文章编号:1674-7070(2010)05-0385-07

一类基因调控网络的定性分析

陈少白[1]　罗嘉[1]

摘要

运用巴拿赫压缩映像原理讨论了一类由微分方程描述的具有 SUM 逻辑的基因调控网络平衡位置的存在唯一性,并结合基因调控网络的实际背景,分析了基因调控网络平衡位置的 Lyapunov 稳定性,获得若干充分条件.

关键词

基因调控网络;唯一性;Lyapunov 稳定性

中图分类号 TP273

文献标志码 A

收稿日期 2010-08-22

资助项目 国家自然科学基金(60904060);湖北省教育厅科研基金(B20071101)

作者简介

陈少白,男,工学博士,教授,主要研究人工智能与控制. chenshaobai71@163. com

罗嘉(通讯作者),女,硕士生,主要兴趣为复杂网络的定性分析. ljqjean@hotmail. com

1 武汉科技大学 理学院,武汉,430081

0 引言

Introduction

随着生物信息学的飞速发展,基因调控网络的研究成为后基因组信息学研究的主题之一,并已形成一个新的研究领域,它是数学、信息学、计算机科学、分子生物学等多学科相互渗透形成的交叉学科.

基因表达实际上是细胞、组织、器官受遗传和环境影响的结果.一个基因的转录由细胞的生化状态所决定,在一个基因的转录过程中,一组转录因子作用于该基因的启动子区域,控制该基因转录,而这些转录因子本身又是其他基因的产物. 当一个基因通过转录、翻译形成功能基因产物后,它将改变细胞的生化状态,从而直接或间接地影响其他基因的表达,甚至影响自身的表达. 多个基因的表达不断变化,使得细胞的生化状态也不断地变化[1],也就是说,一个基因的表达受其他基因的影响,而这个基因又会影响其他基因的表达,这种相互影响、相互制约关系构成了复杂的基因表达调控网络. 即所谓基因调控网络也就是指 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复杂系统. 对基因调控网络的研究就是从基因组的层次上揭示生命生长、运动的机理,通过研究可深层次地理解生命活动的规律,所以基因调控网络的重要作用和性质使它逐渐成为近年来系统生物学热点研究内容之一.

近年来,不同领域的专家学者借助各种工具,通过实验、数学、统计等方法和手段,构造了不同类型的基因调控网络模型[2-15],同时,基因调控网络的应用研究也引起了许多学者的关注[16-17],展示了基因调控网络在计算机算法、智能领域的应用前景.

基因调控网络本身作为一个复杂的网络,不仅具有实际背景,更有广泛的应用前景,因此关于基因调控网络特性的研究显得尤为重要,其中关于基因调控网络平衡位置的存在唯一性以及稳定性作为基础特性之一,已被诸多专家研究,详见文献[18-27].

基因调控网络是一个描述两个主要的基因产物 mRNA 和蛋白质之间高度复杂的相互作用的动态生化系统,自然可以用动态系统来建立基因调控网络模型. 已经有一些计算模型被用来研究基因调控网络的动态行为. 如:Bayes 网络模型[28-29],Petri 网模型[30-31],布尔模型[32-33]和微分方程模型[7,34-36]. 在微分方程模型中,变量是作为连续值的 mRNA 和蛋白质等基因产物浓度,该模型得到了广泛的使用并

且出现了大量的研究成果[7,35,37-39].本文将主要对由微分方程描述的基因调控网络平衡位置的存在唯一性和稳定性等性质进行分析和研究.

1 预备知识
Preliminaries

考虑由如下微分方程(Γ)所描述的基因调控网络

$$\begin{cases}\dot{m}_i(t) = -a_i m_i(t) + b_i\left(p_1(t), p_2(t), \cdots, p_n(t)\right),\\ \dot{p}_i(t) = -c_i p_i(t) + d_i m_i(t), \quad i = 1,2,\cdots,n.\end{cases}$$

其中:$m_i(t)$,$p_i(t)$分别表示第 i 个节点的 mRNA 和蛋白质的浓度;a_i 和 c_i 分别为 mRNA 和蛋白质的衰减率;d_i 为常数;b_i 为第 i 个基因的调控函数.在这个网络中,对于任意一个节点或基因,只有一个输出但却有多个输入.如果转录因子或蛋白质 j 对基因 i 具有调控作用,那么节点 j 到节点 i 将被直接连接[35].b_i 通常是非线性的,但对于它的任一变量 $\left(p_1(t), p_2(t), \cdots, p_n(t)\right)$ 是单调的[7,36].

细胞内的基因活动被牢牢控制着,且调控函数 b_i 在动力学中起重要作用.通常 b_i 的形式较为复杂,它依赖于调控中的生化反应.

本文研究每一个转录因子共同作用调控第 i 个基因的情况,即调控函数具有 $b_i = \sum_{j=1}^{n} b_{ij}\left(p_j(t)\right)$ 的形式,它也被称为 SUM 逻辑[40-41].函数 $b_{ij}\left(p_j(t)\right)$ 通常可以用一个 Hill 型单调函数表示:

$$b_{ij}\left(p_j(t)\right) = \begin{cases}\alpha_{ij}\dfrac{\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}}{1+\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}},\\ \alpha_{ij}\dfrac{1}{1+\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}}.\end{cases}$$

其中:H_j 是 Hill 系数;$\beta_j > 0$ 是一个正常数;α_{ij}是有界常数,表示转录因子 j 对基因 i 的转录率.

注意到

$$\frac{1}{1+\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}} = 1 - \frac{\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}}{1+\left(p_j(t)/\beta_j\right)^{H_j}},$$

因此,可以将微分方程(Γ)写成:

$$\begin{cases}\dot{m}_i(t) = -a_i m_i(t) + \sum_{j=1}^{n} w_{ij} g_j\left(p_j(t)\right) + I_i,\\ \dot{p}_i(t) = -c_i p_i(t) + d_i m_i(t), i = 1,2,\cdots,n\end{cases} \quad (1)$$

的形式.这里,$g_j(x) = (x/\beta_j)^{H_j}\big/\left[1+(x/\beta_j)^{H_j}\right]$ 为单调递增函数,$g(\cdot)$ 取值在0到1之间,并且当 $H > 1$ 时,$g(\cdot)$ 呈 sigmoid 型[7].w_{ij} 为耦合元素,它的定义如下:如果节点 j 与 i 之间无关联,$w_{ij} = 0$;如果节点 j 为基因 i 的激励因子,$w_{ij} = \alpha_{ij}$;如果节点 j 为基因 i 的抑制因子,$w_{ij} = -\alpha_{ij}$.$I_i = \sum_{j\in V_{i1}} \alpha_{ij}$ 表示基础转录率,其中 V_{i1} 为基因 i 的抑制因子的集合.

2 基因调控网络平衡位置的存在唯一性分析
Analysis of the existence and uniqueness of the solution of gene regulation networks

下面研究具有 SUM 逻辑的基因调控网络(1)平衡位置的存在唯一性.由式(1)中各常数参数的实际意义可知,$a_i > 0$,$c_i > 0$,$I_i > 0$,设 $d_i > 0$,以便进一步研究非线性激励函数 $g(x) = \left(\frac{x}{\beta}\right)^H\left(1+\left(\frac{x}{\beta}\right)^H\right)$ (β, H 为常数)的反馈作用下系统(1)的平衡位置的全局稳定性.

用乘积空间的 Banach 压缩映像原理来研究式(1)的平衡位置的存在唯一性.

令$\dot{g}_i$ 表示 g_i 的导数的上确界,因为

$$\sup_{x\in\mathbf{R}} |\dot{g}(x)| = \sup_{x\in\mathbf{R}}\left[\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}x}\left[\left(\frac{x}{\beta}\right)^H\left[1+\left(\frac{x}{\beta}\right)^H\right]\right]\right] = 0.6 < 1,$$

所以有

定理 1 若矩阵 $\boldsymbol{\Omega} = \begin{pmatrix}\mathbf{0} & \boldsymbol{B}\\ \boldsymbol{D} & \mathbf{0}\end{pmatrix}_{2n\times 2n}$ 的谱半径 $\rho(\boldsymbol{\Omega}) < 1$,即 $\boldsymbol{\Omega}$ 的特征值的模的最大值小于1,则式(1)的平衡位置存在且唯一.其中:

$$\boldsymbol{B} = \begin{pmatrix}\dfrac{|w_{11}\dot{g}|}{a_1} & \dfrac{|w_{12}\dot{g}|}{a_1} & \cdots & \dfrac{|w_{1n}\dot{g}|}{a_1}\\ \dfrac{|w_{21}\dot{g}|}{a_2} & \dfrac{|w_{22}\dot{g}|}{a_2} & \cdots & \dfrac{|w_{2n}\dot{g}|}{a_2}\\ \vdots & \vdots & & \vdots\\ \dfrac{|w_{n1}\dot{g}|}{a_n} & \dfrac{|w_{n2}\dot{g}|}{a_n} & \cdots & \dfrac{|w_{nn}\dot{g}|}{a_n}\end{pmatrix};$$

$$\boldsymbol{D} = \mathrm{diag}\left(\frac{d_1}{c_1}, \frac{d_2}{c_2}, \cdots, \frac{d_n}{c_n}\right).$$

证明 令式(1)中方程的右端等于零,即

$$\begin{cases}-a_i m_i(t) + \sum_{j=1}^{n} w_{ij} g(p_j(t)) + I_i = 0,\\ -c_i p_i(t) + d_i m_i(t) = 0,\end{cases}$$

移项并适当变形后可得算子 T

$$\mathrm{T}:\begin{cases} m_i = \dfrac{1}{a_i}\sum_{j=1}^{n} w_{ij} g(p_j) + I_i, \\ p_i = \dfrac{d_i}{c_i} m_i. \end{cases} \qquad (2)$$

现证算子 T 是 Banach 乘积空间 $\mathbf{R}_m^n \times \mathbf{R}_p^n$ 中的一个压缩算子.

$\forall m_i, \tilde{m}_i \in \mathbf{R}_m^n, \forall p_i, \tilde{p}_i \in \mathbf{R}_p^n, i = 1,2,\cdots,n$, 由式(2)有

$$\begin{cases} m_i - \tilde{m}_i = \dfrac{1}{a_i}\left(\sum_{j=1}^{n} w_{ij}(g(p_j) - g(\tilde{p}_j))\right), \\ p_i - \tilde{p}_i = \dfrac{d_i}{c_i}(m_i - \tilde{m}_i), \quad i = 1,2,\cdots,n. \end{cases} \qquad (3)$$

于是有

$$|m_i - \tilde{m}_i| \leqslant \frac{1}{a_i}\sum_{j=1}^{n} |w_{ij}| \left| \sup_{x\in\mathbf{R}} |\dot{g}(x)| (p_j - \tilde{p}_j) \right| \leqslant \frac{1}{a_i}\sum_{j=1}^{n} |w_{ij}| |\dot{\bar{g}}(p_j - \tilde{p}_j)|, \quad i = 1,2,\cdots,n,$$

$$|p_i - \tilde{p}_i| \leqslant \frac{d_i}{c_i}|m_i - \tilde{m}_i|, \quad i = 1,2,\cdots,n.$$

写成矩阵形式有:

$$\begin{pmatrix} |m_1 - \tilde{m}_1| \\ \vdots \\ |m_n - \tilde{m}_n| \\ |p_1 - \tilde{p}_1| \\ \vdots \\ |p_n - \tilde{p}_n| \end{pmatrix} \leqslant \boldsymbol{\Omega} \begin{pmatrix} |m_1 - \tilde{m}_1| \\ \vdots \\ |m_n - \tilde{m}_n| \\ |p_1 - \tilde{p}_1| \\ \vdots \\ |p_n - \tilde{p}_n| \end{pmatrix}.$$

因为 $\boldsymbol{\Omega}$ 的谱半径 $\rho(\boldsymbol{\Omega}) < 1$, 故算子 T 是一个把 Banach 乘积空间 $\mathbf{R}_m^n \times \mathbf{R}_p^n$ 映射到 Banach 乘积空间的 $\mathbf{R}_p^n \times \mathbf{R}_m^n$ 的压缩算子. 根据压缩映射原理[42],式(2)的不动点存在且唯一,从而式(1)的平衡位置存在且唯一.

推论1 若 $\dfrac{d_i}{c_i} < 1, i=1,2,\cdots,n, \sum_{j=1}^{n} \dfrac{|w_{ij}| \dot{\bar{g}}_i}{a_i} < 1$, $i = 1,2,\cdots n$, 则式(2)的不动点存在唯一,从而式(1)的平衡位置存在且唯一.

证明 由 Gerschgorin 圆盘定理或推论 1 的条件可知矩阵 $\boldsymbol{\Omega}$ 的第一范数 $\max\limits_{1\leqslant i\leqslant 2n}\left|\sum_{j=1}^{2n}\boldsymbol{\Omega}_{ij}\right| < 1$, 由此可知推论 1 的条件蕴含矩阵 $\boldsymbol{\Omega}$ 的范数 $\|\boldsymbol{\Omega}\| < 1$, 再由矩阵谱半径和矩阵范数的关系有, $\rho(\boldsymbol{\Omega}) \leqslant \|\boldsymbol{\Omega}\| < 1$, 故定理 1 条件成立,从而结论成立.

推论2 若 $\dfrac{d_i}{c_i} < 1, i=1,2,\cdots,n, \sum_{i=1}^{n} \dfrac{|w_{ij} \dot{\bar{g}}|}{a_i} < 1$, $j = 1,2,\cdots,n$, 则式(2)的不动点存在唯一,从而式(1)的平衡位置存在唯一.

证明 与推论 1 同样的道理有 $\rho(\boldsymbol{\Omega}) \leqslant \|\boldsymbol{\Omega}\| < 1$, 故结论成立.

3 基因调控网络平衡位置的稳定性分析

Analysis of the Lyapunov stability for the equilibrium point of gene regulation networks

定义 1[43] 一个实矩阵 $\boldsymbol{A}(a_{ij})_{n\times n}$ 称为一个 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,若下列条件满足:

1) $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j; i,j = 1,2,\cdots,n)$;

2) $\boldsymbol{\Delta}_i = \begin{vmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1i} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{i1} & \cdots & a_{ii} \end{vmatrix} > 0, i = 1,2,\cdots,n.$

与此定义等价的几个实用的 $\boldsymbol{M}$ 矩阵的判别条件分别为

Ⅰ. $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j; i,j = 1,2,\cdots,n)$. $\boldsymbol{A}^{-1} \geqslant 0$(即 $\boldsymbol{A}^{-1}$ 是一个非负矩阵).

Ⅱ. $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j; i,j = 1,2,\cdots,n)$,且存在一组常数 $c_j > 0(j = 1,2,\cdots,n)$,使得 $\sum_{j=1}^{n} c_j a_{ij} > 0$ $\left(\text{或} \sum_{i=1}^{n} c_i a_{ij} > 0\right)$.

Ⅲ. $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j; i,j = 1,2,\cdots,n)$. 任给一组正数 $\boldsymbol{\xi} = \mathrm{col}(\xi_1, \xi_2, \cdots, \xi_n)$,方程组 $\boldsymbol{Ax} = \boldsymbol{\xi}$ 有正数解 $\boldsymbol{\eta} = \mathrm{col}(\eta_1, \eta_2, \cdots, \eta_n)$.

Ⅳ. $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j, i,j = 1,2,\cdots,n)$, $-\boldsymbol{A}$ 是一个 Hurwitz 矩阵,即 $-\boldsymbol{A}$ 仅有负实部特征值.

Ⅴ. $a_{ii} > 0(i = 1,2,\cdots,n); a_{ij} \leqslant 0(i \neq j; i, j = 1,2,\cdots,n)$,矩阵

$$\boldsymbol{G} = (g_{ij})_{n\times n}, g_{ij} = \begin{cases} 0, & i = j = 1,2,\cdots,n; \\ \dfrac{a_{ij}}{a_{ii}}, & i \neq j, \quad i,j = 1,2,\cdots,n \end{cases}$$

的谱半径 $\rho(\boldsymbol{G}) < 1$.

仍考虑基因调控网络系统(1),现在来分析平衡位置 $m_i = m_i^*, p_i = p_i^*$ 的全局稳定性和全局指数稳定性.

将 m_i^*, p_i^* 代入式(1),并与原式(1)相减,并作平移变换 $\bar{m}_i = m_i - m_i^*$, $\bar{p}_i = p_i - p_i^*$,则式(1)化为

$$\begin{cases}\dot{\bar{m}}_i = -a_i\bar{m}_i(t) + \sum\limits_{j=1}^{n} w_{ij}\left(g(p_j(t)) - g(p_j^*)\right), \\ \dot{\bar{p}}_i = -c_i\bar{p}_i(t) + d_i\bar{m}_i(t).\end{cases} \tag{7}$$

故研究式(1)的平衡位置 m_i^*, p_i^* 的稳定性,就变为研究式(7) 的平凡解(零解) 的稳定性问题.

仍令 $\dot{g} = \sup\limits_{p\in\mathbf{R}} |g'|$.

定理 2 若矩阵 $\Xi = \begin{pmatrix}\boldsymbol{A}_1 & \boldsymbol{B}_1 \\ \boldsymbol{D}_1 & \boldsymbol{C}_1\end{pmatrix}_{2n\times 2n}$ 为 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,且谱半径 $\rho(\boldsymbol{\Omega}) < 1$,则式(7)的平衡位置全局指数稳定. 其中:

$$\boldsymbol{A}_1 = \mathrm{diag}(a_1, a_2, \cdots, a_n);$$

$$\boldsymbol{B}_1 = \begin{pmatrix} -|w_{11}\dot{g}| & -|w_{12}\dot{g}| & \cdots & -|w_{1n}\dot{g}| \\ -|w_{21}\dot{g}| & -|w_{22}\dot{g}| & \cdots & -|w_{2n}\dot{g}| \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ -|w_{n1}\dot{g}| & -|w_{n2}\dot{g}| & \cdots & -|w_{nn}\dot{g}| \end{pmatrix};$$

$$\boldsymbol{C}_1 = \mathrm{diag}(c_1, c_2, \cdots, c_n);$$

$$\boldsymbol{D}_1 = \mathrm{diag}(-d_1, -d_2, \cdots, -d_n).$$

证明 因为 Ξ 为 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,又矩阵 Ξ 为 $\boldsymbol{M}$ 矩阵且与矩阵 $\boldsymbol{\Omega}$ 的谱半径小于 1 是等价的,则根据定义 1 可得矩阵 Ξ 的谱半径 $\rho(\Xi) < 1$,故若能证明全局指数稳定,便证明了系统(7)的平衡位置存在且唯一.

由 Ξ 的 $\boldsymbol{M}$ 矩阵性质,存在常数 $\alpha_i > 0$, $\beta_i > 0$ $(i = 1,2,\cdots,n)$,使得 $-\alpha_i a_i + \beta_i d_i < 0 (i = 1,2,\cdots,n)$, $-\beta_j c_j + \sum\limits_{i=1}^{n}\alpha_i|w_{ij}\dot{g}| < 0 (j = 1,2,\cdots,n)$.

作正定径向无界的 Lyapunov 函数

$$V = \sum_{i=1}^{n}\alpha_i|\bar{m}_i| + \sum_{i=1}^{n}\beta_i|\bar{p}_i(t)| \tag{8}$$

沿式(7)的解,对 V 求 Dini 导数,便有

$$\begin{aligned}
D^+V\Big|_{(7)} &= \left(\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\dot{\bar{m}}_i(t)\cdot\mathrm{sgn}\bar{m}_i(t)\right) + \left(\sum_{i=1}^{n}\beta_i\dot{\bar{p}}_i(t)\cdot\mathrm{sgn}\bar{p}_i(t)\right) = \\
&\left(\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\left(-a_i\bar{m}_i(t) + \sum_{j=1}^{n}w_{ij}\left(g(p_j(t)) - g(p_j^*)\right)\right)\cdot\mathrm{sgn}\bar{m}_i(t)\right) + \\
&\left(\sum_{i=1}^{n}\beta_i(-c_i\bar{p}_i(t) + d_i\bar{m}_i(t))\cdot\mathrm{sgn}\bar{p}_i(t)\right) \leqslant \\
&\left(\sum_{i=1}^{n}\alpha_i(-a_i\bar{m}_i(t)\cdot\mathrm{sgn}\bar{m}_i(t) + \sum_{j=1}^{n}w_{ij}(g(p_j(t)) - g(p_j^*))\cdot\mathrm{sgn}\bar{m}_i(t))\right) + \\
&\left(\sum_{i=1}^{n}\beta_i(-c_i\bar{p}_i(t)\cdot\mathrm{sgn}\bar{p}_i + d_i\bar{m}_i(t)\cdot\mathrm{sgn}\bar{p}_i(t))\right) \leqslant \\
&\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\left(-a_i|\bar{m}_i(t)| + \sum_{j=1}^{n}w_{ij}|g(p_j) - g(p_j^*)|\right) + \sum_{i=1}^{n}\beta_i(-c_i|\bar{p}_i(t)| + |d_i\bar{m}_i(t)|) \leqslant \\
&\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\left(-a_i|\bar{m}_i(t)| + \sum_{j=1}^{n}w_{ij}|\dot{g}(\xi)(p_j - p_j^*)|\right) + \sum_{i=1}^{n}\beta_i(-c_i|\bar{p}_i(t)| + |d_i\bar{m}_i(t)|) \leqslant \\
&\sum_{i=1}^{n}\left(-\alpha_i a_i|\bar{m}_i(t)|\right) + \sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}\alpha_i|w_{ij}\dot{g}||\bar{p}_j(t)| - \sum_{i=1}^{n}\beta_i c_i|\bar{p}_i(t)| + \sum_{i=1}^{n}\beta_i d_i|\bar{m}_i(t)| \leqslant \\
&\sum_{i=1}^{n}(-\alpha_i a_i + \beta_i d_i)|\bar{m}_i(t)| + \sum_{i=1}^{n}\left(-\beta_i c_i + \sum_{j=1}^{n}\alpha_i|w_{ij}\dot{g}|\right)|\bar{p}_i(t)| \leqslant \\
&\sum_{i=1}^{n}\frac{(-\alpha_i a_i + \beta_i d_i)}{\alpha_i}\alpha_i|\bar{m}_i(t)| + \sum_{i=1}^{n}\left(\frac{-\beta_i c_i + \sum\limits_{j=1}^{n}\alpha_i|w_{ij}\dot{g}|}{\beta_i}\right)\beta_i\bar{p}_i(t) \leqslant \\
&-\min_{1\leqslant i\leqslant n}\left[\left|\frac{-\alpha_i a_i + \beta_i d_i}{\alpha_i}\right|, \left|\frac{-\beta_i c_i + \sum\limits_{j=1}^{n}\alpha_i|w_{ij}\dot{g}|}{\beta_i}\right|\right] \\
&\left(\sum_{i=1}^{n}(-\alpha_i|\bar{m}_i(t)|) + \sum_{i=1}^{n}\beta_i\bar{p}_i(t)\right) := -\xi V(t),
\end{aligned}$$

故

$$V(m(t), p(t)) \leqslant V(m(t_0), p(t_0))\mathrm{e}^{-\xi(t-t_0)}. \tag{9}$$

其中,

$$\xi = \min\left[\left|\frac{-\alpha_i a_i + \beta_i d_i}{\alpha_i}\right|, \left|\frac{-\beta_j c_j + \sum\limits_{j=1}^{n}a_i|w_{ij}\dot{g}|}{\beta_i}\right|\right].$$

表达式(9) 说明式(7) 的平凡解是全局指数稳定的. 从而式(1) 的平衡位置 $m_i = m_i^*$, $p_i = p_i^*$ 全局指数稳定. 证毕.

推论 1 若 $\begin{cases} a_i > d_i, \\ c_j > \sum\limits_{i=1}^{n}|w_{ij}\dot{g}|, \end{cases}$ $i, j = 1, 2, \cdots, n,$

则式(7)的平凡解全局指数稳定,从而式(1)的平衡位置 $m_i=m_i^*, p_i=p_i^*$ 为全局指数稳定.

推论2 若 $\begin{cases} c_i > d_i, \\ a_i > \sum\limits_{i=1}^{n} | w_{ij}\dot{\bar{g}} |, \end{cases} i,j=1,2,\cdots,n,$

则式(7)的平凡解全局指数稳定,从而式(1)的平衡位置 $m_i=m_i^*, p_i=p_i^*$ 为全局指数稳定.

证明 推论1和推论2的条件蕴含 Ξ 为 $\boldsymbol{M}$ 矩阵,故结论成立.

定理3 若存在 $\alpha_i>0,\beta_i>0(i=1,2,\cdots,n)$,使得矩阵 $\boldsymbol{G}=\begin{pmatrix}\boldsymbol{A}_2 & \boldsymbol{B}_2\\ \boldsymbol{B}_2^{\mathrm{T}} & \boldsymbol{C}_2\end{pmatrix}$ 负定,其中:

$$\boldsymbol{A}_2=\operatorname{diag}(-2\alpha_1a_1,-2\alpha_2a_1,\cdots,-2\alpha_na_1);$$

$$\boldsymbol{B}_2=\begin{pmatrix}\alpha_1w_{11}\dot{g}+\beta_1d_1 & \alpha_1w_{12}\dot{g} & \cdots & \alpha_1w_{1n}\dot{g}\\ \alpha_2w_{21}\dot{g} & \alpha_2w_{22}\dot{g}+\beta_2d_2 & \cdots & \alpha_2w_{2n}\dot{g}\\ \vdots & \vdots & & \vdots\\ \alpha_nw_{n1}\dot{g} & \alpha_nw_{n2}\dot{g} & \cdots & \alpha_nw_{nn}\dot{g}+\beta_nd_n\end{pmatrix};$$

$$\boldsymbol{C}_2=\operatorname{diag}(-2\beta_1c_1,-2\beta_2c_2,\cdots,-2\beta_nc_n).$$

且 $\int_{t_0}^{t}\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))'\mathrm{d}\xi\to-\infty$ 当 $t\to+\infty$ $\left(\text{或}\int_{t_0}^{t}\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))'\mathrm{d}\xi\leqslant-\varepsilon(t-t_0)\right)$,则式(7)的平衡位置 $m_i=m_i^*, p_i=p_i^*$ 全局渐近稳定(全局指数稳定).其中,$\lambda_{\max}\boldsymbol{G}(t)$ 为负定矩阵 $\boldsymbol{G}$ 的最大特征值.

证明 做正定径向无界的 Lyapunov 函数

$$V=\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\bar{m}_i^2+\sum_{i=1}^{n}\beta_i\bar{p}_i^2. \tag{10}$$

沿式(7)的解对 V 求导数,便有

$$\left.\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}\right|_{(7)}=\left(\sum_{i=1}^{n}\alpha_i\bar{m}_i^2(t)+\sum_{i=1}^{n}\beta_i\bar{p}_i^2(t)\right)'=$$

$$\sum_{i=1}^{n}\alpha_i(\bar{m}_i^2(t))'+\sum_{i=1}^{n}\beta_i(\bar{p}_i^2(t))'=$$

$$\sum_{i=1}^{n}\alpha_i2\bar{m}_i(t)\dot{\bar{m}}_i(t)+\sum_{i=1}^{n}\beta_i2\bar{p}_i(t)\dot{\bar{p}}_i(t)=$$

$$\sum_{i=1}^{n}\alpha_i2\bar{m}_i(t)\Big(-a_i\bar{m}_i(t)+\sum_{j=1}^{n}w_{ij}(g(p_j(t))-g(p_j^*))\Big)+$$

$$\sum_{i=1}^{n}\beta_i2\bar{p}_i(t)(-c_i\bar{p}_i(t)+d_i\bar{m}_i(t))=$$

$$\sum_{i=1}^{n}\alpha_i2\bar{m}_i(t)\Big(-a_i\bar{m}_i(t)+\sum_{j=1}^{n}w_{ij}(\dot{g}\cdot\bar{p}_j(t))\Big)+$$

$$\sum_{i=1}^{n}\beta_i2\bar{p}_i(t)(-c_i\bar{p}_i(t)+d_i\bar{m}_i(t))=$$

$$\sum_{i=1}^{n}-2\alpha_ia_i\bar{m}_i^2(t)+\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}2\alpha_iw_{ij}\dot{g}\cdot\bar{m}_i(t)\bar{p}_j(t)-$$

$$\sum_{i=1}^{n}2\beta_ic_i\bar{p}_i^2(t)+\sum_{i=1}^{n}2\beta_id_i\cdot\bar{m}_i(t)\bar{p}_j(t)=$$

$$\begin{pmatrix}\bar{m}_1\\ \vdots\\ \bar{m}_n\\ \bar{p}_1\\ \vdots\\ \bar{p}_n\end{pmatrix}^{\mathrm{T}}\boldsymbol{G}\begin{pmatrix}\bar{m}_1\\ \vdots\\ \bar{m}_n\\ \bar{p}_1\\ \vdots\\ \bar{p}_n\end{pmatrix}\leqslant\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))\left[\sum_{i=1}^{n}\bar{m}_i^2+\sum_{i=1}^{n}\bar{p}_i^2\right]\dot{g}\leqslant$$

$$\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))\frac{1}{\max\limits_{1\leqslant i\leqslant n}[\alpha_i,\beta_i]}V,$$

故有

$$V(m(t),p(t))\leqslant$$

$$V(m(t_0),p(t_0))\exp\left[\frac{1}{\max\limits_{1\leqslant i\leqslant n}[\alpha_i,\beta_i]}\int_{t_0}^{t}\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))\mathrm{d}\xi\right]. \tag{11}$$

故,当 $\int_{t_0}^{t}\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))\mathrm{d}\xi\to-\infty\ (t\to+\infty)$ 时,式(7)的平凡解全局渐近稳定,从而式(1)的平衡位置 $m=m^*,p=p^*$ 全局渐近稳定.

当 $\int_{t_0}^{t}\lambda_{\max}(\boldsymbol{G}(\xi))\mathrm{d}\xi\leqslant-\varepsilon(t-t_0)$ 时,式(7)的平凡解全局指数稳定,从而式(1)的平衡位置 $m=m^*,p=p^*$ 全局指数稳定.

故式(7)的平凡解全局渐近稳定(全局指数稳定),式(1)的平衡位置 $m_i=m^*,p_i=p_i^*$ 全局渐近稳定(全局指数稳定).

注:运用定理3时,验证条件 $\boldsymbol{G}$ 负定比较困难,因为 $\boldsymbol{G}$ 中 $\boldsymbol{B}_2$ 为函数矩阵.为克服这一困难,有

定理4 若存在 $\alpha_i>0,\beta_i>0,i=1,2,\cdots,n$,使得下列矩阵 $\bar{\boldsymbol{G}}=\begin{pmatrix}\boldsymbol{A}_2 & \bar{\boldsymbol{B}}_2\\ \bar{\boldsymbol{B}}_2^{\mathrm{T}} & \boldsymbol{C}_2\end{pmatrix}$ 负定,其中,$\boldsymbol{A}_2,\boldsymbol{C}_2$ 见定理3,

$$\bar{\boldsymbol{B}}_2=\begin{pmatrix}\sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_1w_{11}g'(\xi)+\beta_1d| & \cdots & \sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_1w_{1n}g'(\xi)|\\ \sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_2w_{21}g'(\xi)| & \cdots & \sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_2w_{2n}g'(\xi)|\\ \vdots & & \vdots\\ \sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_nw_{n1}g'(\xi)| & \cdots & \sup\limits_{\xi\in\mathbf{R}}|\alpha_nw_{nn}g'(\xi)+\beta_nd_n|\end{pmatrix},$$

则式(7)的平凡解全局指数稳定,式(1)的平衡位置 $m_i=m_i^*,p_i=p_i^*$ 全局指数稳定.

证明 因为 $\bar{\boldsymbol{G}}$ 为对称的数值矩阵,且负定.根据矩阵对元素的连续依赖性,必存在 $0<\varepsilon\ll1$,使得 $\boldsymbol{G}^*=\bar{\boldsymbol{G}}+\operatorname{diag}(\varepsilon_1,\varepsilon_2,\cdots,\varepsilon_n)$ 也是负定的.作径向

无界的 Lyapunov 函数

$$\bar{V}(\boldsymbol{m},\boldsymbol{p}) = \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i\bar{m}_i^2 + \beta_i\bar{p}_i^2)\mathrm{e}^{\varepsilon t}. \qquad (12)$$

沿式(7)对式(12)求导得

$$\frac{\mathrm{d}\bar{V}}{\mathrm{d}t} \leqslant \begin{pmatrix}\bar{m}_1\\ \vdots\\ \bar{m}_n\\ \bar{p}_1\\ \vdots\\ \bar{p}_n\end{pmatrix}^{\mathrm{T}} (\boldsymbol{G} + \mathrm{diag}(\varepsilon_1,\cdots,\varepsilon_{2n})) \begin{pmatrix}\bar{m}_1\\ \vdots\\ \bar{m}_n\\ \bar{p}_1\\ \vdots\\ \bar{p}_n\end{pmatrix}\mathrm{e}^{\varepsilon t} =$$

$$\begin{pmatrix}|\bar{m}_1|\\ \vdots\\ |\bar{m}_n|\\ |\bar{p}_1|\\ \vdots\\ |\bar{p}_n|\end{pmatrix}^{\mathrm{T}} \boldsymbol{G}^* \begin{pmatrix}|\bar{m}_1|\\ \vdots\\ |\bar{m}_n|\\ |\bar{p}_1|\\ \vdots\\ |\bar{p}_n|\end{pmatrix}\mathrm{e}^{\varepsilon t} \leqslant 0. \qquad (13)$$

故

$$\sum_{i=1}^{n}(\alpha_i m_i^2 + \beta_i\bar{p}_i^2)\mathrm{e}^{\varepsilon t} \leqslant \sum_{i=1}^{n}(\alpha_i m_i^2(t_0) + \beta_i\bar{p}_i^2(t_0)),$$

从而

$$\sum_{i=1}^{n}(\alpha_i m_i^2(t) + \beta_i\bar{p}_i^2(t)) \leqslant V(t_0)\mathrm{e}^{-\varepsilon(t-t_0)}. \qquad (14)$$

估计式(14)说明式(7)的平凡解全局指数稳定,因此,式(1)的平衡位置 $m_i = m_i^*, p_i = p_i^*$ 全局指数稳定. 证毕.

注:定理4的条件虽然加强了,但此时 $\bar{\boldsymbol{G}}$ 为一个数值矩阵,验证就较容易,且结论为全局指数稳定.

4 结论

Conclusion

基因调控网络是指生物内各个基因在表达过程中相互制约、相互影响所形成的一个复杂网络,目前,描述基因调控网络的模型有多种形式.本文研究了由微分方程描述的具有 SUM 逻辑的基因调控网络的性质,在较一般的条件下,证明了该网络存在唯一的平衡位置,并给出了平衡位置是全局稳定的若干充分条件.这些结论显示该基因调控网络存在全局稳定的平衡位置.

参考文献

References

[1] 赵国屏.生物信息学[M].北京:科学出版社,2002
ZHAO Guoping. Bioinformatics[M]. Beijing: Science Press, 2002

[2] 刘德培.后基因组时代全基因组调控网络研究[J].中华医学杂志,2005,85(36):2526-2526
LIU Depei. Study on complete genome regulation networks in post-genomic period[J]. National Medical Journal of China, 2005, 85(36):2526-2526

[3] 雷耀山,史定华,王翼飞,等.基因调控网络的生物信息学研究[J].自然杂志,2004,26(1):7-12
LEI Yaoshan, SHI Dinghua, WANG Yifei, et al. Reviewing the study of gene regulatory networks from bioinformatics [J]. Nature Magazine, 2004, 26(1):7-12

[4] 易东,李辉智,杨梦苏.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,2003,13(24):74-78
YI Dong, LI Huizhi, YANG Mengsu. Study on gene regulation networks and the construction of mathematical model[J]. China Journal of Modern Medicine, 2003, 13(24):74-78

[5] 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

[6] 柳伟伟,贺佳,吴骋,等.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, WU Cheng, et al. Application of differential equation model in gene regulation networks[J]. Chinese Journal of Health Statistics, 2008, 25(1):91-96

[7] De Jong H. Modelling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review[J]. Journal of Computational Biology, 2002, 9(1):67-103

[8] Dewey T G, Galas D J. Gene regulatory networks[M]//Koonin W V, Wolf Y I, Karev G P. Power Laws, Scale-Free Networks and Genome Biology. New York: Springer, 2006:106-122

[9] D'haeseleer P, Liang S, Somogyi R. Genetic network inference: From coexpression clustering to reverse engineering[J]. Oxford Journal, 2000, 16(8):707-726

[10] Someren E P V, Wessels L F A, Reinders M J T. Genetic network models: A comparative study[C]//Proceedings of SPIE, 2001: 236-247

[11] Gelenbe E. Modelling gene regulatory networks[J]. Computer Science, 2008, 5151:19-32

[12] Grammaticos B, Carstea A S, Ramani A. On the dynamics of a gene regulatory network[J]. Journal of Physics A: Mathematical and General, 2006, 39(12):2965-2971

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

[14] Wolf D M, Eeckman F H. On the relationship between genomic regulatory element organization and gene regulatory dynamics[J]. Journal of Theoretical Biology, 1998, 195(2):167-186

[15] Smolen P, Baxter D A, Byrne J H. Modeling transcriptional control in gene networks-methods, recent results, and future directions [J]. Bulletin of Mathematical Biology, 2000, 62(2):247-292

[16] 杜智华,王宜伟.一种新颖的基因调控网络结构学习方法[J].计算机应用,2009,29(6):1539-1543
DU Zhihua, WANG Yiwei. Novel structure learning method for constructing gene regulatory network[J]. Journal of Computer Application, 2009, 29(6):1539-1543

[17] Bentley P J. Evolving fractal gene regulatory networks for robot control[C]//Proceedings of ECAL, 2003:753-762

[18] Li C G, Chen L N, Aihara K. Stability of genetic networks with SUM regulatory logic: Lur'e system and LMI approach[J]. IEEE Transactions on Circuits and Systems 1: Regular Papers, 2006, 53(11):2451-2458

[19] Wang G J, Cao J D. Robust exponential stability analysis for stochastic genetic networks with uncertain parameters[J]. Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 2009, 14

(8):3369-3378
[20] Cao J D, Ren F L. Exponential stability of discrete-time genetic regulatory networks with delays[J]. IEEE Transactions on Neural Networks,2008,19(3):520-523
[21] Chesi G, Hung Y S. Stability analysis of uncertain genetic SUM regulatory networks[J]. Automatica,2008,44(9):2298-2305
[22] Sun Y H, Feng G, Cao J D. Stochastic stability of Markovian switching genetic regulatory networks[J]. Physics Letters A,2009,373(18/19):1646-1652
[23] Ren F L, Cao J D. Asymptotic and robust stability of genetic regulatory networks with time-varying delays[J]. Neurocomputing,2008,71(4/5/6):834-842
[24] Chen L, Aihara K. Stability of genetic regulatory networks with time delay[J]. IEEE Transactions on Circuits and Systems 1:Fundamental Theory and Applications,2002,49(5):602-608
[25] Ribeiro A S, Kauffman S A. Noisy attractors and ergodic sets in models of gene regulatory networks[J]. Journal of Theoretical Biology,2007,247(4):743-755
[26] Wang Y, Ma Z J, Shen J W, et al. Periodic oscillation in delayed gene networks with SUM regulatory logic and small perturbations[J]. Mathematical Biosciences,2009,220(1):34-44
[27] Sun L F, Jiang L, Li M H, et al. Statistical analysis of gene regulatory networks reconstructed from gene expression data of lung cancer[J]. Physica A:Statistical Mechanics and its Applications,2006,370(2):663-671
[28] Friedman N, Linial M, Nachman I, et al. Using Bayesian networks to analyze expression data[J]. Journal of Computational Biology,2000,7(3/4):601-620
[29] Hartemink A J, Gifford D K, Jaakkola T S, et al. Bayesian methods for elucidating genetic regulatory networks[J]. IEEE Intelligent Systems 2002,17(2):37-43
[30] Chaouiya C, Remy E, Thieffry D, et al. Petri net modeling of biological regulatory networks[J]. Journal of Discrete Algorithms,2008,6(2):165-177
[31] Hardy S, Robillard P N. Modeling and simulation of molecular biology systems using Petri nets: Modeling goals of various approaches[J]. Journal of Bioinformatics and Computational Biology,2004,2(4):595-613
[32] Somogyi R, Sniegoski C. Modeling the complexity of genetic networks: understanding multigenic and pleiotropic regulation[J]. Complexity,1996,1(6):45-63
[33] Weaver D C, Workman C T, Storm G D. Modeling regulatory networks with weight matrices[J]. Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing,1999,4:112-123
[34] Bolouri H, Davidson E H. Modeling transcriptional regulatory networks[J]. Bioessays,2002,24(12):1118-1129
[35] Chen L, Aihara K. Stability of genetic regulatory networks with timed delay[J]. IEEE Transactions on Circuits Systems 1:Fundamental Theory and Applications,2002,49(5):602-608
[36] Smolen P, Baxter D A, Byrne J H. Mathematical modeling of gene networks review[J]. Neuron,2000,26(3):567-580
[37] Goodwin B C. Temporal organization in cells[M]. New York: Academic Press,1963
[38] Chen T, He H L, Church G M. Modeling gene expression with differential equations[J]. Pacific Symposium of Biocomputing,1999,14:29-40
[39] Tian T, Burragea K, Burragea P M, et al. Stochastic delay differential equations for genetic regulatory networks[J]. Journal of Computational and Applied Mathematics,2007,205(2):696-707
[40] Yuh C H, Bolouri H, Davidson E H. Genomic cis-regulatory logic: Experimental and computational analysis of a sea urchin gene[J]. Science,1998,279:1896-1902
[41] Kalir S, Mangan S, Alon U. A coherent feed-forward loop with a SUM input function prolongs flagella expression in Escherichia coli[J]. Molecular Syst Biol,2005,1(1):msb4100010-E1-msb4100010-E6
[42] 尤秉礼. 常微分方程补充教程[M]. 北京:人民教育出版社,1982
YOU Bingli. Supplementary course of differential equation[M]. Beijing: Peoples Education Press,1982.
[43] 廖晓昕. 稳定性的数学理论及应用[M]. 武汉:华中师范大学出版社,2001
LIAO Xiaoxin. Mathematical theory of stability and its application[M]. Wuhan: Central China Normal University Press,2001

Qualitative analysis of a gene regulatory network

CHEN Shaobai[1] LUO Jia[1]

1 College of Science, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081

Abstract Based on the Banach contraction mapping principle, the existence and uniqueness of the solution of a class of gene regulatory network with SUM logic was discussed. Combined with the actual background of gene regulatory networks, the equilibrium point of the Lyapunov stability was analyzed and several sufficient conditions were obtained.

Key words gene regulatory network; uniqueness; Lyapunov stabilization