

文章编号: 1006-4710(2011)02-0127-06

一种基于分数阶微分方程模型的基因调控网络构建方法

季瑞瑞, 刘丁

(西安理工大学 自动化与信息工程学院, 陕西 西安 710048)

摘要: 考虑到实际生物系统的非线性特性, 提出了一种基于分数阶微分方程模型构建基因调控网络的新方法, 采用模型预测数据与实际数据的逼近误差为目标函数, 通过人工鱼群优化算法辨识分数阶微分方程模型的阶次和参数, 并引入自适应步长, 保留精英个体和增加种群多样性等策略提高算法的进化能力。对真实生物实验数据的结果表明, 该方法能够较准确的辨识出模型参数, 得到的分数阶微分方程模型与实际数据吻合程度较高。

关键词: 基因调控网络; 分数阶微分方程; 人工鱼群算法; 参数辨识

中图分类号: TP301.6

文献标志码: A

A Reconstruction Method of Gene Regulatory Network Based on Fractional Order Differential Equation

JI Ruirui, LIU Ding

(Faculty of Automation and Information Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710048, China)

Abstract: Considering the nonlinear characteristic of real biosystem, a novel reconstruction method based on fractional order differential equation is presented. The approximation error of predicted data to real data is considered as the objective function, artificial fish swarm algorithm is served as a tool to identify the power and parameters in the model. The evolvability of the optimization algorithm is enhanced through adaptive step, preserving excellent individuals and increasing the diversity of swarms. The experimental results on real life gene expression data show that this proposed method can infer gene regulatory model accurately and the fractional order differential model leads better data approximation.

Key words: gene regulatory network; fractional order differential equation; artificial fish swarm algorithm; parameter identification

构建基因调控网络是从基因表达时序数据到数学模型的逆向工程, 其目的是为了更加系统的研究基因之间的作用机理, 理解生物体的基因功能, 揭示复杂的生命现象, 并为治疗疾病提供一定的帮助^[1]。目前提出了许多基因调控网络模型, 例如线性组合模型、加权矩阵模型、微分方程模型等^[2-3]。一般采用模型预测数据和实际数据之间的逼近误差评价建立的数学模型与实际生物系统的吻合程度, 如果确定了模型的形式, 可以通过最小化该误差来辨识模型中的参数, 因此, 选择一种合适的数学模型是精确地构建基因调控网络的前提和基础。

在已有的数学模型中, 微分方程模型 $\dot{x} = f$ 具有最灵活的形式, 该模型的左端 $\dot{x}$ 是微分项, 右端 f 的形式可以由研究者根据不同的情况确定。由于目前提出的微分方程模型采用的是整数阶微分, 从而在一定程度上限制了该模型的适用性。近几年来, 分数阶微积分受到越来越多的关注, 许多实际系统例如电化学反应、扩散、热传导和粘弹性系统等, 已经被证实本质上是分数阶, 其动态行为采用分数阶模型进行描述更为准确^[4-7]。采用分数阶模型描述本身带有分数阶特性的对象时, 能更好地揭示对象的本质特性及其行为。尽管对分数阶的研究成果不断涌

收稿日期: 2011-03-01

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61075044); 西安理工大学学科联合研究基金资助项目(116-210905)。

作者简介: 季瑞瑞(1978-), 女, 河南开封人, 讲师, 博士生, 研究方向为生物信息学与智能算法。E-mail: jirui@xaut.edu.cn。刘丁(1957-), 男, 山东沂水人, 教授, 博导, 博士, 研究方向为人工智能、复杂系统的建模与控制。E-mail: liud@xaut.edu.cn。

现,但对分数阶系统辨识的研究还不深入,由于经典的系统辨识方法不能用于分数阶系统的辨识,有一些研究者提出了分数阶系统的辨识方法,大致可以分为两种,一种是基于时域的辨识方法,例如输出误差法^[8]和状态空间模型分解方法^[9];另一种是基于频域的辨识方法^[10-12]。这些方法对于待辨识模型有一定要求,例如分数阶对象是同元次线性定常系统,且算法较为复杂,需要的数据量大,并没有得到很好的推广应用。

实际的生物系统中存在很多的非线性现象,而且一些现象是分数阶系统所具有的,考虑到现有的整数阶微分方程模型的描述能力非常有限,本文研究了基于分数阶微分方程模型的基因调控网络构建方法。为了避免复杂繁琐的参数辨识过程,将模型阶次和参数的辨识视为一个多参数优化问题,采用改进的人工鱼群算法进行参数寻优,并通过真实的生物实验数据验证了该模型的可行性和有效性。

1 分数阶微分方程模型

用于描述基因调控网络的微分方程模型的一般形式如下:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x) \quad (1)$$

式中, x_i 表示第*i*个目标基因的表达谱, $\frac{dx_i}{dt}$ 是该基因在时间*t*的变化率,所以该模型也被称为动力学方程或者率方程,模型的右端项 $f_i(x)$ 说明了基因之间的调控机制,一般采用以下的线性形式:

$$f_i(x) = \sum_{j=1}^n w_{ij}x_j + b_i \quad (2)$$

式中, x_j 是目标基因的调控基因, w_{ij} 是相应的系数, b_i 代表 x_i 的内部活性。由于大多数情况下基因之间的调控行为表现出较强的非线性,一般对于线性函数 $f_i(x)$ 添加一个 sigmoid 激励函数。

实际的基因调控过程是一个复杂又精确的动力学系统,在某种条件下会表现出周期振荡、双稳态或者分叉等非线性现象,而整数阶微分方程模型的描述能力就有所局限。作为整数阶微积分的推广,分数阶系统具有记忆特征和中间过程描述能力,并且已经应用在某些生物医学领域^[13-14]。目前尚未看到将分数阶微分方程模型用于构建基因调控网络的文献,本文将式(1)中的微分阶次由整数阶变为非整数阶,提出了一种新的分数阶微分方程模型:

$$\frac{d^{\alpha_i}x_i}{dt^{\alpha_i}} = S\left(\sum_{j=1}^n w_{ij}x_j + b_j\right) + \xi_i \quad (3)$$

式中, α_i 为分数阶次, $S(\cdot)$ 为 sigmoid 函数, ξ_i 是误差项; α_i 、 w_{ij} 和 b_i 均为需要辨识的参数。该模型可以一定程度上提高微分方程模型的适用性和精度,其中待求的参数通过优化算法进行优化求取。

分数阶算子有多种定义,本文采用常用的 Grünwald-Letnikov 定义^[15]:

$$\begin{aligned} {}_a D_t^\alpha f(t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{\lceil (t-a)/h \rceil} (-1)^j \binom{\alpha}{j} f(t-jh) \approx \\ &\frac{1}{h^\alpha} \sum_{j=0}^{\lceil (t-a)/h \rceil} \omega_j^{(\alpha)} f(t-jh) \end{aligned} \quad (4)$$

式中, α 是分数阶次, a 是记忆长度, $\lceil x \rceil$ 表示*x*的整数部分, h 是与精度有关的步长,系数 ω 可由式(5)递推计算:

$$\omega_0^{(\alpha)} = 1, \omega_j^{(\alpha)} = \left(1 - \frac{\alpha + 1}{j}\right) \omega_{j-1}^{(\alpha)} \quad (j \geq 1) \quad (5)$$

Grünwald-Letnikov 定义易于数值仿真,所以应用比较广泛。

常用的智能优化算法包括遗传算法、模拟退火算法、粒子群优化算法等。这些优化算法适用范围广,鲁棒性强,但也存在着诸如早熟、收敛速度慢等缺点。相对于上述算法,人工鱼群算法^[16]全局极值求取能力较强,容易实现,对于搜索空间具有一定的自适应能力,但是如果参数的设置及行为策略选取不当,也会导致算法效率不高,出现局部最优解。本文对基本人工鱼群算法加以改进,并用于辨识基因调控网络分数阶微分方程模型中的参数,通过实验结果证实了分数阶系统在构建基因调控网络方面的优势和可能性。

2 基于人工鱼群算法的参数辨识

人工鱼群算法是一种在多维问题空间寻找最优解的随机优化方法,根据鱼在水域中富含营养物质最多的地方生存数目最多的特点来模拟鱼群的觅食、聚群、追尾和随机游动等行为,从而实现全局寻优。每一条人工鱼代表空间的一个候选解,鱼群则代表可能解的一个群体,假设在一个*D*维的目标搜索空间中,有*N*条人工鱼组成一个群体,每条人工鱼的状态可表示为向量 $\mathbf{X}_i = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iD})$,其中 $\mathbf{X}_i$ ($i = 1, 2, \dots, N$)为待寻优的变量;人工鱼当前所在位置的食物浓度表示为目标函数*Y*;人工鱼个体之间的距离表示为 $Dis(i, j) = \|\mathbf{X}_i - \mathbf{X}_j\|$;visual表示人工鱼的感知范围;step表示人工鱼移动的最大步长; δ 为拥挤度因子;trynumber表示人工鱼每次觅食最大的试探次数。

2.1 人工鱼编码

对于分数阶微分方程模型,需要辨识的参数被认为是人工鱼的状态向量,假设对于某一个目标基因,有 M 个调控基因,则每条人工鱼个体的状态可以表示为向量 $(\alpha, w_1, w_2, \dots, w_M, b)$ 。

2.2 目标函数

分数阶微分方程中的误差项 ξ_i 是模型预测数据和实际实验数据之间的误差,在本文中用整个实验过程的平均误差作为目标函数,反映模型与实际数据的逼近程度,定义如下:

$$fitness_i = mean(\sum_{t=t_0}^{t_T} |\xi_{it}|) \quad (6)$$

式中, t 是基因表达的时间点, t_0 和 t_T 是整个实验的起始和终止时间, ξ_{it} 是第 i 个基因在 t 时刻的预测误差。

2.3 人工鱼基本行为

1) 觅食行为。鱼群发现食物时,会向食物逐渐增多的方向快速游动。人工鱼 X_i 在感知范围 $visual$ 内随机选择目标 X_j ,若 Y_j 比 Y_i 优,则 X_i 向 X_j 移动一步,否则,重新在感知范围内选择目标,若反复尝试 $trynumber$ 次没有满足前进条件,则随机移动一步。

2) 追尾行为。人工鱼向其感知范围内的最优伙伴游动,同时避免过分拥挤。人工鱼 X_i 在感知范围 $visual$ 内寻找最优伙伴 X_j ,如果感知范围的伙伴总数为 n_i ,且 $(Y_j/n_i) > \delta Y_i$,则 X_i 向 X_j 移动一步,否则进行觅食行为。

3) 聚群行为。人工鱼向其感知范围的伙伴中心游动,同时避免过分拥挤。人工鱼 X_i 感知范围 $visual$ 内的伙伴中心为 X_c ,如果 $(Y_c/n_i) > \delta Y_i$,则 X_i 向 X_c 移动一步,否则进行觅食行为。

4) 随机游动。人工鱼在其感知范围内随机选择一个状态,然后向该方向游动。

在每次迭代过程中,人工鱼通过觅食、聚群和追尾等行为来更新自身状态,从而实现寻优。公告板用来记录最优人工鱼个体状态,每条人工鱼在完成一次迭代后将自身状态与公告板中记录的状态进行比较,如果优于公告板中的状态则用自身状态更新公告板中的状态,否则公告板的状态不变。当整个算法的迭代结束后,公告板的值即为所求的最优值。

2.4 改进策略

本文针对基本的人工鱼群算法做了以下改进。

1) 步长自适应

最大移动步长 $step$ 对算法的收敛速度和求解精度起着关键作用,步长大,人工鱼移动的速度就快,算法收敛速度也就快,但随着人工鱼个体逐渐靠近最优解,步长太大,人工鱼有可能会越过最优解,这

使得算法可能会振荡,收敛速度变慢,求解精度也变得不高;但是步长小,虽然可以提高求解精度,但又使算法收敛速度变慢,且容易陷入局部最优解。针对这一问题,有研究者^[17]在算法的初期取较大的步长,随着搜索的进行,步长逐渐减小,即随着迭代次数的增加令步长线性或者非线性的衰减,这样的步长改进一定程度上提高了算法前期的收敛速度和后期的搜索精度,但是,步长的调整和人工鱼的自身状态及感知状态并无直接联系,不能称为真正的“自适应”。为此本文采用另外一种自适应策略^[16],对于文中的最小值问题,设人工鱼当前状态为 X_i ,所探索的下一个状态为 X_j ,则人工鱼根据下式游动:

$$X_{i \text{ next}} = X_i + c \times step \times \frac{X_j - X_i}{\|X_j - X_i\|} \quad (7)$$

式中, $c = |1 - Y_j/Y_i|$ 。

参数 c 反映了人工鱼当前状态与探索的下一个状态的目标函数值之间的接近程度,如果两者不够接近,则前进步长变大一些,加快算法收敛速度;如果两者比较接近,则步长会调整变小,提高算法精度。

2) 精英保留

在人工鱼群演化过程中,公告板用来记录最优人工鱼个体状态,但该策略没有保留父代中的目标函数相对较优的个体,这样会影响算法的进化能力。为避免损失精英个体,本文借助文化算法^[18]思想,将人工鱼种群空间中的精英个体作为迭代搜索的全局知识信息不断地保存于知识空间,并进化知识空间的演化,同时利用知识空间影响人工鱼种群的进化。通过人工鱼种群空间和知识空间的双重演化和影响,使算法具有更好的精英保留能力。

知识空间的规模一般取人工鱼种群空间规模的 20%,则每运行 $accept$ 代执行接受操作,将当前种群空间的最优个体代替知识空间的最差个体;每运行 $influence$ 代执行影响操作,用知识空间的较好的部分个体等量替换种群空间的较差个体。

3) 探索新个体

当人工鱼个体逐渐靠近最优解时,搜索可能陷入局部最优,出现平坦区,为了提高算法的全局搜索能力,在整个迭代完成后判断人工鱼个体最优状态是否得到改善,如果连续若干次没有改善,就在种群中插入一些随机生成的个体,开拓算法的搜索范围,增加群体的多样性,从而帮助算法跳出局部最优。

综上所述,整个算法的步骤可以描述如下:

步骤 1 初始化人工鱼群和知识空间;

步骤 2 更新知识空间:根据人工鱼群进化的代数决定是否更新知识空间,将当前种群中的最好

个体替换知识空间的最劣个体,并利用基本人工鱼群算法进化知识空间的演化;

步骤3 影响操作:根据人工鱼群进化的代数决定是否影响操作,将知识空间中较好的一部分个体替换种群空间中同样数目的较劣个体;

步骤4 人工鱼行为选择:先执行追尾和聚群行为,根据目标函数选择最佳行为,如果没有改善执行觅食行为,最后执行随机移动;

步骤5 更新公告板:每条人工鱼迭代一次后,比较自身的函数值和公告板的值,如优于公告板的值则取代之,否则公告板的值不变;

步骤6 根据人工鱼最优状态是否改善决定是否需要探索新个体;

步骤7 算法迭代:判断是否满足终止条件,不满足重复步骤2到6,满足则输出最优解。

3 实验结果与分析

3.1 实验数据

文中的实验数据来自 Spellman^[19] 酿酒酵母细胞周期(ALPHA 因子同步化)表达时间序列,含有 6 178个基因,18 个时间采样点,参考已经被证实存在的调控关系^[20-22],选择了 8 个目标基因:CLB6、

CLN2、CLN3、HCM1、HHT1、SVS1、HTA1 和 HTB1。采用 Spearman 相关系数和多项式回归误差法为每个目标基因选择了 4 个调控基因,筛选结果见表 1。

表 1 目标基因与调控基因				
Tab.1 Target genes and their regulators				
目标基因	调控基因 1	调控基因 2	调控基因 3	调控基因 4
CLB6	CDC45	SWI4	YLR464W	YPR202W
CLN2	CLN1	CTF4	POL30	RNR1
CLN3	SHO1	SKN1	YHR173C	YNL300W
HCM1	MCD1	MNN1	RAD27	RNR1
HHT1	HHF2	HHT2	HTA1	HTB1
SVS1	HIF1	KAR3	MNN1	PMT3
HTA1	HHF1	HHF2	HHT1	HHT2
HTB1	HTA1	HHF2	HHT2	HHT1

3.2 结果与分析

文中算法人工鱼条数为 20, $visual = 1.5$, $step = 0.01$, $\delta = 0.618$, $trynumber = 6$,总迭代次数 100,当前代数为 t ,接受操作 $accept = 10$,影响操作 $influence = N_1 + N_2 * (100 - t)/100$,本文取 $N_1 = 15$, $N_2 = 100$ 。

图 1 中的 6 个子图分别是选取了 CLB6 等 6 个目标基因的目标函数值随着迭代次数变化的曲线。

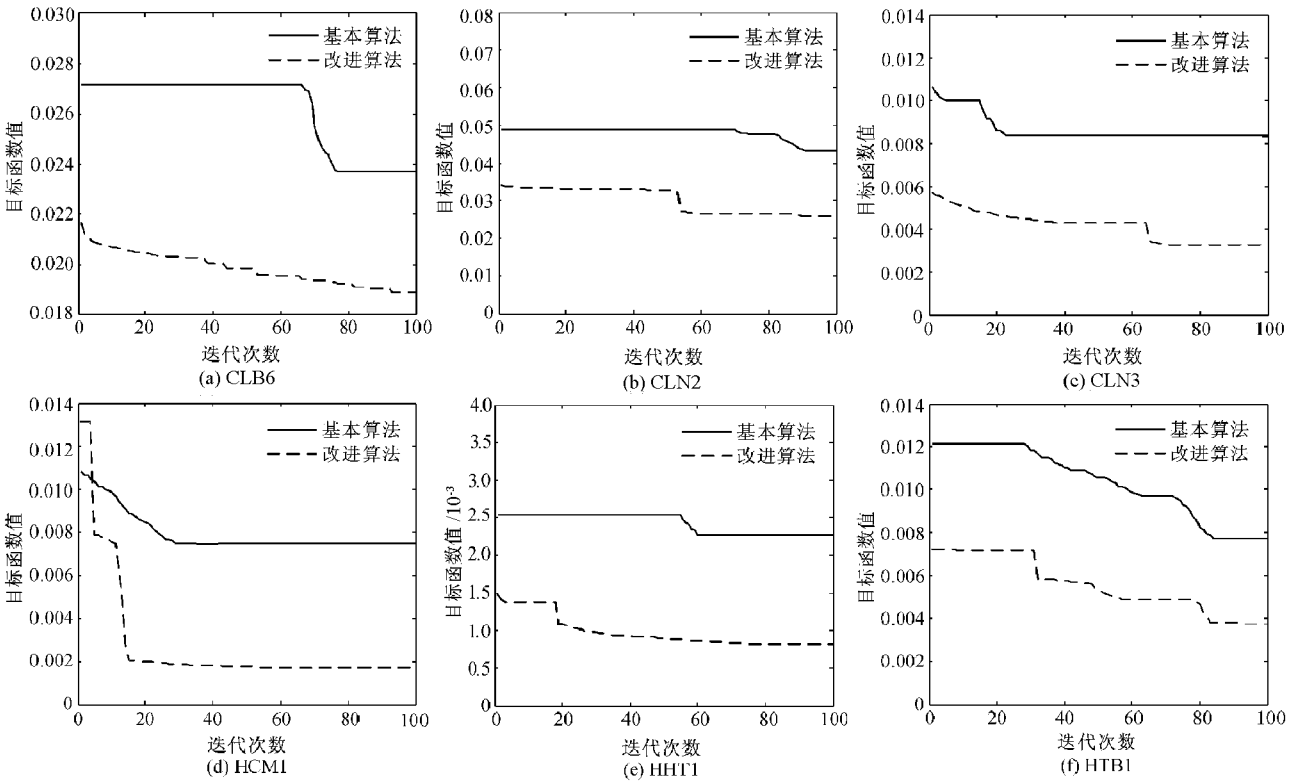


图 1 目标函数值随迭代次数的变化曲线
Fig. 1 The changing curve of fitness function with iterations

由图 1 可看出:基本算法早期的收敛速度偏慢,且容易陷入局部最优,例如 CLB6 的目标函数值在迭代开始一直停留在 0.027 1,迭代接近 70 次时才呈现出下降趋势,而 CLN3 的目标函数值在迭代后期一直陷入 0.008 3;改进的算法初期由于自适应步长的调节,收敛速度很快,例如 HCM1 的目标函数值,在算法刚开始时甚至高于基本算法,但很快就下降到一个较小的数值区域;CLN2、HHT1 和 HTB1 的目标函数值在算法的迭代过程中,出现了若干次平坦区域,最终算法都跳出了局部最优,收

敛于相对很小的结果。不同的目标基因对应的模型阶次和参数不同,其目标函数值随迭代次数变化的曲线也不相同,但是图中曲线变化规律的对比结果说明改进算法相对于基本算法而言,具有较强的进化能力和全局搜索能力。

表 2 列出了参数辨识结果,表 3 对比了分数阶模型和整数阶模型的逼近误差,可以看出分数阶微分方程模型比整数阶模型的拟合误差小很多,误差缩减了 1 到 2 个数量级,且改进算法比基本算法的误差更小。

表 2 参数辨识结果
Tab.2 Identified results of parameters

目标基因	α	调控系数				b
		w_1	w_2	w_3	w_4	
CLB6	0.687 5	0.001 1	0.578 4	-0.799 8	0.484 0	0.591 8
CLN2	0.732 0	0.848 4	0.632 3	-0.563 2	-0.492 1	0.497 9
CLN3	0.108 8	-0.636 7	-0.481 5	0.856 2	-0.056 4	-0.492 2
HCM1	0.326 4	-0.205 5	0.186 9	0.144 8	-0.026 8	-0.499 5
HHT1	0.232 0	-0.190 8	-0.559 0	-0.054 9	-0.209 1	-0.272 2
SVS1	0.425 7	-0.698 1	0.129 9	-0.569 9	-0.009 9	-0.799 8
HTA1	0.615 2	-0.916 3	-0.180 1	-0.131 6	0.693 8	-0.962 4
HTB1	0.691 9	-0.460 5	-0.138 2	-0.524 7	0.618 4	-0.822 4

表 3 目标函数值对比
Tab.3 Comparison of fitness functions

目标基因	整数阶微分方程模型	分数阶微分方程模型 (基本鱼群算法)	分数阶微分方程模型 (改进算法)
CLB6	0.588 9	0.023 7	0.018 9
CLN2	0.707 0	0.043 2	0.025 6
CLN3	0.417 6	0.008 3	0.003 3
HCM1	0.333 1	0.007 5	0.001 7
HHT1	0.396 0	0.002 3	0.000 8
SVS1	0.776 0	0.005 0	0.003 3
HTA1	0.509 1	0.008 1	0.004 2
HTB1	0.439 0	0.007 7	0.003 8

结果表明,分数阶模型的数据逼近能力更强,这是由于模型的微分阶次不是整数,而是任意阶,这样大大提高了模型的灵活性;从另一方面也说明,实际的基因调控系统应该是分数阶的,因为采用分数阶系统进行描述更适合,误差更小。

4 结 语

本文讨论了基于分数阶微分方程模型的基因调控网络构建方法。考虑到经典的辨识算法难以辨识

分数阶模型参数,采用人工鱼群优化算法来辨识模型的阶次和系数,并通过自适应步长、精英保留和探索新个体等策略,防止算法陷入局部最优,提高算法的效率和收敛速度。

对酿酒酵母细胞周期表达数据的反向建模分析结果表明,提出的分数阶模型更适合于描述基因之间的调控机制,改进的人工鱼群算法能够帮助更快更准确的得到模型参数。如何分析分数阶系统的本质并将其更广泛应用于生物系统的分析是下一步的研究内容。

参考文献:

[1] Hidde D J. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: a literature review[J]. Journal of Computational Biology, 2002, 9(1): 67-103.

[2] Akustu T, Miyano S, Kuhara S. Inferring qualitative relations in genetic networks and metabolic arrays [J]. Bioinformatics, 2000,16(8): 727-734.

[3] Bower J. Computational Modeling of Genetic and Biochemical Networks [M]. Cambridge M A:MIT Press, 2001.

[4] Darling R, Newman J. On the short behavior of porousintercalation electrodes[J]. Journal of The Electrochemical Society, 1997, 144(9):3057-3063.

- [5] Battaglia J L, Lay L L, Batsale J C, et al. Heat flow estimation through inverted non integer identification models [J]. International Journal of Thermal Science, 2000, 39 (3): 374-389.
- [6] Caputo M, Mainardi F. A new dissipation model based on memory mechanism [J]. Pure and Applied Geophysics, 1971, 91(1):134-147.
- [7] Bagley R L. Power law and fractional calculus model of viscoelasticity [J]. AIAA Journal, 1989, 27 (10): 1412-1417.
- [8] Poinot T, Trigeassou J C. Identification of fractional systems using an output-error technique [J]. Nonlinear Dynamics, 2004, 38(1-2):133-154.
- [9] 王振滨,曹广益,朱新坚. 一类分数阶系统的辨识算法[J]. 东南大学学报:英文版, 2004, 20(3):297-302.
Wang Zhenbin, Cao Guangyi, Zhu Xinjian. Identification algorithm for a kind of fractional order system [J]. Journal of Southeast University (English Edition), 2004, 20(3): 297-302.
- [10] Hartley T T, Lorenzo C F. Fractional-order system identification based continuous order-distributions [J]. Signal Processing, 2003, 83(11):2287-2300.
- [11] 李远禄,于盛林. 非整数阶系统的频域辨识法[J]. 自动化学报, 2007, 33(8):882-884.
Li Yuanlu, Yu Shenglin. Identification of non-integer order systems in frequency domain[J]. ACTA Automatica, 2007, 33(8):882-884.
- [12] Valerio D, Ortigueira M D, da Costa J S. Identifying a transfer function from a frequency response [J]. Journal of Computational and Nonlinear Dynamics, 2008, 3(2): 201-207.
- [13] 刘甲国,徐明瑜. 人颅骨粘弹性的分数阶模型研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2005, 24(1):12-16.
Liu Jianguo, Xu Mingyu. Study on a fractional model of viscoelasticity of human cranial bone[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2005, 24(1):12-16.
- [14] Magin R L. Fractional calculus in bioengineering[J]. Critical Reviews in Biomedical Engineering, 2004, 32 (1):1-104.
- [15] Oldham K B, Spanier J. The Fractional Calculus [M]. New York: Academic Press, 1974.
- [16] 李晓磊. 一种新型的智能优化算法——鱼群算法[D]. 杭州:浙江大学,2003.
Li Xiaolei. A New Intelligent Optimization Method—Artificial Fish School Algorithm [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2003.
- [17] 黄华娟,周永权. 求解全局优化问题的混合人工鱼群算法[J]. 计算机应用,2008, 28(12):3062-3067.
Huang Huajuan, Zhou Yongquan. Hybrid artificial fish swarm algorithm for global optimization problems [J]. Journal of Computer Applications, 2008, 28 (12): 3062-3067.
- [18] Reynolds R G. An introduction to cultural algorithms [C]//Proceedings of the 3rd Annual Conference on Evolutionary Programming. San Diego, 1994: 131-139.
- [19] Spellman P T, Sherlock G, Zhang M Q, et al. Comprehensive identification of cell cycle-regulated genes of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* by microarray hybridization [J]. Molecular Biology of the Cell, 1998, 9(12): 3273-3297.
- [20] Chen Hong-chu, Lee Hsiao-ching, Lin Tsai-yun, et al. Quantitative characterization of the transcriptional regulatory network in the yeast cell cycle [J]. Bioinformatics, 2004, 20(12):1914-1927.
- [21] Chen Kuang-chi, Wang Tse-yi, Tseng Huei-hun, et al. A stochastic differential equation model for quantifying transcriptional regulatory network in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. Bioinformatics, 2005, 21(12):2883-2890.
- [22] Li Fangting, Long Tao, Lu Ying, et al. The yeast cell-cycle network is robustly designed [C]//Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. USA: National Academy of Sciences, 2004, 101 (4):4781-4786.

(责任编辑 杨小丽)