



Reduction and Finding of Attractors in ABA Signaling Pathway Network by Boolean Modeling

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Hamidi Zahedani A.¹ MSc,
Kavousi K.*¹ PhD

How to cite this article

Hamidi Zahedani A, Kavousi K. Reduction and Finding of Attractors in ABA Signaling Pathway Network by Boolean Modeling. Modares Journal of Biotechnology. 2019;10(3):363-371.

¹Biochemistry & Biophysics Research Center, University of Tehran, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: SBioinformatics Department, Institute of Biochemistry & Biophysics, University of Tehran, Ghods Street, Enghelab Street, Tehran, Iran. Postal Code: 1417614411
Phone: +98 (21) 88993968
Fax: +98 (21) 66404680
kkavousi@ut.ac.ir

Article History

Received: October 10, 2017

Accepted: October 3, 2017

ePublished: September 21, 2019

ABSTRACT

The large biological networks increase computational complexity during the execution of the algorithm and create constraints for working with such networks. By preserving the behavior and output of the main network, complexity is reduced, and the process of obtaining results and analyzing the network is quickly accomplished. Using mathematical and computational tools to simplify the biology networks provides better results in various sciences, especially in applications of biological sciences. Boolean modelling and finding adsorbents in biological networks will make it easy to display and analyze. This study was carried out through Boolean modelling on the Abscise Acid signal transduction network. Abscise Acid is one of the most important and effective regulators in plant growth. Our method started from an initial state and according to the rules of updating, found network adsorbents. Our proposed method, in contrast to other methods, will be able to simultaneously detect the absorbing points while plotting the state transition graph. In this way, finding all the system adsorbents is guaranteed.

Keywords Attractor; Biological Network; Boolean Modeling; Reduction

CITATION LINKS

[1] Systems biology: a brief overview [2] Boolean network modeling in systems pharmacology [3] Statistical mechanics of complex networks [4] The role of modeling in systems biology [5] Handbook of computational molecular biology [6] Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets [7] Reduction of Boolean network models [8] A reduction method for Boolean network models proven to conserve attractors [9] Matrix approach to simplify Boolean networks [10] Critical controllability analysis of directed biological networks using efficient graph reduction [11] Logical reduction of biological networks to their most determinative components [12] Absciscic acid signaling in seeds and seedlings [13] The role of peroxiredoxin antioxidant and calmodulin in ABA-primed seeds of Brassica napus exposed to abiotic stresses during germination [14] Hormonal regulation of plant growth and development [15] Auxin Response Factor2 (ARF2) and its regulated homeodomain gene HB33 mediate abscisic acid response in Arabidopsis [16] ABA-based chemical signalling: the co-ordination of responses to stress in plants [17] Predicting essential components of signal transduction networks: a dynamic model of guard cell abscisic acid signaling [18] Discovery of drug synergies in gastric cancer cells predicted by logical modeling [19] Boolean network models of cellular regulation: prospects and limitations [20] Probabilistic Boolean networks: a rule-based uncertainty model for gene regulatory networks [21] Probabilistic Boolean networks: the modeling and control of gene regulatory networks [22] Boolean modeling of genetic regulatory networks: a methodology tutorial [23] Enhancing Boolean networks with fuzzy operators and edge tuning

کاهش و یافتن جاذب در شبکه انتقال سیگنال ABA با مدل سازی بولین

علیرضا حمیدی زاهدانی MSc

مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

کاوه کاوسی* PhD

مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

چکیده

بزرگ بودن شبکه‌ها موجب افزایش پیچیدگی محاسباتی در زمان اجرای الگوریتم می‌شود و محدودیت‌هایی را برای کارکردن با این گونه شبکه‌ها به وجود می‌آورد. با حفظ رفتار و خروجی شبکه اصلی، پیچیدگی کاهش می‌یابد و فرآیند به‌دست‌آمدن نتایج و تجزیه و تحلیل شبکه‌ها سریع‌تر صورت می‌گیرد. به‌کارگیری ابزارهای ریاضی و محاسباتی در جهت ساده‌سازی شبکه‌ها، نتایج بهتری را در علوم مختلف به‌خصوص در کاربردهای علوم زیست فراهم می‌آورد. مدل‌سازی بولین و پیدا کردن جاذب‌ها در شبکه‌های زیستی منجر به سادگی در نمایش و تجزیه و تحلیل آسان خواهد شد. این مطالعه از طریق مدل‌سازی بولین روی شبکه انتقال سیگنال آپسیزیک‌اسید انجام شده است. آپسیزیک‌اسید یکی از تنظیم‌کننده‌های مهم و موثر در رشد گیاهان به شمار می‌رود. روش ما از یک حالت اولیه شروع شده و طبق قوانین به‌روزرسانی، جاذب‌های شبکه را پیدا کرده است. روش‌های پیشنهادی ما در مقایسه با روش‌های دیگر قادر خواهد بود که به‌صورت همزمان در حین ترسیم گراف انتقال، حالت نقاط جاذب را نیز کشف نماید. همچنین در این روش یافتن تمامی جاذب‌های سیستم تضمین شده است.

کلیدواژه‌ها: جاذب، شبکه زیستی، مدل‌سازی بولین، کاهش

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۷/۱۱

*نویسنده مسئول: kkavousi@ut.ac.ir

مقدمه

موجودات زنده سیستم‌های پیچیده هستند و سلول به‌عنوان بلوک اساسی و بنیادین ساختمان‌های زیستی محسوب می‌شود. زیست‌سامانه زمینه‌ای از دانش است که به مطالعه پدیده‌های پیچیده درون و بین سلولی می‌پردازد [1]. درک مکانیزم‌های سلول برای تحقیق در حوزه‌های مختلف از جمله توسعه دارو و محصولات مبتنی بر زیست‌فناوری ضروری است. تقسیم‌بندی شبکه‌های زیستی با توجه به عملکرد زیستی آنها انجام می‌شود که شامل شبکه‌های انتقال سیگنال، سوخت‌وساز (متابولیک)، تنظیم ژن و برهم‌کنش پروتئین-پروتئین هستند [2].

مدل‌سازی شبکه یک ابزار قدرتمند برای تجزیه و تحلیل بسیاری از سیستم‌های پیچیده از جمله سیستم‌های زیستی در سطح سلولی و مولکولی است. این رویکرد با یکپارچه‌سازی دانش موجود در یک نمایش منسجم، به درک بهتر پدیده‌های پیچیده کمک می‌کند [3]. برخی از دلایل مدل‌سازی سیستم‌های زیستی شامل موارد زیر است [4]:

(۱) آزمایش روی مدل به‌منظور انعکاس حقایق تجربی شناخته‌شده در محیط واقعی

(۲) تجزیه و تحلیل روی مدل برای درک بهتر بخش‌های مختلف سیستم‌های زیستی به‌منظور استخراج ویژگی‌های مورد نیاز

(۳) ایجاد فرضیه و آزمایش روی مدل‌ها

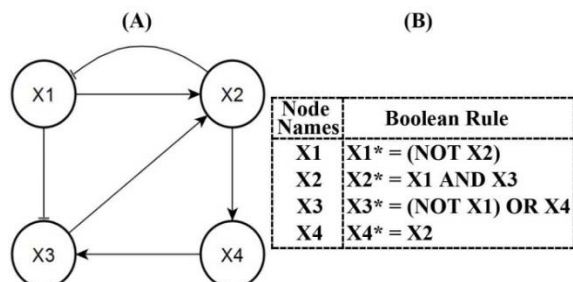
شبکه‌های بولین، مدلی پویا از برهم‌کنش بین گره‌ها در یک شبکه هستند. این مدل‌ها ساده‌ترین مدل‌های شبکه‌ای هستند که بعضی از ویژگی‌های زیستی و سیستمی را نشان می‌دهند. به‌دلیل سادگی، تفسیر این مدل‌ها به لحاظ زیستی نسبتاً آسان‌تر است [5].

مدل بولین به‌عنوان یک نمونه مدل‌سازی شبکه‌های زیستی، برای اولین بار توسط کافمن در سال ۱۹۷۰ [6] مورد استفاده قرار گرفت. وی گراف جهت‌دار و همبندی با n گره، که درجه هر گره حداکثر k است را به نام شبکه بولین NK نامید. کافمن سازمان و پویایی آنها را بررسی کرد و نشان داد که شبکه‌های بولین NK با همبندی بالا نسبت به همبندی پایین، رفتار متفاوتی را از خود بروز می‌دهند [5]. یک شبکه زیستی می‌تواند توسط یک گراف جهت‌دار $G(V, E)$ نشان داده شود، که در آن مجموعه گره‌های V اجزای مختلف سیستم توصیف‌شده و یال‌های E نشان‌دهنده برهم‌کنش میان گره‌ها هستند. جهت هر یال در شبکه براساس جهت انتقال جرم یا انتشار اطلاعات از مولفه‌های بالادست به پایین‌دست تعیین شده است. علاوه بر این، هر یال یک علامت یا نشانه مثبت یا منفی به معنی فعال‌کننده یا مهارکننده دارد.

در مدل‌های بولین فرض می‌شود که هر گره از شبکه فقط دو حالت $ON(1)$ و $OFF(0)$ دارد. حالت هر گره v براساس یک قانون بولین تعیین می‌شود. توابع بولین روابط بین یک گره و تنظیم‌کننده‌های آن، با ترکیبی از عملگرهای AND ، OR و NOT نشان داده می‌شود. از عملگر NOT برای توصیف یک یال مهارکننده به کار می‌رود. ترکیبی از عملگرهای منطقی بولین برای توصیف برهم‌کنش‌های پیچیده بین مولفه‌های زیستی یک چارچوب ساده اما قوی برای مدل‌سازی کیفی پویا فراهم می‌سازد [2].

ولیز-کویا در سال ۲۰۱۱ [7] یک روش کاهش برای شبکه‌های بولین پیشنهاد داده است که در دو گام انجام می‌شود. گام اول ساده‌کردن توابع بولی و دیگرام سیم‌کشی و در گام دوم گره‌هایی که حلقه به خود ندارند حذف می‌شوند. روش ارائه‌شده ویژگی‌های پویا و توپولوژیکی مهم را حفظ می‌کند و روی تعداد و نوع حالات پایدار تمرکز دارد و از این رو باعث تجزیه و تحلیل آسان‌تر می‌شود. سعادت‌پور و همکاران یک روش کاهش با مدل‌سازی بولین براساس روش به‌روزرسانی غیرهمزمان به‌منظور تسهیل در شناسایی جاذب‌ها در شبکه‌های بزرگ ارائه داده است [8]. یک روش ساده‌سازی شبکه‌های بولین به‌صورت ریاضی با کمک ابزار تحلیل ماتریس به نام سمی-تنسور توسط جومبیو پیشنهاد شده است. این روش می‌تواند تجزیه و تحلیل شبکه‌های بولین بزرگ را تسهیل کند [9]. ایشیتسوکا و همکاران الگوریتمی براساس روش مجموعه حاکم حداقلی پیشنهاد دادند. این روش کاهش گراف برای شناسایی گره‌های کنترلی شبکه‌های مقیاس بزرگ به کار برده می‌شود و قادر به شناسایی دسته‌های کنترلی برای تجزیه و تحلیل شبکه‌های

از عملگر OR؟ در این وضعیت عملگر بولین که نشان دهنده بهترین برهم کنش پیچیده بین گره و تنظیم کننده های آن است می تواند از طریق شواهد تجربی مربوط به آن شبکه زیستی تعیین شود [18].



شکل ۱ تصویر گرافیکی و قوانین بولین از یک شبکه بولی ساده با چهار گره، (A) نمایش شبکه که در آن X_1, X_2, X_3, X_4 گره های شبکه هستند. یال های $\rightarrow$ و $-$ به ترتیب نشان دهنده فعال کننده و مهار کننده هستند. (A) قوانین بولین مربوط به گره های شبکه نمایش داده شده در شکل (A). سمبل * نشان دهنده حالت بعدی گره است.

گاهی که چنین اطلاعاتی یا به عبارتی شواهد تجربی در دسترس نیست، می توان چندین نوع قوانین بولین ایجاد کرد و ویژگی های مختلف مدل ها را با سیستم های واقعی برای گرفتن بهترین تصمیم مقایسه نمود [19]. در صورتی که این کار امکان پذیر نباشد به صورت پیش فرض از عملگر OR استفاده می کنیم [18]. روش دیگر این است که می توان شبکه های بولین احتمالی به کار برد [20, 21]. همچنین برای مواردی که تنظیم کننده های چندگانه و شواهد تجربی ناکافی برای توجیه یک رابطه AND وجود دارد، دو رویکرد استفاده از عملگرهای OR برای یال های فعال کننده و AND NOT برای یال های مهار کننده مفروض است [18]. با به روز رسانی حالت های گره با توجه به الگوریتم های همزمان و غیرهمزمان [2]، می توان حالتی از کل سیستم را در هر مرحله از زمان به دست آورد. حالت بعدی یک گره طبق قوانین بولین متناظر با آن گره به دست می آید که در اصطلاح به روز رسانی گره می نامیم.

جاذب ها، توصیف رفتار بلندمدت از یک سیستم هستند که در دو گروه قرار می گیرند: نقطه ثابت یا حالت پایدار؛ وقتی که حالت سیستم تغییر نمی کند؛ و جاذب های پیچیده؛ وقتی که سیستم در میان مجموعه ای از حالات دچار نوسان است. جاذب های نقطه ثابت یک سیستم مستقل از زمان هستند و برای دو مدل همزمان و غیرهمزمان یکسان و مشابه هستند. در مقابل جاذب های پیچیده می توانند در مدل های همزمان و غیرهمزمان متفاوت باشند. برای هر یک از جاذب ها، به مجموعه ای از حالت هایی که به جاذب همگرا می شوند حوضه جذب جاذب می نامند [2, 22].

روش های به روز رسانی

سه مدل به روز رسانی غیرهمزمان رایج شده است [23]. الگوریتم پیشنهادی قادر به اجرا در مدل های همزمان، غیرهمزمان تصادفی و غیرهمزمان قطعی است و نمی توان آن را در مدل غیرهمزمان عمومی پیاده سازی کرد. چون در مدل غیرهمزمان عمومی

سوخت و ساز است [10]. در مقاله ای دیگر ماتچ و همکاران نیز یک روش کاهش شبکه بولین رایج دادند. در این روش دانش یک گره معیار اندازه گیری و قدرت تعیین کننده برای آن گره است و گره هایی انتخاب می شوند که بیشترین میزان اطلاعات نسبت به گره های دیگر به دست آورده باشند [11].

رشد و نمو در گیاهان با سیگنال های داخلی و محیطی همراه است که گیاه از طریق چندین تنظیم کننده رشد که هورمون نام دارد به آنها پاسخ می دهد. از جمله این هورمون ها می توان به آبسزیک اسید اشاره کرد که به عنوان یکی از عوامل موثر در تنظیم نمو گیاهی و پاسخ به تنش های محیطی است و تحت شرایط کمبود آب نقش مهمی در بیان ژن های پاسخگو به تنش و همچنین بستن روزنه ها ایفا می کند. آبسزیک اسید در سال ۱۹۶۰ کشف شد و عملکردهای فیزیولوژیکی و دفاعی از جمله رشد بذر، سازگاری با شرایط غیرزنده محیطی، مقاومت در برابر عوامل بیماری زا و عفونت تنظیم می کند. بنابراین آبسزیک اسید (ABA) در فرآیندهای مهم فیزیولوژیکی گیاهان مانند پاسخ به استرس، تنش خشکی و خفگی دخالت دارد که بنا به این اهمیت در اینجا از گراف مدل سازی آبسزیک اسید استفاده شده است [12-16].

بزرگ بودن شبکه های زیستی محدودیت هایی همچون افزایش بار محاسباتی و پیچیدگی آنها به دلیل تعداد گره ها و یال ها در پی خواهد داشت. در این پژوهش با رایج راهکاری جدید، ضمن کاهش اندازه شبکه و یافتن جاذب ها، کسب نتایج و تجزیه و تحلیل از شبکه زیستی تسهیل می شود.

مواد و روش ها

قوانین بولین

در این پژوهش، قوانین بولین مربوط به شبکه زیستی ABA [17] به عنوان ورودی در نظر گرفته شده و با اجرای الگوریتم پیشنهادی، خروجی نهایی که جاذب ها هستند، حاصل می شود. تابع بولین برای یک گره مشخص برابر است با برهم کنش بین آن گره و گره های ورودی که به طور مستقیم با آن در ارتباط هستند. فرموله سازی از طریق عملگرهای بولین AND، OR و NOT انجام می شود. برای مثال گره X_1 در شکل ۱ توسط گره X_2 مهار می شود. در نتیجه قانون بولی $X_1^* = \text{NOT } X_2$ می شود، که در آن سمبل * دلالت بر حالت بعدی گره X_1 دارد. هنگامی که یک گره چند تنظیم کننده داشته باشد که هر یک از آنها بتوانند آن گره را فعال کنند از عملگر OR استفاده می شود. علاوه بر آن، هنگامی که همکاری همه تنظیم کننده ها برای فعال سازی گره مورد نیاز باشد عملگر AND به کار می رود. به عنوان مثال در شکل ۱ قانون بولین در مورد گره X_2 چنین $X_2^* = X_1 \text{ AND } X_3$ بیان می شود، که حضور هر دو تنظیم کننده X_1 و X_3 برای فعال سازی X_2 مورد نیاز است.

هنگامی که قوانین بولین را ایجاد می کنیم، ممکن است در تصمیم گیری با مشکل مواجه شویم که وقتی یک گره با بیش از یک تنظیم کننده کنترل می شود آیا از عملگر AND استفاده شود یا

به روزرسانی هر گره در هر زمان نسبت به حالت اولیه انتخاب شده، صورت می گیرد که این با منطق روش پیشنهادی سازگار نیست.

به روزرسانی همزمان: در این روش یک گره از گراف انتقال حالت به صورت همزمان با توجه به قوانین بولین متناظر با آن به روزرسانی می شوند.

به روزرسانی غیرهمزمان تصادفی: در این روش یک ترتیب تصادفی جهت به روزرسانی گره های گراف انتقال حالت انتخاب می کنیم. مثلاً C، ADB، در زمان $t=1$ و A در زمان $t=2$ و D در زمان $t=3$ و B در زمان $t=4$ با توجه به قوانین بولین و به صورت غیرهمزمان به روز می شوند. اما این نکته حائز اهمیت است که در فرآیند به روزرسانی، از آخرین مقدار به روز شده گره ها استفاده می شود.

به روزرسانی غیرهمزمان قطعی: در این روش برای هر یک از متغیرها واحدهای زمانی از پیش تعیین شده ای را مشخص می کنیم. به عنوان مثال برای $t_A=1$ ، $t_B=2$ ، $t_C=3$ و $t_D=6$ در نظر می گیریم. یعنی A در هر یک واحد از زمان، B در هر دو واحد از زمان، C در هر سه واحد از زمان و D در هر شش واحد از زمان که سپری شود به روز می شوند. باید در نظر گرفت که در هر واحد از زمان فقط همان متغیری که واحد زمانی آن فرا رسیده است به روز می شود و سایر متغیرها ثابت می مانند.

پس از طی شدن زمان به اندازه بزرگترین واحد زمانی (در این مثال بزرگترین واحد زمانی ۶ است)، آن گاه یک دور کامل زمانی به پایان می رسد.

الگوریتم پیشنهادی

روش ارایه شده دارای دو بخش است:

بخش ۱: روی شبکه اصلی، الگوریتم کاهش را اجرا می کنیم تا یال ها و گره های اضافی حذف شوند.

قوانین بولین و گراف متناظر آن به عنوان ورودی الگوریتم کاهش در نظر گرفته می شود.

در جهت کاهش شبکه بولین یک روش کاهش ارایه شده است که ما در الگوریتم پیشنهادی خود از آن استفاده کرده ایم [۸].

اصلاح الگوریتم کاهش

پس از پیاده سازی روش ارایه شده در مطالعه سعادت پور و همکاران [۸] و بررسی نتایج به دست آمده، مشاهده شد که الگوریتم در شرایطی که در گراف از یک گره به گره دیگر یک مسیر مستقیم و نیز حداقل یک مسیر غیرمستقیم با واسطه فقط یک گره وجود داشته باشد، قادر به به دست آوردن پاسخ صحیح نیست.

به عبارتی دیگر این وضعیت زمانی رخ می دهد که مانند شکل ۲، از گره ای مانند u به گره v یک مسیر مستقیم و همچنین یک مسیر غیرمستقیم از طریق یک گره مانند w داشته باشد. شکل ۳ وضعیت فوق را در شبکه انتقال سیگنال ABA نمایش می دهد.

در نسخه بهبودیافته الگوریتم ارایه شده در این پژوهش، حالت فوق در نظر گرفته شده و مسیر غیرمستقیم حذف می شود.

بخش ۲: یافتن جاذب، قوانین بولین و گراف شبکه کاهش یافته به عنوان ورودی در نظر گرفته می شود.

شیوه کار به صورت زیر است:

(۱) مجموعه فضای حالت را ایجاد می کنیم.

(۲) یک حالت اولیه به صورت تصادفی از مجموعه کل فضای حالت با شرط این که قبلاً تعیین وضعیت نشده باشد انتخاب می کنیم. شرط (۲) به یکی از حالت هایی که قبلاً تعیین وضعیت شده است، برسیم.

(۳) حالت اولیه انتخاب شده را با شرط زیر به روزرسانی می کنیم:

شرط ۱) به یک جاذب برسیم.

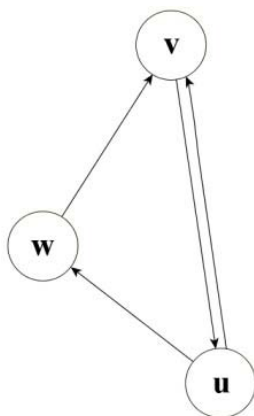
(۴) مرحله ۲ و ۳ را تا تعیین وضعیت همه حالت ها در مجموعه فضای حالت تکرار می کنیم.

(۵) جاذب ها به عنوان خروجی ارایه می شود.

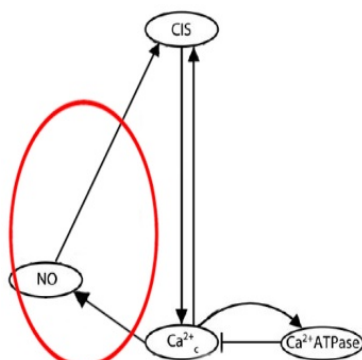
پیاده سازی روش پیشنهادی

روش پیشنهادی با استفاده از نرم افزار متلب پیاده سازی شده است. قوانین بولین مربوط به شبکه زیستی ABA به عنوان ورودی و جاذب ها به عنوان خروجی هستند. همچنین به منظور ترسیم نتایج به دست آمده به صورت گراف، از نرم افزار yEd Graph Editor (برگرفته از سایت <http://www.yworks.com>) استفاده شده است.

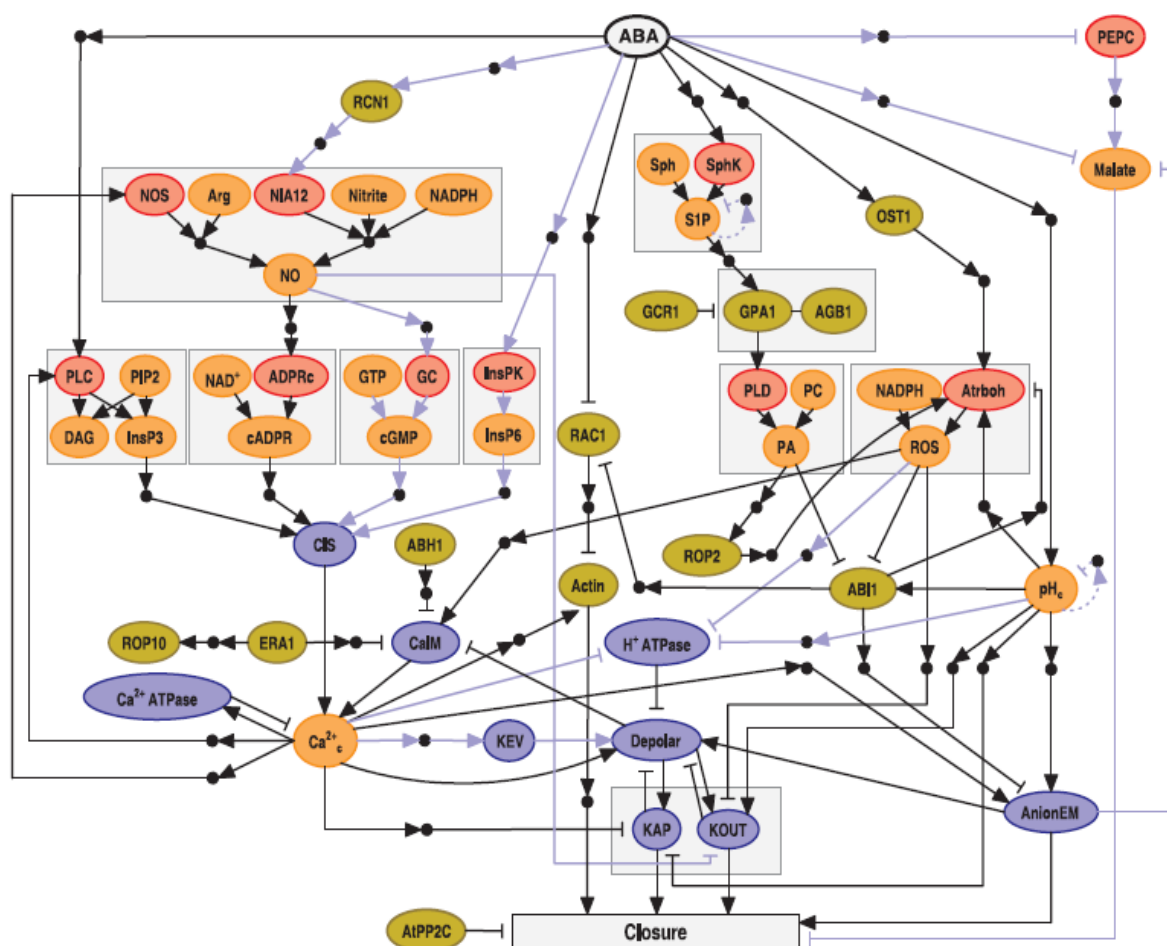
شکل ۴ گراف شبکه زیستی ABA را نمایش می دهد که با اجرای الگوریتم کاهش روی آن به شبکه کاهش یافته سیزده گره (شکل ۵) و سپس گراف با سه گره (شکل ۶) تبدیل می شود. فلوچارت روش پیشنهادی در شکل ۷ نمایش داده شده است.



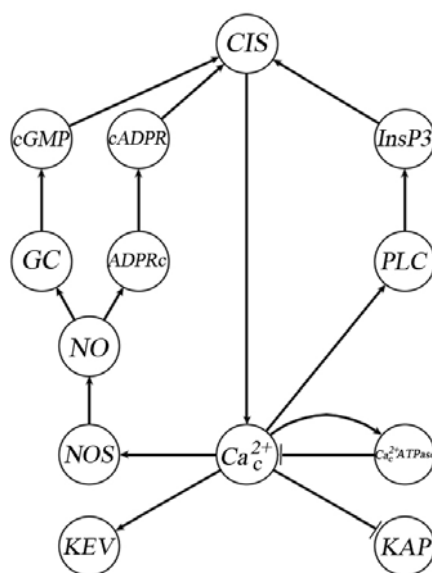
شکل ۲) وجود یک مسیر مستقیم و غیرمستقیم از گره u به گره v



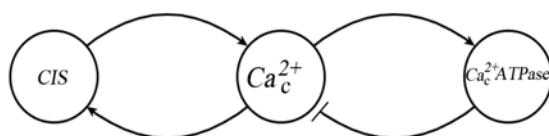
شکل ۳) مسیر مستقیم و غیرمستقیم از گره Ca^{2+} به گره CIS



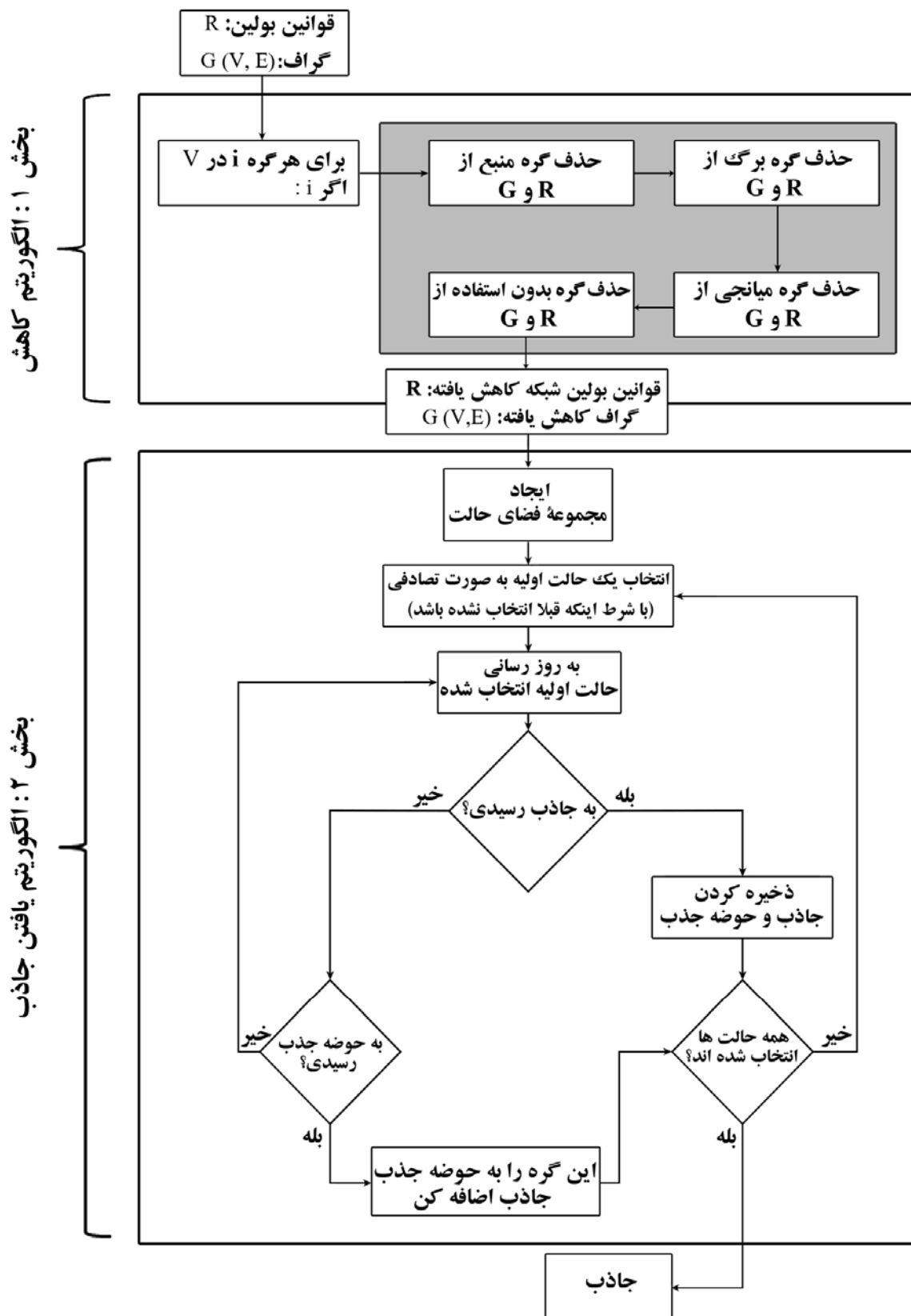
شکل ۴) شبکه انتقال سیگنال ABA [17]



شکل ۵) زیر شبکه ای از شبکه انتقال سیگنال ABA پس از اجرای الگوریتم کاهش با ۱۱ گره [8]



شکل ۶) شبکه ABA پس از اجرای الگوریتم کاهش [8]

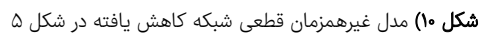


شکل ۷) فلوجارت روش پیشنهادی

یافته‌ها

چند بخش مجزا تقسیم شود، الگوریتم پیشنهادی قادر خواهد بود تمامی جاذب‌ها را مشخص نماید. در ادامه نتایج به دست آمده از شبیه‌سازی، توسط نرم‌افزار yEd Graph

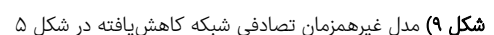
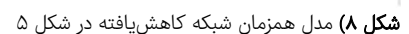
در روش پیشنهادی همه حالت‌های گراف انتقال حالت بررسی می‌شوند و اگر گراف انتقال حالت نیز در روند به‌روزرسانی گره‌ها به

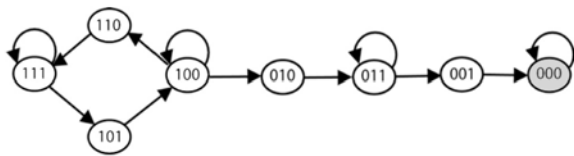


تعداد زیاد مولفه‌ها و برهم‌کنش پیچیده بین آنها افزایش اندازه گراف انتقال حالت که یک تابع نمایی از تعداد گره‌ها است را در شبکه‌های زیستی در پی خواهد داشت؛ که این برای ترسیم کل گراف انتقال حالت حتی برای شبکه‌های کوچک دشوار است. در چنین مواردی، به‌کارگیری روش‌های کاهش، پیچیدگی و تجزیه و تحلیل شبکه‌های زیستی را تسهیل می‌بخشد. همچنین روش‌های کاهش موجب می‌شوند تا درک بهتری از مکانیزم رفتار شبکه‌های زیستی پیچیده به دست آید. بنابراین، شبکه نهایی قادر است پیچیدگی و بار محاسباتی مطالعه رفتار شبکه‌ها را کاهش دهد و امکان تحلیل سطح بالاتری را فراهم کند.

نتایج ارایه شده در این پژوهش نشان می‌دهد که فقط بخشی از گره‌های شبکه نقش عمده‌ای در کنترل شبکه اصلی را بر عهده دارند که با ارایه یک روش کاهش صحیح و مناسب می‌توان با پیچیدگی کمتر و همچنین با سرعت بیشتر به نتایج مطلوب رسید. شبکه کاهش یافته نمایش مناسبی را از عملکرد شبکه زیستی ارایه شده به نمایش می‌گذارد و اندازه کل فضای حالت و همچنین پیچیدگی فضایی، زمانی و محاسباتی آن را به طور قابل چشمگیری کاهش می‌دهد و فضای عملیاتی و کارکردی محدود شده را ارایه می‌دهد.

الگوریتم‌های پیشنهادی در مطالعات *ولیز-کوبا* و *سعادت‌پور* و همکاران^[7, 8] پس از کاهش شبکه اصلی با توجه به مدل‌های همزمان و غیرهمزمان، گراف انتقال حالت را ترسیم و جاذب را شناسایی می‌کنند. در شکل‌های ۱۱، ۱۲ و ۱۳ گراف انتقال حالت شبکه کاهش‌یافته با سه گره (شکل ۵) که در مطالعه *سعادت‌پور* و همکاران^[8] ارائه شده به‌صورت مدل‌های همزمان (شکل ۱۱)،





شکل ۱۳) مدل غیرهمزمان قطعی شبکه کاهش یافته در شکل ۵

روش پیشنهادی در سه مدل همزمان، غیرهمزمان تصادفی و غیرهمزمان قطعی پیاده سازی شده است. در صورتی که در مدل غیرهمزمان قطعی زمان تعیین شده برای هر یک از گره ها با یکدیگر برابر باشند، مدل غیرهمزمان قطعی به مدل همزمان تبدیل می شود. با انتخاب یک ترتیب در مدل غیرهمزمان تصادفی از هر حالت اولیه که به صورت تصادفی انتخاب می شود به یک جاذب همگرا می شوند. همچنین در مدل غیرهمزمان قطعی با زمان های ثابت برای گره ها از هر حالت اولیه تصادفی به یک جاذب همگرا خواهد شد. بنابراین انتخاب حالت های مختلف به روزرسانی در مدل غیرهمزمان تصادفی و انتخاب زمان بندی های مختلف به روزرسانی در مدل غیرهمزمان قطعی حوضه جذب را به جاذب های مختلفی همگرا می کند. با توجه به این پژوهش، پیشنهادات زیر به منظور فعالیت های آتی در این حوزه ارائه می شود:

- ۱) ارائه و بررسی مدل سازی شبکه های زیستی با به کارگیری ابزارهای متعدد ریاضی همچون مجموعه ها، چندجمله ای ها و غیره
- ۲) به کارگیری استفاده از الگوریتم های فرا ابتکاری مختلف و همچنین استفاده از برخی ویژگی های شبکه زیستی در عدم انتخاب جمعت اولیه به صورت کاملاً تصادفی جهت کاهش پیچیدگی
- ۳) بررسی و استفاده از برخی ویژگی شبکه ها مانند خوشه بندی، توزیع درجات، موتیف ها و غیره به منظور کاهش شبکه های زیستی

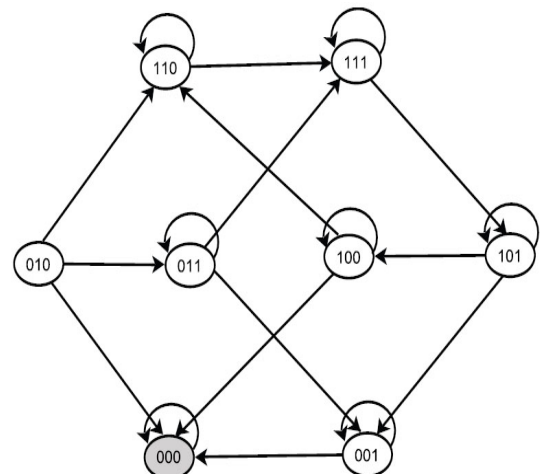
نتیجه گیری

جاذب ها از نقش مهمی در شبکه های زیستی برخوردار هستند که با انجام روش های کاهش می توان در دستیابی به نتایج، درک رفتار و تحلیل آنها تسریع بخشید. همچنین حذف یال ها و گره هایی که در عملکرد اصلی شبکه های زیستی تاثیری ندارند باعث کاهش بار محاسباتی و پیچیدگی آنها می شود.

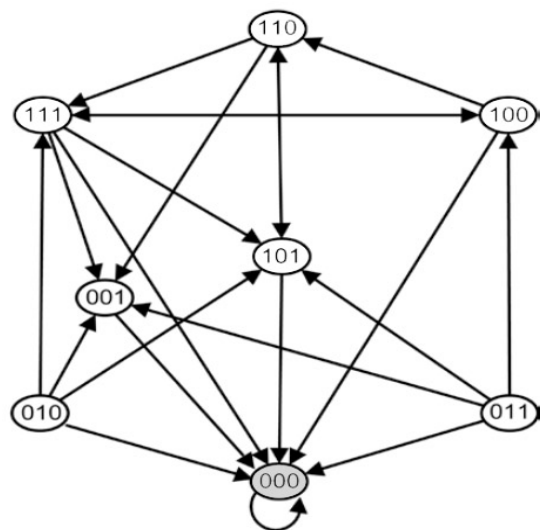
تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
تاییدیه اخلاقی: کلیه محتویات علمی، نام و ترتیب نویسندگان، مورد تایید و قبول همه تهیه کنندگان این مقاله است.
تعارض منافع: نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.
سهم نویسندگان: علیرضا حمیدی زاهدانی (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/روش شناس/پژوهشگر اصلی (۵۰٪)؛ کاوه کاوسی (نویسنده دوم)، روش شناس/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۵۰٪)
منابع مالی: پژوهش حاضر تحت حمایت مالی نبوده است.

غیرهمزمان تصادفی (شکل ۱۲) و غیرهمزمان قطعی (شکل ۱۳) مشاهده می شود. با شروع از یک حالت اولیه در گراف انتقال حالت و به روزرسانی مکرر حالت های گره، سیستم در طول زمان و پس از یک خط سیر از حالت ها تکامل می یابد. به همین ترتیب، هر یک از گره های گراف انتقال حالت انتخاب و به روزرسانی می شود تا گراف انتقال حالت به صورت کامل ترسیم شود. مدل بولین یک شبکه با n گره در مجموع تعداد 2^n حالت دارد. روش پیشنهادی ما در مقایسه با روش ارائه شده در مطالعه سعادت پور و همکاران [8]، قادر خواهد بود که در حین به روزرسانی گره ها و ترسیم گراف نقاط جاذب را شناسایی نماید. بنابراین نیاز به تشکیل گراف انتقال حالت به صورت کامل نیست. همچنین به دلیل این که کل فضای حالت بررسی می شود این اطمینان وجود دارد که تمامی جاذب ها شناسایی و نمایش داده می شوند.

پیچیدگی زمانی به منظور پیدا کردن جاذب ها در الگوریتم پیشنهادی، به فاکتورهای همچون توپولوژی گراف انتقال حالت و همچنین انتخاب تصادفی حالت های اولیه بستگی دارد.



شکل ۱۱) مدل همزمان شبکه کاهش یافته در شکل ۵ [8]



شکل ۱۲) مدل غیرهمزمان تصادفی شبکه کاهش یافته در شکل ۵

- 13- Gao YP, Bonham-Smith PC, Gusta LV. The role of peroxiredoxin antioxidant and calmodulin in ABA-primed seeds of *Brassica napus* exposed to abiotic stresses during germination. *J Plant Physiol.* 2002;159(9):951-8.
- 14- Gray WM. Hormonal regulation of plant growth and development. *PLoS Biol.* 2004;2(9):e311.
- 15- Wang L, Hua D, He J, Duan Y, Chen Z, Hong X, et al. Auxin Response Factor2 (ARF2) and its regulated homeodomain gene HB33 mediate abscisic acid response in *Arabidopsis*. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002172.
- 16- Wilkinson S, Davies WJ. ABA-based chemical signalling: the co-ordination of responses to stress in plants. *Plant Cell Environ.* 2002;25(2):195-210.
- 17- Li S, Assmann SM, Albert R. Predicting essential components of signal transduction networks: a dynamic model of guard cell abscisic acid signaling. *PLoS Biol.* 2006;4(10):e312.
- 18- Flobak A, Baudot A, Remy E, Thommesen L, Thieffry D, Kuiper M, et al. Discovery of drug synergies in gastric cancer cells predicted by logical modeling. *PLoS Comput Biol.* 2015;11(8):e1004426.
- 19- Bornholdt S. Boolean network models of cellular regulation: prospects and limitations. *J Royal Soc.* 2008;5(Suppl-1):S85-94.
- 20- Shmulevich I, Dougherty ER, Kim S, Zhang W. Probabilistic Boolean networks: a rule-based uncertainty model for gene regulatory networks. *Bioinformatics.* 2002;18(2):261-74.
- 21- Shmulevich I, Dougherty ER. Probabilistic Boolean networks: the modeling and control of gene regulatory networks. New York: SIAM; 2010
- 22- Saadatpour A, Albert R. Boolean modeling of genetic regulatory networks: a methodology tutorial. *Methods.* 2013;62(1):3-12.
- 23- Poret A, Sousa CM, Boissel JP. Enhancing Boolean networks with fuzzy operators and edge tuning. *Hal.* 2014; hal-01018236v4.
- 1- Kitano H. Systems biology: a brief overview. *Science.* 2002;295(5560):1662-4.
- 2- Bloomingdale P, Nguyen VA, Niu J, Mager DE. Boolean network modeling in systems pharmacology. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2018;45(1):159-80.
- 3- Albert R, Barabasi AL. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys.* 2002;74(47):1-54.
- 4- Kell DB, Knowles JD. The role of modeling in systems biology. In: Szallasi Z, Stelling J, Periwal V, editors. *System modeling in cellular biology: from concepts to nuts and bolts.* Cambridge: The MIT Press; 2013. p.p 1-29.
- 5- Aluru S, editor. *Handbook of computational molecular biology.* Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2005.
- 6- Kauffman SA. Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets. *J Theor Biol.* 1969;22(3):437-67.
- 7- Veliz-Cuba A. Reduction of Boolean network models. *J Theor Biol.* 2011;289:167-72.
- 8- Saadatpour A, Albert R, Reluga TC. A reduction method for Boolean network models proven to conserve attractors. *SIAM J Appl Dyn Syst.* 2013;12(4):1997-2011.
- 9- Yue J, Yan Y, Zhang Z, Li S. Matrix approach to simplify Boolean networks. 36th Chinese Control Conference. Dalian, China; 2017.
- 10- Ishitsuka M, Akutsu T, Nacher JC. Critical controllability analysis of directed biological networks using efficient graph reduction. *Sci Rep.* 2017;7(14361):1-10.
- 11- Matache MT, Matache V. Logical reduction of biological networks to their most determinative components. *Bull Math Biol.* 2016;78(7):1520-45.
- 12- Finkelstein RR, Gampala SSL, Rock CD. Abscisic acid signaling in seeds and seedlings. *Plant CELL.* 2002;14(suppl.):S15-S45.