

具有Markov切换的随机基因表达调控模型

闫博伦^{1*}, 唐若诗¹, 邱志鹏²

(1. 南京理工大学 数学与统计学院, 江苏 南京 210094;

2. 南京理工大学 基础前沿交叉中心, 江苏 江阴 214443)

摘要: 建立了一类具有白噪音和Markov切换共同驱动的基因协作表达模型。首先通过随机比较原理构建了模型的随机吸引集, 结论表明环境噪音影响下系统的解最终一致有界。其后通过构造合适的Lyapunov函数证明了所研究模型拥有唯一遍历的平稳分布, 且系统的解是遍历的。最后, 进行了一些数值模拟来佐证所得结果, 并在数值上发现所研究模型存在双稳态现象, 这对细胞分化等生物学领域的研究有重要意义。

关键词: 布朗运动; 保序系统; Markov链; 随机吸引集; 平稳分布

中图分类号: O175; Q257 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2395(2024)01-0122-12

A Stochastic Gene Expression Regulation Model with Markov Switching

YAN Bolun^{1*}, TANG Ruoshi¹, QIU Zhipeng²

(1. School of Mathematics and Statistics, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China;

2. Interdisciplinary Center for Fundamental and Frontier Sciences, Nanjing University of Science and Technology, Jiangyin 214443, China)

Abstract: Both white noise and Markov switching are introduced to study the dynamics of gene cooperative expression system. The random attraction set of the model is constructed based on the random comparison principle. The conclusion shows that the solution of the system is uniformly bounded under the influence of environmental noise. It is proved that the model has a unique ergodic stationary distribution and the solution of the system is ergodic by constructing a suitable Lyapunov function. Some numerical simulations are carried out to support the results, and the numerical results show that the bistable phenomenon exists in the model studied, which is of great significance for the research of cell differentiation and other biological fields.

Key words: Brownian motion; order-preserving system; Markov chain; random attracting set; stationary distribution

0 引言

基因调控存在于基因表达的任何步骤, 使得细胞内特定基因产物的生产更加具有计划性^[1]。在基因调控网络中, 一个基因调控子控制另一个, 以此类推。通常, 基因调控的关系主要分为两种: 促进和抑制^[2]。但由于整个调控过程发生在细胞层面, 对基因调控进行定性定量的分析存在困难。因此, 基因表达调控网络建模和仿真将是不可或缺的^[3]。作为科学和工程中最广泛的动力系统建模形式, 常微分方程组已被广泛用于分析基因表达调控系统^[4-6]。常微分形式主要通过 RNA、酶和蛋白质等物质的浓度进行建模, 调控相互作用的数学形式是浓度变量之间的函数和微

收稿日期: 2022-09-16; 接受日期: 2023-03-10

基金项目: 国家自然科学基金(12071217)

* 通信作者: 闫博伦(1997-), 男, 河北石家庄人, 硕士研究生, 研究方向为生物数学。E-mail: 17854270773@163.com

引文格式: 闫博伦, 唐若诗, 邱志鹏. 具有Markov切换的随机基因表达调控模型[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2024, 47(1): 122-133. DOI: 10.13451/j.sxu.ns.2023080

分关系^[7-8]。

近年来,随机扰动对基因表达的影响成为系统生物学领域的研究热点^[9-12]。基因表达调控的整个过程均属于生化反应,反应分子在细胞内和细胞间通过扩散过程结合在一起,且其运动被随机碰撞所驱动。发生碰撞之后,反应分子的内部能量将随机改变,对参与反应的方向造成影响,从而导致噪声的出现。此类内部噪音在数学上经常用白噪音来表示。但是除了细胞内的因素外,外部环境的变化也存在影响,例如温度、外部创伤、有益和有害的化学品的摄入等。此类有色噪音往往导致生化反应中反应分子的分解速率等重要参数发生大幅变化,学者们将这种现象理解为系统在不同状态之间切换。系统在不同状态间的切换是无记忆的,并且下一次切换的等待时间呈指数分布,因此可以通过连续时间 Markov 链来模拟此过程。许多学者研究了由白噪音驱动的基因表达调控模型,得到了相关动力学性质,但相关动力学结果并没有进一步扩展。因此综合考虑白噪音和有色噪音对基因表达模型的影响具有更重要的生物学意义,为细胞分化方向与基因治疗等领域的研究提供了理论依据。此外,环境噪音在生物学的许多领域十分普遍^[13-14],并有一系列关于稳定性和稳态存在唯一性的研究成果^[15-18],所以开展本文的研究工作也具有可行性。本文结合两类噪音对基因表达的影响,研究由白噪音和 Markov 切换共同驱动的基因表达协作模型的动力学行为。

本文的内容安排如下。在第 1 节中,给出所研究的模型,以及一些需要的符号和引理。在第 2 节中,首先说明了模型可以生成严格保序系统,进而推出了随机吸引集的存在性。而后,证明了系统存在唯一遍历的平稳分布。在最后一节中,进行了数值模拟来验证结论的正确性。

1 数学模型

假设一段 DNA 被转录成 mRNA,然后被翻译成一种酶,后被翻译成另一种酶,依此类推,直到产生最终产物分子,然后该产物分子促进 DNA 转录为 mRNA^[19]。基于此,可用图 1 表示简单的调控过程,其中“+”表示最终产物对 DNA 转录的促进作用。对于上述调控过程,在文献[19]中,学者们通过速率方程对基因表达协作模型进行建模,如下所示:

$$\begin{aligned} dx_1(t) &= (g(x_d(t)) - \alpha_1 x_1(t))dt, \\ dx_i(t) &= (x_{i-1}(t) - \alpha_i x_i(t))dt, \quad i = 2, \dots, d, \end{aligned} \tag{1}$$

其中 $x_i(t) \geq 0, i = 1, \dots, d$ 表示基因表达调控中各组分子在 t 时刻的浓度,函数 g 表示最后一级产物对第一级产物的促进作用, $\alpha_i \geq 0, i = 1, \dots, d$ 表示第 i 种组分自身的分解速率。在本文中,假设函数 g 是连续可微的增函数,且存在 $M_2 > 0$ 使得 $0 < g(z) < M_2, \forall z > 0$ 。文献[19]中内容表明系统(1)的所有轨道都被一个非负有限集 E 吸引。如果 E 是一个单点,那么它吸引系统所有的解。

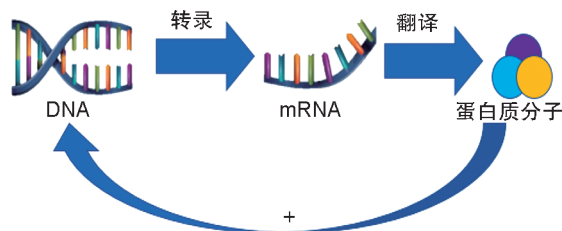


图 1 基因表达正反馈调节流程图

Fig. 1 The flow chart of positive feedback regulation of gene expression

基因表达调控过程的整个过程可以看作生化反应,参与反应的各类产物通过扩散过程结合在一起,且在运动过程中的随机碰撞导致分子内部能量发生变化,进而影响其参与反应的偏好性,由于此类随机效果只影响少数几个分子,造成小范围波动,对此可用白噪音来表示内部环境的影响。考虑到内部环境噪音的影响,系统(1)中的 α_i 会发生随机扰动,有

$$\alpha_i \rightarrow \alpha_i - \sigma_1 \dot{B}_i(t), i=1, 2, \dots, d,$$

其中 $B_i(t), i=1, \dots, d$, 表示 d 个互相独立的标准布朗运动, $\sigma_i > 0, i=1, \dots, d$ 表示第 i 个布朗运动的强度。此外诸如体温变化导致分子反应的速率发生变化, 药品的摄入与其他方式治疗等导致某一阶段的反应速率发生变化, 以及外部创伤致使体内利于伤口愈合方向的反应速率加快并弱化其他反应等一系列外部影响。这些外部作用使得模型中的参数发生突变, 且由于外部力量的不可预知性, 且具有无记忆性, 故可用有限状态的 Markov 链 $r(t)$ 来模拟这个过程。综合这两点, 得到了本文所研究的模型:

$$\begin{aligned} dx_1(t) &= (g(x_d(t), r(t)) - \alpha_1(r(t))x_1(t))dt + \sigma_1(r(t))x_1(t)dB_1(t), \\ dx_i(t) &= (x_{i-1}(t) - \alpha_i(r(t))x_i(t))dt + \sigma_i(r(t))x_i(t)dB_i(t), i=2, \dots, d, \end{aligned} \quad (2)$$

并且每个布朗运动 $B_i(t)$ 和 Markov 链 $r(t)$ 是相互独立的。

2 预备知识

为了便于模型分析, 记 $\mathbb{R}_+^d = \{x \in \mathbb{R}^d : x_i > 0, i=1, 2, 3, \dots, d\}$ 。设 $x, y \in \mathbb{R}^d$, 若 $y - x \in \mathbb{R}_+^d$, 则记作 $x \leq y$; 若 $x \leq y$ 且 $x \neq y$, 则记作 $x < y$ 。给定具有滤子 $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ 的完备概率空间 (Ω, \mathcal{F}, P) , 其滤子满足通常条件, 即 \mathcal{F}_0 包含所有零测度集, 并且 $\{\mathcal{F}_t\}_{t \geq 0}$ 是单调递增右连续的。 $B_i(t), i=1, \dots, d$ 是定义在该空间上的标准布朗运动; $\{r(t), t \geq 0\}$ 是定义在该空间上取值于有限状态空间 $\mathcal{M} = \{1, 2, \dots, N\}$ 的右连续 Markov 链。对任意向量 $\eta = (\eta(1), \dots, \eta(N))$, 定义 $\check{\eta} = \max_{k \in \mathcal{M}} \{\eta(k)\}$, $\hat{\eta} = \min_{k \in \mathcal{M}} \{\eta(k)\}$ 。Markov 链的生成元矩阵 $\Gamma = (\gamma_{jk})_{N \times N}$ 为

$$P\{r(t+\delta)=k|r(t)=j\} = \begin{cases} \gamma_{jk}\delta + o(\delta), & i \neq j, \\ 1 + \gamma_{jj}\delta + o(\delta), & i = j, \end{cases}$$

其中 $\delta > 0$ 表示很小的时间增量。若 $j \neq k$, 则 $\gamma_{jk} > 0$ 是从状态 j 到状态 k 的转移速率, 否则 $\gamma_{jj} = -\sum_{k=1, k \neq j}^N \gamma_{jk}$ 。此外, 假设 Markov 链 $r(t)$ 是不可约的, 即系统可以从一个状态转移到任何状态。由此可得, 此 Markov 链 $r(t)$ 有一个平稳分布 $\pi = (\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_N)$, 且满足条件 $\sum_{i=1}^N \pi_i = 1, \pi_i > 0, \forall i \in \mathcal{M}$ 。本文中, 用 $X(t, \omega; x_0, r)$ 表示给定初值条件为 $t=0$ 时, x 初始值为 x_0 , 状态为 r , 即 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$ 下系统(2)的解。

下面将给出一些本文需要的预备知识。首先记 $C_b^{k, \delta} \equiv C_b^{k, \delta}(\mathbb{R}_+^d)$ 表示连续函数 $f(\cdot): \mathbb{R}_+^d \rightarrow \mathbb{R}$ 的集合, 且满足对任意正整数 k 与 $0 < \delta \leq 1$, 使得 $\|f\|_{k, \delta} < \infty$, 其中

$$\begin{aligned} \|f\|_{k, 0} &= \sup_{x \in \mathbb{R}^d} \frac{|f(x)|}{1+|x|} + \sum_{1 \leq |\alpha| \leq k} \sup_{x \in \mathbb{R}^d} |D^\alpha f(x)|, \\ \|f\|_{k, \delta} &= \|f\|_{k, 0} + \sum_{|\alpha|=k} \sup_{x \neq y} \frac{|D^\alpha f(x) - D^\alpha f(y)|}{|x-y|^\delta}. \end{aligned}$$

关于公式中的参数和符号表示有以下说明:

$$\alpha = [\alpha_1, \dots, \alpha_d], |\alpha| = \sum_{i=1}^d \alpha_i, D^\alpha = \frac{\partial^{|\alpha|}}{\partial x_1^{\alpha_1} \dots \partial x_d^{\alpha_d}}.$$

考虑一类 Stratonovich 随机微分方程组

$$dx_i = f_i(x_1, \dots, x_d)dt + \sigma_{ij}(x_i) \circ dB_j(t), i=1, \dots, d. \quad (3)$$

对上述方程组(3), 假设其满足以下条件:

(H1) $f_i(\cdot): \mathbb{R}_+^d \rightarrow \mathbb{R}$ 是一个连续可微函数, 导数有界且全局 δ -Hölder 连续, 即对任意的 $x, y \in \mathbb{R}_+^d$, 存在某个 $C > 0$ 使得

$$\left| \frac{\partial f_i(x)}{\partial x_j} - \frac{\partial f_i(y)}{\partial y_j} \right| \leq C|x-y|^\delta, 0 < \delta \leq 1, i, j = 1, \dots, d.$$

(H2) 对每个 $i, j = 1, \dots, d, \sigma_{ij}: \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ 是二次连续可微的函数, 一阶导数有界, 二阶导数有界且全局 δ -Hölder 连续, 使得 $\sigma_{ij} \cdot \sigma'_{ij} \in C_b^{1,\delta}(\mathbb{R}_+^d), 0 < \delta \leq 1$ 。

(H3) 弱正性成立。即, 对于所有的 $i = 1, \dots, d, j = 1, \dots, m, \sigma_{ij}(0) = 0$; 并且 $f_i(y) \geq 0, i = 1, \dots, d, \forall y = (y_1, \dots, y_{i-1}, 0, y_{i+1}, \dots, y_d) \in \mathbb{R}_+^d$ 。

(H4) 函数 $f = (f_1, \dots, f_d)$ 满足条件 $\frac{\partial f_i(y)}{\partial y_j} \geq 0, i \neq j, y \in \mathbb{R}_+^d$ 。

引理 1^[20] 假设 (H1)–(H4) 成立, 则方程 (3) 在 \mathbb{R}_+^d 中生成一个严格保序的系统 $\phi(t, \omega)$, 即若 $x, y \in \mathbb{R}_+^d$ 且 $x < y$, 则有 $\phi(t, \omega)x < \phi(t, \omega)y, \forall t \geq 0, \omega \in \Omega$ 。

假设 $(X(t), r(t))$ 是一个扩散过程:

$$dX(t) = b(X(t), r(t))dt + \sigma(X(t), r(t))dB(t), X(0) = x_0, r(0) = r, \tag{4}$$

其中 $B(t)$ 是 n 维标准布朗运动, $b(\cdot, \cdot): \mathbb{R}^d \times \mathcal{M} \rightarrow \mathbb{R}^d, \sigma(\cdot, \cdot): \mathbb{R}^d \times \mathcal{M} \rightarrow \mathbb{R}^{d \times n}$ 。定义 $a(x, k) = (a_{ij}(x, k)) = \sigma(x, k)\sigma^T(x, k)$ 。对每个 $k \in \mathcal{M}$ 和任意二次连续可微函数 $V(x, k)$, 定义算子 \mathcal{L} 为:

$$\mathcal{L}V(x, k) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^d a_{ij}(x, k) \frac{\partial^2 V(x, k)}{\partial x_i \partial x_j} + \sum_{i=1}^d b_i(x, k) \frac{\partial V(x, k)}{\partial x_i} + \sum_{l=1}^N \gamma_{kl} V(x, l).$$

下面的引理给出了系统(4)的解 $(X(t), r(t))$ 的遍历平稳分布的定义。

引理 2^[21] 如果以下条件成立:

(1) 对于任意的 $i \neq j, \gamma_{ij} > 0$ 。

(2) 对于任意 $k \in \mathcal{M}, a(x, k) = (a_{ij}(x, k))$ 是对称矩阵。且对某个常数 $\lambda \in (0, 1]$, 满足条件

$$\lambda|\zeta^2| \leq (a(x, k)\zeta, \zeta) \leq \lambda^{-1}|\zeta^2|, \forall x \in \mathbb{R}^d, \zeta \in \mathbb{R}^d.$$

(3) 存在 \mathbb{R}^d 中的有界非空开子集 D 。对每个 $k \in \mathcal{M}$, 存在一个非负函数 $V(\cdot, k): D^c \rightarrow \mathbb{R}$ 。该函数是二阶连续可微的, 且存在 ξ 使得

$$\mathcal{L}V(\cdot, k) \leq -\xi, (x, k) \in D^c \times \mathcal{M},$$

则系统(4)的解 $(X(t), r(t))$ 是正常返且遍历的, 即存在一个平稳分布 $\mu(\cdot, \cdot)$, 使得满足

$$\sum_{k=1}^N \int_{\mathbb{R}^d} |f(x, k)| \mu(dx, k) < \infty$$

的任意 Borel 可测函数 $f(\cdot, \cdot): \mathbb{R}^d \times \mathcal{M} \rightarrow \mathbb{R}$ 都有

$$P\left(\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t f(X(s), r(s)) ds = \sum_{k=1}^N \int_{\mathbb{R}^d} f(x, k) \mu(dx, k)\right) = 1.$$

3 理论结果

本节将证明在非负的初值条件下, 方程组(2)的解最终会到达一个正的有界集合内, 即系统存在随机吸引集, 且可以证明系统存在唯一平稳分布。首先证明随机吸引集的存在性。

在每个状态 $k \in \mathcal{M}$ 下, 系统(2)是一个随机微分方程, 通过变换可以将其转化为等价 Stratonovich 形式^[22]:

$$\begin{aligned} dx_1(t) &= \left(g(x_d(t), k) - \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) x_1(t) \right) dt + \sigma_1(k) x_1(t) \circ dB_1(t), \\ dx_i(t) &= \left(x_{i-1}(t) - \left(\alpha_i(k) + \frac{\sigma_i^2(k)}{2} \right) x_i(t) \right) dt + \sigma_i(k) x_i(t) \circ dB_i(t), i = 2, \dots, d. \end{aligned} \tag{5}$$

很容易验证方程组(5)满足上述假设条件(H1)–(H4), 则系统在每个状态下都可以生成严格

保序系统,于是可得下述结论。

定理 1 方程组 (2) 在 \mathbb{R}_+^d 空间内生成严格保序的系统, 即若 $x, y \in \mathbb{R}_+^d$ 且 $x < y$, 则 $X(t, \omega; x, r) < X(t, \omega; y, r), \forall t \geq 0, \omega \in \Omega$ 。

在方程组 (2) 可以生成严格保序系统的基础上, 进一步可以证明解最终会到达一个正的有界集合内。

定理 2 对任意的初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$, 存在 $v(\omega) > 0$ 与 $T > 0$, 当 $t > T$ 时, $X(t, \omega; x_0, r) \leq v(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。

证明 由于 g 单调递增且有上界, 故存在 $M_2(k) > 0$ 使得 $g(z, k) \leq M_2(k), \forall z > 0, k \in \mathcal{M}$, 由此构造下述方程组

$$\begin{aligned} dy_1(t) &= \left(\bar{M}_2 - \left(\hat{\alpha}_1 + \frac{\hat{\sigma}_1^2}{2} \right) y_1(t) \right) dt + \sigma_1(k) y_1(t) \circ dB_t, \\ dy_i(t) &= \left(y_{i-1}(t) - \left(\hat{\alpha}_i + \frac{\hat{\sigma}_i^2}{2} \right) y_i(t) \right) dt + \sigma_i(k) y_i(t) \circ dB_t, \quad i=2, \dots, d, \end{aligned} \quad (6)$$

其中 $k \in \mathcal{M}$ 为系统所处的状态。显然, 方程组 (6) 满足假设条件, 因此其可以生成 \mathbb{R}_+^d 内的严格保序系统 $\varphi(t, \omega, k)$ 。设 $v(\omega, k) = (v_1(\omega, k), \dots, v_d(\omega, k))$ 为方程组 (6) 的平衡点。通过计算, 可得

$$\begin{aligned} v_1(\omega, k) &= \bar{M}_2 \int_{-\infty}^0 e^{-(\hat{\alpha}_1 + \frac{\hat{\sigma}_1^2}{2})t - \sigma_1(k)B_1(t)} dt, \\ v_i(\omega, k) &= \int_{-\infty}^0 u_{i-1}(\omega) e^{-(\hat{\alpha}_i + \frac{\hat{\sigma}_i^2}{2})t - \sigma_i(k)B_i(t)} dt, \quad i=2, \dots, d. \end{aligned} \quad (7)$$

由随机比较原理^[18]得, 系统 (6) 从上方控制相应状态 k 下的系统 (2)。取 $v(\omega) = \max_{k \in \mathcal{M}} v(\omega, k), \forall \omega \in \Omega$ 。于是可得对任意的初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$, 存在 $v(\omega) > 0$ 与 $T > 0$, 当 $t > T$ 时, $X(t, \omega; x_0, r) \leq v(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。

定理 3 对任意的初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$, 存在 $u(\omega) > 0$ 与 $T > 0$, 当 $t > T$ 时, $X(t, \omega; x_0, r) \geq u(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。

证明 取 $m := \min_{k \in \mathcal{M}} g(0, k) > 0$ 。由此我们构造下述方程组

$$\begin{aligned} dy_1(t) &= \left(m - \left(\check{\alpha}_1 + \frac{\check{\sigma}_1^2}{2} \right) y_1(t) \right) dt + \sigma_1(k) y_1(t) \circ dB_1(t), \\ dy_i(t) &= \left(y_{i-1}(t) - \left(\check{\alpha}_i + \frac{\check{\sigma}_i^2}{2} \right) y_i(t) \right) dt + \sigma_i(k) y_i(t) \circ dB_i(t), \quad i=2, \dots, d, \end{aligned} \quad (8)$$

其中 $k \in \mathcal{M}$ 为系统所处的状态。方程组 (8) 满足假设 (H1)–(H4), 于是同样可以生成 \mathbb{R}_+^d 空间内的严格保序系统。设 $u(\omega, k) = (u_1(\omega, k), \dots, u_d(\omega, k))$ 为方程组 (8) 的平衡点。通过计算, 可得

$$\begin{aligned} u_1(\omega, k) &= g(0) \int_{-\infty}^0 e^{-(\check{\alpha}_1 + \frac{\check{\sigma}_1^2}{2})t - \sigma_1(k)B_1(t)} dt, \\ u_i(\omega, k) &= \int_{-\infty}^0 u_{i-1}(\omega) e^{-(\check{\alpha}_i + \frac{\check{\sigma}_i^2}{2})t - \sigma_i(k)B_i(t)} dt, \quad i=2, \dots, d. \end{aligned} \quad (9)$$

由随机比较原理^[18]得, 系统 (8) 从下方控制相应状态 k 下的系统 (2), 取 $u(\omega) = \min_{k \in \mathcal{M}} u(\omega, k), \forall \omega \in \Omega$ 。于是可得对任意的初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$, 存在 $u(\omega) > 0$ 与 $T > 0$, 当 $t > T$ 时, $X(t, \omega; x_0, r) \geq u(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。

定理 4 对任意非负初值, 系统 (2) 存在一个随机吸引集 $A(\omega)$, 即对任意的初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$, 存在 $T > 0$, 当 $t > T$ 时, $X(t, \omega; x_0, r) \in A(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。

证明 任取 $x_1, x_2, x_3 \geq 0$ 作为系统 (2) 的初值, 且 $x_1 \leq x_2 \leq x_3$ 。令 $r(0) = r \in \mathcal{M}$, 则系统 (2) 相应初值条件下的解可表示为 $X(t, \omega; x_1, r), X(t, \omega; x_2, r), X(t, \omega; x_3, r)$ 。

由定理1,系统(2)在 \mathbb{R}^d 内严格保序,则可得 $X(t, \omega; x_1, r) \leq X(t, \omega; x_2, r) \leq X(t, \omega; x_3, r)$ 。由定理2,解 $(x_3, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$ 存在一个上界 $v(\omega) > 0$,即对初值 $(x_3, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$,存在 $T_1 > 0$,当 $t > T_1$ 时, $X(t, \omega; x_3, r) \leq v(\omega), \forall \omega \in \Omega$ 。由定理3,存在下界 $u(\omega) > 0$ 与 $T_2 > 0$,即对初值 $(x_1, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$,当 $t > T_2$ 时, $u(\omega) \leq X(t, \omega; x_1, r), \forall \omega \in \Omega$ 。

综上所述,取 $T = \max\{T_1, T_2\}$,当 $t > T$ 时,可得

$$u(\omega) \leq X(t, \omega; x_1, r) \leq X(t, \omega; x_2, r) \leq X(t, \omega; x_3, r) \leq v(\omega), \forall \omega \in \Omega。$$

因此解 $X(t, \omega; x_0, r)$ 存在一个吸收不变集 $[u(\omega), v(\omega)] := \{x \in \mathbb{R}^d | u(\omega) \leq x \leq v(\omega), \forall \omega \in \Omega\}$ 。进一步可得系统存在吸引集 $A \subseteq [u(\omega), v(\omega)]$ 。即证。

上述部分得出系统(2)存在随机吸引集,余下内容将证明系统存在唯一平稳分布。

定理5 对任意初值 $(x_0, r) \in \mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$,系统(2)拥有一个唯一遍历的平稳分布,且系统的解 $X(t, \omega; x_0, r)$ 是遍历的。

证明 在证明之前,给出一些参数的取值说明。取 $\theta \in (0, 1)$,且 $\min\left\{\frac{\hat{\alpha}_1}{2}, \frac{\hat{\alpha}_2}{2}, \hat{\alpha}_3\right\} \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3}\{\hat{\sigma}_i^2\} > 0, l_1, l_2, l_3, m_1, m_2$ 都为正数,具体取值如下。

$$l_1 = \frac{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (g(x_3, k) \alpha_3(k))\right)^{\frac{1}{4}}}{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2}\right)\right)^2 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2}\right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2}\right)}, \quad (10)$$

$$l_2 = \frac{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (g(x_3, k) \alpha_3(k))\right)^{\frac{1}{4}}}{\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2}\right) \left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2}\right)\right)^2 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2}\right)}, \quad (11)$$

$$l_3 = \frac{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (g(x_3, k) \alpha_3(k))\right)^{\frac{1}{4}}}{\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2}\right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2}\right) \left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2}\right)\right)^2}, \quad (12)$$

$$m_1 \hat{\alpha}_1 - m_2 = \frac{m_1 \hat{\alpha}_1}{2}, m_2 \hat{\alpha}_2 - 1 = \frac{m_2 \hat{\alpha}_3}{2}。 \quad (13)$$

为了证明结论的正确性,则需要验证引理2中的每个条件都满足。因为 $\gamma_{ij} > 0, i \neq j$,则条件(1)成立。且由于系统(2)的扩散矩阵是正定的,可得条件(2)成立。下面只需要验证条件(3)也满足。首先考虑 $d = 3$ 时,定义与任意状态 $k \in \mathcal{M}$ 相关的二次连续可微函数为

$$\begin{aligned} \tilde{V}(x_1, x_2, x_3, k) = & M(-l_1 \ln x_1 - l_2 \ln x_2 - l_3 \ln x_3 - \omega(k) + x_3) + \\ & \left(\frac{1}{1+\theta} (m_1 x_1 + m_2 x_2 + x_3)^{1+\theta}\right) + (-\ln x_1 - \ln x_2)。 \end{aligned}$$

显然,在 $\mathbb{R}_+^d \times \mathcal{M}$ 内存在此函数的唯一最小值 $\tilde{V}(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \tilde{x}_3, k)$ 。因此,可得非负的二次连续可微的Lyapunov函数:

$$V(x_1, x_2, x_3, k) \triangleq MV_1 + V_2 + V_3 - \tilde{V}(\tilde{x}_1, \tilde{x}_2, \tilde{x}_3, k),$$

其中

$$V_1 = -l_1 \ln x_1 - l_2 \ln x_2 - l_3 \ln x_3 - \omega(k) + x_3, V_2 = \frac{1}{1+\theta} (m_1 x_1 + m_2 x_2 + x_3)^{1+\theta}, V_3 = -\ln x_1 - \ln x_2。$$

对 V_1 应用Itô公式可得

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}V_1 = & l_1 \left(-\frac{g(x_3, k)}{x_1} + \alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) + l_2 \left(-\frac{x_1}{x_2} + \alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) + \\
 & l_3 \left(-\frac{x_2}{x_3} + \alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right) + x_2 - \alpha_3(k)x_3 - \sum_{l \in \mathcal{M}} \gamma_{kl} \omega(l) = \\
 & - \left(l_1 \frac{g(x_3, k)}{x_1} + l_2 \frac{x_1}{x_2} + l_3 \frac{x_2}{x_3} + \alpha_3(k)x_3 \right) + l_1 \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) + \\
 & l_2 \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) + l_3 \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right) - \sum_{l \in \mathcal{M}} \gamma_{kl} \omega(l) + x_2 \leq \\
 & -4(l_1 g(x_3, k) l_2 l_3 \alpha_3(k))^{\frac{1}{4}} + l_1 \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) + l_2 \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) + \\
 & l_3 \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right) - \sum_{l \in \mathcal{M}} \gamma_{kl} \omega(l) + x_2 := -R(k) - \sum_{l \in \mathcal{M}} \gamma_{kl} \omega(l) + x_2,
 \end{aligned} \tag{14}$$

其中

$$R(k) = 4(l_1 g(x_3, k) l_2 l_3 \alpha_3(k))^{\frac{1}{4}} - l_1 \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) - l_2 \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) - l_3 \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right).$$

对 $R(k) = (R(1), R(2), \dots, R(N))^T$, 存在 $\omega(k) = (\omega(1), \omega(2), \dots, \omega(N))^T$ 满足下面的 Poisson 系统^[23]:

$$\Gamma \omega = \sum_{l \in \mathcal{M}} \pi_k R(k) \vec{1} - R,$$

即

$$- \sum_{l \in \mathcal{M}} \gamma_{kl} \omega(l) - R(k) = - \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k R(k).$$

将上式带入式(14)可得

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}V_1 \leq & -4 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (l_1 g(x_3, k) l_2 l_3 \alpha_3(k))^{\frac{1}{4}} + l_1 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) + \\
 & l_2 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) + l_3 \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right) + x_2.
 \end{aligned}$$

通过将式(10)(11)(12)代入计算可以得到

$$\mathcal{L}V_1 \leq - \frac{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (g(x_3, k) \alpha_3(k))^{\frac{1}{4}} \right)^4}{\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right)} + x_2 := \tilde{M} + x_2, \tag{15}$$

其中

$$\tilde{M} = - \frac{\left(\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k (g(x_3, k) \alpha_3(k))^{\frac{1}{4}} \right)^4}{\sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} \right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \right) \sum_{k \in \mathcal{M}} \pi_k \left(\alpha_3(k) + \frac{\sigma_3^2(k)}{2} \right)}.$$

为了便于计算,假设 $V_4 = m_1 x_1 + m_2 x_2 + x_3$. 对 V_4 应用 Itô 公式可得

$$\begin{aligned}
 \mathcal{L}V_4 = & m_1 (g(x_3, k) - \alpha_1(k)x_1) + m_2 (x_1 - \alpha_2(k)x_2) + x_2 - \alpha_3(k)x_3 \leq \\
 & m_1 \tilde{M}_2 - (m_1 \hat{\alpha}_1 - m_2)x_1 - (m_2 \hat{\alpha}_2 - 1)x_2 - \hat{\alpha}_3 x_3,
 \end{aligned}$$

将式(13)代入,则可得

$$\mathcal{L}V_4 \leq m_1 \tilde{M}_2 - \frac{m_1 \hat{\alpha}_1}{2} x_1 - \frac{m_2 \hat{\alpha}_2}{2} x_2 - \hat{\alpha}_3 x_3. \tag{16}$$

取 $G = \min\left\{\frac{\hat{\alpha}_1}{2}, \frac{\hat{\alpha}_2}{2}, \hat{\alpha}_3\right\}$, 且 $G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\} > 0$ 。结合式(16), 对 V_2 应用 Itô 公式可得

$$\begin{aligned} \mathcal{L}V_2 &\leq (m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^\theta (m_1\tilde{M}_2 - G(m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)) + \\ &\frac{\theta}{2} (m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^{\theta-1} (m_1\sigma_1^2(k)x_1^2 + m_2\sigma_2^2(k)x_2^2 + \sigma_3^2(k)x_3^2) \leq \\ &m_1\tilde{M}_2 (m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^\theta - \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) (m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^{\theta+1} \leq \\ &H_1 - \frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) (m_1x_1^{\theta+1} + m_2x_2^{\theta+1} + x_3^{\theta+1}), \end{aligned} \tag{17}$$

其中 $H_1 = \max\left\{m_1\tilde{M}_2(m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^\theta - \frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) (m_1x_1 + m_2x_2 + x_3)^{\theta+1}\right\}$ 。

最后, 对 V_3 同样使用 Itô 公式计算可得

$$\mathcal{L}V_3 = -\frac{g(x_3, k)}{x_1} + \alpha_1(k) + \frac{\sigma_1^2(k)}{2} - \frac{x_1}{x_2} + \alpha_2(k) + \frac{\sigma_2^2(k)}{2} \leq -2\sqrt{\frac{g(x_3, k)}{x_2}} + \check{\alpha}_1 + \frac{\check{\sigma}_1^2}{2} + \check{\alpha}_2 + \frac{\check{\sigma}_2^2}{2}。 \tag{18}$$

综上, 由式(15)(17)(18)可得

$$\begin{aligned} \mathcal{L}V &\leq -M\tilde{M} + Mx_3 + H_1 - \frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) (m_1x_1^{\theta+1} + m_2x_2^{\theta+1} + x_3^{\theta+1}) - \\ &2\sqrt{\frac{g(x_3, k)}{x_2}} + \check{\alpha}_1 + \frac{\check{\sigma}_1^2}{2} + \check{\alpha}_2 + \frac{\check{\sigma}_2^2}{2}。 \end{aligned} \tag{19}$$

取定足够大的 M , 使得

$$-M\tilde{M} + H_1 + \check{\alpha}_1 + \frac{\check{\sigma}_1^2}{2} + \check{\alpha}_2 + \frac{\check{\sigma}_2^2}{2} \leq -2,$$

由此可以得到

$$\begin{aligned} \mathcal{L}V(x_1, x_2, x_3) &\leq -\frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) m_1x_1^{\theta+1} - 2 + Mx_2 - \frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) m_2x_2^{\theta+1} - \\ &\frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) x_3^{\theta+1} - 2\sqrt{\frac{\tilde{M}_2}{x_2}}。 \end{aligned} \tag{20}$$

设

$$\begin{aligned} g_1(x_1) &= -\frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) m_1x_1^{\theta+1}, \\ g_2(x_2) &= -2 + Mx_2 - \frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) m_2x_2^{\theta+1}, \\ g_3(x_3) &= -\frac{1}{2} \left(G - \frac{\theta}{2} \max_{i=1,2,3} \{\hat{\sigma}_i^2\}\right) x_3^{\theta+1}, \\ g_4(x_2) &= -2\sqrt{\frac{\tilde{M}_2}{x_2}}。 \end{aligned}$$

于是式(20)可重新表示为:

$$\mathcal{L}V(x_1, x_2, x_3) \leq g_1(x_1) + g_2(x_2) + g_3(x_3) + g_4(x_2)。$$

考虑下面的紧集

$$D = \left\{ (x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}_+^3 : \epsilon \leq x_1 \leq \frac{1}{\epsilon}, \epsilon \leq x_2 \leq \frac{1}{\epsilon}, \epsilon \leq x_3 \leq \frac{1}{\epsilon} \right\},$$

其中 $\epsilon > 0$ 是足够小的数。在集合 $(\mathbb{R}_+^3 \setminus D) \times \mathcal{M}$ 中, 可以取足够小的 ϵ 使得下列条件成立

$$\max_{x_2 \in (0, \epsilon) \cup (\frac{1}{\epsilon}, \infty)} g_2(x_2) \leq -1.$$

于是可以得到

$$\mathcal{L}V(x_1, x_2, x_3, k) \leq -1, (x_1, x_2, x_3, k) \in (\mathbb{R}_+^3 \setminus D) \times \mathcal{M}_0.$$

因此在 $d = 3$ 时条件(3)满足, 于是可得系统(2)拥有一个唯一遍历的平稳分布, 且系统的解 $X(t, \omega; x_0, r)$ 是遍历的。

对于一般情况, 可以类似定义 Lyapunov 函数:

$$V(x_1, \dots, x_d, k) = M \left(-\sum_{i=1}^d l_i \ln x_i - \varpi(k) + x_d \right) + \frac{1}{1+\theta} \left(\sum_{i=1}^{d-1} m_i x_i + x_d \right)^{1+\theta} - \sum_{i=1}^{d-1} \ln x_i,$$

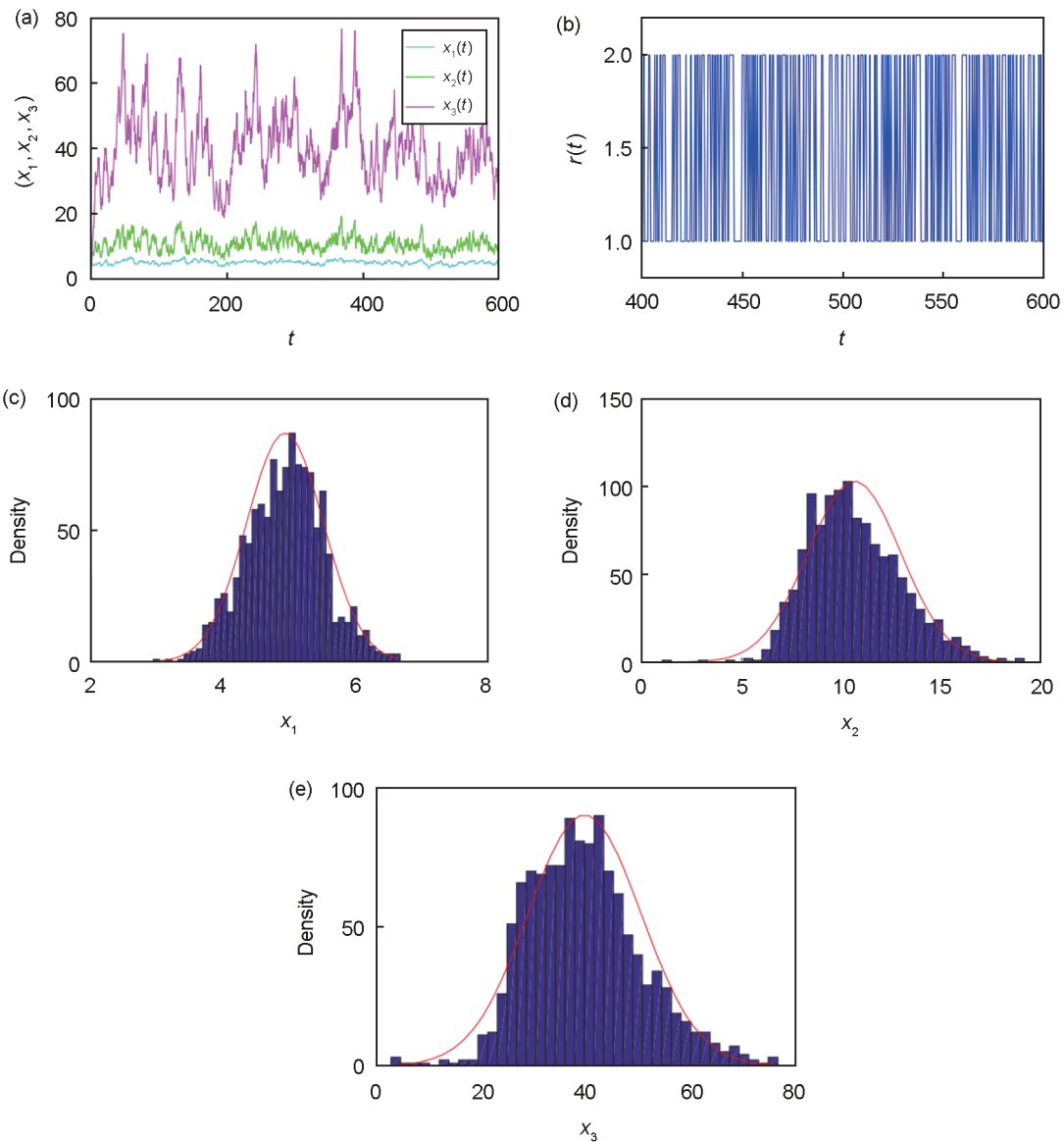


图2 例1中给定参数下三级协作调控模型中三种组分含量变化与分布, 解的不变概率密度证明了系统拥有唯一平稳分布 (a) x_1, x_2, x_3 随时间 t 的变化, (b) $r(t)$ 的切换状态分布, (c) x_1 的相应密度函数, (d) x_2 的相应密度函数, (e) x_3 的相应密度函数

Fig. 2 Content change and distribution of three components in the three-level cooperative regulation model with given parameters in Example 1, and the invariant probability density of the solution proves that the system has a unique stationary distribution (a) The change of x_1, x_2, x_3 with time t , (b) The switching state distribution of $r(t)$, (c) The density functions of x_1 , (d) The density functions of x_2 , (e) The density functions of x_3

可以同样得到结果

$$\mathcal{L}V(x_1, \dots, x_d, k) \leq -1, (x_1, \dots, x_d, k) \in (\mathbb{R}_+^d \setminus D) \times \mathcal{M}_0.$$

4 数值仿真

在本文中,首先提出了受白噪音和 Markov 切换驱动的基因协作表达模型(2),其后证明所研究模型可以生成严格保序系统,进而系统存在一个正的随机吸引集,并且证明了系统会存在唯一平稳分布。本节将用数值仿真验证前文理论的正确性。

例 1 考虑模型(2)在 $d=3$ 时的变化情况,其中函数 $g(u) = \frac{u+1}{u+\beta(k)}$, 状态空间 $\mathcal{M} = \{1, 2\}$, 平稳分布为 $(\pi_1, \pi_2) = (\frac{1}{2}, \frac{1}{2})$ 。在状态 1 下参数取值为: $\beta = 6, \alpha_1 = 0.21, \alpha_2 = 0.66, \alpha_3 = 0.4, \sigma_1 = 0.08, \sigma_2 = 0.08, \sigma_3 = 0.06$; 在状态 2 下参数取值为: $\beta = 5, \alpha_1 = 0.15, \alpha_2 = 0.27, \alpha_3 = 0.14, \sigma_1 = 0.03, \sigma_2 = 0.02, \sigma_3 = 0.03$ 。初始状态为状态 1, 给定初值为 $x_1 = 5, x_2 = 1, x_3 = 3$ 。

图 2(a) 给出了例 1 从非负初值出发的解的变化情况,可以看出解的轨线最终都在一个正的有界集合内振荡,即系统存在吸引集;图 2(b) 给出了相应数值模拟中状态切换的变化情况。图 2(c) (d)(e) 分别给出了相应数值模拟中 x_1, x_2, x_3 的概率密度分布,图中的红线是通过概率分布生成的拟合曲线,从中我们可以看出系统存在唯一平稳分布。这与本文结论一致。

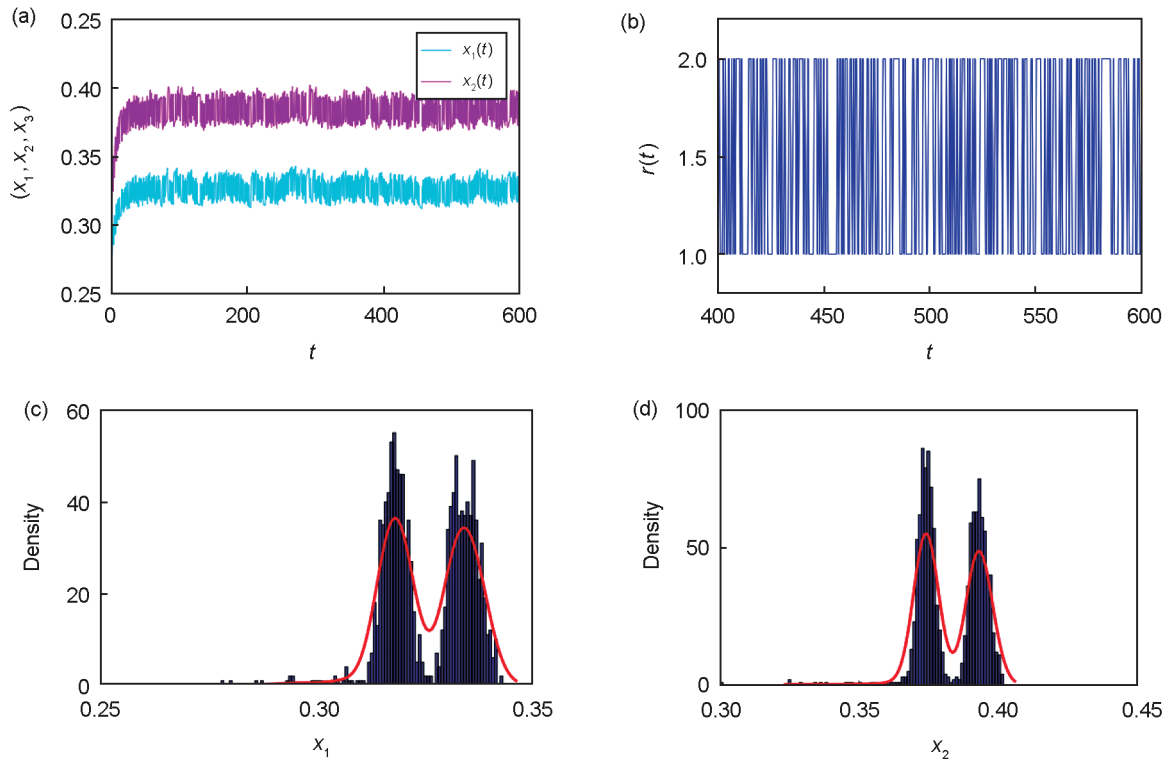


图 3 例 2 中给定参数下二级协作调控模型中两种组分含量变化与分布,并存在双稳态现象

(a) x_1, x_2 随时间 t 的变化, (b) $r(t)$ 的切换状态分布, (c) x_1 的相应密度函数, (d) x_2 的相应密度函数

Fig. 3 Content change and distribution of two components in the two-level cooperative regulation model with given parameters in Example 2, and there is bistable phenomenon

(a) The change of x_1, x_2 with time t , (b) the switching state distribution of $r(t)$, (c) The density functions of x_1 , (d) The density functions of x_2

例2 考虑模型(2)在 $d=2$ 时的变化情况,其中函数 $g(u)=\frac{u}{u+1}$,状态空间 $\mathcal{M}=\{1,2\}$,平稳分布为 $(\pi_1, \pi_2)=\left(\frac{1}{2}, \frac{1}{2}\right)$ 。在状态1下参数取值为: $\alpha_1=0.9, \alpha_2=0.8, \sigma_1=0.0001, \sigma_2=0.0003$;在状态2下参数取值为: $\alpha_1=0.8, \alpha_2=0.9, \sigma_1=0.0003, \sigma_2=0.0002$ 。初始状态为状态1,给定初值为 $x_1=0.3, x_2=0.3$ 。

图3(a)给出了例2从非负初值出发的解的变化情况,可以看出解的轨线最终都在一个正的有界集合内振荡,即系统存在吸引集;图3(b)给出了相应数值模拟中状态切换的变化情况。图3(c)(d)分别给出了相应数值模拟中 x_1, x_2 的概率密度分布,图中的红线是通过概率分布生成的拟合曲线,从中我们可以看出系统存在唯一平稳分布,且会出现双稳态现象。这与本文结论一致。

5 结果和讨论

本文构造了一个由白噪音和Markov切换驱动的基因协作表达的随机动力学模型,来研究基因表达调控中各组分产物的浓度变化。由于随机微分方程的Stratonovich形式不需要使用伊藤积分,因此更方便计算,于是在本文中,主要研究其等价Stratonovich形式来证明所研究的模型可以生成严格保序系统,进一步证明系统存在随机吸引集。接下来通过构造合适的Lyapunov函数,可以得到所研究模型存在唯一平稳分布。最后进行了数值仿真,验证了结论的正确性。

探究环境噪音影响下的基因表达正反馈调控模型对于细胞分化原理的探究,基因治疗等生物学领域的研究发展有重要意义。通过得到的稳定性结论可为可以通过人为改变环境因素进一步达到体外定向培养组织结构以及药物的合理使用等方面提供理论基础。

参考文献:

- [1] 周天寿. 生物系统的随机动力学[M]. 北京: 科学出版社, 2009.
- [2] CINQUIN O, DEMONGEOT J. Positive and Negative Feedback: Striking a Balance Between Necessary Antagonists[J]. *J Theor Biol*, 2002, **216**(2): 229–241. DOI: 10.1006/jtbi.2002.2544.
- [3] VOIT E O. Canonical Nonlinear Modeling[M]. Devon: Chapman & Hall/CRC, 1991.
- [4] HIRSCH M W. Systems of Differential Equations That Are Competitive or Cooperative II: Convergence Almost Everywhere[J]. *SIAM J Math Anal*, 1985, **16**(3): 423–439. DOI: 10.1137/0516030.
- [5] CHERRY J L, ADLER F R. How to Make a Biological Switch[J]. *J Theor Biol*, 2000, **203**(2): 117–133. DOI: 10.1006/jtbi.2000.1068.
- [6] SMOLEN P, BAXTER D A, BYRNE J H. Modeling Transcriptional Control in Gene Networks: Methods, Recent Results, and Future Directions[J]. *Bull Math Biol*, 2000, **62**(2): 247–292. DOI: 10.1006/bulm.1999.0155.
- [7] TOMITA M. Whole-cell Simulation: A Grand Challenge of the 21st Century[J]. *Trends Biotechnol*, 2001, **19**(6): 205–210. DOI: 10.1016/S0167-7799(01)01636-5.
- [8] HAMMOND B J. Quantitative Study of the Control of HIV-1 Gene Expression[J]. *J Theor Biol*, 1993, **163**(2): 199–221. DOI: 10.1006/jtbi.1993.1117.
- [9] RASER J M, O'SHEA E K. Noise in Gene Expression: Origins, Consequences, and Control[J]. *Science*, 2005, **309**(5743): 2010–2013. DOI: 10.1126/science.1105891.
- [10] KIGHT C R, SWADDLE J P. How and why Environmental Noise Impacts Animals: An Integrative, Mechanistic Review[J]. *Ecol Lett*, 2011, **14**(10): 1052–1061. DOI: 10.1111/j.1461-0248.2011.01664.x.
- [11] KEREN L, VAN DIJK D, WEINGARTEN-GABBAY S, et al. Noise in Gene Expression is Coupled to Growth Rate[J]. *Genome Res*, 2015, **25**(12): 1893–1902. DOI: 10.1101/gr.191635.115.
- [12] CHALANCON G, RAVARANI C N J, BALAJI S, et al. Interplay between Gene Expression Noise and Regulatory Network Architecture[J]. *Trends Genet*, 2012, **28**(5): 221–232. DOI: 10.1016/j.tig.2012.01.006.
- [13] CUI K Y, SONG Z, ZHANG S. Stability of Neutral-type Neural Network with Lévy Noise and Mixed Time-varying Delays[J]. *Chaos Solitons Fractals*, 2022, **159**: 112146.

- DOI: 10.1016/j.chaos.2022.112146.
- [14] CUI K Y, LU J W, LI C L, *et al.* Almost Sure Synchronization Criteria of Neutral-type Neural Networks with Lévy Noise and Sampled-data Loss via Event-triggered Control[J]. *Neurocomputing*, 2019, **325**: 113–120. DOI: 10.1016/j.neucom.2018.10.013.
- [15] CHEN Z W, LIU X H, WEI C J. Stationary Distribution of a Stochastic Kawasaki Disease Model with Markov Switching[J]. *Appl Math Lett*, 2021, **116**: 106991. DOI: 10.1016/j.aml.2020.106991.
- [16] LIU M, WANG K. Persistence and Extinction of a Stochastic Single-species Model Under Regime Switching in a Polluted Environment II[J]. *J Theor Biol*, 2010, **267**(3): 283–291. DOI: 10.1016/j.jtbi.2010.08.030.
- [17] LI X N, LI X N, ZHANG Q M. Time to Extinction and Stationary Distribution of a Stochastic Susceptible-infected-recovered-susceptible Model with Vaccination under Markov Switching[J]. *Math Popul Stud*, 2020, **27**(4): 259–274. DOI: 10.1080/08898480.2019.1626633.
- [18] ZHU C, YIN G. Asymptotic Properties of Hybrid Diffusion Systems[J]. *SIAM J Control Optim*, 2007, **46**(4): 1155–1179. DOI: 10.1137/060649343.
- [19] HIRSCH M W, SMITH H. Chapter 4 Monotone Dynamical Systems[M]//Handbook of Differential Equations: Ordinary Differential Equations. Amsterdam: Elsevier, 2006: 239–357. DOI: 10.1016/s1874-5725(05)80006-9.
- [20] CHUESHOV I. Monotone Random Systems Theory and Applications[M]. Berlin: Springer, 2014.
- [21] KHASHMINSKII R. Stochastic Stability of Differential Equations[M]. Berlin: Springer, 2011.
- [22] OKSENDAL B. 随机微分方程导论与应用[M]. 刘金山, 吴付科, 译. 北京: 科学出版社, 2012.
OKSENDAL B. Stochastic Differential Equations[M]. LIU J S, WU F K, translated. Beijing: Science Press, 2012.
- [23] KHASHMINSKII R Z, ZHU C, YIN G. Stability of Regime-switching Diffusions[J]. *Stoch Process Appl*, 2007, **117**(8): 1037–1051. DOI: 10.1016/j.spa.2006.12.001.