

Проблема стабилизации в булевых сетях

М. Ж. Жолбарысов, Ю. С. Шуткин
(МГУ имени М.В. Ломоносова)

В данной работе рассматривается проблема стабилизации булевых сетей, а именно, вопрос наличия точечных аттракторов в асинхронной булевой сети. Найден критерий стабилизации в зависимости от выбора компонент булевой сети: граф, булевы функции, начальное состояние, порядок обновления.

Ключевые слова: булевы сети, стабилизация. Проблема стабилизации в булевых сетях

Введение

Исследование биологических сетей имеет важное место в биоинформатике, системной биологии и алгебраической биологии. Одной из многочисленных математических моделей биологических сетей являются булевы сети. Впервые булевы сети рассмотрены Стюартом Кауффманом в 1969 году [1], как случайная модель регулярной геномной сети, которая в свою очередь является частным случаем клеточного автомата. Булева сеть имеет очень простую модель в виде ориентированного графа: каждая вершина может иметь состояние либо 0, либо 1, и состояния этих вершин меняются в некой последовательности и дискретно, под действием некоторых булевых функций. Количество булевых сетей имеющих ровно n вершин — $\left(\frac{2^{2^{n!}}}{(n-K)!}\right)^n$, где K — максимальное количество аргументов булевых функций. Поведение и стабильность булевой сети характеризуется аттрактором, понятие которого занимает центральное место в теории булевых сетей. Количество возможных аттракторов и их длины изучались С. Кауффманом [2], Д.Ж. Айроном [3]. Проблема нахождения аттрактора в булевой сети исследовалась Т. Файзуровым [5], Е. Дубровой [4], Т. Акутсой [12] и др. В данной работе рассматриваются проблема стабилизации булевых сетей, а именно, вопрос наличия точечных аттракторов в булевой сети.

Основные понятия

Булева сеть N — ориентированный псевдограф G , который определяется конечным набором вершин $V = \{v_1, v_2, \dots, v_n\}$, множеством ребер E , начальным состоянием вершин $\mathbf{v}(0)$ и набором булевых функций $F = \{f_1, f_2, \dots, f_n\}$, приписанных этим вершинам соответственно. При этом количество аргументов функции, приписанной каждой вершине, в точности равно количеству ребер, входящих в эту вершину, и установлено соответствие между входящими ребрами и аргументами функции путем нумерации входящих ребер от 1 до k , где k — степень входа вершины. В случае, если порядок аргументов функции не важен (т. е. функция симметричная) или соответствие между входящими ребрами и аргументами следует из контекста, нумерация ребер будет опускаться, чтобы не загромождать рисунки.

Обозначим через v_i^t *состояние* (значение) *вершины* v_i в момент времени t , которое может быть равно либо 0, либо 1. Например, булева сеть на рис. 3, состоит из $V = \{v_1\}$, $F = \{\bar{x}\}$ и $v_1^0 = 0$.

Состоянием или *траекторией* T булевой сети в момент времени t будем называть вектор $\mathbf{v}(t) = (v_1^t, v_2^t, \dots, v_n^t)$. Начальное состояние булевой сети N задается вектором $\mathbf{v}(0)$. Заметим, что существует только 2^n возможных состояний булевой сети.

Существует два вида булевых сетей: *синхронная* и *асинхронная*.

Дадим сначала определение *асинхронной булевой сети*. В каждый момент времени, выбирается одна вершина, и она может быть обновлена, а все остальные не меняют свое значение. За промежуток времени равный n , каждая вершина должна обновиться ровно один раз. Состояние v_i в момент времени $t + 1$ может быть найдено, как

$$v_i^{t+1} = \begin{cases} f_i(v_{i_1}^t, v_{i_2}^t, \dots, v_{i_k}^t), & \text{если выбрана для обновления именно } v_i; \\ v_i^t, & \text{иначе;} \end{cases}$$

где v_{i_1}, \dots, v_{i_k} — набор вершин, из которых ведут ориентированные ребра в v_i , записанных в той последовательности, в какой от них зависит функция f_i , а k — степень входа вершины v_i .

Синхронная булева сеть отличается от асинхронной тем, что в каждый момент времени обновляются все вершины. Формально это выглядит так: $v_i^{t+1} = f_i(v_{i_1}^t, v_{i_2}^t, \dots, v_{i_k}^t)$, $\forall i = 1, 2, \dots, n$, а v_{i_1}, \dots, v_{i_k} — набор вершин, из которых ведут ориентированные ребра в v_i , записанных в той последовательности, в какой от них зависит функция f_i , также k — степень входа вершины v_i . Булеву сеть V будем называть *стабильной*,

если ее траектория $T(t)$ не зависит от времени $t \geq M_0$ при некотором M_0 . Ориентированное ребро (v_i, v_j) булевой сети N называется *несущественным*, если f_j не зависит от значения вершины v_i .

Порядком D булевой сети V назовем последовательность, состоящую из n вершин, расставленных в ней в той очередности, в какой обновлялась булева сеть в первые n моментов времени.

Пусть $\omega \in \{0, 1\}^n$ — состояние булевой сети и $R(\omega)$ — всевозможные состояния, которые могут быть достигнуты, начиная с ω . Тогда множество состояний S называется *аттрактором* булевой сети, если $R(\omega) = S$ для любого $\omega \in S$. S называется *точечным аттрактором*, если $|S| = 1$, и называется *циклическим аттрактором* в случае $|S| > 1$. Таким образом, булева сеть N определяется множеством вершин V , множеством ребер E , функций F , соответствием между ребрами входящими в вершины и аргументами приписанных функций A , порядком обновления D , начальным значением вершин $\mathbf{v}(0)$ (иначе говоря, $N = (V, E, F, A, D, \mathbf{v}(0))$). Заметим, что длина аттрактора может быть любой в пределах от 1 до 2^n . Приведем пример асинхронной булевой сети, имеющей аттрактор длины 2^n : $(V, E, F, A, D, \mathbf{v}(0)) = (\{v^1, v^2, \dots, v^n\}, \{(v^1, v^1), \dots, (v^n, v^n)\}, (\bar{x}, \dots, \bar{x}),$ любая нумерация входящих ребер, любой порядок, $\mathbf{v}(0) = \{0, 0, \dots, 0\}$).

Обзор литературы

С. Кауффман [1] определил, что среднее количество аттракторов в синхронной булевой сети с n вершинами примерно равно \sqrt{n} . Однако исследования 1997-2003 годов показали ошибочность вышеуказанного. Б. Самуэльсон и К. Троин [10] показали суперполимиальный рост числа аттракторов в зависимости от числа вершин синхронных булевых сетей ($> n^\gamma$ для $\forall \gamma$). Ф. Греиль и Б. Дроссель [6] уже в асинхронных булевых сетях показали полимиальный рост среднего числа аттракторов, а также, что средняя длина аттрактора имеет экспоненциальный рост ($\exp(N^\alpha)$ для некоторого фиксированного α). В свою очередь Т. Михайлев и Б. Дроссель в [8] показали суперполимиальный рост длины аттрактора в синхронной булевой сети. Средняя длина же циклических аттракторов в синхронных булевых сетях пропорциональна 2^n [2].

Большинство задач, касающихся булевых сетей, принадлежат классу NP. (см. Таблица 1). Существует несколько задач связанных с булевыми сетями. Одной из них является построение синхронной булевой сети с заданной структурой аттракторов. Для формулировки ее нам понадобится следующие определения. Подмножество $W \subseteq V$ называется предска-

Таблица 1. Оценки для синхронной булевой сети

	дерево	граф без циклов (ориентированный)	граф
Построение сети	P	P	P
Поиск аттрактора	P	P	NP
Поиск сети	NP	NP	NP
Поиск сети (ограниченные K)	P	P	P

(K означает максимальное количество существенных аргументов булевой функции)

тельным множеством для вершины v_i , если ограничение $f_i|_{W_i}$ функции f_i равно f_i . Набор $W = (W_1, W_2, \dots, W_n)$ называется предсказательным набором для булевой сети N . Состояния в итерационном графе (см. последнюю часть) содержатся во множестве уровней: уровень l_j содержит все состояния, откуда можно за ровно j переходов (времени) достичь аттрактора, которые находятся в уровне l_0 . Итерационный граф порождает однокоренное дерево, если в нем содержится ровно один точечный аттрактор (циклические аттракторы отсутствуют), такой, что аттрактор достижим в сети через это дерево. Если же он содержит k точечных аттракторов (но не содержит циклические аттракторы), то здесь уже k однокоренных деревьев, которые будем называть k -лесом (от англ. forest).

Пусть дан набор из n вершин V , семейство из n подмножеств W_1, W_2, \dots, W_n множества V с мощностями не меньше m и не больше M , $0 < m \leq M$, и набор A содержащий k состояний и два положительных числа $l \leq L$, которые соответствуют булевой сети N с множеством вершин V , с предсказательным набором $W = (W_1, W_2, \dots, W_n)$, циклическими аттракторами A_1, A_2, \dots, A_r , где $A = \bigcup_{j=1}^r A_j$, которые содержатся между l и L уровнями. Ранадип Пал, Иван Иванов и др. [9] построили алгоритм, позволяющий находить в указанных выше условиях булевой сети в пространстве k -лесов ($k = \overline{1, n}$) с вероятностью $\binom{n}{m}^n N^{2m} / (N + 1)^{N-1}$.

Центральной проблемой в булевых сетях является нахождение точечных аттракторов. Задача поиска точечного аттрактора булевой сети лежит в классе NP. На данный момент существует множество алгоритмов нахождения точечных аттракторов синхронной булевой сети. Отметим, что $O(2^n)$ времени достаточно, ввиду того, что булева сеть имеет всего 2^n состояний. Однако неизвестно существование алгоритма со сложностью

$O((2-\epsilon)^n)$ ($\epsilon > 0$, n - количество вершин булевой сети) для общего случая. Тем не менее, существуют алгоритмы для ограниченного класса булевых функций (см. Таблицу 2). А именно, в зависимости от аргументов булевой функций, класса $AND\backslash OR$ ($(v_{i_1}^{a_1} \wedge v_{i_2}^{a_2} \wedge \dots \wedge v_{i_{k_i}}^{a_{k_i}})^b$, $(v_{i_1}^{a_1} \vee v_{i_2}^{a_2} \vee \dots \vee v_{i_{k_i}}^{a_{k_i}})^b$, где $v^a = v + a \pmod 2$), и так называемые nested canalyzing функции (ее определение дано ниже).

Булеву функцию $f(x_1, \dots, x_k)$ будем называть nested canalyzing относительно переменных (x_1, \dots, x_k) , если можно представить ее как $f = l_1 \vee l_2 \vee \dots \vee l_{k_1-1} \vee (l_{k_1} \wedge \dots \wedge l_{k_2-1} \wedge (l_{k_2} \vee \dots \vee l_{k_3-1} \vee (\dots)))$, где l_i — либо v_j , либо \bar{v}_j , и $1 \leq k_1 < k_2 < \dots$

Таблица 2. Оценки для синхронной булевой сети

Вид функции	Сложность алгоритма
$K=1$	$O(1.09^n)[13]$
$K=3$	$O(1.21^n)[13]$
$K=5$	$O(1.37^n)[13]$
$K=7$	$O(1.45^n)[13]$
nested canalyzing	$O(1.799^n)[11]$
$AND\backslash OR$	$O(1.587^n)[7]$

(K означает максимальное количество существенных аргументов булевой функции)

Стабилизация булевых сетей

В данном разделе рассматривается проблема поиска точечного аттрактора асинхронной булевой сети.

Будем решать следующую задачу. Пусть у нас имеется 4 степени свободы: булев псевдограф, булева функция, начальные значения, порядок. Тогда делая выбор в этой вышеуказанной четверке необходимо добиться, чтобы булева сеть была стабильной. Считаем, что если мы не выбираем какую-то из степеней свободы, она может быть фиксирована произвольным образом (в том числе и наихудшим образом). Назовем эти условия У1.

Утверждение 1. Для любой булевой функции f , кроме константы, можно построить булеву сеть, в которой всем вершинам приписана

функция f , для которой существует порядок и начальные значения, при котором сеть не стабилизируется.

Доказательство.

Рассмотрим несколько случаев. Случай 1: $f(\tilde{0}) = 0, f(\tilde{1}) = 1$, где $\tilde{0} = (0, 0, \dots, 0)$ и $\tilde{1} = (1, 1, \dots, 1)$. Заметим, что тогда существует такой набор $\tilde{\alpha}$, что без ограничения общности выполнено $f(1, \tilde{\alpha}) = 1, f(0, \tilde{\alpha}) = 0$. Рассмотрим сеть на рис. 2.

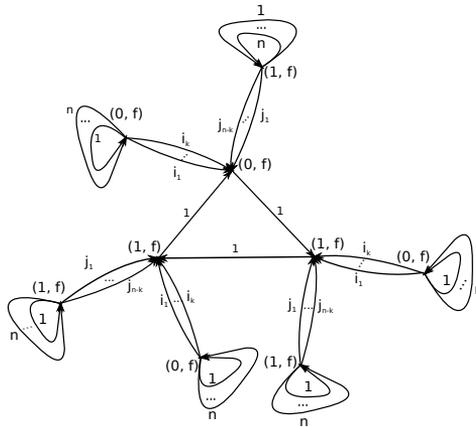


рис. 2



рис. 3

Случай 2: $f(\tilde{0}) = 1, f(\tilde{1}) = 0$. В этом случае рассмотрим сеть на рис. 3.

Случай 3: $f(\tilde{0}) = f(\tilde{1}) = 0$. Заметим, что тогда существует такой набор $\tilde{\alpha}$, что без ограничения общности выполнено $f(1, \tilde{\alpha}) = 1, f(0, \tilde{\alpha}) = 0$. Тогда рассмотрим сеть, изображенную на рис. 4.

Случай 4: $f(\tilde{0}) = f(\tilde{1}) = 1$. Этот случай аналогичен случаю 3. Сеть изображена на рис. 5.

Осталось рассмотреть порядок обновления полученных булевых графов. В случаях 1,3,4 порядок характеризуется числами в “основном треугольнике” (точнее набором $(1, 0, 1)$). Тогда действуем следующим образом: $(1, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 0) \rightarrow (1, 1, 0) \rightarrow (0, 1, 0) \rightarrow (0, 1, 1) \rightarrow$

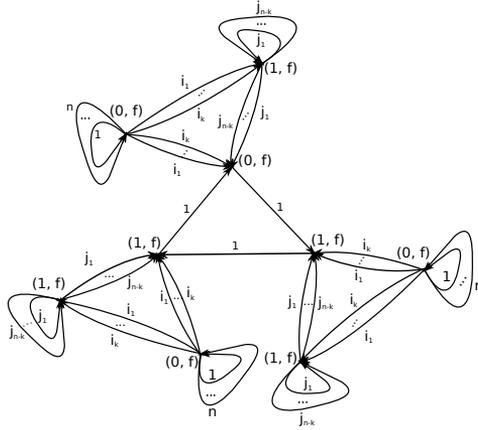


рис. 4

$(0, 0, 1) \rightarrow (1, 0, 1)$, иначе говоря против часовой стрелки. Таким образом, аттрактор в случаях 1,3,4 состоит из 6 наборов, а именно $S = \{(0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 1), (0, 1, 1, 0, 1, 0, 0, 1, 0), (0, 1, 1, 0, 1, 1, 0, 1, 0), (0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 0), (0, 1, 0, 0, 1, 1, 0, 1, 1), (0, 1, 0, 0, 1, 0, 0, 1, 1)\}$. А во втором случае аттрактор состоит из двух наборов: $S = \{(0), (1)\}$.

Утверждение доказано.

Утверждение 2. Существуют булев псевдограф и булева функция, такие что для \forall начальных значений и порядка можно построить булеву функцию, при которой граф не стабилизируется.

Доказательство.

Рассмотрим булеву функцию $f = \bar{x}$. Тогда можно рассмотреть следующий граф N на рис. 6. Пусть начальные значения графа N имеют вид $\mathbf{v}(0) = (\alpha, \beta, \gamma)$. Всевозможные порядки D графа N имеет вид $\{(1, 2, 3), (1, 3, 2), (2, 1, 3), (2, 3, 1), (3, 1, 2), (3, 2, 1)\}$. Тогда траектория $\mathbf{v}(3)$ может быть равна $\{(\bar{\gamma}, \gamma, \bar{\gamma}), (\bar{\gamma}, \gamma, \bar{\beta}), (\bar{\gamma}, \bar{\alpha}, \alpha), (\bar{\alpha}, \bar{\alpha}, \alpha), (\beta, \bar{\beta}, \bar{\beta}), (\beta, \bar{\alpha}, \bar{\beta})\}$. Отсюда следует, что $\mathbf{v}(3) \neq \mathbf{v}(0)$, при любых α, β, γ . Доказательство завершено.

Теорема 1. Пусть фиксирован класс булевых функций $M = P_2 \setminus \{0, 1\}$. Тогда, если мы находимся в условиях У1, можно гарантировать, что сеть будет стабильной в том и только в том случае, если позволено выбирать булевы функции из M , а также одну из следующих степеней свободы булевой сети: булев граф, начальные значения или порядок.

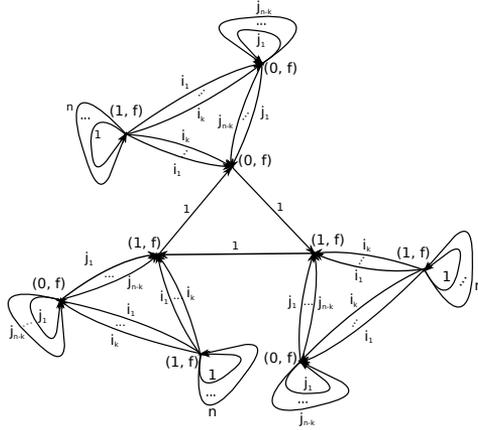


рис. 5

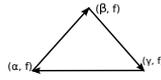


рис. 6

Доказательство. Рассмотрим следующие случаи, в которых можно гарантировать стабильность (кроме последнего):

Случай 1: пусть выбрали булев граф и булеву функцию, тогда выбрав следующий граф на рис. 7 получаем стабильную булеву сеть.



рис. 7

Случай 2: пусть выбрали булеву функцию и начальные значения, тогда нужно выбрать булеву функцию $f(\vec{0}) = 0$ и ко всем вершинам приписать 0.

Случай 3: пусть выбрали булеву функцию и порядок. Обозначим тогда получаемую булеву сеть через $N = (V, E, F, A, D, \mathbf{v}(0))$. Осуществим разбиение множества вершин V графа на непересекающиеся подмножества следующим образом: выберем произвольную вершину, без ограничения общности будем считать, что это v_1 , и рассмотрим максимальную (по количеству вершин) простую ориентированную цепь $C_1 = (v_1, v_{i_1}, \dots, v_{i_j})$. Пусть $V_1 = \{v_1, v_{i_1}, \dots, v_{i_j}\}$. Назовем его порождаемым множеством для

v_1 и в этом случае также будем говорить, что вершина v_1 порождает множество V_1 . Выберем вершину, из которой существует ориентированное ребро в v_1 , и будем считать, что это v_2 . Тогда вершине v_1 (v_{i_1}) припишем селекторную функцию, которая существенно зависит от значения вершины v_2 (v_1). Остальным вершинам v_{i_k} из C_1 (если они есть) припишем селекторную функцию, которая существенно зависит от значения вершин $v_{i_{k-1}}$. Если $V \setminus V_1$ непуста, то выберем другую вершину из этого множества и сделаем для нее то же самое, что и для v_1 , с единственной оговоркой — порождаемое для нее множество не должно пересекаться с V_1 . Отметим, что если невозможно построить простую цепь для некоторой выбранной вершины, то порождаемое ей множество будет состоять только из нее. Будем продолжать этот процесс до тех пор, пока не разобьем V (порождаемые множества не должны пересекаться). Пусть $V = \bigsqcup V_p$, где $V_i = (v_1, v_{i_1}, \dots, v_{i_j})$. Рассмотрим порядок $D = (C_1, C_2, \dots, C_p)$, т. е. сначала последовательно обновляются вершины цепи C_1 , потом C_2 и т. д. Очевидно, что построенная булева сеть будет стабильной.

Случай 4: пусть выбрали только булевы функции. Допустим, тогда что булева сеть имеет граф из рис. 6. Тогда можно функции выбирать только из следующего множества (\bar{x}, x) . В силу утверждения 2 не ограничиваемся выбором только функции вида \bar{x} . Построим простым перебором все возможные булевы сети $N = (V, E, F, A, D, \mathbf{v}(0))$ (V, E порождена графом из рис. 11). Пусть $V = (v_1, v_2, v_3)$. Положим, что начальные значения имеют вид $\mathbf{v}(0) = (0, 0, 1)$. Также в силу симметрии можно считать, что $F = (f_1, f_2, f_3) \in \{(\bar{x}, \bar{x}, x), (\bar{x}, x, x), (x, x, x)\}$. Таким образом у нас может быть три вида булевой сети:

1) Пусть $F = \{(\bar{x}, \bar{x}, x)\}$. Тогда можно взять $D = (3, 2, 1)$. Отсюда аттрактор сети не точечный: $\{(0, 0, 1), (1, 1, 0)\}$.

2) Пусть $F = \{(\bar{x}, x, x)\}$. Тогда можно взять $D = (3, 2, 1)$. Отсюда аттрактор сети также не точечный: $\{(0, 0, 1), (1, 0, 0), (1, 1, 0), (0, 1, 1)\}$.

3) Пусть $F = \{(x, x, x)\}$. Тогда можно взять $D = (1, 3, 2)$. Отсюда аттрактор сети не точечный: $\{(0, 0, 1), (1, 1, 0)\}$.

Случай 5: пусть выбрали булев граф, но не выбрали функцию. Пусть в выбранном графе сети N есть петли. Допустим петлю содержит вершина v_1 . Тогда к этой вершине припишем функцию $f_1 = \bar{x}$, т. е. $v_1^{t+1} = \bar{v}_1^t$. Очевидно, что булева сеть не будет стабильным. Значит нужно выбирать граф, который не содержит петель. Так как можно выбирать только неконстантные булевы функции, то в выбранном графе должны быть циклы. Пусть цикл состоит из k вершин u_1, \dots, u_k . Тогда если приписать к

вершинам цикла функции $u_1^{t+1} = f_1(\dots, u_k^t, \dots) = \bar{u}_k^t$, $u_2^{t+1} = f_2(\dots, u_1^t, \dots) = u_1^t$, ..., $u_k^{t+1} = f_k(\dots, u_{k-1}^t, \dots)$, т. е. $f_1 = \bar{x}$, $f_2 = x$, ..., $f_k = x$, получается нестабильная булева сеть, вне зависимости от порядка и начальных значений (рис. 8).

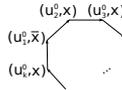


рис. 8

Предположим противное, пусть булева сеть стабильная. Допустим, сеть стабилизируется через t момент времени. Пусть $u_k^t = \alpha$, тогда $u_1^t = \bar{\alpha}$, $u_2^t = \alpha$ и т. д. Однако, из селекторных функций невозможно получить отрицание. Предположение неверное.

Рассмотрим теперь последний случай 6: если не выбрали ни булеву функцию ни булев граф, тогда из утверждения 2 следует теорема 1. Доказательство завершено.

Теорема 2. Пусть фиксирован класс булевых функций $M = P_2$. Тогда если мы находимся в условиях У1 можно гарантировать, что сеть будет стабильной в том и только в том случае, если позволено выбирать булевы функции из M или булев граф.

Доказательство. Рассмотрим следующие случаи, в которых можно гарантировать стабильность (кроме последнего):

Случай 1: пусть выбрали булев граф, тогда выбираю как на рис. 9. Откуда при любых булевых функциях, начальных значениях, порядке, очевидно, что данная сеть стабильная.



рис. 9

Случай 2: пусть выбрали булеву функцию, стабильность следует из того, что достаточно выбрать в качестве функций константы.

Случай 3: пусть не выбрали ни булеву функцию, ни булев граф. Тогда этот случай непосредственно следует из утверждения 2. Доказательство завершено.

Будем решать теперь другую задачу. Пусть у нас имеется также 4 степени свободы: булев граф, булева функция, начальные значения, порядок. Тогда, делая выбор в этой вышеуказанной четверке, необходимо добиться, чтобы булева сеть была стабильной. Также будем считать, что

на сей раз в отличие от предыдущей задачи, порядок и начальные значения могут генерироваться случайным образом. Положим также, что если мы не выбрали какую-то из степеней свободы, и она не выбрана случайным образом, она может быть фиксирована произвольным образом (в том числе наихудшим для нас образом). Назовем эти условия У2.

Если разрешено выбирать константные функции, тогда наличие случайности начального значения и порядка не изменяет условие теоремы 2. Поэтому будем теперь считать, что булевы сети содержат только неконстантные булевы функции.

Теорема 3. Пусть фиксирован класс булевых функций $M = P_2 \setminus \{0, 1\}$. Тогда если мы находимся в условиях У2, можно гарантировать, что сеть будет стабильной, если позволено выбирать булевы функции из M , а также одну из следующих степеней свободы булевой сети: булев граф, начальные значения и порядок, в остальных случаях нельзя гарантировать, что сеть будет стабильной с какой-либо вероятностью большей 0.

Доказательство. Случаи из теоремы 1 будут верны и для этой теоремы. Поэтому достаточно рассмотреть следующие случаи:

Случай 1: допустим, что выбираем функцию, а порядок случаен. Покажем, что тогда вероятность стабильности булевой сети почти наверно равно 0. Обозначим вероятность стабильности через p_1 .

Пусть булева сеть имеет граф как на рис. 11

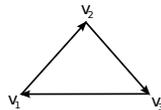


рис. 11

Тогда $f_i \in \{x, \bar{x}\}$, $i = 1, 2, 3$. Если $f_1 = f_2 = f_3 = \bar{x}$, то в силу утверждения 2, булева сеть будет не стабильной. Если $f_1 = \bar{x}$, $f_2 = x$, $f_3 = x$, то булева сеть также будет не стабильной. Действительно, иначе верно следующее для некоторого t : $v_1^t = f_1(v_3^t) = \bar{v}_3^t$, $v_2^t = f_2(v_1^t) = v_1^t$, $v_3^t = f_3(v_2^t) = v_2^t$, что невозможно. Значит множество функций $F = \{x, x, x\}$, либо $F = \{\bar{x}, \bar{x}, x\}$.

Пусть $F = \{\bar{x}, \bar{x}, x\}$ и начальные значения графа N имеют вид $\mathbf{v}(0) = (\alpha, \beta, \gamma)$. Всевозможные порядки D графа N имеют вид $\{(1, 2, 3), (1, 3, 2), (2, 1, 3), (2, 3, 1), (3, 1, 2), (3, 2, 1)\}$. Тогда траектория $\mathbf{v}(3)$ может быть равна $\{(\bar{\gamma}, \gamma, \gamma), (\bar{\gamma}, \gamma, \beta), (\bar{\gamma}, \bar{\alpha}, \bar{\alpha}), (\alpha, \bar{\alpha}, \bar{\alpha}), (\beta, \beta, \beta), (\bar{\beta}, \bar{\alpha}, \beta)\}$.

Положим $\mathbf{v}(0) = (\alpha, \beta, \gamma) = (1, 0, 1)$, тогда если $D = (1, 3, 2)$ или $D = (3, 2, 1)$, то булева сеть N нестабильна. Значит, булева сеть N с вероятностью $\frac{4}{6} = \frac{2}{3}$ стабильна. Рассмотрим теперь булеву сеть N_0 , состоящий из n булевых сетей N . Тогда в булевой сети N_0 вероятность стабильности $p_1 = (\frac{2}{3})^n \rightarrow 0$ при $n \rightarrow \infty$.

Аналогично, можно показать для $F = \{x, x, x\}$, что $p_1 = (\frac{2}{3})^n \rightarrow 0$ при $n \rightarrow \infty$.

Случай 2: допустим, что также выбираем функцию, а начальные значения случайны. Покажем, что тогда так же вероятность стабильности булевой сети почти наверно равна 0.

Будем действовать по аналогии с предыдущим случаем. Положим $F = \{\bar{x}, \bar{x}, x\}$ (случай $F = \{x, x, x\}$ аналогичен). Выберем порядок D графа N равным $(1, 3, 2)$. Тогда булева сеть будет стабильной, если $\gamma = \beta$, а значит вероятность стабильности сети будет равна $(\frac{4}{8})^n \rightarrow 0$ при $n \rightarrow \infty$.

Случай 3: выбираем функцию, а порядок и начальные значения случайны. Покажем, что тогда так же вероятность стабильности булевой сети почти наверно равна 0. Обозначим вероятность стабильности сети через p_3 .

Будем действовать также как и в двух предыдущих случаях 1, 2. Пусть $F = \{\bar{x}, \bar{x}, x\}$ (случай $F = \{x, x, x\}$ аналогичен). Для каждого возможного порядка D (а их всего 6) существует несколько начальных значений, для которых сеть стабилизируется. Общее их число $2 + 4 + 4 + 2 + 2 + 4 = 18$ штук. Так как количество всевозможных порядков и начальных значений $6 \times 8 = 48$, то $p_3 = (\frac{18}{48})^n \rightarrow 0$ при $n \rightarrow \infty$. Доказательство завершено.

Теперь потребуем, чтобы булев граф был только связным. Это условие в дополнении с У2 назовем условия У3. Однако это условие, как видно из следующей теоремы 4, никак не повлияет на утверждение теоремы 3.

Теорема 4. Пусть фиксирован класс булевых функций $M = P_2 \setminus \{0, 1\}$. Тогда если мы находимся в условиях У3 можно гарантировать, что сеть будет стабильной, если позволено выбирать булевы функции из M , а также одну из следующих степеней свободы булевой сети: булев граф, начальные значения и порядок, в остальных случаях нельзя гарантировать, что сеть будет стабильной с какой-либо вероятностью большей 0.

Доказательство. Доказательство полностью повторяет доказательство теоремы 3, единственное различие в случаях 1,2,3 теоремы 3. По-

этому нужно подобрать связный граф, вместо множества несвязанных n графов из рис. 11. “Свяжем” в буквальном смысле эти n графов из следующих фрагментов “общего” графа рис. 12:



рис. 12

Граф из рис. 12.а полностью “автономный”, т. е. можно построить сеть из n частей графа из рис. 12.а и рис. 12.б (очевидно, что нельзя соединять граф из рис 12.а. с самим собой, только с графом из рис. 12.б и наоборот), при этом сохраняется оценка (из доказательства теоремы 4) для p_1, p_2, p_3 из общей сети. Заметьте, что граф уже состоит не из n частей рис. 11, а $2n$. Доказательство завершено.

Литература

- [1] Kauffman S. A. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *Journal of Theoretical Biology*, (22):437–467, 1969.
- [2] Kauffman S. A. *The origins of order*. Oxford University press, 1993.
- [3] Irons D.J. Improving the efficiency of attractor cycle identification in boolean networks. *Physica D*, (217):7–21, 2006.
- [4] E. Dubrova and M. Teslenko. A sat-based algorithm for finding attractors in synchronous boolean networks. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2010.
- [5] T. Fayruzov, De Cock M., Cornelis C., and D. Vermeir. Modeling protein interaction networks with answer set programming, proceedings of. *2009 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*, pages 99–104, 2009.
- [6] Florian Greil and Barbara Drossel. Dynamics of critical kauffman networks under asynchronous stochastic update. *Physical Review Letters*, 95(048701), 2005.
- [7] A. Melkman, T. Tamura, and T. Akutsu. Determining a singleton attractor of an AND/OR boolean network in $O(1.587^n)$ time. *Information Processing Letters*, (110):565–569, 2010.

- [8] Tamara Mihaljev and Barbara Drossel. Scaling in a general class of critical random boolean networks. *Physical Review Letters*, 74(046101), 2006.
- [9] Pal R., Ivanov I., A. Datta, Bittner M. L., and E. R. Dougherty. Generating boolean networks with a prescribed attractor structure. *Bioinformatics*, 21(21):4021–4025, 2005.
- [10] Bjorn Samuelsson and Carl Troein. Superpolynomial growth in the number of attractors in kauffman networks. *Physical Review Letters*, 90(098701), 2003.
- [11] Akutsu T., Melkman A.A., Tamura T., and Yamamoto M. Determining a singleton attractor of a boolean network with nested canalizing functions. *Journal of computational biology*, 18(10):1275–90, 2011.
- [12] Akutsu T., M. Hayashida, and Ching W.K. Control of boolean networks: Hardness results and algorithms for tree structured networks. *Journal of Theoretical Biology*, (244):670–679, 2007.
- [13] Shu-Qin Zhang, Morihiro Hayashida, Tatsuya Akutsu, Wai-Ki Ching, and Michael K Ng. Algorithms for finding small attractors in boolean networks. *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology*, 2007(20180), 2007.

Boolean networks stabilization problem

M. Zh. Zholbaryssov, Yu. S. Shutkin (Moscow State University)

Problem of Boolean networks stabilization is considered. A criterion of stabilization is found depending on fixed components of Boolean network: graph, Boolean transition functions, initial state, order of update.

Keywords: Boolean networks, stabilization.