

基于概率模型检测和遗传算法的基因调控网络的无限范围优化控制

刘爽 魏欧 郭宗豪

(南京航空航天大学计算机科学与技术学院 南京 210016)

摘要 基因调控网络是一类基本且重要的生物网络,通过对其进行控制可以实现生物系统功能的调节。在生物系统中,通过外部的干预控制构造关于基因调控网络的控制理论成为了非常热门的研究主题。目前,作为一种重要的网络模型,带有干扰且上下文相关的概率布尔网络已经被广泛地应用于基因调控网络优化控制问题的研究中。针对无限范围的优化控制问题,文中提出了一种基于概率模型检测和遗传算法的近似最优控制策略的计算方法。首先,该方法将无限范围控制中定义的期望总成本归约为离散时间马尔科夫链上的平稳状态回报;然后,构建包含固定控制策略的带有干扰且上下文相关的概率布尔网络模型,采用带回报属性的时序逻辑公式表示固定控制策略的成本,采用概率模型检测器 PRISM 进行自动计算。进一步,采用遗传算法,将固定控制策略编码为遗传算法解空间中的个体,基于其控制成本,定义个体的适应度值,将 PRISM 作为求解器,通过在解空间上迭代地执行遗传操作获取近似最优解。将所提方法应用于 WNT5A 网络中,实验结果证明了该方法的有效性。

关键词 基因调控网络,优化控制,概率模型检测,遗传算法

中图分类号 TP311 文献标识码 A DOI 10.11896/j.issn.1002-137X.2018.10.058

Infinite-horizon Optimal Control of Genetic Regulatory Networks Based on Probabilistic Model Checking and Genetic Algorithm

LIU Shuang WEI Ou GUO Zong-hao

(College of Computer Science and Technology, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

Abstract Genetic regulatory networks (GRNs) are the fundamental and significant biological networks, and the biological system function can be regulated by controlling them. In the field of biological system, one of the significant research topics is to construct the control theory of genetic regulatory networks by applying external intervention control. Currently, as an important network model, the context-sensitive probabilistic Boolean network with perturbation (CS-PB-Np) has been widely used for the research of optimal control problem of GRNs. With respect to the infinite-horizon optimal control problem, this paper proposed an approach of approximate optimal control strategy based on probabilistic model checking and genetic algorithm. Firstly, the total expected cost defined in infinite-horizon control is reduced to the steady-state reward in a discrete-time Markov chain. Then, the model of CS-PBNp containing stationary control policy should be constructed, the cost of the fixed control strategy is represented by the temporal logic with reward property, and the automatic calculation is carried out by using probabilistic model checker PRISM. Next, stationary control policy is encoded as an individual in the solution space of genetic algorithm. The fitness of the individual can be computed by PRISM, and the optimal solution can be obtained by making use of the genetic algorithm to execute genetic operations iteratively. The experimental results generated by utilizing the proposed approach into the WNT5A network illustrate the correctness and effectiveness of this approach.

Keywords Genetic regulatory networks, Optimal control, Probabilistic model checking, Genetic algorithm

1 引言

基因调控网络^[1]的研究主要是通过解析基因表达数据,并结合系统生物学的方法和技术构建出合适的基因调控网络

模型,从而模拟生物系统的调控机理,在系统的框架下认识和研究一些生命现象。对于各种基因调控网络模型的构建,常使用数学和计算的方法。由于基因之间的相互调控关系隐藏在基因的表达数据中,因此通过分析基因表达数据,可以构建

到稿日期:2017-09-21 返修日期:2017-12-23 本文受国家自然科学基金项目(61170043),国家重点基础研究发展计划(973计划)(2014CB744904)资助。

刘爽(1994-),女,硕士生,主要研究方向为复杂系统分析与验证,E-mail:ls_nuaa@163.com;魏欧(1974-),男,博士,副教授,主要研究方向为形式化方法、软件自动验证,E-mail:ouwei@nuaa.edu.cn(通信作者);郭宗豪(1992-),男,硕士,主要研究方向为概率模型检测,E-mail:guozhwork@163.com。

出基因调控网络的模型,如布尔网络^[2](Boolean Network, BN)、概率布尔网络^[3](Probabilistic Boolean Networks, PBN)、动态贝叶斯网络^[4]等。

在系统生物学领域中,概率布尔网络是布尔网络的一种扩充。由于概率布尔网络能够包含基因之间基于规则的依赖性以及捕捉遗传过程中的转换行为,因此已经被广泛用于研究基因调控网络的优化控制。在概率布尔网络中,每个结点具有多个布尔函数,并且在每个时刻按照固定的概率分布选择其中一个。这样的概率布尔网络也成为了瞬时随机的概率布尔网络,其本质上可以看作是由多个布尔网络构成的集合,在每个时间步随机地选择其中一个作为PBN的演变规则。

本文考虑带有干扰且上下文相关概率布尔网络^[5](Context-Sensitive Probabilistic Boolean Networks with perturbation, CS-PBNp)的优化控制。在PBN中,通过引入随机干扰可以捕捉外界环境对基因组的影响。另一方面,上下文相关(Context-Sensitive)属性反映了生物系统固有的稳定性。与瞬时随机概率布尔网络不同的是,在上下文相关概率布尔网络中,构成布尔网络之间的转换以特定的概率被限制。因此,CS-PBNp更加适用于对小型生物子网进行建模。

本文提出了使用一种以概率模型检测器PRISM和遗传算法相结合来求解CS-PBNp无限范围优化控制问题的方法。目前,Pal等^[6]采用discounted-cost和average-cost公式求解上下文相关概率布尔网络的无限优化控制问题。Abul等^[7]将无限范围控制问题归纳为求解一个马尔科夫决策过程问题。但是这些求解方法需要计算大量的状态迁移关系。在计算机科学领域中,概率模型检测(Probabilistic Model Checking)^[8]是一种基于模型的自动化验证技术。模型检测算法可以在概率模型上自动地验证概率时序逻辑所规约的属性,并且能够广泛地得到关于系统行为的定性或者定量的结果。因此,我们首先将无限范围控制中定义的期望总成本归纳为离散时间马尔科夫链上的平稳状态回报;然后构建包含固定控制策略的带有干扰且上下文相关概率布尔网络模型,用带回报属性的时序逻辑公式表示固定控制策略的成本,采用概率模型检测器PRISM进行自动计算;最后采用遗传算法^[9](Genetic Algorithm, GA)将固定控制策略编码为遗传算法解空间中的个体,基于其控制成本定义个体的适应度值,将PRISM作为求解器,通过在解空间上迭代地执行遗传操作获取近似最优解。

本文第2节简要介绍CS-PBNp的结构、无限范围优化控制问题的定义以及遗传算法的运行机制;第3节讲解无限范围优化控制问题具体的分析和求解过程;第4节将提出的方法应用于WNT5A网络,通过实验结果证明所提出方法的正确性和有效性;第5节讨论相关工作;最后总结全文。

2 基础知识

2.1 带有干扰且上下文相关的概率布尔网络

一个具有 n 个结点的布尔网络(BN)可以定义为 $B=(V, F)$,其中 $V=\{x_1, \dots, x_n\}$ 是一个结点的集合,每个结点 $x_i \in \{0, 1\}$ ($i \in [1, \dots, n]$)表示基因 i 的表达状态。 $F=\{f_1, \dots, f_n\}$ 是一个布尔函数的列表,用于表示基因之间的调控交互规则,每个 $f_i: \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}$ 是基因 i 的预测函数。网络在 t 时刻的状态可以表示成一个 n 位二进制向量, $x(t)=[x_1(t), \dots,$

$x_n(t)]$,其中 $x_i(t)$ 是 x_i 在 t 时刻的值。

概率布尔网络(PBN)为每一个基因 i 提供一个候选布尔函数集合,被表示为 $F_i=\{f_1^{(i)}, \dots, f_{l(i)}^{(i)}\}$ 。概率值 $c_j^{(i)}$ ($j \in [1, \dots, l(i)]$)表示选择 $f_j^{(i)}$ 用于更新基因 i 表达状态的概率,并且 $\sum_{j=1}^{l(i)} c_j^{(i)}=1$ 。假设对于每个基因,候选布尔函数被选择是相互独立的,那么概率布尔网络在本质上可以看作是一个由 $N=\prod_{i=1}^n l(i)$ 个布尔网络构成的集合。

针对生物系统固有的稳定性,上下文相关的概率布尔网络(Context-Sensitive PBN, CS-PBN)已经被看作是一个更加合适的模型,其以一定的概率控制所有构成的布尔网络之间相互切换的发生。在CS-PBN中,一个二进制的转换开关 s 和转换概率 q 被添加到瞬时随机的概率布尔网络中。当转换开关 s 以概率 q 处于状态1时,CS-PBN根据固定的概率分布选择其中一个布尔网络作为演变规则。否则,在一段时间内,CS-PBN保持当前的布尔网络不变直到转换发生。

与此同时,随机干扰可以被添加到PBN的结构中,用于捕捉外部输入对于基因表达状态的影响。用一个二进制随机变量 per^i ($i \in [1, \dots, n]$)表示基因 i 的干扰事件,参数 p 表示干扰概率。当 $per^i=1$,即干扰事件以概率 p 发生时,基因 i 的表达状态将会发生从1到0的跳转,反之亦然。在这种情况下,PBN所对应的马尔科夫链具有遍历性,即任意两个状态之间都是可达的,并且拥有平稳状态分布。

2.2 无限范围优化控制问题

无限范围优化控制目标^[6]是指当控制时长趋于无穷大时,寻找一个优化的固定控制策略,使得网络尽可能地长期处于期望的状态,同时最小化控制成本。

假设带有干扰且上下文相关的概率布尔网络具有 n 个结点和 m 个控制输入,并且控制时长为 M 。当 $M \rightarrow \infty$ 时, $t=0, 1, \dots$ 表示不同的控制阶段。在任意一个时间点 t , $X(t)=[x_1(t), \dots, x_n(t)]$ 表示CS-PBNp当前的状态。 $u(t)=[u_1(t), \dots, u_m(t)]$ 表示当前所有控制输入的状态, $u(t) \in \{0, 1\}^m$ 。固定控制策略 $\pi: \{0, 1\}^n \rightarrow \{0, 1\}^m$ 是一个映射函数,实现网络状态空间到控制空间的映射,这意味着所有控制输入的选择仅仅取决于网络的当前状态。

在无限范围控制中,存在一个控制成本函数 $C(X(t), u(t)): \{0, 1\}^n \times \{0, 1\}^m \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ 用于表示当网络处于状态 $X(t)$ 时,应用控制输入 $u(t)$ 所需付出的成本值。该成本值的设定必须要能够捕捉到干预控制的成本以及对不同状态的相对偏好^[10]。也就是说,当 $u(t)=0$ 时, $C(X(t), u(t))$ 不同的返回值能够反映出对不同状态的期望程度,返回值越小表明该状态越期望到达。当 $u(t)=1$ 时, $C(X(t), u(t))$ 的返回值需要在状态期望程度的基础上添加额外的控制成本。

根据控制成本函数的设置,对于一个CS-PBNp模型,网络从状态 $X(0)$ 出发,在无限范围内采取固定控制策略 π 所获取到的期望总成本(Total Expected Cost)为:

$$J_{\pi}(X(0)) = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} E \left[\sum_{t=0}^{M-1} C(X(t), u(t)) \right] \quad (1)$$

因此,无限范围优化控制问题是指寻找一个优化的固定控制策略 π^* ,最小化期望总成本。因此,最优的期望总成本(Optimal Total Expected Cost)为:

$$J_{\pi^*}(X(0)) = \min \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} E \left[\sum_{t=0}^{M-1} C(X(t), u(t)) \right] \quad (2)$$

3 无限范围优化控制的分析和求解

由于带有控制输入的 CS-PBNp 在本质上是一个马尔科夫决策过程。因此,对于无限范围优化控制问题中最优期望成本的求解在本质上可以等同于在马尔科夫决策过程(Markov Decision Processes,MDP)中计算最小平稳状态回报值。然而,在 PRISM 中,模型检测算法无法在 MDP 模型上测量平稳状态回报属性。因此,我们的求解思想是首先通过添加一个具体固定控制策略到带有控制输入的 CS-PBNp 中,可以将其转换为一个离散时间的马尔科夫链(Discrete-Time Markov Chains,DTMC)模型。然后在该 DTMC 模型中检测平稳状态回报属性,从而可以获取到采取一个具体固定控制策略所产生的期望总成本。最后借助遗传算法中迭代的遗传操作,可以不断地将一组新的固定控制策略添加到带有控制输入的 CS-PBNp 中,并在 PRISM 中进行验证,从而获取到最优的固定控制策略。

3.1 无限范围控制到平稳状态回报的归约

对于无限范围控制中期望总成本的求解,我们将其归约为对平稳状态回报(Steady-State Reward)^[11]的计算。平稳状态回报属性可以通过概率计算树逻辑(Probabilistic Computation Tree Logic,PCTL)状态公式 $R_{\sim}[\mathcal{S}]$ 表达,用于求解系统经过长期运行的平均期望回报。

考虑一个离散时间的马尔科夫链 $D=(S,P,L)$ 。其中, S 表示有限状态集合, P 表示迁移概率矩阵, L 表示一个标记函数。一个 reward 结构^[11]可用二元组表示, $r=(\rho,\iota)$ 。 $\rho:S \times S \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ 表示一个状态回报函数,用于为每个时间步上的状态设定一个回报值。 $\iota:S \times S \rightarrow \mathbb{R}_{\geq 0}$ 表示一个迁移回报函数,用于为每个时间步上的状态迁移设定一个回报值。这样的 reward 结构可以用于扩展 DTMC 模型。 $Exp^D(s,X)$ 表示在 DTMC 模型上从状态 s 出发,关于回报属性 X 计算的期望值。因此,模型检测算法对于累计回报属性和平稳状态回报属性的计算过程分别如下:

$$Exp^D(s, X_{C \leq k}) = \begin{cases} 0, & \text{if } k=0 \\ \rho(s) + (\sum_{s' \in S} P(s,s') \cdot (\iota(s,s') + Exp^D(s', X_{C \leq k-1}))), & \text{if } k \neq 0 \end{cases} \quad (3)$$

$$Exp^D(s, X_s) = \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{1}{k} Exp^D(s, X_{C \leq k}) \quad (4)$$

根据以上平稳状态回报计算过程的定义,当迁移回报函数 $\iota(s,s')$ 的回报值设定为 0 并且状态回报函数 $\rho(s)$ 用于表示控制成本函数 $C(X(t),u(t))$ 时,我们可以使用模型检测平稳状态回报属性的方法来求解无限范围控制中式(1)所定义的期望总成本,即采取一个具体的固定控制策略所产生的期望总成本。此外,在实际中,控制成本与时间不相关。

除此以外,PRISM 还提供了 S 操作符^[12]用于推理一个模型的平稳状态行为,即长期运行行为。平稳状态概率属性可以通过公式 S bound [prop] 表达。如果公式为真,那么表明其经过长期运行,系统满足属性 prop 的状态的概率,符合边界值 bound 的要求。因此,利用平稳状态概率属性公式,我们可以验证采取具体的固定控制策略对于 CS-PBNp 长期运行行为的影响。

3.2 建模固定控制策略

根据以上分析,下面通过一个简单的例子进行具体的讲

解。假设有一个具有两个布尔结点 x_1, x_2 以及一个控制输入 u 的 CS-PBNp 模型,其转换概率 $q=0.3$,干扰概率 $p=0.1$ 。则网络的动态方程定义如下:

$$x_1(t+1) = \begin{cases} x_1(t) \vee u(t), & c_1^{(1)} = 0.3 \\ x_1(t) \vee x_2(t), & c_2^{(1)} = 0.7 \end{cases} \quad (5)$$

$$x_2(t+1) = \begin{cases} x_1(t) \vee \neg u(t), & c_1^{(2)} = 0.2 \\ x_2(t), & c_2^{(2)} = 0.8 \end{cases} \quad (6)$$

假设一个具体的固定控制策略 π^1 为 $\pi^1(00)=0, \pi^1(01)=1, \pi^1(10)=0, \pi^1(11)=1$ 。因此,构建包含固定控制策略 π^1 的 CS-PBNp 的 PRISM 建模代码如图 1 所示。

```

1. dtmc
2. formula f11 = x1 + u - x1 * u;
3. formula f12 = x1 * x2;
4. formula f21 = x1 * (1 - u);
5. formula f22 = x2;
6. formula p1 = (x1 = 0 & x2 = 0 & u = 0) ? 1 : 0;
7. formula p2 = (x1 = 0 & x2 = 1 & u = 1) ? 1 : 0;
8. formula p3 = (x1 = 1 & x2 = 0 & u = 0) ? 1 : 0;
9. formula p4 = (x1 = 1 & x2 = 1 & u = 1) ? 1 : 0;
10. module SWITCH
11. s : [0..1];
12. [PBN] true -> 0.3 : (s' = 1) + 0.7 : (s' = 0);
13. endmodule
14. module PER1
15. per1 : [0..1];
16. [PBN] true -> 0.1 : (per1' = 1) + 0.9 : (per1' = 0);
17. endmodule
18. module NODE1
19. x1 : [0..1];
20. d1 : [0..1];
21. [PBN] s = 1 & per1 = 0 & ((p1 = 1) | (p2 = 1) | (p3 = 1) | (p4 = 1)) ->
0.3 : (x1' = f11) & (d1' = 0) + 0.7 : (x1' = f12) & (d1' = 1);
22. [PBN] s = 0 & per1 = 0 & d1 = 0 & ((p1 = 1) | (p2 = 1) | (p3 = 1) |
(p4 = 1)) -> (x1' = f11);
23. [PBN] s = 0 & per1 = 0 & d1 = 1 & ((p1 = 1) | (p2 = 1) | (p3 = 1) |
(p4 = 1)) -> (x1' = f12);
24. [PBN] per1 = 0 & (p1 = 1) & (p2 = 1) & (p3 = 1) & (p4 = 1) ->
(x1' = x1);
25. [PBN] per1 = 1 & x1 = 1 -> (x1' = 0);
26. [PBN] per1 = 1 & x1 = 0 -> (x1' = 1);
27. endmodule
28. module input
29. u : [0..1];
30. v : [0..1];
31. [PBN] (p1 = 1) & (p2 = 1) & (p3 = 1) & (p4 = 1) -> (u' = 1 -
u);
32. [PBN] (p1 = 1) | (p2 = 1) | (p3 = 1) | (p4 = 1) -> (u' = u);
33. endmodule
34. module pre_u
35. pu : [-1..1];
36. [csPBN] true -> (pu' = u);
37. endmodule

```

图 1 包含固定控制策略的 CS-PBNp 的 PRISM 建模代码

Fig. 1 Code of PRISM modeling of CS-PBNp containing stationary control policy

在 PRISM 代码中,第 1 行表明系统的特征模型是离散时

间的马尔科夫链(DTMC)。第2—5行的代码表明网络的布尔函数按照等价规则被转换。第6—9行的代码描述了固定控制策略 π^1 指定的每一条控制决策。第10—13行的代码在模块“SWITCH”中描述了上下文转换开关s将分别以0.3和0.7的概率变为状态1和状态0。第14—17行的代码在模块“PER1”中描述了随机干扰事件 per_1 将分别以0.1和0.9的概率变为状态1和状态0。第18—27行的代码在模块“NODE1”中描述了布尔结点 x_1 状态的迁移规则。在第21—23行的每一条命令语句中,具体的固定控制策略 π^1 被添加并作为状态迁移的条件。第24行的代码表明当状态迁移条件不满足固定控制策略 π^1 的要求时,布尔结点 x_1 的状态保持不变,布尔结点 x_2 的代码与之类似。第28—32行的代码在模块“input”中描述了控制输入 u 取值的变换规则。第33—36行的代码在模块“pre_v”中描述了变量 p_u 取值的变换规则。 p_u 用于记录上一时刻控制输入 u 的取值。

除此以外,我们使用PRISM中reward结构的状态回报描述无限范围优化控制所定义的控制成本函数 $C(X(t), u(t))$ 。针对图1中的PRISM建模代码,我们设定网络的控制成本为1。对于状态 $[0,0],[0,1],[1,0],[1,1]$,我们设定当 $p_u=0$ 时,成本值分别为0,2,4,6。这表明最期望的状态为 $[0,0]$,最不期望的状态为 $[1,1]$ 。根据这些信息,我们使用的reward的结构描述如下:

1. rewards“cost”

2. $x_1=0 \& x_2=0 \& p_u=0 \& v=1 : 0;$

3. $x_1=0 \& x_2=0 \& p_u=1 \& v=1 : 1;$

4. $x_1=0 \& x_2=1 \& p_u=0 \& v=1 : 2;$

5. $x_1=0 \& x_2=1 \& p_u=1 \& v=1 : 3;$

6. $x_1=1 \& x_2=0 \& p_u=0 \& v=1 : 4;$

7. $x_1=1 \& x_2=0 \& p_u=1 \& v=1 : 5;$

8. $x_1=1 \& x_2=1 \& p_u=0 \& v=1 : 6;$

9. $x_1=1 \& x_2=1 \& p_u=1 \& v=1 : 7;$

10. endrewards

在PRISM代码中,第2,4,6,8行代码设定的reward值反映了不同状态的期望程度,第3,5,7,9行代码设定的reward值在不同状态期望程度的基础上考虑了控制的成本。最后,我们使用PCTL公式 $R\{\text{“cos } t\}\}=?[S]$ 表达在DMTC模型上求解平稳状态回报属性,并通过概率模型检测算法自动地获取到平稳状态回报值为2.14。该值也表示了在无限范围控制中采用固定控制策略 π^1 所产生的期望总成本。另外,我们使用平稳状态概率属性公式 $S=?[x_1=0 \& x_2=0]$ 获取到在固定控制策略 π^1 的作用下,网络长期处于状态 $[0,0]$ 的概率为0.43。

3.3 遗传算法优化固定控制策略

在以上两个小节中,我们实现了在PRISM中通过模型检测平稳状态回报属性求解出采取一个具体固定控制策略所产生的期望总成本。然而,在无限范围优化控制问题中,我们期望获取一个优化的固定控制策略,用于最小化期望总成本。因此,我们将遗传算法(GA)和PRISM相结合的方式用于获取优化的固定控制策略以及最优期望总成本。下面我们将给

出算法执行过程中具体的细节描述。

1) 初始化种群

对于具有 n 个结点和 m 个控制输入的CS-PBN_p,固定的控制策略 π 会决定每个控制输入 u_i 在不同状态上的取值, $i \in \{1, 2, \dots, m\}$ 。因此,我们将控制输入 u_i 的取值编码为逐个长度为 2^n 的二进制序列 $p_i = (i_0, i_1, i_2, \dots, i_{2^n-1}), i_j \in \{0, 1\}, 0 \leq j \leq 2^n - 1$ 。二进制序列中每个位置上的值与控制输入 u_i 在网络 2^n 个状态上的值逐一对应。网络状态按照从 $[0, 0, \dots, 0]$ 到 $[1, 1, \dots, 1]$ 的顺序排序。对于包含了 m 个控制输入的固定控制策略,我们将其编码为一个二维矩阵 $P = [p_1, p_2, p_3, \dots, p_m]^T$ 。在矩阵 P 中,每一列的值表明了在其所对应的网络状态上所有控制输入的取值。在初始化的过程中,我们将随机生成一个由 N 个固定控制策略 P 构成的种群 $POP = [P_1, \dots, P_N], \text{popsize} = N$ 。种群中的每一个个体表示无限范围优化控制问题中一个可行的解。

2) 计算个体适应度值

遗传算法的适应度函数也称为评估函数,用于评估种群中个体的优劣程度。每个个体的适应度值通常是优化问题中定义的目标函数的值。在无限范围优化控制问题中,优化的目标函数是式(2)所定义的最优期望总成本。为了计算出种群 POP 中每个固定控制策略 P_i 的适应度值,我们首先将每个 P_i 依次替换到包含固定控制策略的CS-PBN_p的PRISM模型中,即更改PRISM模型中描述固定控制策略的公式 P_i 。然后,通过模型检测PCTL公式 $R\{\text{“cos } t\}\}=?[S]$ 获取平稳状态回报值作为 P_i 的适应度值。适应度值也表示采取固定控制策略 P_i 所产生的期望总成本。

3) 选择操作

在遗传算法中,选择操作是基于个体的适应度值并且以一定的概率从当前种群中选择保留若干个个体。针对种群 POP 中的 popsize 个个体的适应度值,我们由于期望获取能够最小化目标函数的个体,因此采用轮盘赌选择方法尽量保留一些适应度值低的个体。轮盘赌选择方法的原理是,首先对种群中所有个体的适应度值进行累加以获取总的适应度和,然后将求取的每个个体的适应度值与总的适应度和的比值作为该个体的选择概率。对于求解最小化问题,需要修改轮盘赌选择方法。我们将总的适应度和与个体的适应度值的比值作为个体的期望值,然后重新将个体的期望值与种群中总的期望值的比值作为一个个体的选择概率。因此,一个个体选择概率的具体计算过程如下:

$$\text{expected}(P) = \text{total_fitness}(POP) / (\text{fitness}(P)) \quad (7)$$

$$\text{select } p(P) = \text{expected}(P) / \text{total_expected}(POP) \quad (8)$$

其中, expected 表示期望值, fitness 表示适应度值, $\text{select } p$ 表示选择概率, total_fitness 表示总的适应度值, total_expected 表示总的期望值。经过选择操作后,被保留的适应度值较小的固定控制策略将会构成一个新的种群 POP' ,并传入到下一个遗传操作中。种群的大小保持不变。

4) 交叉操作

在遗传算法中,交叉操作是保持种群多样性的关键。交叉操作是根据一定的概率从种群中随机选取出的两个父代个

体按照指定的交叉规则交换某个位置上的基因,从而产生两个新的子代个体。因此,根据预先设定的交叉概率 p_c ,我们每次随机地从种群 POP' 中选取两个固定控制策略进行均匀交叉 (Uniform Crossover) 操作,并且执行 $popsizex \times p_c$ 次。在每次执行完交叉操作后,两个新的固定控制策略将会产生,并替换原先的固定控制策略。最后,一个新的种群 POP'' 将会产生,并且被传入到下一个遗传操作中。

5) 变异操作

在遗传算法中,变异操作使得种群中的每一个父代个体以较低概率按照指定的变异规则,改变父代个体中某个位置上的基因值,从而实现基因突变,并产生一个新的子代个体。因此,我们遍历种群 POP'' 中的每一个固定控制策略。在遍历的过程中,每一个固定控制策略都将会以预先设定的变异概率 p_m 执行交换变异 (Exchange Mutation) 操作。执行完变异操作后,新产生的固定控制策略会替换原先的固定控制策略。最后,一个新的种群 POP''' 将会产生,并且被传入到下一个遗传操作中。

重复执行上述选择、交叉、变异操作,直到以下两种情况发生:1)最大迭代次数 $max\ genes$ 超过设定的阈值;2)连续多次从当前种群中获取到的最优解相同,即最优解收敛。

4 案例研究

我们将提出的采用遗传算法 (GA) 和概率模型检测器 PRISM 相结合求解无限范围优化控制问题的方法应用于一个真实的基因调控网络——WNT5A 网络。通过分析获取到的实验结果,证明所提方法的正确性和有效性。

4.1 WNT5A 网络

WNT5A 网络^[13]是一个与黑色素瘤 (Melanoma) 相关的基因调控网络。通过生物实验,人们发现增加 WNT5A 基因的浓度水平能够直接地加强细胞系中癌细胞的转移能力,并引起癌细胞转移现象的发生。因此,实验结果表明,通过下调 WNT5A 基因的浓度水平可以实质性地降低细胞系中癌细胞转移的可能性。为了求解无限范围优化控制问题,我们需要对 WNT5A 网络构建一个带有干扰且上下文相关的概率布尔网络模型。WNT5A 网络的布尔网络模型如下:

$$\begin{aligned} x_1(t+1) &= \neg x_6(t) \\ x_2(t+1) &= (\neg x_2(t) \wedge x_4(t) \wedge x_6(t)) \vee (x_2(t) \wedge (x_4(t) \vee x_6(t))) \\ x_3(t+1) &= \neg x_7(t) \\ x_4(t+1) &= x_4(t) \\ x_5(t+1) &= \neg x_7(t) \vee x_2(t) \\ x_6(t+1) &= x_3(t) \vee x_4(t) \\ x_7(t+1) &= \neg x_2(t) \vee x_7(t) \end{aligned} \quad (9)$$

其中, x_1 表示基因 WNT5A 的浓度水平, x_2 表示基因 pirin 的浓度水平, x_3 表示基因 S100P 的浓度水平, x_4 表示基因 RET1 的浓度水平, x_5 表示基因 MART1 的浓度水平, x_6 表示基因 HADHB 的浓度水平, x_7 表示基因 STC2 的浓度水平。在 WNT5A 网络中,我们选取 x_2 作为控制基因 (基因 pirin 的浓度水平)。为了获取 CS-PBN_p 模型,我们使用同步

更新和异步更新^[14]相结合的方式对布尔网络的动态性进行概率扩展,使得 CS-PBN_p 中包含 4 个构成的布尔网络。构成的布尔网络被选择的概率分别为 $[0.35, 0.15, 0.35, 0.15]$ 。除此以外,我们设定上下文转换概率 $q=0.1$ 以及随机干扰事件的发生概率 $p=0.2$ 。

4.2 实验结果与分析

基于以上构建的 WNT5A 网络的 CS-PBN_p 模型,我们设定满足 $x_1=0$ 的状态为最期望的网络状态,满足 $x_1=1$ 的状态为最不期望的网络状态。另外,设置控制成本为 1。reward 结构的 PRISM 代码描述如下:

1. rewards "cost"
2. $x_1=0 \& pu=0 \& v=1:0;$
3. $x_1=0 \& pu=1 \& v=1:1;$
4. $x_1=1 \& pu=0 \& v=1:5;$
5. $x_1=1 \& pu=1 \& v=1:6;$
6. endrewards

根据 3.2 节中总结的建模规则,我们可以获取包含有固定控制策略的 CS-PBN_p 的 PRISM 模型。另外,我们使用平稳状态回报公式 $R\{\text{"cost"}\}=?[S]$ 求解固定控制策略所产生的期望总成本,并将其作为遗传算法解空间中每个个体的适应度值。Pal 等^[6]已经证明,对于具有遍历性的马尔科夫链,期望总成本的计算将独立于网络的初始状态。在 CS-PBN_p 中,随机干扰事件的影响能够使得网络状态具有遍历性,满足该特征。另外,经过长期演变后,网络将会处于一个平稳的状态分布。因此,在实验中我们不必考虑网络不同的初始状态。关于遗传算法的参数,我们设定种群大小为 20,最大迭代次数为 600,交叉概率为 0.8,突变概率为 0.1。由于遗传算法不是总能够找到最优解,因此我们重复执行遗传算法 30 次,获取以下实验结果。

图 2 给出了通过遗传算法所获取的优化固定控制策略。状态编号用于表示二进制序列状态所对应的十进制数值,状态的变化范围为 $[0, 0, 0, \dots, 0]$ 到 $[1, 1, 1, \dots, 1]$, 共计 $2^7=128$ 个。图 2 中上方的圈表示当网络处于横坐标对应状态时,控制输入 $u=1$ 。图 2 中下方的圈表示当网络处于横坐标对应状态时,控制输入 $u=0$ 。依据所获取的优化固定控制策略,无限范围最优期望总成本为 1.69。通过模型检测平稳状态概率属性公式 $S=?[x_1=0]$, 获取到网络状态满足 $x_1=0$ 的平稳状态概率为 0.67。

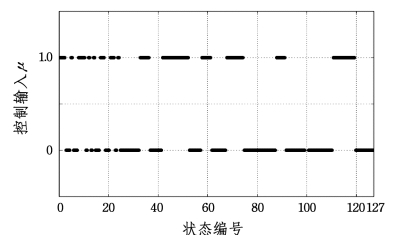


图 2 优化的固定控制策略

Fig. 2 Optimized stationary control policy

图 3 给出了在采取图 2 所示的优化固定控制策略的作用下,网络处于各种状态时的平稳状态概率。根据设定的无限范围优化控制的目标,状态编号 0-63 属于期望的网络状态,

状态编号 64—127 属于不期望的网络状态。图 4 给出了在没有采取任何控制的情况下,网络处于各种状态的平稳状态概率。当未采取任何控制策略时,无限范围期望成本为 1.87,网络状态满足 $x_1=0$ 的平稳状态概率为 0.59,小于采取优化固定控制策略所获得的平稳状态概率。

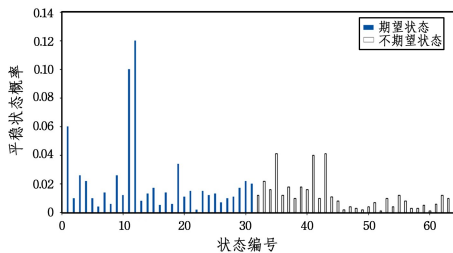


图 3 采取优化固定控制策略时的平稳状态概率分布

Fig. 3 Steady-state probability distribution when taking optimized stationary control policy

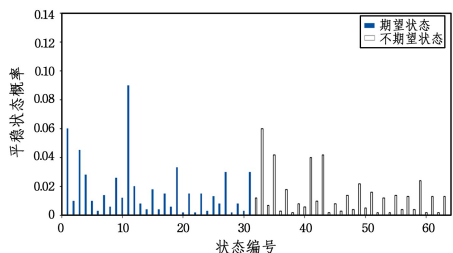


图 4 未采取任何控制策略时平稳状态概率分布

Fig. 4 Steady-state probability distribution when not taking any control policy

通过对比图 3 和图 4 的实验结果可以看出,采取优化的固定控制策略能够减小 WNT5A 网络长期处于不期望状态的概率,使其向期望的状态移动,即网络状态满足 $x_1=0$,从而降低癌细胞转移的能力,满足了无限范围优化控制的目标。如果采用穷举遍历的方式求取问题最准确的解,那么解空间的搜索规模为 2^{128} 。显然,在实际中这种方法是不可行的。因此,我们提出的方法可以有效地解决大规模搜索问题。

5 相关工作

近年来,许多国内外专家学者已经对概率布尔网络优化控制问题进行了深入的研究和探索,并且提出了许多可行的求解方法,如矩阵半张量方法、概率动态规划方法等。然而,这些方法往往需要用户计算大量的状态迁移关系,并且对于网络模型的构建和分析是比较复杂的。模型检测是一种自动的形式化验证方法,利用形式化建模语言可以准确、灵活、方便地描述网络模型以及使用时序逻辑表达网络的行为属性。目前,概率模型检测器 PRISM^[15] 已经被用于验证概率布尔控制网络的可达性验证问题和安全验证问题。然而,在概率布尔网络中没有考虑随机干扰的影响^[16],也没有实现利用概率模型检测方法自动地求解优化控制问题。

Datta 等^[10] 首先定义了概率布尔网络有限范围优化控制问题的目标函数,然后提出采用概率动态规划算法准确地求解优化控制策略。Pal 等^[6] 针对上下文相关的概率布尔网络

无限范围优化控制问题的目标,分别采用 discounted-cost 和 average-cost 公式求解最小期望总成本并且获取优化固定控制策略 (Stationary Control Policy)。另外, Yang 等^[17] 和 Ching 等^[18] 提出采用遗传算法近似求解概率布尔网络有限范围优化控制问题,并且在控制策略中考虑硬性约束条件,即限制采取控制的次数。文献^[19] 提出使用概率模型检测对基因调控网络优化控制问题进行求解。但是,对于本文所研究的具有收敛性的平稳状态回报属性所表示的优化控制,概率模型检测无法给出具体的控制策略。为此,本文进一步给出结合模型检测与遗传优化的求解方法。

结束语 本文提出了一种以遗传算法和概率模型检测器 PRISM 相结合的方式求解 CS-PBNp 无限范围优化控制问题的方法。首先,无限范围控制中定义的期望总成本的求解被归结为在离散时间马尔科夫链上对平稳状态回报的计算。然后,具体的固定控制策略被添加到具有控制输入的 CS-PBNp 的 PRISM 模型中。Reward 结构用于表示无限优化控制中定义的控制成本函数。最后,为了解无限范围优化控制问题,固定控制策略根据其结构特征,以二维矩阵的形式被编码为遗传算法解空间中的一个个体,个体的适应度值在 PRISM 中被计算。遗传算法在解空间上迭代地执行遗传操作,从而获取到最优期望总成本和优化的固定控制策略。本文通过在真实的生物网络模型中进行实验,证明了方法的有效性和正确性。

参考文献

- [1] ARENDT D. The regulatory genome-gene regulatory networks in development and evolution[J]. Science, 2006, 443(7111): 508-509.
- [2] SHMULEVICH I, DOUGHERTY E R, ZHANG W. From Boolean to probabilistic Boolean networks as models of genetic regulatory networks [J]. Proceedings of the IEEE, 2002, 90(11): 1778-1792.
- [3] SHMULEVICH I, DOUGHERTY E R, KIM S, et al. Probabilistic Boolean Networks: a rule-based uncertainty model for gene regulatory networks[J]. Bioinformatics, 2002, 18(2): 261-274.
- [4] LI P, ZHANG C, PERKINS E J, et al. Comparison of probabilistic Boolean network and dynamic Bayesian network approaches for inferring gene regulatory networks[J]. BMC Bioinformatics, 2007, 8(Suppl 7): 1-8.
- [5] FARYABI B, VAHEDI G, CHAMBERLAND J F, et al. Intervention in Context-Sensitive Probabilistic Boolean Networks Revisited[J]. Eurasip Journal on Bioinformatics & Systems Biology, 2009, 2009(1): 1-13.
- [6] PAL R, DATTA A, DOUGHERTY E R. Optimal infinite-horizon control for probabilistic Boolean networks[J]. IEEE Transactions on Signal Processing, 2006, 54(6): 2375-2387.
- [7] ABUL O, ALHAJJ R, POLAT F. Markov Decision Processes Based Optimal Control Policies for Probabilistic Boolean Networks[C] // IEEE Symposium on Bioinformatics and Bioengineering. IEEE Computer Society, 2004: 337.

- [8] FOREJT V, KWIATKOWSKA M, NORMAN G, et al. Automated Verification Techniques for Probabilistic Systems[OL]. <http://www.veriware.org/papers/sfm11.pdf>.
- [9] KUMAR M, HUSIAN M, UPRETI N, et al. Genetic algorithm: Review and application[J]. *International Journal of Information Technology and Knowledge Management*, 2010, 2(2): 451-454.
- [10] DATTA A, CHOUDHARY A, BITTNER M L, et al. External Control in Markovian Genetic Regulatory Networks[J]. *Machine Learning*, 2003, 52(1/2): 169-191.
- [11] KWIATKOWSKA M, NORMAN G, PARKER D. Stochastic Model Checking [C] // *International Conference on Formal Methods for Performance Evaluation*. Springer-Verlag, 2007: 220-270.
- [12] KWIATKOWSKA M, NORMAN G, PARKER D. PRISM: Probabilistic Symbolic Model Checker[C] // *International Conference on Computer PERFORMANCE Evaluation, Modelling Techniques and TOOLS*. Springer-Verlag, 2002: 200-204.
- [13] BITTNER M, MELTZER P, CHEN Y, et al. Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling[J]. *Nature*, 2000, 406(6795): 536-540.
- [14] KOBAYASHI K, HIRAISHI K. Verification and optimal control of context-sensitive probabilistic Boolean networks using model checking and polynomial optimization[J]. *Scientific World Journal*, 2013, 2014(3): 968341.
- [15] PARKER D A. Implementation of symbolic model checking for probabilistic systems[D]. Birmingham: University of Birmingham, 2003.
- [16] SHMULEVICH I, DOUGHERTY E R, ZHANG W. Gene perturbation and intervention in probabilistic Boolean networks[J]. *Bioinformatics*, 2002, 18(10): 1319-1331.
- [17] YANG C, WAIKI C, NAMKIU T, et al. On finite-horizon control of genetic regulatory networks with multiple hard-constraints[J]. *Bmc Systems Biology*, 2010, 4(S2): 1-7.
- [18] CHING W K, LEUNG H Y, ZHANG S, et al. A genetic algorithm for optimal control of probabilistic Boolean networks[C] // *Optimization and Systems Biology-The Second International Symposium*. 2008: 29-35.
- [19] GUO Z H, WEI O. Optimal Control of Probabilistic Boolean Networks Using Model Checking[J]. *Computer Science*, 2017, 44(5): 193-198. (in Chinese).
郭宗豪, 魏欧. 使用模型检测解决概率布尔网络优化控制[J]. *计算机科学*, 2017, 44(5): 193-198.

(上接第 290 页)

- 王大伟, 周军, 梅红岩, 等. 人脸表情识别综述[J]. *计算机工程与应用*, 2014, 50(20): 149-157.
- [2] OUYANG Y, SANG N, HUANG R. Accurate and robust facial expressions recognition by fusing multiple sparse representation based classifiers [J]. *Neurocomputing*, 2015, 149 (Part A): 71-78.
- [3] SIDDIQI M H, ALI R, KHAN A M, et al. Facial expression recognition using active contour-based face detection, facial movement-based feature extraction, and non-linear feature selection [J]. *Multimedia Systems*, 2015, 21(6): 541-555.
- [4] WANG L, LI R F, WANG K, et al. Feature Representation for Facial Expression Recognition Based on FACS and LBP[J]. *International Journal of Automation and Computing*, 2014, 11(5): 459-468.
- [5] ZAVASCHI THIAGO H H, BRITTO JR ALCEU S, OLIVEIRA LUIZ E S, et al. Fusion of feature sets and classifiers for facial expression recognition [J]. *Experts Systems with Applications*, 2013, 40(2): 646-655.
- [6] BALCONI M, LUCCHIARI C. Consciousness and emotional facial expression recognition: Subliminal/supraliminal stimulation effect on n200 and p300 ERPs[J]. *Journal of Psychophysiology*, 2016, 21(2): 100-108.
- [7] UÇAR A, DEMIR Y, GÜZELİŞ C. A new facial expression recognition based on curvelet transform and online sequential extreme learning machine initialized with spherical clustering[J]. *Neural Computing & Applications*, 2016, 27(1): 131-142.
- [8] LI Y Q, LI Y J, LI H B, et al. Fusion of Global and Local Various Feature for Facial Expression Recognition[J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(5): 164-170. (in Chinese)
李雅倩, 李颖杰, 李海滨, 等. 融合全局与局部多样性特征的人脸表情识别[J]. *光学学报*, 2014, 34(5): 164-170.
- [9] SIDDIQI M H, ALI R, KHAN A M, et al. Human facial expression recognition using stepwise linear discriminant analysis and hidden conditional random fields[J]. *IEEE Transactions on Image Processing a Publication of the IEEE Signal Processing Society*, 2015, 24(4): 1386-1398.
- [10] HAPPY S L, ROUTHAY A. Automatic facial expression recognition using features of salient facial patches[J]. *IEEE Transactions on Affective Computing*, 2015, 6(1): 1-12.
- [11] MOLLAHOSSEINI A, CHAN D, MAHOOR M H. Going deeper in facial expression recognition using deep neural networks [C] // *Applications of Computer Vision*. IEEE, 2016: 1-10.
- [12] HU B F, WANG J W. 3D facial expression recognition method based on bimodal and semantic knowledge[J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2013, 34(4): 873-880. (in Chinese)
胡步发, 王金伟. 双模态及语义知识的三维人脸表情识别方法[J]. *仪器仪表学报*, 2013, 34(4): 873-880.
- [13] KUMAR D S, KUMARESAN S J. Real-time Face Recognition Based on Optical Flow and Histogram Equalization [J]. *Ictact Journal on Image & Video Processing*, 2013, 3(4): 626-629.
- [14] IOSIFIDIS A, GABBOUJ M. Multi-class Support Vector Machine classifiers using intrinsic and penalty graphs[J]. *Pattern Recognition*, 2016, 55: 231-246.