Computational Systems Biology, Final Exam

王宇哲 2201112023
Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University

1. 米氏酶动力学 (Michalis-Menten Kinetics)

根据以下反应机理，变构酶E与底物S反应生成产物P：

$$
\begin{aligned}
S + E &\underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C_1 \overset{k_2}{\longrightarrow} E + P \\
S + C_1 &\underset{k_{-3}}{\overset{k_3}{\rightleftharpoons}} C_2 \overset{k_4}{\longrightarrow} C_1 + P
\end{aligned}
\tag{1}
$$

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$s(0) = s_0$, $e(0) = e_0$, $C_1(0) = C_2(0) = 0$, 请根据质量作用定律写出微分方程模型。

Proof. 根据质量作用定律，微分方程模型为：

$$
\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -k_1 se + k_{-1}c_1 - k_3 sc_1 + k_{-3}c_2 \\
\frac{de}{dt} &= -k_1 se + k_{-1}c_1 + k_2 c_1 \\
\frac{dc_1}{dt} &= k_1 se - k_{-1}c_1 - k_2 c_1 - k_3 sc_1 + k_{-3}c_2 + k_4 c_2 \\
\frac{dc_2}{dt} &= k_3 sc_1 - k_{-3}c_2 - k_4 c_2 \\
\frac{dp}{dt} &= k_2 c_1 + k_4 c_2
\end{aligned}
\tag{2}
$$

如果

$$
\begin{aligned}
\varepsilon &= \frac{e_0}{s_0} \ll 1 \\
\tau &= k_1 e_0 t \\
u &= \frac{s}{s_0} \\
v_i &= \frac{c_i}{e_0}
\end{aligned}
\tag{3}
$$

无量纲化后的反应方程为如下形式：

$$
\begin{aligned}
\frac{du}{d\tau} &= f(u, v_1, v_2) \\
\varepsilon \frac{dv_i}{d\tau} &= g_i(u, v_1, v_2),\ i = 1, 2
\end{aligned}
\tag{4}
$$

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：

$$\frac{du}{d\tau} = -r(u) = -u\frac{A+Bu}{C+u+Du^2} \tag{5}$$

其中A, B, C, D是正参数。

Proof. 对(2)式进行无量纲化，考虑

$$e_0 = e + c_1 + c_2 \tag{6}$$

得到

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= -u + \left(u - \frac{k_3}{k_1}u + \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}\right)v_1 + \left(u + \frac{k_{-3}}{k_1 s_0}\right)v_2 \\ \varepsilon\frac{dv_1}{d\tau} &= u - \left(u + \frac{k_3}{k_1}u + \frac{k_{-1}+k_2}{k_1 s_0}\right)v_1 - \left(u - \frac{k_{-3}+k_4}{k_1 s_0}\right)v_2 \\ \varepsilon\frac{dv_2}{d\tau} &= \frac{k_3}{k_1}uv_1 - \frac{k_{-3}+k_4}{k_1 s_0}v_2 \end{aligned} \tag{7}$$

也即

$$\begin{aligned} f(u,v_1,v_2) &= -u + \left(u - \frac{k_3}{k_1}u + \frac{k_{-1}}{k_1 s_0}\right)v_1 + \left(u + \frac{k_{-3}}{k_1 s_0}\right)v_2 \\ g_1(u,v_1,v_2) &= u - \left(u + \frac{k_3}{k_1}u + \frac{k_{-1}+k_2}{k_1 s_0}\right)v_1 - \left(u - \frac{k_{-3}+k_4}{k_1 s_0}\right)v_2 \\ g_2(u,v_1,v_2) &= \frac{k_3}{k_1}uv_1 - \frac{k_{-3}+k_4}{k_1 s_0}v_2 \end{aligned} \tag{8}$$

当$\tau \gg \varepsilon$时，可以认为

$$\begin{aligned} g_1(u,v_1,v_2) = 0 \\ g_2(u,v_1,v_2) = 0 \end{aligned} \tag{9}$$

故

$$\begin{aligned} \frac{du}{d\tau} &= -\frac{k_2}{k_1 s_0}v_1 - \frac{k_4}{k_1 s_0}v_2 \\ &= -\left(\frac{k_3 k_4}{k_1(k_{-3}+k_4)}u + \frac{k_2}{k_1 s_0}\right)v_1 \\ &= -u\frac{\frac{k_2}{k_1 s_0} + \frac{k_3 k_4}{k_1(k_{-3}+k_4)}u}{\frac{k_{-1}+k_2}{k_1 s_0} + u + \frac{k_3 s_0}{k_{-3}+k_4}u^2} \\ &\equiv -u\frac{A+Bu}{C+u+Du^2} \\ &\equiv -r(u) \end{aligned} \tag{10}$$

其中$A, B. C, D$为正常数，即得到(5)式。

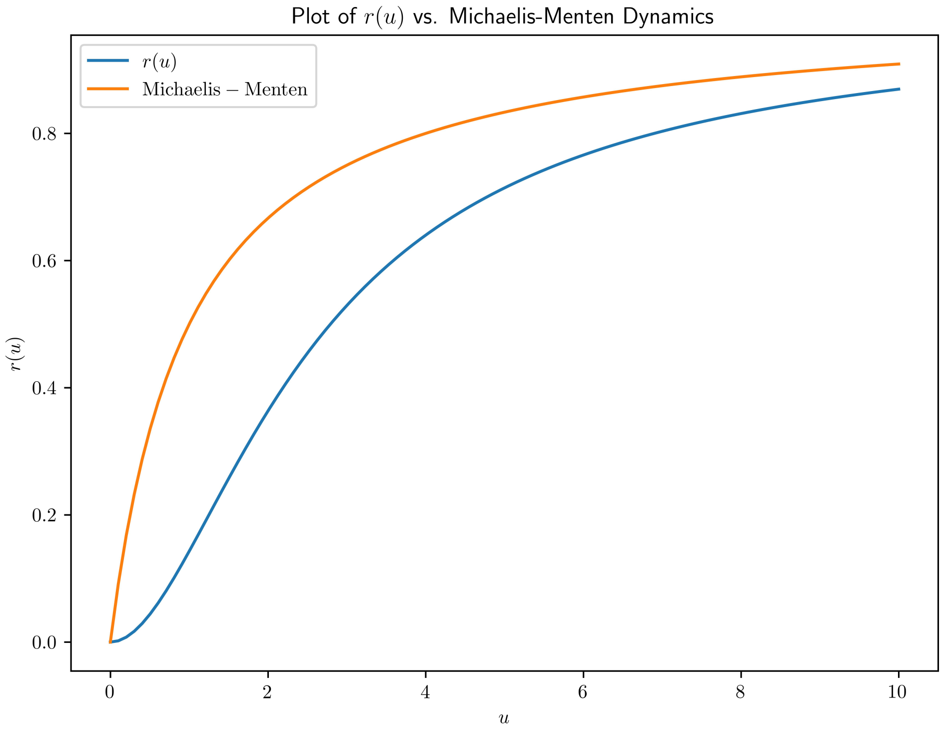
当$k_2 = 0$时，画出反应速率$r(u)$作为u的函数的草图，并且将其与Michaelis-Menten速率进行比较。

Proof. 当$k_2 = 0$时，反应速率

$$r(u) = \frac{Bu^2}{C + u + Du^2} \tag{11}$$

使用如下Python代码画出$r(u)$的草图如下，并画出典型的Michaelis-Menten速率作为比较。可见$r(u)$具有S型曲线的形式。

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

B = 1
C = 5
D = 1

def r(u, B=B, C=C, D=D):
    return (B * u**2) / (C + u + D * u**2)

def MM(u, K=1, V=1):
    return (V * u) / (K + u)



u_values = np.linspace(0, 10, 100)
r_values = r(u_values)
MM_values = MM(u_values)

fig, ax = plt.subplots()
plt.rcParams.update({
    "text.usetex": True
    })



ax.plot(u_values, r_values, label='$r(u)$')
ax.plot(u_values, MM_values, label='$\\rm Michaelis-Menten$')
ax.set_xlabel('$u$')
ax.set_ylabel('$r(u)$')
ax.set_title('Plot of $r(u)$ vs. Michaelis-Menten Dynamics')
plt.legend()

fig.set_size_inches(8, 6)
plt.savefig('1.jpg', dpi=1000, bbox_inches='tight')
plt.show()
```



2. 自抑制中的振荡 (Oscillation in Self-Inhibition)

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:

$$\dot{p} = \frac{\alpha}{1+p^n} - p \tag{12}$$

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？

Proof. 平衡点p_0满足

$$\frac{\alpha}{1+p_0^n} - p_0 = 0 \tag{13}$$

令$\dot{p} = f(p)$，计算

$$f'(p_0) = -\frac{n\alpha p_0^{n-1}}{(1+p_0^n)^2} - 1 = -\frac{np_0^{n+1}}{\alpha} - 1 < 0 \tag{14}$$

因此这种自我抑制不可能产生振荡，平衡点是稳定平衡点。

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:

$$\begin{aligned} \dot{m} &= \frac{\alpha}{1+p^n} - m \\ \dot{p} &= -\beta(p-m) \end{aligned} \tag{15}$$

这组方程的不动点是什么？

Proof. 方程(15)的平衡点(m_0, p_0)满足

$$\begin{aligned}\frac{\alpha}{1+p_0^n}-m_0&=0\\-\beta(p_0-m_0)&=0\end{aligned}\tag{16}$$

也即

$$m_0=p_0=\frac{\alpha}{1+p_0^n}\tag{17}$$

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）。

Proof. 计算(15)的Jacobian矩阵

$$J=\begin{bmatrix}-1 & -\frac{n\alpha p^{n-1}}{(1+p^n)^2}\\ \beta & -\beta\end{bmatrix}\tag{18}$$

因此

$$\begin{aligned}\mathrm{Tr}(J)&=-1-\beta<0\\ \det(J)&=\beta+\beta\frac{n\alpha p^{n-1}}{(1+p^n)^2}>0\end{aligned}\tag{19}$$

因此平衡点(m_0,p_0)为稳定平衡点，无法产生振荡。

c. 如何修改这个模型以增强产生振荡的能力？

Proof. 为产生振荡，需要修改模型使得蛋白质p促进自身的表达，即

$$\begin{aligned}\dot m&=\frac{\alpha}{1+p^n}-m\\ \dot p&=-\beta(p-m)+\gamma p^2\end{aligned}\tag{20}$$

修改后(20)的Jacobian矩阵为

$$J'=\begin{bmatrix}-1 & -\frac{n\alpha p^{n-1}}{(1+p^n)^2}\\ \beta & -\beta+2\gamma p\end{bmatrix}\tag{21}$$

考虑平衡点为(m_0,p_0)，当参数n,γ,β满足

$$\mathrm{Tr}(J')=-1-\beta+2\gamma p_0>0\tag{22}$$

或

$$\det\left(J'\right)=\beta+\beta\frac{n\alpha p^{n-1}}{(1+p^n)^2}-2\gamma p_0<0\tag{23}$$

时，模型可能产生振荡。

3. 主方程 (Master Equation)

考虑以下的负自调控模型

$$\dot{n} = \frac{\beta K}{K+n} - \alpha n \tag{24}$$

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。

Proof. 根据(24)，记

$$\begin{aligned} f_n &= \frac{\beta K}{K+n} \\ g_n &= \alpha n \end{aligned} \tag{25}$$

主方程给出有n个蛋白质的概率P_n随时间变化的表达式为

$$\begin{aligned} \frac{dP_n}{dt} &= -(f_n + g_n)P_n + f_{n-1}P_{n-1} + g_{n+1}P_{n+1} \\ &= -\left(\frac{\beta K}{K+n} + \alpha n\right)P_n + \frac{\beta K}{K+n-1}P_{n-1} + \alpha(n+1)P_{n+1} \end{aligned} \tag{26}$$

b. 假设$\beta = 1\,\mathrm{min}^{-1}$，$\alpha = 0.1\,\mathrm{min}^{-1}$，$K = 10$。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$\Delta t = 0.01\,\mathrm{min}$后状态的概率分布是什么？保持所有项与$\Delta t$同阶。

Proof. 各参数代入(26)得

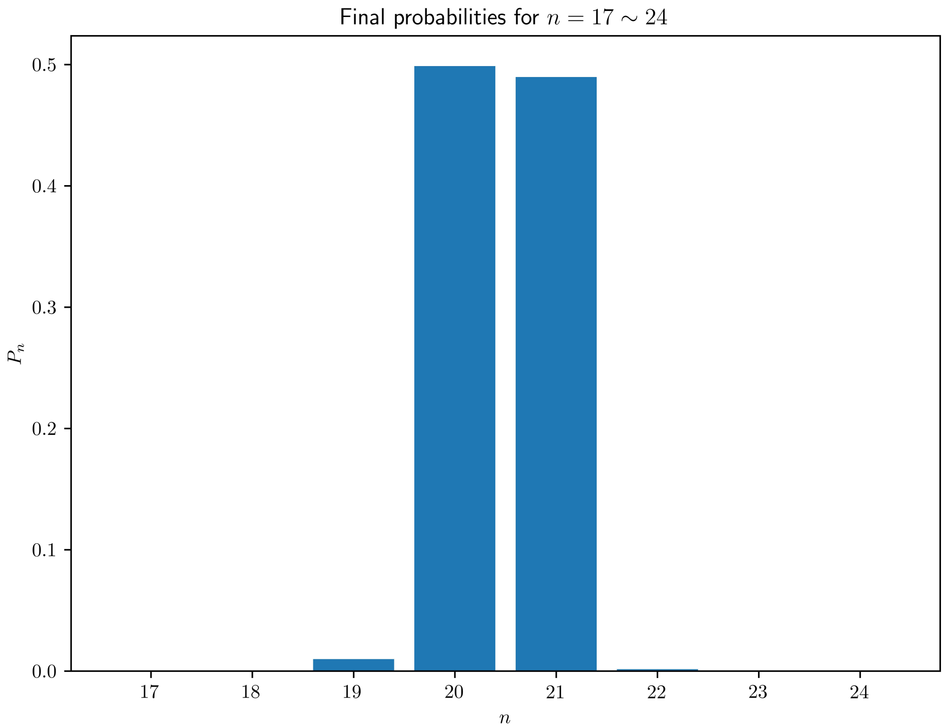
$$\frac{dP_n}{dt} = -\left(\frac{10}{10+n} + 0.1n\right)P_n + \frac{10}{9+n}P_{n-1} + 0.1(n+1)P_{n+1} \tag{27}$$

使用如下Python代码模拟概率分布随时间的演化，得到$\Delta t = 0.01\,\mathrm{min}$后状态的概率分布，方便起见仅展示$n = 17 \sim 24$。

```python
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

# Define the parameters
N = 41  # number of states
T = 0.01  # total time
dt = 0.00001  # time step
steps = int(T / dt)  # number of steps

# Initialize the probabilities
P = np.zeros(N)
P[20] = 0.5
P[21] = 0.5
```

```python
# Define the rates
def rates(n):
    return 10 / (9 + n), -((10 / (10 + n)) + 0.1 * n), 0.1 * (n + 1)

# Time evolution
for t in range(steps):
    dP = np.zeros(N)
    for n in range(N):
        r_minus, r_0, r_plus = rates(n)
        dP[n] += r_0 * P[n]
        if n > 0:
            dP[n] += r_minus * P[n - 1]
        if n < N - 1:
            dP[n] += r_plus * P[n + 1]
    P += dt * dP

# Print the final probabilities for n = 17 to n = 25
for n in range(17, 26):
    print(f"P_{n} = {P[n]:.5f}")

# Plot the final probabilities
fig, ax = plt.subplots()
plt.rcParams.update({
    "text.usetex": True
    })

ax.bar(range(17, 25), P[17:25])
ax.set_xlabel('$n$')
ax.set_ylabel('$P_n$')
ax.set_title('Final probabilities for $n = 17\sim 24$')

fig.set_size_inches(8, 6)
plt.savefig('3.jpg', dpi=1000, bbox_inches='tight')
plt.show()
```

```
P_17 = 0.00000
P_18 = 0.00009
P_19 = 0.00987
P_20 = 0.49876
P_21 = 0.48970
P_22 = 0.00157
P_23 = 0.00000
P_24 = 0.00000
P_25 = 0.00000
```



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?

Proof. 使用如下Python代码模拟足够长时间内概率分布随时间的演化，直至系统达到平衡。

```python
import numpy as np

# Define the parameters
N = 1001  # number of states
beta = 1  # adjust as needed
alpha = 0.1  # adjust as needed
K = 10  # adjust as needed

# Initialize the system of equations
A = np.zeros((N, N))
b = np.zeros(N)
```

```
# Define the rates
def rates(n):
    return (beta * K) / (K + n - 1), -((beta * K) / (K + n) + alpha * n), alpha * (n + 1)

# Build the system of equations
for n in range(N):
    r_minus, r_0, r_plus = rates(n)
    A[n, n] = r_0
    if n > 0:
        A[n, n - 1] = r_minus
    if n < N - 1:
        A[n, n + 1] = r_plus

# Adjust the last equation to ensure that the probabilities sum to 1
A[-1, :] = 1
b[-1] = 1

# Solve the system of equations
P = np.linalg.solve(A, b)

# Print the steady state probabilities
print(f"{P[20]/P[21]:.5f}")
```

```
6.30000
```

因此系统达到平衡时，$\frac{P(n=20)}{P(n=21)} \simeq 6.3000$。

4. 随机反应 (Stochastic Reactions)

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

a. 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。

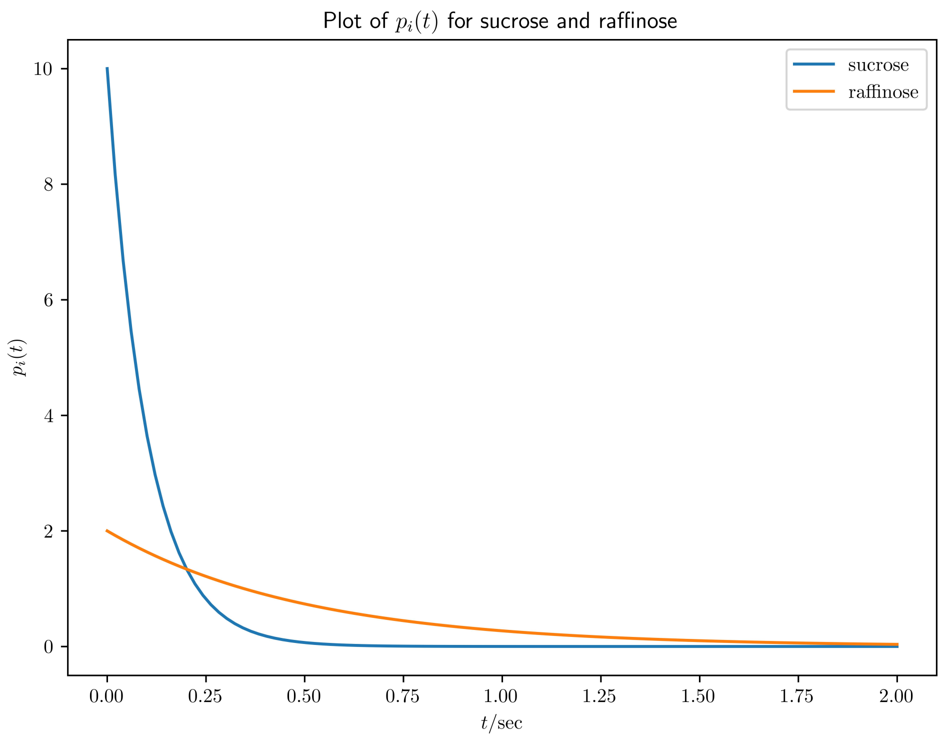
Proof. 化学反应i发生的时间概率密度函数为

$$p_i(t) = k_i e^{-k_i t} \tag{28}$$

使用如下的Python代码绘制两个概率密度函数如下。

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt
```

```
def p_i(t, k_i):
    return k_i * np.exp(-k_i * t)

t_arr = np.linspace(0, 2, 100)

fig, ax = plt.subplots()
plt.rcParams.update({
    "text.usetex": True
    })

ax.plot(t_arr, p_i(t_arr, k_i=10), label='$\\rm sucrose$')
ax.plot(t_arr, p_i(t_arr, k_i=2), label='$\\rm raffinose$')
ax.set_xlabel('$t/{\\rm sec}$')
ax.set_ylabel('$p_i(t)$')
ax.set_title('Plot of $p_i(t)$ for sucrose and raffinose')
plt.legend()

fig.set_size_inches(8, 6)
plt.savefig('4-a.jpg', dpi=1000, bbox_inches='tight')
plt.show()
```



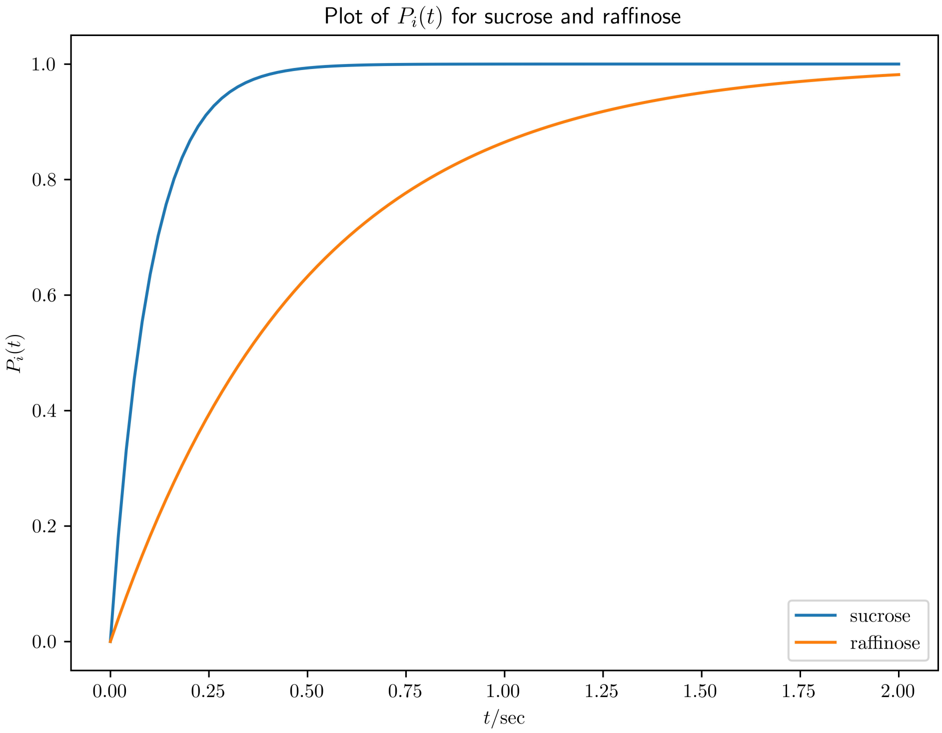
b. 每个化学反应的累积概率分布$P(t)$是什么？ $P(t)$定义为反应在时间t前发生的概率。同样，请在同一图上绘制两个累积概率分布，并标记x轴和y轴。

Proof. 对(28)积分得

$$P_i(t) = 1 - e^{-k_i t} \tag{29}$$

使用如下的Python代码绘制两个累积概率分布如下。

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

def P_i(t, k_i):
    return 1 - np.exp(-k_i * t)

t_arr = np.linspace(0, 2, 100)

fig, ax = plt.subplots()
plt.rcParams.update({
    "text.usetex": True
    })

ax.plot(t_arr, P_i(t_arr, k_i=10), label='$\\rm sucrose$')
ax.plot(t_arr, P_i(t_arr, k_i=2), label='$\\rm raffinose$')
ax.set_xlabel('$t/{\\rm sec}$')
ax.set_ylabel('$P_i(t)$')
ax.set_title('Plot of $P_i(t)$ for sucrose and raffinose')
plt.legend()

fig.set_size_inches(8, 6)
plt.savefig('4-b.jpg', dpi=1000, bbox_inches='tight')
plt.show()
```



c. 这两个反应在时间t之前都没有发生的概率是多少？

Proof. 根据(29)，两个反应在时间t之前都没有发生的概率为

$$P_{\text{none}}(t) = \big(1 - P_{\text{suc}}(t)\big)\big(1 - P_{\text{raff}}(t)\big) = e^{-(k_{\text{suc}}+k_{\text{raff}})t} = e^{-12t} \tag{30}$$

d. 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。

Proof. 对(30)进行归一化，得到概率密度函数为

$$p(t) = \frac{1}{k_{\text{suc}} + k_{\text{raff}}} e^{-(k_{\text{suc}}+k_{\text{raff}})t} = \frac{1}{12} e^{-12t} \tag{31}$$

该结果说明两个反应中有一个发生的Waiting time服从参数为$k_{\text{suc}} + k_{\text{raff}}$的指数分布。

e. 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？

Proof. 估计哪个反应发生，可以使用如下算法：生成$[0,1]$上均匀分布的随机变量r，如果$r < \frac{k_{\text{suc}}}{k_{\text{suc}}+k_{\text{raff}}} = 0.8333$，则认为蔗糖在棉子糖之前水解，否则认为棉子糖在蔗糖之前水解。蔗糖在棉子糖之前水解的概率为0.8333。

5. 致病性进化 (Evolution of Virulence)

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

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

$$
\begin{aligned}
\frac{dy_1}{dt} &= y_1(\beta_1 x - u - v_1) \\
\frac{dy_2}{dt} &= y_2(\beta_2 x - u - v_2)
\end{aligned} \tag{32}
$$

a. 在平衡状态下，两种寄生虫中通常只有一种能存活。为什么？

Proof. 在平衡状态下，有

$$
\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= k - ux - x(\beta_1 y_1 + \beta_2 y_2) = 0 \\
\frac{dy_1}{dt} &= y_1(\beta_1 x - u - v_1) = 0 \\
\frac{dy_2}{dt} &= y_2(\beta_2 x - u - v_2) = 0
\end{aligned} \tag{33}
$$

通常$\beta_1 x - u - v_1$与$\beta_2 x - u - v_2$不同时为0，因此y_1与y_2不同时> 0，也即两种寄生虫中通常只有一种能存活。

b. 首先考虑没有寄生虫2的情况下的动态。找到第一种平衡（E_1）的表达式，在该平衡下寄生虫1存活而寄生虫2不存活。

Proof. 由(33)，当$y_2 = 0$时，第一种平衡E_1满足

$$
\begin{aligned}
x &= \frac{u + v_1}{\beta_1} \\
y_1 &= \frac{k}{u + v_1} - \frac{u}{\beta_1} \\
y_2 &= 0
\end{aligned} \tag{34}
$$

c. 当寄生虫1的基本传染数（basic reproductive ratio）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？

Proof. 寄生虫1的本底表达率R_1为

$$
R_1 = \frac{\beta_1}{u + v_1} \tag{35}
$$

对R_1解释如下：在(32)中，u为宿主的自然死亡率，v_i为感染寄生虫i额外导致的死亡率，β_i为寄生虫i的传染率，k为宿主的出生率。R_1为寄生虫1的基本传染数，即1个寄生虫1的感染者在健康的宿主种群中平均增加了多少新的感染者。(35)式计算时用寄生虫1的传染率β_1除以自然死亡率u与寄生虫1造成的死亡率v_1之和，如果$R_1 > 1$，说明每个感染寄生虫1的宿主平均造成的二次感染数> 1，故感染可以在宿主种群中传播。

d. 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）。

Proof. 当$R_2 > R_1 > 1$，即

$$
\frac{\beta_2}{u + v_2} > \frac{\beta_1}{u + v_1} > 1 \tag{36}
$$

时，考虑在平衡E_1下，感染寄生虫2宿主数量的变化率

$$
\begin{aligned}
\frac{dy_2}{dt} &= y_2(\beta_2 x - u - v_2) \\
&= y_2\Big(\beta_2 \frac{u+v_1}{\beta_1} - u - v_2\Big) \\
&= y_2\beta_2\Big(\frac{u+v_1}{\beta_1} - \frac{u+v_2}{\beta_2}\Big) \\
&> 0
\end{aligned} \tag{37}
$$

因此寄生虫2可以入侵平衡1。反之，考虑在平衡E_2下，感染寄生虫1宿主数量的变化率

$$
\begin{aligned}
\frac{dy_1}{dt} &= y_1(\beta_1 x - u - v_1) \\
&= y_1\Big(\beta_1 \frac{u+v_2}{\beta_2} - u - v_1\Big) \\
&= y_1\beta_1\Big(\frac{u+v_2}{\beta_2} - \frac{u+v_1}{\beta_1}\Big) \\
&< 0
\end{aligned} \tag{38}
$$

因此寄生虫1不能入侵平衡2。

e. 当$\beta_1 = \alpha v_1$，并且$\beta_2 = \alpha v_2$时，其中α是常数，致病性v_i如何随着时间演化?

Proof. 当$\beta_1 = \alpha v_1$，并且$\beta_2 = \alpha v_2$时，(32)式变为

$$
\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= k - ux - x(\alpha v_1 y_1 + \alpha v_2 y_2) \\
\frac{dy_1}{dt} &= y_1(\alpha v_1 x - u - v_1) \\
\frac{dy_2}{dt} &= y_2(\alpha v_2 x - u - v_2)
\end{aligned} \tag{39}
$$

而基本传染数变为

$$
\begin{aligned}
R_1 &= \frac{\alpha v_1}{u+v_1} \\
R_2 &= \frac{\alpha v_2}{u+v_2}
\end{aligned} \tag{40}
$$

R_i随v_i单调递增，因此在寄生虫1与寄生虫2竞争的选择压力下，致病性v_1，v_2会单调递增。但由于$v_i \to \infty, R_i \to \alpha$，因此$v_1, v_2$增长的选择压力会越来越小，增长速率越来越慢。