



بررسی موردی حساسیت و توپولوژی گره‌های شبکه‌های بولی کاهش یافته

سپیده صحرایی*

گروه ریاضی کاربردی، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

دبیر مسئول: مهرداد نامداری

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۷/۱۱

چکیده: شبکه‌های بولی یکی از مدل‌ها برای بررسی رفتارهای دینامیکی پیچیده در سامانه‌های زیستی است. تجزیه و تحلیل جاذب‌های این شبکه‌ها اهمیت زیادی دارد. اما وابستگی نمایی اندازه‌ی گراف انتقال حالت این مدل‌ها با تعداد گره‌های شبکه، مشکلی اساسی برای تحلیل سامانه‌های بزرگ مقیاس است. بنابراین استفاده از روش‌های کاهش شبکه ضروری است، زیرا اندازه‌ی شبکه‌ها کاهش می‌یابد، در حالی که خواص دینامیکی حفظ می‌شود، اما روش‌های کاهش مینیمال نیست. در این مقاله ضمن آن که دو شبکه‌ی زیستی "آبسزیک اسید" و "سرطان سینه" کاهش داده شده‌است، همچنین تحلیل حساسیت گره‌های شبکه‌های کاهش یافته انجام شده‌است. نتایج به دست آمده بیان‌گر این موضوع است که گره‌های شبکه‌های کاهش یافته، مؤلفه‌های مهمی در دینامیک شبکه‌ی اصلی‌اند. به دلیل آن که اکثر آن‌ها حساسیت مخالف صفر دارند، همچنین گره‌های دارای حساسیت صفر در شبکه‌های کاهش یافته، با شرایط خاصی قابل حذف شدند. به عبارت دیگر، با استفاده از روش کاهش و مفهوم حساسیت، روش پیش‌نهادی ما قادر به اصلاح روش کاهش سعادتپور است. با استفاده از روش پیش‌نهادی شبکه‌های کاهش یافته‌ای با تعداد گره‌های کمتر به دست آوردیم که دینامیک شبکه‌ی اصلی را حفظ می‌کنند و فضای حالت کوچک‌تر دارند. همچنین گره‌های شبکه‌های کاهش یافته از دو جهت ساختاری و دینامیکی در شبکه‌های زیستی مهم‌اند.

واژه‌های کلیدی: شبکه‌های بولی، حساسیت شبکه، کاهش مدل، جاذب، شبکه‌های زیستی.

رده‌بندی ریاضی: 92C42 ; 92-08

۱ مقدمه

سلول‌های زنده محرک‌های خارجی را دریافت و آن‌ها را به واکنش‌های درون سلولی تبدیل می‌کنند. این فرآیند به‌طور جمعی به‌عنوان انتقال پیام شناخته می‌شود و شامل مجموعه‌ای از مولکول‌های متقابل مانند آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و پیام‌رسان‌های دوم می‌باشد [۴]. انتقال پیام بخش مهمی از ارتباط سلول با محیط اطراف آن است. انتقال پیام برای حفظ هموستاز سلولی و برای رفتار سلولی (رشد، بقا، مرگ سلولی، حرکت)

*نویسنده مسئول.

رایانامه: (S. Sahraei) sepideh.sahraei@modares.ac.ir

بسیار مهم است. بسیاری از فرآیندهای بیماری مانند اختلالات رشد، دیابت، بیماری‌های عروقی، خود ایمنی و سرطان [۵، ۶] ناشی از جهش یا تغییرات در بیان اجزای مسیر انتقال پیام‌اند. بسیاری از سامانه‌ها از اجزای متعدد و روابط میان آن‌ها ساخته شده‌است. مدل‌سازی این نوع سامانه‌ها با استفاده از مدل شبکه، یکی از بهترین روش‌ها است که در آن، اجزاء توسط گره‌ها و اندرکنش میان آن‌ها با یال‌هایی که می‌توانند جهت‌دار (بدون جهت) و وزن‌دار (بدون وزن) باشند، نشان داده می‌شوند. علامت مثبت یال‌ها برای فعال شدن و علامت منفی برای مهار شدن مولکول توسط مولکول یا مولکول‌های دیگر در نظر گرفته می‌شود. این تجزیه و تحلیل ریاضی که از قوانین نظریه گراف استفاده می‌کند، ما را قادر به ردیابی انتشار اطلاعات در شبکه می‌کند و مطالعه‌ی دینامیک آن‌ها می‌تواند جنبه‌های ناشناخته‌ی این سامانه‌ها را آشکار و تغییرات تعامل در شبکه‌ها را با گذشت زمان بررسی کند. مدل‌سازی دینامیکی می‌تواند پیوسته یا گسسته باشد، در مدل‌سازی پیوسته، ممکن است به دلیل پیچیدگی بیش از حد، برخی از اندرکنش‌ها در شبکه نشان داده نشده باشند و یا این‌که جزئیات مکانیزم‌ها ناشناخته باشند. لذا برای مقابله با این مشکلات از مدل‌سازی دینامیکی گسسته استفاده می‌کنیم. از مدل‌های گسسته می‌توان مدل‌های شبکه‌ی بولی، مدل‌های منطقی چندمنظوره و شبکه‌های پتری را نام برد [۱۲]. در میان مدل‌های گسسته، مدل‌های بولی نقش مهمی در مدل‌سازی شبکه‌های زیستی با استفاده از متغیرهای دودویی (۱، ۰) دارند. مدل بولی به‌عنوان یک نمونه‌ی مدل‌سازی شبکه‌های زیستی، برای اولین بار توسط کافمن در سال ۱۹۷۰ مورد استفاده قرار گرفت [۷]. در مدل بولی فرض می‌شود که گره‌ها در هر گام زمانی فقط یکی از دو حالت روشن "۱" یا خاموش "۰" را دارند و حالت هر گره نیز توسط گره‌های متصل به آن (ورودی‌ها) تعیین می‌شود، هم‌چنین هر گره دارای قوانین بولی است که چگونگی حالت تغییر گره با تغییر زمان را نشان می‌دهند. یک شبکه‌ی بولی به‌وسیله‌ی گراف جهت‌دار $G = (V, A)$ نمایش داده می‌شود که V مجموعه‌ای از متغیرهای بولی و A مجموعه‌ای از زوج‌های مرتب متغیرهای بولی است که یال‌های جهت‌دار نامیده می‌شود. ارزش هر متغیر بولی v_i در زمان $t + 1$ توسط ارزش k_i متغیر دیگر $v_{i_1}, v_{i_2}, \dots, v_{i_{k_i}}$ در زمان t به‌وسیله‌ی تابع بولی $f_i : \{0, 1\}^{k_i} \rightarrow \{0, 1\}$ تعیین می‌شود. توابع بولی نیز با عملگرهای منطقی (AND, OR, NOT) بیان می‌شوند [۱۷]. تجزیه و تحلیل جاذب‌ها و حالت‌های پایایی این مدل‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، زیرا دید ارزشمندی از رفتارهای درازمدت سامانه را در اختیارمان قرار می‌دهد.

با این وجود اندازه‌ی گراف انتقال حالت این نوع شبکه‌ها به‌صورت نمایی 2^n ، متناسب با ابعاد شبکه رشد می‌کند و کار با شبکه‌ها را مشکل می‌سازد. یکی از روش‌ها برای مقابله با این مشکل، روش‌های کاهش شبکه است، که حجم شبکه‌ی بولی را کاهش می‌دهد، در حالی که خواص دینامیکی آن‌ها را حفظ می‌کند. در این صورت می‌توان با بررسی دینامیک شبکه‌ی کاهش‌یافته، آن‌را به دینامیک شبکه‌ی اصلی تعمیم داد. روش‌های متعددی برای کاهش مدل‌های بولی از طریق ساده‌سازی شبکه‌ها ارائه شده‌است. ریچاردسون و همکاران یک روش کاهش شبکه بر پایه‌ی متغیرهای پایدار (متغیرهایی که در یک حالت جاذب پس از یک دوره گذرا، صرف نظر از روش‌های به‌روزرسانی یا شرایط اولیه ثابت می‌مانند) و گره‌های برگ (گره‌هایی با درجه خروجی صفر) پیش‌نهاد دادند [۱۳]. در مطالعه‌ی دیگری نالدی و همکاران، یک روش کاهش برای ساده‌سازی مدل‌های منطقی با استفاده از حذف گره‌های بدون طوقه از شبکه معرفی نمودند [۱۱]. ولیز-کوبا یک روش کاهش برای شبکه‌های بولی پیش‌نهاد داده است که در دو گام انجام می‌شود. گام اول ساده کردن توابع بولی است و در گام دوم گره‌هایی که حلقه به خود ندارند حذف می‌شوند [۱۸]. سعادتپور و همکاران، یک روش کاهش با مدل‌سازی بولی براساس روش به‌روزرسانی غیرهمزمان به‌منظور تسهیل در شناسایی جاذب‌ها در شبکه‌های بزرگ ارائه داده‌اند [۱۵]. اما روش‌های کاهش پیشین به‌خصوص روش کاهش سعادتپور، ممکن است منجر به شبکه‌ی کاهش‌یافته‌ی مینیمال نشوند، یعنی می‌توان در برخی از شبکه‌های کاهش‌یافته‌ی نهایی، شبکه‌ای کوچک‌تر یافت که دینامیک شبکه‌ی اصلی را دارا باشد. پژوهش [۸] در مورد شرایطی که استفاده از الگوریتم کاهش سعادتپور قادر به دستیابی به پاسخ صحیح نیست، توضیح داده است و اصلاحی برای الگوریتم کاهش سعادتپور آورده است. الگوریتم سعادتپور در شرایطی که در گراف بین دو گره مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم وجود داشته باشد با مشکل روبه‌رو خواهد شد. در پژوهش فوق با حذف تمامی مسیرهای غیرمستقیم اصلاح صورت گرفته است و تمامی گره‌های میانی با شرایط مذکور حذف شدند. در مقاله‌ی حاضر برای اولین بار ابزار تحلیل حساسیت در کاهش شبکه‌های زیستی وارد شده‌است، اصلاحی جدید را مطرح کرده‌ایم و اشکال وارد بر الگوریتم سعادتپور را با در نظر گرفتن توپولوژی شبکه برطرف نمودیم. تفاوت روش ما با روش اصلاحی پژوهش [۸] در این است که با استفاده از ابزار تحلیل حساسیت نشان می‌دهیم که گره‌های میانی دارای حساسیت‌های متفاوت‌اند و نباید تمامی مسیرهای غیرمستقیم حذف شوند، به عبارت دیگر حذف این مسیرها با در نظر گرفتن حساسیت گره‌های بین آن‌ها میسر است، هم‌چنین به دلیل آن‌که در به‌دست آوردن حساسیت گره جاذب‌ها نیز بررسی خواهند شد، روش ما تضمین می‌کند جاذب‌های شبکه حفظ خواهند شد و در نتیجه الگوریتم سعادتپور را بهبود بخشیده و شبکه‌ی کوچک‌تری با دینامیک نهایی شبکه‌ی اولیه می‌دهد. مزیت روش ما نسبت به اصلاح موجود در پژوهش [۸]، این است که گراف شبکه‌ی کاهش‌یافته حاوی تمام گره‌های مهم یعنی ژن‌های مهم شبکه‌های زیستی است و نبود هر کدام از این گره‌ها موجب تغییر جاذب شبکه اصلی می‌شود در صورتی که در گراف شبکه‌ی کاهش‌یافته با استفاده از اصلاح پژوهش پیشین، تعدادی از گره‌های (ژن‌های) مهم که نقش اساسی در رفتار نهایی شبکه‌ی زیستی اصلی را دارند حذف شده‌اند. با این‌که سازوکار آن الگوریتم نیز دینامیک نهایی سیستم را حفظ می‌کند اما حاوی تمام گره‌های مهم نیست، یعنی به توپولوژی شبکه توجه نشده‌است و گره‌های شبکه‌ی نهایی اطلاعات کاملی از ساختار گره‌های مهم شبکه‌ی اصلی را به ما منتقل نخواهند کرد، به‌عنوان مثال ممکن است گره (ژن) در شبکه‌ی زیستی از نظر ساختاری بسیار مهم باشد اما حذف شود، ما در اینجا این مشکل را برطرف نموده‌ایم و علاوه بر این‌که شبکه را کاهش داده‌ایم، گره‌هایی را که از نظر ساختاری نیز مهم هستند حفظ کرده‌ایم.

در خصوص حساسیت و استواری شبکه‌های زیستی مطالعات بسیاری انجام شده‌است، به‌طور مثال در مطالعه‌ی این نتیجه حاصل شد که شبکه‌های زیستی توابع تنظیمی خود را در برابر جهش‌های داخلی و خارجی استوار نگه می‌دارند و این ویژگی به‌طور گسترده مشاهده شده‌است، همانند تصمیم سرنوشت چرخه‌ی زندگی باکتری خوارها در برابر جهش‌های کوچک در منطقه‌ی پیش‌بر که استوار است [۱۰]. مطالعات بسیاری

برای آشکار ساختن اصول دینامیک استواری انجام شده است و برخی نشان داده‌اند که این ویژگی ارتباط تنگاتنگی با خصوصیات ساختاری در شبکه دارد [۹، ۱۶]. با ظهور مدل‌های بولی سامانه‌های خاص، سؤالات مفهومی و چالش‌های تحلیلی و عددی جدیدی به وجود آمده‌اند. به‌طور خاص پاسخ سامانه به مداخله‌ی خارجی، می‌تواند با روشی دقیق‌تر از میانگین همه‌ی آشفته‌گی‌های قابل انتظار محاسبه شود. از آن‌جا که هر گره یک موجود بیوشیمیایی خاص را نشان می‌دهد، تأثیر فردی یک گره بر پویایی مورد توجه بوده است. پیش‌بینی اثر گره از مدل، ممکن است با آزمایش‌های زیستی نیز مقایسه شود [۳]. براساس یک مدل شبکه‌ی بولی برای بررسی حساسیت شبکه، نسبت به جهش‌های ژنی یا اندرکنشی، مطالعات بسیاری انجام شده‌است. اثرات انواع مختلف جهش‌ها برای بررسی رفتارهای دینامیکی شبکه‌های زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند که بر شناسایی اجزای اصلی، پیش‌بینی اندرکنش‌های ژنتیکی و رابطه‌ی بین خواص دینامیکی و ساختاری متمرکز شده‌اند [۱۷]. در ادامه، ابتدا تعریف حساسیت مبتنی بر گره در شبکه‌های بولی آورده شده‌است. الگوریتم روش کاهشی سعادتیور مطرح می‌شود و دو نمونه شبکه‌ی زیستی واقعی به‌منظور تحلیل حساسیت گره‌ها معرفی شده‌است. هم‌چنین به آنالیز حساسیت گره‌ها و کشف ارتباط میان حساسیت و حذف شدن گره‌ها با الگوریتم کاهشی سعادتیور پرداخته شده‌است و گره‌های حذف‌شده شبکه طبقه‌بندی شده‌اند و با توجه به نتایج به‌دست‌آمده و تلفیق مفهوم حساسیت و کاهش شبکه، با اضافه کردن یک مرحله به روش کاهشی سعادتیور شبکه‌های کاهش‌یافته با فضای حالت کوچک‌تر به‌دست می‌آیند که این شبکه‌ها نیز دینامیک نهایی شبکه‌ی اصلی را دارند و روش پیش‌نهادی ارائه شده‌است. روش پیش‌نهادی، اصلاحی بر روش کاهشی سعادتیور است و همانند روش اصلاحی پیشین سعی در رفع اشکال الگوریتم کاهشی سعادتیور دارد. برای بررسی همه‌جانبه‌ی مؤلفه‌های مهم سامانه (گره‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته)، نتایج مرکزیت‌های اساسی آن‌ها [۱۹] آورده شده‌است. با بررسی مرکزیت‌های متفاوت گره‌های شبکه‌ها این نتیجه حاصل شده‌است که گره‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته از نظر دینامیکی و ساختاری گره‌های مهم‌تری به نسبت سایر گره‌های شبکه‌اند.

۲ تعاریف و مقدمات

۱.۲ حساسیت و استواری

برای مطرح کردن استواری و معکوس آن که حساسیت نامیده می‌شود، ابتدا مفهوم جاذب در شبکه‌های بولی مطرح می‌شود. جاذب‌ها، توصیف رفتار بلندمدت از یک سامانه‌اند و در دو گروه قرار می‌گیرند: جاذب نقطه ثابت یا حالت پایدار زمانی که حالت سیستم تغییر نمی‌کند؛ و جاذب‌های پیچیده زمانی که سامانه در میان مجموعه‌ای از حالات نوسان می‌کند. سؤال مهمی که در مورد جاذب‌ها وجود دارد به استواری آن‌ها مربوط می‌شود و به‌طور خلاصه، این موضوع را بیان می‌کند که شبکه، نسبت به اختلالات، حساسیت کمی داشته باشد. حساسیت، اهمیت گره یا یال در حفظ دینامیک شبکه، با بررسی احتمال آن که شبکه به چه میزان نسبت به جهش گره یا یال حساس است اندازه‌گیری می‌کند. بیشتر تحقیقات بر روی جهش‌های مبتنی بر گره برای بررسی ژن‌های جهش‌یافته متمرکز بودند. به‌ویژه، جهش‌های ناک اوت (خاموشی یک گره) به‌طور قابل‌توجهی مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

تعریف ۱.۲. حساسیت گره v_i در برابر جهش ناک اوت را با $\delta(v_i)$ نشان می‌دهیم و به‌صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\delta(v_i) = \frac{\sum_{s \in S} I(\alpha(s, G, F) \neq \alpha(s, G, F'))}{|S|}. \quad (1.2)$$

که $\alpha(s, G, F)$ نشان‌دهنده‌ی جاذبی است که به s همگرا می‌شود. طبق تعریف، F در بعضی از گام‌های زمانی به $F' = \{f_1, \dots, f_{i-1}, \circ, f_{i+1}, \dots, f_n\}$ تبدیل خواهد شد و I یک تابع شاخص را نشان می‌دهد که اگر وضعیت "درست" باشد، ۱ و در غیر این صورت، صفر را بازمی‌گرداند. به عبارت دیگر $\delta(v_i)$ نشان‌دهنده‌ی احتمالی است که شبکه به‌وسیله‌ی جهش ناک‌اوت به گره هدف v_i به جاذب متفاوتی همگرا خواهد شد، اگر مقدار حساسیت گره مثبت باشد، آن گره حساس نامیده می‌شود [۱۷].

۲.۲ روش کاهشی سعادتیور [۱۵]

اندازه‌ی فضای حالت مدل‌های بولی با n گره برابر با 2^n است و به‌دلیل آن که اندازه‌ی برخی از شبکه‌های زیستی بسیار بزرگ است، این امر سبب می‌شود که تجزیه‌وتحلیل دینامیک آن‌ها بسیار زمان‌بر باشد. یکی از راهکارها برای حل این مشکل استفاده از روش‌های کاهشی می‌باشد. در این مقاله روشی که از آن برای کاهش حجم شبکه استفاده می‌کنیم، توسط سعادتیور و همکاران معرفی شده که الگوریتم آن به‌صورت زیر است:

الگوریتم ۱ شناسایی و حذف گره‌های تثبیت شده.

ورودی: توابع بولی $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ متناظر به هر گره.
خروجی: $f' = (f'_1, f'_2, \dots, f'_p)$.

- ۱: برای هر گره i ، اگر f_i یک تابع ثابت باشد، آنگاه.
- ۲: برای هر گره j ، زمانی که f_j وابسته به i است:
- ۳: مقدار f_i را داخل f_j قرار دهید.
- ۴: با استفاده از جبر بول f_j را ساده کنید.
- ۵: تابع f_i و گره i را حذف کنید.
- ۶: این مراحل را تا زمانی که تابع بولی ثابتی وجود نداشته باشد، تکرار کنید.
توجه داشته باشید که $n - p$ متغیر از شبکه حذف شده‌اند.

الگوریتم ۲ ادغام گره‌های واسطه‌ی ساده.

ورودی: توابع بولی $f' = (f'_1, f'_2, \dots, f'_p)$ در الگوریتم ۱.
خروجی: $f^R = (f^R_1, f^R_2, \dots, f^R_q)$ که قواعد بولی شبکه‌ی کاهش یافته‌اند.

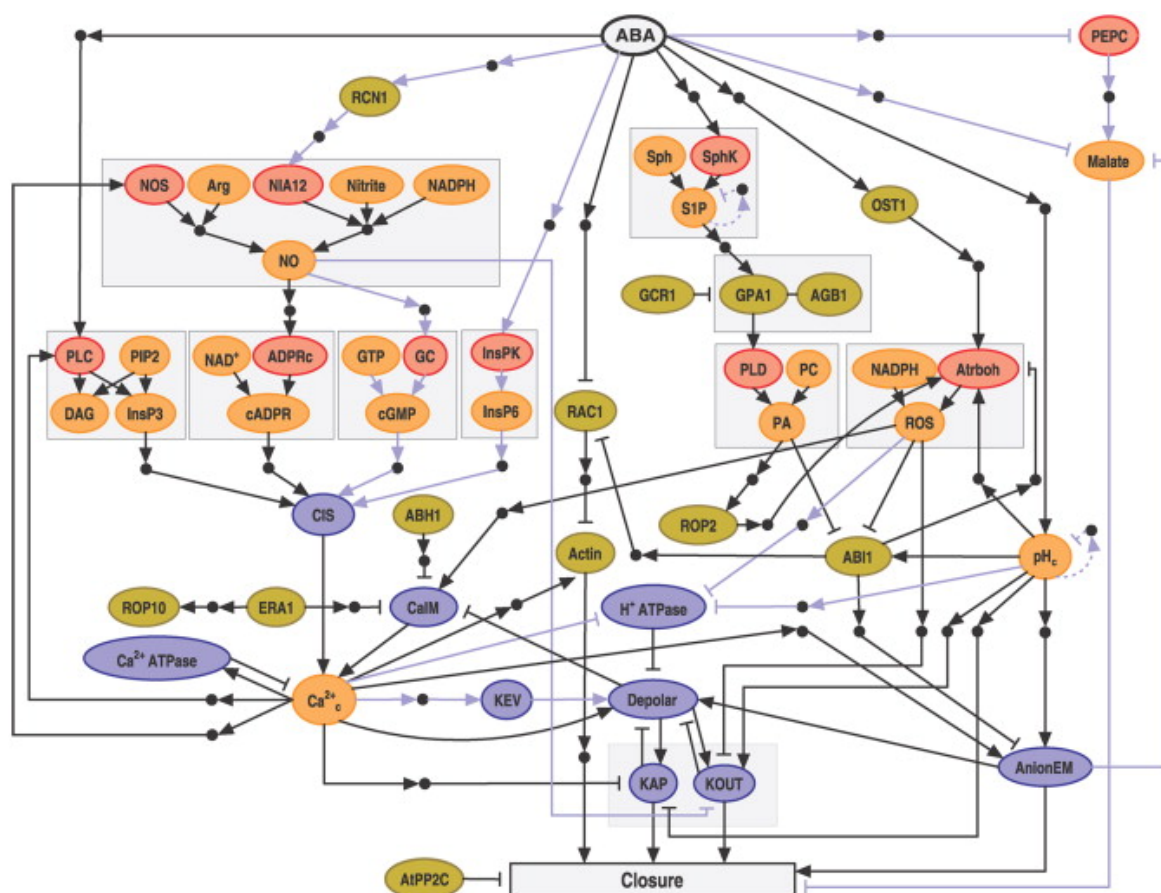
- ۱: برای هر سه تایی (x_1, x_2, x_3) ,
- ۲: اگر f'_2 فقط وابسته به x_1 بود
- ۳: اگر f'_3 فقط وابسته به x_2 بود
- ۴: اگر f'_1 به x_3 وابسته نبود و f'_3 به x_1 وابسته نبود، آنگاه
- ۵: $f'_2(x_2)$ را با $f'_3(f'_1(x_1))$ جایگزین کنید.
- ۶: گره x_2 و تابع f'_2 را حذف کنید.
- ۷: این مراحل را تا زمانی که هیچ گره با درجه خروجی و ورودی یک باقی نماند، ادامه دهید.

۳.۲ شبکه‌های زیستی واقعی

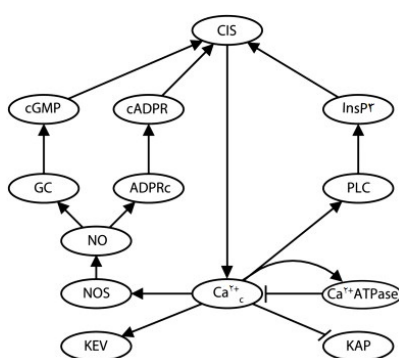
شبکه‌های پیام‌رسان سلولی در فرآیندهای بنیادی سلولی نقشی محوری ایفا می‌کنند. برای بررسی شبکه‌های واقعی از دو شبکه‌ی واقعی استفاده کرده‌ایم. در ابتدا به معرفی این دو شبکه پرداخته شده‌است. قوانین مربوط به شبکه‌ی زیستی ABA و هم‌چنین شبکه‌ی زیستی "سرطان سینه" به‌عنوان ورودی در نظر گرفته شده و با اجرای الگوریتم سعادتپور بر روی این دو شبکه‌ی پیش‌نهادی، نتایج در بخش مربوطه آمده است [۱۴، ۲].

شبکه‌ی زیستی ABA: در شکل ۱، شبکه‌ی انتقال پیام، مربوط به پاسخ به کم‌آبی در گیاهان است، زیرا در هنگام خشکسالی، اسید آبسیسیک هورمون گیاهی ABA باعث بسته شدن منافذ گیاه شده و تبخیر آب را در داخل گیاه کاهش می‌دهد. این شبکه شامل ۵۴ گره است که متشکل از پروتئین‌ها، کانال‌های یونی، پیام‌رسان‌های دوم و چند گره دیگر نظیر غشای پلازما می‌باشد که حالت ۳۹ گره توسط گره‌های دیگر تنظیم می‌شود، ABA به‌عنوان گره ورودی این شبکه عمل می‌کند، در حالی که بسته شدن روزنه به‌عنوان گره خروجی در نظر گرفته می‌شود، یال‌ها تعامل بین دو گره را نشان می‌دهند. فرض می‌شود که گره‌های غیرقابل تنظیم موجود در قوانین بولی همانند ABA در حالت روشن‌اند. در ادامه بر روی زیرشبکه‌ای از شبکه‌ی موجود در شکل ۱ متمرکز می‌شویم که شامل ۱۳ است (شکل ۲ دیده شود) [۱۴]. جدول ۱ توابع مربوط به این ۱۳ گره را نشان می‌دهد.

شبکه‌ی سرطان سینه: سرطان سینه، یک سرطان رایج در میان زنان است، دلیل حدود پنج تا ده درصد از موارد ابتلا به این بیماری ژن‌هایی مانند BRCA1 و BRCA2 است که این ژن‌ها را فرد از والدین به ارث می‌برد. زنانی که ژن جهش‌یافته‌ی BRCA1 و BRCA2 دارند، سه تا هفت برابر بیش‌تر از زنانی که فاقد این ژن‌ها هستند، دچار سرطان سینه می‌شوند. ژنهای مؤثر در سرطان سینه در کنترل، تقسیم و مرگ سلولی نقش دارند. این کنترل از طریق مسیر انتقال پیام PI3k/Akt است. این مسیر انتقال پیام شبکه‌ای تشکیل می‌دهد که به آن شبکه‌ی انتقال پیام سرطان سینه گفته می‌شود. شکل ۲، گراف میان‌کنش شبکه‌ی انتقال پیام سرطان سینه را نشان می‌دهد. قوانین بولی گره‌ها در جدول ۲ آمده است [۲].



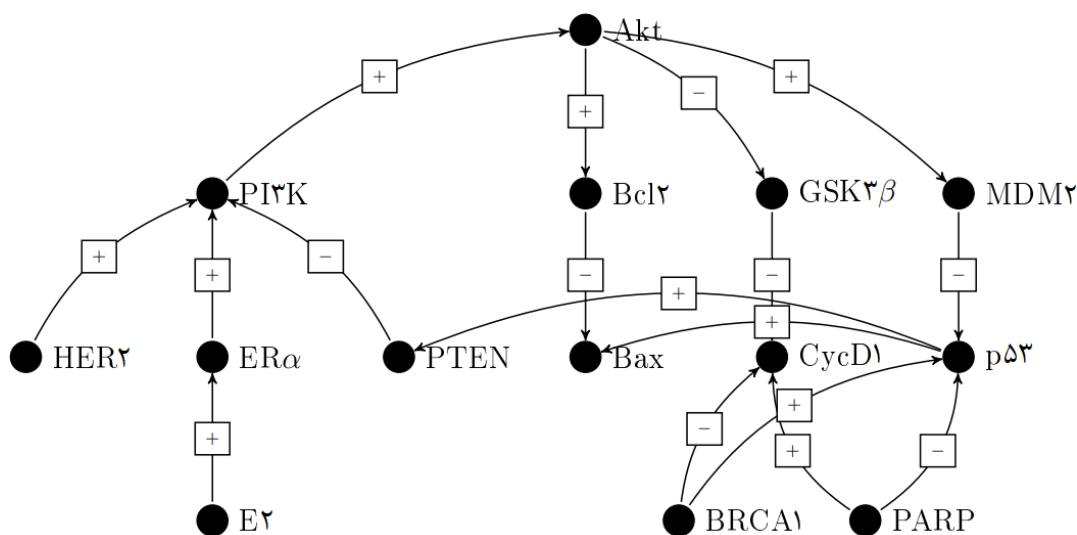
شکل ۱: شبکه‌ی انتقال پیام ABA [۱۴].



شکل ۲: زیرشبکه‌ی انتقال پیام ABA پس از حذف گره‌های با حالت ثابت [۱۵].

جدول ۱: توابع بولی مربوط به زیرشبکه‌ی ۱۳ گره‌ای شبکه‌ی ABA

متغیر	تابع بولی
$x_1 = NOS$	$f_1 = x_{11}$
$x_2 = NO$	$f_2 = x_1$
$x_3 = GC$	$f_3 = x_2$
$x_4 = ADPRc$	$f_4 = x_2$
$x_5 = cADPR$	$f_5 = x_4$
$x_6 = cGMP$	$f_6 = x_3$
$x_7 = PLC$	$f_7 = x_{11}$
$x_8 = Insp^3$	$f_8 = x_7$
$x_9 = CIS$	$f_9 = (x_6 \wedge x_5) \vee x_8$
$x_{10} = Ca^{2+}ATP$	$f_{10} = x_{11}$
$x_{11} = Ca_c^{2+}$	$f_{11} = x_9 \wedge \sim x_{10}$
$x_{12} = KAP$	$f_{12} = \sim x_{11}$
$x_{13} = KEV$	$f_{13} = x_{11}$



شکل ۳: شبکه انتقال پیام سرطان سینه [۲].

۳ نتایج اصلی و بحث

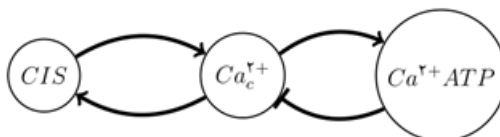
در این بخش با استفاده از روش سعادتیور و پژوهش [۱۵] دو شبکه‌ی ABA و سرطان سینه را کاهش داده‌ایم (شکل ۴ و ۵)، سپس به بررسی و تحلیل حساسیت گره‌های دو شبکه‌ی کاهش‌یافته پرداخته‌ایم و روش کاهش پیش‌نهادی که اصلاحی بر روش کاهش سعادتیور می‌باشد، مطرح شده‌است، خلاصه‌ای از بررسی مرکزیت‌ها و ویژگی‌های ساختاری این گره‌ها که در مقاله‌ی [۱۹] به آن پرداختیم، به‌عنوان نکات تکمیلی در مورد گره‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته بیان کردیم.

جدول ۲: توابع بولی مربوط به شبکه‌ی انتقال پیام سرطان سینه

متغیر	تابع بولی
$x_1 = E_2$	$f_1 = 1$
$x_2 = HER2$	$f_2 = 1$
$x_3 = BRCA1$	$f_3 = 1$
$x_4 = PARP$	$f_4 = 1$
$x_5 = ER\alpha$	$f_5 = 1$
$x_6 = PI3K$	$f_6 = \sim x_{11} \wedge (x_5 \vee x_2)$
$x_7 = Akt$	$f_7 = x_6$
$x_8 = MDM2$	$f_8 = x_7$
$x_9 = GSK3\beta$	$f_9 = \sim x_7$
$x_{10} = p53$	$f_{10} = \sim x_8 \wedge (x_3 \vee \sim x_4)$
$x_{11} = PTEN$	$f_{11} = x_{10}$
$x_{12} = Bax$	$f_{12} = \sim x_{13} \wedge x_{10}$
$x_{13} = Bcl2$	$f_{13} = x_7$
$x_{14} = CypD$	$f_{14} = \sim x_9 \vee (\sim x_3 \wedge x_4 \wedge x_{12})$

۱.۳ شبکه‌ی ABA کاهش‌یافته

در این بخش با استفاده از نرم‌افزار آر که محیط نرم‌افزاری برای محاسبات آماری و نرم‌افزاری متن‌باز، همگانی و رایگان است، شبیه‌سازی‌های مربوطه انجام شده‌است. مشاهده کردیم که تمامی گره‌ها به جز گره‌های $x_9 = CIS$ و $x_{11} = Ca_c^{2+}$ دارای حساسیت صفر هستند. گره‌های x_9 و x_{11} جزء گره‌های باقی‌مانده پس از کاهش شبکه‌اند، لذا منطقی به نظر می‌رسد که دارای حساسیت مخالف صفر نیز باشند، اما گره x_{10} دارای حساسیت برابر صفر است و این در حالی است که با استفاده از الگوریتم کاهش از شبکه حذف نشده و در شبکه‌ی کاهش‌یافته باقی مانده است. سپس جاذب‌های شبکه‌ی ۳ گره‌ای را به‌دست آوردیم که برابر با یک جاذب نقطه ثابت $(0, 0, 0)$ بود. در ادامه با هدف بررسی آنکه آیا حذف گره‌ی x_{10} که دارای حساسیت برابر با صفر است تأثیری در رفتار نهایی سامانه دارد یا خیر؟، گره x_{10} را از شبکه‌ی کاهش‌یافته حذف کرده و جاذب‌های شبکه‌ی جدید را به‌دست آوردیم و مشاهده کردیم که شبکه دارای دو جاذب نقطه ثابت $(0, 0)$ و $(1, 1)$ است و در واقع یک جاذب جعلی به جاذب اصلی شبکه اضافه شد، در صورتی که جاذب جدید متناظر با رفتار شبکه‌ی ۱۳ گره‌ای نیست. به‌علاوه برای درک روش پیش‌نهادی در اینجا بیان این نکته ضروری است، همان‌گونه که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، گره $x_{10} = Ca_c^{2+} ATP$ گره میانی نمی‌باشد و حذف آن منجر شده‌است که در شبکه تغییراتی ایجاد شود، به عبارت دیگر تنها شرط حساسیت صفر داشتن برای حذف یک گره کفایت نمی‌کند.



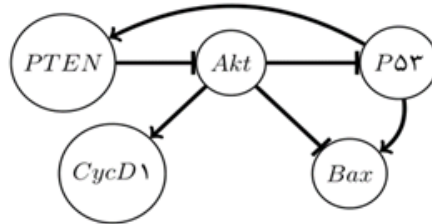
شکل ۴: شبکه‌ی کاهش‌یافته‌ی زیر گراف ۱۳ گره‌ای شبکه‌ی انتقال پیام ABA [۱۵]

جدول ۳: توابع بولی مربوط به شبکه‌ی کاهش‌یافته زیر شبکه‌ی ۱۳ گره‌ای ABA

متغیر	تابع بولی
$x_9 = CIS$	$f_9 = x_{11}$
$x_{10} = Ca_c^{2+} ATP$	$f_{10} = x_{11}$
$x_{11} = Ca_c^{2+}$	$f_{11} = x_9 \wedge \sim x_{10}$

۲.۳ شبکه‌ی انتقال پیام سرطان سینه کاهش یافته

ابتدا جاذب‌های شبکه‌ی ۱۴ گره‌ای سرطان سینه را به دست آوردیم که به شرح زیر است: $(1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 1, 1, 1, 0, 0)$ و $(1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0, 0, 1, 1)$ نهایت در مرحله‌ی هفتم به ۵ گره در شبکه‌ی کاهش یافته رسیدیم. گره x_7 معادل با Akt، گره x_{10} معادل با P53، گره x_{11} برابر با PTEN، گره x_{12} برابر با Bax، گره x_{14} معادل با CycD1 که قوانین تنظیمی حاکم بر این گره‌ها در جدول ۴ و شبکه‌ی کاهش یافته در شکل ۵ آمده است. جاذب‌های شبکه‌ی کاهش یافته نیز $(1, 0, 0, 0, 1)$ و $(0, 1, 1, 1, 0)$ می‌باشند که متناظر با جاذب‌های شبکه‌ی اصلی است.

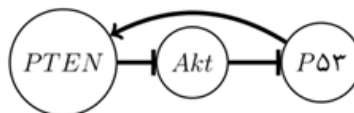


شکل ۵: شبکه‌ی کاهش یافته شبکه‌ی ۱۴ گره‌ای انتقال پیام سرطان سینه.

جدول ۴: توابع بولی شبکه‌ی کاهش یافته‌ی انتقال پیام سرطان سینه

متغیر	تابع بولی
$x_7 = Akt$	$f_7 = \sim x_{11}$
$x_{10} = P53$	$f_{10} = \sim x_7$
$x_{11} = PTEN$	$f_{11} = x_{10}$
$x_{12} = Bax$	$f_{12} = \sim x_7 \wedge x_{10}$
$x_{14} = CycD1$	$f_{14} = x_7$

در [۱۴] ثابت شده است که حذف گره‌های فاقد درجه خروجی، دینامیک سیستم را تغییر نمی‌دهد. گره‌های ۱۲ و ۱۴ را حذف کرده، سرانجام دو جاذب $(1, 0, 0)$ و $(0, 1, 1)$ به دست آمد. (شکل شبکه نهایی کاهش یافته و قوانین تنظیمی آن به ترتیب در شکل ۶ و جدول ۵ آمده است).



شکل ۶: شبکه‌ی کاهش یافته شبکه‌ی ۱۴ گره‌ای انتقال پیام سرطان سینه.

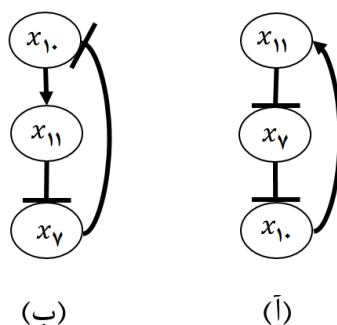
سپس با استفاده از شبیه‌سازی‌ها، حساسیت گره‌ها را محاسبه کرده و به تحلیل حساسیت گره‌ها پرداختیم. نتایج، مبتنی بر آن بودند که گره‌های x_6 ، x_{10} ، x_{12} و x_{14} حساسیت مخالف صفر داشتند و بقیه‌ی گره‌ها دارای حساسیت صفر بودند. در این جا به دو نتیجه رسیدیم: اولاً، گره‌هایی که در کاهش حذف می‌شوند حساسیت برابر با صفر دارند به جز گره x_6 که گره‌ی حذف شده با حساسیت مخالف صفر دارد. ثانیاً، گره‌هایی که حساسیت صفر دارند در کاهش نیز حذف شده‌اند به جز گره‌های x_7 و x_{11} که در شبکه‌ی کاهش یافته حضور دارند و این در حالی است که دارای حساسیت صفرند. از طرفی می‌دانیم، روش کاهش سعادتیور، روشی مینیمال نیست، به این معنا که پس از کاهش می‌توانیم، گره‌های دیگری را حذف کرده و با این عمل نیز، دینامیک شبکه، همان جاذب‌ها حفظ می‌شود. هدف ما در اینجا بررسی این نکته است که آیا گره‌هایی را که در شبکه‌ی کاهش یافته باقی مانده‌اند و شرایط حذف شدن با روش سعادتیور را ندارند، می‌توان تحت شرایطی حذف نمود،

جدول ۵: توابع بولی شبکه‌ی کاهش‌یافته نهایی انتقال پیام سرطان سینه

متغیر	تابع بولی
$x_7 = Akt$	$f_7 = \sim x_{11}$
$x_{10} = P\bar{5}3$	$f_{10} = \sim x_7$
$x_{11} = PTEN$	$f_{11} = x_{10}$

به عبارت دیگر، هدف ما یافتن پاسخ این سؤال است که آیا حساسیت به‌نوعی معنای کاهش را در خود دارد؟ به این منظور، یک بار گره x_7 را به‌عنوان گره میانی در نظر گرفته (توجه داریم که حساسیت برابر صفر را دارا است) و گره‌های بالادست و پایین‌دستی آن یعنی گره‌های x_{10} و x_{11} به یکدیگر متصل‌اند (شکل ۷ قسمت آ) و بار دیگر گره x_{11} (حساسیت برابر صفر دارد) را گره میانی در نظر گرفته (شکل ۷ قسمت ب) و این در حالی است که گره‌های بالادست و پایین‌دست آن، به یکدیگر متصل‌اند (شرطی مغایر با شرط روش سعادتیور) و نتایج به‌دست‌آمده از حذف گره میانی در هر کدام از حالات به شرح زیر است: در مورد اول مشاهده کردیم که دو جاذب $(1, 1)$ و $(0, 0)$ به‌دست‌آمد که بیان‌گر حالت‌های نهایی دو گره x_{10} و x_{11} هستند و در مورد بعدی نیز دو جاذب $(0, 1)$ و $(1, 0)$ به‌دست‌آمد که بیان‌گر حالت‌های نهایی دو گره x_7 و x_{10} اند و در هر دو مورد، جاذب‌های به‌دست‌آمده متناظر با جاذب شبکه‌ی اصلی می‌باشند، به عبارت دیگر جاذب‌های شبکه‌ی اصلی حفظ شده‌اند. با استفاده از روش سعادتیور گره‌های میانی که بالادست و پایین‌دست آن‌ها به یکدیگر متصل نباشند حذف می‌شوند، و با استفاده از روش اصلاحی، اگر شبکه‌ی کاهش‌یافته دارای گره میانی باشد که حساسیت آن نیز صفر است و بالادست و پایین‌دست گره مذکور به یکدیگر متصل باشد، این گره‌ها نیز قابل حذف شدن خواهند بود. زمانی که شبکه را با این شرط جدید کاهش دهیم، به شبکه‌ی کاهش‌یافته‌ی کوچک‌تر خواهیم رسید، جاذب‌های به‌دست‌آمده متناظر با جاذب‌های شبکه‌ی اصلی‌اند و تناظری یک‌به‌یک با جاذب‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته به روش کاهش سعادتیور داریم که اثبات این موضوع نیز در انتهای قسمت "الگوریتم پیش‌نهادی" آمده است.

بحث خود را با صحبت در مورد گره x_6 ادامه خواهیم داد، این گره همان‌طور که گفته شد، جزء گره‌های حذف شده بود اما حساسیت مخالف صفر داشت، نتیجه‌ای که می‌توان از این مشاهده گرفت. این است که گره‌هایی که در روش کاهش سعادتیور حذف شدند، لزوماً دارای حساسیت صفر نیستند و می‌توانند حساسیت مخالف صفر نیز داشته باشند. انتظار می‌رود، گره‌هایی که در روش سعادتیور حذف می‌شوند به دو دسته‌ی گره‌های با حساسیت صفر و گره‌های مخالف حساسیت صفر تقسیم شوند و گره‌های با حساسیت صفر با داشتن شرط مذکور قابل حذف‌اند.

شکل ۷: گره میانی دارای حساسیت صفر که با الگوریتم کاهش سعادتیور قابل حذف نیست. (آ) x_7 گره میانی. (ب) x_{11} گره میانی.

الگوریتم پیش‌نهادی

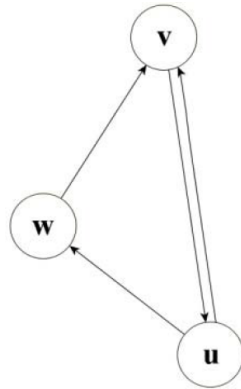
روش ارائه شده در دو بخش زیر است:

بخش اول: قوانین بولی متناظر با هر گره شبکه را به‌عنوان ورودی در نظر گرفته و بر روی شبکه‌ی اصلی روش کاهش سعادتیور [۱۵] را اجرا و گره‌ها و یال‌های اضافی را حذف می‌کنیم.

اصلاح الگوریتم

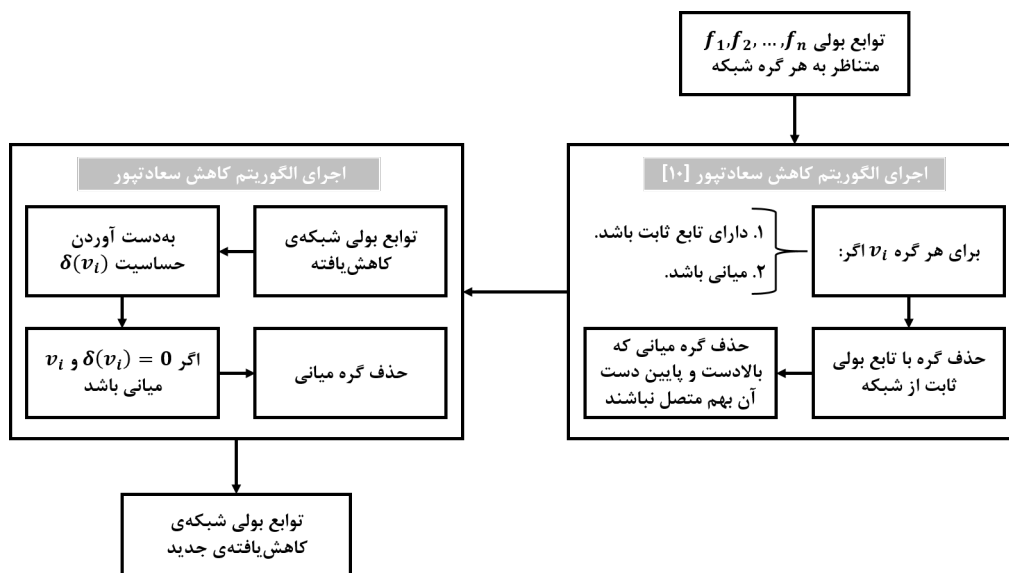
با پیاده‌سازی الگوریتم روش ارائه‌شده‌ی سعادتیور و هم‌کاران، همان‌طور که در مقاله‌ی [۸] نیز بیان شده‌است، مشاهده کردیم، هنگامی که شبکه دارای گره‌هایی باشد که میان دو گره دیگر قرار بگیرند (گره میانی) به‌علاوه این‌که گره‌های بالادستی و پایین‌دستی تک‌گره مذکور خود

به صورت مستقیم به یکدیگر متصل باشند، الگوریتم کاهش سعادتیور قادر به بدست آوردن پاسخ درست نمی باشد. به عبارت دیگر این وضعیت زمانی رخ می دهد که مانند شکل ۸، از گره‌ای مانند u به گره v یک مسیر مستقیم و هم چنین یک مسیر غیرمستقیم از طریق یک گره مانند w داشته باشد [۸]. در نسخه‌ی اصلاح شده در این پژوهش، حالت فوق را در نظر گرفته و این قسمت با استفاده از ابزار تحلیل حساسیت گره که تا به حال در کاهش شبکه استفاده نشده بود و برای اولین بار در این مقاله به تلفیق آن در کاهش شبکه پرداخته شده است، تصحیح می شود.



شکل ۸: وجود یک مسیر مستقیم و غیرمستقیم از گره u به گره v [۸]

بخش دوم: شبکه‌ی کاهش یافته را به عنوان ورودی در نظر گرفته و حساسیت $\delta(v_i)$ را به دست می آوریم و گره‌های میانی ذکر شده در بالا را در صورتی که حساسیت برابر صفر داشته باشند، حذف می کنیم. قوانین بولی شبکه‌ی کاهش یافته‌ی جدید با فضای حالت کوچک تر به عنوان خروجی در نظر گرفته می شوند. فلوجارت روش پیش نهادی اصلاح الگوریتم کاهش سعادتیور در این مقاله در شکل ۹ نشان داده شده است.



شکل ۹: فلوجارت روش پیش نهادی

اثبات. از آن جایی که طبق [۱۵] الگوریتم ۱ و ۲ در روش کاهش سعادتیور مستقل از یکدیگر می باشند و در روش اصلاحی قسمتی به انتهای الگوریتم ۲ اضافه شده است، لذا تمامی قضایای مرتبط با الگوریتم ۱ برای حفظ جاذب‌های شبکه‌ی اصلی در مقاله‌ی سعادتیور و همکاران در اینجا نیز صادق می باشد. حال الگوریتم ۲ بررسی می شود، زمانی که گره میانی i دارای $\delta(v_i) = 0$ ، طبق تعریف حساسیت مبتنی بر گره به این معنا است که با خاموش شدن و نبود گره i با شروع از تمام حالات اولیه $S \in S$ شبکه به جاذب دیگری همگرا نخواهد شد، زیرا حتی اگر در یکی از حالات نیز جاذب تغییر کند (فرض خلف)، مقدار $\delta(v_i)$ مخالف صفر می شود که با تعریف حساسیت مبتنی بر گره در تناقض است،

به عبارت دیگر تعریف حساسیت مبتنی بر گره تضمین می‌کند که در حذف گره مذکور در روش اصلاحی این پژوهش، جاذبی جدید به شبکه اضافه و حذف نمی‌شود و تناظری یک به یک بین جاذب‌های روش اصلاحی و روش کاهش سعادتیور است، بعلاوه سعادتیور و همکاران در مقاله‌ی [۱۵] ثابت کرده‌اند که تناظری یک‌به‌یک بین جاذب‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته و شبکه‌ی اصلی برقرار است، در صورت علاقمندی به جزئیات اثبات این موضوع به منبع مذکور مراجعه شود. بنابراین ثابت شد که بین جاذب‌های روش اصلاحی و شبکه‌ی اصلی تناظری یک‌به‌یک برقرار است. □

توضیح تکمیلی: یادآوری می‌شود، برای حذف یک گره باید دو شرط گره میانی بودن (که گره‌های بالادستی و پایین‌دستی آن به یکدیگر متصل هستند) و حساسیت برابر صفر داشتن، به‌طور همزمان برقرار باشند و در صورت نبود هر کدام از این شروط گره قابل حذف نیست، همان‌طور که نتایج شبیه‌سازی‌ها نیز بیان‌گر این موضوع هستند. در ادامه الزامی بودن هر دو شرط را توضیح می‌دهیم. میانی بودن گره الزامی است زیرا با حذف این گره، شبکه ویژگی کنترلی گره پایین‌دستی گره مذکور را از دست نمی‌دهد و این وظیفه توسط گره بالادستی انجام خواهد شد، همچنین این گره حتما باید دارای حساسیت صفر باشد تا با حذف آن، جاذب‌های شبکه تغییر نکنند. نتایج بیان‌شده در این پژوهش حاکی از آن است که با استفاده از روش کاهش‌ی اصلاحی می‌توان به شبکه‌های کوچک‌تری با استفاده از روش کاهش‌ی قبل از اصلاح دست یافت و در نتیجه اندازه‌ی فضای حالت کم‌تر می‌شود و تجزیه‌وتحلیل شبکه‌ی اصلی نیز آسان‌تر خواهد شد.

۳.۳ بررسی ویژگی‌های ساختاری گره‌های دو شبکه‌ی کاهش‌یافته‌ی فوق

در مواجهه با یک شبکه، یکی از بینش‌های اصلی که توسط اجزای اساسی آن فراهم می‌شود، اهمیت یک گره یا یال است که توسط مرکزیت‌های آن تعریف می‌شود. اندازه‌گیری‌های مختلفی برای مشخص کردن مرکزیت گره در شبکه وجود دارد، از جمله مرکزیت‌هایی که اغلب استفاده می‌شوند، می‌توان به مرکزیت درجه، مرکزیت نزدیکی یا مرکزیت بینابینی گره اشاره کرد [۱]. در مقاله [۱۹] با استفاده از نرم‌افزار سائتواسکیپ مقادیر مرکزیت‌های گره‌های دو شبکه‌ی سرطان سینه و ABA را به‌دست‌آوردیم و مشاهده کردیم که در شبکه‌ی ABA، گره‌های x_9 و x_{11} دارای بالاترین بینابینی در میان ۱۳ گره دیگرند و همچنین گره‌های x_9 ، x_{10} و x_{11} دارای بالاترین مرکزیت نزدیکی هستند و نیز گره‌های x_9 و x_{11} دارای بالاترین درجه‌ی ورودی می‌باشند و گره x_{11} دارای بالاترین درجه‌ی خروجی است، می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که، دو گره x_9 و x_{11} که تمام مرکزیت‌های مورد بررسی روی آن‌ها از سایر گره‌ها بالاتر است، دو گره‌ای هستند که پس از اجرای الگوریتم سعادتیور در شبکه باقی مانده‌اند، در حالی که بینابینی پایین و درجه‌ی ورودی و خروجی پایینی دارد، در واقع گره‌های شبکه‌ی کاهش‌یافته به‌طور متوسط دارای مرکزیت‌های بالایی‌اند، به‌علاوه ذکر این نکته نیز حائز اهمیت است که گره‌هایی با درجه‌ی خروجی پایین و به‌طور خاص درجه‌ی خروجی صفر، گره‌های مهمی نیستند و بر روی دینامیک شبکه تأثیری ندارند و این گره‌ها نیز حذف می‌شوند. با بررسی نتایج به‌دست‌آمده از شبکه‌ی سرطان سینه، هدفمان این است که استدلال‌هایی که در مورد شبکه‌ی ABA کردیم، تا چه میزان صحیح هستند، و به دنبال آن هستیم که تا چه میزان نتایج، هم‌پوشانی معناداری خواهند داشت. با بررسی شبکه‌ی سرطان سینه نیز مشاهده شد، گره‌های pi3k ، Akt ، P53 و Pten دارای مرکزیت بینابینی بالایی‌اند و همچنین Akt و p53 مرکزیت درجه‌ی خروجی بالایی را نیز دارند، اما در مورد مرکزیت نزدیکی، این دو گره، متوسط نزدیکی را به‌نسبت تمام گره‌ها داریند. در مورد درجه‌ی خروجی نیز Akt و p53 دو گره با درجه‌ی خروجی بالاینند. تمرکز ما بر روی گره‌هایی است که اکثر مرکزیت‌هایشان بالا می‌باشد و مشاهده شد که این گره‌ها حتما در گراف کاهش‌یافته حضور خواهند داشت و به نظر می‌رسد گره‌هایی که به‌طور متوسط در بالای جدول مرکزیت‌های ما حضور دارند، به‌عبارت دیگر، به‌طور متوسط دارای مرکزیت‌هایی بالایی هستند، گره‌های حائز اهمیت، از دو جهت ساختاری و دینامیکی‌اند.

۴ نتیجه‌گیری

در این مقاله با مطالعه بر روی دو شبکه‌ی زیستی واقعی و اجرای الگوریتم سعادتیور بر روی آن‌ها شبکه‌های کاهش‌یافته حاصل شد، سپس حساسیت گره‌ها محاسبه شد و در ادامه با تجزیه‌وتحلیل حساسیت گره‌های حذف‌شده در روش کاهش‌ی سعادتیور، آن‌ها را در سه دسته به شرح زیر داریم: دسته‌ی اول گره‌های با تابع ثابت صفر است که بنابر تعریف حساسیت گره‌ای، اگر گره‌ای دارای تابع ثابت صفر باشد تابع شاخص، هیچ زمانی مقدار ۱ را برنمی‌گرداند، پس به‌طور قطع این دسته از گره‌ها دارای حساسیت صفرند. دسته‌ی دوم، گره‌های با تابع ثابت یک می‌باشند که این گره‌ها لزوماً دارای حساسیت صفر نیستند و دسته‌ی سوم گره‌های میانی‌اند که این گره‌ها نیز ممکن است حساسیتی برابر صفر داشته باشند.

در گام بعدی، روش پیش‌نهادی اصلاح‌شده‌ی سعادتیور ارائه گشت، همان‌طور که گفته شد، روش‌های کاهش شبکه‌ای که تاکنون مطرح شده‌اند، ممکن است شبکه‌ی مینیمال کاهش‌یافته را ندهند، با ادغام مفهوم حساسیت و کاهش شبکه روش پیش‌نهادی اصلاحی، منجر به شبکه‌های مینیمال کاهش‌یافته می‌شود و فضای حالت شبکه‌های جدید کوچک‌تر خواهد شد. در نتیجه حجم محاسبات کم‌تر می‌شود؛ به عبارت دیگر، کار با شبکه‌های بزرگ زیستی راحت‌تر خواهد بود، بعلاوه شبکه‌ی کاهش‌یافته در مقایسه با روش‌های کاهش‌ی قبلی شامل تمامی گره‌های مهم شبکه است. روش پیش‌نهادی ارائه‌شده در پژوهش به این صورت است که اگر شبکه‌ی کاهش‌یافته دارای گره‌های میانی با

حساسیت صفر باشد که گره‌های بالادستی و پایین‌دستی آن‌ها به یکدیگر متصل باشند، آن گره‌ها را نیز می‌توان حذف نمود و این در صورتی است که این گره‌ها در روش سعادتیور حذف نمی‌شدند، با اضافه کردن شرط حساسیت تعدادی از آن‌ها نیز حذف شدند و این نکته بیان‌گر یک اصلاح برای روش کاهشی سعادتیور است. همچنین با بررسی‌ها این نتیجه حاصل شد که گره‌هایی که به‌طور متوسط دارای مرکزیت‌های بالایی هستند، علاوه بر آن‌که گره‌های مهمی در ساختار و توپولوژی شبکه‌اند، گره‌های مهمی از نظر دینامیک شبکه نیز هستند و این بدان معنا است که چنین گره‌هایی بدون در نظر گرفتن سایر گره‌های شبکه، رفتار طولانی مدت سیستم را پیش‌بینی خواهند کرد. لازم به‌ذکر است که شبیه‌سازی‌های متعدد انجام داده شده با استفاده از روش اصلاحی، نتایج مشابه با نتایج این پژوهش را داشته‌اند با این حال شاید بتوان شبکه‌ای یافت که دارای نتیجه‌ی متفاوت باشد. با توجه به این پژوهش به‌منظور فعالیت‌های آتی در این زمینه پیش‌نهاد می‌شود، شبکه‌های متفاوت با قوانین بولی را با روش اصلاحی امتحان کنید، همچنین تحلیل حساسیت گره‌های حذف‌شده با روش‌های کاهشی دیگر مانند روش کاهشی ولیز-کوبا و ... می‌تواند نتایج جدیدی در این حوزه در پی داشته باشد.

فهرست منابع

- [1] Barrat, A. Barthelemy, M. and Vespignani, *Dynamical processes on complex networks*, Cambridge university press, 2008.
- [2] Biane, C. Delaplace, F. and Klaudel, H, *Networks and games for precision medicine*, Biosystems. **150** (2016) 52-60.
- [3] Ghanbarnejad, F. and Klemm, K, *Impact of individual nodes in Boolean network dynamics*, EPL (Europhysics Letters). **99(5)** (2012) 58-69.
- [4] Gomperts, B. D. and Tatham, P. E, *Signal transduction*, Academic Press, 2009.
- [5] Gordon, K. J. and Blobel, G. C, *Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease*, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. **1782(4)** (2008) 197-228.
- [6] Ikushima, H. and Miyazono, K, *TGF β signalling: a complex web in cancer progression*, Nature reviews cancer. **10(6)** (2010) 415-424.
- [7] Kauffman, S. A, *Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets*, Journal of theoretical biology. **22(3)** (1969) 437-467.
- [8] Kavousi, K. and Hamidi Zahedani, A. R, *Reduction and Finding of Attractors in ABA Signaling Pathway Network by Boolean Modeling*, Modares Journal of Biotechnology. **10(3)** (2019) 363-371.
- [9] Kim, J. Vandamme, D. Kim, J. R. Munoz, A. G. Kolch, W. and Cho, K. H, *Robustness and evolvability of the human signaling network*, PLoS Comput Biol. **10(7)** (2014) 375-398.
- [10] Little, J. W. Shepley, D. P. and Wert, D. W, *Robustness of a gene regulatory circuit*, The EMBO journal. **18(15)** (1999) 4299-4307.
- [11] Naldi, A. Remy, E. Thieffry, D. and Chaouiya, C, *Dynamically consistent reduction of logical regulatory graphs*, Theoretical Computer Science, **412(21)** (2011) 2207-2218.
- [12] Robeva, R. (Ed), *Algebraic and discrete mathematical methods for modern biology*, Academic Press, 2015.
- [13] Richardson, K. A, *Simplifying boolean networks*, Advances in Complex Systems. **8(04)** (2005) 365-381.

- [14] Saadatpour, A. Albert, I. and Albert, R, *Attractor analysis of asynchronous Boolean models of signal transduction networks*, Journal of theoretical biology. **266(4)** (2010) 641-656.
- [15] Saadatpour, A. Albert, R. and Reluga, T. C, *A reduction method for Boolean network models proven to conserve attractors*, SIAM Journal on Applied Dynamical Systems. **12(4)** (2013) 1997-2011.
- [16] Shreif, Z. and Periwai, V, *A network characteristic that correlates environmental and genetic robustness*, PLoS Comput Biol. **10(2)** (2014) 347-360.
- [17] Trinh, H. C. and Kwon, Y. K, *Edge-based sensitivity analysis of signaling networks by using Boolean dynamics*, Bioinformatics. **32(17)** (2016) i763-i771.
- [18] Veliz-Cuba, A, *Reduction of Boolean network models*, Journal of theoretical biology, **289** (2011) 167-172.
- [۱۹] سپیده صحرائی، مهدی میرزائی، بررسی موردی ارتباط میان دینامیک و توپولوژی شبکه‌های زیستی با استفاده از مدل سازی بولی کاهش یافته، چهارمین کنفرانس بین‌المللی ترکیبیات، رمزنگاری، علوم کامپیوتر و محاسبات. (۱۳۹۸) ۳۵۳-۳۶۴.



A case study of the sensitivity and topology of nodes of reduced Boolean networks

Sepideh Sahraei¹ †

⁽¹⁾ Department of Applied Mathematics, Faculty of Mathematics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

Communicated by: M. Namdari

Received: 2020/10/2

Accepted: 2022/04/24

Abstract: Boolean networks are one of the models for studying complex dynamic behaviors in biological systems. The analysis of attractors of these networks is very important. But the exponential dependence of the state transition graph of these models with the number of network nodes is a major problem for large-scale systems analysis. Therefore, it is necessary to use network reduction methods. In these methods, the size of the networks is reduced, while the dynamic properties are preserved, but the reduction methods are not minimal. In this paper, while the two biological networks "abscisic acid" and "breast cancer" have been reduced, also the sensitivity analysis of the nodes of the reduced networks has been performed. The results show that reduced network nodes are important components in the main network dynamics because most of them have zero opposite sensitivity. Also, zero sensitivity nodes in reduced networks can be removed under certain conditions, using From the reduction method and the concept of sensitivity, our proposed method is able to modify the Saadatpour reduction method. Using the proposed method, we obtained reduced networks with fewer nodes that maintain the main network dynamics and have a smaller state space. These nodes are also important in both structural and dynamic aspects of biological networks.

Keywords: Boolean networks, Network sensitivity, Model reduction, attractor, biological networks.



©2022 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

†Corresponding author.

sepideh.sahraei@modares.ac.ir (S. Sahraei).