Fiedler-望月の Regulatory Network の構造理論の時間遅れ系への拡張

京都大学大学院理学研究科数学・数理解析専攻　近藤淳史
Department of Mathematics, Graduate School of Science, Kyoto University

遺伝子制御ネットワークのような複雑な調節関係を表した Regulatory Network と呼ばれる微分方程式系のダイナミクスについて考察する. Fiedler-望月らの論文 [1] は Regulatory Network のネットワーク構造のみから, その上の漸近的なダイナミクスを決める determining nodes set を同定できることを示した. この理論を Regulatory Network が時間遅れを含む場合に拡張する.

1　Fiedler-望月の構造理論

まず, 時間遅れを含まない常微分方程式系についての [1] の結果を紹介する. 扱う方程式は以下のものとする:

$$\dot{z}_k(t) = F_k(t, z_k(t), \{z_j(t)\}_{j\in I_k})\ ,\ k = 1,\dots,N. \tag{ODE}$$

$I_k \subset \{1,\dots,N\}$ は k に影響を与える番号全体の集合で, $k \notin I_k$ とする. (ODE) は, 各 $z_k(t)$ が例えば時刻 t での特定のタンパク質などの物質の濃度を表し, それらの相互作用が非線形の微分方程式で表されている, というような状況を意味している. 以下では各 F_k, $\frac{\partial F_k}{\partial z_j}$ は連続かつ有界とする.

この方程式と有向グラフ $\Gamma = (V, E)$ を対応させる. 頂点集合については $V = \{1, ..., N\}$ であり, 有向辺 $j \to k (j \neq k)$ は, $j \in I_k$ を意味する. ここで Γ の各頂点 k での self loop については, 以下の decay condition (DC) を満たさない場合に限り self loop が存在するとする.

(DC)　正の数 a が存在し, 任意の $t \geqq 0$, z に対して $a \leqq -\frac{\partial F_k}{\partial z_k}(t, z_k, z_{I_k})$ が成り立つ.

この (DC) は生物学的には自己抑制効果を表すものである. (ODE) と有向グラフとの対応のさせ方を正確に述べておく.

定義 1　H $\subset \{1,\dots,N\}$ を (DC) を満たさない k 全体の集合とする. この時, (ODE) による有向グラフ $\Gamma = (\{1,\dots,N\}, E)$ を次で定義する:

$$e \in E \overset{\text{def}}{\Longleftrightarrow} t(e) \in I_{h(e)} \text{ または } t(e) = h(e) \in H$$

$t(e)$ は有向辺 e の始点を, $h(e)$ は終点を表す. 逆に, 有向グラフ $\Gamma = (\{1,\dots,N\}, E)$ が与えられた時, 連続性と有界性の仮定を満たす (ODE) で, それによる有向グラフが Γ となるものを, Γ 上の Regulatory Network という.

[1] では, このように有向グラフと対応付けられた (ODE) の長期的なダイナミクスを決定する集合 (言い換

えると長期的なダイナミクスの多様性を担う集合) である set of determining nodes が有向グラフの構造から同定できることが述べられている.

定義 2 $I \subset \{1, \dots, N\}$ が (ODE) の set of determining nodes であるとは, 次の条件を満たすことをいう:

$$\tilde{z}_j(t) - z_j(t) \xrightarrow[t\to\infty]{} 0 \quad ({}^\forall j \in I)$$

となる (ODE) の任意の二解 $\tilde{z}(t)$, $z(t)$ に対し

$$\tilde{z}(t) - z(t) \xrightarrow[t\to\infty]{} 0$$

が成り立つ.

定義 3 有向グラフ $\Gamma = (V, E)$ の頂点の部分集合 $I \subset V$ が Γ の feedback vertex set(FVS) であるとは, $\Gamma \backslash I$ が有向サイクルを持たないことをいう.

定理 4 [1, Theorem 1.3] $\Gamma = (\{1, \dots, N\}, E)$ を与えられた有向グラフ, $I \subset \{1, \dots, N\}$ を Γ の FVS とする. この時, Γ 上の任意の Regulatory Network に対して, I はその set of determining nodes である.

例 5 有向グラフ Γ が二つのノードからなる場合の

$$\begin{aligned}\dot{z}_1(t) &= z_1(t) - z_1(t)^3 \\ \dot{z}_2(t) &= -z_2(t) + z_1(t)^2\end{aligned}$$

について, これは 1 のみ (DC) を満たさないので頂点 1 にのみ self loop がある. そのため Γ の極小 FVS は $\{1\}$ となる. 定理4によると, この $\{1\}$ は set of determining nodes である. 実際, この系には二つの漸近安定な平衡点 $(-1, 1), (1, 1)$ と, 一つのサドル (0,0) があり, z_2 軸上の解は (0,0) に, それ以外の解は $(-1, 1), (1, 1)$ に収束するため, 系全体の長期的なダイナミクスの多様性は z_1 のみによって生み出されていると言える.

2 時間遅れ系への拡張

Fiedler-望月の構造理論 (定理4) を有界な時間遅れをもつシステムに拡張する.

$$\dot{z}_k(t) = F_k(t, (z_k)_t, \{(z_j)_t\}_{j \in I_k}), \ k = 1, \dots, N \qquad \text{(DDE)}$$

について考察する. ここでも $I_k \subset \{1, \dots, N\}$, $k \notin I_k$ とする. また, $\tau > 0$ を時間遅れとし, C で [-τ,0] から $\mathbb{R}$ への連続関数全体のなす線形空間を表すとする. C にはノルム

$$\|\phi\| := \max_{s \in [-\tau, 0]} |\phi(s)| \quad (\phi \in C)$$

を与える. そして連続関数 x に対し, $x_t \in C$ は $x_t(\theta) := x(t + \theta) \quad (\theta \in [-\tau, 0])$ で定義される. F_k の連続性と有界性については次の仮定をしておく:

(B:Boundedness) ${}^\forall k \in \{1, \dots N\}$, ${}^\forall j \in I_k$, ${}^\forall \phi \in C$, ${}^\exists B_{k,j}(\phi) > 0$, ${}^\forall t \geqq 0$, ${}^\forall \psi \in C^N$,
$|D_j F_k(t, \psi_k, \{\psi_s\}_{s \in I_k})(\phi)| \leqq B_{k,j}(\phi)$
(C:Continuity) ${}^\forall k \in \{1, \dots N\}$, ${}^\forall j \in I_k \cup \{k\}$, $F_k, D_j F_k$ は連続

D_jF_k で $F_k(t, x_k, \{x_s\}_{s\in I_k})$ の x_j によるフレシェ微分を表している．

ここで, decay condition をどのように設定すれば定理4と同様の結果を得られるのか, という問題がある．時間遅れが含まれると, 振動解が現れるなどダイナミクスの多様性が増す場合がある．

例 6 有向グラフ Γ が単一ノードからなる場合の

$$\dot{z}_1(t) = -\frac{\pi}{2}z_1(t) \tag{1}$$

について, これは (DC) を満たすため self loop は存在せず, 従って Γ の極小 FVS は $\varnothing$ である．また, 解の長期的なダイナミクスの多様性は無く (1) の任意の解は 0 に漸近するため, (1) の set of determining nodes も $\varnothing$ である．

一方, (1) に時間遅れを含めた

$$\dot{z}_1(t) = -\frac{\pi}{2}z_1(t-1) \tag{2}$$

の解は多様な周期解に漸近することがよく知られている [2]．そのため, (2) の set of determining nodes は $\{1\}$ である．

この例の (2) の場合, 頂点 1 に self loop を付けておけば Γ の FVS は $\{1\}$ となり, set of determining nodes と一致させられる．このように, 時間遅れが含まれると FVS が set of determining nodes となるために付けておくべき self loop は増やさなければならない場合があり, (DC) の条件を改良する必要があると考えられる．

3 主結果

後述する Yorke の定理 [3] を用い, (DDE) に対する decay condition を次の (DDC) とすることで, 有界な時間遅れを含む場合へ定理4が拡張される．

(DDC) 正の数 α, β が存在し, 任意の $t \geqq 0$, $\psi \in C^N$ に対し, 次の三つが成り立つ．

(i) $-\alpha M(-\phi) \leqq -D_kF_k(t, \psi_k, \{\psi_s\}_{s\in I_k})(\phi) \leqq \alpha M(\phi)$, ${}^\forall\phi \in C_\beta$

(ii) $\alpha\tau < \frac{3}{2}$

(iii) $t_n \to \infty$ なる任意の $\{t_n\} \subset \mathbb{R}$ と, 0 でない定数関数に収束する任意の $\{\phi_n\} \subset C_\beta$ に対し, $D_kF_k(t_n, \psi_k, \{\psi_s\}_{s\in I_k})(\phi_n)$ は 0 に収束しない．

ただし,

$$C_\beta \coloneqq \{\phi \in C \mid \|\phi\| < \beta\}$$
$$M(\phi) \coloneqq \max\{0, \max_{s\in[-\tau,0]} \phi(s)\} \quad (\phi \in C)$$

としている．これをもとに (ODE) の場合と同様に有向グラフとの対応を付ける．

定義 7 $\mathrm{H} \subset \{1, \ldots, N\}$ を (DDC) を満たさない k 全体の集合とする．この時, (DDE) による有向グラフ $\Gamma = (\{1, \ldots, N\}, E)$ を次で定義する:

$$e \in E \overset{\text{def}}{\iff} t(e) \in I_{h(e)} \text{ または } t(e) = h(e) \in H$$

逆に, 有向グラフ $\Gamma = (\{1, \ldots, N\}, E)$ が与えられた時, 仮定 (B)(C) を満たす (DDE) で, それによる有向グラフが Γ となるものを, Γ 上の Delayed Regulatory Network という．

定理 8 $\Gamma = (\{1, \ldots, N\}, E)$ を与えられた有向グラフ, $I \subset \{1, \ldots, N\}$ を Γ の FVS とする. この時, Γ 上の任意の Delayed Regulatory Network に対して, I はその determining nodes set である.

4 証明のアウトライン

$\tilde{z}, z$ を (DDE) の任意の 2 解とし, $w(t) \coloneqq \tilde{z}(t) - z(t)$ とすると, w は

$$\begin{aligned}
\dot{w_k}(t) &= \dot{\tilde{z}}_k(t) - \dot{z_k}(t) \\
&= \left[F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) \right]_{\theta=0}^{\theta=1} \\
&= \int_0^1 \frac{d}{d\theta} F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) d\theta \\
&= \int_0^1 D_k F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) \left((w_k)_t \right) d\theta \\
&+ \sum_{j \in I_k} \int_0^1 D_j F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) \left((w_j)_t \right) d\theta
\end{aligned} \tag{3}$$

を満たす. ここで, 以下で定義する写像 $L_k(t) : C \to \mathbb{R}$ $(t \geqq 0)$, $h_j : \mathbb{R} \to \mathbb{R}$ を既知と考える.

$$\begin{aligned}
L_k(t)\phi &\coloneqq \int_0^1 D_k F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) (\phi)\, d\theta, \quad \phi \in C \\
h_j(t) &\coloneqq \int_0^1 D_j F_k \left(t, (z_k + \theta w_k)_t, \left\{ (z_j + \theta w_j)_t \right\}_{j \in I_k} \right) \left((w_j)_t \right) d\theta
\end{aligned}$$

すると (3) は線型の方程式として次のように次のように書ける.

$$\dot{w_k}(t) = L_k(t) \left(w_k \right)_t + \sum_{j \in I_k} h_j(t) \quad (k = 1, \cdots, N) \tag{4}$$

この方程式の解について, $w_i(t) \xrightarrow[t \to \infty]{} 0$, ${}^\forall i \in I$ を仮定したときに他の変数も 0 に収束することを示す. 証明の鍵は,

(a) (4) を定数変化法で解く.
(b) 斉次の方程式

$$\dot{x_k}(t) = L_k(t) \left(x_k \right)_t \tag{5}$$

の零解が一様漸近安定であることを Yorke の定理 [3] と (DDC) を用いて示す.
(c) (5) の基本解の指数評価 [2, Lemma 5.3] を用い, 解の収束を示す.

である.

(a) 時間遅れが含まれる方程式 (4) の場合の定数変化法は

- $u_k(t, s)$: (5) の基本解
- $y_k(t)$: (5) の解で, $(y_k)_0 = (w_k)_0$ を満たすもの

とすると, 定数変化法により (4) の解 $x_k(t)$ は

$$w_k(t) = y_k(t) + \sum_{j \in I_k} \int_0^t u_k(t,s) h_j(s) ds$$

と表わせる.

(b) この基本解 u_k の指数安定性を言うために, 以下の Yorke の定理を用いる.

定理 9 [3, Theorem 1.1] $F : [0, \infty) \times C_\beta \to \mathbb{R}$ $(\beta > 0)$ は連続とする.
正の数 α が存在し, 次の三つが成り立つとする.

(i) $-\alpha M(-\phi) \leqq -F(t, \phi) \leqq \alpha M(\phi)$, $^\forall \phi \in C_\beta$

(ii) $\alpha \tau < \frac{3}{2}$

(iii) $t_n \to \infty$ なる任意の $\{t_n\} \subset \mathbb{R}$ と, 0 でない定数関数に収束する任意の $\{\phi_n\} \subset C_\beta$ に対し, $F(t_n, \phi_n)$ は 0 に収束しない.

この時, 一次元の方程式

$$\dot{x}(t) = F(t, x_t)$$

の零解は一様漸近安定である. また, $x_\sigma = \phi$ となる解を $x(\sigma, \phi)(t)$ と表わすと, 任意の $\sigma \geqq 0$ に対し次が成り立つ.

$$\|\phi\| \leqq \frac{2}{5}\beta \text{ ならば } x(\sigma, \phi)(t) \xrightarrow[t \to \infty]{} 0$$

この定理を用いるために, (DDC) を定理の仮定に合わせて設定した, というわけである.

(c)(5) は線形方程式のため, 解の一様漸近安定性と指数安定性は同値である. 基本解は (5) の解であることから基本解 $u_k(t,s)$ の指数評価

$$|u_k(t,s)| \leqq C_k e^{-a_k(t-s)}, \ t \geqq s$$

が成り立つ.

以上 (1)(2)(3) により, 他は [1] と同様な方法で定理8が証明される.

この結果とその証明の詳細を含む論文は現在準備中であり，近く学術誌に投稿する予定である

謝辞

西口純矢先生には時間遅れ系での定数変化法と基本解についてご助言いただきました。また、遅れが一つだけでなくより一般的な過去依存性を持つ微分方程式に対しても拡張の可能性があることをご示唆いただきました。感謝申し上げます。

望月敦史先生には Fiedler-望月理論のご講演をいただき、時間遅れを含む場合に研究の余地がある事をコメントいただきました。感謝申し上げます。

参考文献

[1] B. Fiedler, A. Mochizuki, G. Kurosawa, and D. Saito. Dynamics and control at feedback vertex sets. i: Informative and determining nodes in regulatory networks. *Journal of Dynamics and Differential Equations*, 25(3):563–604, 2013.

[2] J. K. Hale and S. M. V. Lunel. *Introduction to functional differential equations*, volume 99. Springer Science & Business Media, 2013.

[3] J. A. Yorke. Asymptotic stability for one dimensional differential-delay equations. *Journal of Differential equations*, 7(1):189–202, 1970.