

数学在生物物理学的应用

王慧¹ 陈曦²

1. 数学与统计学院郑州大学; 2. 统计学院西安财经大学

摘要: 非线性动力系统广泛存在于自然科学和应用工程中。在生物、物理、化学、气候学等应用科学中, 各种复杂动力系统不可避免要受到噪声的影响。非线性系统在随机噪声下的数学表示是随机微分方程, 这一表示已得到广泛认可。利用随机动力系统的方法研究随机生物学, 为生物物理学研究提供了新的思路。

关键词: 随机动力系统; 噪声; 生物学

【DOI】 10.12252/j.issn.2096-6288.2024.10.215

引言

动力系统通常是复杂系统的数学模型, 然而随机现象普遍存在于自然界中, 用随机动力系统作为数学语言描述随机扰动下的复杂系统, 已得到广泛认可。在对应的系统建模时考虑随机因素影响, 就得到了随机动力系统^[1]。鉴于随机因素的影响, 系统可能出现新的现象, 比如物理相变, 状态转移等。随机动力系统能够描述一些确定性系统所不能描述的复杂现象, 用数学理论作为工具为解决科学与工程中的许多问题提供新的方法和视角。随机动力系统的快速发展, 特别是随机模拟, 正在一定程度上改变着许多学科的研究方法与思维方式, 也有助于这些学科在更深层次上的发展。

随机动力系统在数学上可以视为是随机分析和经典动力系统的结合。随机动力系统在近年来取得了快速发展, 这不仅因为数学本身的发展, 也源于数学与相关交叉学科的快速发展。非线性系统在随机噪声下恰当的数学描述是随机微分方程, 这已经被普遍认可。

无论是传统的生物医药领域还是新兴的分子生物学, 人们开始寻求能对大量的复杂现象进行定量描述的方法^[2-3]。传统的方法是进行大量的重复试验来获取数据, 从数据中寻找统计规律, 而随着随机分析、随机模拟等数学工具不断发展, 可以对分子生物医学的生物信息进行储存、分类、分析、处理, 再基于数据建立随机数学模型^[4]。

在生物物理领域, 采用随机动力学的理论方法, 对生命科学领域中的随机现象建立数学模型, 通过预测其动力学行为, 揭示生命体的内在规律性, 从而探索生命体的理论机制, 为生物物理学研究提供了一个全新的视角和思路。通常对随机动力学建模一般有两种方式: 一种是利用真正的随机轨道, 另一种是从侧面处理轨道的概率反映轨道的性质。我们这篇文章是基于后者。

概率论和随机过程在生物学、物理学和化学的应用早在 20 世纪初就开始了, 最早可以追溯到 19 世纪统计物理学家 Boltzman, Gibbs 等人对统计力学的研究, 以及后来物理学家 Einstein, Langevin 等人在 20 世纪初对于布朗运动微观性质的研究^[5]。把数学的动力学模型用来研究生物物理、生命科学系统是应用数学的一大趋势, 也是生物物理学发展的内在要求。

一、随机动力系统的有效刻画

(一) Brownian 运动

现实世界中, 自然科学和实用科学中的复杂动力系统总是会受到各种各样内外噪声的影响。高斯噪声是一种常见的具有一定代表性的噪声。

数学上, 习惯把高斯噪声定义为 Brownian 运动的广义导数。Brownian 运动最早是由一位植物学家罗伯特布朗用显微镜观察悬浮于水中的花粉微粒时发现的。Brownian 运动 $B_t(w)$ 严格的数学定义如下:

- (i) $B_0 = 0$ 几乎处处成立;
- (ii) $B_t(w)$ 几乎处处连续;
- (iii) B_t 具有独立平稳的增量。

(二) Lévy 运动

常见的随机噪声包括高斯过程和非高斯过程。在过去的很多年我们常用高斯噪声来模拟各种复杂系统受到的随机噪声, 但是近些年很多科学实验表明, 在生物物理、地球科学等多学科的复杂动力系统中, 很多现象都包含非高斯过程。在非高斯噪声中, Lévy 运动是一类广泛应用于数学建模的噪声, 其中的 α -稳定的 Lévy 运动是具有特殊性质的 Lévy 运动。

Lévy 运动 L_t 定义如下:

- (i) $L_0 = 0$ 几乎处处成立;
- (ii) L_t 具有独立平稳的增量;
- (iii) L_t 的样本轨道随机连续。

(三) Itô 积分

随机分析真正意义上的开始源于 1944 年 Itô 的一篇论文——随机积分。

Itô 积分是一种随机微积分，它是针对 Brownian 运动定义的。在处理布朗运动随机函数时，莱布尼兹 - 牛顿微积分的链式法则失效了，这因为布朗运动如此迅速和不规则，以至于几乎所有的采样路径都是不可微的。因此我们不能用莱布尼兹 - 牛顿法微分布朗函数。

Itô 公式是 Itô 微积分的链式法则。Itô 公式只能用积分形式来解释。此外，公式中还有一个额外的项，称为 Itô 修正项，这是由布朗运动的非零平方变差引起的。

(四) 定量刻画工具

对于随机动力系统，不仅可以用确定性动力系统的方法研究，还有随机动力系统特有的比如平均逃逸时间、逃逸概率、最大可能相图、平均相图、最可能转移路径等一些工具也为研究随机动力系统提供了有效的方法。这些方法虽源于随机动力系统，但本质上都是确定性的偏微分方程，因此我们将这些工具看作研究随机动力系统的确定性工具。

对于传统的经典的确定性动力系统，已经有许多定量指标可以刻画，比如特征值，Poincare 指数等。它们均可以从某方面定量刻画动力学的性态。对于随机动力系统，我们自然也希望能够有一些可以反映随机系统信息的量化指标。下面分别介绍几个刻画随机动力系统的有效工具。

1. 概率密度函数

一个随机变量，只要我们知道它的概率分布信息，就可以计算它的期望，方差以及任意高阶矩。具体地，对于一个一维的随机微分方程：

$$dX_t = b(X_t) dt + \sigma(X_t) dB_t,$$

随机微分方程的解 $X(t)$ 依赖时间，因此它的概率密度函数 $p(x, t)$ 也与时间有关。刻画 $p(x, t)$ 随时间演化的方程 $p_t = A^*p$ ，称为 Fokker-Planck 方程，其中 A^* 为方程的无穷小生成元 A 的共轭算子，

$$A^*p = -\partial_x(bp) + \frac{1}{2}\partial_{xx}(\sigma^2p),$$

由 Brownian 运动驱动的随机微分方程，我们可以得到其对应的 Fokker-Planck 方程的显式表达。高维的 Fokker-Planck 方程的显性表达见 [5]。

2. 平均逃逸时间 (Mean exit time)

平均逃逸时间描述了随机动力系统中某个粒子在某个状态空间的平均停留时间。为此需要首先定义随机微分方程一个解的轨道从某个初始点 x 开始，首次到达区域 D 的边界的时间 $\tau_x(w) = \inf\{t > 0 : X_t(w, x) \in \partial D\}$ ，平均逃逸时间定义为 $u(x) = E\tau_x(w)$ ，对于所有 $x \in D$ 。由 Dynkin 公式，对于从区域 D 的某个初始点 x 开始的解，它的平均逃逸时间满足下面的偏微分方

$$Au(x) = -1,$$

$$u|_{\partial D} = 0,$$

其中 A 为上一小节方程的无穷小生成元：

$$Au(x) = bu'(x) + \frac{1}{2}\sigma^2(x)u''(x).$$

如果区域 D 的边界，漂移系数 b 与扩散系数 σ 满足一定的适定性条件，则可以保证平均逃逸时间的存在唯一性和正则性。

3. 逃逸概率 (Escape probability)

逃逸概率描述了随机动力系统中某个粒子从一个亚稳态转移到另一个亚稳态的转移概率。从初始点 x 出发的粒子，随机系统第一次通过特定的一部分边界 $\Gamma \subset \partial D$ ，逃逸出区域 D 的概率称为首次逃逸概率，记为 $p(x)$ 。逃逸概率 p 是下面 Dirichlet 问题的解：

$$Ap(x) = 0,$$

$$p|_{\Gamma} = 1,$$

$$p|_{\partial D \setminus \Gamma} = 0,$$

其中 A 为上述第 1 小节中方程的无穷小生成元：

$$Ap(x) = bp'(x) + \frac{1}{2}\sigma^2(x)p''(x).$$

4. 最可能相图和平均相图

Fokker-Planck 方程的解，概率密度函数 $p(x, t)$ 是 (x, t, p) 空间的表面。给定时间常数 t ， $p(x, t)$ 的最大值 $x_m(t)$ 表示在时间 t 轨道的最可能的位置。轨迹为 $x_m(t)$ 的轨道叫做由 x_0 出发的最可能的轨道。因此，确定性的轨道 $x_m(t)$ 在 (x, t, p) 空间的表面上边移动随着时间的增加。由最可能的轨道描述的相图称为最可能相图。相图的稳定性通过如下平衡态的稳定性来定义。

最可能的平衡态是一个吸引或者排斥附近的所有的轨道的状态，其定义如下：

(1) 如果一个轨道吸引附近的所有轨道，称之为最可能的稳定的平衡态；

(2) 如果一个轨道排斥附近的所有轨道, 称之为最可能的不稳定的平衡态。

状态空间 R 中从初始点 x_0 开始的平均轨道可以计算为对概率密度函数的

$$\bar{x}(x_0, t) = \int_R \xi p(\xi, t|x_0, 0) d\xi,$$

平均平衡态是吸引或排斥附近所有平均轨道的状态。由平均轨道描述的相图称为平均相图。平均相图的稳定性通过平均平衡态的稳定性来定义。

二、随机动力系统在生物物理的应用

(一) 随机基因调控系统

对于基因调控系统, 基因表达的主要过程是基因的转录和信使核糖核酸 (mRNA) 的翻译。研究基因调控系统的动力学模型, 通过理论分析和数值计算, 研究非高斯 Lévy 噪声对于转录因子的合成反应率的影响。借助平均逃逸时间和逃逸概率来刻画基因调控系统的演化特征, 而平均逃逸时间和逃逸概率均由非局部偏微分方程表达。所以, 对非局部偏微分方程以及 Fokker-Planck 方程的研究和计算是研究基因调控系统状态转移问题的关键。

$$\dot{X}_t = \frac{k_f X_t^2}{X_t^2 + K_d} - k_d X_t + R_{bas} + L_t^{\alpha, \beta}, \quad X_0 = x.$$

其中 “ X_t ” 为转录因子激活子的浓度, $L_t^{\alpha, \beta}$ 是跳跃度为 $\nu_{\alpha, \beta}$ 的非对称的 Lévy 过程。用非高斯 Lévy 噪声模拟转录调控过程中的随机跳跃以及重尾分布的随机因素。通过最大可能轨道、tipping-time 分析转录因子激活子的初始浓度对随机基因调控系统的影响以及非对称 Lévy 噪声 non-Gaussian 指标以及偏斜指标对随机基因调控系统的影响。

(二) 细胞膜蛋白离子通道运输

一个 2 维的离子通道, 假设细胞膜上有两个离子通道, 但是不能同时开, 两个离子通道有一个切换速率 a , 对于这样的 Markov 切换过程对应一个无穷小生成元。考虑如下外力驱动下的细胞运输模型:

$$\begin{cases} dx = b_1(x, y)dt + \sqrt{2D}dB_t^1, \\ dy = b_2(x, y)dt + \sqrt{2D}dB_t^2. \end{cases}$$

其中 D 为扩散系数, 细胞内部流体流动外力为 $(b_1(x, y), b_2(x, y))$, 离子在初始状态是第一个通道开并且逃离细胞内部的时间记为 $u_1(x, y)$, 离子在初始状态是第二个通道开并且逃离细胞内部的时间记为

$u_2(x, y)$, 关于离子逃离细胞内部的时间有如下方程:

$$-\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} = a \begin{pmatrix} -1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u_1(x, y) \\ u_2(x, y) \end{pmatrix} + D\Delta \begin{pmatrix} u_1(x, y) \\ u_2(x, y) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} b \bullet \nabla u_1(x, y) \\ b \bullet \nabla u_2(x, y) \end{pmatrix}$$

上式中的 Dirichlet-Neumann 边值问题可以用有限差分法求解。

平均狭窄逃逸时间是在所有在环形区域的粒子从任何窄门逃离环形区域的平均逃逸时间, 也叫做平均首次通过时间。在极坐标下, 平均狭窄逃逸时间定义如下:

$$\frac{1}{\pi(r_2^2 - r_1^2)} \iint_{\Omega'} u(r, \theta) dr d\theta,$$

其中 $\Omega' = (r_1, r_2) \times (0, 2\pi)$ 。

随着科学实验技术的发展, 对细胞内的运输的量化分析有越来越多的认识, 特别是大数据时代, 海量的数据以及机器学习人工智能的普及, 通过数据建模使得我们能够更好地检验所建立的数学模型, 从而建立更加合理的有应用价值的细胞内离子跨膜运输模型。为生物物理学家进行进一步的研究细胞的运输问题提供理论依据和有益的见解。

结语

数学是一种描述客观世界的语言, 数学语言使得我们可以对客观现象做出精确的描述。数学模型是利用数学语言在一定的简化和假设下, 描述和展现客观现实的数学结构。数学建模是根据现实世界中的实际问题结合实际数据, 抽象为数学模型, 并对其进行分析和求解。

参考文献

- [1] 段金桥, 郑雅允, 白露, 姜涛. 什么是随机动力系统. 数学建模及其应用, 2015, 004(4): 1-9.
- [2] 周天寿. 生物系统的随机动力学 [M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [3] 雷锦誌. 系统生物学—建模、分析、模拟 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010.
- [4] 肖燕妮, 周义仓, 唐三一. 生物数学原理 [M]. 西安: 西安交通大学出版社, 2012.
- [5] 葛颖, 钱纭. 数学动力学模型在生物物理和生物化学中的应用 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2017