文章编号:1674-7070(2010)02-0180-05

基于 Lotka-Volterra 方程的基因调控网络的稳定性分析

罗琦[1]　袁焱[1]

摘要

基于 Lotka-Volterra 微分方程模型的基因调控网络的稳定性问题,根据 Lyapunov 稳定性理论,结合生物数学的相关处理方法,得到了该基因调控网络平衡位置的全局渐近稳定以及部分变元全局渐近稳定、部分变元稳定的充分条件,最后通过仿真实验证明了稳定性条件的有效性.

关键词

Lotka-Volterra 方程;基因调控网络;Lyapunov 函数;稳定性

中图分类号 TP273

文献标志码 A

收稿日期 2009-06-24

资助项目 国家自然科学基金(60874110)

作者简介

罗琦,男,博士,教授,博导,主要从事动力系统稳定性方面的研究. hgyz-503@163.com

袁焱(通信作者),女,硕士生,研究方向为动力系统的稳定性. yyan87@126.com

1 南京信息工程大学 信息与控制学院,南京,210044

0 引言
Introduction

基因调控网络(Genetic Regulatory Networks,GRN)是指 DNA、RNA、蛋白质和其他一些小分子以及它们之间的相互作用关系所构成的系统,它已经成为生物和生物医学研究的一个新领域. 基因调控网络分析的目的就是要建立调控网络的数学模型,通过数学模型来研究基因之间的相互作用关系[1]. 从本质上讲,基因调控网络是一个复杂动力学系统,一些研究生物动力系统的方法为基因调控网络的动态特性提供了强有力的工具[2].

基因调控网络有两种基本的模型:布尔模型(或称离散模型)和微分方程模型(或称连续模型). 布尔模型用 0、1 状态来描述每个基因的活性,开或者关,基因的状态是由基于其他相关基因状态的布尔方程决定的. 在微分方程模型中,信使 RNA 和蛋白质(基因产物)的浓度以连续变量的形式被描述. 近年来,基因调控网络以微分方程的形式得到了很好的研究[3]. 文献[4]提出了基于调控方程 SUM 逻辑的非线性基因调控网络系统的模型,研究了时滞基因调控网络的随机扰动并以线性矩阵不等式的形式给出了有效的稳定条件. 为了实现连续时间网络的计算机仿真和实验或者计算的目的,一般是将连续时间网络离散化;文献[3]利用文献[4]中的模型,结合半离散化的方法获得了连续系统的离散化模型,并且举例说明了该离散系统保持了连续系统的动态特性. 文献[4]中的模型经常被用来研究基因调控网络的动态特性,同时对于包含时滞、随机性等情况的研究有许多成果[5-10],这些讨论的模型都是基于调控方程 SUM 逻辑的非线性基因调控网络系统的模型加以改进的,对其它模型的研究则相对较少. 本文研究 Lotka-Volterra 微分方程模型的基因调控网络的稳定性问题,这一模型研究的公开报道不多. 文献[11]提出了这个模型能够很好地表现基因的调控关系,它的研究是借助“多物种生态系统动态发展理论”的思想,从种群竞争过程的动力学观念出发,将整个基因的调控环境视为一个动态竞争过程,用 Lotka-Volterra 微分方程来研究酵母基因的表达调控关系,通过实验证明了该模型的有效性,作者仅以实验所得的数据分析了基于 Lotka-Volterra 微分方程的基因调控网络是可行的,对于基因的动态特性以及稳定性都没有讨论,而一个系统的稳定性是至关重要的.

本文主要通过利用文献[11]提出的 Lotka-Volterra 微分方程模型,依据 Lyapunov 稳定性理论,通过构造合适的 Lyapunov 函数推导出了基因调控网络的平衡位置在 $\mathbf{R}_+^n$ 内的全局稳定性和部分变元全局渐近稳定、部分变元稳定的充分条件,并对表示基因调控作用的参数给出了一个更方便的构造性判据,结合 $\boldsymbol{M}$ 矩阵的相关性质,获得了更好的稳定条件.

1 系统描述
System description

近年来,基因调控网络模型问题的研究已经很多,因人们认识问题和思考问题的角度不同使得模型也有很多的差异,本文借助 Lotka-Volterra 微分方程描述的基因调控网络来分析其稳定性. 文献[11]提出,将基因调控网络视为一个竞争过程,于是构造 Lotka-Volterra 方程(文献[11]考虑的是25个基因的基因调控网络,为了研究的需要,现将其推广到 n 个的情况)

$$\frac{\mathrm{d}x_i(t)}{\mathrm{d}t} = x_i(t)\left(a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j(t)\right), \tag{1}$$

其中:$x_i(t)$ 表示 t 时刻第 i 个基因的表达量($i=1,2,\cdots,n$);a_i 表示第 i 个基因的内禀增长率;w_{ij} 表示第 j 个基因对第 i 个基因的调控作用. 一般来讲,如果第 j 个基因对第 i 个基因的表达起活化作用,那么 $w_{ij}>0$;如果第 j 个基因对第 i 个基因的表达起抑制作用,则 $w_{ij}<0$;如果两者无联系,则 $w_{ij}=0$. 知道了参数 w_{ij} 的值和初始条件就可以对调控网络做出精确的描述. 系统充分考虑了基因表达过程中各种因素交互影响的作用,并通过实验数据确定了参数 w_{ij} 的值,分析了基于 Lotka-Volterra 方程的基因调控网络的可行性,这种模型可以看成是文献[1,12-13]对基因调控网络模型的研究中提出的常微分方程模型的推广.

对于系统(1),在实际意义下 $x_i(t)>0$,考虑线性方程组

$$\left(a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j(t)\right) = 0.$$

设

$$\boldsymbol{\Delta} = \det\begin{pmatrix} w_{11} & \cdots & w_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ w_{n1} & \cdots & w_{nn} \end{pmatrix} \neq 0;$$

$$\boldsymbol{\Delta}_i = \det\begin{pmatrix} w_{11} & \cdots & w_{1(i-1)} & -a_1 & w_{1(i+1)} & \cdots & w_{1n} \\ \vdots & & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ w_{n1} & \cdots & w_{n(i-1)} & -a_n & w_{n(i+1)} & \cdots & w_{nn} \end{pmatrix} \neq 0.$$

设 $\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_i}{\boldsymbol{\Delta}}>0$,故 $\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^* = \dfrac{\boldsymbol{\Delta}_i}{\boldsymbol{\Delta}}>0$,$i$ 为式(1)在 $\mathbf{R}_+^n = \left\{\boldsymbol{x} \,\middle|\, x_i>0, i=1,2\cdots,n\right\}$ 的唯一的平衡位置.

判断平衡态稳定性的方法常用的有两种:线性化稳定分析和 Lyapunov 函数法. 前者通过研究模型在平衡态处的特征方程的特征根来确定其稳定性. 本文利用 Lyapunov 函数法来分析系统平衡位置的稳定性,下面给出 Lyapunov 稳定的定义.

定义 1[2] 假设 U 是包含平衡态 N^* 的邻域,如果函数 $V:U\to\mathbf{R}$ 在 U 上连续,在空心邻域 $U^0(N^*)$ 上可微,且满足:

1) $V(N^*)=0$,$V(N)>0$,当 $N\neq N^*$ 时;

2) $\dfrac{\mathrm{d}V(N(t))}{\mathrm{d}t}\leqslant 0$,则 N^* 是稳定的,进一步 $\dfrac{\mathrm{d}V(N(t))}{\mathrm{d}t}<0$ 时,当 $N\neq N^*$ 时,则 N^* 是渐近稳定的.

2 主要结论及证明
Main results and verification

定理 1 1)若存在 n 维正定对角矩阵 $\boldsymbol{C}$ 使得线性矩阵不等式 $\boldsymbol{CW}+\boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}<0$ 成立,则系统(1)的唯一平衡位置在 $\mathbf{R}_+^n$ 内是全局渐近稳定的.

2)若存在 n 维正定对角矩阵 $\boldsymbol{C}$ 及对角矩阵 $\boldsymbol{D}=\mathrm{diag}(\overbrace{\varepsilon,\cdots,\varepsilon}^{m},\overbrace{0,\cdots,0}^{n-m})$,$0<\varepsilon<<1$,使得线性矩阵不等式 $\dfrac{\boldsymbol{CW}+\boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}}{2}+\boldsymbol{D}\leqslant 0$ 成立,则系统(1)的唯一平衡位置在 $\mathbf{R}_+^n$ 内关于部分变元 $x_1,\cdots,x_m$ 是全局渐近稳定的,关于部分变元 $x_{m+1},\cdots,x_n$ 是稳定的.

证明 对于系统(1),其平衡位置为 $\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*$,则

$$a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j^* = 0,$$

可以得到

$$a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j = a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j - \left(a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij}x_j^*\right) = \sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*).$$

即:

$$\frac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t} = x_i\left(\sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*)\right). \tag{2}$$

方程两边同时乘以 $\sum\limits_{i=1}^{n} c_i \dfrac{x_i - x_i^*}{x_i}$,得

$$\sum_{i=1}^{n} c_i \frac{(x_i - x_i^*)\mathrm{d}x_i}{x_i} \frac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t} =$$

$$\sum_{i=1}^{n} c_i (x_i - x_i^*) \sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*) =$$

$$\sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} (x_i - x_i^*) c_i w_{ij} (x_j - x_j^*).$$

考虑等式左边

$$\int_{x_i^*}^{x_i} c_i \left(\frac{x_i - x_i^*}{x_i}\right)\mathrm{d}x_i = c_i\left(x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*}\right),$$

则式(2)可以等价为

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\left[\sum_{i=1}^{n} c_i\left(x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*}\right)\right] =$$

$$\sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} (x_i - x_i^*) c_i w_{ij} (x_j - x_j^*).$$

因此,构造 Lyapunov 函数[14]

$$V = \sum_{i=1}^{n} c_i\left(x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*}\right).$$

显然当 $x_i \to 0$ 或 $x_i \to +\infty$, $V(\boldsymbol{x}^*) = 0$,且 $V(\boldsymbol{x}) \to \infty$,因此 $V(\boldsymbol{x})$是径向无界的.

又因为

$$\left.\frac{\partial V(\boldsymbol{x})}{\partial x_i}\right|_{x_i = x_i^*} = \sum_{i=1}^{n} c_i \left(1 - \frac{x_i^*}{x_i^*}\right) = 0,$$

$$\left.\frac{\partial^2 V}{\partial x_i^2}\right|_{x_i = x_i^*} = \sum_{i=1}^{n} c_i \frac{x_i^*}{(x_i^*)^2} > 0,$$

所以,$\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^*$ 是 $V(\boldsymbol{x})$ 的极小值点,可见 $V(\boldsymbol{x})$ 在 $\mathbf{R}_+^n$ 是关于平衡位置 $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^*$ 是正定和径向无界的.

沿着系统(1)的解对 V 求导:

$$\left.\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}\right|_{(1)} = \sum_{i=1}^{n} c_i \left(\frac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t} - \frac{x_i^*}{x_i} \cdot \frac{\mathrm{d}x_i}{\mathrm{d}t}\right) =$$

$$\sum_{i=1}^{n} c_i x_i \left[a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij} x_j\right] - \sum_{i=1}^{n} c_i x_i^* \left[a_i + \sum_{j=1}^{n} w_{ij} x_j\right] =$$

$$\sum_{i=1}^{n} c_i x_i \left[\sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*)\right] - \sum_{i=1}^{n} c_i x_i^* \left[\sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*)\right] =$$

$$\sum_{i=1}^{n} c_i (x_i - x_i^*) \sum_{j=1}^{n} w_{ij}(x_j - x_j^*) =$$

$$\begin{pmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{pmatrix}^{\mathrm{T}} \left(\frac{\boldsymbol{CW} + \boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}}{2}\right) \begin{pmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{pmatrix} < 0,$$

当 $\sum_{i=1}^{n} |x_i - x_i^*| \neq 0$ 时.

故定理 1 的条件 1)满足时,式(1)的平衡位置 $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^*$ 关于全体变元在 $\mathbf{R}_+^n$ 内全局渐近稳定. 当满足定理 1 的条件 2)时:

$$\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} = \begin{pmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{pmatrix}^{\mathrm{T}} \left(\frac{\boldsymbol{CW} + \boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}}{2} + \boldsymbol{D}\right) \begin{pmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{pmatrix} -$$

$$\varepsilon \sum_{i=1}^{m} (x_i - x_i^*)^2 \leqslant -\varepsilon \sum_{i=1}^{m} (x_i - x_i^*)^2 < 0,$$

当 $\sum_{i=1}^{m} |x_i - x_i^*| \neq 0$ 时.

由关于部分变元稳定的定理可知,式(1)的平衡位置 $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^*$ 关于 $x_1, \cdots, x_m$ 全局渐近稳定,关于 $x_{m+1}, \cdots, x_n$ 稳定.

注:定理 1 是一个存在性结果,依赖于未知参数 c_i 的选定,对于具体的数字 w_{ij}(而不是文字),用 Matlab 中的 LMI 工具箱求解线性矩阵不等式 $\boldsymbol{CW} + \boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C} < 0$ 是容易的,但对于一般文字 w_{ij},求解矩阵则不易. 为此再给出一个更方便的构造性判据,令

$$\bar{w}_{ij} = \begin{cases} w_{ii}, & i = j = 1, 2, \cdots, n; \\ |w_{ij}|, & i \neq j; \quad i, j = 1, 2, \cdots, n. \end{cases}$$

定理 2 若 $-\bar{w} = (-\bar{w}_{ij})_{n \times n}$ 是一个 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,则式(1)的平衡位置 $\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^*$ 是在 $\mathbf{R}_+^n$ 内全局渐近稳定的.

证明 由 $\boldsymbol{M}$ 矩阵的性质[15]可知,存在常数 $c_i > 0$,使得

$$-c_j \bar{w}_{jj} - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{n} c_i \bar{w}_{ij} > 0,$$

即 $c_j w_{jj} + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{n} c_i |w_{ij}| < 0, \quad j = 1, 2, \cdots, n.$

作正定且径向无界的 Lyapunov 函数

$$V = \sum_{i=1}^{n} c_i \left|\ln \frac{x_i}{x_i^*}\right|,$$

当 $\boldsymbol{x} \neq \boldsymbol{x}^*$ 时,有 $V > 0$, $V(\boldsymbol{x}^*) = 0$,故 $V(\boldsymbol{x})$ 在 $\mathbf{R}_+^n$ 内是正定的,且当 $x_i \to 0^+$ 或 $x_i \to +\infty$,有 $V(\boldsymbol{x}) \to \infty$,故 $V(\boldsymbol{x})$是径向无界的. 沿着式(1)的解对 V 求 Dini 导数,当 $\sum_{i=1}^{n} |x_i - x_i^*| \neq 0$ 时,则有

$$\left.\mathrm{D}^+ V\right|_{(1)} \leqslant \sum_{i=1}^{n} c_i \frac{\mathrm{d}x_i}{x_i} \mathrm{sign}\left|\ln \frac{x_i}{x_i^*}\right| =$$

$$\sum_{i=1}^{n} c_i \frac{\mathrm{d}x_i}{x_i} \mathrm{sign}\,|x_i - x_i^*| \leqslant$$

$$\sum_{j=1}^{n} \left[c_j w_{jj} + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j}}^{n} c_i |w_{ij}|\right] |x_i - x_i^*| < 0.$$

所以系统(1)的平衡位置 $\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*$ 是在 $\mathbf{R}_+^n$ 内全局渐近稳定的.

3 仿真例子

Numerical simulation

例 1 考虑一个四维的基因调控网络模型

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x_1}{\mathrm{d}t}=x_1(1-2x_1+x_3);\\ \dfrac{\mathrm{d}x_2}{\mathrm{d}t}=x_2(1-3x_2+x_3);\\ \dfrac{\mathrm{d}x_3}{\mathrm{d}t}=x_3(1+x_1-3x_3);\\ \dfrac{\mathrm{d}x_4}{\mathrm{d}t}=x_4(1+x_2-2x_4).\end{cases}\tag{3}$$

$$\boldsymbol{\Delta}=\begin{vmatrix}2&0&-1&0\\0&3&-1&0\\-1&0&3&0\\0&-1&0&2\end{vmatrix}=30\neq0,$$

$$\boldsymbol{\Delta}_1=\begin{vmatrix}1&0&-1&0\\1&3&-1&0\\1&0&3&0\\1&-1&0&2\end{vmatrix}=24,$$

$$\boldsymbol{\Delta}_2=\begin{vmatrix}2&1&-1&0\\0&1&-1&0\\-1&1&3&0\\0&1&0&2\end{vmatrix}=16,$$

$$\boldsymbol{\Delta}_3=\begin{vmatrix}2&0&1&0\\0&3&1&0\\-1&0&1&0\\0&-1&1&2\end{vmatrix}=18,$$

$$\boldsymbol{\Delta}_4=\begin{vmatrix}2&0&-1&1\\0&3&-1&0\\-1&0&3&1\\0&-1&0&1\end{vmatrix}=23.$$

则有 $\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_1}{\boldsymbol{\Delta}}=0.8>0$, $\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_2}{\boldsymbol{\Delta}}=0.533\ 3>0$, $\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_3}{\boldsymbol{\Delta}}=0.6>0$, $\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_4}{\boldsymbol{\Delta}}=0.766\ 7>0$.

$x_1^*=\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_1}{\boldsymbol{\Delta}}=0.8$, $x_2^*=\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_2}{\boldsymbol{\Delta}}=0.533\ 3$, $x_3^*=\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_3}{\boldsymbol{\Delta}}=0.6$, $x_4^*=\dfrac{\boldsymbol{\Delta}_4}{\boldsymbol{\Delta}}=0.766\ 7$ 为式(3)的唯一平衡位置.

其中 $\boldsymbol{W}=\begin{pmatrix}-2&0&1&0\\0&-3&1&0\\1&0&-3&0\\0&1&0&-2\end{pmatrix}$, $a_i=1$, 用 Matlab 中的 LMI 工具箱求出满足线性矩阵不等式 $\boldsymbol{CW}+\boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}<0$ 的 $\boldsymbol{C}$,并且通过验证可知,对应假设的 $\boldsymbol{W}$,线性矩阵不等式 $\boldsymbol{CW}+\boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}<0$ 是可行的,解得

$\boldsymbol{C}=\mathrm{diag}(5.742\ 1,4.196\ 5,3.902\ 1,6.152\ 8)$,

则 $\boldsymbol{x}^*=(x_1^*,x_2^*,x_3^*,x_4^*)$ 在 $\mathbf{R}_+^4$ 内全局渐近稳定,仿真结果如图 1 所示.

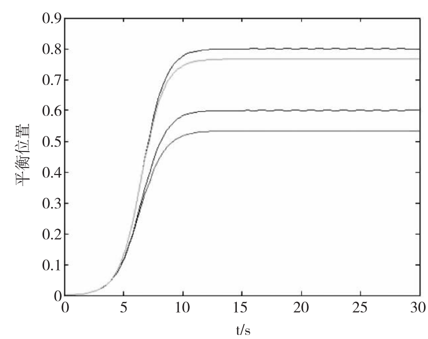

图 1 四维基因调控网络平衡位置的全局稳定性

Fig. 1 The global stability of the positive equilibrium point of four-dimensional GRN system

取 $\varepsilon=0.001$, $\boldsymbol{D}=\mathrm{diag}(0.001,0.001,0,0)$,满足 $\dfrac{\boldsymbol{CW}+\boldsymbol{W}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{C}}{2}+\boldsymbol{D}\leqslant0$,则平衡位置 $\boldsymbol{x}^*=(x_1^*,x_2^*,x_3^3,x_4^*)$ 在 $\mathbf{R}_+^4$ 内关于 x_1,x_2 全局渐近稳定,关于 x_3,x_4 稳定.

例 2 假设 $\overline{\boldsymbol{W}}=\begin{pmatrix}-4&0&1\\0&-2&1\\1&0&-3\end{pmatrix}$,则 $-\overline{\boldsymbol{W}}$ 满足对角占优条件,是一个 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,得到如下基因调控网络:

$$\begin{cases}\dfrac{\mathrm{d}x_1}{\mathrm{d}t}=x_1(1-4x_1+x_3);\\ \dfrac{\mathrm{d}x_2}{\mathrm{d}t}=x_2(1-2x_2+x_3);\\ \dfrac{\mathrm{d}x_3}{\mathrm{d}t}=x_3(1+x_1-3x_3).\end{cases}\tag{4}$$

式(4)的唯一平衡位置为 $\boldsymbol{x}^*=\left(\dfrac{4}{11},\dfrac{8}{11},\dfrac{5}{11}\right)$,由定理 2 可知,式(4)的平衡位置是在 $\mathbf{R}_+^3$ 内全局渐近稳定的,仿真结果如图 2 所示.

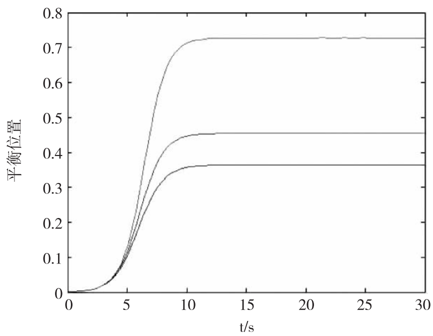

图 2　系统参数阵是 **M** 矩阵时的平衡位置全局稳定性

Fig. 2　The global stability of the positive equilibrium point of the system when the system parameters matrix is an M-matrix

4　结论
Conclusion

本文考虑了基于 Lotka-Volterra 方程的基因调控网络,给出了平衡位置的全局渐近稳定和部分变元全局渐近稳定、部分变元稳定的充分条件,扩展了文献[11]的研究,该条件易于验证,实例证明文章所给出的稳定性的条件是有效可行的.

致谢:由衷感谢廖晓昕教授的指导!

参考文献
References

[1] 柳伟伟,贺佳.微分方程模型在基因调控网络构建中的应用[J].中国卫生统计,2008,25(1):91-96
LIU Weiwei, HE Jia. The application of differential equation model in construction of gene regulatory networks[J]. Journal of China Health Statistics, 2008, 25(1):91-96

[2] 唐三一,肖燕妮.单种群生物动力系统[M].北京:科学出版社,2008
TANG Sanyi, XIAO Yanni. The single-species biodynamic system [M]. Beijing: Science Press, 2008

[3] CAO Jinde, REN Fengli. Exponential stability of discret-time genetic regulatory networks with delays[J]. IEEE Trans on Neural Networks, 2008, 19(3):520-523

[4] LI Chunguang, CHEN Luonan. Stability of Genetic Networks with SUM Regulatory Logic: Lur'e System and LMI Approach[J]. IEEE Trans on Circuit and Systems-I: Regular Papers, 2006, 53(11): 2451-2458

[5] Wolf D M, Eeckman F H. On the relationship between genomic regulatory element organization and gene regulatory dynamics[J]. J Theor Biol, 1998, 195(2):167-186

[6] Smolen P, Baxter D A, Byrne J H. Mathematical modeling of gene networks[J]. Neuron, 2000, 26(3):567-580

[7] Grammaticos B, Carstea A S, Ramani A. On the dynamics of a gene regulatory network[J]. J Phys A Math Gen, 2006, 39(12): 2965-2971

[8] WANG Guanjun, CAO Jinde. Robust exponential stability analysis for stochastic genetic networks with uncertain parameters[J]. Commun Nonlinear Sci Numer Simulat, 2009, 14(8):3369-3378

[9] Paul Smolen, Douglas A B, John H B. Modeling transcriptional control in gene networks-methods, recent results, and future directions[J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2000, 62(2):247-292

[10] TENG Zhidong, CHEN Lansun. On the extinction of periodic Lotka-Volterra competition system[J]. Applicable Analysis, 1999, 72 (3/4):275-285

[11] 刘岭,易东.基因调控网络建立的生物动力学方程研究[J].第三军医大学学报,2007,29(8):702-704
LIU Ling, YI Dong. Study on bio-dynamic equation for gene regulation networks[J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae, 2007, 29(8):702-704

[12] 易东,李辉智.基因调控网络研究与数学模型的建立[J].中国现代医学杂志,2003,23(24):74-78
YI Dong, LI Huizhi. The study of gene regulatory networks and establishment of its mathematical model[J]. Journal of China Modern Medicine, 2003, 23(24):74-78

[13] Hecker M, Lanbeck S, Toepfer S, et al. Gene regulatory network inference: Data integration in dynamic models review[J]. BioSystems, 2009, 96(1):86-103

[14] 邵儒林.一类生态系统的李雅普诺夫函数的构造[J].云南师范大学学报:自然科学版,1987(2):11-15
SHAO Rulin. The construction of the Lyapunov Function of a class of ecosystem[J]. Journal of Yunnan Normal University: Natural Science Edition, 1987(2):11-15

[15] 廖晓昕.动力系统的稳定性理论和应用[M].北京:国防工业出版社,2000
LIAO Xiaoxin. Theory and application of stability for dynamical system[M]. Beijing: National Defence Industry Press, 2000

Stability analysis of gene regulatory networks based on Lotka-Volterra differential equation

LUO Qi[1]　YUAN Yan[1]

1 College of Information and Control, Nanjing University of Information Science & Technology, Nanjing　210044

Abstract　In this paper, the stability of the gene regulatory networks based on Lotka-Volterra differential equation is studied. According to Lyapunov's stability theory and combined with the methods of Biomathematics, sufficient conditions are derived to ensure the asymptotic global stability of the GRN's equilibrium position. Furthermore, sufficient conditions for the asymptotic global stability of some partial variables and the stability of others are derived. Finally, some simulative examples are given to demonstrate the effectiveness of the obtained results.

Key words　Lotka-Volterra differential equation; gene regulatory networks; Lyapunov function; stability