



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: January 11, 2018

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] Abscisic 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 به دست آمدن نتایج و تجزیه و تحلیل شبکه‌ها سریع‌تر صورت می‌گیرد. به کارگیری ابزارهای ریاضی و محاسباتی در جهت ساده‌سازی شبکه‌ها، نتایج بهتری را در علوم مختلف به خصوص در کاربردهای علوم زیست فراهم می‌آورد. مدل سازی بولین و پیدا کردن جاذب‌ها در شبکه‌های زیستی منجر به سادگی در نمایش و تجزیه و تحلیل آسان خواهد شد. این مطالعه از طریق مدل سازی بولین روی شبکه انتقال سیگنال آپسیزیک اسید انجام شده است. آپسیزیک اسید یکی از تنظیم کننده‌های مهم و موثر در رشد گیاهان به شمار می‌رود. روش ما از یک حالت اولیه شروع شده و طبق قوانین به روزرسانی، جاذب‌های شبکه را پیدا کرده است. روش‌های پیشنهادی ما در مقایسه با روش‌های دیگر قادر خواهد بود که به صورت 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، مدل سازی 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 به عنوان بلوک اساسی و بنیادین ساختمان‌های زیستی محسوب می‌شود. زیست سامانه 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 زیست فناوری ضروری است. تقسیم بندی شبکه‌های زیستی با توجه به عملکرد زیستی آنها انجام می‌شود که شامل شبکه‌های انتقال سیگنال، سوخت و ساز (متابولیک)، تنظیم ژن و برهم کنش پروتئین-پروتئین هستند [2].

مدل سازی 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 یکپارچه سازی دانش موجود در یک نمایش منسجم، به درک بهتر پدیده‌های پیچیده کمک می‌کند [3]. برخی از دلایل مدل سازی سیستم‌های زیستی شامل موارد زیر است [4]:

(۱) آزمایش روی مدل به منظور انعکاس حقایق تجربی شناخته شده در محیط واقعی

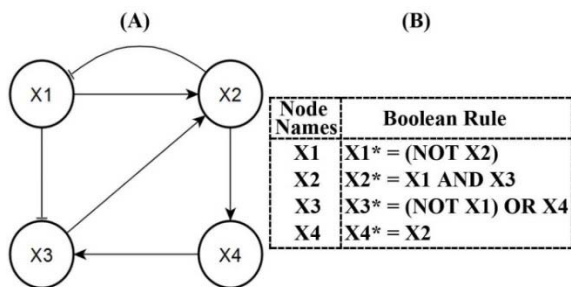
(۲) تجزیه و تحلیل روی مدل برای درک بهتر بخش‌های مختلف سیستم‌های زیستی به منظور استخراج ویژگی‌های مورد نیاز (۳) ایجاد فرضیه و آزمایش روی مدل‌ها شبکه‌های بولین، مدلی پویا از برهم کنش بین گره‌ها در یک شبکه هستند. این مدل‌ها ساده ترین مدل‌های شبکه‌ای هستند که بعضی از ویژگی‌های زیستی و سیستمی را نشان می‌دهند. به دلیل سادگی، تفسیر این مدل‌ها به لحاظ زیستی نسبتاً آسان تر است [5].

مدل بولین به عنوان یک نمونه مدل سازی شبکه‌های زیستی، برای اولین بار توسط کافمن در سال ۱۹۷۰ [6] مورد استفاده قرار گرفت. وی گراف جهت دار 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 جهت دار $G(V, E)$ نشان داده شود، که در آن مجموعه گره‌های V اجزای مختلف سیستم توصیف شده و یال‌های E نشان دهنده برهم کنش میان گره‌ها هستند. جهت هر یال در شبکه براساس جهت انتقال جرم یا انتشار اطلاعات از مولفه‌های بالادست به پایین دست تعیین شده است. علاوه بر این، هر یال یک علامت یا نشانه مثبت یا منفی به معنی فعال کننده 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 تنظیم کننده‌های 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 برهم کنش‌های پیچیده بین مولفه‌های زیستی یک چارچوب ساده اما قوی برای مدل سازی 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 ساده کردن توابع بولی و دیگرام سیم کشی و در گام دوم گره‌هایی که حلقه به خود ندارند حذف می‌شوند. روش ارائه شده 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 آسان تر می‌شود. سعادت پور و همکاران یک روش کاهش با مدل سازی بولین براساس روش به روزرسانی غیرهمزمان به منظور تسهیل در شناسایی جاذب‌ها در شبکه‌های بزرگ ارائه داده است [8]. یک روش ساده سازی شبکه‌های بولین به صورت ریاضی با کمک ابزار تحلیل ماتریس به نام سمی-تنسور توسط جومبی یو 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 1 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 \dashv به ترتیب نشان دهنده فعال کننده و مهارکننده 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 مهارکننده مفروض است [18]. با به روزرسانی 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 روزرسانی 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 روزرسانی

سه مدل به روزرسانی غیرهمزمان ارائه 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

سخت و ساز است [10]. در مقاله ای دیگر ماتاچ و همکاران نیز یک روش کاهش شبکه بولین ارائه 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].

رشدونمو 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 غیررژنده 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 ارائه 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 می‌گیرد 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 می‌شوند.

به روزرسانی غیرهمزمان تصادفی: در این روش یک ترتیب تصادفی جهت به روزرسانی گره‌های گراف انتقال حالت انتخاب می‌کنیم. مثلاً C، ADB، در زمان $t=1$ 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 می‌شوند. اما این نکته حائز اهمیت است که در فرآیند به روزرسانی، از آخرین مقدار به روز شده گره‌ها استفاده می‌شود.

به روزرسانی غیرهمزمان قطعی: در این روش برای هر یک از متغیرها واحدهای زمانی از پیش تعیین شده‌ای را مشخص می‌کنیم. به عنوان مثال برای $t_A=1$ ، $t_B=2$ ، $t_C=3$ و $t_D=6$ در نظر می‌گیریم. 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 می‌شوند. باید در نظر گرفت که در هر واحد از زمان فقط همان متغیری که واحد زمانی آن فرا رسیده است به روز می‌شود و سایر متغیرها ثابت می‌مانند.

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 می‌رسد.

الگوریتم پیشنهادی

روش ارایه شده دارای دو بخش است:

بخش ۱: روی شبکه اصلی، الگوریتم کاهش را اجرا می‌کنیم تا یال‌ها و گره‌های اضافی حذف شوند.

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

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

اصلاح الگوریتم کاهش

پس از پیاده‌سازی روش ارایه شده در مطالعه سعادت‌پور 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 می‌دهد که مانند شکل ۲، از گره‌ای 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 می‌دهد.

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

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

شیوه کار به صورت زیر است:

(۱) مجموعه فضای حالت را ایجاد می‌کنیم.

(۲) یک حالت اولیه به صورت تصادفی از مجموعه کل فضای حالت با شرط این که قبلاً تعیین وضعیت نشده باشد انتخاب می‌کنیم.

شرط (۲) به یکی از حالت‌هایی که قبلاً تعیین وضعیت شده است، برسیم.

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

شرط ۱) به یک جاذب برسیم.

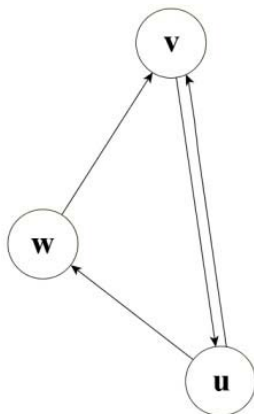
(۴) مرحله ۲ و ۳ را تا تعیین وضعیت همه حالت‌ها در مجموعه فضای حالت تکرار می‌کنیم.

(۵) جاذب‌ها به عنوان خروجی ارایه می‌شود.

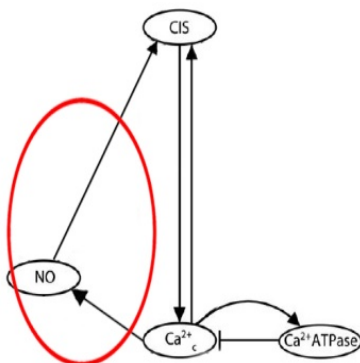
پیاده‌سازی روش پیشنهادی

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

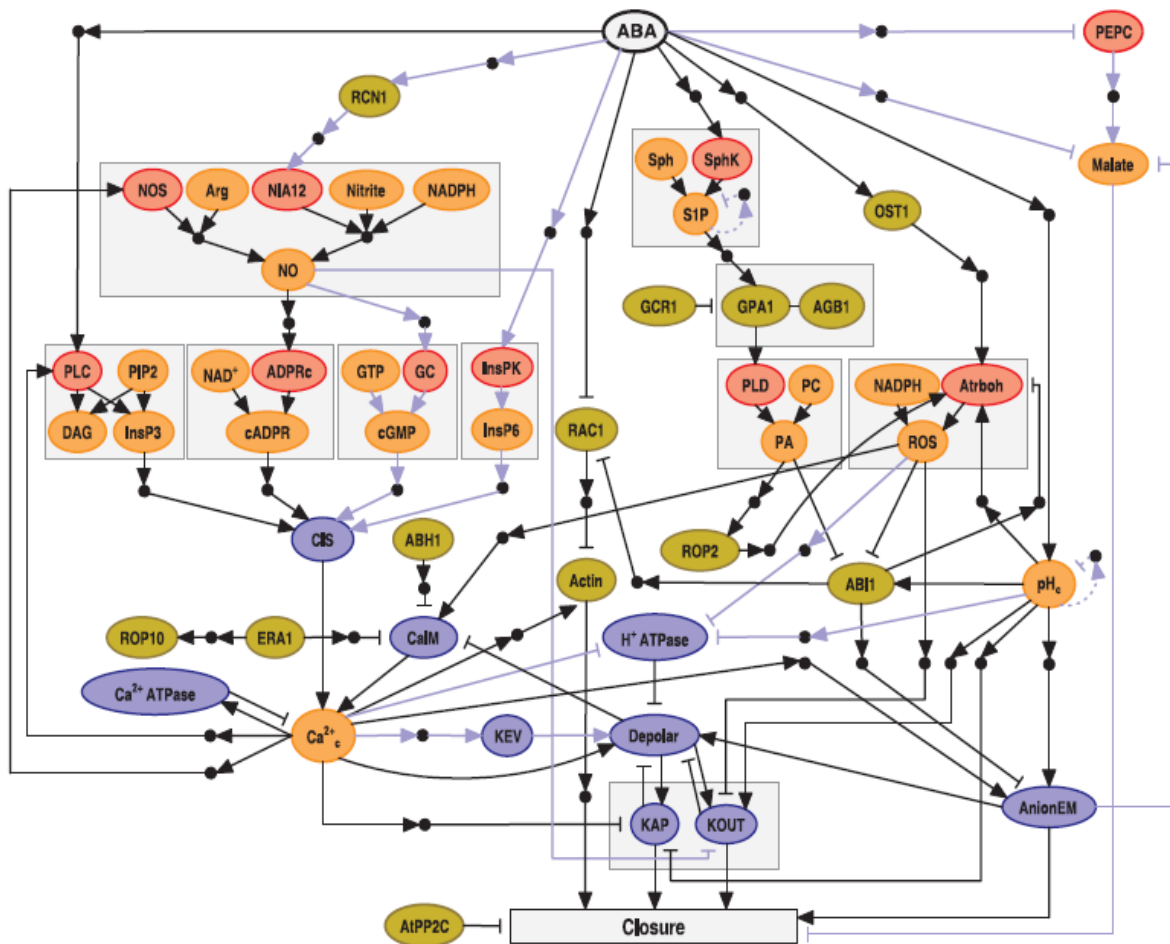
شکل ۴ گراف شبکه زیستی ABA را نمایش می‌دهد که با اجرای الگوریتم کاهش روی آن به شبکه کاهش یافته سیزده گره (شکل ۵) و سپس گراف با سه گره (شکل ۶) تبدیل می‌شود. فلوچارت روش پیشنهادی در شکل ۷ نمایش داده شده است.



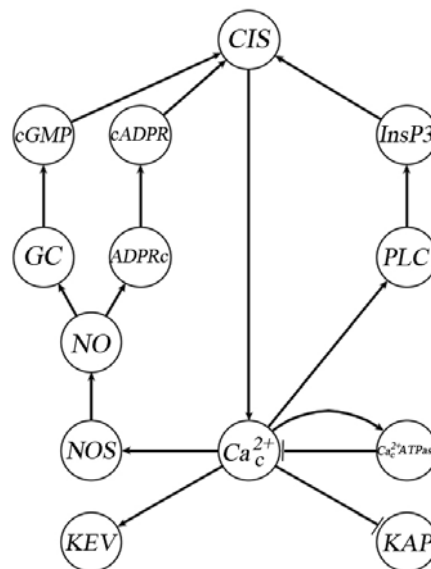
شکل ۲) وجود یک مسیر مستقیم و غیرمستقیم از گره u به گره v



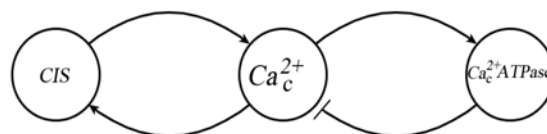
شکل ۳) مسیر مستقیم و غیرمستقیم از گره Ca²⁺ به گره CIS



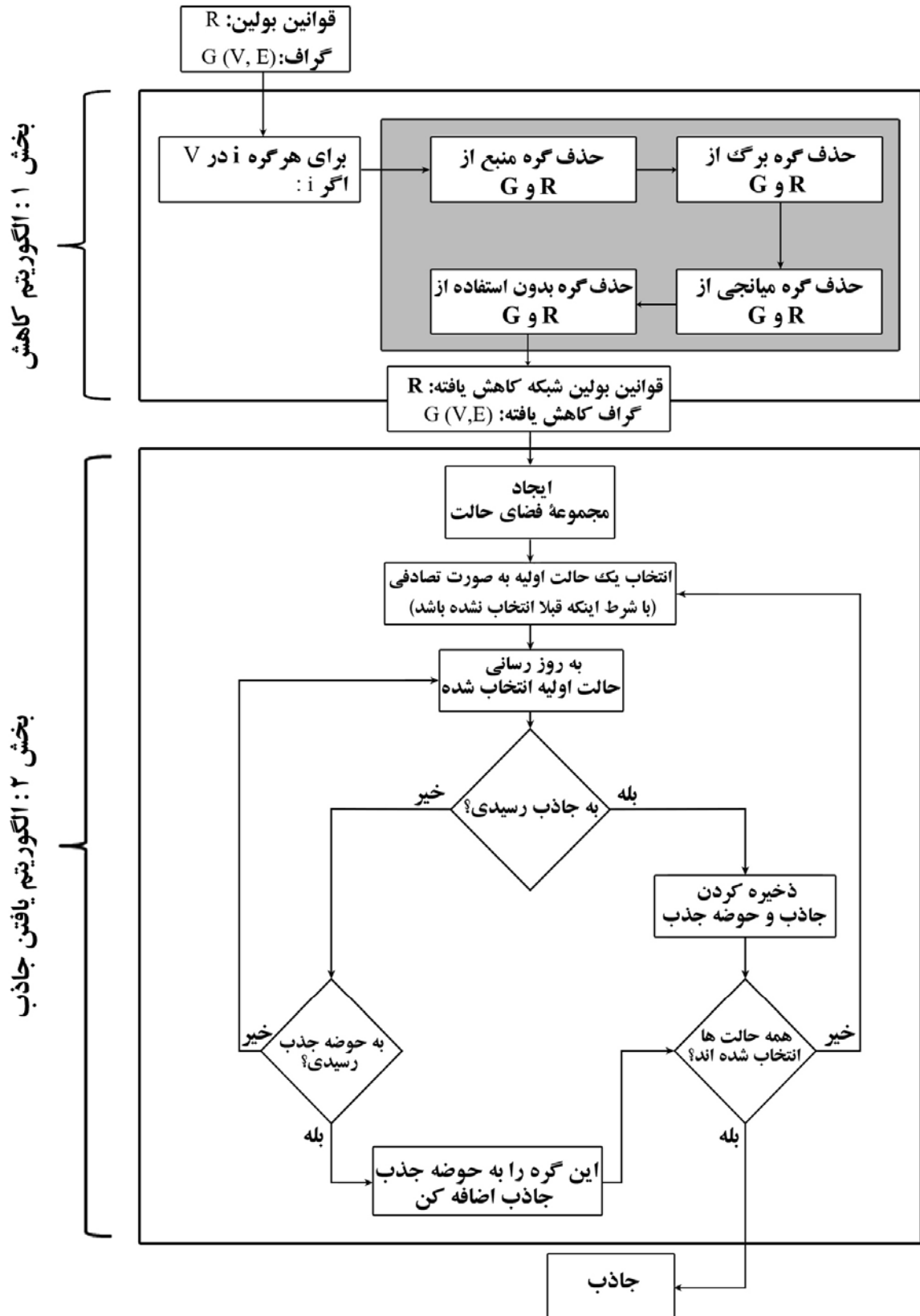
شکل ۴) شبکه انتقال سیگنال ABA [17]



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



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

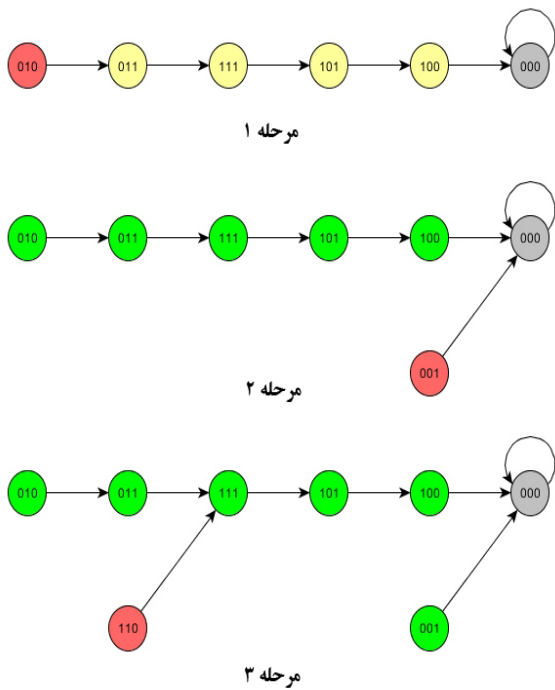


شکل ۷) فلوجارت روش پیشنهادی

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 نرم افزار yEd Graph

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



شکل ۱۰) مدل غیرهمزمان قطعی شبکه کاهش یافته در شکل ۵

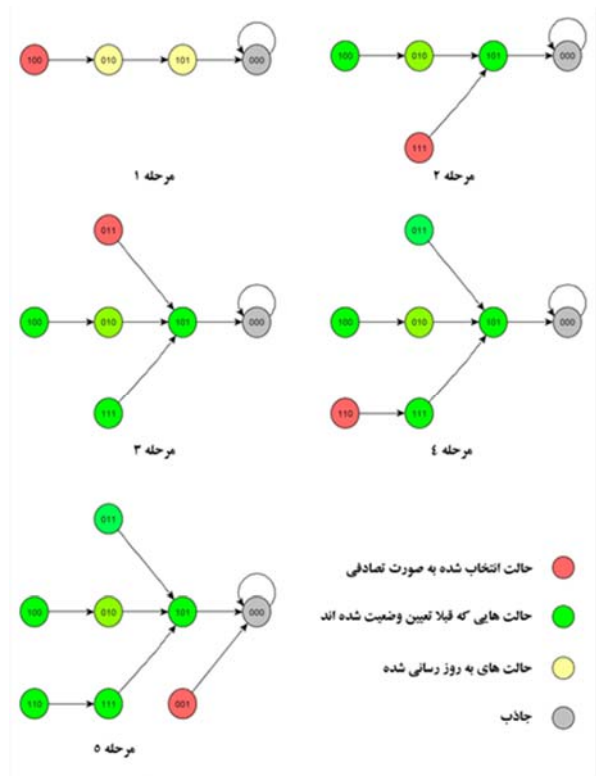
بحث

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.

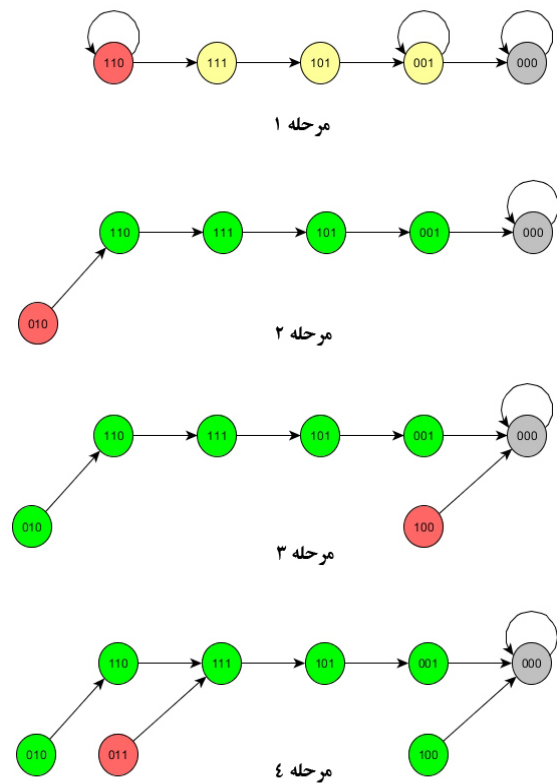
نتایج ارائه‌شده در این پژوهش نشان می‌دهد که فقط بخشی از گره‌های شبکه نقش عمده‌ای در کنترل شبکه اصلی را بر عهده دارند که با ارائه یک روش کاهش صحیح و مناسب می‌توان با پیچیدگی کمتر و همچنین با سرعت بیشتر به نتایج مطلوب رسید. شبکه کاهش‌یافته نمایش مناسبی را از عملکرد شبکه زیستی ارائه‌شده به نمایش می‌گذارد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

الگوریتم‌های پیشنهادی در مطالعات ولینزکویا 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] ارائه‌شده به‌صورت مدل‌های همزمان (شکل ۱۱)،

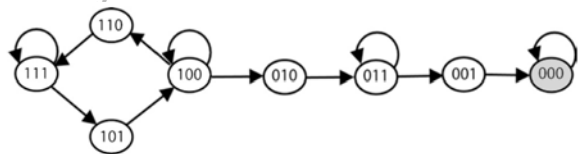
Editor به گراف تبدیل شده است که در شکل‌های ۸، ۹ و ۱۰ مشاهده می‌شود. ارقام دودویی از چپ به راست به‌ترتیب نشان‌دهنده وضعیت گره‌های Ca^{2+} , Ca^{2+} ATPase, CIS است.



شکل ۸) مدل همزمان شبکه کاهش‌یافته در شکل ۵



شکل ۹) مدل غیرهمزمان تصادفی شبکه کاهش‌یافته در شکل ۵



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

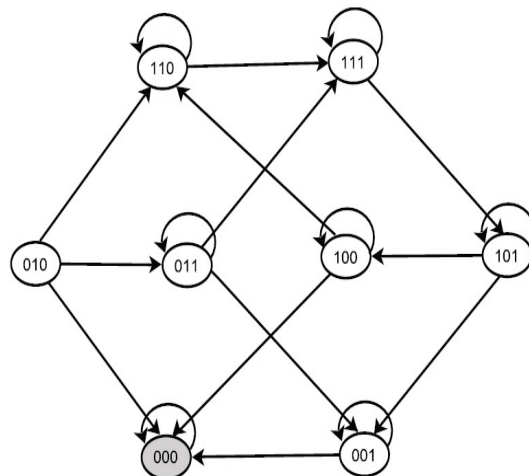
نتیجه گیری

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.

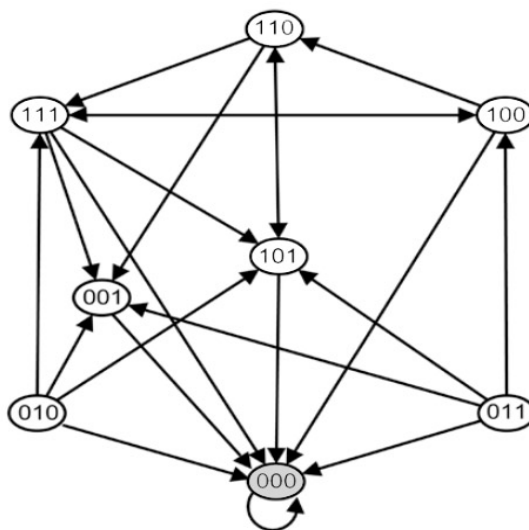
- تشکر و قدردانی:** موردی از سوی نویسندگان گزارش نشده است.
- تاییدیه اخلاقی:** کلیه محتویات علمی، نام و ترتیب نویسندگان، مورد تایید و قبول همه تهیه کنندگان این مقاله است.
- تعارض منافع:** نویسندگان اعلام می دارند که هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.
- سهم نویسندگان:** علیرضا حمیدی زاهدانی (نویسنده اول)، 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.