

生物系统中的多尺度数学模型

孙小强*, 保继光**

(1. 北京师范大学数学科学学院, 北京, 100875; 2. 数学与复杂系统教育部重点实验室, 北京, 100875)

摘要: 在生物系统的建模中, 许多数学方法得到了广泛的使用, 如确定型的方法、随机型的方法及离散或基于规则的方法等. 然而, 单一层次的模型或方法不足以刻画复杂的生物系统. 鉴于此, 本文介绍了两种多尺度建模的方法: 一种是连续型的随机方法, 即常微分方程组和随机微分方程组相耦合的多尺度建模; 另一种是连续-离散混合方法, 即将偏微分方程和基于 agent 的模型相结合的多尺度系统建模. 我们接着介绍了这些建模方法在系统生物学中的应用, 并且展望了进一步的工作.

关键词: 多尺度数学模型; 偏微分方程; 系统生物学; 基于 agent 的模型

MR(2010) 主题分类: 92C42; 92B05 / **中图分类号:** O29

文献标识码: A

0 引言

生命活动属于最复杂的自然界现象. 自然界中的生物系统由调节有机体不同时间和空间区域的多功能网络构成, 维持着有机体的生长、发育和再生. 从决定蛋白质功能的最基本的氨基酸分子到调节荷尔蒙分泌的细胞群体等构成的生物系统具有时间、空间和功能上的多尺度性^[12]. 多尺度数学模型是描述和连接生物系统不同尺度的特别合适的工具, 能增加人们对生物系统整体行为的理解, 并帮助人们做出预测和控制以进一步指导生物实验, 因而是生物系统建模的有力工具.

多尺度建模在生命科学中有重要的应用. 2013 年诺贝尔化学奖授予了马丁·卡普拉斯 (Martin Karplus)、迈克尔·莱维特 (Michael Levitt) 及亚利耶·瓦谢尔 (Arieh Warshel) 三位在生命科学领域工作的科学家, 以表彰他们在发展复杂化学系统的多尺度模型中所做的贡献. 他们建立了基于量子力学、经典力学以及混合量子-经典力学的理论模型, 通过计算模拟的方法来研究蛋白质分子的运动和酶催化反应机理. 现代科学的规范和传统是实证和理性的结合. 实证指的是实验、数据和观察等; 理性就是逻辑, 特别是数学. 事实上, 数学模型和实验科学的结合在 20 世纪物理学的发展中体现得淋漓尽致, 因此物理学取得了丰富的成果和长足的发展, 其中相对论和量子力学便是这种结合的典型. 相似地, 近代生物学由传统的以实验为主的研究方式逐步发展为与理性分析相结合, 并且由生物器官组织的宏观形态和表型向生物细胞和分子机制进行深入探讨. 生物学已积累了丰富的实验观察和知识, 也有能力产生高通量的数据 (如各种组学数据), 利用数学和计算机等工具挖掘和整合这些信息成为生物学研究的有效途径.

由于生物系统是其组成部分相互作用的综合行为的结果, 因此我们不能把注意力仅放在单个的基因、蛋白质或细胞上, 而必须把生物系统作为一个整体来研究, 进一步探索生命现象 (如遗传基因、蛋白质、重大疾病等) 发生发展的过程和机制, 考察细胞内外部环境的信息和细胞的生长、

收稿日期: 2014-04-10.

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 11371060).

E-mail: * xiaoqiangsun88@gmail.com; ** 通信作者: jgbao@bnu.edu.cn

分化、增殖、凋亡等动态过程以及生物有机体的功能. 由此而出现的系统生物学试图整合不同层次的信息以理解生物系统如何行使其功能, 是一门研究生物系统的内部组分结构以及在各种内、外部条件下这些组分的相互作用和演化规律的学科, 是生命科学的一个前沿领域, 也是生物、数学和系统科学等的交叉学科^[2, 27].

大量的生物系统是动态的和随机的, 涉及不同的时间、空间和功能尺度. 比如: 细胞内蛋白质-蛋白质相互作用及其生化反应属于短时间尺度(秒/分); 而细胞分化、凋亡等表型的发展变化属于长时间尺度(小时/天); 在空间尺度上, 从蛋白质尺寸(纳米)到细胞直径(微米)再到组织大小(毫米)乃至人体(米)呈现出从微观到宏观的逐级递增^[7]. 显然, 仅仅通过实验方法很难全面地考察多尺度的生物系统. 为了更全面地研究生物系统的复杂行为, 特别是其动力学性质, 建立数学模型和进行计算模拟便成为十分必要的过程. 因此多尺度数学模型在系统生物学建模中扮演着不可替代的角色.

生物中的多尺度模型的特点是其所模拟的必须是一个相互影响的多层次的系统, 这是单一层次的模型所无法胜任的, 而且多尺度模型提供的每一层次的信息要比单一模型所能提供的信息更多更全面. 生物系统的多尺度模型的每一层次一般都需要被明确地描述, 因而是“显式 (explicit)”多尺度模型, 这与物理中的“隐式 (implicit)”多尺度模型^[60]有所区别. 比如, 考虑一个绝热棒中的热传导过程这一物理中的经典案例, 我们可以依据封闭系统的热力学基本定律, 建立连续型的偏微分方程, 定义边界条件和初始条件及热传导系数来计算绝热棒上的温度分布. 通过熟知的热传导方程, 微观尺度上的材料分子的热运动过程被隐式地蕴含在绝热棒宏观尺度的分析之中. 在这个例子中, 我们无需模拟每个分子的热运动, 就可以获得分子的概率性分布, 所以隐式的多尺度模型即热传导方程就足够提供问题所需的解的信息. 但是, 在生物学中, 至今没有类似于物理学中热力学定律的法则, 因而我们无法做出类似的只用一个控制方程来简化多个层次之间关系的假设. 生物系统固有的复杂性更增加了这一问题的难度, 原因是生物系统的各个组分在孤立状态下的行为特性往往和它们作为一个生物机体的整体行为大相径庭.

诚然, 为了精确地描述复杂的多尺度生物系统并作出合理的预测, 一个好的数学模型应尽量全面地反映影响系统的主要因素, 但同时也应尽量地化繁为简, 使得数学模型能更好地帮助人们理解生命活动和客观世界. 正如阿尔伯特·爱因斯坦 (Albert Einstein) 的名言: “Make everything as simple as possible, but not simpler.” 从这个意义上说, 数学建模不仅是一种技术, 也是一门用数学语言对科学进行恰如其分的解读和发现的艺术.

1 生物系统建模的常用数学方法

许多数学方法在生物系统的建模中得到了广泛的使用, 包括确定型的方法、随机型的方法及离散和基于规则的方法等. 这里我们概述不同方法及其在生物系统建模中的应用.

1.1 微分方程

确定性系统常常用微分方程来模拟, 这在生物建模中有大量的实例和广泛的应用. 一个基本的例子是分子动力学模拟^[7, 24], 即根据牛顿 (Newton) 第二运动定律来模拟原子或分子的运动,

$$m_i \frac{dv_i}{dt} = F_i, \quad (1)$$

这里 m_i 是系统中分子的质量, v_i 是其速度, F_i 是作用在这个分子上的总外力. 因此, 只要确定 F_i 就可以模拟分子的运动. 虽然这种方法广泛地应用于许多生物问题中, 但是由于其计算上的

困难, 微秒尺度之外的系统就已经很难模拟^[29].

生物振荡 (biological oscillation) 常常发生在远大于微秒的多个时间尺度上 (如 1 秒级别的 心脏跳动和 24 小时左右的细胞周期). 对于这些生物系统, 在原子水平上模拟分子动力学是不可能的, 通常采用常微分方程组 (ODEs) 来模拟这些系统的宏观性质. 一个典型的例子是根据质量作用定律 (the law of mass action)^[39] 建立常微分方程来描述生物化学反应 (如基因调控、蛋白质-蛋白质相互作用、新陈代谢反应等). 比如, 对于一个简单的可逆反应: 蛋白质 A 和 B 之间的磷酸化和去磷酸化反应



若 x 表示 A 的浓度, y 表示 B 的浓度, 则 B 的产生率是 αx , 降解率是 βy , 所以 B 的浓度 y 的总变化率是

$$\frac{dy}{dt} = \alpha x - \beta y. \quad (2)$$

根据质量作用定律推导常微分方程组的方法经常用于信号传导 (signaling transduction) 的建模中, 以模拟信号通路 (signaling pathway) 的动态变化^[1].

如果分子在空间中扩散, 则可以采用一类偏微分方程 (PDEs, 即反应扩散方程) 来刻画分子浓度的时空性质, 这可以由质量守恒定律推导出来. 例如, 在上述例子中, 如果蛋白质 B 分子在空间中扩散, 由于扩散是分子自身的一种随机运动, 根据菲克 (Fick) 第一定律, 单位时间内蛋白质浓度 y 的变化量可由下式描述:

$$J = -D\nabla y, \quad (3)$$

此处 D 是扩散速率. 这个式子表示蛋白质 B 倾向于从高浓度向低浓度的方向移动. 另一方面, 由蛋白质的磷酸化和去磷酸化反应造成的蛋白质 B 浓度的变化率为 $R = \alpha x - \beta y$. 由质量守恒定律 (或菲克第二定律), 得到蛋白质 B 的浓度 y 的总变化率为

$$\frac{\partial y}{\partial t} = -\text{div}(J) + R, \quad (4)$$

此处 div 为散度算子, $\text{div}(J)$ 表示向量场 J 的通量在各点处的“密度” ($\text{div}(J) > 0$ 表示这点为向量场 J 的“源”; $\text{div}(J) < 0$ 表示这点为向量场 J 的“汇”). 如果扩散速率 D 为各向同性的, 则得到刻画蛋白质浓度的时空变化的如下反应扩散方程

$$\frac{\partial y}{\partial t} = D\Delta y + \alpha x - \beta y. \quad (5)$$

值得一提的是, 生物系统中的斑图的形成 (pattern formation)^[14, 18] 是一个非常有趣的现象, 英国数学家艾伦·麦席森·图灵 (Alan Mathison Turing) 曾首先对此进行了研究, 而反应扩散方程是研究这一现象的有力而简洁的数学工具.

1.2 随机方法

虽然确定性的方法, 如常微分方程和偏微分方程等一直是生物建模中的主要方法, 然而, 由于蛋白质的积累呈现出热力学涨落的性质, 因此随机性在细胞和组织功能中发挥着重要作用, 随机性方法也是当前生物系统建模的热点之一.

马尔可夫链 (Markov chain) 可以用来表示生物化学反应的过程. 应用马尔可夫链转移概率矩阵的概率意义, 丹尼尔·托马斯·吉莱斯皮 (Daniel Thomas Gillespie) 提出的吉莱斯皮算法 (Gillespie algorithm)^[19-20] 是模拟生物化学反应的一种著名的随机模拟算法.

化学主方程是另一种表示随机化学反应系统的方法^[36, 43]. 例如, 对于总共有 $N + 1$ 个分子的反应, 相应地有 $0, 1, \dots, N$ 个蛋白质 B 分子和 $N, N - 1, \dots, 0$ 个蛋白质 A 分子. 设在 t 时刻有 n 个 B 分子的概率是 $P(n, t)$, 则这个概率的变化率由相应状态的四种转移构成, 从而有 $N + 1$ 个常微分方程:

$$\frac{dP(n, t)}{dt} = \alpha(N - n + 1)P(n - 1, t) + \beta(n + 1)P(n + 1, t) - \beta n P(n, t) - \alpha(N - n)P(n, t), \quad (6)$$

这里 $n = 0, 1, \dots, N$. 从初始分布 $P(n, 0)$ ($n = 0, 1, \dots, N$) 出发求解上述常微分方程组就可以得到相应的概率分布 $P(n, t)$.

当分子数目相当大时, 化学主方程可以近似为郎之万 (Langevin) 方程, 这是一种随机微分方程. 郎之万方程最初用来描述微粒的布朗 (Brown) 运动, 其一般形式为

$$dX = f(X, t)dt + g(X, t)dW, \quad (7)$$

此处 X 为表示微粒数目的随机变量, 方程右端第一项为漂移 (drift) 项, 第二项为扩散 (diffusion) 项. W 为维纳 (Wiener) 过程 (或称标准布朗运动).

随机系统的概率分布也可以由一类随机偏微分方程即福克-普朗克 (Fokker-Planck) 方程^[28] 来描述, 对应于上述方程 (7) 的福克-普朗克方程为

$$\frac{\partial P(x, t)}{\partial t} = \frac{\partial^2}{\partial x^2} g^2(x, t)P(x, t) - \frac{\partial}{\partial x} [f(x, t) + g'(x, t)g(x, t)]P(x, t). \quad (8)$$

相对于郎之万方程, 福克-普朗克方程能更方便地分析概率分布的时间发展和计算概率分布的稳态. 然而当系统复杂时或原方程耦合较多时, 福克-普朗克方程的解析导出和求解将变得困难, 这时多采用蒙特卡罗 (Monte Carlo) 方法来模拟系统的概率分布.

1.3 离散或基于规则的方法

在连续性的假设下, 虽然微分方程等连续型方法能较简洁地描述生物系统内某些对象在数量上的动态变化, 但是由于生物系统的复杂性, 连续性假设对有些过程或性质不再适用, 所以无法用连续函数直接描述这些性质, 或者由于方程中较多的参数无法从实验中测量得出, 因此在很多生物系统的建模中必须使用一些离散型的建模方法, 如布尔 (Boolean) 网络模型^[26]、差分方程模型、元胞自动机 (cellular automata) 模型^[10] 或基于 agent 的模型^[6] 等.

2 两类多尺度数学模型

以上介绍的各种类型的方法主要用来描述生物系统的某一方面或某一层. 如前所述, 单一层次的模型或方法不足以刻画复杂的多尺度生物系统. 鉴于此, 本文介绍两种多尺度建模的方法. 一种是连续型的随机方法, 即常微分方程组和随机微分方程组相耦合的多尺度建模, 相应模型称之为“多尺度随机微分方程模型”; 另一种是连续-离散相结合的方法, 即将偏微分方程和基于 agent 的模型相结合的多尺度系统建模, 相应模型称之为“耦合了偏微分方程的基于 agent 的多尺度模型”.

2.1 多尺度随机微分方程模型

大量的生物系统是动态的和随机的, 如何在系统的动力学中考虑随机因素是一个值得研究的问题. 对于分子层次和细胞层次构成的生物系统, 多尺度随机微分方程模型可以用来模拟这类随

机系统的动力学性质, 如信号通路的动态变化及细胞群体的动力学. 这类模型用常微分方程描述信号通路中蛋白质的磷酸化和去磷酸化反应, 采用随机微分方程描述细胞数目的动态变化, 从而考虑了信号通路对细胞表型调控的随机性影响以及细胞群的局部扩散等系统的随机因素.

2.1.1 分子层次: 信号通路

和前文所述的确定性方法一样, 仍然用常微分方程模型来描述信号通路中组分 (如蛋白质) 的浓度随时间变化的过程. 但是由于所考虑的信号通路的具体生物化学反应的细节可能并不完全清楚, 或者由于实验数据不够多从而不足以估计模型中的参数, 所以不同于上文中由质量作用定律推导出的形如 (2) 的常微分方程模型, 可以根据米氏定律 (Michaelis-Menten Law) 采用米氏函数^[11, 30]来模拟信号通路. 例如, 如果蛋白质 A 可以激活蛋白质 B, 那么可以用下面的方程来描述这个过程:

$$\frac{dy}{dt} = \frac{Vx}{K+x} - dy, \quad (9)$$

上式中 x 为活化的蛋白质 A 的浓度, y 为活化的蛋白质 B 的浓度, V 为 A 对 B 的活化的最大速率, K 为米氏常数, d 为活化后的蛋白质 B 的降解速率.

2.1.2 细胞层次: 细胞数目的动态变化

这里采用一组随机微分方程 (SDEs)^[44]来模拟细胞群体数目的动态变化. 比如, 骨重塑过程中预成骨细胞 (pre-osteoblast, OBp) 和成熟的成骨细胞 (active osteoblast, OBa) 数目的变化可以用如下方程来描述:

$$dX_{OBp} = \tilde{D}_{MSC}n_{MSC}dt + (P_{OBp} - \tilde{D}_{OBp} - d_{OBp})dt + X_{OBp}\sigma_1dW_1, \quad (10)$$

$$dX_{OBa} = \tilde{D}_{OBp}X_{OBp}dt + (P_{OBa} - d_{OBa})X_{OBa}dt + X_{OBa}\sigma_2dW_2. \quad (11)$$

此处 X_{OBp} 和 X_{OBa} 分别是表示预成骨细胞密度和成骨细胞密度的随机过程, \tilde{D}_{MSC} 和 \tilde{D}_{OBp} 分别表示骨髓间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 和预成骨细胞的分化速率, P_{OBp} 和 P_{OBa} 是预成骨细胞和成骨细胞的自我繁殖速率, d_{OBp} 和 d_{OBa} 是相应的细胞凋亡速率. W_i ($i = 1, 2$) 是维纳过程 (或称标准布朗运动), 用来刻画细胞群体的局部迁移以及信号通路对细胞活动调控的随机影响. σ_i ($i = 1, 2$) 表示扩散系数. 上述随机微分方程可以用欧拉-丸山 (Euler-Maruyama) 方法^[22]数值求解.

假设信号通路中蛋白质的结合和离解反应速率比细胞表型的变化和细胞群体数目的变化快得多^[33, 46], 即信号通路具有短时间尺度 (分/小时), 而细胞活动具有长时间尺度 (天), 因此可以推导出信号通路方程的拟稳态解, 进而将其连接到细胞层次上 (如 \tilde{D}_{MSC} 和 \tilde{D}_{OBp}) 以调节不同类型细胞数目的变化. 通过这样的方式可以将两个不同时间尺度的生物层次进行耦合.

值得说明的是, 这类模型并没有“显式”地表示信号通路中的随机因素, 而是将这些随机因素蕴含在了描述细胞层次的随机微分方程中, 这样既降低了模型的复杂度、减少了未知参数的数目和模拟计算量, 又不失对于细胞活动受信号通路调控中随机因素的考虑.

2.2 耦合了偏微分方程的基于 agent 的多尺度模型

虽然连续型方法能够模拟信号通路和细胞群体数目的动态变化, 但是这种方法难以描述细胞—细胞之间及细胞—微环境之间的相互作用. 为了更精确地描述某些复杂生物系统的时空演化性质, 这里介绍一种将连续型模块 (用偏微分方程描述微环境) 与离散模块 (用基于 agent 的模型模

拟细胞活动) 结合在一起的连续-离散混合模型, 即耦合了偏微分方程的基于 agent 的多尺度模型.

Agent 是人工智能中的一个概念. 基于 agent 的建模 (agent-based modeling, ABM) 是借鉴了 agent 思想的一种基于规则的建模理念, 在许多复杂生物系统和社会网络的建模中有广泛的应用. 在多细胞系统中, 每个细胞可以视为一个“智能化”的“agent”, 可以从外界环境中接受刺激并作出反馈. 基于此特性, 每个 agent 被赋予一些内外结合的规则进行演化, 这些规则往往具有随机性. 从而由大量的单个细胞行为构成细胞群体的集体行为, 并呈现出某些“涌现 (emergency)”性质.

基于 agent 的模型中的规则通常定义在一个二维或三维的规则网格上. 整个网格代表了所考察的组织的一个切片或一部分. 网格间隔设置为某些重要细胞的直径大小, 每个细胞占据了网格中的一个格点.

2.2.1 分子层次: 信号通路

如上文所述, 每个细胞内的信号通路用一组常微分方程来描述. 这里不再详述.

2.2.2 细胞层次: 细胞活动

细胞活动 (包括移动、分化、增殖和凋亡等) 通过一组设定的规则来模拟. 这些规则依赖于信号通路中的某些关键蛋白质或信号通路下游的某些转录因子. 比如, 作为信号通路下游的转录因子 Runx2 和 Osx 能促进骨髓间充质干细胞分化成预成骨细胞 [21, 32], 从而, 骨髓间充质干细胞分化成预成骨细胞的概率 ($P_{MSC \rightarrow OBp}^{diff}$) 依赖于活化的 Runx2 和 Osx 的表达水平,

$$P_{MSC \rightarrow OBp}^{diff} = \left(\frac{V_{D1, Runx2} [Runx2]}{K_{D1, Runx2} + [Runx2]} + \frac{V_{D1, Osx} [Osx]}{K_{D1, Osx} + [Osx]} \right) p_{MSC \rightarrow OBp}^{diff}, \quad (12)$$

这里 $p_{MSC \rightarrow OBp}^{diff}$ 是骨髓间充质干细胞分化成预成骨细胞的平均速率, $V_{D1, Runx2}$ 和 $V_{D1, Osx}$ 分别为 Runx2 和 Osx 的希尔调节因子, $K_{D1, Runx2}$ 和 $K_{D1, Osx}$ 分别为 Runx2 和 Osx 的希尔调节系数 [57].

2.2.3 微环境层次: 细胞外微环境

各种微环境因子 (如葡萄糖、氧气、生长因子和细胞因子等) 在细胞外微环境中扩散, 可以用一组反应扩散方程来描述这些微环境因子的分泌、扩散、渗透和吸收等过程. 比如, 肿瘤细胞释放出血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以诱导新的血管生长, VEGF 在微环境中扩散, 也可以被血管内皮细胞吸收 [4]. 这个过程可以用以下的反应扩散方程来刻画:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = D_V \Delta V + \chi_{tum}(t, x) S_v - \chi_{ves}(t, x) q_V V - \delta_V V, \quad (13)$$

此处 V 是 VEGF 浓度, D_V 是 VEGF 的扩散率, S_v 是肿瘤细胞对 VEGF 的分泌率, q_V 是血管内皮细胞对 VEGF 的吸收率, δ_V 是 VEGF 的自然降解率. $\chi_{tum}(t, x)$ 是依赖于时间的示性函数, 在肿瘤区域里等于 1, 在其他地方等于 0. 同样地, 如果 x 处有血管, 则 $\chi_{ves}(t, x)$ 为 1, 否则为 0. 在模拟的每一步中 χ_{tum} 和 χ_{ves} 根据肿瘤和微血管的发展形态来更新.

以上反应扩散方程的求解需要赋予初值条件和边界条件. 若假设所考虑区域的边界上没有通量, 则可以采用齐次的诺伊曼 (Neumann) 边界条件. 初值条件由描述初始浓度空间分布的函数来给出. 可以采用有限差分方法 [40] 数值求解以上方程.

2.2.4 组织层次: 组织生长和血管新生

组织层次往往直接连接着外界环境和内部细胞, 外界刺激通过组织传递到细胞, 功能性细胞促进或影响着组织生长. 如在骨重塑中, 成骨细胞和破骨细胞分别促进骨的生成和吸收, 这两个过程之间的平衡控制着骨重塑的进程, 同时外界环境 (如力学刺激等) 影响着骨质量的分布. 因此组织生长依赖于各类细胞的生长构成及外界环境的刺激.

在组织层次中, 血管新生是一个非常重要的过程, 也往往是组织层次建模中所关注的主要对象之一. 假设位于毛细血管芽顶端的内皮细胞控制着整个血管的移动, 同时这些细胞对 VEGF 的趋化性和对纤维连接蛋白的趋触性是影响其移动的主要因素^[54].

定义顶端血管内皮细胞的迁移的概率如下 (图 1),

$$P_k \propto \left(\frac{\alpha k_V}{k_V + V} \nabla V + \lambda \nabla F \right) l_k, \quad k = 1, 2, 3, 4, \quad (14)$$

这里 V 是 VEGF 浓度, F 是纤维连接蛋白浓度, l_k 是沿着第 k 个方向的单位向量. $\frac{\alpha k_V}{k_V + V} \nabla V$ 刻画顶端内皮细胞对 VEGF 梯度的趋化性^[4], α 是趋化系数, k_V 是控制 VEGF 浓度在趋化敏感性中的权重. $\lambda \nabla F$ 刻画内皮细胞对纤维连接蛋白的趋触性, 其中 λ 是趋触性系数.

顶端内皮细胞保持静止的概率 P_5 可以定义为 P_1, P_2, P_3 和 P_4 的平均. 归一化之后, 这些概率给出了顶端内皮细胞向上、下、右、左及保持在当前位置的可能性.

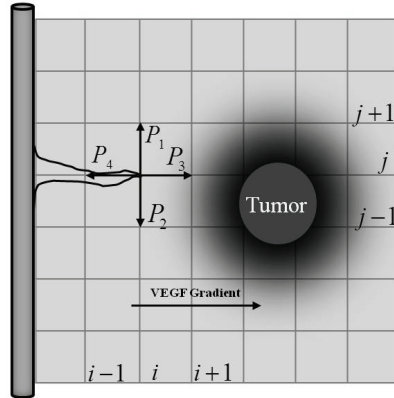


图 1 血管顶端内皮细胞的迁移规则

模拟血管新生的算法如下:

1. 计算内皮细胞的迁移概率:

1.1. 数值求解细胞外微环境中关于 VEGF 和纤维连接蛋白的反应扩散方程 (如方程 (13)), 由 (14) 式计算 P_1-P_4 及它们的平均 P_5 ;

1.2. 对上述数值规范化: $\tilde{P}_i = \frac{P_i}{\sum_{j=1}^5 P_j}$, $i = 1, 2, \dots, 5$; 定义区间

$$I_1 = (0, P_1], \quad I_i = \left(\sum_{j=1}^{i-1} \tilde{P}_j, \sum_{j=1}^i \tilde{P}_j \right], \quad i = 2, 3, 4, 5.$$

2. 对每个血管芽尖细胞, 检查血管的年龄是否大于 18 小时及周围邻域是否有足够的空间.

2.1. 血管芽分叉: 如果以上条件满足, 生成两个介于 0 和 1 之间的随机数 r_1 和 r_2 . 如果 $r_1 \in I_2, r_2 \in I_3$, 将两个内皮细胞分别向下和向右移动. 若随机数落在其他区间则做类似处理;

2.2. 血管芽移动: 如果上述条件不满足, 生成另一个介于 0 和 1 之间的随机数 r . 如果 $r \in I_3$, 将顶端内皮细胞向右移动. 同上, 若随机数落在其他区间则做类似处理.

3. 血管芽接合: 如果上述两个血管芽相遇, 那么合并为一条血管继续生长.

2.2.5 尺度耦合

这里将模拟的每一步中连接不同层次的算法 (图 2) 总结如下:

(1) 在微环境层次, 求解偏微分方程组得到细胞外微环境中化学物质 (如生长因子、葡萄糖、氧气和 VEGF 等) 的浓度的时空分布;

(2) 在分子层次, 用计算所得的生长因子等的浓度作为相应点处的细胞内信号通路 (常微分方程组) 子系统的输入;

(3) 在细胞层次, 根据所定义的规则 (依赖于信号通路的状态和细胞周围的环境) 来决定细胞活动: 迁移、分化、增殖及凋亡, 由肿瘤生长形态更新 $\chi_{tum}(t, x)$;

(4) 在组织层次, 根据血管新生的规则控制顶端内皮细胞的迁移和血管芽的分叉, 根据重构的血管网络更新 $\chi_{ves}(t, x)$.

返回步骤 (1), 将更新的 $\chi_{tum}(t, x)$ 和 $\chi_{ves}(t, x)$ 代入偏微分方程进一步计算微环境中化学物质浓度的空间分布.

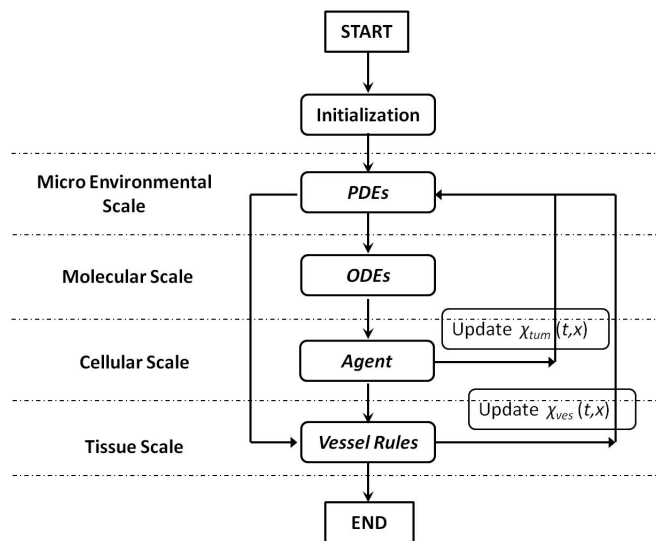


图 2 耦合了偏微分方程 (PDEs) 的基于 agent 的多尺度模型的计算流程

3 参数估计

如何从实验数据中估计出以上模型中的关键参数是一个重要的问题. 比如, 在信号通路的模型中, 怎样从蛋白质印迹 (western blotting) 实验数据或反相蛋白质芯片 (RPPA) 数据中推断出信号通路中蛋白质相互作用的网络以及估计出描述其动态变化的常微分方程模型中的参数, 是

多尺度建模中的关键步骤和基础. 因为只有建立了分子层次的动态网络模型并且从实验数据中估计出其中的参数, 才能在分子机制的基础上模拟细胞的活动和组织的生成.

蛋白质印迹实验数据反映的是在某些实验条件下蛋白质于不同条件下或不同时间点上的磷酸化的程度, 即信号通路被激活后相关蛋白质的活性, 因此是信号通路动态变化的“结果”, 而微分方程模型及参数估计是要从这些结果所提供的信息中探求这个动态变化的“过程”. 所以, 广义上说, 信号通路的建模及参数估计实际上是要求解一个“反问题”. 而反问题的求解是一个至今不能够完全解决的难题, 也没有统一的求解方法, 常常需要具体问题具体分析. 在实际问题中, 往往需要尽可能多地挖掘解的先验信息, 并根据问题的背景和要求施加一些约束条件, 以缩小解的搜索空间, 使得更容易获得符合问题实际意义的解.

可以通过非线性最小二乘优化方法将模型得出的模拟值与实验数据相拟合来估计模型中的未知参数,

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta \in \Theta} \sum_{i=1}^m \sum_{l=1}^n (y_i^{\text{sim}}(t_l, \theta) - y_i^{\text{exp}}(t_l, \theta))^2, \quad (15)$$

这里 $y_i^{\text{sim}}(t_l, \theta)$ 和 $y_i^{\text{exp}}(t_l, \theta)$ 分别表示当参数值 $\theta = (\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_n)$ 时第 i 个蛋白质的浓度在第 l 个条件下 (或在第 l 个时间点 t_l 上) 的模拟值和实验值. 参数空间 $\Theta \subset \mathbb{R}^N$, 其中每个参数的搜索区间根据实验观察和米氏动力学 (Michaelis-Menten kinetics) 的生物化学意义设定在一定的范围内. 遗传算法 (genetic algorithm)^[25] 用来最小化方程 (15) 中的目标函数.

这里简要地介绍利用遗传算法进行参数估计的方法.

基于先验信息建立参数集的搜索空间 (Θ), 随机选择一组初始参数集.

循环:

- 1) 对于每个参数集, 使用 4 阶龙格—库塔 (Runge-Kutta) 方法数值求解常微分方程组;
- 2) 采用 (15) 式中的目标函数评价每个参数集的适应度 (目标函数值越小适应度得分越高);
- 3) 依适应度得分选择较优秀的个体 (分数高的选中的概率也较大);
- 4) 改变该参数集 (交叉和变异),

直到停止循环的条件满足 (群体目标函数值不再变化).

4 灵敏性分析和模型稳健性

灵敏性分析用来考察一个系统对于参数的较小的变动是否敏感. 变量 y_i ($i = 1, 2, \dots, m$) 在时间 $t \in (0, T]$ 相对于参数 θ_j ($j = 1, 2, \dots, N$) 的相对灵敏性系数^[41] 通过下式来计算:

$$S_{ij}(t) = \frac{\partial y_i / \partial \theta_j}{y_i / \theta_j}. \quad (16)$$

对于较小的 $\Delta \theta_j$,

$$S_{ij}(t) \approx \frac{\Delta y_i / y_i}{\Delta \theta_j / \theta_j} = \frac{(y_i(t, \theta_j + \Delta \theta_j) - y_i(t, \theta_j)) / y_i(t, \theta_j)}{\Delta \theta_j / \theta_j}. \quad (17)$$

时间平均的灵敏性系数通过下式来计算:

$$S_{ij} = \frac{1}{T} \int_0^T |S_{ij}(t)| dt \approx \frac{1}{K} \sum_{k=1}^K |S_{ij}(t_k)|. \quad (18)$$

这里 $\{t_k, k = 1, 2, \dots, K\}$ 是 $[0, T]$ 的一个等距剖分. 对每个参数值增加一个小的扰动 (比如 $\frac{\Delta \theta_j}{\theta_j} = 1\%$), 就能获得系统内每个变量值的按时间平均的变化比例, 即上式所定义的时间平均的灵敏性系数.

基于上述的参数灵敏性分析结果, 在更大的范围内改变关键参数的值来考察模型的稳健性 (或鲁棒性). 比如对其中每一个参数, 分别改变其值为原来的 0.1 倍、2.0 倍、5.0 倍、10.0 倍、50.0 倍和 100.0 倍. 每次只改变一个参数的值而其他参数保持不变, 检查系统对上述参数变化的反应. 如果系统对于某个参数的较大范围取值变化仍然明显保持较小的波动, 那么说明模型对这个参数是稳健的.

5 多尺度建模在骨再生和癌生物学中的应用

组织工程中的骨再生是一个复杂的生物医学课题, 涉及支架、细胞及信号诱导、血管化及它们之间的相互作用^[42]. 许多体内和体外的实验研究了如何促进骨生成和血管新生的策略^[37, 42]. 但是由于支架内骨再生的复杂性, 这些相互交织的生物过程经常被孤立地单独考察, 而很少被全面系统地研究.

近年来, 人们建立了许多关于骨再生的数学模型^[55]. 格里斯 (Geris) 和其合作者^[15-17] 提出了一类连续型模型, 用一组偏微分方程来描述细胞密度和生长因子浓度的时空变化, 但是这类模型没有包含外源性生长因子的释放. 桑斯-埃雷拉 (Sanz-Herrera) 等^[50-52] 使用有限元方法建立了一个骨再生的微观-宏观数值模型, 整合组织层次 (即宏观层次) 和支架孔层次 (即微观层次). 切卡 (Checa) 等^[8-9, 49] 使用网格方法建立了一个力学-生物模型来模拟细胞活动, 并考察了细胞植入和力学负荷对血管化和骨组织生成的影响^[49]. 但是上述模型没有考虑外源性生长因子从支架上释放的过程及细胞对这些生长因子的反应. 为了克服这些缺陷, 最近的研究^[57] 提出了一个连续-离散混合型模型 (耦合了偏微分方程的基于 agent 的多尺度模型), 将生长因子的释放过程和细胞对其的反应整合到血管化骨再生系统之中. 此研究基于分子机制模拟了成骨过程对生长因子释放的反应, 并且整合了血管新生和营养运输的过程. 研究发现, 相对于单个的生长因子, 同等剂量的 BMP2, Wnt 和 VEGF 的组合能更好地促进血管新生和骨生成.

骨重塑是骨再生后期受骨生成和骨吸收相互平衡的长期生理过程. 这个复杂的生物过程包含了细胞内信号、干细胞驱动力的细胞谱系发育及各种细胞表型之间的交互作用. 近年来, 许多描述骨重塑的数学模型已经被建立. 科玛洛娃 (Komarova) 等^[31] 建立了一个数学模型来计算骨重塑中细胞群体数目和骨质的变化, 这个模型较简单地考虑了成骨细胞和破骨细胞之间的自分泌和旁分泌的相互作用. 勒迈尔 (Lemaire) 等^[35] 提出了另一个细胞群体动态模型, 通过建立 RANK-RANKL-OPG 细胞间信号通路, 解释成骨细胞和破骨细胞之间的相互作用. 之后皮瓦卡 (Pivonka) 等^[46] 扩充了这条信号通路, 特别地研究了 RANK/OPG 表达形态对骨质功能的影响. 近年来, 皮瓦卡等^[46-47] 考察了由 RANK-RANKL-OPG 调控的失衡^[47] 造成的骨质损失的可能的治疗方案. 然而, 由于这些模型缺少细胞内信号通路, 因而无法表示细胞内分子机制. 此外, 这些模型没有考察细胞因子 (特别是细胞因子组合) 对于骨重塑或骨愈合的治疗效果. 近期的研究^[58] 建立了一个基于细胞内信号通路的系统模型, 来研究从支架上释放出来的细胞因子 (包括 Wnt, BMP2 和 TGF β 及其组合) 在控制骨生成和骨吸收的平衡中的效果. 首先用一组常微分方程来描述调控骨分化的细胞内信号通路, 然后将细胞内信号通路和影响破骨分化的细胞间信号通路结合起来, 并整合到描述细胞群体数目动态变化的一组随机微分方程中, 利用洛伊 (Loewe) 和布利斯 (Bliss) 指标定量地评价细胞因子组合的协同作用. 结果表明某些生长因子如 BMP2 和

Wnt 的组合及其剂量的优化有助于骨重塑的效果。

以上多尺度建模方法也可以应用在癌生物学中。癌症是一种非常复杂的致死疾病。虽然生物学家们在分子层次、细胞层次、微环境层次和组织层次上分别获得了很多实验数据, 但鲜有研究者将这些数据整合到多尺度模型中研究肿瘤生长及其对药物治疗的反应。

元胞自动机方法被广泛地用来模拟肿瘤的生长^[23, 45]。虽然元胞自动机方法在模拟细胞和细胞之间以及细胞和微环境之间的相互作用方面很有优势, 但这种离散型的方法无法描述肿瘤微环境中化学物质的反扩散过程。另外, 连续型模型采用一组偏微分方程来模拟肿瘤的生长^[38, 65]。然而这种方法难以描述细胞和细胞之间的相互作用, 比如细胞和细胞之间对营养的竞争。通常来说, 由于癌症的复杂性, 离散型方法和连续型方法都无法单独地精确模拟肿瘤的时空发展。安德森 (Anderson) 等^[3, 48] 提出了一类离散—连续混合型模型 (hybrid discrete-continuum (HDC) model), 将一个元胞自动机模块和连续型模块耦合在一起。然而这类模型没有考虑基因—蛋白质信号网络。基于 agent 的模型包含了基因—蛋白质信号通路 (如 EGFR 信号通路)^[62–63], 使得每个细胞可以基于信号通路的状态来选择它们的表型性状^[61–62, 64]。但是之前的基于 agent 的模型没有模拟肿瘤诱导的新生血管。近来^[59] 建立了一个耦合了偏微分方程的基于 agent 的多尺度模型来模拟有血管新生的肿瘤生长, 并用来研究脑癌对酪氨酸激酶抑制剂^[13] 的反应。这个模型用一组偏微分方程来描述肿瘤微环境中 VEGF 和营养物质的扩散, 从而在肿瘤生长和血管新生这两个相互作用的过程之间架起了一座桥梁。

长期以来人们就发现心理压力和癌症有着千丝万缕的联系, 比如心理压力可能会促进癌症的发生和发展。然而, 人们对心理压力和癌症之间的因果关系一直理解得不够清楚, 很大程度上是由于对压力如何影响癌症的发展和抗药性的机理的理解有限。近年来, 人们已经建立了一些细胞凋亡调控的数学模型。文献^[53] 提出了一个凋亡调控的布尔模型来定量地分析凋亡调控的内在和外在的信号通路。另一种方式是基于动力学定律的连续型模型, 如基于质量作用定律和米氏动力学的模型。文献^[34] 使用微分方程提出了一个控制凋亡的信号通路的模型, 显示了对 Caspase 3 和 Caspase 9 的抑制导致了一个潜在的正反馈, 并导致了双稳性。文献^[5] 提出了一个关于凋亡的 Src 控制的线粒体通路的数学模型并与实验数据进行了拟合, 用来在理论上设计最优治疗策略。然而, 这些模型没有考察心理压力、凋亡和抗药性之间的相互作用。最近建立的模型^[56] 利用非自治的常微分方程来描述癌细胞抗凋亡信号通路和细胞群体数目的多尺度动态变化, 从理论上验证了新近实验中发现的有关转录因子 Mcl-1 在癌细胞抗凋亡分子机制中有重要作用的结论。同时此模型进一步揭示了癌症患者的心理压力影响着抗癌药物协同作用模式转换。

6 展望

在骨再生和癌生物学中的成功应用, 说明了以上两类多尺度建模方法具有广泛的适用性和可推广性, 相应模型的框架可灵活地应用于许多多尺度生物系统的建模中。以上多尺度数学模型还有许多可拓展的地方需要做进一步的工作, 比如, 上文中的信号通路基本上或大部分是基于已被实验证实的知识, 然而如何根据基因微阵列数据和蛋白质数据来推断信号网络和信号通路, 是一个重要而基本的问题。另一方面, 以上模型中的生物尺度主要包括分子层次、细胞层次、微环境层次和组织层次, 然而对于临床和流行病学中关注的群体层次并未涉及。如何“桥接”分子机制和生物群体之间的“鸿沟”是一个重要的建模问题。本文作者正在研究一种把分子机制融入到生物群体动力学中的多尺度随机模型, 拟采用随机微分方程和蒙特卡罗模拟来预测癌症 (如乳腺癌) 患者群体的存活时间的概率分布。

参考文献

- [1] Aldridge, B.B., Burke, J.M., Lauffenburger, D.A. and Sorger, P.K., Physicochemical modelling of cell signalling pathways, *Nat. Cell Biol.*, 2006, 8(11): 1195-1203.
- [2] Alon, U., *An Introduction to Systems Biology: Design Principles of Biological Circuits*, Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2006.
- [3] Anderson, A.R.A., A hybrid mathematical model of solid tumour invasion: the importance of cell adhesion, *Math. Med. Biol.: J. IMA*, 2005, 22(2): 163-186.
- [4] Anderson, A.R.A. and Chaplain, M.A.J., Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis, *Bull. Math. Biol.*, 1998, 60(5): 857-899.
- [5] Ballesta, A., Lopez, J., Popgeorgiev, N., Gonzalo, P., Doumic, M. and Gillet, G., Data-driven modeling of Src control on the mitochondrial pathway of apoptosis: implication for anticancer therapy optimization, *PLoS Comput. Biol.*, 2013, 9(4): e1003011, 15 pages.
- [6] Bonabeau, E., Agent-based modeling: Methods and techniques for simulating human systems, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2002, 99(Supp. 3): 7280-7287.
- [7] Chapman, S.J., Multiscale mathematical modelling in medicine and biology, In: *Proceedings of the 18th World IMACS Congress and MODSIM09 International Congress on Modelling and Simulation: Interfacing Modelling and Simulation with Mathematical and Computational Sciences* (Anderssen, R.S., Braddock, R.D. and Newham, L.T.H. eds.), Cairns, Australia, 2009, 13-22.
- [8] Checa, S. and Prendergast, P.J., A mechanobiological model for tissue differentiation that includes angiogenesis: a lattice-based modeling approach, *Ann. Biomed. Eng.*, 2009, 37(1): 129-145.
- [9] Checa, S. and Prendergast, P.J., Effect of cell seeding and mechanical loading on vascularization and tissue formation inside a scaffold: a mechano-biological model using a lattice approach to simulate cell activity, *J. Biomech.*, 2010, 43(5): 961-968.
- [10] Chopard, B. and Droz, M., *Cellular Automata Modeling of Physical Systems*, Cambridge: Cambridge University Press, 1998.
- [11] Chou, T.C., Derivation and properties of Michaelis-Menten type and Hill type equations for reference ligands, *J. Theor. Biol.*, 1976, 59(2): 253-276.
- [12] Dada, J.O. and Mendes, P., Multi-scale modelling and simulation in systems biology, *Integr. Biol.*, 2011, 3(2): 86-96.
- [13] Ellis, P.M. et al., The role of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as therapy for advanced, metastatic, and recurrent non-small-cell lung cancer: a Canadian national consensus statement, *Curr. Oncol.*, 2009, 16(1): 27-48.
- [14] Garfinkel, A., Tintut, Y., Petrasek, D., Boström, K. and Demer, L.L., Pattern formation by vascular mesenchymal cells, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2004, 101(25): 9247-9250.
- [15] Geris, L., Reed, A.A.C., Vander Sloten, J., Simpson, A.H.R.W. and Van Oosterwyck, H., Occurrence and treatment of bone atrophic non-unions investigated by an integrative approach, *PLoS Comput. Biol.*, 2010, 6(9): e1000915, 11 pages.
- [16] Geris, L., Vander Sloten, J., and Van Oosterwyck, H., In silico biology of bone modelling and remodelling: regeneration, *Phil. Trans. Royal Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.*, 2009, 367(1895): 2031-2053.
- [17] Geris, L., Vander Sloten, J., and Van Oosterwyck, H., Connecting biology and mechanics in fracture healing: an integrated mathematical modeling framework for the study of nonunions, *Biomech. Model. Mechanobiol.*, 2010, 9(6): 713-724.
- [18] Gierer, A. and Meinhardt, H., A theory of biological pattern formation, *Kybernetik*, 1972, 12(1): 30-39.
- [19] Gillespie, D.T., Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions, *J. Phys. Chem.*, 1977, 81(25): 2340-2361.
- [20] Gillespie, D.T., Stochastic simulation of chemical kinetics, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 2007, 58: 35-55.
- [21] Gordeladze, J.O., Reseland, J.E., Duroux-Richard, I., Apparailly, F. and Jorgensen, C., From stem cells to bone: phenotype acquisition, stabilization, and tissue engineering in animal models, *ILAR J.*, 2009, 51(1): 42-61.
- [22] Higham, D.J., An algorithmic introduction to numerical simulation of stochastic differential equations, *SIAM Rev.*, 2001, 43(3): 525-546.
- [23] Kansal, A.R., Torquato, S., Harsh IV, G.R., Chiocca, E.A. and Deisboeck, T.S., Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics, *Biosystems*, 2000, 55(1/2/3): 119-127.
- [24] Karplus, M. and Petsko, G.A., Molecular dynamics simulations in biology, *Nature*, 1990, 347(6294): 631-639.
- [25] Katare, S., Bhan, A., Caruthers, J.M., Delgass, W.N. and Venkatasubramanian, V., A hybrid genetic algorithm for efficient parameter estimation of large kinetic models, *Comput. Chem. Eng.*, 2004, 28(12): 2569-2581.

-
- [26] Kauffman, S.A., Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets, *J. Theor. Biol.*, 1969, 22(3): 437-467.
- [27] Kitano, H., Foundations of Systems Biology, Cambridge, MA: MIT Press, 2001.
- [28] Klebaner, F.C., Introduction to Stochastic Calculus With Applications (2nd Edition), Singapore: Imperial College Press, 2005.
- [29] Klepeis, J.L., Lindorff-Larsen, K., Dror, R.O. and Shaw, D.E., Long-timescale molecular dynamics simulations of protein structure and function, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 2009, 19(2): 120-127.
- [30] Klipp, E., Liebermeister, W., Wierling, C., Kowald, A., Lehrach, H. and Herwig, R., Systems Biology: A Textbook (1st Edition), Weinheim: Wiley-VCH, 2009, 13-22.
- [31] Komarova, S.V., Smith, R.J., Dixon, S.J., Sims, S.M. and Wahl, L.M., Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling, *Bone*, 2003, 33(2): 206-215.
- [32] Komori, T., Regulation of bone development and maintenance by Runx2, *Front. Biosci.*, 2008, 13(3): 898-903.
- [33] Lee, J.M., Gianchandani, E.P., Eddy, J.A. and Papin J.A., Dynamic analysis of integrated signaling, metabolic, and regulatory networks, *PLoS Comput. Biol.*, 2008, 4(5): e1000086, 20 pages.
- [34] Legewie, S., Blüthgen, N. and Herzog H., Mathematical modeling identifies inhibitors of apoptosis as mediators of positive feedback and bistability, *PLoS Comput. Biol.*, 2006, 2(9): e120, 13 pages.
- [35] Lemaire, V., Tobin, F.L., Groller, L.D., Cho, C.R. and Suva, L.J., Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling, *J. Theor. Biol.*, 2004, 229(3): 293-309.
- [36] Liang, J. and Qian, H., Computational cellular dynamics based on the chemical master equation: a challenge for understanding complexity, *J. Comput. Sci. Tech.*, 2010, 25(1): 154-168.
- [37] Lovett, M., Lee, K., Edwards, A. and Kaplan, D.L., Vascularization strategies for tissue engineering, *Tissue Eng. Part B: Reviews*, 2009, 15(3): 353-370.
- [38] Macklin, P., McDougall, S., Anderson, A.R., Chaplain, M.A., Cristini, V. and Lowengrub, J., Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth, *J. Math. Biol.*, 2009, 58(4/5): 765-798.
- [39] Michaelis, L. and Menten, M.L., Die kinetik der invertinwirkung, *Biochem. Z.*, 1913, 49: 333-369 (in German).
- [40] Morton, K.W. and Mayers, D.F., Numerical Solution of Partial Differential Equations: An Introduction, Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- [41] Neumann, L., Pforr, C., Beaudouin, J., Pappa, A., Fricker, N., Krammer, P.H., Lavrik, I.N. and Eils, R., Dynamics within the CD95 death-inducing signaling complex decide life and death of cells, *Mol. Syst. Biol.*, 2010, 6: 352, 17 pages.
- [42] Nguyen, L.H., Annabi, N., Nikkhah, M., Bae, H.J., Binan, L., Park, S.W., Kang, Y.Q., Yang, Y.Z. and Khademhosseini, A., Vascularized bone tissue engineering: approaches for potential improvement, *Tissue Eng. Part B: Reviews*, 2009, 18(5): 363-382.
- [43] Nicolis, G. and Prigogine, I., Self-organization in Nonequilibrium Systems: From Dissipative Structures to Order Through Fluctuations, New York: John Wiley & Sons, 1977.
- [44] Øksendal, B.K., Stochastic Differential Equations: An Introduction With Applications (5th Edition), New York: Springer-Verlag, 2003, 61-72.
- [45] Patel, A.A., Gawlinski, E.T., Lemieux, S.K. and Gatenby, R.A., A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism, *J. Theor. Biol.*, 2001, 213(3): 315-331.
- [46] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D.W., Gardiner, B.S., Dunstan, C.R., Sims, N.A., Martin, T.J. and Mundy, G.R., Model structure and control of bone remodeling: a theoretical study, *Bone*, 2008, 43(2): 249-263.
- [47] Pivonka, P., Zimak, J., Smith, D.W., Gardiner, B.S., Dunstan, C.R., Sims, N.A., Martin, T.J. and Mundy, G.R., Theoretical investigation of the role of the RANK-RANKL-OPG system in bone remodeling, *J. Theor. Biol.*, 2010, 262(2): 306-316.
- [48] Rejniak, K.A. and Anderson, A.R.A., Hybrid models of tumor growth, *Wiley Interdiscip. Rev.: Syst. Biol. Med.*, 2011, 3(1): 115-125.
- [49] Sandino, C., Checa, S., Prendergast, P.J. and Lacroix, D., Simulation of angiogenesis and cell differentiation in a CaP scaffold subjected to compressive strains using a lattice modeling approach, *Biomaterials*, 2009, 31(8): 2446-2452.
- [50] Sanz-Herrera, J.A., García-Aznar, J.M. and Doblaré, M., Simulation of bone remodelling and bone ingrowth within scaffolds, *Key Eng. Mater.*, 2008, 377: 225-273.
- [51] Sanz-Herrera, J.A., García-Aznar, J.M. and Doblaré, M., Micro-macro numerical modelling of bone regeneration in tissue engineering, *Comput. Meth. Appl. Mech. Eng.*, 2008, 197(33/34/35/36/37/38/39/40): 3092-3107.

- [52] Sanz-Herrera, J.A., García-Aznar, J.M. and Doblaré, M., A mathematical approach to bone tissue engineering, *Phil. Trans. Roy. Soc. A: Math. Phys. Eng. Sci.*, 2009, 367(1895): 2055-2078.
- [53] Schlatter, R., Schmich, K., Avalos Vizcarra, I., Scheurich, P., Sauter, T., Borner, C., Ederer, M., Merfort, I. and Sawodny, O., ON/OFF and beyond—a Boolean model of apoptosis, *PLoS Comput. Biol.*, 2009, 5(12): e1000595, 13 pages.
- [54] Stokes, C.L. and Lauffenburger, D.A., Analysis of the roles of microvessel endothelial cell random motility and chemotaxis in angiogenesis, *J. Theor. Biol.*, 1991, 152(3): 377-403.
- [55] Sun, W. and Lal, P., Recent development on computer aided tissue engineering—a review, *Comput. Meth. Prog. Biomed.*, 2002, 67(2): 85-103.
- [56] Sun, X.Q., Bao, J.G., Nelson, K.C., Li, K.C., Kulik, G. and Zhou, X.B., Systems modeling of anti-apoptotic pathways in prostate cancer: psychological stress triggers a synergism pattern switch in drug combination therapy, *PLoS Comput. Biol.*, 2013, 9(12): e1003358, 13 pages.
- [57] Sun, X.Q., Kang, Y.Q., Bao, J.G., Zhang, Y.Y., Yang, Y.Z. and Zhou, X.B., Modeling vascularized bone regeneration within a porous biodegradable CaP scaffold loaded with growth factors, *Biomaterials*, 2013, 34(21): 4971-4981.
- [58] Sun, X.Q., Su, J., Bao, J.G., Peng, T., Zhang, L., Zhang, Y.Y., Yang, Y.Z. and Zhou, X.B., Cytokine combination therapy prediction for bone remodeling in tissue engineering based on the intracellular signaling pathway, *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8265-8276.
- [59] Sun, X.Q., Zhang, L., Tan, H., Bao, J.G., Strouthos, C.G. and Zhou, X.B., Multi-scale agent-based brain cancer modeling and prediction of TKI treatment response: incorporating EGFR signaling pathway and angiogenesis, *BMC Bioinform.*, 2012, 13(1): 218, 14 pages.
- [60] Walpole, J., Papin, J.A. and Peirce, S.M., Multiscale computational models of complex biological systems, *Annu. Review Biomed. Eng.*, 2013, 15: 137-154.
- [61] Wang, Z.H., Zhang, L., Sagotsky, J.A. and Deisboeck, T.S., Simulating non-small cell lung cancer with a multiscale agent-based model, *Theor. Biol. Med. Model.*, 2007, 4: 50, 14 pages.
- [62] Zhang, L., Athale, C.A. and Deisboeck, T.S., Development of a three-dimensional multiscale agent-based tumor model: simulating gene-protein interaction profiles, cell phenotypes and multicellular patterns in brain cancer, *J. Theor. Biol.*, 2007, 244(1): 96-107.
- [63] Zhang, L., Chen, L.L. and Deisboeck T.S., Multi-scale, multi-resolution brain cancer modeling, *Math. Comput. Simulat.*, 2009, 79(7): 2021-2035.
- [64] Zhang, L., Wang, Z.H., Sagotsky, J.A. and Deisboeck, T.S., Multiscale agent-based cancer modeling, *J. Math. Biol.*, 2009, 58(4/5): 545-559.
- [65] Zheng, X.M., Wise, S.M. and Cristini, V., Nonlinear simulation of tumor necrosis, neo-vascularization and tissue invasion via an adaptive finite-element/level-set method, *Bull. Math. Biol.*, 2005, 67(2): 211-259.

Multiscale Mathematical Models for Biological Systems

SUN Xiaoqiang, BAO Jiguang

- (1. School of Mathematical Sciences, Beijing Normal University, Beijing, 100875, P. R. China;
2. Laboratory of Mathematics and Complex Systems, Ministry of Education, Beijing, 100875, P. R. China)

Abstract: Many mathematical methods, including deterministic methods, stochastic methods as well as discrete or rule-based methods, have been widely used for modeling biological systems. However, such models at single scale are not sufficient to simulate complex biological systems. Therefore, in this paper we give a survey of two multiscale modeling approaches for biological systems. One approach is a continuous stochastic method that couples ordinary differential equations and stochastic differential equations; Another approach is a hybrid continuous-discrete method that couples agent-based model with partial differential equations. We then introduce the applications of these multiscale modeling approaches in systems biology and look ahead to the future research.

Keywords: multi-scale mathematical model; partial differential equation; systems biology; agent-based model