

北京大学数学科学学院期末试题

2022 -2023 学年第 二 学期

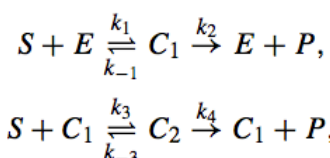
考试科目 计算系统生物学 考试时间 2023 年 6 月 10 日
姓 名 _____ 学 号 _____
本试题共 5 道大题, 满分 100 分

考试说明:

- 截止时间: 6 月 11 日 13: 00
- 独立完成考试, 不要抄袭, 不要作弊。

1) 米氏酶动力学 (Michaelis-Menten kinetics) (20 分)

根据以下反应机理, 变构酶 E 与底物 S 反应生成产物 P:



其中 k 是速率常数并且 C_1 和 C_2 是酶-底物复合物。用小写字母表示浓度, 初始条件为 $s(0) = s_0, e(0) = e_0, C_1(0) = C_2(0) = P(0) = 0$, 请根据质量作用定律写出微分方程模型。如果

$$\varepsilon = \frac{e_0}{s_0} \ll 1, \quad \tau = k_1 e_0 t, \quad u = \frac{s}{s_0}, \quad v_i = \frac{c_i}{e_0}$$

无量纲化后的反应方程为如下形式:

$$\frac{du}{d\tau} = f(u, v_1, v_2), \quad \varepsilon \frac{dv_i}{d\tau} = g_i(u, v_1, v_2), i = 1, 2.$$

请写出 f, g_1, g_2 的具体形式 并且推到当 $\tau \gg \varepsilon$ 时, u 的变化由以下方程所决定:

$$\frac{du}{d\tau} = -r(u) = -u \frac{A + Bu}{C + u + Du^2},$$

其中 $A B C D$ 是正参数。

当 $k_2 = 0$ 时, 画出反应速率 $r(u)$ 作为 u 的函数的草图, 并且将其与 Michaelis-Menten 速率进行比较。

2) 自抑制中的振荡(Stochastic reactions)(20 分)

假设一种蛋白质抑制其自身的表达，使得描述蛋白质浓度 p 的微分方程为：

$$\dot{p} = \frac{\alpha}{1 + p^n} - p$$

在什么参数范围内，这种自我抑制会导致振荡？平衡点是稳定的还是不稳定的？

- a. 现在考虑一个稍微复杂一点的模型，我们直接用它来模拟转录：

$$\begin{aligned}\dot{m} &= \frac{\alpha}{1 + p^n} - m \\ \dot{p} &= -\beta(p - m)\end{aligned}$$

这组方程的不动点是什么？

- b. 使用线性稳定性分析来计算使得这个平衡点变得不稳定，产生振荡的条件(如果有的话)。
c. 如何修改这个模型以增强产生振荡的能力？

3) 主方程(Master equation) (20分)

考虑以下的负自调控模型：

$$\dot{n} = \frac{\beta K}{K + n} - \alpha n$$

其中 n 是细胞中蛋白质的数量， K 是启动子处于半数被抑制时候蛋白质的数量。

- a. 使用主方程的形式，写出有 n 个蛋白质的概率随时间变化的表达式。
b. 假设 $\beta = 1 \text{ min}^{-1}$, $\alpha = 0.1 \text{ min}^{-1}$, $K = 10$ 。如果在时间 $t=0$ 时，细胞的初始状态为 $p(n=20) = 0.5$, $p(n=21) = 0.5$ ，那么在 $\Delta t = 0.01 \text{ min}$ 后状态的概率分布是什么？保持所有项与 Δt 同阶。
c. 足够长时间之后，系统达到平衡，此时 $\frac{p(n=20)}{p(n=21)}$ 的比例是多少？

4) 随机反应(Stochastic reactions) (20分)

考虑一个蛋白质转化酶，它可以 $k_{suc} = 10 \text{ sec}^{-1}$ 的速率水解一个蔗糖分子（sucrose）或者 $k_{raff} = 2 \text{ sec}^{-1}$ 的速率水解一个棉子糖分子（raffinose）。

- 每种化学反应发生的时间概率密度函数 $p(t_i)$ 是什么？请在同一图上绘制两个概率密度函数，并在x轴上标记相关的时间尺度。
- 每个化学反应的累积概率分布 $P(t)$ 是什么？ $P(t)$ 定义为反应在时间t发生的概率？同样，请在同一图上绘制两个累积概率分布，并标记x轴和y轴。
- 这两个反应在时间t之前都没有发生的概率是多少？
- 两个反应中第一个发生之前的概率密度函数是什么？如何解释这个结果。
- 前面的计算为模拟随机化学动力学提供了一种可能的方案。已知第一个反应发生的概率分布，接下来我们需要一种方法来估计哪个反应发生了。蔗糖在棉子糖之前水解的概率是多少？

5) 致病性进化(Evolution of Virulence) (20 分)

考虑一组方程来模拟致病性的进化，其中 x 是未感染的宿主数量， y_1 是感染寄生虫1的宿主数量， y_2 是感染寄生虫2的宿主数量

$$\frac{dx}{dt} = k - ux - x(\beta_1 y_1 + \beta_2 y_2),$$

$$\frac{dy_1}{dt} = y_1(\beta_1 x - u - v_1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = y_2(\beta_2 x - u - v_2)$$

- 在平衡状态下，两种寄生虫中通常只有一种能存活。为什么？
- 首先考虑没有寄生虫2的情况下的动态。找到第一种平衡（E1）的表达式，在该平衡下寄生虫1存活而寄生虫2不存活。
- 当寄生虫1的本底表达率 R_1 大于1时，寄生虫1为地方病（非零）。 R_1 的表达式是什么？如何解释它？
- 请证明当 $R_2 > R_1 > 1$ 时，寄生虫2可以入侵平衡1，而寄生虫1不能入侵平衡2（当寄生虫2以非零数量存在时）。
- 当 $\beta_1 = \alpha v_1$ 并且 $\beta_2 = \alpha v_2$ 时，其中 α 是常数，致病性如何随着时间演化？