

线粒体体外代谢热动力学模型及其演化优化研究*

熊 亚¹ 潘正君 王 宏 吴鼎泉¹ 康立山 屈松生

(武汉大学化学系, ¹ 武汉大学软件工程国家重点实验室, 武汉 430072)

摘要 导出了线粒体体外代谢的热动力学方程 (MTD), 探讨了它和指数模型的关系. 将演化计算技术引入生物热化学领域, 用 MTD 方程和演化计算技术, 对文献报导的八种鱼肝线粒体体外代谢的热动力学参数进行了全局优化.

关键词: 线粒体, 演化计算, 热动力学, 全局优化, 微量热

线粒体是细胞中极为重要的一个细胞器, 常被称为细胞的“能源工厂”. 所有动植物细胞的线粒体都能通过呼吸反应提供能量, 以供细胞驱动各种生命活动. 采用一定的技术可将线粒体从细胞中分离出来, 分离出来的线粒体中的酶系统有一定的活性, 而且线粒体内也有一定的营养物质, 这样酶系统就能利用这些营养物进行代谢, 从而释放出一定的能量. 因此, 直接从能量学的角度研究线粒体是很有意义的.

1977 年, Nedergaard^[1] 等预测微量热法可用于线粒体的研究. 屈松生、谢昌礼等实现了线粒体体外代谢的微量热测量^[2,3]. 他们发现线粒体体外代谢分为四个阶段: 停滞期、活性恢复期、稳定期、活性衰减期. 本文从数学模型的角度上深入研究线粒体代谢的热动力学特征并利用演化计算技术对其热动力学参数进行全局优化.

1 线粒体体外代谢的热动力学模型

1.1 热动力学微分方程

设线粒体恢复期释放热功率的速率是热功率 P 的函数, 一般写为

$$\frac{dP}{dt} = f(P) \quad (1)$$

右边用 Taylor 级数展开得

$$\frac{dP}{dt} = c_0 + c_1P + c_2P^2 + \dots \quad (2)$$

由于线粒体处于停滞期时 (在数学上假定相对时间 $t \rightarrow -\infty$), 它们的代谢非常慢, 释放的能量非常小, 在仪器的检测限以下, P 可以忽略, dP/dt 近似等于零, 故由 (2) 式可知 c_0 近似为零, 则

$$dP/dt = c_1P + c_2P^2 + \dots \quad (3)$$

1996-09-22 收到初稿, 1996-11-25 收到修改稿. 联系人: 屈松生. * 国家自然科学基金资助项目

线粒体内的营养是有限的,因而能量的释放也是有限的,在热谱上出现最大值 α 后,开始下降. 在 α 处, (dP/dt) 为零,此时若对 (3) 式取二级近似,有

$$\begin{aligned} dP/dt &= c_1\alpha + c_2\alpha^2 \\ &= 0 \quad (P = \alpha) \end{aligned} \quad (4)$$

据此可以解得

$$c_1 = -c_2\alpha \quad (5)$$

将此式代入 (3) 式, 得

$$dP/dt = -c_2\alpha P(1 - P/\alpha) \quad (6)$$

(6) 式为线粒体体外代谢热动力学方程的微分形式, 它反映了线粒体热功率的释放的速率与它内部营养限制之间的关系, 这比马尔萨斯方程的无限释放模型^[3]大大前进了一步.

方程 (6) 右边包括了三项, 即 $-c_2\alpha$, P 和 $(1-P/\alpha)$, 其中, 组合项 $-c_2\alpha$ 是一个与线粒体的活性(反映在 α 中)、生物特性以及环境等因素有关, 随线粒体起始状态而变的参数; P 为热功率; $(1-P/\alpha)$ 项与线粒体内部尚未释放的能量有关.

1.2 热动力学积分方程

将方程 (6) 整理得

$$\frac{-dP}{P(\alpha - P)} = c_2 dt \quad (7)$$

分离变量积分

$$\int_{P_0}^P d\ln P - \int_{P_0}^P d\ln(\alpha - P) = -c_2\alpha \int_{t_0}^t dt \quad (8)$$

$$P/(\alpha - P) = [P_0/(\alpha - P_0)]\exp(-c_2\alpha t) \quad (t_0 = 0) \quad (9)$$

整理得

$$P = \alpha / \{1 + [(\alpha - P_0)/P_0]\exp(c_2\alpha t)\} \quad (10)$$

令

$$\beta = \ln[(\alpha - P_0)/P_0], \quad k_x = -c_2\alpha \quad (11)$$

则式 (10) 可简化为

$$P = \alpha / [1 + \exp(\beta - k_x t)] \quad (\text{时间 } t \text{ 从恢复期到稳定期}) \quad (12)$$

此式便是线粒体体外代谢热动力学方程的积分式, 简称为 MTD 方程. 方程中 α 为限制性因子, β 为与 α 、 P_0 有关的参数; k_x 为线粒体体外代谢速率常数.

1.3 MTD 方程和指数方程的关系

本文的 MTD 方程和文献 [2]、[3] 中的指数模型在数学上是什么关系呢? 将 (2) 式一级近似得:

$$dP/dt = c_0 + c_1 P \quad (13)$$

在 $t \rightarrow -\infty$ 时, 代谢非常缓慢, 此时热功率 P 很小, 可近似作为零处理, dP/dt 也为零, 故 $c_0 = 0$, 此时, (13) 式变为

$$dP/dt = c_1 P \quad (14)$$

$$\int_{P_0}^P \frac{dP}{P} = \int_0^t c_1 dt \quad (15)$$

$$P = P_0 \exp(c_1 t) \quad (16)$$

(16) 式和文献 [2]、[3] 中的指数模型:

$$P_0 = P_0 \exp(kt) \quad (17)$$

在形式上完全一样, 只是式中

$$k = c_1 \quad (18)$$

可见文献中的指数模型和本文的 MTD 方程是 Taylor 级数在不同近似下的结果, 前者为一级近似结果, 后者为二级近似结果.

1.4 代谢速率常数 k_x 与 k 的关系

为了将本文 MTD 方程所得速率常数 k_x 与文献中指数模型中的速率常数 k 进行比较, 必须了解它们在数学上是什么关系. 由 (4) 式可得

$$\alpha = -c_1/c_2 \quad (19)$$

将 (19) 代入 (10) 得:

$$k_x = c_1 \quad (20)$$

所以

$$k_x = k \quad (21)$$

可见 MTD 方程中的代谢速率常数 k_x 和指数模型中的代谢速率常数 k 在数学上完全等价.

2 MTD 方程的演化优化原理

传统优化方法非常之多, 例如, 梯度法、变尺度法、快速下降法、Newton-Rapson 法及 Gauss-Newton 法, 然而传统优化的方法存在许多弊端, 例如, 一般对目标函数都有较强的限制性要求, 如连续、可微、单峰等, 大多数优化方法都是根据目标函数的局部展开性质来确定下一步搜索的方向. 这与求函数整体最优化的目标有一定的抵触, 算法缺乏简单性和通用性. 针对一个问题, 优化方法的使用者需要有相当的知识去判定使用哪一种方法较为适当等.

近年来, 基于演化算法的演化优化克服了传统优化理论和方法存在的许多弊端, 在解决复杂优化问题方面取得了好的结果^[4].

2.1 MTD 方程的非线性回归模型及全局优化

线粒体体外代谢的热力学方程 (MTD) 的非线性回归模型可表示为

$$P = f(t, B) + e$$

$$e \sim N(0, \sigma^2) \quad (22)$$

其中假定 $B = f(\alpha, \beta, k_x)$ 为参数向量, $t \in R, P \in R$, 则 $B \in R^3, f(t, B)$ 是非线性的函数.

若微量热数据为 $\{(P_i, t_i); i = 1, 2, \dots\}$, 则 MTD 方程的非线性参数优化问题也就是求 $B \in R^3$ 的

$$B \in \min R^3 S(B) \quad (23)$$

其中

$$S(\hat{B}) = \sum_i^n [P_i - \hat{\alpha} / (1 + e^{(\hat{\beta} - \hat{k}_x t_i})^2)]^2 \quad (24)$$

用传统的优化方法得到的 B 能使 (23) 式只适合 $B \in R^3$ 的部分 B , 即局部最优而不是全局最优. 所谓全局最优化对 MTD 方程来说, 可以这样描述:

若存在 B^* 使得全体 $B \in R^3$ 都有

$$S(B^*) \leq S(B) \quad (25)$$

成立, 称 B^* 是 S 在 R^3 上全局最优化, 其解 $B(S^*)$ 称为全局最优值.

2.2 MTD 方程非线性参数的演化优化原理

采用自行设计的演化算法进行 MTD 方程非线性参数的全局优化, 我们选择大量的 B_0 作为父本, 即初始化群体, 开始繁殖演化, 每一个 B_0 都是参数空间 R 上的个体. 用最小二乘判断初始化群体中父本基因的优劣, 依据概率选择优秀基因进行自我复制. 同时, 选择一部分基因与其它基因进行杂交和变异, 产生新一代群体 B_1 . 这样循环往复地进行繁殖演化, 直至最优即满足 (25) 式. 由于算法采用了种群的方式组织搜索, 这使得它同时搜索解空间内的多个区域, 它具有自组织、自适应、自学习等特征和不要受搜索空间的可微、连续、单峰等条件的约束. 因而算法效率高, 操作简单, 适用性强.

3 鳙鱼 MTD 非线性参数的演化优化过程

为了深入研究演化优化及其计算机程序, 现以鳙鱼肝脏线粒体为例, 展示 MTD 非线性参数演化优化过程中的详细情况见图 1(a-e).

图 1 表明前 1000 代 α 、 β 和 k_x 进化特别快, 前 500 代尤其如此, 这说明程序的搜索效率高, 种群的遗传基因进化快; 在 1000-5000 代, α 和 β 变化较缓慢, 出现了一些较小的无规则的振荡, 基因进化趋于完美; 5000-11000 代左右, α 和 β 基本不变, 种群遗传特性稳定, 整个进化曲线呈渐近线变化, 虽然在 6000-9000 代之间, k_x 出现了一些较小的退化, 但 2000 代以后, k_x 就趋于成熟, 它比 α 和 β 的进化速度要快.

衡量遗传基因优劣的两个参数 R 和 E 的变化与种群的演化优化过程是同步的, 这表明用 R 和 E 来衡量整个系统的进化水平是合理的. 此外发现 $G - k_x$ 曲线和 $G - R$ 曲线的变化有某些相似, 当 k_x 在 6000-9000 之间出现退化时, 相关系数 R 也在 6000-9000 代之间出现变差的情况. 虽然 k_x 出现退化, 但 E 一直单向朝着较好的方向变化. 这说明对非线性参数的优劣估计, 不能仅仅只用 R 来衡量, 而要用 R 和 E 同时评估.

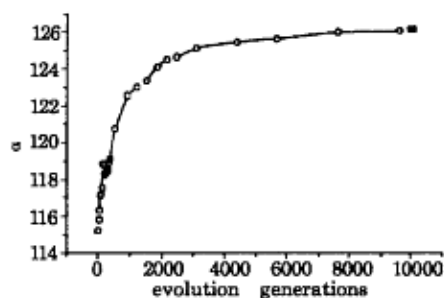


图 1a 鳊鱼肝脏 MTD 演化优化的 $G-\alpha$ 曲线
Fig.1a $G-\alpha$ curve of MTD evolution optimum for aristrichthys nobilis liver mitochondria (G : The number of evolution)

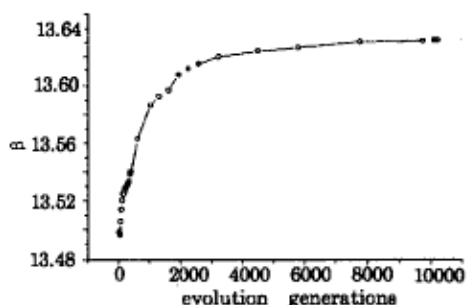


图 1b 鳊鱼肝脏 MTD 演化优化的 $G-\beta$ 曲线
Fig.1b $G-\beta$ curve of MTD evolution optimum for aristrichthys nobilis liver mitochondria

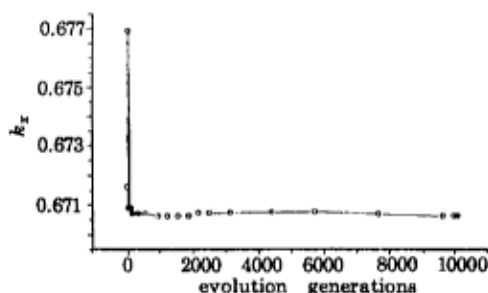


图 1c 鳊鱼肝脏 MTD 演化优化的 $G-k_x$ 曲线
Fig.1c $G-k_x$ curve of MTD evolution optimum for aristrichthys nobilis liver mitochondria

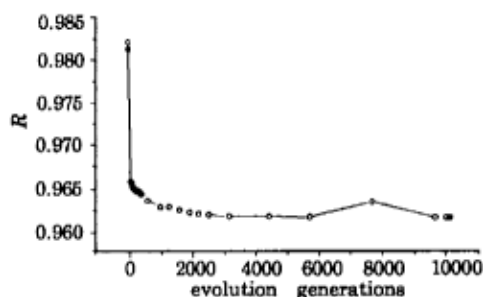


图 1d 鳊鱼肝脏 MTD 演化优化的 $G-R$ 曲线
Fig.1d $G-R$ curve of MTD evolution optimum for aristrichthys nobilis liver mitochondria (R : Optimum correlation coefficient)

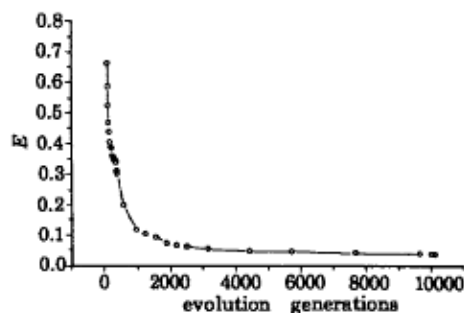


图 1e 鳊鱼肝脏 MTD 演化优化的 $G-E$ 曲线
Fig.1e $G-E$ curve of MTD evolution optimum for aristrichthys nobilis liver mitochondria (E : Standard error)

计算给出的平均传代时间大约为 4×10^{-2} 秒, 表明本算法传代时间短、进化速度快、搜索效率高. 演化优化给出的鳊鱼肝脏线粒体体外代谢的 MTD 方程为

$$P = 126.0994 / [1 + e^{(13.6344 - 0.6706t)}] \quad (26)$$

4 八种肝脏线粒体 MTD 的演化计算结果

本文对文献 [3,5-7] 报导的八种线粒体的微量热数据进行 MTD 演化计算, 所得结果见表 1.

为了简便起见, 只将文献中的重要参数

(速率常数和相关系数) 列出进行比较. 文献 (5) 的结果是将 Logistic 方程取对数线性化后, 用试差和迭代相结合的方法得到的. 文献 (6、7) 结果是将马尔萨斯方程对数线性化后用作图或线性回归的方法得到的. 我们的计算结果表明:

(1) 不同的方程和拟合方法得到的速率常数相比有较大的差别, 其最大相对误差为 73%. 前面已经证明 k_x 和 k 在数学上完全等价, 这说明表 1 中两者的差别完全是由于优化方法的不同而引起的.

(2) 从 R 和 R_r 的数值来看, 文献相关系数似乎要好一些. 但必须指出文献是对原始数据都作了对数线性变换, 所以文献中的 R_r 是变换后的新函数与变量之间的线性相关指标, 并不是原变量之间的相关指标. 这个指标对原变量的非线性回归相关密切性没有代表性^[8]. 此外, 转换后的数据必然有一些失真, 比如, 原来很靠近的两个点, 转换后变远离开了, 在高值情况下就要变为聚团, 这样一来原来影响不大的点便会产生很大影响, 这几乎是无法克服的缺点^[8].

(3) 本文所涉及的十种线粒体 MTD 方程演化优化时间平均为 2 分钟左右, 计算速度快, 结果较为理想.

表 1 MTD 演化优化结果

Table 1 The results of evolution optimum for MTD

Mitochondria	Refs.	$\alpha/\mu w$	β	k_x/h	k/h	R	R_f	E
Aristichthys nobilis liver	(5)	126.0994	13.6344	0.6706	0.7105	0.9602	0.9995	0.0499
Germany mirror carp liver	(3)	221.2362	8.8235	0.5144	0.2840	0.9815	—	1.6244
Carp pancreas	(6)	146.9011	8.8584	0.2534	0.2161	0.9137	0.9998	4.6031
Number 2 fish liver	(6)	99.9777	16.9370	0.6534	0.3738	0.6753	0.9888	1.8366
Carp liver	(6)	163.6560	6.724	0.1101	0.2075	0.9990	0.9601	5.1126
Young rat liver a	(7)	46.6571	0.8226	0.3569	0.36	0.9908	0.9813	1.3686
Young rat liver b	(7)	435.2861	4.1440	0.2704	0.2441	0.9548	0.9931	4.7499
Young rat liver c	(7)	304.1881	3.1571	0.3520	0.2701	0.9789	0.9953	2.2337
Young rat liver d	(7)	461.3951	3.6871	0.3665	0.7866	0.9818	0.9962	1.0053
Young rat liver e	(7)	554.3198	3.1785	0.4199	0.3362	0.9843	0.9953	2.3331

k : The metabolism rate constant of mitochondria in the references. R_r : Optimum correlation coefficient in the reference.

参 考 文 献

- 1 Nedergaard J, Cannon B, Lindberg O. *Nature*, **1977**, **267**(9):518
- 2 Wang X Q, Xie C L, Qu S S, *et al.* *Thermochimica Acta*, **1991**, **176**:69
- 3 Xie C L, Tan A M, Qu S S. *Thermochimica Acta*, **1993**, **216**:15
- 4 Pan Z J, Chen, Y J, Kang L S. *Optimization Techniques Application*, Singapore: World Scientific Press, 1995. p.946
- 5 刘 义, 谢昌礼, 屈松生等. *物理化学学报*, **1995**, **11**(10):929
- 6 王小强. 硕士论文. 武汉大学化学系, 1990
- 7 王 宏. 硕士论文. 武汉大学化学系, 1992
- 8 崔启武, 刘家冈. *生物种群增长的营养动力学*, 北京: 科学出版社, 1991. p.75 、 p.246

Studies on the Thermokinetic Model of Mitochondrial Metabolism and its Evolutionary Optimization

Xiong Ya ¹Pan Zhengjun Wang Hong Wu Dingquan ¹Kang Lishan Qu Songsheng
(Department of Chemistry, ¹State Key Laboratory of Soft Engineer, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract The thermokinetic equation (MTD) of mitochondrial metabolism was deduced and the relation between this equation and exponential model was examined. The technology of evolutionary computation was first introduced to the research of biological thermochemistry. The thermokinetic parameters of some mitochondrial external metabolism were globally optimized with the evolutionary computation program about MTD, which was programmed by ourselves, and excellent result was obtained.

Keywords: Mitochondria, Evolution computation, Thermokinetics, Global optimum, Microcalorimetry