arXiv:2601.01018v1 [math.DS] 3 Jan 2026

空间耦合网络 RNA 速度：控制理论视角

Boya Hou[1,2], Maxim Raginsky[1,2],Abhishek Pandey[3],和 Olgica Milenkovic[1,2]

[1]伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校电气与计算机工程系[2]伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校卡尔·R·沃斯基因组生物学研究所[3]AbbVie Pharmaceuticals

摘要

RNA速度是一种重要模型，它结合细胞中的剪接 RNA 和未剪接 RNA 计数，以推断各种调控功能的动态特性。尽管该模型适用范围广泛，且在实践中有许多变体，但其设计尚未充分考虑细胞内基因调控网络相互作用与空间细胞间通信这两方面。本文提出一种新的 RNA 速度方法，可共同且直接地捕捉两种新的网络结构：细胞内基因调控网络（GRN），以及用于捕捉（相邻）细胞之间相互作用、与空间转录组学相关的细胞间相互作用网络。我们从控制理论和一致性理论的视角，对这一双层网络系统进行理论分析。具体而言，我们研究网络平衡、稳定性、细胞网络一致性，以及针对靶向药物干预的最优控制方法。

1 引言与问题表述

RNA速度是一种建模概念，用于根据批量和单细胞 RNA 测序数据推断细胞分化轨迹 [16]。该模型背后的核心思想是将未剪接和剪接 mRNA 分子的计数耦合到一个动力系统中，并将速度定义为：给定未剪接分子计数时，剪接 mRNA 未来状态的指示量。具体而言，给定一个单细胞和一个单个基因，未剪接 RNA $u(t)$和剪接 RNA $s(t)$的演化可由以下形式的两个常微分方程（ODE）描述

$$\frac{\mathrm{d}u(t)}{\mathrm{d}t} = \alpha(t) - \beta u(t), \quad \frac{\mathrm{d}s(t)}{\mathrm{d}t} = \beta u(t) - \gamma s(t), \tag{1}$$

其中，$\alpha(t)$表示随时间变化的转录速率（即读取 DNA 以产生 mRNA 的“表达”速率），β 表示剪接速率（即通过可变剪接修饰 mRNA 的速率），γ 则等于降解速率（即成熟 RNA 被消耗并翻译成蛋白质的速率）。RNA 速度本身定义为 $v(t) = {}^{ds}{}_{(t)\ \mathrm{d}t}$ [16]，因此，正速度意味着相应基因的表达量正在增加，而负的 RNA 速度则表示相反的趋势。此外，$v(t) = 0$ 意味着复制/剪接系统处于平衡态[1]。

[1]尽管许多细胞机制本质上存在并运行于非平衡态，但同样有许多系统运行于平衡点，例如 λ 噬菌体溶原维持回路、果蝇体节极性网络等。 [10]。

最常用的两种 RNA 速度模型是 Velocyto [16] 及其扩展版本 ScVelo [5]。Velocyto 基于这样的假设：单元中的基因已达到稳态表达水平。在平衡态下，某个基因的未剪接 RNA 与剪接 RNA 的比值由降解速率与剪接速率之比决定。Velocyto 将 RNA 速度量化为相对于稳态比值的偏差。另一方面，ScVelo [5], 通过使用动力学模型，将 RNA 速度估计过程扩展到瞬态系统。尽管它放宽了稳态假设，该模型仍仅描述单个单元中基因的转录动力学。近期提出的 GraphVelo 模型 [8] 通过将 RNA 速度估计投影到单细胞数据的低维流形切空间上，对估计结果进行改进，并将 RNA 速度估计扩展至多模态单细胞数据。与我们的模型最为相关的或许是 TFVelo [18]。它扩展了基因表达模型，以纳入转录因子的影响。更具体地说，TFVelo 使用正弦函数描述调控行为，但未能明确建模调控基因对转录速率的影响。总而言之，式（1）所述形式的模型只能捕捉单个单元中单个基因的转录动力学，并通过速率参数对各种网络控制进行抽象，而这些参数通常由数据推断得出。因此，这种间接推断/建模方法可能会受到有限且含噪数据证据的影响。

本文通过明确纳入基因调控网络的信息，并将模型扩展至描述空间网络中的细胞群体如何朝着功能共识协同运作。

为了对干预的影响进行建模，需要明确考虑控制转录过程的基因之间的调控关系。此外，为了描述细胞之间的通信，理想的做法是引入共识约束，而在实践中，这些约束可以通过空间转录组数据加以解释。为此，我们假设每个基因表达均受由n_g 调控基因[2]组成的基因调控网络（GRN）控制。由于基因表达可以受到正向（激活）或负向（抑制）调控 [15], ，我们使用两个非负矩阵 W^+和 W^-来表示加权有向调控网络，其中 W^+表示正调控， W^-表示负调控。我们还对每一对 g， q施加$W^+_{gq} \cdot W^-_{gq} = 0$。简单来说，$W^+_{gq} \neq 0$ 表示基因 q 正向影响基因 g的表达，因此可自动推出$W^-_{gq} = 0$ ，因为在这种情况下，基因 q 不能抑制基因 g 。对 $W^-_{gq} \neq 0$ 也有类似的解释。请注意，这些权重不仅可以利用表达数据估计，也可以利用任何多组学来源的“相互作用”证据估计。辨识过程所需的样本复杂度将在 [25]中讨论。

在上述假设下，未剪接 RNA $u^g(t)$ 和剪接 RNA $s^g(t)$ 的演化可描述为

$$\frac{\mathrm{d}u^g}{\mathrm{d}t} = \alpha^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^+_{gq} s^q(t)}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^-_{gq} s^q(t)} - \beta^g u^g(t), \quad \frac{\mathrm{d}s^g}{\mathrm{d}t} = \beta^g u^g(t) - \gamma^g s^g(t), \tag{2}$$

其中 $\kappa \geq 0$ 是一个常数。这里，速率参数表示各个基因的基础表达、剪接和降解速率，但这些基础速率有多少会被利用，则由索引为 g 的转录因子网络控制。这使我们能够直接考量各个转录因子的影响以及干预效率。对于 $g = 1, \cdots, n_g$，我们采用一个非线性的

[2]为简化起见，所提出的模型主要针对转录因子网络。

（有理）基因调控函数，其形式为

$$R_g(s) := \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{+} s^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{-} s^q}, \qquad s := [s^1, \ldots, s^q, \ldots, s^{n_g}]^\top \tag{3}$$

该模型分别在分子和分母中汇总了所有正向和负向调控效应。我们的建模选择基于两点考虑：模型与希尔函数的联系 [2]，（希尔函数属于有理函数，但具有更一般的多项式项），以及分析上的可处理性。为完整起见，我们在补充信息（SI）的 A 节中回顾了希尔函数模型。

公式 2 中的模型仅考虑单个单元，而在种群动力学模型中所涉及的跨细胞活动通信与同步 [6], 则被忽略了。细胞通常通过信号分子的扩散进行通信，例如激素、脂质和离子等，以及蛋白质；后者可以被视为剪接RNA产物。值得注意的是，能够促进通信的细胞外囊泡含有可在靶细胞中转录的 RNA，其他证据也表明 RNA 可以充当激素 [22, 4, 14, 28]。因此，为缓解纳入细胞共识的问题，可以改为通过考虑一个由 n_c 个细胞组成的网络来修订该模型，其中每个细胞均受n_g个基因控制。我们拟研究的空间耦合 RNA 网络速度模型形式如下：

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}u_i^g}{\mathrm{d}t} &= \alpha_i^g \, \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{+} s_i^q(t)}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{-} s_i^q(t)} - \beta_i^g u_i^g(t), \\ \frac{\mathrm{d}s_i^g}{\mathrm{d}t} &= \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g(t) - s_i^g(t) \right). \end{aligned} \tag{4}$$

这里，上标 g 表示基因，下标（如 i 和 j ）表示细胞。和之前一样， κ 是常数， c 也同样是常数。项 $c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij}(s_j^g(t) - s_i^g(t))$ 对共识网络进行建模，其中 A_{ij} 表示细胞间（通信）邻接矩阵；如果细胞 i 和 j 正在交换信号分子，则 $A_{ij} \neq 0$。请注意，为使模型便于分析，我们使用剪接RNA浓度作为相应蛋白质浓度的替代指标，并用缩放因子 c 简洁地表示分子“转换”过程中的损失。

我们的工作旨在从控制理论的角度分析基因调控网络和基因调控网络-共识RNA速度联合模型。具体而言，我们考察动力系统存在平衡态的条件，以及平衡点何时稳定。此外，我们还研究基因调控网络的干预（扰动）策略，以考察基因敲除或药物对耦合动力学模型行为的潜在影响。我们将设计此类干预策略的问题视为带有各种约束的最短时间最优控制问题。据我们所知，此前尚未有人提出过这种控制理论的表述。

本文结构安排如下。第 2 节推导单细胞基因调控网络驱动的RNA速度模型中平衡态存在及其稳定性的条件。第 3 节将这一分析思路扩展到考虑模型中的一致性项。第 4 节从最优控制理论的角度分析直接和间接干预模型，得出了基因调控网络驱动模型的显式结果，以及空间耦合一致性模型的数值结果。关于非负动力系统的技术背景，请参阅补充信息的 B 节。所有引理和定理的证明也见补充信息。

2 基因调控网络驱动的 RNA 速度模型的平衡点与稳定性

首先，我们证明方程（2）中的网络 RNA 速度常微分方程模型与基因调控网络结构一致。为简洁起见，将方程（2）的右端记为 f_g^u和 f_g^s，因此 $\frac{du^g}{dt} = f_g^u$和 $\frac{ds^g}{dt} = f_g^s$。对于每个基因 g，令

$$N_g := \kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s^q, \quad D_g := \kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s^q.$$

当 W_{gq}^+或 W_{gq}^-非零时，基因 q直接调控基因 g，其调控效应编码于

$$\frac{\partial f_g^u}{\partial s^q} = \frac{\alpha^j \left(W_{ji}^+ D_j - W_{ji}^- N_j \right)}{\left(D_j \right)^2}. \tag{5}$$

当 $W_{gq}^+ > 0$时，我们有 $\frac{\partial f_g^u}{\partial s^q} > 0$，这意味着基因 q是基因 g的激活因子；而当 $W_{gq}^- > 0$时，我们有 $\frac{\partial f_g^u}{\partial s^q} < 0$，这表明基因 q是基因 g的抑制因子。因此，我们的常微分方程 (2) 与基因调控网络一致。

虽然与基因调控网络的一致性足以支持本文的分析，但原则上，可以使用 [13]中引入的恒定符号性质 (CSP) 框架，分析基因之间经由多步通路产生的间接影响。对于给定的一对基因 $(q,\ g)$，CSP 的核心思想是考察 q 通过常微分方程动力学对 g 的影响是否定义明确且具有单调性。在这种情况下，首先要找出基因调控网络中连接 u^q 和 u^g [3]的最短路径。对于每条此类路径 π，计算沿该路径各分子函数的一阶偏导数的乘积。注意，在我们的常微分方程模型 (2) 中，u^q 直接影响 s^q，这一点由 $\frac{ds^g}{dt} = \beta^g u^g(t) - \gamma^g s^g(t)$表示。因此，沿最短路径 π的乘积形式为 $\prod_{(i,\ j)\in\pi} \frac{\partial f_i^s}{\partial u^i} \times \frac{\partial f_j^u}{\partial s^i}$。存在多条最短路径时，可按如下方式处理。将最短路径的集合记为 $P(q,\ g)$。然后，将所有最短路径上的乘积相加，得到 [13, Definition 7]中定义的和积。具体而言，将和积量 Q 定义为

$$\begin{aligned} Q(q,g,u,s) &= \sum_{\pi\in P(q,g)} \prod_{(i,j)\in\pi} \frac{\partial f_i^s}{\partial u^i} \times \frac{\partial f_j^u}{\partial s^i} \\ &= \sum_{\pi\in P(q,g)} \prod_{(i,j)\in\pi} \left(\beta^i \times \frac{\alpha^j \left(W_{ji}^+ D_j - W_{ji}^- N_j \right)}{\left(D_j \right)^2} \right). \end{aligned} \tag{6}$$

和积单调性定义为 Q as $B(q,g,u,s) = \text{sign}\left(Q(q,g,u,s)\right)$ 的符号。若最短路径唯一，或所有最短路径的符号相同[4]，则 $B(q,g,u,s)$ 在整个状态空间上为常数，表明对基因 q 的间接影响对基因 g 是单调的，因此根据 [13, 定义 7]，系统全局满足 *CSP*。在这种情况下，间接影响可以表示为一条单一的

[3]根据 [13, 定义 4]，，首先定义一个分子图，其顶点为内部类分子，随后将属于同一基因的分子状态合并，以通过 [13, 命题 1]恢复基因调控网络。由于我们的常微分方程模型仅涉及 u^g 和 s^g，并且对于每个基因 g，u^g会直接影响 s^g，因此我们调整了 [13] 中的分析，以直接考察基因[4]的影响程度。此外，还需注意，由于转录的随机性，人们通常只使用有关相互作用“符号”的信息：激活或抑制。

有向边；并且由于 (3) 中的有理函数 $R_g(s)$ 是实且解析的，因而也是光滑的，因此可以调用 [13, 命题 1] 得出结论：底层常微分方程模型与单一带符号（有向）图一致。

接下来，鉴于网络动力学 (2) 是非线性的，且无法直接根据加权邻接矩阵（例如权重）的符号来解读调控效应。恒定符号性质 (6) 提供了一种解释正反馈和负反馈概念的方法：当基因 q 和基因 g 之间只有一条最短路径时，例如 $q \to g$, $B(q,\ g,\ u,\ s)$ 反映了 $W_{gq}^{\pm}$ 中编码的调控效应

$$\begin{aligned} B(q,g,u,s) =& \operatorname{sign}\left(\frac{\partial f_q^s}{\partial u^q} \times \frac{\partial f_g^u}{\partial s^q}\right) \\ =& \operatorname{sign}\left(\beta^q \times \frac{\alpha^g \left(W_{gq}^{+} D_g - W_{gq}^{-} N_g\right)}{\left(D_g\right)^2}\right) \\ =& \begin{cases} +1, & \text{if } W_{gq}^{+} > 0, \\ -1, & \text{if } W_{gq}^{-} > 0. \end{cases} \end{aligned} \tag{7}$$

接下来，我们通过方程 (8) 中非线性函数 $R_g(s)$ 的增量增益，直接刻画调控效应；这也揭示了其对 W^+ 和 W^-[24] 的依赖关系。考虑两个剪接 RNA 构型 $s,\ \hat{s}$，它们除 q 外在所有坐标上均一致，并令$N_g' = \kappa + \sum_{q'=1}^{n_g} W_{gq'}^{+} \hat{s}^{q'}$, $D_g' = \kappa + \sum_{q'=1}^{n_g} W_{gq'}^{-} \hat{s}^{q'}$。记 $\delta s^q := s^q - \hat{s}^q$。那么，$R_g$ 因 s_q 变化而产生的增量增益为

$$\frac{R_g(s) - R_g(\hat{s})}{s^q - \hat{s}^q} = \frac{N_g D_g' - D_g N_g'}{D_g D_g'\ \delta s^q} = \frac{N_g \left(D_g - W_{gq}^{-} \delta s^q\right) - D_g \left(N_g - W_{gq}^{+} \delta s^q\right)}{D_g D_g'\ \delta s^q} = \frac{D_g W_{gq}^{+} - N_g W_{gq}^{-}}{D_g D_g'}. \tag{8}$$

因此，当 $W_{gq}^{+} > 0$（此时 $W_{gq}^{-} = 0$）时，增量增益为正；当 $W_{gq}^{-} > 0$（此时 $W_{gq}^{+} = 0$）时，增量增益为负。因此，增量增益直接描述了 s^q 的变化如何影响 R_g（s），进而影响 u^g 的动态。增量增益为正（或负）表示存在正（或负）反馈 [24]。

有鉴于此，我们将注意力转向对单细胞网络RNA velocity模型的平衡点与稳定性的分析。

2.1 平衡点与稳定性。令 $u := [u^1, \cdots, u^{n_g}]^\top$, $s := [s^1, \cdots, s^{n_g}]^\top$, $\alpha = \operatorname{diag}\left(\alpha^1, \cdots, \alpha^{n_g}\right)$,$\beta := \operatorname{diag}\left(\beta^1, \cdots, \beta^{n_g}\right)$, 且 $\gamma := \operatorname{diag}\left(\gamma^1, \cdots, \gamma^{n_g}\right)$, 。此外，令 $R(s) := [R_1(s), \cdots, R_{n_g}(s)]^\top$。于是，方程 (2) 可紧凑地改写为

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t} = \alpha R(s) - \beta u, \quad \frac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} = \beta u - \gamma s. \tag{9}$$

回顾一下，对于形式为 $\frac{\mathrm{d}x}{\mathrm{d}t} = f(x)$ 的非线性系统，如果$f(x_e) = 0$，则点 x_e 是该系统的平衡态。以下列出网络化动力学 (9) 的主要分析结果。

第一个定理给出了存在所有坐标均非负的平衡点的一个充分条件。回顾一下，对于具有特征值 $\lambda_1, \cdots, \lambda_n$ 的矩阵 $X \in \mathbb{R}^{n \times n}$，其谱半径 $\rho(X)$ 为 $\rho(X) = \max_{1 \le i \le n} |\lambda_i|$。我们用 $X \succ 0$ 表示 X 为正定矩阵。

定理 2.1。 假设 $\beta \succ 0$和 $\gamma \succ 0$，并定义 $\Lambda := \frac{1}{\kappa}\gamma^{-1}\alpha W^{+},$ 其中 $W^{+} := [W^{+}_{gq}]^{n_q}_{g,\ q=1}$和$W^{-} := [W^{-}_{gq}]^{n_g}_{g,\ q=1}$。如果 Λ的谱半径满足 $\rho(\Lambda) < 1$，则网络化动力学存在一个平衡点 $(u^*, s^*) \in \mathbb{R}^{n_g}_{+} \times \mathbb{R}^{n_g}_{+}$。

对于 $\kappa = 1$，由定理 2.1 可知，$\rho\left(\gamma^{-1}\alpha W^{+}\right) < 1$ 是平衡点存在的一个充分条件。粗略地说，这表明基因调控网络中的正向调控不能压过降解作用。

接下来，我们研究网络化动力学的稳定性。首先考虑 W^{-} 是零矩阵的特殊情形，即不存在任何基因充当其他基因的抑制因子。在这种情况下，我们得到一个线性系统

$$\frac{\mathrm{d}u^g}{\mathrm{d}t} = \alpha^g\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^{+}_{gq}s^q\right) - \beta^g u^g, \quad \frac{\mathrm{d}s^g}{\mathrm{d}t} = \beta^g u^g - \gamma^g s^g, \tag{10}$$

该系统可能会因系统参数的不同而不稳定。

引理 2.1。 假设 $\alpha \succ 0$、 $\beta \succ 0$，且矩阵 $\gamma - \alpha W^{+}$ 为正定矩阵。进一步假设不存在抑制因子，即 $W^{-}_{gq} = 0$、 $\forall g$、 $q = 1$、$\cdots$、n_g。那么，当对所有 g、 $\gamma^g > \beta^g > \alpha^g \sum_h W^{+}_{gh}$ 时，网络化动力学是稳定的。

上述引理表明，在没有抑制因子的情况下，仅含激活因子的模型会成为正反馈调控系统。与定理 2.1 相比，还需要对剪接速率 β 施加额外条件，以确保平衡点的稳定性。

当 W^{-} 不是全零矩阵时，该系统是非线性的，其稳定与否取决于负反馈的强弱（即增量增益的大小）。接下来的结果通过 Lyapunov直接法给出系统稳定性的充分条件（关于非负动力系统稳定性的关键概念，见补充信息的 B节）。

定理 2.2. 假设定理 *2.1* 的条件成立，并考虑一个正定函数

$$V(u,s) := \frac{1}{2}\left\|u - u^*\right\|_2^2 + \frac{1}{2}\left\|s - s^*\right\|_2^2.$$

令 $\|s\|_1 = \sum_{q=1}^{n_g}|s^q|$，并假设存在一个 $\delta > 0$，使得对于每个 $s \geq 0$，最小值$_g[W^{-}s]_g \geq \delta\|s\|_1$。此外，记

$$c_1 := \max_{g,q}\left(W^{+}_{gq}, W^{-}_{gq}\right), \quad \omega := n_g \max\left(\frac{c_1}{\kappa}, \frac{c_1^3}{4\delta\kappa(c_1 - \delta)}\right).$$

若对所有 $g = 1$、$\cdots$、n_g、 $\underline{\beta^g} > \frac{\omega\|\alpha\|}{2}$和 $\underline{\gamma^g} > \frac{\omega\|\alpha\| + \beta^{g\,2}}{2 + \frac{4}{(\beta^g - \frac{\omega\|\alpha\|}{2})}}$，均有 $\dot{V}(u,s) < 0$对所有 $(u, s) \neq (u^*, s^*)$成立。也就是说， $V(u,s)$ 是一个有效的李雅普诺夫函数，而$(u^*, s^*) \in \mathbb{R}^{n_g}_{+} \times \mathbb{R}^{n_g}_{+}$是(9)的唯一平衡态，且该平衡态全局渐近稳定。

在上述定理中，条件 $\min_g[W^{-}s]_g \geq \delta\|s\|_1$ 保证每个基因都根据网络中的总剪接 RNA 水平受到抑制。由于抑制因子对应负

反馈，因此负反馈调控增强了系统的鲁棒性。这组充分条件描述了剪接速率 β、转录速率 α、降解速率 γ 与常数 ω 之间的相互作用，而该常数取决于网络。

最后，我们指出，在单个基因这一特殊情况下，其动力学由以下线性常微分方程组描述：

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta & 0 \\ \beta & -\gamma \end{bmatrix}\begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{11}$$

$\begin{bmatrix} -\beta & 0 \\ \beta & -\gamma \end{bmatrix}$ 的特征值为 $\lambda_1 = -\beta$ 和 $\lambda_2 = -\gamma$。因此，只要 $\beta > 0$ 和 $\gamma > 0$，就有$\lambda_1 < 0$和 $\lambda_2 < 0$。这意味着，唯一的平衡态（u^*， s^*） $= \left(\frac{\alpha}{\beta}, \frac{\alpha}{\gamma}\right)$始终是稳定的。

3 空间耦合的基因调控网络驱动的 RNA 速度模型

现在我们将注意力转向基于基因调控网络的速度模型，该模型与空间网络模型相耦合，如公式 12 所示。为方便起见，现将其重复如下。回顾一下， n_c 表示细胞的数量，每个细胞都具有一个包含 n_g 个基因的内部调控网络，并且对于所有基因 $g \in \{1, \ldots\ldots, n_g\}$和细胞$i \in \{1, \ldots\ldots, n_c\}$，

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}u_i^g}{\mathrm{d}t} &= \alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{+} s_i^q(t)}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^{-} s_i^q(t)} - \beta_i^g u_i^g(t), \\ \frac{\mathrm{d}s_i^g}{\mathrm{d}t} &= \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c\sum_{j=1}^{n_c} A_{ij}\left(s_j^g(t) - s_i^g(t)\right). \end{aligned} \tag{12}$$

未剪接和剪接 RNA 浓度， u_i^g 和 s_i^g ，必须始终保持非负t。对于单细胞模型 (2)，这一点显而易见。现在我们证明，加入用于描述细胞间耦合的一致性项$c\sum_{j=1}^{n_c} A_{ij}\left(s_j^g(t) - s_i^g(t)\right)$后，空间耦合RNA网络速度模型 (12) 仍具有这一性质。下一个引理保证模型 (12) 本质上非负，这在生物学上意味着，对于所有基因 $g \in \{1, \ldots, n_g\}$和细胞 $i \in \{1, \ldots, n_c\}$， u_i^g 和 s_i^g 绝不会取负值。

引理3.1。 考虑空间耦合的基因调控网络驱动的 *RNA* 速度模型(12)。假设对于每个细胞 $i = 1, \ldots, n_c$和基因 $g = 1, \ldots, n_g$，所有参数 α_i^g、 β_i^g、 γ_i^g、 κ、 c、 $W_{gq}^{\pm}$、 A_{ij}均非负。则(12) 本质上非负，即若初始条件满足 $u_i^g(0) \geq 0$， $s_i^g(0) \geq 0$ 对所有i、 g均成立，则解满足 $u_i^g(t) \geq 0$， $s_i^g(t) \geq 0$ 对所有 $t \geq 0$均成立。

3.1 平衡点与稳定性分析。与上一节所述内容类似，以下结果刻画了空间耦合的、由基因调控网络驱动的 RNA 速度模型的平衡点存在性与稳定性。

For each cell $i \in \{1, \ldots, n_c\}$, define $s_i = [s_i^1, \cdots s_i^{n_g}]^\top \in \mathbb{R}^{n_g}$, $\alpha_i = \mathrm{diag}\left(\alpha_i^1, \cdots, \alpha_i^{n_g}\right) \in \mathbb{R}^{n_g \times n_g}$, $\beta_i = \mathrm{diag}\left(\beta_i^1, \cdots, \beta_i^{n_g}\right) \in \mathbb{R}^{n_g \times n_g}$, $\gamma_i = \mathrm{diag}\left(\gamma_i^1, \cdots, \gamma_i^{n_g}\right) \in \mathbb{R}^{n_g \times n_g}$, and $s = [s_1^\top, \cdots s_{n_g}^\top]^\top \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c}$.

定理 3.1。假设对于所有细胞 $i = 1, \ldots\ldots, n_c$, $\beta_i \succ 0$ 和 $\gamma_i \succ 0$。定义矩阵 $\Lambda \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c \times n_g \cdot n_c}$ 如下

$$\Lambda := \operatorname{diag}\left(\frac{1}{\kappa}\gamma_1^{-1}\alpha_1 W^+, \cdots, \frac{1}{\kappa}\gamma_{n_c}^{-1}\alpha_{n_c} W^+\right) + c\left(A \otimes I_{n_g}\right)\operatorname{diag}\left(\gamma_1^{-1}, \cdots, \gamma_{n_c}^{-1}\right). \tag{13}$$

若 Λ 的谱半径满足 $\rho(\Lambda) < 1$，则空间耦合动力学 (12) 在非负正交象限中存在一个平衡态 (u^*, s^*)。

与上一节类似，我们可以给出在不存在抑制因子的情况下保证稳定性的充分条件：

引理 3.2. 假设定理 *3.1* 的条件成立。当不存在抑制因子，即 $W_{gq}^- = 0, \forall g, q = 1, \cdots, n_g$ 时，若对于所有单元 $i \in \{1, \ldots, n_c\}$ 和基因 $g \in \{1, \ldots, n_g\}$，$\gamma_i^g > \beta_i^g > \frac{\alpha_i^g}{\kappa}\sum_h W_{gh}^+$，则网络动力学的平衡态是稳定的。

接下来我们考虑基因表达也允许受到负调控的情况，即 W^-不是零矩阵。

定理 3.2。假设 定理 *3.1* 的条件成立。考虑正定函数

$$V(u, s) := \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\left(\left(u_i^g - u_i^{g*}\right)^2 + \left(s_i^g - s_i^{g*}\right)^2\right). \tag{14}$$

假设对于每个细胞 i，都存在一个实数 $\delta_i > 0$，使得对于所有具有非负坐标的 s_i，$\min_g [W^- s]_g \geq \delta_i \|s_i\|_1$。令 $c_1 := \max_{g,q}\left(W_{gq}^+, W_{gq}^-\right)$，且 $\omega_i := \sqrt{n_g}\max\left(\frac{c_1}{\kappa}, \frac{c_1^3}{4\delta_i\kappa(c_1 - \delta_i)}\right)$。令 $\gamma_i := \max_g \gamma_i^g$。如果对于所有细胞 $i \in \{1, \ldots, n_c\}$ 和基因 $g \in \{1, \cdots, n_g\}$，$\beta_i^g > \frac{\omega_i\|\alpha_i\|_F}{2}$，并且 $\gamma_i^g > \frac{\omega_i\|\alpha_i\|_F}{2} + \frac{(\beta_i^g)^2}{\beta_i^g - \frac{\omega_i\|\alpha_i\|_F}{2}}$，那么，$\dot{V}(u, s) < 0$ 对于所有 $(u, s) \neq (u^*, s^*)$ 均成立。也就是说，$V(u, s)$ 是一个有效的李雅普诺夫函数，并且 (u^*, s^*) 是唯一的全局渐近稳定平衡态。

3.2 细胞网络一致性。现在我们转向分析剪接动力学中由空间耦合导致的细胞网络一致性。回顾一下，空间耦合 RNA 速度模型中的剪接动力学表示为

$$\frac{\mathrm{d}s_i^g}{\mathrm{d}t} = \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c\sum_{j=1}^{n_c} A_{ij}\left(s_j^g(t) - s_i^g(t)\right), \tag{15}$$

对于所有细胞 $i \in \{1、\ldots\ldots、n_c\}$ 和基因 $g \in \{1、\ldots\ldots、n_g\}$。令 $s^g := [s_1^g, \cdots, s_{n_c}^g]^\top \in \mathbb{R}^{n_c}$, u^g $B^g = \Gamma^g = D = A\mathbb{1} := [u_1^g, \cdots, u_{n_c}^g]^\top \in \mathbb{R}^{n_c}$, : $\operatorname{diag}(\beta_1^g, \cdots, \beta_{n_c}^g)$, : $\operatorname{diag}(\gamma_1^g, \cdots, \gamma_{n_c}^g)$, : $\operatorname{diag}(\,)$，并令 $L := D - A$ 表示细胞网络的（未归一化）图拉普拉斯矩阵 [21]。于是，我们有

$$\frac{\mathrm{d}s^g}{\mathrm{d}t} = B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t) - cLs^g(t). \tag{16}$$

定义线性投影算子 $P_c := \frac{1}{n_c}\mathbb{1}\mathbb{1}^\top$。我们可以将 $s^g(t)$ 分解为两部分：平均场（平均值） $\bar{s}^g(t) := P_c s^g(t) \in \mathbb{R}^{n_c}$，以及偏差 $\tilde{s}^g(t) := s^g(t) - \bar{s}^g(t) \in \mathbb{R}^{n_c}$。对于平均场动力学，我们有

$$\frac{\mathrm{d}\bar{s}^g}{\mathrm{d}t} = P_c\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right) - P_c L s^g(t). \tag{17}$$

由于 $\mathbb{1}^\top L = 0$，平均场动力学简化为

$$\frac{\mathrm{d}\bar{s}^g}{\mathrm{d}t} = P_c\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right). \tag{18}$$

为了确定是否可能收敛到细胞共识，我们提出以下定理，该定理刻画了偏差 $\tilde{s}^g$ 的演化。

定理 3.3. 假设对于所有基因 $g = 1、\cdots、n_g$， $u^g(t)$、$s^g(t)$ 均有界：

$$\sup_{t\geq 0}\|u^g(t)\|_2 < \infty, \quad \sup_{t\geq 0}\|s^g(t)\|_2 < \infty. \tag{19}$$

那么，渐近而言，偏差可以按如下方式给出上界：

$$\limsup_{t\to\infty}\|\tilde{s}^g(t)\|_2^2 \leq \frac{1}{c\lambda_2(L)} Z_m^g, \tag{20}$$

其中， $\lambda_2(L)$是图拉普拉斯矩阵的第二小特征值，$0 < Z_m^g < \infty$ 是一个等于 Z_m^g：=最大值$_{t\geq 0}\|B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\|_2$ 的常数。

定理 3.3 仅假设 u^g 和 s^g 一致有界。当满足定理 3.2 的稳定性条件时，我们也会自动得到一致有界性：

推论 3.1。 在定理 *3.2* 的条件下，波动分量有界，具体如下：

$$\limsup_{t\to\infty}\|\tilde{s}^g\|_2^2 \leq \frac{1}{c\lambda_2(L)} Z_m^g. \tag{21}$$

定理 3.3 表明，细胞网络的连通性越强，偏差越小，这对应于 $\lambda_2(L)$ 较大的情况。传统的细胞间通信网络模型使用类晶格图来表示局部空间接触或信号传递关系 [3, 7]，但这类图可能全局连通性较差、扩散时间较长，也容易受到局部扰动的影响。从系统生物学的角度来看，考虑类扩展图连通模式是合理的，因为它们能够捕捉生物信号网络的关键定性特征，例如快速传播、对细胞损失的鲁棒性，以及抵御通信瓶颈的能力 [12]。此外，扩展图是稀疏但高度连通的结构，具有较大的谱隙和快速的信息混合能力 [12],，因此，即使存在噪声和随机故障，源自少量细胞的信号也能快速、可靠地影响整个细胞群体。对于 d-正则扩展图，Alon–Boppana 界和 Ramanujan 图的存在性 [1, 19]表明

$$\lambda_2(L) \geq d - 2\sqrt{d-1}.$$

使用 $d = 12$，即将细胞建模为完美球体，并对 [9]三维空间施加最优接吻数约束，我们得到 $\lambda_2(L) \geq 12 - 2\sqrt{11} \approx 5。36$，这体现了一种强形式的代数连通度，无论细胞群体的规模如何都保持不变。

4 将干预建模为最短时间最优控制问题

4.1 受控基因调控网络驱动的RNA速度。 接下来，我们研究靶向（药物）干预如何改变系统的动力学。具体而言，我们考察直接和间接的靶向干预。为此，我们将药物干预问题表述为时间最优控制问题。

我们考虑这样一种情形：可以通过直接调节单个基因的表达水平来控制它们，从而影响它们影响其他基因的能力。我们进一步假设，只有正反馈基因受控。设 $z^q(t)$ 是施加于基因 q 的控制，其取值位于给定区间 $\mathbb{U} := [\zeta, \zeta]$，其中 $0 \le \zeta \le \zeta$。于是，我们得到以下受控网络 RNA 速度动力学，其由方程描述

$$\frac{du^g}{\mathrm{d}t} = \alpha^g \, \frac{\kappa + \sum_{p\neq q}^{n_g} W^+_{gp} s^p(t) + z^q(t) W^+_{gq} s^q(t)}{\kappa + \sum_{p=1}^{n_g} W^-_{gp} s^p(t)} - \beta^g u^g(t), \quad \frac{ds^g}{\mathrm{d}t} = \beta^g u^g(t) - \gamma^g s^g(t), \tag{22}$$

其中 $W^+_{gg} > 0$。令 $D_g(s) = \kappa + [W^- s]_g$，并定义

$$R^\circ_g(z^q, s) := \frac{\kappa + \sum_{p\neq q}^{n_g} W^+_{gp} s^p(t) + z^q(t) W^+_{gq} s^q(t)}{D_g(s)}, \quad g = 1, \cdots, n_g. \tag{23}$$

此外，令 $R^\circ(z^q, \ s) := [R^\circ_1(z^q, \ s), \ \cdots, \ R^\circ_{n_g}(z^q, \ s)]^\top$，并用 $\mathbb{I}$ 表示 $1, \ \cdots, \ n_g$ 中靶基因的集合。目标是设计控制器 $z^q(t)$，使 $r \in \mathbb{I}$ 对应的 s^r 尽可能快地达到期望值 s^r_{target}，且对所有 $r \in \mathbb{I}$ 均成立。因此，我们需要求解以下最短时间最优控制问题：

$$\begin{aligned} &\min_{z^q} \int_0^T 1 \, \mathrm{d}t \\ &\text{subject to } \frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t} = \alpha R^\circ(z^q, s) - \beta u, \quad \frac{\mathrm{d}s}{\mathrm{d}t} = \beta u - \gamma s, \\ &\qquad u(0) = u_0, \quad s(0) = s_0, \\ &\qquad s^r(T) = s^r_{\text{target}}, \quad r \in \mathbb{I}, \\ &\qquad z^q(t) \in \mathbb{U}, \quad \forall t \in [0, T]. \end{aligned} \tag{24}$$

这个问题是固定端点控制问题的一种特殊情形。可以使用庞特里亚金极大值原理 (PMP) [27] 来求解，该原理刻画了最优控制器 $z^{q\star}$。令 λ^g_u, λ^g_s 为协态，λ_u, λ_s 表示拼接后的协态向量，其哈密顿量 $H(u, s, \lambda_u, \lambda_s, z^q)$ 等于

$$H\left(u, s, \lambda_u, \lambda_s, z^q\right) = 1 + \sum_g^{n_g} \lambda^g_u \left(\alpha^g R^\circ_g(z^q, s) - \beta^g u^g\right) + \sum_g^{n_g} \lambda^g_s \left(\beta^g u^g - \gamma^g s^g\right). \tag{25}$$

协态动力学规定为

$$\begin{aligned} \frac{\mathrm{d}\lambda^g_u}{\mathrm{d}t} &= -\frac{\partial H}{\partial u^g} = \beta^g \lambda^g_u - \beta^g \lambda^g_s, \\ \frac{\mathrm{d}\lambda^g_s}{\mathrm{d}t} &= -\frac{\partial H}{\partial s^g} = -\lambda^g_u \alpha^g \frac{\partial R^\circ_g(z^q, s)}{\partial s^g} - \sum_{r\neq g} \lambda_u{}^r \alpha^r \frac{\partial R^\circ_r(z^q, s)}{\partial s^g} + \lambda^g_u \gamma^g \lambda^g_s, \end{aligned} \tag{26}$$

对于所有 $g = 1, \cdots, n_g$。在上述方程中，为了计算 $\frac{\partial R_r^\circ}{\partial s^g}$，将 R_r° 中的分子和分母分别记为 $N^r := \kappa + \sum_{p \neq q}^{n_g} W_{rp}^+ s^p(t) + z^q(t) W_{rq}^+ s^q(t)$，以及 $D^r := \kappa + \sum_{p=1}^{n_g} W_{rp}^- s^p$，。我们有

$$\frac{\partial R_r^\circ}{\partial s^g} = \begin{cases} \frac{z^q W_{rq}^+ D^r - N^r W_{rq}^-}{(D^r)^2}, & \text{if } g = q, \\ \frac{W_{rg}^+ D^r - N^r W_{rg}^-}{(D^r)^2}, & \text{if } g \neq q. \end{cases} \tag{27}$$

由于 (24) 施加了约束，要求 s^r 在终端时间 T 到达特定状态，因此协态的边界条件为

$$\begin{aligned} &\lambda_u^g(T) = 0, \quad g = 1, \cdots, n_g \\ &\lambda_s^g(T) = 0, \quad g \notin \mathbb{I}, \\ &\lambda_s^r(T) \text{ free}, \quad r \in \mathbb{I}. \end{aligned} \tag{28}$$

此外，由于终端时间 T 是自由的，最优控制理论中的横截条件意味着，对所有 t,

$$H\left(u_\star(t), s_\star(t), \lambda_{u,\star}(t), \lambda_{s,\star}(t), z_\star^q(t)\right) = 0. \tag{29}$$

注意，在哈密顿量 (25) 中，依赖于 z^q 的项等于

$$\sum_g^{n_g} \lambda_u^g \alpha^g \frac{\kappa + z^q(t) W_{gq}^+ s^q(t)}{D_g(s)} = \sum_g^{n_g} \lambda_u^g \alpha^g \frac{\kappa}{D_g(s)} + z^q(t) s^q(t) \sum_g^{n_g} \lambda_u^g \alpha^g \frac{W_{gq}^+}{D_g(s)}. \tag{30}$$

由于 $s^q(t)$ 非负，令 $\Psi(t, \lambda_u) = \sum_g^{n_g} \lambda_u^g \alpha^g \frac{W_{gq}^+}{D_g(s)}$，它是 $g = 1, \cdots, n_g$ 对应的协态 λ_u^g 的加权和。那么，最优控制器 $z^{q\star}(t)$ 的一个必要条件是，它是如下形式的开关控制器：

$$\begin{aligned} z_\star^q(t) &= \operatorname*{argmin}_{z^q} H(u, s, \lambda_u, \lambda_s, z^q) \\ &= \operatorname*{argmin}_{z^q} z^q(t) \Psi(t, \lambda_u) \\ &= \begin{cases} \overline{\zeta} & \text{if } \Psi(t, \lambda_u) < 0, \quad \text{and} \quad s^q(t) \neq 0, \\ \underline{\zeta} & \text{if } \Psi(t, \lambda_u) > 0, \quad \text{and} \quad s^q(t) \neq 0, \\ \text{Undecided} & \text{if } \Psi(t, \lambda_u) = 0, \quad \text{or} \quad s^q(t) = 0. \end{cases} \end{aligned} \tag{31}$$

由于庞特里亚金极大值原理仅提供最优性的必要条件，因此它本身无法确定目标状态 s_f 是否可从初始状态 s_0 到达。为了解决可达性问题，我们计算受控系统 (22) 的李括号（它表明可能实现哪些类型的动态变化），并证明它与前文定义的分子距离 [13] 相关联。

为清晰起见，我们聚焦于目标为单个基因 r 的情形。令 $x = [u^\top, s^\top]^\top \in \mathbb{R}^{2n_g}$，并注意到相关的非线性动力学可写成控制仿射形式，

$$\frac{dx}{\mathrm{d}t} = f(x) + G(x) z^q(t), \tag{32}$$

其中 $f(x) = \begin{bmatrix} f_u \\ f_s \end{bmatrix}(x)\ (x)$ 是漂移向量场，且

$$f_u^g(x) = \alpha^g \frac{\kappa + \sum_{p\neq q}^{n_g} W_{gp}^+ s^p(t)}{D_g(s)} - \beta^g u^g(t),$$

and

$$f_s^g(x) = \beta^g u^g(t) - \gamma^g s^g(t),$$

对于每个 $g = 1, \cdots, n_g$。控制向量场 $G(x) = \begin{bmatrix} G_u \\ G_s \end{bmatrix}(x)\ (x)$ 在每个满足 $W_{gq}^+ \neq 0,$ 的索引 g 处都有一个非零项，且实际值等于 $[G_u(x)]_g = \underline{\frac{\alpha^g W_{gq}^+ s^q}{s\ (t) D_g()}}$。此外， $G_s \equiv 0$。

为了考察对基因 q 的干预如何从 u 传播至 s 并扩展到整个基因调控网络，我们利用了 [13, 定义 4] 中引入的分子图，其节点要么是 u^g ，要么是 s^g ，对所有$g = 1, \cdots, n_g$均如此。计算连续的李括号可以揭示控制输入如何在基因调控网络中传播。由于 $G_s \equiv 0$，一阶李括号为

$$[f, G] = DG(x)f(x) - Df(x)G(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial G_u}{\partial s} \cdot f_s(x) \\ 0 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} -\frac{\partial f_u}{\partial u} \cdot G_u(x) \\ -\frac{\partial f_s}{\partial u} \cdot G_u(x) \end{bmatrix}, \tag{33}$$

其中 D 表示雅可　　比矩阵。这里，对于 $[f, G]$ 中索引为 $h_0 = 1, \cdots, n_g$处的 u分量，我们有

$$\begin{aligned} [f, G]_{u^{h_0}} &= \sum_k^{n_g} \frac{\partial [G_u]_{h_0}}{\partial s^k} f_s^k(x) - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_u^{h_0}}{\partial u^k} [G_u(x)]_k \\ &= \sum_k^{n_g} \frac{\partial [G_u]_{h_0}}{\partial s^k} f_s^k(x) + \sum_k^{n_g} \beta^{h_0} \delta_{h_0 k} [G_u(x)]_k \\ &= \sum_k^{n_g} \frac{\partial [G_u]_{h_0}}{\partial s^k} f_s^k(x) + \beta^h [G_u(x)]_{h_0}. \end{aligned} \tag{34}$$

s在索引$h_0 = 1$、$\cdots$、n_g 处的分量为

$$[f, G]_{s^{h_0}} = -\frac{\partial f_s}{\partial u} \cdot G_u(x) = -\sum_k^{n_g} \frac{\partial f_s^{h_0}}{\partial u^k} [G_u(x)]_k = -\beta^{h_0} [G_u(x)]_{h_0}. \tag{35}$$

因此，一阶李括号 $[f, G]$ 在满足 $W_{h_0 q}^+ \neq 0$的每个基因h_0处引入非零的 s分量，捕捉施加于 u^q 的控制 z^q 对下游剪接状态 s^{h_0}的即时影响。

接下来，令 $v_1 := [f, G]$，并计算二阶李括号 $v_2 := [f, v_1] = Dv_1(x)\ f(x)\ -Df(x)v_1(x)$。由于我们关注在基因 q处实施干预 $z^q(t)$ 后如何传播，并且已经计算出从 u^{h_0} 到 s^{h_0} 的一步传播，其中 h_0 满足 $W_{h_0 q}^+ \neq 0$，因此我们只需关注 s^{h_0} 对 u^{h_1} 的影响，且 u^q位于其两步邻域内。换言之，我们关注

u的 $[f, v_1]$分量。对于$h_1 = 1, \cdots, n_g$，我们有

$$
\begin{aligned}
[v_2]_{u^{h_1}} &= \sum_k^{n_g} \frac{\partial [v_1]_{u^{h_1}}}{\partial u^k} f_s^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial [v_1]_{u^{h_1}}}{\partial s^k} f_s^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_u^{h_1}}{\partial u^k} [v_1]_{u^k} - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_u^{h_1}}{\partial s^k} [v_1]_{s^k} \\
&= \underbrace{\sum_k^{n_g} \frac{\partial [v_1]_{u^{h_1}}}{\partial u^k} f_s^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial [v_1]_{u^{h_1}}}{\partial s^k} f_s^k + \beta^{h_1} [v_1]_{u^k}}_{=: Q_{2,u}^{h_1}} + \sum_k^{n_g} B_{h_1 k} \left(\beta^k \left[G_u(x) \right]_k \right),
\end{aligned} \tag{36}
$$

其中，$B_{hk} := \frac{\partial f_u^h}{\partial s^k}$编码了 s^k对 f^{hu}的影响。上述方程表明，对于任意满足 $B_{h_1 k} \neq 0$ 和 $W_{kq}^+ \neq 0$ 的 h_1，若 u^{h_1} 与 u^q在分子图中相距两步，则 z^q对 u^{h_1}的影响会通过最后一项 $\sum_k^{n_g} B_{h_1 k} \left(\beta^k \left[G_u(x) \right]_k \right)$体现出来。 s分量的 $[f, v_1]$也可以用类似方法计算。由于动力学的结构所致，沿着分子图中的一条有向路径 $u^q \to s^q \to u^{h_0} \to s^{h_0} \to u^{h_1} \to \cdots$， u与 s之间的耦合会在每个括号阶数上交替变化。因此，为避免冗余，我们略去偶数阶的 s分量以及奇数阶的 u分量的显式计算。

三阶李括号 $v_3 := [f, v_2] = Dv_2(x)\, f(x) - Df(x) v_2(x)$ 的 s 分量计算如下

$$
[v_3]_s^{h_2} = \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{2,s} \right]^{h_2}}{\partial u^k} f_u^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{2,s} \right]^{h_2}}{\partial s^k} f_s^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_s^{h_2}}{\partial u^k} \left[v_{2,u} \right]^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_s^{h_2}}{\partial s^k} \left[v_{2,s} \right]^k, \tag{37}
$$

其中， G_u 的影响通过第三项体现为

$$
\begin{aligned}
\sum_k^{n_g} \frac{\partial f_s^{h_2}}{\partial u^k} \left[v_{2,u} \right]^k &= \sum_k^{n_g} \beta^{h_2} \delta_{h_2 k} \left[v_{2,u} \right]^k \\
&= \sum_k^{n_g} \beta^{h_2} \delta_{h_2 k} \left(Q_{2,u}^k + \sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x) \right]_j \right) \\
&= \beta^{h_2} Q_{2,u}^k + \beta^{h_2} \sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x) \right]_j .
\end{aligned} \tag{38}
$$

因此，我们有 $[v_3]_s^{h_2} = Q_{3,\,s}^{h_2} - \beta^{h_2} \sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x) \right]_j$，其中 $Q_{3,\,s}^{h_2} := \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{2,s} \right]^{h_2}}{\partial u^k} f_u^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{2,s} \right]^{h_2}}{\partial s^k} f_s^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_s^{h_2}}{\partial u^k} \left[v_{2,u} \right]^k - \beta^{h_2} Q_{2,\,u}^k$。

我们可以重复四阶李括号的计算， $v_4 := [f, v_3] = Dv_3(x)\, f(x) -$

$Df(x)v_3(x)$，并根据以下内容确定其 u 分量

$$
\begin{aligned}
[v_4]_u^{h_3} &= \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial u^k} f_s^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial s^k} f_s^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_u^{h_3}}{\partial u^k} \left[v_{3,u}\right]^k - \sum_k^{n_g} \frac{\partial f_u^{h_3}}{\partial s^k} \left[v_{3,s}\right]^k \\
&= \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial u^k} f_s^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial s^k} f_s^k + \beta^{h_3} \left[v_{3,u}\right]^k \\
&\quad - \sum_k^{n_g} B_{h_3 k} \left(Q_{3,s}^k - \beta^{h_2} \sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x)\right]_j \right) \\
&= \underbrace{\sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial u^k} f_s^k + \sum_k^{n_g} \frac{\partial \left[v_{3,u}\right]^{h_3}}{\partial s^k} f_s^k + \beta^{h_3} \left[v_{3,u}\right]^k - \sum_k^{n_g} B_{h_3 k} Q_{3,s}^k}_{:= Q_{4,u}^{h_3}} \\
&\quad + \sum_k^{n_g} B_{h_3 k} \beta^k \left(\sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x)\right]_j \right).
\end{aligned}
\tag{39}
$$

这里，最后一项 $\sum_k^{n_g} B_{h_3 k} \beta^k \left(\sum_j^{n_g} B_{kj} \beta^j \left[G_u(x)\right]_j \right)$ 描述了控制对相距四个分子距离的节点的影响。

这种迭代结构表明，控制首次出现的李括号对应于基因 q 与 r 之间的分子距离。因此，在分子图中存在有向路径，是受控基因调控网络中 s_{target}^r 可达的必要条件。

4.2 受控空间耦合基因调控网络驱动的 RNA 速度最后，我们通过考察针对空间耦合的细胞间基因调控网络的药物干预来结束分析。其受控动力学为

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}u_i^g}{\mathrm{d}t} &= \alpha_i^g \, \frac{\kappa + \sum_{p \neq q}^{n_g} W_{gp}^+ s_i^p(t) + \left[\delta_i z^q(t) + (1 - \delta_i)\right] W_{gq}^+ s_i^q(t)}{\kappa + \sum_{p=1}^{n_g} W_{gp}^- s_i^p(t)} - \beta_i^g u_i^g(t), \\
\frac{\mathrm{d}s_i^g}{\mathrm{d}t} &= \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g(t) - s_i^g(t) \right),
\end{aligned}
\tag{40}
$$

对所有单元 $i \in \{1、\ldots\ldots、n_c\}$ 和基因 $g \in \{1、\ldots\ldots、n_g\}$，其中每个 $z^q(t)$ 表示以基因 q 为目标的控制输入。对于 $i = 1、\cdots、n_c$，二元随机变量 $\delta_i \in \{0,1\}$ 指明单元 i 是否受到药物影响：当 $\delta_i = 1$ 时，单元 i 受到 $z^q(t)$ 的影响；当 $\delta_i = 0$ 时，单元 i 不受药物影响，并按照其标称动力学演化。换言之，药物不一定会影响群体中的每个单元，而 δ_i 则编码了这种空间异质性。

定义

$$
\overline{R}_i^g := \frac{\kappa + \sum_{p \neq q}^{n_g} W_{gp}^+ s_i^p(t) + \left[\delta_i z^q(t) + (1 - \delta_i)\right] W_{gq}^+ s_i^q(t)}{\kappa + \sum_{p=1}^{n_g} W_{gp}^- s_i^p}.
\tag{41}
$$

与上一节类似，我们可以将最短时间最优控制问题表述如下，以求解 $z^{q}{}_{\star}(t)$：

$$
\begin{aligned}
&\min_{z^q} \int_0^T 1 \, \mathrm{d}t \\
&\text{subject to } \frac{\mathrm{d}u_i^g}{\mathrm{d}t} = \alpha_i^g \overline{R}_i^g - \beta_i^g u_i^g(t), \\
&\qquad \frac{\mathrm{d}s_i^g}{\mathrm{d}t} = \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g(t) - s_i^g(t) \right), \\
&\qquad u_i^g(0) = u_{i,0}^g, \quad s_i^g(0) = s_{i,0}^g, \quad , \forall i = 1, \cdots, n_c, \quad \forall g = 1, \cdots, n_g, \\
&\qquad s_j^r(T) = s_{j,\text{target}}^r, \quad r \in \mathbb{I}, \quad j \in \mathbb{J}, \\
&\qquad z^q(t) \in \mathbb{U}, \quad \forall t \in [0, T],
\end{aligned}
\tag{42}
$$

其中，$s_{i,\ \text{target}}^{r}$是基因 $r \in \mathbb{I}$和单元 $i \in \mathbb{J}$的目标终值，且 $\mathbb{U} = [\zeta, \overline{\zeta}]$。

令 $\lambda_{u_i}{}^{g}$， $\lambda_{s_i}{}^{g}$ 为协态。哈密顿量等于

$$
\begin{aligned}
H = 1 &+ \sum_i^{n_c} \sum_g^{n_g} \lambda_{u_i}{}^g \left(\alpha_i^g \overline{R}_i^g - \beta_i^g u_i^g(t) \right) \\
&+ \sum_i^{n_c} \sum_g^{n_g} \lambda_{s_i}{}^g \left(\beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + \frac{c}{n_c} \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g(t) - s_i^g(t) \right) \right),
\end{aligned}
\tag{43}
$$

其中 $H(T) = 0$。应用极大值原理，我们有

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}\lambda_{u_i}^g}{\mathrm{d}t} &= -\frac{\partial H}{\partial u_i^g} = \beta_i^g \lambda_{u_i}{}^g - \beta_i^g \lambda_{s_i}{}^g \\
\frac{\mathrm{d}\lambda_{s_i}^g}{\mathrm{d}t} &= -\frac{\partial H}{\partial s_i^g} = -\lambda_{u_i}{}^g \alpha_i^g \frac{\partial \overline{R}_i^g}{\partial s_i^g} - \sum_{r \neq g} \lambda_{u_i}{}^r \alpha_i^r \frac{\partial \overline{R}_i^r}{\partial s_i^g} + \lambda_{s_i}{}^g \left(1 + \frac{c}{n_c} \sum_{j=1} A_{ij} \right) - \sum_{j \neq i} \lambda_{s_j}{}^g \frac{c}{n_c} a_{ji}.
\end{aligned}
\tag{44}
$$

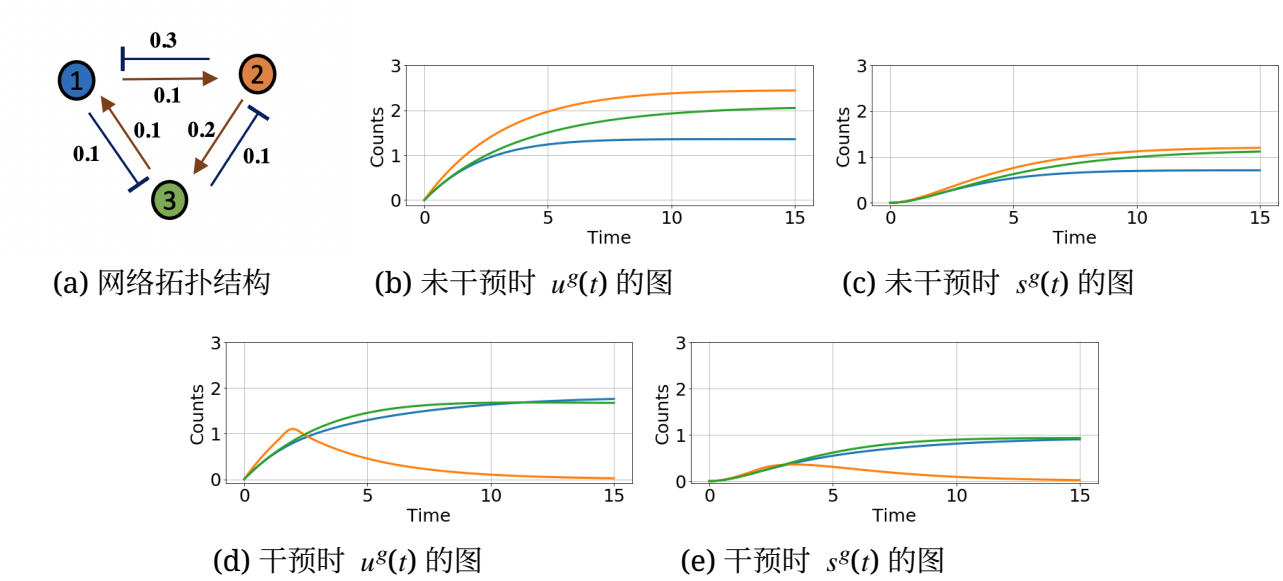
令 $\Psi(t,\ \lambda_u) := \sum_i^{n_c} \sum_g^{n_g} \lambda_{u_i}{}^g \alpha_i^g \ \frac{\delta_i W_{gq}^{+} s_i^q(t) \kappa + \sum_{p=1}^{n_g} W_{gp}^{-} s_i^p(t)}{}$。 那么，最优控制器 $z^{q}{}_{\star}$ 满足以下开关条件：

$$
\begin{aligned}
z_\star^q(t) &= \underset{z^q}{\operatorname{argmin}} H = \underset{z^g}{\operatorname{argmin}} \ z^q(t) \overline{\Psi}(t, \lambda_u) \\
&= \begin{cases} 1 & \text{if } \overline{\Psi}(t, \lambda_u) < 0, \\ 0 & \text{if } \overline{\Psi}(t, \lambda_u) > 0, \\ \text{Undecided} & \text{if } \overline{\Psi}(t, \lambda_u) = 0. \end{cases}
\end{aligned}
\tag{45}
$$

5 数值实验

5.1 基线干预我们首先展示两个小型基因调控网络示例的仿真结果。在这两种情况下，拓扑结构固定，并在特定时刻将某个基因的转录速率设为

0。第一个网络由三个基因组成，如图1(a)所示。在时刻$t = 2$，基因 $g = 2$ 的转录速率 α^2 设为0，而 $g = 1$，3的速率 α^g 保持不变。图1对比了 u^g 和 s^g两种情况下无干预（上方各图）与实施干预（下方各图）时的网络行为。如图1(b)、1(c)所示，在未处理情况下，网络收敛至由其内在调控反馈所决定的基线稳态。实施干预将 α^2 强制设为0后，产生的（未）剪接RNA u^1、s^1 减少；由于基因2沉默及其抑制作用，我们观察到u^1和 s^1 增加。相反，由于基因2对基因3缺乏促进作用， u^3 和 s^3 减少。各条轨迹也向新的平衡态移动。这表明，干预不仅会改变平衡态，也会改变系统的瞬态行为。



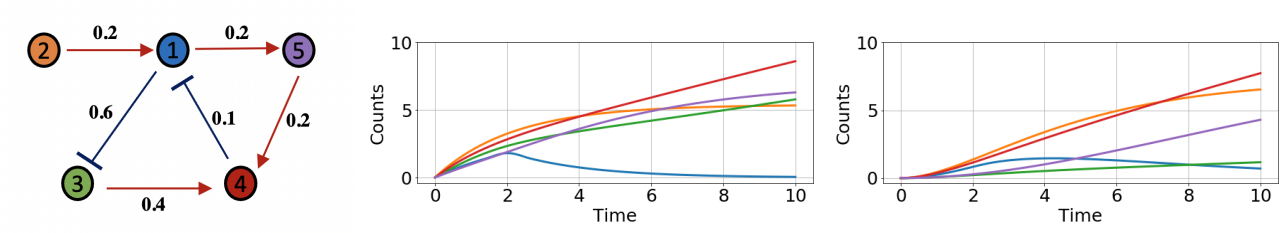
(a) 网络拓扑结构　(b) 未干预时 $u^g(t)$ 的图　(c) 未干预时 $s^g(t)$ 的图

(d) 干预时 $u^g(t)$ 的图　(e) 干预时 $s^g(t)$ 的图

图1：(a) 示例基因调控网络的网络拓扑结构。红线表示激活因子的作用，蓝线表示抑制因子的作用。(b)-(e) 分别展示了基因1（ ）、基因2（ ）、基因3（ ）在有无干预时 u^g 和 s^g 的图。

在第二个示例中，我们考虑一个由 5 个基因组成的基因调控网络，如图 2(a) 所示。与前一种情况类似，在时刻 $t = 2$，将基因 $g = 1$ 的转录速率 α^1 设为 0，而基因 $g = 2$、3、4、5 的转录速率α^g 保持不变。移除基因1对基因5的正调控作用后，我们观察到 u^5、 s^5下降。另一方面，由于基因1是基因3的抑制因子，干预后， u^3 和 s^3 会上升。我们还指出，这种情形反映了混合网络动力学，其中只有部分基因达到平衡态。

5.2 受控基因调控网络驱动的 RNA 速度。 接下来，按照第 4.1 节的内容，我们引入作用于基因的控制输入，以模拟干预。令 $z^q(t) \in [0, 1]$。为求解时间最优控制问题（24），我们使用前向-后向扫描法（FBSM） [17]，对相关的两点边值问题（TPBVP）进行数值求解。由于我们的问题具有自由终止时间和部分固定端点，我们对用于求解基本可变端点固定时间控制问题的标准前向-后向扫描法进行如下修订。首先，给定最优时间 T 的初始猜测，我们将该问题作为固定时间问题求解。具体而言，我们将时间区间 $[0, \hat{T}]$ 划分为长度相等的



(a) 网络拓扑结构　(b) 未进行干预时 $u^g(t)$的图　(c) 未进行干预时 $s^g(t)$的图

(d) 进行干预时 $u^g(t)$的图　(e) 进行干预时 $s^g(t)$的图

图2：(a) 示例基因调控网络的网络拓扑结构。红线表示激活因子的作用，蓝线表示抑制因子的作用。(b)-(e) 对基因1（）、基因2（）、基因3（）、基因4（）、基因5（）进行干预和未进行干预时 u^g 和 s^g 的图。

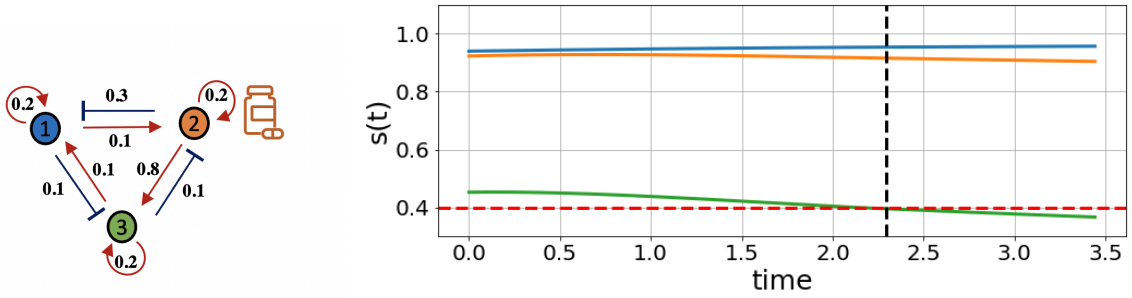
时间区间 $0 = t_0, \ t_1, \cdots, \ t_N = \hat{T}$。然后，我们为整个时间区间内的最优控制器 z_0^q 选择一个初始猜测。对于状态动力学 $u, \ s$，我们从无控制系统的平衡态开始，即从 $u(0) = u^*$、$s(0) = s^*$开始，并根据式（22）向前求解该初值问题。利用边界条件（28）以及 $z_0^q, \ u, \ s$ 的值，我们根据方程（26）向后求解协态动力学。对于终止条件未指定的协态 λ_s^r for $r \in \mathbb{I}$，我们可以为这些终止条件采用初始猜测，或者通过引入终端成本作为惩罚函数，将原始的部分固定端点控制问题（24）放宽为可变端点问题。我们采用后者。具体而言，我们将约束$s^r(T) = s^r_{\text{target}}$for $r \in \mathbb{I}$替换为惩罚函数 $\frac{\sigma}{2}\left\|s^r(T) - s^r_{\text{target}}\right\|_2^2$，并将其作为方程（24）中的终端成本。在这一放宽后的版本中，庞特里亚金极大值原理条件保持不变，只有协态的终端条件发生变化，变为

$$\lambda_s^r(T) = \sigma\left(s^r(T) - s^r_{\text{target}}\right). \tag{46}$$

使用 $z_0^q, \ u, \ s, \ \lambda_u, \ \lambda_s$，通过式（31）更新控制器 z_1^q。重复此过程，直到满足收敛条件。

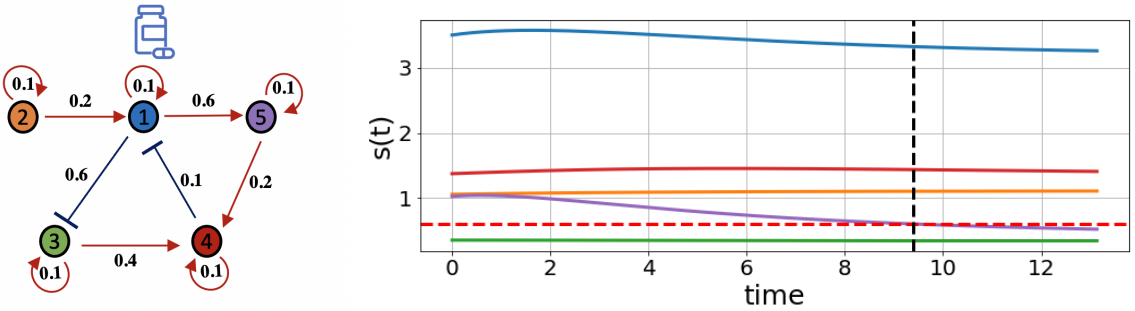
接下来，我们针对两个基因调控网络模拟干预问题，并求解时间最优控制问题。与第5.1节类似，我们分别对由3个基因和5个基因构成的两个基因调控网络进行实验。在这两个示例中，我们按照图3(a)和图4(a)所示，为基因调控网络图添加自环。对于三基因网络，我们控制基因2，目标基因为基因3，目标值为$s^3_{\text{target}} = 0.4$。对于5基因网络，我们控制基因1，目标是使基因5达到$s^5_{\text{target}} = 0.4$。所有实验均从各自无控制动力学的平衡态开始。时间最优控制问题的解表明，在两种情况下，我们都应设置 $z^q(t) \equiv 0$。达到目标值的最优时间分别为：三基因网络为2.32秒，5基因网络为9.38秒

网络。



(a) GRN拓扑结构　　(b) $s^g(t)$图

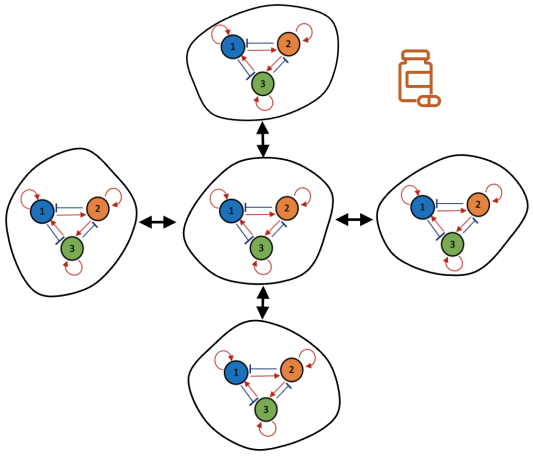
图3：(a) GRN的网络拓扑结构。(b) 基因1（）、基因2（）、基因3（）、基因3的目标值（）以及最优时间 T（）的 s^g 图



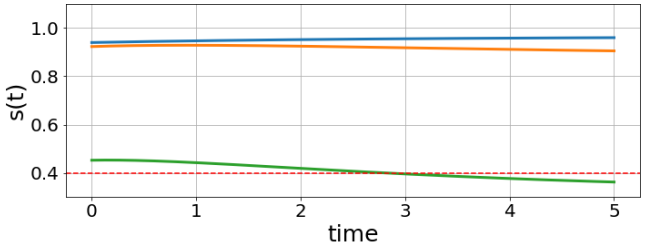
(a) GRN拓扑结构　　(b) $s^g(t)$图

图 4：(a) 基因调控网络的网络拓扑结构。(b) 基因1（）、基因2（）、基因3（）、基因4（）、基因5（）、基因5的目标值（ s^g ）的图，以及最优时间 T（）

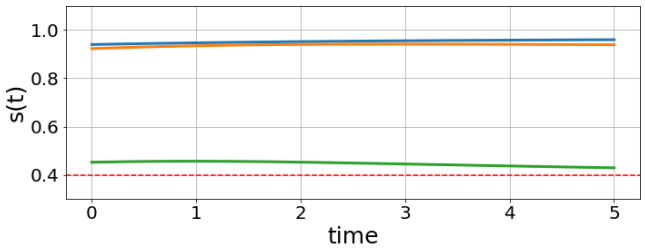
5.3 受控空间耦合基因调控网络驱动的 RNA 速度 最后，我们考虑一个由5个细胞构成的网络，其中每个细胞都具有与第5.2节所述相同的、由3个基因组成的基因调控网络。这5个细胞构成一个完全图，但受到干预影响的是哪个细胞则是随机的。第一种情况下，我们假设所有细胞都受到药物影响，即对所有 $i = 1、\cdots、5$，$\delta_i = 1$。第二种情况下，我们只考虑细胞1、3、5受到药物影响，即对 $i = 1、3、5$，$\delta_i = 1$；对 $j = 2、4$，$\delta_j = 0$。所有实验均从无控制动力学的平衡态开始。令 $z^q(t) \in [0, 1]$，时间最优控制问题的解表明，两种情况下的最优控制均恒为零，即 $z^q(t) \equiv 0$。第一种情况下，所有细胞达到$s^3_{\text{target}} = 0$。4这一目标水平的最优时间为 $T^* = 2$。32秒，这与第5.2节研究的单细胞情况相同。第二种情况下，只有细胞1、3能在 $T^* = 2$。80秒时达到目标水平 $s^3_{\text{target}} = 0$。4。对于非受控细胞，我们观察到，由于细胞间的互连，s^3 的水平有所下降。



(a) 细胞网络



(b) 单元1中 $s^g(t)$的图（受控）



(c) 单元2中 $s^g(t)$的图（未受控）

图5：(a) 一个包含5个细胞的双层网络。(b) (c)：基因1 ( )、基因2 ( )、基因3 ( ) 的 s^g 图，以及基因3的目标值 ( )。

6 结论

本文提出了一个RNA速度框架，对细胞内基因调控和细胞间相互作用进行联合建模。我们分析了该双层网络中稳态的存在性和稳定性，并建立了细胞网络达成共识的条件。在此模型的基础上，我们将靶向药物干预表述为一个最短时间最优控制问题，从而能够在具有治疗意义的细胞状态之间实现有原则且高效的转换。未来，我们将通过整合多组学数据集，研究如何从数据中学习所提出的常微分方程模型的底层参数。

致谢与资金来源

本研究得到 AbbVie Pharmaceuticals 的资助。

参考文献

[1] Noga Alon. 特征值与扩展图。《组合数学》，6(2):83–96，1986。[2] Uri Alon.《系统生物学导论：生物回路的设计原理》。Chapman and Hall/CRC，2019。[3] Estefania Armingol、Adam Officer、Olivier Harismendy 和 Nathan E Lewis. 从单细胞数据中解读细胞间相互作用与通信。《自然评论：遗传学》，22(2):71–88，2020。[4] Recep Bayraktar、Katrien Van Roosbroeck 和 George A Calin. 细胞间通信：微小RNA作为激素。《分子肿瘤学》，11(12):1673–1686，2017。[5] Volker Bergen、Marius Lange、Stefan Peidli、F Alexander Wolf 和 Fabian J Theis. 通过动力学建模将RNA速度推广至瞬态细胞状态。《自然-生物技术》，38(12):1408–1414，2020。[6] Fred Brauer、Carlos Castillo-Chavez 和 Carlos Castillo-Chavez.《种群生物学与流行病学数学模型》。施普林格，2012。[7] Zixuan Cang 和 Qing Nie. 利用空间分辨的配体–受体相互作用，在空间转录组学中筛查细胞间通信。《自然-方法》，20(4):558–567，2023。[8] Yuhao Chen、Yan Zhang、Jiaqi Gan、Ke Ni、Ming Chen、Ivet Bahar 和 Jianhua Xing. GraphVelo能够准确推断单细胞的多模态速度和分子机制。bioRxiv，第2024–12页，2025。[9] John H. Conway 和 Neil J. A. Sloane.《球堆积、格与群》。施普林格，第3版，1999。[10] Xiaona Fang 和 Jin Wang. 细胞生物学中的非平衡热力学：将平衡形式体系拓展至涵盖生命系统。《生物物理学年度评论》，49(1):227–246，2020。[11] Wassim M. Haddad、VijaySekhar Chellaboina 和 Qing Hui.《非负与分室动力系统》。普林斯顿大学出版社，2010。[12] Shlomo Hoory、Nathan Linial 和 Avi Wigderson. 扩展图及其应用。《美国数学会通报》，43(4):439–561，2006。[13] Xiaohan Kang、Bruce Hajek 和 Yoshie Hanzawa. 从图拓扑到基因调控网络的常微分方程模型。《公共科学图书馆·综合》，15(6):e0235070，2020。[14] Julia Kehr 和 Friedrich Kragler. 长距离RNA运输。《新植物学家》，218(1):29–40，2018。[15] Mustafa H Khammash. 控制遗传学：遗传控制系统的理论与应用。《IEEE会刊》，110(5):631–658，2022。[16] Gioele La Manno、Ruslan Soldatov、Amit Zeisel、Emelie Braun、Hannah Hochgerner、Viktor Petukhov、Katja Lidschreiber、Maria E Kastriti、Peter Lönnerberg、Alessandro Furlan 等. 单细胞的RNA速度。《自然》，560(7719):494–498，2018。[17] Suzanne Lenhart 和 John T Workman. 应用于生物模型的最优控制。Chapman and Hall/CRC，2007。[18] Jiachen Li、Xiaoyong Pan、Ye Yuan 和 Hong-Bin Shen. TFVelo：受基因调控启发的RNA速度估计。《自然-通讯》，15(1):1387，2024。[19] Alexander Lubotzky. Ramanujan 图综述。《离散数学》，138(1-3):119–142，1995。[20] Aaron Melman. 柯西、格尔什戈林与矩阵多项式。《数学杂志》，91(4):274–285，2018。[21] Mehran Mesbahi 和 Magnus Egerstedt.《多智能体网络中的图论方法》。普林斯顿大学出版社，2010。[22] Killian O'Brien、Koen Breyne、Stefano Ughetto、Louise C Laurent 和 Xandra O Breakefield. 哺乳动物细胞中细胞外囊泡介导的RNA递送及其应用。《自然评论：分子细胞生物学》，21(10):585–606，2020。

[23] Moises Santillán. 关于在基因调控网络数学模型中使用希尔函数。自然现象数学建模，3(2):85–97，2008年。[24] R. Sepulchre、G. Drion 和 A. Franci. 通过正反馈和负反馈实现跨尺度控制。《控制、机器人与自主系统年度评论》，2:89–113，2019年。[25] Eduardo Sontag. 对于含有 r 参数的微分方程， $2r + 1$ 实验足以实现辨识。《非线性科学杂志》，12(6):553–583，2003年。[26] Bharath Srinivasan. 米氏方程指南：稳态及其他。《*FEBS*杂志》，289(20):6086–6098，2022年。[27] Richard B Vinter. 最优控制。施普林格，2010年。[28] Xuelin Wu、Detlef Weigel 和 Philip A Wigge. 植物通过细胞间RNA和蛋白质移动进行信号传导。《基因与发育》，16(2):151–158，2002年。

补充信息

A 希尔函数

基因调控最常见的模型之一依赖于希尔函数 [23]。在该模型中， x 用于表示转录因子的浓度，并采用预先定义的浓度单位。无量纲的激活和抑制希尔函数，取值范围为 $[0, 1]$, ，且为如下形式的有理函数

$$\Phi_{\text{act}}(x) = \frac{x^n}{\kappa^n + x^n} = \frac{1}{1 + \left(\frac{\kappa}{x}\right)^n}, \qquad \Phi_{\text{rep}}(x) = \frac{\kappa^n}{\kappa^n + x^n} = \frac{1}{1 + \left(\frac{x}{\kappa}\right)^n}, \tag{A.1}$$

分别。这里， $\kappa > 0$ 表示所谓的半效浓度，它取决于生物学背景，但在预先指定的条件下可以假定为常数。参数 $n > 0$称为希尔系数，它控制希尔函数的函数形式。当 $n = 1$时，我们得到所谓的双曲线（米氏–曼特恩）模型；而当 $n > 1$ 时，我们得到所谓的正协同性/超敏模型。 $0 < n < 1$ 的情况对应负协同性/低敏模型。米氏–曼特恩模型适用于存在饱和效应的生物过程，或调节因子只能与少数位点结合的系统 [26]。我们的调节模型同样采用等于 $n = 1$, 的希尔系数，但通过将正向和负向影响因子分别耦合到分子和分母中，并要求它们非负，从而将二者解耦。

在基因表达模型中，通常使用 Φ通过仿射变换描述转录过程的输出速率

$$u(x) = u_{\min} + (u_{\max} - u_{\min})\, \Phi_{\text{act/rep}}(x),$$

其中， $u_{\min}$ 和 $u_{\max}$ 控制分子表达的动态范围。受调控基因产物的确定性模型 u 将希尔函数整合到微分方程中，如下所示:

$$\frac{du}{dt} = \alpha\, \Phi(x) - \beta u, \tag{A.2}$$

其中， α 表示最大转录速率， β 表示转化/损失速率，而 $\Phi(x) \in [0, 1]$ 是希尔函数或其复合形式。为了对我们的模型进行严格分析，我们修改 $\Phi(x)$，使其仅涉及所有调控单元的线性组合，并设定 $n = 1$（例如，米氏模型）。尽管对于具有开关样特性的基因调控网络， $n > 1$ 更受青睐，但双曲线形式更适合描述平滑的主体响应。此外，我们的生成速率不再对应最大值/最小值，而是对应基线值，因此所有影响权重均可为非负数（这一假设有助于分析）。

B 非负动力系统

在生物系统的动力学系统模型中，未观测和已观测的状态变量表示浓度、丰度等非负量。因此，这类系统的一项关键性质是：给定 $t = 0$处的非负初始条件向量后，对于所有 $t \geq 0$，状态变量的后续取值始终保持非负。这类系统称为非负动力系统。在此，我们介绍非负动力

系统的必要背景知识，包括运用本质非负性概念进行结构刻画，以及平衡点和稳定性的定义与判据。Haddad 等人所著的书是很好的参考资料 [11]。

考虑如下形式的非线性系统

$$\dot{x}(t) = f(x(t)), \tag{B.3}$$

其中，状态向量 $x(t)$ 的取值属于 $\mathbb{R}^n$。令 $\mathbb{R}^n_+$ 表示 $\mathbb{R}^n$ 中的非负正交象限，即由所有满足 $x_i \geq 0$（对所有 i）的 $x = [x_1, \ldots, x_n]^\top \in \mathbb{R}^n$ 组成的集合。若 $\mathbb{R}^n_+$ 在系统动力学作用下正向不变，即

$$x(0) \in \mathbb{R}^n_+ \quad \Longrightarrow \quad x(t) \in \mathbb{R}^n_+, \, \forall t \geq 0. \tag{B.4}$$

定义 B.1. 考虑系统 (B.3)。若对于任意 $x \in \mathbb{R}^n_+$ 以及满足 $x_i = 0$ 的任意指标 i，都有 $f_i(x) \geq 0$，则称向量场 f 本质非负。

系统 (B.3) 是非负动力系统，当且仅当向量场 f 本质非负 [11, 命题 2.1]。

接下来，我们讨论非负动力系统的平衡点和稳定性概念。假设$x_e \in \mathbb{R}^n_+$ 是 (B.3) 的一个平衡态，即 $f(x_e) = 0$。若对所有 $\epsilon > 0$，都存在一个 $\delta = \delta(\epsilon) > 0$，使得 $\|x(0) - x_e\|_2 < \delta$且 $x(0) \in \mathbb{R}^n_+$蕴含 $\|x(t) - x_e\|_2 < \epsilon$且 $x(t) \in \mathbb{R}^n_+$（对所有 $t > 0$），则称 x_e 相对于 $\mathbb{R}^n_+$在 Lyapunov 意义下稳定。此外，若 x_e在 Lyapunov 意义下稳定，且存在一个 $\delta > 0$，使得 $\|x(0) - x_e\|_2 < \delta$且 $x(0) \in \mathbb{R}^n_+$蕴含 $x(t) \to x_e$（当 $t \to \infty$ 时），则称 x_e相对于 $\mathbb{R}^n_+$渐近稳定。最后，若 x_e在 Lyapunov 意义下稳定，且对于任意 $x(0) \in \mathbb{R}^n_+$，都有 $x(t) \to x_e$（当 $t \to \infty$ 时），则称 x_e相对于 $\mathbb{R}^n_+$全局渐近稳定。在后一种情况下，x_e 是唯一的平衡态。Lyapunov直接法 [11, 定理 2.1] 使我们无需显式求解轨迹即可研究系统的稳定性：假设存在一个连续可微函数 V，其定义在包含 $\mathbb{R}^n_+$ 的开集 D 上，并满足：

$$\begin{aligned} V(x_e) &= 0, \\ V(x) &> 0, \qquad x \in \mathcal{D}, \quad x \neq x_e \\ \dot{V}(x) := \frac{\partial V(x)}{\partial x} f(x) &\leq 0, \qquad x \in \mathcal{D}, \quad x \neq x_e. \end{aligned} \tag{B.5}$$

Th平衡点 x_e 相对于 $\mathbb{R}^n_+$是李雅普诺夫稳定的。进一步假设，

$$\dot{V}(x) < 0, \qquad x \in \mathcal{D}, \quad x \neq x_e. \tag{B.6}$$

那么，x_e 相对于 $\mathbb{R}^n_+$是渐近稳定的。最后，如果 (B.6) 成立，且此外在$\|x\|_2 \to \infty$时，$V(x) \to \infty$，那么 x_e 相对于 $\mathbb{R}^n_+$是全局渐近稳定的。

C 省略的证明

C.1 定理 2.1 的证明 在稳态下，我们必须有

$$\alpha R(s^*) - \beta u^* = 0, \quad \beta u^* - \gamma s^* = 0. \tag{C.7}$$

因此，由于 $\gamma \succ 0$、 s^* 满足

$$s^* = \gamma^{-1}\alpha R(s^*). \tag{C.8}$$

也就是说， s^* 是 $F(\cdot) := \gamma^{-1}\alpha R(\cdot)$的不动点。接下来，我们使用布劳威尔不动点定理，建立至少存在一个不动点$s^* \in \mathbb{R}_+^{n_g}$的条件。

根据 R的定义，函数 F 是连续的。接下来，考虑$\mathbb{R}_+^{n_g}$中的一个闭盒，定义为 $\mathrm{B} := \{s \in \mathbb{R}^{n_g} : 0 \le s \le M\}$，其中 $M \in \mathbb{R}^{n_g}$ 满足逐坐标不等式，且对所有 $k = 1 0 \le M_k < \infty, \cdots, n_g$均成立。注意，B 是 $\mathbb{R}^{n_g}$的一个紧凸子集。根据布劳威尔不动点定理，如果 $F(\mathrm{B}) \subseteq \mathrm{B}$，那么 F 在 $s^* \in \mathrm{B}$中至少有一个不动点。因此，我们需要找到使 $F(\mathrm{B}) \subseteq$B成立的条件。为此，注意到由于 W^+和 W^-是非负矩阵，$R_g(s)$可作如下界定：

$$0 \le R_g(s) = \frac{\kappa + [W^+ s]_g}{\kappa + [W^- s]_g} \le \frac{\kappa + [W^+ s]_g}{\kappa} \tag{C.9}$$

因此，我们可以通过 $R(s) \le \mathbb{1} + \frac{1}{\kappa} W^+ s$ 对向量 $R(s)$ 进行界定，并通过 $F(s) \le \gamma^{-1}\alpha\left(\mathbb{1} + \frac{1}{\kappa} W^+ s\right)$ 对 $F(s)$ 进行界定，其中 $\mathbb{1} := [1, \ldots, 1]^\top$，且这些不等式是逐坐标成立的。记 $\Lambda = \frac{1}{\kappa}\gamma^{-1}\alpha W^+$。由于 γ, α, W^+ 的各项均为非负数，线性映射 $s \to \Lambda s + \gamma^{-1}\alpha\mathbb{1}$ 是单调的。当 $\rho(\Lambda) < 1$时，$(I - \Lambda)^{-1}$ 存在，因此我们可以定义 $M := (I - \Lambda)^{-1}\gamma^{-1}\alpha\mathbb{1}$。于是，对于 $0 \le s \le M$，我们有

$$F(s) \le \Lambda s + \gamma^{-1}\alpha\mathbb{1} \overset{(a)}{\le} \Lambda M + \gamma^{-1}\alpha\mathbb{1} \overset{(b)}{\le} \Lambda M + (I - \Lambda)M = M, \tag{C.10}$$

其中，(a) 源于线性映射 Λ 的单调性，而 (b) 成立是因为根据 M 的定义，我们有 $\gamma^{-1}\alpha\mathbb{1} = (I - \Lambda)M$。

因此我们得出结论：当 $\rho(\Lambda) < 1$时， F 至少有一个不动点 s^*。在这种情况下，我们还有$u^* = \beta^{-1}\gamma s^*$。

C.2 引理 2.1 的证明 当 W^- 是零矩阵时，我们有一个线性系统

$$\frac{du}{dt} = \alpha\left(\kappa\mathbb{1} + W^+ s\right) - \beta u, \quad \frac{ds}{dt} = \beta u - \gamma s, \tag{C.11}$$

其中 $\mathbb{1}$与前文一样，表示全 1 向量。设右端为 0，得到

其中 <style id='1'>1</style>与前文一样，表示全 1 向量。设右端为 0，得到

$$s^* = \kappa\left(\gamma - \alpha W^+\right)^{-1}\alpha\mathbb{1}, \quad u^* = \beta^{-1}\gamma s^*. \tag{C.12}$$

为了考察 (u^*, s^*) 的稳定性，注意到 (C.11) 可以写成

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} -\beta & \alpha W^+ \\ \beta & -\gamma \end{bmatrix}}_{=:P}\begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \kappa\alpha\mathbb{1} \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{C.13}$$

对于线性系统的稳定性， P 必须是Hurwitz矩阵。根据Gershgorin圆盘定理 [20]，要保证 P 的所有特征值的实部均为负（或者等价地，保证 $-P$ 的所有特征值的实部均为正），一个充分条件是

$$\beta^g > \sum_h \left|\left[\alpha W^+\right]_{gh}\right|, \quad \text{and} \quad |\gamma^g| > \sum_h \left|\beta_{gh}\right|, \quad \forall g = 1, \cdots, n_g. \tag{C.14}$$

由于W^+为非负矩阵，且α、β、γ为具有正对角元的对角矩阵，因此有

$$\beta^g > \alpha^g \sum_h W^+_{gh}, \quad \text{and} \quad \gamma^g > \beta^g, \quad \forall g = 1, \cdots, n_g. \tag{C.15}$$

证明至此完成。

C.3 定理 2.2 的证明 我们首先介绍一个将在后续证明中发挥作用的引理。

引理 C.1。 如果存在一个 $\delta > 0$，使得 W^-对所有 $s \geq 0$都满足 $\min_g [W^- s]_g \geq \delta \|s\|_1$，那么 $R(s)$在非负正交象限上是全局 *Lipschitz* 的，即存在 $0 \leq \omega < \infty$，使得对所有 s、$s' \geq 0$,

$$\|R(s) - R(s')\|_2 \leq \omega \|s - s'\|_2 . \tag{C.16}$$

证明。 我们首先计算 R关于 s的雅可比矩阵 J_R。对于 $g, h = 1, \cdots, n_g$,

$$\begin{aligned}
[J_R]_{gh} &= \frac{\partial R_g(s)}{\partial s^h} \\
&= \frac{W^+_{gh}\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^-_{gq} s^q\right) - W^-_{gh}\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^+_{gq} s^q\right)}{\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^-_{gq} s^q\right)^2} \\
&= \frac{\kappa\left(W^+_{gh} - W^-_{gh}\right) + \sum_{q=1}^{n_g}\left(W^-_{gq} W^+_{gh} - W^-_{gh} W^+_{gq}\right) s^q}{\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^-_{gq} s^q\right)^2}.
\end{aligned} \tag{C.17}$$

令 $c_1 := \max_{g,h} |W^+_{gh} - W^-_{gh}|$，$c_2 := \max_{g,h,q} |W^-_{gq} W^+_{gh} - W^-_{gh} W^+_{gq}|$。由于 $W^+_g \mathrm{h}$ 和 $W^-_g \mathrm{h}$ 非负且不可能同时为正，因此有 $c_1 := \max_{g,h}(W^+_g \mathrm{h}, W^-_{gh})$，以及 $c_2 := \max_{g,h,q}(W^-_{gq} W^+_g \mathrm{h}, W^-_{gh} W^+_{gq}) \leq c_1^2$。于是我们有

$$\left|\frac{\partial R_g(s)}{\partial s^h}\right| \leq \frac{\kappa c_1 + c_2\left(\sum_{q=1}^{n_g} s^q\right)}{\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W^-_{gq} s^q\right)^2} \leq \frac{\kappa c_1 + c_1^2 \|s\|_1}{(\kappa + \delta \|s\|_1)^2}. \tag{C.18}$$

注意，对于 $r \geq 0$，函数 $f(r) := \frac{\kappa c_1 + c_1^2 r}{(\kappa + \delta r)^2}$ 的最大值在 $r^* = \frac{\kappa}{(c_1 - 2\delta)\,\delta c_1}$ 处取得（当 $c_1 > 2\delta$ 时）以及在（当 $r^* = 0$ 时）$c_1 \leq 2\delta$ 处取得，其中 $f(r^*) = \frac{c_1}{\kappa}$（当 $c_1 < 2\delta$ 时），而 $f(r^*) = \frac{c_1^3}{4\delta\kappa(c_1 - \delta)}$ 则在其他情况下成立。因此，Lipschitz 常数的上界为

$$\|J_R\|_2 \leq \|J_R\|_F = \sqrt{\sum_{g,h}^{n_g} \left|\frac{\partial R_g(s)}{\partial s^h}\right|^2} \leq n_g \max\left(\frac{c_1}{\kappa}, \frac{c_1^3}{4\delta\kappa(c_1 - \delta)}\right) =: \omega, \tag{C.19}$$

其中，第二个不等式成立是因为雅可比矩阵的谱范数上界为其弗罗贝尼乌斯范数。

□

现在我们可以给出定理 2.2 的证明。根据定义， V 是正定且径向无界的，即，当 $u,\ s \to +\infty$ 且 $\|s\|_2 \to +\infty$ 时， V。接下来我们计算 $\dot{V}(u,\ s)$ 如下。由公式 (2) 可得

$$\begin{aligned}\dot{V}(u,s) &= (u-u^*)^\top \dot{u} + (s-s^*)^\top \dot{s} \\ &= (u-u^*)^\top (\alpha R(s) - \beta u) + (s-s^*)^\top (\beta u - \gamma s)\,.\end{aligned} \tag{C.20}$$

回顾一下，稳态（u^*, s^*）满足

$$\alpha R(s^*) - \beta u^* = 0, \quad \beta u^* - \gamma s^* = 0. \tag{C.21}$$

将这些表达式代入方程（C.20），得到

$$\begin{aligned}\dot{V}(u,s) &= (u-u^*)^\top (\alpha R(s) - \beta u - \alpha R(s^*) + \beta u^*) + (s-s^*)^\top (\beta u - \gamma s - \beta u^* + \gamma s^*) \\ &= (u-u^*)^\top [\alpha (R(s) - R(s^*)) - \beta (u-u^*)] + (s-s^*)^\top [\beta (u-u^*) - \gamma (s-s^*)] \\ &= (u-u^*)^\top \alpha (R(s) - R(s^*)) - (u-u^*)^\top \beta (u-u^*) + (s-s^*)^\top \beta (u-u^*) - (s-s^*)^\top \gamma (s-s^*) \\ &= (u-u^*)^\top \alpha (R(s) - R(s^*)) + \begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix}^\top \begin{bmatrix} -\beta & \frac{1}{2}\beta \\ \frac{1}{2}\beta & -\gamma \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix}.\end{aligned} \tag{C.22}$$

我们首先关注第一项（$u-u^*$）$^\top \alpha$（R（s）$-R$（s^*））$\in \mathbb{R}$。由于 $R(\cdot)$ 在 $\mathbb{R}_+^{n_g}$ 上一致利普希茨，对所有 $u, s \in \mathbb{R}_+^{n_g}$，我们有

$$\begin{aligned}(u-u^*)^\top \alpha (R(s) - R(s^*)) &\le \left|(u-u^*)^\top \alpha (R(s) - R(s^*))\right| \\ &\overset{(a)}{\le} \epsilon \|u-u^*\|_2^2 + \frac{1}{4\epsilon} \|\alpha (R(s) - R(s^*))\|^2 \\ &\overset{(b)}{\le} \epsilon \|u-u^*\|_2^2 + \frac{1}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 \|R(s) - R(s^*)\|_2^2 \\ &\overset{(c)}{\le} \epsilon \|u-u^*\|_2^2 + \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 \|s-s^*\|_2^2\,.\end{aligned} \tag{C.23}$$

在（a）中，我们对实数 $\epsilon_0 > 0$ 使用了杨氏不等式，该不等式指出，对于 $a, b \in \mathbb{R}, ab \le \frac{a^2}{2\epsilon_0} + \frac{\epsilon_0 b^2}{2}$。令 $\epsilon = \frac{1}{2\epsilon_0}$, $a = \|u - u^*\|_2$ 和 $b = \|\alpha$（R（s）$-R$（s^*））$\|_2$，即可得到（a）。由次乘性可得第（b）行，而第（c）行则由（C.16）得出。将其代入（C.22），得到

$$\dot{V}(u,s) \le \begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix}^\top \begin{bmatrix} -\beta + \epsilon I & \frac{1}{2}\beta \\ \frac{1}{2}\beta & -\gamma + \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 I \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix}, \tag{C.24}$$

其中， I 是维度为 $n_g \times n_g$ 的单位矩阵。现在，定义 $Q \in \mathbb{R}^{2n_g \times 2n_g}$ 为

$$Q := \begin{bmatrix} \beta - \epsilon I & -\frac{1}{2}\beta \\ -\frac{1}{2}\beta & \gamma - \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 I \end{bmatrix}. \tag{C.25}$$

要使 $\dot{V} \leq -\begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix}^\top Q \begin{bmatrix} u-u^* \\ s-s^* \end{bmatrix} < 0$ 成立，我们需要 Q 为正定。由于 Q 是对称的，Q 为正定当且仅当 $\beta - \epsilon I$、 Q中的左上子矩阵以及其在下文定义的分块矩阵 Q 中的舒尔补均为正定，即，

$$\gamma - \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 I - \frac{1}{4}\beta \left(\beta - \epsilon I\right)^{-1} \beta \succ 0. \tag{C.26}$$

由于 γ、 α、 β 是对角矩阵，上述条件可以写成

$$\beta^g > \epsilon, \quad \gamma^g > \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2 + \frac{{\beta^g}^2}{4(\beta^g - \epsilon)}, \quad \forall g = 1, \cdots, n_g. \tag{C.27}$$

选择 $\epsilon = \frac{\omega\|\alpha\|_{\text{op}}}{2}$ 使得 $\epsilon = \frac{\omega^2}{4\epsilon} \|\alpha\|_{\text{op}}^2$。于是我们有

$$\beta^g > \frac{\omega \|\alpha\|_{\text{op}}}{2}, \quad \gamma^g > \frac{\omega \|\alpha\|_{\text{op}}}{2} + \frac{{\beta^g}^2}{4(\beta^g - \frac{\omega\|\alpha\|_{\text{op}}}{2})}, \quad \forall g = 1, \cdots, n_g. \tag{C.28}$$

根据非负动力系统的李雅普诺夫定理（见附录 B节），平衡点 (u^*, s^*) 是全局渐近稳定的（因此也是唯一的）。

C.4 引理3.1的证明 假设 u^g、 s^g 具有非负坐标。首先，考虑$u_i^g = 0$的情形。在这种情况下，$\frac{du_i^g}{dt}$ 的右端仅取决于 s_i^q。由于 $W^{\pm}$ 的各项均非负，因此我们有

$$\frac{du_i^g}{dt} = \alpha_i^g \cdot \frac{\kappa + \sum_q W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_q W_{gq}^- s_i^q} \geq 0. \tag{C.29}$$

接下来，令 $s_i^g = 0$，并假设对所有 g 和 $j \neq i$， $u_i^g \geq 0$ 且 $s_j^g \geq 0$。于是我们有

$$\frac{ds_i^g}{dt} = \beta_i^g u_i^g + c \sum_j A_{ij} s_j^g \geq 0. \tag{C.30}$$

因此，当对应的状态分量为零且其他分量均非负时，向量场的每个分量都非负。

C.5 定理 3.1 的证明 在平衡态下，我们有

$$\begin{aligned} \alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q} &= \beta_i^g u_i^g \\ \beta_i^g u_i^g &= \gamma_i^g s_i^g(t) - c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g - s_i^g\right). \end{aligned} \tag{C.31}$$

因此，对于所有 $i = 1$、$\cdots$、n_c 和 $g = 1$、$\cdots$、n_g，s_g^i 满足以下方程，

$$\alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q} = \gamma_i^g s_i^g - c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g - s_i^g \right). \tag{C.32}$$

我们重用记号 $R_i^g(s_i) = \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q}$，以便将上述条件改写为

$$\frac{\alpha_i^g}{\gamma_i^g} R_i^g(s_i) + \frac{c}{\gamma_i^g} \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} s_j^g = s_i^g + \left(\frac{c}{\gamma_i^g} \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \right) s_i^g. \tag{C.33}$$

定义映射 $F(s) = [F_1(s)^\top, \cdots, F_{n_c}(s)^\top]^\top \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c}$，其中每个块分量$F_i(s) = [F_i^1, \cdots, F_i^{n_g}]^\top \in \mathbb{R}^{n_g}$ 按元素定义为

$$F_i^g(s) = \frac{\frac{\alpha_i^g}{\gamma_i^g} R_i^g(s_i) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} s_j^g}{1 + \left(c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \right)}, \tag{C.34}$$

对于 $g = 1, \cdots, n_g, i = 1, \cdots, n_c$。那么，$s$ 应当是 F的不动点。此外，根据式 (3) 中 R 的定义，F 是连续的。现在考虑 $\mathbb{R}^{n_g \cdot n_c}$中的一个盒，定义为 $\mathrm{B} := \{s \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c} : 0 \le s \le M\}$，其中 $M \in \mathbb{R}_+^{n_g \cdot n_c}$，该不等式对每个分量 / 维度都成立，且对所有 $k = 1, \cdots, n_g \cdot n_c$ 均成立。这样的闭盒 B 是 $\mathbb{R}^{n_g \cdot n_c}$ 的紧凸子集。根据布劳威尔不动点定理，若 $F(\mathrm{B}) \subseteq \mathrm{B}$，则存在不动点 $s^* = F(s^*)$。为此，注意到，由于W^+和 W^-是非负矩阵，$R_i^g(s)$可界定为

$$0 \le R_i^g(s) = \frac{\kappa + [W^+ s_i]_g}{\kappa + [W^- s_i]_g} \le \frac{\kappa + [W^+ s_i]_g}{\kappa}. \tag{C.35}$$

由于细胞网络的邻接矩阵 A 为非负矩阵，我们有

$$F_i^g \le \frac{\frac{\alpha_i^g}{\gamma_i^g} R_i^g(s_i) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} s_j^g(t)}{1 + \left(c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \right)} \le \frac{\alpha_i^g}{\gamma_i^g} + \underbrace{\frac{1}{\kappa} \frac{\alpha_i^g}{\gamma_i^g} [W^+ s_i]_g}_{=:T_1} + \underbrace{\frac{c}{\gamma_i^g} \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} s_j^g(t)}_{=:T_2}. \tag{C.36}$$

令 $b = \mathrm{vec}\begin{pmatrix} \alpha_i^g \\ \gamma_i^g \end{pmatrix} \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c}$。对于固定的细胞 i，T_1 表示细胞内部的基因调控网络，而 T_2表示细胞之间的空间耦合。注意，在上述方程中，T_1 和 T_2 关于 s是线性的，因此我们可以定义分块矩阵 $\Lambda \in \mathbb{R}^{n_g \cdot n_c \times n_g \cdot n_c}$ 如下。将 Λ 的对角元素设为$\Lambda_{ii} := \frac{1}{\kappa} \gamma_i^{-1} \alpha_i W^+ \in \mathbb{R}^{n_g \times n_g}$，其中 $i = 1, \cdots, n_c$。将 Λ的非对角元素设为 $\Lambda_{ij} = c A_{ij} \gamma_i^{-1} I_{n_g}$，其中 $i, j = 1, \cdots, n_c, i \ne j$。因此，分块矩阵 Λ 等于

$$\Lambda = \mathrm{diag}\left(\frac{1}{\kappa} \gamma_1^{-1} \alpha_1 W^+, \cdots, \frac{1}{\kappa} \gamma_{n_c}^{-1} \alpha_{n_c} W^+ \right) + c \left(A \otimes I_{n_g} \right) \mathrm{diag}\left(\gamma_1^{-1}, \cdots, \gamma_{n_c}^{-1} \right). \tag{C.37}$$

因此，我们可以根据 $F(s) \leq b + \Lambda s$ 对 $F(s)$进行界定。由于 Λ 非负，该线性映射是单调的。当 $\rho(\Lambda) < 1$时，$(I-\Lambda)^{-1}$ 存在，我们可以定义 $M := (I-\Lambda)^{-1} b$。于是，对于 $0 \leq s \leq M$，有

$$F(s) \leq b + \Lambda s \leq b + \Lambda M = (I-\Lambda) M + \Lambda M = M. \tag{C.38}$$

因此，根据布劳威尔不动点定理，非负正交象限中存在一个不动点。

C.6 引理 3.2 的证明 当 W^- 是零矩阵时，我们得到一个线性系统

$$\begin{aligned} \frac{du_i^g}{dt} &= \frac{1}{\kappa}\alpha_i^g \left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q(t) \right) - \beta_i^g u_i^g(t), \\ \frac{ds_i^g}{dt} &= \beta_i^g u_i^g(t) - \gamma_i^g s_i^g(t) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g(t) - s_i^g(t) \right). \end{aligned} \tag{C.39}$$

令 $u^g = [u_1^g, u_2^g, \cdots u_{n_c}^g]^\top$。为研究该线性系统的稳定性，注意对于每个 g，(C.39) 可写为

$$\begin{aligned} \frac{du^g}{dt} &= \alpha^g + \frac{1}{\kappa}\alpha^g \sum_{p}^{n_g} W_{gp}^+ s^p - \beta^g u^g, \\ \frac{ds^g}{dt} &= \beta^g u^g - \gamma^g s^g - cLs^g. \end{aligned} \tag{C.40}$$

令 $u = [u^{1\top}, \cdots u^{n_g\top}]^\top \in \mathbb{R}^{n_g n_c}$, $L = \text{diag}(A \times \mathbb{1}_{n_c}) - A$ 为图拉普拉斯矩阵，并令 α,β,γ 为分块对角矩阵，即 $\alpha = \text{diag}\left(\alpha^1, \cdots, \alpha^{n_g}\right)$, $\beta = \text{diag}\left(\beta^1, \cdots, \beta^{n_g}\right)$, $\gamma = \text{diag}\left(\gamma^1, \cdots, \gamma^{n_g}\right)$。于是，我们有

$$\frac{d}{dt}\begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} -\beta & \frac{1}{\kappa}\alpha\left(W^+ \otimes I_{n_c}\right) \\ \beta & -\gamma - c\left(I_{n_g} \otimes L\right) \end{bmatrix}}_{=:P} \begin{bmatrix} u \\ s \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha \mathbb{1} \\ 0 \end{bmatrix}. \tag{C.41}$$

要使线性系统稳定， P 必须是赫尔维茨矩阵。根据 Gershgorin圆盘定理 [20], , 保证 P 的所有特征值实部均为负（或者等价地， $-P$ 的所有特征值实部均为正）的一个充分条件是

$$\beta_i^g > \frac{1}{\kappa}\sum_{h}^{n_g} \left|\alpha_i W_{gh}^+\right|, \quad \left|\gamma_i^g + cL_{ii}\right| > \beta_i^g + c\sum_{j\neq i}^{n_c} |L_{ij}|. \tag{C.42}$$

由于 W^+ 非负，且 α、 β、 γ 均为元素为正的分块对角矩阵，因此有

$$\beta_i^g > \frac{1}{\kappa}\sum_{h}^{n_g} \alpha_i^g W_{gh}^+, \quad \gamma_i^g + cL_{ii} > \beta_i^g + c\sum_{j\neq i}^{n_c} |L_{ij}|. \tag{C.43}$$

由于根据定义 $L_{ii} = \sum_{j\neq i}^{n_c} |L_{ij}|$，我们还有

$$\beta_i^g > \frac{\alpha_i^g}{\kappa}\sum_{h}^{n_g} W_{gh}^+, \quad \gamma_i^g > \beta_i^g. \tag{C.44}$$

C.7 定理 3.2 的证明 我们首先给出一个关于非线性函数 $R_i^g\ (s_i)$ 连续性的引理。

引理 C.2. 设 $\|s_i\|_1 = \sum_{q=1}^{n_g} s_i^q$。若对于每个单元 $i \in \{1, \cdots, n_c\}$，都存在一个 $\delta_i > 0$，使得 W^- 对所有非负坐标的 s_i 均满足 $\min_g [W^- s]_g \geq \delta_i \|s_i\|_1$，那么 $R_i^g(s_i)$在非负正交象限上是全局 *Lipschitz* 的；也就是说，存在一个 $\omega_i \geq 0$，使得对于所有非负坐标的 s_i、s_i'，

$$\left\| R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i') \right\|_2 \leq \omega_i \left\| s_i - s_i' \right\|_2 . \tag{C.45}$$

证明。我们首先计算 R_i^g 关于 s_i 的雅可比矩阵 J_i^g。对于 $g, h = 1, \cdots, n_g$,

$$\begin{aligned} [J_i^g]_h =& \frac{\partial R_i^g(s_i)}{\partial s_i^h} \\ =& \frac{W_{gh}^+ \left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q \right) - W_{gh}^- \left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q \right)}{\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q \right)^2} \\ =& \frac{\kappa \left(W_{gh}^+ - W_{gh}^- \right) + \sum_{q=1}^{n_g} \left(W_{gq}^- W_{gh}^+ - W_{gh}^- W_{gq}^+ \right) s_i^q}{\left(\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q \right)^2}. \end{aligned} \tag{C.46}$$

令 $c_1 := \max_{g,h} \left(W_g^+ h, W_{gh}^- \right)$。于是有

$$\frac{\partial R_i^g(s_i)}{\partial s_i^h} \leq \frac{\kappa c_1 + c_1^2 \|s_i\|_1}{(\kappa + \delta_i \|s_i\|_1)^2}. \tag{C.47}$$

因此，Lipschitz 常数的上界为

$$\left\| J_i^g \right\|_2 \leq \sqrt{\sum_h^{n_g} \left| \frac{\partial R_i(s_i)}{\partial s_i^h} \right|^2} = \sqrt{n_g} \max \left(\frac{c_1}{\kappa}, \frac{c_1^3}{4\delta_i \kappa (c_1 - \delta_i)} \right) := \omega_i. \tag{C.48}$$

证明至此完成。 □

根据构造，V 是正定且径向无界的。接下来我们证明 $\dot{V}(u, s) < 0$。由式（12）可得

$$\begin{aligned} \dot{V}(u,s) =& \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(\left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \dot{u}_i^g + \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \dot{s}_i^g \right) \\ =& \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \left(\alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q} - \beta_i^g u_i^g(t) \right) \\ &+ \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \left(\beta_i^g u_i^g - \gamma_i^g s_i^g + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g - s_i^g \right) \right). \end{aligned} \tag{C.49}$$

回忆一下，稳态 $(u_i^{g*},\ s_i^{g*})$ 满足

$$\alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^{q*}}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^{q*}} - \beta_i^g u_i^{g*} = 0, \quad \beta_i^g u_i^{g*} - \gamma_i^g s_i^{g*} + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^{g*} - s_i^{g*} \right). \tag{C.50}$$

将前面的等式代入（C.49），可得

$$\begin{aligned}
\dot{V}(u,s) &= \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \left[\alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^q}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^q} - \beta_i^g u_i^g - \left(\alpha_i^g \frac{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^+ s_i^{q*}}{\kappa + \sum_{q=1}^{n_g} W_{gq}^- s_i^{q*}} - \beta_i^g u_i^{g*} \right) \right] \\
&\quad + \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \left[\beta_i^g u_i^g - \gamma_i^g \left(s_i^g - c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^g - s_i^g \right) \right) - \left(\beta_i^g u_i^{g*} - \gamma_i^g s_i^{g*} + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(s_j^{g*} - s_i^{g*} \right) \right) \right] \\
&= \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \left[\alpha_i^g \left(R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*) \right) - \beta_i^g \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \right] \\
&\quad + \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \left[\beta_i^g \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) - \gamma_i^g \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) + c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(\left(s_j^g - s_j^{g*} \right) - \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \right) \right] \\
&= \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left[\alpha_i^g \left(R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*) \right) \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) - \beta_i^g \left(u_i^g - u_i^{g*} \right)^2 \right] \\
&\quad + \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left[\beta_i^g \left(u_i^g - u_i^{g*} \right) \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) - \gamma_i^g \left(s_i^g - s_i^{g*} \right)^2 \right] \\
&\quad + \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left[c \sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(\left(s_j^g - s_j^{g*} \right) - \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \right) \left(s_i^g - s_i^{g*} \right) \right].
\end{aligned} \tag{C.51}$$

我们首先考察由细胞之间的“类扩散共识”产生的最后一项。令 $\Delta u_i^g = u_i^g - u_i^{g*}$ 和 $\Delta s_i^g = s_i^g - s_i^{g*}$。由于 $A_{ij} = A_{ji}$，我们有

$$\begin{aligned}
& c \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{g=1}^{n_g} \left[\sum_{j=1}^{n_c} A_{ij} \left(\Delta s_j^g - \Delta s_i^g \right) \Delta s_i^g \right] \\
&= c \sum_{g=1}^{n_g} \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{j=1}^{n_c} \left[\frac{1}{2} A_{ij} \left(\Delta s_j^g - \Delta s_i^g \right) \Delta s_i^g + \frac{1}{2} A_{ji} \left(\Delta s_i^g - \Delta s_j^g \right) \Delta s_i^g \right] \\
&= c \sum_{g=1}^{n_g} \sum_{i=1}^{n_c} \sum_{j=1}^{n_c} \left[-\frac{1}{2} A_{ij} \left(\Delta s_j^g - \Delta s_i^g \right)^2 \right] \\
&\le 0.
\end{aligned} \tag{C.52}$$

对于单元 i，令 $\Delta u_i = [\Delta u_i^1, \cdots, \Delta u_i^{n_g}]^\top$，以及 $\Delta s_i = [\Delta s_i^1, \cdots, \Delta s_i^{n_g}]^\top$。那么，我们有

$$\begin{aligned}\dot{V} &\le \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\left[\alpha_i^g\left(R_i(s_i) - R_i(s_i^*)\right)\Delta u_i^g - \beta_i^g\left(\Delta u_i^g\right)^2\right] + \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\left[\beta_i^g \Delta u_i^g \Delta s_i^g - \gamma_i^g\left(\Delta s_i^g\right)^2\right] \\ &= \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\alpha_i^g\left(R_i(s_i) - R_i(s_i^*)\right)\Delta u_i^g + \sum_{i=1}^{n_c}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}^\top\begin{bmatrix}-\beta_i & \frac{1}{2}\beta_i \\ \frac{1}{2}\beta_i & -\gamma_i\end{bmatrix}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}.\end{aligned} \tag{C.53}$$

接下来，我们关注第一项 $\sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\alpha_i^g\left(R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*)\right)\Delta u_i^g \in \mathbb{R}$。由于 $R_i^g(\cdot)$ 在非负正交象限上关于系数 ω_i 一致利普希茨，因此

$$\begin{aligned}\sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\alpha_i^g\left(R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*)\right)\Delta u_i^g &\le \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\left|\alpha_i^g\left(R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*)\right)\Delta u_i^g\right| \\ &\le \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\alpha_i^g\left|R_i^g(s_i) - R_i^g(s_i^*)\right|\left|\Delta u_i^g\right| \\ &\overset{(a)}{\le} \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\alpha_i^g\omega_i\left\|\Delta s_i\right\|_2\left|\Delta u_i^g\right| \\ &\overset{(b)}{\le} \sum_{i=1}^{n_c}\sum_{g=1}^{n_g}\left(\frac{1}{4\epsilon_i}{\alpha_i^g}^2{\omega_i^g}^2\left\|\Delta s_i\right\|^2 + \epsilon_i\left|\Delta u_i^g\right|^2\right) \\ &= \sum_{i=1}^{n_c}\frac{1}{4\epsilon_i}{\omega_i}^2\left(\sum_{g=1}^{n_g}{\alpha_i^g}^2\right)\left\|\Delta s_i\right\|^2 + \sum_{i=1}^{n_c}\epsilon_i\sum_{g=1}^{n_g}\left|\Delta u_i^g\right|^2 \\ &\overset{(c)}{=} \sum_{i=1}^{n_c}\frac{1}{4\epsilon_i}{\omega_i}^2\left\|\alpha_i\right\|_F^2\left\|\Delta s_i\right\|^2 + \sum_{i=1}^{n_c}\epsilon_i\left\|\Delta u_i\right\|_2^2 \\ &= \sum_{i=1}^{n_c}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}^\top\begin{bmatrix}\epsilon_i I_{n_g} & 0 \\ 0 & \frac{\omega_i^2}{4\epsilon_i}\left\|\alpha_i\right\|_F^2 I_{n_g}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix},\end{aligned} \tag{C.54}$$

其中，(a) 根据柯西-施瓦茨不等式得出，(b) 根据任意 $\epsilon > 0$ 下的杨氏不等式得出，(c) 则是因为 $\sum_{g=1}^{n_g}{\alpha_i^g}^2 = \left\|\alpha_i\right\|_F^2$。将最后一个表达式代入 (C.53)，得到

$$\dot{V}(u,s) \le \sum_{i=1}^{n_c}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}^\top\begin{bmatrix}-\beta_i + \epsilon_i I_{n_g} & \frac{1}{2}\beta_i \\ \frac{1}{2}\beta_i & -\gamma_i + \frac{\omega_i^2}{4\epsilon_i}\left\|\alpha_i\right\|_F^2 I_{n_g}\end{bmatrix}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}. \tag{C.55}$$

对于每个单元 i，定义 $Q_i \in \mathbb{R}^{2n_g \times 2n_g}$ 为

$$Q_i := \begin{bmatrix}\beta_i - \epsilon_i I_{n_g} & -\frac{1}{2}\beta_i \\ -\frac{1}{2}\beta_i & \gamma_i - \frac{\omega_i^2}{4\epsilon_i}\left\|\alpha_i\right\|_F^2 I_{n_g}\end{bmatrix}. \tag{C.56}$$

如果对所有细胞 i，Q_i 都是正定的，那么当 $\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix} \neq 0$ 时，$\dot{V} \le -\sum_i^{n_c}\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix}^\top Q_i\begin{bmatrix}\Delta u_i \\ \Delta s_i\end{bmatrix} < 0$。

由于 Q_i 是对称的，当且仅当 $\beta_i - \epsilon_i I_{n_g} \succ 0$ 时，它才是正定的，并且它在 Q_i 中的舒尔补

满足

$$\gamma_i - \frac{\omega_i^2}{4\epsilon}\left\|\alpha_i\right\|_F^2 I_{n_g} - \frac{1}{4}\beta_i\left(\beta_i - \epsilon I_{n_g}\right)^{-1}\beta_i \succ 0. \tag{C.57}$$

选择 $\epsilon_i = \frac{\omega_i\|\alpha_i\|_F}{2}$。由于 γ_i, β_i是对角矩阵，因此条件变为 s

$$\beta_i^g > \frac{\omega_i\left\|\alpha_i\right\|_F}{2}, \quad \gamma_i^g > \frac{\omega_i\left\|\alpha_i\right\|_F}{2} + \frac{(\beta_i^g)^2}{4(\beta_i^g - \frac{\omega_i\|\alpha_i\|_F}{2})}. \tag{C.58}$$

至此，证明完成。

C.8 定理 3.3 的证明 根据 $\tilde{s}^g$ 的定义，我们有

$$\begin{aligned}\frac{d\tilde{s}^g}{dt} &= \frac{ds^g}{dt} - \frac{d\overline{s}^g}{dt} \\ &= B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t) - cLs^g(t) - P_c\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right) \\ &= \left(I_{n_c} - P_c\right)\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right) - cLs^g(t).\end{aligned} \tag{C.59}$$

注意，由于 $L\mathbb{1} = 0$，我们有

$$L\tilde{s}^g = L\left(s^g - \overline{s}^g\right) = L\left(s^g - \frac{1}{n_c}\mathbb{1}\mathbb{1}^\top s^g\right) = Ls^g. \tag{C.60}$$

因此，偏差的动态形式为

$$\frac{d\tilde{s}^g}{dt} = z^g(t) + cL\tilde{s}^g(t), \tag{C.61}$$

其中 $z^g(t) := \left(I_{n_c} - P_c\right)\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right)$。根据 P_c 的定义，我们有 $P_c^2 = P_c$，因此 $(I - P_c)^2 = I - P_c$。于是，

$$\begin{aligned}\left\|z^g(t)\right\|_2^2 &= \left\|\left(I_{n_c} - P_c\right)\left(B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right)\right\|_2^2 \\ &\le \left\|B^g u^g(t) - \Gamma^g s^g(t)\right\|_2^2.\end{aligned} \tag{C.62}$$

由于对于每个基因 g， $u^g(t)$、$s^g(t)$ 对所有 $t \ge 0$ 都一致有界，因此 $z^g(t)$ 的范数由 Z_m^g 界定。

现在，考虑 $\Psi(t) = \frac{1}{2}\left\|\tilde{s}^g(t)\right\|_2^2$ 的时间导数：

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi}{dt} &= \left(\tilde{s}^g\right)^\top\left(z^g(t) - cL\tilde{s}^g(t)\right) \\ &\overset{(a)}{\le} \left\|\tilde{s}^g\right\|_2\left\|z^g(t)\right\|_2 - c\left(\tilde{s}^g\right)^\top L\tilde{s}^g(t) \\ &\overset{(b)}{\le} \left\|\tilde{s}^g\right\|_2\left\|z^g(t)\right\|_2 - c\lambda_2(L)\left\|\tilde{s}^g\right\|_2^2 \\ &= (2\Psi(t))^{1/2}\left\|z^g(t)\right\|_2 - 2c\lambda_2(L)\Psi(t) \\ &\overset{(c)}{\le} 2\epsilon\Psi(t) + \frac{1}{4\epsilon}\left\|z^g(t)\right\|_2 - 2c\lambda_2(L)\Psi(t).\end{aligned} \tag{C.63}$$

其中，(a) 根据柯西-施瓦茨不等式可得；(b) 成立是因为 $\tilde{s}^g$ 与由 $\mathbb{1}$ 张成的一维子空间正交，因此 $\lambda_2(L)\ \|\tilde{s}^g(t)\|_2^2 \le (\tilde{s}^g)^\top L\tilde{s}^g(t)$；(c) 根据杨氏不等式可得。令 $\epsilon = \frac{c\lambda_2(L)}{2}$，则有

$$\begin{aligned}\frac{d\Psi}{dt} &\le c\lambda_2(L)\Psi(t) + \frac{1}{2c\lambda_2(L)}Z_m^g - 2c\lambda_2(L)\Psi(t)\\ &= -c\lambda_2(L)\Psi(t) + \frac{1}{c\lambda_2(L)}Z_m^g.\end{aligned} \tag{C.64}$$

因此，

$$\begin{aligned}\Psi(t) &\le \Psi(0)e^{-c\lambda_2(L)t} + \frac{1}{c\lambda_2(L)}Z_m^g\int_0^t e^{-c\lambda_2(L)(t-\tau)}d\tau\\ &\le \Psi(0)e^{-c\lambda_2(L)t} + \frac{1}{2c\lambda_2(L)}Z_m^g\left(1-e^{-c\lambda_2(L)t}\right)\\ &\le \Psi(0)e^{-c\lambda_2(L)t} + \frac{1}{2c\lambda_2(L)}Z_m^g.\end{aligned} \tag{C.65}$$

令 $t\to\infty$，并将 $\Psi(t) = \frac{1}{2}\|\tilde{s}^g(t)\|_2^2$ 代回公式，可得

$$\limsup_{t\to\infty}\|\tilde{s}^g\|_2^2 \le \frac{1}{c\lambda_2(L)}Z_m^g. \tag{C.66}$$

至此，证明完毕。