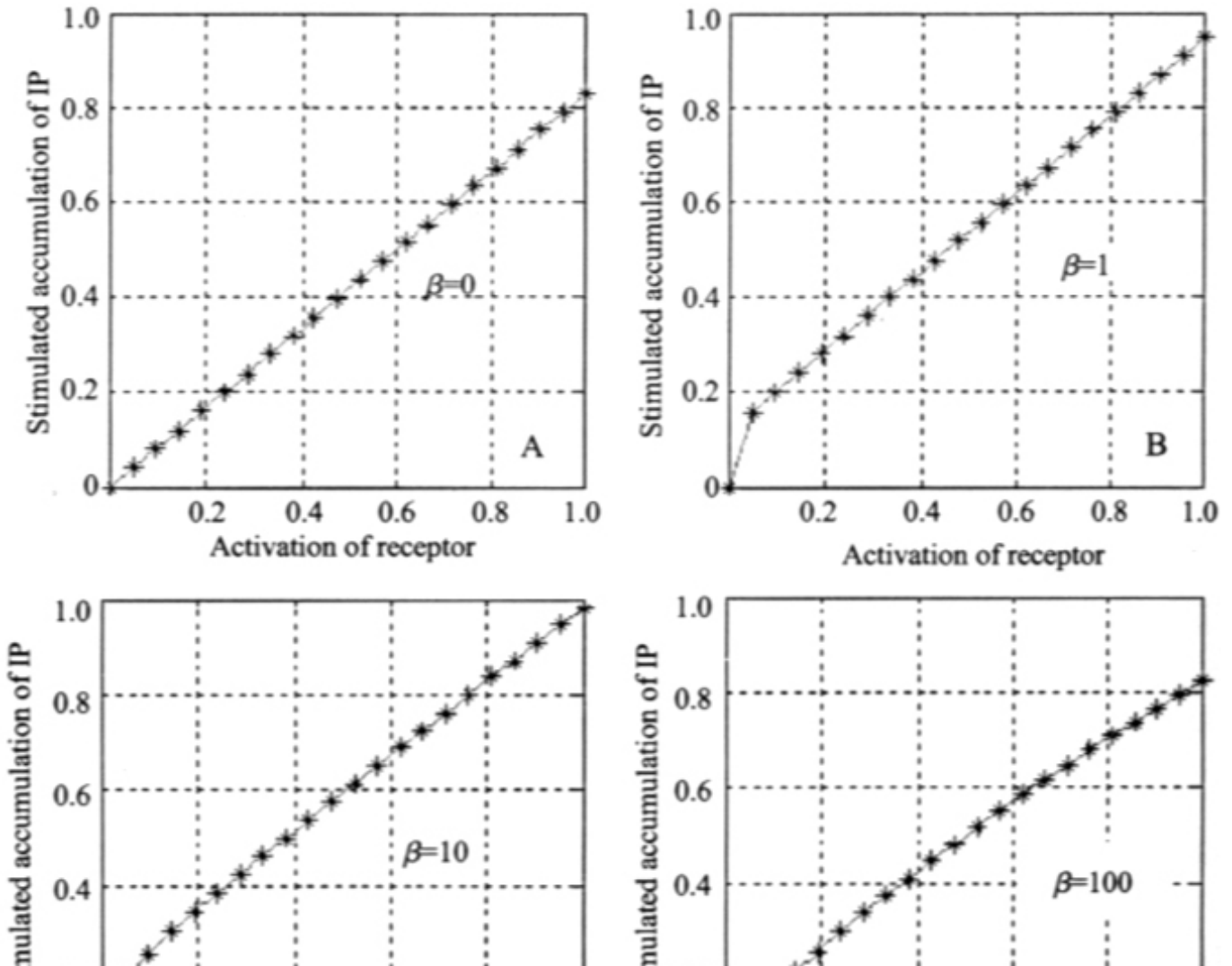


图1 肌醇磷脂代谢循环的模式图  
Fig.1 Schematics of metabolic cycle of  $PIP_2$

## 2 模拟结果

图2是我们根据方程(2)中IP的数学表达式并以细胞信号实际传递过程为基础确定各个参数的范围[7][13][14]后,通过计算机模拟出的IP和EGFR之间浓度变化关系的曲线。它表示当其他参数在一定范围内取值时,竞争通路( $k_{CE}^*$ )对 $PIP_2$ 代谢循环过程的影响。图3表示当其余参数取值和图2 B相同的条件下,根据方程(3)模拟出当EGFR和PITP线性结合时 $PIP_2$ 的浓度变化曲线。



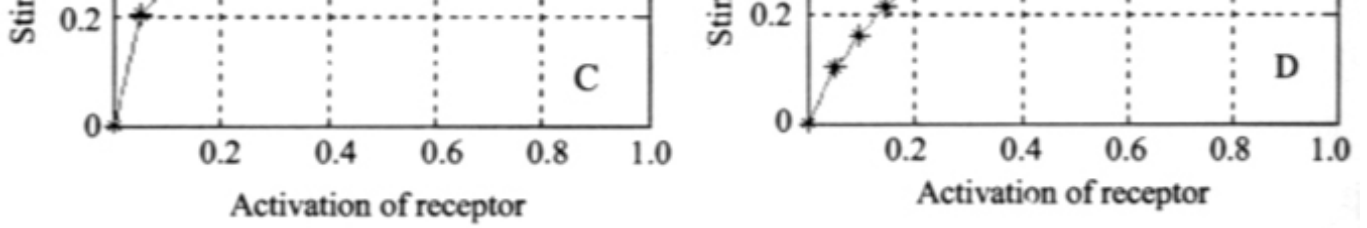


图2 表皮生长因子受体活性和一磷酸肌醇浓度的关系曲线  
 Fig.2 Concentration curves of IP accumulated versus activated EGFR  
 The parameters as follows:  $\chi_{PLC}=1\ 000$ ,  $\chi_{PITP}=1\ 000$ ,  $\chi_{CE}=1\ 000$ ,  
 $\sigma_{PLC}=1$ ,  $\sigma_{PITP}=0.5$ ,  $\sigma_{CE}=0.7$ ,  $\kappa_{PLC}=0.05$ ,  $\kappa_{PITP}=300$ ,  $\kappa_{CE}=200$

### 3 讨论

#### 3.1 参数 $\beta$ 对曲线形状的影响

图2 A为当竞争通路不存在时 $PIP_2$ 水解产生的IP和EGFR之间的浓度关系是经过原点的直线，这与实际有很大出入，所以在对 $PIP_2$ 水解过程的进行数学建模时必须考虑竞争通路的影响。图2 B所示为静息状态下竞争通路和PLC-g1通路对 $PIP_2$ 的消耗相等的情形，图2 C所示为竞争通路对 $PIP_2$ 的消耗是PLC-g1通路对 $PIP_2$ 的消耗的10倍时的情形。从图2 B、C得出，当 $\beta$ 取值合适( $\beta \leq 10$ )时，在计算机上模拟出的曲线能反应出随着磷酸化受体浓度的增高，IP的累积由非线性转变为线性这一特性。本模型和Haugh[7]的模型之间一个重要不同

是：Haugh的模型认为竞争通路对 $PIP_2$ 的消耗远远高于PLC-g1通路对 $PIP_2$ 的消耗( $k_{CE}^0 \gg k_{PLC}^0$ )时所模拟的曲线才能反应出IP累积的特性；而本模型提出，若竞争通路和PLC-g1通路对 $PIP_2$ 的消耗大致相当则可以反应出IP和EGFR之间浓度关系的特性，这和实际的细胞信号传递过程相吻合。另外稳定性分析表明，当代表受体活性的动力学参数变化超过临界值时曲线的形状发生显著的变化，例如 $\beta$ 取值过大( $\beta=100$ )会影响到曲线的形状(图2 D)，而对于在一定范围内变化的动力学参数( $\beta=100$ )，IP和EGFR在浓度变化上是稳定的(图2 C)。从分子干涉角度讲，即当激动剂和抑制剂的浓度变化没有超过阈值时，对细胞正常生命活动影响不显著。

#### 3.2 PITP和EGFR的结合关系

就综合考虑PLC-g1、Ras/Erk、PI-3K通路而言， $PIP_2$ 的代谢在初始消耗 $PIP_2$ 并在细胞内达到平衡时其浓度趋于稳定状态[15]。图3的结果表明，当EGFR和PITP线性结合时， $PIP_2$ 的总量从初始减少到最后达到稳态。但EGFR和PITP饱和结合时( $\kappa_{PITP}=0.05$ )， $PIP_2$ 代谢状况是先增加后到稳态，这与实际的 $PIP_2$ 代谢循环过程相悖。这些都说明了在细胞信号传递中PITP和EGFR的结合是线性的。

### 4 结论

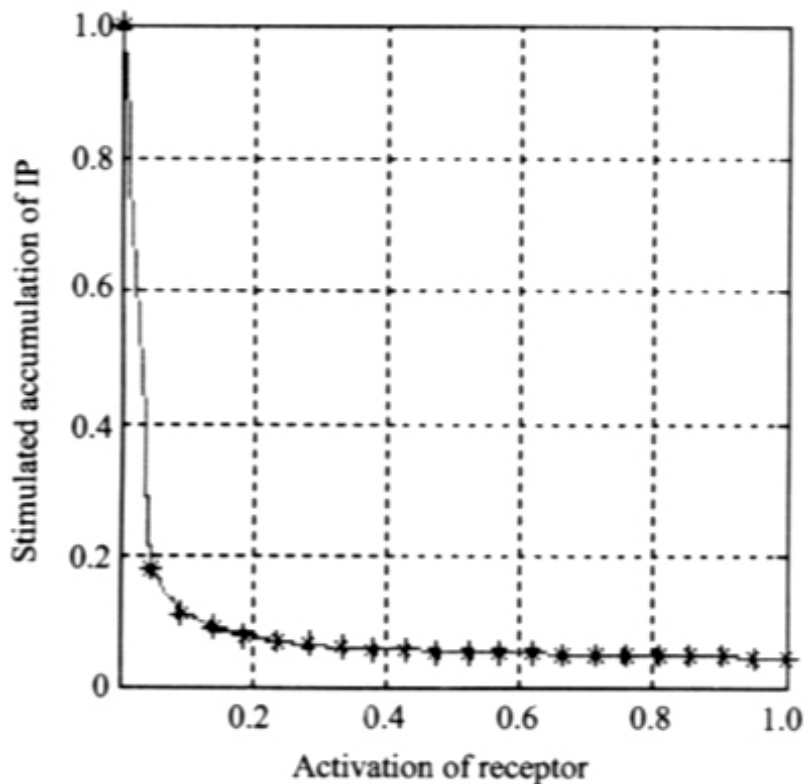


图3 受体和PITP线性结合时PIP<sub>2</sub>的变化曲线

Fig. 3 Curve of PIP<sub>2</sub> concentration versus activation of EGFR when PITP-receptor interactions are linear

Activation of receptor

本研究利用微分方程的手段模拟出了PIP<sub>2</sub>代谢循环的数学模型，描述了EGF刺激下PLC-g1水解PIP<sub>2</sub>代谢循环的动力学特性。这个模型不仅描述了EGFR介导的PLC-g1通路中各主要信号分子间浓度变化关系及其相互依赖性，而且还对竞争通路和PLC-g1通路相互关系进行了预测，为进一步研究EGFR介导的PLC-g1水解PIP<sub>2</sub>的动力学特征奠定了基础。

#### 参考文献:

- [1]Rebecchi MJ, Pentylala SN. Structure, function, and control of phos-phoinositide-specific phospholipase C[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1291-335.
- [2]Hsuan JJ, Tan SH. Growth factor-dependent phosphoinositide sig-naling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(3): 415-35.
- [3]颜 刚. 第二信使cAMP产生过程的数学模型[J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(6): 429-31.  
Yan G. The mathematical model simulating second messenger cAMP production[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2001, 21(6), 429-31.
- [4]周 猛, 李义凯, 席卫文. 颈椎牵引力与髓核内压力之间变化关系的简易分析模型[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(5): 439-41.  
Zhou M, Li YK, Xi WW. A simple analysis model simulating the correlation of cervical traction force with the pressure in the cervical nucleus pulposus[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(5), 439-41.
- [5]Wiley HS, Shvartsman SY, Lauffenburger DA. Computational modeling of the EGF-receptor system: a paradigm for systems biology [J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(1): 43-50.
- [6]Kholodenko BN, Demin OV, Moehren G, et al. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(42): 30169-81.
- [7]Haugh JM, Wells A, Lauffenburger DA. Mathematical modeling of epidermal growth

factor receptor signaling through the phospholipase C pathway: Mechanistic insights and predictions for molecular interventions[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 70(10): 225-38.

[8]Weng G, Bhalla US, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems[J]. *Science*, 1999, 284(4): 92-5.

[9]James K, James S. *Mathematical Physiology*[M]. New York: Springer-Verlag New York, Inc., 1998, 20-5.

[10]de Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review[J]. *J Comput Biol*, 2002, 9(1): 67-103.

[11]Haugh JM, Schooler K, Wells A, et al. Effect of epidermal growth factor receptor internalization on regulation of the phospholipase C- $\gamma$ 1 signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(13): 8958-65.

[12]Haugh JM, Lauffenburger DA. Physical modulation of intracellular signaling processes by locational regulation[J]. *Biophys J*, 1997, 72(5): 2014-31.

[13]Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways[J]. *Science*, 1999, 283(5400): 381-7.

[14]Shvartsman SY, Muratov CB, Lauffenburger DA. Modeling and computational analysis of EGF receptor-mediated cell communication in *Drosophila* oogenesis[J]. *Development*, 2002, 129(11): 2577-89.

[15]Kauffmann-Zeh A, Thomas GM, Ball A, et al. Requirement for phosphatidylinositol transfer protein in epidermal growth factor signaling[J]. *Science*, 1995, 268(5214): 1188-90.

#### 参考文献:

[1]Rebecchi MJ, Pentylala SN. Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1291-335.

[2]Hsuan JJ, Tan SH. Growth factor-dependent phosphoinositide signaling[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(3): 415-35.

[3]颜刚. 第二信使cAMP产生过程的数学模型[J]. *第一军医大学学报*, 2001, 21(6): 429-31.

Yan G. The mathematical model simulating second messenger cAMP production[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2001, 21(6), 429-31.

[4]周猛, 李义凯, 席卫文. 颈椎牵引力与髓核内压力之间变化关系的简易分析模型[J]. *第一军医大学学报*, 2002, 22(5): 439-41.

Zhou M, Li YK, Xi WW. A simple analysis model simulating the correlation of cervical traction force with the pressure in the cervical nucleus pulposus[J]. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(5), 439-41.

[5]Wiley HS, Shvartsman SY, Lauffenburger DA. Computational modeling of the EGF-receptor system: a paradigm for systems biology [J]. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(1): 43-50.

[6]Kholodenko BN, Demin OV, Moehren G, et al. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(42): 30169-81.

[7]Haugh JM, Wells A, Lauffenburger DA. Mathematical modeling of epidermal growth factor receptor signaling through the phospholipase C pathway: Mechanistic insights and predictions for molecular interventions[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 70(10): 225-38.

[8]Weng G, Bhalla US, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems[J]. *Science*, 1999, 284(4): 92-5.

- [9]James K, James S. Mathematical Physiology[M]. New York: Springer- Verlag New York, Inc., 1998, 20-5.
- [10]de Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review[J]. J Comput Biol, 2002, 9(1): 67-103.
- [11]Haugh JM, Schooler K, Wells A, et al. Effect of epidermal growth factor receptor internalization on regulation of the phospholipase C- $\gamma$ 1 signaling pathway[J]. J Biol Chem, 1999, 274(13): 8958-65.
- [12]Haugh JM, Lauffenburge DA. Physical modulation of intracellular signaling processes by locational regulation[J]. Biophys J, 1997, 72(5): 2014-31.
- [13]Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways[J]. Science, 1999, 283(5400): 381-7.
- [14]Shvartsman SY, Muratov CB, Lauffenburger DA. Modeling and computational analysis of EGF receptor-mediated cell communication in Drosophila oogenesis[J]. Development, 2002, 129(11): 2577-89.
- [15]Kauffmann-Zeh A, Thomas GM, Ball A, et al. Requirement for phosphatidylinositol transfer protein in epidermal growth factor signaling[J]. Science, 1995, 268(5214): 1188-90.

---

[回结果列表](#)