

时滞基因调控网络的全局渐进稳定性分析*

吴海霞^{1,2}, 冯伟^{1,2}, 冉维²

(1. 重庆大学自动化学院, 重庆 400044; 2. 重庆第二师范学院数学与信息工程系, 重庆 400065)

摘要: 针对一类时滞基因调控网络的全局渐进稳定性进行了研究, 利用 Lyapunov 泛函、线性矩阵不等式 (LMIs) 和自由权值矩阵 (free-weighting matrices) 技术, 得到了一些新的时滞相关的基因调控网络稳定性充分条件。通过在 Lyapunov 泛函中使用辅助矩阵 E , 并对调控函数条件一般化, 取得的结果具有较少的保守型和更广的适用性。该结果为人工设计基因芯片提供一定的参考作用。仿真示例进一步验证了结论的有效性。

关键词: 全局渐进稳定性; 基因调控网络; 时滞; 线性矩阵不等式

中图分类号: TP183 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-3695(2014)01-0059-04

doi:10.3969/j.issn.1001-3695.2014.01.013

Further analysis on global asymptotical stability of genetic regulatory networks with time delays

WU Hai-xia^{1,2}, FENG Wei^{1,2}, RAN Wei²

(1. College of Automation, Chongqing University, Chongqing 400044, China; 2. Dept. of Mathematics & Information Engineering, Chongqing University of Education, Chongqing 400065, China)

Abstract: The global asymptotical stability analysis for genetic regulatory networks with time delays is concerned. By using Lyapunov functional theorem, employing some free-weighting matrices, this paper presented some new delay-dependent stability criteria in terms of linear matrix inequalities (LMIs) to guarantee the delayed genetic regulatory networks to be asymptotically stable. By using the auxiliary matrix E and defining a more general regulatory function, it obtained the less conservative stability criterion which had more wider application range. The results can provide some reference for the design of gene chip. Experimental results demonstrate the usefulness of the main results and less conservativeness of the proposed method.

Key words: global asymptotical stability; genetic regulatory networks; time delays; LMIs

0 引言

生命的秘密储存在基因 (gene) 当中。基因是包含了生命活动所必需的各类遗传信息的 DNA 序列, 它是控制生命性状的基本遗传单位。为了生成各类完成具体生命活动的蛋白质, 基因中所包含的遗传信息首先从脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 单链转录 (transcribe) 成为信使 RNA (messenger RNA), 这一过程是由 RNA 聚合酶参与完成的。接下来, 信使 RNA 被翻译 (translate) 成具体的蛋白质, 在翻译过程中, mRNA 中的核苷酸序列用于蛋白质的合成。这一系列的过程称为基因表达 (gene expression)。简而言之, 基因表达是细胞在生命过程中把生物基因组中蕴藏在基因中的遗传信息经过转录及翻译等一系列过程, 合成特定的蛋白质, 进而发挥其特定的生物学功能的全过程。

当一个基因通过转录、翻译形成蛋白质后, 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不断变化。总的来说, 一个基因的表达受其他基因的影响, 而这个基因又会影响到其他基因的表达, 这种相互影响、相互制约的关系构成了复杂的基因表达调控网络。

1 相关研究工作

基因调控网络本质上是一个连续而复杂的动态系统。实验表明, 基因调控系统的转录、翻译、蛋白质的形成过程都存在时滞^[1]。例如, 一个基因 i 对另一个基因 j 有抑制作用。但基因 i 要与基因 j 的上游调控序列结合, 可能必须先与其诱导因子相结合。因此, 从抑制子 i 的表达达到所观察到的其对基因 j 的抑制现象之间会存在一个明显的时间延迟。此外, 在通过基因表达谱对基因调控网络重构的过程中, 由于芯片实验本身的原因, 也将导致延迟调控现象的出现。目前, 基因调控网络的稳定性研究引起了国内外很多学者的注意, 展开了广泛而深入的研究并得到了许多研究结果^[2~11]。认识并解析复杂基因调控过程及其随机动力学机制, 已成为后基因组时代生命科学的前沿课题之一。

文献[2]提出了一个非线性微分方程模型来描述时滞基因调控网络, 通过应用局部稳定性分析和特征方程分析方法, 研究了基因调控网络的局部稳定性。文献[3]提出了离散的 SUM 基因调控网络模型, 并得到了一些离散基因调控网络的全局指数稳定性准则。文献[5]研究了带分布时滞的基因调控网络的全局渐近稳定性和鲁棒稳定性问题。文献[6]提出

收稿日期: 2013-04-17; **修回日期:** 2013-05-22 **基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (61170249, 61103211); 重庆市青年骨干教师计划资助项目 (2011)

作者简介: 吴海霞 (1979-), 女, 山东临清人, 副教授, 博士 (后), 主要研究方向为神经网络、基因调控网络动力学 (ammewu@163.com); 冯伟 (1978-), 男, 副教授, 博士, 主要研究方向为非线性系统分析、网络控制与优化; 冉维 (1980-), 女, 硕士, 主要研究方向为图像处理、计算机仿真。

了基于 SUM 逻辑的基因调控网络模型,分别研究了带变时滞的基因调控网络和时滞随机基因调控网络的稳定性,并得到了一些有效的稳定性准则。文献[7]研究了具有区间变时滞和范数有界不确定性的基因调控网络的稳定性。其稳定性结果去掉了对时滞导数必须小于 1 的限制,该结果可适用于快时变函数。文献[8]研究了具有多面体不确定性的变时滞基因调控网络的鲁棒渐近稳定性问题,其所提出的稳定性准则都依赖于时滞的上界和下界。值得指出的是,大多数的文献研究的模型中,激活函数的类型定义为单调递增的形式,且取得的稳定性结果还有很大的改进空间。例如,文献[7]在估计 Lyapunov 泛函上界时,作者忽略了一些有用的积分交叉项,这都会带来保守性。

针对以上问题,本文研究了带时滞的基因调控网络的全局渐进稳定性,利用 Lyapunov 泛函稳定性理论,加入自由权值矩阵(free-weighting matrices),并在提出 Lyapunov 泛函中引入了辅助矩阵方法,得到了一些全局渐进稳定性准则。需指出的是,本文定义的非线性函数 $g_i(\cdot)$ 所提出的稳定形式更一般,适用范围更广。最后通过两个数值例子验证了所得结果的有效性。

2 系统模型及引理

在文献[2]中,基因调控网络的模型如下:

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

其中: $m_i(t), p_i(t) \in \mathbb{R}$ 是第 i 个节点的 mRNA 和蛋白质的浓度; a_i 和 c_i 分别表示 mRNA 和蛋白质的衰减速率; d_i 是翻译速率; $b_i(\cdot)$ 是第 i 个节点的调控函数。文献[6]关注了一类所有的转录因子累加共同作用、调控第 i 个基因的基因调控网络模型。调控函数形式为 $b_i(p_1(t), p_2(t), \dots, p_n(t)) = \sum_{j=1}^n b_{ij}(p_j(t))$, 也被称为 SUM 逻辑。SUM 逻辑确实在许多现实的基因调控网络中存在。调控函数 $b_{ij}(p_j(t))$ 是一个 Hill 形式的单调函数^[10]:

$$b_{ij}(p_j(t)) = \begin{cases} \frac{\alpha_{ij} (p_j(t)/\beta_j)^{H_j}}{1 + (p_j(t)/\beta_j)^{H_j}} & \text{如果转录因子 } j \text{ 是基因 } i \text{ 的激活子} \\ \frac{1}{\alpha_{ij} (1 + (p_j(t)/\beta_j)^{H_j})} & \text{如果转录因子 } j \text{ 是基因 } i \text{ 的抑制子} \end{cases}$$

其中: H 是 Hill 系数; β_j 为一个正常量; α_{ij} 是转录因子 j 对基因 i 的转录速率,它是一个有界的常量。

Li 等人^[6]首次提出了基于 SUM 逻辑的基因调控网络模型:

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

其中: $g_j(x) = (x/\beta_j)^{H_j} / (1 + (x/\beta_j)^{H_j})$; $u_i = \sum_{j \in V_{il}} \alpha_{ij}$, 且 V_{il} 为所有基因 i 的抑制子的转录因子 j 的集合。基因调控网络的连接矩阵 $W = (w_{ij}) \in \mathbb{R}^{n \times n}$ 定义如下: 如果转录因子 j 是基因 i 的激活子, 那么 $w_{ij} = \alpha_{ij}$; 如果节点 j 与 i 之间没有连接, 那么 $w_{ij} = 0$; 如果转录因子 j 是基因 i 的抑制子, 那么 $w_{ij} = -\alpha_{ij}$ 。换言之, 该矩阵定义了基因调控网络的拓扑结构、连接方向和转录速率, $\tau \geq 0, \sigma \geq 0$ 为常时滞。

式(2)改写为如下紧凑矩阵的形式:

$$\begin{cases} \dot{m}(t) = -Am(t) + Wg(p(t-\sigma)) + u \\ \dot{p}(t) = -Cp(t) + Dm(t-\tau) \end{cases} \quad (3)$$

其中:

$$\begin{aligned} m(t) &= [m_1(t), m_2(t), \dots, m_n(t)]^T, p(t) = [p_1(t), p_2(t), \dots, p_n(t)]^T \\ A &= \text{diag}\{a_1, a_2, \dots, a_n\}, C = \text{diag}\{c_1, c_2, \dots, c_n\}, D = \text{diag}\{d_1, d_2, \dots, d_n\} \\ m(t-\tau) &= [m_1(t-\tau), m_2(t-\tau), \dots, m_n(t-\tau)]^T \\ g(p(t-\sigma)) &= [g_1(p_1(t-\sigma)), g_2(p_2(t-\sigma)), \dots, g_n(p_n(t-\sigma))]^T \end{aligned}$$

假设条件 A 对任意的常量 ρ_j^- 、 ρ_j^+ , 非线性函数 $g_i(\cdot)$, 所有的 $\alpha, \beta \in \mathbb{R}$ 且 $\alpha \neq \beta$ 满足

$$\rho_j^- \leq \frac{g_i(\alpha) - g_i(\beta)}{\alpha - \beta} \leq \rho_j^+ \quad (4)$$

定义

$$\bar{\Sigma} = \text{diag}\{\rho_1^+, \dots, \rho_n^+\}, \underline{\Sigma} = \text{diag}\{\rho_1^-, \dots, \rho_n^-\}$$

且

$$\Sigma = \text{diag}\{\max\{|\rho_1^+|, |\rho_1^-|\}, \dots, \max\{|\rho_n^+|, |\rho_n^-|\}\} = \text{diag}\{\rho_1, \dots, \rho_n\}$$

$$\Sigma_1 = \text{diag}\{\rho_1^+ \rho_1^-, \dots, \rho_n^+ \rho_n^-\}, \Sigma_2 = \text{diag}\left\{\frac{\rho_1^+ + \rho_1^-}{2}, \dots, \frac{\rho_n^+ + \rho_n^-}{2}\right\}$$

假设 (m^*, p^*) 是式(3)的平衡点。通常, 利用变换 $x(t) = m(t) - m^*, y(t) = p(t) - p^*$ 将这个平衡点转移到原点, 这时式(3)可改写为

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = -Ax(t) + Wf(y(t-\sigma)) \\ \dot{y}(t) = -Cy(t) + Dx(t-\tau) \end{cases} \quad (5)$$

并有

$$\begin{aligned} x(t) &= [x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)]^T, y(t) = [y_1(t), y_2(t), \dots, y_n(t)]^T \\ f(y(t)) &= [f_1(y_1(t)), f_2(y_2(t)), \dots, f_n(y_n(t))]^T \end{aligned}$$

且

$$f(y(t)) = g(y(t) + p^*) - g(p^*)$$

可以得到

$$\rho_j^- \leq \frac{f_j(\alpha)}{\alpha} \leq \rho_j^+ \quad \forall \alpha \in \mathbb{R}; \alpha \neq 0; j=1, 2, \dots, n \quad (6)$$

在给出主要结论之前, 需要如下的引理:

引理 1 Schur complement. 给定常量对称矩阵 Σ_1, Σ_2 与 Σ_3 , 其中 $\Sigma_1 = \Sigma_1^T$ 且 $0 < \Sigma_2 = \Sigma_2^T$, 不等式 $\Sigma_1 + \Sigma_3^T \Sigma_2^{-1} \Sigma_3 < 0$ 成立, 当且仅当

$$\begin{bmatrix} \Sigma_1 & \Sigma_3^T \\ \Sigma_3 & -\Sigma_2 \end{bmatrix} < 0, \text{ or } \begin{bmatrix} -\Sigma_2 & \Sigma_3 \\ \Sigma_3^T & \Sigma_1 \end{bmatrix} < 0$$

3 全局渐进稳定性

定理 1 对于给定的常量 $0 \leq \tau, 0 \leq \sigma$, 式(5)是全局渐进稳定的, 如果存在矩阵 $P_1 > 0, P_2 > 0, Q_1 \geq 0, R_1 \geq 0, Z_j = Z_j^T > 0$ ($j=1, 2$), $K = \text{diag}\{k_1, k_2, \dots, k_n\} \geq 0, T \geq 0, U \geq 0, V \geq 0, \Lambda = \text{diag}\{\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n\} \geq 0, L = \text{diag}\{l_1, l_2, \dots, l_n\} \geq 0$,

$$\begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} \\ X_{12}^T & X_{22} \end{bmatrix} \geq 0, \begin{bmatrix} Y_{11} & Y_{12} \\ Y_{12}^T & Y_{22} \end{bmatrix} \geq 0, N = \begin{bmatrix} N_1 \\ N_2 \end{bmatrix}, M = \begin{bmatrix} M_1 \\ M_2 \end{bmatrix} \text{ 和矩阵}$$

E , 满足下列 LMIs 成立:

$$\begin{bmatrix} \gamma_{11} & 0 & \gamma_{13} & 0 & 0 & P_1 W & -\tau A^T Z_1 & 0 \\ * & \gamma_{22} & P_2 D & \gamma_{24} & \gamma_{25} & 0 & 0 & \gamma_{28} \\ * & * & \gamma_{33} & 0 & 0 & 0 & 0 & \sigma D^T Z_2 \\ * & * & * & \gamma_{44} & 0 & \gamma_{46} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & \gamma_{55} & 0 & \tau W^T Z_1 & \gamma_{58} \\ * & * & * & * & * & \gamma_{66} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & * & * & -\tau Z_1 & 0 \\ * & * & * & * & * & * & * & -\sigma Z_2 \end{bmatrix} < 0 \quad (7)$$

$$\begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} > 0, \Psi_1 = \begin{bmatrix} X & N \\ * & Z_1 \end{bmatrix} \geq 0, \Psi_2 = \begin{bmatrix} Y & M \\ * & Z_2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad (8)$$

且

$$\begin{aligned}
\gamma_{11} &= -2P_1A + Q_1 + 2N_1 + \tau X_{11} \\
\gamma_{13} &= -N_1 + N_2^T + \tau X_{12} \\
\gamma_{22} &= -2P_2C + R_1 + 2M_1 + \sigma Y_{11} + \Sigma^T T \Sigma - U \Sigma_1 \\
\gamma_{24} &= -M_1 + M_2^T + \sigma Y_{12}, \gamma_{33} = -Q_1 - 2N_2 + \tau X_{22} \\
\gamma_{25} &= E^T + U \Sigma_2, \gamma_{28} = -\Sigma \Lambda + \Sigma^T L + \Sigma K - \sigma C^T Z_2 \\
\gamma_{44} &= -R_1 - 2M_2 + \sigma Y_{22} - V \Sigma_1 \\
\gamma_{46} &= -E^T + V \Sigma_2, \gamma_{55} = R_2 - T - U \\
\gamma_{58} &= \Lambda - L + K \\
\gamma_{66} &= -R_2 - V
\end{aligned}$$

证明 构造如下 Lyapunov 泛函:

$$V(t) = V_1(t) + V_2(t) + V_3(t) \quad (9)$$

$$V_1(t) = x^T(t) P_1 x(t) + y^T(t) P_2 y(t) + 2 \sum_{i=1}^n \lambda_i \int_0^{y_i} [f_i(s) - \rho_i^- s] ds +$$

$$2 \sum_{i=1}^n l_i \int_0^{y_i} [\rho_i^+ s - f_i(s)] ds + 2 \sum_{i=1}^n k_i \int_0^{y_i} [f_i(s) + \rho_i^- s] ds$$

$$V_2(t) = \int_{t-\tau}^t x^T(s) Q_1 x(s) ds + \int_{t-\sigma}^t \begin{bmatrix} y(s) \\ f(y(s)) \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y(s) \\ f(y(s)) \end{bmatrix} ds$$

$$V_3(t) = \int_{t-\tau}^t \int_{t+\theta}^t \dot{x}^T(s) Z_1 \dot{x}(s) ds d\theta + \int_{t-\sigma}^t \int_{t+\theta}^t \dot{y}^T(s) Z_2 \dot{y}(s) ds d\theta$$

沿着式(5)的解,分别计算和估计 V_1 、 V_2 和 V_3 的导数。

$$\begin{aligned}
\dot{V}_1(t) &= 2x^T(t) P_1 [-Ax(t) + Wf(y(t-\sigma))] + 2y^T(t) P_2 [-Cy(t) + \\
& Dx(t-\tau)] + 2f^T(y(t)) \Lambda \dot{y}(t) - 2y^T(t) \Sigma \Lambda \dot{y}(t) - 2f^T(y(t)) L \dot{y}(t) - \\
& 2y^T(t) \Sigma L \dot{y}(t) + 2f^T(y(t)) K \dot{y}(t) - 2y^T(t) \Sigma K \dot{y}(t) = 2x^T(t) \times \\
& P_1 [-Ax(t) + Wf(y(t-\sigma))] + 2y^T(t) P_2 [-Cy(t) + Dx(t-\tau)] + \\
& 2f^T(y(t)) [\Lambda - L + K] \dot{y}(t) + 2y^T(t) [-\Sigma \Lambda + \Sigma^T L + \Sigma K] \dot{y}(t) \quad (10)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{V}_2(t) &\leq x^T(t) Q_1 x(t) - x^T(t-\tau) Q_1 x(t-\tau) + \begin{bmatrix} y(t) \\ f(y(t)) \end{bmatrix}^T \times \\
& \begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y(t) \\ f(y(t)) \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y(t-\sigma) \\ f(y(t-\sigma)) \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y(t-\sigma) \\ f(y(t-\sigma)) \end{bmatrix} \quad (11)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\dot{V}_3(t) &= \dot{x}^T(t) \tau Z_1 \dot{x}(t) - \int_{t-\tau}^t \dot{x}^T(s) Z_1 \dot{x}(s) ds + \\
& y^T(t) \sigma Z_2 \dot{y}(t) - \int_{t-\sigma}^t \dot{y}^T(s) Z_2 \dot{y}(s) ds \quad (12)
\end{aligned}$$

此外,根据式(6)可以得到

$$\begin{aligned}
0 &\leq [y^T(t) \Sigma^T T \Sigma y(t) - f^T(y(t)) T f(y(t))] + \\
& [-y^T(t) U \Sigma_1 y(t) + 2y^T(t) U \Sigma_2 f(y(t)) - f^T(y(t)) U f(y(t))] + \\
& [-y^T(t-\sigma) V \Sigma_1 y(t-\sigma) + 2y^T(t-\sigma) V \Sigma_2 f(y(t-\sigma)) - \\
& f^T(y(t-\sigma)) V f(y(t-\sigma))] \quad (13)
\end{aligned}$$

由 Leibniz-Newton 公式,对任意合适维数矩阵 N_1 、 N_2 、 M_1 、 M_2 ,下列等式成立:

$$0 = 2[x^T(t) N_1 + x^T(t-\tau) N_2][x(t) - x(t-\tau) - \int_{t-\tau}^t \dot{x}(s) ds] \quad (14)$$

$$0 = 2[y^T(t) M_1 + y^T(t-\sigma) M_2][y(t) - y(t-\sigma) - \int_{t-\sigma}^t \dot{y}(s) ds] \quad (15)$$

此外,对于任意合适维数矩阵, $X = X^T \geq 0$, $Y = Y^T \geq 0$, 下列等式成立:

$$\begin{aligned}
0 &= \int_{t-\tau}^t \eta_1^T(t) X \eta_1(t) ds - \int_{t-\tau}^t \eta_1^T(t) X \eta_1(t) ds = \\
& \tau \eta_1^T(t) X \eta_1(t) - \int_{t-\tau}^t \eta_1^T(t) X \eta_1(t) ds \quad (16)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
0 &= \int_{t-\sigma}^t \eta_2^T(t) Y \eta_2(t) ds - \int_{t-\sigma}^t \eta_2^T(t) Y \eta_2(t) ds = \\
& \sigma \eta_2^T(t) Y \eta_2(t) - \int_{t-\sigma}^t \eta_2^T(t) Y \eta_2(t) ds \quad (17)
\end{aligned}$$

且 $\eta_1(t) = [x^T(t) \quad x^T(t-\tau)]^T$, $\eta_2(t) = [y^T(t) \quad y^T(t-\sigma)]^T$

合并式(10)~(17),以下不等式成立:

$$\begin{aligned}
\dot{V}(t) &\leq \xi^T(t) [\gamma_1 + \gamma_2^T \tau Z_1 \gamma_2 + \gamma_3^T \sigma Z_2 \gamma_3] \xi(t) - \\
& \int_{t-\tau}^t \xi_1^T(t,s) \Psi_1 \xi_1(t,s) ds - \int_{t-\sigma}^t \xi_2^T(t,s) \Psi_2 \xi_2(t,s) ds
\end{aligned}$$

且

$$\gamma_1 = \begin{bmatrix} \gamma_{11} & 0 & \gamma_{13} & 0 & 0 & P_1 W \\ * & \gamma_{22} & P_2 D & \gamma_{24} & \gamma_{25} & 0 \\ * & * & \gamma_{33} & 0 & 0 & 0 \\ * & * & * & \gamma_{44} & 0 & \gamma_{46} \\ * & * & * & * & \gamma_{55} & 0 \\ * & * & * & * & * & \gamma_{66} \end{bmatrix}$$

$$\gamma_2^T = [-A^T \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad W^T], \gamma_3^T = [0 \quad -C^T \quad D^T \quad 0 \quad 0 \quad 0 \quad 0]^T$$

$$\xi(t) = [x^T(t) \quad y^T(t) \quad x^T(t-\tau) \quad y^T(t-\sigma) \quad f^T(y(t)) \quad f^T(y(t-\sigma))]^T$$

$$\xi_1(t,s) = [x^T(t) \quad x^T(t-\tau) \quad x^T(t)]^T, \xi_2(t,s) = [y^T(t) \quad y^T(t-\sigma) \quad y^T(t)]^T$$

其中: γ_1 中的参数同式(7)。因此,当 $\Psi_1 \geq 0, \Psi_2 \geq 0$ 时,该式中的后两项都小于 0, 根据引理 1, 有 $\dot{V}(x(t), y(t)) \leq \xi^T(t) [\gamma_1 + \gamma_2^T \tau Z_1 \gamma_2 + \gamma_3^T \sigma Z_2 \gamma_3] \xi(t) < 0$ 。

由 Lyapunov-Krasovskii 稳定性理论,具有常时滞的式(5)是全局渐近稳定的。

注 1 文献[12]的辅助矩阵的方法,在 Lyapunov 泛函中,引入了一个新的项 $\int_{t-\sigma}^t \begin{bmatrix} y(s) \\ f(y(s)) \end{bmatrix}^T \begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y(s) \\ f(y(s)) \end{bmatrix} ds$ 来代替 $\int_{t-\sigma}^t$

$[y^T(s) R_1 y(s) + f^T(y(s)) R_2 f(y(s))]$ ds。该项不仅包含了状态项 $\int_{t-\sigma}^t [y^T(s) R_1 y(s) + f^T(y(s)) R_2 f(y(s))]$ ds,而且还包含了一个积分叉积项 $\int_{t-\sigma}^t y^T(s) E f(y(s)) ds$ 。显然,矩阵 E 提供了额外的自由度并将带来具有较少保守性的结果。

注 2 文献[2~11,13]把常量 ρ_i^- 设定为零,这表明激活函数是单调递增的。然而,本文 ρ_i^-, ρ_i^+ 可以为正、负或零,其取值范围比文献[2~11,13]更一般化,激活函数也可以是非单调递增的,其形式与这些文献相比更一般化。

当 $\rho_j^- = 0$ 时,式(6)演变为

$$0 \leq \frac{f_i(\alpha)}{\alpha} \leq \rho_j, \quad \forall \alpha \in \mathbb{R}; \alpha \neq 0; j = 1, 2, \dots, n$$

因此可以得到,对于 $T_j = \text{diag}\{t_{1j}, t_{2j}, \dots, t_{n_j}\} \geq 0 (j = 1, 2)$, 式(18)成立:

$$\begin{aligned}
0 &\leq -2 \sum_{i=1}^n t_{il} f_i(y_i(t)) [f_i(y_i(t)) - \rho_i y_i(t)] - \\
& 2 \sum_{i=1}^n t_{2l} f_i(y_i(t-\delta(t))) [f_i(y_i(t-\delta(t))) - \rho_i y_i(t-\delta(t))] = \\
& -2f^T(y(t)) T_1 f(y(t)) - 2f^T(y(t-\delta(t))) T_2 f(y(t-\delta(t))) + \\
& 2y^T(t) \Sigma T_1 f(y(t)) + 2y^T(t-\delta(t)) \Sigma T_2 f(y(t-\delta(t))) \quad (18)
\end{aligned}$$

令

$$V_1(t) = x^T(t) P_1 x(t) + y^T(t) P_2 y(t) + 2 \sum_{i=1}^n \lambda_i \int_0^{y_i} f_i(s) ds$$

由此可以得到推论 1。

推论 1 对于给定的常量 $0 \leq \tau, 0 \leq \sigma$, 式(5)是全局渐进稳定的,如果存在矩阵 $P_1 > 0, P_2 > 0, Q_1 \geq 0, R_1 \geq 0, Z_j = Z_j^T > 0 (j = 1, 2), T_1 \geq 0, T_2 \geq 0, \Lambda = \text{diag}\{\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n\} \geq 0,$ $\begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} \\ X_{12}^T & X_{22} \end{bmatrix} \geq 0, \begin{bmatrix} Y_{11} & Y_{12} \\ Y_{12}^T & Y_{22} \end{bmatrix} \geq 0, N = \begin{bmatrix} N_1 \\ N_2 \end{bmatrix}, M = \begin{bmatrix} M_1 \\ M_2 \end{bmatrix}$ 和矩阵 E , 满足下列 LMIs 成立:

$$\begin{bmatrix} \gamma_{11} & 0 & \gamma_{13} & 0 & 0 & P_1 W & -\tau A^T Z_1 & 0 \\ * & \gamma_{22} & P_2 D & \gamma_{24} & \gamma_{25} & 0 & 0 & -\sigma C^T Z_2 \\ * & * & \gamma_{33} & 0 & D^T \Lambda^T & 0 & 0 & \sigma D^T Z_2 \\ * & * & * & \gamma_{44} & 0 & \gamma_{46} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & \gamma_{55} & 0 & \tau W^T Z_1 & 0 \\ * & * & * & * & * & \gamma_{66} & 0 & 0 \\ * & * & * & * & * & * & -\tau Z_1 & 0 \\ * & * & * & * & * & * & * & -\sigma Z_2 \end{bmatrix} < 0 \quad (19)$$

$$\begin{bmatrix} R_1 & E \\ E^T & R_2 \end{bmatrix} > 0, \Psi_1 = \begin{bmatrix} X & N \\ * & Z_1 \end{bmatrix} \geq 0, \Psi_2 = \begin{bmatrix} Y & M \\ * & Z_2 \end{bmatrix} \geq 0 \quad (20)$$

$$\begin{aligned} \text{且} \quad \gamma_{22} &= -2P_2C + R_1 + 2M_1 + \sigma Y_{11} \\ \gamma_{25} &= E^T + \Sigma T_1 - C^T \Lambda^T \\ \gamma_{44} &= -R_1 - 2M_2 + \sigma Y_{22} \\ \gamma_{46} &= -E^T + \Sigma T_2 \\ \gamma_{55} &= R_2 - 2T_1, \gamma_{66} = -R_2 - 2T_2 \end{aligned}$$

其余参数同定理 1。

4 仿真示例

例 1 考虑一个现有的生物系统 Repressilator 的动力学行为,该系统已在大肠杆菌中得到了充分的理论分析和实验研究^[13]。该 Repressilator 是一个负反馈循环回路,包括三个抑制基因(lacI, tetR 和 cl)和它们的启动子。系统的动力学行为决定于六个耦合的一阶微分方程组。考虑到时间延迟,形式为

$$\begin{cases} \dot{m}_i(t) = -m_i + \frac{\alpha^{\text{rep}}}{1 + p_j^n(t - \sigma)} \\ \dot{p}_i = -\beta^{\text{rep}}(p_i - m_i(t - \tau)) \\ i = \text{lacI, tetR, cl}; j = \text{cl, lacI, tetR} \end{cases} \quad (21)$$

其中: m_i 和 p_i 分别表示三个 mRNA 和抑制子蛋白质的浓度; $\beta > 0$ 指蛋白质的衰减率与 mRNA 的衰变率之比; n 是 Hill 系数。由式(21)可得

$$\begin{cases} \dot{m}_i(t) = -m_i - \alpha^{\text{rep}} \frac{p_j^n(t - \sigma)}{1 + p_j^n(t - \sigma)} + \alpha^{\text{rep}} \\ \dot{p}_i = -\beta^{\text{rep}}(p_i - m_i(t - \tau)) \end{cases} \quad (22)$$

根据式(3),由式(22)有

$$A = \text{diag}\{1, 1, 1\}, C = \text{diag}\{\beta, \beta, \beta\}, D = \text{diag}\{\beta, \beta, \beta\}$$

$$W = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\alpha \\ -\alpha & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha & 0 \end{bmatrix}, U = [\alpha \quad \alpha \quad \alpha]^T$$

选择一组在生物学上合理的取值^[6], $n = 2, \alpha = 1.5, \beta = 1$ 。令 $\tau(t) = 8.183, \sigma(t) = 7.662$, 可以验证文献[9]的定理不能验证该系统是否稳定。同时,可以验证文献[7]中的定理 1, 不能得到可行解。令文献[8]中 $\Delta A = \Delta W = \Delta C = \Delta D = 0$, 验证定理 1, 发现其不能判定系统是否稳定。然而,根据本文推论 1, 求解线性矩阵不等式(19)(20), 可以得到一个可行解, 因此, 该 Repressilator 是全局渐进稳定的。篇幅所限, 仅列出可行解的一部分。

$$P_1 = \begin{bmatrix} 0.9330 & 0.0001 & 0.0001 \\ 0.0001 & 0.9330 & 0.0001 \\ 0.0001 & 0.0001 & 0.9330 \end{bmatrix}, E = \begin{bmatrix} 0.5544 & 0 & 0 \\ 0 & 0.5544 & 0 \\ 0 & 0 & 0.5544 \end{bmatrix}$$

例 2^[11] 考虑下面常时滞的基因调控网络:

$$\begin{cases} \dot{m}(t) = -Am(t) + Wg(p(t - \sigma)) + u \\ \dot{p}(t) = -Cp(t) + Dm(t - \tau) \end{cases} \quad (23)$$

其中:

$$A = \text{diag}\{3, 3, 3\}, C = \text{diag}\{2.5, 2.5, 2.5\}, D = \text{diag}\{0.8, 0.8, 0.8\},$$

$$W = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -2.5 \\ -2.5 & 0 & 0 \\ 0 & -2.5 & 0 \end{bmatrix}$$

设

$$\bar{\Sigma} = \begin{bmatrix} 0.6 & 0 & 0 \\ 0 & 0.6 & 0 \\ 0 & 0 & 0.6 \end{bmatrix}, \underline{\Sigma} = \begin{bmatrix} 0.2 & 0 & 0 \\ 0 & 0.2 & 0 \\ 0 & 0 & 0.2 \end{bmatrix}, \tau = 1.1, \sigma = 0.9$$

$$\text{可得} \quad \Sigma_1 = \begin{bmatrix} 0.12 & 0 & 0 \\ 0 & 0.12 & 0 \\ 0 & 0 & 0.12 \end{bmatrix}, \Sigma_2 = \begin{bmatrix} 0.4 & 0 & 0 \\ 0 & 0.4 & 0 \\ 0 & 0 & 0.4 \end{bmatrix}$$

由于 $p_j \neq 0, \underline{\Sigma} \neq 0$, 因此, 文献[2~11]中的结果不能直接判断该基因调控网络的动力学行为。利用本文定理 1, 可以得到式(23)是全局渐进稳定的, 其一部分可行解如下:

$$P_1 = \begin{bmatrix} 1.1248 & 0.0019 & 0.0019 \\ 0.0019 & 1.1248 & 0.0019 \\ 0.0019 & 0.0019 & 1.1248 \end{bmatrix}, P_2 = \begin{bmatrix} 1.2920 & -0.0046 & -0.0046 \\ -0.0046 & 1.2920 & -0.0046 \\ -0.0046 & -0.0046 & 1.2920 \end{bmatrix}$$

5 结束语

针对一类时滞基因调控网络模型的全局渐进稳定性问题, 在设计李雅普罗夫泛函时使用了辅助矩阵技术, 且在求解过程中引用了自由权值矩阵, 同时因为调节函数具有更一般的形式, 使得本文得到的稳定性准则具有更少的保守型且更广的适用范围, 仿真示例进一步验证了结论的有效性。正如文献[6]所提到的, 所得到的理论结果不仅可以用来分析和了解生物体的基因调控机制, 也适用于在合成生物学框架内设计及合成基因电路模型作为参考。

参考文献:

- [1] SMOLEN P, BAXTER D A, BYRNE J H. Modeling circadian oscillations with interlocking positive and negative feedback loops[J]. *Journal of Neuroscience*, 2001, 21(17): 6644-6656.
- [2] LI Chun-guang, CHEN Luo-nan, AIHARA K. Stochastic stability of genetic networks with disturbance attenuation[J]. *IEEE Trans on Circuits Systems II*, 2007, 54(10): 892-896.
- [3] CAO Jin-de, REN Feng-li. Exponential stability of discrete-time genetic regulatory networks with delays[J]. *IEEE Trans on Neural Networks*, 2008, 19(3): 520-523.
- [4] CHESI G, HUNG Y S. Stability analysis of uncertain genetic sum regulatory networks[J]. *Automatica*, 2008, 44(9): 2298-2305.
- [5] HE Wang-li, CAO Jin-de. Robust stability of genetic regulatory networks with distributed delay[J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2008, 2(4): 355-361.
- [6] LI Chun-guang, CHEN Luo-nan, AIHARA K A. Stability of genetic networks with SUM regulatory logic: Lur'e system and LMI approach[J]. *IEEE Trans on Circuits Systems I*, 2006, 53(11): 2451-2458.
- [7] REN Feng-li, CAO Jin-de. Asymptotic and robust stability of genetic regulatory networks with time-varying delays[J]. *Neurocomputing*, 2008, 71(4-6): 834-842.
- [8] WANG Zi-dong, GAO Hui-jun, CAO Jin-de, et al. On delayed genetic regulatory networks with polytopic uncertainties: robust stability analysis[J]. *IEEE Trans on Nano Bioscience*, 2008, 7(2): 154-163.
- [9] WANG Zheng-xia, LIAO Xiao-feng, GUO Song-tao, et al. Stability analysis of genetic regulatory network with time delays and parameter uncertainties[J]. *IET Control Theory Applications*, 2010, 4(10): 2018-2028.
- [10] YAN Rui-xia, LIU Jin-liang. New results on asymptotic and robust stability of genetic regulatory networks with time-varying delays[J]. *International Journal of Innovative Computing, Information and Control*, 2012, 8(4): 2889-2900.
- [11] WU Hai-xia, LIAO Xiao-feng, FENG Wei, et al. Robust stability for uncertain genetic regulatory networks with interval time-varying delays[J]. *Information Science*, 2010, 180(18): 3532-3545.
- [12] SHEN Yan-jun. LMI-based stability criteria with auxiliary matrices for delayed recurrent neural networks[J]. *IEEE Trans on Circuits and Systems II*, 2008, 55(8): 811-815.
- [13] ELOWITZ M B, LEIBLER S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators[J]. *Nature*, 2000, 403(20): 335-338.