随机布尔网络吸引子的鲁棒性与相对稳定性

献给钱敏教授 90 华诞

郭永祎¹, 尤之一², 葛颢^{3*}

1. Department of Operations Research and Financial Engineering, Princeton University, Princeton 08544, USA;

2. Department of Statistics, University of California at Berkeley, Berkeley 94720, USA;

3. 北京大学北京国际数学研究中心和生物动态光学成像中心, 北京 100871

E-mail: yongyig@princeton.edu, yzy@berkeley.edu, haoge@pku.edu.cn

收稿日期: 2017-06-15; 接受日期: 2017-08-16; 网络出版日期: 2017-11-16; * 通信作者

国家自然科学基金 (批准号: 10901040, 21373021 和 11622101) 和中国优秀博士论文作者基金会 (批准号: 201119) 资助项目

摘要 生物网络中时常会出现多个表型或多条动力学路径共存的现象, 但其表型和动力学路径在随机涨落影响下的稳定性问题迄今尚未得到完整的认识. 本文通过分析随机布尔网络模型来尝试回答这个问题. 表型和动力学路径的稳定性对应于随机布尔网络吸引子的鲁棒性和相对稳定性, 而后者可以用指数扰动马氏链理论来加以刻画和分析. 已有的指数扰动马氏链理论已经告诉我们, 从某个吸引子的吸引域溢出的时间的对数正比于该吸引域的“非平衡态活化能势垒”, 于是本文首先推广了这个理论, 证明了指数扰动马氏链模型中吸引子之间的最佳转移路径都是等概率的, 因此在吸引子间“非平衡态活化能势垒”相等的情形下, 吸引子的相对稳定性是由最佳转移路径的个数来决定的. 该理论还预示着, 当模型中的随机涨落很小时, 将会出现如下的相变现象: 在参数空间的某一区域内, 这些表型和动力学路径将以某一比例共存; 而在另一些区域内, 某个表型或某条动力学路径将占据主导地位, 从而成为全局吸引子. 最后, 在人造模型以及蛋白质 p53 动力学模型中应用和验证了该理论, 并且通过计算吸引子稳定性对于具体动力学参数的敏感性, 提供了一种辨别网络中重要节点和节点间重要相互作用的新方法.

关键词 布尔网络模型 指数扰动马氏链 相对稳定性 相变

MSC (2010) 主题分类 60G07, 92B06

1 引言

生物体为了生存与进化, 需要在随机涨落的影响下稳定运行^[1,2]. 系统层面上, 稳定性是一种复杂而自发的性质, 仅靠考察单个组成部分的性质无法对其进行有效的推断.

因此, 数学模型经常被用于探究生物网络的稳定性. 例如, 确定性网络模型可以用来预测局部稳定性: 将每个表型或者循环动力学路径看作状态空间中的吸引子, 从其周围状态出发随着时间的推移将最终收敛于这些吸引子. 然而, 这样的系统常常会包含多个吸引子, 每个吸引子伴有其各自的吸引

英文引用格式: Guo Y Y, You Z Y, Ge H. Robustness and relative stability of multiple attractors in a stochastic Boolean network (in Chinese). Sci Sin Math, 2017, 47: 1831–1852, doi: 10.1360/N012017-00132

域 (即最终收敛于该吸引子的初始状态的集合). 所以, 如何量化不同吸引子之间的相对稳定性就成为一个重要的问题.

另一方面, 生物网络中的随机涨落也是不可忽视的. 通过引入随机性, 上述吸引子之间的相对稳定性就可以通过比较其概率分布值的大小而非它们吸引域的大小来判断^[3].

在这一设定下存在两种吸引子: 不动点和极限环, 分别对应于原来生物网络中的表型和循环动力学路径. 目前在一般情形下, 多个不动点或极限环之间的相对稳定性与其生物意义仍有待完整地认识和研究, 这也是生物学家非常感兴趣的课题^[4]. 最近二十多年, 对于这一问题已有不少理论工作^[5-8], 提出了非平衡态景观函数理论^[9-16].

本文将通过布尔网络模型研究这个问题. 该模型已被成功运用于研究大型基因表达网络中一般性或是全局性的性质^[17-24]. 对细胞状态布尔形式的描述基于生物网络各组成部分所具有的“开关”特征. 这种定性模型的优势在于, 它所做的预测对未知的动力学参数并不敏感^[25]. 第 2 节将引入基本概念, 并介绍传统布尔网络及其随机形式的拓展. 第 3 节将介绍指数扰动马氏链的数学理论及其推广. 第 4 和 5 节将这些理论应用于两个实际算例, 包括了一个人造算例和一个含有两个极限环的真实生物网络 (节点: p53, Siah-1, β -catenin, p14/19 ARF, Mdm-2).

2 确定性与随机性布尔网络模型

首先介绍一个应用广泛的布尔网络模型^[22]. 给定正整数 N , $S = \{1, 2, \dots, N\}$. 模型的状态空间取 $\{-1, 1\}^S$. 对状态 $X(t) = (X_1(t), \dots, X_N(t))$, 定义其 (确定性的) 后继状态

$$X_i(t+1) = \begin{cases} \text{sign}(H_i), & \text{若 } H_i \neq 0, \\ X_i(t), & \text{若 } H_i = 0, \end{cases} \quad (2.1)$$

其中

$$\text{sign}(x) = \begin{cases} 1, & x > 0, \\ 0, & x = 0, \\ -1, & x < 0, \end{cases}$$

而 $H_i = \sum_j T_{ij} X_j(t)$ 是 t 时刻第 i 个分量的输入值. 这里 $T \in \mathbb{R}^{N \times N}$ 为给定实矩阵. 这里使用了 $(-1, 1)$ 而非 $(0, 1)$ 表示二值变量, 它们在本质上是等价的. 实际应用中, 这个模型很容易用于描述一个包含 N 个转录因子或者蛋白质的细胞的状态演变, 其中一个状态作为一个 N 维布尔向量, 其每个分量的取值正负分别代表细胞中相应转录因子或蛋白质是否活跃. 多数情形下, 若蛋白质 j 对蛋白质 i 的活动有正向调节作用, 则 $T_{ij} = 1$; 如果蛋白质 j 阻碍蛋白质 i 的活动, 则 $T_{ij} = -1$.

对于上述确定性网络, 根据 Boltzmann 机的原理 (参见文献 [26-28]), 我们可以定义其对应的随机性布尔网络如下: 给定系统噪声参数 α 和 β , 考虑状态空间上的马氏链 $\{X_n = (X_n^1, \dots, X_n^N) : n = 0, 1, \dots\}$, 转移概率为

$$P(X(t+1) | X(t)) = \prod_i P(X_i(t+1) | X(t)), \quad (2.2)$$

其中, 当 $H_i \neq 0$ 时,

$$P(X_i(t+1) | X(t)) = \frac{\exp(\beta X_i(t+1) H_i)}{\exp(\beta H_i) + \exp(-\beta H_i)},$$

当 $H_i = 0$ 时,

$$P(X_i(t+1) | X(t)) = \begin{cases} \frac{1}{1+e^{-\alpha}}, & X_i(t+1) = X_i(t), \\ \frac{e^{-\alpha}}{1+e^{-\alpha}}, & X_i(t+1) = -X_i(t), \end{cases}$$

这两个模型之间的对应体现在: 当噪声参数 α 和 β 趋向于正无穷时, 随机模型收敛至确定性模型. 然而, 随机布尔网络却蕴含了确定性网络中没有的大量信息, 我们将在之后一一说明.

需要注意的是, 对于给定的有限状态确定性网络 (2.1), 我们都可以通过引入合适参数 (例如, 这里的 α 和 β) 来建立随机性的对应网络, 即 Boltzmann 机. 所以许多实际应用中, 均可灵活使用本文各种理论方法解决相关问题.

3 指数扰动马氏链理论的推广: 非平衡态活化能势垒和最佳转移路径

正如之前所说, 我们的主要目标在于找出多吸引子之间的相对稳定性. 在确定性模型中, 仅有的信息是吸引域的大小, 然而一个大的吸引域并不一定对应于一个更重要的吸引子. 相对地, 在随机性模型中, 我们可以在噪声趋于零的极限过程中分析各个吸引子的极限分布, 这将为相对稳定性的分析提供更有力的支持. 噪声趋于零类比于物理学中的热力学极限, 而在噪声趋于零时吸引子的相对稳定性随着参数发生质变的现象, 可以类比于物理里的相变.

3.1 指数扰动马氏链的已有数学理论

这里将采用指数扰动马氏链的数学理论^[29]. 利用该理论, 我们能顺利定义两个吸引子之间转移路径的非平衡态“活化能势垒”, 且如此定义对于不动点和极限环均有效. 我们将首先说明, 在两个吸引子共存的情形中, 如果活化能势垒不相等, 则当噪声趋于零时具有“较低活化能势垒”的吸引子将在概率上占主导地位; 换言之, 这一系统中另一吸引子出现的概率将趋于零.

一般地, 我们考虑在状态空间 S_0 上的一族转移概率矩阵为 $\{\mathbb{P}^\beta; \beta \in [0, +\infty]\}$ 的马氏链 (即对每个 $\beta \in [0, +\infty]$, $\mathbb{P}^\beta$ 都在 S_0 上定义了一个相应的马氏链). 若该系统满足对任意 $\xi, \eta \in S_0$, 有

$$p^\infty(\xi, \eta) = \lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(\xi, \eta),$$

$$C_{\xi\eta} = \lim_{\beta \rightarrow \infty} -\frac{1}{\beta} \log p^\beta(\xi, \eta)$$

存在, 且若 $p^\infty(\xi, \eta) = 0$, 有 $C_{\xi\eta} > 0$ 成立, 则称其为指数扰动马氏链, 其中各 $C_{\xi\eta}$ 可视为状态 ξ 与 η 之间的活化能差. 现对任意子集 $K \subset S_0$, 定义马氏链 $\{X_n\}$ 离开 K 的时间

$$\mu(K) = \inf\{n; X_n \notin K\},$$

和首达 K 的时间

$$\sigma(K) = \inf\{n; X_n \in K\}.$$

令 $\mathbb{P}^\infty$ 中的所有常返类 (吸引子) 为 $\{A_1, \dots, A_s\}$, 每个 A_i 的“吸引域”为

$$B_i = \{\xi; \mathbb{P}^\infty(\sigma(A_i) < \infty | X_0 = \xi) > 0\}.$$

根据上述, 一条轨道 $\{X_i = \xi_i, i = 0, 1, 2, \dots, l\}$ 的活化能可定义为 $\sum_{k=1}^l C_{\xi_{k-1}\xi_k}$. 因此, 离开 B_i 所需跨越的最小“活化能势垒”

$$T(B_i) = \min \left\{ \sum_{k=1}^l C_{\xi_{k-1}\xi_k}; l \geq 1, \xi_0 \in A_i, \xi_1, \dots, \xi_{l-1} \in B_i, \xi_l \notin B_i \right\},$$

而从吸引子 i 到吸引子 j 所需要跨越的“活化能势垒”

$$\Delta\Phi_{ij} = \min \left\{ \sum_{k=1}^l C_{\xi_{k-1}\xi_k}; l \geq 1, \xi_0 \in A_i, \xi_1, \dots, \xi_{l-1} \in B_i, \xi_l \in B_j \right\}.$$

可以想象出, 从吸引子 i 到吸引子 j 的“活化能势垒”越大, 该马氏链就越不容易从吸引子 i 转移到吸引子 j . 下面的定理定量刻画了两个吸引子之间的“活化能势垒”对平均转移时间的影响.

定理 3.1 [29] 在以 S_0 为状态空间、 $\{\mathbb{P}^\beta; \beta \in [0, +\infty]\}$ 为转移概率矩阵族的指数扰动马氏链中, 假设吸引子、吸引域及各吸引子之间的“活化能势垒”如上定义, 则从吸引子 i 到吸引子 j 的平均转移时间 τ_{ij} 满足

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{1}{\beta} \log \langle \tau_{ij} \rangle = \Delta\Phi_{ij}. \quad (3.1)$$

直观上这个表达式说明, 在噪声参数充分小时, 马氏链在两个吸引子之间的转移行为将集中于最佳转移路径, 即具有最小活化能势垒的转移路径. 同时, 其“极限转移速率”, 即 $\frac{1}{\langle \tau_{ij} \rangle}$, 所具有的指数形式与 Arrhenius 方程类似, 因此得名“活化能势垒”. 因此, 在吸引子间活化能势垒不相等的情形下, 具有较低“势能”的吸引子将趋于全局稳定. 我们称此现象为“噪声诱导的全局吸引行为”.

3.2 最佳转移路径

定理 3.1 可以简洁且有效地刻画两个吸引子之间存在活化能差的情形, 然而在很多情形下, 吸引子之间的活化能势垒是相同的, 即 $\Delta\Phi_{12} = \Delta\Phi_{21}$. 我们将进一步说明, 在以确定性模型为极限的指数扰动马氏链中, 各条最佳转移路径的概率比重在极限意义下是相同的, 据此可以推出两个吸引子间平均转移时间比例的极限值. 因此, 我们进一步得到下面的定理:

定理 3.2 设以 S_0 为状态空间, $\{\mathbb{P}^\beta; \beta \in [0, +\infty]\}$ 为转移概率矩阵族的指数扰动马氏链恰有两个吸引子 A_1 和 A_2 , 且它们之间的活化能势垒满足 $\Delta\Phi_{12} = \Delta\Phi_{21}$. 如果该族马氏链的极限是确定性的 (即 $\forall \eta_1, \eta_2 \in S_0, \lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(\eta_1, \eta_2) = 0$ 或 $\lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(\eta_1, \eta_2) = 1$), 那么它们之间转移时间的比例满足

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{\langle \tau_{12} \rangle}{\langle \tau_{21} \rangle} = \frac{|A_1| \cdot n_{21}}{|A_2| \cdot n_{12}}, \quad (3.2)$$

其中 $|A_i|$ ($i = 1, 2$) 表示吸引子 i 中的状态个数, n_{12} (n_{21}) 表示相应方向最佳转移路径 (即使得各条边活化能差总和达到最小可能值的路径) 的条数.

注意到 (3.2) 右边出现的是吸引子的状态个数而非吸引域的状态个数. 直观上可以这样理解: 当噪声充分微弱 (即 β 充分大) 时, 马氏链将主要集中在吸引子上运行, 在吸引域中除吸引子之外的其他状态的停留时间相比较而言极短. 所以, 转移时间比例的极限也将仅依赖于吸引子的大小和最佳转移路径的条数, 而非吸引域的大小.

证明 对任意子集 $K \subset S_0$, 及转移概率矩阵 $\mathbb{P}^\beta$, 定义 $G(K)$ 为满足如下条件的映射 $g: K \rightarrow S_0$ 的集合: g 不将任意 K 的非空子集映入自身. 对 $p \in K, q \in S_0 \setminus K$, 如果存在 K 中不同状态 $x_1, \dots, x_k$,

使得 $g(p) = x_1, g(x_k) = q, g(x_j) = x_{j+1} (1 \leq j \leq k-1)$, 我们称 “ $g \in G(K)$ 将 p 导向 q ”. 我们进一步定义 $G_{pq}(K)$ 为所有将 p 导向 q 的 $g \in G(K)$ 的集合. 此外对任意 $g: K \rightarrow S_0$, 定义

$$\pi^\beta(g) = \prod_{x \in K} p^\beta(x, g(x)).$$

基于上述定义, 子集 K 的 “势能” 以及状态之间的 “活化能差” 可以更直接地等价表达如下 (参见文献 [29]):

$$T(K) = \min_{g \in G(K)} \Pi(g), \quad T_{\xi\eta}(K) = \min_{g \in G_{\xi\eta}(K)} \Pi(g),$$

其中 $\Pi(g) = \lim_{\beta \rightarrow \infty} -\frac{1}{\beta} \log \pi^\beta(g)$. 事实上, 有

$$\Pi(g) = \sum_{\xi \in K} C_{\xi g}(\xi), \quad T(K) = \min_{g \in G(K)} \sum_{\xi \in K} C_{\xi g}(\xi), \quad T_{\xi\eta}(K) = \min_{g \in G_{\xi\eta}(K)} \sum_{\xi \in K} C_{\xi g}(\xi).$$

根据文献 [29, 引理 1.3], 平均离开时间满足

$$\mathbb{E}_p \mu(K) = \frac{\sum_{g \in G(K \setminus \{p\})} \pi(g) + \sum_{j \in K \setminus \{p\}} \sum_{g \in G_{pj}(K \setminus \{j\})} \pi(g)}{\sum_{g \in G(K)} \pi(g)}.$$

故当极限马氏链有两个常返类时,

$$r^\beta \triangleq \frac{\tau_{12}}{\tau_{21}} = \frac{\mathbb{E}_{\xi_1}^\beta \mu(B_1)}{\mathbb{E}_{\xi_2}^\beta \mu(B_2)} = \frac{s_1^\beta}{s_2^\beta} \cdot \frac{\sum_{g \in G(B_2)} \pi^\beta(g)}{\sum_{g \in G(B_1)} \pi^\beta(g)},$$

其中

$$s_1^\beta = \sum_{g \in G(B_1 \setminus \{\xi_1\})} \pi^\beta(g) + \sum_{\eta \in B_1 \setminus \{\xi_1\}} \sum_{g \in G_{\xi_1\eta}(B_1 \setminus \{\eta\})} \pi^\beta(g).$$

s_2^β 亦可类似定义. 下面证明

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} s_i^\beta = |A_i|, \quad (3.3)$$

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{\sum_{g \in G(B_2)} \pi^\beta(g)}{\sum_{g \in G(B_1)} \pi^\beta(g)} = \frac{n_{21}}{n_{12}}. \quad (3.4)$$

首先, 注意到 s_1^β 是有限和, 其中每个加项是 $\mathbb{P}^\beta$ 中的有限个概率值的乘积. 又因为这里极限马氏链是确定性的, 所以对任意 $\eta_1, \eta_2 \in S_0$, 有

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(\eta_1, \eta_2) = 0 \quad \text{或者} \quad \lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(\eta_1, \eta_2) = 1.$$

因此, $\lim_{\beta \rightarrow \infty} s_1^\beta$ 等于当 $\beta \rightarrow \infty$ 时那些趋于 1 的加项的个数, 亦即在 $G(B_1 \setminus \{\xi_1\}) \cup G_{\xi_1\eta}(B_1 \setminus \{\eta\})$ 中使得对任意边 $(x, g(x))$, $\lim_{\beta \rightarrow \infty} p^\beta(x, g(x)) = 1$ 的映射 g 的个数. 需要注意, 根据定义, g 不能将任意子集映入自身.

若 $\xi_1 \in A_1$ (B_1 中的极限环), 则满足上述条件的 $g \in G(B_1 \setminus \{\xi_1\})$ 恰有一个, 它将每个 $\eta \in B_1 \setminus \{\xi_1\}$ 映至其极限确定性马氏链的自然后继. 此外恰有 $(|A_1| - 1)$ 个可取的状态 $\eta \in B_1 \setminus \{\xi_1\}$, 使得存在概率比重趋于 1 的 g_η (即将任意 $\mu \in B_1 \setminus \{\eta\}$ 映至其自然后继), 也满足作为 $G_{\xi_1\eta}(B_1 \setminus \{\eta\})$ 的要求— g 将 ξ_1

导向 η , 同时不将任意非空的 $K \subset B_1 \setminus \{\eta\}$ 映入自身. 易见这样的 η 的集合即为 $A_1 \setminus \{\xi_1\}$, 因为我们可以验证 $g_\eta(\eta \in A_1 \setminus \{\xi_1\})$ 满足要求, 而 $g_\eta(\forall \eta \in B_1 \setminus A_1)$ 不满足, 它将 A_1 映入了自身.

若 $\xi_1 \in B_1 \setminus A_1$, 则没有 $g \in G(B_1 \setminus \{\xi_1\})$ 满足上述要求, 因为仅有的将 $\eta \in B_1 \setminus \{\xi_1\}$ 映至其自然后继的映射 g 将 A_1 映入了自身. 然而却恰好有 $|A_1|$ 个可取的状态 η 使得同上定义的 g_η 满足 $G_{\xi_1\eta}(B_1 \setminus \{\eta\})$ 的全部条件, 这些 η 的集合即为 A_1 . 其原因是, 如果在确定性模型中以 ξ_1 起始, 我们总将踏入 A_1 , 同时仅当 $\eta \in A_1$ 时我们才能避免 g_η 将 A_1 映入自身.

综上所述, 无论 ξ_1 是否在 A_1 中, 总有 $\lim_{\beta \rightarrow \infty} s_1^\beta = |A_1|$; 类似地, $\lim_{\beta \rightarrow \infty} s_2^\beta = |A_2|$. 所以, 为了证明等式 (3.2), 我们只需证明等式 (3.4).

与 s_i^β 类似, (3.4) 左边的分子分母也都是有限和, 其中每项是有限个概率值的乘积. 这个分式与 $\frac{s_1^\beta}{s_2^\beta}$ 的本质区别在于, 由于 g 不能将任意非空子集映入自身, 然而确定性模型中每个 B_i 都有圈, 故对任意 $g \in G(B_i)$ ($i = 1, 2$), 至少存在一条边 $(x, g(x))$, $g(x)$ 不是 x 的自然后继. 这说明

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \pi^\beta(g) = 0, \quad \forall g \in G(B_i),$$

所以, 我们需要比较分子分母的高阶小量.

根据等式 (2.2) 和前述的参数确定比例假设, 我们可将每个 $\mathbb{P}^\beta$ 中的元素表示为

$$p^\beta(\xi, \eta) = \prod_{i=1}^N \frac{1}{1 + e^{V_{\xi\eta}^{(i)}\beta}},$$

其中 $V_{\xi\eta}^{(i)}$ ($\xi, \eta \in S_0, i \in \{1, \dots, N\}$) 为实常数. 由定义可知,

$$C_{\xi\eta} = \lim_{\beta \rightarrow \infty} -\frac{1}{\beta} \log p^\beta(\xi, \eta) = \sum_{i=1}^N \lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{\log(1 + e^{V_{\xi\eta}^{(i)}\beta})}{\beta} = \sum_{i=1}^N \max\{V_{\xi\eta}^{(i)}, 0\}.$$

令 $\widetilde{V_{\xi\eta}^{(i)}} = \max\{V_{\xi\eta}^{(i)}, 0\}$, 则根据转移概率的形式

$$p^\beta(\xi, \eta) = \prod_{i=1}^N e^{-\widetilde{V_{\xi\eta}^{(i)}}\beta} (1 + o(e^{-V_0\beta})) = e^{-C_{\xi\eta}\beta} (1 + o(e^{-V_0\beta})),$$

其中 V_0 是一个正实数, 仅依赖于噪声常数之间的比例.

另一方面, 注意到对任意 $g \in G(B_i)$, 至少存在一条路径 $(\xi_0, \xi_1, \dots, \xi_l)$ 使得 $g(\xi_i) = \xi_{i+1}$ ($0 \leq i \leq l-1$); $\xi_0 \in A_i$, $\xi_1, \dots, \xi_{l-1} \in B_i \setminus A_i$, 且 $\xi_l \in B_i$ (事实上, 如果不成立, 那么 g 将至少把某个 A_i 的子集映入自身). 所以,

$$\begin{aligned} \pi^\beta(g) &= \prod_{i=0}^{l-1} p^\beta(\xi_i, \xi_{i+1}) \cdot \prod_{x \in B \setminus \{\xi_0, \dots, \xi_{l-1}\}} p^\beta(x, g(x)) \\ &= \prod_{i=0}^{l-1} e^{-C_{\xi_i \xi_{i+1}}\beta} (1 + o(e^{-V_0\beta})) \cdot \prod_{x \in B \setminus \{\xi_0, \dots, \xi_{l-1}\}} p^\beta(x, g(x)) \\ &= e^{-T_g\beta} (1 + o(1)) \quad (\beta \rightarrow \infty), \end{aligned}$$

其中正常数

$$T_g \geq \sum_{i=0}^{l-1} C_{\xi_i \xi_{i+1}} \geq \min \left\{ \sum_{k=0}^{l-1} C_{\xi_k \xi_{k+1}}; l \geq 1, \xi_0 \in A_i, \xi_1, \dots, \xi_{l-1} \in B_i, \xi_l \notin B_i \right\} = T(B_i) = \Delta\Phi_{ij}.$$

进一步, 我们注意到 $T_g = \Delta\Phi_{ij}$ 当且仅当 g 诱导出一条从 A_i 至 B_i 外且具有最小可能“活化能势垒”的路径, 同时将定义域中其他状态映至其自然后继 (这保证了 g 不包含圈). 所以那些满足 $T_g = \Delta\Phi_{ij}$ 的映射 g 是与从 A_i 到 B_i 外的具有最小能量的路径一一对应的, 则

$$\sum_{g \in G(B_{1(2)})} \pi^\beta(g) \sim n_{12(21)} \Delta\Phi_{12(21)}, \quad \beta \rightarrow \infty,$$

其中 n_{12} (n_{21}) 表示从吸引子 1 (2) 到吸引子 2 (1) 的所有路径中达到最小活化能势垒的条数.

最后, 注意到在非全局吸引的情形下 $\Delta\Phi_{12} = \Delta\Phi_{21}$, 故由上可知,

$$\lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{\sum_{g \in G(B_2)} \pi^\beta(g)}{\sum_{g \in G(B_1)} \pi^\beta(g)} = \frac{n_{21}}{n_{12}}.$$

综上所述, 定理证毕. $\square$

结合等式 (3.2) 和遍历定理, 我们推出两个吸引子的净环流^[30] (定义为其中任意状态的平均发生机会, 适用于不动点和极限环) c_1 和 c_2 满足

$$\begin{cases} |A_1| \cdot c_1 + |A_2| \cdot c_2 = 1, \\ \frac{c_1}{c_2} = \frac{n_{21}}{n_{12}}, \end{cases} \quad (3.5)$$

至此, 我们可以精确计算出吸引子的极限概率分布.

4 应用一: 人造算例

根据上述理论, 首先模拟了一个较大规模的人造布尔网络模型 (即一个人为构造、暂无生物等实际意义的模型), 以此为例展示计算极限环流的过程并验证算法的有效性.

如第 2 节的设定, 我们将状态空间构造为 $\{-1, 1\}^S$, 其中 $S = \{1, 2, \dots, 10\}$. 我们来构造以 α 和 β 为参数的马氏链, 其中取矩阵 T 如下:

$$T = \begin{pmatrix} -1 & 1 & -1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & -1 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

为方便起见, 我们进一步为状态编号为 $0, 1, \dots, 1023$, 每个数字对应的 10 维布尔向量即为其二进制表示中将所有“0”换为“-1”的结果. 根据确定性布尔网络的动力学规则, 我们发现这个网络有两个

极限环 $A_1 = (131, 421, 868, 578)$ 和 $A_2 = (155, 445, 892, 602)$, 且相应的随机性布尔网络在参数 α 和 β 趋于正无穷时以相应的确定性布尔网络为极限.

在此一个值得注意的问题是, 系统参数 α 和 β 应以何种形式同时趋于正无穷, 即我们研究的噪声趋于零的情形下各噪声参数应当保持怎样的相对关系? 事实上, 在包括本例及下节的实际生物模型中都将考虑线性关系, 固定各噪声参数之间的比例, 然后研究它们趋于无穷时系统极限行为在不同比例下的表现. 一个理由在于, 在这种线性关系假定下, 模型能转化为如第 3 节所述的单参数指数扰动马氏链, 我们即可利用其数学理论对模型进行精细而有效的刻画; 此外, 第 5 节还进一步说明, 在实际模型中, 噪声参数线性关系的假定更是问题本质的体现.

鉴于如上原因, 假设 $\alpha = k\beta$, 其中常数 $k \in (0, +\infty]$, 于是可以验证对每个固定的 k , 模型均构成单参数 β 控制的指数扰动马氏链, 且具有确定性的极限网络, 以极限环 A_1 和 A_2 为吸引子. 进一步我们发现, 对广泛的取值 k , 极限环 A_1 和 A_2 之间两个方向的最小能量势垒及对应路径条数都相等 (最小能量势垒均为 2, 最佳转移路径的条数均为 3). 故为检验第 3 节理论对于极限环大小不等的情形 (包括退化成不动点的情形), 活化能势垒相等或不等的情形, 以及最小能量路径条数不同的情形下我们的方法对计算极限环流的准确性和有效性, 我们对于这个网络进行稍加改动. 具体而言, 对于从状态 131 之外的其他状态至所有状态的转移概率和相关能量保持不变, 以三种方式重新定义从状态 131 至所有状态的转移概率并相应调整相关能量如下:

情形 1 设定从状态 131 至自身的能量改为 0, 从 131 至其他所有状态的能量改为 10, 相应的转移概率调整为

$$p^\beta(131, \eta) = \begin{cases} C_1 \cdot e^{-10\beta}, & \eta \neq 131, \\ C_1, & \eta = 131, \end{cases}$$

其中 C_1 是归一化常数.

情形 2 设定从状态 131 至自身的能量改为 0, 从 131 至状态 445 的能量改为 2, 从状态 131 至其他所有状态的能量改为 10, 相应的转移概率调整为

$$p^\beta(131, \eta) = \begin{cases} C_2 \cdot e^{-10\beta}, & \eta \notin \{131, 445\}, \\ C_2 \cdot e^{-2\beta}, & \eta = 445, \\ C_2, & \eta = 131, \end{cases}$$

其中 C_2 是归一化常数.

情形 3 设定从状态 131 至自身的能量改为 0, 从 131 至状态 445 和 602 的能量改为 2, 从状态 131 至其他所有状态的能量改为 10, 相应的转移概率调整为

$$p^\beta(131, \eta) = \begin{cases} C_3 \cdot e^{-10\beta}, & \eta \notin \{131, 445, 602\}, \\ C_3 \cdot e^{-2\beta}, & \eta \in \{445, 602\}, \\ C_3, & \eta = 131, \end{cases}$$

其中 C_3 是归一化常数.

若仍假设 $\alpha = k\beta$, 其中 $k \in (0, +\infty]$, 则容易证明对每个固定的 k , 在上述三个情形中, 模型也均可构成单参数 β 控制的指数扰动马氏链, 且具有确定性的极限网络. 更具体地, 确定性网络的吸引子结构均被改为一个不动点和一个极限环的情形, 即 $\tilde{A}_1 = (131)$, $A_2 = (155, 445, 892, 602)$. 为具体分析, 不

图 1 人造算例中的最小活化能势垒、最优路径条数和随机模拟结果 (取定参数比 $\alpha/\beta = 1$). (a) 情形 1 下最优转移路径条数和吸引子之间转移速率的主导项; (b) 情形 2 下最优转移路径条数和吸引子之间转移速率的主导项; (c) 情形 3 下最优转移路径条数和吸引子之间转移速率的主导项; (d) 三种情形下吸引子 (不动点) 1 的理论极限概率分布和随机模拟结果比较, 这里设 $\alpha = \beta = 4$, 并在每种情形下模拟长度为 10^5 的轨道

妨取定 $k = 1$, 那么三种情形下从 A_2 至 $\tilde{A}_1$ 的最小能量均为 2, 最优转移路径条数均为 3; 就相反方向而言, 第一种情形下从 $\tilde{A}_1$ 至 A_2 的最小能量为 10 (即为全局吸引的情形); 第二种情形下从 $\tilde{A}_1$ 至 A_2 的最小能量为 2, 并有一条最优转移路径; 第三种情形下从 $\tilde{A}_1$ 至 A_2 的最小能量为 2, 并有两条最优转移路径 (见图 1(a)–1(c)). 所以, 对于第一种情形, 根据第 3.1 小节中的结论, 当 β 趋于正无穷时吸引子 $\tilde{A}_1$ 将成为全局吸引子; 对于第二和第三种情形, 根据第 3.2 小节中的等式组 (3.5), 即可分别推得当 β 趋于正无穷时极限环 $\tilde{A}_1$ 的极限概率分布分别为 $\frac{3}{7}$ 和 $\frac{3}{11}$ (见图 1(d) 中的蓝色部分).

另一方面, 我们根据概率转移矩阵可以直接模拟轨道并统计频率作为相应概率的估计. 实际模拟中假定 $\alpha = \beta = 4$, 对三种情形进行模拟, 每条轨道运行 10^5 步. 最终模拟的结果见图 1(d) 红色部分, 与理论非常吻合.

5 应用二: p53 动力学

本节将前述理论应用于一个真实的生物系统的例子中, 其模型为图 2(a) 中的生物图标对应的布尔网络模型, 各个分量分别为 (p53, Siah-1, β -catenin, p14/19 ARF, Mdm-2). 根据之前章节, 布尔网络中的每个状态均可由一个 ± 1 组成的向量表示, 其代表该状态中每个组成分量是否活跃.

5.1 具体模型

在确定性网络中, 由当前状态决定下一状态的法则与第 2 节仅有微小的不同, 具体如下 (参见文

图 2 Siah-1/beta-catenin/p14/19 ARF 关系图和确定性布尔网络模型. (a) Siah-1/beta-catenin/p14/19 ARF 环图, 根据文献 [31] 重绘; (b) $\delta = 1$ 时的确定性布尔网络图, 其中数字 0–31 对应 32 个布尔状态的法则为将每个数字二进制表示之后用 “-1” 代替 “0”; (c) $\delta = 0$ 时的确定性布尔网络图, 与 $\delta = 1$ 时略有不同

献 [20, 22, 24, 32]):

令矩阵 $T = \{T_{ij}\}$, 其中, 若图 2(a) 中蛋白质 j 有箭头指向蛋白质 i , 则令 $T_{ij} = 1$ (促进作用), 而若蛋白质 j 有平头箭头指向蛋白质 i , 则令 $T_{ij} = -1$ (抑制作用). 其他元素设为 0. 确定性的模型如下设置: 若 $X(t) \neq (-1, -1, 1, 1, -1)$, 则

$$X_i(t+1) = \begin{cases} \text{sign}(H_i), & \text{若 } H_i \neq 0, \\ X_i(t), & \text{若 } H_i = 0, \end{cases} \quad (5.1)$$

其中

$$\text{sign}(x) = \begin{cases} 1, & x > 0, \\ 0, & x = 0, \\ -1, & x < 0, \end{cases}$$

且 $H_i = \sum_j T_{ij} X_j(t)$ 是第 i 个分量的输入.

另一个系统参数 δ 指示细胞处于正常环境 ($\delta = 0$) 或者处于外界某种干扰 (如 DNA 损坏) 中 ($\delta = 1$). 根据图 2(a), 在正常细胞中蛋白质 p53 的水平较低, 从而导致 SIAH-1 的较低表达; 抑制 SIAH-1 促进了 β -catenin 和 p19/14ARF, 又导致 Mdm-2 被抑制. 因此, 状态 $(-1, -1, 1, 1, -1)$ 理应为 $\delta = 0$ 时确定性系统的不动点, 即若 $X(t) = (-1, -1, 1, 1, -1)$, 则 $X(t+1) = (-1, -1, 1, 1, -1)$. 而

一旦细胞遭到外界破坏 ($\delta = 1$), 则蛋白质 p53 将第一个被激活, 即若 $X(t) = (-1, -1, 1, 1, -1)$, 则 $X(t+1) = (1, -1, 1, 1, -1)$.

无论 δ 取何值, 确定性模型中总有两个吸引子 (图 2(b) 和 2(c) 中的数字 0–31 对应 32 个布尔状态的法则为将每个数字二进制表示之后用 “-1” 代替 “0”). 当 $\delta = 1$ 时, 两个吸引子均为极限环 (见表 1 和 2). 两个极限环的吸引域大致相当 (分别为 12 和 20 个状态), 我们并不能明显看出哪个更加稳定. 当 $\delta = 0$ 时, 确定性模型的极限环 1 被不动点 $(-1, -1, 1, 1, -1)$ (状态编号 6) 所替代.

然而事实上只有极限环 1 与观测到的 p53 动力学 Siah-1/beta-catenin/p14/19 ARF 圈吻合^[31], 指的是正常细胞, 与正常细胞应对外部伤害的反应是一致的, 而极限环 2 暂时没有生物学实验支撑, 我们觉得这应该是个隐藏的, 平时不会表现出来的非正常的细胞状态.

为进一步理解这个现象, 我们需要使用随机模型探究吸引子的相对稳定性和转移时间.

在随机模型中, 我们通过噪声参数 α 、 β 和 γ 来刻画转移概率 (修改自文献 [21, 23, 24, 32]):

$$P(X(t+1) | X(t)) = \prod_i P(X_i(t+1) | X(t)), \quad (5.2)$$

其中若 $H_i \neq 0$, 且 $X(t) \neq (-1, -1, 1, 1, -1)$ 或 $i \geq 2$, 则

$$P(X_i(t+1) | X(t)) = \frac{\exp(\beta X_i(t+1) H_i)}{\exp(\beta H_i) + \exp(-\beta H_i)};$$

若 $H_i = 0$, 且 $X(t) \neq (-1, -1, 1, 1, -1)$ 或 $i \geq 2$, 则

表 1 极限环 1 的状态演化表

时间	p53	Siah-1	β -catenin	p14/19 ARF	Mdm-2	状态编号
1	1	-1	1	1	-1	22
2	1	1	1	1	-1	30
3	1	1	-1	1	-1	26
4	1	1	-1	-1	-1	24
5	1	1	-1	-1	1	25
6	-1	1	-1	-1	1	9
7	-1	-1	-1	-1	1	1
8	-1	-1	1	-1	1	5
9	-1	-1	1	1	1	7
10	-1	-1	1	1	-1	6

表 2 极限环 2 的状态演化表

时间	p53	Siah-1	β -catenin	p14/19 ARF	Mdm-2	状态编号
1	-1	1	-1	1	1	11
2	-1	-1	-1	-1	-1	0
3	1	-1	1	-1	-1	20
4	1	1	1	1	1	31

$$P(X_i(t+1) | X(t)) = \begin{cases} \frac{1}{1+e^{-\alpha}}, & X_i(t+1) = X_i(t), \\ \frac{e^{-\alpha}}{1+e^{-\alpha}}, & X_i(t+1) = -X_i(t); \end{cases}$$

若 $X(t) = (-1, -1, 1, 1, -1)$, 则

$$P(X_1(t+1) | X(t)) = \begin{cases} \frac{e^{-\gamma}}{1+e^{-\gamma}}, & X_1(t+1) = X_1(t), \\ \frac{1}{1+e^{-\gamma}}, & X_1(t+1) = -X_1(t), \end{cases}$$

这里 $\gamma \in \mathbb{R} \cup \{\pm\infty\}$.

为更好展现随机布尔网络的行为, 我们在图 3(a) 中直接画出了一条 $\alpha = 8$ 、 $\beta = 3$ 和 $\gamma = +\infty$ 时的随机轨道. 上方面板中展示的是短时间内的局部快速同步现象 (极限环 1, 周期 = 10); 中间面板是

图 3 随机轨道可视化. (a) 随机轨道及其同步性, 随机模拟的参数选为 $\alpha = 8$, $\beta = 3$, $\gamma = +\infty$, x 轴 (t) 代表时间, y 轴 ($\tilde{X}(t)$) 代表状态编号; (b) 给定 $\gamma = +\infty$, 不同 α 和 β 下极限环 2 的净环流

一段时间之后的随机轨道, 表现出另一套同步动力学 (极限环 2, 周期 = 4); 下方面板展示的是更大时间尺度上的轨道行为, 我们可以看出该随机轨道在两个极限环之间以某种规律跳转. 最近的文献 [33] 也研究了一个类似的由噪声诱导从而使生物系统在两个极限环之间跳跃的现象.

通过进一步的随机模拟, 我们在图 3(b) 中展示给定 $\gamma = +\infty$, 极限环 2 的净环流与 α 和 β 之间的关系, 其中净环流 = 0.25 (即其状态个数的倒数) 可表明其全局稳定性, 即所谓“噪声诱导的全局吸引行为”. 从图中易于看出, 在 $\lim_{\beta \rightarrow +\infty} \alpha/\beta$ 为小于 2 的非负常数的情形下, 当 $\beta \rightarrow +\infty$ (噪声趋于 0) 时就会发生全局吸引现象; 而其他情形下该现象则不会发生. 类似地, 如果假设 $\alpha = +\infty$, 那么关于 β 和 γ 的使全局吸引现象发生的参数区域的边界也是线性的. 这从某种意义上说明了 α 、 β 和 γ 之间的线性关系假定是合理的.

根据上述理由, 我们在使得随机模型趋于 $\delta = 1$ 的确定性模型, 即 α 、 β 和 γ 均趋于正无穷时, 设定其保持关系 $\alpha = k\beta$, $\gamma = l\beta$ (k 和 l 非负); 而在使得随机模型趋于 $\delta = 0$ 的确定性模型, 即 α 、 β 和 $-\gamma$ 均趋于正无穷时, 设定其保持关系 $\alpha = k\beta$, $\gamma = -l\beta$. 可以验证在这样的设定下, 对固定的 k 和 l , 系统将成为第 3 节所述单参数含指数扰动的马氏链, 且其中任意两个状态之间 (不妨记为从 ξ 到 η) 的转移概率可以通过参数 β 、预先设定的比例系数 k 和 l 表示为

$$\prod_{i=1}^N \frac{1}{1 + e^{V_{\xi\eta}^{(i)}\beta}},$$

其中 $V_{\xi\eta}^{(i)}$ 是 k 和 l 的函数. 故之前的理论可以很容易地运用至此.

图 4(c) 和 4(d) 分别描述了 $\delta = 1$ 和 $\delta = 0$ 时最小活化能势垒差 $\Delta\Phi_{21} = \Delta\Phi_{21} - \Delta\Phi_{12}$ 的取值. 对照等式 (3.1) 和 (3.2), 我们可以定性判定出极限环流的情形: $\Delta\Phi_{12} < \Delta\Phi_{21}$ 意味着极限环 2 的主导性, 即当 $\beta \rightarrow \infty$ 时 $\frac{T_{21}}{\tau_{12}}$ 以指数速度趋于正无穷; 而 $\Delta\Phi_{12} = \Delta\Phi_{21}$ 则意味着两个极限环之间有非退化的极限分布 (这个例子不存在 $\Delta\Phi_{12} > \Delta\Phi_{21}$ 的情形, 但若换一个 T 矩阵, 这是完全可能发生的情形).

这两种本质上不同的极限行为将比例参数 k 和 l 的二维区域划为两部分, 类似统计力学中的相变现象, 其中直线 $k = 2$ 和 $k + l = 2$ 可分别视为 $\delta = 1$ 和 $\delta = 0$ 两种情形的临界表面. 对于 $\delta = 1$ 的情形, 最小活化能势垒 $\Delta\Phi_{12} = \min(k, 2)$, $\Delta\Phi_{21} = 2$, 甚至与 l 的选取无关. 此时相 I (即极限环 2 全局吸引) 发生的充要条件为 $k < 2$. 另一方面, 对于 $\delta = 0$ 的情形, 最小能量势垒 $\Delta\Phi_{12} = \min(k + l, 2)$, $\Delta\Phi_{21} = 2$, 故相 I 发生的充要条件为 $k + l < 2$.

我们继续分析相 II, 即两边最小活化能势垒相同的相. 在此情形下, 等式 (3.5) 可以帮助我们得出两个极限环的精确极限分布. 图 5 展示了此时 (以及处于临界表面时) 最佳转移路径的条数及转移速率的首要项. 在随机模型趋于 $\delta = 1$ 的确定性模型的情形中, 若比例参数 $k > 2$, 则从极限环 1 至极限环 2 共有 10 条最佳转移路径, 而相反方向则有 8 条最佳转移路径 (见图 5(a)). 鉴于 $|A_1| = 10$, $|A_2| = 4$, 我们得出 $c_1 = \frac{1}{15}$, $c_2 = \frac{1}{12}$. 在临界表面 $k = 2$ 处, n_{12} 变为 12, 于是 $c_1 = \frac{1}{16}$, $c_2 = \frac{3}{32}$. 这些结果与图 4(a) 中的数值结果完全相符. 类似地, 在随机模型趋于 $\delta = 0$ 的确定性模型的情形中, 若比例参数 $k + l > 2$, 则从极限环 2 至退化为不动点的吸引子共有 8 条最佳转移路径, 而相反方向则有 1 条最佳转移路径 (见图 5(c)). 鉴于 $|A_1| = 1$, $|A_2| = 4$, 我们得出 $c_1 = \frac{2}{3}$, $c_2 = \frac{1}{12}$. 在临界表面 $k + l = 2$ 处, n_{12} 变为 3, 于是 $c_1 = \frac{2}{5}$, $c_2 = \frac{3}{20}$. 这些结果与图 4(b) 中的数值结果完全相符.

5.2 结点之间相互作用的强弱对极限行为的影响

我们也可利用第 3 节的理论来分析结点之间相互作用的强度 (即矩阵 T 中的元素) 对吸引子间的平均转移时间和最佳转移路径条数的影响; 由此, 我们可以进一步筛选出该生物系统中相对重要的

图 4 随机模型的极限行为及其与“最小活化能势垒”的关系. (a) $\delta = 1$ 时, 取 $\beta = 50$, 极限环 1 的净环流与 k 和 l 的关系, 这里 $\alpha = k\beta$, $\gamma = l\beta$; (b) $\delta = 0$ 时, 取 $\beta = 50$, 极限环 1 的净环流与 k 和 l 的关系, 这里 $\alpha = k\beta$, $\gamma = -l\beta$; (c) $\delta = 1$ 时最小活化能势垒差与 k 和 l 的关系; (d) $\delta = 0$ 时最小活化能势垒差与 k 和 l 的关系

图 5 相 II (包括临界表面) 各情形最佳转移路径的条数及转移速率首要项. (a) $\delta = 1, k > 2$; (b) $\delta = 1, k = 2$; (c) $\delta = 0, k + l > 2$; (d) $\delta = 0, k + l = 2$

若干对相互作用. 这里我们继续之前的例子, 分析 T 中非零元素的微小变化如何影响能量势垒、最佳转移路径和极限环之间的极限概率分布.

首先需要注意的是, 为了不改变各部分相互作用的客观规律, 我们不能改变 T 中元素的正负号; 特别地, 我们不改变 T 中所有零元素. 另一方面, 由于我们主要关心最小活化能势垒对于 T 中非零元素的“微小变化”是否敏感, 我们将仅分析 T 中各非零元素的绝对值在区间 $(0, 2]$ 变动时的情形.

即使在上述约定下, 确定性网络的结构也会与图 2 所示的原来结构形成显著的不同. 事实上, 若令 T_{ij} 为 T 中第 i 行第 j 列的元素, 容易得出当 $T_{51} + T_{54} = 0$ 时这种现象不会发生. 其原因在于, 此时对任意状态 ξ , 在决定其确定性网络的后继状态时 $\text{sign}(H_i)$ 保持不变 (这里 $H_i = \sum_j T_{ij}\xi_j$, 见 (2.1)). 相反地, 如果 $T_{51} + T_{54} \neq 0$, 那么从等式 (2.1) 中可推出确定性网络结构将会改变. 图 6(a) 和 6(b) 展示了 $\delta = 1$ 时在 $T_{51} + T_{54} > 0$ 和 $T_{51} + T_{54} < 0$ 两种情形下确定性模型的结构; 在 $\delta = 0$ 时只需在此基础上将节点“6”改为不动点.

基于以上原因, 在此后的分析中假定

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & -t_1 \\ t_2 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -t_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & t_4 & 0 & 0 \\ t_5 & 0 & 0 & -t_5 & 0 \end{pmatrix},$$

其中 $t_i \in (0, 2], \forall i$.

根据我们的理论, 当 $\delta = 1$ 时所有可能影响从极限环 1 到极限环 2 的最小活化能势垒的路径为

$$9 \rightarrow 0, \quad 22 \rightarrow 31 : \text{能量差为 } k;$$

图 6 $\delta = 1$ 时 $T_{51} + T_{54} \neq 0$ 情形下的确定性网络结构. (a) $T_{51} + T_{54} > 0$; (b) $T_{51} + T_{54} < 0$. $\delta = 0$ 时只需在此基础上将节点“6”改为不动点

$$\begin{aligned}
&1 \rightarrow 21, \quad 5 \rightarrow 23; \\
&26 \rightarrow 8, \quad 30 \rightarrow 10 : \text{能量差为 } 2t_1; \\
&5 \rightarrow 15, \quad 26 \rightarrow 16 : \text{能量差为 } 2t_2; \\
&7 \rightarrow 2, \quad 24 \rightarrow 29 : \text{能量差为 } 2t_3; \\
&6 \rightarrow 20, \quad 25 \rightarrow 11 : \text{能量差为 } 2t_4.
\end{aligned}$$

故从极限环 1 到极限环 2 的最小活化能势垒为 $\min\{k, 2t_1, 2t_2, 2t_3, 2t_4\}$.

类似地, 所有可能影响从极限环 2 到极限环 1 的最小活化能势垒的路径为

$$\begin{aligned}
&0 \rightarrow 4, \quad 31 \rightarrow 27 : \text{能量差为 } 2t_1; \\
&0 \rightarrow 28, \quad 31 \rightarrow 3 : \text{能量差为 } 2t_2; \\
&11 \rightarrow 4, \quad 20 \rightarrow 27 : \text{能量差为 } 2t_3; \\
&0 \rightarrow 22, \quad 31 \rightarrow 9 : \text{能量差为 } 2t_4.
\end{aligned}$$

故从极限环 2 到极限环 1 的最小活化能势垒为 $\min\{2t_1, 2t_2, 2t_3, 2t_4\}$.

综合可知, 当 $k < \min\{2t_1, 2t_2, 2t_3, 2t_4\}$ 时, 从极限环 1 到极限环 2 的最小活化能势垒将低于相反方向, 从而导致极限环 2 的全局主导性 (相 I); 否则两边的最小活化能势垒相同, 两个极限环之间将有一个非退化的极限概率分布 (相 II).

更具体地, 我们将关注点放在 T 每个非零元素比原先有轻微变化时模型如何变动. 若 $k > 2$, 从之前论述中得知, T 不改动时原本模型是非全局吸引的; 此外, 从极限环 1 到极限环 2 以及相反方向各有 10 和 8 条最佳转移路径. 若 t_1 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且两边各有 6 条最佳转移路径. 若 t_1 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 t_1 , 且从极限环 1 到极限环 2 有 4 条最佳转移路径, 反过来有 2 条最佳转移路径. 若 t_2 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从极限环 1 到极限环 2 有 8 条最佳转移路径, 反过来有 6 条最佳转移路径. 若 t_2 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 t_2 , 且从极限环 1 到极限环 2 有 2 条最佳转移路径, 反过来有 1 条最佳转移路径. t_3 和 t_4 对系统的影响与 t_2 相同, 而 t_5 的改变并不影响模型.

若 $k = 2$, 则从之前论述中得知 T 不改动时原本模型也是非全局吸引的; 此外从极限环 1 到极限环 2 及相反方向各有 12 和 8 条最佳转移路径. 若 t_1 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从极限环 1 到极限环 2 有 8 条最佳转移路径, 反过来有 6 条最佳转移路径. 若 t_1 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 t_1 , 且从极限环 1 到极限环 2 有 4 条最佳转移路径, 反过来有 2 条最佳转移路径. 若 t_2 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从极限环 1 到极限环 2 有 10 条最佳转移路径, 反过来有 6 条最佳转移路径. 若 t_2 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 t_2 , 且两边各有 2 条最佳转移路径. t_3 和 t_4 对系统的影响与 t_2 相同, 而 t_5 的改变并不影响模型.

若 $k < 2$, 则 T 不改动时原本模型中极限环 2 是全局吸引的, 即从极限环 1 到极限环 2 的最小活化能势垒比反方向要低. 显然当 t_j ($j = 1, \dots, 5$) 的变化充分小时这一情形是不会改变的.

综合上述的信息, 我们容易算出极限环 1 的概率分布 (即 $P_1 = |A_1| \times c_1$), 以及两边最小活化能势垒. 图 7(a) 展示了 $\delta = 1$ 和 $k = 2$ 的情形下我们所做的各种调整对于 P_1 的影响. 图 7(b) 展示了该情形下 T 中每个非零元素在 $[0, 2]$ 上改变时最小活化能势垒的改变. 图 7(c) 展示了 $\delta = 1$ 和 $k < 2$ 的情形下 T 中每个非零元素在 $[0, 2]$ 上改变时最小活化能势垒的改变. $\delta = 1$ 和 $k > 2$ 的情形绘在图 8 中.

图 7 T 的非零元素微小变化时极限环 1 的概率分布 (即 $P_1 = |A_1| \times c_1$) 和最小活化能势垒的变化. (a) $\delta = 1$ 和 $k = 2$ 情形下, 每个元素略微上升 (绿色表示) 和下降 (蓝色表示) 时 P_1 的取值. 作为对比, 原本的 P_1 用红色标示. 注意当 $\delta = 1$ 和 $k < 2$ 时所有 t_j 的微小变化并不影响 P_1 的极限概率保持在 0. (b) $\delta = 1$ 和 $k = 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从极限环 1 到极限环 2 (蓝色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. (c) $\delta = 1$ 和 $k < 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从极限环 1 到极限环 2 (蓝色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. 注意到此时蓝色实线与红色实线部分重合. 作图时我们以 $k = 1.6$ 为例

接下来分析 $\delta = 0$ 的情形. 此时, 所有可能影响从节点“6”到极限环 2 的最小活化能势垒路径为

$6 \rightarrow 2$: 能量差为 $2t_3$;

$6 \rightarrow 22 \rightarrow 31$, $6 \rightarrow 22 \rightarrow 30 \rightarrow 26 \rightarrow 24 \rightarrow 25 \rightarrow 9 \rightarrow 0$: 能量差为 $k + l$.

故从节点“6”到极限环 2 的最小活化能势垒为 $\min\{2t_3, k + l\}$. 同时所有可能影响从极限环 2 到节点“6”的最小活化能势垒的路径为

$0 \rightarrow 4$, $31 \rightarrow 27$: 能量差为 $2t_1$;

$0 \rightarrow 28$, $31 \rightarrow 3$: 能量差为 $2t_2$;

$11 \rightarrow 4$, $20 \rightarrow 27$: 能量差为 $2t_3$;

$0 \rightarrow 22$, $31 \rightarrow 9$: 能量差为 $2t_4$.

故从极限环 2 到节点“6”的最小活化能势垒仍为 $\min\{2t_1, 2t_2, 2t_3, 2t_4\}$.

再来分析 T 每个非零元素比原略有轻微变化时模型如何变动. 若 $k + l > 2$, 则从之前论述中得知 T 不改动时原本模型是非全局吸引的; 此外从节点“6”到极限环 2 有 1 条最佳转移路径, 反过来有 8 条转移路径. 若 t_1 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从节点“6”到极限环 2 有 1 条最佳转移路径, 反过来有 6 条转移路径. 若 t_1 轻微下降, 则从节点“6”到极限环 2 的最小活化能势垒仍为 2,

图 8 T 的非零元素微小变化时极限环 1 或节点“6”的概率分布 (即 $P_1 = |A_1| \times c_1$) 与最小活化能势垒的变化. (a) $\delta = 1$ 和 $k > 2$ 情形下, 每个元素略微上升 (绿色表示) 和下降 (蓝色表示) 时 P_1 的取值. (b) $\delta = 0$ 和 $k + l > 2$ 情形下, 每个元素略微上升 (绿色表示) 和下降 (蓝色表示) 时 P_1 的取值. (c) $\delta = 1$ 和 $k > 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从极限环 1 到极限环 2 (绿色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. (d) $\delta = 0$ 和 $k + l > 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从节点“6”到极限环 2 (蓝色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. 注意到此时蓝色实线与红色虚线完全重合. 作图时我们以 $k + l = 2.4$ 为例

但反过来的最小活化能势垒降为 $2t_1$, 于是节点“6”成为全局吸引子. 若 t_3 轻微上升, 则从节点“6”到极限环 2 的最小活化能势垒仍为 2, 但反过来的最小活化能势垒上升为 $2t_3$, 于是节点“6”亦成为全局吸引子. 若 t_3 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 $2t_3$, 所以不会有全局吸引现象, 且从节点“6”到极限环 2 有 1 条最佳转移路径, 反过来有 2 条最佳转移路径. t_2 和 t_4 对系统的影响与 t_1 相同, 而 t_5 的改变并不影响模型.

若 $k + l = 2$, 则从之前论述中得知 T 不动时, 原本模型也是非全局吸引的; 此外从节点“6”到极限环 2 有 3 条最佳转移路径, 反过来有 8 条转移路径. 若 t_1 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从节点“6”到极限环 2 有 3 条最佳转移路径, 反过来有 6 条转移路径. 若 t_1 轻微下降, 则从节点“6”到极限环 2 的最小活化能势垒仍为 2, 但反过来的最小活化能势垒降为 $2t_1$, 于是, 节点“6”成为全局吸引子. 若 t_3 轻微上升, 则两边的最小活化能势垒仍为 2, 且从节点“6”到极限环 2 有 2 条最佳转移路径, 反过来有 6 条转移路径. 若 t_3 轻微下降, 则两边最小活化能势垒均变为 $2t_3$, 且从节点“6”到极限环 2 有 1 条最佳转移路径, 反过来有 2 条最佳转移路径. t_2 和 t_4 对系统的影响与 t_1 相同, 而 t_5 的改变并不影响模型.

若 $k + l < 2$, 则 T 不动时原本模型中极限环 2 是全局吸引的, 即从节点“6”到极限环 2 的最

小活化能势垒比反方向要低. 显然, 当 t_j ($j = 1, \dots, 5$) 的变化充分小时, 这一情形不会改变.

类似地, 在这些情形下也可算出节点“6”的概率分布 (仍然记为 P_1), 以及两边最小活化能势垒. 图 9(a) 展示了 $\delta = 0$ 和 $k + l = 2$ 的情形下我们所做的各种调整对于 P_1 的影响. 图 9(b) 展示了同一情形下 T 中每个非零元素在 $[0, 2]$ 上改变时最小活化能势垒的改变. 图 9(c) 展示了 $\delta = 0$ 和 $k + l < 2$ 的情形下 T 中每个非零元素在 $[0, 2]$ 上改变时最小活化能势垒的改变. $\delta = 0$ 和 $k + l > 2$ 的情形绘在图 8 中.

综上所述, 如果考虑扰动 T 中非零元素对吸引子极限概率分布的影响 (这对于细胞功能的维持非常重要), 那么无论 δ 取何值, 只要原来系统处于相 I (极限环 2 全局吸引), 各个相互作用充分微小的变化都无法定性改变系统的全局吸引性. 此外, 如果 $\delta = 1$, 那么系统处于相 II (非全局吸引区域) 各个相互作用充分微小的变化亦无法改变系统的非全局吸引性. 然而当 $\delta = 0$ 且系统处于相 II 时, T 中单个元素的微小变化就有可能直接导致吸引子之间稳定性的本质性变化—从相 II 转移到相 III, 其中正常稳定状态 (极限环 1) 成为全局吸引子, 见图 8(b). 这意味着减少从 p53 到 Siah-1, 从 Mdm-2 到 p53, 及从 β -catenin 到 p19/14ARF 的作用强度, 或者增加从 Siah-1 到 β -catenin 的作用强度, 都可以使得正常细胞在随机扰动下更为稳定.

图 9 T 的非零元素微小变化时节点“6”的概率分布 (P_1) 与最小活化能势垒的变化. (a) $\delta = 0$ 和 $k + l = 2$ 情形下, 每个元素略微上升 (绿色表示) 和下降 (蓝色表示) 时 P_1 的取值. 作为对比, 原本的 P_1 用红色标示. 注意当 $\delta = 0$ 和 $k + l < 2$ 时所有 t_j 的微小变化并不影响 P_1 的极限概率保持在 0. (b) $\delta = 0$ 和 $k + l = 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从节点“6”到极限环 2 (蓝色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. 注意到此时红色实线与蓝色虚线完全重合. (c) $\delta = 0$ 和 $k + l < 2$ 情形下, 每个 T 中元素在 $[0, 2]$ 变化时从节点“6”到极限环 2 (蓝色表示) 以及相反方向 (红色表示) 的最小活化能势垒. 注意到此时蓝色虚线与红色实线部分重合. 作图时我们以 $k + l = 1.6$ 为例

6 总结与进一步讨论

本文仔细研究了随机布尔网络中吸引子 (包括不动点和极限环) 的相对稳定性这一概念. 鉴于确定性网络在这方面探索上的局限性, 以及稳定性与随机性之间自然联系, 我们考虑以确定性网络为极限的一族随机布尔网络, 应用指数扰动马氏链的已有数学理论, 成功地在两个吸引子之间有活化能势垒差的情形下判断吸引子的全局吸引性. 此外, 为了刻画吸引子之间活化能势垒相同情形下的极限概率分布, 我们还拓展了该理论, 指出并证明了该模型下吸引子之间的最佳转移路径都是渐近等概率的, 同时给出了在吸引子间活化能势垒相等的情形下极限概率分布如何依赖于吸引子大小及最优转移路径条数的简单计算公式.

在上面的分析中, 我们进一步注意到极限概率对于模型参数的依赖具有类似统计力学中相变的现象—在参数空间的某一区域内, 这些表型和动力学路径将以某一比例共存; 而在另一些区域内, 某个表型或某条动力学路径将占据主导地位, 从而成为全局吸引子. 我们通过一个人造构造的算例及一个实际生物网络模型 (蛋白质 p53 动力学模型中的 Siah-1/beta-catenin/p14/19 ARF 环) 来具体展示这种相变的现象, 并验证了我们理论的有效性. 而在上述实际生物网络中, 我们除了得出所有参数设定下两个吸引子的极限概率分布, 同时还利用这套理论找出了重要的相互作用关系. 同样的方法可以广泛应用到许多其他网络模型中.

容易类推得知, 当系统具有三个或以上吸引子, 其中至多只有两个吸引子处于活化能“最低处”时, 系统的极限概率分布是可以我们的理论类似算出的. 对于三个及以上吸引子的其他情形, 吸引子之间的极限概率分布还未完全解决 (参见文献 [34, 35]), 有待进一步的完善.

致谢 本研究是葛颖近 10 年前在钱敏教授的指导下攻读博士学位时相关课题的延伸和发展, 特此祝贺钱敏教授 90 华诞. 感谢 Biswajit Das 博士和金晓等对本文的阅读和建议.

参考文献

- 1 Stelling J, Sauer U, Szallasi Z, et al. Robustness of cellular functions. *Cell*, 2004, 118: 675–685
- 2 Li H, Helling R, Tang C, et al. Emergence of preferred structures in a simple model of protein folding. *Science*, 1996, 273: 666–669
- 3 Zeeman E C. On the classification of dynamical systems. *Nonlinearity*, 1988, 1: 115–155
- 4 Huang R L, Wallqvist A, Covell D G. Targeting changes in cancer: Assessing pathway stability by comparing pathway gene expression coherence levels in tumor and normal tissues. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5: 2417–2427
- 5 Dykman M I, Mori E, Ross J, et al. Large fluctuations and optimal paths in chemical kinetics. *J Chem Phys*, 1994, 100: 5735–5750
- 6 Aurell E, Sneppen K. Epigenetics as a first exit problem. *Phys Rev Lett*, 2002, 88: 048101
- 7 Zhu X M, Yin L, Hood L, et al. Calculating biological behaviors of epigenetic states in the phage λ life cycle. *Funct Integrative Genomics*, 2004, 4: 188–195
- 8 Walczak A M, Onuchic J N, Wolynes P G. Absolute rate theories of epigenetic stability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 18926–18931
- 9 Ge H, Qian H. Thermodynamic limit of a nonequilibrium steady state: Maxwell-type construction for a bistable biochemical system. *Phys Rev Lett*, 2009, 103: 148103
- 10 Wang J, Xu L, Wang E, et al. The potential landscape of genetic circuits imposes the arrow of time in stem cell differentiation. *Biophys J*, 2010, 99: 29–39
- 11 Feng H, Han B, Wang J. Adiabatic and non-adiabatic non-equilibrium stochastic dynamics of single regulating genes. *J Phys Chem B*, 2010, 115: 1254–1261
- 12 Assaf M, Roberts E, Luthey-Schulten Z. Determining the stability of genetic switches: Explicitly accounting for mRNA noise. *Phys Rev Lett*, 2011, 106: 248102
- 13 Zhou J X, Aliyu M D S, Aurell E, et al. Quasi-potential landscape in complex multi-stable systems. *J Roy Soc*

- Interface, 2012, 9: 3539–3553
- 14 Lu M Y, Onuchic J, Ben-Jacob E. Construction of an effective landscape for multistate genetic switches. *Phys Rev Lett*, 2014, 113: 078102
 - 15 Lv C, Li X G, Li F T, et al. Constructing the energy landscape for genetic switching system driven by intrinsic noise. *PLoS One*, 2014, 9: e88167
 - 16 Ge H, Qian H, Xie X S. Stochastic phenotype transition of a single cell in an intermediate region of gene state switching. *Phys Rev Lett*, 2015, 114: 078101
 - 17 Kauffman S A. *The Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution*. New York: Oxford University Press, 1993
 - 18 Kauffman S A. Antichaos and adaptation. *Sci Amer*, 1991, 265: 78–84
 - 19 Akutsu T, Miyano S, Kuhara S, et al. Identification of genetic networks from a small number of gene expression patterns under the Boolean network model. *Pacific Symp Biocomput*, 1999, 4: 17–28
 - 20 Hopfield J J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 2554–2558
 - 21 Amit D J. *Modeling Brain Function: The World of Attractor Neural Networks*. Cambridge: Cambridge University Press, 1992
 - 22 Li F T, Long T, Lu Y, et al. The yeast cell-cycle network is robustly designed. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4781–4786
 - 23 Zhang Y P, Qian M P, Ouyang Q, et al. Stochastic model of yeast cell-cycle network. *Phys D*, 2006, 219: 35–39
 - 24 Ge H, Qian H, Qian M. Synchronized dynamics and non-equilibrium steady states in a stochastic yeast cell-cycle network. *Math Biosci*, 2008, 211: 132–152
 - 25 Von Dassow G, Meir E, Munro E M, et al. The segment polarity network is a robust developmental module. *Nature*, 2000, 406: 189–192
 - 26 Spitzer F. Markov random fields and Gibbs ensembles. *Amer Math Monthly*, 1971, 78: 142–154
 - 27 Ackley D H, Hinton G E, Sejnowski T J. A learning algorithm for Boltzmann machines. *Cogn Sci*, 1985, 9: 147–169
 - 28 Alberverio S, Feng J F, Qian M P. Role of noises in neural networks. *Phys Rev E* (3), 1995, 52: 6593–6606
 - 29 Chen D, Feng J, Qian M. Metastability of exponentially perturbed Markov chains. *Sci China Ser A*, 1996, 39: 7–28
 - 30 Jiang D Q, Qian M, Qian M P. *Mathematical Theory of Nonequilibrium Steady States: On the Frontier of Probability and Dynamical Systems*. New York: Springer, 2004
 - 31 Harris S L, Levine A J. The p53 pathway: Positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 2005, 24: 2899–2908
 - 32 Ge H, Qian M. Boolean network approach to negative feedback loops of the p53 pathways: Synchronized dynamics and stochastic limit cycles. *J Comput Biol*, 2009, 16: 119–132
 - 33 Heltberg M, Kellogg R A, Krishna S, et al. Noise induces hopping between NF- κ B entrainment modes. *Cell Systems*, 2016, 3: 532–539
 - 34 Freidlin M I, Wentzell A D. Perturbations leading to Markov processes. In: *Random Perturbations of Dynamical Systems*, vol. 260. New York: Springer, 2012, 117–141
 - 35 Ge H, Qian H. Landscapes of non-gradient dynamics without detailed balance: Stable limit cycles and multiple attractors. *Chaos*, 2012, 22: 023140

Robustness and relative stability of multiple attractors in a stochastic Boolean network

GUO YongYi, YOU ZhiYi & GE Hao

Abstract Multiple phenotypic states and dynamic pathways always exist in biological networks, but their robustness against fluctuations and relative stability have not been fully recognized or carefully analyzed yet. Here we try to address these issues with a widely used stochastic Boolean network model. The stability of phenotypic states and dynamical pathways corresponds to the robustness and relative stability of attractors in such a stochastic Boolean network, which can be analyzed using the theory of exponentially perturbed Markov chains. It is already known that the logarithm of the expected exit time escaping from an attractor is proportional to the “minimum activation energy barrier” in the exponentially perturbed Markov chains. We first prove that

within an exponentially perturbed Markov chain, all pathways between attractors with the minimum possible “activation energy barrier” have the same probability weights in the zero-noise limit, and therefore the relative stability just depends on the number of optimal paths. Another important implication of this theory is that, once the non-neglectable fluctuations are rather low, a phase transition phenomenon emerges: In one parameter region the probability weights of the coexisted phenotypic states and pathways are comparable with each other; whereas in some other parameter regions, the probability weight of certain phenotypic state or pathway can even dominate and become globally attractive. Finally, we apply the theory to an artificial model and the Siah-1/beta-catenin/p14/19 ARF loop of protein p53 dynamics. Our theory can also determine how the transition time and the number of optimal transition paths between the phenotypic states and parallel pathways depend on all the parameters, and help to identify those possibly more crucial nodes and the interactions between them in a biological network.

Keywords Boolean network model, exponentially perturbed Markov chain, relative stability, phase transition

MSC(2010) 60G07, 92B06

doi: 10.1360/N012017-00132