

时滞基因调控网络的 稳定性

SHIZHI JIYIN TIAOKONG WANGLUO DE
WENDINGXING

王政霞 ● 著



华南理工大学出版社

时滞基因调控网络的 稳定性

王政霞 ○ 著

西南交通大学出版社
· 成 都 ·

图书在版编目 (C I P) 数据

时滞基因调控网络的稳定性 / 王政霞著. — 成都:
西南交通大学出版社, 2017.5
ISBN 978-7-5643-5231-8

I. ①时… II. ①王… III. ①基因表达调控 - 研究
IV. ①Q786

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 007825 号

时滞基因调控网络的稳定性	王政霞 著	责任编辑 黄庆斌 特邀编辑 蒋 蓉 封面设计 何东琳设计工作室
--------------	-------	---------------------------------------

印张 8.5 字数 136千	出版发行 西南交通大学出版社
成品尺寸 170 mm × 230 mm	网址 http://www.xnjdcbs.com
版次 2017年5月第1版	地址 四川省成都市二环路北一段111号 西南交通大学创新大厦21楼
印次 2017年5月第1次	邮政编码 610031
印刷 成都勤德印务有限公司	发行部电话 028-87600564 028-87600533
书号 ISBN 978-7-5643-5231-8	定价 48.00元

图书如有印装质量问题 本社负责退换
版权所有 盗版必究 举报电话: 028-87600562

前 言

基因调控网络是一类重要的复杂网络，是生命体完成各种复杂信号处理功能的核心部件。在后基因组时代，如何正确定量地理解基因间的相互作用，掌握基因调控网络的拓扑和动力学性质已成为 21 世纪生命科学研究中最重要的课题之一。众所周知，在网络系统中，时滞的引入往往会引起系统动力学性质上很大的变化，而由于信号传输速度的有限性，时滞对系统的影响是不得不考虑的一个重要因素。由于时滞基因调控网络是时滞大系统的重要组成部分，所以同样具有非常丰富的动力学性质。基因调控过程本身就是一个充满噪声的过程，因此，噪声对基因调控网络的影响也是必须考虑的因素。本书主要讨论时滞和噪声两个因素对基因调控网络稳定性的影响，并进行了一系列研究，获取了一些有意义的成果。

本书的主要内容和创新之处可概述如下：

(1) 带时变时滞和噪声扰动的基因调控网络的鲁棒稳定性分析。

由于转录、翻译的缓慢过程将不可避免地导致时间延迟，个体分子的随机出生和死亡以及环境的扰动，使基因调控过程充满了噪声。本书研究了一个带时变时滞的随机基因调控网络的鲁棒稳定性问题；基于 Lyapunov 方法和 Lur'e 系统方法，得到了基因调控网络新颖的时滞相关、速率相关的鲁棒稳定性的充分判定准则。

(2) 时变时滞对随机基因调控网络的指数稳定性影响。

时变时滞可以是关于时间 t 的函数，那么函数可能是可微或不可微的。在时滞可微和时滞不可微的不同前提下，分别研究了时滞对随机基因调控网络的指数稳定性的影响，并分别以线性矩阵不等式的形式给出了时滞相关、速率相关和时滞相关、速率无关的全局指数稳定性的充分判据。由于基因调控网络在外部干扰下快速收敛到平衡状态，这对于基

因电路的设计具有非常重要的意义，所以本书对基因调控网络指数稳定性的研究为基因电路的设计提供了理论依据。

（3）带混杂时滞的随机基因调控网络的稳定性分析。

由于不同尺寸和长度分子组成大量的并行路径的空间范围，导致了各种分布式传输延迟。本书研究了带时变时滞和连续分布时滞的随机基因调控网络的渐近和鲁棒稳定性问题。对时滞可微和不可微条件分别进行了分析，且时滞函数的导数必须小于 1 的限制被取消，激活函数采用更一般的描述，转录和翻译过程都考虑了噪声的影响。利用 Lyapunov-Krasovskii 泛函和随机微分方法得到了基于 LMI 的充分判据。目前对带混杂时滞的基因调控网络稳定性的研究比较少，本书对混杂时滞对基因调控网络稳定性的影响作了初探，有利于为实际应用提供帮助。

（4）参数不确定性对时滞耦合基因调控网络的鲁棒稳定性影响。

由于在不确定基因调控网络中，平衡点是依赖于参数变化的非线性方程的解，因此平衡点是未知的。我们讨论了参数不确定性对时滞基因调控网络稳定性的影响。当参数不确定性出现时，时滞基因调控网络在包含原系统平衡点的一个区域内是稳定的。利用 Lyapunov 稳定性理论的扩展条件，得到了时滞基因调控网络稳定性的新判据，并估计了收敛区域边界。本书对具有未知平衡点的基因调控网络鲁棒稳定性作了初步探讨，为这类系统的鲁棒稳定性研究提供了一个理论依据。

王政霞

2017.5

目 录

1	绪 论	1
1.1	基因调控网络及其发展	1
1.2	基因调控网络研究的主要内容、意义及面临的挑战	12
1.3	本书的研究内容、方法和主要贡献	16
1.4	本书的结构安排	18
2	带随机噪声的时滞基因调控网络的鲁棒稳定性分析	19
2.1	引 言	19
2.2	问题描述和预备知识	21
2.3	变时滞随机基因调控网络的鲁棒稳定性分析	27
2.4	数值实例	37
2.5	本章小结	41
3	时变时滞对随机基因调控网络的指数稳定性影响	42
3.1	引 言	42
3.2	问题描述和预备知识	43
3.3	时滞相关和速率相关的随机基因调控网络的指数稳定性	45
3.4	时滞相关和速率无关的随机基因调控网络的指数稳定性	55
3.5	数值仿真	62
3.6	本章小结	68
4	具有混杂时滞的随机基因调控网络的稳定性分析	69
4.1	引 言	69
4.2	问题描述和预备知识	70
4.3	带混杂时滞的随机基因调控网络的均方渐近稳定性	72

4.4	带混杂时滞的随机基因调控网络的均方鲁棒稳定性	86
4.5	数值仿真	92
4.6	本章小结	97
5	参数不确定性对时滞基因调控网络的稳定性影响	98
5.1	引言	98
5.2	问题描述和预备知识	99
5.3	主要结论	103
5.4	数值实例	108
5.5	本章小结	111
6	总结和展望	112
6.1	本书工作的总结	112
6.2	后续研究工作的展望	113
	参考文献	115

1 绪 论

1.1 基因调控网络及其发展

1.1.1 引 言

1953 年, Watson 和 Crick 发现了 DNA 的双螺旋结构, 由此开创了分子生物学的新时代^[1]。分子生物学的中心目标是了解某个生物系统对蛋白质合成的调控, 以及这种调控对来自系统内外信号的反应。在任何生命形式中的所有细胞都载有相同的基因组数据, 但它们的蛋白质组成却可以有很大的不同。蛋白质合成是由很多细胞机制在不同水平上所调控的, 在众多蛋白质合成调控环节中的一个就是 mRNA 转录, 而蛋白质本身就在这个过程中起着重要的作用: 它们附着到 DNA 的调控区域上, 同时影响它们所调控基因的转录。从分子水平上研究生物的生长、发育等现象, 使科学家认识到基因调控的重要意义。

受技术条件的限制, 在过去的一个世纪中, 分子生物学的很多领域只是研究少数几个分子或基因在特定生命现象中所起的作用。随着人类基因组计划 (Human Genome Project, HGP) 的实施, 已经越来越清楚地知道很多生物功能不是只有几个分子或基因所控制的。相反, 几乎所有的生物特征都是由细胞内众多成分 (如 DNA、RNA、蛋白质和小分子物质) 之间复杂的相互作用所引起的, 生命科学进入了后基因组时代 (Post-Genome Era)。在后基因组时代^[2], 生命科学研究不再对单个基因进行研究, 而是对整个基因组的功能记忆动态变化规律进行研究。因此,

研究人员需要从系统的水平来研究指定的某一个生物系统，而不是仅研究几个基因的功能^[3]。

生命系统是一个内外相互作用的自组织系统，即存储生命信息的各基因并不是孤立地发挥作用，而是通过形成“基因网络”这样一个复杂系统来推动生命的演化。基因的表达并不是独立的，而是受其他基因的影响，同时这个基因又影响到其他基因的表达，这种互相影响、相互制约的关系构成了复杂的基因调控网络（Genetic Regulatory Network）。从系统的观点来看，一个细胞就是一个复杂的动力学系统，其中每个基因相当于系统的一个变量，各个变量之间又互相影响。研究基因表达调控网络首先要建立调控网络的模型^[4]，然后通过模型来分析基因之间的相互关系。因此，一些科学家已经开始利用系统动力学的手段来研究基因调控网络^[5-9]，并且取得了较好的效果。

与此同时，在这一领域还有大量亟待解决的问题。首先是基因调控网络的重建。生物技术的高速发展使得对大量生物的同时测量成为可能。而基因调控网络重建就是在这些数据基础上找出生物学系统中组成成分之间的互相依赖关系，进而对这些网络进行深入分析。一方面，我们可以从拓扑结构上对这些基因调控网络的结构进行分析^[3,10]。另一方面，我们也可以深入研究发生在这些网络上的一些具体动力学行为^[11-13]，这些动力学行为往往具有重要的现实意义。

在生命科学领域，基因调控网络作为一种系统的、定量的研究方法正在受到重视。该方法建立在分子生物学、非线性科学和信息学等多学科交叉的基础上。基因调控网络是一种动力系统模型，因而具有稳定性、同步、分岔、层次性等一系列非线性系统的特性。微生物到人类基因表达数据的飞速增长，生物学不再仅仅是基于观察和实验的科学，基因调控网络理论将在解释和预测生命现象中发挥积极的作用。随着分子生物学、数学和计算机科学的迅速发展，人们又相继提出了多种基因调控网络模型^[14]，并研究了其相关动力学性质，从而掀起了一股研究基因调控网络的热潮。

1.1.2 基因调控网络的基本原理

1. 基因表达调控

1) 基因表达过程

基因表达是指细胞在生命过程中,把存储在 DNA 顺序中遗传信息经过转录和翻译,转变成具有生物活性的蛋白质分子。

转录是指在 RNA 聚合酶的催化下,以 DNA 为模板,根据碱基配对原则合成 RNA 的过程。由此产生两类 RNA:一类是信使 RNA (mRNA)。mRNA 是 RNA 的一种,其作用是把 DNA 的某一区段(即一个或几个基因)的遗传信息转录下来,从细胞核带到细胞质里的核糖体上,并作为模板控制蛋白质的合成。另一类是 tRNA (转运 RNA),它能在核糖体合成时运载氨基酸。各种氨基酸都有它专用的 tRNA,各种 tRNA 一方面依靠酶把特定的氨基酸装载在它的氨基酸臂上,另一方面又有反密码子和结合在核糖体上的 mRNA 的密码子相对应,能按 mRNA 确定的顺序合成蛋白质。

翻译是指以 mRNA 为模板,使氨基酸按一定顺序合成蛋白质多肽链的过程。细胞核中 DNA 某一区段转录出来的 mRNA,从核孔传出进入细胞质后,能和细胞质的核糖体结合起来。游离在细胞质中的 tRNA 又可把氨基酸带到核糖体上,装配成为蛋白质的多肽链。在核糖体上,一个由 tRNA 运载来的氨基酸,按照 mRNA 的密码互相连接不断装配起来,形成中的多肽链便不断伸长。当某一氨基酸从 tRNA 转导肽链上以后,相应的 tRNA 就退出核糖体,再去搬运新的氨基酸,直到碰上 mRNA 的终止密码,因为终止密码不能决定任何氨基酸,肽链合成便结束。核糖体能沿着 mRNA 向前移动,或者说 mRNA 能穿过核糖体向前移动。当一个核糖体搭到 mRNA 上,开始向前移动后不久,另一个核糖体又可搭上去。这样,一个 mRNA 分子上可以有几个核糖体连续地进行流水作业,翻译出相同的蛋白质多肽链,当翻译成的多肽链离开了核糖体,便一个个盘曲、折叠形成具有一定的空间结构的蛋白质分子。

由此可见,在蛋白质的合成过程中,基因表达是一个相当复杂的过程,并且在各个阶段都要被合理地调控^[14]。除了 DNA 转录调控外,在

RNA 加工、RNA 转运、RNA 翻译、翻译后的蛋白质修饰的过程中也都存在着调控关系，如图 1.1 所示。因此，这就构成了一个复杂的基因调控网络，网络的元素有 DNA、RNA、蛋白质，还有一些其他分子，这些元素之间互相调控，维持着生物系统的平衡演化。

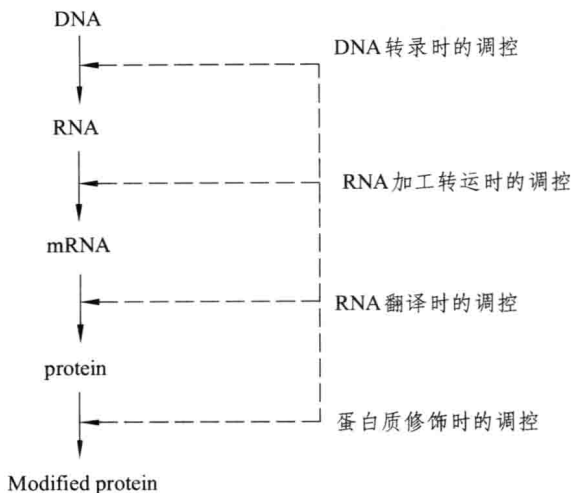


图 1.1 蛋白质合成过程中不同阶段都存在调控关系

2) 调控机制

基因调控分为正、负调控，即诱导和抑制。如果基因处在正调控下，特定调控因子的存在增加基因的表达，当调控因子缺乏时使表达下降，这种因子为激活子（activator）。在负调控下，特定调控因子的存在使基因的表达减少，当调控因子缺乏时表达增加，这种因子成为抑制子（repressor）。激活子是结合在操纵基因上的一种蛋白，加速操纵子和操纵子的酶的转录。抑制子也是结合在操纵基因上的一种蛋白，它组织操纵子和操纵子酶的转录。阻遏物可分为竞争型和非竞争型。前者通过结合在与激活子相同或重叠区域的操纵子上以阻遏激活子。后者，一旦抑制子结合在操纵子上，直接影响基因的转录。

正反馈和负反馈是基因调控网络中基因互相作用的体现，它们在研究基因调控网络的动力学行为上有着至关重要的地位^[15-17]。通常来说，正反馈调控使系统产生多个稳定状态，负反馈调控增加系统的振动性。

实际问题中基因往往由多个正调控因子和负调控因子同时调控其表达，而这个基因本身又调控其他基因的表达。因此，基因调控网络中研究多个调控因子的相互作用十分重要。

2. 基因调控网络的基本特性

基因调控网络在本质上是一个连续的动力系统，即动力系统。它具有如下一些基本的特性。

1) 随机性^[18-21]

基因调控网络中的随机特性引起了人们的广泛关注，大量实验表明这种随机特性起着非常关键的作用，它不仅会影响基因调控网络的正特性，还可以通过生物体组织产生特有的功能。基因调控网络的信号处理功能除了依赖于自身的结构之外，还和网络所在的内部、外部环境密切相关。但是基因调控网络的信号处理并不是在一个理想的环境下中进行的。它们实现特定信号处理功能的过程受到随机因素（噪声）的影响。这种随机因素可以分为内在随机因素，即内部噪声（intrinsic noise），如DNA、RNA和蛋白质的低数目；外在随机因素，即外部噪声（extrinsic noise），如外部环境的变化。

（1）外部噪声。

我们可以把基因调控网络看作是一个多控制参数的信号处理系统。在实际的生物系统中，这些控制参量往往不是恒定的，而是受到一系列其他随机波动的因素的影响，比如温度、气压、光强等。控制变量的随机波动作为输入进入基因调控网络的信号处理过程，它们对信号处理的影响随着信息的流动过程在基因网络内部扩散。比如一个特殊基因的转录因子的活性对温度变化比较敏感，那么环境中温度的随机波动就会使该转录因子的活性处于不稳定的状态，进而影响该基因的转录和翻译，使得该基因表达的蛋白质水平也处于一种随机波动的状态。

（2）内部噪声。

内部噪声来源于基因网络固有的物理化学反应特性。在真正的细胞当中，参与生命活动各个过程的分子数目往往处于一种很低的水平，分子间的物理化学反应因此是随机过程，而不是确定性的事件，从而导致

各类分子的数目是一个随机变量。因为分子数目直接和该分子参与的反应速度相关，分子数目的随机性会使得基因调控网络的信号处理过程也是一个不确定的随机过程。这一类噪声的强度与系统中的分子数目成反比。当基因调控网络中分子数量趋于无穷的时候，在没有外部噪声的条件下，基因调控网络可以视为一个无噪声的信号处理系统。然而由于在生物化学反应中，参与反应的分子数目往往很少，因此内部噪声的强度足以对系统的信号处理功能产生重要的影响。

在基因调控网络实现功能的过程中，噪声是不可排除的因素。然而人们惊奇地看到，在如此恶劣的环境之下，各种生命活动依然有条不紊地进行。因此，基因调控网络如何在这些干扰下完成对输入信号的准确响应，近年来已成为研究的热点。

2) 稳定性

基因网络系统能够通过自动调控达到稳定。基因和其他生物分子构成的网络体系由许多生物化学参数确定，在细胞的代谢、发育过程中，这些参数势必发生变化。而基因网络的拓扑结构要能够承受这种变化，使得系统维持稳定。不少学者认为，基因网络中的自组织和负反馈回路限制了系统中各成分的波动范围，从而为系统的稳定性提供保障。Becskei 和 Serrano^[22]通过在 *E.coli* 中构建由一个调控基因和转录模块组成的简单基因作用回路来说明这个问题。应用这一理论，人们解释某些基因网络在总体上具有的“开关”特性^[23]。另外，Dassow^[24]等用基因网络理论对果蝇体节发育进行模拟后，认为该网络的一些主要拓扑结构的存在保证了这一发育模块的稳定性。

基因网络的稳定性也体现在生物体缓解突变的影响方面。生物在发育和生理过程中抵御突变中丧失的功能，可以由一个或更多具有相似功能的基因所代偿，以减弱这一突变对表型造成的影响；另一种机理源于那些在功能上不相关基因之间的复杂的相互作用，这种作用已经在生物代谢等系统得到证明。而在整个基因组范围内，这个稳定性机理更加受到关注。Wagner 以模式生物酿酒酵母的基因组数据为例，证明在功能上无关基因之间的互相作用是系统抵抗突变影响的主要原因^[25]。这很可能也是生物在进化中保持稳定性的原因。

3) 复杂性

基因网络具有高度的复杂性^[26,27]。生物具有的大量基因可能组成各种模块,而不同的基因网络模块可能在不同层次上发生相互作用,即便在同一基因网络中,同一个基因可能参与各种不同的分子机理,即有不同的蛋白质因子和顺式作用元件之间的相互作用,或者组成复杂的复合物,或者相互之间有竞争作用。因此,基因网络包含着不同层次的错综复杂的物质、关系和功能结构,基因的组合性质也体现了基因网络复杂性。

4) 时空特异性

基因调控具有时空两重性。时序控制包括基因表达的先后次序和相对强弱;空间控制包括基因表达的区域(细胞器、细胞、组织)和环节,如蛋白质编码基因的表达需要转录和翻译两大环节,每个环节都存在着不同的基因表达调控位点。

低等生物如原核生物的表达调控系统较为简单,处于同一群体内的细胞其基因表达大体相同,易受环境影响但反应基本一致。在高等生物的发育过程中细胞逐步分化,形成各种功能的组织器官。细胞分化是一组特定基因表达与关闭的结果,这一表达形式受到严格的时(一定的个体发育或细胞周期阶段)、空(所在组织及邻近组织的关系)调控。由于组织器官高度分化,又有相对稳定的内环境,对环境的改变只有少部分组织细胞受影响,大部分组织仍维持正常功能^[28]。因此,当细胞受到不同外界刺激或处于不同的发育阶段时,参与表达的基因是不相同的,基因之间的调控关系也不同。不同组织器官的细胞即使在受到相同的外界刺激下,细胞的反应状态也是不同的。

5) 网络动态性

Thieffry 和 Thomas^[29]已验证了基因调控网络中那些可能的反馈回路特性与网络本身特性之间的关系。反馈可分为“正反馈”和“负反馈”,这就暗示了回路中某一结点对其自身的最终影响。负反馈回路可能引起系统的一个稳定的振动行为;而如果要系统表现为多重稳定性,那么必须至少有一条正反馈回路。

在研究基因调控元素的结构与基因调控动态性的关系时, Wolf 和 Eeckman 描述了动态系统行为^[23], 他们指出整个或某一分支系统的稳定性在很大程度上可由调控元素的结构来决定。Shea 和 Ackers 归纳出了这一过程的微分方程模型^[30]。

6) 鲁棒性

由于外部环境的扰动和生化反应固有的随机特性, 因此噪声存在于生物系统中^[31]。在文献[32]中, hasty 提出噪声通过两种方式以随机扰动的形式出现在生物网络中: 内部噪声和外部噪声。一方面, 生命体在随机扰动存在的情况下却能优化系统正常运转, 因此, 生物化学网络必须承受相当大的变化和生物化学参数的随机扰动, 生物系统的这种特性就是鲁棒性。另一方面, 生物系统在某一时间段也对外部扰动或者内在噪声敏感。对一个稳定的生物系统, 数学模型应该不仅能够承受模型参数的随机扰动, 而且还要具有描述不同路径的能力以解释表性的特性。

1.1.3 基因调控网络的模型

对实际基因网络的上述特性的研究仅仅是基因调控网络研究第一步, 下一步就是构造出具有在这些特性基础之上, 与生物系统相近的网络模型, 以便在这些网络模型的基础上展开进一步的研究。迄今为止, 研究基因调控网络的模型有很多, 分类方法不尽相同^[14,33-50]。有离散网络模型(如 Boolean network)和连续网络模型(如 Correlation Metric Construction); 确定型网络模型(如 The nonlinear model of Weaver)和随机网络模型(如 Probabilistic Boolean network); 定性网络模型和定量网络模型等。

1. 布尔网络模型

布尔网络模型最早是由 Kauffman^[51]于 1969 年引入。在这种模型中, 基因定量为两种状态, “开”和“关”。状态“开”表示一个基因转录表达, 形成基因产物。而状态“关”则代表一个基因未转录。基因之间的相互作用关系可由逻辑规则即布尔表达式来表示。1998 年, Yuh 等成功

地构建了反映这种逻辑关系的算法。

由于生物本身的不确定性,以及在复杂的实验过程中不可避免会存在噪声和其他可能潜在的变量的影响,使得布尔网络在处理大量节点数目的基因网络时存在一定的局限性。Ilya Shmulin 等对传统的布尔网络做了新的拓展,提出一种新的布尔网络模型,概率布尔网络 (Probabilistic Boolean Networks, PBN)^[52]。传统的布尔网络本身具有确定性,PBN 保留了布尔网络的特点,它可以处理来自数据和模型选择方面的不确定性。此外,PBN 还为量化相互作用过程中基因的相互影响和灵敏度提供了一种简单方法。

2. 线性组合模型

从基因表达数据可以看到,基因表达水平的变化是一个连续性的过程,而不是离散的,用离散的网络模型分析有时会丢失大量的信息。线性组合模型是一种连续网络模型,在这种模型中,一个基因的表达是若干其他基因表达值的加权和^[53]。基本形式为:

$$x_i(t + \Delta t) = \sum_j w_{ij} x_j(t) \quad (1.1)$$

其中, $x_i(t + \Delta t)$ 是基因 i 在 $t + \Delta t$ 时刻的表达水平, w_{ij} 代表基因 j 的表达水平对基因 i 的影响。在这种基因表示形式中,还可以增加其他数据项,以逼近基因调控网络的实际情况。例如,增加一个常数项,反映一个基因在没有其他调控输入时的活化水平。将上述表达式转换为线性差分方程,描述一个基因表达水平的变化趋势。这样,给定一系列基因表达水平的实验数据之后,即给定每个基因的时间序列 $x_i(t)$, 就可以利用最小二乘法或者多重分析法求解整个系统的差分方程组,从而确定方程中的所有参数。最终,利用差分方程分析各个基因的表达行为。实验结果表明,该模型能很好地拟合基因表达实验数据^[54]。

3. 加权矩阵模型

加权矩阵模型是最早应用于基因调控网络的模型。在该模型中,一个基因的表达值是其他基因表达值的函数(加权和)。含有 n 个基因的转录调控的基因表达状态用 n 维向量空间中的向量 $u(t)$ 表示, $u(t)$ 的每一个

元素代表一个基因在时刻 t 的表达水平。以一个加权矩阵 W 表示基因之间的调控作用，加权矩阵包含了 $n \times n$ 个权重值，表示基因彼此之间的相互调控关系， W 的每一行代表一个基因的所有调控。在时刻 t 基因 j 对基因 i 的净调控输入为： j 的表达水平乘以 j 对基因 i 的调控影响程度 w_{ij} 。基因 i 的总调控输入 $r_i(t)$ 为：

$$r_i(t) = \sum_{j=1}^n w_{ij} u_j(t) \quad (1.2)$$

$$u_i(t) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha r_i(t) + \beta_i)}} \quad (1.3)$$

这一形式与组合模型相似，若 w_{ij} 为正值，则基因 j 激发基因 i 的表达，而负值则表示基因 j 抑制基因 i 的表达，为零则表示基因 j 对基因 i 没有作用。与线性组合模型不同的是，基因 i 最终转录响应还需要经过一次非线性映射。这种函数是神经网络中常用的 Sigmoid 函数，其中 α 和 β 是两个常数，规定非线性映射函数曲线的位置和曲度。通过 (1.3) 式，计算出 $t+1$ 时刻基因 i 的表达水平。

对于这样的模型，可以利用成熟的线性代数和神经网络方法进行分析。实验表明，该模型具有稳定的和周期稳定的基因表达水平，与实际的生物系统是相一致的。在这种模型中还可以加入新的变量，以模拟环境条件变化对基因表达水平的影响^[55]。

4. 互信息关联模型

互信息关联模型是用熵和互信息描述基因和基因的关联。一个基因表达模式 A 的熵是所含信息量的度量，其计算公式是：

$$H(A) = - \sum_{i=1}^n p(x_i) \log_2(p(x_i)) \quad (1.4)$$

这里 $p(x_i)$ 为基因表达值出现在 x_i 的概率， n 为表达水平的区间数目。熵的值越大，则基因表达水平越趋近于随机分布。

两个基因表达模式的互信息按下式计算：

$$M(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B) \quad (1.5)$$