

北京大学现代数学丛书

PEKING UNIVERSITY SERIES IN CONTEMPORARY MATHEMATICS

数学动力学模型

在生物物理和生物化学中的应用

葛 颢 著
〔美〕钱 纘



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

北京大学现代数学丛书

PEKING UNIVERSITY SERIES IN CONTEMPORARY MATHEMATICS

数学动力学模型

在生物物理和生物化学中的应用

葛 甄 著
〔美〕钱 纘



北京大学出版社
PEKING UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

数学动力学模型：在生物物理和生物化学中的应用/葛颢，（美）钱纮著.
—北京：北京大学出版社，2017.3
（北京大学现代数学丛书）
ISBN 978-7-301-28032-4

I. ①数… II. ①葛… ②钱… III. ①数学模型—应用—生物物理学
②数学模型—应用—生物化学 IV. ①Q6 ②Q5

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2017）第 024344 号

书 名 数学动力学模型：在生物物理和生物化学中的应用
SHUXUE DONGLIXUE MOXING

著作责任者 葛颢 [美] 钱纮 著

责任编辑 曾琬婷

标准书号 ISBN 978-7-301-28032-4

出版发行 北京大学出版社

地 址 北京市海淀区成府路 205 号 100871

网 址 <http://www.pup.cn> 新浪微博：@北京大学出版社

电子信箱 zpup@pup.cn

电 话 邮购部 62752015 发行部 62750672 编辑部 62767347

印 刷 者 北京大学印刷厂

经 销 者 新华书店

890 毫米×1240 毫米 16 开本 14.75 印张 221 千字

2017 年 3 月第 1 版 2017 年 3 月第 1 次印刷

定 价 68.00 元

未经许可，不得以任何方式复制或抄袭本书之部分或全部内容。

版权所有，侵权必究

举报电话：010-62752024 电子信箱：fd@pup.pku.edu.cn

图书如有印装质量问题，请与出版部联系，电话：010-62756370

“北京大学现代数学丛书”

编 委 会

主 编：田 刚

编 委：田 刚 张继平 鄂维南 刘小博

黄一知 韩 青 郭 岩 夏志宏

许进超 范辉军

执行编辑：范辉军

内 容 简 介

近十几年来,在重要的生物学工作中越来越多地出现了数学模型的身影,这主要是因为实验技术的发展和生物知识的积累使得人们迫切希望整合零散的、局部的生物学发现,以形成对生命体整体的认识.数学模型在这方面已经并将继续起到关键的作用.另外,近些年来单分子和单细胞实验技术的突飞猛进使得生命体内的很多随机现象得到了细致的观测,但是对这些观测数据的分析需要用到较为深入的数学知识,特别是随机数学模型.这些数学分析有助于生物学家揭开细胞内很多随机现象的分子机制.这是个新兴的学科,国内外这方面的教材很少.

本书紧扣生物学前沿,系统讲解与细胞生物学、分子生物学、神经生物学等有关的生物物理及生物化学系统建模方面的知识和方法.主要的数学工具会涉及常微分方程定性理论和概率论、随机过程等,这些都有相应章节进行专门的介绍.本书的特点在于用数学的语言描述和刻画化学过程和生命活动,在不失严格性的同时丰富学生的眼界,让学生领略到学科交叉的魅力.

序

经过近 20 年的发展,中国数学取得了长足的进步。中国在数学后备人才培养和学术交流等方面做出了不少突出的成绩,成为国际数学界不可忽视的力量。每年,全国各大高校、科研院所举办的各类数学暑期学校、讲座、讨论班,既有基础数学知识的讲授,也有最新国际前沿研究的介绍,受到师生、学者的热烈欢迎。这些学术活动不仅帮助广大师生、科研人员进一步夯实数学基础,也为他们提供了一个扩展视野、接触数学前沿的绝佳机会,对中国现代数学的发展起到了重要的推动作用。

在中央政府和北京大学的支持下,北京国际数学研究中心于 2005 年成立。北京国际数学研究中心借助自身的独特优势,每年邀请众多国际一流数学家前来参加或主持学术活动,在国内外产生了广泛影响。北京国际数学研究中心与北京大学数学科学学院密切合作,每年通过“特别数学讲座”、教育部“拔尖人才”计划等形式,邀请国际著名数学家前来做系列报告,讲授基础课程,与师生互动交流,反响热烈。2009 年,北京国际数学研究中心启动“研究生数学基础强化班”,在全国各大高校挑选优秀研究生和高年级本科生到北京大学进行一个学期的集中学习,这亦是我们人才培养的一个新的尝试。目前,已有不少“强化班”的学生取得了前往世界著名院校学习的机会。毋庸置疑,北京大学数学学科在学术交流和人才培养方面取得了很多卓有成效的经验,做出了令人瞩目的成绩。

“北京大学现代数学丛书”主要面向数学及相关应用领域的高年级本科生、研究生以及科研人员,以北京大学优秀数学讲座、暑期学校、“研究生数学基础强化班”等广受师生好评的项目活动的相应讲义

为基础内容,同时也吸收了其他高校的优秀素材。我们希望“北京大学现代数学丛书”能帮助青年学生和科研人员更好地打实数学基础,更深刻地理解数学前沿问题,进而更有效地提高研究能力。

田 刚

2012 年 10 月 10 日

北京大学镜春园

前 言

数学动力学模型在生物物理和生物化学中的应用,可以追溯到 20 世纪的四五十年代,甚至更早,但是其作为一门新兴的交叉学科得到学界广泛的认可还是最近这 20 年左右的事情.这是因为在此期间,生物学实验的定量水平得到了飞速的提升,无论是在时间分辨率、空间分辨率还是在实验通量上都已经是非昔比;而要从这些精确定量所取得的实验数据中寻找出生物学的客观规律,是离不开数学及其模型的.同时,由于实验技术的发展和生物知识的积累,使得人们迫切希望整合零散的、局部的生物学发现,以形成对生命体整体的认识,在这方面数学模型也已经并将继续起到关键的作用.

本书通过很多具体生动的生物物理和生物化学的例子,较为系统地讲解了常用数学动力学模型的基本建模方法和分析手段,包括确定性模型和随机性模型.这些模型近十几年来被广泛应用于分子生物学和细胞生物学中,已经成为生物学科必不可少的一部分.我们在本书中所选择的例子大多数是近 10~20 年国际上优秀的科研成果,其中就包括最近这一两年内刚刚发表在高水平杂志上的内容.

本书主要涉及的数学工具是常微分方程定性理论和概率论、随机过程等.对于这些数学内容都有相应的章节予以介绍,而对于书中所涉及的物理学、化学乃至生物学知识也都有适当的讲解,以保持本书的完整性.本书的特点在于用数学的语言描述和刻画化学过程和生命活动,在不失严格性的同时丰富学生的眼界,让学生领略到学科交叉的魅力.我们希望通过学习这些建模方法在各种不同的生物物理和生物化学模型中的应用,读者可以掌握这些方法并将其灵活运用于自己的科研活动中.

由于这是个新兴的学科,因此国内外这方面的教材很少,特别是讲解随机模型的.即使是和国内外已有的类似教材相比,本书也是很有特色的,主要在于它紧跟过去 10~20 年生物学实验上的进展和较为重

大的发现, 具有相当的前沿性和及时性. 又由于作者有数学的学科背景, 因此本书还具有相当的系统性和严格性, 这也是区别于已有教材的地方.

本书可以用来在综合性大学的理科专业, 特别是生物学专业和数学专业, 开设一学期的课程, 面向对这一学科有兴趣的理科研究生以及高年级的本科生. 不过本书不包括统计学模型, 需要了解这一部分的读者可以参阅其他相关书籍.

本书主要是在两位作者各自所在大学的授课讲义基础上完成的, 要感谢为课程讲义提出过意见和建议的各位同学, 包括张玉豪、赵诗杰、于宙、金晓、艾广阔、吴晨晖、周沛劼等. 也特别感谢北京大学出版社的曾琬婷编辑对本书稿件的多次阅读并提出宝贵意见. 最后感谢我们的家人对我们工作的支持.

葛 颢

北京大学北京国际数学研究中心
北京大学生物动态光学成像中心

钱 纭

美国西雅图华盛顿大学应用数学系

2016 年夏

目 录

第一部分 背景知识

第一章 学科背景与细胞生物学基础	3
§1.1 背景	3
§1.2 什么是数学模型	6
§1.3 我们对生物细胞知道些什么	7
1.3.1 化学反应基础知识	7
1.3.2 细胞, 蛋白质, 脱氧核糖核酸和核糖核酸	8
1.3.3 分子生物学中心法则	10
1.3.4 细胞调控	11

第二部分 确定性动力学模型

第二章 质量作用定律和化学平衡态动力学简介	15
§2.1 反应动力学方程: 原子守恒和质量作用定律	15
§2.2 热力学与反应常数	17
§2.3 化学平衡态动力学和细致平衡条件	20
§2.4 闭化学反应系统的平衡态是全局渐近稳定的	23
阅读材料	26
习题	26
第三章 经典米氏酶动力学理论	29
§3.1 酶: 作为催化剂的蛋白质	29
§3.2 产物生成率和倒易关系	30
§3.3 Michaelis-Menten 理论	30
3.3.1 米氏酶动力学方程	31
3.3.2 奇异摄动的例子	33
3.3.3 奇异摄动理论: 外部解和内部解以及它们的匹配	34
3.3.4 米氏酶动力学, 饱和度和双分子反应	37

§3.4 别构合作效应	38
3.4.1 同一种配体之间的别构合作效应与希尔函数	38
3.4.2 不同配体之间的别构合作效应	43
阅读材料	43
习题	44
第四章 常微分方程定性理论简介	46
§4.1 相图、不动点及其稳定性	46
4.1.1 一维动力系统	47
4.1.2 二维动力系统	48
§4.2 分岔理论	50
第五章 信号传导系统的确定性动力学：超灵敏度、反馈和分岔	54
§5.1 信号开关的典型动力学	55
§5.2 磷酸化-去磷酸化环中的米氏酶动力学	58
§5.3 具有反馈的磷酸化-去磷酸化环	60
阅读材料	65
习题	65
第六章 细胞电生理学，神经元兴奋性和 Hodgkin-Huxley 理论	67
§6.1 电化学势：Nernst-Planck 方程	67
§6.2 Hodgkin-Huxley 模型	69
6.2.1 细胞膜作为电容	69
6.2.2 离子流，离子通道和单通道记录	70
6.2.3 相图定性分析	72
§6.3 FitzHugh-Nagumo 模型	77
6.3.1 门限现象和可激发性	77
6.3.2 双稳态和神经元振荡	77
6.3.3 推广的 FitzHugh-Nagumo 模型	78
§6.4 神经网络和 Hopfield 以内容设定地址的存储模型	79
6.4.1 Hopfield 离散网络	79
6.4.2 Hopfield 连续网络	79

习题	81
第七章 生物化学振荡与钙动力学	84
§7.1 生物化学振荡和 Hopf 分岔	84
§7.2 钙动力学基本生物知识	86
§7.3 钙离子振荡	88
7.3.1 两个库的模型	89
7.3.2 兴奋性 (可激发性) 和振荡	90
§7.4 钙释放的具体机制	92
7.4.1 IP_3 受体	92
7.4.2 Ryanodine 受体	95
阅读材料	96
习题	96
第八章 中心法则与细胞调控: 操纵子	100
§8.1 色氨酸操纵子: 负反馈	101
8.1.1 色氨酸操纵子构成及其功能	101
8.1.2 色氨酸操纵子数学模型	102
§8.2 乳糖操纵子: 正反馈	104
8.2.1 二次生长实验	104
8.2.2 乳糖操纵子构成及其功能	105
8.2.3 乳糖操纵子数学模型	106
阅读材料	108
习题	108
第九章 协助扩散和电扩散	110
§9.1 细胞膜的结构	110
§9.2 扩散过程的一般理论	111
9.2.1 菲克定律	112
9.2.2 扩散系数	113
9.2.3 通过膜的扩散: 欧姆定律	113
§9.3 协助扩散	114
§9.4 电扩散: Goldman-Hodgkin-Katz 电流方程	116
9.4.1 Nernst-Planck 方程	117

9.4.2 常数电场近似	117
阅读材料	118
习题	119

第三部分 随机性动力学模型

第十章 重要概率分布及随机过程简介	123
§10.1 概率论基本知识	123
10.1.1 随机变量、均值和方差	123
10.1.2 随机变量的函数和香农熵	124
10.1.3 条件概率, 全概公式和逆概公式	125
§10.2 高斯分布和布朗运动	126
10.2.1 对称随机游动和中心极限定理	126
10.2.2 从对称随机游动到布朗运动	127
10.2.3 应用	128
§10.3 泊松分布和泊松过程	130
§10.4 单分子反应的随机模型简介	134
10.4.1 质量作用定律	134
10.4.2 一阶反应的指数分布等待时间	134
10.4.3 单分子反应的化学主方程	135
10.4.4 平稳分布和平稳过程	136
10.4.5 随机轨道的统计分析	137
§10.5 具有产生和降解的简单非单分子化学反应系统	139
§10.6 一般连续时间马尔可夫链简介	140
10.6.1 基本定义与性质	141
10.6.2 转移速率矩阵的概率意义	142
习题	144
第十一章 随机单分子酶动力学与化学非平衡定态随机理论	145
§11.1 单分子米氏酶动力学随机理论	145
11.1.1 产物等待时间的具体分布	145
11.1.2 环流和非平衡定态	147
11.1.3 平均环等待时间	151

11.1.4	步进概率	154
§11.2	涨落酶和动力学合作	155
11.2.1	自由状态构象单一酶的普适米氏方程	156
11.2.2	动力学合作	156
§11.3	修饰子的激发—抑制转换	158
§11.4	动力学校对和特异性放大	160
	阅读材料	163
	习题	164
第十二章	化学主方程	166
§12.1	化学主方程简单实例	166
12.1.1	简单异构化反应	166
12.1.2	双分子反应	169
12.1.3	米氏酶动力学	170
§12.2	单细胞中心法则的化学主方程模型	171
12.2.1	最简单的机制	171
12.2.2	两状态基因开关模型	175
§12.3	建立化学主方程的一般方法	178
	阅读材料	179
	习题	180
第十三章	大偏差、非平衡态景观函数和单细胞表型迁移速率	
	理论	181
§13.1	大偏差基本知识	181
13.1.1	独立同分布随机变量序列	181
13.1.2	一般理论	183
13.1.3	大偏差的分类	185
§13.2	单细胞正反馈磷酸化—去磷酸化信号开关的化学主方程模型	186
13.2.1	非平衡态景观函数和相变	187
13.2.2	速率理论	190
13.2.3	三个时间尺度	191
§13.3	单细胞自调控基因转录翻译的化学主方程模型	192

13.3.1	完整的化学主方程模型	192
13.3.2	推导确定性模型	194
13.3.3	速率涨落模型和非平衡态景观函数	194
13.3.4	表型迁移速率理论	197
13.3.5	速率涨落模型的数值模拟	198
13.3.6	基因状态快速平衡下的化学主方程和非平衡态景观函数	200
	阅读材料	202
第十四章	高聚物模型	204
§14.1	静态构象的统计物理模型	205
14.1.1	理想模型: 自由链接	205
14.1.2	自由旋转模型 (受阻内旋转)	206
14.1.3	蠕虫模型	207
14.1.4	体斥效应	211
§14.2	动力学模型	213
14.2.1	高斯链和 Rouse 模型	213
14.2.2	Zimm 模型	215
§14.3	蛋白质折叠模型	216
14.3.1	能量漏斗模型	216
14.3.2	格点模型	218
14.3.3	ZSB 化学主方程模型	218
	阅读材料	220
	习题	221
	参考文献	222
	索引	223

第一部分

背景知识

