

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

苏永春<sup>1</sup> 袁凡<sup>2</sup> 袁陆地<sup>2</sup> 袁晓春<sup>2</sup> 袁谭小丹<sup>1</sup> 董爱荣<sup>1</sup> 罗深秋<sup>2</sup> 袁亲恺<sup>1</sup> 第一军医大学<sup>1</sup> 医学物理学教研室 袁细胞生物学教研室 袁东 广州 510515 袁

**摘要**目的 探讨表皮生长因子刺激下磷脂酶 C-g1 水解细胞膜上 PIP<sub>2</sub>(PIP<sub>2</sub>)的动力学特性遥方法 根据质量作用定律袁利用微分方程对 PIP<sub>2</sub> 的代谢途径进行数学建模遥结果 建立了 PIP<sub>2</sub> 水解过程中关键产物浓度的微分方程袁分析了各个参数对这些水解产物的影响遥结论 这个数学模型为进一步描述 PIP<sub>2</sub> 代谢循环的生物学特征和主要产物间浓度依赖关系的动态变化奠定了基础遥

**关键词**表皮生长因子 PIP<sub>2</sub> 数学建模 动力学 微分方程

中图分类号 院242.1; R339.1 文献标识码 院 文章编号 院000-2588/04/01-0018-03

## Mathematical model of epidermal growth factor receptor-mediated lipid phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate hydrolyzation by phospholipase C-gamma1 activity

SU Yong-chun<sup>1</sup>, DENG Fan<sup>2</sup>, LU Di<sup>2</sup>, BAI Xiao-chun<sup>2</sup>, TAN Xiao-dan<sup>1</sup>, DONG Ai-rong<sup>1</sup>, LUO Shen-qiu<sup>2</sup>, DENG Qin-kai<sup>1</sup>

Teaching and Research Section of Medical Physics, Department of Medical Engineering<sup>1</sup>, Department of Cell Biology<sup>2</sup>, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract:** Objective To investigate the dynamic characteristics of lipid phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) in plasma membrane hydrolyzed by phospholipase C-gamma1 in epidermal growth factor receptor(EGFR)-mediated signal pathway. Methods A mathematical model based on the law of mass action was established with differential equations to simulate metabolizable pathway of PIP<sub>2</sub>. Results Differential equations of the key product concentration during hydrolysis of PIP<sub>2</sub> were formulated, and the effects of the parameters on these hydrolyzed products analyzed. Conclusion This mathematical model provides foundation for further investigation of the dynamic changes of biological characteristics and the relations between the key product concentrations in PIP<sub>2</sub> hydrolysis.

**Key words:** epidermal growth factor; lipid phosphatidylinositol(4,5)-bisphosphate; mathematical modeling; dynamics; differential equations

表皮生长因子(EGF)与其受体结合后袁激活的磷脂酶 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 PIP<sub>3</sub> 和二酰基甘油 DAG 袁并通过一个循环通路完成 PIP<sub>2</sub> 的代谢循环袁这个过程与细胞的增殖尧迁移尧凋亡等密切相关遥由于细胞信号转导通路的复杂性和交互性袁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袁所以近年来模拟细胞内信号转导尧分泌循环等生物过程的数学模型日益成为人们关注的

焦点遥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袁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袁或者建立目标分子浓度间的微分方程袁而描述各个变量之间的相互功能关系遥Kholodenko 和 Haugh 等先后建立了表皮生长因子受体介导的 PIP<sub>2</sub> 水解的数学模型袁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遥但这两个模型各有其缺点袁前者夸大了 Ras/ERK 和 PI-3K 通路对 PIP<sub>2</sub> 的消耗袁而且只模拟特定条件下的 PIP<sub>2</sub> 的代谢循环袁而后者则只是考虑了短期信号 0~90 s 袁袁没有把 PIP<sub>2</sub> 的代谢循环描述成一个过程遥针对上述情况袁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袁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遥

收稿日期 院003-05-23

基金项目 院国家自然科学基金 院9870381 袁广东省自然科学基金 院20015 袁军队医学卫生科研基金 院1MB098 袁

Supported by National Natural Science Foundation of China (39870381), Natural Science Foundation of Guangdong Province (020015), Medical Research Fund of PLA (01MB098)

作者简介 院苏永春 院972- 袁第一军医大学在读博士研究生 袁电话 院020-61365584 袁 e-mail: suyc@fimmu.com

通讯作者 院袁亲恺 袁电话 院20-61648279 袁 e-mail: dqk001@fimmu.com 袁罗深秋 袁电话 院20-61648208 袁 e-mail: luoshq888@163.com

Corresponding author: DENG Qin-kai, E-mail: dqk001@fimmu.com;

LUO Shen-qiu, luoshq888@163.com

### 1 数学模型的建立

已有实验表明<sup>[1]</sup>存在  
锂离子 浓度<sup>0</sup>时 EGF 刺激  
PIP<sub>2</sub> 水解表产生的一磷酸肌  
醇<sup>0</sup>的累积浓度和磷酸化  
的 EGFR 浓度之间呈先非线  
性<sup>0</sup>后线性的关系<sup>0</sup>根据 PIP<sub>2</sub>  
代谢循环的特点表我们可以  
绘出 PIP<sub>2</sub> 代谢循环过程中  
主要产物的模式图 <sup>0</sup>图 1<sup>0</sup>表  
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<sup>0</sup>首先<sup>0</sup>激活  
的 PLC-g1 水解 PIP<sub>2</sub> 产生  
IP<sup>0</sup>表与此同时<sup>0</sup>由于磷脂酰肌  
醇转移蛋白<sup>0</sup>PIP<sub>2</sub>的作用<sup>0</sup>  
磷脂酰肌醇<sup>0</sup>分子转移到

细胞膜上可再形成 PIP<sub>2</sub><sup>0</sup>遥其次<sup>0</sup>表磷脂酰肌醇 3 激酶  
<sup>0</sup>PIP<sub>2</sub>和 Ras/ Erk 细胞外信号调控激酶<sup>0</sup>表Ras/Erk<sup>0</sup>也  
对 PIP<sub>2</sub> 代谢的消耗产生影响<sup>0</sup>表此外<sup>0</sup>表磷脂酰肌醇  
<sup>0</sup>对细胞膜的转移速度<sup>0</sup>和生化反应速度常数<sup>0</sup>  
决定循环通路中各成分的浓度 <sup>0</sup>号表示受体被激  
活<sup>0</sup>遥这些速度常数由公式<sup>0</sup> $k_i^* = k_i^0(1 + \frac{R^*}{K_{on,i}})$ <sup>0</sup>确定<sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
表示与受体结合后的胞内蛋白功能增强的倍数<sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
表示结合到激活受体的蛋白占各自蛋白总量的比例<sup>0</sup>遥  
基于以上描述<sup>0</sup>根据质量作用定律和蛋白与受体按照 1 顺  
的比例非竞争结合这一原则<sup>0</sup>表<sup>0</sup>令 为磷酸化的  
胞内蛋白<sup>0</sup>表<sup>0</sup>为受体总量<sup>0</sup>表<sup>0</sup>为磷酸化的受体<sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
为结合常数<sup>0</sup>表<sup>0</sup>为 的解离常数<sup>0</sup>表<sup>0</sup> $\frac{R^*}{R_{Tot}} = \frac{k_{off,i}}{k_{on,i} + R_{Tot}}$ <sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
表<sup>0</sup>表示激活的受体占其总量的比例<sup>0</sup>表<sup>0</sup>由此我们得到以  
下方程组<sup>0</sup>院

$$\begin{aligned} \frac{dPI}{dt} &= k_{PI} - k_{-1}PIP_2 - k_1^*PI \\ \frac{dPIP_2}{dt} &= k^*PI - (k_{-1} + k_{PLC}^* + k_{CE}^*)PIP_2 \\ \frac{dPI}{dt} &= k_{PLC}^*PIP_2 \\ \frac{dR^*}{dt} &= k_{on,i}R_{Tot}(f_R^* - \frac{R^*}{R_{Tot}}) - k_{off,i}R^* \end{aligned}$$

以  $f_R^*$  为自变量<sup>0</sup>表<sup>0</sup>令  $\frac{k_{CE}^*}{k_{PLC}^*}$  表示静息状态下竞争  
通路  $k_{CE}^*$  <sup>0</sup>PIP<sub>2</sub>和 Ras/Erk 通路<sup>0</sup>对 PLC-g1 通路的  
速度常数比<sup>0</sup>表<sup>0</sup> $PIP_2(0) = \frac{k_{PI}}{k_{CE}^* + k_{PLC}^*}$ <sup>0</sup>表示在细胞在静息状  
态下 PIP<sub>2</sub> 的含量<sup>0</sup>遥方程组<sup>0</sup>表<sup>0</sup>在反应达到平衡状态的  
稳态解<sup>0</sup>得到 IP<sup>0</sup>和 IP<sub>2</sub> 的表达式<sup>0</sup>院

$$\begin{aligned} \frac{IP}{r_{PI}^0} &= \frac{1 + (c_{PI} - 1) \frac{s_{PI} + k_{PI} + f_R^* - [(s_{PI} + k_{PI} + f_R^*)^2 - 4s_{PI}f_R^*]^{1/2}}{2s_{PI}}}{1 + b \frac{1 + (c_{CE} - 1) \frac{s_{CE} + k_{CE} + f_R^* - [(s_{CE} + k_{CE} + f_R^*)^2 - 4s_{CE}f_R^*]^{1/2}}{2s_{CE}}}{1 + (c_{PLC} - 1) \frac{s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^* - [(s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^*)^2 - 4s_{PLC}f_R^*]^{1/2}}{2s_{PLC}}}} \\ \frac{PIP_2}{PIP_2(0)} &= \frac{(1+b) \frac{1 + (c_{PI} - 1) \frac{s_{PI} + k_{PI} + f_R^* - [(s_{PI} + k_{PI} + f_R^*)^2 - 4s_{PI}f_R^*]^{1/2}}{2s_{PI}}}{1 + (c_{PLC} - 1) \frac{s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^* - [(s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^*)^2 - 4s_{PLC}f_R^*]^{1/2}}{2s_{PLC}}}}{1 + b \frac{1 + (c_{CE} - 1) \frac{s_{CE} + k_{CE} + f_R^* - [(s_{CE} + k_{CE} + f_R^*)^2 - 4s_{CE}f_R^*]^{1/2}}{2s_{CE}}}{1 + (c_{PLC} - 1) \frac{s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^* - [(s_{PLC} + k_{PLC} + f_R^*)^2 - 4s_{PLC}f_R^*]^{1/2}}{2s_{PLC}}}} \end{aligned}$$

方程<sup>0</sup>表<sup>0</sup>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<sup>0</sup>遥它们可以描述 PIP<sub>2</sub>  
代谢循环过程中 IP<sup>0</sup>和 IP<sub>2</sub> 和 EGFR 之间的浓度关系<sup>0</sup>表  
解释实验结果并模拟 PIP<sub>2</sub> 代谢循环时表现的特性<sup>0</sup>遥

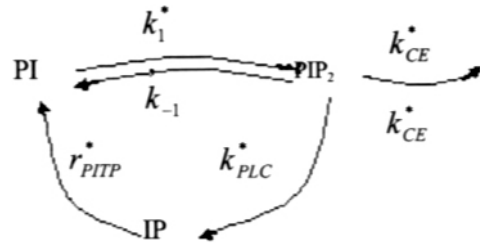


图 1 肌醇磷脂代谢循环的模式图  
Fig.1 Schematics of metabolic cycle of PIP<sub>2</sub>

## 2 模拟结果

图 2 是我们根据方程<sup>0</sup>表<sup>0</sup>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<sup>0</sup>表<sup>0</sup>通过计算机模拟出的 IP 和 EGFR 之间浓  
度变化关系的曲线<sup>0</sup>遥它表示当其他参数在一定范围  
内取值时<sup>0</sup>表<sup>0</sup>竞争通路<sup>0</sup>对 PIP<sub>2</sub> 代谢循环过程的影  
响<sup>0</sup>表<sup>0</sup>图 3 表示当其余参数取值和图 2 B 相同的条件下<sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
根据方程<sup>0</sup>表<sup>0</sup>模拟出当 EGFR 和 PIP<sub>2</sub> 线性结合时  
PIP<sub>2</sub> 的浓度变化曲线<sup>0</sup>遥

## 3 讨论

### 3.1 参数 对曲线形状的影响

图 2 A 为当竞争通路不存在时 PIP<sub>2</sub> 水解产生的  
IP 和 EGFR 之间的浓度关系是经过原点的直线<sup>0</sup>表<sup>0</sup>  
与实际有很大出入<sup>0</sup>表<sup>0</sup>所以在对 PIP<sub>2</sub> 水解过程的进行  
数学建模时必须考虑竞争通路的影响<sup>0</sup>遥图 2 B 所示为

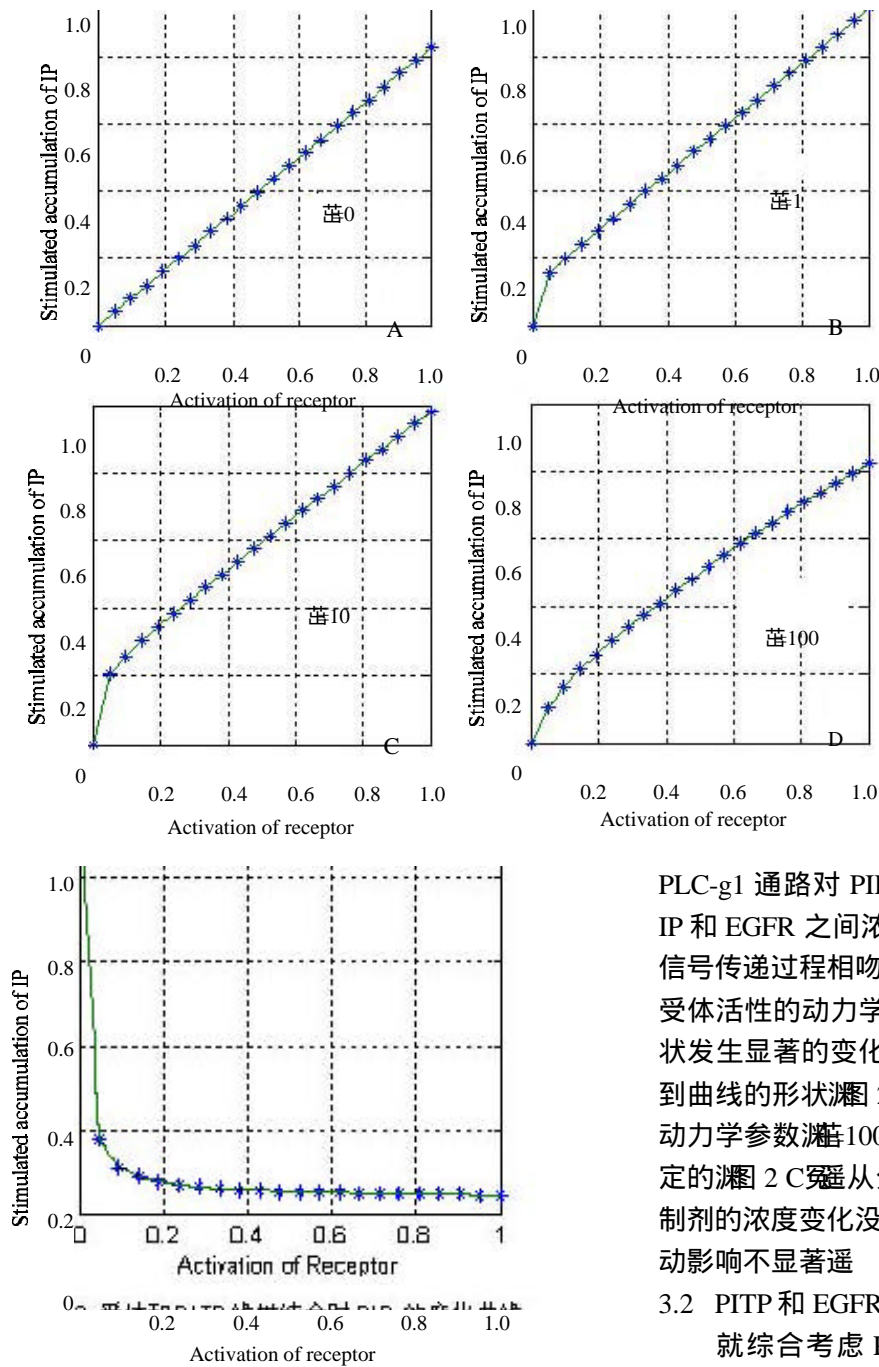


图 2 表皮生长因子受体活性和一磷酸肌醇浓度的关系曲线

Fig.2 Concentration curves of IP accumulated versus activated EGFR The parameters as follows:  $\alpha_C=1000$ ,  $\alpha_{IP}=1000$ ,  $\alpha=1000$ ,  $\alpha_{IC}=1$ ,  $\alpha_{IP}=0.5$ ,  $\alpha_E=0.7$ ,  $\alpha_C=0.05$ ,  $\alpha_{IP}=300$ ,  $\alpha_E=200$

图 3 受体和 P1TP 线性结合时 PIP2 的变化曲线 Fig.3 Curve of PIP2 concentration versus activation of EGFR when P1TP-receptor interactions are linear

静息状态下竞争通路和 PLC-g1 通路对 PIP<sub>2</sub> 的消耗相等的情形表图 2 C 所示为竞争通路对 PIP<sub>2</sub> 的消耗是 PLC-g1 通路对 PIP<sub>2</sub> 的消耗的 10 倍时的情形遥从图 2 B 得出表当  $\alpha$  取值合适时  $\alpha=10$  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遥本模型和 Haugh 的模型之间一个重要不同是 Haugh 的模型认为竞争通路对 PIP<sub>2</sub> 的消耗远远高于 PLC-g1 通路对 PIP<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 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表例如  $\alpha$  取值过大  $\alpha=1000$  会影响到曲线的形状表图 2 D 而对于在一定范围内变化的动力学参数  $\alpha=1000$  和 EGFR 在浓度变化上是稳定的表图 2 C 从分子干涉角度讲表当激动剂和抑制剂的浓度变化没有超过阈值时表对细胞正常生命活动影响不显著遥

### 3.2 P1TP 和 EGFR 的结合关系

就综合考虑 PLC-g1 和 Ras/Erk 和 I-3K 通路而言表 PIP<sub>2</sub> 的代谢在初始消耗 PIP<sub>2</sub> 并在细胞内达到平衡时其浓度趋于稳定状态表图 3 的结果表明表当 EGFR 和 P1TP 线性结合时表 IP<sub>2</sub> 的总量从初始减少到最后达到稳态表且 EGFR 和 P1TP 饱和结合时  $\alpha_{IP}=0.05$  表 PIP<sub>2</sub> 代谢状况是先增加后到稳态表这与实际的 PIP<sub>2</sub> 代谢循环过程相悖遥这些都说明了在细胞信号传递中 P1TP 和 EGFR 的结合是线性的遥

### 4 结论

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表描述了 EGF 刺激下 PLC-g1 水解 PIP<sub>2</sub> 代谢循环的动力学特性遥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

证诊断 CE 的安全性。而在用于转染基因药物释放时既要保证在毛细血管壁上产生合适数量和大小野溢孔,又要保证损伤可以控制并恢复。因此调整 CE 条件控制微泡空化时释放能量以产生不同效应结果显得十分重要。本实验在细胞水平做了初步的探索,发现一些初步的规律。但是在活体水平微泡发生空化对局部组织有哪些影响,超声作用于血管内流动的微泡产生不同程度影响需要什么样的具体条件,是否还有别的影响因素,超声的触发间隔、微循环状况、超声发射的角度以及不同的靶器官等,都还需要在组织及活体水平的进一步观察。我们明确在体内产生合适数量外溢孔的最佳条件,以及产生外溢孔与局部基因释放的具体关系。

### 参考文献

- Skyba DM, Price RJ, Linka AZ, et al. Direct in vivo visualization of intravascular destruction of microbubbles by ultrasound and its local effects on tissue. *Circulation*, 1998, 98(4): 290-3.
- 修建成, 区文超, 刘 俭等. 超声作用下声学造影剂对大鼠平滑肌细胞增殖的影响. *第一军医大学学报*, 2003, 23(10): 1032-4.
- Xiu JC, Ou WC, Liu J, et al. Effect of echo-contrast agent on rat vascular smooth muscle cell proliferation during ultrasound exposure. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 23

(10): 1032-4.

- Kaul S. Myocardial contrast echocardiography: 15 years of research and development. *Circulation*, 1997, 96(10): 3745-60.
- Ward RP, Lang RM. Myocardial contrast echocardiography in acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol*, 2002, 17(5): 455-63.
- 冯金华, 区文超, 刘 俭, 等. 复流后高灌注心表冠脉血流与心肌微循环血流不匹配现象的实验研究. *第一军医大学学报*, 2003, 23(6): 591-4.
- Feng JH, Ou WC, Liu J, et al. Discrepancy between the blood flow in hyperperfused epicardial coronary vessels and myocardial microcirculation following reperfusion: a study in canines. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 23(6): 591-4.
- 迟东升, 刘伊丽, 王 鹏, 等. 超声心动图观察左室肥厚对评价高血压心肌微血管病变的价值. *第一军医大学学报*, 2003, 23(7): 702-5.
- Chi DS, Liu YL, Wang P, et al. Value of echocardiography for observing left ventricular hypertrophy in the diagnosis of myocardial microvascular damage in hypertensives. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2003, 23(7): 702-5.
- Lindner JR. Detection of inflamed plaques with contrast ultrasound. *Am J Cardiol*, 2002, 90(10C): 32L-5L.
- Ellegala DB, Leong-Poi H, Carpenter JE, et al. Imaging tumor angiogenesis with contrast ultrasound and microbubbles targeted to alpha (v) beta3. *Circulation*, 2003, 108(3): 336-41.
- Gunda M, Mulvagh SL. Recent advances in myocardial contrast echocardiography. *Curr Opin Cardiol*, 2000, 16(4): 231-9.

### 渊上接 20 页冤

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

- Rebecchi MJ, Pentylala SN. Structure, function, and control of phosphoinositide-specific phospholipase C. *Physiol Rev*, 2000, 80(4): 1291-335.
- Hsuan JJ, Tan SH. Growth factor-dependent phosphoinositide signaling. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(3): 415-35.
- 颜 刚. 第二信使 cAMP 产生过程的数学模型. *第一军医大学学报*, 2001, 21(6): 429-31.
- Yan G. The mathematical model simulating second messenger cAMP production. *J First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2001, 21(6): 429-31.
- 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. *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 First Mil Med Univ/Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*, 2002, 22(5): 439-41.
- Wiley HS, Shvartsman SY, Lauffenburger DA. Computational modeling of the EGF-receptor system: a paradigm for systems biology. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(1): 43-50.

- Kholodenko BN, Demin OV, Mochren G, et al. Quantification of short term signaling by the epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem*, 1999, 274(42): 30169-81.
- Haug 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. *Biotechnol Bioeng*, 2000, 70(10): 225-38.
- Weng G, Bhalla US, Iyengar R. Complexity in biological signaling systems. *Science*, 1999, 284(4): 92-5.
- James K, James S. *Mathematical Physiology*. New York: Springer-Verlag New York, Inc., 1998, 20-5.
- Jong H. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review. *J Comput Biol*, 2002, 9(1): 67-103.
- Haug JM, Schooler K, Wells A, et al. Effect of epidermal growth factor receptor internalization on regulation of the phospholipase C- $\alpha$  signaling pathway. *J Biol Chem*, 1999, 274(13): 8958-65.
- Haug JM, Lauffenburger DA. Physical modulation of intracellular signaling processes by locational regulation. *Biophys J*, 1997, 72(5): 2014-31.
- Bhalla US, Iyengar R. Emergent properties of networks of biological signaling pathways. *Science*, 1999, 283(5400): 381-7.
- Shvartsman SY, Muratov CB, Lauffenburger DA. Modeling and computational analysis of EGF receptor-mediated cell communication in *Drosophila* oogenesis. *Development*, 2002, 129(11): 2577-89.
- Kauffmann-Zeh A, Thomas GM, Ball A, et al. Requirement for phosphatidylinositol transfer protein in epidermal growth factor signaling. *Science*, 1995, 268(5214): 1188-90.