

Petri 网在生物信息学中的应用

林 闯¹⁾ 杨宏坤¹⁾ 单志广²⁾

¹⁾(清华大学计算机科学与技术系 北京 100084)

²⁾(国家信息中心信息化研究部 北京 100045)

摘 要 生物信息学是一门正在快速发展的使用数学和计算机技术来构造和分析生物学模型的学科. Petri 网是近来被用于生物信息学的有效工具,但是应用的深度和广度还有待深入研究. 文中综述了 Petri 网在生物信息学领域应用的最新研究进展,主要包括三个方面:应用位置/变迁网定性分析生物学对象的结构性质;应用随机 Petri 网将随机性加入到生物学建模和分析中;应用混合 Petri 网描述和分析同时具有离散特性和连续特性的生物系统. 最后对 Petri 网在生物信息学领域的应用情况进行总结并展望了未来的研究方向.

关键词 生物信息学; Petri 网; 生物学网络; 拓扑分析; 生物学模拟

中图法分类号 TP393

Application of Petri Nets to Bioinformatics

LIN Chuang¹⁾ YANG Hong-Kun¹⁾ SHAN Zhi-Guang²⁾

¹⁾(Department of Computer Science and Technology, Tsinghua University, Beijing 100084)

²⁾(Informatization Research Department, State Information Center, Beijing 100045)

Abstract Bioinformatics is a rapidly developing discipline that takes advantage of mathematics and computer technology to construct and analyze biological models. Petri nets are efficient tools used in Bioinformatics recently, while their application needs to be further expanded. The survey which this paper provides of the application of Petri nets in Bioinformatics study includes three parts: Using place/transition system to qualitatively analyze structural properties of biological objects; using stochastic Petri nets to add stochastic properties to biological modeling and analysis; using hybrid Petri nets to represent and analyze biological systems with both discrete and continuous properties. Finally, the application of Petri nets in Bioinformatics is summarized and the research directions and open problems in this area are also discussed.

Keywords bioinformatics; Petri nets; biological networks; topological analysis; biological simulation

1 引 言

Petri^[1]网是对信息处理系统进行描述和建模的数学工具之一. Petri 网的主要特性包括并行性

(concurrency)、不确定性(nondeterminacy)、异步(asynchronization)以及对分布式系统的描述能力和分析能力,因而可以应用到很多实际的系统和领域中去. Petri 网是一种动态的图形工具,它除了具有类似流程图、框图和网图的可视化描述功能外,还可

以通过标记(token)的流动来模拟实际系统的动态行为. Petri 网还是一种数学工具,可以通过状态方程、代数方程和其它数学方法来分析系统的行为^[2].

生物学的快速发展积累了大量的科学数据,但是人们对这些数据进行挖掘、提取知识的速度却极为缓慢.海量的数据和缓慢的知识增长之间构成了巨大的矛盾.生物信息学正是在这一矛盾下催生的^[3].美国在人类基因组计划实施五年后的总结报告中,对生物信息学做出了如下定义:生物信息学是一门交叉科学,它包含了生物信息的获取、处理、存储、分发、分析和解释等在内的所有方面,它综合运用数学、计算机科学和生物学的各种工具,来阐明和理解大量数据所包含的生物学意义. Petri 网可以将直观的图形化表达和成熟完善的数学分析工具很好地结合在一起,相对于其它的建模工具具有一定的优势,在生物信息学领域有广泛的应用.

本文综述了 Petri 网在生物信息学领域应用的最新研究进展,主要包括三个方面:应用位置/变迁网定性分析生物学对象的结构性质;通过随机 Petri 网将随机性加入到生物学建模和分析中;使用混合 Petri 网描述和分析同时具有离散特性和连续特性的生物系统.文章在对 Petri 网在生物信息学领域的应用情况进行综述研究的基础上,分析和提出了进一步的研究方向.

2 基于位置/变迁网的生物信息学模型表达

一个 Petri 网^[2]的结构元素包括:位置(place)、变迁(transition)和弧(arc).位置用于描述可能的系统局部状态;变迁用于描述修改系统状态的事件;弧用于描述局部状态和事件之间的关系.标记(token)是包含在位置中的一种标识,用于描述 Petri 网的状态. Petri 网的状态通常也称为 Petri 网的标识(marking).一个 Petri 网模型的动态行为是由它的实施规则(firing rule)所规定和控制的.位置/变迁(position/transition)系统在 Petri 网的基础上做了如下扩展:对位置赋予了位置容量函数;对弧赋予了弧权函数;设置了初始标识. Petri 网和位置/变迁系统的形式化定义和相关研究参见文献^[2,4-5].

2.1 基于位置/变迁网的生物信息学模型表达

建立生物学 Petri 网模型的过程就是为 Petri 网的各个要素赋予生物学意义的过程,第一步是将生物学对象用 Petri 网表达出来. Reddy, Liebman

和 Mavrovouniotis 等人最先将位置/变迁网应用于生物学建模的研究^[6].

用 Petri 网来表达生化反应网络有以下几个原则^[7-9]:

- (1) 用位置表示参加生化过程的代谢物(metabolite);
- (2) 用变迁表示酶促反应(reaction/enzyme);
- (3) 用弧权表达反应的化学计量系数(stoichiometric coefficients);
- (4) 位置中的标记用于表达相应代谢物的分子数量,一个标记代表一个单位分子数量;
- (5) 某时刻网的标识反应了它所表达的生物系统的状态,如果有反应发生,那么系统的状态发生改变,相应的网的变迁被实施,网的标识发生变化.

图 1 是表达光化磷酸化反应的 Petri 网模型.

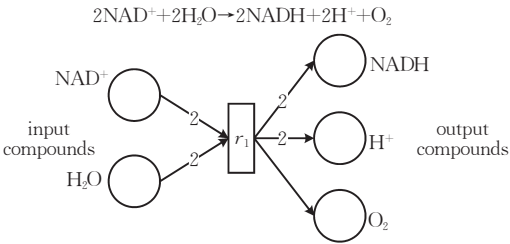


图 1 光化磷酸化反应的 Petri 网模型^[7]

基于位置/变迁网的生物信息学模型表达有以下这些特点:

(1) 表达生物系统的位置/变迁网在一定条件下可能在某些位置之间存在守恒关系.例如图 2 中,命名为 ATP(新陈代谢中的能量流通物)或者 ADP 的位置至少有一个标记,其余 4 个位置具有足够多数量的标记的初始条件下,在网的实施过程中,不论系统状态如何,将始终保持关系 $ADP + ATP = 1$ 成立.

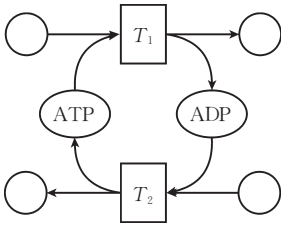


图 2 守恒关系^[8]

(2) 基于位置/变迁网的生物信息学模型用抑制弧来表达抑制剂的作用.抑制剂(inhibitor)是生化反应中一种重要的角色.抑制弧用带圆点的弧表示(图 3).抑制剂用一个位置表达,如果该位置中存在一个标记,那么以这个位置为输入的变迁就不会实施.

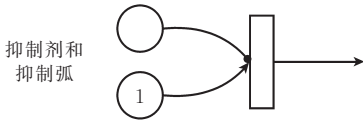


图 3 抑制剂^[8]

(3) 在位置/变迁网模型中, 一个可逆反应是用两个变迁来表达的, 每一个反应方向对应一个变迁(图 4); 有时候也会用一个双向的弧来表示。

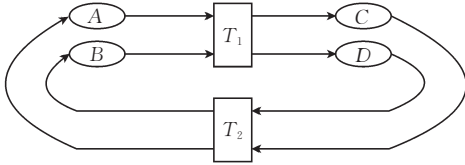


图 4 可逆反应 $A+B \leftrightarrow C+D$ 的 Petri 网表达^[8]

(4) 在位置/变迁网模型中, 对于表达外部 (external) 代谢物的位置, 一般从其输出的变迁加一条输入弧到该位置, 这样可以保证外部代谢物在 Petri 网的实施过程中保持恒定。

(5) 位置/变迁网模型用融合节点 (fusion node) 来表达在各种反应中经常出现的代谢物。联合节点往往绘成灰色, 它可以将标有相同名字的不同位置粘连起来。

(6) 可以在构造位置/变迁网模型时采用模块化和层次化技术。对于次要的或者不在研究兴趣之内的子网, 可以抽象为一个变迁(图 5), 从而获得精化紧凑的模型, 降低分析的复杂度。

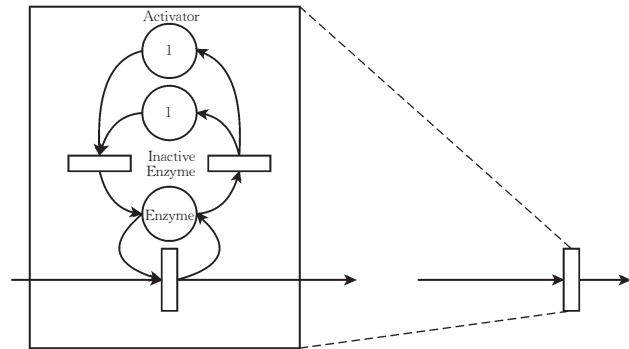


图 5 将子网抽象为变迁^[9]

2.2 基于位置/变迁网的生物信息学模型应用

一个完整的建模过程包括模型设计、模型模拟和模型分析。建立生物学 Petri 网模型是第一步, 接下来要做的是应用 Petri 网工具对模型进行分析。有些研究只利用了位置/变迁网的表达能力, 做了一些初步性的工作, 或者是采用别的方法对模型进行分析。

当前有研究应用位置/变迁网对碳水化合物代谢^[10]、蛋白质的合成过程^[11]和中国传统医学中的经

脉理论^[12]进行表达和建模; 也有研究基于位置/变迁网预测反应关系^[13]。文献[14]提出了一种在建模过程中考虑随机错误发生的方法。作者扩展了位置/变迁网, 在其中加入了纠错检错的 Hamming 码用以检测并纠正正在模拟过程中发生的随机错误。图 6 是一般 Petri 网和加入 Hamming 码的扩展 Petri 网, 在扩展 Petri 网中, 位置 C_1, C_2, C_3 是加入的 Hamming 校验码。但是文献[14]只是对一类特殊的位置/变迁网进行了扩展, 没有得出一般的方法, 并且加入的检错纠错码能力有限。

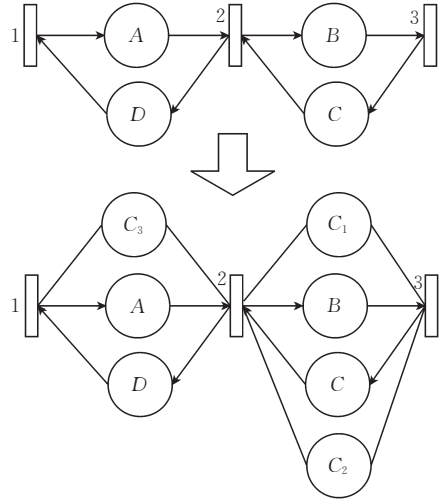


图 6 一般 Petri 网和加入 Hamming 码的扩展 Petri 网^[14]

2.3 分析与小结

Petri 网可以应用于生物计算的理论基础是 Petri 网的结构和生物学网络的结构是高度对应的, 因此位置/变迁网的结构性质可以很自然地对应到相应生物学对象的性质。

在分子生物学中, 有三类主要的网络^[7]: 新陈代谢途径 (metabolic pathways)、信号传递途径 (signal transduction pathways) 和基因表达网络 (gene expression networks)。这三种网络都可以通过一定的方式用位置/变迁网表达^[7,15], 但是当前应用比较多的是用位置/变迁网表达新陈代谢网络。

Petri 网是一种图形化的, 并且有严格数学基础的建模方法^[4], 因而基于 Petri 网的生物信息学模型不仅形象、直观; 而且便于验证, 没有二义性^[7]。在 Petri 网应用于生物学网络分析以前, 有人采用图论的方法描述反应系统, 但是这些方法表达能力有限, 只能表达单个反应物单个产物的反应, 如果遇到多种分子参与的反应, 模型的表达就会变得很复杂, 并且需要加入很多文字说明, 可能会有歧义, 不容易分析^[16]。进程代数是近年来应用于生物信息学的一种工具, 和 Petri 网一样, 进程代数也是一种可以表达

并行性、不确定性的数学方法^[17],但是进程代数没有直观的、图形的表达方式.

3 基于位置/变迁网的生物信息学模型分析

建立基于位置/变迁网的生物信息学模型后,接下来要对模型进行分析.在生物学模型中较常用的位置/变迁网的结构性质主要有关联矩阵和不变量、可达标识、有界性等^[2,4-5].位置/变迁网的结构性质具有各自的生物学意义:

- (1) 关联矩阵对应着新陈代谢网络中的系数矩阵^[9];
- (2) S -不变量反映了网络中的守恒关系,例如酶在反应前后保持不变^[8];
- (3) T -不变量代表了新陈代谢系统中一种可能

的反应路径,反应了新陈代谢系统的稳态特性^[18],最小 T -不变量代表了新陈代谢网络中的基本模式 (elementary modes)^[8];

(4) 可达性质反映了生物系统可能达到的状态^[7].生物学的位置/变迁网模型一般是无界的,但是可以通过一些方法将无界网转化成有界网,并保持稳态性质不变,有界的位置/变迁网可以得到有限的可达图,从而可以分析生物系统的状态空间.但是实际的生物学网络一般十分复杂,往往不能显式地求出所有的可达状态^[19].

另外,可逆达(reversibility)、活性(liveness)、死锁(deadlocks)、陷阱(traps)、信标(siphons)等在新陈代谢网络中也具有生物学意义^[8].

当前对生物学的位置/变迁网的分析方法主要有两大类,一类是基于 Petri 网不变量等结构性质,另一类是基于 Petri 网的网络拓扑性质.

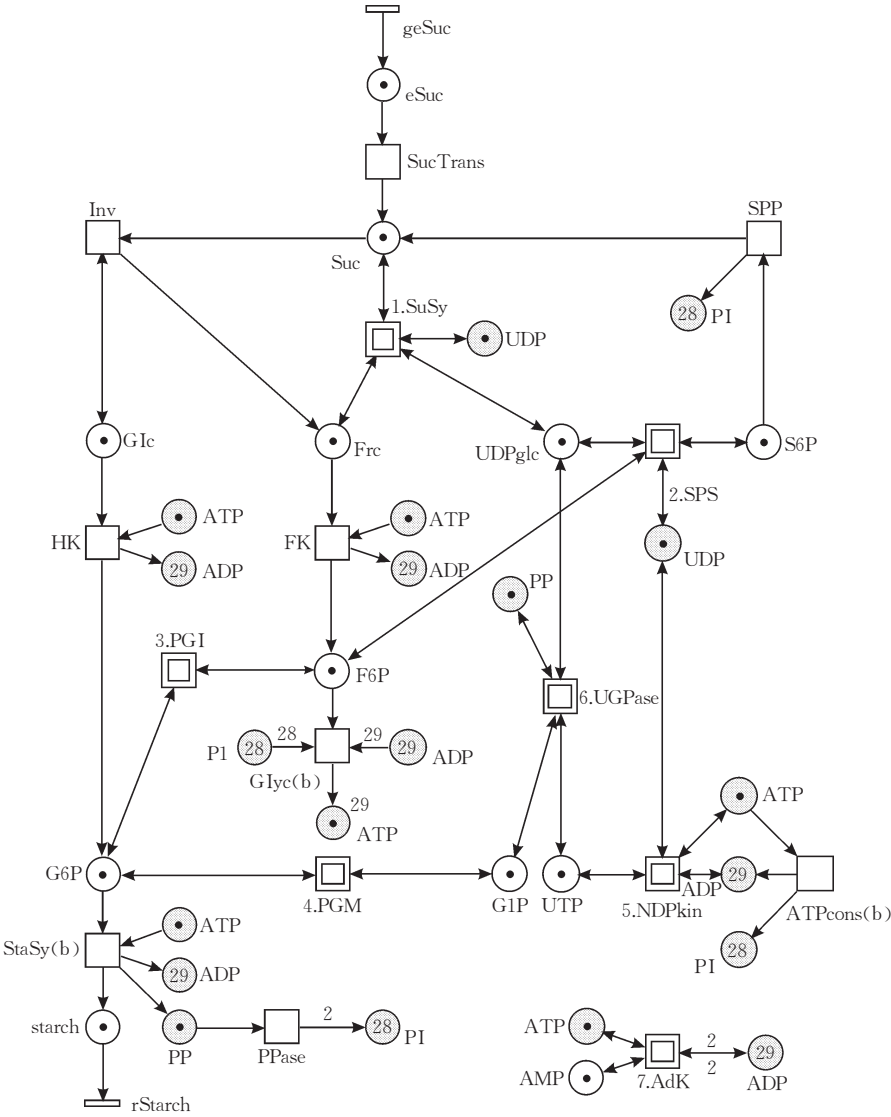


图 7 马铃薯块茎中的蔗糖分解代谢路径的 Petri 网表达^[19]

3.1 基于 Petri 网不变量性质的分析方法

Petri 网的不变量是指 T -不变量和 S -不变量^[2]. 不变量是 Petri 网重要的结构性性质, 通过分析 Petri 模型的 T -不变量和 S -不变量, 可以获得生物系统的物质守恒关系和稳态行为.

文献[15]利用位置/变迁网模型将色氨酸在大肠杆菌内的生物合成过程的基因调节机制和新陈代谢过程整合成统一体. 文献[20]结合现有的模型方法构造了一个组合模型, 将其中的工作流模型部分翻译成位置/变迁网模型, 得到的 Petri 网模型的特点是不使用位置表达反应物、产物和酶.

文献[19]是基于 Petri 网不变量性质分析位置/变迁网模型的典型应用. 文献[19]用位置/变迁网表达了马铃薯块茎中从蔗糖分解到淀粉生成的代谢过程(图 7). 通过计算, 得到 3 组 S -不变量和 19 组 T -不变量. S -不变量代表了代谢过程中的物质守恒关系. 19 组 T -不变量中包括 7 组平凡的 T -不变量, 代表代谢过程中全部的可逆反应. 非平凡的 T -不变量代表不同子代谢路径的组合.

文献[21]基于位置/变迁网模型, 将时间 Petri 网(Time Petri net)应用于分子生物学系统的模拟和分析. 作者利用位置/变迁网模型的 T -不变量为每一个变迁加上适当的时间区间, 由此得到时间 Petri 网模型和标识的参数表达(图 8). 在时间 Petri 网模型中, 通过求解变迁序列的线性不等式组, 可以判断该变迁序列的可实现性, 进而计算可实现变迁序列执行时间的上下限. 文献[21]提出的方法在定性模型和定量模型之间架立了桥梁, 并且完全避免了状态空间的爆炸问题. 但是当位置/变迁网变得复杂时, 时间区间的上限可能会超过计算机的处理能力. 另外, 利用实验数据设定时间区间的误差问题和模型高度简化下该方法的有效性仍需要研究.

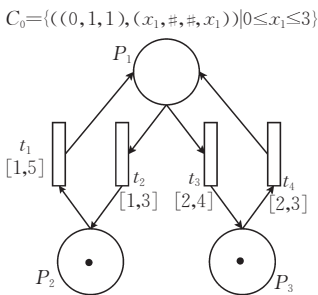


图 8 时间 Petri 网及其初始标识的参数表达

当前很多研究的做法是基于位置/变迁网的结构性质, 针对特定的生物学网络, 定性地分析静态的结构性质和稳态性质^[8]. 这种做法只需反应物和产

物的化学计量数关系就可以构造位置/变迁网模型, 不需要使用反应参数等其它数据^[18], 对数据要求比较低. 分析的方法是计算出生物学位置/变迁网的 S -不变量、 T -不变量、可达图等结构性性质.

3.2 基于 Petri 网网络拓朴性质的分析方法

Petri 网本身是一种图论模型, 因此可以抛开 Petri 网的结构性质, 只利用图论中的一些结论, 例如连通性等, 来分析生物位置/变迁网模型.

有研究^[22]针对大型新陈代谢网络的代谢路径组合爆炸问题, 基于新陈代谢网络的 Petri 网表达, 提出了一个分治算法. 文献[23]基于位置/变迁网, 提出了 DMD(Differential Metabolic Displays)用以存储、表示、比较、搜索、模拟存储在各种数据库中的新陈代谢路径和调节网络. DMD 可以从不同的数据来源中抽取需要的信息, 并把它整合成位置/变迁网模型, 例如在图 9 中, 糖异生作用的代谢过程和调节机制被整合成统一的 Petri 模型, 而这两者一般存在于不同的数据库中; DMD 还可以从各种角度展示不同生物系统之间代谢过程的区别.

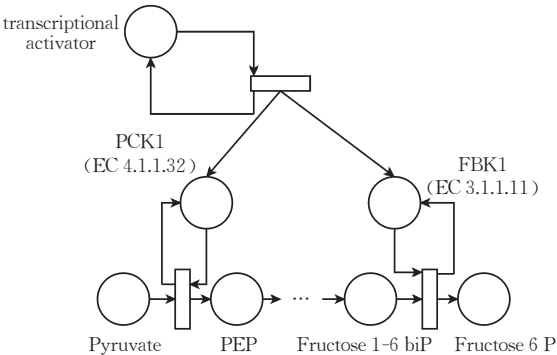


图 9 整合糖异生作用的代谢过程和调节机制

3.3 分析与小结

随着生物实验数据的大量增加, 生物学家需要采用有效的计算手段来对数据进行组织和分析. 一个精确的模型固然是非常理想的, 但是构造这样一个模型所需要的数据一般是不完备的(尽管需要的数据在逐渐增加)^[24-25]. 因此比较可行的第一步是提出一个定性的模型, 这样的模型必须能够反应生物系统的以下三个方面特性^[20, 24]: (1) 静态结构. 模型能够表达参与到生物系统中的化合物和生物大分子, 反映它们的性质和互相之间的关系; (2) 动力学特性. 模型能够表达生物学过程如何随着时间按序发生和一个过程如何被递归地分解成子序列和反应, 模型的动力学方面应当支持串行、并行、条件和迭代的过程; (3) 功能特性. 模型能够表达执行每一项功能的酶、反应物(输入)和产物(输出)、生物学对

象在细胞中的位置. 生物位置/变迁网模型能够满足以上要求, 位置/变迁网具有以下这些特性^[7]: Petri 网模型既有直观的图形表达, 拥有良好的可读性; 可以通过 Petri 网模型的实施模拟相应的生物学过程; 可以对模型进行一致性检查以保证模型的完整性和与实际的生物过程相对对应性; 通过分析生物 Petri 网模型可以获得生物过程的静态的结构特性. 因此, 位置/变迁网模型在生物信息学中有广泛的应用, 分子生物学中的三类主要的网络都可以通过合适的方式用位置/变迁网表达和分析^[7,15].

位置/变迁网建模方法和传统的使用微分方程组和相关工具^[26]的建模方法相比, 位置/变迁网的优势主要有以下几个方面: (1) 不需要关于生物过程的具体的定量的数据, 只需要生化反应的化学计量数关系, 就可以得到生物系统行为的一般性结论^[9,27]; (2) 分析手段多样. 不仅传统的图论方法对 Petri 网模型是适用的, 而且 Petri 网模型自身具有独特的分析方法, 例如不变量和可达性等; (3) 位置/变迁网模型具有模型验证的功能可以验证模型的完整性和与相应生物过程的对应性, 而一般的生物建模方法不具有这个特点^[7]. 另外, 位置/变迁网模型的定性分析方法为后继使用随机 Petri 网或者混合 Petri 网对模型进行定量分析做好了准备^[25].

4 生物学随机 Petri 网模型的建立和分析

4.1 生物学随机 Petri 网模型的建立

尽管建立定量的模型要比建立定性的模型要求严格^[7], 但是定量模型在模拟现实世界方面能提供更多的细节, 另外, 通过定量模型, 可以得到对系统丰富的定性认识^[28]. 对细胞内生命过程构成的网络的定量建模方法有确定性模型和随机性模型两大类^[28]. 传统的定量模型是确定性模型, 其特点是初始条件完全决定了后继的结果^[25]. 最常用的确定性模型是微分方程组. 依照反应关系, 由浓度作用定理 (mass action law) 等定理得到一组耦合的微分方程. 通过解析的方法 (只有在方程简单的情况下可行) 和数值的方法可以计算微分方程组随时间的演化情况^[29].

然而, 许多证据表明^[30-31], 分子生物学中有多种低浓度分子参与的过程具有随机特性, 因此在这些场合下采用随机模型会比采用确定性的模型更准确^[29], 确定性的微分方程组并不适合描述参与反应

的多种分子的分布的动态行为^[25]. 因此一个能够描述复杂的生物系统的随机性行为的定量模型就显得很必要. 随机性模型主要有两类^[28]: 一类是随机微分方程, 随机微分方程是通过在确定微分方程的基础上加上噪声项得到的, 在这一类模型中, 随机性是通过在生物系统的数学表述上强加噪声项体现的, 而不是从根本的物理过程中得到; 第二种方法是由 Gillespie 在 1976 年提出的随机模拟一系列耦合的化学方程组的算法^[32], 这个算法应用得非常成功, Gibson 和 Bruck 在 2000 年提出了该算法的一个改进版本^[33]. 在这个算法中, 参与反应的分子被独立地模拟, 每一个反应根据反应的概率发生或者延迟^[28]. 和随机微分方程相比, 该算法能更好地反映模型的随机特性.

Gillespie 的算法和随机 Petri 网^[2]的模拟有密切的关系. Gillespie 算法满足 Markov 性质, 即状态转移的概率只和当前状态有关. 如果选择合适的方法将模型用随机 Petri 网表达, 则随机 Petri 网就可以实现 Gillespie 算法的模拟. Gibson 和 Bruck 的改进算法考虑了参与反应的各种分子之间的依赖关系, 更加自然地符合随机 Petri 网^[29].

基于以上的事实, 有人就考虑把随机 Petri 网引入到生物学建模中, 通过随机 Petri 网表达模型, 实现 Gillespie 及其改进的模拟算法. 随机 Petri 网是基本的位置变迁网的扩展, 继承了位置/变迁网的全部特性, 例如随机 Petri 网与相对应的位置/变迁网所拥有的可达图完全相同. 随机 Petri 网和位置/变迁网相比, 在每个变迁的可实施与实施之间联系了一个随机的延迟时间, 当一个可实施的变迁经过延迟时间后, 它仅使用一个步骤将输入位置的标记清除同时将标记移入到输出位置. 生物学建模中采用的是连续时间随机 Petri 网^[2], 随机延时的分布函数采用 Molloy 的定义, 相关于每个变迁的随机延迟呈指数分布: 对任意变迁 t , $P\{x_t \leq x\} = F_t(x) = 1 - e^{-\lambda_t x}$. 其中参数 $\lambda_t > 0$ 是变迁 t 的平均实施速率.

生物随机 Petri 网模型的表达和生物位置/变迁网模型的表达是基本一致的, 表 1 总结了随机 Petri 网的各个组成部分的生物学意义^[25,29].

随机 Petri 网模型的构造和位置变迁网模型的构造相比, 特别之处是需要为每一个变迁计算变迁平均实施速率. 变迁平均实施速率只和参与反应的反应物数量和随机速率常数有关, 反应类型不同, 反应速率的表达形式随之不同^[29]. 表 2 给出了在一些反应类型中, 实施速率 λ_i 、随机速率常数 c 和确定性

反应常数 k 的关系. 其中 m_A 表示分子 A 的数量, V 是反应系统的体积, N_A 是阿伏加德罗常数. 确定性反应常数 k 和反应关系一般可以通过文献查到, 由此可以计算实施速率, 进而构造生物随机 Petri 网模型.

表 1 SPN 模型的表达

SPN 中的组成部分	生物学意义
位置	分子或者状态
标记	一个单位的分子数量
标识	所有分子的数量
变迁	反应
输入位置	反应物
输出位置	产物
变迁平均实施速率	反应速率
可实施	某个反应可以发生
实施	某个反应发生

表 2 变迁实施速率的计算

反应类型	变迁实施速率	随机速率常数
$A \rightarrow 2B$	$\lambda = cm_A$	$c = k$
$2A \rightarrow B$	$\lambda = cm_A(m_A - 1)$	$c = k/(VN_A)$
$A + B \rightarrow C$	$\lambda = cm_Am_B$	$c = k/(VN_A)$

图 10 是蛋白质合成机制的随机 Petri 网模型, 图中的 4 个变迁和他们的速率分别是活化(λ)、失活(μ)、合成(ν)和分解(δ). 参与蛋白质合成过程的其它一些分子, 例如 RNA 聚合酶, 被假定为含量不变, 没有显式地表达在模型中.

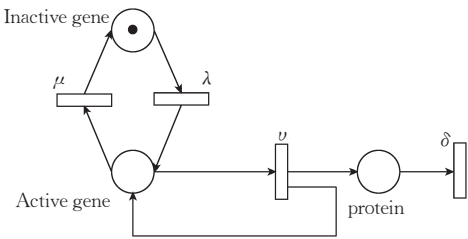


图 10 蛋白质合成机制的随机 Petri 网模型^[25]

4.2 生物学随机 Petri 网模型的分析

分析生物随机 Petri 网模型有三大类方法^[25]. 第一类是只考虑随机 Petri 网模型中的位置/变迁系统, 采用定性的分析技术获得模型的静态结构性质; 第二类是使用数值分析方法得到模型的稳态和瞬态行为, 在状态空间不太大的条件下, 数值分析算法可以生成和随机 Petri 网相对应的 Markov 链, 但对于许多生物模型而言, 状态空间的规模远远超出了数值分析算法的能力, 因此这个方法并不实用; 第三类方法是采用 Gillespie 算法或类似的算法模拟模型的稳态和瞬态行为并估计结果的分布, 可以估计相对置信区间并确定需要模拟的时间以得到给定的精度. 一般采用第三类方法来分析生物模型的

随机性. 当前有研究对 ColE1 质粒的复制过程^[25]、蛋白质 ROM 对基因调节网络控制下的质粒复制过程的稳定性影响^[34] 和 E.Coli 对外界环境压力响应机制^[35] 建立随机 Petri 网模型, 使用软件 UltraSAN^[36] 进行模拟. UltraSAN 软件的模拟算法和 Gibson 与 Bruck 的改进算法是类似的.

文献[29]基于一个现有的 Petri 网模拟软件编写了软件 PNK2e. PNK2e 可以将 Petri 网模型以不同格式的标记语言导出到不同的软件工具进行定性或定量分析(图 11). 文献[29]利用 PNK2e 研究基因振荡现象, 将模型导出到一个系统生物学定量分析工具对模型进行模拟和分析, 结果显示在某种振荡器结构中, 随机噪声是生物钟正常工作的根本因素.

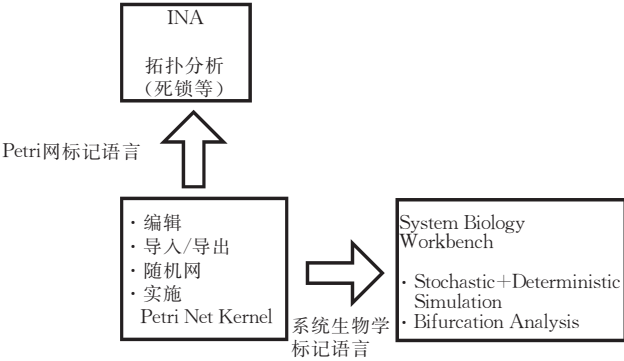


图 11 PNK2e 的结构

4.3 分析与小结

生物学的发展和计算机技术的进步使得对复杂的生物系统建立定量模型成为可能. 定量的模型可以得到生物现象背后的本质因素. 一个好的定量模型可以整合分子生物学和遗传学的信息、验证假设、指导实验、估计或者计算直接观察很难得到的参数^[25]. 随机 Petri 网为生物学定量建模提供了一种统一的形式, 能够刻画生物系统的随机特性, 是生物学建模的有力工具. 随机 Petri 网模型有以下特色: (1) 理论发展完善(Markov 过程是其坚实的数学基础); (2) 对模型有直观的图形表示; (3) 和生物学随机模拟算法有密切的联系; (4) 有许多方便的程序包可供使用; (5) 可以做位置/变迁网上所能完成的定性分析, 如正确性证明、并行性分析等^[2], 而其它一些建模方法不具有这种特性.

在应用随机 Petri 网进行建模中尚有一些问题需要解决^[25]:

(1) 如何处理未知的参数值, 在建模过程中需

要完整的生化动力学参数,但是有时候反应的参数很难获得.有人采用的方法是用近似的参数替代,但是这样就无法估算模拟结果的误差,无法保证结果的可靠性.文献[25]提出的方法是先用定性分析定出参数的范围限制,然后用优化方法估计出参数,这可能是一个很有用的方法,但很难实现.

(2)离散的和连续的量如何在一个模型中表达,在生物学对象中,有连续变化的量,如物质浓度;也有离散的量,如细胞中质粒的个数.在随机 Petri 网建模中,这两类量都被转化成离散的量来表达,这并不恰当.混合 Petri 网^[37] (Hybrid Petri Net)扩展了 Petri 网的表达,允许存在连续的变迁和连续的位置,可以一定程度上解决这个问题.

在当前研究中,随机 Petri 网模型的一般分析方法是利用随机 Petri 网表达出生物学模型,然后利用现有的软件包做模拟和分析.这样做没有充分地利用 Petri 网的分析和化简技术,针对复杂的 Petri 网模型,今后可以考虑采用模型抽象和精化设计、层次模型和分层分析以及分解和压缩技术^[2]简化随机 Petri 网模型的复杂性,使模型易求解、好理解.

5 生物学混合 Petri 网模型的建立和分析

5.1 生物学混合 Petri 网模型的建立和应用

混合 Petri 网(Hybrid Petri Net, HPN)的概念由 David 和 Alla 提出^[38],随后得到了很大的发展,并在计算机科学和其它一些工程领域得到了广泛的应用.混合 Petri 网能够很好地模拟既有连续特性又有离散特性的混合系统.混合 Petri 网在传统的位置/变迁网的基础上,加入了可以连续实施的变迁和标记取值为实数的位置,并扩展了实施规则用以处理连续值和离散值的关系,保证了混合 Petri 网的一致性^[39-40].混合 Petri 网是位置/变迁网的扩展,保持了位置/变迁网的全部特性.

混合 Petri 网应用于生物学的着眼点在其能整合生物系统的连续过程和离散过程.生物混合 Petri 网模型的建立和随机 Petri 网、位置/变迁网模型的建立是基本一致的,特别之处是混合 Petri 网模型中离散变迁的延迟和连续变迁的速率反应了相对应的生物过程的速率^[41].例如图 12 使用混合 Petri 网表达包含两个基因的操纵子的转录过程^[41].

混合 Petri 网最初在生物信息学中的应用是表达和分析基因调节网络^[41].基因的调控机制既表现

出连续的方面,又表现出离散的方面,因此可以很自然地把基因调节网络转换成混合 Petri 网模型.有研究对噬菌体的基因开关机制^[41]、酵母菌细胞分裂周期的基因调节机制^[42]和 λ 噬菌体蛋白质浓度的动态变化^[43]使用混合 Petri 网进行建模和分析.也有研究将混合 Petri 网应用于其它方面.文献[44]应用混合 Petri 网方法表达了神经系统的信号传递过程.文献[45]用混合 Petri 网建立了人类血液凝结过程的模型.

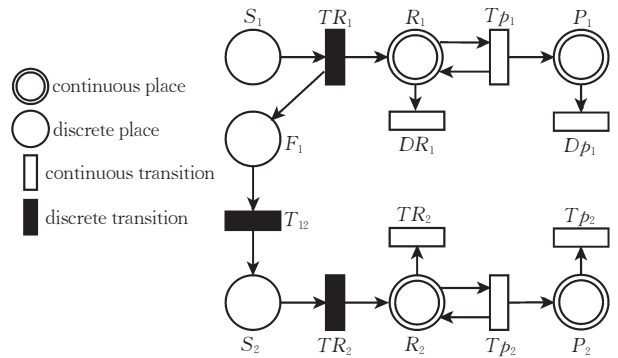


图 12 用混合 Petri 网表达包含两个基因的操纵子的转录过程

在基因调节网络的模型中,微分方程模型和一般 Petri 网模型都有用到,但是各有优缺点:微分方程模型在基因调节网络建模中占据了中心位置^[46],但其不能从生物学意义上直观地观察调节机制;一般 Petri 网模型具有直观、生物学意义明确的优点,但其只能处理离散的量,而连续量(例如 mRNA 或蛋白质的含量)在基因调节机制的表达中是一个本质的因素.混合 Petri 网既有一般 Petri 网的特点,又包含了微分方程模型(图 13),因而其不但可以很好地处理离散量和连续量之间的关系,而且能够整合生化动力学模型和基因调节网络中的控制和延迟机制.

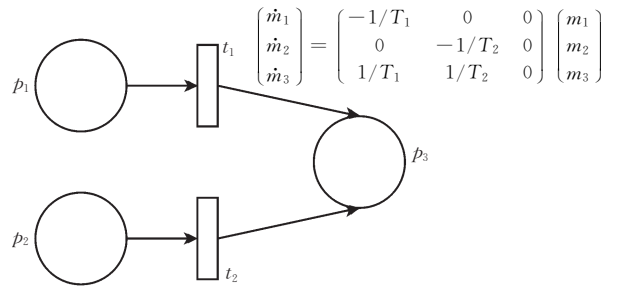


图 13 用混合 Petri 网表达的微分方程^[43]

5.2 生物学混合 Petri 网模型的发展

混合 Petri 网模型的弱点是对某一类反应不能自然、直观地表达^[37].基于此,文献[37]将混合 Petri 网的特点和 FPN^[47] (Functional Petri Net)的

特点相结合,构造了新的 Petri 网结构——HFPN (Hybrid Functional Petri Net).

有研究基于生物 HFPN 模型设计了分治算法以提高反应参数估算的效率^[48]. 另外,围绕 HFPN, Masao Nagasaki, Atsushi Doi 等人做了一系列的工作. 基于 HFPN 结构,文献[49]提出了软件工具 GON(Genomic Object Net)用于表达和模拟新陈代谢路径. 文献[50]编写了软件 BPE(Biopathway Excuter). BPE 在生物代谢数据库和建模及模拟工具之间架起了桥梁. Masao, Atsushi 等人将 HFPN 扩展成了 HFPNe^[51] (Hybrid Functional Petri Net with extension),并基于 HFPNe,将 GON 版本升级^[52]. 和 HFPN 相比,HFPNe 可以表达生物对象的位置、基因序列、基因开关和蛋白质功能等复杂信息. Masao, Atsushi 等人进一步发展和完善 GON,将最新版本更名为 Cell Illustrator,并将该软件商业化^[53].

5.3 分析与小结

混合 Petri 网及其扩展的 Petri 网结构能够整合系统中的离散过程和连续过程,这对基因调节机制的建模是有意义的. 因为蛋白质的含量是连续变化的. 这是一个连续过程;而蛋白质的合成是由基因开关控制的,这是一个离散过程. HFPN 比混合 Petri 网具有更强的表达能力.

混合 Petri 网等一系列的建模方法背后的数学工具是微分方程组,模型中每个反应参数都需要通过实验或者资料确定,这对生物数据的完整性要求很高. Masao, Atsushi 等人开发的 Cell Illustrator 等一系列软件利用特定的 XML 文件格式访问生物数据库获得数据,构造计算模型. 这些软件移去了没有生物学重要性的内容,为生物学家提供了一个良好的研究工具,但缺陷是软件没有实现对生物随机现象的建模和模拟,而且 Cell Illustrator 是一个商业软件,需要支付一笔不菲的费用才能获得完全的版本.

6 总结与展望

Petri 网是一种对信息处理系统进行描述和建模的工具. 生物学 Petri 网模型的优势在于它将直观的图形化表达和成熟完善的数学分析工具很好地结合在一起,而其它的建模工具往往不同时具有以上两个特性. 表 3 给出了一些生物学建模工具的能力比较(其中+表示具有该能力,-表示不具有该能力

但是能力有限,/表示没有该能力). 可以看到随机 Petri 网和混合 Petri 网作为位置/变迁网的扩展,继承了位置/变迁网的全部优点. Petri 网系列的建模工具和其它建模工具相比有较大的优势.

表 3 一些生物学建模工具的比较

	图形化 表达	模型验证 技术	网络拓扑 分析方法	不变量 分析	随机性 建模	连续性 建模
位置/变迁网	+	+	+	+	/	/
随机 Petri 网	+	+	+	+	+	/
混合 Petri 网	+	+	+	+	/	+
微分方程	/	/	/	/	/	+
其它图论模型	-	/	+	/	/	/
进程代数	/	/	/	/	+	/
随机微分方程	/	/	/	/	+	/

本文从 Petri 网的角度简述其在生物信息学领域的应用情况,主要分为三个部分:应用位置/变迁网定性地分析生物学对象的结构性质;应用随机 Petri 网将随机性加入到生物学建模和分析中;使用混合 Petri 网及其扩展描述和分析同时具有离散特性和连续特性的生物系统. 另外,其它一些 Petri 网的扩展,例如层次 Petri 网、颜色 Petri 网在生物信息学中也有应用^[54]. 从基本的位置/变迁网到高级 Petri 网,建模的表达能力增强了,但是模型的分析 and 求解难度加大了,这就需要在模型表达能力和求解的复杂程度之间寻求平衡(图 14).

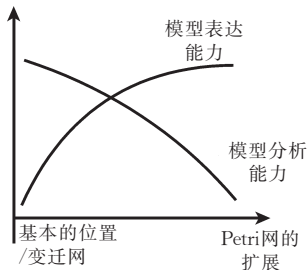


图 14 Petri 网表达能力和分析能力的关系

当前 Petri 网在生物信息学中的应用热点是建模和分析生物系统中的网络结构. 细胞水平的生物网络的建模和分析方法主要有两类^[28]:定性模型和定量模型. 定性模型包括模型正确性验证、模型各组成部分之间因果关系分析、系统行为预测和估计等内容. 定量模型包括确定性模型和随机性模型. Petri 网在这些方向都有很好的应用. 位置/变迁网可用于构造定性模型、随机 Petri 网和混合 Petri 网及其扩展可用于构造定量模型. 定性模型是定量模型的基础,构造定性模型的要求比较低,只需要知道反应物和产物的系数关系和反应方向就可以构造. 定量模型能够深入刻画生物现象背后的本质,可以

验证假设,指导实验.但是构造定量模型需要完整的反应参数,而当前大多数实验技术只能获得定性或半定量的数据.

Petri 网在生物学的其它领域,例如生态学和人口学^[55-58]等,也有应用.图 15 用 Petri 网表示了两个竞争的生态位, N_1 和 N_2 表示两个生态位, P_1 表示两者共同需要的资源.当然反过来 Petri 网也可以作为生物化学应用于计算机科学的载体^[59].

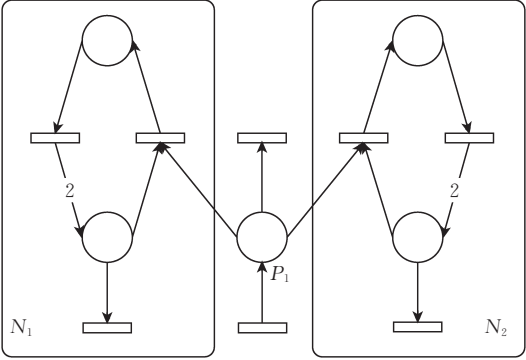


图 15 用 Petri 网表示的两个竞争生态位^[55]

Petri 网在生物信息学中的应用前景是正在逐步发展的,很有希望的^[28].当前 Petri 网在生物信息学中应用的研究并不深入,大多数是初步的工作,对生物系统的描述停留在结构水平,没有上升到功能水平.造成这个现象的原因是两方面的,一方面是当前实验技术的限制,获得大量完整的生物学数据有难度,另一方面是 Petri 网理论需要改进以适合生物信息学的应用.对将来 Petri 网在生物信息学中的发展展望,一方面可以为 Petri 网在生物领域寻找新的应用点,另一方面可以改进计算工具,使 Petri 网适合生物信息学的应用,例如可以考虑将模型抽象和精化设计、分解和压缩技术引入建模中,以降低模型的复杂性;可以将混合 Petri 网与随机 Petri 网结合起来,使 Petri 网的建模能力更强大.将来基于 Petri 网的生物信息学模型不仅能刻画细胞内的新陈代谢过程,而且可以在模型中整合细胞的基因调节机制、新陈代谢网络和基因调节过程;根据给定的染色体组信息可以提取出基因信息,进而模拟和预测有机体的行为和功能;不仅能描述单个细胞内的生命过程,而且能描述细胞与细胞之间的关系,乃至生物体内各部分之间的紧密联系.

参 考 文 献

[1] Petri C A. Kommunikation mit Automaten. Bonn: Schriften des Instituts fur Instrumentelle Mathematik, 1962

[2] Lin Chuang. Performance Evaluation of Computer Networks and Computer Systems. Beijing: Tsinghua University Press, 2001(in Chinese)
(林闯. 计算机网络和计算机系统的性能评价. 北京: 清华大学出版社, 2001)

[3] Jacques Cohen. Bioinformatics—An introduction for computer scientists. ACM Computing Surveys, 2004, 36(2): 122-158

[4] Murata T. Petri nets: Properties, analysis and applications. Proceedings of the IEEE, 1989, 77(4): 541-580

[5] Peterson James L. Petri Net Theory and the Modeling of Systems. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, Inc., 1981

[6] Reddy V N, Liebman M N, Mavrovouniotis M L. Petri net representations in metabolic pathways//Proceedings of the International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology, San Diego, California, USA, 1993, 1: 328-336

[7] Herner M, Koch I. Petri net based model validation in systems biology//Proceedings of the 25th International Conference on Application and Theory of Petri Nets. Bologna, Italy, 2004: 216-237

[8] Ionela Zevedei-Oancea, Stefan Schuster. Topological analysis of metabolic networks based on Petri net theory. Silico Biology, 2003, 3(3): 323-345

[9] Reddy V N, Liebman M N, Mavrovouniotis M L. Qualitative analysis of biochemical reaction systems. Computers in Biology and Medicine, 1996, 26(1): 9-24

[10] Samarrai W, Barjis I, Yeol J W, Ryu Y S. Modeling of carbohydrate metabolism: From dietary carbohydrate to pyruvic acid by Petri-Nets (PN)//Proceedings of the IEEE 31st Annual Northeast Bioengineering Conference 2005. 2005: 267-268

[11] Joseph Barjis, Isaac Barjis. Formalization of the protein production by means of Petri nets//Proceedings of the 1999 International Conference on Information Intelligence and Systems. Washington DC, 1999: 4

[12] Pan Jin-Gong, Wang Zhi-Yun, Zhou Meng-Chu. Petri-Net modeling of Bio-signal networks//Proceedings of the IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics 2005, 2005: 2090-2095

[13] Jeremiah Nummela, Julstrom B A. Evolving Petri nets to represent metabolic pathways//Proceedings of the 2005 Conference on Genetic and Evolutionary Computation. Washington, DC, USA, 2005: 2133-2139

[14] Anastasia Pagnoni, Andrea Visconti. Simulation of error-prone biological systems//Proceedings of the Winter International Symposium on Information and Communication Technologies, Cancun, Mexico, ACM International Conference Proceeding Series, Trinity College, Dublin, 2004, 58: 1-7

[15] Simao E, Remy E, Thieffry D, Chaouiya C. Qualitative modelling of regulated metabolic pathways: Application to the tryptophan biosynthesis in E. Coli. Bioinformatics, 2005, 21(Supplement 2): ii190-ii196

[16] Clarke B L. Stability of complex reaction networks. Advances in Chemical Physics, 1980, 43: 1-213

[17] Nicolas Wu. Applications of process algebra in systems biology. Life Sciences Interface Doctoral Training Centre Student Projects, Brasenose College, University of Oxford, Oxford,

- UK, 2006
- [18] Reddy V N. Modeling biological pathways: A discrete event systems approach [M. S. dissertation]. Graduate School of the University of Maryland, University of Maryland, Maryland, USA, 1994
- [19] Koch I, Junker B H, Heiner M. Application of Petri net theory for modelling and validation of the sucrose breakdown pathway in the potato tuber. *Bioinformatics*, 2005, 21(7): 1219-1226
- [20] Peleg M, Yeh I, Altman R. Modelling biological processes using workflow and Petri net models. *Bioinformatics*, 2002, 18(6): 825-837
- [21] Heiner M, Koch I, Louchka Popova-Zeugmann. Time Petri nets for modelling and analysis of biochemical networks. *Fundamenta Informaticae*, 2005, 67: 149-162
- [22] Schuster S, Pfeiffer T, Moldenhauer F, Koch I, Dandekar T. Exploring the pathway structure of metabolism: Decomposition into subnetworks and application to *Mycoplasma pneumoniae*. *Bioinformatics*, 2002, 18(2): 351-361
- [23] Kuffner R, Zimmer Ralf, Lengauer Thomas. Pathway analysis in metabolic databases via differential metabolic display (DMD). *Bioinformatics*, 2000, 16(9): 825-836
- [24] Peleg Mor, Gabashvili I S, Altman Russ Biagio. Qualitative models of molecular function: Linking genetic polymorphisms of tRNA to their functional sequelae. *Proceedings of the IEEE*, 2002, 92(12): 1875-1886
- [25] Goss Peter J E, Peccoud Jean. Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic Petri nets//*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1998, 95: 6750-6755
- [26] Mendes P. Biochemistry by numbers: Simulation of biochemical pathway with Gepasi 3. *Trends in Biochemical Sciences*, 1999, 22: 361-363
- [27] Pinney J W, Westhead D R, McConkey G A. Petri net representations in systems biology. *Biochemical Society Transactions*, 2003, 31: 1513-1515
- [28] Barbara Di Ventura, Caroline Lemerle, Konstantinos Michalodimitrakis, Luis Serrano. From in vivo to in silico biology and back. *Nature*, 2006, 443: 527-533
- [29] Ole Schulz-Trieglaff. Modelling the randomness in biological systems [M. S. dissertation]. School of Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, UK, 2005
- [30] Abkowitz J L, Catlin S N, Gutter P. Evidence that hematopoiesis may be a stochastic process in vivo. *Nature Medicine*, 1996, 2: 190-197
- [31] Peccoud J, Jacob C. Theoretical uncertainty of measurements using quantitative polymerase chain reaction. *Biophysical Journal*, 1996, 71: 101-108
- [32] Gillespie Daniel T. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *Journal of Physical Chemistry*, 1977, 81: 2340-2361
- [33] Gibson Michael A, Bruck Jehoshua. Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels. *Journal of Physical Chemistry*, 2000, A104: 1876-1889
- [34] Goss P J E, Peccoud J. Analysis of the stabilizing effect of ROM on the genetic network controlling *ColE1* plasmid replication//*Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing'99*. Hawaii, USA, 1999: 65-76
- [35] Srivastava R, Peterson M S, Bentley W E. Stochastic kinetic analysis of the *Escherichia coli* stress circuit using s32-targeted antisense. *Biotechnology and Bioengineering*, 2001, 75 (1): 120-129
- [36] Sanders W H, Obal II W D, Qureshi M A, Widjanarko F K. The UltraSAN modeling environment. *Performance Evaluation*, 1995, 24: 89-115
- [37] Hiroshi Matsuno, Yukiko Tanaka, Hitoshi Aoshima, Atsushi Doi, Mika Matsui, Satoru Miyano. Biopathways representation and simulation on hybrid functional Petri net. *Silico Biology*, 2003, 3(3): 389-404
- [38] Alla H, David R. Continuous and hybrid Petri nets. *Journal of Circuits, Systems & Computers*, 1998, 8(1): 159-188
- [39] David R, Alla H. On hybrid Petri nets. *Discrete Event Dynamic Systems: Theory and Applications*, 2001, 11: 9-40
- [40] Chouikha M, Schnieder E. Modelling continuous-discrete systems with hybrid Petri nets//*Proceedings of the IEEE-MC Multiconference on Computational Engineering in Systems Applications*. 1998: 606-612
- [41] Hiroshi Matsuno, Atsushi Doi, Masao Nagasaki, Satoru Miyano. Hybrid Petri net representation of gene regulatory network//*Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing 2000*. Hawaii, USA, 2000: 338-349
- [42] Ranjith Vasireddy, Somenath Biwas. Modeling gene regulatory network in fission yeast cell cycle using hybrid stochastic Petri nets//*Proceedings of the 11th International Conference on Neural Information Processing (ICONIP)*. LNCS3316. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2004: 1310-1315
- [43] Atsushi Doi, Rainer Drath, Masao Nagasaki, Hiroshi Matsuno, Satoru Miyano. Protein dynamics observations of lambda phage by hybrid Petri net//Asai K, Miyano S, Takagi T eds. *Genome Informatics 1999*. Tokyo: Universal Academy Press, 1999: 217-218
- [44] Peng S C, Chang Hsu-Ming, Hsu D F, Tang C Y. Modeling signal transduction of neural system by hybrid Petri net representation//*Fleuren Hein, den Hertog Dick, Kort Peter eds. Operations Research Proceedings 2004*. Berlin Heidelberg: Springer, 2005: 271-279
- [45] Makin J, Narayanan S. A hybrid system model of human blood clotting. USA, Patent Pending US60/716, 585, 2006
- [46] Chen T, He H L, Church G M. Modeling gene expression with differential equations//*Proceedings of the Pacific Symposium on Biocomputing'99*. Hawaii, USA, 1999: 29-40
- [47] Hofstadt R, Thelen S. Quantitative modeling of biochemical networks. *Silico Biology*, 1998, 1: 39-53
- [48] Geoffrey Koh, Huey Fern Carol Teong, Clement Marie-Veronique, David Hsu, Thiagarajan P S. A compositional approach to parameter estimation in pathway modelling: A case study of the Akt and MAPK pathways and their crosstalk. *Bioinformatics*, 2006, 22(14): e271-e280

- [49] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Makiko Sasaki, Hiroshi Matsuno, Savoie C J, Satoru Miyano. Genomic object net in JAVA: A platform for biopathway modeling and simulation//Lathrop R, Nakai K, Miyano S, Takagi T, Kanehisa M eds. Genome Informatics 2002. Tokyo: Universal Academy Press, 2002; 252-253
- [50] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Hiroshi Matsuno, Satoru Miyano. Integrating biopathway databases for large-scale modeling and simulation//Proceedings of the 2nd Conference on Asia-Pacific Bioinformatics. New Zealand, 2004; 43-52
- [51] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Hiroshi Matsuno, Satoru Miyano. A versatile Petri net based architecture for modeling and simulation of complex biological processes//Mamitsuka H, Smith T F, Holzhütter H-G, Kanehisa M, DeLisi C, Heinrich R, Miyano S eds. Genome Informatics 2004. Tokyo: Universal Academy Press, 2004; 180-197
- [52] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Hiroshi Matsuno, Satoru Miyano. Genomic object Net 1.6: A platform for biopathway modeling and simulation//Proceedings of the 9th Annual International Conference on Research in Computational Molecular Biology. Cambridge, MA, 2005
- [53] Masao Nagasaki, Atsushi Doi, Hiroshi Matsuno, Satoru Miyano. Petri net based description and modeling of biological pathways//Proceedings of the 1st International Conference on Algebraic Biology Algebraic Biology. Tokyo, Japan, 2005; 19-31
- [54] Taubner C, Mathiak B, Kupfer A, Fleischer N, Eckstein S. Modelling and simulation of the TLR4 pathway with coloured Petri nets//Proceedings of the 28th IEEE, EMBS Annual International Conference, New York City, USA, 2006; 2009-2012
- [55] Sharov A A. Self-reproducing systems: Structure, niche relations and evolution. BioSystems, 1991, 25: 237-249
- [56] Gronewold A, Sonnenschein M. Event-based modelling of ecological system with asynchronous cellular automata. Ecological Modelling, 1998, 108: 37-52
- [57] Bakam I, Kordon F, Page C L, Bousquet F. Formalization of a spatialized multiagent model using coloured Petri nets for the study of an hunting management system//Rash J L, Rouff C, Truszkowski W, Gordon D F, Hinchey M G eds. Proceedings of the 1st International Workshop on Formal Approaches to Agent-Based Systems-Revised Papers (April 05-07, 2000). Lecture Notes in Computer Science 1871. London: Springer-Verlag, 2001; 123-132
- [58] Seppelt R, Temme M-M. Hybrid low level Petri-Nets in environmental modelling—Development platform and case studies//Matthies M, Malchow H, Kriz J eds. Integrative Systems Approaches to Natural and Social Sciences. Springer, 2001; 181-201
- [59] Lu Wei-Ming. Petri nets and DNA computing. Computer Science, 1998, 25(1): 1-3(in Chinese)
(陆维明. Petri 网与 DNA 计算. 计算机科学, 1998, 25(1): 1-3)



LIN Chuang, born in 1948, professor and Ph. D. supervisor. His main research interests include computer network, performance modeling and evaluation, Petri net theory and its application.

YANG Hong-Kun, born in 1984, M. S. candidate. His main research interests include Petri nets and bioinformatics.

SHAN Zhi-Guang, born in 1974, Ph. D., associate professor of Informatization Research Department, State Information Center. His main research interests are computer network, Petri Net theory and its application.

Background

This work is supported by the National Natural Science Foundation of China under grant Nos. 60673187, 60673054 and 90412012 and is finished in the QoS Group, Department of Computer Science and Technology, Tsinghua University.

Bioinformatics is a rapidly developing discipline that takes advantage of mathematics and computer technology to construct and analyze biological models. This area is promoted by the needs of experimental biologists to utilize and interpret the vast ocean of data collected in "wet" laboratories. Recently, the application of high-throughput technologies in molecular and cellular biology has led to the renaissance of an old topic: simulations of biological systems, which are useful to develop silico models and to complement in vitro and in vivo biological experiments. On the other hand, efficient tools in computer science and technology have been Petri Nets which have intuitive graphical representation, rigorous mathematical formalism, and moreover, powerful simulation utili-

ties. Based on these facts, researchers apply Petri Net theory in bioinformatics study to explore qualitative and quantitative behavior of specific biological systems. The survey which our paper provides of the application of Petri nets in Bioinformatics study includes three parts: using place/transition system to qualitatively analyze structural properties of biological objects; using stochastic Petri nets to add stochastic properties to biological modeling and analysis; using hybrid Petri nets to represent and analyze biological systems with both discrete and continuous properties. The current degree in applying Petri Nets to bioinformatics needs to be further expanded, for the application is mainly concentrated on the structural level but not on the functional level of biological systems. It's not a long time since Petri nets were introduced in bioinformatics study, but they are becoming increasingly promising formalisms inherited from computer science.