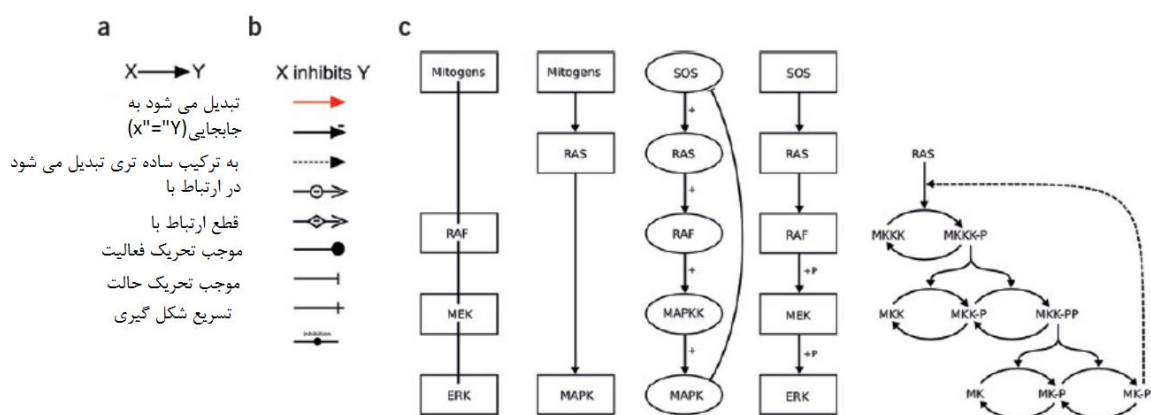


## سیستم نمادهای گرافیکی زیست‌شناسی

نمودارهای مداری و نمودار زبان مدل‌سازی یکپارچه دو نمونه از زبان تصویری استاندارد هستند که به تسهیل انجام کارها با ترویج قانونمندی، حذف ابهام و استفاده از حمایت ابزار نرم‌افزاری برای تبادل اطلاعات پیچیده کمک می‌کنند. در واقع زیست‌شناسی باینکه دارای بیشترین حجم اطلاعات نموداری نسبت به اطلاعات نوشتاری است همچنان فاقد نمادهای گرافیکی استاندارد است. سیل اخیر دانش زیست‌شناسی این نقص را مورد توجه بیشتری قرار داده است. برای نیل به این هدف ما به ارائه سیستم نمادهای گرافیکی زیست‌شناسی (SBGN) می‌پردازیم، یک زبان تصویری که توسط جامعه بیوشیمی، طراحان و دانشمندان علوم رایانه فراهم شده است. SBGN شامل سه زبان تکمیلی است: نمودار فرایند، نمودار رابطه موجود و نمودار جریان فعالیت. این سه مورد به دانشمندان این امکان را می‌دهد که شبکه‌ای از تراکنش‌های شیمیایی را در روشی استاندارد و بدون ابهام نشان دهند. ما معتقدیم که SBGN یک نمایش درست و مؤثر، تجسم، ذخیره‌سازی، تبادل و استفاده مجدد از اطلاعات را در تمامی انواع دانش زیست‌شناسی از تنظیم ژن گرفته تا متابولیسم و علائم سلولی را ترویج می‌کند.

ناپلئون بناپارت می‌گوید یک طرح خوب بهتر از یک سخنرانی طولانی است. چنین ادعایی مصداق خود را جایی بهتر از تصاویر فنی نشان نخواهد داد. نمودارها در ماهیت ریشه در قوای شناختی ذاتی ما دارند که انسان‌ها از زمانی پیش از نگاره‌های نیاکانمان در غارها نیز دارای آن بوده‌اند. جای شگفتی نیست که ما در هر زمینه‌ای که تلاش می‌کنیم بازم به سراغ نمودارها می‌رویم. این قضیه در مورد زبان‌های نوشتاری انسان نیز صدق می‌کند، ارتباط برقرار کردن شامل نگاره‌هایی است که لازم‌هش آن است که هم نویسنده و هم خواننده درباره نمادها، قوانین ترتیب قرار گرفتشان و تفسیر نتایج باهم به توافق رسیده باشند. ایجاد و استفاده گسترده از نمادهای استاندارد به بسیاری از

رشته‌ها امکان داده که پیشرفت کنند. به‌سختی می‌توان تصور کرد که صنعت الکترونیک امروزی با ابزارهای خودکار و قدرتمندش که بر اساس تصویر طراحی شده‌اند فاقد نمادهای استاندارد اولیه در نمودارهای مداری باشد. چنین چیزی در زیست‌شناسی اهمیتی نداشت. در زیست‌شناسی برخلاف ماهیت تصویری بیشتر اطلاعات تبادلی، این رشته هم چنان تحت نفوذ نمادهای گرافیکی تک موردی بود که در میان پژوهشگران، انتشارات، کتاب‌ها و برنامه‌های نرم‌افزاری نقاط اشتراک کمی داشتند. هیچ زبان تصویری استاندارد برای توصیف شبکه‌های تراکنش بیوشیمیایی، علائم درون - و برون سلولی، تنظیم ژن‌ها - مفاهیمی که هسته مرکزی پژوهش‌های امروزی در زمینه مولکولی، سیستم‌ها و ترکیب زیستی هستند، وجود نداشت. در واقع، نزدیک‌ترین نماد به شکل استاندارد که مدت‌های طولانی در بسیاری از نقشه‌های مسیریابی علائم و متابولیک استفاده می‌شد، فاقد انسجام بین منابع بود و شامل ابهامات نامطلوبی نیز بود (شکل 1). به‌علاوه این نمایش‌های تجربی موجود با اینکه خوش‌ساخت بودند اما مبهم بودند و فقط برای نیازهای خاص مناسب بودند مانند نشان دادن شبکه متابولیک یا مسیرهای علائم یا تنظیم ژن‌ها.



شکل 1 عدم انسجام و ابهام در نمادهای غیراستاندارد فعلی. الف) هشت معنی متفاوت در رابطه با یک نماد در یک نمودار وجود دارد که به توصیف نقش سایکلین در تنظیم سلولی می‌پردازد. ب) نه نماد متفاوت در ادبیات وجود دارند که نشان‌دهنده یک معنی است. ج) پنج نمایه مختلف از آبشار کیناز MAP در ادبیات علمی یافت شد که به شرح سطوح پیشرفت دانش بیوشیمی و زیستی می‌پردازد. از چپ به راست: روابط، جهت نفوذ، جهت اثر، اثر بیوشیمیایی، واکنش‌های شیمیایی. در نمودار آخر نمونه‌ای متفاوتی از فلش‌های یکسان وجود دارند که نشان‌دهنده

کاتالیز، تولید و بازداری هستند.

عصر زیست‌شناسی مولکولی، و اخیراً با ظهور ژنومی و سایر فناوری‌های توان - بالا منجر به افزایش سرسام‌آور داده‌هایی شده است که نیاز به تفسیر دارند. استفاده از نرم‌افزارها برای کمک به فرمول‌بندی فرضیه‌ها، طراحی آزمایش‌ها و تفسیر نتایج نیز مطلوب همه است. ما به‌عنوان گروهی از جامعه بیوشیمی، طراحان و دانشمندان رایانه که بر روی سیستم‌های زیستی کار می‌کنند معتقدیم که ایجاد نمادهای گرافیکی استاندارد گامی مهم در جهت انتقال صحیح و مؤثر دانش زیست‌شناسی در بین جوامع مختلف خواهد بود. برای نیل به این منظور ما پروژه SBGN را از سال 2005 باهدف توسعه و استانداردسازی نمادهای گرافیکی نظام‌مند و روشن برای کاربرد در سیستم‌های زیستی و مولکولی آغاز کردیم.

### پیشینه تاریخی

نمایش گرافیکی فرایندهای سلولی و بیوشیمیایی در متون بیوشیمی به شصت سال پیش بازمی‌گردد که نقطه اوجش در نمودارهایی بود که نیکلسون و میکال با دست روی دیوار می‌کشیدند. آن نگاره‌ها به توصیف فرایندهای تغییر مجموعه‌ای از ورودی‌ها به مجموعه‌ای از خروجی‌ها می‌پرداختند در واقع نمودارهای فرایند یا انتقال حالت بودند. این سبک از نمودارها در اولین سیستم‌های پایگاه داده‌ای که به شرح شبکه‌های متابولیک می‌پرداختند، تقلید شدند.

این نمودارهای تقلیدی شامل EMP<sup>6</sup>، EcoCyc<sup>7</sup> و KEGG<sup>8</sup> بودند. نمادهای بیشتری نیز در ابزارهای نرم‌افزاری ویژه بسته به حسن اجرایی‌شان مانند طراحان شبکه و مسیریابی تعریف شدند (برای مثال، Patika، NetBuilder، CellDesigner، JDesigner). آن نمادهای گرافیکی استاندارد نبودند و درک آن‌ها بیشتر بر اساس مثال‌های مرتبط با دانش موجود از فرایندهای بیوشیمیایی بود. باینکه نگاره‌های کلاسیک به‌درستی اطلاعات بیوشیمیایی را منتقل می‌کردند، زمانی که بحث به ژنوم یا زیست مولکولی می‌رسید به انواع دیگر نمودارها برای نمایش مسیرهای علائم و اطلاعات غیرمستقیم و ناقص نیاز بود. آن نمودارها بیشتر تقلیدی از نمادهای تجربی استفاده‌شده توسط زیست‌شناسان بود که به توصیف روابط بین عناصر یا جریان فعالیت یا تأثیر می‌پرداختند. بعد از آن فهرستی از تصویر

نگاره‌های استاندارد (جعبه 1) برای نمایش مفاهیم مشخص فراهم شد. تلاش‌ها برای ارائه یک طرح تعریف‌شده مشخص ابتدا توسط Kurt Kohn با نقشه واکنش‌های مولکولی‌اش (MIM) آغاز شد، که نه تنها به تعریف مجموعه‌ای از نمادها می‌پرداخت بلکه به تشریح واکنش‌ها و روابط مولکول‌ها نیز می‌پرداخت. نماد MIM بر سایر پیشنهاد‌های پژوهشی نیز تأثیر گذاشت. برخی از پژوهش‌ها به ادامه توصیف نمودارهای فرایند پرداختند و این کار را نه تنها با نمادهای استاندارد انجام دادند بلکه دستور زبان ویژه آن را نیز تعریف کردند.

### جعبه 1 واژه‌نامه

نمودارهای SBGN مجموعه‌ای ویژه از نگاره‌ها هستند و بنابراین از مفاهیم نظریه نگاره استفاده می‌کند. فهرستی که در ادامه می‌آیند به تعریف واژگانی می‌پردازد که استعمال بیشتری دارند. ما از چرخشی بودن اجتناب‌ناپذیر این تعاریف آگاه هستیم.

قوس. یک لبه مستقیم، یعنی لبه‌ای که متقارن نیست.

لبه. خطی که دونقطه اتصال را به هم متصل می‌کند.

تصویر نگاره. نمادی که اطلاعات را بدون کلام منتقل می‌کند.

نگاره. مجموعه‌ای از نقاط اتصال که با لبه‌ها به هم متصل شده‌اند.

نقطه اتصال. نقطه‌ای که به یک خط یا منحنی پایان می‌دهد یا شامل تقاطع دو یا چندین خط یا منحنی می‌شود.

### پروژه SBGN

علی‌رغم محبوبیتی که برخی از کارهای تحقیقاتی فوق داشتند هیچ‌یک از نمادهای استفاده‌شده فرم استاندارد به خود نگرفتند. بخشی از آن به این دلیل بود که این پژوهش‌ها تا جایی پیش رفتند که نمادی را پیشنهاد داده باشند یا آن را در یک نرم‌افزار اجرایی کنند. برخی از ما در توسعه سیستم‌های زبان نشانه‌گذاری زیستی (SBML) مشارکت داشتیم، ما در آن پروژه آموختیم که ایجاد یک استاندارد بدون تلاشی روشن و عینی با در نظر داشتن جامعه دانشمندان و نیز اتفاق آرا در میان آنان کاری بس دشوار خواهد بود. ما پروژه SBGN را با این ذهنیت سازمان‌دهی کردیم.

برای اینکه پروژه SBGN موفقیت‌آمیز باشد باید نیازهای فنی و عملی را برآورده می‌کرد و در جامعه متنوع و گوناگون زیست‌شناسان، زیست‌شیمی‌دان‌ها، بیو انفورماتیک‌ها، متخصصان علوم ژنتیک، نظریه‌پردازان و مهندسان نرم‌افزار نیز با آغوش باز پذیرفته می‌شد. در مراحل اولیه پیشینه تاریخی ما به دنبال ایجاد اصول فراگیری بودیم تا SBGN را برای نیل به اهدافی که به ترتیب اولویت رتبه‌بندی شده‌اند به‌پیش براند.

نماد می‌بایست.

- فارغ از قیدوبندهای هوشمندانه باشد تا جامعه علمی بتواند آزادانه از آن استفاده کند؛
  - از لحاظ دستوری و معنایی دارای انسجام و فاقد هرگونه ابهام باشد؛
  - از نمایه‌های زیستی رایج و گوناگون و نیز از ویژگی‌ها و تراکنش‌های آنان پشتیبانی کند؛
  - تعداد نمادها و معانی آن‌ها را به حداقل میزان لازم برساند تا زمینه درک و یادگیری آن‌ها را فراهم کند؛
  - از لحاظ تصاویر منسجم و دقیق باشد، از نمادهای تشخیص پذیر استفاده کند؛
  - از مقیاس پشتیبانی کرده تا بتواند از عهده اندازه نمودار و پیچیدگیان برآید؛
  - از تنظیم اتوماتیک نمودارها به‌وسیله نرم‌افزارهایی که بر اساس مدل‌های ریاضی طراحی شده‌اند، پشتیبانی کند.
- بسیاری از اصول طراحی که در قسمت‌های فوق به آن‌ها اشاره شد با پژوهش بر روی زبان‌های تصویری تشدید شده‌اند و نیز همراه با آن مطالعاتی که هدفشان درک نیازهای غایی کاربر در مسیرهای تصویرسازی بوده است، ولی باین حال ما آن‌ها را از مجموعه تجارب در دسترسمان با توسعه نمادها و نرم‌افزار به دست آورده‌ایم. علاوه بر اصولی که ذکر شدند ما بران بودیم تا از بسیاری مسائل و مشکلات (جدول 1) که بر برخی نمادهای موجود تأثیر می‌گذاشت اجتناب کنیم.

هدف SGBN تخصیص ارتباط بین نگاره‌ها و انواع نقاط اتصال و حواشی آن بود و نه طراحی دقیق نگاره‌ها. معنی نمودار SBGN به موقعیت نسبی نمادها ربطی نداشت. به‌علاوه به رنگ‌ها، الگوها، هاشورها، شکل‌ها و ضخامت لبه‌ها نیز بستگی نداشت (شکل 2). هم‌چنین برچسب‌های نمادها تنظیم‌نشده بودند و تنها در درون نقشه نیاز بود که منحصر به فرد باشند.

در نهایت واضح بود که غیرممکن است که از همان ابتدا یک زبان کامل و بی نقص طراحی شود. سوای داشتن دانش قبلی، نیاز به زبان گسترده و وسیعی داشت که بسیاری از تازه کاران به دلیل پیچیدگی بیش از حدش از آن اجتناب می کردند. بنابراین جامعه SBGN تا توسعه زبان را به سطوح مختلف تقسیم کند. هر سطحی در SBGN نشان دهنده مجموعه ای مفید از قابلیت های کار کردی است که جامعه کاربران در کفایت آن برای مجموعه ای از اهداف و کارهای منطقی توافق دارند. ظرفیت ها و ویژگی هایی که در مورد آن به توافق نرسیده اند یا مورد قضاوت ناکافی قرار گرفته اند و برای سطح داده شده مهم و اساسی هستند در سطح بعدی مورد بررسی قرار می گیرند. با این روش، توسعه SBGN مرحله به مرحله انجام می شود، هر سطح بالاتری از SBGN نسبت به سطوح پایین تر از غنای بیشتری برخوردار است و این در حالی است که هر زمان که لازم باشد رقابت پذیری را حفظ خواهد کرد. علاوه بر این، تنها با استفاده واقعی از زبان های SBGN است که به ما خواهد گفت چقدر برای جوامع علمی گوناگون مفید هستند و چنین تجربه ای به طور حتم تکامل نمادها را شکل می دهد.

جدول 1 ویژگی های نمادهای گرافیکی تک موردی و مسائل و مشکلات مربوط به آنها	
ویژگی	مشکل (ها)
ضخامت خطوط مختلف نشان دهنده انواع فرایندهای مختلف یا مبانی متفاوت است خطوط نقطه چین یا خط چین ها نشان دهنده انواع فرایندهای مختلف یا مبانی متفاوت است	1. تشخیص و درک ضخامت خطوط و سبک آنها در مقیاس مجدد نمودار غیرممکن خواهد بود 2. فتوکپی یا فکس یک نمودار منجر به تفاوت در ضخامت خطوط و از بین رفتن سبک آنها می شود اختلاف در ضخامت و سبک خطوط انسجام را در نمودارهایی که با دست کشیده می شوند از بین می برد
رنگ های مختلف نشان دهنده انواع فرایندهای مختلف یا مبانی متفاوت است	1. فتوکپی یا فکس یک نمودار منجر به عدم تشخیص تفاوت در رنگ ها می شود 2. حفظ انسجام ویژگی های رنگی یک نمودار زمانی که با دست کشیده می شوند دشوار است
خطوط یکسان (برای مثال یک فلش) بسته به زمینه بر فرایندها و آثار متفاوت دلالت دارد	1. ابهام بیشتری در نمودار پدید می آید 2. تفسیر نمودار نیاز به مشارکت و تفکر بیشتر خواننده دارد 3. اصلاح اتوماتیک نمودار به دلیل عدم وجود تفاوت

بین فرایندها و مبانی دشوار خواهد بود	
تفسیر نمودار نیازمند آن است که خواننده به جستجوی اطلاعات بیشتر برای توضیح معنی نمادها بپردازد	نمادهای تک موردی با خواست نویسنده معرفی می‌شوند

## سه زبان SBGN

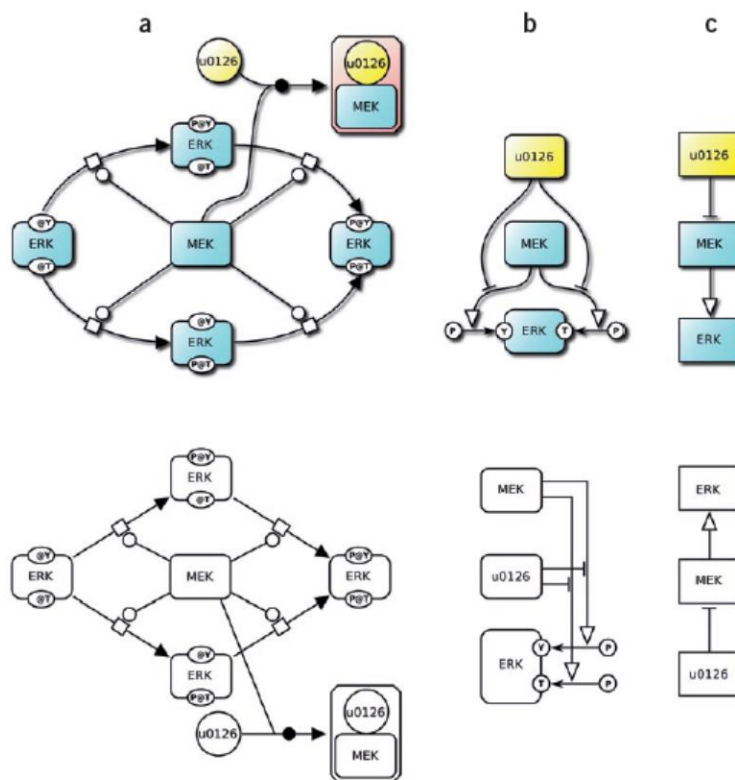
نهادهای مولکولی دارای ویژگی‌های بسیاری هستند که بر تراکنش‌های آن‌ها بر سایر موجودهای مولکولی تأثیر می‌گذارد. تلاش برای نشان دادن تمامی واکنش‌ها و تراکنش‌ها در یک نمودار اغلب بیهوده است و معمولاً تبدیل به آشفته‌بازاری خواهد شد. سبک‌های مختلف نمادها که در بخش‌های فوق ذکر شد تلاشی در جهت کنترل این پیچیدگی بود که به‌وسیله نمایش آنچه واقعاً در یک زمینه خاص لازم بود یا آنچه از طریق دیدگاه‌های خاص سیستم در دسترس بود، انجام شد. هر دیدگاه تنها بر بخشی از معنای کل سیستم تمرکز داشت، که به سبک‌سنگین کردن قابلیت درک نمودار در برابر تکمیل دانش زیستی می‌پرداخت.

SBGN این استراتژی را دنبال کرد و به تعریف سه نوع نمودار تکمیلی و قائم می‌پردازد که می‌توان آن را در سه طرح جایگزین از اطلاعات زیستی اصلی پیچیده‌تر می‌توان دید. نمودار فرایند از نمادهای سبک - فرایند الهام می‌گیرد، ایده‌های خود را وامدار CellDesigner و EPE است. در عوض، نمودار رابطه موجودها بیشتر بر اساس نماد MIM، Kohn است. نمودار جریان فعالیت SBGN تنها آبخار فعالیت را نشان می‌دهد، بنابراین نماد بیشتر شبیه به نمایه‌های تقلیل یافته‌ای است که اغلب در ادبیات فعلی برای توصیف مسیرهای علائم و شبکه‌های تنظیم ژنی استفاده می‌شود. در شکل 2 ما هر سه دیدگاه را که در نمونه‌ای بسیار ساده به‌کاربرده شده را نشان می‌دهیم. ویژگی‌های زبان‌های SBGN در جدول 2 به‌اختصار آمده است.

ایده داشتن سه نوع نمودار این سؤال را در ذهن برمی‌انگیزد که آیا امکان دارد که آن‌ها را حداقل روی کاغذ در هم ادغام کنیم. به دو دلیل پاسخ منفی است. اول اینکه، داشتن یک نوع نمودار بازهم ما را به همان مشکل مواجهه با اعداد غیرقابل فهم از تراکنش‌ها که در قسمت‌های فوق راجع به آن گفته شد، برمی‌گرداند. دوم اینکه هر زبان

SBGN بازتاب تفاوت‌های اساسی در توصیف رسمی یک پدیده است. معانی آن قدر با یکدیگر تفاوت دارند که ادغام آن‌ها در یک نمودار استحکام نمایه‌ای آن‌ها را به خطر می‌اندازد.

داشتن چند زبان تصویری در مهندسی امری غیرعادی نیست (برای مثال؛ نمودارهای مسدود و نمودارهای مداری در الکترونیک، کلاس UML، نمودارهای گسترش و توالی حالت در مهندسی نرم‌افزار را در نظر بگیرید) چنین مواردی داشتن سه زبان زیرمجموعه در SBGN را اثبات می‌کند و این‌که چنین مواردی در عمل قابل کنترل هستند. در SBGN اشتراک نمادها نشان‌دهنده مفاهیم یکسان است که بعدها تفاوت‌های موجود بین سه زبان را کاهش می‌دهد و به تفاوت‌های معنایی و نحوی تبدیل می‌شوند. ما معتقدیم که چنین چیزی همراه با طراحی مفید بسیاری از دشواری‌های مربوط به یادگیری SBGN را می‌کاهد. باین حال باید خاطر نشان کرد که تعامد تروتمیز زبان‌ها نقاط اشتراکشان را محدود می‌کند به‌خصوص در قوس‌های تعدیلی و در چیدمان نقاط اتصال.



شکل 2 نمونه‌ای ساده از فسفری شدن پروتئین که با یک آنزیم کاتالیزور شده است که با یک بازدارنده تلفیق شده است. معنای نمودار SBGN به جایگاه نسبی نمادها یا رنگ‌ها، الگوها، هاشورها و اشکال و ضخامت لبه‌ها بستگی



ندارد. بنابراین نمودار بالایی و پایینی تا آنجایی که به SBGN مربوط است باهم یکسان اند و باید به یک روش تفسیر شوند. (a) نمودارهای فرایند به وضوح چهار شکل ERK را نشان می دهند، فسفری شدن یا نشدن تیروزین و ترونین و همچنین فرایندهای فسفری شدن توسط MEK و نیز بازدارندگی MEK در ترکیب با u0216. توجه داشته باشید که بازدارندگی در این نمودار در نتیجه جداسازی MEK است و به وضوح نشان داده نشده است. محل های فسفری شدن با متغیرها نشان داده شده اند که در این مثال با "Y" و "T" مشخص شده اند (اما در کل هر چیزی که میل نویسنده نمودار باشد نیز می توان انتخاب شود) نمادهای اصلی برای ERK هستند. (b) نمودار رابطه موجود ERK و مأموریت فسفری شدن را (در پسماندهای تیروزین و ترونین) نشان می دهد و همچنین رابطه بین MEK و u0216 را نیز نشان می دهد. توجه داشته باشید که ERK تنها یک بار در این نمودار نشان داده شده است؛ حالت های محتمل متنوع به وضوح نشان داده نشده اند. (c) نمودار جریان فعالیت، فعال شدن ERK توسط MEK و بازدارندگی MEK توسط u0216 را نشان می دهد. در این نماد، تنها فعالیت های مربوط به MEK.u0216 و ERK نشان داده شده اند و همچنین نمایه های انتزاعی از تأثیر این فعالیت ها بر یکدیگر ارائه شده اند در حالی که جزئیات بیوشیمیایی حذف شده اند.

### نمودار فرایند SBGN

نمودار فرایند تمامی فرایندها و تراکنش های مولکولی که در موجودهای بیوشیمیایی روی می دهد و نیز نتایج آن ها را نشان می دهد. این نوع از نمودار چگونگی تبدیل موجودها از یک شکل به شکل دیگر را در نتیجه تأثیرات متفاوت نشان می دهد؛ پس این نوع از نمودار ویژگی های موقتی رویدادهای مولکولی را در واکنش های بیوشیمیایی به تصویر می کشند. در این صورت، روشی که در ورای نمودارهای فرایند وجود دارد همانی است که در طرح های آشنای موجود در کتابها درباره مسیرهای متابولیک وجود داشت. نقطه ضعف اصلی نمودارهای فرایند آن است که یک موجود داده شده چنانچه در حالت های مختلف وجود داشته باشد باید در همان نمودار بارها نشان داده شود؛ بنابراین نماد به

انفجارهای ترکیبی موجودهای ممکن و واکنش‌های آن حساس است همان‌طور که در مسیرهای علائم نیز مسئله همین است.

نمودار سطح 1 فرایند SBGN شش نوع اصلی از تصویر نگاره‌ها را تعریف می‌کند: ائتلاف نقاط اتصال موجود، نقاط اتصال فرایندی، نقاط اتصال حاوی، نقاط اتصال مرجع، قوس‌های ارتباطی و عوامل منطقی (یادداشت تکمیلی 1). در شکل 3 الف، ما نمونه‌ای کامل از نمودار فرایند SBGN را نشان می‌دهیم. تعداد نمادهای سطح 1 نمودار فرایند SBGN عمداً محدود شده‌اند تا به آسانی حفظ شوند. نمادها را در سطوح بالاتر SBGN (شاید با استفاده از خرده نمادها) می‌توان تقویت کرد.

جدول 3 فهرستی از پروژه‌های نرم‌افزاری که هم‌اکنون از نمودار سطح 1 فرایند حمایت می‌کنند را نشان می‌دهد (یادداشت تکمیلی 2 را نیز ببینید). برخی از این‌ها بر اساس طراحی دستی مسیرها هستند درحالی‌که مابقی مانند Arcadia، به‌طور اتوماتیک SBGN PD را از روی مدل‌های SBML می‌سازند که حاشیه‌نویس آن‌ها از سیستم‌های هستی‌شناسی زیست‌شناسی گرفته شده است. رمزگشایی نمودار SBGN با استفاده از فرمت‌های قابل خوانش رایانه‌ای، گامی اساسی در جهت تبادل و استفاده مجدد از نمودارهای SBGN است که هم‌اکنون توسط فرمت‌های مختلفی چون SBML، GML و graphML با ابزارهای مختلف پشتیبانی می‌شود و نیز فرمت کلی تبدلی XML بنیان برای SBGN هم‌اکنون در دست بررسی است.

جدول 2 مقایسه بین سه زبان SBGN			
نمودار جریان فعالیت	نمودار رابطه موجود	نمودار فرایند	
نمایش تأثیر فعالیت‌های زیستی بر یکدیگر	نمایش تراکنش‌های بین موجودات و قوانینی که آن‌ها را کنترل می‌کند	نمایش فرایندهای که موجودات فیزیکی را به سایر موجودات تبدیل می‌کند، حالت یا موقعیتشان تغییر می‌کند	هدف
فعالیت‌های مختلف موجودات فیزیکی جداگانه نشان داده	موجودات فیزیکی تنها یک‌بار نشان داده می‌شوند	حالت‌های مختلف موجودات فیزیکی جداگانه نشان داده	سنگ بنا

می شود		می شود	
تفسیری مبهم در واژگان بیوشیمیایی	تهیه رونوشت فاقد ابهام در رویدادهای بیوشیمیایی	تهیه رونوشت فاقد ابهام در رویدادهای بیوشیمیایی	ابهام
توصیف عینی تأثیرات	توصیف مکانیکی روابط	توصیف مکانیکی فرایندها	سطح توصیف
نمایش تأثیرات متوالی	نبود توالی بین رویدادها	نمایش رویدادهای متوالی	پایان پذیری
برای نمایش ارتباط، عدم ارتباط و موجودات چندحالتی مناسب نیست	تولید، تخریب و ترا جایی به سهولت نشان داده نشده اند	حساس به انفجارهای ترکیبی حالات و فرایندها	مشکلات
بهترین برای ژنومی کاربردی و علائم با فعالیت‌های ساده	بهترین برای نمایش علائمی چون موجودات چندحالتی	بهترین برای نمایش جنبه‌های مکانیکی / موقتی فرایندهایی چون متابولیسم	مزایا

### نمودار رابطه موجود SBGN

نماد SBGN در روابط موجود بیشتر بر تأثیراتی که موجودات بر تغییر شکل یکدیگر دارند تأکید دارد تا خود تغییر شکل‌ها. می‌توان تصور کرد که هر یک از روابط نشان‌دهنده یک نتیجه مشخص از آزمایش علمی یا مقاله است. نکات اضافی روی نقشه نشان‌دهنده دانشی که ما از تأثیر موجودات بر یکدیگر داریم، می‌باشد. برخلاف نمودار فرایند، که فرایندهای مختلف بر یکدیگر تأثیر داشتند، روابط مستقل هستند و این استقلال اجتناب از انفجارهای ترکیبی اصلی در نمودارهای فرایند است. برعکس نمودارهای فرایند یک موجود داده‌شده ممکن است یک‌بار ظاهر شود. خوانندگان با اولین نگاه تأثیرات محتمل و تراکنش‌هایی که بر موجود تأثیر می‌گذارد را درمی‌یابند بدون اینکه مجبور باشند کل نمودار را برای کشف حالت‌های مختلفی که یک موجود ممکن است در آن باشد بگردند، یا تمامی لبه‌ها را در جستجوی نقاط اتصال فرایند مربوط جستجو کنند.

نمادهای رابطه در نمودارهای رابطه موجود از نمایش تراکنش‌ها و حالت ترکیبات متغیر پشتیبانی می‌کند ف بنابراین به نماد این امکان را می‌دهد که فرایندهای خاصی را توصیف کند که نمی‌توان آن‌ها را در نمودارهای فرایند بیان کرد

مانند مدولاسیون آلوستریک. در نمودارهای فرایند می‌توان شکل‌گیری ترکیب گیرنده - لیگاند را نشان داد، اما این امکان وجود ندارد که بدون توضیحات اضافی بگوییم آن ترکیب فعال‌تر از گیرنده به‌تنهایی است؛ روابط موجود این مورد را با اجازه تراکنش با لیگاند برای تلفیق ترکیب متغیرهای که نشان‌دهنده فعالیت هستند را پشتیبانی می‌کند. بده و بستن این است که دنبال کردن موقعیت فعلی در روابط موجود دشوار است، زیرا توالی رویدادها به‌وضوح توصیف نشده است (شکل 2؛ a, b).

نمودار سطح 1 روابط موجود SBGN سه نوع تصویر نگاره را تعریف می‌کند: نقاط اتصال موجود، حالات و تأثیرات (عوامل منطقی نقاط اتصال موجود هستند). ما نمادها و قوانین را برای برنامه‌نویسی رایانه‌ای خلاصه کرده‌ایم (یادداشت تکمیلی 3). در شکل b3 ما یک نمونه کامل از نمودار رابطه موجود SBGN را نشان داده‌ایم.

جدول 3 فهرست سیستم‌های نرم‌افزاری که از SBGN پشتیبانی می‌کنند یا در حال توسعه پشتیبانی از SBGN هستند		
نام	سازمان	لینک
Arcadia	مرکز سیستم‌های منسجم زیست‌شناسی منچستر، بریتانیا	<a href="http://arcadiapathways.sourceforge.net/">http://arcadiapathways.sourceforge.net/</a>
Athena	دانشگاه واشنگتن، سیاتل، WA، ایالات متحده آمریکا	<a href="http://www.codeplex.com/athena/">http://www.codeplex.com/athena/</a>
BioModels Database	موسسه بیوانفورماتیک اروپا، کمبریج، بریتانیا	<a href="http://www.ebi.ac.uk/biomodels/">http://www.ebi.ac.uk/biomodels/</a>
BioUML	موسسه سیستم‌های زیست‌شناسی، Novosibirsk، روسیه	<a href="http://www.biouml.org/">http://www.biouml.org/</a>
ByoDyn	موسسه شهرداری d'Investigació Mèdica، بارسلون،	<a href="http://byodyn.imim.es/">http://byodyn.imim.es/</a>

	اسپانیا	
<a href="http://www.celldesigner.org/">http://www.celldesigner.org/</a>	موسسه سیستم‌های زیست‌شناسی، توکیو	CellDesigner
<a href="http://www.csse.monash.edu.au/~mwybrow/dunnart/">http://www.csse.monash.edu.au/~mwybrow/dunnart/</a>	دانشگاه Monash، ملبورن، استرالیا	Dunnart
<a href="http://www.pathwayeditor.org/">http://www.pathwayeditor.org/</a>	مرکز انفورماتیک ادینبورگ، ادینبورگ، بریتانیا	Edinburgh Pathway Editor
<a href="http://jjj.biochem.sun.ac.za/">http://jjj.biochem.sun.ac.za/</a>	دانشگاه Stellenbosch، Stellenbosch، آفریقای جنوبی	JWS Online
<a href="http://strc.herts.ac.uk/bio/maria/Apostrophe/">http://strc.herts.ac.uk/bio/maria/Apostrophe/</a>	دانشگاه STRI، Hertfordshire، هات فیلد، بریتانیا	NetBuilder
<a href="http://www.pantherdb.org/pathway/">http://www.pantherdb.org/pathway/</a>	مرکز هوش مصنوعی، SR I، international، CA، Menlo Park، ایالات متحده آمریکا	PANTHER
<a href="http://www.reactome.org/">http://www.reactome.org/</a>	موسسه بیوانفورماتیک اروپا، کمبریج، بریتانیا	Reactome
<a href="http://vanted.ipk-gatersleben.de/">http://vanted.ipk-gatersleben.de/</a>	IPK، Gatersleben، Gatersleben، آلمان	Vanted
<a href="http://www.bilkent.edu.tr/~bcbi/pvs.html">http://www.bilkent.edu.tr/~bcbi/pvs.html</a>	دانشگاه Bilkent، آنکارا، ترکیه	VISIOweb

## نمودار جریان فعالیت SBGN

استراتژی‌ای که برای مواجهه با پیچیدگی‌های شبکه بیوشیمیایی یا بادانش کم و یا غیرمستقیم استفاده می‌شود آن است که به انتخاب خود جزییات فرایندها را نادیده بگیریم و در عوض تأثیر بین موجودات را مستقیماً نشان دهیم. نمودارهای جریان فعالیت SBGN به قوس‌های تعدیلی این امکان آر می‌دهد که مستقیماً فعالیت‌های مختلف را به هم ربط دهند تا اینکه به نمایش موجودات و فرایندها یا روابطشان را همان گون که ذکر شد بپردازند. در عوض نشان دادن جزییات واکنش‌های بیوشیمیایی با نقاط اتصال فرایند و قوس‌های مرتبط، نمودارهای جریان فعالیت تنها تأثیرات را نشان می‌دهند مانند "تحریک" و "بازدارندگی" بین فعالیت‌های نشان داده‌شده توسط موجودات مولکولی (شکل 2c). برای مثال یک علامت فعالیت پروتئین برون سلولی تراگذاری را "تحریک" می‌کند (توجه داشته باشید که جریان فعالیت توالی زنجیره‌ای تأثیرات را حفظ می‌کند). از آنجایی که اکثر نمودارهای مسیریابی علائم در ادبیات فعلی زیست‌شناسی ضرورتاً نمودارهای جریان فعالیت هستند، ما انتظار داریم که بسیاری از زیست‌شناسان با این نوع از نمودارها آشنایی داشته باشند.

با نادیده گرفتن فرایندها و حالات موجود، در مقایسه با یک نمودار فرایند مساوی تعداد نقاط اتصال در نمودار جریان فعالیت کاهش چشم‌گیری خواهد داشت (شکل 2c, a). نمودارهای جریان فعالیت برای نمایش تأثیرات آشفتگی‌ها و اختلالات مطلوب هستند چه ژنتیک باشند و چه محیطی، زیرا مکانیزم کامل این آشفتگی‌ها ممکن است ناشناخته باشد و یا ربطی به اهداف تحقیق نداشته باشند. نقطه‌ضعف نمودارهای جریان فعالیت این است که ممکن است ابهامات بیش‌ازحدی داشته باشند. برای مثال اساس بیوشیمیایی یک تأثیر مثبت یا منفی در سیستم داده‌شده بدون تعریف باقی می‌ماند. به این دلیل این نوع از نمودار SBGN نباید به‌تنهایی وجود داشته باشد؛ چنانچه ممکن باشد باید همراه با نمودارهای مفصل رابطه موجود و نمودارهای فرایند باشد و تنها برای اهداف بررسی از آن استفاده شود. ما انتظار داریم که بتوان نمودارهای جریان فعالیت را به‌طور مکانیکی از نمودارهای فرایند و رابطه موجود تولید کرد و هم‌اکنون نیز در حال انجام مراحل اولیه در آن مسیر هستیم.

نمودار سطح 1 جریان فعالیت SBGN چهار نوع اصلی از تصویر نگاره را تعریف می کند ک نقاط اتصال فعالیت، نقاط اتصال حاوی، قوس های تعدیلی و عاملان منطقی (یادداشت تکمیلی 4). شکل 3 c یک نمونه کامل از نمودار جریان فعالیت SBGN را نشان می دهد.

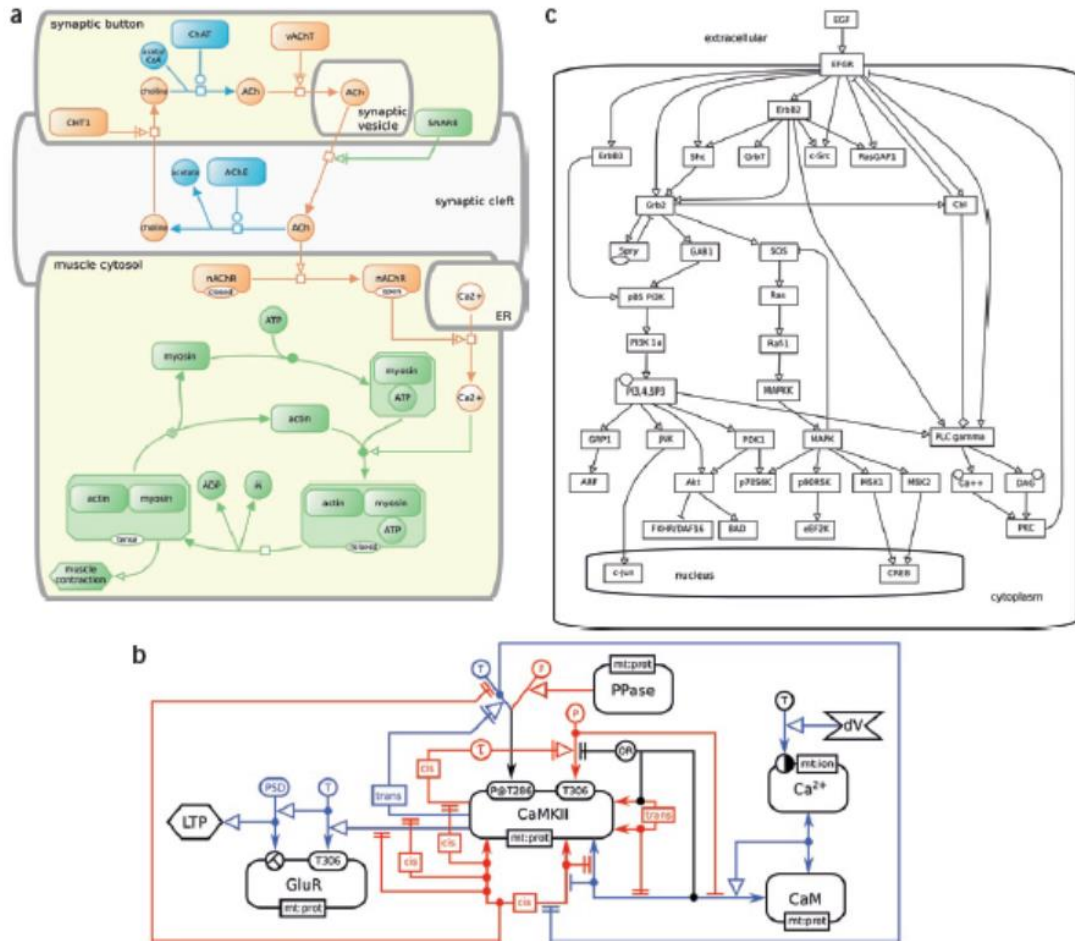
### مشارکت و چشم اندازهای آینده

وبسایت SBGN (<http://sbgn.org/>) پورتالی برای تمامی چیزهای مرتبط با SBGN است. افراد علاقه مند می توانند در مباحث SBGN با ملحق شدن در فهرست بحث SBGN ([sbgn-discuss@sbgn.org](mailto:sbgn-discuss@sbgn.org)) شرکت کنند. جلسات رو در روی جامعه SBGN معمولاً در کارگروه های ماهواره ای تشکیلیم شوند و در وبسایت و فهرست پستی اعلام می شوند.

استانداردسازی یک نماد برای ارائه شبکه های تراکنش های بیو شیمیایی تاکنون برخلاف تلاش های متعدد و مهجور در آن مسیر هم چنان یک هدف دست نیافتنی باقی مانده است. تنها با استاندارد کردن این نمادهاست که زیست شناسان، طراحان و دانشمندان علوم رایانه خواهند توانست به تبادل توصیف های صحیح از سیستم های پیچیده پردازند - هم چنان که دانش جمعی ما گسترش می یابد کاری بس پرزحمت و دشوار خواهد بود. SBGN تأثیر بسیاری از تلاش های پیشین گرفته است آنها را باهم ترکیب کرده و هم چنین ایده های جدیدی را معرفی کرده تا بر محدودیت های سایر نمادها فائق آید.

ما با استفاده از روش جامعه محور که شامل خیل عظیمی از گروه ها و افراد علاقه مند است (شامل افرادی که در پژوهش های پیشین شرکت داشته اند نیز می شود)، اولین نسخه از سه زبان SBGN را گسترش داده و انتشار دادیم. این سه زبان عبارتند از: نمودار فرایند، نمودار رابطه موجود و نمودار جریان فعالیت.

پژوهش های آینده سه زبان هم چنان که این زمینه رشد می کند و تنوع می یابد، باید حول محور چالش های اصلی که هم اکنون سیستم های جامعه زیست شناسی با آن روبروست باشد. برای مثال نمایش ساختارهای فضایی و رویدادهای فضایی از مدل های ترکیبی و تعدیلی و تولید پویای اجزا و تخریب آنها هم چنان حوزه های ناشناخته ای باقی مانده اند.



شکل 3 نمونه‌ای از نمودار SBGN. (a) نمودار فرایند نشان‌دهنده سنتز ناقل عصبی استیل کولین در دکمه سیناپسی یک پایانه عصبی است، در شکاف سیناپسی رها می‌شود، در شکاف سیناپسی به مواد کوچک‌تر شکسته می‌شود، شبیه‌سازی فرا - سیناپسی گیرنده‌هایش و پیامدهای بعدی بر روی انقباض عضله را نشان می‌دهد. رنگ‌ها به منظور افزایش معنای زیستی بکار رفته‌اند، آبی نشان‌دهنده واکنش‌های کاتالیزوری، نارنجی برای نقل و انتقال بین اجزا (شامل یون‌های نشانه‌گذاری نشده، در کانال‌ها) و سبز برای پروتئین‌های انقباضی. باین حال باید خاطر نشان کرد که آن رنگ‌ها بخشی از نماد نمودار فرایند SBGN نیستند و نباید تفسیر نگراره را تغییر دهند. (b) نمودار رابطه موجود SBGN نشان‌دهنده تراگذاری است، به وسیله کیناز کلسیم / کالمودولین II، با تأثیر افزایش ولتاژ القاشده کلسیم برون سلولی به نیرومندی سازی بلندمدت (LTP) سیناپس‌های عصبی، که به وسیله ترا جایی گیرنده‌های گلوتامیک انگیخته شده‌اند. نمودار به توصیف روابط متنوع بین فسفری شدن مونومرهای کیناز و تطبیقان‌ها



می‌پردازد. رنگ‌ها برای برجسته‌تر کردن مسیر روابط نسبت به فنوتیپ هاست؛ روابط آبی LTP را افزایش می‌دهند در حالی که قرمزها مانع این افزایش می‌شوند. (c) نمودار جریان فعالیت SBGN نشان‌دهنده آبشار علائم است که با فاکتور رشد اپیدرمی انگیخته می‌شود، و از غشای پلازما به هسته می‌رود. نمودار از مرجع 30 گرفته شده است.

## تشکر و قدردانی

توسعه SBGN بیشتر با حمایت سازمان توسعه فناوری صنعتی و انرژی نوین دولت ژاپن میسر شد. کارگروه ه ای SBGN نیز با حمایت‌های مالی سازمان‌های زیر برگزار شدند: شورای تحقیقات علمی زیست‌شناسی و بیو تکنولوژی بریتانیا، موسسه ملی فناوری و علوم پیش رفته ژاپن، موسسه علوم و فناوری اکیناوا، آزمایشگاه اروپایی مدیا، هایدبرگ، آلمان و موسسه بک من در موسسه کالیفرنایی فناوری، پاسادانا، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا. شرکت‌کنندگان در جلسه نویسندگان ژاپنی مورد حمایت آژانس فناوری و علوم ژاپن بودند و نیز تحت حمایت پروژه شبکه ژنی وزارت آموزش و پرورش ژاپن، فرهنگ، ورزش، علوم و فناوری بودند. S.M.I.G. و A.S. از شورای تحقیق علوم فیزیکی و مهندسی بریتانیا تقدیر به عمل می‌آورد. F.T.B. از موسسه ملی سلامت به دلیل حمایت تشکر می‌کند

(NIH; grant 1R01GM081070-01). شرکت‌های A.L.S.K.M.I.A. و K.K. تحت حمایت برنامه

تحقیق درون دانشگاهی NIH، مرکز تحقیقات سرطانی، موسسه ملی سرطان (NIH) بودند.

نکته: اطلاعات تکمیلی در وبسایت Nature Biotechnology در دسترس می‌باشند.

1. Larkin, J.H. & Simon, H.A. Why a diagram is (sometimes) worth ten thousands words. *Cogn. Sci.* **11**, 65–100 (1987).
2. Lazebnik, Y. Can a biologist fix a radio?—Or, what I learned while studying apoptosis. *Cancer Cell* **2**, 179–182 (2002).
3. Gortner, R.A. *Outlines of Biochemistry*. (Wiley, New York, 1949).
4. Dagley, S. & Nicholson, D.E. *An Introduction to Metabolic Pathways* (Wiley, New York, 1970).
5. Michal, G. *Biochemical Pathways* (wall chart). (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany, 1984)
6. Sel'kov, E.E., Goryanin, I.I., Kaimatchnikov, N.P., Shevelev, E.L. & Yunus, I.A. Factographic data bank on enzymes and metabolic pathways. *Studia Biophysica* **129**, 155–164 (1989).
7. Karp, P.D. & Paley, S.M. Representations of metabolic knowledge: pathways. *Proc. Int. Conf. Intell. Syst. Mol. Biol.* **2**, 203–211 (1994).
8. Goto, S. *et al.* Organizing and computing metabolic pathway data in terms of binary relations. *Pac. Symp. Biocomput.* **PSB97**, 175–186 (1997).
9. Brown, C.T. *et al.* New computational approaches for analysis of cis-regulatory networks. *Dev. Biol.* **246**, 86–102 (2002).
10. Demir, E. *et al.* PATIKA: an integrated visual environment for collaborative construction and analysis of cellular pathways. *Bioinformatics* **18**, 996–1003 (2002).
11. Sauro, H.M. *et al.* Next generation simulation tools: the Systems Biology Workbench and BioSPICE integration. *OMICS* **7**, 355–372 (2003).
12. Funahashi, A., Morohashi, M., Kitano, H. & Tanimura, N. CellDesigner: a process diagram editor for gene-regulatory and biochemical networks. *BIOFILICO* **1**, 159–162 (2003).
13. Kohn, K.W. Functional capabilities of molecular network components controlling the mammalian G1/S cell cycle phase transition. *Oncogene* **16**, 1065–1075 (1998).
14. Kitano, H. A graphical notation for biochemical networks. *BIOFILICO* **1**, 169–176 (2003).
15. Pirson, I. *et al.* The visual display of regulatory information and networks. *Trends Cell Biol.* **10**, 404–408 (2000).
16. Cook, D.L., Farley, J.F. & Tapscott, S.J. A basis for a visual language for describing, archiving and analyzing functional models of complex biological systems. *Genome Biol.* **2**, research0012.1–0012.10 (2001).
17. Longabaugh, W.J.R., Davidson, E.H. & Bolouri, H. Visualization, documentation, analysis, and communication of large-scale gene regulatory networks. *Biochim. Biophys. Acta* **1789**, 363–374 (2009).
18. Kohn, K.W. Molecular interaction map of the mammalian cell cycle control and DNA repair systems. *Mol. Biol. Cell* **10**, 2703–2734 (1999).
19. Kohn, K.W., Aladjem, M.I., Weinstein, J.N. & Pommier, Y. Molecular interaction maps of bioregulatory networks: a general rubric for systems biology. *Mol. Biol. Cell* **17**, 1–13 (2006).
20. Demir, E. *et al.* An ontology for collaborative construction and analysis of cellular pathways. *Bioinformatics* **20**, 349–356 (2004).
21. Kitano, H., Funahashi, A., Matsuoka, Y. & Oda, K. Using process diagrams for the graphical representation of biological networks. *Nat. Biotechnol.* **23**, 961–966 (2005).
22. Moodie, S.L., Sorokin, A.A., Goryanin, I.I. & Ghazal, P. A graphical notation to describe the logical interactions of biological pathways. *J. Integr. Bioinform.* [Au: Correct publication is only one page?] **3**, 36–46 (2006).
23. Raza, S. A logic-based diagram of signalling pathways central to macrophage activation. *BMC Syst. Biol.* **2**, 36 (2008).
24. Hucka, M. *et al.* The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics* **19**, 524–531 (2003).
25. Britton, C., Jones, S., Kutar, M., Loomes, M. & Robinson, B. Evaluating the intelligibility of diagrammatic languages used in the specification of software. in *Theory and Application of Diagrams: Diagrams 2000* (eds. Anderson, M., Cheng, P. & Haarslev, V.) 376–391 (Springer, New York, 2000).
26. Narayanan, N.H. & Hübscher, R. Visual language theory: towards a human-computer interaction perspective. in *Visual Language Theory* (eds. Marriott, K. & Meyer, B.) 85–127 (Springer, New York, 1998).
27. Saraiya, P., North, C. & Duca, K. Visualizing biological pathways: requirements analysis, systems evaluation and research agenda. *Inform. Visual* **4**, 191–205 (2005).
28. Funahashi, A. *et al.* CellDesigner 3.5: a versatile modeling tool for biochemical networks. *Proc. IEEE* **96**, 1254–1265 (2008).
29. Le Novère, N., Courtot, M. & Laibe, C. Adding semantics in kinetics models of biochemical pathways. in *Proc. 2nd Intl. Symp. Exp. Stand. Cond. Enzyme Characterizations*, Rüdeshheim, Germany, March 19–23, 2006 (Beilstein Institute, Frankfurt, 2007). <<http://www.beilstein-institut.de/index.php?id=196>>
30. Anonymous. MAP kinases. Gene set bank. *Riken BioResource Center DNA Bank* <<http://www.brc.riken.go.jp/lab/dna/en/GENESETBANK/index.html>> (August 19, 2008).
31. Riechelmann, H. Cellular and molecular mechanisms in environmental and occupational inhalation toxicology. *GMS Cur. Topics. Otorhinolaryngol.—Head Neck Surg.* **3**, Doc02 (2004).
32. Schlessinger, J. Epidermal growth factor receptor pathway. *Sci. Signal.* (connections map in the database of cell signaling, as seen May 29, 2009). <[http://stke.sciencemag.org/cgi/cm/stkecm;CMP\\_14987](http://stke.sciencemag.org/cgi/cm/stkecm;CMP_14987)>
33. Anonymous. MAPK signaling pathway, *Homo sapiens*. *KEGG Pathway hsa04010* <<http://www.genome.jp/kegg/pathway/hsa/hsa04010.html>> (July 15, 2009).
34. Kholodenko, B. Negative feedback and ultrasensitivity can bring about oscillations in the mitogen-activated protein kinase cascades. *Eur. J. Biochem.* **267**, 1583–1588 (2000).