

Piotr FORMANOWICZ

Instytut Informatyki, Politechnika Poznańska

Instytut Chemii Bioorganicznej, Polska Akademia Nauk

KOMBINATORYCZNE ASPEKTY ANALIZY T-NIEZMIENNIKÓW W MODELACH SYSTEMÓW BIOLOGICZNYCH OPARTYCH NA SIECIACH PETRIEGO*

Streszczenie. Sieci Petriego są coraz częściej wykorzystywane do konstrukcji modeli złożonych systemów biologicznych. Analiza tego rodzaju modeli jest często oparta na t-niezmiennikach. Znaczenie tego rodzaju niezmienników wynika z faktu, iż odpowiadają one pewnym podprocesom występującym w analizowanym systemie, które nie zmieniają jego stanu. Stąd analiza zależności między t-niezmiennikami może prowadzić do odkrywania nieznanymi własności systemu. W ramach takiej analizy pojawia się konieczność poszukiwania pewnych szczególnych podzbiorów tranzycji. W niniejszej pracy podano formalne definicje problemów kombinatorycznych, które muszą zostać rozwiązane, by takie zbiory znaleźć. Omówiono także pokrótce ich złożoność obliczeniową oraz znaczenie biologiczne.

COMBINATORIAL ASPECTS OF T-INVARIANTS ANALYSIS IN PETRI NET BASED MODELS OF BIOLOGICAL SYSTEMS

Summary. Petri nets are increasingly being used to construct models of complex biological systems. An analysis of such models is usually based on t-invariants. The importance of these invariants follows from the fact that they correspond to some subprocesses which do not change a state of the analyzed system. Hence, an analysis of relationships between them may lead to discoveries of unknown properties of the system. Within such an analysis there appears a need for searching for some particular subsets of the set of transitions. In this work formal definitions of combinatorial problems which should be solved in order to find these subsets are provided. Their computational complexity as well as biological meaning are also discussed.

1. Wstęp

Wraz z postępującym dynamicznym rozwojem nauk biologicznych oraz gwałtownie zwiększającą się ilością dostępnych danych opisujących obiekty i zjawiska biologiczne rośnie też przekonanie o tym, że zarówno organizmy żywe, jak i ich funkcjonalne

*Badania przeprowadzone w ramach realizacji projektu finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer DEC-2012/07/B/ST6/01537.

bloki są złożonymi systemami i dla rzeczywistego zrozumienia ich natury konieczne jest traktowanie i badanie ich jako takie właśnie systemy. Stąd, podejmowane są próby stosowania metod znanych z nauk systemowych do opisu i inalizacji zjawisk biologicznych. W wielu przypadkach przynosi to interesujące wyniki, pamiętać jednak trzeba o tym, iż systemy biologiczne mają swoją specyfikę i bezpośrednie zastosowanie metod opracowanych wcześniej do analizy np. systemów technicznych może nie dać spodziewanych rezultatów. Dlatego konieczne jest opracowywanie nowych metod, w większym stopniu uwzględniających specyfikę systemów biologicznych lub dostosowywanie do niej metod już znanych. Oczywiście w obu przypadkach podstawą analizy własności badanego systemu biologicznego jest jego model. Tradycyjnie modele takie tworzone były za pomocą równań różniczkowych. Są one niewątpliwie bardzo silnym narzędziem, mają jednak też pewne wady. Przede wszystkim w przypadku budowy modeli systemów biologicznych na ogół trudno jest uzyskać precyzyjne wartości parametrów opisujących badany system, a niezbędnych w modelu opartym na równaniach tego typu.

W związku z tym podejmowane są próby konstrukcji modeli systemów biologicznych opartych na innych formalizmach. Jednym z nich są sieci Petriego [4], które wydają się stanowić interesującą alternatywę (a może raczej uzupełnienie) dla równań różniczkowych. Modele skonstruowane w oparciu o tego rodzaju sieci, z jednej strony mają intuicyjną graficzną reprezentację, a z drugiej, mogą być analizowane za pomocą ścisłych metod matematycznych i opartych na nich algorytmów. W przypadku modeli systemów biologicznych istotnym składnikiem takiej analizy jest często badanie niezmienników tranzycji (t-niezmienników) [6, 1]. W jego ramach pojawia się konieczność poszukiwania pewnych szczególnych podzbiorów tranzycji. W niniejszej pracy sformułowane zostały definicje problemów kombinatorycznych, które muszą zostać rozwiązane, by takie zbiory znaleźć. Omówiono też pokrótce ich złożoność obliczeniową oraz znaczenie biologiczne.

Układ pracy jest następujący. W rozdziale drugim przedstawiono podstawowe informacje dotyczące sieci Petriego niezbędne do zrozumienia sensu prowadzonych w dalszej części pracy rozważań. Rozdział trzeci zawiera wspomniane wcześniej definicje problemów kombinatorycznych, przy czym jest on podzielony na dwa podrozdziały – pierwszy z nich dotyczy problemów występowania pewnych podzbiorów tranzycji, a drugi dotyczy problemów niewystępowania tego rodzaju podzbiorów. Praca kończy się krótkim podsumowaniem zawartym w rozdziale czwartym.

2. Niezmienniki tranzycji

Sieć Petriego jest piątką $Q = (P, T, F, W, M_0)$, gdzie: $P = \{p_1, p_2, \dots, p_n\}$ jest skończonym zbiorem miejsc, $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ jest skończonym zbiorem tranzycji, $F \subseteq (P \times T) \cup (T \times P)$ jest zbiorem łuków, $W : F \rightarrow \mathbb{Z}^+$ jest funkcją wagi, $M_0 : P \rightarrow \mathbb{N}$ jest oznakowaniem początkowym, $P \cap T = \emptyset \wedge P \cup T \neq \emptyset$ [4].

Sieć taka ma strukturę skierowanego ważonego grafu dwudzielnego, w którym wierzchołki z jednego z podzbiorów nazywane są, zgodnie z powyższą definicją, miejscami, a wierzchołki z drugiego podzbioru to tranzycje. Tranzycje odpowiadają aktywnym składnikom systemu modelowanego za pomocą sieci, np. reakcjom chemicznym, natomiast miejsca odpowiadają jego biernym składnikom, np. substratom i produktom reakcji. Wspomniany graf dwudzielny nie wystacza do tego, by za pomocą sieci Pe-

triego możliwe było modelowanie zachowania się systemu, a możliwość taka jest jedną z podstawowych cech tego rodzaju sieci. Potrzebne są do tego tokeny, które znajdują się w miejscach, a ich rozkład, nazywany znakowaniem, odpowiada stanowi systemu (ponieważ liczba tokenów znajdujących się w danym miejscu oznacza ilość pewnego biernego składnika systemu, obecnego w nim w danym momencie, opisanego za pomocą tego miejsca). Najważniejszą cechą tokenów jest to, że mogą one przepływać z jednego miejsca do kolejnego poprzez tranzycje, a przepływem tym rządzi prosta reguła uruchomienia tranzycji. Zgodnie z nią tranzycja t_j jest aktywna, jeżeli w każdym z miejsc p_i bezpośrednio ją poprzedzających znajduje się liczba tokenów co najmniej równa wadze łuku (p_i, t_j) . Aktywna tranzycja może zostać uruchomiona, co oznacza, że z każdego miejsca p_i bezpośrednio ją poprzedzającego wpływa do niej liczba tokenów równa wadze łuku (p_i, t_j) , które dalej wpływają do miejsc bezpośrednio następujących po tranzycji t_j , przy czym do miejsca p_k wpływa liczba tokenów równa wadze łuku (t_j, p_k) . Oznacza to, że liczba tokenów wpływających do danej tranzycji nie musi być równa liczbie tokenów z niej wypływających [4].

Sieć Petriego może być opisana za pomocą macierzy incydencji $A = (a_{ij})_{n \times m}$, w której wiersze odpowiadają miejscom, a kolumny tranzycjom. Element a_{ij} macierzy A jest równy różnicy liczb tokenów znajdujących się w miejscu p_i przed i po uruchomieniu tranzycji t_j . Innymi słowy, $a_{ij} = a_{ij}^+ - a_{ij}^-$, gdzie $a_{ij}^+ = w(p_i, t_j)$, $a_{ij}^- = w(t_j, p_i)$, natomiast $w(v_i, v_j)$ oznacza wagę łuku (v_i, v_j) , przy czym, jeżeli dany łuk nie istnieje w sieci, to odpowiadająca mu waga ma wartość 0 [4].

Przy analizie modeli systemów biologicznych szczególne znaczenie mają t-niezmienniki (niezmienniki tranzycji), będące wektorami x spełniającymi równanie $A \cdot x = 0$. Z t-niezmiennikiem x związany jest zbiór $s(x) = \{t_j : x_j > 0\}$ zawierający tranzycje, którym w wektorze x odpowiadają dodatnie wartości. Zbiór ten nazywany jest wsparciem t-niezmiennika x , a tranzycje w nim zawarte są częścią sieci, która odpowiada pewnemu podprocesowi modelowanego systemu biologicznego. Jeżeli każda tranzycja t_j ze wsparcia $s(x)$ zostanie uruchomiona x_j razy, znakowanie sieci nie zmieni się, a zatem t-niezmienniki odpowiadają takim podprocesom, które nie powodują zmiany stanu analizowanego systemu. Jeżeli wsparcia pewnych t-niezmienników posiadają część wspólną, podprocesy odpowiadające tym niezmiennikom mogą oddziaływać na siebie nawzajem za pośrednictwem elementarnych procesów, którym w sieci odpowiadają tranzycje z części wspólnej wsparć. Oznacza to, że poszukiwanie podobieństw (odpowiednio zdefiniowanych) między t-niezmiennikami może prowadzić do znajdowania oddziałujących na siebie podprocesów, a co za tym idzie, odkrywania nieznanych wcześniej własności analizowanego systemu. W takim przypadku należy oczywiście określić biologiczne znaczenie podobnych do siebie t-niezmienników, czyli zidentyfikować odpowiadające im podprocesy występujące w systemie biologicznym. Można wtedy wnioskować, jakie znaczenie dla funkcjonowania systemu ma wzajemne oddziaływanie tych podprocesów. Poszukiwanie takie można przeprowadzić przez bezpośrednie porównanie ze sobą wszystkich t-niezmienników, ale w praktyce jest to możliwe tylko wtedy, gdy ich liczba jest niewielka. Z tego powodu, w celu ułatwienia (a właściwie umożliwienia) znajdowania wspomnianych podobieństw, t-niezmienniki grupuje się w zbiory nazywane t-klastrami za pomocą standardowych metod analizy skupień i podobieństw szuka się między niezmiennikami, które znalazły się w tym samym t-klastrze [6, 2, 1].

3. Analiza zbiorów tranzycji

3.1. Wprowadzenie

Ze względu na fakt, że w modelach systemów biologicznych t-niezmienniki odpowiadają pewnym podprocesom złożonym z elementarnych procesów, których odpowiednikami w sieci Petriego są z kolei tranzycje, analiza podobieństw między t-niezmiennikami lub między ich wsparciami oraz analiza podzbiorów tranzycji występujących we wsparciach podobnych do siebie t-niezmienników ma istotne znaczenie dla znajdowania nieznanymi wcześniej zależności występujących w badanym systemie biologicznym, a co za tym idzie, pewnych jego nieznanymi własności. Jak zostało wspomniane wcześniej, analizę taką prowadzi się w oparciu o klastry t-niezmienników, wyznaczane za pomocą standardowych algorytmów analizy skupień. Jednak samo wyznaczenie klastów często nie wystarcza, zwłaszcza gdy liczba t-niezmienników jest duża. Pojawia się wtedy często potrzeba bardziej szczegółowej analizy i sprawdzenia, które tranzycje są odpowiedzialne za to, że pewne podprocesy oddziałują na siebie. Z drugiej strony, interesujące też bywa sprawdzenie podzbiorów tranzycji, które nie są elementami procesów w jakikolwiek bezpośredni sposób wpływających na siebie nawzajem. Poszukiwania takich podzbiorów tranzycji prowadzą do interesujących problemów kombinatorycznych, które zostaną tu omówione.

3.2. Problemy występowania podzbiorów tranzycji

Często pojawia się potrzeba znalezienia zbioru tranzycji o pewnej minimalnej liczności, które występują w pewnej, odpowiednio dużej, liczbie t-klastrów (jest to skrót myślowy, ponieważ elementami t-klastrów są oczywiście t-niezmienniki, a nie tranzycje, chodzi tu więc o znalezienie takiego zbioru tranzycji, które występują we wsparciach t-niezmienników, które znalazły się w odpowiednio dużej liczbie t-klastrów). Takie tranzycje odpowiadają procesom elementarnym, które pojawiają się w wielu grupach podprocesów, a zatem mogą mieć istotne znaczenie dla funkcjonowania całego modelowanego systemu. Problem ten formalnie może być zdefiniowany w następujący sposób.

PROBLEM WTWT-K (WYSTĘPOWANIE TRANZYJCJI W T-KLASTRACH) – WER. PRZESZUKIWANIA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$, liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k} \in C} W \subseteq d_{i_1}, W \subseteq d_{i_2}, \dots, W \subseteq d_{i_k}$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $k \geq K$ i $r \geq R$.

Jego wersję decyzyjną można zdefiniować następująco.

PROBLEM WTWT-K – WER. DECYZYJNA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie

$\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: TAK, jeżeli $\exists W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k} \in C} W \subseteq d_{i_1}, W \subseteq d_{i_2}, \dots, W \subseteq d_{i_k}$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $k \geq K$ i $r \geq R$; NIE w przeciwnym przypadku.

Problem ten należy do klasy **NP**, o czym łatwo można się przekonać, gdyż potwierdzeniem odpowiedzi TAK jest zbiór W , a to, czy jest on podzbiorem co najmniej k zbiorów d_i można sprawdzić w czasie wielomianowym.

Pewną odmianą powyższego problemu jest problem, w którym poszukiwany jest odpowiednio duży zbiór tranzycji, który jest zawarty w sumie wsparć t-niezmienników należących do jednego t-klastra. Tranzycje z takiego zbioru odpowiadają elementarnym procesom, za pośrednictwem których oddziałują ze sobą nawzajem podprocesy, których odpowiedniki (czyli t-niezmienniki) znalazły się w jednym t-klastrze. Mają one zatem kluczowe znaczenie dla jednego ze składników badanego systemu biologicznego i mogą być podstawą istotnych, być może nieznanych wcześniej jego własności. Problem ten można sformułować w następujący sposób.

PROBLEM WTWT-K – WER. PRZESZUKIWANIA 2

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_i \in C} W \subseteq d_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $r \geq R$.

Jego wersja decyzyjna ma natomiast następującą postać.

PROBLEM WTWT-K – WER. DECYZYJNA 2

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: TAK, jeżeli $\exists W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_i \in C} W \subseteq d_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $r \geq R$; NIE w przeciwnym przypadku.

Łatwo zauważyć, że problem ten należy do klasy **P**. Jest tak dlatego, że jego rozwiązanie sprowadza się do stwierdzenia, czy istnieje zbiór $d_i, i = 1, 2, \dots, q$ o liczności równej co najmniej R , ponieważ każdy z tych zbiorów jest podzbiorem zbioru T , a więc odpowiednio duży zbiór d_i jest poszukiwanym w wersji przeszukiwania rozważanego problemu zbiorem W , który jednocześnie jest potwierdzeniem odpowiedzi TAK w wersji decyzyjnej. Oczywiście, sprawdzenie czy odpowiednio liczny zbiór d_i istnieje można przeprowadzić w czasie wielomianowym. A zatem problem polegający na stwierdzeniu, czy istnieje odpowiednio duży podzbiór tranzycji będących elementami wsparć t-niezmienników, które znalazły się w jednym klastrze jest z

algorymicznego punktu widzenia bardzo prosty, mimo to jednak jego rozwiązanie może dostarczyć ważne informacje na temat własności analizowanego systemu biologicznego.

Warto odnotować, że interesujący jest też odpowiednik PROBLEMU WTWT-K - WER. PRZESZUKIWANIA 1, w którym szukany jest zbiór tranzycji występujący nie w odpowiednio dużej liczbie wsparć t-klastrów (wsparciem t-klastra jest suma wsparć t-niezmienników, które znalazły się w danym t-klastrze, czyli odpowiedni zbiór d_i), jak we wspomnianym problemie, lecz w odpowiednio dużej liczbie wsparć t-niezmienników, które znalazły się w jednym klastrze. Taki zbiór tranzycji odpowiadałby elementarnym procesom, które powodują, że podprocesy odpowiadające t-niezmiennikom, które znalazły się w jednym klastrze, oddziałują na siebie, przy czym im większa jest liczba wsparć t-niezmienników, w których znalazł się poszukiwany podzbiór tranzycji, tym większe jest jego znaczenie biologiczne. Problem taki odpowiadałby też do pewnego stopnia PROBLEMOWI WTWT-K - WER. PRZESZUKIWANIA 2.

Można też rozważyć problem, w którym klastry w ogóle nie są brane pod uwagę i poszukiwane są zbiory tranzycji występujące w odpowiednio dużej liczbie wsparć t-niezmienników. Problem taki można sformułować następująco.

PROBLEM WTWW (WYSTĘPOWANIE TRANZYJCJI WE WSPARCIACH) – WER. PRZESZUKIWANIA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, liczby $L \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_l} \in S} W \subseteq s_{i_1}, W \subseteq s_{i_2}, \dots, W \subseteq s_{i_l}$ oraz $l \geq L$ i $r \geq R$.

Z kolei problem, w którym brane są pod uwagę zarówno t-klastry, jak i wsparcia t-niezmienników można sformułować następująco.

PROBLEM WTWT-KIW (WYSTĘPOWANIE TRANZYJCJI W T-KLASTRACH I WSPARCIACH) – WER. PRZESZUKIWANIA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$, liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$ i $L \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k} \in C} W \subseteq d_{i_1}, W \subseteq d_{i_2}, \dots, W \subseteq d_{i_k}$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $\exists_{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_l} \in S} W \subseteq s_{i_1}, W \subseteq s_{i_2}, \dots, W \subseteq s_{i_l}$ i $r \geq R, k \geq K, l \geq L$.

W problemie tym poszukiwany jest podzbiór tranzycji W , który jest zawarty we wsparciach co najmniej K t-klastrów i jednocześnie we wsparciach co najmniej L t-niezmienników. Nie jest w nim natomiast w żaden sposób uwzględnione to, jak są rozłożone w poszczególnych t-klastrach wsparcia t-niezmienników zawierające zbiór W . Oznacza to, że może się zdarzyć tak, iż $L - K + 1$ spośród tych wsparć znajduje się w jednym t-klastrze, a pozostałe wsparcia rozłożone są po jednym w każdym z pozostałych $K - 1$ t-klastrów. Z biologicznego punktu widzenia jest to pewna słabość tego problemu, ponieważ dobrze by było, gdyby zbiór W miał tę własność, iż czyni on podobnymi do

siebie nawzajem wiele grup t-niezmienników znajdujących się w różnych t-klastrach. Oznaczałoby to, że jest on istotny dla wzajemnego oddziaływania podprocesów z wielu grup, przy czym grupy te niekoniecznie oddziałują między sobą.

Można też sformułować pewną odmianę powyższego problemu, w której zbiór W musi być podzbiorem przynajmniej jednego zbioru d_i (czyli musi znaleźć się we wsparciu przynajmniej jednego t-klastra), ale jednocześnie musi być podzbiorem pewnej minimalnej liczby (L) wsparć t-niezmienników. Ten drugi warunek zapewnia, że tranzycje ze zbioru W mają istotne znaczenie, ponieważ powodują, iż odpowiednio duża liczba (co najmniej L) procesów (t-niezmienników) jest do siebie podobna (znalazły się w jednym t-klastrze). Nie jest natomiast w tym przypadku wymagane, by zbiór W był przyczyną podobieństwa wielu t-niezmienników zgrupowanych w wiele podzbiorów (występujących w różnych t-klastrach), między którymi nie ma dużego podobieństwa. Problem ten można zdefiniować następująco.

PROBLEM WTWT-KIW – WER. PRZESZUKIWANIA 2

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$, liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$ i $L \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_i \in C} W \subseteq d_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $\exists_{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_l} \in S \cap c_i} W \subseteq s_{i_1}, W \subseteq s_{i_2}, \dots, W \subseteq s_{i_l}$ i $r \geq R$, $l \geq L$.

Warto też rozważyć taką odmianę tego problemu, w której zbiór W musi się znajdować we wsparciach co najmniej K t-klastrów, ale jednocześnie musi być podzbiorem co najmniej L wsparć t-niezmienników z każdego z tych t-klastrów. Problem taki ma zatem własności, których brakowało PROBLEMOWI WTWT-KIW - WER. PRZESZUKIWANIA 1 i można go zdefiniować w następujący sposób.

PROBLEM WTWT-KIW – WER. PRZESZUKIWANIA 3

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$, liczby $K \in \mathbb{N}^+$ i $R \in \mathbb{N}^+$ i $L \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $W = \{w_1, w_2, \dots, w_r\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{C' = \{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k}\} \subseteq C} W \subseteq d_{i_1}, W \subseteq d_{i_2}, \dots, W \subseteq d_{i_k}$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$, a ponadto $\forall_{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k} \in C'} \exists_{s_{\alpha_1}, s_{\alpha_2}, \dots, s_{\alpha_l}, \alpha \in \{i_1, i_2, \dots, i_k\}} [(s_{\alpha_1} \in c_{\alpha}, s_{\alpha_2} \in c_{\alpha}, \dots, s_{\alpha_l} \in c_{\alpha}) \wedge (W \in s_{\alpha_1}, W \in s_{\alpha_2}, \dots, W \in s_{\alpha_l})]$ oraz $r \geq R$, $k \geq K$, $l \geq L$.

Zbiór W będący odpowiedzią w tym problemie ma istotne znaczenie biologiczne, gdyż tranzycje należące do niego grupują po co najmniej L podprocesów, przy czym takich grup jest co najmniej K .

Na zakończenie tego podrozdziału należy podkreślić, że każdy ze zdefiniowanych tu problemów kombinatorycznych może mieć istotne znaczenie przy badaniu konkretnego systemu biologicznego. Nie można zatem powiedzieć, że niektóre z tych problemów z biologicznego punktu widzenia są ważniejsze niż inne. O ich biologicznej użytecz-

ności przesądza cel konkretnej analizy danego systemu biologicznego i zgodnie z tym celem należy wybrać odpowiedni problem do rozwiązania.

3.3. Problemy niewystępowania podzbiorów tranzycji

Oprócz znajdowania zbiorów procesów elementarnych, które występują w pewnych grupach podprocesów w analizowanym systemie (czyli znajdowania odpowiednich podzbiorów tranzycji występujących w pewnych grupach wsparć t-niezmienników), interesujące jest też często znajdowanie takich procesów elementarnych, które występują w bardzo niewielkiej liczbie podprocesów, bądź też występują tylko w pojedynczych podprocesach, a zatem podprocesy nie mogą za ich pośrednictwem oddziaływać na siebie nawzajem (takie procesy elementarne odpowiadają tranzycjom, które występują w niewielkiej liczbie wsparć t-niezmienników). Poszukiwania zbiorów takich tranzycji prowadzą do kilku ciekawych problemów kombinatorycznych.

Jednym z tego rodzaju problemów jest problem, w którym poszukiwany jest podzbiór tranzycji, który nie jest podzbiorem żadnej sumy wsparć t-niezmienników będących elementami jednego t-klastra. Problem ten można zdefiniować w następujący sposób.

PROBLEM ATWT-K (ANTYWYSTĘPOWANIE TRANZYJCJI W T-KLASTRACH) – WER. PRZESZUKIWANIA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczba $U \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\nexists_{c_i \in C} A \subseteq c_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ i $u \leq U$.

Jego wersja decyzyjna ma następującą postać.

PROBLEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczba $U \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: TAK, jeżeli $\exists A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\nexists_{c_i \in C} A \subseteq c_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $u \leq U$; NIE w przeciwnym przypadku.

Problem ten należy do klasy **NP**. Potwierdzeniem odpowiedzi TAK jest w tym przypadku zbiór A . W czasie wielomianowym można sprawdzić, że nie jest on podzbiorem żadnego ze zbiorów d_i (należy zauważyć, że zbiorów d_i jest tyle samo ile jest zbiorów c_i , a te ostatnie są elementami instancji, stąd sprawdzenie można przeprowadzić w czasie wielomianowym).

Ważna jest też odmiana powyższego problemu, w której poszukiwany jest taki podzbiór zbioru tranzycji, który nie jest zawarty we wsparciach pewnej minimalnej liczby t-klastrów. Problem ten można sformułować w następujący sposób.

PROBLEM ATWT-K – WER. PRZESZUKIWANIA 2

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$, liczby $U \in \mathbb{N}^+$ oraz $K \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\nexists_{C'=\{c_1, c_2, \dots, c_k\} \subseteq C} A \subseteq d_1, A \subseteq d_2, \dots, A \subseteq d_k$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $u \leq U$ i $k \geq K$.

Jego wersja decyzyjna przybiera następującą postać.

PROBLEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 2

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczby $U \in \mathbb{N}^+$ oraz $K \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: TAK, jeżeli $\exists A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\nexists_{C'=\{c_1, c_2, \dots, c_k\} \subseteq C} A \subseteq d_1, A \subseteq d_2, \dots, A \subseteq d_k$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $u \leq U$ i $k \geq K$; NIE w przeciwnym przypadku.

W kolejnej, istotnej, odmianie tego problemu należy odpowiedzieć na pytanie, czy nie istnieje taki zbiór tranzycji o odpowiednio dużej liczności, który jest zawarty we wsparciu jakiegokolwiek t-klastra. Tę wersję problemu można sformułować w następujący sposób.

PROBLEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 3

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-niezmienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klastrów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczba $U \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: TAK, jeżeli $\nexists A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\exists_{c_i \in C} A \subseteq d_i$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $u \geq U$; NIE w przeciwnym przypadku.

Jeżeli odpowiedzią dla danej instancji tego problemu jest TAK, oznacza to, że w analizowanym systemie biologicznym nie istnieje odpowiednio duży zbiór procesów elementarnych wiążących ze sobą podprocesy zgrupowane w t-klastrach. Innymi słowy oznacza to, że podobieństwo pomiędzy zgrupowanymi w nich podprocesami oparte jest na niewielkiej (mniejszej niż u) liczbie procesów elementarnych. Może to świadczyć o słabych zależnościach występujących pomiędzy tymi podprocesami.

Warto zwrócić uwagę na różnicę między PROBLEMEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 1 i PROBLEMEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 3. W przypadku wersji 1 tego problemu odpowiedź brzmi TAK, jeżeli istnieje pewien podzbiór tranzycji A o odpowiedniej liczności, który nie jest zawarty w sumie wsparć t-niezmienników z żadnego t-klastra. Nie oznacza to jednak, że nie istnieje żaden podzbiór tranzycji o odpowiedniej liczności zawarty w takiej sumie wsparć. Natomiast w wersji 3 rozważanego problemu odpowiedź brzmi TAK, jeżeli nie istnieje żaden taki podzbiór tranzycji.

A zatem wersja 1 dotyczy istnienia przynajmniej jednego zbioru tranzycji, które

są “rozproszone” we wsparciach różnych t-niezmienników i nie są istotnym składnikiem ich części wspólnych. Tranzycje te odpowiadają elementarnym podprocesom zachodzącym w analizowanym systemie biologicznym, które nie są podstawą istotnych wzajemnych oddziaływań podprocesów wyższego rzędu.

Natomiast wersja 3 dotyczy pytania, czy wszystkie odpowiednio duże podzbiory tranzycji mają własność, którą ma zbiór A z wersji 1 rozważanego problemu. Innymi słowy, w tej wersji należy odpowiedzieć na pytanie, czy nie istnieje żaden odpowiednio duży podzbiór tranzycji, który byłby przyczyną istotnych wzajemnych podobieństw między t-niezmiennikami, co przekłada się na pytanie, czy w analizowanym systemie biologicznym nie istnieje żaden odpowiednio duży podzbiór elementarnych podprocesów, które powodowałyby wzajemne oddziaływania pewnej grupy podprocesów wyższego rzędu.

Należy też zwrócić uwagę na zwroty nierówności w odpowiedziach obu wersji problemu. W wersji 1 jest $u \leq U$, natomiast w wersji 3 jest $u \geq U$. Rzeczywiście, w wersji 1 szukany zbiór nie może mieć mocy większej niż pewna graniczna wartość U , ponieważ gdyby dopuścić dowolnie dużą moc tego zbioru, problem stałby się trywialny, gdyż można by wtedy przyjąć $A = T$, a na ogół żaden t-klastery nie zawiera t-niezmienników, których suma wsparć obejmowałaby wszystkie tranzycje, czyli odpowiedź w takim przypadku brzmiałaby TAK. Gdyby jednak okazało się, że taki t-klastery istnieje, to odpowiedzią byłoby NIE, ponieważ w takim przypadku suma wsparć t-niezmienników z tego klastra zawierałaby zarówno cały zbiór T , jak i oczywiście każdy jego podzbiór.

Z kolei w wersji 3 moc zbioru A nie może być dowolnie mała, ponieważ w przeciwnym przypadku można by przyjąć jednoelementowy zbiór A , który z pewnością jest podzbiorem sumy wsparć t-niezmienników z jakiegoś t-klastra, a zatem odpowiedzią w takim przypadku byłoby zawsze NIE.

Zauważmy też, że dla wersji 1 zwięzłym potwierdzeniem odpowiedzi TAK jest zbiór A (można w czasie wielomianowym sprawdzić, że nie jest on podzbiorem sumy wsparć t-niezmienników z żadnego t-klastra), stąd problem ten należy do klasy **NP**. Natomiast dla wersji 3 odpowiedni zbiór A jest zwięzłym potwierdzeniem odpowiedzi NIE, dlatego problem ten należy do klasy **coNP** [3, 5].

Zauważmy ponadto, że w wersji 1 odpowiedź można by sformułować tak: TAK, jeżeli istnieje taki zbiór A o odpowiedniej liczności, dla którego prawdą jest, że nie jest on zawarty w żadnym zbiorze d_i ; NIE w przeciwnym przypadku. Natomiast w przypadku wersji 3 odpowiedź można sformułować następująco: TAK, jeżeli dla każdego zbioru A o odpowiedniej mocy prawdą jest, że nie jest on zawarty w żadnym zbiorze d_i ; NIE w przeciwnym przypadku. W tych dwóch wersjach rozważanego problemu występuje pewna dualność, która związana jest z pytaniem o istnienie (wersja 1) i nieistnienie (wersja 3), co przekłada się na występowanie kwantyfikatorów \exists (wersja 1) i \forall (wersja 3) oraz zwroty nierówności \leq (wersja 1) i \geq (wersja 3).

Czy **PROBLEM ATWT-K - WER. DECYZYJNA 3** należy również do klasy **NP**? Jeżeli tak miałyby być, musiałyby istnieć możliwości zweryfikowania odpowiedzi TAK w czasie wielomianowym. Jak jednak można by taką weryfikację przeprowadzić? Nie można w tym celu pokazać, że istnieje pewien zbiór o określonych własnościach, konieczne jest natomiast wykazanie, że taki zbiór nie istnieje, tzn. należy pokazać, że

nie istnieje podzbiór zbioru T o mocy co najmniej równej U , który byłby podzbiorem któregoś ze zbiorów d_i . Innymi słowy, należałoby rozwiązać następujący problem:

PROBLEM PODZBIORÓW – WER. PRZESZUKIWANIA 1

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$, kolekcja $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ podzbiorów zbioru T , liczba $U \in \mathbb{Z}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $A \subseteq T$ oraz zbiór $c_i \in C$ takie, że $A \subseteq c_i$, przy czym $|A| \geq U$.

Łatwo zauważyć, że w wersji decyzyjnej problem ten sprowadza się do odpowiedzi na pytanie, czy w kolekcji C znajduje się zbiór o licznosci równej co najmniej U (jest tak dlatego, że każdy element kolekcji C jest podzbiorem zbioru T). Wynika z tego, że problem ten należy do klasy **P**. Co więcej, również **PROBLEM ATWT-K - WER. DECYZYJNA 3** należy do klasy **P**, ponieważ w tym ostatnim problemie także wystarczy sprawdzić, czy któryś ze zbiorów d_i ma licznosc równą co najmniej U . Czas potrzebny na wyznaczenie wszystkich zbiorów d_i jest $O(q \cdot p \cdot m)$. Jeżeli żaden z tych zbiorów nie jest o licznosci co najmniej U , odpowiedź brzmi **TAK**, w przeciwnym przypadku odpowiedzią jest **NIE**.

Zauważmy na marginesie, że **PROBLEM PODZBIORÓW - WER. PRZESZUKIWANIA 1** jest w rzeczywistości **PROBLEMEM WTWT-K - WER. PRZESZUKIWANIA 2**, a więc aby potwierdzić odpowiedź **TAK** dla **PROBLEMU ATWT-K - WER. DECYZYJNA 3**, trzeba rozwiązać **PROBLEM WTWT-K - WER. PRZESZUKIWANIA 2**.

Rozszerzeniem **PROBLEMU ATWT-K - WER. DECYZYJNA 3** jest problem, w którym pytamy, czy nie istnieje pewien podzbiór zbioru tranzycji, który byłby zawarty w pewnej minimalnej liczbie wsparć t-klasterów. Można go zdefiniować w następujący sposób.

PROBLEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 4

INSTANCJA: zbiór $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$ tranzycji, zbiór $S = \{s_1, s_2, \dots, s_p\}$ wsparć t-nieziemienników, gdzie $\forall_{i=1,2,\dots,p} s_i \subseteq T$, zbiór $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ klasterów, gdzie $\forall_{c_i \in C} c_i = \{s_{i_1}, s_{i_2}, \dots, s_{i_{|c_i|}}\}$, $\forall_{i=1,2,\dots,q; j=1,2,\dots,q; i \neq j} c_i \cap c_j = \emptyset$ oraz liczba $U \in \mathbb{N}^+$ i $K \in \mathbb{N}^+$.

ODPOWIEDŹ: **TAK**, jeżeli $\nexists A = \{a_1, a_2, \dots, a_u\} \subseteq T$ taki, że $\exists C' = \{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k}\} \subseteq C$ $A \subseteq d_{i_1}, A \subseteq d_{i_2}, \dots, A \subseteq d_{i_k}$, gdzie $\forall_{c_i \in C} d_i = \bigcup_{j=1}^{|c_i|} s_{i_j}$ oraz $u \geq U$ i $k \geq K$; **NIE** w przeciwnym przypadku.

Problem ten należy do klasy **coNP**, gdyż potwierdzeniem odpowiedzi **NIE** jest zbiór A i można w czasie wielomianowym łatwo sprawdzić, iż jest on podzbiorem co najmniej K zbiorów d_i . Czy problem ten należy również do klasy **NP**? Jeżeli tak miałyby być, musiałyby być możliwe sprawdzenie w czasie wielomianowym, że odpowiedni zbiór A rzeczywiście nie istnieje. Innymi słowy, musiałyby być możliwe rozwiązanie w czasie wielomianowym następującej odmiany **PROBLEMU PODZBIORÓW**.

PROBLEM PODZBIORÓW – WER. PRZESZUKIWANIA 2

INSTANCJA: $T = \{t_1, t_2, \dots, t_m\}$, kolekcja $C = \{c_1, c_2, \dots, c_q\}$ podzbiorów zbioru T , liczby $K \in \mathbb{Z}^+$ i $U \in \mathbb{Z}^+$.

ODPOWIEDŹ: zbiór $A \subseteq T$ i podkolekcja $C = \{c_{i_1}, c_{i_2}, \dots, c_{i_k}\}$ kolekcji C takie, że

$A \subseteq c_{i_1}, A \subseteq c_{i_2}, \dots, A \subseteq c_{i_k}$, przy czym $|A| \geq U$ i $k \geq K$.

Ponieważ powyższy problem jest **NP**-trudny, zweryfikowanie odpowiedzi TAK dla problemu PATWT-K – WER. DECYZYJNA 4 nie jest możliwe w czasie wielomianowym, jeżeli $P \neq NP$. A zatem, jeżeli $P \neq NP$, PROBLEM ATWT-K – WER. DECYZYJNA 4 nie należy do klasy **NP**. Istnieje zatem możliwość, że problem ten jest **coNP**-zupełny (gdyby należał on do klasy **NP**, byłoby to znacznie mniej prawdopodobne, bowiem w takim przypadku jego **coNP**-zupełność oznaczałaby równość klas **NP** i **coNP**, co jest mało prawdopodobne) [3, 5].

4. Wnioski

W niniejszej pracy przedstawiono formalne definicje problemów kombinatorycznych związanych z podzbiarami tranzycji, jakie pojawiają się przy opartej na t-niezmiennikach analizie modeli systemów biologicznych wyrażonych za pomocą sieci Petriego. Poszukiwanie takich zbiorów jest istotne ze względu na znajdowanie różnego rodzaju zależności pomiędzy podprocesami występującymi w analizowanym systemie biologicznym lub stwierdzenie, że tego rodzaju zależności nie istnieją. Zależności te często są podstawą pewnych istotnych własności badanego systemu, stąd ich poszukiwanie może prowadzić do lepszego poznania ich funkcjonowania. Podane w niniejszej pracy definicje problemów mogą być podstawą do opracowania algorytmów wspomagających analizę modeli systemów biologicznych opartą na t-niezmiennikach, co jest przedmiotem dalszych planowanych badań.

LITERATURA

1. Formanowicz D., Kozak A., Głowacki T., Radom M., Formanowicz P.: Hemojuvelin-hepcidin axis modeled and analyzed using Petri nets. *Journal of Biomedical Informatics* 46, 2013, p. 1030–1043.
2. Formanowicz D., Sackmann A., Kozak A., Błażewicz J., Formanowicz P.: Some aspects of the anemia of chronic disorders modeled and analyzed by petri net based approach. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 34, 2011, p. 581–595.
3. Garey M.R., Johnson D.S.: *Computers and Intractability. A guide to the Theory of NP-completeness*. W. H. Freeman, New York 1979.
4. Murata T.: *Petri Nets: Properties, Analysis and Applications*. *Proceedings of the IEEE*, 77, 1989, p. 541–580.
5. Papadimitriou C.H.: *Computational Complexity*. Addison-Wesley Publishing Company, Reading, Massachusetts 1994.
6. Sackmann A., Heiner M., Koch I.: Application of Petri net based analysis techniques to signal transduction pathway. *BMC Bioinformatics*, 482, 2006.