

文章编号:1000-1638(2025)02-0137-12

DOI:10.13484/j.nmgdxzbk.20250204

p53-Mdm2 蛋白网络的最优控制策略： 关于 Nutlin-3 药物研究*

李雪冬¹, 徐国明², 刘 楠², 杨红丽¹

(1. 内蒙古大学数学科学学院, 呼和浩特 010021; 2. 包头师范学院数学科学学院, 内蒙古 包头 014030)

摘要: 抗癌基因 p53 在各类癌细胞中的频繁缺失是癌症发生的原因之一, 所以恢复 p53 的药物越来越受到人们的关注。Nutlin-3 作为 Mdm2 的抑制剂, 能够削弱 Mdm2 对 p53 的抑制作用, 稳定 p53 蛋白水平。基于 p53-Mdm2 回路和 p53-ATM 回路的数学模型, 引入 Nutlin-3 药物作为控制变量, 首先讨论了最优控制的存在性, 又利用庞特里亚金极小值原理得到最优控制的表达形式, 最后通过数值模拟检验模型的合理性以及最优控制的有效性。数值模拟结果表明: 加入药物控制后, Mdm2 浓度出现明显的下降, p53 浓度上升。此外, 探究了系统添加药物后, 药物结合率、细胞受到的刺激以及药物成本等参数对 p53 和 Mdm2 的影响。研究结果具有一定的现实意义, 为临床治疗提供针对性的建议。

关键词: 最优控制; p53 网络; 数学模型; Nutlin-3

中图分类号: O193; O29 **文献标志码:** A

p53 是一种在细胞应激时被激活的肿瘤抑制因子^[1], 被称为“基因组守护者”^[2]。在非应激条件下, 由于受 Mdm2 的严格抑制, p53 保持在较低水平^[1-3]。当细胞受到胞内外的压力时, Mdm2 的活性下降, p53 蛋白的水平和转录活性增加, 进而促进了 Mdm2 的转录, 形成 p53-Mdm2 负反馈回路^[4]。有研究发现, 在约 50% 的癌症中均存在编码 p53 蛋白的基因突变或缺失, 这导致肿瘤抑制因子 p53 的功能丧失^[5]。各种药物已经被提出来恢复癌细胞中的 p53, 其中小分子药物是最重要的, 也是最先进的临床试验主题^[6]。其中药物的剂量设计是一个重要的问题。Nutlin-3 是视网膜母细胞瘤的一种小分子失活药物^[5-7], 具有与其他蛋白结合并使其降解的能力。实验发现, 小分子 Nutlin-3 取代 Mdm2 结合位点中的 p53, 从而阻碍 p53-Mdm2 复合物的形成, 并诱导 p53 水平的快速升高^[7-8]。p53 的激活可能导致凋亡通路的触发, 因此 Nutlin-3 被认为是潜在的重要抗肿瘤药物^[8-9]。

在此之前, 有很多关于 Nutlin-3 对 p53 系统影响的研究。Vassilev 等^[6]发现了 Nutlin-3 对野生型 p53 肿瘤细胞系(如 HCT116、RKO 和 SJSA-1 细胞)的抗肿瘤活性较强, 而对突变型 p53 细胞系(如 SW480、PC3)的作用较小。Hu 等^[10]发现了 MDM2 和 MDMX 在结构上的微小差异导致了 Nutlin-3 亲和力的较大差异, 实验表明 MDMX 也是肿瘤细胞中 p53 激活的有效靶点。Puszynski 等^[11]考虑了 p53-Mdm2 负反馈回路和 PTEN-PIP3-Akt 的正反馈回路, 用小鼠口服给药的药效动力学模型模拟了细胞内的 Nutlin-3 浓度, 结果表明施加高剂量的 Nutlin-3 对 p53 水平的影响更大。

* 收稿日期: 2024-04-25; 修回日期: 2024-08-11

基金项目: 内蒙古自然科学基金项目(2022MS01011); 高水平研究成果培育项目(BSYKJ2023-ZQ08)

作者简介: 李雪冬(1996-), 男, 内蒙古包头人, 2022 级硕士研究生。E-mail: lxd121696@163.com

通信作者: 刘 楠(1993-), 男, 内蒙古包头人, 讲师, 博士。主要从事非线性动力学研究。E-mail: imuliunan@163.com

Haseeb 等^[5]则考虑了 p53-Mdm2 负反馈回路和 Mdm2 mRNA 介导的正反馈回路,采用 PBK 模型模拟不同组织中 Nutlin-3 的浓度,研究采用了 p53 持续脉冲和 p53 振荡两种方式来确定 Nutlin-3 给药的剂量^[12-13]。除此之外,Purvis 等^[14]为了得到 p53 持续性脉冲,将 Nutlin-3 对 p53-Mdm2 复合物的影响用 Hill 函数来表达,并且用不同剂量的 Nutlin-3 和不同紫外线照射时间对细胞进行处理。虽然关于 Nutlin-3 的研究较为丰富,但是有关 Nutlin-3 最优控制的研究却少之又少。

基于上述考虑,本文在 Batchelor 等^[15]建立的模型基础上,加入控制变量 $u(t)$ 模拟 Nutlin-3 药物的剂量,首先讨论了最优控制的存在性,利用庞特里亚金极小值原理^[16],求出最优控制 $u^*(t)$ 的表达形式,探究了 Nutlin-3 药物剂量随时间的变化以及加入药物对 p53 系统的影响。此外,还研究了药物结合率、药物成本和细胞损伤强度对 p53 和 Mdm2 的影响。本文的模型虽然简单,但涵盖了 p53 通路动力学的各个方面,可以定性分析药物剂量实施。结果表明利用最优控制方法可以为药物剂量的实施提供新思路。

1 模型的建立

基于生物事实和 Batchelor 等^[15]已建立的模型如图 1 所示。考虑了 p53 信号通路中的 5 种物质:非活性 p53 (P_i),活性 p53 (P_a), Mdm2 (M), Wip1 (W)和信号因子 (S),其中信号因子代表活跃的上游激酶,例如 ATM-P 和 Chk2-P1^[15]。

在 DNA 损伤后,信号因子首先感知到损伤信号,并将损伤信号传递给 p53-Mdm2 模块,一方面激活 p53 的转录活性,使 p53 从非活性转化为活性^[17-18],活性 p53 诱导 Wip1 的产生,Wip1 最终又抑制信号因子^[19-20]。另一方面,活化的 p53 通过激活 Mdm2 转录正调控 Mdm2,Mdm2 通过促进 p53 的泛素化和降解负调控 p53^[21],信号因子同时也抑制 Mdm2^[18],例如 ATM-P 通过催化 Mdm2 在 Ser395 位点的磷酸化促使 Mdm2 自我泛素化并被快速分解,从而起到抑制 Mdm2 的效果。Nutlin-3 通过占据 Mdm2 中 p53 的结合位点,从而阻碍 p53 与 Mdm2 的结合,诱导 p53 水平的升高^[5,11-13]。

Nutlin-3 通过占据 Mdm2 中 p53 的结合位点,从而阻碍 p53 与 Mdm2 的结合,诱导 p53 水平的升高^[5,11-13]。用 $u(t)$ 表示注射 Nutlin-3 的剂量,当 $u(t) \neq 0$ 时得到有控制系统:

$$\begin{cases} \frac{dP_i}{dt} = \beta_P - \alpha_{MP_i} MP_i - \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{P_i} P_i \\ \frac{dP_a}{dt} = \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{MP_a} MP_a \\ \frac{dM}{dt} = \beta_M P_a + \beta_{M_i} - \alpha_{SM} SM - \alpha_M M - \gamma_N u(t) M \\ \frac{dW}{dt} = \beta_W P_a - \alpha_W W \\ \frac{dS}{dt} = \beta_S - \alpha_{WS} \frac{W^{n_w}}{W^{n_w} + T_{W^w}^{n_w}} S - \alpha_S S \end{cases} \quad (1)$$

值得注意的是,方程中用 Hill 函数表示信号因子对 p53 的调控作用,此外,由于 ATM-P 在实验中保持较高水平,将 Wip1 对信号因子的抑制作用建模为一个具有较大饱和率的希尔函数,其中 Hill 系数 $n_w = 4$ ^[15]。 γ_N 表示 Nutlin-3 与 Mdm2 的结合率。

此外,当 $u(t) = 0$ 时,注射药物 Nutlin-3 的剂量为 0,即不添加药物,从而得到无控制系统:

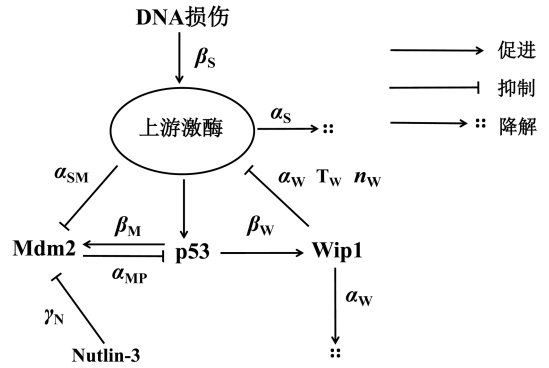


图 1 模型示意图

Fig. 1 Schematic diagrams of the model

$$\begin{cases} \frac{dP_i}{dt} = \beta_P - \alpha_{MP_i} MP_i - \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} - \alpha_{P_i} P_i \\ \frac{dP_a}{dt} = \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} - \alpha_{MP_a} MP_a \\ \frac{dM}{dt} = \beta_M P_a + \beta_{M_i} - \alpha_{SM} SM - \alpha_M M \\ \frac{dW}{dt} = \beta_W P_a - \alpha_W W \\ \frac{dS}{dt} = \beta_S - \alpha_{WS} \frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} S - \alpha_S S \end{cases} .$$

模型(1)中其他参数值及其表示意义见表 1。大部分参数来自文献[15]中对实验数据的定量拟合。

表 1 模型中的参数值
Table 1 Parameters in model

参数	描述	取值	来源
β_P	P_i 的产生率	0.9	文献[15]
β_{SP}	P_a 的产生率	10	文献[15]
β_M	受 p53 激活的 Mdm2 的产生率	0.9	文献[15]
β_{M_i}	不受 p53 激活的 Mdm2 的产生率	0.2	文献[15]
β_W	Wip1 的产生率	0.25	文献[15]
β_S	信号因子的产生率	10	文献[15]
α_{MP_i}	受 Mdm2 抑制的 P_i 的降解率	5	文献[15]
α_{P_i}	P_i 的降解率	2	文献[15]
α_{MP_a}	受 Mdm2 抑制的 P_a 的降解率	1.4	文献[15]
α_{SM}	受信号因子抑制的 Mdm2 的降解率	0.5	文献[15]
α_M	Mdm2 的降解率	1	文献[15]
α_W	Wip1 的降解率	0.7	文献[15]
α_{WS}	受 Wip1 抑制的信号因子的降解率	50	文献[15]
α_S	信号因子的降解率	7.5	文献[15]
T_S	p53 的半最大产生量	1	文献[15]
T_W	Wip1 的半最大降解量	0.2	文献[15]
n_S	信号因子刺激下 p53 产生的希尔系数	4	文献[15]
n_W	Wip1 抑制信号因子的希尔系数	4	文献[15]
γ_N	药物 Nutlin-3 与 Mdm2 的结合率	2	假设值

2 理论与方法

系统模型的方程如公式(1)所示,其中控制变量 $u(t)$ 为有界的 Lebesgue 可积函数,表示注射 Nutlin-3 的剂量。

目标函数为

$$J(u(t)) = \int_0^{t_f} \left[M(t) + \frac{Bu(t)^2}{2} \right] dt \quad (2)$$

其中, t_f 为末端时刻, 表示实验的总时长; B 为相应的权重系数, 表示 Nutlin-3 药物的成本。目标函数中包括了 Mdm2 的浓度 $M(t)$ 和注射 Nutlin-3 的剂量 $u(t)$ 。目的是计算出最优给药策略 $u^*(t)$, 使得 Mdm2 浓度最低, 购买药物的费用最少。以下工作是寻求最优控制 $u^*(t)$, 使得 $J(u^*(t)) = \min_{\Omega} J(u(t))$ 。控制约束条件为 $\Omega = \{u(t) \in L^1(0, t_f) \mid a_1 \leq u(t) \leq b_1\}$ 其中, a_1, b_1 为常数且 $a_1, b_1 \in (0, 1]$ 。

2.1 最优控制的存在性

求解最优控制是解决最优控制问题的关键。只有在证明最优控制存在的基础上, 才能得到最优控制的表达形式。下面给出最优控制存在性的证明^[22]。

引理 2.1 对于系统 $\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t))$, $x(t_0) = x_0$, 以及目标函数 $J(u) = \int_{t_0}^{t_f} g(t, x(t), u(t)) dt$, 设 u^* 为控制变量, x^* 为状态变量, λ 为相应的伴随变量, $f(t, x(t), u(t))$ 和 $g(t, x(t), u(t))$ 是连续可微的凸函数。若在 $t_0 \leq t \leq t_f$ 上, 有 u^*, x^*, λ 满足 $g_u + \lambda f_u = 0, \dot{\lambda} = -(g_x + \lambda f_x), \lambda(t_f) = 0, \lambda(t) \geq 0$, 则对所有的控制 $u(t)$, 都有 $J(u^*(t)) \leq J(u(t))$ 。

定理 2.1 对于系统状态方程及相应的目标函数 $J(u(t)) = \int_0^{t_f} [M(t) + Bu(t)^2/2] dt$, 则一定存在最优控制 $u^*(t) \in \Omega$, 使得 $J(u^*(t)) = \min_{\Omega} J(u(t))$ 。

想证明上述存在性定理成立, 只需验证状态方程和目标函数满足以下 7 个条件^[22-25]。

(1) 控制集 $\Omega \in \{u(t) \in L^1(0, t_f) \mid a_1 \leq u(t) \leq b_1\}$ 为凸闭集, 其中 $a_1, b_1 \in (0, 1]$;

(2) 由给定的初值 \vec{x}_0 , 控制 \vec{u} 组成的集合 (\vec{x}_0, \vec{u}) 为非空集, 且在控制下得到的系统状态的解是存在的且满足初始条件;

(3) 由系统状态方程的等式右边的式子组成的向量函数 f 连续, 且满足 $f(t, \vec{x}, \vec{u}) = \varphi(t, \vec{x}) + \psi(t, \vec{x}) \vec{u}$, 其中 $\varphi(t, \vec{x}), \psi(t, \vec{x})$ 是关于 t 和 \vec{x} 的矩阵函数;

(4) $L(t, \vec{x}, \vec{u}) = M + Bu^2/2$ 在控制集 Ω 上是凸的;

(5) $|f(t, \vec{x}, \vec{u})| \leq C_1(1 + |\vec{x}| + |\vec{u}|)$, 其中常数 $C_1 \geq 0$;

(6) $f(t, \vec{x}, \vec{u})$ 满足 Lipschitz 条件;

(7) $L(t, \vec{x}, \vec{u})$ 有下界, 即存在常数 $r \geq 1, \alpha_1 \geq 0$ 以及 α_2 , 使得 $L(t, \vec{x}, \vec{u}) \geq \alpha_1 |\vec{u}|^r - \alpha_2$ 。

证明

(1) 由控制集 Ω 的定义可知条件(1)显然成立。

(2) 由于状态方程的系数为常数且系统的解是有界的, 因此状态方程的解是存在的且满足初值条件, 从而 (\vec{x}_0, \vec{u}) 为非空集。

(3) 由状态方程右侧的式子组成的向量函数为

$$f(t, \vec{x}, \vec{u}) = \begin{bmatrix} \beta_P - \alpha_{MP_i} MP_i - \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{P_i} P_i \\ \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{MP_a} MP_a \\ \beta_M P_a + \beta_{M_i} - \alpha_{SM} SM - \alpha_M M \\ \beta_W P_a - \alpha_W W \\ \beta_S - \alpha_{WS} \frac{W^{n_w}}{W^{n_w} + T_{W^w}^{n_w}} S - \alpha_S S \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -\gamma_N M \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \vec{u},$$

$$\varphi(t, \vec{x}) = \begin{bmatrix} \beta_P - \alpha_{MP_i} MP_i - \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{P_i} P_i \\ \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} - \alpha_{MP_a} MP_a \\ \beta_M P_a + \beta_{M_i} - \alpha_{SM} SM - \alpha_M M \\ \beta_W P_a - \alpha_W W \\ \beta_S - \alpha_{WS} \frac{W^{n_w}}{W^{n_w} + T_{W^w}^{n_w}} S - \alpha_S S \end{bmatrix}, \psi(t, \vec{x}) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ -\gamma_N M \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \vec{u},$$

则有 $f(t, \vec{x}, \vec{u}) = \varphi(t, \vec{x}) + \psi(t, \vec{x}) \vec{u}$ 成立。因为向量 P_i, P_a, M, W, S 连续,故向量函数 $f(t, \vec{x}, \vec{u})$ 连续。又因为 $\varphi(t, \vec{x}), \psi(t, \vec{x})$ 为关于 t, \vec{x} 的矩阵函数,因此条件(3) 成立。

(4) 根据凸函数的定义,要证 $L(t, \vec{x}, \vec{u})$ 在控制集 Ω 上为凸函数,只需证明对于任意的 $\theta(0 < \theta < 1)$,有 $L(t, \vec{x}, (1-\theta)\vec{u} + \theta\hat{u}) \leq (1-\theta)L(t, \vec{x}, \vec{u}) + \theta L(t, \vec{x}, \hat{u})$ 成立,其中 $\vec{u} = (\vec{u}(t))^T, \hat{u} = (\hat{u}(t))^T, t_0 < t < t_f$ 。

证明

$L(t, \vec{x}, (1-\theta)\vec{u} + \theta\hat{u}) = M(t) + B[(1-\theta)\vec{u} + \theta\hat{u}]^2/2 = M(t) + B[(1-\theta)^2\vec{u}^2 + \theta^2\hat{u}^2 + 2\theta(1-\theta)\vec{u}\hat{u}]/2 = M(t) + B\vec{u}^2/2 + B[(\theta^2 - 2\theta)\vec{u}^2 + \theta^2\hat{u}^2 + 2\theta(1-\theta)\vec{u}\hat{u}]/2$ 并且 $(1-\theta)L(t, \vec{x}, \vec{u}) + \theta L(t, \vec{x}, \hat{u}) = (1-\theta)[M(t) + B\vec{u}^2/2] + \theta[M(t) + B\hat{u}^2/2] = M(t) + (1-\theta)B\vec{u}^2/2 + \theta B\hat{u}^2/2 = M(t) + B\vec{u}^2/2 + \theta[B\hat{u}^2/2 - B\vec{u}^2/2]$,两式相减得

$$L(t, \vec{x}, (1-\theta)\vec{u} + \theta\hat{u}) - (1-\theta)L(t, \vec{x}, \vec{u}) + \theta L(t, \vec{x}, \hat{u}) = B[(\theta^2 - 2\theta)\vec{u}^2 + \theta^2\hat{u}^2 + 2\theta(1-\theta)\vec{u}\hat{u}]/2 - \theta[B\hat{u}^2/2 - B\vec{u}^2/2] = B[\theta(\theta - 1)\vec{u}^2 + \theta(\theta - 1)\hat{u}^2 - 2\theta(\theta - 1)\vec{u}\hat{u}]/2 = B\theta(\theta - 1)(\vec{u} - \hat{u})^2/2。$$

因为 $\theta(0 < \theta < 1)$,从而 $B\theta(\theta - 1)(\vec{u} - \hat{u})^2/2 \leq 0$,即 $L(t, \vec{x}, (1-\theta)\vec{u} + \theta\hat{u}) \leq (1-\theta)L(t, \vec{x}, \vec{u}) + \theta L(t, \vec{x}, \hat{u})$,故 $L(t, \vec{x}, \vec{u})$ 为凸函数,条件(4) 可证。

(5) 由条件(3) 可知 $f(t, \vec{x}, \vec{u}) = \varphi(t, \vec{x}) + \psi(t, \vec{x}) \vec{u}$,则

$$\begin{aligned} |f(t, \vec{x}, \vec{u})| &= |\varphi(t, \vec{x}) + \psi(t, \vec{x}) \vec{u}| \\ &\leq \begin{vmatrix} \beta_P + \left(\alpha_{MP_i} M + \beta_{SP} \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} + \alpha_{P_i}\right) P_i \\ \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} + \alpha_{MP_a} MP_a \\ \beta_M P_a + \beta_{M_i} + (\alpha_{SM} S + \alpha_M) M \\ \beta_W P_a + \alpha_W W \\ \beta_S + \left(\alpha_{WS} \frac{W^{n_w}}{W^{n_w} + T_{W^w}^{n_w}} + \alpha_S\right) S \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ -\gamma_N M \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} |\vec{u}| \\ &\leq \begin{vmatrix} \beta_P \\ \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} \\ \beta_M P_a + \beta_{M_i} \\ \beta_W P_a \\ \beta_S \end{vmatrix} + \begin{vmatrix} \left(\alpha_{MP_i} M + \beta_{SP} \frac{S^{n_s}}{S^{n_s} + T_{S^s}^{n_s}} + \alpha_{P_i}\right) \\ \alpha_{MP_a} M \\ (\alpha_{SM} S + \alpha_M) \\ \alpha_W \\ \left(\alpha_{WS} \frac{W^{n_w}}{W^{n_w} + T_{W^w}^{n_w}} + \alpha_S\right) \end{vmatrix} \begin{vmatrix} 0 \\ 0 \\ -\gamma_N M \\ 0 \\ 0 \end{vmatrix} |\vec{u}| \\ &= C_1 + C_2 |\vec{x}| + C_3 |\vec{u}| = C_1 + C_4 (|\vec{x}| + |\vec{u}|) = C_5 (1 + |\vec{x}| + |\vec{u}|), \end{aligned}$$

$$C_1 = \begin{pmatrix} \beta_P \\ \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \\ \beta_M P_a + \beta_{M_i} \\ \beta_W P_a \\ \beta_S \end{pmatrix}, C_2 = \begin{pmatrix} \left(\alpha_{MP_i} M + \beta_{SP} \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} + \alpha_{P_i} \right) \\ \alpha_{MP_a} M \\ (\alpha_{SM} S + \alpha_M) \\ \alpha_W \\ \left(\alpha_{WS} \frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} + \alpha_S \right) \end{pmatrix}, C_3 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -\gamma_N M \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

且 $C_4 = \max\{C_2, C_3\}, C_5 = \max\{C_1, C_4\}$ 。

(6) 根据 Lipschitz 条件的定义, 若 $f(t, \vec{x}, \vec{u})$ 关于 x 满足 Lipschitz 条件, 则 $|f(t, \vec{x}_1, \vec{u}) - f(t, \vec{x}_2, \vec{u})| \leq C |\vec{x}_1 - \vec{x}_2|$ 成立。以下证明

$$\begin{aligned} |f(t, \vec{x}_1, \vec{u}) - f(t, \vec{x}_2, \vec{u})| &= \left| \begin{aligned} &\alpha_{MP_i} (MP_i)^* + \beta_{SP} \left(P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \right)^* + \alpha_{P_i} (P_i)^* \\ &- \beta_{SP} \left(P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \right)^* + \alpha_{MP_a} (MP_a)^* \\ &- \beta_M (P_a)^* + \alpha_{SM} (SM)^* + \alpha_M M^* + \gamma_N u(t) M^* \\ &- \beta_W (P_a)^* + \alpha_W W^* \\ &\alpha_{WS} \left(\frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} S \right)^* + \alpha_S S^* \end{aligned} \right| \\ &\leq \left| \begin{aligned} &\alpha_{MP_i} (MP_i)^* + \beta_{SP} \left(P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \right)^* + \alpha_{P_i} (P_i)^* \\ &\alpha_{MP_a} (MP_a)^* \\ &\alpha_{SM} (SM)^* + \alpha_M M^* + \gamma_N u(t) M^* \\ &\alpha_W W^* \\ &\alpha_{WS} \left(\frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} S \right)^* + \alpha_S S^* \end{aligned} \right| \\ &\leq \left| \begin{aligned} &C_1 \left((MP_i)^* + \left(P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \right)^* + (P_i)^* \right) \\ &\alpha_{MP_a} (MP_a)^* \\ &C_2 ((SM)^* + M^* + M^*) \\ &\alpha_W W^* \\ &C_3 \left(\left(\frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} S \right)^* + S^* \right) \end{aligned} \right| \leq C |\vec{x}_1 - \vec{x}_2|。 \end{aligned}$$

其中 $C_1 = \max\{\alpha_{MP_i}, \beta_{SP}, \alpha_{P_i}\}, C_2 = \max\{\alpha_{SM}, \alpha_M, \gamma_N u(t)\}, C_3 = \max\{\alpha_{WS}, \alpha_S\}; (MP_i)^* = M_{(2)} P_{i(2)} - M_{(1)} P_{i(1)}, \left(P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_S^{n_S}} \right)^* = P_{i(2)} \frac{S_{(2)}^{n_S}}{S_{(2)}^{n_S} + T_S^{n_S}} - P_{i(1)} \frac{S_{(1)}^{n_S}}{S_{(1)}^{n_S} + T_S^{n_S}}, (P_i)^* = P_{i(2)} - P_{i(1)}, (MP_a)^* = M_{(2)} P_{a(2)} - M_{(1)} P_{a(1)}, (P_a)^* = P_{a(2)} - P_{a(1)}, (SM)^* = S_{(2)} M_{(2)} - S_{(1)} M_{(1)}, M^* = M_{(2)} - M_{(1)}, W^* = W_{(2)} - W_{(1)}, \left(\frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_W^{n_W}} S \right)^* = \frac{W_{(2)}^{n_W}}{W_{(2)}^{n_W} + T_W^{n_W}} S_{(2)} - \frac{W_{(1)}^{n_W}}{W_{(1)}^{n_W} + T_W^{n_W}} S_{(1)}, S^* = S_{(2)} - S_{(1)}$, 并且假设 $x_2 \geq x_1$ 。则 $f(t, \vec{x}, \vec{u})$ 关于 x 满足 Lipschitz 条件。

(7) 因为 $M(t) \geq 0$ 恒成立, 则有 $L(t, \vec{x}, \vec{u}) = M(t) + Bu(t)^2/2 \geq Bu(t)^2/2 = B|u|^2/2$, 此时取 $\alpha_1 = B/2 > 0, \alpha_2 = 0, r = 2$, 则有 $L(t, \vec{x}, \vec{u}) \geq \alpha_1 |\vec{u}|^r - \alpha_2$ 成立。

综上所述, 最优控制存在性所需满足的条件一一得证, 故存在最优控制 $u^*(t) \in \Omega$, 使得 $J(u^*(t)) = \min_{\Omega} J(u(t))$ 。

2.2 最优控制的表达形式

运用 Pontryagin 最大值原理找出最优控制的表达形式^[16]。Pontryagin 最大值原理是根据状态方程和目标函数构造了一个哈密顿函数,从而将求解系统状态方程和目标函数的最优控制问题转化为求解哈密顿函数 H 的最小值问题。

本文结合系统模型及目标函数构造的哈密顿函数为

$$H = M(t) + Bu(t)^2/2 + \lambda_1 \left(\beta_P - \alpha_{MP_i} MP_i - \beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_{S^S}^{n_S}} - \alpha_{P_i} P_i \right) + \lambda_2 \left(\beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_{S^S}^{n_S}} - \alpha_{MP_a} MP \right) + \lambda_3 (\beta_M P_a + \beta_{M_i} - \alpha_{SM} SM - \alpha_M M - \gamma_N u(t) M) + \lambda_4 (\beta_W P_a - \alpha_W W) + \lambda_5 \left(\beta_S - \alpha_{WS} \frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_{W^W}^{n_W}} S - \alpha_S S \right), \text{其中 } \lambda_i \text{ 为伴随变量, } i=1, 2, \dots, 5.$$

定理 2.2 假设控制系统中一个最优控制 $u^*(t) \in \Omega$ 及相应的系统状态方程的解为 P_i, P_a, M, W, S , 则存在伴随变量 $\lambda_i(t)$ 以及 $\lambda_i(t)$ 满足以下的伴随方程和横截条件, 并且最优控制的表达式如下所示。其中伴随变量方程为

$$\begin{cases} \dot{\lambda}_1 = \lambda_1 \left(\alpha_{MP_i} M + \beta_{SP} \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_{S^S}^{n_S}} + \alpha_{P_i} \right) - \lambda_2 \beta_{SP} \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_{S^S}^{n_S}} \\ \dot{\lambda}_2 = \lambda_2 \alpha_{MP_a} - \lambda_3 \beta_M - \lambda_4 \beta_W \left(\beta_{SP} P_i \frac{S^{n_S}}{S^{n_S} + T_{S^S}^{n_S}} - \alpha_{MP_a} MP \right) \\ \dot{\lambda}_3 = -1 + \lambda_1 \alpha_{MP_i} P_i + \lambda_2 \alpha_{MP_a} P_a + \lambda_3 (\alpha_{SM} S + \alpha_M + \gamma_N u) \\ \dot{\lambda}_4 = \lambda_4 \alpha_W + \lambda_5 \alpha_{WS} \frac{n_W W^{n_W-1} T_{W^W}^{n_W}}{(W^{n_W} + T_{W^W}^{n_W})^2} \\ \dot{\lambda}_5 = (\lambda_1 - \lambda_2) \beta_{SP} P_i \frac{n_S W^{n_S-1} T_{S^S}^{n_S}}{(W^{n_S} + T_{S^S}^{n_S})^2} + \lambda_3 \alpha_{SM} SM + \lambda_5 \left(\alpha_{SM} \frac{W^{n_W}}{W^{n_W} + T_{W^W}^{n_W}} + \alpha_S \right) \end{cases} \quad (3)$$

横截性条件为 $\lambda_i(t_f) = 0, i=1, 2, \dots, 5$, 由控制方程 $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ 可得 $\frac{\partial H}{\partial u} = Bu - \lambda_3 \gamma_N M = 0$, 解得 $u = \lambda_3 \gamma_N M / B$, 又因为 $u(t)$ 属于控制约束条件 $\Omega = \{u(t) \in L^1(0, t_f) \mid a_1 \leq u(t) \leq b_1\}$, 则最优控制的表达形式为

$$u^*(t) = \max\{\min\{b_1, \lambda_3 \gamma_N M / B\}, a_1\} \quad (4)$$

3 结果与分析

为了验证前文理论结果的效用性以及模型的合理性, 借助 Matlab 软件进行数值模拟和仿真。由于本文的模型公式(1)伴随变量方程公式(3)是关于初始值和末端值的两点边值问题, 即满足 $x(t_0) = x_0, \lambda(t_f) = 0$, 因此采用前向-后向扫描法和四阶龙格库塔法对公式(1)和公式(3)进行求解^[24]。首先把时间区间 $[0, t_f]$ 进行 N 等分, 即 $t = [t_0, t_1, \dots, t_N]$ 。结合模型背景给予 \vec{u} 一个合适的猜测值。利用 \vec{u} 的值以及模型方程和初始值采用前向扫描法进行迭代, 求出 P_i, P_a, M, W, S 的离散值。再根据伴随变量方程 $\dot{\lambda}_i, i=1, 2, \dots, 5$ 和末端值采用后向扫描法进行迭代, 求出 λ_i 的离散值。最后将 P_i, P_a, M, W, S 的离散值和 λ_i 的离散值代入 u 的表达式求出 u 即可。其中模型的所有参数取值见表 1, 我们对参数的浓度单位进行了无量纲处理, 所以数值模拟结果只反映蛋白增加或减少的变化趋势, 不代表真实量级。变量的初始值为 $P_i(0) = 0.3, P_a(0) = 0, M(0) = 0.2, W(0) = 0, S(0) = 0$ ^[15]。此外假设药物成本 $B = 4$, 实验总时长 $t_f = 20$ 。

3.1 控制 $u(t)$ 对 p53 系统的影响

图 2(a) 给出了控制 $u(t)$ 随时间变化的趋势图。由图 2(a) 可知, 在模拟进行的前 3 h, 控制 $u(t)$ 的水平急剧升高, 在这一阶段, 细胞内 Nutlin-3 与 Mdm2 大量结合。在之后的模拟中, Nutlin-3 一直保

持较高水平说明了其对 Mdm2 的抑制作用一直存在。在模拟最后, Nutlin-3 水平降低, 是因为随着时间的推移, 药效降低导致 Mdm2 水平上升, 因而控制 $u(t)$ 的水平下降。图 2(b)、图 2(c) 和图 2(d) 刻画了有控制和无控制的情况下, M 、 P_i 和 P_a 的水平变化。结果表明在有控制的情况下, P_i 和 P_a 的水平明显增加, 这体现出添加药物的必要性。对于 Mdm2 而言, 由于 Nutlin-3 对 Mdm2 的抑制作用, 出现了与 p53 截然相反的情况。

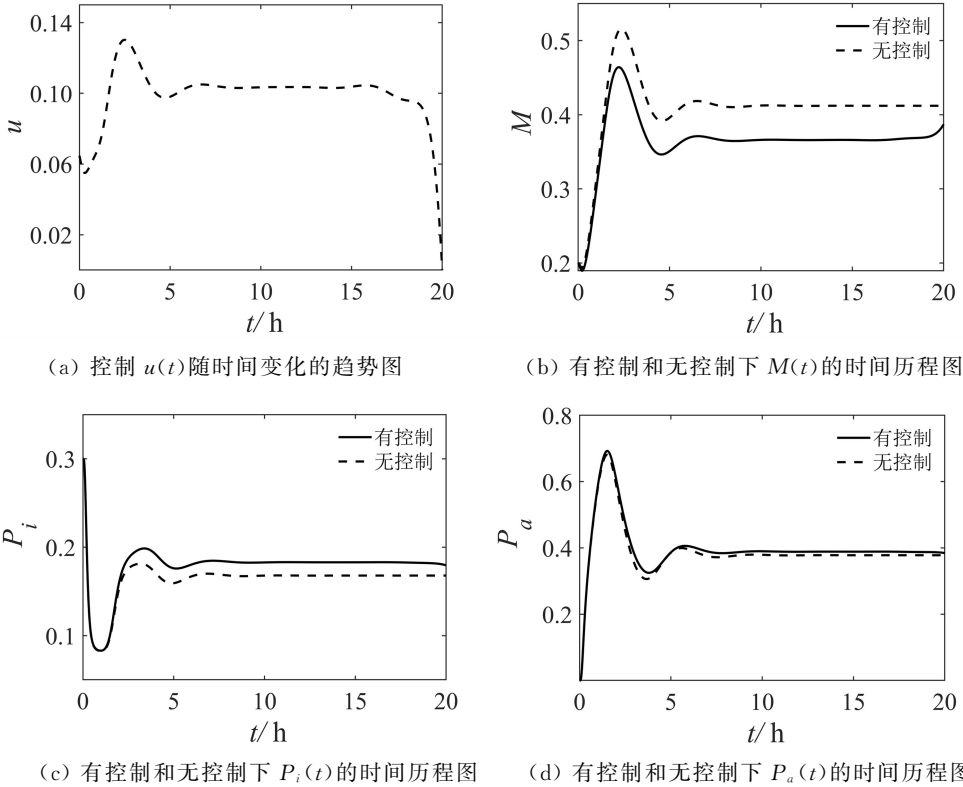


图 2 控制 $u(t)$ 随时间变化图和有(无)控制下各个蛋白的时间历程图

Fig. 2 Control $u(t)$ over time plot and time history plot of individual proteins with (without) control

3.2 结合率 γ_N 对 p53 和 Mdm2 的影响

细胞存在异质性导致对药物的吸收程度存在差异, 考虑了不同结合率 γ_N 下活性 p53 和 Mdm2 的水平变化。由图 3(a) 可知, 随着细胞结合 Nutlin-3 药物能力的增加, Mdm2 的水平随之降低。由图 3(b) 可知, 随着 γ_N 升高, 活性 p53 的水平逐渐降低。因此, 结合率 γ_N 对蛋白水平起着非常重要的作用。

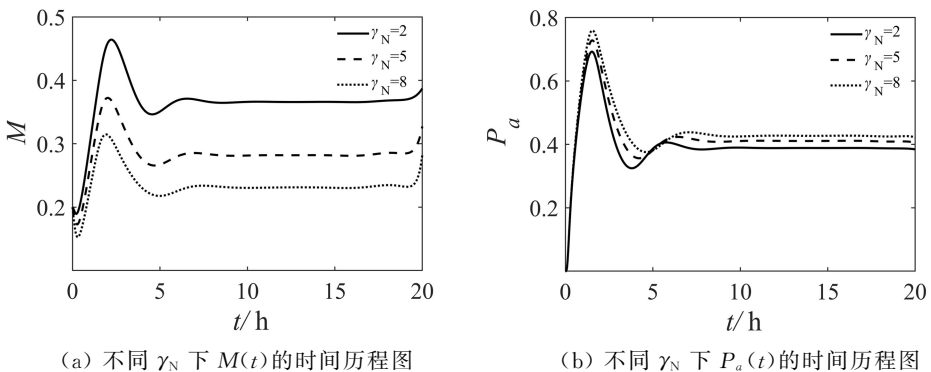


图 3 不同结合率 γ_N 下 $P_a(t)$ 和 $M(t)$ 的时间历程图

Fig. 3 Time history plots of $P_a(t)$ and $M(t)$ at different binding rates γ_N

3.3 刺激信号强度 β_s 对系统的影响

进一步研究刺激信号强度 β_s 对整个系统模型的影响,图 4(a)展示了 β_s 取 10 和 50 时, Mdm2 水平随时间变化的趋势图。当 $\beta_s=10$ 时, Mdm2 水平从初始值快速地升高, 然后下降, 这对应了当细胞受到损伤时, 活化的 p53 促进 Mdm2 转录的生物过程, 由图 4(b) 可以看出, 当细胞受到的刺激信号增强时(对应 β_s 的增加), 信号因子的脉冲值也增加, 这同样也符合生物事实^[17-18]。图 4(c) 刻画了 β_s 取 10 和 50 时 P_i 的浓度, 由于损伤强度增加, 非活性 p53 需要磷酸化为活性 p53, 所以 $\beta_s=50$ 时的 P_i 浓度比 $\beta_s=10$ 的浓度高。因为 p53 的磷酸化作用, 所以当刺激变强时, 细胞内活性 p53 的水平也升高, 见图 4(d)。

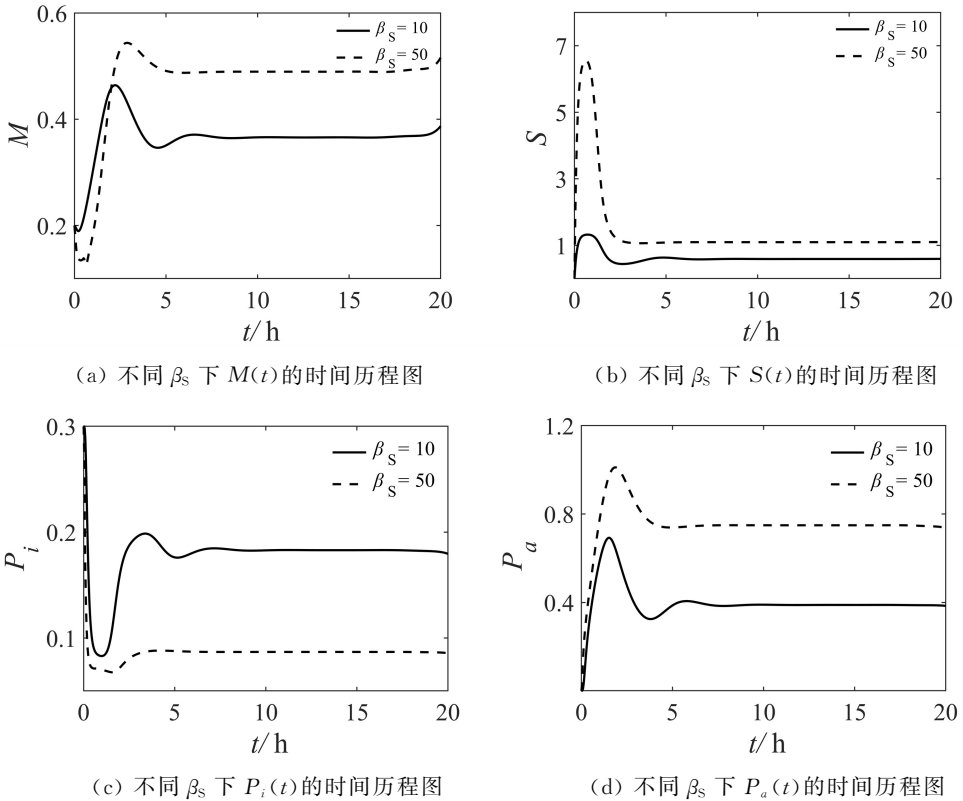


图 4 不同 β_s 下各个蛋白的时间历程图

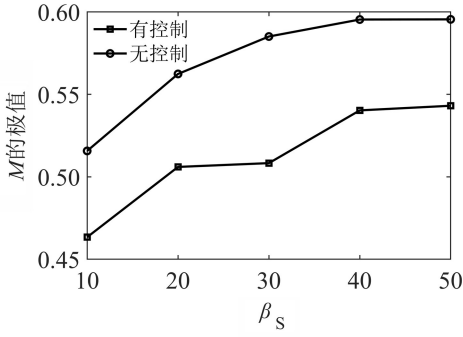
Fig. 4 Time history plot of each protein under different β_s

3.4 控制 u 和刺激信号强度 β_s 对系统的联合影响

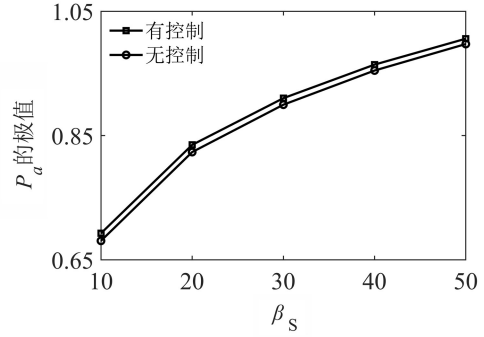
通过改变不同 β_s 的取值, 得出在有控制和无控制下的 Mdm2 和 P_a 的极值, 数值模拟结果如图 5 所示。当 β_s 的值逐渐增加时, Mdm2 的极值迅速增加, 而在有控制的情况下, 随着 β_s 的增加, Mdm2 的极值增长缓慢。同时图 5(b) 表明无论 β_s 的取值增大还是减小, 施加药物注射对 P_a 的促进作用偏小。因此, 刺激强度和药物注射对 Mdm2 的影响更明显, 对 P_a 的影响偏弱。

3.5 药物成本 B 对系统的影响

为了研究最优给药策略, 改变了权重系数 B , 表示药物 Nutlin-3 的成本。图 6(a) 刻画了不同药物成本对注射量的影响。注意到, 当 $B=4$ 时的 $u(t)$ 比 $B=1$ 时的水平要低, 即 B 的增加会导致 $u(t)$ 的降低, 这是因为在公式(4)中, 最优控制 $u^*(t)$ 与权重系数 B 成反比。从实际意义上讲, 提高药物成本时, 最优给药量 $u(t)$ 也应当随之减少。当对细胞的药物注射量减少时, 细胞内 Mdm2 水平升高, 这也与药物 Nutlin-3 抑制 Mdm2 的作用相对应。由于 Mdm2 对 p53 的抑制作用, 当 Mdm2 水平升高时, 细胞中非活性 p53 与活性 p53 的水平随之降低, 见图 6(b)、6(c) 和 6(d)。



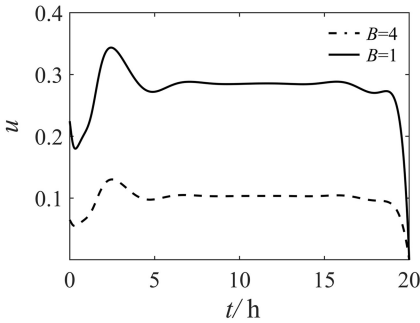
(a) 不同 β_S 下 $M(t)$ 的极值



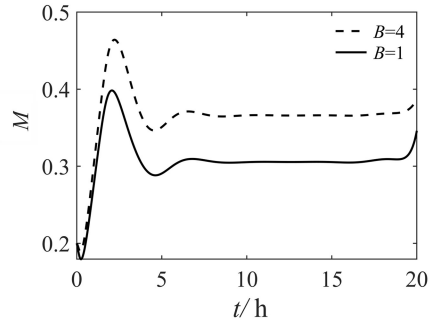
(b) 不同 β_S 下 $P_a(t)$ 的极值

图 5 不同 β_S 下 $M(t)$ 和 $P_a(t)$ 的极值

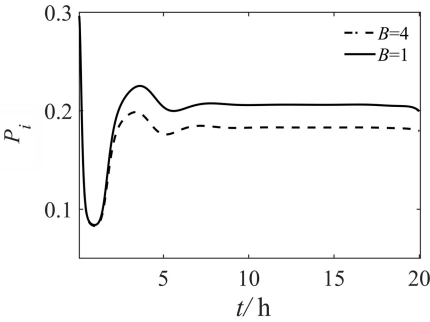
Fig. 5 Extrema of $M(t)$ and $P_a(t)$ at different β_S



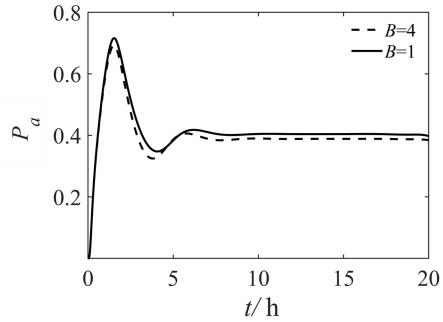
(a) 不同 B 下控制 $u(t)$ 随时间变化的趋势图



(b) 不同 B 下 $M(t)$ 的时间历程图



(c) 不同 B 下 $P_i(t)$ 的时间历程图



(d) 不同 B 下 $P_a(t)$ 的时间历程图

图 6 不同 B 下控制 $u(t)$ 随时间变化图和各个蛋白的时间历程图

Fig. 6 Control $u(t)$ plot over time under different B and time history plot for individual proteins

3.6 γ_N 和 β_S 对活性 p53 的联合影响

本节探究当药物结合率 γ_N 和刺激信号强度 β_S 同时变化时, P_a 发生的变化。由于 P_a 在模拟末期无法达到稳态, 选取模拟结束前的一段时间 (15 ~ 18 h), 这段时间内 P_a 的水平长期处于稳定, 来考虑 γ_N 和 β_S 对 P_a 影响。图 7 说明了当 γ_N 和 β_S 同时变大时, P_a 的浓度也随之变大。但通过比较 γ_N 较大 β_S 较小时 P_a 的浓度和 γ_N 较小 β_S 较大时

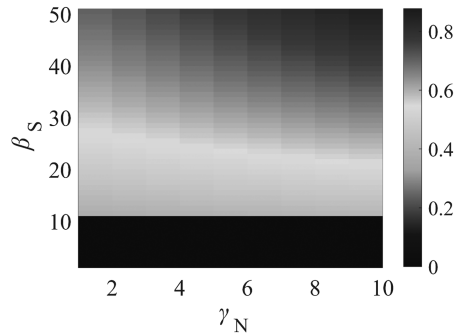


图 7 $P_a(t)$ 随 γ_N 和 β_S 变化的灰度图

Fig. 7 Grayscale plot of $P_a(t)$ as a function of γ_N and β_S

P_a 的浓度,可以发现前者比后者浓度高,这说明刺激信号强度对活性 p53 的影响更为明显。

4 结论

鉴于小分子药物 Nutlin-3 阻碍 p53-Mdm2 复合物形成,发挥着促进 p53 水平升高的作用,利用最优控制理论,探究 Nutlin-3 药物对 p53 系统的影响有着重要的医学意义。最优控制是寻找控制动态系统的最优方法。虽然目前最优控制理论在流行病学中的效用性是公认的^[26-28],但运用到 p53 通路系统的研究却少之又少。本文研究结果表明,当 p53 系统加入药物后,Mdm2 的浓度降低,p53 的水平升高。当提高药物结合率后,Mdm2 的浓度相应降低,p53 的浓度升高。增强细胞刺激强度,p53 与 Mdm2 的浓度都出现上升,但由于 Nutlin-3 药物的抑制作用,Mdm2 上升的趋势较为缓慢。本文数值模拟与理论结果相吻合。综上所述,本工作有助于药物剂量的实施,并为癌症治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] VOGELSTEIN B,LANE D,LEVINE A J. Surfing the p53 network[J]. *Nature*,2000,408(6810):307-310.
- [2] LANE D P. p53,guardian of the genome [J]. *Nature*,1992,358(6381):15-16.
- [3] EISCHEN C M,LOZANO G. The Mdm network and its regulation of p53 activities:A rheostat of cancer risk [J]. *Human Mutation*,2014,35(6):728-737.
- [4] HARRIS S L,LEVINE A J. The p53 pathway:Positive and negative feedback loops[J]. *Oncogene*,2005,24(17):2899-2908.
- [5] HASEEB M,AZAM S,BHATTI A I,et al. On p53 revival using system oriented drug dosage design[J]. *Journal of Theoretical Biology*,2017,415:53-57.
- [6] VASSILEV L T,VU B T,GRAVES B,et al. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2[J]. *Science*,2004,303(5659):844-848.
- [7] HA J H,WON E Y,SHIN J S,et al. Molecular mimicry-based repositioning of nutlin-3 to anti-apoptotic Bcl-2 family proteins[J]. *Journal of the American Chemical Society*,2011,133(5):1244-1247.
- [8] BRENNAN R C,FEDERICO S,BRADLEY C,et al. Targeting the p53 pathway in retinoblastoma with subconjunctival Nutlin-3a[J]. *Cancer Research*,2011,71(12):4205-4213.
- [9] JI Z Y,KUMAR R,TAYLOR M,et al. Vemurafenib synergizes with nutlin-3 to deplete survivin and suppresses melanoma viability and tumor growth[J]. *Clinical Cancer Research*,2013,19(16):4383-4391.
- [10] HU B L,GILKES D M,FAROOQI B,et al. MDMX overexpression prevents p53 activation by the MDM2 inhibitor Nutlin[J]. *Journal of Biological Chemistry*,2006,281(44):33030-33035.
- [11] PUSZYNSKI K,GANDOLFI A,DONOFRIO A. The pharmacodynamics of the p53-Mdm2 targeting drug Nutlin: The role of gene-switching noise[J]. *PLoS Computational Biology*,2014,10(12):e1003991.
- [12] ZHANG F,TAGEN M,THROM S,et al. Whole-body physiologically based pharmacokinetic model for nutlin-3a in mice after intravenous and oral administration[J]. *Drug Metabolism and Disposition*,2011,39(1):15-21.
- [13] PAUL S M,MYTELKA D S,DUNWIDDIE C T,et al. How to improve R&D productivity:The pharmaceutical industry's grand challenge[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*,2010,9(3):203-214.
- [14] PURVIS J E,KARHOHS K W,MOCK C,et al. p53 dynamics control cell fate[J]. *Science*,2012,336(6087):1440-1444.
- [15] BATCHELOR E,MOCK C S,BHAN I,et al. Recurrent initiation:A mechanism for triggering p53 pulses in response to DNA damage[J]. *Molecular Cell*,2008,30(3):277-289.
- [16] 刘豹,唐万生. 现代控制理论基础[M]. 北京:机械工业出版社,2006.
- [17] BAKKENIST C J,KASTAN M B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation[J]. *Nature*,2003,421(6922):499-506.

- [18] MAYA R, BALASS M, KIM S T, et al. ATM-dependent phosphorylation of Mdm2 on serine 395: Role in p53 activation by DNA damage[J]. *Genes & Development*, 2001, 15(9): 1067-1077.
- [19] 刘海英, 杨红丽, 杨联贵. Wip1 对 p53-Mdm2 动力学的影响以及动力学分析[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2018, 49(5): 459-466.
- [20] 张君婧, 杨红丽, 刘楠. Wip1 和 MiR-192 对 p53 振荡动力学的影响[J]. *内蒙古大学学报(自然科学版)*, 2024, 55(2): 122-131.
- [21] ANDREA C, BELA N, JOHN J T, et al. Steady states and oscillations in the p53/Mdm2 network[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(3): 488-493.
- [22] 李艳红. 甲型 H1N1 传染病的最优控制理论研究[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [23] FLEMING W H, RISHEL R W. *Deterministic and stochastic optimal control*[M]. Heidelberg: Springer-Verlag, 1975.
- [24] SUZANNE L, WORKMAN J T. *Optimal control applied to biological models*[M]. Boca Raton: CRC Press, 2013.
- [25] 吴沧浦. *最优控制的理论与方法*[M]. 北京: 国防工业出版社, 1989.
- [26] JUNG E, SUZANNE L, FENG Z. Optimal control of treatments in a two-strain tuberculosis model[J]. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-B*, 2002, 2(4): 473-482.
- [27] CRISTIANA J S, DELFIM F M. Optimal control strategies for tuberculosis treatment; A case study in Angola [J]. *Numerical Algebra Control and Optimization*, 2012, 2(3): 601-617.
- [28] RIHAN F A, ABDELRAHMAN D H, AL-MASKARI F, et al. Delay differential model for tumour-immune response with chemoimmunotherapy and optimal control[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2014, 2014(1): 982978.

(责任编辑 李 宏)

Optimal Control Strategy for the p53-Mdm2 Protein Network: A Study on the Nutlin-3 Drug

LI Xuedong¹, XU Guoming², LIU Nan², YANG Hongli¹

(1. *School of Mathematical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot 010021, China;*

2. *School of Mathematical Sciences, Baotou Teachers' College, Baotou 014030, China*)

Abstract: The frequent deletion of the anti-cancer gene p53 in various cancer cells is one of the causes of cancer, so drugs to restore p53 have attracted more and more attention. As an inhibitor of Mdm2, Nutlin-3 can weaken the inhibitory effect of Mdm2 on p53 and stabilize the level of p53 protein. Based on the mathematical model of p53-Mdm2 loop and p53-ATM loop, Nutlin-3 drug is introduced as the control variable, the existence of optimal control is discussed firstly, and the expression form of optimal control is obtained by using Pontryagin minima, and finally the rationality of the model and the effectiveness of the optimal control are verified by numerical simulation. The numerical simulation results showed that the concentration of Mdm2 decreased significantly and the concentration of p53 increased after the addition of drug control. In addition, the effects of drug binding rate, cell stimulation and drug cost on p53 and Mdm2 were investigated after the addition of drugs to the system. The results of this study have certain practical significance and provide targeted suggestions for clinical treatment.

Key words: optimal control; p53 network; mathematical modelling; Nutlin-3