

A network diagram with nodes and connecting lines is overlaid on a dark blue background. A vertical orange bar is positioned on the left side of the cover.

# 时滞基因调控网络的 分析和设计

王艳涛 张 显 王 鑫 著

 黑龙江大学出版社  
HEILONGJIANG UNIVERSITY PRESS



# 时滞基因调控网络的 分析和设计

王艳涛 张 显 王 鑫 著

 黑龙江大学出版社  
HEILONGJIANG UNIVERSITY PRESS  
哈尔滨

图书在版编目 ( CIP ) 数据

时滞基因调控网络的分析和设计 / 王艳涛, 张显, 王鑫著. — 哈尔滨: 黑龙江大学出版社, 2018. 12  
ISBN 978-7-5686-0281-5

I. ①时… II. ①王… ②张… ③王… III. ①时滞系  
统一基因表达调控—网络分析 IV. ① 0231

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 258221 号

时滞基因调控网络的分析和设计

SHIZHI JIYIN TIAOKONG WANGLUO DE FENXI HE SHEJI

王艳涛 张显 王鑫 著

---

责任编辑 肖嘉慧  
出版发行 黑龙江大学出版社  
地 址 哈尔滨市南岗区学府三道街 36 号  
印 刷 哈尔滨市石桥印务有限公司  
开 本 787 毫米 × 1092 毫米 1/16  
印 张 14  
字 数 318 千  
版 次 2018 年 12 月第 1 版  
印 次 2018 年 12 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978-7-5686-0281-5  
定 价 43.00 元

---

本书如有印装错误请与本社联系更换。

版权所有 侵权必究

## 前 言

基因调控网络的研究涉及多个学科,包括生物学、控制科学、计算机科学、电子科学、理论物理等.在过去的二十年,数学模型已经成为研究基因调控网络的强有力工具.基因调控网络的数学模型可以粗略地分成两类:离散模型和连续模型.连续模型将信使核糖核酸和蛋白质的浓度表示为关于时间的连续函数,通常被描述为微分方程组,这给出了基因调控网络的非线性动力学性质的细致刻画.人们最近发现包含滞后状态的微分方程模型能够更精确地描述基因调控网络,称其为时滞基因调控网络.许多专家和学者已经投入大量的精力研究时滞基因调控网络,并且获得了许多有意义的成果.从控制理论的角度,时滞基因调控网络的研究主要包含两个方面:分析和设计.尽管已经有一些博士论文涉及这个课题,但是还没有系统的书被出版.

本书的目标是介绍目前时滞基因调控网络的研究进展,以及连续时间时滞基因调控网络分析和设计的基本方法,所有内容均摘自作者近期发表的学术论文.也希望本书成为时滞基因调控网络分析和设计方面的参考书.

本书适合作为与控制理论专业相关的研究生教材,也可作为高年级本科生的选修课教材,还可供相关专业的高等学校教师、广大科技工作者、工程技术人员参考.

本书的出版得到了国家自然科学基金项目经费(编号: 11371006)和黑龙江大学学科建设经费的资助,在此深表谢意,同时还要感谢黑龙江大学有关领导和同志的大力支持和帮助.黑龙江大学数学科学学院的一些研究生参与了本书的打字和校对工作,在此一并致谢.

由于我们水平有限,本书可能有不当之处,甚至错误,热诚地欢迎各位同行专家和读者批评指正.

作者

2018年11月于哈尔滨

# 符 号

如果没有特殊说明, 本书将使用下面的符号.

$\mathbb{R}$	实数域
$\mathbb{R}^{n \times m}$	定义在 $\mathbb{R}$ 上的所有 $n \times m$ 矩阵的集合
$\mathbb{R}^n$	集合 $\mathbb{R}^{n \times 1}$
$\max$	最大值
$\min$	最小值
$\sup$	上确界
$\lambda_{\max}(\mathbf{A})$	实对称矩阵 $\mathbf{A}$ 的最大特征值
$\lambda_{\min}(\mathbf{A})$	实对称矩阵 $\mathbf{A}$ 的最小特征值
$\chi_j(\mathbf{A})$	矩阵 $\mathbf{A}$ 的第 $j$ 行非零元素的个数
$\chi(\mathbf{A})$	$\text{diag}(\chi_1(\mathbf{A}), \chi_2(\mathbf{A}), \dots, \chi_n(\mathbf{A}))$
$ \mathbf{A} $	矩阵 $[\lvert a_{ij} \rvert]$ , 其中 $\mathbf{A} = [a_{ij}]$
$\sum$	求和
$I_n$ 或 $I$	$n \times n$ 单位阵
$\mathbf{0}_{m \times n}$ 或 $\mathbf{0}$	$m \times n$ 零矩阵
$\mathbf{A}^T$	矩阵 $\mathbf{A}$ 的转置
$\text{tr}(\mathbf{A})$	方阵 $\mathbf{A}$ 的迹
$\rho(\mathbf{A})$	方阵 $\mathbf{A}$ 的谱半径
$\mathbb{E}\{\cdot\}$	数学期望算子
$\mathcal{L}$	弱无穷小算子
$\text{mes}(\mathbf{A})$	矩阵 $\mathbf{A}$ 的测度
$\mathbf{A}^{-1}$	非奇异矩阵 $\mathbf{A}$ 的逆
$\langle m \rangle$	集合 $\{1, 2, \dots, m\}$
$\oplus$	直和
$\circ$	Hadamard积
$\text{diag}(x_1, \dots, x_n)$ 或 $\mathbf{A}_x$	对角矩阵
$\text{col}(x_1, \dots, x_n)$	列向量
$\mathbf{X} \geq \mathbf{Y}$ 或 $\mathbf{Y} \leq \mathbf{X}$	$\mathbf{X} - \mathbf{Y}$ 是对称半正定矩阵
$\mathbf{X} > \mathbf{Y}$ 或 $\mathbf{Y} < \mathbf{X}$	$\mathbf{X} - \mathbf{Y}$ 是对称正定矩阵

$L_2[0, \infty)$	定义在 $[0, \infty)$ 上的所有平方可积函数的集合
$\mathbf{J}$	$\mathbb{R}$ 上的连通子集
$C(\mathbf{J}, \mathbb{R}^n)$	所有连续函数 $h : \mathbf{J} \rightarrow \mathbb{R}^n$ 构成的线性空间
$\ \cdot\ _2$	$\mathbb{R}^n$ 上的欧式范数或从属范数
$\ \psi\ _C$	在 $C((-\infty, 0], \mathbb{R}^n)$ 上定义的范数: $\ \psi\ _C = \sup_{-\infty < s \leq 0} \ \psi(s)\ _2 + \int_{-\infty}^0 \ \psi(s)\ _2 ds$
$\mathcal{R}$	$\mathbb{R}^n$ 中的紧子集
$\partial\mathcal{R}$	$\mathcal{R}$ 的边界
$C^1(\mathcal{R}, \mathbb{R}^n)$	由所有函数 $h : \mathcal{R} \rightarrow \mathbb{R}^n$ 构成的巴拿赫空间
$\ \cdot\ $	在 $C^1(\mathcal{R}, \mathbb{R}^n)$ 上定义的范数 $\ \mathbf{y}(\mathbf{x})\  = \left( \int_{\mathcal{R}} \mathbf{y}^T(\mathbf{x}) \mathbf{y}(\mathbf{x}) d\mathbf{x} \right)^{1/2}$
$\ \cdot\ _d$	在 $C^1([-d, 0], \mathbb{R}^n)$ 上定义的范数: $\ \phi(t, \mathbf{x})\ _d = \max \left\{ \sup_{-d \leq t \leq 0} \ \phi(t, \mathbf{x})\ _2, \right. \\ \left. \sup_{-d \leq t \leq 0} \left\  \frac{\partial \phi(t, \mathbf{x})}{\partial t} \right\ _2, \max_{1 \leq k \leq n} \sup_{-d \leq t \leq 0} \left\  \frac{\partial \phi(t, \mathbf{x})}{\partial x_k} \right\ _2 \right\}$
$A \preceq B$ 或 $B \succeq A$	实矩阵 $A = [a_{ij}]$ 和 $B = [b_{ij}]$ 满足 $a_{ij} \leq b_{ij}$ 对所有的 $i$ 和 $j$
$A \prec B$ 或 $B \succ A$	实矩阵 $A = [a_{ij}]$ 和 $B = [b_{ij}]$ 满足 $a_{ij} < b_{ij}$ 对所有的 $i$ 和 $j$
$\square$	结束符

# 目 录

符 号	I
第1章 绪论	1
1.1 背景介绍	1
1.2 本书的内容安排	3
第2章 时滞基因调控网络的稳定性与状态观测器	5
2.1 模型描述	5
2.2 预备知识	8
2.3 稳定性判据	11
2.3.1 渐近稳定性判据	11
2.3.2 判据保守性的理论分析	20
2.3.3 数值算例与仿真	25
2.4 状态观测器设计	28
2.4.1 问题描述	30
2.4.2 设计方法	30
2.4.3 数值算例与仿真	35
2.5 本章小结	39
第3章 不确定时滞基因调控网络的鲁棒稳定性	40
3.1 预备知识	40
3.2 常数时滞和范数有界不确定性情形	41
3.2.1 问题描述	41
3.2.2 鲁棒稳定性判据	42
3.2.3 数值算例与仿真	49

3.3	区间时变时滞和范数有界不确定性情形	51
3.3.1	问题描述	51
3.3.2	鲁棒稳定性判据	53
3.3.3	数值算例与仿真	62
3.4	区间时变时滞和线性分式不确定性情形	65
3.4.1	问题描述	65
3.4.2	鲁棒稳定性判据	66
3.4.3	数值算例	69
3.5	本章小结	70
<b>第4章</b>	<b>混合时滞基因调控网络的稳定性与镇定</b>	<b>71</b>
4.1	模型描述	71
4.2	预备知识	72
4.3	非负平衡点的存在性	73
4.4	稳定性判据	78
4.4.1	理论结果	78
4.4.2	数值算例	85
4.5	状态反馈镇定控制器设计	92
4.6	本章小结	98
<b>第5章</b>	<b>随机时滞基因调控网络的稳定性</b>	<b>99</b>
5.1	模型描述	99
5.2	预备知识	100
5.3	稳定性判据	107
5.3.1	基于自由权矩阵方法的稳定性判据	107
5.3.2	基于Jensen不等式方法的稳定性判据	110
5.3.3	基于凸组合方法的稳定性判据	114
5.3.4	基于时滞划分方法的稳定性判据	120
5.4	稳定性判据的保守性分析	134
5.4.1	理论分析	135
5.4.2	数值分析	146

5.5 本章小结 .....	153
第6章 反应扩散时滞基因调控网络的稳定性与状态估计 .....	155
6.1 模型描述 .....	155
6.2 预备知识 .....	156
6.3 稳定性判据 .....	158
6.3.1 Dirichlet边界条件情形 .....	158
6.3.2 Neumann边界条件情形 .....	167
6.4 稳定性判据的保守性分析 .....	169
6.4.1 理论分析 .....	169
6.4.2 数值分析 .....	173
6.5 状态估计 .....	180
6.5.1 问题描述 .....	180
6.5.2 观测器设计 .....	182
6.5.3 数值算例与仿真 .....	194
6.6 本章小结 .....	201
参考文献 .....	202

# 第1章 绪论

## 1.1 背景介绍

基因调控网络是细胞中脱氧核糖核酸(DNA)片段的集合,它们之间的非直接交互作用通过各自的信使核糖核酸(mRNA)、蛋白质和其他附属物进行.基因表达的主要过程是基因转录和信使核糖核酸的翻译.基因表达的研究涉及多个学科,包括生物学、控制科学、计算机科学、电子科学、理论物理等<sup>[1-8]</sup>,因而基因表达已经得到了许多专家学者的关注(详见[9-14]及其参考文献).随着脱氧核糖核酸微元组技术的出现和发展<sup>[15]</sup>,可以从基因组的角度测量基因表达,进而分析基因调控网络,故基因调控网络可以帮助人们理解基因组测序和识别基因.

在过去的二十年,数学模型已经被用来研究基因调控网络.加权矩阵模型是最早被使用的模型,它描述基因之间的相互调节,然而大量的基因和加权矩阵导致计算量太大<sup>[16]</sup>.为了减少计算量,人们构建了布尔代数模型,由此给出了描述基因之间复杂交互的布尔网络<sup>[17]</sup>.相关矩阵被用来重构基于基因表达的基因调控网络.相关系数方法已经被成功应用到药物NC160的选择<sup>[18]</sup>,Butte和Kohane由此建立了基因和药物之间关系的一个网络<sup>[19]</sup>.之后,线性组合模型和泛函微分方程模型被用来模拟基因调控网络<sup>[20]</sup>,它们能够高效地描述基因调控网络的动力学性质,但其比布尔模型需要更多的计算时间.基因调控网络的数学模型已经成为研究生命体内基因调节过程的强有力工具.

基因调控网络的数学模型可以大致分成两类:连续模型<sup>[9,10,20,27-30]</sup>和离散模型<sup>[12,13,16,17,21-26]</sup>.连续模型将信使核糖核酸和蛋白质的浓度表示为关于时间的连续函数,通常被描述为微分方程组,这给出了基因调控网络的非线性动力学性质的细致刻画.然而,信使核糖核酸和蛋白质可能在基因调控网络中的不同位置被综合,使得信使核糖核酸和蛋白质在这些位置的转录和扩散可能导致相当大的时滞<sup>[29]</sup>,因而没有考虑时滞的理论模型可能提供错误的预测.故包含滞后状态的微分方程模型(称为时滞基因调控网络)能够更精确地描述基因调控网络,进而更好地展示生命的本质.人们已经投入大量的精力研究时滞基因调控网络,并且获得了许多有意义的成果,包括稳定性分析<sup>[1,6,21,31-36]</sup>,无源性分析<sup>[3]</sup>,Hopf分岔分析<sup>[37-39]</sup>,控制器综合<sup>[8,40-42]</sup>,估计器设计<sup>[4,7,27,43]</sup>,未知参数辨识<sup>[44,45]</sup>等.

众所周知,稳定性是动力系统最重要的性质之一,因而分析时滞基因调控网络的稳定性是重要的,也是必要的.建立时滞基因调控网络稳定性判据的方法主要分为两种:线性矩阵不等式方法 [1, 29, 36, 46-49] 和  $M$ -矩阵方法 [2, 50-53]. 线性矩阵不等式方法建立的稳定性判据一般可以有效地降低保守性,可是计算量较大;  $M$ -矩阵方法建立的稳定性判据仅仅需要判断一个常数矩阵是否是非奇异  $M$ -矩阵,因而有较小的计算量,可是该方法对于复杂的系统模型是无效的.

线性矩阵不等式方法的关键点是Lyapunov-Krasovskii泛函的构造和分析技术的使用,这从一定角度决定了稳定性判据保守性的强弱.为了降低线性矩阵不等式方法建立的稳定性判据的保守性,几种有用的分析技术已经被提出,例如:时滞分解技术 [54, 55]、倒凸组合技术 [56]、扩展Lyapunov-Krasovskii泛函技术 [57]、自由权矩阵技术 [57-60]、凸组合技术 [60]. 一般地,这些分析技术可以有效地降低保守性,可是计算量随着要求解的线性矩阵不等式的个数和变量数的增加而增加.因而,具有较少计算量的  $M$ -矩阵方法被提出 [50-52].

因为基因调控网络的建模是一个近似过程,所以在基因调控网络模型中引入不确定性是必要的.一些学者已经致力于建立不确定时滞基因调控网络的鲁棒稳定性判据,许多有意义的成果已经被获得 [36, 47, 48, 61, 62].

对于单个分子,信使核糖核酸从一个转录位置到翻译位置的运动在某个时间范围是一个活跃过程,因此将分布时滞引入基因调控网络模型是有意义的和必要的 [6, 63]. 此外,对于大分子的运动,仅仅考虑分布时滞又太简单 [54],所以需要考虑混合时滞,即离散时滞和分布时滞.只有离散(分布)时滞情形的稳定性判据一般对于混合时滞基因调控网络是无效的,故混合时滞基因调控网络的稳定性分析已经得到越来越多的关注(详见 [54-57, 60, 64, 65]及其参考文献).

注意到Lyapunov渐近稳定和有限时间稳定是两个无关的概念,即有限时间稳定的系统可能不是Lyapunov渐近稳定的,反之亦然 [66]. 众所周知, Lyapunov渐近稳定涉及无限时间区间上系统的行为,而有限时间稳定描述的是某个指定的时间区间上系统的行为 [67]. 一个Lyapunov渐近稳定的系统可能有坏的瞬时性能 [67],这在工程中可能导致坏的影响,甚至产生巨大损失.因而,有限时间稳定在实际应用中是非常重要的.

一些基因调控网络的数学模型假设系统状态是空间齐次的,即信使核糖核酸和蛋白质的浓度与空间位置无关.然而,有时考虑信使核糖核酸和蛋白质的扩散是必要的,故在时滞基因调控网络模型中引入反应扩散项是合理的 [9, 68-71]. 目前对时滞反应扩散基因调控网络稳定性的研究成果还很少 [70, 72-74].

随着环境的改变,基因调控网络中自动调节信使核糖核酸和蛋白质浓度的反馈环可能被破坏,使得基因调控网络的性能变坏,甚至导致致命的疾病,例如:癌症 [75-77]. 因而,通过人工设计的控制器调节基因调控网络中的反馈环是重要的,由此来改变信使核糖核酸和蛋白质的浓度.然而,由于基因调控网络的复杂性,确切地测量信使核糖核酸和蛋白质的浓度几乎是不可能的,故需要估计这些浓度.按照我们的了解,基因调控网络状态估计问题的研究主要集中在无反应扩散情形 [22, 27, 78, 79],而反应扩散情形的成果还很少 [7].

## 1.2 本书的内容安排

本书余下部分的内容概述如下:

第2章研究了时滞基因调控网络的稳定性分析和状态观测器设计问题. 首先提出了一个改进的积分不等式, 并证明了其比传统的Jensen不等式具有较弱的保守性. 通过构造合适的Lyapunov–Krasovskii泛函, 以线性矩阵不等式形式给出了时滞基因调控网络的时滞依赖的稳定性判据. 从理论方面和数值方面证明了本章提出的稳定性判据优于文[46]中给出的. 通过研究误差系统的渐近稳定性条件, 获得了时滞基因调控网络的状态观测器. 数值算例及其仿真结果说明了本章所提出方法的有效性.

第3章研究了不确定时滞基因调控网络的鲁棒渐近稳定性问题, 其中不确定性涉及范数有界不确定性和线性分式不确定性两种情形. 针对范数有界不确定性情形, 基于Lyapunov–Krasovskii泛函方法, 线性矩阵不等式技术和“时滞因子”技术, 分别证明了不确定时滞基因调控网络鲁棒渐近稳定的充分条件. 所得的充分条件以线性矩阵不等式的形式给出, 可通过MATLAB的线性矩阵不等式工具箱验证. 主要利用合同变换或矩阵不等式放缩的方法来处理非线性项, 并且在理论上证明了“时滞因子”数的增加将降低稳定性判据的保守性, 这一优点也通过数值算例给出了解释. 针对线性分式不确定性情形, 基于第2章建立的稳定性判据, 给出了不确定时滞基因调控网络鲁棒渐近稳定的充分条件.

第4章研究了混合时滞基因调控网络非负平衡点的存在性、全局渐近稳定性及其对应的镇定问题. 基因调控网络的平衡点表示稳态时蛋白质和信使核糖核酸的浓度, 因而它应该是非负的. 但是很多研究其稳定性的文献均忽略了非负性, 脱离了问题的实际背景. 本章利用布朗不动点定理, 证明了混合时滞基因调控网络非负平衡点的存在性定理. 基于非奇异 $M$ -矩阵理论和泛函微分方程理论, 给出了混合时滞基因调控网络存在唯一全局渐近稳定的非负平衡点的充分条件, 即测试一个常数矩阵是否是非奇异 $M$ -矩阵. 非奇异 $M$ -矩阵具有50多个等价条件, 其中一个是所有特征值实部均大于零, 故本章提出的基于 $M$ -矩阵的稳定性判据可以使用MATLAB工具软件的函数eig来判定是否成立. 与多数文献中提供的基于线性矩阵不等式的稳定性判据相比, 本章提出的基于 $M$ -矩阵的稳定性判据大大地降低了计算的复杂性. 基于非奇异 $M$ -矩阵理论和矩阵严格对角占优理论, 设计了混合时滞基因调控网络的状态反馈镇定控制器. 分别给出了控制器存在的基于 $M$ -矩阵的和基于线性矩阵不等式的充分条件, 使得反馈增益矩阵可以通过求解几个简单的线性矩阵不等式得到. 一些数值算例及仿真结果体现了本章所建立的稳定性判据和镇定判据的正确性和有效性, 并且比同类文献中的结果具有更弱的保守性.

第5章建立了随机时滞基因调控网络的稳定性判据, 并且分析了其保守性. 通过引入适当的Lyapunov–Krasovskii泛函, 利用自由权矩阵技术、Jensen不等式技术、凸组合技术和时滞划分技术, 建立了随机时滞基因调控网络的线性矩阵不等式形式的稳定性判据, 线性矩阵不等式能够很容易地由MATLAB的YALMIP工具箱求解. 同时时变时滞的变化率小于任意常

数, 所以这些稳定性判据既适用于快的时滞变化也适用于慢的时滞变化. 在理论上对文献中一些典型的稳定性判据与本章建立的稳定性判据的保守性进行比较, 得出本章建立的稳定性判据具有较弱保守性的结论. 此外通过数值算例说明了所提出方法的有效性. 在理论上进行稳定性判据比较弥补了通过数值算例比较的不足, 使基因调控网络的稳定性判据的保守性分析结果更具科学性、合理性.

第6章研究了反应扩散时滞基因调控网络的渐近稳定性分析及状态观测器设计问题. 通过构造合适的Lyapunov–Krasovskii泛函和使用Jensen不等式、Wirtinger不等式、Green恒等式、倒凸组合方法, 得到了带反应扩散项的时滞基因调控网络的、与时滞和时滞率有关的渐近稳定性判据. 获得的稳定性判据是以线性矩阵不等式形式给出的, 而且不再需要时滞导数上界小于1这一限制条件, 这扩大了理论结果的应用范围. 然后, 从理论上证明了所获得的稳定性判据比已经存在的结果具有更弱的保守性. 值得强调的是我们得到的在Dirichlet边界条件下的稳定性判据包含了反应扩散项的信息, 而在Neumann边界条件下的稳定性判据不含反应扩散项信息. 通过引入新的Lyapunov–Krasovskii泛函并且利用Wirtinger–型积分不等式、Green第二恒等式、凸组合技术、倒凸组合技术, 获得了误差系统的基于线性矩阵不等式的渐近稳定性判据. 获得的稳定性判据与时滞和时滞率是有关的. 值得注意的是, 若这些线性矩阵不等式是可解的, 则要设计的观测器存在, 并且观测器增益矩阵可用这些线性矩阵不等式的解表示. 同时, 通过数值算例验证了理论结果的有效性.

# 第2章 时滞基因调控网络的稳定性 与状态观测器

本章研究时变时滞基因调控网络的稳定性问题和状态观测器设计问题。

## 2.1 模型描述

利用下面的泛函微分方程建立具有反馈调节时滞和翻译时滞的基因调控网络模型 [29, 47]:

$$\begin{aligned} \dot{m}_i(t) &= -a_i m_i(t) + \varrho_i(p_1(t - \sigma_1(t)), \dots, p_n(t - \sigma_n(t))), \\ t &\geq 0, \quad i \in \langle n \rangle, \end{aligned} \quad (2.1.1a)$$

$$\dot{p}_i(t) = -c_i p_i(t) + d_i m_i(t - \tau_i(t)), \quad t \geq 0, \quad i \in \langle n \rangle, \quad (2.1.1b)$$

其中  $m_i(t)$  和  $p_i(t)$  分别是在  $t$  时刻第  $i$  个信使核糖核酸和第  $i$  个蛋白质的浓度; 正实数  $a_i$  和  $c_i$  分别表示第  $i$  个信使核糖核酸到第  $i$  个蛋白质的降解率; 正实数  $d_i$  表示从第  $i$  个信使核糖核酸到第  $i$  个蛋白质的翻译率; 关于变量  $p_i(t - \sigma_i(t))$  ( $i \in \langle n \rangle$ ) 的非线性函数  $\varrho_i(\cdot)$  表示第  $i$  个基因的调节函数, 且关于每个变量是单调的; 连续可微函数  $0 \leq \tau_i(t) \leq \bar{\tau}_i$  和  $0 \leq \sigma_i(t) \leq \bar{\sigma}_i$  分别是关于第  $i$  个信使核糖核酸的时变翻译时滞和关于第  $i$  个蛋白质的时变反馈调节时滞。

方程(2.1.1a)描述了转录过程, 作为所有可能蛋白质浓度的函数  $\varrho_i(\cdot)$  表示蛋白质对第  $i$  个信使核糖核酸的相对启动子或抑制活性. 在转录过程中, 通常由多个蛋白质激活或抑制一个信使核糖核酸细胞或基因. 由此可以定义  $\varrho_i(\mathbf{x}) = \sum_{j=1}^n \varrho_{ij}(x_j)$ ,  $\forall \mathbf{x} = \text{col}(x_1, x_2, \dots, x_n)$  (称为“SUM”逻辑), 其中Hill型调节函数  $\varrho_{ij}$  如下所示:

$$\varrho_{ij}(x) = \begin{cases} \frac{a_{ij}}{1+(x/b_j)^{h_j}}, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子抑制第 } i \text{ 个基因,} \\ 0, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子对第 } i \text{ 个基因无调节作用,} \\ \frac{a_{ij}(x/b_j)^{h_j}}{1+(x/b_j)^{h_j}}, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子激活第 } i \text{ 个基因,} \end{cases}$$

其中非负有界常数 $a_{ij}$ 表示第 $j$ 个转录因子对第 $i$ 个基因的无量纲转录率,  $b_j$ 是正数, Hill系数 $h_j$ 表示协调系数.

值得注意的是, 当 $n = 1$ 时, 基因调控网络(2.1.1)退化为单基因网络模型<sup>[80]</sup>.

基因调控网络(2.1.1)可以重写为:

$$\begin{aligned} \dot{m}_i(t) &= -a_i m_i(t) + \sum_{j=1}^n w_{ij} g_j(p_j(t - \sigma_j(t))) + J_i, \\ i &\in \langle n \rangle, t \geq 0, \end{aligned} \quad (2.1.2a)$$

$$\dot{p}_i(t) = -c_i p_i(t) + d_i m_i(t - \tau_i(t)), \quad i \in \langle n \rangle, t \geq 0, \quad (2.1.2b)$$

其中

$$w_{ij} = \begin{cases} -a_{ij}, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子抑制第 } i \text{ 个基因,} \\ 0, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子对第 } i \text{ 个基因无调节作用,} \\ a_{ij}, & \text{如果第 } j \text{ 个转录因子激活第 } i \text{ 个基因,} \end{cases}$$

$$J_i = \sum_{j \in S_i} a_{ij}, \quad S_i = \{j : j \in \langle n \rangle, w_{ij} < 0\}, \quad g_j(x) = \frac{(x/b_j)^{h_j}}{1 + (x/b_j)^{h_j}}.$$

显然,  $g_j$ 是单调递增的饱和函数, 且对于所有不同 $x, y \geq 0$ 满足:

$$g_j(0) = 0, \quad 0 \leq \frac{g_j(x) - g_j(y)}{x - y} \leq k_j, \quad j \in \langle n \rangle, \quad (2.1.3)$$

其中

$$\begin{aligned} k_j &:= \max_{u \geq 0} \dot{g}_j(u) \\ &= \frac{(h_j - 1)^{(h_j-1)/h_j} (h_j + 1)^{(h_j+1)/h_j}}{4b_j h_j} > 0. \end{aligned} \quad (2.1.4)$$

当所有的蛋白质有相同的反馈调节时滞(即,  $\sigma_j(t) \equiv \sigma(t)$ ), 且所有的信使核糖核酸有相同的翻译时滞(即,  $\tau_i(t) \equiv \tau(t)$ ), 模型(2.1.2)简化为:

$$\begin{aligned} \dot{m}_i(t) &= -a_i m_i(t) + \sum_{j=1}^n w_{ij} g_j(p_j(t - \sigma(t))) + J_i, \\ t &\geq 0, i \in \langle n \rangle, \end{aligned} \quad (2.1.5a)$$

$$\dot{p}_i(t) = -c_i p_i(t) + d_i m_i(t - \tau(t)), \quad t \geq 0, i \in \langle n \rangle. \quad (2.1.5b)$$

基因调控网络(2.1.5)可以写成紧凑的矩阵形式:

$$\dot{\mathbf{m}}(t) = -\mathbf{A}\mathbf{m}(t) + \mathbf{W}g(\mathbf{p}(t - \sigma(t))) + \mathbf{J}, \quad (2.1.6a)$$

$$\dot{\mathbf{p}}(t) = -\mathbf{C}\mathbf{p}(t) + \mathbf{D}\mathbf{m}(t - \tau(t)), \quad (2.1.6b)$$

其中

$$\mathbf{A} = \text{diag}(a_1, a_2, \dots, a_n), \quad \mathbf{W} = [w_{ij}]_{n \times n},$$

$$\mathbf{C} = \text{diag}(c_1, c_2, \dots, c_n), \quad \mathbf{D} = \text{diag}(d_1, d_2, \dots, d_n),$$

$$\mathbf{m}(t) = \text{col}(m_1(t), m_2(t), \dots, m_n(t)), \quad \mathbf{p}(t) = \text{col}(p_1(t), p_2(t), \dots, p_n(t)),$$

$$g(\mathbf{p}(t)) = \text{col}(g_1(p_1(t)), g_2(p_2(t)), \dots, g_n(p_n(t))),$$

$$\mathbf{J} = \text{col}(J_1, J_2, \dots, J_n).$$

在下面的推论4.3.3中指出基因调控网络(2.1.6)至少有一个非负平衡点. 令 $(\mathbf{m}^*, \mathbf{p}^*)$ 是(2.1.6)的一个平衡点, 即它是下列方程组的一个解:

$$-\mathbf{A}\mathbf{m}^* + \mathbf{W}g(\mathbf{p}^*) + \mathbf{J} = \mathbf{0}, \quad -\mathbf{C}\mathbf{p}^* + \mathbf{D}\mathbf{m}^* = \mathbf{0}. \quad (2.1.7)$$

为方便起见, 通过变换 $\mathbf{x}(t) = \mathbf{m}(t) - \mathbf{m}^*$ 和 $\mathbf{y}(t) = \mathbf{p}(t) - \mathbf{p}^*$ 将平衡点 $(\mathbf{m}^*, \mathbf{p}^*)$ 移到原点, 则

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = -\mathbf{A}\mathbf{x}(t) + \mathbf{W}f(\mathbf{y}(t - \sigma(t))), \quad t \geq 0, \quad -(2.1.8a)$$

$$\dot{\mathbf{y}}(t) = -\mathbf{C}\mathbf{y}(t) + \mathbf{D}\mathbf{x}(t - \tau(t)), \quad t \geq 0, \quad (2.1.8b)$$

其中 $f(\mathbf{y}(t)) = g(\mathbf{y}(t) + \mathbf{p}^*) - g(\mathbf{p}^*)$ .

从 $g$ 和 $f$ 的关系, 易得 $f$ 满足下列扇区条件:

$$f_j(0) = 0, \quad 0 \leq \frac{f_j(s)}{s} \leq k_j, \quad \forall 0 \neq s \in \mathbb{R}, \quad j \in \langle n \rangle, \quad (2.1.9)$$

其中 $k_j$ 是非负常数,  $f_j(s)$ 是 $f(s)$ 的第 $j$ 个分量. 令 $\mathbf{K} = \text{diag}(k_1, k_2, \dots, k_n)$ .

假设时变时滞 $\sigma(t)$ 和 $\tau(t)$ 满足:

$$0 \leq \tau_1 \leq \tau(t) \leq \tau_2, \quad 0 \leq \sigma_1 \leq \sigma(t) \leq \sigma_2, \quad (2.1.10a)$$

$$\dot{\tau}(t) \leq \tau_d < \infty, \quad \dot{\sigma}(t) \leq \sigma_d < \infty, \quad (2.1.10b)$$

其中 $\tau_1, \tau_2, \sigma_1, \sigma_2, \tau_d$ 和 $\sigma_d$ 是已知常数.

假设网络(2.1.8)的初始条件为:

$$\mathbf{x}(\theta) = \boldsymbol{\psi}(\theta), \quad \mathbf{y}(\theta) = \boldsymbol{\phi}(\theta), \quad \forall \theta \in [-d, 0], \quad (2.1.11)$$

其中 $d = \max\{\tau_2, \sigma_2\}$ .

## 2.2 预备知识

本节给出一些预备知识, 这些知识将有助于解决本章所讨论的问题. 首先介绍文献中的相关定义和结论.

**引理 2.2.1 (Jensen不等式)** [81, Lemma 1] 对于任意对称正定矩阵  $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , 满足  $b \geq a$  的常数  $a$  和  $b$ , 若  $\mathbf{w} : [a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$  为向量值函数, 则下面的不等式成立:

$$(b-a) \int_a^b \mathbf{w}^T(s) \mathbf{M} \mathbf{w}(s) ds \geq \int_a^b \mathbf{w}^T(s) ds \mathbf{M} \int_a^b \mathbf{w}(s) ds. \quad (2.2.1)$$

**引理 2.2.2** [82, Lemma 1] 对于任意对称正定矩阵  $\mathbf{M} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , 常数  $t$  和满足  $b \geq a \geq 0$  的常数  $a$  和  $b$ , 若  $\mathbf{w} : [t-a, b] \rightarrow \mathbb{R}^n$  为向量值函数, 则下面的不等式成立:

$$\begin{aligned} & \frac{1}{2}(b^2 - a^2) \int_{-b}^{-a} \int_{t+\theta}^t \mathbf{w}^T(s) \mathbf{M} \mathbf{w}(s) ds d\theta \\ & \geq \int_{-b}^{-a} \int_{t+\theta}^t \mathbf{w}^T(s) ds d\theta \mathbf{M} \int_{-b}^{-a} \int_{t+\theta}^t \mathbf{w}(s) ds d\theta. \end{aligned} \quad (2.2.2)$$

**引理 2.2.3** [83, Theorem 1] 对于  $\mathbb{R}^m$  的一个开子集  $\mathbb{D}$ , 若  $f_1, f_2, \dots, f_N : \mathbb{D} \rightarrow \mathbb{R}$  是正的有界函数, 则  $f_i$  在  $\mathbb{D}$  上的倒凸组合满足:

$$\min_{\{\alpha_i : \alpha_i > 0, \sum_i \alpha_i = 1\}} \sum_i \frac{1}{\alpha_i} f_i(t) = \sum_i f_i(t) + \max_{g_{i,j}(t)} \sum_{i \neq j} g_{i,j}(t), \quad (2.2.3)$$

其中

$$g_{i,j} : \mathbb{D} \rightarrow \mathbb{R}, \quad g_{j,i}(t) = g_{i,j}(t), \quad \begin{bmatrix} f_i(t) & g_{i,j}(t) \\ g_{i,j}(t) & f_j(t) \end{bmatrix} \geq 0. \quad (2.2.4)$$

**引理 2.2.4 (Schur补引理)** [84] 对于给定的矩阵

$$\mathbf{S} := \begin{bmatrix} \mathbf{S}_{11} & \mathbf{S}_{12} \\ * & \mathbf{S}_{22} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{S}_{11}^T = \mathbf{S}_{11}, \quad \mathbf{S}_{22}^T = \mathbf{S}_{22},$$

则下面的三个命题是等价的:

(i)  $\mathbf{S} < \mathbf{0}$ ;