

基于基因调控回路的聚合反应机理分析

李伟, 方东宇, 孙建中^{*}, 朱立峰
(浙江大学化工系, 杭州 310027)

摘要:借鉴基因调控回路原理对聚合反应机理进行了尝试性分析,并建立了聚合机理调控模型(PRC model),提出了实验设想。

关键词:基因调控; 聚合反应; 聚合机理调控模型

前言

基因调控回路(Gene regulatory circuits)是目前基因工程和生物技术中研究的热点。利用该调控模型可以较好的解释基因的表达,在基因疗法和生物制药等领域得到了很好的应用。将该模型引入到对聚合机理的研究分析中,突破了传统的聚合反应机理的分析方法,在分子量及其分布的调控等方面开拓了新的思路。本文对这一基因调控回路的基本思路做了简要的介绍,并应用这一思想对聚合反应机理进行了尝试性的研究。

1 基因调控回路原理^[1,2]

基因的表达可以在不同的水平上加以调控,包括转录前调控、转录调控、转录后调控(转录后加工)和翻译调控。这其中最主要的调控是转录水平的调控。最基本的基因调控序列包括顺式作用元件和反式作用元件,基因调控就是通过反式作用产物(通常为蛋白质)与顺式作用序列间特定的相互作用进行调控的,其调控原理见图1。

图1中的基因调控回路由两个启动子(一段特定的DNA序列,属于顺式作用元件)和两个调节基因(编码生成阻遏蛋白的特定的DNA序列)组成。每一个启动子都被与各自相对的调节基因所转录的阻遏蛋白抑制。调节基因1所编码生成的阻遏蛋白会与启动子1结合破坏其起始转录功能,从而抑制调节基因2正常转录生成阻遏蛋白2;同理,调节基因2所编码生成的阻遏蛋白会与启动子2结合破坏其起始转录功能,从而抑制调节基因1正常转录生成阻遏蛋白1。但是,诱导子1和诱导子2的存在会分别与上述两种阻遏蛋白结合而减弱其阻遏作用。正是这两种相反过程(阻遏和反阻遏)的存在,使基因表达的调控成为可能。

2 基于基因调控回路思想的聚合机理分析^[1,3,4]

在聚合反应过程中,通过一系列的链反应(链引发、链增长、链转移和链终止)得到一定分子量分布的聚合物。在这样的过程中同样存在着和图1中所描述的调控回路相似的聚合反应机理调控回路。下面将针对自由基聚合机理展开分析。

作者简介:李伟(1977—),男(汉族),安徽蚌埠人,浙江大学化工系硕士,2002年初将赴美攻读博士学位;

^{*} 通讯联系人。

(C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

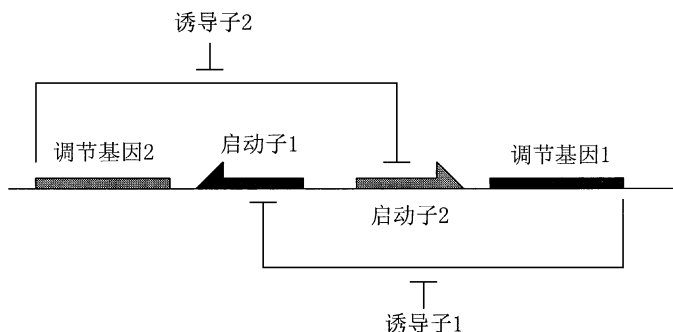


图 1 基因调控回路

自由基聚合反应一般由链引发、链增长、链转移和链终止等基元反应组成。通过与基因调控回路类比的关系,它们可以分别成为聚合反应机理调控回路中的“启动子”、“调节基因”和“诱导子”(见图 2)。

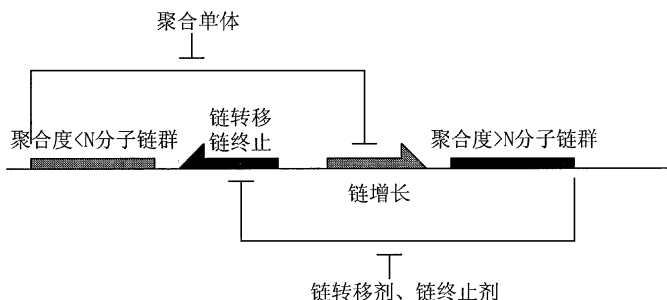


图 2 聚合机理调控回路

在此,作者提出了如下假设:(1)聚合反应为种子引发聚合,反应过程中无引发剂引发;(2)当聚合度达到 N (N 取决于不同的反应体系)时,由于链自由基的卷曲、包埋程度加剧,降低了其发生链转移和链终止反应的可能性。

当聚合种子加入反应体系后,随着聚合反应的进行,单体不断的消耗,分子链不断增长,当链长达到某一程度(聚合度 N)时,分子链卷曲、包埋程度加剧,严重降低了该分子链发生链转移和链终止反应的可能性。但是链转移剂或链终止剂的加入却可导致链转移或链终止频繁发生,聚合度 $< N$ 的分子链群浓度增加,不利于聚合度 $> N$ 的分子链数目的增加,导致该体系的数均分子量减少。可见,上述现象极类似于基因调控回路中的阻遏和反阻遏作用。其中,链增长、链转移和终止、聚合度 $> N$ 分子链群、聚合度 $< N$ 分子链群分别对应于基因调控回路中的启动子 1、启动子 2、调节基因 1 编码阻遏蛋白、调节基因 2 编码阻遏蛋白。链转移剂和终止剂、单体可分别视为诱导子 1、诱导子 2。

聚合机理调控与基因调控的这种相似性使得把对基因调控回路的研究方法引入聚合机理研究领域成为可能。由基因调控回路无因次方程(1)和(2)

$$\frac{dU}{dt} = \frac{\alpha_1}{1 + v^\beta} - U \quad (1)$$

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\alpha_2}{1 + U^\gamma} - V \quad (2)$$

式中, U 、 V ——调节基因 1 和调节基因 2 分别编码的阻遏蛋白浓度;

α_1 、 α_2 ——调节基因 1 和调节基因 2 分别编码的阻遏蛋白的有效合成速率;

β 、 γ ——启动子 1 和启动子 2 的阻遏因子。

类似可以得到聚合机理调控无因次方程(PRC model)(3)和(4)

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{r_1}{1 + P_2^\beta} - P_1 \quad (3)$$

$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{r_2}{1 + P_1^\gamma} - P_2 \quad (4)$$

式中, P_1 、 P_2 ——聚合度 $> N$ 分子链群浓度和聚合度 $< N$ 分子链群浓度;

r_1 、 r_2 ——聚合度 $> N$ 分子链群和聚合度 $< N$ 分子链群的有效合成速率;

β 、 γ ——阻遏因子 1 和 2。

3 研究思路^[3,4,5]

针对某一聚合体系,通过实验得到不同时间下的聚合物分子量分布曲线后,根据理论假设中所设定的某一聚合度 N 为界进行如图 3 所示的处理。

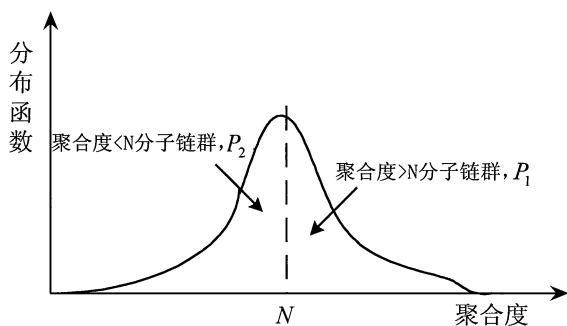


图 3 根据理论假设对某一聚合体系的处理

通过处理,可以得到不同时刻的 P_1 、 P_2 、 dP_1/dt 和 dP_2/dt ,利用所得到的数据分别对方程(3)和(4)进行曲线拟合,从而得到了模型参数 r_1 、 r_2 、 β 、 γ 。平衡状态(动态平衡)时, dP_1/dt 和 dP_2/dt 均为零,可以得到(5)和(6)式,

$$0 = \frac{r_1}{1 + P_2^\beta} - P_1 \quad (5)$$

$$0 = \frac{r_2}{1 + P_1^\gamma} - P_2 \quad (6)$$

分别做图 $P_1 \sim P_2$,可以得到两条浓度关系曲线,如图 4a—c 所示。

图 4a 中两条曲线有 3 个交点 a、b、c,分别对应高稳态点、非稳态点和低稳态点。图 4b、4c 则分别对应的是仅有高稳态点和仅有低稳态点的反应体系。因为对于聚合反应而言,作者希望得到的是高分子量的聚合物产品,该产品对应于图 4a 中的低稳态点 c 和图 4c 中的低稳态点 a。而图 4a 中的高稳态点 a 和图 4b 中的高稳态点 a 对应的聚合产品数均分子量较小,是实际的聚合反应所不希望的。因为聚合反应初期,聚合度 $< N$ 分子链群浓度远高于聚合度 $> N$ 分子链群浓度,所以反应初期整个反应体系处于图 4a 中高稳态点 a 附近。使用相空间技巧分析可知,整个体系将会稳定在点 a 处,对应整个体系的数均分子量较小,这在实际生产中将意味着聚合反应的失败。所以只有图 4c 所对应的聚合体系才是实际聚合反应所希望的。图 5 中给出了这种聚合情况所对应的 $P_1 \sim t$ 、 $P_2 \sim t$ 关系曲线。反应刚开始,聚合度 $< N$ 的分子链群浓度提高,聚合度 $> N$ 分子链群浓度很低,随着反应的不进行,单体不断被消耗,聚合度 $> N$ 的分子链群的浓度则不断增加,而聚合度

$< N$ 分子链群的浓度却不断下降。当聚合反应进行到一定时间之后,两种分子链群的浓度将基本保持不变,形成了所谓的动态平衡。此时整个反应体系将对应于图 4c 中的低稳态点 a。

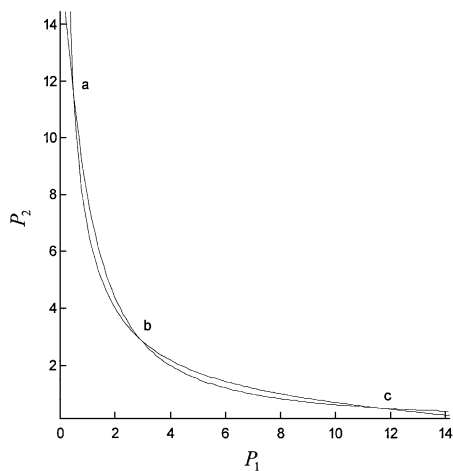


图 4a 存在三个稳态点的情况

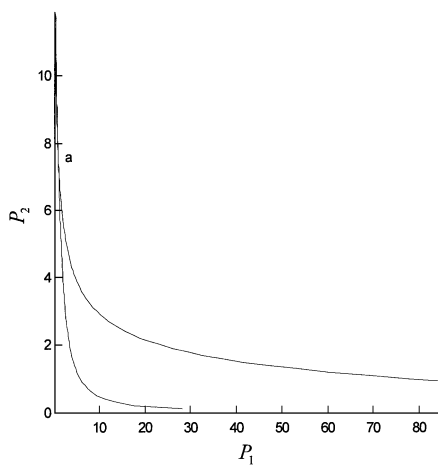


图 4b 仅存在一个高稳态点的情况

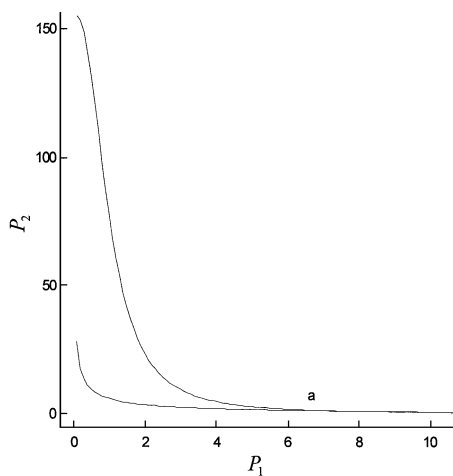


图 4c 仅存在一个低稳态点的情况

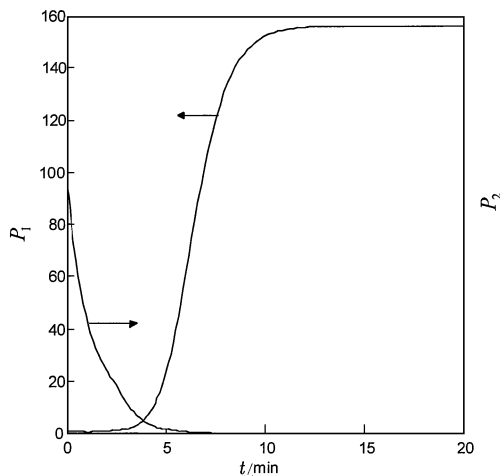


图 5 对应于图 4c 的聚合反应

在实验中,可以通过改变聚合反应条件(聚合温度、压力等)的方法来调整上述模型中的参数 r_1 、 r_2 、 β 、 γ ,从而达到对聚合反应稳态点的调控;如果使稳态点越偏向图 4c 中图形区域的右下角,则图 3 中聚合度 $> N$ 分子链群所对应的面积将越大,即浓度越高;相反,如果使稳态点越偏向图 4c 中图形区域的左上角,则图 3 中聚合度 $< N$ 分子链群所对应的面积将越大,相应的浓度越高。通过对上述模型参数的调节,可以实现对聚合反应中分子量分布的有效调节。

参考文献:

- [1] Timothy S. Gardner, Charles R. Cantor, James J. Collins, Construction of a Genetic Toggle Switch in Escherichia Coli [J]. Nature, 2000, 403, (C)1994-2022 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnk>

339~342.

- [2] 明镇寰, 编著. 生物化学与分子生物学新概念. 杭州: 浙江大学出版社, 1999, 131~140.
- [3] 潘祖仁, 主编. 高分子化学. 北京: 化学工业出版社, 1994, 18~96.
- [4] 陈甘棠, 主编. 化学反应工程. 北京: 化学工业出版社, 1995, 56~62.
- [5] 钱伟长. 微分方程的理论及其解法. 北京: 国防工业出版社, 1992, 60~70.

Novel Analysis of Polymerization Mechanism Based on Polymerization-Regulatory Circuits (PRC) Model

LI Wei, FANG Dong-yu, SUN Jian-zhong, ZHU Li-feng

(*Department of Chemical Engineering, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China*)

Abstract: A new model named Polymerization-Regulatory Circuits (PRC) is concerned. This model is similar to the gene-regulatory circuits in the field of biology. Seed-polymerization is analyzed based on the PRC model and experiment method is given.

Key words: Gene-regulatory; Polymerization; Regulatory-model

(上接第 70 页)

- [22] Daigo S, Masao O, et al. US, 4919911, 1990.
- [23] Hidetoshi S, Yoshinari K. EP, 0477964, 1992.
- [24] Hidetoshi S, Yoshinari K. US, 5262137, 1993.
- [25] Hidetoshi S, Yoshinari K. JP, 04139018, 1990.
- [26] Lizuka Y, Iwasaki T, et al. EP, 0166368, 1991.

An Overview of Process for Treating Poly (phenylene sulfide) Reaction Slurry

YU Pei-qian, YU Zi-li

(*Institute of Materials Science & Technology, Sichuan University, Chengdu 610064, China*)

Abstract: This article reviews the process for treating poly (phenylene sulfide) reaction slurry, mainly covers solvent and LiCl (one of the reaction promoters) recovery processes. A perspective of its future is given.

Key words: Poly (phenylene sulfide); Reaction slurry; Polar solvent; Reaction promoters; Recovery process