



马氏和半马氏反应系统中的噪声效果分析*

曹文洁, 滕嘉琪, 陈浩文, 周天寿

中山大学数学学院, 广东 广州 510275

摘要: 基因调控网、信号转导网、代谢控制网和蛋白质相互网等生物分子网络是计算系统生物学的主要研究对象. 从随机过程的观点, 这些网络可以划分为马氏反应网和非马氏反应网, 依赖于分子机制的实验测定. 另一方面, 由于生化反应事件是随机发生的, 这必然会导致反应物种水平的涨落 (即生化反应系统是固有噪声的). 这种分子噪声可能在自然选择、细胞命运决定、细胞内部过程等起着重要作用. 一个未完全解决的问题是分子噪声的生物学功能是什么. 本文分别分析地导出一般的马氏生化网络和一般的半马氏生化网络中分子噪声对各个反应物种水平影响的计算公式, 并对一般的朗之万方程, 建立了小噪声影响系统平衡态和特征值的两个实用定理. 此外, 以广义生灭过程作为一个例子, 分析地显示出分子记忆的效果等同于反馈的引入. 本文的分析结果既有广泛的应用前景, 也为基于实验数据的统计推断奠定了基础.

关键词: 马氏反应网络; 半马氏反应网络; 分子噪声; 化学主方程

中图分类号: O29 文献标志码: A 文章编号: 2097-0137(2024)06-0291-10

Analysis of noise effects in Markov and semi-Markov reaction systems

CAO Wenjie, TENG Jiaqi, CHEN Haowen, ZHOU Tianshou

School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

Abstract: Biomolecular networks such as gene regulatory networks, signal transduction networks, metabolic control networks, and protein-protein interaction networks, are main research subjects of computational systems biology. From the viewpoint of stochastic process, these networks can be categorized into Markov and non-Markov reaction networks, depending on experimental measurements of molecular mechanisms. On the other hand, biochemical reaction events happen stochastically, so this necessarily leads to fluctuations in reactive species levels (i. e., biochemical reaction is inherently noisy). This molecular noise would play an important role in natural selection, cell fate determination, etc. An unsolved issue is what the biological function of molecular noise is. This article analytically derives calculation formulae for the influences of molecular noise on reactive species levels in general Markov and non-Markov reaction networks, and establishes two practical theorems for the influences of small noise on equilibrium states and characteristic values in a generic Langevin equation. In addition, it analytically shows that the effect of molecular memory is equivalent to the introduction of feedback by taking a generalized birth-death process as an example. The analytical results of this paper not only broad applications but also lay a foundation for statistical

* 收稿日期: 2024-04-09 录用日期: 2024-05-02 网络首发日期: 2024-07-25

基金项目: 国家自然科学基金(11931019,62373384); 国家重点研发计划(2021YFA1302500)

作者简介: 曹文洁(1995年生), 女; 研究方向: 计算系统生物学;

E-mail: caowj25@mail2.sysu.edu.cn

通信作者: 周天寿(1962年生), 男; 研究方向: 计算系统生物学;

E-mail: mcszhtsh@mail.sysu.edu.cn

全文阅读



ZR20240108

inferences based on experimental data.

Key words: Markov reaction network; semi-Markov reaction; molecular noise; chemical master equation

人体是由组织、细胞、分子等多层次上的许多要素(或成分)组成的复杂生物系统. 这种系统能够看成互作网络, 其中, 节点代表组成系统的成分, 边代表成分之间的相互作用. 在分子水平上, 最为常见的生物分子(通常是指生物大分子, 如蛋白质、核酸、多糖等, 而不是指生物小分子, 如氨基酸、核苷酸和单糖等)互作网络主要包括基因调控网络、蛋白质互作网络、代谢控制网、信号转导网络(周天寿, 2009), 这些网络并不是孤立的, 而是又可以形成更为复杂的生物分子网络. 计算系统生物学就是要研究各种类型的生物分子网络, 构建能够充分反映生物真实性的理论模型, 并由此解析表型和分子之间的多层次关联网络, 阐释生物分子网络的运行规律(包括揭示人类疾病的致病机理)等. 目前面临的挑战是: 如何建立分子系统生物学意义下的数学模型? 又如何通过模型分析, 解释甚至揭示纷繁复杂的生命现象?

从化学的观点, 生物分子网络本质上是生化反应网络. 由于反应物种之间的互作实际是随机碰撞, 因此反应物种的分子数目或浓度既是动态的也是随机的. 这样, 作为一系列反应(多步过程)的结果, 实验测得的系统输出或产物(如 mRNA、蛋白质等的表达水平)是动态的、随机的. 以组织细化的(tissue-specific)基因表达为例, 假如让 ON 代表基因的活性状态, OFF 代表基因的非活性状态, 则基于中心法则的相应生化网络为: $OFF \xrightarrow{\alpha} ON$, $ON \xrightarrow{\beta} OFF$, $ON \xrightarrow{\mu} ON + X$, $X \xrightarrow{\rho} X + Y$, $X \xrightarrow{\delta} \emptyset$, 其中 X(代表 mRNA)和 Y(代表蛋白质)称为反应物种, α , β , μ , ρ 和 δ 叫做反应比率(单位时间内转移分子的数目或浓度). 这些反应的生物解释是: 前两个反应描述基因状态之间的切换, 后 3 个反应分别描述转录、翻译和降解过程. 假如系统输出是蛋白质, 那么实验上测得的蛋白质数目或浓度并不是确定性定的、而是随机的. 此外, 可能受限于实验条件或实验技术, 基于实验事实构建的反应可能不能反映生物过程的真实性, 例如, 反应 $OFF \xrightarrow{\alpha} ON$ 描述基因从关闭状态(OFF)到打开状态(ON)的转化实际上是一个简化描述, 因为基因激活过程一般是多步的(Pedraza et al., 2008). 总之, (i) 生物分子系统是生化反应网络, 常见的生物分子网络仅是自然系统的一种形象表示, 可能并没有反映系统的真实性; (ii) 实验测得的量一般是多步反应的结果, 其中的中间分子过程可能还不能或没有被实验测定. 未完全解决的问题是如何针对生物分子系统的复杂性建立生化反应网络的数学模型?

从随机过程的观点, 生化反应网络中所有的反应物种都是随机变量(取非负整数值或非负实数), 它们一起组成多维随机变量. 而且, 由于每个随机变量是依赖时间的, 因此它们构成多维随机过程. 在原理上, 这些随机变量在每个时间点服从某个联合概率分布. 以上面的单基因表达系统为例, 反应物种 X 和 Y 均为随机变量, 假设它们在 t 时刻的取值分别为非负整数 m 和 n , 那么系统的状态集为 $\{(m, n) \mid 0 \leq m \leq M, 0 \leq n \leq N\}$, 其中 M 和 N 分别为 X 和 Y 的最大可能的取值. 若记在 t 时刻的系统状态 (m, n) 的联合概率分布为 $P(m, n; t)$, 则关注的问题是: 如何通过分析 $P(m, n; t)$ 的各阶矩(如原点矩、二项矩等), 揭示分子噪声对基因表达水平影响的本质机制?

从物理学的观点, 反应物种这种多维随机变量在不同时间点的取值能够看成是在多维网格上的连续时间随机行走(CTRW)(Gillespie, 1978; Masuda et al., 2017). 尽管这种随机行走的规则是由反应网络中的各反应决定的, 但由于除了反应物种的取值是随机外且由于这些反应的发生也是随机的, 因此网格上的 CTRW 可能有不同的行走方式. 一般地, CTRW 可以分成两类: 主动 CTRW 和被动 CTRW, 依赖于随机行走者是否是主动更新它的旅行还是被动地遵循原有的运动(Masuda et al., 2017). 主动 CTRW 的突出特点是状态内部等待时间需更新, 而被动 CTRW 的特点是状态内部等待时间不更新, 等待时间依赖于最新的激活时间, 如排队论模型(Jia et al., 2011). 一般地, 主动 CTRW 由一个给定的概率分布产生内部事件等待时间, 适合于过程分析, 而被动 CTRW 利用真实数据中获得的内部等待时间, 更适合于实验数据的分析. 本

文仅考虑主动CTRW.

本文针对给定的反应网络以及给定的反应等待时间, 首先分别建立起一般的马氏反应网络和非马氏反应网络的数学模型, 然后通过模型分析, 导出噪声影响系统行为(如, 噪声影响平衡态、噪声影响特征值等)的分析结果. 这些分析结果既可以帮助噪声诱导的各种可能现象, 也为理解分子噪声在复杂生物分子过程中的作用奠定理论基础.

1 生化反应网络的数学模型

先考虑马氏情形. 马氏生化反应网络的一般格式为:



其中 k_i 是反应速率常数, $i = 1, \dots, M$ (M 代表反应数目), X_j 代表反应物种, 是随机变量, 可取非负整数(或非负实数)值 x_j , $j = 1, \dots, N$ (N 是反应物种数目), r_{ij} 和 s_{ij} 是化学计量且是已知的非负整数. 为方便, 记 $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_N)^T$ (代表系统的微观状态, T 代表转置), $\mathbf{r}_i = (r_{i1}, \dots, r_{iN})^T$ 和 $\mathbf{s}_i = (s_{i1}, \dots, s_{iN})^T$ 都是化学计量向量, $\boldsymbol{\nu}_i \equiv \mathbf{s}_i - \mathbf{r}_i$ (第 i 个反应的跳跃向量, 其第 j 个分量为: $\nu_{ij} = s_{ij} - r_{ij}$).

让 $P(\mathbf{x}; t)$ 代表在 t 时刻系统处于状态 \mathbf{x} 的概率. 为了建立 $P(\mathbf{x}; t)$ 关于时间演化的微分方程, 需要用到反应倾向函数, 其定义如下: 若第 i 个反应的反应倾向函数记为 $a_i(\mathbf{x})$, 则 $a_i(\mathbf{x}) = k_i h_i(\mathbf{x})$ (代表状态转移), 其中 $h_i(\mathbf{x}) = x_1^{r_{i1}} x_2^{r_{i2}} \cdots x_N^{r_{iN}}$. 假设 k_i 是常数, 那么相应的反应事件是马氏的或是无记忆的, 即系统的状态仅与当前状态有关, 而与历史无关. 注意到: 在 $t + \Delta t$ 时刻系统状态的概率 $P(\mathbf{x}; t + \Delta t)$ 由两部分构成:

一部分是在 t 时刻系统处于状态 \mathbf{x} , 在 Δt 期间系统仍然处于状态 \mathbf{x} 的概率, 这可表示为 $P(\mathbf{x}; t) \left[1 - \sum_{i=1}^M a_i(\mathbf{x}) \Delta t \right]$; 另一部分是在 t 时刻系统处于(其它)状态 $\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i$ 的概率乘以系统在 Δt 期间从状态 $\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i$ 转移到

状态 \mathbf{x} 的概率, 这可表示为 $\sum_{i=1}^M a_i(\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i) P(\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i; t) \Delta t$. 根据概率的加法原理并让 Δt 趋于零, 则可获得反应网络(1)的化学主方程(van Kampen, 2007)

$$\frac{\partial P(\mathbf{x}; t)}{\partial t} = \sum_{i=1}^M [a_i(\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i) P(\mathbf{x} - \boldsymbol{\nu}_i; t) - a_i(\mathbf{x}) P(\mathbf{x}; t)]. \quad (2)$$

求解这一方程通常是困难的, 但在某些特殊情形, 可以找到分析解(Shahrezaei et al., 2008). 特别是, 在 \mathbf{x} 是离散情形(即在 \mathbf{x} 代表分子数目时), 可用二项矩方法求得方程(2)的近似解(Zhang et al., 2016).

一般地, 跳跃向量 $\boldsymbol{\nu}_i$ 的模相对于状态向量 \mathbf{x} 的模很小, 因此方程(2)的右边可以进行泰勒展开. 假如展开到二阶项, 则获得福克-普朗克(Fokker-Planck)方程

$$\frac{\partial P(\mathbf{x}; t)}{\partial t} \approx \sum_{i=1}^M \left[- \sum_{j=1}^N \nu_{ij} \frac{\partial}{\partial x_j} + \sum_{k,l=1}^N \frac{\nu_{ik} \nu_{il}}{2} \frac{\partial^2}{\partial x_k \partial x_l} \right] [a_i(\mathbf{x}) P(\mathbf{x}; t)]. \quad (3a)$$

注意到福克-普朗克方程等价于朗之万(Langevin)方程(简单来说, “时间平均”等价于“空间平均”). 因此, 相应于方程(3a)的朗之万方程

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \sum_{i=1}^M \boldsymbol{\nu}_i a_i(\mathbf{x}) + \boldsymbol{\xi}(\mathbf{x}; t), \quad (3b)$$

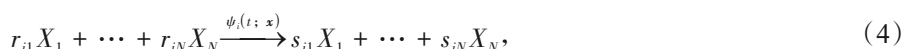
其中 $\boldsymbol{\xi}(\mathbf{x}; t) = (\xi_1(\mathbf{x}; t), \dots, \xi_N(\mathbf{x}; t))^T$ 是多重高斯白色噪声, 期望或平均为 $\langle \xi_i(\mathbf{x}; t) \rangle = 0$, 关联为 $\langle \xi_i(\mathbf{x}; t) \xi_j(\mathbf{x}; s) \rangle = \sigma_{ij}(\mathbf{x}) \delta(t - s)$, $\sigma_{ij}(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^L \nu_{ki} \nu_{kj} a_k(\mathbf{x})$, $\delta(t)$ 是普通的 δ -函数. 假如不考虑噪声, 则方程(3b)变成下列常微分方程(ODE)或确定性方程

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}) \equiv \sum_{i=1}^M \boldsymbol{\nu}_i a_i(\mathbf{x}), \quad (3c)$$

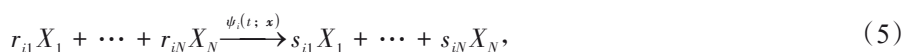
其中 $a_i(\mathbf{x}) = k_i x_1^{\nu_1} \cdots x_N^{\nu_N}$ 为连续情形时的反应倾向函数, $\nu_i = (s_{i1} - r_{i1}, \dots, s_{iN} - r_{iN})^T$ 为第 i 个反应的跳跃向量.

从上面的数学模型导出过程可看出: 假如化学主方程被认为是描述生物分子网络最精确的数学模型, 那么福克-普朗克方程及或与其等价的朗之万方程是次精确的数学模型, 而最常见但最不精确的数学模型是确定性方程或 ODE. 注意到: 这 4 类方程都能够基于给定的生化反应网络直接写出. 此外, 确定性方程 (3c) 已经有不少理论和方法, 例如, 平衡态线性稳定性分析方法、李雅普诺夫稳定性定理、霍布分叉定理、极限环的非存在性判别法、极限环的稳定性指标等. 我们指出: 确定性系统的定量与定性结果为理解生物分子系统的随机行为提供了导引.

然后, 考虑一般(马氏或非马氏)的生化反应网络. 注意到: 假如所有的反应比率 k_i 均为常数, 则从随机过程的观点, 反应网络(1)等价于下列形式:



其中 $1 \leq i \leq M$, $\psi_i(t; \mathbf{x}) = a_i(\mathbf{x}) e^{-a_i(\mathbf{x})t}$ 是指数等待时间分布. 然而, 正如在引言部分所指出的: 实验测得的量一般是多步过程的结果, 蕴含着等待时间分布并不一定指数分布, 而可以是非指数分布. 因此, 反应网络(4)自然地扩充到下列形式(Aquino et al., 2017):



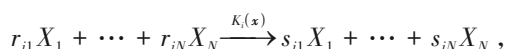
其中 $1 \leq i \leq M$ (反应数目), $\psi_i(t; \mathbf{x})$ 是第 i 个反应的一般等待时间分布. 函数 $\psi_i(t; \mathbf{x})$ 的常见形式是伽马分布, 即 $\psi_i(t; \mathbf{x}) = \frac{[a_i(\mathbf{x})]^{\ell_i}}{\Gamma(\ell_i)} t^{\ell_i-1} e^{-a_i(\mathbf{x})t}$, 其中 $\Gamma(\cdot)$ 是普通的伽马函数. 假如 ℓ_i 是正整数(代表多步过程的步数, 也叫做记忆指标), 则称为尔朗(Erlang)分布. 显然, 假如 $\ell_i = 1$, 则 $\psi_i(t; \mathbf{x}) = a_i(\mathbf{x}) e^{-a_i(\mathbf{x})t}$ 是指数分布. 假如所有的记忆指标均为 1, 则反应系统退化到马氏情形.

现在, 建立反应网络(5)的数学模型. 直接建立此反应网络概率密度函数 $P(\mathbf{x}; t)$ 的时间演化是困难的, 但应用随机过程更新理论(Feller, 2008), 可以建立 $P(\mathbf{x}; t)$ 在拉普拉斯意义下的微分方程. 其中最关键的一步是对每个反应引入记忆函数 $M(t; \mathbf{x})$, 其拉普拉斯变换(记为 $\tilde{M}_i(s; \mathbf{x})$)为 $\tilde{M}_i(s; \mathbf{x}) = s \tilde{\phi}_i(s; \mathbf{x}) / \left[1 - \sum_{j=1}^M \tilde{\phi}_j(s; \mathbf{x}) \right]$, 其中 $\tilde{\phi}_i(s; \mathbf{x})$ 是函数 $\phi_i(t; \mathbf{x})$ 的拉普拉斯变换, 而函数 $\phi_i(t; \mathbf{x})$ 为 $\phi_i(t; \mathbf{x}) = \psi_i(t; \mathbf{x}) \prod_{j \neq i} \left[1 - \int_0^t \psi_j(s; \mathbf{x}) ds \right]$ 是第 i 个反应发生的概率. 根据 $\tilde{M}_i(s; \mathbf{x})$ 的定义, 可以发现一个有趣的事实, 即极限 $\lim_{s \rightarrow 0} \tilde{M}_i(s; \mathbf{x})$ 总是存在, 且有下列表达式:

$$K_i(\mathbf{x}) \equiv \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{M}_i(s; \mathbf{x}) = \frac{\int_0^{+\infty} \psi_i(t; \mathbf{x}) \prod_{j \neq i} \int_t^{+\infty} \psi_j(s; \mathbf{x}) ds dt}{\int_0^{+\infty} \prod_{j=1}^M \int_t^{+\infty} \psi_j(s; \mathbf{x}) ds dt}. \quad (6)$$

不依赖时间 t 的函数 $K_i(\mathbf{x})$ 将称为第 i 个反应的有效转移率. 更为有趣的是: 假如 $\psi_i(t; \mathbf{x})$ 是指数等待时间分布, 如 $\psi_i(t; \mathbf{x}) = a_i(\mathbf{x}) e^{-a_i(\mathbf{x})t}$, 那么 $K_i(\mathbf{x}) = a_i(\mathbf{x})$, 这表明: 有效转移率是反应倾向函数的推广. 最值定理(Jaeger et al., 1969)告诉我们: 对于任意函数 $f(t)$, 假如极限 $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t)$ 存在, 则两个极限相等, 即 $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = \lim_{s \rightarrow 0} \tilde{f}(s)$. 而时间 $t \rightarrow \infty$ 意味着系统将处于平衡态, 这是生物学家(特别是实验生物学家)最为关注的情形. 值得指出的是: 利用有效转移率, 可以建立反应网络(5)的静态广义主方程(Zhang et al., 2019).

利用每个反应的有效转移率 $K_i(\mathbf{x})$, 可以构建与原反应网络拓扑等价的新反应网络



其中函数 $K_i(\mathbf{x})$ 已经植入了原来半马氏反应网络的记忆效果. 对于这种构建的反应网络, 根据上面的马氏反应网络的建模方法, 容易写出相应的化学主方程、福克-普朗克方程、朗之万方程、确定性方程. 至此,

已经把一个非马氏问题转化成一个马氏问题, 这给理论分析带来了极大方便.

由于有效转移率是反应倾向函数的推广, 这里对一般(马氏或非马氏)的反应网络列出4类常用的数学模型.

化学主方程:

$$\frac{\partial P(\mathbf{x}; t)}{\partial t} = \sum_{i=1}^M [K_i(\mathbf{x} - \mathbf{v}_i)P(\mathbf{x} - \mathbf{v}_i; t) - K_i(\mathbf{x})P(\mathbf{x}; t)], \quad (7a)$$

其中 $\mathbf{v}_i = (s_{i1} - r_{i1}, \dots, s_{iN} - r_{iN})^T$.

福克-普朗克方程:

$$\frac{\partial P(\mathbf{x}; t)}{\partial t} = \sum_{i=1}^M \left[-\sum_{j=1}^N \nu_{ij} \frac{\partial}{\partial x_j} + \sum_{k,l=1}^N \frac{\nu_{ik}\nu_{il}}{2} \frac{\partial^2}{\partial x_k \partial x_l} \right] [K_i(\mathbf{x})P(\mathbf{x}; t)], \quad (7b)$$

其中 $\nu_{ik} = s_{ik} - r_{ik}$.

朗之万方程:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \sum_{i=1}^M (s_i - r_i)K_i(\mathbf{x}) + \boldsymbol{\xi}(t), \quad (7c)$$

其中 $\boldsymbol{\xi}(\mathbf{x}; t) = (\xi_1(\mathbf{x}; t), \dots, \xi_N(\mathbf{x}; t))^T$ 是多重高斯白色噪声, 即满足 $\langle \xi_i(\mathbf{x}; t) \rangle = 0$ (其中符号 $\langle X \rangle$ 代表随机变量 X 的平均或期望) 和关联

$$\langle \xi_i(\mathbf{x}; t) \xi_j(\mathbf{x}; t') \rangle = \sigma_{ij}(\mathbf{x}) \delta(t - t'), \quad \sigma_{ij}(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^M \nu_{ki} \nu_{kj} K_k(\mathbf{x}), \quad \mathbf{s}_i = (s_{i1}, \dots, s_{iN})^T, \quad \mathbf{r}_i = (r_{i1}, \dots, r_{iN})^T.$$

确定性方程(即 ODE):

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \sum_{i=1}^M (s_i - r_i)K_i(\mathbf{x}). \quad (7d)$$

值得指出的是: (I) 这些方程通过有效转移率函数 $K_i(\mathbf{n})$ 已经植入了分子记忆的效果; (II) 所有这些方程都能够基于反应网络(5)直接写出.

2 噪声效果分析

由于生化反应网络中各个反应物种的分子数目一般都比较少(例如, mRNA 分子数目只有几十个、蛋白质的分子数目也只有几百个等), 这不可避免地导致反应物种水平的随机波动或涨落. 又由于方程(7b)与方程(7c)等价, 因此以下我们集中于方程(7c). 值得指出的是: 方程(7c)的噪声一般是乘性的, 这给理论分析带来了困难. 为了克服这种困难, 协方差矩阵 $(\sigma_{ij}(\mathbf{x}))$ 中的元素 $\sigma_{ij}(\mathbf{x})$ 可以近似为 $\sigma_{ij}(\mathbf{x}_s)$, 其中 \mathbf{x}_s 代表确定性系统的平衡态, 这种近似可以给理论分析带来方便. 为方便起见, 以下仅考虑下列形式的朗之万方程:

$$\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{x}) + \boldsymbol{\xi}(t), \quad \mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, \quad (8)$$

其中 $\boldsymbol{\xi}(t) = (\xi_1(t), \dots, \xi_N(t))^T$ 是多维高斯白噪声, 满足关系: $\langle \xi_i(t) \xi_j(t') \rangle = d_{ij} \delta(t - t')$, $\langle \xi_i(t) \rangle = 0$, d_{ij} 都是常数. 由 d_{ij} 构成的矩阵 $\mathbf{D} = (d_{ij})$ 叫做噪声矩阵.

首先, 给出下列线性噪声逼近定理:

定理 1 (线性噪声逼近) 对于朗之万方程(8), 让 $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \langle \mathbf{x} \rangle \approx \mathbf{x} - \mathbf{x}_s$ 代表系统平衡态的偏离. 若令 $c_{ij} = \langle (y_i y_j) \rangle = \langle \left((x_i - \langle x_i \rangle) (x_j - \langle x_j \rangle) \right) \rangle$, 那么在平衡态处, 有矩阵方程:

$$\mathbf{A}\mathbf{C} + \mathbf{C}\mathbf{A}^T + \mathbf{D} = \mathbf{0}, \quad (9)$$

其中 $\mathbf{A} = (a_{ij}) \equiv \left(\left. \frac{\partial F_i}{\partial x_j} \right|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_s} \right)$ 是系统在平衡态处的雅可比矩阵且是已知的, 噪声矩阵 \mathbf{D} 是已知的, 矩阵 $\mathbf{C} =$

(c_{ij}) 是未知的.

我们指出: 矩阵 \mathbf{C} 的对角元素 c_{ii} 即为反应物种 X_i 的方差. 这一定理的证明并不困难, 参考附录 A.

关于噪声的效果, 有下列两个实用的定理:

定理 2 (噪声对平衡态的影响) 假定 $\mathbf{D} = 2\varepsilon\mathbf{I}$, 其中 \mathbf{I} 是单位矩阵. 假如噪声强度 ε 相对于系统变量的值很小, 则有一阶近似的确定性方程:

$$\frac{d\langle \mathbf{x} \rangle}{dt} \approx \mathbf{F}(\langle \mathbf{x} \rangle) + \varepsilon \mathbf{B}(\langle \mathbf{x} \rangle), \quad (10)$$

其中 $\mathbf{B}(\mathbf{x}) = (B^{(1)}(\mathbf{x}), \dots, B^{(n)}(\mathbf{x}))^T$ 是向量, 其成分为 $B^{(i)}(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^n b_{kk}^{(i)}(\mathbf{x})$, $b_{kk}^{(i)}(\mathbf{x}) = \partial^2 F_i(\mathbf{x}) / \partial x_k^2$, $i = 1, \dots, n$.

平衡态 $\langle \mathbf{x} \rangle_s$ 由代数方程 $\mathbf{F}(\mathbf{x}) + \varepsilon \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ 决定.

显然, 由 $\mathbf{F}(\mathbf{x}) + \varepsilon \mathbf{B}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ 决定的平衡态与由 $\mathbf{F}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}$ 决定的平衡态一般是不同的 (除非 $\mathbf{B}(\mathbf{x}) \equiv \mathbf{0}$). 这一定理告诉我们: 噪声是如何影响确定性系统平衡态的. 这一定理的证明并不困难. 事实上, 设 $\mathbf{F}(\mathbf{x}) = (F_1(\mathbf{x}), \dots, F_n(\mathbf{x}))^T$ 并假设每个数量函数 $F_i(\mathbf{x})$ 充分光滑, 则有近似展开:

$$F_i(\mathbf{x}) \approx F_i(\langle \mathbf{x} \rangle) + \nabla F_i(\mathbf{x}) \Big|_{\mathbf{x}=\langle \mathbf{x} \rangle} \cdot (\mathbf{x} - \langle \mathbf{x} \rangle) + \frac{1}{2} (\mathbf{x} - \langle \mathbf{x} \rangle)^T [\nabla \cdot \nabla F_i(\mathbf{x})] \Big|_{\mathbf{x}=\langle \mathbf{x} \rangle} (\mathbf{x} - \langle \mathbf{x} \rangle),$$

其中 $[\nabla \cdot \nabla F_i(\mathbf{x})] \Big|_{\mathbf{x}=\langle \mathbf{x} \rangle}$ 是一个矩阵, 即若设 $\mathbf{C}^{(i)} = \begin{pmatrix} b_{11}^{(i)} & \dots & b_{1n}^{(i)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{n1}^{(i)} & \dots & b_{nn}^{(i)} \end{pmatrix}$, 则 $b_{kk}^{(i)} = \frac{\partial^2 F_i(\mathbf{x})}{\partial x_k^2} \Big|_{\mathbf{x}=\langle \mathbf{x} \rangle}$. 注意到每个 $b_{kk}^{(i)}$ 都是

平均 $\langle \mathbf{x} \rangle$ 的函数, 但与噪声无关, 因此是确定性的. 用 $\mathbf{x} = \langle \mathbf{x} \rangle + \boldsymbol{\xi}$ 代入 $F_i(\mathbf{x})$ 的展开式并在两边取平均得:

$$\langle F_i(\mathbf{x}) \rangle \approx F_i(\langle \mathbf{x} \rangle) + \langle \boldsymbol{\xi}^T(t) \cdot \mathbf{C}^{(i)} \cdot \boldsymbol{\xi}(t) \rangle.$$

注意到

$$\langle \boldsymbol{\xi}^T(t) \cdot \mathbf{C}^{(i)} \cdot \boldsymbol{\xi}(t) \rangle = \left\langle \sum_{k=1}^n \sum_{l=1}^n \xi_k(t) \xi_l(t) b_{kl}^{(i)} \right\rangle = \varepsilon \sum_{k=1}^n b_{kk}^{(i)},$$

其中已经用到了高斯白色噪声的性质: $\langle \xi_i(t) \xi_j(s) \rangle = 2\varepsilon \delta_{ij} \delta(t-s)$.

定理 3 (噪声对特征值的影响) 假定 $\mathbf{D} = \varepsilon^2 \mathbf{I}$, 其中 \mathbf{I} 是单位矩阵. 记 $\tilde{\lambda}_i$ 是噪声系统 (8) 的特征值, 而 λ_i 是相应未扰动系统的特征值, 并假设存在一个可逆矩阵 \mathbf{Q} , 使得确定性系统在其平衡态 \mathbf{x}_s 处的雅可比矩阵 $\mathbf{J}^{(0)} = \partial \mathbf{F} / \partial \mathbf{x} \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_s}$ 有关系 $\mathbf{Q}^{-1} \cdot \mathbf{J}^{(0)} \cdot \mathbf{Q} = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$, 则有关系:

$$\tilde{\lambda}_i = \lambda_i + \varepsilon^2 \sum_{k=1}^n [\mathbf{Q}^{-1} \cdot \mathbf{D}_k \cdot \mathbf{Q}]_{ii}, \quad (11)$$

其中 $1 \leq i \leq n$, $\mathbf{D}_k \equiv \mathbf{B} \cdot \mathbf{J}^{(0)} \cdot \mathbf{B}$ 和 $\mathbf{B} = \left(\partial J_{ij}(\mathbf{x}) / \partial x_k \Big|_{\mathbf{x}=\mathbf{x}_s} \right)$ 都是 n 阶方阵, $J_{ij}(\mathbf{x})$ 是确定性系统的雅可比矩阵 $\mathbf{J}(\mathbf{x}) = \partial \mathbf{F} / \partial \mathbf{x}$ 的元素.

关于这一定理的证明, 请看附录 B. 定理 3 显示出噪声强度是如何影响确定性系统特征值的. 我们指出: 假如记 $\mathbf{G}(\mathbf{y}) = \mathbf{F}(\mathbf{y}) + \varepsilon \mathbf{B}(\mathbf{y})$, 则系统 (10) 在其平衡态 \mathbf{y}_s 处的雅可比矩阵为 $\mathbf{H} = \partial \mathbf{G} / \partial \mathbf{y} \Big|_{\mathbf{y}=\mathbf{y}_s}$. 若记矩阵 \mathbf{H} 的 n 个特征值为 $\bar{\lambda}_i (1 \leq i \leq n)$, 则 $\bar{\lambda}_i$ 与 λ_i 存在某种关系, 特别是 $\bar{\lambda}_i \Big|_{\varepsilon=0} = \lambda_i$. 这种关系也能够说明噪声强度是如何影响确定性系统的特征值的.

3 例子分析: 生灭过程

众所周知, 任何反应物种都会经历生灭过程. 生灭过程的一般格式是:



其中 $\psi_1(t; n)$ 和 $\psi_2(t; n)$ 分别代表物种 X 产生和降解过程的等待时间分布. 这种模型能够用来模拟许多生

物过程, 如群体演化、物种形成、基因组演化(Novozhilov et al., 2006; van Kampen, 2007; Gardiner, 2009)等. 为了得出分子记忆效果的分析结果, 这里假设

$$\psi_1(t; n) = \left((\lambda_1(n))^{\ell_1} / \Gamma(\ell_1) \right) t^{\ell_1-1} e^{-\lambda_1(n)t}, \quad \psi_2(t; n) = \left((\lambda_2(n))^{\ell_2} / \Gamma(\ell_2) \right) t^{\ell_2-1} e^{-\lambda_2(n)t},$$

其中 ℓ_1 和 ℓ_2 分别是产生过程和降解过程的记忆指标(假设为正整数); n 是反应物种 X 的分子数目; 对于 $\lambda_1(n)$, 假如 $\lambda_1(n)$ 不依赖于 n (设为常数 λ_1 , 以下仅考虑这种情形), 则意味着没有反馈, 但假如 $\lambda_1(n)$ 依赖于 n , 则意味着有反馈(例如, 基因自调控模型(Friedman et al., 2006; Grima et al., 2012; Ge et al., 2015; Cao et al., 2018)), 而对于 $\lambda_2(n)$, 设它为马氏情形时的反应倾向函数, 即设 $\lambda_2(n) = n\lambda_2$, 其中 λ_2 为常数. 若 $\ell_1 = 1$ 和 $\ell_2 = 1$, 则反应网络(1)退化到普通的生灭过程.

对于 $\lambda_1(n) = \lambda_1$ 和 $\lambda_2(n) = n\lambda_2$, 为清楚起见, 这里仅考虑3种特殊情形: (I) $\ell_1 = 1, \ell_2 = 1$; (II) $\ell_1 > 1, \ell_2 = 1$; (III) $\ell_1 = 1, \ell_2 > 1$. 注意到: 情形(I)对应于马氏情形, 即无记忆情形. 此时, 两个有效转移率实际是反应倾向函数, 且 $K_1(n) = \lambda_1, K_2(n) = n\lambda_2$. 这样, 容易求得 X 的静态分布: $P(n) = \frac{\lambda^n}{n!} e^{-\lambda}$, 其中 $\lambda = \lambda_1/\lambda_2, n = 0, 1, 2, \dots$. 明显地, $P(n)$ 是一个泊松分布.

对于情形(II), 相应的有效转移率函数为 $K_1(n) = \frac{n\lambda_2(\lambda_1)^{\ell_1}}{(n\lambda_2 + \lambda_1)^{\ell_1} - (\lambda_1)^{\ell_1}}, K_2(n) = n\lambda_2$. $K_1(n)$ 的表达式表明: 尽管原系统没有反馈, 但分子记忆诱导了反馈, 例如, 假如 $\ell_1 = 2$ (非马氏情形), 则 $K_1(n) = (\lambda_1)^2 / (n\lambda_2 + 2\lambda_1)$, 即分子记忆诱导了负反馈(因为在马氏情形(即 $\ell_1 = 1$), 反应倾向函数为 $a_1(n) = \lambda_1$, 它与 n 无关), 这是一个有趣的结果. 不难显示出, 相应于情形(II)的静态分布为: $P(n) = P(0) \prod_{i=1}^n \frac{K_1(i-1)}{K_2(i)}$,

其中 $P(0)$ 由概率的保守性条件 $\sum_{n=0}^{+\infty} P(n) = 1$ 决定. 把 $K_1(n)$ 和 $K_2(n)$ 的表达式代入得

$$P(n) = \frac{1}{n!} \frac{P(0)\lambda^{n\ell_1}}{(1+a_1)_n \cdots (1+a_{\ell_1-1})_n},$$

其中 $\lambda = \lambda_1/\lambda_2$, 符号 $(c)_n$ 的定义为 $(c)_n = c(c+1)\cdots(c+n-1)$, $\ell_1 - 1$ 个常数 a_1, \dots, a_{ℓ_1-1} 由恒等式: $(x+a_1)\cdots(x+a_{\ell_1-1}) \equiv (x+\lambda)^{\ell_1-1} + x(x+\lambda)^{\ell_1-2} + \cdots + \lambda^{\ell_1-1}$ (对任意的 x) 决定. 完全类似地, 可给出情形(III)的分析结果.

4 结论与简单讨论

首先, 本文已经建立了一般的马氏反应网络(1)和一般的非马氏反应网络(5)的4种数学模型: 化学主方程, 福克-普朗克方程, 朗之万方程和确定性方程. 其中, 化学主方程相对而言最为精确, 其它3种方程都是近似的. 这些建模方法具有广泛的应用前景, 特别是, 这些建模方法并不限于生物分子网络, 还可应用于其它学科领域的微观或宏观网络系统的数学建模. 特别是, 这里建立的模型和分析结果能够用于基于实验数据的统计推断(Luo et al., 2023). 其次, 给出反应网络中反应物种方差的计算公式, 即线性噪声逼近定理, 以及分析地显示: 小噪声是如何影响确定性系统的平衡态和特征值, 即上面的定理2和定理3. 这种实用的分析结果也具有广泛的应用前景.

尽管4种建模方法具有一般性, 但是一个自然的问题是: 对于具有实际背景的给定网络, 究竟采用哪种建模方法比较合理? 一般的原则是: 对于反应物种数目较少的网络(如基因表达调控系统(周天寿, 2019)), 可采用化学主方程; 对于反应物种数目中等的网络, 可采用福克-普朗克方程或朗之万方程建模; 对于反应物种数目很大的网络, 才采用确定性方程建模. 需要指出的是: 对于生化反应系统, 无论采用哪种方法建模, 噪声是个不可忽视的因素, 特别是在噪声能够诱导系统新行为的情形.

尽管我们已经建立了与噪声有关的定理1到定理3, 但是噪声源及其功能是个复杂问题. 本文中考虑

的噪声可以认为是总噪声,这种噪声实际是由生物分子过程的成分噪声构成的.搞清楚噪声源涉及噪声分解问题.此外,一种可能的情形是:总噪声不能诱导系统的新行为,但某些成分噪声能够诱导系统的新行为.由于这些方面的讨论超出了本文的研究范围,因此省略.

化学主方程的求解是一项挑战,一般很难求得分析解,仅能依靠数值模拟.最为常用的数值方法是 Gillespie 随机模拟方法(Gillespie, 1976),但这里不对这种数值方法做具体介绍.

最后,我们指出:尽管已经导出主动 CTRW 意义下(即反应等待时间在状态转移过程中需要重设)非马氏反应网络的 4 种数学模型,但是并没有解决被动 CTRW 意义下(即反应等待时间在状态转移过程中不能重设)非马氏反应网络(如排队论系统)的数学建模这一长期未解决的问题.

附录 A: 定理 1 的证明

相应于方程(8)在平衡态处的线性化方程为:

$$\frac{dy_i}{dt} = \sum_{j=1}^N a_{ij} y_j + \eta_i(t),$$

其中 $y_i = x_i - \langle x_i \rangle \approx x_i - x_i^s$, $\langle \eta_i(t) \rangle = 0$, $\langle \eta_i(t) \eta_j(s) \rangle = d_{ij} \delta(t-s)$. 相应的福克-普朗克方程为:

$$\frac{\partial P(\mathbf{y}; t)}{\partial t} = - \sum_{k,l=1}^N a_{kl} \frac{\partial (y_k P(\mathbf{y}; t))}{\partial y_k} + \sum_{k,l=1}^N \frac{d_{kl}}{2} \frac{\partial^2 P(\mathbf{y}; t)}{\partial y_k \partial y_l}.$$

在上述方程两边同时乘以 $y_i y_j$ 并取平均得:

$$\frac{d \langle y_i y_j \rangle}{dt} = \sum_{k=1}^N a_{ik} \langle y_k y_j \rangle + \sum_{k=1}^N a_{jk} \langle y_i y_k \rangle + d_{ij}.$$

它可以改写为下列矩阵微分方程:

$$\frac{d\mathbf{C}}{dt} = \mathbf{A}\mathbf{C} + \mathbf{C}\mathbf{A}^T + \mathbf{D}.$$

由此,证明了线性噪声逼近定理.

附录 B: 定理 3 的证明

假如 x_s 是对应于系统(8)的确定性系统的平衡态,那么相应的线性化方程为:

$$\frac{dx_p}{dt} = \mathbf{J}^{(0)} \cdot \mathbf{x}_p, \quad (12)$$

其中 $\mathbf{J}^{(0)} = \left. \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}=x_s}$ 是确定性系统 $\frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ 在其平衡态 x_s 处的雅可比矩阵, \mathbf{x}_p 代表与平衡态的偏离. 由于噪声的影响并假设 ε 很小,因此对系统(12),可设 $\mathbf{x} = x_s + \mathbf{x}_p + \varepsilon \boldsymbol{\xi}$. 若记 $\mathbf{J} = \left. \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}=x_s + \varepsilon \boldsymbol{\xi}}$, 那么 \mathbf{J} 它一般是静态噪声 $\boldsymbol{\xi}$ 的非线性函数(Scott et al., 2007). 为了讨论的方便并不失一般性,假设 $\left\langle \frac{d\boldsymbol{\xi}(t)}{dt} \right\rangle = \frac{d\langle \boldsymbol{\xi}(t) \rangle}{dt} = 0$. 当 ε 趋于零时(或系统的体积充分大时),则有近似:

$$\mathbf{J} \approx \mathbf{J} \Big|_{\varepsilon \rightarrow 0} + \varepsilon \left(\frac{\partial \mathbf{J}}{\partial \boldsymbol{\xi}} \Big|_{\varepsilon \rightarrow 0} \right) \equiv \mathbf{J}^{(0)} + \varepsilon \mathbf{J}^{(1)}(t),$$

其中 $\mathbf{J}^{(0)}$ 是一个常数矩阵(即不依赖于时间 t),即确定性 ODE 系统在平衡态处的雅可比矩阵,而 $\mathbf{J}^{(1)}(t)$ 在原理上是随机变量 $\boldsymbol{\xi}(t)$ 的函数. 一般地,我们假设 $\mathbf{J}^{(0)} \gg \varepsilon \mathbf{J}^{(1)}(t)$. 在这种假设下,为了获得 x_s 的真实稳定性条件,我们自然地考虑线性化方程(即稳定性方程):

$$\frac{dx_p}{dt} = [\mathbf{J}^{(0)} + \varepsilon \mathbf{J}^{(1)}] \cdot \mathbf{x}_p.$$

注意到 $J^{(1)}(t)$ 可能与 x_p 之间存在关联, 而且这种关联可能是复杂的 (依赖于函数 $f(x)$). 假如采用 Bourret 近似模式 (Bourret, 1962, 1965), 即假设 $\langle J^{(1)}(t) \cdot x_p(t) \rangle = \varepsilon \int_0^t J_c(t-\tau) \cdot \langle x_p(\tau) \rangle d\tau$. 在此假设下, 有

$$\frac{d\langle x_p(t) \rangle}{dt} = J^{(0)} \cdot \langle x_p(t) \rangle + \varepsilon^2 \int_0^t J_c(t-\tau) \cdot \langle x_p(\tau) \rangle d\tau, \quad (13)$$

其中 $J_c(t-\tau) = \langle J^{(1)}(t) \cdot \exp(J^{(0)}(t-\tau)) \cdot J^{(1)}(\tau) \rangle$ 是随机涨落关于时间的自关联矩阵, $\exp(J^{(0)}(t-\tau))$ 是常数矩阵 $J^{(0)}$ 的指数函数. 方程 (13) 的解可通过拉普拉斯变换求得. 事实上, 有

$$\langle \tilde{x}_p(s) \rangle = [sI - J^{(0)} - \varepsilon^2 \tilde{J}_c(s)]^{-1} \langle x_p(0) \rangle,$$

其中 $\tilde{J}_c(s) = \int_0^\infty J_c(t) e^{-st} dt$ 是函数 $J_c(t)$ 的拉普拉斯变换. 再通过拉普拉斯的逆变换, 可给出 $x_p(t)$ 的分析表达.

注意到: 上述扰动模式 $\langle x_p(t) \rangle$ 是渐近稳定的充分且必要条件是代数方程

$$\det[\bar{\lambda}I - J^{(0)} - \varepsilon^2 \tilde{J}_c(\bar{\lambda})] = 0$$

的根 λ' 都是负实部的. 进一步, 假如存在可逆矩阵 Q , 使得 $Q^{-1}J^{(0)}Q = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_n)$ (对角矩阵), 其中 λ_i 是未扰动系统的特征值, 那么有

$$\bar{\lambda}_i = \lambda_i + \varepsilon^2 [Q^{-1} \tilde{J}_c(\lambda_i) Q]_{ii},$$

其中符号 $[A]_{ii}$ 代表矩阵 A 的第 i 个对角元素. 此时, 可获得短时间内的李雅谱诺夫 (Lyapunov) 平均指数 $\langle \lambda \rangle$ 的近似表达:

$$\lim_{t \rightarrow 0} \ln |\langle x(t) \rangle - x_s| \approx \langle \lambda \rangle t + \text{const.}$$

注意到 $J^{(1)}(t) = \frac{\partial J(x_s + \varepsilon \xi(t))}{\partial \varepsilon} \Big|_{\varepsilon=0} = \sum_{k=1}^n \frac{\partial J(x)}{\partial x_k} \Big|_{x=x_s} \xi_k(t)$, 其中 $J(x) = (J_{ij}(x)) = \frac{\partial f(x)}{\partial x}$ 是雅可比矩阵. 又利

用对噪声强度是很小的假设, 并不困难地显示出 $\hat{J}_c(s) = \sum_{k=1}^n D_k$, 其中 $D_k = \left[\left(\frac{\partial J_{ij}(x)}{\partial x_k} \Big|_{x=x_s} \right) \cdot J^{(0)} \cdot \left(\frac{\partial J_{ij}(x)}{\partial x_k} \Big|_{x=x_s} \right) \right]$

以及其中的 $\left(\frac{\partial J_{ij}(x)}{\partial x_k} \Big|_{x=x_s} \right)$ 都是 n 阶矩阵, $1 \leq k \leq n$.

参考文献:

周天寿, 2009. 生物系统的随机动力学 [M]. 北京: 科学出版社.

周天寿, 2019. 基因表达调控系统的定量分析 [M]. 北京: 科学出版社.

AQUINO T, DENTZ M, 2017. Chemical continuous time random walks [J]. Phys Rev Lett, 119(23): 230601.

BOURRET R C, 1962. Stochastically perturbed fields, with applications to wave propagation in random media [J]. Nuovo Cimento, 26(1): 1-31.

BOURRET R C, 1965. Fictitious theory of dynamical systems with noisy parameters [J]. Can J Phys, 43(4): 619-639.

CAO Z, GRIMA R, 2018. Linear mapping approximation of gene regulatory networks with stochastic dynamics [J]. Nat Commun, 9(1): 3305.

FELLER W, 2008. An introduction to probability theory and its applications [M]. New York: John Wiley & Sons.

FRIEDMAN N, CAI L, XIE X S, 2006. Linking stochastic dynamics to population distribution: An analytical framework of gene expression [J]. Phys Rev Lett, 97(16): 168302.

GARDINER C W, 2009. Stochastic methods: A handbook for the natural and social sciences [M]. New York: Springer.

GE H, QIAN H, XIE X S, 2015. Stochastic phenotype transition of a single cell in an intermediate region of gene state switching

- [J]. *Phys Rev Lett*, 114(7): 078101.
- GILLESPIE D T, 1976. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions [J]. *J Comput Phys*, 22(4): 403–434.
- GILLESPIE D T, 1978. Monte Carlo simulation of random walks with residence time dependent transition probability rates [J]. *J Comput Phys*, 28(3): 395–407.
- GRIMA R, SCHMIDT D R, NEWMAN T J, 2012. Steady-state fluctuations of a genetic feedback loop: An exact solution [J]. *J Chem Phys*, 137(3): 035104.
- JAEGER J C, NEWSTEAD G, 1969. An introduction to the Laplace transformation with engineering applications [M]. London: Methuen.
- JIA T, KULLARNI R V, 2011. Intrinsic noise in stochastic models of gene expression with molecular memory and bursting [J]. *Phys Rev Lett*, 106(5): 058102.
- LUO S H, WANG Z H, ZHANG Z Q, et al, 2023. Genome-wide inference reveals that feedback regulations constrain promoter-dependent transcriptional burst kinetics [J]. *Nucleic Acids Res*, 51(1): 68–83.
- MASUDA N, PORTER M A, LAMBIOTTE R, 2017. Random walks and diffusion on networks [J]. *Phys Rep*, 716/717: 1–58.
- NOVOZHILOV A S, KAREV G P, KOONIN E V, 2006. Biological applications of the theory of birth-and-death processes [J]. *Brief Bioinform*, 7(1): 70–85.
- PEDRZA J M, PAULSSON J, 2008. Effects of molecular memory and bursting on fluctuations in gene expression [J]. *Science*, 319(5861): 339–343.
- SCOTT M, HWA T, INGALLS B, 2007. Deterministic characterization of stochastic genetic circuits [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 104(18): 7402–7407.
- SHAHREZAEI V, SWAIN P S, 2008. Analytical distributions for stochastic gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 105(45): 17256–17261.
- van KAMPEN N G, 2007. *Stochastic processes in physics and chemistry* [M]. Amsterdam: North-Holland.
- ZHANG J J, NIE Q, ZHOU T S, 2016. A moment-convergence method for stochastic analysis of biochemical reaction networks [J]. *J Chem Phys*, 144(19): 194109.
- ZHANG J J, ZHOU T S, 2019. Markovian approaches to modeling intracellular reaction processes with molecular memory [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 116(47): 23542–23550.

(责任编辑 冯兆永)