مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره هفتم شماره چهارم. ص ۴۱۲-۳۹۸. ۱۳۹۹

مقاله پژوهشی

آنالیز دینامیکی چرخه سلولی مخمر با استفاده از مدل احتمالی مارکوف

سجاد شفیع‌خانی[۱،۲]، اعظم‌السادات فاطمی[۳]، گلایل نظری گلپایگانی[۴]، سید یاشار بنی‌هاشم[۵]، امیر همایون جعفری[۶*]

• دریافت مقاله: ۹۸/۱۲/۱۹ • پذیرش مقاله: ۹۹/۴/۳۰

مقدمه: چرخه سلولی یکی از مهم‌ترین شبکه‌های تنظیمی است که وظیفه کنترل، رشد و تکثیر یک سلول را بر عهده دارد. با توجه به ارتباط بین چرخه سلولی و سرطان و از طرفی پیچیدگی این شبکه به لحاظ تعاملات پیچیده بین ژن‌ها و پروتئین‌های مختلف، لزوم مطالعه آن با استفاده از مدل‌های محاسباتی احساس می‌گردد. شواهد آزمایشگاهی بسیاری وجود رفتارهای تصادفی در تعاملات بین ژن‌ها و پروتئین‌ها، در شبکه‌های تنظیمی ژنی را تأیید می‌کند. فاکتورهای ژنتیکی، دینامیک‌های تنظیمی در سطوح میکروسکوپیک، نرخ‌های رونویسی از ژن‌ها و بسیاری عوامل دیگر که وابسته به شرایط محیط می‌باشند، همگی سبب بروز رفتارهای تصادفی در سیستم بیولوژیک می‌شوند.

روش: هدف این مطالعه، ارائه یک مدل احتمالی مارکوف برای شبیه‌سازی تعاملات بین پروتئین‌ها در شبکه پیچیده چرخه سلولی مخمر و پیش‌بینی سطح فعالیت پروتئین‌ها است. ارتباط بین وزن تعاملات پروتئین/ژن ها در شبکه چرخه سلولی با احتمالات تغییر فاز با روش آنالیز حساسیت محلی بررسی می‌شود.

نتایج: با استفاده از این مدل، احتمال گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی در حضور سطوح مختلف نویز بررسی گردید و اثبات شد مسیر چرخه سلولی بالاترین احتمال را در بین تمام مسیرهای محتمل برای سلول دارد. با انجام آنالیز حساسیت، همبستگی بین وزن تعاملات بین پروتئین‌ها و احتمال گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی محاسبه گردید.

نتیجه گیری: با استفاده از نتایج آنالیز حساسیت می‌توان پیش‌بینی کرد مداخلات مختلف در شبکه چه اثری بر احتمال گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی می‌گذارد، لذا فرضیه‌هایی قابل تست در محیط آزمایشگاهی پیشنهاد می‌دهد. مدل این مطالعه پایداری چرخه ی سلولی در حضور سطوح متوسط نویز را اثبات می‌کند.

کلید واژه‌ها: دینامیک، چرخه سلولی، مخمر فیژن، مارکوف

•ارجاع: شفیع خانی سجاد، فاطمی اعظم‌السادات، نظری گلپایگانی گلایل، بنی‌هاشم سید یاشار، جعفری امیر همایون. آنالیز دینامیکی چرخه سلولی مخمر با استفاده از مدل احتمالی مارکوف. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۹؛ ۷(۴): ۳۹۸-۴۱۲.

۱. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیکال و رباتیک پزشکی، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکتری، مرکز پژوهش‌های علمی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. کارشناسی ارشد، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیکال و رباتیک پزشکی، تهران، ایران
۴. استادیار، دانشکده مهندسی برق، واحد یادگار امام خمینی (ره) شهرری، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۵. استادیار دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، مرکز آموزش عالی فنی و مهندسی بوئین زهرا ، قزوین، ایران
۶. دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران و مرکز تحقیقات فناوری‌های بیومدیکال و رباتیک پزشکی، تهران، ایران

*** نویسنده مسئول:** امیر همایون جعفری
آدرس: تهران، میدان انقلاب، دانشگاه تهران، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی
• شماره تماس: ۰۹۱۲۲۳۸۴۴۱۰
• **Email:** h_jafari@tums.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

مقدمه

یک سلول شامل شبکه‌های تنظیم ژن‌ها، پروتئین‌ها و فعل و انفعالات آن‌ها است که وظیفه کنترل فرآیندهای پیچیده سلولی برای اهداف مختلف نظیر بقاء، تولیدمثل و مرگ سلولی را بر عهده دارند [۱،۲]. کلیه عملکردهای یک سلول توسط شبکه‌های تنظیمی مختلف انجام می‌شوند. در هر یک از این شبکه‌ها، تعداد زیادی ژن و پروتئین با یکدیگر تعامل می‌کنند و براساس این تعاملات دینامیکی، سلول وظایف خود را انجام می‌دهد. به عنوان مثال در شبکه تنظیمی کنترل کننده چرخه سلولی، حدود ۸۰۰ ژن و پروتئین با یکدیگر تعامل می‌کنند تا فرآیند چرخه سلولی انجام شود و تقسیم سلولی اتفاق بیفتد [۳،۴]. در هر ژن بسته به عملکرد و وظیفه آن اطلاعاتی کد شده است. شبکه‌های تنظیمی علاوه بر دارا بودن ساختار پیچیده، ارتباطات و تعاملات پیچیده‌ای نیز بین اجزای تشکیل دهنده آن‌ها وجود دارد، لذا این شبکه‌ها دینامیک پیچیده‌ای تولید می‌کنند. برای دستیابی به این اطلاعات دینامیکی، داده‌های میکرو آرایه از سطح فعالیت ژن‌ها در یک شبکه تنظیم ژنی مشخص، ثبت می‌گردند که منعکس کننده ویژگی‌های مهمی از آن شبکه هستند و عملکرد طبیعی یا غیرطبیعی شبکه را مشخص می‌کنند. سطح فعالیت ژن‌ها و پروتئین‌های شبکه‌های تنظیمی به طور پیوسته در خلال زمان در حال تغییر است (تا قبل از رسیدن به حالت اشباع) و این فعالیت‌ها می‌تواند در مقیاس‌های زمانی مختلفی انجام شوند. در شبکه‌های تنظیمی چرخه سلولی، توالی وقایع توسط پروتئین‌های مختلف کنترل می‌شود که تعاملات، غلظت‌ها و خصوصیات مولکولی سلول را به سمت انجام یک چرخه سلولی کامل و صحیح راهنمایی می‌کند [۵،۶]. برای تکمیل صحیح چرخه سلولی، هر سلول کنترل و مکانیسم‌های پیچیده خود را دارد که به عنوان نقاط وارسی چرخه سلولی نامیده می‌شوند و موفقیت چرخه سلولی را تضمین می‌کند.

شبکه‌های تنظیمی معمولاً توسط گراف (گراف تنظیمی) نمایش داده می‌شوند. گراف تنظیمی، ساختار شبکه را نشان می‌دهد؛ اما در مورد قوانین تنظیمی اجزای سیستم اطلاعاتی ندارد. مدل‌سازی ریاضی چنین شبکه‌هایی از این نظر مفید است که به کمک آن‌ها می‌توان در محیط شبیه‌سازی و با روش‌های محاسباتی، مشاهدات موجود از رفتار سیستم بیولوژیک را بازسازی و فرضیه‌های مختلف را با آزمایش‌های in silico تست کرده و به شناسایی سیستم و پیش‌بینی رفتارهای آن پرداخت [۷،۸]. همچنین مدل‌های محاسباتی در درک عملکردهای مختلف سلول‌ها و اجزای سلولی نقش اساسی دارند و می‌توانند در طراحی استراتژی‌های مداخله‌ای برای کنترل سیستم‌های بیولوژیکی کمک کنند [۹،۱۰]. با توجه به پیچیدگی شبکه چرخه سلولی و اهمیت ویژه این شبکه در بحث سرطان لزوم مطالعه آن با استفاده از مدل‌های محاسباتی احساس می‌شود. به‌طورکلی مدل‌های دینامیکی توسعه داده شده برای مطالعه چرخه سلولی را می‌توان به چند دسته تقسیم کرد. مدل‌هایی که دینامیک اجزای سیستم را (به صورت یک کمیت گسسته یا پیوسته) در خلال زمان (به صورت گسسته یا پیوسته) شبیه‌سازی و پیش‌بینی می‌کنند. برخی از این روش‌ها مانند سیستم‌های معادلات دیفرانسیل معمولی [۱۱] بر اساس مقادیر پیوسته برای غلظت پروتئین یا سطح فعالیت ژن و در خلال گام‌های پیوسته زمان هستند. برخی دیگر از روش‌ها که مبتنی بر الگوریتم گیلسپی (Gillespie) [۱۲] هستند، مقادیر گسسته برای اجزای شبکه در خلال گام‌های پیوسته زمان ایجاد می‌کنند. برخی دیگر از روش‌های مدل‌سازی مانند شبکه‌های بولین، مدل‌های منطقی، مدل‌های محلی و انواع تصادفی آن‌ها مقادیر گسسته برای کمیت‌ها در خلال گام‌های گسسته زمان ایجاد می‌کنند [۱۳].

شبکه بولین (Boolean Networks) BN یک سیستم دینامیکی گسسته است [۱۴]. در این شبکه‌ها، اجزای شبکه توسط متغیرهای گسسته مدل می‌شوند. یک شبکه بولین از گره‌های تعامل کننده با یکدیگر تشکیل شده است که حالت آن‌ها در خلال زمان به‌روزرسانی می‌شود. قانونی که برای به روز کردن حالت یک گره استفاده می‌شود یک تابع بولین است که حالت بعدی گره را بر اساس حالات فعلی گره تعریف می‌کند و هر گره می‌تواند یکی از دو حالت ممکن صفر (بیانگر غیرفعال بودن گره) و یک منطقی (بیانگر فعال بودن گره) را داشته باشد. در BNهای هم‌زمان، حالت بعدی شبکه با استفاده از کلیه قوانین به روزرسانی هم‌زمان محاسبه می‌شود و همه گره‌ها به طور هم‌زمان (سنکرون) به روز می‌شوند و در BNهای ناهم‌زمان (آسنکرون)، فقط حالات یک زیر مجموعه از گره‌های شبکه به طور هم‌زمان به روز می‌شوند [۱۷–۱۵]. شبکه‌های بولین برای مدل‌سازی فعل و انفعالات پیچیده‌ای که پویایی ژن‌های ضروری برای عملکردهای مختلف سلولی را توصیف می‌کنند به کار می‌روند [۱۸]. در شبکه‌های بولین برخلاف مدل‌های معادلات دیفرانسیل که پارامترهای کینتیک

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

زیادی دارند، تنها پارامترهای مرتبط با ساختار شبکه تنظیمی وجود دارد، از این رو این مدل‌ها با قوانین ساده‌تر و پارامترهای کمتر رفتار سیستم را شبیه‌سازی می‌کنند. در این شبکه پروتئین‌ها به صورت گره نمایش داده می‌شوند و اتصال بین دو گره تعاملات بیوشیمیایی فعال کننده یا مهار کننده بین دو پروتئین را که از طریق تنظیم بیان ژن به دست می‌آید، نشان می‌دهد. برای هر گره مقادیر باینری ۰ و ۱ امکان‌پذیر است که به ترتیب فعالیت و عدم فعالیت پروتئین مورد نظر را نشان می‌دهد. می‌توان با ساده‌سازی سطح فعالیت ژن‌ها را با تعریف یک مقدار حد آستانه، به حالت صفر و یک منطقی تبدیل کرد؛ لذا به هر ژن دو حالت صفر منطقی (در زمان‌هایی که سطح بیان ژن کمتر از میزان آستانه است) و یک منطقی (در زمان‌هایی که سطح فعالیت ژن بالاتر از حد آستانه است) در خلال زمان اختصاص داد. با تبدیل سطح فعالیت ژن‌ها به مقادیر باینری (دو دویی) می‌توان از مدل ریاضی بولین برای آنالیز دینامیکی این شبکه‌ها استفاده کرد.

اگر یک شبکه بولین از n گره (پروتئین، ژن، سلول) تشکیل شده باشد، بنابراین ۲^n حالت ممکن برای مجموعه گره‌ها امکان‌پذیر است؛ اما یکی از ویژگی‌های پویایی این شبکه‌ها، تعداد کم نقاط جاذب در مقایسه با تعداد کل حالت‌های شبکه است [۱۶]. در مدل‌های بولین تغییر وضعیت بین هر یک از حالت‌های ممکن برای شبکه، بر اساس قوانین قطعی منطقی اتفاق می‌افتد، در حالی که می‌توان برای در نظر گرفتن عوامل تصادفی، احتمالات تغییر وضعیت بین این حالت‌ها را تعریف کرد و در واقع تغییر وضعیت بین این حالت‌ها را براساس احتمالاتی مشخص برگرفته از ساختار خود شبکه بولین تعریف کرد. ساده‌سازی انجام شده در این مدل، عدم تمایز بین مقیاس‌های زمانی مختلف تعاملات بیوشیمیایی سیستم و عدم تمایز بین مقادیر مطلق قدرت (وزن) تعاملات است. در ادامه از مدل بولین برای مدل‌سازی چرخه سلولی مخمر استفاده شد.

مخمر یک قارچ نسبتاً ساده است و دارای یک چرخه سلولی یوکاریوتی مشترک با تقسیمات میتوزی هسته‌ای است. تنظیم چرخه سلولی مخمر به طور عمده توسط مجموعه وابسته به سیکلین کیناز / سیکلین (Cdc2 / Cdc13) انجام می‌شود که ژن‌ها و پروتئین‌های خاص را از طریق فسفوریلاسیون در طول چرخه سلولی به صورت وابسته به زمان فعال می‌کند. مخمر سرعت تکثیر بالایی دارد و به علت شباهت بسیار زیاد چرخه سلولی مخمر به چرخه سلولی پستانداران، برای مطالعه چرخه سلولی پستانداران و خصوصاً برای مطالعه چرخه سلولی سلول‌های غیرنرمال (سرطانی) مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۹]. چرخه سلولی از چهار مرحله متوالی G1->S->G2->M تشکیل شده است. در مرحله G1، سلول تا رسیدن به شرایط لازم برای شروع چرخه سلولی رشد می‌کند. سپس DNA در مرحله S سنتز می‌شود و کروموزوم‌ها همانندسازی می‌شوند. مرحله G2 شکافی بین تکثیر DNA و مرحله میتوز است که سلول همچنان به رشد خود ادامه می‌دهد و سایر اجزای لازم برای انتقال به فاز M سنتز می‌شوند. در مرحله M، سلول تحت میتوز قرار می‌گیرد و دو سلول دختر تولید می‌شود. سلول‌های دختر دوباره وارد مرحله G1 می‌شوند، در نتیجه یک چرخه کامل را تکمیل می‌کنند [۲۰]. مادامی که تعاملات بین پروتئین‌های مختلف به طور صحیح انجام شوند، یک سلول به طور استاندارد بین فازهای مختلف چرخه سلولی تغییر وضعیت می‌دهد. در هر یک از قسمت‌های این چرخه یک سری نقاط وارسی هستند که سالم بودن سلول را چک می‌کنند و در صورت بروز هر گونه مشکل سیکل سلولی را متوقف می‌کنند تا مشکل برطرف شود و سلول به چرخه ادامه دهد؛ اما در صورت برطرف نشدن مشکل، سبب مرگ و حذف سلول ناسالم می‌شوند. در هر فاز، پروتئین‌های اصلی کنترل کننده چرخه سلولی ممکن است در وضعیت فعال یا غیرفعال باشند.

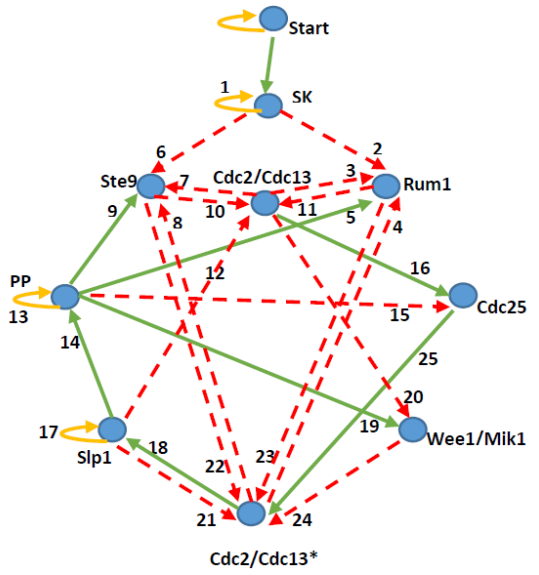
هدف این مطالعه این است برای اولین بار یک مدل احتمالی مارکوف برای شبیه‌سازی مسیر چرخه سلولی فیژن طراحی شود. پیش‌تر مدل بولین برای پیش‌بینی حالت سلول در گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی توسعه داده شد بود [۲۱]، ولی با توجه به این که مدل بولین توانایی شبیه‌سازی عوامل تصادفی و نویز ذاتی موجود در تعاملات ژن و پروتئین‌های کنترل کننده چرخه سلولی را ندارد [۱]؛ لذا در این مطالعه مدل احتمالی مارکوف توسعه داده شد. یک شبکه بولین از تعدادی عامل که اثرات فعال‌کنندگی و غیرفعال کنندگی بر روی هم دارند، تشکیل می‌شود و دینامیک هر یک از عوامل شبکه با اتخاذ تنها دو مقدار ۰ (بیانگر غیرفعال بودن عامل) و مقدار ۱ (بیانگر فعال بودن عامل) برای هر عامل ایجاد می‌شود. اگر یک شبکه بولین از n عامل (پروتئین، ژن، سلول) تشکیل شده باشد؛ بنابراین ۲^n حالت ممکن برای مجموعه عوامل (شبکه بولین) امکان‌پذیر است. در مدل بولین تغییر وضعیت بین هر کدام این حالت‌های ممکن برای شبکه، براساس قوانین قطعی منطقی اتفاق می‌افتد، در حالی که می‌توان برای در نظر گرفتن عوامل تصادفی، احتمالات تغییر وضعیت بین این حالت‌ها را

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

براساس احتمالاتی مشخص برگرفته از ساختار خود شبکه بولین تعریف کرد. با شبیه‌سازی مدل بولین مطالعه Davidich و همکاران [۲۱] سیستم چرخه سلولی در غیاب نویز ساختاری پایدار دارد و سلول با استفاده از قواعد قطعی بولین بین فازهای مختلف چرخه سلولی گذار انجام می‌دهد و سایز بزرگ‌ترین نقطه جاذب مدل ۷۶۲/۱۰۲۴ است (از بین هر کدام از ۱۰۲۴ شرایط اولیه‌ای که مجموعه ۱۰ پروتئین می‌توانند داشته باشند، در ۷۶۲ مورد دینامیک سیستم به نقطه جاذب یکتای SG1 می‌رسد). در مدل چرخه سلولی فیژن، از بین تمام پروتئین‌های تعامل کننده با یکدیگر تعداد ۱۰ پروتئین با نقش محوری برای کنترل گذار سلول بین فازهای مختلف چرخه سلولی شناسایی شدند و مدل بولین نیز به شبیه‌سازی تعاملات آن‌ها بدون در نظر گرفتن نویز پرداخت [۲۱] و به پایداری چرخه سلولی و بررسی مسیرهای متفاوتی که سلول اتخاذ می‌کند تا به بزرگ‌ترین نقطه جاذب خود برسد پرداخته است، در این مطالعه علاوه بر بررسی وضعیت همگرایی سیستم به نقطه جاذب خود در حضور نویز، به بررسی احتمالات تغییر حالت بین فازی‌های مختلف چرخه سلولی پرداخته شد.

روش

شبکه کنترل کننده چرخه سلولی مخمر در شکل ۱ نمایش داده شده است [۲۱]. همان‌طور که ذکر گردید تعداد ۱۰ پروتئین کنترل کننده چرخه سلولی با اثرات فعال‌کنندگی و سرکوب‌کنندگی گذار سلول بین فازهای مختلف چرخه سلولی را کنترل می‌کنند. در کنار پیکان‌های متصل کننده دایره‌های شکل ۱ اعدادی نوشته شده است که اندیس تعاملات هستند و در ادامه برای آنالیز حساسیت محلی از آن استفاده شده است.



شکل ۱: تعاملات بین پروتئین‌ها در شبکه چرخه سلولی مخمر
دایره‌ها بیانگر پروتئین‌های تنظیم کننده فعالیت سلول در چرخه سلولی هستند، فلش‌های سبز بیانگر تعامل فعال کننده و پیکان‌های خطچین قرمز بیانگر تعامل سرکوب کننده و فیدبک‌های زرد رنگ نیز بیانگر خودسرکوبگری پروتئین‌ها است. اعداد کنار فلش‌ها بیانگر شماره تعامل بین دو پروتئین هستند.

به منظور بازنویسی مدل بولین مخمر با استفاده از مدل مارکوف پیش‌بین، با در نظر گرفتن این که حالت شبکه در زمان حال تنها به حالت آن در یک لحظه قبل وابسته است و به لحظات پیش‌تر وابسته نیست (مدل مارکوف مرتبه اول)، احتمال تغییر وضعیت بین حالت‌های مختلف شبکه برطبق روابط زیر تعریف شدند:

$$P_r(s_1(t+1),\dots,s_9(t+1)\mid s_1(t),\dots,s_9(t))=\prod_{i=1}^{9}P_r(s_i(t+1)\mid s_1(t),\dots,s_9(t)) \quad (۱)$$

$$P_r(s_i(t+1)=k_i\mid s_1(t),\dots,s_9(t))=\frac{\exp(\beta T(2k_i-1))}{2\cosh(\beta T)} \quad if \quad T=\sum_{j=1}^{9}a_{ij}s_j(t)\neq 0,\quad k_i=\{0,1\} \quad (۲)$$

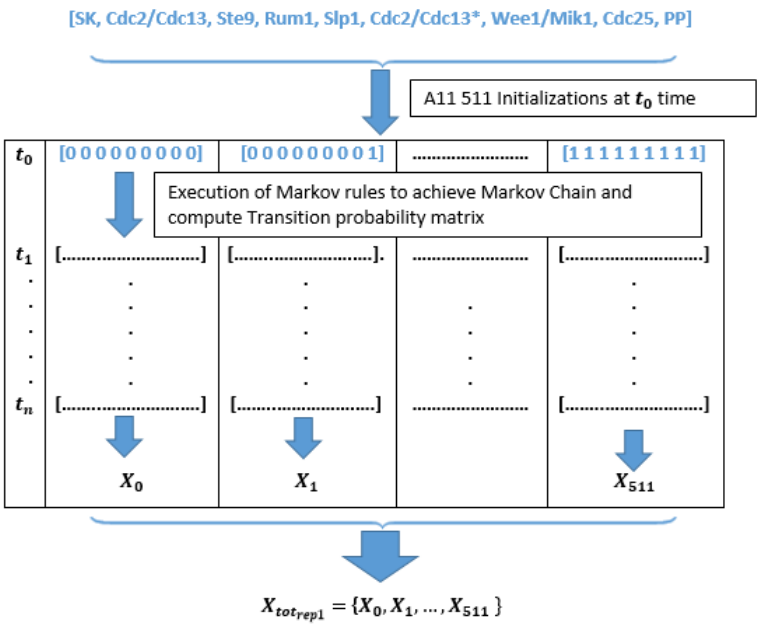
$$P_r(s_i(t+1)=k_i\mid s_1(t),\dots,s_9(t))=\frac{1}{1+\exp(-\alpha)} \quad if \quad T=\sum_{j=1}^{9}a_{ij}s_j(t)=0,\quad k_i=\{0,1\} \quad (۳)$$

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

با فرض این که چرخه سلولی فعال است، پروتئین start که پروتئین آغازکننده فرآیند چرخه سلولی است، در نظر گرفته نشد و تنها ۹ پروتئین باقی مانده که دینامیک اصلی چرخه سلولی توسط آن‌ها تولید می‌شود، لحاظ شدند. در روابط فوق $s_j(t)$، بیانگر حالت پروتئین j در زمان t است که تنها دو مقدار صفر و یک را می‌تواند اتخاذ کند. ضرایب a_{ij} مقادیر ۱ برای حالت فعال‌سازی (پیکان سبز رنگ در شکل ۱) و ۱- برای حالت غیرفعال‌سازی (پیکان قرمز و زرد رنگ در شکل ۱) را می‌گیرند. در گام زمانی t براساس ساختار شبکه بولین و وضعیت پروتئین‌ها در این لحظه، وضعیت مجموعه پروتئین‌ها ممکن است در لحظه آینده تغییر کنند و یا بدون تغییر باقی بمانند. برای اعمال عوامل تصادفی (نویز) به صورت یکنواخت برای کل پروتئین‌ها، در حالت‌های اول و دوم به ترتیب از پارامترهای بتا و آلفا استفاده شده است. این به آن معنی است که وقتی که شبکه بولین از حالتی به حالت دیگر تغییر وضعیت می‌دهد در فاز گذار بوده و برای اعمال عوامل تصادفی دخیل در سیستم چرخه سلولی در فاز گذار، از پارامتر بتا استفاده می‌شود. در مقابل، وقتی که شبکه بولین حالت خود را حفظ کرده، می‌توان گفت که در یک نقطه جاذب سیستم افتاده است و برای اعمال عوامل تصادفی که احتمال گریز از نقطه جاذب را فراهم می‌کنند، از پارامتر آلفا استفاده می‌شود.

در ادامه منظور از حالت‌های چرخه سلولی، هر کدام از ۵۱۲ حالت ممکن برای شبکه ۹ پروتئینه است. همچنین، منظور از فازهای چرخه سلولی صرفاً فازهای G1، S، G2 و M می‌باشد که چهار حالت به خصوص با ویژگی‌های فیزیولوژیک خاص در سلول از بین ۵۱۲ حالت تعریف شده هستند. در طول پروسه چرخه سلولی پروتئین‌های مختلف تعاملات پیچیده‌ای با یکدیگر دارند. چنانچه این تعاملات به طور صحیح انجام شوند باعث می‌شود که یک سلول به طور استاندارد بین فازهای مختلف چرخه سلولی تغییر وضعیت دهد. در هر یک از قسمت‌های این چرخه یک سری نقاط وارسی هستند که سالم بودن سلول را چک می‌کنند و در صورت بروز هرگونه مشکل سیکل سلولی را متوقف می‌کنند تا مشکل برطرف شود و سلول به چرخه ادامه دهد؛ اما در صورت برطرف نشدن مشکل، سبب مرگ و حذف سلول ناسالم می‌شوند. در هر فاز، پروتئین‌های اصلی کنترل کننده چرخه سلولی ممکن است در وضعیت فعال یا غیرفعال باشند. در این قسمت احتمالات تغییر وضعیت بین حالت‌های مختلف چرخه سلولی براساس شدت نویز اعمالی در محیط سیستم بیولوژیک محاسبه شده است. با اجرای روابط ۱ و ۲ و ۳ به ازای هر یک از ۵۱۲ حالت اولیه‌ای که برای مجموعه پروتئین‌های SK, Cdc2/Cdc13, Ste9, Rum1, Slp1, Cdc2/Cdc13*, Wee1/Mik1, Cdc25, PP قابل در نظر گرفتن است، تغییر وضعیت پروتئین‌ها در حضور نویز به دست آمدند و ملاحظه شد که سلول از حالتی به حالت دیگر تغییر وضعیت می‌کند. در واقع همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، این شکل ۵۱۲ ستون دارد که هر المان اول از هر ستون بیانگر حالت اولیه ۹ پروتئین کنترل کننده چرخه سلولی است. به ازای هر یک از حالت‌های اولیه در زمان t_0 تا مدت زمان t_n تغییر وضعیت پروتئین‌ها دنبال شد و به عنوان یک زنجیره از توالی حالت‌ها ذخیره شد. این کار را برای تمام حالت‌های اولیه انجام شد و زنجیره‌های حاصل از توالی رویدادها را به عنوان زنجیره مارکوف در نظر گرفته شد. در واقع در این قسمت، دینامیک سیستم چرخه سلولی در حضور نویز به دست آمد. با حاصل شدن دینامیک سیستم، یک زنجیره مارکوف ساخته شد که بیانگر حالت‌های متوالی‌ای است که سیستم چرخه سلولی اتخاذ کرده است. براساس این زنجیره مارکوف، ماتریس احتمال تغییر وضعیت بین حالت‌های مختلف سیستم چرخه سلولی به دست آمد. در ادامه، شکل ۲ روال توصیف شده برای به دست آوردن ماتریس احتمال تغییر وضعیت بین حالت‌های مختلف سلول در چرخه سلولی را نشان می‌دهد. کلیه شبیه‌سازی‌های انجام شده در این مطالعه در محیط نرم‌افزار Matlab 2019a انجام شده است.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]



شکل ۲: روند اجرای دینامیک مدل مارکوف با در نظر گرفتن حالات اولیه‌ای که مجموعه پروتئین‌های SK, Cdc2/Cdc13, Ste9, Rum1, Slp1, Cdc2/Cdc13*, Wee1/Mik1, Cdc25, PP اتخاذ می‌کنند.

نتایج

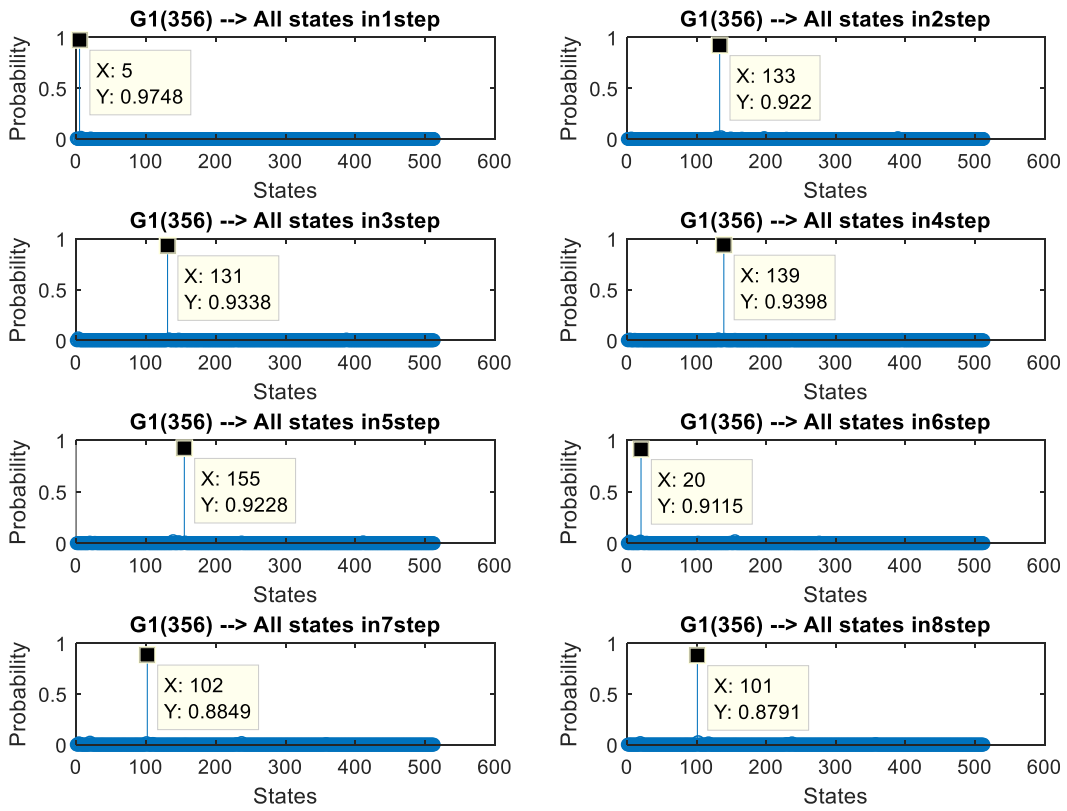
در ادامه با استفاده از ماتریس احتمال تغییر وضعیت، احتمال تغییر حالت از هر کدام از فازهای چرخه سلولی به دست آمدند. همان‌طور که در جدول ۱ ملاحظه می‌کنید، هر کدام از فازهای چرخه ی سلولی در وضعیت بخصوصی از سطح فعالیت ژن‌ها/پروتئین‌ها تنظیم می‌شوند. بر طبق شواهد بیولوژیک انتظار می‌رود که احتمال تغییر حالت از هرکدام از فازهای چرخه سلولی به فاز بعدی از بین هر کدام از ۵۱۲ حالت ممکن بعدی، ماکزیمم مقدار را داشته باشد. شکل ۳ نتایج آنالیز مدل مارکوف پیش‌بین برای محاسبه تغییر حالت از فاز G1 به سایر فازهای چرخه سلولی در خلال گام‌های متوالی زمان را نشان می‌دهد و اثبات می‌کند احتمال تغییر حالت بین فازهای متوالی چرخه سلولی ماکزیمم مقدار را به خود اختصاص می‌دهد.

پارامترهای β=۵، α= ۵، برای شبیه‌سازی سطح متوسط نویز در این مدل به کار گرفته‌شده‌اند و همان‌طور که در شکل ۳ مشخص است، احتمال گذار بین فازی‌های متوالی چرخه سلولی بیشترین مقدار را دارد، لذا مدل مارکوف این مطالعه محتمل‌ترین مسیر ممکن برای سلول در گذار بین هر یک از ۵۱۲ حالت ممکن در حضور نویز را گذار بین فازهای متوالی G1, S, G2, M, SG1 پیش‌بینی می‌کند که کاملاً با یافته‌های مدل [۲۱] که در حالت بدون نویز بود تطابق دارد این در حالی است که سطح متوسطی از نویز در تعاملات بین پروتئین‌ها وجود دارد. در ادامه به منظور بررسی اثر میزان نویز بر احتمالات گذار بین فازها، شبیه‌سازی‌های بیشتری انجام شده است.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ۱: تغییر حالت پروتئین‌های کنترل کننده چرخه سلولی مخمر در خلال گام‌های متوالی زمان و گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی تا رسیدن به نقطه جاذب سیستم [۲۴]

Time step	SK	Cdc2/Cdc13	Ste9	Rum1	Slp1	Cdc2/Cdc13*	Wee1/Mik1	Cdc25	PP	Phase	Decimal (State)
۱	۰	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	Start	۱۰۰
۲	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	G1	۳۵۶
۳	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۰	۰	G1/S	۵
۴	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۰	۰	G2	۱۳۳
۵	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱	۰	G2	۱۳۱
۶	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۰	G2/S	۱۳۹
۷	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۰	۱	۰	G2/S	۱۵۵
۸	۰	۰	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۱	M	۲۰
۹	۰	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۱	M	۱۰۲
۱۰	۰	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	G1	۱۰۱

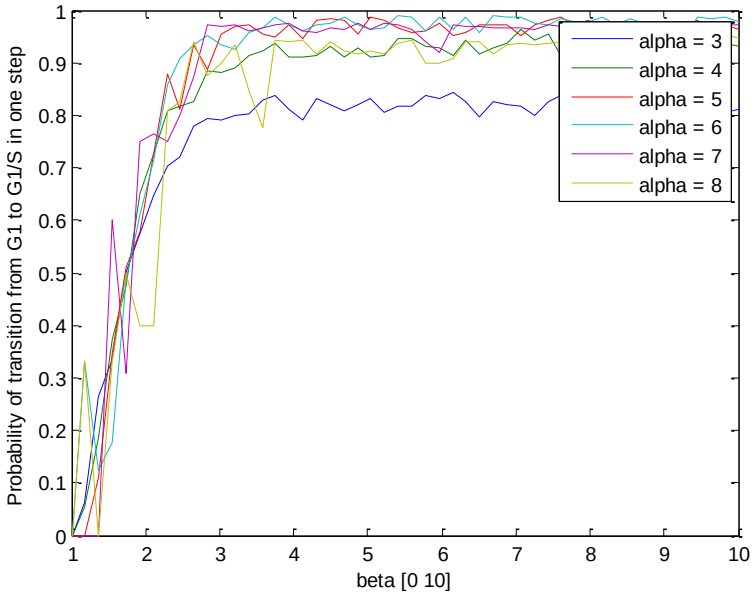


شکل ۳: احتمالات گذار (برگرفته از مدل مارکوف پیش‌بین) از فاز G1 به فازهای دیگر چرخه سلولی در خلال گام‌های متوالی زمان در حضور سطح متوسط نویز

در ادامه به بررسی اثر میزان نویز بر تعاملات بین پروتئین‌های چرخه سلولی پرداخته شد. برای دستیابی به این هدف به ازای مقادیر مختلف پارامترهای آلفا و بتا دینامیک چرخه سلولی بر طبق روابط ۱، ۲ و ۳ به دست آورده شد و طبق روال توصیف شده، به ازای مقادیر مختلف پارامترهای مذکور، ماتریس احتمال تغییر وضعیت محاسبه شد. با افزایش پارامترهای آلفا و بتا اثر نویز کم می‌شود و مدل به سمت قطعی شدن پیش می‌رود و اثرات تصادفی در تعاملات بین پروتئین‌ها کاهش

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

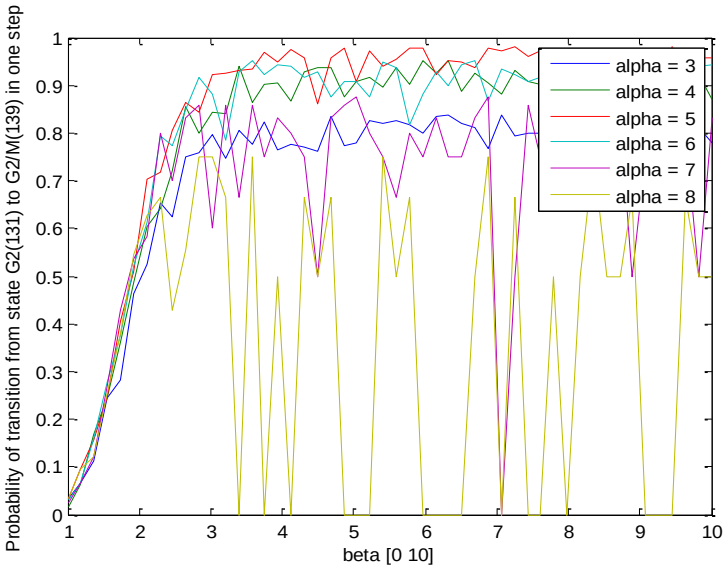
می‌یابد. در واقع وقتی مقادیر آلفا و بتا به سمت بی‌نهایت میل کنند، مدل احتمالی مارکوف تبدیل به مدل قطعی بولین می‌شود که طراحی آن به گونه‌ای بوده است که سلول به صورت قطعی بین فازهای متوالی چرخه سلولی تغییر وضعیت دهد و از یک فاز به فاز بعدی منتقل شود بدون این که اثرات تصادفی که برخواسته از ذات سیستم‌های بیولوژیک هستند در آن لحاظ شود. همان‌طور که در شکل ۴ ملاحظه می‌کنید احتمال تغییر وضعیت بین دو فاز متوالی چرخه سلولی (فاز G1 و G1/S) با افزایش پارامتر بتا (کاهش نویز) افزایش می‌یابد و به ازای مقادیر مختلف آلفا نیز چنین اثری دیده می‌شود که با افزایش آلفا نیز احتمال تغییر حالت بین فازهای متوالی چرخه سلولی افزایش می‌یابد. با افزایش مقادیر آلفا (مقادیر ۳،۴, ۵, ۶, ۷, ۸) و بتا (محدوده ی [۱۰-۱])، احتمال تغییر حالت بین دو فاز متوالی G1 و G1/S افزایش می‌یابد.



شکل ۴: احتمال تغییر وضعیت بین دو فاز متوالی چرخه سلولی (فاز G1 و فاز G1/S)

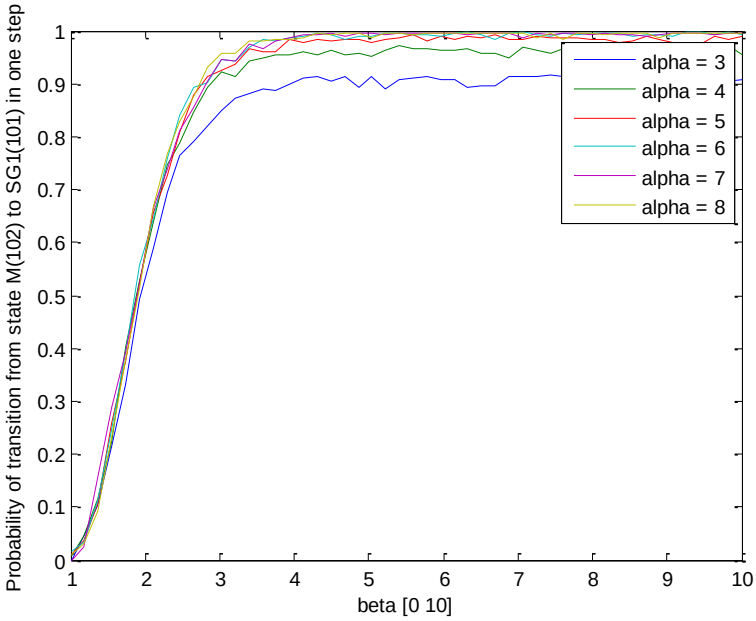
شکل ۵ نیز بیانگر احتمال تغییر حالت بین دو فاز متوالی دیگر از چرخه سلولی در حضور سطوح مختلفی از نویز می‌باشد. در شکل ۶ نیز احتمال تغییر حالت از فاز میتوز به بزرگ‌ترین نقطه جاذب سیستم چرخه سلولی در حضور مقادیر مختلف نویز نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده شد با افزایش مقادیر آلفا و بتا (کاهش نویز) ساختار چرخه سلولی پایداری بیشتری از خود نشان می‌دهد و احتمال همگرا شدن به بزرگ‌ترین نقطه جاذب این چرخه افزایش می‌یابد، چرا که احتمال تغییر وضعیت از فاز میتوز به حالت SG1 افزایش می‌یابد.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]



شکل ۵: احتمال تغییر وضعیت بین دو فاز متوالی چرخه سلولی (فاز G2 و فاز G2/M)

با افزایش مقادیر آلفا (مقادیر ۷،۸, ۶, ۵, ۴, ۳) و بتا (محدوده [۱۰۰]), احتمال تغییر حالت بین این دو فاز متوالی افزایش می‌یابد.



شکل ۶: احتمال تغییر وضعیت بین دو حالت متوالی چرخه سلولی (فاز M و حالت SG1)

آنالیز حساسیت

برای تست برخی فرضیه‌ها پیرامون ارتباط تعاملات بین پروتئین‌ها بر احتمالات گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی از روش آنالیز حساسیت محلی استفاده شد. به عنوان مثال فرض کنید هدف یافتن بهترین مداخله در تعاملات پروتئین‌ها در فرآیند چرخه سلولی، برای کاهش تکثیر سلول‌ها باشد، چرا که در بیماری‌هایی مثل سرطان، اختلالاتی در نقاط وارسی چرخه سلولی ایجاد می‌شود که طی آن تکثیر سلول‌هایی با ویژگی‌های ژنتیکی غیرنرمال به صورت بی‌رویه افزایش می‌یابد، در نتیجه شاهد رشد توده‌ای از سلول‌ها در یک محل به نام تومور خواهیم بود. با توجه به این که سلول‌ها در چرخه سلولی از فاز G1 به فاز S تغییر وضعیت می‌کنند تا در فاز S، سنتز DNA انجام شود که این موضوع در مدل این مطالعه با تغییر وضعیت از حالت G1 به حالت G1/S توصیف شده است، لذا برای جلوگیری از تکثیر، باید سلول‌ها در فاز G1 محبوس شوند. با توجه به این که هر عملکردی از سلول از جمله تغییر

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

وضعیت بین دو فاز متوالی چرخه سلولی، توسط شبکه‌های پیچیده‌ای کنترل می‌شود و در واقع تعاملات پیچیده عوامل زیادی با یکدیگر منجر به بروز عملکردهای مختلف یک سلول می‌شود، حال انجام مداخلات در این تعاملات سبب بروز رفتارهای متفاوتی از سلول می‌شود. داروهای مختلف نیز بر روی تعاملات بین عوامل اصلی یک شبکه بیولوژیک اثر می‌گذارند و در نتیجه بیماری را کنترل می‌کنند. در نتیجه برای اهداف درمانی، به دنبال یافتن تعاملی هستیم که با کاهش یا افزایش نرخ آن تعامل (بین دو پروتئین به خصوص) احتمال تغیر وضعیت از فاز G1 به فاز G1/S بیشترین تغییر را داشته باشد، چرا که با کاهش این احتمال، شاهد تکثیر کمتر سلول‌ها خواهیم بود. برای دستیابی به این هدف، نرخ کلیه تعاملات (w) بین هر دو پروتئین مدل به نسبت‌های w ۰/۲، w ۰/۲۵، w ۰/۳۳، w ۰/۵، w ۲، w ۳، w ۴، w ۵ تغییر داده شد و تنها به ازای مداخلات (با مقدار مورد اشاره در ستون ۵) در تعاملات مورد اشاره در جدول ۲، تغییر قابل ملاحظه‌ای در احتمال تغییر وضعیت بین دو حالت مورد اشاره صورت گرفت. ستون اول (پروتئین اثرگذار) و دوم (پروتئین اثرپذیر) جدول ۲ به پروتئین‌های تعامل کننده اشاره می‌کند که پروتئین ستون دوم، پروتئین ستون اول را فعال (در صورت + بودن ستون سوم) و یا غیرفعال (در صورت منفی بودن ستون سوم) می‌کند. وزن تداخل انجام شده در ستون پنجم مورد اشاره قرار می‌گیرد، مقدار احتمال تغییر وضعیت بین دو حالت G1 و G1/S در صورت انجام تداخل نسبت به وقتی که تداخلی صورت نگرفته در ستون ششم مورد اشاره قرار می‌گیرد و سایز نقطه جاذب شبکه بولین کنترل کننده چرخه سلولی پس از انجام تداخل در ستون آخر مورد اشاره قرار می‌گیرد. طبق ستون آخر این جدول، با انجام کلیه مداخلات مورد اشاره، حالت بزرگ‌ترین نقطه جاذب این شبکه حفظ می‌شود (SG1=۱۰۰)؛ ولی سایز این نقطه جاذب به ازای برخی مداخلات با یکدیگر متفاوت است. همچنین برای یافتن بهترین مداخله برای کاهش احتمال گذار به فاز میتوز نیز آنالیز حساسیت محلی مورد استفاده قرار گرفته است که نتایج آن در جدول ۳ ارائه گردیده است. همان‌طور که در جدول ۳ ملاحظه می‌کنید، کاهش نرخ تعامل بین دو فاکتور Cdc2* و Cdc25 سبب شده است احتمال گذار به فاز میتوز به صفر برسد و سلول در فاز G2 باقی بماند.

جدول ۲: مداخلات انجام شده در تعاملات پروتئین-پروتئین چرخه سلولی به منظور کاهش احتمال گذار از حالت G1 به حالت سنتز (S)

سایز حوزه جذب بزرگ‌ترین نقطه جاذب و حالت ده‌دهی بزرگ‌ترین نقطه جاذب	نسبت احتمال گذار از G1 به G1/S پس از مداخله نسبت به قبل از مداخله	وزن مداخله (میزان تغییر وزن تعامل)	شماره تعامل	تعامل سرکوبی (-) یا فعال‌سازی(+)	پروتئین اثر گذار (A) در واکنش $A \rightarrow B$	پروتئین اثرپذیر (B) در واکنش $A \rightarrow B$
[۱۰۰ و۷۶۲]	۰/۷۸	۲* weight	۱	-	SK	SK
[۱۰۰ و۷۶۲]	۰/۷۸	۲* weight	۶	-	SK	Ste9
[۱۰۰ و۷۴۶]	۰/۷۸	۲* weight	۲	-	SK	Rum1
[۱۰۰ و۷۴۶]	۰/۷۸	۱/۳* weight	۱۰	-	Ste9	Cdc2
[۱۰۰ و۷۴۶]	۰/۷۸	۱/۳* weight	۱۱	-	Rum1	Cdc2
[۱۰۰ و۷۶۲]	۰/۴۷۵	۵*Weight	۱۴	+	Slp1	PP

در بسیاری از بیماری‌ها نقاط وارسی چرخه سلولی عملکرد صحیح خود را از دست می‌دهند، به عنوان مثال پروتئین ویروسی R (Viral protein R)vpR توسط ویروس HIV1 کد می‌شود و تغییر حالت G2->M از چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. با توجه به اهمیت ویژه‌ای که تغییر حالت از فاز G2 به فاز M دارد، نقطه وارسی G2/M به جلوگیری از ورود سلول‌هایی با آسیب DNA و یا سلول‌هایی که تکثیر DNA در آن‌ها به طور صحیح صورت نگرفته است می‌پردازند. در این قسمت به دنبال یافتن بهترین مداخله در تعاملات بین پروتئین‌های چرخه سلولی هستیم، به نحوی که احتمال تغییر وضعیت از حالت G2 به حالت M بیشترین تغییر را داشته باشد؛ لذا مانند قبل، مداخلاتی صورت گرفت و طبق شبیه‌سازی‌ها ملاحظه شد بهترین مداخله برای کاهش احتمال تغییر وضعیت بین دو حالت مذکور، کاهش نرخ تعامل بین دو پروتئین Cdc25 و Cdc2/Cdc13* است که این موضوع کاملاً با شواهد بیولوژیکی تطابق دارد [۲۲]. این روش برای

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

ارزیابی و پیشنهاد بهترین مداخله در تعاملات عوامل هر شبکه بیولوژیکی‌ای می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد و نتایج حاصل از شبیه‌سازی می‌توانند در محیط آزمایشگاهی تست گردند و یا این که با نتایج گزارش شده در مقالات مختلف مورد مقایسه قرار گیرند تا صحت پیش‌بینی‌های مدل ارزیابی گردد.

جدول۳: مداخلات انجام شده در تعاملات پروتئین-پروتئین چرخه سلولی به منظور کاهش احتمال گذار از حالت G2 به G2/M

سایز حوزه جذب بزرگ‌ترین نقطه جاذب و حالت ده‌دهی بزرگ‌ترین نقطه جاذب	نسبت احتمال گذار از G1 به G1/S پس از مداخله نسبت به قبل از مداخله	وزن مداخله (میزان تغییر وزن تعامل)	شماره تعامل	تعامل سرکوبی (-) یا فعال‌سازی(+)	پروتئین اثرگذار(A) در واکنش $A \rightarrow B$	پروتئین اثرپذیر (B) در واکنش $A \rightarrow B$
[۱۰۰ و ۷۶۲]	۰/۷۵	۲	۱	-	SK	SK
[۱۰۰ و۷۷۴]	۰/۷۳	۰/۵	۶	-	SK	Ste9
[۱۰۰ و۷۶۳]	۰/۹۶	۰/۵	۷	-	Cdc2	Ste9
[۱۰۰ و۷۶۲]	۱	۱	۸	-	Cdc2star	Ste9
[۱۰۰ و۷۵۵]	۰/۸۹	۵	۹	+	PP	Ste9
[۱۰۰ و۷۷۴]	۰/۷۳	۰/۵	۲	-	SK	Rum1
[۱۰۰ و۷۶۳]	۰/۹۶	۰/۵	۳	-	Cdc2	Rum1
[۱۰۰ و۷۶۲]	۱	۱	۴	-	Cdc2star	Rum1
[۱۰۰ و۷۵۵]	۰/۸۹	۵	۵	+	PP	Rum1
[۱۰۰ و۷۵۳]	۱/۸۰	۲	۱۳	-	PP	PP
[۱۰۰ و۷۶۲]	۰/۵۵	۵	۱۴	+	Slp1	PP
[۱۰۰ و۷۳۹]	۰/۸۹	۰/۵	۱۵	-	PP	Cdc25
[۱۰۰ و۷۳۹]	۰/۹۱	۵	۱۶	+	Cdc2	Cdc25
[۱۰۰ و۴۰۲]	۱/۴۵	۲	۱۷	-	Slp1	Slp1
[۱۰۰ و۷۶۲]	۰/۶۸	۵	۱۸	+	Cdc2star	Slp1
[۱۰۰ و۷۳۹]	۰/۸۹	۰/۵	۱۹	+	PP	Wee1
[۱۰۰ و۷۳۹]	۰/۹۱	۵	۲۰	-	Cdc2	Wee1
[۱۰۰ و۹۷۰]	۰/۹۹	۰/۳۳	۲۱	-	Slp1	Cdc2*
[۱۰۰ و۷۷۹]	۰/۹۸	۰/۳۳	۲۲	-	Ste9	Cdc2*
[۱۰۰ و۷۷۹]	۰/۹۸	۰/۳۳	۲۳	-	Rum1	Cdc2*
[۱۰۰ و۷۳۰]	۰/۷۲	۰/۳۳	۲۴	-	Wee1	Cdc2*
[۱۳۰ و۷۰۴]	۰	۰/۵	۲۵	+	Cdc25	Cdc2*
[۱۰۰ و۷۴۶]	۱/۲۱	۰/۳۳	۱۰	-	Ste9	Cdc2
[۱۰۰ و۷۴۶]	۱/۲۱	۰/۳۳	۱۱	-	Rum1	Cdc2
[۱۴۷ و۳۵۰]	۲/۶۱	۰/۳۳	۱۲	-	Slp1	Cdc2

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

بحث و نتیجه‌گیری

مدل‌های بسیاری نظیر مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی [۲۲،۲۳]، مدل بولین، [۲۱،۳] مدل بولین احتمالی [۲۵]، مدل پتری [۲۶]، مدل مارکوف [۲۷] و اخیراً مدل مبتنی بر عامل [۵] برای مطالعه دینامیک چرخه سلولی توسعه داده شده‌اند. مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی با استفاده از روابط مشتقی و با تکیه بر پارامترهای کینتیک بسیار زیاد تغییر غلظت مولکول‌ها و پروتئین‌های کنترل کننده چرخه سلولی را در خلال زمان به دست می‌آورند. از طرفی مدل‌های بولین تنها با استفاده از پارامترهای مرتبط با ساختار شبکه می‌توانند توالی فازهای چرخه سلولی را شبیه‌سازی کنند و رفتار پایدار چرخه سلولی و مسیرهای ممکن برای سلول در گذار از حالتی به حالت دیگر را با استفاده از روابط منطقی ساده شبیه‌سازی کنند. پیچیدگی مدل‌های بولین نسبت به مدل‌های معادلات دیفرانسیل معمولی بسیار کمتر است و هر دوی این مدل‌ها می‌توانند برای مطالعه اثر مداخلات مختلف بر رفتار چرخه سلولی استفاده شوند. از طرفی مدل‌های مذکور قابلیت شبیه‌سازی رفتارهای احتمالی پروتئین‌های تعامل کننده با یکدیگر در چرخه سلولی را ندارند. مدل‌هایی نظیر مدل‌های پتری احتمالی، مدل بولین احتمالی، مدل مارکوف و مدل مبتنی بر عامل قابلیت شبیه‌سازی تعاملات بین پروتئین‌ها با در نظر گرفتن عوامل تصادفی را دارند. Castro و همکاران یک مدل مبتنی بر عامل احتمالی از چرخه سلولی مخمر ارائه دادند [۵] که در این مدل با در نظر گرفتن فعالیت پروتئین‌هایی که چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند، به بررسی توالی حالات پروتئین‌ها و مدت زمان فازهای چرخه سلولی پرداختند. آن‌ها در این مدل برخلاف مدل‌های بولین که زمان واقعی تعاملات بین پروتئین‌ها را در نظر نمی‌گیرند، مقیاس‌های زمانی متفاوت تعاملات بین پروتئین‌ها را در مدل لحاظ کردند. مدل مبتنی بر عامل مطالعه آن‌ها نشان می‌دهد که مدت زمان انجام فازهای مختلف چرخه سلولی مشابه زمان‌های محاسبه شده توسط مدل‌های معادلات دیفرانسیل توسعه داده شده در مطالعات پیشین است. همچنین Zhang از مدل مارکوف برای بازسازی مدل قطعی بولین به مدل احتمالی مارکوف برای چرخه سلولی مخمر استفاده کرده و احتمال حالت ماندگار رسیدن به نقطه جاذب سیستم را در حضور نویز بررسی کرد [۲۷]، هدف آن‌ها توسعه مدل مارکوف پیشین برای مدل‌سازی چرخه سلولی مخمر به منظور اثبات پایداری سیستم در حضور نویز بود. در مطالعه‌ای Shafiekhani و همکاران، یک مدل بولین از چرخه سلولی مخمر را توسعه دادند و با بهینه‌سازی توسط الگوریتم ژنتیک نشان داده شد که با تغییر وزن تعاملات پروتین-ژن می‌توان ساختار پایدارتری از چرخه سلولی ارائه داد [۲۸]. در مطالعه مذکور جهت تخمین احتمال مسیر چرخه سلولی، یک مدل مارکوف طراحی شد که حالت‌های آن، فازهای چرخه سلولی بودند، در حالی که برای مطالعه دقیق‌تر دینامیک چرخه سلولی لازم است تمام حالت‌های ممکن برای مجموعه پروتئین‌ها در نظر گرفته شود، لذا در این مطالعه یک مدل مارکوف ارائه شد که از ۵۱۲ حالت که مجموعه تمام حالت‌هایی است که ۹ پروتئین کنترل کننده چرخه سلولی می‌توانند داشته باشند، تشکیل شده است. ۵۱۲ حالت اختصاص داده شده به مجموعه ۹ پروتئین شبکه چرخه سلولی با فرض حالت باینری برای پروتئین‌ها به دست آمده است، در حالی که اگر تعداد حالت‌های اختصاص داده شده افزایش یابد، دقت دینامیک حاصل از مدل بیشتر می‌گردد؛ ولی بار محاسباتی مدل به شدت افزایش می‌یابد. یکی از محدودیت‌های جدی پیش روی مدل‌های آماری نظیر مدل مارکوف، افزایش بار محاسباتی در سیستم‌هایی است که تعداد حالت‌های سیستم زیاد است، ولی از آنجا که در مطالعه حاضر، هدف بررسی اثر نویز بر پایداری چرخه سلولی و مسیر محتمل گذار بیم فازهای چرخه سلولی است، لذا می‌توان با ساده‌سازی وضعیت باینری به پروتئین‌ها اختصاص داد و دینامیک سیستم چرخه سلولی را با قواعد احتمالی توصیف شده به دست آورد.

در مطالعه حاضر، یک مدل مارکوف پیش‌بین برای چرخه سلولی مخمر توسعه داده شده است. با استفاده از این مدل، به محاسبه احتمالات تغییر وضعیت بین فازهای مختلف چرخه سلولی، احتمال حالت ماندگار رسیدن به فازهای مختلف چرخه سلولی، احتمال مسیر چرخه سلولی در حضور نویز و بررسی میزان اثرگذاری مداخلات مختلف بر روی احتمالات تغییر وضعیت بین فازهای مختلف چرخه سلولی پرداخته شد. برخی از نتایج حاصل از آنالیز مدل در فضای in silico با یافته‌های مطالعات آزمایشگاهی در فضای in vitro/ in vivo مطابقت دارد و از طرفی مدل این مطالعه با بررسی فرضیه‌هایی در محیط in silico پیشنهادهایی در رابطه با ارتباط بین تعاملات بین پروتئین‌ها با احتمالات گذار بین فازهای مختلف چرخه سلولی ارائه می‌دهد که می‌تواند توسط محققین در فضای مطالعات آزمایشگاهی بررسی و آزمایش گردد.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

تشکر و قدردانی

مقاله پیش رو شامل گزارشی از نتـایج طـرح پژوهشـی بـا کـد 97-03-61-39823 است که با حمایت مرکـز پژوهش‌هـای علمی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

تعارض منافع

هیچ از یک مؤلفان تعارض منافع ندارند.

References

1. Nagano T, Lubling Y, Várnai C, Dudley C, Leung W, Baran Y, et al. Cell-cycle dynamics of chromosomal organization at single-cell resolution. Nature 2017;547(7661):61-7. doi: 10.1038/nature23001

2. Atwell K, Qin Z, Gavaghan D, Kugler H, Hubbard EJ, Osborne JM. Mechano-logical model of C. elegans germ line suggests feedback on the cell cycle. Development 2015;142(22):3902-11. doi: 10.1242/dev.126359

3. Li F, Long T, Lu Y, Ouyang Q, Tang C. The yeast cell-cycle network is robustly designed. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(14):4781-6. doi: 10.1073/pnas.0305937101

4. Hsiao CJ, Tung P, Blischak JD, Burnett JE, Barr KA, Dey KK, et al. Characterizing and inferring quantitative cell cycle phase in single-cell RNA-seq data analysis. Genome Res 2020;30(4):611-21. doi: 10.1101/gr.247759.118

5. Castro C, Flores DL, Cervantes-Vásquez D, Vargas-Viveros E, Gutiérrez-López E, Muñoz-Muñoz F. An agent-based model of the fission yeast cell cycle. Curr Genet 2019;65(1):193-200. doi: 10.1007/s00294-018-0859-z

6. Hustedt N, Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. Nature Cell Biology 2017;19(1):1-9. doi: 10.1038/ncb3452

7. Marino S, Hogue IB, Ray CJ, Kirschner DE. A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology. J Theor Biol 2008;254(1):178-96. doi: 10.1016/j.jtbi.2008.04.011

8. Hernansaiz-Ballesteros R, Jenkins K, Csikász-Nagy A. Computational Models of Cell Cycle Transitions. Methods Mol Biol 2018;1819:297-316. doi: 10.1007/978-1-4939-8618-7_14

9. Goss PJ, Peccoud J. Quantitative modeling of stochastic systems in molecular biology by using stochastic Petri nets. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(12):6750-5. doi: 10.1073/pnas.95.12.6750

10. Sheng T, Cao S, Zhang C, Xu Y. A computational approach to predict tissue level cell cycle regulatory network for normal proliferating and cancer cells. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017;77(13 Suppl): 5547. doi: 10.1158/1538-7445.AM2017-5547

11. Machado D, Costa RS, Rocha M, Ferreira EC, Tidor B, Rocha I. Modeling formalisms in Systems Biology. AMB Express 2011;1:45. doi: 10.1186/2191-0855-1-45

12. Gillespie DT. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. The Journal of Physical Chemistry 1977;81(25):2340-61. https://doi.org/10.1021/j100540a008

13. Gouveia F, Lynce I, Monteiro PT. Revision of boolean models of regulatory networks using stable state observations. J Comput Biol 2019. doi: 10.1089/cmb.2019.0289

14. Shmulevich I, Kauffman SA. Activities and sensitivities in Boolean network models. Phys Rev Lett 2004; 93(4): 048701. doi: 10.1103/PhysRevLett.93.048701

15. Oles V, Kukushkin A. BoolSi: a tool for distributed simulations and analysis of Boolean networks. arXiv preprint arXiv:1910.03736.

16. Bornholdt S. Boolean network models of cellular regulation: prospects and limitations. J R Soc Interface. 2008;5 Suppl 1(Suppl 1):S85-94. doi: 10.1098/rsif.2008.0132.focus

17. Mai Z, Liu H. Boolean network-based analysis of the apoptosis network: irreversible apoptosis and stable surviving. J Theor Biol 2009;259(4):760-9. doi: 10.1016/j.jtbi.2009.04.024

18. Daniels BC, Kim H, Moore D, Zhou S, Smith H, Karas B, et al. Logic and connectivity jointly determine criticality in biological gene regulatory networks. arXiv preprint arXiv:1805.01447. 2018 doi: 10.1103/PhysRevLett.121.138102

19. Humaidan D, Breinig F, Helms V. Adding phosphorylation events to the core oscillator driving the cell cycle of fission yeast. PloS one 2018;13(12):e0208515. doi: 10.1371/journal.pone.0208515

20. Marshall W, Kim H, Walker SI, Tononi G, Albantakis L. How causal analysis can reveal autonomy in models of biological systems. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2017; 375(2109): 20160358. doi: 10.1098/rsta.2016.0358

21. Davidich MI, Bornholdt S. Boolean network model predicts cell cycle sequence of fission yeast. PloS one. 2008;3(2):e1672. doi: 10.1371/journal.pone.0001672

22. Elder RT, Yu M, Chen M, Zhu X, Yanagida M, Zhao Y. HIV-1 Vpr induces cell cycle G2 arrest in fission yeast (Schizosaccharomyces pombe) through a pathway involving regulatory and catalytic subunits of PP2A and acting on both Wee1 and Cdc25. Virology 2001;287(2):359-70. doi: 10.1006/viro.2001.1007

23. Novak B, Tyson JJ. Quantitative analysis of a molecular model of mitotic control in fission yeast. Journal of Theoretical Biology 1995;173(3):283-305. https://doi.org/10.1006/jtbi.1995.0063

24. Tyson JJ, Csikasz-Nagy A, Novak B. The dynamics of cell cycle regulation. Bioessays 2002;24(12):1095-109. doi: 10.1002/bies.10191

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

25. Hashimoto RF, Stagni H, Higa CH. Budding yeast cell cycle modeled by context-sensitive probabilistic Boolean network. International Workshop on Genomic Signal Processing and Statistics; 2009 May 17-21; Minneapolis, MN, USA: IEEE; 2009. p. 1-4. doi: 10.1109/GENSIPS.2009.5174356

26. Mura I, Csikász-Nagy A. Stochastic Petri Net extension of a yeast cell cycle model. J Theor Biol 2008;254(4):850-60. doi: 10.1016/j.jtbi.2008.07.019

27. Zhang Y, Qian M, Ouyang Q, Deng M, Li F, Tang C. Stochastic model of yeast cell-cycle network. Physica D: Nonlinear Phenomena 2006;219(1):35-9. https://doi.org/10.1016/j.physd.2006.05.009

28. Shafiekhani S, Shafiekhani M, Rahbar S, Jafari AH. Extended robust boolean network of budding yeast cell cycle. J Med Signals Sens 2020;10(2):94-104. doi: 10.4103/jmss.JMSS_40_19

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2021; 7(4):398-412

Dynamical Analysis of Yeast Cell Cycle Using a Stochastic Markov Model

Shafiekhani Sajad[1,2], Fatemi Azam Sadat[3], Nazari Golpayegani Gelayol[4], Banihashem Seyed Yashar[5], Jafari Amir Homayoun*[6]

• **Received:** 9 Mar 2020 • **Accepted:** 20 Jul 2020

Introduction: The cell cycle network is responsible of control, growth and proliferation of cells. The relationship between the cell cycle network and cancer emergence, and the complex reciprocal interactions between genes/proteins calls for computational models to analyze this regulatory network. Ample experimental data confirm the existence of random behaviors in the interactions between genes and proteins in gene regulatory networks. Genetic factors, regulatory dynamics at the microscopic level, transcription rates of genes, and many other factors that depend on variable environmental conditions cause random behaviors in the cell cycle network.
Method: The aim of this study was to present a stochastic Markov model to simulate interactions between proteins in a complex network of fission yeast cell cycle and to predict the dynamics of proteins. We used local sensitivity analysis to investigate the relationship between the weight of protein / gene interactions with the probabilities of phase transition in the cell cycle.
Results: Using this model, the probability of transition between different phases of the cell cycle in the presence of different levels of noise was investigated and it was proved that the cell cycle path has the highest probability among all possible pathways for the cell. By performing sensitivity analysis, the correlation between the weight of interactions between proteins and the probability of transition between different phases of the cell cycle was calculated.
Conclusion: Our local sensitivity analysis revealed that how perturbation on parameters affect the transition probabilities between subsequent cell cycle phases, so it suggests testable hypotheses in the experimental environments. Also, the model of this study proves the stability of the cell cycle in the presence of moderate levels of noise.

Keywords: Dynamic, Cell cycle, Fission yeast, Markov

• **Citation:** Shafiekhani S, Fatemi AS, Nazari Golpayegani G, Banihashem SY, Jafari AH. Dynamical Analysis of Yeast Cell Cycle Using a Stochastic Markov Model. Journal of Health and Biomedical Informatics 2021; 7(4): 398-412. [In Persian]

1. Ph.D. candidate, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences & Research Center for Biomedical Technologies and Robotics, Tehran, Iran
2. Ph.D. Candidate, Students' Scientific Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. M.Sc., Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences & Research Center for Biomedical Technologies and Robotics, Tehran, Iran
4. Assistant Professor, Faculty of Electrical and Computer Engineering, Yadegar-e Emam Branch, Islamic Azad University, Shahr-e Rey, Tehran, Iran
5. Assistant Professor, Faculty of Electrical and Computer Engineering, International University of Imam Khomeini, Technical and Engineering Center of Bueen Zahra, Qazvin, Iran
6. Associate Professor, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences & Research Center for Biomedical Technologies and Robotics, Tehran, Iran

***Corresponding Author:** Amir Homayoun Jafari
Address: Physics and Biomedical Engineering Dept., University of Tehran, Enghelab Square, Tehran, Iran
• **Tel:** +989122384410 • **Email:** h_jafari@tums.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]