

文章编号: 1000-5862(2016)01-0015-07

miRNA 调控诱导的随机增益和双峰表达

施昌宏

(广州医科大学公共卫生学院 广东 广州 510275)

摘要: 一方面, miRNA 通过加速 mRNA 的降解对基因表达进行后转录调控; 另一方面, 最新的研究表明某些细胞中 miRNA 以切换的方式对 mRNA 进行调控. 基于此, 建立起一个 miRNA 后转录调控的基因表达模型. 通过对相应化学主方程的分析求解与数值模拟, 研究了 miRNA 调控过程中的噪声对 mRNA 表达的定量和定性影响. 结果显示: 这种随机涨落既能提高 mRNA 的平均表达水平(称这种现象为随机增益)又能诱导 mRNA 的双峰表达. 研究结果表明: miRNA 后转录调控是一种有效控制基因表达的机制.

关键词: miRNA; 后转录调控; 随机增益; 双峰表达; 基因模型

中图分类号: O 242; Q 332 **文献标志码:** A **DOI:** 10. 16357/j. cnki. issn1000-5862. 2016. 01. 03

0 引言

生物调控过程中的噪声大小及其功能一直以来是科学家密切关注的话题^[1-2]. 生物调控过程中的噪声来源主要有 2 方面^[3-4]: 1) 由于外部环境的随机扰动产生, 如温度的波动、催化酶浓度的波动, 称为外部噪声; 2) 由于参与生化反应的分子数目较少且生化反应的本质是随机碰撞, 称为内部噪声. 依据生物调控网络结构以及作用机制的不同, 噪声在生物调控过程中具有不同的功能^[5-6]. 因为噪声破坏分子信号的精确传导, 噪声一直被认为是有害的. 然而近年来的研究表明噪声具有特定的生物学功能, 如噪声诱导细胞表型多样性从而提高细胞对环境的适应性^[7-8]. 因此细胞如何利用生物调控或控制噪声一直是科学家们感兴趣的问题.

微小 RNA (miRNA) 是一种在基因的后转录调控当中起关键作用的内源小 RNA 分子^[9-10]. 在动物中, miRNA 通过与其目标 mRNA 的 3' UTR 结合, 引起目标 mRNA 的降解或者转录抑制, 对其靶基因的表达进行抑制调控. 自 1993 年 Lee 等在线虫中发现了第一个 miRNA lin-4, 现已在几十类物种中发现了上千种 miRNA. miRNA 广泛地参与到机体的发育、代谢、肿瘤形成等生理或病理过程^[11]. 近年来, 大量的研究采用数学模型的方法研究 miRNA 调控基因表达的动力学机制^[12-13]. 对 miRNA 后转录调控进行

数学建模的方法主要分为 2 类: 1) 基于传统化学动力学的确定性模型(CCK 模型), 这种模型相对简单但忽略了生物噪声的影响. Shankar Mukherji 等^[14]建立了 miRNA 后转录调控的 2 阶段模型, 即 miRNA 首先与 mRNA 结合然后启动 mRNA 的降解. 该项研究表明后转录调控能够产生一种阈值线性反应, 即当输入信号低于阈值时, 基因表达被严重压制; 而当输入信号超过阈值时, 基因表达显著增高. 文献[15]分析了 miRNA 后转录调控在负反馈调控过程中的作用, 研究发现 miRNA 通过调节 mRNA 的降解控制负反馈回路的动力学特征; 2) 基于随机生化反应的离散随机模型(SCK 模型), 这种模型能刻画噪声的作用但是往往非常复杂^[16-17]. Alexander van Oudenaarden 等^[18]结合数学模型与实验测量, 发现在低表达基因中 miRNA 后转录调控能降低基因表达的噪声.

以往的 miRNA 调控模型中, miRNA 采用连续的方式对目标 mRNA 的降解进行调控, 即 mRNA 降解速率与 miRNA 的表达量成比例. 然而近年来的研究发现, 在某些细胞中 miRNA 采用切换方式对 mRNA 的降解进行调控^[19], 即在某一时期 miRNA 促进目标 mRNA 的降解; 而在另一时期 miRNA 的作用降低到 0, 此时 mRNA 以底降解速率降解. 本文建立 2 状态降解调控模型(图 1), 研究 miRNA 调控对基因表达的影响. 在两状态降解调控模型中, 假设 miRNA 在 ON 状态与 OFF 状态之间随机切换. 在

收稿日期: 2015-12-10

基金项目: 广东省自然科学基金(2014A030310181)资助项目.

作者简介: 施昌宏(1985-), 男, 湖南常德人, 讲师, 博士, 主要从事系统生物学和生物信息学研究.

ON 状态 miRNA 加速目标 mRNA 的降解,而在 OFF 状态 mRNA 以底降解速率降解.此外 mRNA 以常速率转录生成.利用化学主方程对 2 状态降解调控模型进行数学建模.通过分析求解与数值模拟,得到了一些有趣的结论:1) miRNA 的切换调控方式可以诱导目标 mRNA 的双峰分布;2) miRNA 的噪声总是提高目标 mRNA 的平均表达水平,称为随机增益.进一步分析了随机增益与切换频率以及 miRNA 调控强度的关系.随机增益提供了生物噪声的一种潜在功能,即通过调节下游蛋白水平诱导细胞表型的多样性.

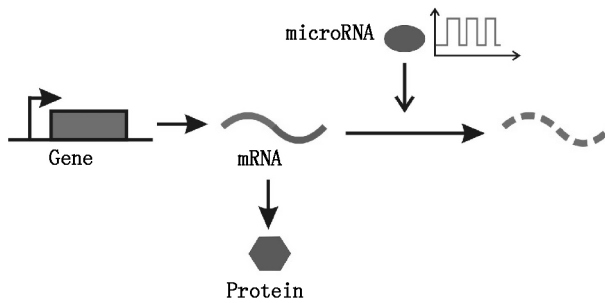


图1 miRNA 调节 mRNA 降解的示意图

1 模型与显式分布

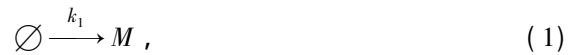
1.1 模型

为了建立 miRNA 后转录调控模型,首先简单地介绍 miRNA 调控 mRNA 的过程.成熟的 miRNA 通过与 mRNA 结合加速 mRNA 的降解或抑制 mRNA 的翻译^[20].由于 2 种过程中 miRNA 都导致 mRNA 水平的下调,因此可将 2 种机制合并为一种调控方式.又由于 miRNA 与 mRNA 的结合和分离速率往往非常快,因此可假设 miRNA 直接调节 mRNA 的降解速率.以前大多数的研究使用生灭过程描述 miRNA 的动力学,而这里利用 2 状态切换过程(即电报过程)来描述 miRNA 对 mRNA 的调控作用.这些简化或假设主要基于以下 2 个原因:1) Jiri Vohradsky 等^[19]的研究表明某些细胞中 miRNA 是以切换的方式来调控 mRNA 的降解,即在某一时期内 miRNA 加速 mRNA 的降解,而在另一时期内 miRNA 对 mRNA 的降解没有影响;2) miRNA 的水平受到众多调控因子的调控,例如, Ramachandran 等^[21]的研究表明:在拟南芥(*Arabidopsis*)中,SDN 基因的产物只调控成熟 miRNA 的降解.

基于上述考虑,建立 2 状态降解调控模型.在这种模型中,假定 miRNA 具有 2 个不同的功能状态:ON 状态(记为 A)和 OFF 状态(记为 A^c),且记从 A

到 A^c 和从 A^c 到 A 的切换速率分别为 $k_2^{(0)}$ 和 $k_2^{(1)}$.在 ON 状态, mRNA 以速率 $k_3^{(1)}$ 降解,而在 miRNA 的非激活状态, mRNA 以基本速率 $k_3^{(0)}$ 降解.因为 miRNA 加速 mRNA 的降解,故可假设 $k_3^{(1)} > k_3^{(0)}$.此外为便于讨论,假设 mRNA 以常速率 k_1 转录生成(即考虑基因的构成式表达).

在上述假设下,两状态降解调控模型的化学反应可表示如下:



反应式(1)描述 mRNA 的生成过程,其生成速率为 k_1 ;反应式(2)描述 miRNA 在 ON 状态与 OFF 状态之间的切换过程,切换速率分别为 $k_2^{(1)}$ 和 $k_2^{(0)}$;反应式(3)描述 mRNA 的基本降解速率 $k_3^{(0)}$;反应式(4)描述在 miRNA 处于 ON 状态时 mRNA 的降解过程,其降解速率为 $k_3^{(1)}$.若利用化学主方程来对上述模型进行建模^[22-24],则有

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} P_0(n, t) &= k_3^{(0)}(n+1)P_0(n+1) + k_1P_0(n-1) \\ &+ k_2^{(1)}P_1(n) - (k_3^{(0)}n + k_1 + k_2^{(0)})P_0(n), \\ \frac{\partial}{\partial t} P_1(n, t) &= k_3^{(1)}(n+1)P_1(n+1) + k_1P_1(n-1) \\ &+ k_2^{(0)}P_0(n) - (k_3^{(1)}n + k_1 + k_2^{(1)})P_1(n), \end{aligned} \quad (5)$$

其中 $P_0(n, t)$ 和 $P_1(n, t)$ 分别表示 miRNA 分别处于 OFF 和 ON 状态时, mRNA 分子数目为 n 的概率(称为因子概率: factorial probability).

1.2 分析分布

为了求解主方程(5),引入下列概率生成函数:

$$G_s(z, t) = \sum_n z^n P_s(n, t),$$

其中 $s = 0$ 和 1 分别表示 miRNA 的 OFF 和 ON 状态.因此,主方程(5)可以转化为下列偏微分方程:

$$\begin{aligned} \frac{\partial G_0}{\partial t} &= -k_3^{(0)}(z-1)\partial_z G_0(z) + k_1(z-1) \cdot \\ &G_0(z) + k_2^{(1)}G_1(z) - k_2^{(0)}G_0(z), \\ \frac{\partial G_1}{\partial t} &= -k_3^{(1)}(z-1)\partial_z G_1(z) + k_1(z-1) \cdot \\ &G_1(z) - k_2^{(1)}G_1(z) + k_2^{(0)}G_0(z). \end{aligned} \quad (6)$$

在平衡状态(即 $\partial G_s / \partial t = 0$),若对方程(6)中的两式求和并除以 $(z-1)$,则可得到下列关系式:

$$\left(k_3^{(0)} \frac{d}{dz} - k_1\right)G_0(z) = -\left(k_3^{(1)} \frac{d}{dz} - k_1\right)G_1(z). \quad (7)$$

进一步通过引入函数变换

$$G_s(z) = \exp(k_1 z / k_3^{(s)}) H_s(z),$$

则方程(7)能够进一步转化为

$$k_3^{(0)} \exp\left(\frac{k_1 z}{k_3^{(0)}}\right) H_0'(z) = -k_3^{(1)} \exp\left(\frac{k_1 z}{k_3^{(1)}}\right) H_1'(z), \quad (8)$$

其中 $G'(z) = dG/dz$. 结合方程(8)和方程(6), 可得下列 2 阶常微分方程:

$$(z-1)H_s''(z) + \left[1 - (z-1)\Delta K_s + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}}\right]H_s'(z) - \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}\Delta K_s H_s(z) = 0, \quad (9)$$

其中已经定义: $\Delta K_s = \frac{k_1}{k_3^{(1-s)}} - \frac{k_1}{k_3^{(s)}}$. 进一步地, 引入

变量变换: $u = \Delta K_s(z-1)$. 此时, 方程(9)可变成如下标准形式

$$uH_s''(u) + \left[1 - u + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}}\right]H_s'(u) - \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}H_s(u) = 0. \quad (10)$$

注意到方程(10)允许 2 个独立的解: 一个是合流超几何函数 ${}_1F_1$, 另一个是特里科米函数 U , 其中后一个函数不可行, 因为当 $n \rightarrow \infty$ 时需要满足 $P_1(n) \rightarrow 0$. 因此, 方程(10)的解可以表示为下列合流超几何函数的形式:

$$H_s(u) = c_s {}_1F_1\left(\frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}; 1 + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}}; u\right),$$

其中 c_s ($s = 0, 1$) 为常数. 此时, 概率生成函数可表示为

$$G_s(z) = c_s \exp\left(\frac{k_1 z}{k_3^{(s)}}\right) {}_1F_1\left(\frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}; 1 + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}}; u\right). \quad (11)$$

为确定常数 c_s , 注意到如下事实:

$$G_s(1) = c_s \exp\left(\frac{k_1}{k_3^{(s)}}\right) = p_s = \frac{k_2^{(1-s)}}{k_2^{(s)} + k_2^{(1-s)}}.$$

故得到

$$c_s = \frac{k_2^{(1-s)}}{k_2^{(s)} + k_2^{(1-s)}} \exp\left(-\frac{k_1}{k_3^{(s)}}\right).$$

把它代入到方程(11), 得到概率生成函数的表达式

$$G_s(z) = \frac{k_2^{(1-s)}}{k_2^{(s)} + k_2^{(1-s)}} \exp\left(\frac{k_1(z-1)}{k_3^{(s)}}\right) {}_1F_1\left(\frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}; 1 + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}}; \Delta K_s(z-1)\right),$$

其中 $s = 0, 1$. 利用分布函数与生成函数之间的关系, 这样得到因子概率分布的表达式:

$$P_s(n) = \frac{1}{n!} \left. \frac{d^n G_s(z)}{dz^n} \right|_{z=0} = \frac{A_s}{n!} \sum_{m=0}^n \binom{n}{m} g_s^{n-m} \cdot$$

$$(\Delta K_s)^m \frac{(\alpha_s)_m}{(\beta_s)_m} {}_1F_1(\alpha_s + m, \beta_s + m, -\Delta K_s),$$

其中 $(c)_m = \prod_{k=0}^{m-1} (c+k)$, 且

$$A_s = \frac{k_2^{(1-s)}}{k_2^{(s)} + k_2^{(1-s)}} \exp\left(-\frac{k_1}{k_3^{(s)}}\right), g_s = \frac{k_1}{k_3^{(s)}},$$

$$\alpha_s = \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}}, \beta_s = 1 + \frac{k_2^{(s)}}{k_3^{(s)}} + \frac{k_2^{(1-s)}}{k_3^{(1-s)}},$$

其中 $s = 0, 1$. 最后, 总概率分布的解析解可根据 $P(n) = P_0(n) + P_1(n)$ 来给出.

2 主要结果

2.1 miRNA 调控能诱导 mRNA 双峰表达

双峰基因表达是指基因表达产物的分布具有 2 个尖峰. 双峰表达导致细胞表型多样化, 从而可提高细胞对抗扰环境的适应性和生存能力^[25-26]. 双峰表达的内部机制有多种^[27], 例如: 1) 确定性双稳: 忽略噪声的确定性系统具有 2 个不同的稳定状态. 确定性双稳系统一般由正反馈回路, 或更一般地, 由非线性调控构成; 2) 转录爆发: 基因启动子在 OFF 状态和 ON 状态之间的随机切换导致转录爆发, 从而使 mRNA 或蛋白质产生双峰. 最近的研究致力于寻找导致双峰表达的分子机制. 将在本节中讨论 miRNA 后转录调控对 mRNA 稳态分布的影响. 有趣地显示出: 上述 2 状态转录调控模型当随机切换的频率较低时, mRNA 的数目呈现出双峰分布.

为了研究 miRNA 调控对 mRNA 稳态分布的影响, 将考察 3 种不同的情形: 1) miRNA 切换速率远慢于 mRNA 的降解速率, 即 $k_2^{(*)} \ll k_3^{(0)}$; 2) miRNA 切换速率与 mRNA 的降解速率相当, 即 $k_2^{(*)} \approx k_3^{(0)}$; 3) miRNA 切换速率远快于 mRNA 的降解速率, 即 $k_2^{(*)} \gg k_3^{(0)}$. 图 2 中展示了这 3 种不同情形下, mRNA 分布的形状. 对于情形 1), mRNA 的稳定态表现为双峰分布(实线). 在这种情形下, mRNA 的水平总能在 miRNA 发生切换前到达某个稳定状态. 注意到: 在 OFF 状态 mRNA 的平均水平为 $k_1/k_3^{(0)}$, 而在 ON 状态 mRNA 的平均水平为 $k_1/k_3^{(1)}$. 双峰分布可以看作是 2 个单峰分布的叠加. 对于情形 3), mRNA 的稳定数目总是表现为单峰分布(虚点线). 由于时间平均的原因, miRNA 水平可被视为恒定输入, 因此 mRNA 近似为一个标准的生灭过程. 特别

地, 让固定 $k_2^{(1)} = 0.01$ 来研究 mRNA 的稳态分布与参数 $k_2^{(0)}$ 的关系. 图 2(b) 中显示对于相当小的(虚点线)或相当大(实线)的 $k_2^{(0)}$, mRNA 的分布都表

现为单峰. 然而, 当 $k_2^{(0)} \approx k_2^{(1)}$ 时, mRNA 的分布表现为双峰(虚线). 综上所述得出: miRNA 调控可以诱导 mRNA 从单峰到双峰或反过来的转移.

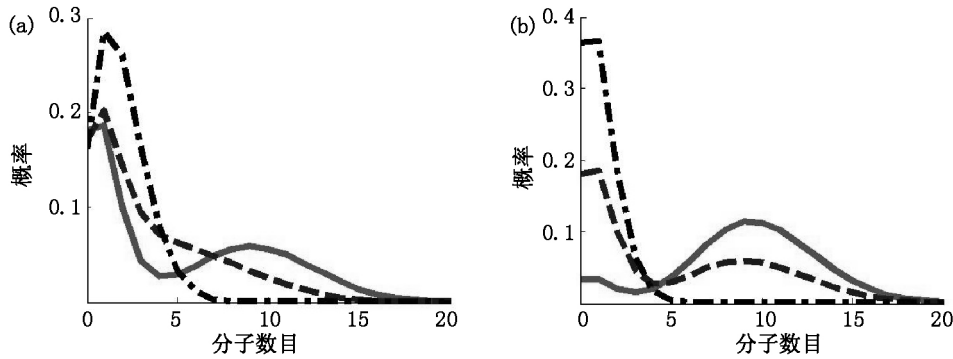


图 2 miRNA 调控对静态 mRNA 分布的影响 (a) miRNA 切换频率对 mRNA 分布的影响, 其中实线、虚线和虚点线分别对应于: $k_2^{(0)} = k_2^{(1)} = 0.01, 0.10, 5.00$, 其它的参数被固定为 $k_1 = 1.0, k_3^{(0)} = 0.1$ 和 $k_3^{(1)} = 1.0$; (b) mRNA 分布与参数 $k_2^{(0)}$ 之间的关系, 其中实线、虚线和虚点线分别对应于: $k_2^{(0)} = 0.001, 0.010, 1.000$, 其它的参数为 $k_1 = 1.00, k_2^{(1)} = 0.01, k_3^{(0)} = 0.10$ 和 $k_3^{(1)} = 1.00$.

图 2 miRNA 调控对静态 mRNA 分布的影响

2.2 miRNA 调控过程中的噪声能提高 mRNA 的表达水平

因为外部环境的扰动以及生化反应的固有随机性, 细胞系统(包括基因表达系统)不可避免地受到各种噪声的影响. 因为这种噪声会影响生物信号的精确传导, 因此噪声一直被认为是有害的. 另一方面, 最近的研究表明细胞已经进化出一套策略来利用各种噪声. 例如, 生物噪声能够诱导双稳分布, 从而提高细胞对压力环境的适应性. 在这一节中, 将分别利用确定模型和随机模型分别计算 mRNA 的平均表达水平. 通过比较 2 模型的结果发现: 由于 miRNA 的调控所导致的噪声(为方便, 叫做 miRNA 噪声)具有增大平均 mRNA 表达水平的功能.

在确定性情形, mRNA 的平均水平随时间的演化过程可用以下微分方程组来描述:

$$\begin{aligned} \frac{d \langle A(t) \rangle}{dt} &= k_2^{(0)} (1 - \langle A(t) \rangle) - k_2^{(1)} \langle A(t) \rangle, \\ \frac{d \langle M(t) \rangle}{dt} &= k_1 - k_3^{(0)} \langle M(t) \rangle - (k_3^{(1)} - k_3^{(0)}) \cdot \langle A(t) M(t) \rangle, \end{aligned} \quad (12)$$

其中 $A(t)$ 表示降解酶的浓度, $M(t)$ 表示 mRNA 的数目. 主要对在平衡状态时 mRNA 的平均水平 $\langle M(\infty) \rangle$ 感兴趣. 利用关系式 $\langle A(t) M(t) \rangle = \langle A(t) \rangle \langle M(t) \rangle + \text{Cov}(A(t), M(t))$, 并设方程 (12) 的右端为 0, 则可得到 mRNA 在稳定状态时的表达式:

$$\langle M(\infty) \rangle = \left[k_1 - (k_3^{(1)} - k_3^{(0)}) \text{Cov}(A(\infty), M(\infty)) \right] / (k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1),$$

其中 $P_1 = k_2^{(0)} / (k_2^{(0)} + k_2^{(1)})$, $P_0 = k_2^{(1)} / (k_2^{(0)} + k_2^{(1)})$. 因为 $\text{Cov}(A(t), M(t))$ 的精确表达式无法获得, 导致 $\langle M(\infty) \rangle$ 的精确解也无法获得, 因此转向考虑特殊情形. 假如不考虑系统中的噪声, 即 $\text{Cov}(A(t), M(t)) = 0$, 则 $\langle M(\infty) \rangle$ 可表示为

$$\mu_{CCK} = \frac{k_1}{k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1} = P_1 \frac{k_1}{k_3^{(1)}} + P_0 \frac{k_1}{k_3^{(0)}} + \frac{P_0 P_1 \Delta K_1 (k_3^{(0)} - k_3^{(1)})}{k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1}. \quad (13)$$

另一方面, 利用前面得到的概率生成函数计算平衡态的 mRNA 的表达水平, 则有

$$\mu_{SKK} = \sum_s \frac{\partial G_s(z)}{\partial z} \Big|_{z=1} = P_1 \frac{k_1}{k_3^{(1)}} + P_0 \frac{k_1}{k_3^{(0)}} + \frac{P_0 P_1 \Delta K_1 (k_3^{(0)} - k_3^{(1)})}{k_3^{(0)} k_3^{(1)} / (k_2^{(0)} + k_2^{(1)}) + k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1}. \quad (14)$$

为了研究 miRNA 调控对平均 mRNA 表达水平的影响, 考察参数 $k_2^{(0)}$ 和 $k_2^{(1)}$ 对 μ_{SKK} 的影响(图 3(a)). 从图中可观察到 μ_{SKK} 与参数 $k_2^{(0)}$ 和 $k_2^{(1)}$ 具有复杂的依赖关系: 当 $k_2^{(1)}$ 固定不变时, 增大 $k_2^{(0)}$ 将降低 μ_{SKK} , 这是因为增大 $k_2^{(0)}$ 将增大 miRNA 处于 ON 状态的概率, 因此加快 mRNA 的降解从而导致 mRNA 表达水平的降低; 当 $k_2^{(0)}$ 固定不变时, 增大 $k_2^{(1)}$ 将增大 μ_{SKK} , 这是因为增大 $k_2^{(1)}$ 将增大 miRNA 处于 OFF 状态的概率, 因此减低 mRNA 的降解速率从而导致 mRNA 表达水平的降低. 相似的现象也存在于确定性模型中(图 3(b)). 然而, 当比率 $r = k_2^{(0)} / k_2^{(1)}$ 固定不变时, 在随机模型中增大 $k_2^{(0)}$ 将增大 μ_{SKK} . 相对地, 在相同的条件之下, 确定性模型中增大 $k_2^{(0)}$ +

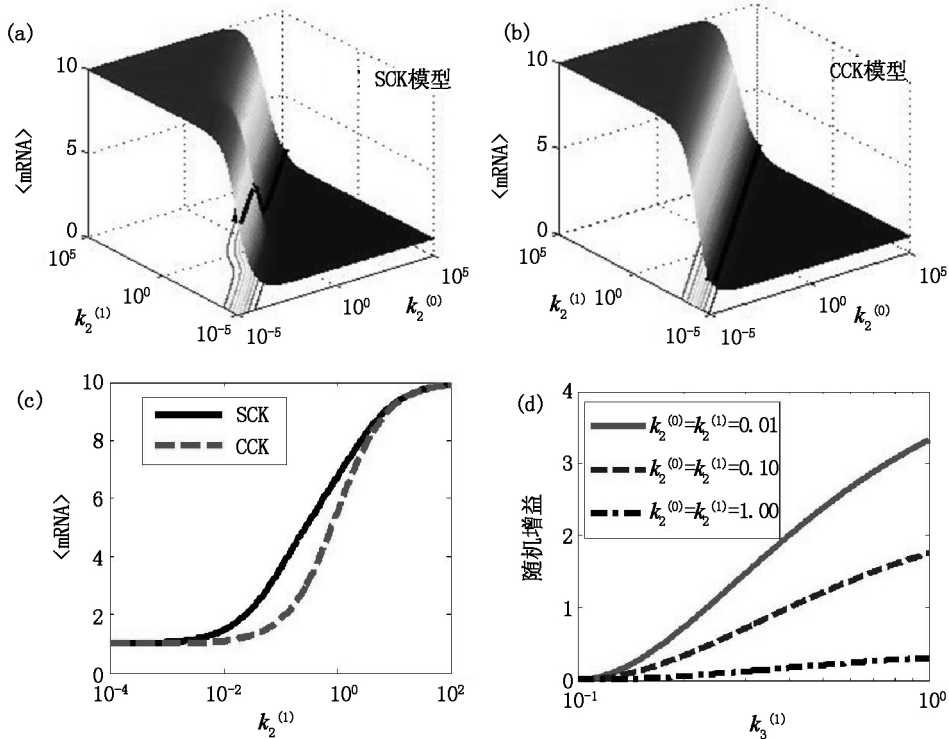
$k_2^{(1)}$ 将不影响 μ_{CCK} . 比较图 3(a) 和图 3(b), 很清楚地看到: 在 miRNA 后转录调控中, 噪声将影响 mRNA 的平均水平; 但是在以往的 2 状态转录调控模型中, 随机模型和确定模型得到相同的平均表达水平, 这一点是非常有趣的.

为进一步研究噪声如何调控细胞 mRNA 的表达水平, 将方程(13) 和(14) 作差得到

$$\Delta = \mu_{SCK} - \mu_{CCK} = \frac{P_0 P_1 \frac{k_1}{k_2^{(0)} + k_2^{(1)}} (k_3^{(1)} - k_3^{(0)})^2}{(k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1) \left(k_3^{(0)} P_0 + k_3^{(1)} P_1 + \frac{k_3^{(0)} k_3^{(1)}}{k_2^{(0)} + k_2^{(1)}} \right)} > 0. \quad (15)$$

从方程(15) 中可以看到: 差值 Δ 总是大于 0, 意味着 miRNA 噪声总是提高靶标 mRNA 的表达水平 (把这种现象称为随机增益). 从图 3(c) 中可以看

到, 当 $k_2^{(1)} \gg k_2^{(0)}$ 或 $k_2^{(1)} \ll k_2^{(0)}$ 时, 随机增益变得可忽略不计, 这是因为此时 miRNA 几乎处于 ON 状态或 OFF 活状态, 因此 $P_0 P_1$ 的值趋近于 0. 而当 $k_2^{(1)} \approx k_2^{(0)}$ 时, 随机增益将变得更加显著, 这是因为 $P_0 P_1$ 的值在 $k_2^{(1)} = k_2^{(0)}$ 时达到最大值. 图 3(d) 显示了随机增益值与参数 $k_3^{(1)}$ 的依赖关系. 从图 3 中观察到: 当 $k_3^{(1)} = k_3^{(0)}$ 时, 随机增益为 0; 而随着 $k_3^{(1)}$ 的增大, 随机增益也增大. 因为当 $k_3^{(1)} = k_3^{(0)}$ 时, mRNA 的降解不受 miRNA 的调控, 由此推断出: miRNA 的噪声导致随机增益的产生. 此外, 图 3(d) 中展示出随机增益与 miRNA 切换频率的关系: 当比率 $r = k_2^{(0)} / k_2^{(1)}$ 固定不变时, 增大 miRNA 切换速率 $k_2^{(0)}$ 将降低随机增益; 当 miRNA 的切换频率充分大时, miRNA 的噪声被 mRNA 降解“时间平均”. 这进一步地证实了随机增益是由 miRNA 噪声诱导 mRNA 转录相互作用产生的事实.



(a) 随机模型中平均值 μ_{SCK} 与参数 $k_2^{(0)}$ 和 $k_2^{(1)}$ 的函数关系, 其中黑线对应于 $k_2^{(0)}/k_2^{(1)} = 1$, 其它参数设为 $k_1 = 1.0$, $k_3^{(0)} = 0.1$ 和 $k_3^{(1)} = 1.0$; (b) 确定模型中平均值 μ_{CCK} 与参数 $k_2^{(0)}$ 和 $k_2^{(1)}$ 的函数关系, 其中黑线对应于 $k_2^{(0)}/k_2^{(1)} = 1$, 其它参数设为 $k_1 = 1.0$, $k_3^{(0)} = 0.1$ 和 $k_3^{(1)} = 1.0$; (c) mRNA 平均值与参数 $k_2^{(1)}$ 的依赖关系, 其中实线对于随机模型, 虚线对应于确定模型, 其它参数设为: $k_2^{(0)} = 0.1$, $k_1 = 1.0$, $k_3^{(0)} = 0.1$ 和 $k_3^{(1)} = 1.0$; (d) mRNA 平均值与参数 $k_3^{(1)}$ 的依赖关系, 其中实线、虚线和虚点线分别对应于: $k_2^{(0)} = k_2^{(1)} = 0.01, 0.10, 1.00$, 其它参数设为 $k_1 = 1.0$, $k_3^{(0)} = 0.1$.

图 3 miRNA 调控诱导的随机增益

3 结论与讨论

为了研究 miRNA 调控如何影响 mRNA 的表

达, 本文分析了一个简单的 2 状态降解调控模型, 它假定 miRNA 在 OFF 状态和 ON 状态之间随机切换来调控 mRNA 的表达. 当 miRNA 处于 OFF 状态时, mRNA 以基本速率降解, 而当 miRNA 处于 ON 状态

时 miRNA 加速 mRNA 的降解. 通过理论分析和数值模拟, 获得了 2 个有趣的结果: 1) miRNA 后转录调控中的噪声能够增加 mRNA 的平均值(随机增益). 进一步的分析表明随机增益与 miRNA 的切换频率和 miRNA 的作用强度有关; 2) miRNA 后转录调控能诱导 mRNA 的双峰表达. 故表明: miRNA 后转录调控是一种有效控制 mRNA 表达水平的机制.

因为外部环境的扰动以及生化反应的固有随机性, 细胞不可避免地受到噪声的影响. 在压力环境中, 细胞已经进化出一套策略来控制或利用生物噪声. 例如最近的研究表明生物噪声能够诱导细胞表型的多样性, 从而可提高细胞在压力环境中的适应性. 在基因表达中, 爆发式转录是 mRNA 噪声的主要来源. 由于细胞内的蛋白质比 mRNA 稳定, mRNA 的噪声往往很难传导到蛋白质水平, 因此不利于细胞表型多样性的形成. 故该研究蕴含着: 由 miRNA 后转录调控诱导的随机增益提供了生物噪声诱导多样性另一种潜在的作用机制, 即 miRNA 的噪声既可提高 mRNA 的平均表达水平, 进而影响蛋白质的表达, 同时又可诱导 mRNA 从单峰到双峰的转移, 从而增加细胞在压力环境中的生存能力.

4 参考文献

- [1] Berg H, Purcell E. Physics of chemoreception [J]. *J Biophys*, 1977, 20(2): 193-219.
- [2] Berg O. A model for the statistical fluctuations of protein numbers in a microbial population [J]. *J Theor Biol*, 1978, 71(4): 587-603.
- [3] Paulsson J. Summing up the noise in gene networks [J]. *Nature*, 2004, 427(6973): 415-418.
- [4] Raser J M, O'shea E K. Noise in gene expression: origins, consequences, and control [J]. *Science*, 2005, 309(5743): 2010-2013.
- [5] Avigdor Eldar, Michael B, Elowitz. Functional roles for noise in genetic circuits [J]. *Nature*, 2010, 467(7312): 167-173.
- [6] Kittisopikul M, Suel G M. Biological role of noise encoded in a genetic network motif [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(30): 13300-13305.
- [7] Kaern M, Elston T C, Blake W J, et al. Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes [J]. *Nat Rev Gen*, 2005, 6(6): 451-464.
- [8] Hung Michelle, Chang Emily, Hussein R, et al. Modulating the frequency and bias of stochastic switching to control phenotypic variation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4574.
- [9] Makeyev E V, Maniayis T. Multilevel regulation of gene expression by microRNAs [J]. *Science*, 2008, 319(5871): 1789-1790.
- [10] Hobert O. Gene regulation by transcription factors and microRNAs [J]. *Science*, 2008, 319(5871): 1785-1786.
- [11] Miska E A. How microRNAs control cell division, differentiation and death [J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2005, 15(5): 563-568.
- [12] Levine E, Zhang Zhongge, Kuhlman T, et al. Quantitative characteristics of gene regulation by small RNA [J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(9): 229.
- [13] Shimoni Y, Friedlander G, Hetzroni G, et al. Regulation of gene expression by small non-coding RNAs: a quantitative view [J]. *Mol Syst Biol*, 2007, 3(1): 138.
- [14] Shankar Mukherji, Margaret S Ebert, Grace X Y, et al. MicroRNAs can generate thresholds in target gene expression [J]. *Nature Genetics*, 2011, 43(9): 854-859.
- [15] Xie Zongru, Yang HsiTe, Liu Weichung, et al. The role of microRNA in the delayed negative feedback regulation of gene expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 358(3): 722-726.
- [16] 周天寿. 基因表达模型的研究进展: 概率分布 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版*, 2012, 36(3): 221-229.
- [17] 周天寿. 概率主方程的研究综述 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版*, 2015, 39(1): 1-6.
- [18] Schmiedel J M, Klemm S L, Zheng Yannan, et al. MicroRNA control of protein expression noise [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 128-132.
- [19] Vohradsky J, Panek J, Vomastek T. Numerical modelling of microRNA-mediated mRNA decay identifies novel mechanism of microRNA controlled mRNA downregulation [J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(14): 4579-4585.
- [20] Chen Kevin, Rajewsky N. The evolution of generegulation by transcription factors and microRNAs [J]. *Nat Rev Genet*, 2007, 8(2): 93-103.
- [21] Ramachandran V, Chen Xuemei. Degradation of microRNAs by a family of exoribonucleases in arabidopsis [J]. *Science*, 2008, 321(5895): 1490-1492.
- [22] Zhang Jiajun, Chen Luonan, Zhou Tianshou. Analytical distribution and tunability of noise in a model of promoter progress [J]. *Biophys J*, 2012, 102(6): 1247-1257.
- [23] Shahrezaei V, Swain P S. Analytical distributions for stochastic gene expression [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(45): 17256-17261.
- [24] 雷锦誌. 生化反应系统的建模与分析 [J]. *江西师范大学学报: 自然科学版*, 2015, 39(3): 230-239.
- [25] Acar M, Mettetal J T, van Oudenaarden A. Stochastic switching as a survival strategy in fluctuating environments [J]. *Nat Genet*, 2008, 40(4): 471-475.
- [26] Kussell E, Leibler S. Phenotypic diversity, population growth, and information in fluctuating environments [J].

Science 2005 ,309(5743) : 2075-2078.
[27] Ochab-Marcinek A ,Tabaka M. Bimodal gene expression in

noncooperative regulatory systems [J]. Proc Natl Acad Sci
USA 2010 ,107(51) : 22096-22101.

The miRNA Regulation-Induced Random Gain and Bimodal Expression

SHI Changhong

(School of Public Health ,Guangzhou Medical University ,Guangzhou Guangdong 510275 ,China)

Abstract: While miRNA often post-transcriptionally regulates gene expression through accelerating the degradation of mRNA ,recent studies indicate that miRNA in some cells can regulate the expression of mRNA in a switching manner. Based on this ,in this paper a model of gene expression at the transcription level is established ,which considers miRNA post-transcriptional regulation of mRNA degradation. By analytical solution to and numerical simulations of the corresponding chemical master equation ,the effect of noise in the miRNA regulation process on the mRNA expression is studied both quantitatively and qualitatively. Our analysis shows that this noise can not only raise the expression level of mRNA (such a phenomenon is called as random gain) but also can induce the bimodal expression of mRNA. These results indicate that miRNA post-transcriptional regulation is a mechanism of efficiently controlling gene expression.

Key words: miRNA; post-transcriptional regulation; random gain; bimodal expression; gene model

(责任编辑: 王金莲)

(上接第 4 页)

The Binomial Moments and Attribute Factors for Biochemical Reaction Systems

ZHOU Tianshou

(School of Mathematics and Computational Science ,Sun Yet-Sen University ,Guangzhou Guangdong 510275 ,China)

Abstract: Chemical master equations (CMEs) provide a framework for modeling of biochemical reaction systems , but its analysis and simulation are a challenge in computational systems biology. On the other hand ,moment-closure methods provide approximations for CMEs but ordinary moments have shortcomings ,e. g. ,they do not tend to zero as their orders go to infinity. Binomial moments for a distribution are introduced ,which have two remarkable features: 1) binomial moments tend to zero as their orders go to infinity; 2) they can be conveniently used to reconstruction of the corresponding distribution. Based on binomial moments ,it further introduces the attribution factor of a reactive species ,which has more advantages than common statistical indices such as noise intensity and Fano factor. In addition ,it gives explicit formulae for calculating common statistical indices ,and uses simple biological examples to show advantages of binomial moments and characteristics of three statistics.

Key words: binomial moment; attribute factor; noise intensity; Fano factor; reaction system

(责任编辑: 王金莲)