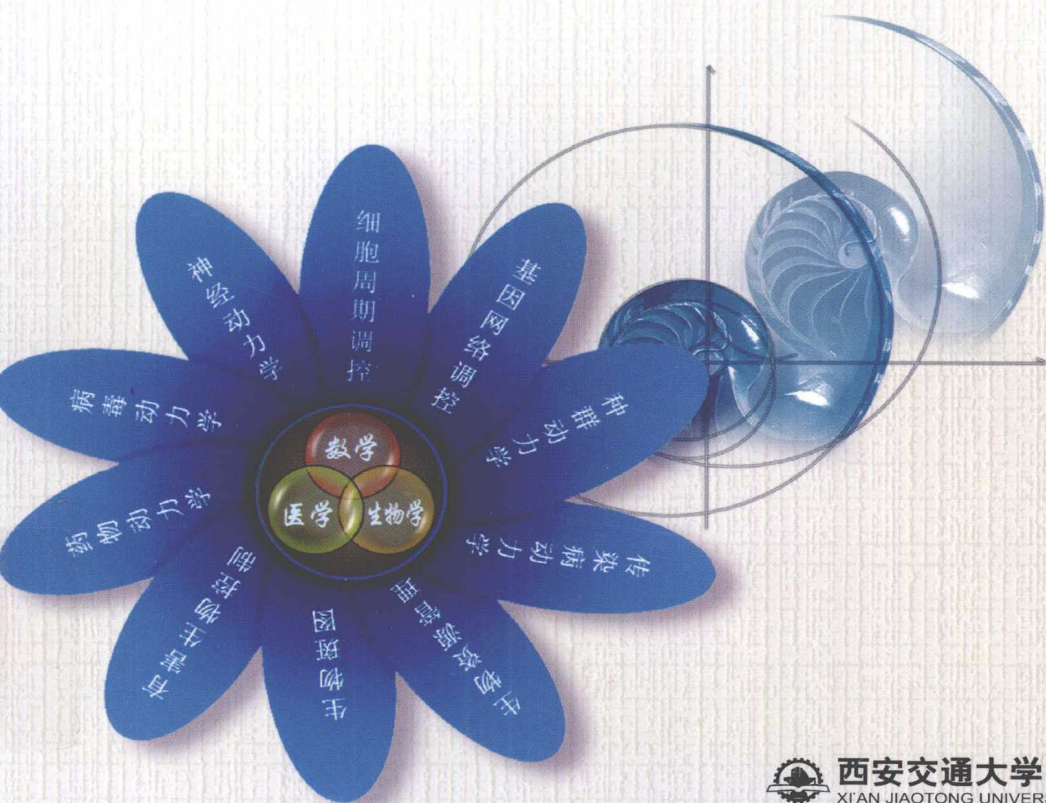




西安交通大学“十二五”规划教材

生物数学原理

肖燕妮 周义仓 唐三一 编著



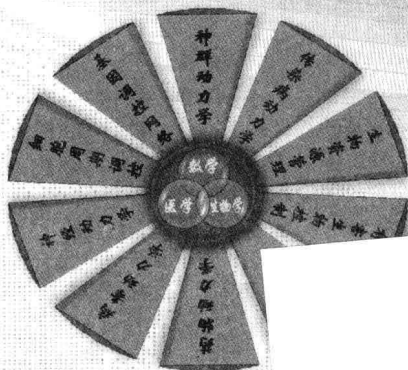
西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS



西安交通大学“十二五”规划教材

生物数学原理

肖燕妮 周义仓 唐三一 编著



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

内容简介

本书系统介绍了生物数学的基本建模思路、研究方法、数据处理和数值实现方法。简明扼要地阐述种群动力学模型中的竞争排斥原理和 Volterra 原理、传染病动力学和病毒动力学中的阈值理论、生物资源管理与有害生物综合控制的最优策略、药物动力学中的房室模型、Michaelis-Menten 酶动力学方程、新陈代谢模型、神经元动力学中的 Hodgkin-Huxley 模型、细胞周期调控模型、分子生物学中的中心法则与基因调控网络模型、Turing 不稳定性与生物斑图形成机理,以及生物数学模型参数估计的三种常用方法:最小二乘法、极大似然估计和 Bayes 统计推断,在最后给出了模型分析所用到的数学基础知识。本书各章均配备了的习题。

本书可作为高等院校数学、生命科学、生物学、农学、医药和公共卫生等专业的本科生和生物数学方向硕士生生物数学课程的教材,可供教师和科研人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物数学原理/肖燕妮 周义仓 唐三一编著. —西安:西安交通大学出版社,2012.2
ISBN 978-7-5605-4135-8

I. ①生… II. ①肖… ②周… ③唐… III. ①生物数学-教材
IV. ①Q-332

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 249302 号

书 名 生物数学原理
编 著 肖燕妮 周义仓 唐三一
责任编辑 叶 涛

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路 10 号 邮政编码 710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>
电 话 (029)82668357 82667874(发行中心)
(029)82668315 82669096(总编办)

传 真 (029)82668280
印 刷 陕西丰源印务有限公司

开 本 727mm×960mm 1/16 印张 18.75 字数 388 千字
版次印次 2012 年 2 月第 1 版 2012 年 2 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5605-4135-8/Q·7
定 价 38.00 元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82664954

读者信箱:jdlgy@yahoo.cn

版权所有 侵权必究

前 言

生物数学 (Mathematical biology 或 Biomathematics) 是数学与生命科学、生物学、农学、医学和公共卫生等学科互相渗透形成的交叉学科. 它以数学方法和技巧研究和解决上述应用领域的具体实际问题, 并对相关的数学方法进行理论研究.

生物数学主要是运用数学和计算机科学对生物学领域的生命现象进行研究. 其主要方法是将所关心的生物学对象数量化, 并用数量关系来描述这些生物学过程. 数量化的实质就是建立数学模型以定量地描述生命运动的过程, 借此复杂的生物学问题就能转变成一个数学问题, 通过对数学模型的理论分析、求解和数值模拟, 就能够获得对客观事物的深刻认识, 从而达到对生命现象进行研究的日的. 如 Malthus 模型能够较好地描述人口在短期内的增长情况, Volterra 模型能在一定程度上描述两个种群相互作用关系, 从理论上给出病虫害控制的一个指导原则.

20 世纪初期数学在种群生态学、传染病动力学和数量遗传学中的广泛应用是生物数学的第一次辉煌. 对上述三个领域系统研究过程中提出的模型思想和研究方法 (比如竞争排斥原理、Volterra 原理、Hardy-Weinberg 平衡原理和传染病模型中的阈值理论) 已经被生物学家广泛接受, 有些原理已经广泛地应用到生物数学的其它分支. 到 20 世纪中叶生物学与其它学科的交融, 特别是数学和计算机技术的进一步发展, 在人体和细胞等复杂系统研究方面取得的突破性进展, 使生物数学的研究获得了一次新的飞跃. 随着生物数学新的分支“生物信息学”和“系统生物学”的产生, 生物数学成为当今世界科学研究最为引人注目的研究领域之一.

由于生物数学各分支领域所研究的具体问题不同, 需要借助的数学工具也不同. 通过大学高等数学的系统学习, 使得大家已经基本掌握了生物数学的学习过程中所需的数学基础知识, 主要包括集合论、概率论、数理统计、微积分、微分方程、线性代数、矩阵论、拓扑学, 和一些近代数学比如信息论、图论、控制论、系统论、模糊数学等. 同时经过人们长期努力和发展, 生物数学已经形成了许多重要的分支, 总体来讲至少可分为如下四个大类: 生物数学模型、复杂的系统生物学、生物信息学和计算生物学. 从具体的应用领域划分又有数量分类学、数量遗传学、种群动力学、传染病动力学、病毒动力学、药物动力学、酶动力学和分子生物学模型等.

本书针对数学、生命科学、生物学、农学、医学、公共卫生专业的本科生和研究生介绍生物数学的基本概念、研究方法和最新成果. 由于生物数学涉及的领域相当多, 在一部基础教材中不可能涵盖生物数学的所有方面, 本书的内容将集中在种群生态学、传染病动力学和病毒动力学、药物动力学、酶动力学、细胞和分子生物学、生物统计学等方面. 为了真正地探讨和研究生物数学的基本理论及其广泛应用, 首先需要解决的核心问题包括: 根据实际数据如何建立、发展适当的模型? 是否存在建立模型的一般性原理? 改进模型的基本原理是什么? 如果对这些问题有了基本的了解, 有助于我们深刻理解和领会模型发展

的思路: 模型建立 - 模型求解 - 模型细化, 以及这一思路在解决实际问题中的重要应用价值, 从而达到全面系统地了解生物数学本质的目的, 并使读者能够真正掌握生物数学的核心思想.

全书结合编著者近期的教学和研究工作来介绍生物学数据处理的方法、数学模型建立的原理、模型分析技巧和应用过程中的一些经验. 并系统讨论这些模型在种群增长、生物资源管理、细胞和分子生物学、生物医学、传染病动力学、药物动力学和药效学、生物统计学等学科中的广泛应用. 希望读者能在这些内容和方法的引导下了解数学在生物学中应用的一些基本思路, 学会在上述领域处理一些应用问题的方法, 并能将这些理论和方法应用到实际问题的研究中去.

本书共分 12 章, 其中第 2、5、6、7、12 章和第 11 章的 11.2 节由肖燕妮执笔; 第 3、第 4、第 1 章的 1.3 节和第 11 章的 11.3 节由周义仓执笔; 第 8、9、10 章、第 1 章的 1.1、1.2 节和第 11 章的 11.1 节由唐三一执笔. 全书由唐三一编排统稿. 本书的编写力求做到内容丰富, 论述详细, 尽量满足不同专业本科生和硕士研究生学习的需要. 书中主要章节的内容相对独立, 有利于不同专业的读者根据需要进行取舍. 书中各章均配备一定数量的习题, 以利于教学及读者掌握书中介绍的方法及其基本原理. 学习过大学高等数学课程的读者, 均可阅读本书. 但我们建议读者在阅读本书之前, 提前有选择性地阅读本书第 12 章中的相关内容.

以下同学为本书的前期准备提供了素材, 也为后期的定稿提出了宝贵意见, 他们是梁菊花、赵婷婷、杨友苹、徐霞霞、张瑾、吴文、张萌、张芳芳、薛媛、魏彩云、石伟伟、王霞、孙小丹和刘玉英, 在此一并深表谢意. 作者衷心感谢西安交通大学出版社的叶涛为本书出版付出了辛勤劳动. 本书的出版得到了教育部新世纪人才支持计划 (NCET-08-0430), 国家自然科学基金 (10871122), 加拿大 IDRC Research Chair in Modeling and Management of Communicable Disease (IDRC104519-010), 西安交通大学本科“十二五”规划教材出版基金的资助, 在此一并致谢.

由于作者水平有限, 书中难免有错误和不妥之处, 所引用的结果和文献也会有所遗漏, 希望广大读者批评指正.

编著者

2011 年于西安

目 录

第 1 章	生物数学简介	1
1.1	生物数学的发展历史与现状	1
1.2	生物数学的研究领域和方法	3
1.3	应用举例——房室模型	7
第 2 章	单种群模型	13
2.1	单种群建模的原理和方法	13
2.2	连续单种群模型	18
2.3	离散单种群模型	24
第 3 章	多种群模型	36
3.1	种间竞争模型	36
3.2	捕食-被捕食模型	41
3.3	种间互利共生模型	50
3.4	模型推广和食物链系统	52
3.5	寄生-宿主模型	56
第 4 章	传染病模型	61
4.1	传染病流行和模型概况	61
4.2	SIS 传染病模型	62
4.3	SIR 传染病模型	65
4.4	考虑出生和死亡的 SIR 模型	69
4.5	离散 SIR 传染病模型	72
4.6	传染病的消除与控制	75
4.7	媒介传播疾病与病毒进化	81
4.8	随机 SIR 传染病模型	85
第 5 章	病毒动力学模型	90
5.1	病毒动力学介绍	90
5.2	艾滋病的起因、发病机理与治疗	90
5.3	HIV 病毒动力学模型	93
5.4	HIV 的高效抗病毒治疗	97
5.5	CTL 免疫反应与 HIV 病毒动力学模型	101

第 6 章	药物动力学模型	104
6.1	药物动力学介绍	104
6.2	药物动力学的速率过程	106
6.3	单房室模型	110
6.4	多房室模型	116
第 7 章	渔业资源最优收获与害虫最优控制策略	123
7.1	资源管理和害虫控制介绍	123
7.2	渔业资源最优收获策略	124
7.3	渔业资源管理中的存储量最大问题	128
7.4	最优害虫控制策略	135
第 8 章	细胞和分子生物学	142
8.1	生化反应模型	142
8.2	新陈代谢模型	147
8.3	神经动力学模型	151
8.4	细胞周期调控模型	155
8.5	基因调控网络模型	163
第 9 章	生物模式识别	177
9.1	生物斑图	177
9.2	Turing 不稳定性	178
9.3	生物斑图实例分析和数值实现	182
9.4	短程激活和长期抑制	183
9.5	生物斑图的形成过程	187
第 10 章	生物数学模型参数估计	193
10.1	Bayes 公式和线性回归模型	194
10.2	最小二乘法	199
10.3	极大似然估计	203
10.4	Gibbs 抽样技术	206
10.5	Metropolis-Hastings 算法	213
第 11 章	研究实例	224
11.1	害虫综合治理模型	224
11.2	封校与甲型 H1N1 流感的控制	234
11.3	结核病模型	246

第 12 章	预备知识	258
12.1	差分方程基础知识	258
12.2	常微分方程基础知识	266
12.3	脉冲微分方程基础知识	273
12.4	非负矩阵	281
12.5	基本再生数的一般求法	281
12.6	LambertW 函数及其性质, 持久性定义	284

第1章 生物数学简介

生物数学 (Mathematical biology 或 Biomathematics) 是生命科学、生物学、农学、医学和公共卫生等学科与数学互相渗透形成的交叉学科. 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. 数学模型能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一个数学问题, 通过对数学模型的逻辑推理、求解和运算, 通过获得的理论知识来对生命或非生命现象进行研究. 比如描述生物种群增长的连续 Logistic 方程和离散 Beverton-Holt 模型, 就能够比较精确地刻画一些种群增长变化的规律; 单种群模型对渔业资源的评估, 特别是渔业资源的分布、存储水平、开发和利用提供了理论指导和参考; 通过描述捕食与被捕食两个种群相克关系的 Lotka-Volterra 方程, 从理论上说明: 农药的滥用, 在毒杀害虫的同时也杀死了害虫的天敌, 从而可能导致害虫更猖獗地发生; 连续时滞 Logistic 模型、Nicholson 时滞模型以及离散时滞模型都能正确地预测和拟合 Nicholson 关于大苍蝇的实验数据等^[84-86] 这些事实说明了生物数学在其经典的研究领域(种群动力系统), 以及在农业、生态等方面的广泛应用. 近些年代, 生物数学在研究癌细胞和细菌的增长、血药浓度、细胞周期调节、基因调控等细胞和分子生物学、医学特别是生命科学中的具体问题上, 发挥了非常重要的作用.

在分章节系统介绍生物数学的主要分支领域之前, 有必要介绍生物数学的发展历史、研究内容、研究方法和建模举例, 以便读者对生物数学有一个全面的认识.

1.1 生物数学的发展历史与现状

生物数学产生和发展的历史可以追溯到 16 世纪. 中国明朝的著名科学家徐光启曾用数学的方法估算过人口的增长. 1662 年 Graunt 研究了伦敦人口的出生和死亡率, 通过计算得到: 在不考虑移民的情况下, 伦敦人口每 64 年将增加一倍. 1760 年, Bernoulli 曾利用数学研究过天花的传播. 1789 年英国神父 Malthus 在他的著作中提出了人口按几何级数增长的理论. 但这些都是早期生物数学零碎的工作. 1900 年, 意大利著名数学家 Volterra 在罗马大学做了题为“应用数学于生物和社会科学的尝试”的演讲^[121]. 1901 年英国统计学家 Pearson 创办的《生物统计杂志》是生物数学发展的一个里程碑. Thompson 对这一阶段的研究成果作了总结, 出版了著作《论生长与形式》, 是生物数学萌芽阶段的代表作. 该著作提出的许多古典生物数学问题, 直到今天仍然得到关注.

从 20 世纪早期, 人们开始使用各种数学工具, 建立起各种各样的数学模型开始分析复杂的生物现象, 由此生物数学的发展进入了第二个高潮. 在 20 世纪 10-30 年代, 这方面的代表性工作主要有: 1911 年公共卫生医生 Ross 博士利用微分方程模型对疟疾在蚊虫和人群间传播的动态行为的研究, 其结果表明如果将蚊虫的数量减少到一个临界值以下, 那么疟疾的流行将会得以控制, 该研究结果使他第二次获得诺贝尔奖; 1927 年 Kermack 和 McKendrick 通过构造著名的 SIR 仓室模型^[54], 研究了 1665-1666 年黑死病及 1906 年瘟疫

的流行规律,并在1932年提出了著名的SIS仓室模型^[55,56],在此基础上得到了确定疾病流行与否的“阈值理论”;美国生态学家Lotka在1921年研究化学反应和意大利数学家Volterra在1923年研究鱼类捕食关系时分别提出了数学形式完全一致的微分方程模型,统称为Lotka-Volterra系统;1918年Fisher在工作“根据孟德尔遗传假设的亲属间相关的研究”中成功地运用多基因假设分析资料,首次将数量变异划分为各个分量,开创了数量遗传学研究的思想方法,并在1925年提出方差分析方法,为数量遗传学的发展奠定了基础。这些基础性研究促进了生物数学最为经典的三个研究领域——种群动力学、传染病动力学和数量遗传学——的蓬勃发展。

20世纪40年代末以来,计算机的发明和应用,使生物数学的发展进入一个新的时期。计算机解决了生物数学带来的大量运算,使一些计算量巨大的生物数学问题的求解成为可能,因而计算机成为发展生物数学的基础。在此基础上许多生物数学的分支学科,如数量分类学、生物控制论、生物信息论等在20世纪50年代以后相继产生和发展。从70年代开始,国际上许多著名的生物数学杂志相继创刊,其中包括Mathematical Biology, Journal of Mathematical Biology, Bulletin of Mathematical Biology和Journal of Theoretical Biology等,大型国际生物数学会议的举行和生物数学著作的相继出版,特别是在70年代中期,微分方程及动力系统的新理论和新方法以及大型数据库的处理方法开始大量应用于种群生态学、种群遗传学、神经生物学、流行病学、免疫学、生理学以及环境污染等问题的研究中,有力地推动了这些学科的发展。

近年来,生物学与数学、物理学化学等相关学科的交融,使其重新焕发了青春。生物学家们吸收各个学科的研究成果及技术,特别是统计学和计算机科学的最新研究成果,开始了分子层面的研究。利用数学模型研究癌细胞和细菌的增长、血药浓度、细胞周期调节、基因调控等细胞和分子生物学、医学特别是生命科学中萌发的数学问题,使生物数学获得了一次新的飞跃。近来,在分子基因方面的成果启发和鼓舞科学家们用同样的方法来研究各类疾病,此时的研究对象不是宏观的有机物或群体,而是微观意义即分子水平下的细胞群体。随之生物数学新的分支“生物信息学”应运而生,并已成为当今生物数学炙手可热的研究领域之一,生命科学成为当今十分活跃的研究领域。由此可见,数学在生物学中的应用研究不仅深入到种群动力系统、传染病动力系统、数量遗传学等生物数学最为经典的领域,也深入到细胞和分子生物学等生命科学的各个研究领域。

系统生物学是继基因组学、蛋白质组学之后一门新兴的生物学交叉学科。从系统角度来进行生物学研究,逐步成为现代生物学研究方法的主流。在研究上,了解一个复杂的生物系统,需要整合实验和计算方法、基因组学和蛋白质组学中的高通量方法为系统生物学发展提供大量的数据,计算生物学通过数据处理、数学模型构建和理论分析,成为系统生物学发展的一个必不可少的、强有力的工具,已经在诸多医学前沿领域的研究中成为重要研究方法而被广泛应用。

生物数学在国内的研究也已开始展现魅力,比如西安交大传染病研究团队在2003年

SARS 流行期间,通过建立数学模型、数据分析、参数推断和计算机模拟等,对我国大陆地区 SARS 的流行趋势进行了准确的预测;我们利用数学模型刻画了甲型 H1N1 流感流行期间预防控制措施,比如封校、隔离、卫生防御和治疗等对甲流疫情的影响,给出了封校策略实施的最佳起始时间、实施时间长度和强度以及隔离和卫生防疫等对疫情控制的有效性分析.这些成果充分展示了数学在研究实际问题中的重要作用^[111].

生物数学在渔业、农业、林业、医学、环境科学、生命科学、细胞和分子生物学等方面的应用,已经成为人类从事生产实践和推动科学研究的工具和手段.但总体来说,生物数学还处在探索和快速发展阶段,虽然众多分支已取得不少成果,但在生物数学的探索与研究过程中提出了许多新的数学问题,正吸引着数学家将数学理论研究与生物学应用联系得更加紧密,使得生物学的研究更多地借助数学的威力进入更高的境界.生物数学这一新兴的交叉学科必将在生物大世纪中大展宏图:在 2004 年的一期《科学》杂志在线刊登了题为《科学的下一个浪潮——生物数学》的特辑,世界著名数学家、英国皇家学会院士、英国沃里克(Warwick)大学教授 Ian Stewart 预测,21 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;英国生物学家 Nurse 因细胞周期方面的卓越研究荣获了 2001 年度诺贝尔生理、医学奖,在一篇回顾 20 世纪细胞周期研究的综述文章中他写道:“我们需要进入一个更为抽象的陌生世界,一个不同于我们日常所想象的细胞活动的、能根据数学有效地进行分析的世界”^[92].

1.2 生物数学的研究领域和方法

生物学是研究生命现象和生物活动规律的科学,它研究生命物质结构、功能、发展规律及与环境之间相互关系的科学.数学是研究现实世界的空间形式和数量关系的科学.生物数学是生物学与数学相互交叉的新学科,其主要目标是利用数学的工具和技巧为自然界,特别是生物学中的具体实际问题建模并进行分析.近年来生物数学才受到众多研究领域科学家的重视,其主要原因是:(1)由于基因组学和蛋白质组学的发展,生物学家采集到的大量数据必须通过解析方法加以处理;(2)数学理论,特别是混沌理论的发展,使人们对复杂性系统的认识更加深刻,从而提供了研究生物学中非线性动力过程的工具和方法;(3)计算机科学的发展使大规模计算和模拟成为可能.

如今,生物数学的研究已经涉及渔业、生命科学、医学、公共卫生、农林学、细胞和分子生物学等各个领域,并产生了众多的分支学科.对于生物数学的主要研究内容应该依具体的研究问题,不能一概而定,比如建立传染病模型的主要目的之一就是分析疾病流行与否的临界条件,并评估各种干预措施(疫苗接种、治疗、隔离等)的有效性.所以,有关生物数学的具体研究内容放在有关章节介绍.这里结合本书涉及到的几个主要分支领域向大家介绍生物数学的主要研究领域和方法,主要是数学模型方法.

1.2.1 研究领域

种群动力学和传染病动力学

种群动力学曾经是生物数学研究最为经典的领域之一^[19,108]. Lotka-Volterra 方程早在 19 世纪就被广泛地研究. 由于进化博弈理论的引入, 种群动力学得到了长足的发展. 利用该方法, 进化生物学的概念可以由确定的数学模型来描述. 在种群动力学的发展和应用过程中, 出现了两个非常重要的应用领域: 生物资源最优管理和有害生物综合治理. 生物资源管理的主要研究对象是可再生资源, 比如渔业、农业、林业等的优化管理, 主要研究内容有两个方面: 一是以最大产量为管理目标的最优策略的研究; 二是以最佳经济效益为管理目标的最优策略的研究. 有害生物综合治理主要是研究如何结合各种害虫防控策略比如生物防治、化学防治和物理防治方法, 有效地控制害虫的发生或爆发.

与种群动力学密切相关的另一领域是传染病动力学^[53,77]. 自 1927 年 Kermack 和 McKendrick 提出著名的 SIR、SIS 仓室模型以来^[54-56], 传染病一直是生物数学研究最为活跃的领域之一. 传染病动力学是对传染病进行定量研究的一门重要学科, 是根据种群生长的特性, 疾病的发生及在种群内的传播、发展规律以及与之有关的社会因素等, 建立能反映疾病发展变化的过程和传播规律的数学模型. 通过对模型动力学性态的定性、定量分析和数值模拟分析传染病的发展过程, 预测疾病发生的状态, 揭示其流行规律, 分析疾病流行的原因和关键因素, 评估各种控制措施的效果, 寻求预防和控制的最优策略, 为防治决策提供理论依据. 目前已经有多个病毒传播模型在公共健康政策的决策中产生了重要影响.

传染病的发生是致病微生物、宿主与环境相互作用的结果. 新型的传染性疾病的出现是由于微生物在不断的与环境相互作用的过程中对不同的环境信号做出反应, 导致其基因表达方式快速的发生改变, 如艾滋病、2003 年的 SARS 和 2009 年的甲型 H1N1 流感病毒. 另外, 由于生态环境的变化和致病微生物与人类的生物学特征变异等因素的影响, 使得曾经得以控制的疾病(疟疾、霍乱、鼠疫)又重新在小范围内流行. 因此, 人类与致病微生物之间的斗争将是漫长而持久的, 老传染病的死灰复燃和新传染病的不断出现是人类在自身发展和社会发展中不可回避的现实.

病毒动力学和药物动力学

艾滋病病毒、慢性乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 的感染是一个快速的病毒复制和清除的动态过程, 每日有大量病毒产生和消失. 建立病毒动力学数学模型并进行数学分析, 可以了解病毒在人体内的感染、复制、清除的动力学过程^[91], 以探索病毒的致病机制, 为临床医师制定合理的治疗方案提供依据.

抗病毒药物的出现促进了病毒动力学的数学分析. 病毒感染患者体内病毒的产生、清除处于一种相对稳定状态. 在抗病毒药物作用下, 这种稳定状态被打破, 血清病毒载量下降. 通过对用药后患者病毒血症水平一系列变化的观察, 定期检测给药后血液内的病毒载

量以收集数据,进而可以研究药物治疗对病毒的进展情况的影响研究。

由于药物动力学与分析化学和传染病的药物治疗等领域密切相关^[45, 68, 72, 89],使得药物动力学模型方法在细胞和分子生物学模型、传染病模型等领域也有广泛的应用,比如在考虑传染病的治疗时,就有必要将药物动力学模型与传染病动力学模型复合而形成的复合动力学模型;在考虑病人的抗病毒治疗时就有必要将药物动力学与病毒动力学结合起来研究相应的复合模型。

细胞和分子生物学模型

细胞和分子生物学是生命科学中最重要并且发展迅速的学科之一。细胞生物学研究的是构成所有生命的细胞,其生物复杂性居于分子与多细胞生物之间。分子生物学主要致力于对细胞中不同系统之间相互作用的理解,包括分子生物学中心法则描述的 DNA, RNA 和蛋白质生物合成之间的关系以及了解它们之间的相互作用是如何被调控的^[27]。在分子生物学中大量工作是定量的,而且最近的许多研究工作是在结合生物信息学和计算生物学的基础之上完成的^[13]。

为了系统研究细胞与细胞之间、细胞与分子之间和分子与分子之间复杂的作用关系,数学已经广泛应用到分子和细胞生物学的许多领域。用系统的方法来理解一个生物系统应当成为并正在成为生物学研究方法的主流,即系统生物学。利用系统的方法对其进行解析,综合分析观察实验的数据来进行系统分析。具体通过建立一定的数学模型,并利用其对真实生物系统进行预测来验证模型的有效性,从而揭示出生物体系所蕴涵的奥秘,这正是生物学研究方法的关键所在。系统生物学主要研究实体系统(如生物个体、器官、组织和细胞)的建模与仿真、生化代谢途径的动态分析、各种信号传导途径的相互作用^[2]、基因调控网络^[28]以及疾病机制等。

这一部分主要介绍细胞和分子生物学中常见的几类数学模型建立和研究方法:其中包括生化反应模型,新陈代谢模型,神经动力学模型,细胞周期模型和基因调控网络模型。

1.2.2 数学模型方法

生物数学的一般方法是通过建立数学模型来描述和分析各种生命现象的数量变化规律。数学模型是关于部分现实世界为一定目的而作的抽象、简化的数学结构,它用数学符号、公式、图表等刻画客观事物的数量变化规律。数学模型是系统的某种特征的本质的数学表达式,是科学研究中一种重要的方法。数学模型主要有解释、判断、预见三大功能,这三种功能在生物学问题的研究中有重要的意义。尽管数学模型不能完全解决生物学中的具体问题,但在描述生命现象数量变化规律方面发挥重要作用,可以使得人们快速、经济、安全和多角度地探索生物学中的问题。

但是如何通过合理有效的假设建立符合实际问题的数学模型?这一点相信读者在数学建模的学习过程中已经有了比较深入的了解。这里只需强调:机理分析是建立数学模型的主要方法。它根据对现实对象特性的认识、分析其因果关系,找出反映内部机理的规律。

建立数学模型没有固定的模式,但一般有模型准备、假设、建立、求解分析、修改和应用几个环节。

数学在各领域有着广泛的应用,数学在生物科学中的应用可以使得生物学的定量化描述更加精确,也为数学研究开辟了许多新的研究领域。观察描述、比较和实验是在生物学发展进程中逐步形成的基本研究方法,运用抽象、归纳和逻辑推理等方法是数学研究的主要特点,建立所研究生物对象的数学模型和对模型进行分析是生物数学的主要研究方法。

一般来说,在生物数学中,一个生物学的问题往往被抽象转化成为一个方程或方程组,它描述了所研究问题随时间的动态变化过程,所以有时也称为动力学或动力学模型。在不严格的意义上,往往将“模型”和“动力学”视为同一含义,即在书中有时称种群模型有时也称种群动力学等。该方程或方程组的解,可以描述一个生物系统随时间的演进或在平衡点附近的性态。根据研究问题的需要,需要利用数学中不同类型的方程来建立相应的数学模型,并对模型进行必要的理论和数值分析。所以本书向大家介绍的主要方法也集中在描述数学模型的具体方程和分析该类方程的必要数学技巧。

由于生物数学模型可以按照各种方法进行分类,分类标准也不尽相同,比如根据系统变量和时间的关系可分为静态模型和动态模型;根据方程的右端函数可分为线性模型和非线性模型;根据预测结果可以分为确定性模型和随机模型。本书采用生物动力系统中最为流行的分类方式,把模型分为确定性模型和随机模型。

确定性模型

生物数学中涉及的确定性模型是根据以下假设建立的:当给定研究对象(种群数量、药物浓度等)在某一初始时刻的状态,就可以精确地预测出该对象未来的发展情况及其增长过程,即确定性模型的系统状态是由初始值唯一确定的,体现在微分方程、差分方程、脉冲微分方程上就是解关于初始的存在和唯一性。常见的描述确定性模型的方程有以下几类:

1. 微分方程。根据所考虑对象与空间有无关系,微分方程可分为常微分方程和偏微分方程。微分方程模型描述研究对象随时间连续变化而变化的规律,比如在种群动力学中连续模型描述了当种群数量相对较大或世代是重叠时的种群增长规律^[78, 98]。
2. 差分方程。差分方程考虑的时间变量是离散的整数。利用该类方程可以描述很多不连续增长和变化规律,比如当种群的各个世代彼此不相重叠(如一年生植物和许多一年生殖一次的昆虫),它们的生长是不连续的,分步的,需要用差分方程描述。特别地,如果研究对象数目小,或出生或死亡过程是在离散时间出现,或者在某一时间间隔形成一代,那么离散模型确实比连续模型更能真实地刻画研究对象的变化规律^[1]。
3. 脉冲微分方程。连续状态与离散事件相互作用的模型,该类方程很好地刻画了瞬间作用因素对系统状态的影响,比如口服或静脉推注药物会使体内药物浓度瞬间上升而改变原有的系统状态^[16, 71]。

上述三类方程所描述的确定性生物数学模型是本书的重点,关于这三类方程的有关预备知识也相应地列在本书最后一章,供大家参考。

随机模型

确定性模型假设研究对象特定的事件(比如出生和死亡)是绝对要发生的,然而自然的任何生物个体(种群数量、细胞数量和基因表达水平等)都不可避免地受到自身数量变化和外界环境随机因素的影响。由此可见,确定性模型存在两个明显的缺点:一是它对研究对象的笼统描述,不能反映其增长变化的真实性;二是它忽略了各种内外在因素随机波动对研究对象的影响。

因此为了更加精确地反映研究对象的变化规律,生物个体随时间的变化应该是一个随机过程,即在任意时刻其数量是一个随机分布,而不是一个确定的值。比如说,如果假设生物种群的增长是一个随机事件,在给定的时间内,一个有机体(细胞或寄生虫等)可以以一定的概率 p 繁殖,其中 $0 \leq p \leq 1$ 。在以上基本假设上我们可以建立增长的随机模型。随机模型刻画的研究对象是一个随机分布,该分布可用两个参数来描述:一是期望值,相当于确定性模型给出的增长过程;二是方差或标准差,说明了研究对象波动的范围或各种可能的差异程度。常见的随机模型有随机微分方程,比如连续马尔可夫过程等。

空间模型

这里的空间模型是指由一类特殊的偏微分方程描述的模型(比如反应扩散方程),但在这里单独列出来是因为该类模型在生物数学研究中占有非常重要的地位,已经形成了一个独立的分支学科——生物模式识别或生物斑图。该领域是 Alan Turing 在 1952 年发表于《器官学》上的文章“器官学的化学基础”之后逐渐发展起来的^[117]。本书将在后面用一个独立的章节介绍这方面的基础工作。

参数估计、模型识别和数值研究

利用上述模型刻画的生物对象常常以大量、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。如何有效地利用这些具有随机因素的观察统计和实验数据来确定模型参数即模型识别的问题,需要借助生物统计学、数据处理、参数估计和数值实现等综合的方法进行研究^[36, 72, 108, 130]。关于数据处理和模型参数估计方法将用专门章节介绍,而数值研究方法则贯穿全书,书中涉及的数学软件有 Matlab 和 Maple,我们将根据具体研究问题介绍有关数学软件在生物数学中的应用。

1.3 应用举例——房室模型

作为本书第一个生物数学模型应用,我们选择药物动力学中的房室模型,这不仅是因为

为大家对药物治疗、服药方式不感到陌生,也是因为由于给药方式(口服、静脉注射、滴注等)的不同,对简单的房室模型的研究涉及模型方法中的微分方程、差分方程和脉冲方程. 这样可以通过一个简单的应用问题,了解生物数学模型建模的基本原理和本质. 有关这方面的基础知识,将在药物动力学模型一章专门给出.

对药物在体内的变化过程进行研究的药物动力学模型常常采用仓室结构. 仓室是由具有相近的药物转运速率的器官、组织组合而成,同一仓室内药物浓度相等. 可将机体看做由一个或多个仓室组成的系统,从而将复杂的药物变化过程模型化. 若某种用药方式使得该药物在体内各部位间较迅速地达到分布平衡,则可以用单仓室模型来描述药物的变化过程. 该药物在体内达到分布平衡后,其血药浓度将只受吸收和消除的影响. 若某种用药方式使得药物在体内不同部位间转运速率存在较大差异的话,则需要多仓室模型.

单仓室模型 通过静脉注射给药时,药物很快随着血液流动分布到全身,体内的药物随着时间被吸收或被代谢作用清除,此过程可以用单仓室模型来描述体内药物浓度的变化规律. 根据药物动力学的理论和实验结果,我们假设单位时间内机体吸收和排除的药物与现有的血药浓度成比例,则血药浓度随时间变化的规律可用下列微分方程表示

$$\frac{dC(t)}{dt} = -KC(t), \quad C(0) = C_0 = \frac{D}{V} \quad (1.3.1)$$

其中 D 为一次静脉注射给药的药物剂量, V 为表观分布容积; C 为血药浓度; K 为消除速率常数. 此时初始血药浓度为 $C_0 = \frac{D}{V}$. 方程 (6.2.1) 的解析解可表示为

$$C(t) = C_0 e^{-Kt} \quad (1.3.2)$$

由此可以看出对于固定的速率常数 K , 时刻 t 的血药浓度 $C(t)$ 完全由初始浓度 C_0 决定.

例 1.3.1 某患者静脉注射一种药物后测试得到体内药物浓度的数据如表 1.3.1 所示,利用单仓室模型研究他体内血药浓度随着时间变化的情况.

表 1.3.1 某患者静脉注射后血药浓度测量值

时间 (h)	1	2	3	4	6	8	10
浓度 (mg/L)	109.78	80.35	58.81	43.04	23.05	12.35	6.61

解 利用 Matlab 语言中的函数拟合曲线 $C(t) = C_0 e^{-Kt}$ 得 $C_0 = 150.0247$, $K = -0.3122$, 即该患者静脉注射后体内血药浓度的变化规律是 $C(t) = 150.0247e^{-0.3122t}$, 血药浓度按指数率衰减, 其半衰期为 2.22 小时. 血药浓度随时间变化的曲线见图 1.3.1(a). 具体参数估计方法参考参数估计的相关章节.

由图 1.3.1(a) 看出, 体内血药浓度随时间按照指数率衰减很快, 所以一次静脉注射达不到治疗的目的, 需要重复多次给药才能使血药浓度达到并保持在有效范围内, 从而产生预期的疗效. 多次重复给药最常见的方法就是周期性静脉推注和周期性血管外给药. 周期给药方式对于合理用药及制剂设计都是十分重要的. 当药物按一定时间间隔 T 等量多次给

子,每一次给药时体内药物浓度基线发生改变,药物在体内不断得到积累,最终达到稳态水平.假设时间间隔为4小时,这时体内血药浓度随着时间变化的规律可用如下的脉冲微分方程描述

$$\begin{cases} \frac{dC(t)}{dt} = -KC(t), & t \neq 4n \\ C(4n^+) = C(4n) + \frac{D}{V}, & t = 4n \\ C(0^+) \triangleq C_0 = \frac{D}{V} \end{cases} \quad (1.3.3)$$

其中 $n = 1, 2, \dots$. 对方程 (6.3.1) 在任意区间 $(4(n-1), 4n]$ 求解得

$$C(t) = C(4(n-1)^+)e^{-K(t-4(n-1))} \quad (1.3.4)$$

故有

$$C(4n) = C(4(n-1)^+)e^{-4K}$$

并在时间点 nT 应用相同剂量的药物 D , 则

$$C(4n^+) = C(4(n-1)^+)e^{-4K} + \frac{D}{V}$$

若记 $X_n = C(4n^+)$ 则有下面的差分方程

$$X_n = X_{n-1}e^{-4K} + \frac{D}{V} \quad (1.3.5)$$

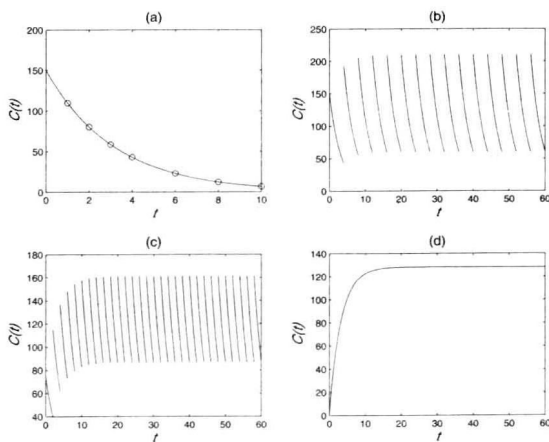


图 1.3.1 体内血药浓度随时间变化的规律