

## تحلیل دینامیکی شبکه‌های بولی با استفاده از روش‌های کاهش مدل

پیام مرادپور<sup>۱\*</sup>، مهدی میرزائی<sup>۲</sup>

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد گروه ریاضی کاربردی دانشگاه تربیت مدرس

۲- عضو هیئت علمی گروه ریاضی کاربردی دانشگاه تربیت مدرس

### چکیده

امروزه شبکه‌های بولی در مدل‌سازی سیستم‌هایی که از متغیرهای دودویی استفاده می‌کنند، بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند. به خصوص تجزیه و تحلیل جاذب‌های این شبکه‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، زیرا می‌تواند دید ارزشمندی از رفتارهای دراز مدت به ما بدهد. با این حال اندازه گراف انتقال حالت این نوع شبکه‌ها بسیار بزرگ، و تجزیه و تحلیل آن‌ها با استفاده از شبیه‌سازی بسیار سخت است. بنابراین استفاده از روش‌های کاهش ضروری به نظر می‌رسد. در این مقاله ما به دو روش کاهش برای مدل‌سازی دینامیکی شبکه‌های بولی می‌پردازیم. این روش‌ها اندازه این شبکه‌ها را کاهش می‌دهند در حالی که خواص دینامیکی و ویژگی‌های توپولوژیکی آن‌ها را حفظ می‌کنند. در این صورت می‌توان بحث را روی شبکه کاهش یافته انجام داد و خواص و نقش توپولوژی شبکه را در دینامیک شبکه اصلی بدست آورد. در این جا این دو روش را باهم مقایسه، و از این روش‌ها برای ساده‌سازی شبکه اپران لک استفاده می‌کنیم.

کلمات کلیدی: شبکه‌های بولی، مدل‌های منطقی، کاهش مدل، شبکه اپران لک

### ۱. مقدمه

بسیاری از سیستم‌ها از اجزای متعدد و رابطه میان آنها ساخته شده است. یکی از بهترین روش‌ها برای مدل‌سازی این نوع سیستم‌ها، مدل‌های شبکه‌ای است که اجزا توسط گره‌ها و اندرکنش و فرآیندهای میان اجزا با یال نشان داده می‌شوند. یال‌ها می‌توانند جهت‌دار یا بدون جهت و همچنین وزن‌دار یا علامت‌دار باشند. این نمایش شبکه یک اساس برای تحلیل ساختاری و مدل‌سازی دینامیکی این نوع سیستم‌ها محسوب می‌شود. این تجزیه و تحلیل ریاضی که از قوانین نظریه گراف استفاده می‌کند، ما را قادر به ردیابی انتشار اطلاعات در شبکه می‌کند و مطالعه دینامیک آن‌ها می‌واند جنبه‌های ناشناخته این سیستم‌ها را آشکار، و تغییرات تعامل در شبکه را با گذشت زمان بررسی کند.

مدل‌سازی‌های دینامیکی می‌توانند پیوسته یا گسسته باشد. در مدل‌های پیوسته تغییرات متغیرهای پویا به عنوان تابعی از متغیرهای دیگر در نظر گرفته می‌شود. بسیاری از این مدل‌ها مستلزم دانستن جزئیات دقیق هر یک از اندرکنش‌ها

\* سخنران

Email: [pavam.moradpour@modares.ac.ir](mailto:pavam.moradpour@modares.ac.ir)



و پارامترهای آن‌هاست، به همین دلیل مدل‌سازی پیوسته برای این سیستم‌ها عملی نیست. یکی دیگر از روش‌های مدل‌سازی دینامیکی، مدل‌های گسسته است. از مدل‌های گسسته می‌توان مدل‌های شبکه بولی، مدل‌های منطقی چند منظوره و شبکه‌های پتری\* را نام برد [1]. این مدل‌ها از متغیرهای گسسته استفاده می‌کنند. در میان مدل‌های گسسته، مدل‌های بولی نقش مهمی را در مدل‌سازی شبکه‌هایی از قبیل شبکه‌های زیستی که از متغیرهای دودویی (۰ و ۱) استفاده می‌کنند، ایفا می‌کنند. مدل‌های بولی اولین بار توسط کافمن† برای مدل‌سازی سیستم‌های زیستی معرفی شد [2]. آن‌جا که مدل‌های بولی بدون پارامتر هستند، از آن‌ها به عنوان یک نقطه شروع مناسب برای مدل‌سازی سیستم‌های زیستی که پارامترهای واکنش‌های بیوشیمیایی نظیر آن‌ها در دسترس نیست استفاده می‌شود. همچنین در این میان تجزیه و تحلیل جاذب‌ها و حالت‌های پایایی این مدل‌ها از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است، زیرا می‌تواند دید ارزشمندی در رفتارهای دراز مدت سیستم به ما بدهد.

با این حال اندازه گراف انتقال حالت‡ این نوع شبکه‌ها متناسب با ابعاد شبکه به صورت نمایی ( $2^n$ ) رشد می‌کند و تجزیه و تحلیل آن‌ها بسیار سخت است. ثابت شده است که تعیین وجود نقاط ثابت در شبکه‌های بولی یک مساله NP کامل است [3]. چندین روش برای کاهش حجم مدل‌های بولی از طریق ساده‌سازی شبکه‌ها انجام شده است. در [4] یک روش کاهش شبکه به منظور حذف متغیرهای پایدار (متغیرهایی که پس از یک دوره گذرا صرف نظر از روش‌های به‌روز رسانی یا شرایط اولیه ثابت می‌شوند) و گره‌های برگ (گره‌ها با درجه خروجی صفر) معرفی شد. در مطالعه دیگری نالدی و همکاران [5] یک روش کاهش شبکه‌های بولی با استفاده از حذف گره‌هایی که طوقه ندارند معرفی کردند. در ادامه ولیز کوبا§ این روش را برای کاهش شبکه‌های بولی توسط تکرار از بین بردن گره‌های بدون طوقه و ساده‌سازی توابع بولی به‌روز کرد [6]. مدل‌های بولی شبکه‌های تنظیمی زیستی مانند شبکه‌های انتقال پیام که شامل یک یا چند پیام پایدار (گره‌های چشمه) است، اغلب حاوی گره‌های ثابت یافته‌اند. سعادت‌پور و همکاران یک روش کاهش شبکه دو مرحله‌ای برای حذف گره‌های تثبیت شده و ادغام گره‌های واسطه ساده (گره‌ها با درجه ورودی و خروجی یک) معرفی کردند [7]. در این مقاله ما دو روش کاهش شبکه را بررسی و باهم مقایسه می‌کنیم و شبکه اپران لک\*\* را با این دو روش کاهش می‌دهیم

## ۲. تعاریف اولیه

### ۲-۱. تعریف

یک شبکه با گراف جهت‌دار  $G = (V, E)$  نشان داده می‌شود که  $V$  مجموعه گره‌ها و نشان دهنده اجزای سیستم، و  $E$  مجموعه یال‌ها که نشان دهنده ارتباط و تعامل میان اجزاست. جهت‌گیری هر یال بر اساس جهت انتقال جرم یا انتشار اطلاعات می‌باشد. هر یال دارای یک علامت مثبت یا منفی بر اساس ویژگی فعال‌کنندگی و مهارکنندگی است [7].

### ۲-۲. تعریف

\* Petri net

† Kauffman

‡ State transition graph

§ Veliz-Cuba

\*\* Lac operan

$$f: \{0,1\}^n \rightarrow \{0,1\}^n$$
$$(x_1, x_2, \dots, x_n) \mapsto (f_1, f_2, \dots, f_n)$$

می‌باشد که هر  $f_i$  یک تابع بولی است، یعنی  $f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) \in \{0,1\}$ . یک شبکه بولی از گرافی با مجموعه رئوس  $\{1, 2, \dots, n\}$  تشکیل شده است. یال  $i \rightarrow j$  وجود دارد اگر  $f_j$  به  $x_i$  وابسته باشد. در مدل‌های بولی حالت هر گره بر اساس توابع بولی تعیین می‌شوند که با عملگرهای منطقی (NOT, OR, AND) بیان می‌شوند [6].

### ۳-۲. تعریف

دینامیک یک شبکه بولی توسط تکرار روی  $f$  به دست می‌آید. به طور دقیق‌تر دینامیک  $f$  توسط گراف انتقال حالت داده می‌شود که گرافی با مجموعه رئوس در  $\{0,1\}^n$  است که یال‌ها از  $a \in \{0,1\}^n$  به  $b \in \{0,1\}^n$  می‌روند به طوری که  $f(a) = b$  [6].

در ادامه به ذکر مثالی از گراف انتقال حالت می‌پردازیم.

### ۴-۲. روش‌های به روزرسانی گره‌ها

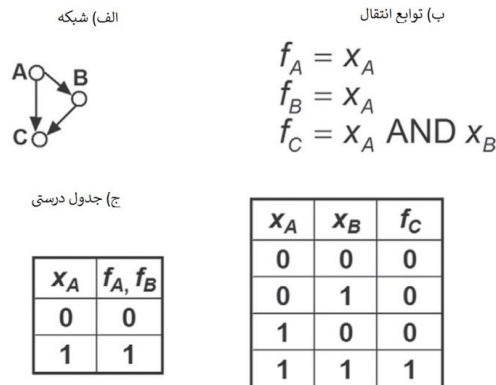
توابع انتقال یک مدل بولی قواعدی را برای به‌روزرسانی متغیرهای شبکه (گره‌ها) مشخص می‌کنند. برنامه‌های به روزرسانی را می‌توان از طریق روش‌های به‌روزرسانی همگام\* و یا ناهمگام† اجرا کرد. روش همگام ساده‌ترین حالت به روزرسانی است که در آن حالت تمام گره‌ها به طور همزمان بر اساس وضعیت سیستم در مرحله زمانی قبلی به‌روز می‌شود. یکی از ضعف‌های مهم این روش این است که به طور ضمنی فرض می‌شود که زمان‌بندی تمام وقایع در سیستم مشابه هم بوده و انتقال حالت‌های اجزا همزمان صورت می‌گیرد، در حالی که بسیاری از سیستم‌ها در زمان‌بندی‌های مختلف (از جمله کسری از ثانیه برای اندرکنش پروتئین - پروتئین و زمان بیشتری برای رونویسی در سیستم‌های زیستی) به‌روزرسانی می‌شوند، که استفاده از به‌روزرسانی همگام در این سیستم‌ها مناسب نیست. در روش ناهمگام، گره‌ها به‌طور غیرهمزمان و بر اساس یک توالی تصادفی به‌روز می‌شوند. در هر گام زمانی یک گره به طور تصادفی انتخاب شده و به‌روز می‌شود. این روش یک روش ساده برای زمان‌بندی‌های مختلف و نامعمول است که در بسیاری از شبیه‌سازی‌ها استفاده می‌شود. [1].

### ۵-۲. مثال

شکل ۱ یک شبکه انتقال پیام ساده را با سه گره نشان می‌دهد. حالت سیستم را به عنوان سه‌تایی  $X_A X_B X_C$  در نظر بگیرید. با استفاده از به‌روزرسانی همگام، نمودار انتقال حالت سیستم را در غیاب پیام ( $X_A = 0$ ) به دست می‌آوریم. ما از یک حالت اولیه شروع می‌کنیم. فرض کنید با حالت 011 کار را آغاز می‌کنیم و با استفاده از توابع انتقال مورد نظر حالت هر گره را به‌روزرسانی می‌کنیم. ساده‌ترین روش برای به دست آوردن خروجی تابع، استفاده از جدول صحت است. گره A حالت OFF ( $X_A = 0$ ) خود را حفظ خواهد کرد. طبق قاعده بولی داده شده در شکل ۱ حالت بعدی سیستم، حالت 000 است. بنابراین اولین یال گراف انتقال بدست می‌آید که از حالت 011 به حالت 000 می‌رود. حال از 000 شروع

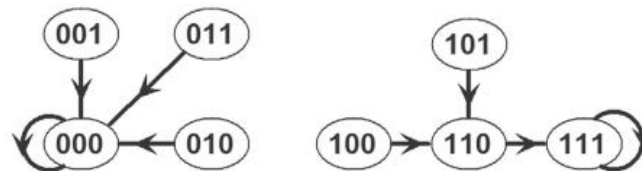
\* Synchronous

† Asynchronous



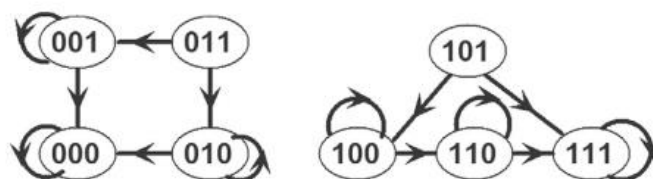
شکل ۱- یک مدل بولی با سه گره. (الف) شبکه بولی. (ب) توابع انتقال شبکه بولی. (ج) جدول درستی متناظر با توابع انتقال.

می‌کنیم. با بررسی به‌دست می‌آوریم که حالت بعدی مجدداً 000 است. حال با حالت 010 شروع می‌کنیم. مجدداً به حالت 000 می‌رسیم. در آخر با حالت 001 شروع می‌کنیم که مجدداً به 000 می‌رسیم. حالت 000 یک حالت پایا (نقطه ثابت) برای سیستم است و تمامی حالت‌های اولیه که در آن‌ها A صفر (OFF) است به آن ختم می‌شوند. در حضور پیام  $X_A = 1$  نیز می‌توان گراف انتقال حالت را بدست آورد که در شکل 2 نشان داده شده است. گراف انتقال حالت دارای چهار گره و یال می‌باشد.



شکل ۲- گراف انتقال حالت مدل بولی شکل ۱ تحت به‌روزرسانی همگام

مدل بولی داده شده در شکل ۱ را مجدداً در نظر بگیرید و فرض کنید  $(X_A = 0)$  این بار از به‌روزرسانی ناهمگام استفاده می‌کنیم. از آنجایی که گره A وضعیت خود را تغییر نمی‌دهد، به‌روزرسانی آن لازم نیست. اما گره‌های B و C می‌توانند با احتمال یکسان به‌روز شوند. فرض کنید با حالت 011 شروع می‌کنیم. به‌منظور به‌روزرسانی گره B وضعیت بعدی را از جدول صحت شکل ۱ به‌دست می‌آوریم و متوجه می‌شویم که وضعیت آن صفر است. پس گام بعدی به 001 می‌رویم. اگر از حالت اولیه 011 شروع کنیم و بخواهیم گره C را به‌روز کنیم حالت بعدی C، صفر است. پس حالت بعدی سیستم حالت 010 است. بنابراین حالت 011 دارای دو حالت به‌روز شده یعنی 001 و 010 که نتیجه کاملاً با به‌روزرسانی همگام متفاوت است. در شکل ۳ گراف انتقال حالت روش به‌روزرسانی ناهمگام را در غیاب پیام و در حضور پیام مشاهده می‌کنید. نکته‌ای که باید به آن توجه کرد این است که گراف انتقال حالت روش به‌روزرسانی ناهمگام دارای یال‌های بیشتری است [1].



شکل ۳- گراف انتقال حالت مدل بولی شکل ۱ تحت به روزرسانی ناهمگام

## ۵-۲. جاذب‌ها

از لحاظ ریاضی حالت یک سیستم شامل  $n$  گره با متغیرهای حالت  $x_1, \dots, x_n$  در لحظه  $t$ ، با بردار  $(x_1(t), \dots, x_n(t))$  نشان داده می‌شود. با تعیین مجدد حالت هر گره در حین اعمال تابع انتقال متناظر، حالت سیستم با گذشت زمان تکامل پیدا می‌کند و به یک حالت ثابت یا تکراری می‌رسد. این حالت‌های ثابت یا تکراری به‌طور کلی به‌عنوان جاذب شناخته می‌شوند. تجزیه و تحلیل این جاذب‌ها از لحاظ دینامیکی از اهمیت بالایی برخوردار است، زیرا می‌تواند دید ارزشمندی در رفتارهای دراز مدت به ما بدهد. به‌عنوان مثال فنوتیپ‌های مشاهده شده در سیستم‌های زیستی مانند شبکه سلولی، در پاسخ به محرک‌های بیرونی و اختلالات درونی به وجود می‌آیند و این امکان را به ما می‌دهد که یک پیش‌بینی از سطح فعالیت‌های طولانی مدت اجزای تشکیل دهنده و یا تعیین عوامل کلیدی که بر ویژگی‌های مختلف سلول تاثیر می‌گذارد، داشته باشیم.

جاذب‌ها دو نوع اند:

الف) نقاط ثابت یا حالت‌های پایا که در آن حالت سیستم تغییر نمی‌کند.

ب) جاذب‌های پیچیده که در آن سیستم به‌طور منظم یا غیرمنظم در میان مجموعه‌ای از حالت‌ها نوسان می‌کند [1].

## ۳. روش‌های کاهش شبکه

امروزه شبکه‌های بولی در مدل‌سازی شبکه‌هایی که از متغیرهای دودویی استفاده می‌کنند، بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرند. این روش‌ها به خوبی دینامیک‌های پیچیده شبکه‌ها و ویژگی‌های جاذب‌ها را بررسی می‌کنند. برای مدل‌های بولی کوچک، کل دینامیک را می‌توان با شمارش کامل تمام انتقال‌های حالت بررسی کرد، اما این روش برای مدل‌های بزرگ قابل انجام نیست، زیرا فضای حالت مدل‌های بولی با  $n$  گره برابر با  $2^n$  است و چون اندازه بعضی از شبکه‌ها (مانند شبکه‌های زیستی) بسیار بزرگ می‌باشد، اندازه فضای حالت آن‌ها به صورت نمایی رشد می‌کند. یک روش بسیار کارآمد برای رویارویی با این مسئله، روش کاهش شبکه است. در این جا دو روش کاهش شبکه را بررسی و آن‌ها را با هم مقایسه می‌کنیم.

### ۱-۳. روش اول

این روش که توسط سعادت‌پور و همکاران [7] برای کاهش حجم شبکه‌های بولی معرفی شد، نه تنها نقاط ثابت، بلکه جاذب‌های پیچیده یک مدل بولی را تحت روش به روزرسانی ناهمگام حفظ می‌کند. با شروع از یک حالت اولیه در گراف انتقال حالت و تکرار به‌روزرسانی حالت‌های گره‌ها، حالت سیستم با گذشت زمان تکامل می‌یابد و در نهایت به جاذب

تبدیل می‌شود. در نقاط ثابت که مستقل از زمان هستند روش‌های به روزرسانی همگام و ناهمگام باهم یکسان هستند اما جاذب‌های پیچیده به روش به روزرسانی وابسته اند. این روش که در ادامه به آن می‌پردازیم شامل دو مرحله است:

(الف) شناسایی و حذف گره‌هایی که حالت آن‌ها بدون توجه به زمان یا شرایط اولیه تثبیت شده است.

(ب) گره‌های واسطه ساده (گره‌هایی که درجه خروجی و ورودی آن‌ها یک است) را به صورت تکراری ادغام می‌کند. این دو مرحله در الگوریتم‌های ۱ و ۲ مشخص شده‌اند.

### ۲-۳. الگوریتم ۱: شناسایی و حذف گره‌های تثبیت شده

ورودی: توابع بولی  $B_1, B_2, \dots, B_n$  متناظر با هر گره.

گام ۱) برای هر گره  $i$

اگر  $B_i$  یک تابع ثابت باشد

برای هر گره  $j$ ، زمانی که  $B_j$  وابسته به  $i$  است

-مقدار  $B_i$  را داخل  $B_j$  قرار دهید

-با استفاده از جبر بول  $B_j$  را ساده کنید

تابع  $B_i$  و گره  $i$  را حذف کنید

گام ۲) گام ۱ را تا زمانی که تابع بولی ثابتی وجود نداشته باشد تکرار کنید.

خروجی:  $B'_1, B'_2, \dots, B'_p$ .

توجه داشته باشید که  $n - p$  متغیر از شبکه حذف می‌شود.

### ۳-۳. الگوریتم ۲: ادغام گره‌های واسطه ساده

ورودی: توابع بولی  $B'_1, B'_2, \dots, B'_p$  در الگوریتم ۱.

گام ۱) برای هر سه گره  $(u, v, w)$

اگر  $B'_v$  فقط وابسته به  $u$  بود

اگر  $B'_w$  فقط وابسته به  $v$  بود

اگر  $B'_u$  به  $w$  وابسته نبود و  $B'_w$  به  $u$  وابسته نبود

$B'_w(v)$  را با  $B'_w(B'_v(u))$  جایگزین کنید

گره  $v$  و تابع  $B'_v$  را حذف کنید

گام ۲) گام ۱ را تا زمانی که هیچ گره‌ای با درجه خروجی و ورودی یک باقی نماند، تکرار کنید.

خروجی:  $B_1^R, B_2^R, \dots, B_q^R$ . که قواعد بولی برای شبکه کاهش یافته‌اند.

### ۴-۳. مثال

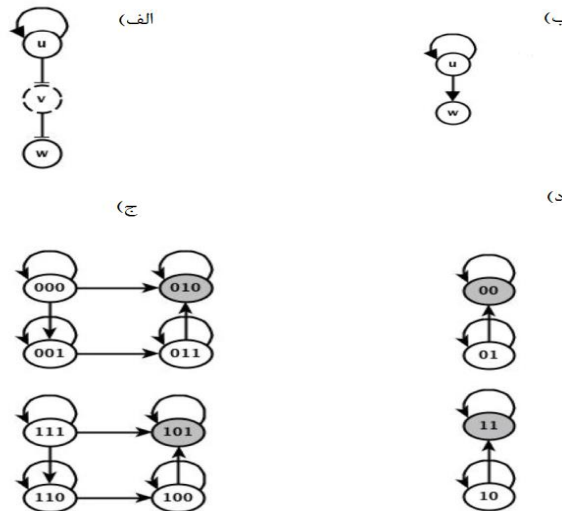
شبکه بولی را با تابع

$$f = (f_1, f_2, f_3) = (u, \sim u, \sim v)$$

و گراف داده شده در شکل ۴ در نظر بگیرید. اگر گره  $v$  را با درجه ورودی و خروجی یک حذف کنیم، تابع با ضابطه

$$f = (f_1, f_2) = (u, u)$$





شکل ۴- شبکه‌ها و گراف‌های انتقال حالت متناظر با تابع  $f$  در مثال ۳-۴. (الف) شبکه اصلی. پیکان‌ها نشان دهنده اثر فعال‌کنندگی و بقیه یال‌ها نشان دهنده اثر مهارکنندگی هستند. (ب) شبکه کاهش یافته. (ج) گراف انتقال حالت شبکه کاهش یافته تحت به روزرسانی ناهمگام. (د) گراف انتقال حالت شبکه کاهش یافته تحت به روزرسانی ناهمگام. گره‌های خاکستری نقاط ثابت سیستم را نشان می‌دهند.

به دست می‌آید. همانطور که مشاهده می‌کنید نقاط ثابت شبکه حفظ می‌شوند. هر دو مدل اصلی و کاهش یافته دارای دو نقطه ثابت هستند [7].

### مثال ۳-۵

شبکه بولی را با تابع

$$f = (f_1 \cdot f_2 \cdot f_3 \cdot f_4) = (\sim r \cdot u \cdot v \cdot w)$$

و گراف داده شده در شکل ۵ در نظر بگیرید. با ادغام دو گره  $v$  و  $w$  با درجه‌های ورودی و خروجی یک، شبکه کاهش یافته با تابع

$$f = (f_1 \cdot f_2 \cdot f_3) = (\sim r \cdot u \cdot w)$$

با حفظ جاذب‌های پیچیده بدست می‌آید [7].

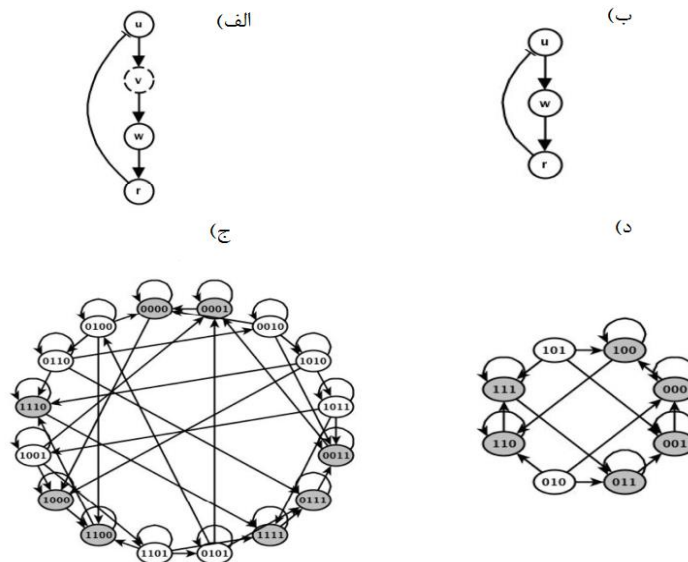
### ۳-۶ ویژگی‌های روش اول

مراحل الگوریتم ۱ و ۲ مستقل از یک دیگر هستند و می‌توانند به هر ترتیبی روی شبکه اعمال شوند. یک تناظر یک به یک بین جاذب‌های مدل بولی و مدل کاهش یافته تحت الگوریتم‌های ۱ و ۲ وجود دارد. همان‌طور که قبلاً ذکر شد، نقاط ثابت یک مدل بولی مستقل از روش‌های به روزرسانی هستند ولی جاذب‌های پیچیده به روش به روزرسانی وابسته هستند.

#### ۳-۶-۱ قضیه

روش کاهش الگوریتم‌های ۱ و ۲ نقاط ثابت یک شبکه بولی را حفظ می‌کند.

اثبات. . مراجعه شود به [7].



شکل ۵- شبکه‌ها و گراف‌های انتقال حالت متناظر با تابع  $f$  در مثال ۳-۵. (الف) شبکه اصلی. هستند (ب) شبکه کاهش یافته. (ج) گراف انتقال حالت شبکه اصلی تحت به روز رسانی ناهمگام. (د) گراف انتقال حالت شبکه کاهش یافته تحت به روز رسانی ناهمگام. حالت‌های خاکستری جاذب‌های پیچیده سیستم را نشان می‌دهند.

۳-۶-۲. قضیه

روش کاهش الگوریتم ۱ جاذب‌های پیچیده یک مدل بولی را تحت روش به روز رسانی ناهمگام حفظ می‌کند. اثبات. مراجعه شود به [7].

۳-۶-۳. قضیه

روش کاهش الگوریتم ۲ جاذب‌های پیچیده یک مدل بولی را تحت به روز رسانی ناهمگام حفظ می‌کند. اثبات. مراجعه شود به [7].

۳-۷. روش دوم

این روش که توسط ولیز-کوبا معرفی شد [6]، حجم شبکه‌های بولی را کاهش می‌دهد، در عین حالی که خواص دینامیکی شبکه را حفظ می‌کند. شبکه کاهش یافته می‌تواند در درک خواص دینامیکی شبکه اصلی کمک کند. ابتدا مراحل کاهش این مدل را شرح می‌دهیم (۱) توابع بولی و گراف آن ساده می‌شود.



(الف) عبارات بولی با استفاده از جبر بول ساده می‌شود. این کار متغیرهایی که تاثیری در نتیجه عبارت بولی ندارند را از عبارت بولی حذف می‌کند.

(ب) بعد از حذف شدن متغیرها در قسمت (الف)، یال‌هایی که با بیان بولی\* مطابقت ندارند، حذف می‌شوند.  
(۲) گره‌های بدون طوقه† (گره‌هایی که تابع بولی نظیر آن گره، به خود گره وابسته نباشد) حذف می‌شوند. فرض کنید  $x_i$  گره‌ای باشد که  $f_{x_i}$  به  $x_i$  وابسته نباشد:

(الف) برای همه یال‌های  $x_i \rightarrow y$ ، یعنی برای تمام گره‌هایی که تابع بولی به  $x_i$  وابسته است، تابع بولی را برای  $y$  جایگزین کنید، یعنی  $f_y(x_1, \dots, x_i, \dots, x_k)$  بجای  $f_y(x_1, \dots, f_{x_i}, \dots, x_k)$  قرار گیرد.  
(ب) یال  $y \rightarrow z$  به جای یال  $y \rightarrow x_i \rightarrow z$  جایگزین شود ( $x_i$  حذف شود).  
مطابق با مراحل بالا یک الگوریتم برای ساده سازی توابع بولی و گراف آن‌ها (الگوریتم S) و یک الگوریتم برای حذف کردن گره‌ها (الگوریتم R) معرفی می‌شود.

### ۸-۳. الگوریتم S

ورودی:  $f = (f_1 \cdot f_2 \cdot \dots \cdot f_n)$  و A (ماتریس مجاورت متناظر با گراف آن).

(۱) برای  $i = 1, 2, \dots, n$ ، با استفاده از جبر بول  $f_i$  را ساده کنید.

(۲) متناظر با متغیرهایی که در  $f_i$  ساخته می‌شوند، A را بسازید.

خروجی:  $f = (f_1 \cdot f_2 \cdot \dots \cdot f_n)$  (ساده شده) و A (ساده شده).

### ۹-۳. مثال

شبکه بولی با قواعد زیر و گراف نشان داده شده در شکل ۶ را در نظر بگیرید:

$$f = (f_1 \cdot f_2 \cdot f_3) = ((x_2 \wedge x_3) \vee x_2 \cdot (x_1 \wedge x_3) \vee \sim x_2 \cdot \sim x_1)$$

با استفاده از الگوریتم S تابع کاهش یافته زیر بدست می‌آید:

$$f = (f_1 \cdot f_2 \cdot f_3) = (x_2 \cdot (x_1 \wedge x_3) \vee \sim x_2 \cdot \sim x_1)$$

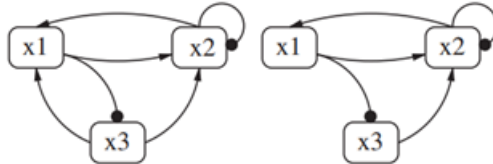
مشاهده می‌شود که در تابع  $f_1$  متغیر  $x_3$  نقشی ندارد، به این معنی که صفر یا یک بودن  $x_3$  نقشی در مقدار  $f_1$  ندارد.

بنابراین  $x_3$  از  $f_1$  حذف، و در نتیجه یال  $x_3 \rightarrow x_1$  حذف می‌شود [6].

\* Boolean expressions

† Self loop

حال فرض کنید  $f = (f_1 \cdot f_2 \cdot \dots \cdot f_n)$  تابع مربوط به یک شبکه بولی و  $A$  ماتریس مجاورت متناظر با گراف آن باشد. در این جا الگوریتم کاهش  $f$  به وسیله حذف گره  $Z$  که طوقه صورت می گیرد. الگوریتم حذف  $Z$  به صورت زیر است:



شکل ۶- شبکه‌های متناظر با تابع  $f$  در مثال ۳-۹ قبل از استفاده از الگوریتم  $S$  (سمت چپ) و بعد از استفاده از الگوریتم  $S$  (سمت راست). پیکان‌ها نشان دهنده اثر فعال‌کنندگی و بقیه یال‌ها نشان دهنده اثر مهارکنندگی هستند.

#### ۱۰-۳. الگوریتم $\mathcal{R}$

ورودی:  $A, f = (f_1 \cdot f_2 \cdot \dots \cdot f_n)$  و  $Z \in \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  به طوری که  $f_Z$  به  $Z$  وابسته نباشد.

(۱) متغیرهای  $x_1, x_2, \dots, x_r$  را طوری پیدا کنید که یال  $x_i \rightarrow Z$  وجود داشته باشد.

(۲) برای  $i = 1, 2, \dots, r$   $h_{x_i} = f_{x_i}(f_Z, \dots)$  را به جای  $f_{x_i} = f_{x_i}(Z, \dots)$  جایگزین کنید.

(۳) فرض کنید  $h = (h_{x_i})_{x_i \neq Z} := f^{[Z]}$  و آن را با الگوریتم  $S$  ساده کنید.

(۴) فرض کنید  $A^{[Z]}$  ماتریس مجاورت گراف  $f^{[Z]}$  باشد.

خروجی:  $A^{[Z]}$  و  $f^{[Z]}$ .

شبکه بولی که از حذف گره‌های  $x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}$  به دست می‌آید را  $f^{[x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}]}$  و ماتریس مجاورت  $A^{[x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}]}$  نشان می‌دهیم.

#### ۱۱-۳. مثال

شبکه بولی را با تابع

$$f = (f_1 \cdot f_2 \cdot f_3) = (x_2 \cdot (x_1 \wedge x_3) \vee \sim x_2 \cdot \sim x_1)$$

و گراف داده شده در شکل ۷ در نظر بگیرید. گره  $x_3$  طوقه ندارد. همچنین به وضوح  $f_3$  به  $Z = x_3$  وابسته نیست و یال  $x_3 \rightarrow x_2$  وجود دارد. پس داریم:

$$h_{x_2} = f_{x_2}(x_1, x_2, x_3)$$

$$= f_{x_2}(x_1 \cdot x_2 \cdot f_{x_3})$$

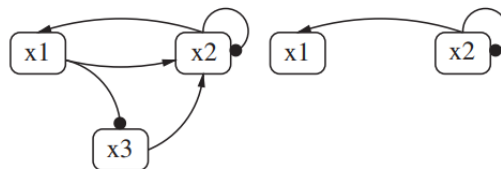
$$= f_{x_2}(x_1 \cdot x_2 \cdot \sim x_1)$$

$$= (x_1 \wedge \sim x_1) \vee \sim x_2$$

بعد از حذف  $x_3$  در الگوریتم  $\mathcal{R}$  تابع با ضابطه

$$f^{[x_3]} = h = (h_1, h_2) = (x_2, (x_1 \wedge \sim x_1) \vee \sim x_2) = (x_2, \sim x_2)$$

و گراف متناظر با آن در شکل ۷ بدست می‌آید.



شکل ۷- شبکه‌های متناظر با تابع  $f$  در مثال ۳-۱۱ قبل از استفاده از الگوریتم  $\mathcal{R}$  (سمت چپ) و بعد از استفاده از الگوریتم  $\mathcal{R}$  (سمت راست) به منظور حذف گره  $x_3$ .

### ۱۲-۳. ویژگی‌های روش دوم

برای این که الگوریتم کاهش پایدار باشد، مهم است که مستقل از ترتیب گره‌هایی باشد که برای حذف انتخاب شده‌اند. گزاره بعدی این مطلب را نشان می‌دهد.

### ۱۲-۳-۱. گزاره

فرض کنید  $f^{[x_i \cdot x_j]}$  و  $f^{[x_j \cdot x_i]}$  حاصل از الگوریتم‌های روش اول باشند. در این صورت:

$$f^{[x_i \cdot x_j]} = f^{[x_j \cdot x_i]} = A^{[x_i \cdot x_j]} = A^{[x_j \cdot x_i]}$$

اثبات. مراجعه شود به [6].

شبکه بولی که از حذف گره‌های قابل حذف (گره‌هایی که طوقه ندارند) بدست می‌آید را با  $f^R$  و گراف متناظر را با  $A^R$  نشان می‌دهند. از گزاره ۱-۱۲-۳ نتیجه می‌شود که  $f^R$  و  $A^R$  مستقل از مرتبه گره‌هایی هستند که برای حذف انتخاب شده‌اند. همچنین ممکن است که در برخی از موارد  $f^R$  و  $A^R$  تهی باشند. حال نشان داده می‌شود که شبکه اصلی و کاهش یافته دارای خواص دینامیکی مشترکی هستند. قضیه زیر نشان می‌دهد که روش کاهش، نقاط ثابت را از بین نمی‌برد.

### ۱۲-۳-۲. قضیه

فرض کنید  $f$  یک شبکه بولی، و  $g = f^{[x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}]}$  با  $k < n$  باشد. نگاشت  $\Pi: \{0.1\}^n \rightarrow \{0.1\}^n$  را با ضابطه  $\Pi(x_1, x_2, \dots, x_n) = (x_1, \dots, x_{i_1-1}, x_{i_1+1}, \dots, x_{i_k-1}, x_{i_k+1}, \dots, x_n)$  در نظر بگیرید.  $\Pi$  یک تناظر یک به یک بین مجموعه حالت‌های پایای  $f$  و  $g$  برقرار می‌کند. اثبات. مراجعه شود به [6].

اکنون نشان داده می‌شود که شبکه اصلی و کاهش یافته خواص توپولوژیکی مشترکی دارند. قضیه بعدی نشان می‌دهد که این روش کاهش مسیر جدیدی ایجاد نمی‌کند و علامت یال‌ها را تغییر نمی‌دهد.

### ۳-۱۲-۳. قضیه

فرض کنید  $f$  یک شبکه بولی، و  $g = f^{[x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}]}$  با  $k < n$  باشد. آن‌گاه اگر مسیری از  $y$  به  $z$  در گراف  $g$  وجود داشته باشد، یک مسیر از  $y$  به  $z$  نیز در گراف  $f$  وجود دارد. یا به طور معادل، اگر هیچ مسیری از  $y$  به  $z$  در گراف  $f$  وجود نداشته باشد، آن‌گاه هیچ مسیری از  $y$  به  $z$  در گراف  $g$  وجود ندارد. به‌علاوه اگر همه مسیرها در شبکه  $f$  از  $y$  به  $z$  مثبت (منفی) باشند، متناظرا در گراف  $g$  مسیرهای  $y$  به  $z$  نیز مثبت (منفی) هستند. اثبات. مراجعه شود به [6].

### ۳-۱۲-۲. نتیجه

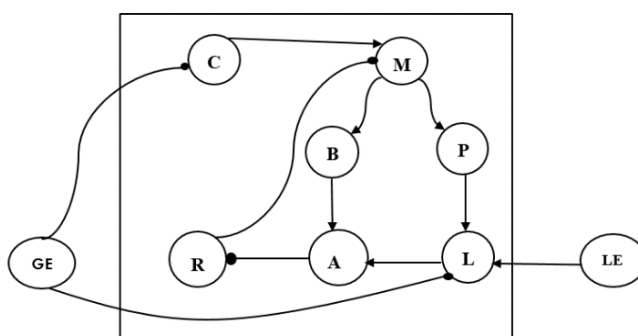
فرض کنید  $f$  یک شبکه بولی، و  $g = f^{[x_{i_1}, x_{i_2}, \dots, x_{i_k}]}$  با  $k < n$  باشد. آن‌گاه اگر یک حلقه بازخورد\* روی  $y$  در گراف  $g$  وجود داشته باشد، آن‌گاه یک حلقه بازخورد روی  $y$  در گراف  $f$  نیز وجود دارد [6].

## ۴. کاربردها و بحث

ولیز کوبا و همکاران در سال ۲۰۱۱ یک مدل بولی برای شبکه اپران لک ارائه کردند [8] که به بررسی آن می‌پردازیم. این مدل شامل قند، پروتئین و mRNA است. شبکه این مدل در شکل ۸ و توابع بولی آن در جدول ۱ نشان داده شده است. در این مدل لاکتوز خارجی (LE) و گلوکز خارجی (GE) پارامتر هستند، به این معنی که برای هر انتخاب از پارامترها یک شبکه بولی  $f = \{0.1\}^n \rightarrow \{0.1\}^n$  داریم. در این جا  $x_{11}$ ،  $x_{12}$  و  $x_{13}$  به ترتیب لاکتوز خارج سلولی بالا، لاکتوز خارج سلولی میانی و گلوکز خارجی سلول هستند. حال دو روش کاهش معرفی شده را برای این شبکه به کار می‌بریم. با استفاده از روش کاهش شبکه سعادت‌پور (روش اول) گره‌های  $P$ ،  $B$ ،  $R$  و  $C$  با درجه ورودی و خروجی یک، از شبکه حذف می‌شوند. در این صورت یک شبکه بولی  $h: \{0.1\}^3 \rightarrow \{0.1\}^3$  با سه متغیر و دو پارامتر به دست می‌آید. شبکه کاهش یافته حاصل از این روش در شکل ۹ و توابع بولی مربوط به آن در جدول ۲ نشان داده شده است. فضای حالت این شبکه از  $2^7$  به  $2^3$  کاهش پیدا می‌کند. با توجه به قضیه‌های ۳-۶-۱، ۳-۶-۲ و ۳-۶-۳ نقاط ثابت و جاذب-های پیچیده شبکه کاهش یافته این روش تحت به‌روزرسانی نا همگام حفظ می‌شوند. حال با استفاده از روش کاهش شبکه کوبا (روش دوم)، برای حذف متغیرهای  $x_{10}$ ،  $x_2$ ،  $x_3$ ، ...،  $x_{10}$ ، یک شبکه بولی  $h: \{0.1\} \rightarrow \{0.1\}$  با یک متغیر و دو پارامتر بدست می‌آید. بسته به این پارامترها شبکه کاهش یافته می‌تواند تابع همانی ( $h = x_1$ )، یا تابع ثابت صفر یا یک باشد. شبکه کاهش یافته این روش در شکل ۱۰ و توابع بولی مربوط به آن در جدول ۳ بدست می‌آید. فضای حالت

\* Feedback loop

این شبکه از  $2^7$  به 2 کاهش پیدا می‌کند. طبق قضیه ۳-۱۲-۲ شبکه اصلی همان رفتار شبکه کاهش یافته را دارد. در واقع دینامیک شبکه کاهش یافته همان دینامیک شبکه اصلی است. یعنی با استفاده از شبکه کاهش یافته به راحتی می‌توانیم جاذب‌های شبکه اصلی را بدست آوریم. مثلاً در این‌جا وقتی که  $x_{13} = 1$  (گلکوز مقدارش زیاد باشد)، یا  $x_{11} = x_{12} = 0$  (لاکتوز خارجی مقدارش ناچیز باشد)، تنها یک حالت پایای  $x_1 = 0$  وجود دارد و آن مربوط به حالتی است که شبکه ایران لک در حالت خاموش (OFF) است. وقتی که  $x_{13} = 0$  (گلکوز مقدارش ناچیز باشد) و  $x_{11} = 1$  (لاکتوز خارجی مقدارش زیاد باشد)، تنها یک حالت پایای  $x_1 = 1$  وجود دارد و آن مربوط به حالتی است که شبکه ایران لک در حالت فعال (ON) است. وقتی که  $x_{13} = 0$  (گلکوز ناچیز باشد) و  $x_{11} = 0$  و  $x_{12} = 1$  (لاکتوز خارجی مقدارش متعادل باشد) دو حالت پایا (بی‌ثباتی) داریم.

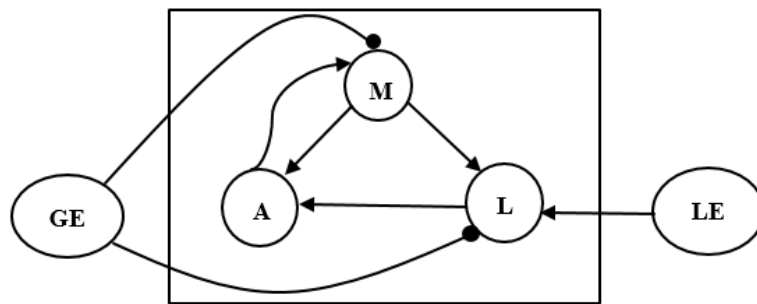


شکل ۸- شبکه ایران لک. یال‌ها نشان دهنده اثر فعال کنندگی و بقیه یال‌ها نشان دهنده اثر مهار کنندگی هستند

جدول ۱- توابع بولی برای مدل بولی شبکه ایران لک

متغیرها	توابع بولی
$x_1 = lac\ mRN(M)$	$f_1 = x_4 \wedge \sim x_5 \wedge x_6$
$x_2 = lac\ permease(P)$	$f_2 = x_1$
$x_3 = lac\ \beta - galactosidase(B)$	$f_3 = x_1$
$x_4 = CAP(C)$	$f_4 = \sim x_{13}$
$x_5 = high\ LACI(R)$	$f_5 = \sim x_7 \wedge \sim x_8$
$x_6 = medium\ LACI(R)$	$f_6 = (\sim x_7 \wedge \sim x_8) \vee x_5$
$x_7 = high\ allolactose(A)$	$f_7 = x_9 \wedge x_3$
$x_8 = medium\ allolactose(A)$	$f_8 = x_9 \vee x_{10}$
$x_9 = high\ lactose(L)$	$f_9 = x_2 \wedge x_{11} \wedge \sim x_{13}$
$x_{10} = medium\ lactose(L)$	$f_{10} = ((x_{12} \wedge x_2) \vee x_{11}) \wedge \sim x_{13}$

در این مقاله ما دو روش کاهش برای شبکه‌های بولی معرفی کردیم که حجم آن‌ها را کاهش می‌دهد در حالی که خواص دینامیکی آن‌ها را حفظ می‌کنند. در هر دو روش، الگوریتم‌های کاهش پدیدار هستند و مستقل از ترتیب گره‌هایی است که برای حذف انتخاب شده‌اند. همانطور که مشاهده می‌شود این دو الگوریتم باهم تفاوت‌هایی دارند. در الگوریتم اول حجم شبکه کاهش نسبت به الگوریتم دوم بیشتر است، اما همواره این چنین نیست و این اتفاق به توپولوژی شبکه بستگی دارد. به‌طور واضح‌تر، ممکن است در یک شبکه گره‌هایی که دارای درجه ورودی و خروجی یک هستند از گره‌هایی که طوقه ندارند، بیشتر باشند، پس در این شبکه گره‌های بیشتری حذف می‌شوند. یعنی در این شبکه روش سعادت‌پور (روش اول) حجم شبکه را نسبت به الگوریتم کوبا (روش دوم) بیشتر کاهش می‌دهد.

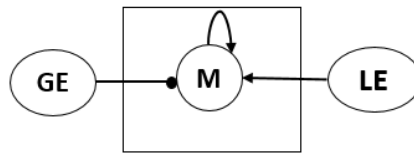


شکل ۹- شبکه کاهش یافته اپران لک حاصل از روش کاهش سعادت‌پور (روش اول).

جدول ۲- توابع بولی مربوط به شبکه کاهش یافته اپران لک حاصل از روش کاهش سعادت-پور (روش اول)

متغیرها	توابع بولی
$x_1 = lac\ mRN(M)$ $x_7 = high\ allolactose(A)$ $x_8 = medium\ allolactose(A)$ $x_9 = high\ lactose(L)$ $x_{10} = medium\ lactose(L)$	$h_1 = \sim x_{13} \wedge (x_7 \wedge x_8)$ $h_7 = x_1 \wedge x_9$ $h_8 = x_9 \vee x_{10}$ $h_9 = x_1 \wedge x_{11} \wedge \sim x_{13}$ $h_{10} = (x_1 \wedge x_{12}) \vee x_{11} \wedge \sim x_{13}$





شکل ۱۰- شبکه کاهش یافته ایران لک حاصل از روش کاهش کوبا (روش دوم)

جدول ۳- توابع بولی شبکه کاهش یافته ایران لک حاصل از روش کاهش کوبا (روش دوم)

متغیرها	توابع بولی
$x_1 = lac\ mRN(M)$	$h_1 = ((x_1 \wedge x_{12}) \vee x_{11}) \wedge \sim x_{13}$

نکته دیگری که باید به آن توجه کرد این است که روش کاهش کوبا (روش دوم)، ممکن است جاذب‌های پیچیده یک شبکه بولی را تحت روش به‌روز رسانی ناهمگام حفظ نکند یا در شبکه کاهش یافته جاذب‌های جعلی ایجاد کند، زیرا این روش مستقل از زمان و روش‌های به‌روز رسانی است. اما روش کاهش کوبا (روش اول) طبق قضیه‌های ۳-۶-۱ و ۳-۶-۲ و ۳-۶-۳ علاوه بر نقاط ثابت، جاذب‌های پیچیده یک شبکه بولی را تحت روش به‌روز رسانی ناهمگام حفظ می‌کند. همچنین این روش جاذب‌های جعلی در شبکه کاهش یافته ایجاد نمی‌کند. جاذب‌های پیچیده دید ارزشمندی از دینامیک یک سیستم به ما می‌دهد، از این رو می‌توان گفت الگوریتم سعادتی پور (روش اول) می‌تواند کارا تر باشد.

## ۵. مراجع

1. Robeva, Raina, ed. Algebraic and discrete mathematical methods for modern biology. Academic Press, 2015
2. Kauffman, S. A. (1969). Metabolic stability and epigenesis in randomly. constructed genetic nets. Journal of theoretical biology, 22(3), 437-467
3. Q. Zhao, A remark on “Scalar equations for synchronous Boolean networks with biological applications” by C. Farrow, J. Heidel, J. Maloney, and J. Rogers, IEEE Trans. Neural Netw., 16 (2005), pp.
4. K. A. Richardson, Simplifying Boolean networks, Adv. Complex Systems, 8 (2005), pp. 365-381



5. A. Naldi, E. Remy, D. Thieffry, and C. Chaouiya, Dynamically consistent reduction of logical regulatory graphs, *Theoret. Comput. Sci.*, 412 (2011), pp. 2207–2218.
6. Veliz-Cuba, Alan. "Reduction of Boolean network models." *Journal of theoretical biology* 289 (2011): .167-172
7. Saadatpour, Assieh, Réka Albert, and Timothy C. Reluga. "A reduction method for Boolean network models proven to conserve attractors." *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems* 12.4 (2013): .1997-2011
8. Veliz-Cuba, A., Stigler, B., 2011. Boolean models can explain bistability in the lac operon. *J. Comput. Biol.* 18 (6), 783–794.