

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2017.04.001

遗传拨动开关系统的全局稳定性

李洁¹, 何志蓉²

(四川大学数学学院, 成都 610064)

摘要: 本文研究一个具有协同数为1的遗传拨动开关系统的全局定性性质. 本文首先证明该系统仅有一个平衡点且为稳定结点, 再利用 Poincaré-Bendixson 定理证明系统没有周期轨, 最后证明系统恰有两个无穷远平衡点且均为鞍结点, 从而获得系统的全局定性结构, 并由此知系统是全局单稳的.

关键词: 遗传拨动开关; Poincaré-Bendixson 定理; 周期轨; Poincaré 变换; 无穷远平衡点

中图分类号: O175 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2017)04-0675-04

Global monostability of genetic toggle switch system

LI Jie¹, HE Zhi-Rong²

(College of Mathematics, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: In this paper, the global qualitative properties of a system which models a genetic toggle switch with cooperativities 1 are given. Firstly, it is proved that the system has a unique equilibrium, which is a stable node. Then, it is shown that there are no periodic orbits by the Poincaré-Bendixson Theorem, and the system has exactly two equilibria at infinity, which are both saddle-nodes. Consequently, the global phase portrait indicates that the system is globally monostable.

Keywords: Genetic toggle switch; Poincaré-Bendixson Theorem; Periodic orbit; Poincaré transformation; Equilibria at infinity

(2010 MSC 34C23, 34C25)

1 引言

在过去几十年中,随着基因组学和基因工程的发展,人们可以设计和构造自然界中不存在的人工基因回路. 基因回路类似于电子工程中的电路,生物学家用它们来研究细胞中蛋白质的转录. 一个基因回路是一组由于相互作用而表现出动力学行为的生物分子,如噬菌体 λ 开关 (bacteriophage λ switch^[1]) 是多稳的基因回路,蓝藻昼夜节律振荡器 (Cyanobacteria circadian oscillator^[2]) 是振荡的基因回路,文献[3]更是提出实际中任意想要的性

质都可通过人工构建基因回路而得到. Judd, Laub 和 Mcadams^[4] 认为,相较于天然存在的基因回路,人工构造的基因回路更加简易且更便于实验检测,因而他们相信人工基因回路未来可以用作研究基因回路性质的实践装置和工具.

2000年, Gardner, Cantor 和 Collins^[5] 在大肠杆菌 (*Escherichia Coli*) 中构造了一个遗传拨动开关 (genetic toggle switch), Elowitz 和 Leibler^[6] 构造了一个周期振荡基因回路,它们都是人工构造的基因回路. 其中,遗传拨动开关是一个合成的、可定位的细胞内存单元,可用于生物工程、生物计算和

收稿日期: 2016-10-15

基金项目: 国家自然科学基金(11461228)

作者简介: 李洁(1993-), 女, 贵州六盘水人, 硕士研究生, 主要研究方向为微分方程与动力系统. E-mail: lijiescu@126.com

通讯作者: 何志蓉. E-mail: hezrmaths@163.com

基因治疗等领域. 该遗传拨动开关由两个启动子 (promoter) (启动子 1 和启动子 2) 和两个阻遏物 (repressor) (阻遏物 1 和阻遏物 2) 组成, 每一个启动子被相应的阻遏物抑制, 并且该阻遏物由另一个启动子转录而得. 为研究文献[5]中遗传拨动开关的性质, Gardner, Cantor 和 Collins 建立了如下的微分方程模型

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \frac{a}{1+v^\beta} - u, \\ \frac{dv}{dt} = \frac{b}{1+u^\gamma} - v \end{cases} \quad (1)$$

其中 u 和 v 分别是阻遏物 1 和阻遏物 2 的浓度, a 和 b 分别是阻遏物 1 和阻遏物 2 的合成效率, β 和 γ 分别是启动子 1 和启动子 2 的抑制协同作用. 根据这些量的生物学意义, 变量 u 和 v , 参数 a, b, β 和 γ 都是非负数. 对于系统(1), 文献[5]利用数值模拟和近似方法分析了平衡点的分布状况及稳定性. 他们的模拟结果表明, 当 $\beta = 1, \gamma > 1$ 时, 若 $a = b$, 则系统(1)有三个平衡点; 若 $|a - b|$ 充分大, 则系统(1)有唯一平衡点. 另外, 他们用近似的方法得到使系统(1)的 Jacobi 矩阵行列式为零的条件为 $\log a = \log b/\gamma$ 和 $\log a = \beta \log b$, 它们是 $(\log a, \log b)$ 平面上的两条直线, 分别记为 L_1 和 L_2 . 更具体地说, 直线 L_1 和 L_2 将 $(\log a, \log b)$ 平面分为三个子区域: L_1 和纵轴 $\log a$ 之间的区域, 记为 D_1 ; L_1 和 L_2 之间的区域, 记为 D_2 ; L_2 和横轴 $\log b$ 之间的区域, 记为 D_3 , 其中区域 $D_{1,3}$ 都是单稳 (monotable) 区域, D_2 是双稳 (bitable) 区域. 而至今尚无参数 $\beta = \gamma = 1$ 时的结果.

本文研究系统(1)中参数 $\beta = \gamma = 1$ 时的全局稳定性. 此时系统(1)为

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = \frac{a}{1+v} - u, \\ \frac{dv}{dt} = \frac{b}{1+u} - v \end{cases} \quad (2)$$

对系统(2)作时间尺度变换 $d\tau = (1+u)(1+v)dt$, 并将时间变量写作 t , 系统(2)可化为如下的平面多项式系统

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = a(1+u) - u(1+u)(1+v), \\ \frac{dv}{dt} = b(1+v) - v(1+u)(1+v) \end{cases} \quad (3)$$

我们首先研究系统(3)平衡点的定性性质, 再利用 Poincaré-Bendixson 定理证明周期轨的不存在性, 最后通过 Poincaré 变换研究系统(3)无穷远的性

态, 进而给出系统(3)的全局相图.

2 平衡点及周期轨

根据系统(2)的生物学意义, 把变量 u 和 v 的讨论范围限制在 $\mathbf{R}_+^2 := \{(u, v) \mid u > 0, v > 0\}$ 上. 下面讨论有限远平衡点的定性性质.

定理 2.1 系统(3)有唯一平衡点 $E: (u_+, v_+)$ 且为稳定结点, 其中

$$u_+ := \frac{a-b-1+S_q}{2}, v_+ := \frac{-a+b-1+S_q}{2},$$

$$S_q := \sqrt{(a-b-1)^2 + 4a}.$$

此外, 沿方向 θ_- 和 $\theta_- + \pi$ 均有无穷条轨道进入 E , 而沿方向 θ_+ 和 $\theta_+ + \pi$ 均仅有一条轨道进入 E , 其中

$$\theta_\pm := \pm \arctan \left(\frac{(a-b+1-S_q)(a-b-a-S_q)}{4\sqrt{ab}} \right).$$

证明 首先, 系统(3)的平衡点由方程组

$$a(1+u) - u(1+u)(1+v) = 0,$$

$$b(1+v) - v(1+u)(1+v) = 0$$

决定. 消去上述方程组中的变量 v , 可得到关于 u 的一元二次方程

$$u^2 - (a-b-1)u - a = 0.$$

易见该一元二次方程有两个实零点 u_+ 和

$$u_- := \frac{a-b-1-S_q}{2}.$$

因为 $u \geq 0$, 故舍去 u_- . 由系统(3)中的第二个方程知 $v = b/(1+u)$, 从而系统(3)有唯一平衡点 $E: (u_+, v_+)$, 其中

$$v_+ = \frac{b}{1+u_+} = \frac{-a+b-1+S_q}{2}.$$

下面我们讨论平衡点 E 的定性性质. 为此计算系统(3)在平衡点 E 处的 Jacobi 矩阵得

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{a+b+1+S_q}{2} - \frac{(a-b-1+S_q)(a-b+1+S_q)}{4} \\ -\frac{(a-b+1-S_q)(a-b-1-S_q)}{4} - \frac{a+b+1+S_q}{2} \end{pmatrix}.$$

计算可得 J 的迹

$$T := -(a+b+1+S_q) < 0,$$

行列式

$$D := \frac{(a+b+1)S_q}{2} + \frac{1}{2}(a-b)^2 +$$

$$a+b + \frac{1}{2} > 0.$$

另外,

$$T^2 - 4D = 4ab > 0.$$

从而由文献[7]中第二章可知 E 是稳定结点.

另外, 计算知 J 的特征值为

$$\lambda_1 = -2\sqrt{ab} - \frac{a+b+1+S_q}{2},$$

$$\lambda_2 = -2\sqrt{ab} - \frac{a+b+1+S_q}{2}.$$

显然, $\lambda_2 < \lambda_1 < 0$. 设 λ_1 和 λ_2 对应的特征向量分别为 ξ_- 和 ξ_+ , 计算得

$$\xi_-^\top = \left(-\frac{(a-b-1+S_q)(a-b+1+S_q)}{4\sqrt{ab}}, 1 \right),$$

$$\xi_+^\top = \left(\frac{(a-b-1+S_q)(a-b+1+S_q)}{4\sqrt{ab}}, 1 \right),$$

其中 ξ_\pm^\top 表示 ξ_\pm 的转置. 特征向量 ξ_- 和 ξ_+ 与 u 轴正半轴的夹角分别为

$$\theta_\pm = \arctan \left[\frac{1}{\pm \frac{(a-b-1+S_q)(a-b+1+S_q)}{4\sqrt{ab}}} \right] = \pm \arctan \left(\frac{(a-b+1-S_q)(a-b-1-S_q)}{4\sqrt{ab}} \right),$$

参见定理 2.1. 因此, 沿着方向 θ_+ 和 $\theta_+ + \pi$ 分别有唯一一条轨道进入平衡点 E , 沿着方向 θ_- 和 $\theta_- + \pi$ 分别有无穷条轨道进入平衡点 E . 证毕.

为探讨遗传拨动开关中阻遏物 1 和阻遏物 2 是否存在振荡现象, 下面我们研究系统(2)在第一象限内周期轨的存在性.

定理 2.2 系统(2)在第一象限内不存在周期轨.

证明 用反证法来证明该定理. 假设系统(2)在第一象限内有周期 $T > 0$ 的周期轨 $\Gamma: (\hat{u}(t), \hat{v}(t))$, 由定理 2.1 知, E 是系统(2)在第一象限内的唯一平衡点, 则 E 必包含在 Γ 所围区域 Ω 内. 由于 E 是稳定结点, 故不失去一般性可设 Ω 内无其它周期轨. 计算得

$$\int_0^T \operatorname{div}(P(\hat{u}(t), \hat{v}(t)), Q(\hat{u}(t), \hat{v}(t))) dt = \int_0^T \left(\frac{\partial}{\partial u} P(\hat{u}(t), \hat{v}(t)) + \frac{\partial}{\partial v} Q(\hat{u}(t), \hat{v}(t)) \right) dt = \int_0^T (-2) dt = -2T < 0.$$

据此, 由文献[7]第四章定理 2.2 知 Γ 是稳定的. 进而, 由 Poincaré-Bendixson 定理(文献[7]第一章定理 4.7)知, E 与 Γ 之间存在另一个周期轨, 这与

Ω 内无其它周期轨的假设矛盾. 证毕.

3 无穷远分析

为探讨阻遏物 1 和阻遏物 2 浓度很大时, 遗传拨动开关的性质, 下面将分析系统(3)无穷远处轨道的走势.

定理 3.1 系统(3)在第一象限内仅有 $I_u: (+\infty, 0)$ 和 $I_v: (0, +\infty)$ 两个无穷远平衡点, 且均为鞍结点. 此外, 在第一象限内, 有唯一一条轨线沿 u 轴(v 轴)离开无穷远平衡点 $I_u(I_v)$.

证明 先用 Poincaré 变换 $u = 1/z$ 和 $v = x/z$ 将系统(3)化为

$$\begin{cases} \frac{dx}{d\tau} = (b-a)xz + bz^2 - axz^2 : = X^*(x, z), \\ \frac{dz}{d\tau} = x + z - az^2 + xz + z^2 - az^3 : = Z^*(x, z) \end{cases} \quad (4)$$

其中 $d\tau = dt/z$. 因为只考虑系统(3)的第一象限, 故上述时间尺度变换并不改变轨道的走向. 求解方程组 $X^*(x, 0) = 0, Z^*(x, 0) = 0$. 不难看出, xz 平面的原点 $O_1: (0, 0)$ 是系统(4)在 x 轴上的唯一平衡点, 从而系统(3)在 u 轴上有无穷远平衡点 I_u . 由于系统(4)在原点 O_1 的 Jacobi 矩阵的特征值一个是 1, 一个是 0, 故平衡点 O_1 是退化的.

为分析该平衡点的定性性质, 利用可逆线性变换 $\nu = -x, w = x + z$, 将系统(4)的线性部分标准化得

$$\begin{cases} \frac{d\nu}{d\tau} = -a\nu^2 - (a+b)\nu w - bw^2 - \\ \quad a\nu^3 - 2a\nu^2 w - a\nu w^2 : = \Phi(\nu, w), \\ \frac{d\tau w}{d\tau} = w + (b-a+1)\nu w + (b-a+1)w^2 - \\ \quad a\nu^2 w - 2a\nu w^2 - a\tau w^3 : = \Psi(\nu, w) \end{cases} \quad (5)$$

显然 $\Psi(\nu, w)$ 有公因子 w , 因此 ν 轴是系统(5)的一个中心流形. 将系统(5)限制到中心流形 $w = 0$ 上得到一维方程

$$\frac{d\nu}{d\tau} = -a\nu^2 - a\nu^3 \quad (6)$$

不难看出, 方程右边最低次项的次数是 2, 且系数 $-a < 0$, 从而平衡点 O_1 是鞍结点. 更确切地说, 系统(5)有一个不稳定流形与 w 轴相切于 O_1 , 且落在第二、三象限. 另外, ν 轴是一个中心流形. 经逆变换 $x = -\nu, z = \nu + w$ 返回 xz 平面知, 在第一、四象限内有一维不稳定流形与 z 轴相切于原点 O_1 , 二四象限的角平分线 $z = -x$ 是中心流形. 如此, 在第一

象限内有一条轨道从无穷远点 I_u 沿 u 轴离开.

再用另一个 Poincaré 变换 $u = y/z$ 和 $v = 1/z$ 将系统(3)化为

$$\begin{cases} \frac{dy}{d\tau} = (a-b)yz + az^2 - byz^2 := \hat{Y}^*(y, z), \\ \frac{dz}{d\tau} = y + z + yz - (b-1)z^2 - bz^3 := \hat{Z}^*(y, z) \end{cases} \quad (7)$$

其中 $d\tau = dt/z$. 不难看出, yz 平面的原点 $O_2: (0, 0)$ 也是系统(7)的平衡点, 则系统(3)在 v 轴上有无穷远点 I_v . 由于系统(7)在原点 O_2 的 Jacobi 矩阵的特征值一个是 1, 一个是 0. 因此, 平衡点 O_2 也是退化的. 类似地讨论知平衡点 O_2 也是鞍结点, 在第一象限内有一条轨道从无穷远点 I_v 沿 v 轴离开. 证毕.

4 结 论

通过第二、三节的讨论, 本节将探讨系统(3)的全局相图. 由于系统的讨论范围限制在 $\mathbf{R}_+^2 := \{(u, v) \mid u > 0, v > 0\}$ 上, 故这里的全局相图只有 Poincaré 圆盘的四分之一, 记为 $D_{1/4}$. 根据定理 3.1, 在 $D_{1/4}$ 内有一条轨道从 $I_u(I_v)$ 沿着 $u(v)$ 轴的正半轴离开. 而 $D_{1/4}$ 内只有唯一平衡点, 且为稳定结点, 故该轨道只能进入 E . 另外, $D_{1/4}$ 的边界除 I_u 和 I_v 外都是常点. 又因 $P(0, v) = a > 0, Q(u, 0) = b > 0$, 故过 $D_{1/4}$ 边界的轨道都走向平衡点 E . 如此, 结合定理 2.1、2.2 和 3.1, 可画得系统(3)的全局相图, 如图 1 所示.

因系统(3)有唯一稳定结点且无周期轨, 那么在蛋白质的转录过程中, 阻遏物 1 和阻遏物 2 的浓度会逐渐趋于稳定 (steady state), 且不发生周期振荡 (oscillation) 现象. 这就是文献[5]中所谓的单稳 (monostable).

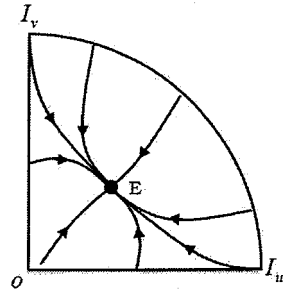


图 1 全局相图

Fig.1 Global portrait

参考文献:

- [1] Ptashne M. A Genetic switch: phage λ and higher organisms [M]. Cambridge: Cell Press, 1992.
- [2] Bhuiyan N, Islam M, Bhuiyan Z, *et al.* Expression of a gene cluster kaiABC as a circadian feedback process in cyanobacteria [J]. Science, 1998, 281: 1519.
- [3] Monod J, Jacob F. General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolism, growth, and differentiation [J]. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 1961, 26: 389.
- [4] Judd E M, Laub M T, Mcadams H H. Toggles and oscillators: new genetic circuit designs [J]. Biosays, 2000, 22: 507.
- [5] Gardner T S, Cantor C R, Collins J J. Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli [J]. Nature, 2000, 403: 339.
- [6] Elowitz M B, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators [J]. Nature, 2000, 403: 335.
- [7] 张芷芬, 丁同仁, 黄文灶, 等. 微分方程定性理论 [M]. 北京: 科学出版社, 1985.