

文章编号: 1000-5862(2019)01-0001-06

细胞内部过程中的首达时间

周天寿

(中山大学数学学院, 广东 广州 510275)

摘要: 细胞行为的宏观变化常常是由微观阈值事件触发的. 由于细胞内部过程的随机性, 因此阈值触发的细胞事件也是随机的. 数学上, 跨越阈值事件可以归结为首达时间问题. 该文以通俗易懂的方式建立起细胞过程中首达时间的一般数学框架, 特别是给出了计算首达时间分布和平均首达时间的一般公式, 这些公式具有广泛的应用, 并用简单的生灭过程例子来说明如何使用该文的理论和公式.

关键词: 首次穿越时间; 主方程; 概率分布; 统计量; 生灭过程

中图分类号: O 242; Q 332 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2019.01.01

0 引言

细胞过程由于涉及一系列生化反应, 因此是随机的. 假如反应物种分子的波动(即涨落)不是很大或是可以忽略, 则细胞系统的动力学能够用平均状态变量的方程来描述, 即状态变量的确定性演化方程能够很好地描述反应系统的运动学过程. 假如物种分子的涨落很大(基因表达过程就属于这种情况), 这种确定性演化方程一般是无效的(因为随机性能诱导不同于确定性行为的动力学). 更确切地说, 平均变量的动力学在随机性占主导的区域内对于捕捉细胞系统的行为并不是充分的. 对于反应物种分子的波动不能被忽略的细胞系统, 需要发展随机模型.

细胞分子系统的随机性源可能是复杂的, 但大致可分为 2 种: 1) 内部噪声, 这种噪声主要是由于生化过程和生物物理过程涉及反应物种低拷贝数的反应而造成的; 2) 外部噪声, 这种噪声主要是由于细胞环境的不确定性(如有关反应混合的不均匀性、基因表达微环境的随机性)造成的^[1-8]. 这 2 种随机源都能够导致细胞系统的定性不同的行为. 在细胞尺度上, 熟悉的生物例子包括不同细胞表型之间的随机切换^[9]、神经学中的随机共振^[10]等.

另一方面, 细胞过程的宏观行为常常是由阈值限制的微观事件触发的. 因为有关支配变量本身典

型地经历随机过程(由于上述 2 种随机性), 因此事件首次穿越阈值的时间(叫做首达时间)必定是随机的. 细胞群体中细胞与细胞之间在首达时间上呈现出变异或噪声. 这种变异反过来会影响细胞过程, 甚至会影响细胞的功能. 特征化首达时间的精确性比单纯特征化细胞过程中某些变量的定性或定量变化要困难得多. 这是因为即使是对于简单的生化过程, 例如隧道中的分子传输、化学物的高阶绑定等, 特征化相应的首次穿越过程也不是一项简单的任务.

尽管细胞网络中反应物种拷贝数波动的随机效果在实验^[11-17]和理论^[18-24]方面得到了广泛研究, 但是细胞过程中首达时间的精确性等并没有受到应有的重视. 过去, 部分是由于实验技术方面的原因, 如难以通过实验获得用于分析首达时间的精确性的时间序列数据等. 但现在的情况不同, 因为随着单分子、单细胞测量技术的发展^[25-28], 现在已经比较容易获得这种类型的数据, 这为理论研究各种细胞过程中的首达时间问题提供了机会. 在这种基于实验数据的研究中, 目前存在的主要问题是: 似乎还没有研究首次穿越过程的实用理论或实用方法. 本文针对这种研究状况, 进行了有益的探索, 特别是给出了一般细胞内部过程中首达时间分布和平均首达时间的通用计算公式, 并辅以易理解的理论推导. 这些公式具有广阔的应用前景.

收稿日期: 2018-10-30

基金项目: 国家自然科学基金委/重大研究计划/集成(91530320)和面上(11775314)资助项目.

作者简介: 周天寿(1962-), 男, 江西南昌人, 教授, 博士, 博士生导师, 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

1 向前主方程和向后主方程

下面导出任意细胞过程的向前主方程和向后主方程. 这些方程为计算首次穿越时间分布及其统计量奠定了基础. 在具体应用时, 只需要对有关符号进行细化.

1.1 向前主方程

回忆起: 对于任何一个状态离散、时间连续的系统, 其动力学是由状态集 $\{S\}$ 及状态之间的转移 $S \rightarrow S'$ 来决定的. 现在, 对细胞过程的系统作如下假设: 1) 状态转移过程只依赖于系统的瞬时状态而不依赖于系统的历史, 这种无记忆的过程称为马尔科夫过程, 能够描述宽广一类的随机系统; 2) 状态之间的转移速率不显式地依赖于时间, 这一条件叫做平稳性; 3) 状态之间的转移是泊松随机过程, 即在一个无穷小的时间区间 dt 内, 从状态 S' 到状态 S 的转移概率为 $\alpha(S, S') dt$, 其中 α 为转移速率. 后续内容让 $P(S, t)$ 代表在时刻 t 、状态为 S 的概率.

在上述假设条件下, 则在 $t + dt$ 时刻、状态为 S 的概率 $P(S, t + dt)$ 是下列 2 项之和:

(i) 系统在 t 时刻已经处于状态 S 并且在 dt 时间内仍然处于该状态的概率;

(ii) 系统在 t 时刻处于其它状态 S' 的概率, 乘以系统在 dt 时间内从状态 S' 转移到状态 S 的概率. 这蕴含着下列关系:

$$P(S, t + dt) = P(S, t) [1 - \sum_{S'} \alpha(S', S) dt] + \sum_{S'} P(S', t) \alpha(S, S') dt,$$

经过简单运算并让 $dt \rightarrow 0$, 于是得到下列向前主方程 (Forward Master Equation) [29-30]:

$$\frac{\partial}{\partial t} P(S, t) \equiv \partial_t P(S, t) = \sum_{S'} P(S', t) \alpha(S, S') - \sum_{S'} P(S, t) \alpha(S', S), \quad (1)$$

其中第 1 项代表流进状态 S 的概率流, 而第 2 项代表流出状态 S 的概率流.

为了帮助读者理解上面的一般性描述, 考虑一个人造网络, 它仅包含 2 个反应物种和 2 个反应式: $A + B \xrightarrow{k} B$ 和 $B \xrightarrow{d} \emptyset$ (空集). 系统的状态记为 $S = (m, n)$, 并假设物种 A 的可能取值为 $m = 0, 1, \dots, M$, 物种 B 的可能取值为 $n = 0, 1, \dots, N$. 那么, 系统的状态集 $\{S\}$ 为

$$\{S\} = \{(m, n) | 0 \leq m \leq M, 0 \leq n \leq N\},$$

而状态与状态之间的转移规则如下: 设当前状态为 $S = (m, n)$, 从状态 S' 到状态 S 的转移率为 $\alpha(S, S')$,

则对于反应式 $A + B \xrightarrow{k} B$, 有 2 种转移:

$S' = (m + 1, n) \xrightarrow{\alpha(S, S')} S$, 其中 $\alpha(S, S') = k(m + 1)n$, $0 \leq m \leq M - 1$, $0 \leq n \leq N$ 及 $S \xrightarrow{\alpha(S', S)} (m - 1, n) = S'$, 这里 $\alpha(S, S') = kmn$, $1 \leq m \leq M$, $0 \leq n \leq N$. 而对于反应式 $B \xrightarrow{d} \emptyset$, 也有 2 种转移: $S \xrightarrow{\alpha(S', S)} (m, n - 1) = S'$, 其中 $\alpha(S', S) = dn$, $0 \leq m \leq M$, $1 \leq n \leq N$; $S' = (m, n + 1) \xrightarrow{\alpha(S, S')} S$, 这里 $\alpha(S', S) = d(n + 1)$, $0 \leq m \leq M$, $1 \leq n \leq N - 1$. 这样, 该反应系统的向前主方程为

$$\partial_t P(m, n, t) = kn[(m + 1)P(m + 1, n, t) - mP(m, n, t)] + d[(n + 1)P(m, n + 1, t) - nP(m, n, t)],$$

其中 $0 \leq m \leq M$, $0 \leq n \leq N$ 并规定

$$P(M + 1, n, t) \equiv 0, P(m, N + 1, t) \equiv 0.$$

注意到: 方程 (1) 可以改写为下列算子形式:

$$\partial_t P(t) = M_f \cdot P(t), \quad (2)$$

其中符号 ∂_t 代表关于 t 的导数, $P(t)$ 是一个以 $P(S, t)$ 为元素的向量, 即 $P(t) = (\dots, P(S_1, t), P(S_2, t), \dots, P(S_i, t), \dots)^T$, M_f 是线性算子, 其成分为

$$(M_f)_{SS'} = \alpha(S, S') - \delta_{SS'} \sum_{S''} \alpha(S'', S), \quad (3)$$

$\delta_{SS'}$ 是 Kronecker 符号. 由于 $\sum_S (M_f)_{SS'} = \sum_S \alpha(S, S') - \sum_{S''} \alpha(S'', S) = 0$, 因此概率具有保守性条件

$\partial_t (\sum_S P(S, t)) = 0$. 注意到: 1) 对于有限状态的系统, 算子 M_f 实际是一个矩阵, 其元素为 (3) 式; 2) 每个 $P(S_i, t)$ 实际是条件概率, 即 $P(S_i, t) = P(S_i, t | S_0, t_0)$, 其中假设在初始 t_0 时刻系统处于 S_0 状态. 方程 (1) 或 (2) 称为向前的主方程, 它描述在某个时间内从初始状态 (初始条件) 到另一个状态的演化过程. 方程 (2) 的一般解可表示为

$$P(t) = e^{M_f(t-t_0)} P(t_0).$$

由于向前主方程关于 $P(S, t)$ 是线性的, 因此下列初值问题

$$\begin{cases} \partial_t P(S, t) = \sum_{S'} [P(S', t) \alpha(S, S') - P(S, t) \alpha(S', S)] \\ \text{初始的概率: } P(S, t_0) \end{cases}$$

容易求解. 而且, 若 $P(S, t | S_i, t_0)$ 是下列初值问题

$$\begin{cases} \partial_t P(S, t) = \sum_{S'} [P(S', t) \alpha(S, S') - P(S, t) \alpha(S', S)] \\ P(S, t_0) = \delta_{SS_i} \end{cases} \quad (4)$$

的解,则由线性微分方程的叠加原理知

$$P(S, t) = \sum_i a_i P(S, t | S_i, t_0),$$

其中 a_i 是某些常数. 由此指出: 向前主方程可用来计算首次穿越时间分布(见本文第 2 节).

1.2 向后主方程

上面的条件概率 $P(S, t | S_i, t_0)$ 的时间演化也可用另一种形式的方程来描述,即用下面的向后主方程(Backward Master Equation)来描述,这在研究首达时间问题时特别有用.

下面来推导出向后主方程,推导的关键是考虑在 t_0 时刻的不同状态 S_i 作为不同的初始状态,但导致系统在 t 时刻都处于状态为 S (即初始状态不同,但目标状态相同.这不同于向前主方程情形,即初始状态相同,但目标状态不同).类似于向前主方程的推导,条件概率 $P(S, t | S_i, t_0)$ 可写成 2 个互斥事件的概率之和:

1) 系统在时间间隔 dt 内以条件概率 $\alpha(S, S_i) dt$ 转移到不同状态 S' ,然后此状态在时间 t 内以概率 $P(S, t | S', t_0 + dt)$ 演变到状态 S ;

2) 系统在 $t_0 + dt$ 时间内处于状态 S_i 的概率为 $\sum_{S'} \alpha(S', S_i) dt$,然后此状态在时间 t 内以概率 $P(S, t | S_i, t_0 + dt)$ 演变为状态 S .

这样,得到下列关系:

$$P(S, t | S_i, t_0) = (1 - \sum_{S'} \alpha(S', S_i) dt) P(S, t | S_i, t_0 + dt) + \sum_{S'} \alpha(S', S_i) dt P(S, t | S', t_0 + dt). \quad (5)$$

平稳性假设蕴含着

$$P(S, t | S', t_0 + dt) = P(S, t - dt | S', t_0).$$

这样,方程(5)可改写为

$$P(S, t | S_i, t_0) = (1 - \sum_{S'} \alpha(S', S_i) dt) P(S, t - dt | S_i, t_0) + \sum_{S'} \alpha(S', S_i) dt P(S, t - dt | S', t_0).$$

经过简单运算并让 $dt \rightarrow 0$,则得到下列向后主方程:

$$\begin{aligned} \partial_t P(S, t | S_i, t_0) &= \sum_{S'} \alpha(S', S_i) P(S, t | S', t_0) - \\ &P(S, t | S_i, t_0) \sum_{S'} \alpha(S', S_i) = \\ &\sum_{S'} (M_b)_{S_i S'} P(S, t | S', t_0). \end{aligned} \quad (6)$$

其中 M_b 是向后算子,其元素为

$$(M_b)_{S_i S'} = \alpha(S', S_i) - \delta_{S_i S'} \sum_{S'} \alpha(S', S_i). \quad (7)$$

观察到或通过比较(7)式和(3)式知:算子 M_b

是算子 M_f 的转置(在有限维情形 2 个算子均可理解为矩阵).

注意到:方程(6)可改写为

$$\partial_t \mathbf{P} = \mathbf{P} \cdot \mathbf{M}_b^T,$$

其中 \mathbf{P} 是一个向量,其第 i 个元素为 $P(S, t | S_i)$,即

$$\mathbf{P}^T = (\dots, P(S, t | S_1), P(S, t | S_2), \dots, P(S, t | S_i), \dots).$$

2 首达时间分布与统计量

对于一个马尔科夫过程,从 t_0 时刻的初始状态 S_i 开始,若系统第 1 次到达特定状态(通常称为吸引态) S_f 的时间(叫做首达时间)记为 $\tau = t - t_0$,则它是一个随机变量.用 $F(\tau; S_f | S_i)$ 表示首达时间分布的概率密度.由于平稳性,因此 $F(\tau; S_f | S_i)$ 不显式地依赖于 t_0 (可设 $t_0 = 0$).关键问题是如何求得这种分布.

注意到:首达时间分布应该并不与在 t 时刻处于状态 S_f 的概率 $P(S_f, t | S_i, t_0)$ 成比例,这是因为 $P(S_f, t | S_i, t_0)$ 可能包含来自轨迹的贡献,即系统在时间 t 和 t_0 之间的其它事件可能已经访问了吸引态 S_f .

计算还没有达到最终状态的轨迹是个复杂的组合问题,但可通过考虑或引进一个辅助问题来解决.在辅助问题中,一旦系统到达吸引态 S_f ,它就会无限期地存在下去,不会转移到其它状态.换句话说,假如在状态 S_f 处设置一个吸引边界,使得若从状态 S_f 转移到状态 S 的速率记为 $\alpha(S, S_f)$,则对状态集中的所有状态 S 都有 $\alpha(S, S_f) = 0$.此外,在辅助问题中,定义生存概率 $S(t, S_f | S_i, t_0)$ 为从 $t = t_0$ 时刻、状态 S_i 开始之后系统在时间 t 内未被吸引到状态 S_f 的概率,即

$$S(t, S_f | S_i, t_0) = \sum_{S \neq S_f} P(S, t | S_i, t_0).$$

由于平稳性,因此可不考虑或设 $t_0 = 0$.这样, $S(t, S_f | S_i, t_0)$ 可记为 $S(t, S_f | S_i)$.

下一步建立 $S(t, S_f | S_i)$ 的时间演化方程.由于在时间区间 $[t_0 + \tau, t_0 + \tau + d\tau]$ 内到达 S_f 的概率为 $F(\tau, S_f | S_i) d\tau$,因此在时刻 t 到达 S_f 的概率为 $\int_0^{t-t_0} F(\tau; S_f | S_i) d\tau$.换句话说,比 τ 更大的首达时间

的概率为 $S(t_0 + \tau | S_i, t_0)$ 因此 $S(t_0 + \tau | S_i, t_0)$ 是 $F(\tau | S_i)$ 的累积分布.

直观上, 生存概率 $S(t)$ 在时间上会随速率(它等于进入吸引态 S_f 的概率流)的增加而减少, 即

$$\partial_t S(t | S_i) = -J(S_f | S_i). \quad (8)$$

这提供了计算首达时间分布 $F(S_f | S_i)$ 的一种方法, 即通过求解向前主方程, 获得概率 $P(S | S_i)$ 和流进吸引态的概率, 然后易知首达时间分布.

具体来说, 注意到生存概率与首达时间分布有如下关系:

$$S(t | S_i, t_0) = 1 - \int_{t_0}^{t-t_0} F(\tau | S_i) d\tau.$$

因此, 生存概率是 $F(\tau | S_i)$ 的累积概率分布, 且

$$F(\tau | S_i) = -\partial_t S(t | S_i, t_0) \Big|_{t=t_0+\tau}.$$

把上述关系式代入到向前主方程, 并注意到 $(M_f)_{S, S_f} = 0$ (由于对所有的 S 都有 $\alpha(S | S_f) = 0$), 则有

$$\begin{aligned} \partial_t S(t | S_i, t_0) &= \sum_{S \neq S_f} \partial_t P(S | S_i, t_0) = \\ &= \sum_{S \neq S_f} \sum_{S' \neq S_f} (M_f)_{S, S'} P(S' | S_i, t_0) = \sum_{S' \neq S_f} P(S' | S_i, t_0) \sum_{S \neq S_f} (M_f)_{S, S'} = \\ &= \sum_{S' \neq S_f} P(S' | S_i, t_0) \left(\sum_S (M_f)_{S, S'} - (M_f)_{S_f, S'} \right) = \\ &= - \sum_{S'} \alpha(S_f | S') P(S' | S_i, t_0) = -J(S_f | S_i, t_0), \end{aligned}$$

其中用到了概率的保守性 $\sum_S (M_f)_{S, S'} = 0$ 及关系式 $(M_f)_{S_f, S'} = \alpha(S_f | S')$, 最后一行的量 J 代表所有从可达状态 S_i 到吸引态 S_f 的概率流. 与 (8) 式比较, 立即可知

$$F(\tau | S_i) = J(S_f | S_i, t_0 + \tau | S_i, t_0), \quad (9)$$

其中 $J(S_f | S_i, t_0) = \sum_{S'} \alpha(S_f | S') P(S' | S_i, t_0)$, $P(S' | S_i, t_0)$ 是方程 (4) 的解. 此外, 不失一般性, 可设 $t_0 = 0$.

首达时间分布也可以通过求解向后主方程来给出, 关键点是生存概率 S 也满足向后主方程. 事实上, 若令 $t_0 = 0$ 则

$$\begin{aligned} \partial_t S(t | S_i) &= - \sum_{S \neq S_f} \partial_t P(S | S_i) = \\ &= - \sum_{S \neq S_f} \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} P(S | S') = - \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} \sum_{S \neq S_f} P(S, \end{aligned}$$

$$t | S_i) = - \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} S(t | S'),$$

其中用到了算子 M_b 的线性. 再对时间 t 求导, 发现首达时间分布也服从向后主方程

$$\begin{aligned} \partial_t F(t | S_i) &= - \partial_t^2 S(t | S_i) = \\ &= - \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} F(t | S'), \end{aligned}$$

因此, 首达时间分布可以通过求解向后主方程获得.

虽然求解向后主方程并不会比求解向前主方程容易, 但提供了一种相对更简便的方法来计算 $F(t | S_i)$ 的各阶矩. 例如, 平均首达时间被定义为

$$T(S_f | S_i) = \int_0^\infty \tau F(\tau | S_i) d\tau,$$

注意到

$$\begin{aligned} \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} T(S_f | S') &= \int_0^\infty \tau \sum_{S'} (M_b)_{S_i, S'} F(\tau | S_f | S') d\tau = \int_0^\infty \tau \frac{\partial}{\partial t} F(\tau | S_f | S_i) d\tau = \int_0^\infty \left(\tau \frac{\partial}{\partial t} S(\tau | S_f | S_i, 0) \right) d\tau = \\ &= S(\infty | S_f | S_i) - S(0 | S_f | S_i) = -1, \end{aligned}$$

其中用到了事实 $S(0 | S_f | S_i) = 1$, $S(\infty | S_f | S_i) = 0$. 上式可表示为下列矩阵形式

$$M_b \cdot T = -1, \quad (10)$$

其中 T 是第 i 个元素为 $T(S_f | S_i)$ 的向量, 是需要求解的, 而算子 M_b 是已知的, 因此求解代数方程 (10) 可获得平均首达时间 $T(S_f | S_i)$. 进一步, 总的平均首达时间是所有单个状态首次达到吸引态的时间之和, 即

$$M_{FPT} = \sum_i T(S_f | S_i). \quad (11)$$

高阶矩也可以通过类似于方程 (11) 的推导来获得. 总之, 利用向后主方程来求得首次穿越时间的各阶矩, 可避免求解依赖时间的微分方程的困难.

3 算例分析

考虑生灭过程 $\emptyset \xrightarrow{g} X \xrightarrow{d} \emptyset$, 其中 g 和 d 分别代表生存率和死亡率, 假定为常数. 让 n 代表反应物种 X 的分子数目, 并假设事件的阈值为 M (一个正整数). 让 $P(n; t)$ 代表系统于时刻 t 物种 X 有 n 分子的概率. 不失一般性, 假设 X 的最大分子数目为 N , 蕴含着 $n = 0, 1, \dots, N$. 为方便, 规定 $P(-1; t) = 0$, $P(N+1; t) = 0$, 则状态之间的转移概率为

$$P\{n(t+dt) = i+1 | n(t) = i\} = g dt P\{n(t+dt) = i-1 | n(t) = i\} = (nd) dt.$$

这样, 生灭过程的向前主方程为

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} P(0; t) = -gP(0; t) + dP(1; t), \\ \frac{\partial}{\partial t} P(n; t) = gP(n-1; t) - (g + nd)P(n; t) + d(n+1)P(n+1; t), 1 \leq n \leq M-1, \\ \frac{\partial}{\partial t} P(M-1; t) = gP(M-2; t) - [g + (M-1)d]P(M-1; t). \end{cases}$$

$$A = \begin{bmatrix} -g & d & & & \\ g & -(g+d) & 2d & & \\ 0 & g & -(g+2d) & 3d & \\ & & \ddots & \ddots & \\ & & & g & -(g+(M-2)d) \\ & & & & g & -(g+(M-1)d) \end{bmatrix},$$

其中空白处的元素为零. 根据 (9) 式, 首达时间的概率密度函数为

$$f_T(t) = \sum_{i=0}^{M-1} k_i P(i; t) = gU^T P(t),$$

其中 $U^T = [1, 1, \dots, 1]$ 是一个 M 维行向量. 注意到 $P(t) = e^{At} P(0)$, 其中 $P(0) = [1, 0, \dots, 0]^T$ 是一个 M 维列向量.

类似地, 可利用向后主方程求得首达时间分布与统计量.

4 结束语

首达时间的精确性对许多细胞过程(如细胞周期、细胞分化、细胞命运决定等)来说是十分重要的. 传统的研究主要关注反应物种变量的随机动力学, 而很少关注随机因素对首次穿越时间的精确性的影响. 本文把细胞过程中事件穿过阈值的问题归纳为首达时间的问题. 重要的是, 通过导出向前主方程和向后主方程, 给出了计算首达时间分布和平均首达时间的通用公式, 为研究具体细胞过程中的首达时间问题带来了方便.

本文的理论框架只考虑了内部噪声, 而忽略了外部噪声, 且这种噪声亦可影响首次穿越时间, 但如何影响并不清楚. 此外, 由于假设反应过程是马氏的, 故相互作用反应的等待时间服从指数分布. 然而, 相互作用反应的等待时间可服从非指数分布, 此时反应过程是非马氏的. 对于非马氏过程, 通过建立带记忆的主方程^[31] (包括带记忆的向前主方程和带记忆的向后主方程), 同本文一样可导出首达时间分布及其统计量的计算公式, 有关研究正在进行中.

一般地 $\rho < M < N$. 这样, 方程 (11) 变成下列受限的主方程

$$\frac{d}{dt} P(t) = A \cdot P(t),$$

其中概率向量 $P(t)$ 为 $P(t) = [P(0; t), P(1; t), \dots, P(M-1; t)]^T$, M 阶矩阵 A 为

5 参考文献

- [1] Pedraza J M, Paulsson J. Effects of molecular memory and bursting on fluctuations in gene expression [J]. Science, 2008, 319(5861): 339-343.
- [2] Jia Tao, Kulkarni R V. Intrinsic noise in stochastic models of gene expression with molecular memory [J]. Phys Rev Lett, 2011, 106(5): 058102.
- [3] Schwabe A, Rybakova K N, Bruggeman F J. Transcription stochasticity of complex gene regulation models [J]. Biophys J, 2012, 103(6): 1152-1161.
- [4] Kumar N, Singh A, Kulkarni R V. Transcriptional bursting in gene expression: analytical results for general stochastic models [J]. PLoS Comput Biol, 2015, 11(10): e1004292.
- [5] Hethcote H W, Driessche P V D. An SIS epidemic model with variable population size and a delay [J]. J Math Biol, 1995, 34(2): 177-194.
- [6] Bratsun D, Volfson D, Tsimring L S, et al. Delay-induced stochastic oscillations in gene regulation [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(41): 14593-14598.
- [7] Barrio M, Burrage K, Leier A, et al. Oscillatory regulation of Hes1 discrete stochastic delay modelling and simulation [J]. PLoS Comput Biol, 2006, 2(9): 1017-1030.
- [8] Brett T, Galla T. Stochastic processes with distributed delays: chemical Langevin equation and linear noise approximation [J]. Phys Rev Lett, 2013, 110(25): 250601.
- [9] Acar M, Mettetal J T, van Oudenaarden A. Stochastic switching as a survival strategy in fluctuating environments [J]. Nat Genet, 2008, 40(4): 471-475.
- [10] Moss F, Ward L M, Sannita W G. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of ap-

- plication [J]. Clin Neurophysiol 2014 ,115(2) : 267-281.
- [11] Elowitz M B ,Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators [J]. Nature 2000 ,403(6767) : 335-340.
- [12] Elowitz M B ,Levine A J ,Siggia E D ,et al. Stochastic gene expression in a single cell [J]. Science ,2002 ,297 (5584) : 1183-1186.
- [13] Paulsson J. Summing up the noise in gene networks [J]. Nature 2004 ,427(6973) : 415-418.
- [14] Raj A ,van Oudenaarden A. Nature ,nurture ,or chance: stochastic gene expression and its consequences [J]. Cell 2008 ,135(2) : 216-226.
- [15] Lestas I ,Vinnicombe G ,Paulsson J. Fundamental limits on the suppression of molecular fluctuations [J]. Nature , 2010 ,467(7312) : 174-178.
- [16] Maheshri N ,O'Shea E K. Living with noisy genes: How cells function reliably with inherent variability in gene expression [J]. Annu Rev Biophys Biomol Struct 2007 ,36 (36) : 413-434.
- [17] Munsky B ,Neuert G ,van Oudenaarden A. Using gene expression noise to understand gene regulation [J]. Science 2012 ,336(6078) : 183-187.
- [18] Raser J M ,O'Shea E K. Noise in gene expression: origins , consequences , and control [J]. Science , 2005 , 309 (5743) : 2010-2013.
- [19] Paulsson J. Models of stochastic gene expression [J]. Phys Life Rev 2005 ,2(2) : 157-175.
- [20] Friedman N ,Cai Long ,Xie X ,Sunney. Linking stochastic dynamics to population distribution: an analytical framework of gene expression [J]. Phys Rev Lett ,2006 ,97 (16) : 168302.
- [21] Huh D ,Paulsson J. Random partitioning of molecules at cell division [J]. Proc Natl Acad Sci(USA) ,2011 ,108 (36) : 15004-15009.
- [22] Locke J C W ,Elowitz M B. Using movies to analyse gene circuit dynamics in single cells [J]. Nat Rev Microbiol , 2009 ,7(5) : 383-392.
- [23] Mukherji S ,van Oudenaarden A. Synthetic biology: understanding biological design from synthetic circuits [J]. Nat Rev Genet 2009 ,10(12) : 859-871.
- [24] Hu Jianzhong ,Iyer-Biswas S ,Sealfon S C ,et al. Power-laws in interferon- β mRNA distribution in virus-infected dendritic cells [J]. Biophysical Journal ,2009 ,97(7) : 1984-1989.
- [25] Iyer-Biswas S ,Wright C ,Henry J ,et al. Scaling laws governing stochastic growth and division of single bacterial cells [J]. Proc Natl Acad Sci(USA) ,2014 ,111(45) : 15912-15917.
- [26] Thomas P. Analysis of cell size homeostasis at the single-cell and population level [J]. Frontiers in Physics 2018 , 6: 64.
- [27] Kiviet D J ,Nghe P ,Walker N ,et al. Stochasticity of metabolism and growth at the single-cell level [J]. Nature , 2014 ,514(7522) : 376-380.
- [28] Talia S D ,Skotheim J M ,Bean J M ,et al. The effects of molecular noise and size control on variability in the budding yeast cell cycle [J]. Nature 2007 ,448(7156) : 947-951.
- [29] Van Kampen N G. Stochastic processes in physics and chemistry [M]. Amsterdam: Elsevier 2007.
- [30] 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.
- [31] Aquino T ,Dentz M. Chemical continuous time random walks [J]. Phys Rev Lett 2017 ,119(23) : 230601.

The First Passage Time in Intracellular Processes

ZHOU Tianshou

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

Abstract: Macroscopic changes in cellular behavior are triggered often by microscopic threshold events. These events are usually stochastic due to stochasticity of intracellular processes. Mathematically ,threshold-crossing events can be formulated as first passage time (FPT) issues. Here ,a general mathematical framework for FPTs of cellular processes is established in a simple manner ,and in particular ,general formulae for calculating FPT distributions and their statistical indices are derived. These formulae can have broad applications. The exemplar of a simple birth-death process is used to show how the theory and formulae are used.

Key words: first passage time; master equation; probability distribution; statistical quantity; birth-death process

(责任编辑: 王金莲)