



科学传播
生命科学

· 导读版 ·

An Invitation to Biomathematics

生物数学进阶

Raina S. Robeva, James R. Kirkwood
Robin L. Davies, Leon S. Farhy, Michael L. Johnson
Boris P. Kovatchev, Marty Straume



原版引进



科学出版社

www.sciencep.com



THE JOURNAL OF THE MATHEMATICAL BIOSCIENCES SOCIETY

生物数学进阶

Advanced Topics in Mathematical Biology
Volume 1: Models of Population Dynamics and Ecology
Volume 2: Models of Disease Transmission and Control
Volume 3: Models of Cancer Growth and Treatment



WILEY
Blackwell Science

An Invitation to Biomathematics

生物数学进阶

Raina S. Robeva, James R. Kirkwood,
Robin L. Davies, Leon S. Farhy, Michael L. Johnson,
Boris P. Kovatchev, Marty Straume

Sweet Briar College
Sweet Briar, VA

University of Virginia
Charlottesville, VA

科学出版社

北京

图字: 01-2007-3733 号

This is an annotated version of

An Invitation to Biomathematics by Raina S. Robeva, James R. Kirkwood,
Robin L. Davies, Leon S. Farhy, Michael L. Johnson, Boris P.
Kovatchev, Marty Straume.

Copyright © 2008, Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-12-088771-2

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or
by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or
any information storage and retrieval system, without permission in writing
from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

生物数学进阶 = An Invitation to Biomathematics: 英文/ (美) 罗伯瓦
(Robeva, R. S.) 等主编. —北京: 科学出版社, 2007

ISBN 978-7-03-019981-2

I. 生… II. 罗… III. ①生物学-教材-英文②生物数学-教材-英文
IV. Q Q-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 143507 号

责任编辑: 孙红梅 李小汀

责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 10 月第 一 版 开本: 889×1194 1/16

2007 年 10 月第一次印刷 印张: 29 3/4

印数: 1—2 000

字数: 897 000

定价: 90.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换(环伟))

导 读

生物数学是生物学与数学之间的边缘学科。它不仅用数学方法研究和解决生物学问题,也对与生物学有关的数学方法进行深入的理论研究。数学模型可以定量地描述生物现象,一个复杂的生物学问题借助数学模型能转变成为一个数学问题,通过对数学模型的逻辑推理、求解和运算,就能够获得对客观事物的相关结论,达到对生命现象进行研究的目的是。生命现象常以大量、重复的形式出现,又受到多种外界环境和内在因素的随机干扰,因此概率论、统计学和计算机科学成为研究生物学经常使用的方法。近一个世纪以来,越来越多的数学家和生物学家致力于生物数学的研究,在各个领域都取得了令人瞩目的成就。早在 20 世纪 20 年代,意大利数学家 Volterra 发现鱼类中的捕食与被捕食种群的增减可以很好地用数学模型描述,即捕食与被捕食的 Volterra 模型。此后,Volterra 系统在种群动力学中的应用研究取得了长足的进展,已形成了一套完整的理论和应用框架。二战以后,对动物群体变化建立的数学模型扩展到流行病学的研究中。用类似于种群生物学的方法研究传染病的爆发、流行以及控制,使得数学流行病学至今仍是生物数学中十分活跃的研究领域之一。

与其他学科的交融使得生物这一古老的学科重新焕发出青春。20 世纪中叶,生物学家们吸收数学、物理、化学等其他学科最新的研究成果及技术,开始深入到分子层面的研究。随着人类基因组与蛋白质组研究的不断深入,加上数学与计算机技术的进一步发展,人们在人体与细胞复杂系统研究方面取得了突破性的进展,使生物医学获得一次新的飞跃。近年来,分子水平方面的成果已启发和鼓舞科学家用同样的方法来研究各类流行病,此时的研究对象不是宏观的有机物或群体,而是微观意义下的细胞和生物大分子。随着生物数学新的分支“生物信息学”的产生,生命科学成为当今世界科学研究的核心和最为引人注目的领域。

近年来,我国生物数学特别是数学生态学和流行病动力学的研究取得了突出成绩。一大批年轻的生物数学爱好者加入到相关领域的研究队伍中来,使生物数学的普及和研究出现良好的势头。但是,仍有一些问题值得关注,一方面是如何引导年轻的生物数学爱好者或本科生真正进入生物数学的研究领域,了解最新的研究动态(比如数学在生物信息学、数量遗传学和生物医疗等新兴边缘学科中的广泛应用);另一方面是如何加强生物学家和数学工作者的合作与交流,使各领域的专家能了解其他领域并能开展交叉学科项目的研究。因为未来生物学成果的取得,不仅取决于生物学家与医学家的努力,更大程度上还取决于数学、物理学、化学、计算机等技术的发展以及与生物学的紧密结合。虽然生物数学日益受到重视,但一直以来缺乏对其进行系统性介绍的书籍。特别是具有很强生物背景的生物数学普及教材,既能反映经典的生物数学又能体现生物数学最新的研究动态和发展趋势。

Elsevier 出版社即将出版的《生物数学进阶》集中体现了上述需求。本书的七位作者都是长期从事生物数学教育和科研的工作者。该书旨在提供数学生物学多样化世界的一个剪影,通过精选的主题和研究实例让读者体验由生物学、数学和计算机科学等多学科交叉形成的惊人进展。本书分为两大部分共十二章,根据实际生物学背景和实验观测数据,向读者详述了寻求解决生物问题的最佳数学模型的基本方法,并且指出了研究模型所必备的数学知识,力求使读者全面深入地了解生物数学的精髓。

一、经典篇:共有四章。系统介绍了生物数学最经典的几个分支:种群动力系统、流行病动力系统和数量遗传学。

第一章按照经典生物数学模型的发展历史,介绍了构造模型的一般性原理,即从实验和观测数据构造简单模型,求解该模型并对照数据进一步细化模型,这是从简单到复杂的循序渐进式的建模思路。

如根据美国 1800~1860 年的人口统计数据,可以得到简单的单种群线性差分模型和连续的 Malthus 人口模型。对照数据考虑更细致的生物学因素进而发展成为著名的 Logistic 增长模型。书中还给出分析一般的单种群模型必备的数学知识。为了刻画具有周期振动的实验观测数据,提出了时滞的 Logistic 模型,这一模型的思想在现代篇中得到了充分体现。为了强调简单模型在实际应用比如药物动力系统 中的广泛性,本章还介绍了在多剂量脉冲式给药条件下如何维持药物浓度介于治疗窗的基本建模思想 和分析技巧。

第二章重点介绍了多物种相互作用或多变元的动力学模型,其中包括传染病动力系统中经典的 SIS 和 SIR 模型,多物种相互作用下的捕食-被捕食模型、竞争模型及合作模型。为了分析上述模型, 该章以二维系统为例重点介绍了分析平面系统的数学方法——平面定性理论。

第三章从基因入手,以基因的结构与功能为主线,阐述遗传学的基本概念和规律。重点介绍了概 率定律和 Hardy-Weinberg 平衡原理在等位基因频率和基因型频率计算中的广泛应用。

第四章首先介绍基本的概率分布及其与统计假设检验的关系,并利用初等概率统计的语言和公式 对数量遗传学中一些难度较大的研究问题进行阐明。系统地阐述了多种假设检验在解释数量性状的遗 传规律和生物发展规律的具体应用,并介绍了相应的统计分析软件。

二、现代篇:共有八章。各章系统讨论了现代生物数学的最新动态和研究领域,涵盖了数学在生 理学、微生物学、生物化学、内分泌学、细胞和分子生物学等多个领域中的应用研究。第五章和第六 章分别讨论了数学特别是统计学在糖尿病和新生儿败血症中的应用。第七章结合生物化学的基本知识 和多种刻画血色素与氧气结合的数学模型,定量讨论了血色素如何运送氧气至全身的组织细胞。第八 章讨论了线性回归模型中的数据拟合和参数估计问题,以配体浓度等为例介绍了运用最小二乘法进行 参数估计的数学分析基础,以及高斯-牛顿最小二乘法和极大似然法等参数估计中的应用。第九章和 第十章集中论述了内分泌系统的背景知识,激素分泌的搏动方式,以快速傅立叶变换为基础的激素浓 度时间序列分析方法和内分泌调节网络的建模方法。第十一章以关键基因调节网络确定的生物节律 (比如由 PER 基因和 TIM 基因调节果蝇的生物节律)等为例介绍了生物钟的基本特点,利用模拟数据 介绍了如何从混杂的数据中分析生物节律。最后一章首先介绍了生物信息学中研究最为活跃的基因表 达谱数据分析,然后介绍如何通过有效数据的筛选和相关基因表达谱的聚类(聚类分析或数据的统计 分析),确定不同基因在表达上的相关性,从而找到未知基因的功能信息或已知基因的未知功能,并讨 论如何利用微阵列研究复杂基因调节网络中的生物节律。

本篇涉及的领域广泛,内容丰富,系统性强。以第十章“内分泌调节网络建模:反馈回路和激素振 动”为例,作者首先简明介绍了生物振子的概念以及数学方法在刻画各类生物振子中的重要性,并将 内分泌反馈调节机理与数学模型联系起来提出本章需要讨论的主要问题。然后,详细地讨论了影响细 胞、内分泌和神经元调节系统振动的关键因子——时滞,并给出了具体的应用实例;具体地描述了生 长激素、促生长激素和生长激素释放抑制因子三者之间的调节网络模型以及刻画一般反馈调节网络系 统的通用方法和模型技巧;系统地讨论了分析调节网络模型的一般方法,包括参数估计、参数的敏感 性分析和摄动技巧等。最后,讨论了多反馈回路调节网络模型。整章内容全面深入,应用性强,涵盖 了分析一般调节网络模型的基本方法和技巧。通过研读本章,使读者能够掌握数学在现代生物学特别 是在细胞生物学、分子生物学和生物医学中的广泛应用,进而能够进一步学习细胞调节、基因调节和 蛋白质-蛋白质调节等网络的系统建模和研究方法。因此研读本书能收到举一反三,事半功倍之效。

本书的主要特色体现在以下几个方面:(1)首先给读者展示有意义的生物问题及相关的生物背景, 进而系统地介绍如何使用数据集或动态过程建立数学模型。各章先生物后数学,即生物问题引领数学 这一创造性的编排使读者耳目一新;(2)详细介绍了如何应用数学方法定量地研究生物问题;(3)囊 括了生命科学包括现代医学研究领域中的经典例子,集中体现了数学各分支学科在生物学特别是生理

学、细胞生物学和分子生物学中的普遍应用；(4) 本书对数学在现代生物医疗、内分泌调节网络、生物节律和基因芯片技术中的广泛应用进行了专题讨论，突出体现了当今生物数学最为活跃的研究领域；(5) 配套的实验室手册可供读者亲自动手、并借助计算机程序解决该书中的课题，使读者深刻体验包括以模型发展、模型验证和模型细化为重点，以计算机辅助设计为基础的实验项目。本书编排新颖独特、语言简明易懂，读者只需具备高等数学和生物学相关领域的基本知识。书中收集了大量的实验和观测数据，并附有相应计算机程序及数值结果，便于理解。

2004 年的一期《科学》在线刊登了题为《科学的下一个浪潮——生物数学》的特辑。其中，英国皇家学会院士、英国沃里克大学教授 Ian Stewart 预测，二十一世纪最令人兴奋、最有进展的科学领域之一必将是生物数学。美国亚利桑那州立大学教授 Jim Austin 在特辑的一篇文章里表达了同样的观点。他认为，爆炸性的研究工作促使一系列学科重组，比如数学生态学、流行病学、遗传学、免疫学、神经生物学和生理学等。科学出版社引进的这本《生物数学进阶》对生物数学的发展动态、基本原理、数学方法及其在生物学各领域中的应用作了比较系统的介绍。每章末提供了大量的参考文献、进一步阅读的文献和网络资源。参考文献囊括相关领域的经典文章，可供读者深入地了解本学科。全书结构合理、权威而前沿、注重理论与实际的紧密结合、注重学生能力和综合素质的培养，加上教材的实验室配套手册、网络的利用和丰富的教学资源，使其完全可以作为生物数学的实用教材和我国广大生物数学科研工作者了解本学科最新研究前沿的一本难得的参考书。本书导读版的出版为我国生物数学课程与国际教育接轨创造了条件，必将会对提高我国生物数学的教学和科研水平做出重要贡献。

唐三一

陕西师范大学数学与信息科学学院

肖燕妮

西安交通大学理学院

陈兰荪

中国科学院数学与系统科学研究院数学研究所

二零零七年九月

序 言

在不远的过去,生物学、化学和物理学或多或少地被视为相对独立的学科。然而上个世纪后半叶开始,各学科之间的分界变得模糊不清,交叉学科的出现有利于各个学科的发展。之后,数学与计算机科学已成为生物现象建模、模式识别,以及分析像人类基因组项目这类大型数据的必要工具。今天,生命科学领域的任何进展几乎都需要精密的数学方法。对生物系统的刻画已达到前所未有的详细程度,而对生物系统的数学建模正演变成为实验工作的一个重要组成部分。因此,对经过生物数学训练的研究者的需求正在快速增长。

很多研究机构都曾发起基于数学和生物学界面的训练,其中包括:罗格斯大学、加州大学洛杉矶分校、北卡罗来纳州立大学、犹他州立大学和其他一些学校或研究所。2001年,美国国家研究理事会小组报告提出“系统的本科生物学课程应该包括能启发思维的实验训练和独立从事的研究项目”。为了提高定量的研究技巧,大学教师在生物学的教学过程中应尽可能多的融入数学和物理学知识。该报告称理想的是“将整个课程重新修订”^[1]。随着对跨学科思维方式的训练和解决实际问题的学术课程需求的增强,在生物数学方面开设深入的本科课程已变得较为迫切。2010年数学与生物学展望报告:“本科多学科交融”总结了“迎接挑战:跨生物学、数学和计算机科学的教育”这一项目的结果^[2],并强调如果在高中没有跨学科训练,就应在本科教育第一年开设这样的课程。在《科学》杂志再版并被用于本报告的一篇社论中,作者 Louis Gross 特别强调找到教授入门级定量课程方法的重要性,该方法能使学习生命科学的学生通过一些简单的例子,学会将数学的多个分支而不只是微积分有目的地应用到生物学中^[3]。

你将读到的这本《生物数学进阶》就是因这种独特目的而构思成书。这本书旨在提供数学生物学多样化世界的一个剪影,通过精选的主题和项目令你体验由生物学、数学和计算机科学等多学科交叉形成的惊人进展。配套的实验室手册为当代生物医学研究中一整套现有模型的构造、有效性及改进提供了平台。该教科书旨在展现一些经典概念、最新的和正在进行的科学研究,而不是百科全书式的面面俱到。考虑到适用于生物数学的实用教材或作为一个学期的生物数学介绍课程,本书尽可能写得简明扼要。我们的愿望是你在读完本教程后得到启发,从而走上更为有条不紊的生物数学征途。我们建议大家阅读一些经典教材,如 Murray 的《数学生物学》,从而系统深入地了解该领域。我们也鼓励你更深入地钻研本书介绍的主题,或者学习生物数学的其他课程。

本书分为两大部分。在第一部分,我们阐述了生物数学中的一些经典问题,比如种群增长模型、捕食-被捕食模型、传染病模型和群体遗传学等。尽管这些经典问题在很多地方都有详细的阐述,然而我们的主要目的是介绍一些核心概念和思想,以运用到第二部分的现代热点研究主题中。这些主题可以被包括在任何数学生物学的入门级课程,所以希望这样编排本书可以吸引高等院校的老师教授此类课程。在一个学期的教学中可以涵盖第一部分的所有章节和有选择性地教授第二部分的相关主题。图 1 给出了各章节的关联关系。表 1 列出了在生物学和数学领域内对各章节的简要描述。

凡学过一学期的微积分、普通生物学或统计学的读者都能读懂本书的一至十章。以此为前提,我们认为广大读者完全可以阅读、理解和消化本书。虽然第十一章和第十二章也需要这些预备知识,但透彻理解这两章的内容还需更强的专业知识和学习动机。因此,尽管十一章和十二章是可选章节,但还是鼓励大家根据个人条件和爱好灵活地选择这两章的内容加以深入学习。

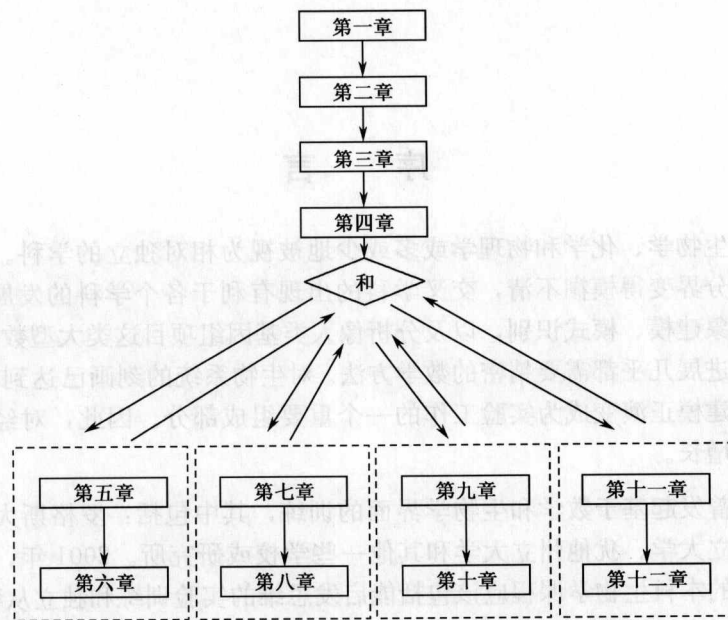


图 1

表 1 各章节涉及的生物和数学主题的从属关系

章节	生物学领域	生物学子领域	数学领域
1	生态学, 保护生物学, 毒理学	种群增长, 收获模型, 药物剂量模型	离散和连续动力系统, 差分方程, 微分方程
2	生态学, 微生物学, 流行病学	流行病模型, 捕食被捕食型, 竞争模型	连续动力系统
3	遗传学	Hardy-Weinberg 法则, 遗传选择, 多基因遗传	离散动力系统, 概率直方图, 正态分布, 中心极限定理
4	遗传学, 生物统计学	遗传可能性	概率分布, 统计学
5	生理学, 内分泌	血糖水平, 葡萄糖动态平衡	数据转换, 风险函数, 统计学
6	生理学, 微生物学	发育学, 细菌感染, 心脏功能, 早产	概率分布, 统计学, 近似熵
7	生物化学, 生理学, 细胞生物学	血红蛋白的功能, 协同性, 构象变化	连续动力系统, 概率分布
8	生物化学, 生理学	配体结合	代数方程数值解, 迭代方案, 时间序列
9	内分泌学, 生理学, 细胞生物学	激素搏动	周期变元, FFT, 脉冲检测算法
10	内分泌, 细胞生物学, 分子生物学	荷尔蒙网络	时滞微分方程
11	生理学, 细胞生物学, 分子生物学	生命节律	混杂时间序列, 节律分析
12	生理学, 细胞生物学, 分子生物学	基因芯片, 生物节律的分子生物学	数据正则化, 聚类分析, 时间序列, 节律分析

本书的原则是先介绍生物学问题再引出相应的数学内容, 并且只介绍一些基础的、必要的数学知识。因此书中仅有少量数学定理的证明或一些讨论。数学术语也局限于那些有利于理解、列出公式和解决问题所必要的, 其余则需读者领会。我们感到, 为显示数学和生物学这两种工具在必要时可以相互渗透、融为一体, 我们应该避免可能出现的一般化诉求 (这是一种在理论数学环境中受过训练者其近乎天性的诉求)。经过深思熟虑, 我们选择不去过多地探究源于某些主题和项目的数学奥妙, 对希望本书可以涵盖这些内容的读者, 我们深表歉意。

感谢我们在 Sweet Briar 学院和弗吉尼亚大学的所有学生, 特别要感谢那些在本教材及实验手册编写

和课堂教学过程中提供有益意见的同学：Jennifer McDonough, Jamie Jensen 和 Suzanne Harvey。感谢为我们所选章节和实验项目提供反馈意见的同事：Marc Breton, Jeff Graham, Stan Grove, David Housman, Eric Marland, Pamela Ryan, Philip Ryan, Karen Ricciardi 和 Bonnie Schulman 博士，并感谢 Anna Kovatcheva 为我们收集了第四章练习一的数据。Stefan Robev 和 Ryan King 博士仔细地校对了初稿，Jane Carlson 协助做了早期的编辑工作，在此一并致谢。我们衷心感谢 Academic Press/Elsevier 出版社的编辑为本书出版付出的辛勤劳动，他们是 Chuck Crumley, David Cella, Kelly Sonack, Nancy Maragioglio, Luna Han 和 Sally Cheney。Tom Loftus 为规范语言和最终定稿付出了大量的心血，谨此表示由衷的感谢。最后，我们要感谢美国国家科学基金的本科教育奖项 0126740 和 0304930 的支持，美国国家卫生研究所的 NIDDK 奖项 R25 DK064122、R01 DK51562 和 R25 DK064122 的支持。

现在，就请你翻开这本书，开始探索生物数学的新旅程吧。

The Authors
July 20, 2007

- [1]. Morgan, A. , for the Committee on Undergraduate Biology Education. (2002). BIO2010: Transforming Undergraduate Education for Future Research Biologists. Washington, DC: The National Academy Press.
- [2]. Steen, L. (editor). (2005). Math & Bio 2010-Linking Undergraduate Disciplines. Washington, DC: The Mathematical Association of America.
- [3]. Gross, L. G. (2000). Education for a Biocomplex Future. Science, Vol. 288. no. 5467, p. 807. The author, Louis Gross is a Professor of Ecology and Evolutionary Biology and Mathematics, University of Tennessee, Knoxville, and Past-President of the Society for Mathematical Biology.



PREFACE

In the not so distant past, the sciences of biology, chemistry, and physics were seen as more or less separate disciplines. Within the last half-century, however, the lines between the sciences have become blurred, to the benefit of each. Somewhat more recently, the methods of mathematics and computer science have emerged as necessary tools to model biological phenomena, understand patterns, and crunch huge amounts of data such as those generated by the human genome project. Today, virtually any advance in the life sciences requires a sophisticated mathematical approach. Characterization of biological systems has reached an unparalleled level of detail, and modeling of biological systems is evolving into an important partner of experimental work. As a result, there is a rapidly increasing demand for people with training in the field of biomathematics.

Training at the interface of mathematics and biology has been initiated in a number of institutions, including Rutgers University, the University of California at Los Angeles, North Carolina State University, the University of Utah, and many others. In 2001, a National Research Council panel found that "undergraduate biology education needs a more rigorous curriculum including thought provoking lab exercises and independent research projects." To improve quantitative skills, faculty members should include more concepts from mathematics and the physical sciences in biology classes. Ideally, the report says, "the entire curriculum would be revamped."¹ As the demand for academic programs that facilitate interdisciplinary ways of thinking and problem solving grows, many of the challenges for creating strong undergraduate programs in mathematical biology have become apparent. The report *Math & Bio 2010: Linking Undergraduate Disciplines* summarizes the results of the project *Meeting the Challenges: Education Across the Biological, Mathematical, and Computer Sciences*² and emphasizes that interdisciplinary programs should begin as early as the first year of college education, if not in high school. In one of the articles, an editorial reprinted from the journal *Science* and used in the report, the author Louis Gross specifically underscores the importance of finding ways to "teach entry-level quantitative courses that entice life science students through meaningful applications of diverse mathematics to biology, not just calculus, with a few simple biological examples."³

The book that you are about to read, our *An Invitation to Biomathematics*, was conceived and written with this exact goal in mind. This book is meant to provide a glimpse into the diverse world of mathematical biology and to invite you to experience, through a selection of topics and projects, the fascinating advancements made

possible by the union of biology, mathematics, and computer science. The laboratory manual component of the text provides venues for hands-on exploration of the ever-present cycle of model development, model validation, and model refinement that is inherent in contemporary biomedical research. The textbook aims to provide exposure to some classical concepts, as well as new and ongoing research, and is not meant to be encyclopedic. We have tried to keep this volume relatively small, as we see this text used as a first reading in biomathematics, or as a textbook for a one-semester introductory course in mathematical biology. It is our hope that after reading this *Invitation* you will be inspired to embark on a more structured biomathematical journey. We suggest considering a classical textbook, such as Murray's *Mathematical Biology*, to gain a systematic introduction to the field in general. We also encourage you to delve deeper into some of the more specialized topics that we have introduced, or to take additional courses in mathematical biology.

The textbook is divided into two parts. In Part I, we present some classical problems, such as population growth, predator-prey interactions, epidemic models, and population genetics. While these have been examined in many places, our main purpose is to introduce some core concepts and ideas in order to apply them to topics of modern research presented in Part II. Because we also felt that these topics are likely to be covered in any entry-level course in mathematical biology, we hope that this organization will appeal to college and university faculty teaching such courses. A possible scenario for a one-semester course will be to cover all topics from Part I with a choice of selected topics from Part II that is, essentially, modular in nature. The diagram in Figure 1 outlines the chapter connectivity. Table 1 presents brief chapter descriptions by biological and mathematical affiliation.

A committed reader who has had the equivalent of one semester-long course in each of the disciplines of calculus, general biology, and statistics should be able to follow Chapters 1 to 10. With these prerequisites, we believe that the book can be read, understood, and appreciated by a wide audience of readers. Although Chapters 11 and 12 also comply with those general prerequisites, a quality understanding of the fundamental concepts covered there may require a somewhat higher level of general academic maturity and motivation. Thus, although Chapters 11 and 12 can be considered optional in essence, we would like to encourage the readers to explore them to the extent and level of detail determined by their individual comfort level.

Our rule while writing this book was that the biology problem should lead the mathematics, and that we only present the mathematics on a need-to-know basis and in the amount and level of rigor necessary. As a consequence, very few mathematical theorems are proved or even discussed in the text. We limited ourselves to the minimal

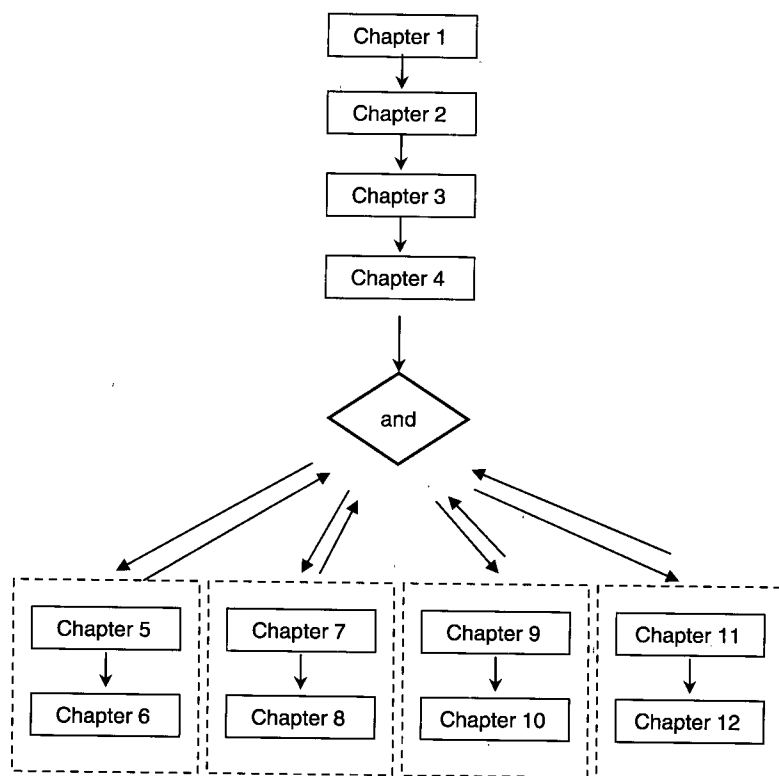


FIGURE 1.

mathematical terminology necessary for understanding, formulating, and solving the problem, relying on the reader's intuition for the rest. We felt that in the interest of showing how the tools of mathematics and biology can blend together and work as one when needed, we should resist the urge for possible generalizations (an urge that is almost second nature for those of us trained in the field of theoretical mathematics). The choice not to explore many of the possible exciting mathematical venues that stem from some of the topics and projects was deliberate, and we apologize to those readers who wish we had included them.

We would like to thank all of our students at Sweet Briar College and the University of Virginia, especially Jennifer McDonaugh, Jamie Jensen, and Suzanne Harvey, for providing valuable comments and opinion throughout the development and classroom testing of the textbook and laboratory manual manuscripts. We also thank our colleagues Drs. Marc Breton, Jeff Graham, Stan Grove, David Housman, Eric Marland, Pamela Ryan, Philip Ryan, Karen Ricciardi, and Bonnie Schulman for their feedback on selected chapters and/or laboratory projects, and Anna Kovatcheva for collecting the data used in Exercise 1 of Chapter 4. We appreciate the help of Dr. Stefan Robev and of Ryan King, who carefully proofread the entire first draft of the manuscript, and of Jane Carlson, who assisted with its early technical editing. We are also indebted to all

Chapter	Biological topics	Biological subtopics	Mathematical topics
1	Ecology, Conservation Biology, Toxicology	Population growth, harvesting model, drug dosage model	Discrete and continuous dynamical systems, difference equations, differential equations
2	Ecology, Microbiology, Epidemiology	Epidemic model, predator-prey model, competition model	Continuous dynamical systems
3	Genetics	Hardy-Weinberg law, genetic selection, polygenic inheritance	Discrete dynamical systems, probability histograms, Normal distribution, Central Limit Theorem
4	Genetics, Biostatistics	Heritability	Probability distributions, statistics
5	Physiology, Endocrinology	Blood glucose levels, glucose homeostasis	Data transformation, risk function, statistics
6	Physiology, Microbiology	Development, bacterial infections, cardiac function, premature birth	Probability distributions, statistics, approximate entropy
7	Biochemistry, Physiology, Cell Biology	Hemoglobin function, cooperativity, conformational change	Continuous dynamical systems, probability distributions
8	Biochemistry, Physiology	Ligand binding	Numerical solutions of algebraic equations, iterative computational strategies, time series
9	Endocrinology, Physiology, Cell Biology	Hormone pulsatility	Periodic components, FFT, pulse-detection algorithms
10	Endocrinology, Physiology, Cell Biology	Hormone networks	Continuous dynamical systems with delays
11	Physiology, Cell Biology, Molecular Biology	Circadian rhythms	Confounded time series, rhythm analysis
12	Physiology, Cell Biology, Molecular Biology	Gene chips, molecular biology of circadian rhythms	Data normalization, clustering strategies, time series, rhythm analysis

TABLE I.
Chapter topics by biological and mathematical affiliation

of our editors at Academic Press/Elsevier: Chuck Crumley, David Cella, Kelly Sonnack, Nancy Maragioglio, Luna Han, and Sally Cheney, for their encouragement and assistance throughout. Our deep gratitude goes to Tom Loftus who put many hours into editing the final draft of the manuscript for style and language consistency. Finally, we appreciate the support of the National Science Foundation under the Department of Undergraduate Education awards 0126740 and 0304930, and the support of the National Institutes of Health under NIDDK awards R25 DK064122, R01 DK51562, and R25 DK064122.

You are now invited to turn the page and begin your exploration of biomathematics.

The Authors
July 20, 2007

1. Morgan, A., for the Committee on Undergraduate Biology Education. (2002). *BIO2010: Transforming Undergraduate Education for Future Research Biologists*. Washington, DC: The National Academy Press.
2. Steen, L. (editor). (2005). *Math & Bio 2010—Linking Undergraduate Disciplines*. Washington, DC: The Mathematical Association of America.
3. Gross, L. G. (2000). Education for a Biocomplex Future. *Science*, Vol. 288, no. 5467, p. 807. The author, Louis Gross is a Professor of Ecology and Evolutionary Biology and Mathematics, University of Tennessee, Knoxville, and Past-President of the Society for Mathematical Biology.

目 录

序言	vii
----------	-----

第一部分：核心概念

第一章 时间变化过程：动力系统介绍	1
第二章 相互作用动力系统产生的复杂动力学	53
第三章 遗传学中的数学	99
第四章 数量遗传学与统计学	129

第二部分：研究实例

第五章 血糖数据的风险分析	151
第六章 新生儿败血症的预测	181
第七章 协同键合：血液如何输送氧气	211
第八章 配体结合、数据拟合和模型参数估计的最小二乘法	233
第九章 内分泌和激素搏动	267
第十章 内分泌调节网络建模：反馈回路和激素振动	301
第十一章 探索混杂数据中的生物节律	341
第十二章 利用微阵列研究基因表达模式	389

参考答案	419
------------	-----

索引	447
----------	-----

(翻译：唐三一，肖燕妮
审校：陈兰荪)



CONTENTS

Preface	vii
Part I—Core Concepts	
Chapter 1	
Processes that Change with Time: Introduction to Dynamical Systems	1
Chapter 2	
Complex Dynamics Emerging from Interacting Dynamical Systems	53
Chapter 3	
Mathematics in Genetics	99
Chapter 4	
Quantitative Genetics and Statistics	129
Part II—Let's Do Research!	
Chapter 5	
Risk Analysis of Blood Glucose Data	151
Chapter 6	
Predicting Septicemia in Neonates	181
Chapter 7	
Cooperative Binding: How Your Blood Transports Oxygen	211
Chapter 8	
Ligand Binding, Data Fitting, and Least-Squares Estimates of Model Parameters	233
Chapter 9	
Endocrinology and Hormone Pulsatility	267
Chapter 10	
Endocrine Network Modeling: Feedback Loops and Hormone Oscillations	301
Chapter 11	
Detecting Rhythms in Confounded Data	341
Chapter 12	
Using Microarrays to Study Gene Expression Patterns	389
Solutions	419
Index	447