

## 多重时滞生化反应系统的MD-Leaping算法

庄刚<sup>1</sup>, 衣娜<sup>1</sup>, 答亮<sup>2</sup>, 王翼飞<sup>1</sup>

(1. 上海大学理学院, 上海 200444; 2. 中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

**摘要:** 针对多重时滞生化反应系统, 提出MD-Leaping模拟算法, 该算法能快速有效地刻画封闭系统中生化反应的进程和结果. 相较于D-Leaping算法, 针对单时滞反应建立以反应序列为主体的四元结构体, 该算法通过对多重时滞反应系统建立以不同时滞时间为主体的四元结构体, 使得在每一个跳跃时间步长内可以同时模拟多个生化反应, 提高了模拟速度. 该算法拓展D-Leaping算法, 并首次解决多重时滞生化反应系统的加速模拟问题. 通过对2个具体生化反应系统的模拟表明, 该算法可以广泛地应用于多重时滞生化反应系统, 并且与已有的多重时滞系统非跳跃方法(multi-delay stochastic simulation algorithm, MDSSA)相比, 其运行效率有显著提高.

**关键词:** 多重时滞系统; 随机模拟算法; 生化反应系统; MD-Leaping算法

**中图分类号:** O 644

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1007-2861(2013)01-0075-05

## MD-Leaping Algorithm for Multi-delayed Biochemical Reaction Systems

ZHUANG Gang<sup>1</sup>, YI Na<sup>1</sup>, DA Liang<sup>2</sup>, WANG Yi-fei<sup>1</sup>

(1. College of Sciences, Shanghai University, Shanghai 200444, China;

2. Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** To simulate multi-delayed biochemical reaction systems, an MD-Leaping algorithm is proposed to efficiently analyze the process of biochemical reaction in closed systems. In contrast to the D-Leaping algorithm in which the quadruple structure is based on a single delay reaction, a new quadruple structure is built by different time-delay for the multi-delayed reactions. Several reactions can be simulated simultaneously in a time leap, leading to significant increase of the simulation speed. The proposed algorithm extends the D-Leaping method and speeds simulation of multi-delayed biochemical reaction system. Results of two specific biochemical reaction systems show effectiveness of the algorithm for multi-delayed biochemical reaction systems and the improvement in speed compared to the multi-delay stochastic simulation algorithm (MDSSA) of multi-delayed systems.

**Key words:** multi-delayed stochastic system; stochastic simulation algorithm; biochemical reaction system; MD-Leaping algorithm

随着系统生物学相关领域研究的不断深入, 生化反应系统的随机模拟研究引起了学者们的浓厚兴趣. 这些反应过程可以视为具有离散状态的连续时间马尔科夫过程, 其动力学特征可由化学主方程(cache miss equation, CME)表示. 化学主方程所表达的系统状态统计性质可以通过Gillespie提出的随机模拟算法(stochastic simulation algorithm, SSA)<sup>[1-2]</sup>得到. SSA算法在模拟过程中假设所有反应都是瞬时发生的, 但生化反应系统中却普

遍存在着时滞性, 而含时滞的生化反应过程不再是一个马尔科夫过程. 文献[3-5]通过对SSA算法进行适当的修改得到相应的时滞动力学, 并提出一些时滞随机模拟算法(delay stochastic simulation algorithm, DSSA).

为了解决SSA算法模拟效率低下的问题, 针对非时滞系统的近似加速算法<sup>[6-8]</sup>相继被提出. 时滞生化反应系统的加速模拟算法最早是由Leier等<sup>[9]</sup>讨论的, 但是该方法将每个时滞反应作为一个单独事件记录, 仅对非

收稿日期: 2012-03-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30971480)

通信作者: 王翼飞(1948—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为生物信息学、智能化算法等. E-mail: yifei\_wang@staff.shu.edu.cn

时滞反应做了加速. Peng等<sup>[10]</sup>做了进一步推动, 提出了D $\tau$ L算法. 而后Basil等<sup>[11]</sup>提出了D-Leaping算法, 较全面地解决了时滞生化反应系统的加速模拟问题.

上述时滞反应模型中包含的反应都是单时滞的, 即每个反应最多包含一个时滞事件. 针对生化反应系统中存在的多重时滞反应模型, Roussel等<sup>[12]</sup>和Ribeiro<sup>[13]</sup>提出了多重时滞精确算法(multi-delay stochastic simulation algorithm, MDSSA), 它可以在一个反应中同时处理多个时滞事件. 多重时滞反应模型在基因调控网络动力学中非常重要, 但是由于MDSSA算法每次只能模拟一个反应事件, 模拟生化反应进程时效率很低, 并且在现有的文献中并没有提出针对多重时滞生化反应系统的近似加速算法. 本工作在现有MDSSA算法以及D-Leaping算法的基础上进行拓展, 通过对多重时滞反应系统建立以不同时滞时间为主体的四元结构体, 由此提出MD-Leaping算法, 从而能够快速有效地模拟多重时滞生化反应系统, 并通过2个实例说明其有效性.

## 1 预备知识

考虑由空间上混合均匀的 $N$ 种分子组分 $\{S_1, S_2, \dots, S_N\}$ 及 $M$ 个反应通道 $\{R_1, R_2, \dots, R_M\}$ 构成的生化反应系统. 系统在时刻 $t$ 的状态用向量 $\mathbf{X}(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_N(t))$ 表示, 其中 $X_i(t)$ 为 $S_i$ 在时刻 $t$ 的分子数目. 反应通道 $R_j$ 的动力学特征由倾向函数 $a_j(\mathbf{X}(t))$ 及状态改变向量 $\mathbf{V}_j = (V_{1j}, V_{2j}, \dots, V_{Nj})$ 决定, 其中 $a_j(\mathbf{X}(t))\tau$ 表示状态 $\mathbf{X}(t)$ 下反应通道 $R_j$ 在时间段 $[t, t + \tau)$ 内发生的可能性, 而 $V_{ij}$ 则表示 $R_j$ 发生一次时 $S_i$ 的改变量.

在非时滞生化反应系统中, 随机模拟算法主要有精确算法和近似加速算法(即 $\tau$ 跳跃算法)两类. 精确算法的关键是确定反应时间步长和发生的反应类型, 而近似加速算法的关键则是确定跳跃时间步长和步长内各反应发生的次数. 定义 $\Theta := (a_1, a_2, \dots, a_M, \varepsilon)$ , 其中 $0 < \varepsilon < 1$ 为误差控制参数. 精确算法和近似加速随机模拟算法可以分3步进行:

(1) 确定时间步长 $\tau \sim \zeta(\Theta)$ ;

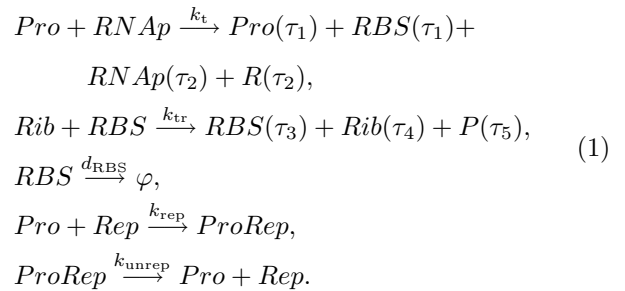
(2) 确定各反应发生的次数 $k_j \sim \Psi(\Theta, \tau)$ , 精确算法中将要发生反应的反应次数为1, 其余为0;

(3) 状态更新 $\mathbf{X}(t + \tau) = \mathbf{X}(t) + \sum_{j=1}^M k_j \mathbf{V}_j$ .

## 2 MD-Leaping算法

按照时滞反应的分类方法, 通常将转录视为非消耗时滞反应, 但是由于在转录延伸过程中会发生RNA聚合酶(RNAP)的活性丧失以及RNA聚合酶之间的碰撞等现象, 所以严格地说, 将其视为非消耗时滞反应并不确切.

文献[12-13]中将其视为如式(1)的多重时滞模型, 分别记录启动子复合体的形成时间和模型的延伸、终止时间等.



反应物和生成物中不同的符号分别代表不同的生物分子,  $\tau$ 代表反应时滞时间,  $k_t, k_{tr}, d_{RBS}, k_{rep}, k_{unrep}$ 均为反应速率常数. 如式(1)所示, 多重时滞生化反应是指一个反应发生会产生几个生成物, 而几个生成物的产生需要不同的时滞时间.

### 2.1 多重时滞生化反应系统的精确算法

文献[12]首先讨论了多重时滞生化反应系统的精确随机模拟算法, 它提出的MDSSA算法通过列出时滞事件的等待序列来模拟多重时滞生化反应, 记 $\hat{t}_d$ 为到时滞反应 $R_d$ 结束需要等待的时间. MDSSA算法的具体步骤如下.

MDSSA 算法

(1) 初始化 $t = 0, t_{\text{final}} = T, \mathbf{X} = \mathbf{X}_0, \mathbf{V}$ , 并建立一个空的等待序列 $L(\hat{t}_d)$ ;

(2) 根据SSA算法生成下一个要发生的反应 $R_j$ 以及反应发生的时间 $t + \Delta t$ ;

(3) 比较 $\Delta t$ 与等待序列 $L$ 中的最小值 $\hat{t}_{\min}$ . 如果 $\Delta t < \hat{t}_{\min}$ 或者 $L$ 为空, 则 $t = t + \Delta t$ , 更新由于 $R_j$ 的发生而产生的状态改变, 并在 $L$ 中添加与反应 $R_j$ 相应的时滞等待序列,  $L$ 中其他等待时间更新为 $\hat{t}_d = \hat{t}_d - \Delta t$ ;

(4) 如果 $L$ 非空且 $\Delta t \geq \hat{t}_{\min}$ , 则 $t = t + \hat{t}_{\min}$ , 更新系统状态, 并释放 $L$ 中的最小值, 等待序列 $L$ 中其他等待时间更新为 $\hat{t}_d = \hat{t}_d - \hat{t}_{\min}$ ;

(5) 重复(2)~(4), 直至 $t \geq t_{\text{final}}$ .

### 2.2 多重时滞生化反应系统的MD-Leaping算法

虽然精确算法能够较好地模拟系统的状态, 但是模拟速度较慢, 因此, 本工作主要讨论多重时滞生化反应系统的加速算法. 由于多重时滞生化反应系统的同一反应中各产物的时滞时间不尽相同, 因此, 在模拟过程中需要记录每一个时滞产物的产生情况. 对D-Leaping算法<sup>[11]</sup>进行拓展, 相较于D-Leaping算法, 针对单时滞反应建立以反应序列为主体的四元结构体, MD-Leaping算法通过对多重时滞反应系统建立以不同时滞时间为主体的四元结构体, 使得在每一个跳跃时间步长内可以同时模拟多个生化反应, 提高了模拟速度. 在该算法中, 针对时滞反应 $R_d$ 的每一种不同时滞时间分别建立

四元体等待序列  $Q_d^j(\lambda_d^j, t_d^j, k_d^j, \hat{\omega}_d^j)$ , 其中  $\lambda_d^j$  表示时滞反应  $R_d$  中第  $j$  种结束时间  $\tau_d^j$  对应编号,  $t_d^j$  记录队列中时滞反应  $R_d$  发生的最早时间,  $k_d^j$  记录队列中等待反应数目,  $\hat{\omega}_d^j$  记录  $\tau_d^j$  的时间跨度. MD-Leaping 算法流程如下.

#### MD-Leaping 算法

(1) 初始化  $t = 0, t_{\text{final}} = T, \mathbf{X} = \mathbf{X}_0, \mathbf{V}$ , 时滞反应  $R_d$  的各时滞时间  $\tau_d^j$  以及四元结构体  $Q_d^j(\lambda_d^j, t_d^j, k_d^j, \hat{\omega}_d^j) = Q_d^j(\lambda_d^j, 0, 0, 0)$ ;

(2) 根据 Leaping 算法确定时间步长  $\tau \sim \zeta(\Theta)$ ;

(3) 如果等待序列  $Q_d^j$  非空, 对所有满足  $k_d^j \neq 0$  且  $t_d^j \in [t, t + \tau)$  的等待序列  $Q_d^j$ , 有

① 生成在  $[t, t + \tau)$  内相应  $\tau_d^j$  的反应发生次数  $\hat{k}_d^j \sim B\left(k_d^j, \frac{\min(t + \tau - t_d^j, \hat{\omega}_d^j)}{\hat{\omega}_d^j}\right)$ ;

② 序列更新:  $\hat{\omega}_d^j = \hat{\omega}_d^j - (t + \tau - t_d^j)$ ,  $k_d^j = k_d^j - \hat{k}_d^j$ ,  $t_d^j = t + \tau$ , 如果  $k_d^j = 0$ , 则从等待序列  $Q_d^j$  中删除该记录;

③ 状态更新:  $\mathbf{X} = \mathbf{X} + \sum \hat{k}_{\text{ncd}} \mathbf{V}_{\text{ncd}} + \sum \hat{k}_{\text{cd}} \mathbf{V}_{\text{cd}}^{\text{P}}$ ;

(4) 根据 Leaping 算法确定各反应的反应次数  $k_{\text{ndUd}} \sim \Psi(\Theta, \tau)$ ;

(5) 对所有满足  $k_d \neq 0$  的时滞反应, 在等待序列  $Q_d^j$  中添加记录  $[\lambda_d^j, t + \tau_d^j, k_d, \tau]$ , 由于时滞反应  $R_d$  中不同  $\tau_d^j$  同时发生但不是同时结束, 故有  $k_d^j = k_d, j = 1, 2, \dots$ ;

(6) 状态更新:  $\mathbf{X} = \mathbf{X} + \sum k_{\text{cd}} \mathbf{V}_{\text{cd}}^{\text{r}} + \sum k_{\text{nd}} \mathbf{V}_{\text{nd}}$ ,  $t = t + \tau$ ;

(7) 重复(2)~(6), 直至  $t \geq t_{\text{final}}$ .

MD-Leaping 算法中  $\mathbf{V}_{\text{ncd}}$  表示非消耗时滞反应状态改变向量,  $\mathbf{V}_{\text{nd}}$  表示非时滞反应状态改变向量,  $\mathbf{V}_{\text{cd}}^{\text{P}}$  和  $\mathbf{V}_{\text{cd}}^{\text{r}}$  分别为消耗时滞反应产物和反应物状态改变向量,  $K_{\text{cd}}$  为消耗时滞反应发生次数,  $\hat{K}_{\text{ncd}}$  表示非消耗时滞反应发生次数,  $K_{\text{nd}}$  为非时滞反应发生次数.

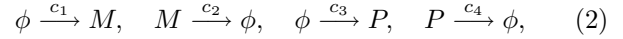
现有的D-Leaping算法是基于每一个时滞反应建立相对应的四元体等待序列  $Q_d$ , 每一个时滞反应  $R_d$  的各个生成物具有相同的时滞时间  $\tau_d$ , 即反应同时发生同时结束. 但是在多重时滞生化反应系统中, 每一个时滞反应  $R_d$  的生成物的生成具有不同的时滞时间  $\tau_d^j$ , 即反应同时发生但不同时结束, D-Leaping 算法不再有效. 本工作提出MD-Leaping算法基于每一个时滞反应  $R_d$  的不同的时滞时间  $\tau_d^j$  分别建立相应的四元体等待序列  $Q_d^j$ , 可以有效处理多重时滞生化反应系统. 特别的, 当反应  $R_d$  中只有一种时滞时间时, 可视为多重时滞生化反应  $j = 1$  的特殊情况, 此时MD-Leaping算法自动退化为D-Leaping算法. 即D-Leaping算法是MD-Leaping算法的一种特殊情况.

### 3 数值模拟

为了验证MD-Leaping算法的有效性, 选择2个生化反应系统进行模拟, 并分别从模拟精度与模拟速度与已有算法进行比较. 本工作的模拟平台为2.53 GHz处理器, 2 G内存, WINDOWS 7平台, MATLAB环境.

#### 3.1 Hes1生化反应模型

该模型<sup>[11]</sup>包含以下4个反应:



式中,  $M$  和  $P$  分别表示mRNA以及蛋白质分子; 各反应的反应速率系数分别为  $c_1 = \beta \cdot \Lambda(P(t - \tau_d)) \text{ min}^{-1}$ , 其中  $\Lambda(P(t)) = \frac{1}{1 + (P(t)/P(0))^{4.1}}$ ,  $c_2 = 0.029 \text{ min}^{-1}$ ,  $c_3 = M(t) \text{ min}^{-1}$ ,  $c_4 = 0.031 \text{ min}^{-1}$ ,  $\tau_d = 19.7 \text{ min}$ ;  $X_0 = (M(0), P(0)) = (3\beta, 100\beta)$ ,  $\beta = 1000$ . 反应  $R_1$  是时滞反应, 其他反应均为非时滞反应, 显然该反应模型是一个单时滞生化反应系统. 因为单时滞生化反应是多重时滞生化反应的特例, 所以首先用这个简单的例子来比较特殊情况下的MD-Leaping算法与DSSA算法.

在初始分子数、反应条件参数和结束时间相同的情况下, 分别用DSSA算法、MD-Leaping ( $\varepsilon = 0.01, 0.005$ ) 算法在  $t \in [0, 12] \text{ h}$  内对该模型模拟1000次, 得到反应模拟消耗时间记录(见表1). 可以看出, MD-Leaping算法相比DSSA算法大大提高了模拟速度, 节约了大量CPU运行时间. 另外, 图1所示为DSSA算法和MD-Leaping ( $\varepsilon = 0.005$ ) 算法下M分子和P分子数随时间变化的比较. 可以看出, 当  $\varepsilon = 0.005$  时, MD-Leaping算法和DSSA算法具有相当的精度, 实线和虚线走势基本重合. 因此, MD-Leaping算法相比DSSA算法在几乎不损失精度的情况下, 平均CPU消耗时间不足DSSA算法的5%, 而将模拟速度提高了20倍以上, 这说明了MD-Leaping算法有较好的加速效果.

表 1 不同算法平均模拟时间的比较

Table 1 Comparison results of mean simulation times with different algorithms

方法	模拟次数	平均模拟时间(CPU)/s
DSSA	1000	54.673
MD-Leaping ( $\varepsilon = 0.01$ )	1000	1.5457
MD-Leaping ( $\varepsilon = 0.005$ )	1000	2.5815

#### 3.2 多重时滞生化反应模型

生物体中存在着类似于转录翻译模型一样的多重时滞生化反应系统, 为了检验MD-Leaping算法模拟多重时滞生化反应系统的有效性, 参照转录翻译模型设计如

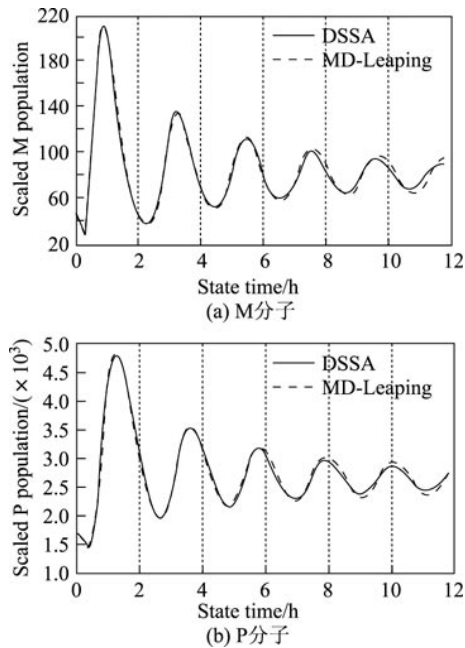
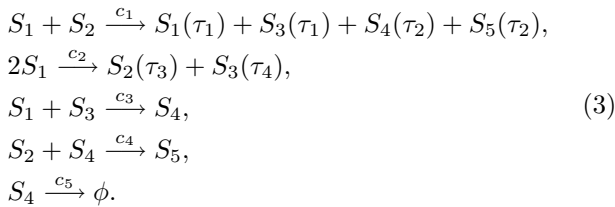


图 1 DSSA算法和MD-Leaping ( $\epsilon=0.005$ )算法下分子数随时间的变化

Fig. 1 Number of molecules changes with time using DSSA and MD-Leaping algorithm with  $\epsilon=0.005$

下多重生化反应模型:



各反应的反应速率系数分别为  $c_1 = c_2 = 10^{-5} \times S_1/S_1(0)$ ,  $c_3 = c_4 = 8 \times 10^{-6}$ ,  $c_5 = 4 \times 10^{-3}$ ;  $\tau_1=20$  s,  $\tau_2=40$  s,  $\tau_3=60$  s,  $\tau_4=65$  s,  $t_{\text{final}}=150$  s,  $S(0)=(20\,000, 16\,000, 2\,000, 2\,000, 2\,000)$ . 反应  $R_1$  和  $R_2$  为两重时滞反应, 其他均为非时滞反应, 共有 4 种时滞时间  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$ , 因此, 针对  $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_4$  分别建立 4 个独立的四元体等待序列  $Q_1^1, Q_1^2, Q_2^3, Q_2^4$ . 分别用 MDSSA 算法和 MD-Leaping 算法模拟上述反应系统, 并进行比较.

在初始分子数、反应条件参数和结束时间相同的情况下, 分别用 MDSSA 算法和 MD-Leaping ( $\epsilon=0.01$  和  $\epsilon=0.005$ ) 算法在  $t \in [0, 150]$  s 内对封闭系统进行 1000 次模拟, 得到反应模拟消耗时间记录(见表 2). 该数据显示 MD-Leaping 算法比 MDSSA 算法大大提高了模拟速度, 节约了大量 CPU 运行时间.

图 2 为  $S_3$  分子数随时间的变化. 可以看出, MD-Leaping ( $\epsilon=0.005$ ) 算法和 MDSSA 算法得出的变化趋势基本重合, MD-Leaping 算法和 MDSSA 算法具有相当的精度. 由表 2 可以看出, MD-Leaping 算法相比 MDSSA 算

法平均 CPU 消耗时间不足 DSSA 算法的 2%, 但将模拟速度提高了 50 倍以上, 这也说明了 MD-Leaping 算法有较好的加速效果.

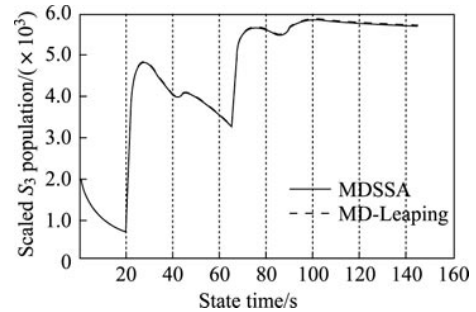


图 2 MDSSA 算法和 MD-Leaping ( $\epsilon=0.005$ ) 算法下  $S_3$  分子数随时间的变化

Fig. 2 Number of  $S_3$  molecules changes with time using MDSSA and MD-Leaping algorithm with  $\epsilon=0.005$

图 3 为 MDSSA 算法执行  $3 \times 10^4$  次, MD-Leaping 算法  $\epsilon=0.01$  和  $\epsilon=0.005$  分别执行  $10^5$  次得到  $t=50$  s 时的分子数直方图. 由图 3 可以看出, MD-Leaping 算法和 MDSSA 算法的精度相当; 可以通过调节近似加速算法中误差控制参数  $\epsilon$  值的大小来提高 MD-Leaping 算法的模拟精度.

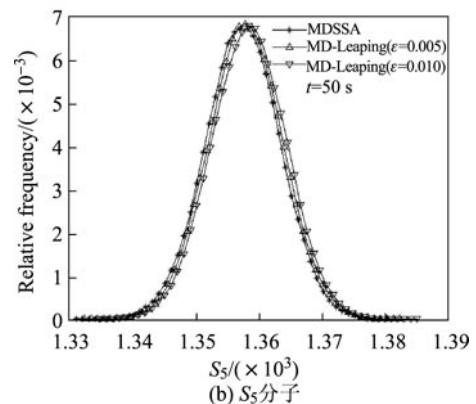
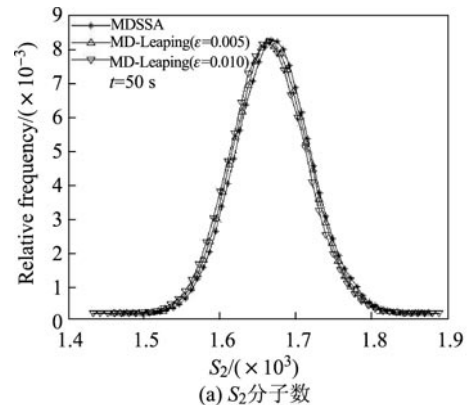


图 3 MDSSA 算法和 MD-Leaping ( $\epsilon=0.005, \epsilon=0.010$ ) 算法在  $t=50$  s 时分子数直方图

Fig. 3 Histogram plots of the number of the molecules at  $t=50$  of MDSSA and MD-Leaping algorithm with  $\epsilon=0.005$  and  $\epsilon=0.010$

表 2 不同算法的平均模拟时间比较

Table 2 Comparison results of mean simulation times with different algorithm

方法	模拟次数	平均模拟时间(CPU)/s
MDSSA	1 000	73.175 0
MD-Leaping ( $\varepsilon=0.010$ )	1 000	0.593 59
MD-Leaping ( $\varepsilon=0.005$ )	1 000	0.978 36

#### 4 结束语

多重时滞生化反应模型更加全面地刻画了时滞反应类型, MD-Leaping 算法可以有效地模拟多重时滞生化反应系统, 在处理单时滞问题时等效于现有的 D-Leaping 算法. MD-Leaping 算法在几乎不损失精度的情况下大大提高了模拟速度, 同时也可以通过误差参数  $\varepsilon$  的设置有效控制模拟精度, 因此该模型具有较好的实用价值.

#### 参考文献:

- [1] GILLESPIE D T. A general method for numerically simulating the stochastic time evolution of coupled chemical reactions [J]. *The Journal of Computational Physics*, 1976, 22(4): 403-434.
- [2] GILLESPIE D T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions [J]. *The Journal of Physical Chemistry*, 1977, 81(25): 2340-2361.
- [3] BARRIO M, BURRAGE K, LEIER A, et al. Oscillatory regulation of hes1: discrete stochastic delay modeling and simulation [J]. *PLoS Computational Biology*, 2006, 2(9): 1017-1030.
- [4] CAI X D. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions with delays [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2006, 126(12): 124108.
- [5] ANDERSON D F. A modified next reaction method for simulating chemical systems with time dependent propensities and delays [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2007, 127(21): 214107.
- [6] GILLESPIE D T. Approximate accelerated stochastic simulation of chemically reacting systems [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2001, 115(4): 1716-1733.
- [7] TIAN T H, BURRAGE K. Binomial leap methods for simulating stochastic chemical kinetics [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2004, 121(21): 10356-10364.
- [8] ZHOU W, PENG X J, LIU X, et al. Final all possible steps approach for accelerating stochastic simulation of coupled chemical reactions [J]. *Applied Mathematics and Mechanics*, 2008, 29(3): 379-387.
- [9] LEIER A, MARQUEZ-LAGO T T, BURRAGE K. Generalized binomial tau-leap method for biochemical kinetics incorporating both delay and intrinsic noise [J]. *The Journal of Chemical Physics*, 2008, 128(20): 205107.
- [10] 彭新俊, 王翼飞. 时滞化学反应系统中的  $D\tau L$  算法 [J]. *上海大学学报: 自然科学版*, 2008, 14(4): 388-393.
- [11] BAYATI B, CHATELAIN P, KOUMOUTSAKOS P. D-Leaping: accelerating stochastic simulation algorithms for reactions with delays [J]. *Journal of Computational Physics*, 2009, 228(16): 5908-5916.
- [12] ROUSSEL M R, ZHU R. Validation of an algorithm for delay stochastic simulation of transcription and translation in prokaryotic gene expression [J]. *Physical Biology*, 2006, 3(4): 274-284.
- [13] RIBEIRO A S. Stochastic and delayed stochastic models of gene expression and regulation [J]. *Mathematical Biosciences*, 2010, 223(1): 1-11.