

数学生物学, 生命科学, V-L-K 系统,

数学方法

学科与专题介绍

②
10-16

数学生物学的发轫 Q-332

Hoppe., F
Frank Hoppensteadt 陆征一

在高中生物学课程中所提到的数学家往往表现出对解剖和实验的无能为力。尽管如此, 实际上数学家和生物学家, 包括医学家在历史上一直有着成功的合作。

生命科学一直在使用高深的数学理论, 并且提出深刻的数学问题。例如: 用不断发展的随机过程理论和统计方法来解决遗传学和传染病学的问题。近期的报导还有 DNA 拓扑和基因组计划。在把数学有效地应用于生命科学, 又对解决生命科学中所提出的数学问题作出积极贡献的人物中, 我们可以发现这些名字: Aristotle、Pythagoras、Fibonacci、Cardano、Fourier、Gauss、von Helmholtz、Riemann、Einstein、d'Arcy、Thompson、Turing、Wiener、von Neumann 以及 Keller。

像数学化学和数学物理一样, 数学生物学是一个高度综合性的研究领域, 它不能按通常的数学研究范畴来归类。这是一个研究重要的数学问题和有趣的生物学的交叉领域。这种交叉就称为数学生物学。不过, 对于这样一门交叉学科来说, 通过标记和分类来明确谁在从事哪方面的工作是不重要的。像“它是不是数学”这类问题已经没有意义。数学的价值, 部分是由于常规地将统计和分析的方法用于解决生命科学中的问题。但是从另一方面看, 数学还可能把生命科学中的实际问题复杂化。

数理科学家, 以及物理、化学、工程和医学方面的科学家一直在发展和使用数学方法来解决生物学中的问题。所以, 要精确地阐述数学对生物学的影响是困难的。不过, 我们在这里试图通过对数学与生物学相互影响的几个重要方面的粗略描述, 说明一些有趣的研究问题, 指出一些已知的障碍, 再介绍一些从事数学生物学研究的经验。

数学生物学的研究一直都是非常活跃的。从大学生的初级教材到一些最优秀科学家的高水平研究工作, 从初等、中等教育到一些近代的出版物, 我们都可以发现数学生物学的渗透。一些学校的数学系加强了这方面的研究, 而大多数主要的系、所都与生命科学家建立了合作关系。

在生命和医学科学的各个领域都有大量有趣的数学问题, 这应该引起数学家的重视。

生物学中的重要方向是什么呢? 国家研究委员会明确了生物学研究的 11 个主题:

1. 细胞组织
2. 生态学和生态系统

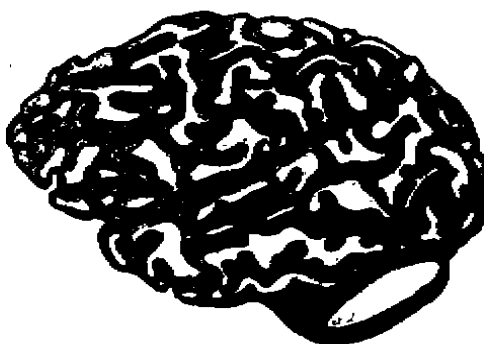
原题: Getting Started in Mathematical Biology. 译自: Notices of the American Mathematical Society, Vol. 42, No. 9, 1995, pp. 969-975.

3. 进化和变异
4. 基因组的结构和表达
5. 生长和发育
6. 免疫系统、病原体和宿主防御
7. 生物体功能和病害的综合控制
8. 分子结构和功能
9. 神经生物学和行为科学
10. 新技术和工业生物技术
11. 植物生物学和农业

数学几乎对所有这些领域都有影响。

数学方法和生物学之间的一个显著的相互影响可以用神经生物学和行为科学方面的一个问题来说明：脑是怎样工作的？数学在脑研究中一直起着作用，这包括 Helmholtz 早期的研究，Wiener 的控制论（关于生物控制机制方面的工作），以及神经系统的数学研究，最近则有利用数学来研究意识的工作。其中，Helmholtz 利用一个能量函数来描述脑动力学中的物理和化学机理。

神经细胞或神经元是构成神经系统和脑的基本单位。它们非常复杂，具有电学、力学和化学等各种性质。脑细胞的电活动由通过脑膜的离子流和脑细胞的机械变形所控制。脑细胞的相互影响由脑细胞中的收缩势能所产生。神经细胞间的传输主要是通过神经传输元来完成的。虽然通过各门学科的研究已经取得了很大的进展，但各种神经细胞所起的作用几乎还是未知的。



对于神经细胞，已经建立了离子流的注排动力学数学模型。Hodgkin 和 Huxley 获得诺贝尔奖的工作就包括对如下神经膜模型的研究

$$\dot{V} + V = f(W, V)$$

$$T(V)\dot{W} + W = g(W, V).$$

这里， V 表示穿过神经膜一个区域的速度， W 为复原变元向量。当被激发时， V 就增长并使得膜上的电离道打开，这些电离道就是由 W 描述的。电离道的开闭由 V 通过各种阈值决定，变量 W 描述膜的消失和复原。这一类模型已经被广泛地研究过，包括著名的数学家：Lapicque (1907), van der Pol (1926), Littlewood 和 Cartwright (40 年代), Levinson (1950), Smale (1960) 以及其它一些 Winfree (1982) 书中提到的学者。

对于神经网络的研究也是非常成功的。神经活动的一个显著特点是它们的时间性。所建立的这些模型正好使得相位的信息和整体的性态变得显而易见。

这可以用下面的方式来说明。考虑一个神经细胞，在那里形成了电压。 t 时刻的电压用 $V(\phi(t))$ 表示。 V 为电压波形 ($\cos \phi$ 是一个合理的选择)，而 ϕ 为 t 时刻的相位。典型的公式是： $\phi(t) \approx \omega t + \phi_0$ ， ω 为频率而 ϕ_0 为初相位。

方程组

$$\dot{\phi} = a$$

$$\tau \dot{a} + a = \omega + \beta \cos \phi$$

描述了一个神经细胞模型, 变量 a 表示细胞的活性, ϕ 表示细胞的活动位势. τ 、 β 和 ω 分别表示时滞、调节频率和驱动频率. 这个模型所依据的原理是非线性摆 (非谐振动). 在力学、电力系统、超导、整体电路中的锁相环以及量子力学中已经有了关于这个模型的大量研究.

神经网络既能通过在脑和身体系统中传输适当的信号来处理信息, 又能贮藏和恢复信息. 这里, 信息包括化学浓度或电脉冲.

由 N 个模型所构成的一个神经网络可由如下的微分方程组来描述

$$\dot{\phi}_j = a_j$$

$$\tau \dot{a}_j + a_j = \omega_j + \beta_j \cos \phi_j + \sum_{k=1}^N (C_{k,j} f(a_k) + E_{k,j} V(\phi_k)),$$

这里 $j = 1, \dots, N$, $f(a)$ 为 S 形函数 (如, $f(a) = 1 - e^{-a^2}$, $a > 0$) 或 \cap 形函数, 矩阵 C 和 E 分别表示网络的化学和电作用.

当 $\beta = 0$ 且 $E = 0$ 时, 这个网络就成了关于活性 a 的梯度系统, 其势函数表示系统的记忆状态, 即表示系统具有某一种能量. 这方面的工作包括自旋观察窗模型 (spin-glass models) 和自适应滤波器的研究.

在其它情况下, 系统可能存在不变环面. 例如, $a = A(\phi)$, 维数为 N , 其上的流可以是稳定的环面纽结 (相位跟踪的拟周期运动) 和不稳定的遍历性态. 位相模型就是属于这方面的.

围绕这些模型的数学涉及到动力系统分支、摄动和稳定性理论, 微分几何, 变分理论以及纽结几何, 这些模型提出了大量的、非常好的数学问题.

数学家们从事的脑方面的另一类多产的研究方向涉及脑的动力学, 始于 Turing、McCulloch 以及 Pitts 和 Kleene 的工作. 在这些研究中, 神经元被设计成一个 0-1 装置. 这样, 一个神经网络在某一时刻的状态就是元素 0 和 1 的一个排列. Turing 机和递归函数理论是这些研究的数学基础. 另外, McCulloch 和 Pitts 的理论与稍后发展起来的物理学中的自旋观察窗模型以及关于这些模型的最新理论十分吻合.

关于神经细胞的研究使人们有理由推测, 其量子力学方面的成果可能与意识、注意力和理解力有关. 这样, 脑动力学的研究也会涉及 Schoedinger 方程和量子力学中的悖论. 这些激动人心的成果在下一个十年将会有更大的进展, 并且可能与代数、代数几何、复分析和拓扑学的新的理论建立联系. 而正是这些理论可能填补量子力学和相对论之间的空白.

数学研究对于理解大脑一直有着许多重要的影响,但这种影响并不总是那样明显的。例如, von Helmholtz 的工作跟 Freud¹⁾ 有直接的联系(说也奇怪,它是通过一位叫 Bruecke 的教授实现的)——Freud 使用精神能量 (psychical energy) 的概念为他进行忧惧消解研究的基础, von Helmholtz 跟研究同步性 (synchronicity) 的 Jung 也有直接联系。

数学家和生物学家可能合作吗? 这里有一些基本的问题必须解决。Thom 指出, 实现生命科学家与数学家的合作可能有一个哲学方面的障碍。他提到有两种主要的建模方式: 一种是普通的语言模型, 对于信息数据完全的情况它是精确的, 否则它具有某种相应的模糊性, 另一种是数学模型, 它将尽可能简化而又给出与实验观察相吻合的结论。在某种意义上, 研究是介于分析和综合之间的: 或者用综合法研究数学模型并分析其解, 或者对现象进行分析并对其语言模型进行综合。可以期望的是, 两种方法的重复交替, 既可以较准确地描述生物现象, 又可以给数学增添新的内容。在交替利用两种方法 (即对语言模型进行分析研究和对数学模型进行综合研究) 的各个阶段, 这两种方法都不断地得到检验和更新。这里的检验也包括语言模型的再综合以及对数学模型解的分析。

当然实际情况并不像说起来那么简单。

下面是一个虚构的关于数学建模者和语言建模者相互影响的例子。当人们试图通过建立微分方程模型去解释一个现象时, 这种现象已经能够用细菌的定向回动分裂生殖去说明。而对后者的研究导致了对点集拓扑学中锥形帽 (dunce's cap) 的讨论, 同时这种讨论又反过来促成了细胞分裂中三维动力学性态的发现, 或者通过比较两条 DNA 螺线引入了对其关联矩阵的 Fourier 分析。我们选出这个例子, 是因为所涉及的数学大家都知道而且简单明了。下面这段虚构的对话所没有涉及到而对于合作研究十分有意义的是: 这些工作可以发现新的数学。这个例子充分显示了语言模型的实用以及理论和实验的高度吻合, 同时也说明了进行合作研究的一些障碍。

语言建模者 (以下简称语言): 如果把细菌暴露在一个受“饥饿——充足营养”交替支配的环境中一会儿, 我们会观察到细胞分裂产生下一代的过程将趋于同步。

数学建模者 (以下简称数学): 设 $B(t)$ 为 t 时刻细菌的数量, 则在稳定条件下, 我们有

$$\frac{dB}{dt} = AB$$

其中 $\log 2/A$ 为细胞增倍时间。如果将 A 作为控制变量而交替地取值 0 和 A_{\max} 以表示饥饿和营养充足, 最终取值为 A_{\max} , 就没有产生和维持振荡的机制。这个系统中有时滞吗?

语言: 细菌的生命周期由如下四个部分构成:

第一间隙区间 G_1 : 这时物质被用于新陈代谢以及准备 DNA 的合成;

区间 S : 这时 DNA 在细胞中合成;

第二间隙区间 G_2 : 细胞准备分裂;

¹⁾S. Freud (1856–1939), 中译名为弗洛伊德, 奥地利心理学家, 精神病医生, 精神分析学派创始人。——译注。

有丝分裂区间：细胞的分裂生殖发生。比较其它区间，这个区间短得多。

数学：设 p 为细胞周期的状态，而 p_1 和 p_2 表示区间的边界。这样， G_1 对应 $0 \leq p < p_1$ ， S 对应 $p_1 \leq p < p_2$ ， G_2 对应 $p_2 \leq p < 1$ ，而细胞分裂对应 $p = 1$ 。以 $u(p, t)$ 表示细胞周期状态为 p 在 t 时刻细胞的数量。则从细菌的守恒律得到

$$\frac{\partial u}{\partial t} + A \frac{\partial u}{\partial p} = 0,$$

A 表示细菌的成熟率。细胞分裂就由如下的边条件描述

$$u(0, t) = 2u(1, t).$$

我们可以用特征函数方法利用柱面 $\{(t, p \bmod 1)\}$ 上的如下特征方程来解这个模型。

$$\frac{dt}{ds} = 1, \quad \frac{dp}{ds} = A.$$

同样，可以把 A 作为控制变元。但是当 A 最终取值为 A_{\max} 时，在细胞分裂中也不会出现振荡机制。

是否细胞周期中存在一些因素可以使得特征函数收敛，从而导致不同的细胞系在同一时刻分裂？

语言：通过一些实验，我们知道，即使没有营养物，在饥饿环境下，细胞也可以通过合成而生长。

只有在原料足够的情况下，细胞才开始合成。

数学：多么犀利的观察！这样的话 A 也应随 p 而变：记 $A = A(p, t)$ ，则

$$\frac{\partial u}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial p}(A(p, t)u) = 0.$$

对于 $p \in [p_1, p_2)$ ，取 $A = c$ 。 c 为所观察到的细胞合成的速率。在 G_1 和 G_2 区间，取 $A = \alpha$ 作为控制变元。在饥饿状态下， $\alpha = 0$ 。而在营养充足的状态下， $\alpha = \alpha_{\max}$ 。

现在我们知道了，在饥饿状态下，特征函数将收敛于 S 区间的端点。这就是细胞趋同机制。因为在稳定的营养状态下，合成机制是不会改变的，因此，合成将继续下去。

这个研究计划包括以下一些内容：通过实验确定一些相关速率，利用模型来计算在最短时间内最优饥饿—营养型机制对细胞合成的影响，利用实验来证实最优设计，把模型控制图作为诊断工具用于检验细胞和遗传类型的差异，计算引入噪声后合成不能进行的概率，写下工作报告，投稿发表。

这并不是说合作到此就为止了，因为这个研究还会提出大量的实验和数学问题。

显然，这种数学和生物学的交叉性研究可能由于如下的一些原因导致失败：观念上的差异；不成功的数学建模和分析以及不完整的实验。这种研究还会遇到一些障碍：

第一，如果生命科学家正在进行实验的时候要他们投入精力去理解实验现象的最基本的数学特征，是有些勉强的。

第二,语言学的障碍。例如,语言建模的精确与否依赖于对单词的解释,科学家对数据的解释就可能是不一致的(你怎么能正确地解释我的数据?在我的这种实验中,你没有利用旋转!)。除了这些解释外,还有一些交流上的障碍:数学模型往往不如语言模型精细和复杂;另一方面,生物学家常常不谈数学,一种语言可能比另一种语言更精确。对于理解而言,还有文化上的差异,这两个学科资助研究生和博士后的方式就完全不同,数学系的学生通过做助教来获得资助,而生物学家用基金来资助学生。

第三,强调把生物学现象数学化往往又会引起争论,而理性主义者与反理性主义者的这一类争论至少可以追溯到十八世纪的欧洲启蒙运动。比如,关于意识方面的研究经常是不被重视的,也许是因为意识离上帝太近的缘故吧。

最后,即使是语言模型与数学模型吻合得很好,而要向这两个不同学科的读者清楚地解释其结果也不是很容易的。

现在经常都有数学家、生物学家和工程师联合召开的会议,这些会议吸引了众多的优秀学者,这使得生物学家和数理科学家可以不断地发现和丰富他们的共同语言,也有利于消除一些上面所提到的障碍。我们需要更多的这一类会议,特别是需要在学校和工业界举行这一类的讨论班。

一种方法是不是比另一种方法更优?我们有理由不断地完善语言的和数学的模型。显然,新的生物学上的事实需要通过实验去发现,其结果应该用准确的和易接受的方式进行传播。对此,语言模型是完全适用的。

另一方面,业已证明,在许多重要的研究方向,数学方法也是有用的。

首先,很多生物学和数学上的发展都是生物学家和数学家共同努力的结果,当然并不总是同时协调地进行的。生态学中差分方程的不规则解最终由数学家的混沌理论所解释。通过研究孟德尔和达尔文的遗传论和进化论而不断发展的概率论又促进了统计方法的发展,而后者为现今大多数实验所采用。这些方法还在实验设计方面起着重要作用。过去二十五年这些理论的发展已经显示出数学在提出、设计和解释实验等方面的重要性。

其次,数学对于模型的综合研究以及分析其解都是重要的。例如,用于区分平衡与非平衡生物学的界限。Kermack-McKendrick 阈值定理所给出的非维数参数对于确定何时种群会受到流行病蔓延的威胁是有用的。风险分析的研究以及将其应用于农药施用方面也是一个例子。

另外,分析和几何的综合又为生物学提供了方法,这些方法可用于高维结构的研究和图象显示。例如,数学家和放射学家关于层析 x 射线照相术的合作研究就取得了极大的成功。

最后,数学模型使得高速计算机得以进入生物学的研究。如今,大量的应用是在药物成分设计和染色体组织的分析方面。

如何进入数学生物学这个领域?对于数学家来说,生物学是一门描述性的科学,我们可以找一本生物学教材去学习基本的概念和理论。但是要生物学家去学习微分方程或概率论,困难就会大得多。这些因素促使数学家与生命科学家进行合作。

这里,我们对刚刚进入数学生物学研究领域的学者提出一些建议。

生物学家为什么会有兴趣与数学家合作？我曾经遇到过这样一种说法——你不懂实验当然就不知道我所从事的研究，你也许只会写一些长篇大论，不要管那些冷嘲热讽，你应该寻找这样的生物学家进行合作研究，他或者她有兴趣将数学应用于其研究领域。为了便于交流，你应该学习一些有关的基础知识，但是有可能事倍而功半。比如，你只被要求完成一些数据 χ^2 分析或写一个最二乘法的计算机程序，如果你要想在学术上领先，也许最好的方式是一开始就与地方生物科学部门的负责人进行合作。

对生物学来说，哪一些数学是有用的呢？本质上，所有的都有用。数学模型的传统研究领域包括动力系统的分支，摄动和稳定性理论。从 DNA 动力学和结构以及与振荡相位跟踪相关的环面流 (torus flows) 的研究所发展的纽结拓扑理论也是非常重要的。另外，系统的输入—输出分析 (能源预算，生态学，生理学，分类学)、样品检验系统 (药品检验)、假肢机械学、器官连接机械学 (粘弹性，流体速率)、代替神经系统器官的电子部件 (电子眼，电子耳，人工鼻等) 以及前面提到的关于脑功能的量子力学问题都给数学研究提供了丰富的素材。

我们可以举办两方面 (数学和生物学) 学者参加的讨论班。通常大学生的数学生物学讨论班很受学生的欢迎，也有大量适合他们的教材，也可以考虑由美国数学会、工业与应用数学会、或生物数学会来组织会议。

我们应该选择即包含有趣的数学又有重要生物学意义的问题作为研究项目。当然寻找既受益于高水平数学结果又能激发数学进步的重要的生物学问题并不是十分容易的。

一旦你找到了感兴趣的问题，就应该投入时间学习生物学。只要选择合适的课程，与博士后和学生实验室共同工作，或者与其他教员合作，或者利用图书馆，这是完全可以做到的。Cambridge Studies in Mathematical Biology 是一套非常重要的丛书，它介绍了生命科学各个领域所涉及的数学。你也可以通过 email 或电话从同行那里获得研究问题和参考资料。

争取在生物学界感兴趣的杂志上发表论文。这对于你的研究，在生物学方面就提出了很高的要求，论文的格式也应该更新，例如把详细的数学推导放到技术性的附录中。而且这种论文的撰写往往需要生物学家的合作。

学习新的知识、会见与数学家具有不同观点的其他科学家是十分有益的。了解他们的实验室设施、教学和研究以及基金的运作情况也是有意义的。数学生物学的研究使我们有与生物学家进行合作。这种合作将使我们获得关于我们自己以及周围世界的新的和有用的知识。

本文对所涉及到的几个研究领域的讨论并不完全；因为文献的浩瀚，这实质上也是不可能做到的。当然，对于参考文献的选择也是非常主观的。这主要是向数学家们介绍一些他们不太熟悉的数学生物学的研究成果和研究方向。很多人把数学生物学归结为 Volterra-Lotka-Kolmogorov 系统或者 Rashevsky's School 的一些研究，实际上这是一种偏见。通过本文，我们知道，还有其他很多人正从事数学生物学的研究。当然，可能你也是其中的一员。

(参考文献略)

(陆征一 译 陈兰荪 校)