

文章编号: 1000-5862(2017)01-0001-05

生化反应系统的高维矩阵方程

周天寿

(中山大学数学学院, 广东 广州 510275)

摘要: 化学主方程对生化反应系统提供了一个建模框架, 但它的分析与模拟一直是计算系统生物学的一个难题, 到目前为止并没有得到解决. 这里, 通过引进高维矩阵及其运算规则, 首先把化学主方程表示为高维矩阵方程, 然后给出了其分析解的形式表示. 此外还介绍了一种求解高维矩阵方程的高效数值方法. 研究表明: 高维矩阵方法似乎解决了化学主方程的分析求解和数值求解问题.

关键词: 化学主方程; 高维矩阵方程; 矩阵指数函数; 环路算法

中图分类号: O 242; Q 332 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2017.01.01

0 引言

生物分子系统由于反应物种低的拷贝数, 故是随机的. 这种随机性(或噪声)对生物系统的动力学行为具有重要影响, 例如噪声诱导的随机切换^[1]、噪声诱导的共振^[2-3]、噪声诱导的随机同步^[4-5]、噪声诱导的随机聚焦^[6]等. 因此, 当研究生物分子系统的动力学行为时, 必须要考虑随机性的效果.

化学主方程^[7-9]已广泛应用于研究生化反应系统的随机行为, 但问题是这种方程的分析和模拟一直是计算系统生物学的难题. 著名的 Gillespie 随机模拟算法^[10]解决了单条随机轨线的模拟问题, 但没有解决反应物种的联合概率分析问题. 有限状态映射法^[11]只能应用于反应物种数目是很少的情形. 至于化学主方程的分析求解, 更是一个难题, 还没有很好的分析求解方法.

矩封闭方法^[12-15]已被广泛应用于化学主方程的分析和模拟, 但问题是普通的矩(如原点矩和中心矩)当其阶趋于无穷时并不一定会趋于零, 甚至有可能是发散的. 特别是, 普通的矩并不能用于重构反应物种的联合概率分布(除非它是高斯分布). 最近, 文献[16]提出的收敛矩方法很好地解决了矩的收敛性问题以及联合概率分布的重构问题, 但应用起来仍具有局限性.

总之, 化学主方程的分析和模拟问题并没有得

到彻底解决. 本文提出化学主方程的高维矩阵表示, 由此给出了化学主方程分析解的形式表示, 并发展出一种高效的环路迭代算法. 据此, 化学主方程的分析求解与数值求解问题似乎得到了彻底解决.

1 定义与性质

1.1 2个矩阵的乘积运算

设有3个矩阵: $U = (u_{ij})_{M \times N}$, $A = (a_{ij})_{M \times M}$ 和 $B = (b_{ij})_{N \times N}$, 为便于推广, 引进2个操作符①和②, 其定义分别为

$$(A \textcircled{1} U)_{ij} = (AU)_{ij} = \sum_{l=1}^M a_{il} u_{lj},$$
$$(B \textcircled{2} U)_{ij} = (UB^T)_{ij} = \sum_{l=1}^N b_{jl} u_{il},$$

其中“ T ”表示矩阵转置. 显然 $A \textcircled{1} U$ 和 $B \textcircled{2} U$ 都是 $M \times N$ 阶矩阵. 注意到: 操作符①和②分别对应于矩阵 U 左乘以 A 和右乘以 B 的转置 B^T 的运算(下面将总是省略矩阵左乘和右乘的普通算符). 根据上述定义, 容易验证下列3条性质:

- (i) $I_M \textcircled{1} U = U$, $I_N \textcircled{2} U = U$, 其中 I_M 和 I_N 都是单位矩阵;
- (ii) $A \textcircled{1} B \textcircled{2} U = B \textcircled{2} A \textcircled{1} U = AUB^T$;
- (iii) $A \textcircled{1} B \textcircled{2} C \textcircled{1} D \textcircled{2} U = (AC) \textcircled{1} (BD) \textcircled{2} U$, 此条性质可以推广到更一般情形, 例如, 对任意正整数 n , 有

收稿日期: 2016-11-10

基金项目: 国家自然科学基金委/重大研究计划/集成(91530320)和科技部973课题(2014CB964703)资助项目.

作者简介: 周天寿(1962-), 男, 江西新建人, 教授, 博士生导师, 目前主要从事分子系统生物学和计算系统生物学研究.

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

$$(A \textcircled{1} B)^{n+1} \textcircled{2} U \equiv (A \textcircled{1} B)^n \textcircled{2} (A \textcircled{1} B) \textcircled{2} U = A^{n+1} \textcircled{1} B^{n+1} \textcircled{2} U.$$

1.2 一般情形

让 $U = (u_{i_1, \dots, i_n})_{N_1 \times \dots \times N_n}$ 是一个高维矩阵. 定义高维矩阵的运算为

$$(A \textcircled{k} U)_{i_1, \dots, i_n} = \sum_{s=1}^{N_1} a_{i_k s} u_{i_1, \dots, i_{k-1} s i_{k+1}, \dots, i_n},$$

其中 A 是 $N_k \times N_k$ 矩阵, $1 \leq k \leq n$. 显然, 操作符 \textcircled{k} 是矩阵的普通左乘或右乘运算的自然推广. 上述定义具有下列性质:

- (i) (恒同性) $I_M \textcircled{k} U = U, \forall \textcircled{k} \in \{\textcircled{1}, \textcircled{2}, \dots\}$;
- (ii) (交换律) $A \textcircled{k} B \textcircled{l} U = B \textcircled{l} A \textcircled{k} U, \forall \textcircled{k}, \textcircled{l} \in \{\textcircled{1}, \textcircled{2}, \dots\}$;
- (iii) (结合律) $A \textcircled{k} B \textcircled{l} A \textcircled{k} B \textcircled{l} U = A^2 \textcircled{k} B^2 \textcircled{l} U, \forall \textcircled{k}, \textcircled{l} \in \{\textcircled{1}, \textcircled{2}, \dots\}$.

1.3 矩阵指数函数

回忆起普通矩阵指数的定义为 $e^{tA} = \sum_{m=0}^{\infty} (t^m/m!) A^m$, 以及对于 2 个可交换的方阵 A 和 B ,

有 $e^{t(A+B)} = \sum_{m=0}^{\infty} (t^m/m!) (A+B)^m$. 受这些启示, 首先, 注意到

$(A_1 \textcircled{k} A_2)^m \textcircled{l} U = A_1^m \textcircled{k} A_2^m \textcircled{l} U = A_1^m \textcircled{k} (A_2^m \textcircled{l} U)$, 其次, 定义

$$(A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{k} A_4)^m \textcircled{l} U = \sum_{j=0}^m \binom{m}{j} A_1^j \textcircled{i} A_2^j \textcircled{l} A_3^{m-j} \textcircled{k} A_4^{m-j} \textcircled{l} U. \quad (1)$$

其中规定: $(A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{k} A_4)^0 = I$. 注意到: 在定义(1)中, 可交换性的条件并不需要. 这样, 自然地定义矩阵指数函数为

$$e^{(A_1 \textcircled{k} A_2)t} \textcircled{l} U = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{t^i}{i!} (A_1 \textcircled{k} A_2)^i \textcircled{l} U,$$

$$e^{(A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{k} A_4)t} \textcircled{l} U =$$

$$\sum_{m=0}^{\infty} \frac{t^m}{m!} (A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{k} A_4)^m \textcircled{l} U.$$

上述定义可以推广到其它情形, 例如,

$$(A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{j} A_4 + A_5 \textcircled{k} A_6)^m \textcircled{l} U =$$

$$\sum_{r=0}^m \binom{m}{r} (A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{j} A_4)^r \textcircled{l}$$

$$(A_5 \textcircled{k} A_6)^{m-r} \textcircled{l} U,$$

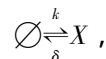
$$e^{(A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{j} A_4 + A_5 \textcircled{k} A_6)t} \textcircled{l} U =$$

$$\sum_{m=0}^{\infty} \frac{t^m}{m!} (A_1 \textcircled{i} A_2 + A_3 \textcircled{j} A_4 + A_5 \textcircled{k} A_6)^m \textcircled{l} U$$

等, 这里就不一一列举了.

2 化学主方程的高维矩阵表示

首先, 考察 2 个简单但具有代表性的反应系统. 对于单个反应物种的生灭过程



让 $u_i = u_i(t)$ 表示物种 X 在时刻 t 有 i 个分子的概率, 则相应的化学主方程可表示为

$$\frac{du_i}{dt} = k(u_{i-1} - u_i) + \delta[(i+1)u_{i+1} - iu_i], \quad (2)$$

其中 $1 \leq i \leq N$ 且假定 $u_0 = u_{N+1} = 0$. 记 $U = (u_1, \dots, u_N)^T$, 并引入下列 4 个方阵:

$$A_1 = k \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & N-1 & 0 \end{pmatrix}_{N \times N},$$

$$B_1 = -k \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & 1 \end{pmatrix}_{N \times N},$$

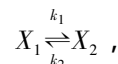
$$A_2 = \delta \begin{pmatrix} 0 & 2 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & N-1 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}_{N \times N},$$

$$B_2 = -\delta \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & N \end{pmatrix}_{N \times N},$$

则方程(2)可改写为

$$\frac{dU}{dt} = (A_1 \textcircled{1} U + B_1 \textcircled{1} U) + (A_2 \textcircled{1} U + B_2 \textcircled{1} U).$$

对于 2 个反应物种的反应系统



让 $u_{ij} = u_{ij}(t)$ 表示物种 X_1 和 X_2 在时刻 t 分别有 i 和 j 个分子的概率, 则相应的化学主方程可表示为

$$\frac{du_{ij}}{dt} = k_1[(i+1)u_{i+1, j-1} - iu_{ij}] + k_2[(j+1)u_{i-1, j+1} - ju_{ij}], \quad (3)$$

其中 $1 \leq i \leq M, 1 \leq j \leq N$ 且假定 $u_{0j} = u_{i0} = u_{k, N+1} = u_{N+1, j} = 0$. 记 2 维矩阵 $U = (u_{ij})_{M \times N}$ 并引入下列 6 个方阵:

$$A_1 = k_1 \begin{pmatrix} 0 & 2 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & M \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}_{M \times M},$$

$$B_1 = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \cdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 1 & 0 \end{pmatrix}_{N \times N},$$

$$\tilde{A}_1 = -k_1 \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & M \end{pmatrix}_{M \times M},$$

$$A_2 = k_2 \begin{pmatrix} 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \ddots & \cdots & \vdots \\ 0 & \cdots & 1 & 0 \end{pmatrix}_{M \times M},$$

$$B_2 = \begin{pmatrix} 0 & 2 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \cdots & N \\ 0 & 0 & \cdots & 0 \end{pmatrix}_{N \times N},$$

$$\tilde{B}_2 = -k_2 \begin{pmatrix} 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & N \end{pmatrix}_{N \times N},$$

则主方程 (3) 可改写为

$$\frac{dU}{dt} = (A_1 \textcircled{1} B_1 \textcircled{2} U + \tilde{A}_1 \textcircled{1} U) + (A_2 \textcircled{1} B_2 \textcircled{2} U + \tilde{B}_2 \textcircled{2} U).$$

其次, 考虑一般的生化反应系统. 假设此系统包含 n 个反应物种 X_1, X_2, \dots, X_n , 它们一起参加 L 个反应; 假设 X_1, X_2, \dots, X_n 的最大分子数目分别为 N_1, N_2, \dots, N_n ; 假设所有的反应事件都是马氏的 (即仅与当前状态有关, 而与历史过程无关). 现在, 引入高维矩阵

$$U(1:N_1, 1:N_2, \dots, 1:N_n) = (u_{i_1 i_2 \dots i_n})_{i_1 i_2 \dots i_n},$$

它代表反应系统的完整概率密度状态. 让 $A_l^{(i)}$ 和 $B_l^{(i)}$ 是反应物种 X_i 在第 l 个反应式中对应的 $N_l \times N_l$ 矩阵, 其中 $1 \leq i \leq n, 1 \leq l \leq L$, 则整个反应系统的高维矩阵方程可表示为

$$\frac{dU}{dt} = \sum_{l=1}^L [A_l^{(1)} \textcircled{1} \cdots A_l^{(n)} \textcircled{n} U + B_l^{(1)} \textcircled{1} \cdots B_l^{(n)} \textcircled{n} U], \quad (4)$$

方括号中的 2 项之和对应于一个反应式. 换句话说, 一个反应式决定 n 个操作符: $\textcircled{1}, \dots, \textcircled{n}$ 和 $2n$ 个方阵: $A_l^{(i)}$ 和 $B_l^{(i)}$, 其中 $1 \leq i \leq n$. 注意到: 1) 一个反应式一般仅涉及几个反应物种, 因此方程 (4) 中对于固定的 l , $A_l^{(i)}$ 和 $B_l^{(i)}$ 中有很多都是单位矩阵; 2) 方程 (4) 关于 U 是一个线性微分方程.

3 高维矩阵方程的解

3.1 分析解

为了帮助读者理解分析解的形式, 这里先考察下列 3 个简单但具有代表性的例子.

对于矩阵方程: $dU/dt = AU = A \textcircled{1} U$, 容易验证满足初始条件 $U_0 = U(0)$ 的解可形式地表示为

$$U(t) = e^{tA} U_0 = e^{tA} \textcircled{1} U_0.$$

类似地, 容易验证矩阵方程: $dU/dt = UB^T = B \textcircled{2} U$ 满足初始条件 $U_0 = U(0)$ 的解可形式地表示为

$$U(t) = U_0 e^{tB^T} = e^{tB} \textcircled{2} U_0.$$

此外, 类似地, 可直接验证矩阵方程 $dU/dt = A \textcircled{1} U + B \textcircled{2} U$ 满足初始条件 $U_0 = U(0)$ 的解可形式地表示为 $U(t) = e^{tA} \textcircled{1} e^{tB} \textcircled{2} U_0$.

一般地, 对于高维矩阵方程 (4), 满足初始条件 $U_0 = U(0)$ 的解可形式地表示为

$$U(t) = \exp\left(t \sum_{l=1}^L \left(\prod_{k=1}^n A_l^{(k)} \textcircled{k} + \prod_{k=1}^n B_l^{(k)} \textcircled{k}\right)\right) U_0 = \sum_{m=0}^{\infty} \frac{t^m}{m!} \sum_{l=1}^L \left(\prod_{k=1}^n A_l^{(k)} \textcircled{k} + \prod_{k=1}^n B_l^{(k)} \textcircled{k}\right)^m U_0, \quad (5)$$

定义

$$\left(\prod_{k=1}^n A_l^{(k)} \textcircled{k} + \prod_{k=1}^n B_l^{(k)} \textcircled{k}\right)^0 = I \text{ (单位矩阵);}$$

$$\left(\prod_{k=1}^n A_l^{(k)} \textcircled{k} + \prod_{k=1}^n B_l^{(k)} \textcircled{k}\right)^m U_0 =$$

$$\left(\prod_{k=1}^n A_l^{(k)} \textcircled{k} + \prod_{k=1}^n B_l^{(k)} \textcircled{k}\right)^{m-1} (A_l^{(1)} \textcircled{1} \cdots$$

$$\textcircled{1}_{n-1} A_l^{(n)} \textcircled{n} U_0 + B_l^{(1)} \textcircled{1} \cdots \textcircled{1}_{n-1} B_l^{(n)} \textcircled{n} U_0)$$

对于任意的 $m \geq 1$ 成立.

3.2 数值求解方法

3.2.1 数值计算格式 首先, 通过一个例子来介绍所谓的“算子劈裂法”^[17]. 考虑下列简单的矩阵方程: $dU/dt = A \textcircled{1} U + B \textcircled{2} U$, 其中方程 $dU/dt = A \textcircled{1} U$ 以给定的 $U_0 = U(0)$ 为初值、前进半步 $\Delta t/2$ 的解可表示为 $U_{n+(1/2)} = e^{A(\Delta t/2)} \textcircled{1} U_n$, 其中 $n = 0, 1, 2, \dots$; 方程 $dU/dt = B \textcircled{2} U$ 以 $U_{n+(1/2)}$ 为初值、前进一步 Δt 的解可表示为 $V_n = e^{B\Delta t} \textcircled{2} U_{n+(1/2)}$; 方程 $dU/dt = A \textcircled{1} U$ 以 V_n 作为初值、前进半步 $\Delta t/2$ 的解可表示为 $U_{n+1} = e^{A(\Delta t/2)} \textcircled{1} V_n$. 这样, 获得矩阵方程: $dU/dt = A \textcircled{1} U + B \textcircled{2} U$ 以 U_0 为初值、前进一步的解为

$$U_{n+1} = e^{A\frac{\Delta t}{2}} \textcircled{1} e^{B\Delta t} \textcircled{2} e^{A\frac{\Delta t}{2}} \textcircled{1} U_n,$$

其中 $n = 0, 1, 2, \dots$. 容易验证, 这些数值解实际上都是精确解.

其次,考虑一般情形.为清楚起见,先考虑一个反应式的高维矩阵方程:

$$\frac{dU}{dt} = A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} \textcircled{n} U + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)} \textcircled{n} U,$$

其数值计算步骤如下:

第1步 对于方程 $dU/dt = A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} \textcircled{n} U$,以 U_m 为初值、前进半步的数值格式为

$$U_{m+(1/2)} = e^{(\Delta t/2)(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)})} \textcircled{n} U_m;$$

第2步 对于方程 $dU/dt = B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)} \textcircled{n} U$,以 $U_{m+(1/2)}$ 为初值、前进一步的数值格式为

$$V_m = e^{\Delta t(B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)})} \textcircled{n} U_{m+(1/2)};$$

第3步 对于方程 $dU/dt = A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} \textcircled{n} U$,以 U_m 为初值、前进半步的数值格式为

$$U_{m+1} = e^{(\Delta t/2)(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)})} \textcircled{n} V_m.$$

再考虑一般的高维矩阵方程(4),其数值计算步骤如下:

第1步 对于 $l = 1$, 方程 $dU/dt = (A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}) \textcircled{n} U$ 以 U_m 为初值、前进半步的数值格式为

$$U_{m+(1/2)} = e^{(\Delta t/2)(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)})} \textcircled{n} U_m;$$

第2步 对于 $l = 2$, 方程 $dU/dt = (A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}) \textcircled{n} U$ 以 $U_{m+(1/2)}$ 为初值、前进一步的数值格式为

$$V_m^{(1)} = e^{\Delta t(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)})} \textcircled{n} U_{m+(1/2)};$$

第 $(l+1)$ 步 方程 $dU/dt = (A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}) \textcircled{n} U$ 以 $V_m^{(l-1)}$ 为初值、前进一步的数值格式为

$$V_m^{(l)} = e^{\Delta t(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)})} \textcircled{n} V_m^{(l-1)},$$

其中 $l = 2, 3, \cdots, L-1$;

第 $(L+1)$ 步 对于 $l = L$, 方程 $dU/dt = (A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}) \textcircled{n} U$ 以 $V_m^{(L)}$ 为初值、前进半步的数值格式为

$$U_{m+1} = e^{(\Delta t/2)(A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)})} \textcircled{n} V_m^{(L)}.$$

综合上述步骤,可获得计算高维矩阵方程(4)的下列迭代格式:

$$U_{m+1} = e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n} e^{(\Delta t)f_2} \textcircled{n} \cdots e^{(\Delta t)f_L} \textcircled{n} e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n} U_m,$$

其中 $f_l = A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}$, $1 \leq l \leq L$.

3.2.2 误差估计 对于高维矩阵方程(4),为方便起见,令 $f_l = A_l^{(1)} \textcircled{1} A_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots A_l^{(n)} + B_l^{(1)} \textcircled{1} B_l^{(2)} \textcircled{2} \cdots B_l^{(n)}$, 其中 $1 \leq l \leq L$. 注意到数值迭代格式为

$$\bar{U}_{m+1} = e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n} \cdots e^{(\Delta t)f_2} \textcircled{n} \cdots e^{(\Delta t)f_L} \textcircled{n} \cdots e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n} \bar{U}_m,$$

而前进一步的精确解为 $U_{m+1} = \exp((\Delta t) \sum_{l=1}^L f_l) \textcircled{n} U_m$ (由于线性方程). 假如第 m 步的计算是精确的,即 $\bar{U}_m = U_m$ 则第 $(m+1)$ 步的误差为 $E_{m+1} = U_{m+1} - \bar{U}_{m+1} = \Delta \textcircled{n} U_m$ 其中

$$\Delta = e^{(\Delta t) \sum_{l=1}^L f_l} - e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n} e^{(\Delta t)f_2} \textcircled{n} \cdots e^{(\Delta t)f_L} \textcircled{n} e^{(\Delta t/2)f_1} \textcircled{n},$$

注意到 E_m 可以表示为 $E_{m+1} = \Delta \textcircled{n} U_m = \sum_{k=0}^{\infty} [(\Delta t)^k / k!] g_k \textcircled{n} U_m$ 其中

$$g_0 = g_1 = g_2 = 0, \|g_{m+3}\| \leq 2 \left[\sum_{l=1}^L (\|A_l^{(1)}\| \cdots \|A_l^{(n)}\| + \|B_l^{(1)}\| \cdots \|B_l^{(n)}\|) \right]^{m+3}.$$

因此 $\Delta = (\Delta t)^3 \sum_{k=0}^{\infty} [(\Delta t)^k / (k+3)!] g_{k+3} = O(\Delta t^3)$. 这样,迭代一步的误差(即截断误差)为

$$\|E_{m+1}\| \leq 2C |\Delta t|^3 \|U_m\| e^{C\Delta t}, \quad (6)$$

其中 $C = \sum_{l=1}^L (\|A_l^{(1)}\| \cdots \|A_l^{(n)}\| + \|B_l^{(1)}\| \cdots \|B_l^{(n)}\|)$ 为常数. 由于 U_m 是概率密度函数,因此 $\|U_m\| \leq 1$.

又 $\|A_l^{(s)}\| \leq \max_{i,j} |a_{ij}^{(s)}| < \infty, \|B_l^{(s)}\| \leq \max_{i,j} |b_{ij}^{(s)}| < \infty, 1 \leq s \leq n, 1 \leq l \leq L$. 这样,估计式(6)表明:整个迭代格式的误差为 $O(\Delta t^2)$.

4 结束语

通过引进高维矩阵来表示生化反应系统的整个概率密度状态,即通过引进 U 把难以理论分析和数值求解的化学主方程转化为一个高维矩阵方程,即方程(4),由此进一步给出此方程分析解的形式表示,即(5)式.此外,对于高维矩阵方程(4),还介绍了已知一种2-阶环路算法,并给出了此算法的误差估计式,即估计式(6).由此深信:这些结果对于实际问题驱动的生化反应系统的研究将带来极大方便,并提供方法论.

对于一般的高维矩阵方程(4),也可以采用著名的 Picard 逐步逼近法来求解.由于这种逼近法只需要迭代几步就可以达到很高的精度,因此在实际应用中可能是方便的.

最后,无论是2-阶环路算法还是 Picard 逐步逼近法,都需要通过生物例子加以检验,并和著名的 Gillespie 随机模拟算法^[10]进行比较,这将是下一步的研究.

5 参考文献

- [1] Wang Junwei ,Zhang Jiajun ,Yuan Zhanjiang ,et al. Noise-induced switches in network systems of the genetic toggle switch [J]. BMC Syst Biol 2007 ,4(1) : 50-60.
- [2] Gammaitoni L ,Hänggi P ,Jung P ,et al. Stochastic resonance [J]. Rev Mod Phys 1998 ,70(1) : 223-287.
- [3] Pikovsky A S ,Kurths J. Coherent resonance in a noise-driven excitable system [J]. Phys Rev Lett 1997 ,78(5) : 775-778.
- [4] Zhou Tianshou ,Chen Luonan ,Aihara K. Molecular communication through stochastic synchronization induced by extracellular fluctuations [J]. Phys Rev Lett 2005 ,95(17) : 178103.
- [5] Teramae J N ,Tanaka D. Robustness of the noise-induced phase synchronization in a general class of limit cycle oscillators [J]. Phys Rev Lett 2004 ,93(20) : 204103.
- [6] Paulsson J ,Berg O G ,Ehrenberg M. Stochastic focusing: fluctuation-enhanced sensitivity of intracellular regulation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 ,97(13) : 7148-7153.
- [7] Van Kampen N G. Stochastic processes in physics and chemistry [M]. Amsterdam: Elsevier 2007.
- [8] 周天寿. 概率主方程的研究综述 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2015 ,39(1) : 1-6.
- [9] 周天寿. 基因表达系统的研究进展: 概率分布 [J]. 江西师范大学学报: 自然科学版 2012 ,36(3) : 221-229.
- [10] Gillespie D T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions [J]. J Comput Phys 1976 ,22(4) : 403-434.
- [11] Munsky B ,Khammash M. The finite state projection algorithm for the solution of the chemical master equation [J]. J Chem Phys 2006 ,124(4) : 044104.
- [12] Ale A ,Kirk P ,Stumpf M P. A general moment expansion method for stochastic kinetic models [J]. J Chem Phys , 2013 ,138(17) : 174101.
- [13] Smadbeck P ,Kaznessis Y N. A closure scheme for chemical master equations [J]. Proc Natl Acad Sci U S A , 2013 ,110(35) : 14261-14265.
- [14] Zechner C ,Ruess J ,Krenn P ,et al. Moment-based inference predicts bimodality in transient gene expression [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2012 ,109(21) : 8340-8345.
- [15] Grima R. A study of the accuracy of moment-closure approximations for stochastic chemical kinetics [J]. J Chem Phys 2012 ,136(15) : 1591-1596.
- [16] Zhang Jiajun ,Nie Qing ,Zhou Tianshou. A moment-convergence method for stochastic analysis of biochemical reaction networks [J]. J Chem Phys 2016 ,144(19) : 194109.
- [17] Nie Qing ,Zhang Yongtao ,Zhao Rui. Efficient semi-implicit schemes for stiff systems [J]. J Comput Phys 2006 ,214(2) : 521-537.

The High-Dimensional Matrix Equation for Biochemical Reaction Systems

ZHOU Tianshou

(School of Mathematics ,Sun Yat-Sen University ,Guangzhou Guangdong 510275 ,China)

Abstract: Chemical master equation gives a framework for mathematical modeling of biochemical reaction systems , but its analysis and simulation has been being difficult in the field of computational systems biology. Here ,by introducing a high-dimensional matrix and its operators ,first the chemical master equation is transformed into a high-dimensional matrix equation ,and then a formal expression for the analytical solution to this matrix equation is given. In addition ,a 2-order cyclic iterative algorithm is introduced to numerically solve the high-dimensional matrix equation. In a word ,the high-dimensional matrix method seems to solve the questions of analytical and numerical solutions to the chemical master equation.

Key words: chemical master equation; high-dimensional matrix equation; matrix exponent function; cyclic iterative algorithm

(责任编辑: 王金莲)