

Scaffold蛋白介导细胞信号转导专一性的定量分析

邹秀芬¹, 许志强¹, 潘兹书²

(1. 武汉大学数学与统计学院, 武汉 430072; 2. 武汉大学生命科学学院, 武汉 430072)

摘要: 细胞使用相对有限的蛋白质组分传递大量的信号, 因此不同的信号通常由相同的蛋白质组分传递。这些蛋白质组分是如何选择性地参与不同的信号通路, “高保真”地传递不同的刺激, 从而产生特定的细胞应答, 是目前细胞生物学领域中的研究热点和难点之一。鉴于 Scaffold 蛋白在确保信号转导专一性和保真性中的关键作用, 作者基于酵母 *S. cerevisiae* 的生物学实验数据, 建立了由 Scaffold 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 级联信号转导网络的数学模型。并对已报道的工作进行扩展, 给出了多条信号级联网络的“专一性 (specificity)”和“保真性 (fidelity)”的精确数学定义, 计算了 MAPK 信号网络的专一性和保真性的解析解。用这些解定量分析细胞信号转导的专一性和保真性与信号通路各种动力学参数 (输入信号的强度和反应率、磷酸化和去磷酸化系数、降解系数等) 之间的关系, 从理论上阐述 Scaffold 蛋白通过隔离 (sequestration) 和选择性激活 (selective activation) 等机制增强信号转导网络的专一性和保真性。从而有助于加深对细胞信号转导及其调控过程的系统理解, 为揭示某些因细胞信号转导异常所致疾病的发生机理, 寻找治疗药物提供新的思路。

关键词: 信号转导; 数学模型; 专一性; 保真性; Scaffold 蛋白

中图分类号: Q612, Q2

0 引言

多细胞生物体的生长、发育和繁殖, 不仅依赖于细胞的物质与能量代谢, 还依赖于广泛而精确的细胞间通讯与信号转导。细胞通过表面受体感受和识别各种刺激, 经信号通路转导, 引起相应的生理生化效应。细胞只使用相对有限的蛋白质组分传递大量的信号, 因此不同的信号通常由相同的蛋白质组分传递, 却产生各种恰当而又完全不同的细胞生物学效应。典型例子是, 在酵母 *S. cerevisiae* 中, 细胞接受信息素、营养物和渗透压刺激, 经相同的 MAPK 级联转导, 分别调控交配、入侵生长和产生甘油等三种不同的生命活动^[1]。在这种共享蛋白质组分的 MAPK 级联信号转导通路中, 细胞是如何保持信号的特异性转导并避免错误的“交谈 (crosstalk)”, 即如何实现细胞信号转导的“专一性”和“保真性”呢? 目前所知, 信号转导分子在不同类型细胞中的特异性表达、共享蛋白质组分的区域化、时序表达控制和 Scaffold 蛋白的隔离作用 (sequestration), 是实现信号转导专一性和保真性的有效方式^[2,3]。然而, 细胞信号转导的专一性和保真性是相对的, 通常情况下, 信号通路之间某种程度的交谈或渗漏 (leaking) 并不影响细胞的正常功

能, 有些甚至是细胞完成生理、生化功能所必需的。只有当这种交谈或渗漏超过阈值时, 才会导致某些恶性疾病 (如癌症等) 的发生。

细胞内信号转导过程的定量分析, 将有助于加深对生物系统的理解和对疾病发生机理的认识, 近年来已有大量的相关研究报道, 主要集中在某些特殊信号转导途径的数学建模、鲁棒性分析, 以及如何定义信号的速率、持续时间和放大等方面^[4-7]。Komarova 等^[8]发展了分析相互连结的细胞信号转导网络专一性的理论框架, 给出了具有两条通路的细胞信号转导“专一性”和“保真性”的精确数学定义。本文将此定义扩展到具有多条通路的细胞信号转导网络, 以酵母 *S. cerevisiae* 中 MAPK 级联信号转导网络为模型系统, 计算了有代表性的几种网络的专一性和保真性的解析解, 从理论上阐述 Scaffold 蛋白通过隔离和选择性激活等方式增强信号转导网络的专一性和保真性的作用机制。

收稿日期: 2006-03-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (60573168)

通讯作者: 邹秀芬, 电话: (027)68752833,

E-mail: xfzou@whu.edu.cn

1 模型与方法

1.1 具有共享蛋白质组分的基本模型

细胞接受不同的信号输入，经多条独立的信号通路中一个或多个共享蛋白质组分转导产生不同的输出，在细胞的信号转导网络中是一种常见的情形。我们首先讨论一种最简单的模型（如图1），它由三条信号通路 X、Y 和 Z 组成，分别由输入

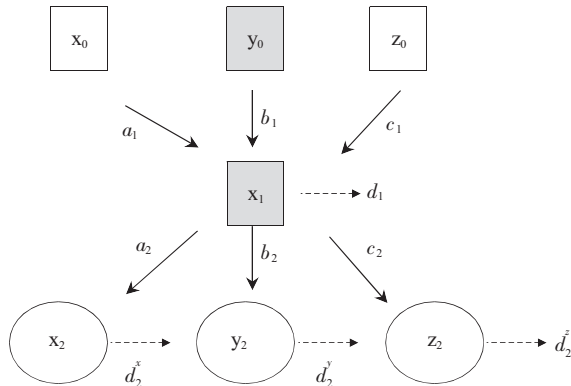


Fig.1 A basic signaling network with shared components. The network consists of three pathways, X, Y and Z. Each pathway has three components; component x_0 , y_0 , z_0 are respectively input signal, or is activated in manner that is strictly proportional to the input signal; component x_1 is shared by three pathways; component x_2 , y_2 , z_2 are respectively output signal. The parameters a_i , b_i , c_i ($i=1,2$) are activation rate constants, and d_1 , d_2^x , d_2^y , d_2^z are deactivation, or decay, rate constants

信号 $x_0(t)$ 、 $y_0(t)$ 和 $z_0(t)$ 激活，但分别经由相同的激酶 x_1 传递，得到不同的输出信号 $x_2(t)$ 、 $y_2(t)$ 和 $z_2(t)$ 。与文献^[4]的方法类似，我们简化标准的质量作用（mass action）原理或米氏方程（Michaelis-Menton equations），建立信号转导途径的酶反应动力学方程。在本文所讨论的模型和以下所有的方程组中，用字母 f 来表示复合物， $f(t)$ 表示在给定时间 t 复合物的浓度， $\frac{df(t)}{dt}$ 表示 $f(t)$ 随时间 t 的变化率。

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = V_{1x} + V_{1y} + V_{1z} - V_2 \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = V_{3x} - V_{4x} \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = V_{3y} - V_{4y} \\ \frac{dz_2(t)}{dt} = V_{3z} - V_{4z} \end{cases}$$

其中 $V_{1x}=a_1x_0(t)$, $V_{1y}=b_1y_0(t)$, $V_{1z}=c_1z_0(t)$, $V_2=d_1x_1(t)$, $V_{3x}=a_2x_1(t)$, $V_{4x}=d_2^x x_2(t)$, $V_{3y}=b_2x_1(t)$, $V_{4y}=d_2^y y_2(t)$, $V_{3z}=c_2x_1(t)$, $V_{4z}=d_2^z z_2(t)$ 。复合物的浓度 $x_1(t)$, $x_2(t)$, $y_2(t)$, $z_2(t)$ 随时间的变化率等于在这一时间被获得的量减去被损失的量。 a_1 、 b_1 、 c_1 是输入信号的比率常数， a_2 、 b_2 、 c_2 是活化（磷酸化）率常数， d_1 、 d_2^x 、 d_2^y 、 d_2^z 是失活率或衰减率常数。因此，得到下列的常微分方程组：

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = a_1x_0(t) + b_1y_0(t) + c_1z_0(t) - d_1x_1(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = a_2x_1(t) - d_2^x x_2(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = b_2x_1(t) - d_2^y y_2(t) \\ \frac{dz_2(t)}{dt} = c_2x_1(t) - d_2^z z_2(t) \end{cases} \quad (1)$$

1.2 酵母 MAPK 级联中 Scaffold 蛋白 Ste5 介导的信号转导作用模型

MAPK 是许多细胞信号转导通路的共享中间分子，它和细胞的许多蛋白质组分一起构成 MAPK 级联，将细胞外刺激转导至细胞及其核内，引起诸如细胞增殖、分化、转化及凋亡等生物学效应。在酵母 *S. cerevisiae* 中，同一蛋白 Ste11 参与三种不同的 MAPK 途径（如图 2A）。对应信息素（pheromone）刺激，Ste11、Ste7 和 scaffold 蛋白 Ste5 结合，激活 Fus3 调控交配反应；对应营养物（nutrient）刺激，Ste11 和 Ste7 结合，激活 Kss1 调控入侵生长；对应渗透压力（stress）的变化，Ste11 和 Pbs2 结合，激活 Hog1 调控甘油产生。MAPK 途径的选择性激活是怎样实现的呢？其中，原型 scaffold 蛋白 Ste5 被认为在提高信号网络的专一性方面起了关键作用^[2,9]。当对应信息素刺激时，Ste5 将活化的复合物 Ste11、Ste7、Fus3 隔离，避免它们误入营养物和压力途径（图 2B）；当营养物和压力途径激活的时候，Ste5 可以与相应的蛋白组分形成隔离复合物，并保护所隔离的复合物免受营养物和压力途径之间信号的相互影响（图 2C）。为了定量理解 scaffold 蛋白的隔离机制，假定信息素刺激的交配途径为 X 级联，营养物刺激的入侵生长途径为 Y 级联，渗透压力刺激的产生甘油途径为 Z 级联。用 x_2 表示 Fus3，它只能被由 Scaffold 蛋白 Ste5、上游的单元 Ste7 和 Ste11 构成的复合物（记为 C^{xy} ，“帮助分离 X 和 Y”）激活； y_2

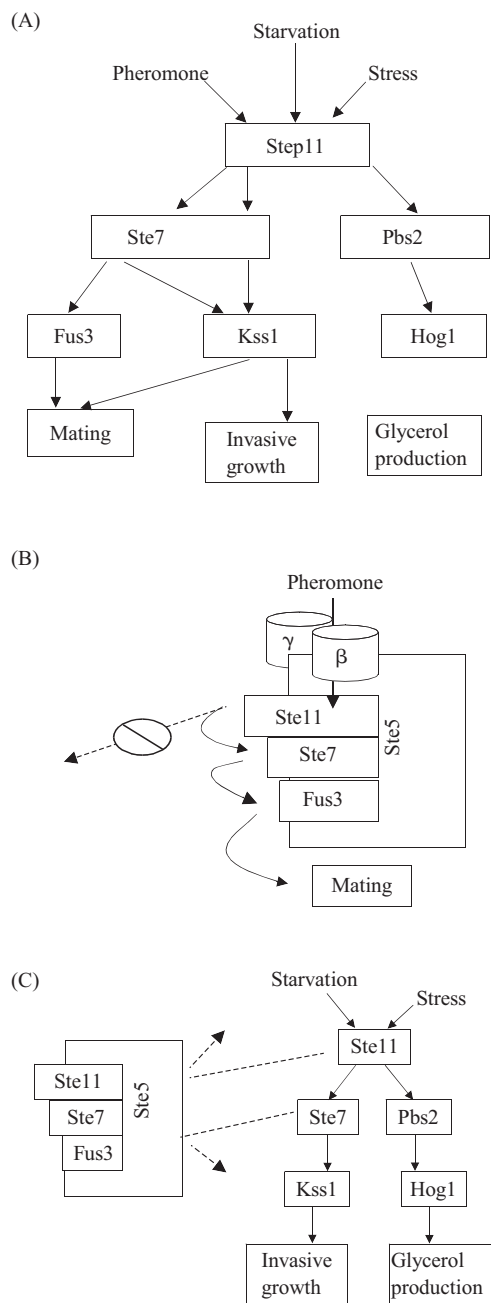


Fig.2 (A) Shared MAPK cascade components signal to three distinct endpoints; (B),(C) Models for how the Ste5 scaffold protein may promote signaling specificity

表示 Kss1; z_2 表示 Hog1。假定级联 Z 无 Scaffold 蛋白, 简化图 2 的模型为由 scaffold 蛋白介导的只有三层输入输出关系的模型 (如图 3), 可用下列的常微分方程组表示:

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = a_1x_0(t) + b_1y_0(t) + c_1z_0(t) - d_1x_1(t) + \delta_1C^{xy}(t) - \gamma_1R(x_0)x_1(t) \\ \frac{dC^{xy}(t)}{dt} = \gamma_1R(x_0)x_1(t) - \delta_1C^{xy}(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = a_2C^{xy}(t) - d_2^x x_2(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = b_2x_1(t) - d_2^y y_2(t) \\ \frac{dz_2(t)}{dt} = c_2x_1(t) - d_2^z z_2(t) \end{cases} \quad (2)$$

其中 a_i 、 b_i 、 c_i ($i=1,2$), d_1 、 d_2^x 、 d_2^y 、 d_2^z 的意义与方程组(1)相同; γ_1 是激酶 x_1 与 X 级联的 Scaffold 蛋白的结合率常数; δ_1 是失活率常数。 $R(x_0)$ 是输入信号 $x_0(t)$ 的函数, 当 $x_0(t) > 0$ 时, $R(x_0) = 1$; 否则 $R(x_0) = h_1$ ($0 \leq h_1 < 1$), h_1 的大小表示渗漏的程度, 当 $h_1 = 0$ 时表示无渗漏的情形。

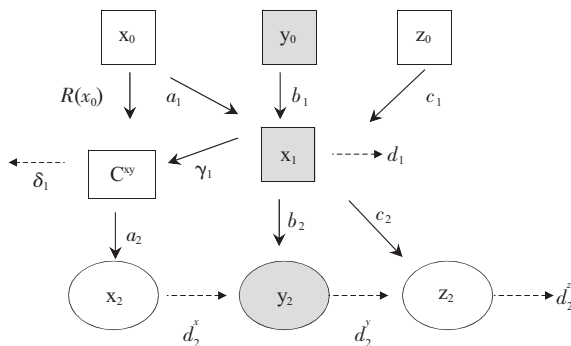


Fig.3 A signaling model containing one scaffold protein. Component x_2 can only be activated by the complex C^{xy} in the presence of the signal x_0

1.3 包含两种 Scaffold 蛋白的信号转导模型

Scaffold 蛋白 Ste5 在促进 MAPK 级联的交配反应通路中的作用已经被生物学实验所证实^[1], 但在级联 Y 和 Z 之间怎样正确地转换信号还不清楚。Posas 等^[10]和 Zarrinpar 等^[11]提出 Hog1 可能使用 Pbs2 和 Shol 作为 Scaffold 蛋白在 Z 级联中起作用, 然而这还只是猜想, 没能获得明确的实验证实。我们在酵母 MAPK 级联中蛋白 Ste5 介导的信号转导作用模型基础上, 从理论上假定有这样的 Scaffold 蛋白存在, 来分析其对信号转导通路的专一性有怎样的影响。设有输入信号 $z_0(t)$ 时, 有一种 Scaffold 蛋白与激酶 x_1 形成的复合物为 C^y , 并假定 z_2 只能由此复合物激活 (如图 4)。因此得到包含六个方程的常微分方程组:

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = a_1x_0(t) + b_1y_0(t) + c_1z_0(t) - d_1x_1(t) + \delta_1C^{xy}(t) - \gamma_1R(x_0)x_1(t) + \delta_2C^{yz}(t) - \gamma_2S(z_0)x_1(t) \\ \frac{dC^{xy}(t)}{dt} = \gamma_1R(x_0)x_1(t) - \delta_1C^{xy}(t) \\ \frac{dC^{yz}(t)}{dt} = \gamma_2S(z_0)x_1(t) - \delta_2C^{yz}(t) \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = a_2C^{xy}(t) - d_2^x x_2(t) \\ \frac{dy_2(t)}{dt} = b_2x_1(t) - d_2^y y_2(t) \\ \frac{dz_2(t)}{dt} = c_2C^{yz}(t) - d_2^z z_2(t) \end{cases} \quad (3)$$

其中 $a_i, b_i, c_i (i=1,2), d_1, d_2^x, d_2^y, d_2^z, R(x_0)$ 的意义与方程组(1)、(2)相同, γ_1, γ_2 分别是激酶 x_1 与 X 级联的 Scaffold 蛋白、Z 级联的 Scaffold 蛋白的结合率常数, δ_1, δ_2 是失活率常数。 $S(z_0)$ 是输入信号 $z_0(t)$ 的函数, 当 $z_0(t) > 0$ 时, $S(z_0) = 1$; 否则 $S(x_0) = h_2 (0 \leq h_2 < 1, \text{意义与 } h_1 \text{ 相同})$ 。

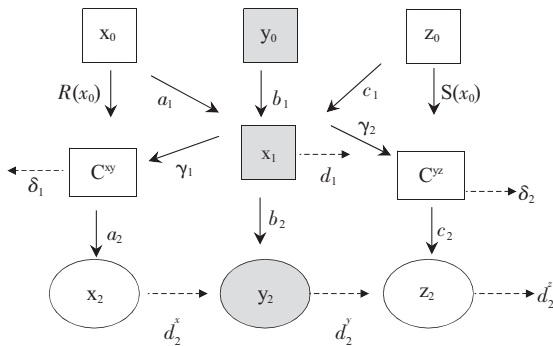


Fig.4 A signaling model containing two scaffold proteins. Component x_2 can only be activated by the complex C^{xy} in the presence of the signal x_0 ; Component z_2 can only be activated by the complex C^{yz} in the presence of the signal z_0

1.4 专一性与保真性的分析方法

一个信号转导网络可由 n 条信号通路 X_1, X_2, \dots, X_n 组成, 分别由输入信号 x_j 激活, 最终产生输出 $y_j (j=1,2,\dots,n)$ 。如果各通路之间无任何关联, 通路 X_j 的信号 x_j 将导致输出 y_j , 不产生其它的输出; 同样地, 其它通路的激活将既不激活也不抑制通路 X_j , 此时, 信号通路及其组成的网络具有完全专一性。然而, 在大部分的情形下, 通路之间相互关联, 存在交谈或渗漏, 即通路 X_j 的激活可能导致通路 X_k 的某些输出, 则通路或网络展现不完全专一性。下面我们来量化信号转导通路(或网络)的专一性和保真性。

定义 1 (专一性): 当细胞只接受 X_j 级联的输入信号 $x_j(t)$ (无其它输入信号) 刺激时, 效应输出信号的浓度为 $y_j(t)$, 其输出信号的总量记为 $\bar{y}_j|X_j = \int_0^\infty y_i(t) dt |_{x_i > 0} (i,j=1,2,\dots,n)$ 。我们可以定义任一级联 X_j 的信号专一性为:

$$S_j = \frac{\bar{y}_j|X_j}{\sum_{i=1, i \neq j}^n \bar{y}_i|X_i} \quad (4)$$

即专一性为效应输出信号总量与噪音信号总量之和的比值。信号转导网络的专一性定义为 n 条通路专一性的乘积, 即

$$S_{\text{network}} = \prod_{j=1}^n S_j \quad (5)$$

如果 $S_j > 1$ (表示有效输出信号的总量大于噪音输出信号的总量之和), 我们称通路 X_j “具有专一性”, 如果对某一大于 1 的数 k , 有 $S_j > k$, 我们称通路 X_j “具有 k 阶的专一性”。当一个网络中的所有通路相互之间都具有大于 1 阶的专一性称为 “相互专一性”。

定义 2 (保真性): 级联 $X_j (j=1,2,\dots,n)$ 的信号保真性定义为:

$$F_j = \frac{\bar{y}_j|X_j}{\sum_{i=1, i \neq j}^n \bar{y}_i|X_i} \quad (6)$$

一个具有保真性的通路主要由其自己的信号激活; 相反, 保真性小于 1 的通路, 更容易被其它通路的信号激活。如果一个细胞受体能与几种不同的激素结合, 信号通路的保真性将降低。网络的保真性定义为 n 条通路的保真性的乘积, 即 $F_{\text{network}} = \prod_{j=1}^n F_j$ 。同理, 若对某一大于 1 的数 k , 有 $F_j > k$, 我们称通路 X_j “具有 k 阶的保真性”; 若对所有 $j=1,2,\dots,n$, 都有 $F_j > 1$, 则称网络具有 “相互的保真性”。

2 结果与讨论

2.1 基本模型

我们所考虑的模型都具有三条通路 X, Y, Z。设输入信号分别为 $x_0(t) = \begin{cases} X_0, & 0 < t < t_x \\ 0, & t > t_x \end{cases}$,

$$y_0(t) = \begin{cases} Y_0, & 0 < t < t_y \\ 0, & t > t_y \end{cases}, \quad z_0(t) = \begin{cases} Z_0, & 0 < t < t_z \\ 0, & t > t_z \end{cases} \quad (\text{以下相同})$$

同), 根据上述定义 1 和定义 2, 利用方程组(1), 容易计算得到:

$$\begin{cases} S_X = \frac{a_2 d_2^y d_2^z}{b_2 d_2^x d_2^z + c_2 d_2^x d_2^y} \\ S_Y = \frac{b_2 d_2^x d_2^z}{a_2 d_2^y d_2^z + c_2 d_2^x d_2^y} \\ S_Z = \frac{c_2 d_2^x d_2^y}{a_2 d_2^y d_2^z + b_2 d_2^x d_2^y} \end{cases} \quad (7)$$

$$\begin{cases} F_X = \frac{X_{0t_x} a_1}{Y_{0t_y} b_1 + Z_{0t_z} c_1} \\ F_Y = \frac{Y_{0t_y} b_1}{X_{0t_x} a_1 + Z_{0t_z} c_1} \\ F_Z = \frac{Z_{0t_z} c_1}{X_{0t_x} a_1 + Y_{0t_y} b_1} \end{cases} \quad (8)$$

从而易知: $S_{\text{network}} = S_X \cdot S_Y \cdot S_Z < 1$, $F_{\text{network}} = F_X \cdot F_Y \cdot F_Z < 1$ 。

从上述结果可以看出, 当一个激酶被多条通路共享时, 选择性地增加一条途径的专一性 (或保真性), 同时会相应地减少另一条途径的专一性 (或保真性), 这个基本网络的专一性和保真性都小于 1。也就是说, 这个网络的专一性和保真性不可能通过改变激酶的选择性或其它的参数来获得, 因此需要加入一些机制改变基本的网络结构来取得专一性和保真性。下面我们通过酵母 *S. cerevisiae* 中由 scaffold 蛋白介导的 MAPK 级联信号转导网络来阐明隔离和选择性激活机制在提高专一性和保真性中的作用。

2.2 Scaffold 蛋白 Ste5 介导的简化模型

根据上述定义 1 和定义 2, 利用方程组(2), 我们可以得到:

$$\begin{cases} S_X = \frac{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1}}{b_2 d_2^x d_2^z + c_2 d_2^x d_2^y} \\ S_Y = \frac{b_2 d_2^x d_2^z}{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1} h_1 + c_2 d_2^x d_2^y} \\ S_Z = \frac{c_2 d_2^x d_2^y}{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1} h_1 + b_2 d_2^x d_2^y} \end{cases} \quad (9)$$

$$\begin{cases} F_X = \frac{X_{0t_x} a_1}{Y_{0t_y} b_1 + Z_{0t_z} c_1} \frac{1}{h_1} \\ F_Y = \frac{Y_{0t_y} b_1}{X_{0t_x} a_1 + Z_{0t_z} c_1} \\ F_Z = \frac{Z_{0t_z} c_1}{X_{0t_x} a_1 + Y_{0t_y} b_1} \end{cases} \quad (10)$$

由(9)(10)可知:

1) 各条通路的专一性与输入信号和上游的参数值无关, 而各条通路的保真性强烈地依赖于输入信号的强度和时间、以及上游的参数值, 但与磷酸化系数无关。

2) $S_Y \cdot S_Z < 1$, $F_Y \cdot F_Z < 1$, 因此通路 Y 与 Z 不能取得相互的专一性和保真性, 从而由三条级联构成的网络不具有专一性和保真性。

3) 当 $k(b_2 d_2^x d_2^z + c_2 d_2^x d_2^y) < a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1} < \frac{b_2 d_2^x d_2^z - k c_2 d_2^x d_2^y}{k h_1}$, 且 $b_2 d_2^z > \frac{k(1+k h_1)}{1-k^2 h_1} c_2 d_2^y$ 时, 能保证

$S_X > k$, $S_Y > k$ (对任一数 $k \geq 1$), 即通路 X 与 Y 之间能取得相互的专一性, 同理可证明通路 X 与 Z 之间能取得相互的专一性。

4) 当 $k h_1 (Y_{0t_y} b_1 + Z_{0t_z} c_1) < X_{0t_x} a_1 < \frac{1}{k} (Y_{0t_y} b_1 - k Z_{0t_z} c_1)$ 且 $Y_{0t_y} b_1 > \frac{k(1+k h_1)}{1-k^2 h_1} Z_{0t_z} c_1$ 时, 能保证 $F_X > k$, $F_Y > k$, 即通路 X 与 Y 之间能取得相互的保真性, 同理可证明通路 X 与 Z 之间能取得相互的保真性。

从上述的结果可以看出, 由于 X 级联 (信息素刺激的交配途径) 中有 Scaffold 蛋白 Ste5 的作用, 使得此通路与其它任一通路之间具有很好的专一性和保真性, 这与生物学上 Scaffold 通过隔离其它蛋白来增强信号转导的专一性相吻合。对于没有考虑 Scaffold 蛋白或其它机制的通路 Y 与 Z 不具有相互的专一性与保真性。下面我们来分析如果在 Z 级联 (渗透压力刺激的产生甘油途径) 中也引入 Scaffold 蛋白对网络的专一性和保真性会有什么样的影响。

2.3 包含两种 Scaffold 蛋白的信号转导模型

根据上述的定义 1 和定义 2, 利用方程组(3), 我们可以计算得到:

$$\left\{ \begin{aligned} S_X &= \frac{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_2}{\delta_2}}{b_2 d_2^x d_2^z + c_2 d_2^x d_2^y \frac{\gamma_2}{\delta_2} h_2} \\ S_Y &= \frac{b_2 d_2^x d_2^z}{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1} h_1 + c_2 d_2^x d_2^y \frac{\gamma_2}{\delta_2} h_2} \\ S_Z &= \frac{c_2 d_2^x d_2^y \frac{\gamma_2}{\delta_2}}{a_2 d_2^y d_2^z \frac{\gamma_1}{\delta_1} h_1 + b_2 d_2^x d_2^z} \end{aligned} \right. \quad (11)$$

$$\left\{ \begin{aligned} F_X &= \frac{X_{ot_1} a_1}{Y_{ot_1} b_1 + Z_{ot_1} c_1} \frac{1}{h_1} \\ F_Y &= \frac{Y_{ot_1} b_1}{X_{ot_1} a_1 + Z_{ot_1} c_1} \\ F_Z &= \frac{Z_{ot_1} c_1}{X_{ot_1} a_1 + Y_{ot_1} b_1} \frac{1}{h_2} \end{aligned} \right. \quad (12)$$

为了简要地阐明问题, 我们考虑一种对称网络的情形: 即假定 $\frac{a_2}{d_2^y} = \frac{b_2}{d_2^x} = \frac{c_2}{d_2^z}$ (或 $a_2 d_2^y d_2^z = b_2 d_2^x d_2^z = c_2 d_2^x d_2^y$), 可以证明 (详细的数学推导过程略去):

1) 当 $h_1 = h_2 = 0$ 时, 即无渗漏的情形, 通路 Y 的专一性为无穷大, 即“完全专一性”, 而对任一数 $k \geq 1$, 只要 $\frac{\gamma_1}{\delta_1}$ 和 $\frac{\gamma_2}{\delta_2}$ 大于 k , 就能保证 $S_X > k$ 、 $S_Z > k$; 通路 X、Z 的保真性为无穷大, 即“完全保真性”, 而对任一数 $k \geq 1$, 只要 $Y_{ot_1} b_1 > k(X_{ot_1} a_1 + Z_{ot_1} c_1)$, 就能保证 $F_Y > k$ 。

2) 当 $h_1 = h_2 > 0$ 、 $\frac{k}{1-kh} < \frac{\gamma_1}{\delta_1} = \frac{\gamma_2}{\delta_2} < \frac{1}{2kh}$ ($h < \frac{1}{3k}$) 时, 能满足 $S_X > k$ 、 $S_Y > k$ 、 $S_Z > k$, 即 Scaffold 蛋白与激酶的结合率与失活率的比值满足上述条件时, 网络能取得相互的专一性。

3) 令 $h_1 = h_2 = h$, 当 $\frac{kh}{1-kh} < \frac{X_{ot_1} a_1}{Y_{ot_1} b_1} = \frac{Z_{ot_1} c_1}{Y_{ot_1} b_1} < \frac{1}{2k}$ ($h < \frac{1}{3k}$) 时, 能满足 $F_X > k$ 、 $F_Y > k$ 、 $F_Z > k$, 即各通路的输入信号 (强度、延时) 的比值满足上述条件时, 网络能取得相互的保真性。

从上述三种模型的结果可以看出, 基本的网络结构不具有相互专一性和保真性, 而当在网络中引入一些机制 (本文主要讨论 Scaffold 蛋白的作用机制) 时, 使得网络在一定的条件下能具有较高阶的相互专一性和相互保真性, 这与实验结果^[1]以及文献^[8]所讨论的两条级联时的结果是一致的。从而从理论上阐明了复杂网络中, Scaffold 蛋白在促进专一性中的某些关键性的特征和作用机理。

3 结 论

本文从理论上揭示了 Scaffold 蛋白介导的隔离和选择性激活机制在提高信号转导专一性和保真性中的作用和一些约束条件, 如 Scaffold 蛋白在通路中的失活率或衰减率, 及结合与分离率的变化对信号转导专一性的影响。这些结果可以为设计合理的生物学网络提供依据, 并为生物学领域研究信号转导及其调控、揭示信号转导异常疾病的分子机理提供理论指导。进一步的研究工作将用我们的理论框架讨论其它的几种网络^[2], 如组合信号通路 (combinatorial signaling) 和交叉通路抑制 (cross-pathway inhibition) 等。此外, 信号转导网络的其它相关问题, 如能否从专一性和保真性的角度设计最优的信号转导网络, 如果考虑空间扩散的影响, 会出现什么样的情形, 如何合理地定义输出信号的时间、强度和延时等, 也值得从理论上进一步探索。

致谢: 感谢在加州大学 Irvine 分校访问期间, 数学系 Qing Nie、Natalia Komarova 教授, 发育与细胞生物学系 Lee Bardwell、Tau-Mu Yi 教授给予的帮助和有益的讨论, 以及提供酵母实验数据。

参考文献:

- [1] Flatauer LJ, Zadeh SF, Bardwell L. Mitogen-activated protein kinases with distinct requirements for Ste5 scaffolding influence signaling specificity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol*, 2005,25:1793~1803
- [2] Schwartz MA, Madhani HD. Principles of MAP kinase signaling specificity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Annu Rev Genet*, 2004,38:725~748
- [3] Elaine AE, Qi MS, Chen WD. Signal transduction: signaling specificity in yeast. *Science*, 2005,307(5710):687~688
- [4] Heinrich R, Neel BG, Rapoport T. Mathematical models of protein kinase signal transduction. *Molecular Cell*, 2002,9: 957~970
- [5] Amonlirdviman K, Khare NA, Tree DR, Chen WS, Axelrod JD, Tomlin CJ. Mathematical modeling of planar cell polarity to understand domineering nonautonomy. *Science*, 2005, 307(5708):423~426
- [6] Zi ZK, Sun ZR. Robust analysis of JAK-STAT signaling pathway. *Journal of Computer Science & Technology*, 2005, 20(4): 491~495
- [7] Li FT, Long T, Lu Y, Ouyang Q, Tang C. The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101:4781~4786

- [8] Komarova NL, Zou XF, Nie Q, Bardwell L. A theoretical framework for specificity in cell signaling. *Molecular Systems Biology*, 2005,doi:10.1038/msb4100031: E1~E5
- [9] Garrington T, Johnson G. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Current Opinion in Cell Biology*, 1999,11:211~218
- [10] Posas F, Saito H. Osmotic activation of the HOG MAPK pathway via Ste11p MAPKKK: scaffold role of Pbs2p MAPKK. *Science*, 1997,276:1702~1705
- [11] Zarrinpar A, Bhattacharyya RP, Nittler MP, Lim WA. Sho1 and Pbs2 act as coscaffolds linking components in the yeast high osmolarity MAP kinase pathway. *Mol Cell*, 2004,14: 825~832

THE QUANTITATIVE ANALYSIS OF SPECIFICITY IN SCAFFOLD-MEDIATED CELL SIGNALING

ZOU Xiu-fen¹, XU Zhi-qiang¹, PAN Zi-shu²

(1. College of Mathematics and Statistics, Wuhan University, Wuhan 430072, China;

2. College of Life Science, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

Abstract: Cells use only a relatively limited number of component proteins to transmit a plethora of signals. Accordingly pathways that transduce distinct signals can share protein components. An important yet poorly understood problem in cell and developmental biology is how these component proteins selectively perceive different signaling pathways to transmit different stimuli with “high fidelity” so that distinct signals produce specific cellular response. Current data indicate that scaffold proteins play key roles in the maintenance of specificity and fidelity, hence, based on experimental data, the mathematical models of the yeast mating, invasive growth and stress-responsive MAPK cascades for scaffolding-mediated were developed. Literature (Komarova NL, Zou XF, Nie Q, Bardwell L. A theoretical framework for specificity in cell signaling, *Molecular Systems Biology*, 2005, doi: 10.1038/msb4100031: E1-E5) was extended to include multipathways, and the precise mathematical definition of “specificity” and “fidelity” was proposed. The authors calculated the analytic solutions of MAPK cascade networks and used these results to quantitatively analyze the relationship between “specificity”, “fidelity” and kinetic parameters in signaling pathways. It may help to understand cell signaling mechanisms and regulatory processes, and provide a rationale for revealing mechanisms of diseases caused by abnormalities of signal transduction, and novel tools for the prevention and treatment of disease.

Key Words: Cell signaling; Mathematical model; Specificity; Fidelity; Scaffold protein

This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (60573168)

Received: Mar 20, 2006

Corresponding author: ZOU Xiu-fen, Tel: +86(27)68752833, E-mail: xfzou@whu.edu.cn