

تفاوت رفتار جمعی ژن‌ها در سلول سالم و سرطانی از افق فیزیک آماری وارون

عباس کریمی ریزی، مینا زمانی، امیرحسین شیرازی و غلامرضا جعفری

دانشکده فیزیک، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

پست الکترونیکی: a.karimirizi@mail.sbu.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۰۴؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۷/۰۵/۱۰)

چکیده

سرطان عموماً به عنوان بیماری ژن‌ها شناخته می‌شود. تلاش‌های صورت گرفته پیرامون کنترل و درمان سرطان به طور عمده بر اساس شناخت ژن‌های مؤثر در سرطان‌های مختلف، تاکنون با چالش‌های زیادی همراه بوده است. در نگاه پیچیدگی، حرکت‌های جمعی برآمده از برهم‌کنش‌های سیستم‌های بس‌ذره‌ای (سلول) تنها با مطالعه اجزای آن سیستم (ژن‌ها) قابل توصیف نیست و با دانستن این که هر جز (ژن) چگونه کار می‌کند، نمی‌توان درک کاملی از مقیاسی بزرگ‌تر (سلول) با سازمان‌دهی مرتبه-بالاتری پیدا کرد. می‌دانیم که بیان هر ژن بر بیان سایر ژن‌ها اثر می‌گذارد و وجود این همبستگی سبب تشکیل یک حرکت جمعی می‌شود که خود باعث اثر گذاشتن روی بیان سایر ژن‌ها می‌شود. در این مقاله، به جای دنبال کردن نگاه فروکاست گرایانه رایج، با استفاده از تکنیک‌های فیزیک آماری وارون، شبکه برهم‌کنشی بین ژن‌ها استنباط شده و با استفاده از نظریه توازن تفاوت رفتار اجتماعی ژن‌های سالم و سرطانی، به عنوان یک کل نشان داده شده است، نتایج ما نشان می‌دهد که توزیع مثلث‌های ایجاد شده در شبکه از یک الگوی توانی پیروی می‌کند و انرژی شبکه سالم از شبکه سرطانی بیشتر است.

واژه‌های کلیدی: سرطان، فیزیک آماری وارون، استنباط آماری، شبکه پیچیده، شبکه تنظیم ژن، نظریه توازن

۱. مقدمه

پستان و پروستات هنوز به ترتیب از شایع‌ترین انواع سرطان در زنان و مردان است و موارد سرطان ریه در زنان در حال افزایش است [۳]. یکی از مهم‌ترین مشکلات در درمان سرطان، تشخیص به موقع و زود هنگام آن است. در این مقاله به دنبال شناخت سرطان، از نقطه نظر فیزیک آماری و سیستم‌های پیچیده هستیم؛ چرا که داشتن درک درستی از این پدیده کمک قابل توجهی به کنترل و درمان این بیماری می‌کند.

سرطان نامی است که به مجموعه بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که از تکثیر مهار نشده سلول‌ها پدید می‌آیند [۱]. بر خلاف تمام پیشرفت‌های سال‌های گذشته در پزشکی، هنوز در کنترل و درمان سرطان با چالش‌های فراوانی روبه‌رو هستیم. در سال ۲۰۱۲، تعداد کودکان زیر ۱۵ سال مبتلا به سرطان حدود ۱۶۵۰۰۰ نفر گزارش شده است و در سال ۲۰۱۵، حدود ۵/۹۰ میلیون نفر مبتلا به سرطان بوده‌اند [۲]. سرطان

کردن نقش ژن‌ها در رفتارهای جمعی و الگوهای مشاهده شده در شبکه‌های سالم و سرطانی باشیم.

۲. داده‌ها

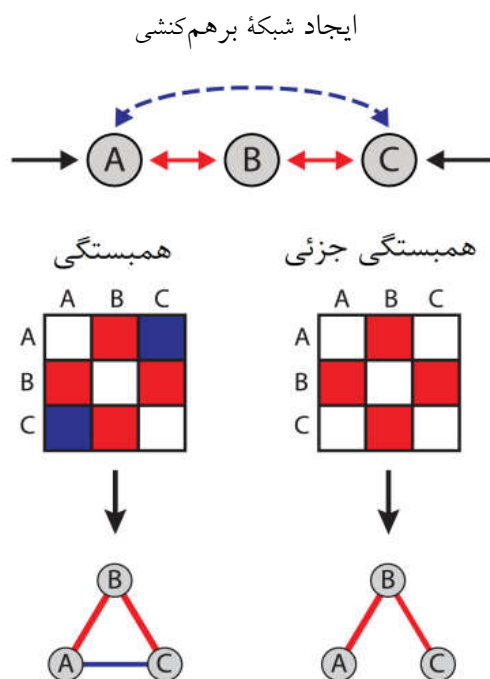
توالی‌یابی RNA یا RNA-Sequencing فناوری است که با بهره‌گیری از توانایی‌های «توالی‌یابی نسل بعدی» برای به دست آوردن تصویری کلی از حضور و مقدار RNA از ژنوم در یک بازه زمانی خاص استفاده می‌کند. در این مطالعه، مجموعه داده‌های بیان ۲۰۵۳۲ ژن از ۱۱۴ نمونه سالم و ۷۶۴ نمونه سرطانی از سرطان سینه (BRCA) ^۱ به دست آمده از فناوری توالی‌یابی RNA از پروژه TCGA به کار گرفته شده است [۶]. به منظور مقایسه داده‌های مربوط به بافت سالم و سرطانی، ۱۱۴ نمونه از بافت سرطانی به طور تصادفی از بین ۷۶۴ نمونه انتخاب شده است. به منظور آن که مطالعه این دو دسته از داده‌ها از لحاظ محاسباتی مقدر باشد، از بین ۲۰۵۳۲ ژن‌های خانه‌بان حذف شده و با اعمال حد آستانه‌ای، در نهایت ۳۱۴ ژن با ۱۱۴ نمونه سالم و ۱۱۴ نمونه سرطانی باقی مانده است. ژن‌خانه‌بان به ژن‌هایی می‌گویند که ساختاری هستند و یاخته‌ها به آنها برای پاسداری نگهداشت کارکردشان، به ویژه کارکردهای پایه‌ای یاخته، نیاز دارند. این ژن‌ها در همه یاخته‌های جانداران بیان می‌شوند. از ژن‌ها و نمونه‌های موجود، ماتریسی با مقادیر بهنجار و استاندارد شده‌ای از مقادیر بیان شده ژن‌ها ساخته شده که از آن ماتریس کواریانس سطوح بیان قابل محاسبه است. هر درایه‌ای از ماتریس کواریانس، C_{ij} ، ضریب همبستگی پیرسون بین سطح بیان دو ژن متناظر است. ضریب همبستگی پیرسون برای یک نمونه آماری با n زوج داده (X_i, Y_i) به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$C_{ij} = \frac{\sum_{l=1}^n (X_l - \langle X \rangle)(Y_l - \langle Y \rangle)}{\sqrt{\sum_{l=1}^n (X_l - \langle X \rangle)^2} \sqrt{\sum_{l=1}^n (Y_l - \langle Y \rangle)^2}}, \quad (1)$$

سرطان معمولاً به عنوان بیماری ژن‌ها شناخته می‌شود؛ تعریفی که بر تحلیل سطح (مقدار) بیان ژنی تومورها تأکید می‌کند. بیان ژن فرایندی است که در آن اطلاعات درون ژن استفاده می‌شود تا یک محصول کاربردی (معمولاً پروتئین) ساخته شود. مراحل مختلفی را می‌توان برای فرایند بیان ژن در نظر گرفت که عموماً شامل رونویسی، اتصال RNA، ترجمه و تغییرات بعد از ترجمه یک پروتئین است. تنظیم ژن به سلول این امکان را می‌دهد تا بتواند ساختار و کاربرد خود را کنترل کند و این مسئله پایه‌ای است برای تفاوت‌های سلولی (تمایز)، دگرگونی (تکامل) و مهارت تطبیق ارگانیسم‌ها با شرایط جدید. از آنجا که تمام سلول‌های بدن ما از یک سلول مشتق شده‌اند، تفاوت‌ها بین سلول‌ها، نتیجه بیان شدن یا نشدن قسمت‌هایی از ژن است. به طور خلاصه، کدهای ژنتیکی که در رشته‌های DNA ذخیره شده‌اند به وسیله بیان ژن، تفسیر می‌شوند و خصوصیات و نحوه بیان ژن باعث به وجود آمدن فنوتیپ در ارگانیسم خواهد شد [۴].

در حقیقت، هر سلول از بدن، یک سیستم بس‌ذره‌ای متشکل از تعداد بسیار زیادی ژن است که از طریق فرایندهای تنظیمی سطح بیان ژن بر یکدیگر اثر می‌گذارند. بنابراین، بیان هر ژن می‌تواند سبب کمتر یا بیشتر بیان شدن ژن دیگری شود. به عبارتی، با یک سیستم پیچیده روبه‌رو هستیم که اجزای آن یعنی ژن‌ها طی فرایندهای تنظیمی با یکدیگر در حال برهم‌کنش هستند و نتیجه این برهم‌کنش‌ها یک حرکت جمعی برآمده از این سیستم است که خود بر سطح بیان ژن‌ها نیز اثر می‌گذارد. بنابراین ما با شبکه‌ای از برهم‌کنش‌ها روبه‌رو هستیم که رئوس آن شبکه، ژن‌ها و برهم‌کنش‌های تنظیمی بین هر دو ژن، به عنوان پیوند (یال) متصل‌کننده آن دو رأس (ژن) در نظر گرفته می‌شوند. در ادامه می‌خواهیم برهم‌کنش بین اعضای این سیستم را با استفاده از تکنیک‌های «مکانیک آماری وارون [۵]» استنباط کنیم و با تشکیل شبکه توصیف‌کننده این برهم‌کنش‌ها به دنبال پیدا

۱. Breast invasive carcinoma



شکل ۱. (رنگی در نسخه الکترونیکی) اگر به ماتریس همبستگی اکتفا کنیم، گمان می‌کنیم که بیان ژن A بر ژن C نیز اثر مستقیم دارد، در حالی که ارتباط این دو به خاطر ژن واسطه B است. برای حذف عناصر واسطه، می‌بایست از ماتریس همبستگی جزئی استفاده کرد. ماتریس همبستگی جزئی قرینه ماتریس برهم‌کنش J است.

است. به عنوان مثال، در مدل آیزینگ [۷]، نقطه آغازین مطالعه، مدلی است که برهم‌کنش بین اسپین‌ها را توصیف می‌کند و هدف به دست آوردن مشاهده پذیرهایی مثل مغناطش اسپین‌ها و همبستگی است. در «فیزیک آماری وارون»، نقطه آغاز مشاهده، سیستمی است که پارامترهای میکروسکوپی آن را نمی‌دانیم و می‌خواهیم آنها را به دست آوریم. در مثال مدل آیزینگ وارون، برهم‌کنش بین اسپین‌ها را نمی‌دانیم، با این وجود، می‌خواهیم با استفاده از اندازه‌گیری مغناطش‌ها، همبستگی‌ها و سایر مشاهده پذیرها، آنها را استنباط کنیم. به طور کلی، هدف در فیزیک آماری وارون، استفاده از داده‌های موجود برای استنباط پارامترهایی است که یک سیستم را توصیف می‌کنند؛ مثلاً ضرایب جفت‌شدگی در هامیلتونی یک سیستم اسپینی. برای این کار، روابط بین قوانین میکروسکوپی و مشاهده پذیرها باید وارون شود. خوشبختانه روش‌های استنباط مبتنی بر

برای ژن i و ژن j ، $-1 \leq C_{ij} \leq 1$ ، که اگر C_{ij} برابر با یک [منفی یک] باشد به معنی همبستگی کامل [معکوس] این دو ژن است. یعنی با زیاد شدن سطح بیان ژن i سطح بیان ژن j حتماً زیاد [کم] می‌شود. مقدار $C_{ij} = 0$ به معنای استقلال این دو متغیر یا عدم وجود ارتباط تنظیمی بین آن دو ژن است. اما چنانچه که از تعریف ضریب همبستگی پیروسون مشخص است، C_{ij} شامل اطلاعات زایدی از تأثیر واسطه‌هاست، بنابراین چنان چه که در شکل ۱ نمایش داده شده برای حذف ارتباط واسطه‌ها باید به سراغ همبستگی جزئی رفت.

۳. روش

مسئله استنباط یا فیزیک آماری وارون

هدف اولیه «فیزیک آماری»، به دست آوردن کمیت‌های مشاهده‌پذیر از قوانین میکروسکوپی حاکم بر اجزای سیستم

(۳) برابر بودن گشتاور دوم مدل و داده‌های تجربی:

$$\langle s_i s_j \rangle = \int_S s_i s_j P(S) dS = \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N s_i^m s_j^m = \overline{s_i s_j}, \quad (7)$$

اکنون با استفاده از روش ضرایب لاگرانژ نشان داده می‌شود که [۸]:

$$P(S, \langle S \rangle, C) = \frac{1}{Z} \exp[-(S - \langle S \rangle)^T C^{-1} (S - \langle S \rangle)] s \quad (8)$$

که $J = -C^{-1}$ و $Z = (\gamma\pi)^{-L/2} \det(\gamma C)^{-1/2}$ تعداد اسپین‌ها و L تعداد نمونه‌ها است. در رابطه فوق، $J_{ij} = -\rho_{ij}$ که همبستگی جزئی ژن i و j است. بنابراین برای به دست آوردن ضرایب J_{ij} که معادل با برهم‌کنش بین ژن i و ژن j است، کافی است که منفی وارون ماتریس کواریانس که از داده‌های تجربی به دست آورده‌ایم را محاسبه کنیم. برای این کار از الگوریتم Graphical Lasso استفاده می‌کنیم. Graphical Lasso الگوریتمی است که وارون ماتریس کواریانس یک توزیع چند متغیره گاوسی را حساب می‌کند [۹].

در حقیقت وجود همبستگی، شرط لازم و نه کافی برای ظهور یک حرکت جمعی است. شرط کافی برای حرکت جمعی در چنین شبکه‌ای به چگونگی قرار گرفتن دوتایی‌ها در کنار یکدیگر مربوط می‌شود. نگاه تقلیل‌گرایانه به یک سیستم پیچیده، تحلیل درستی به ما نمی‌دهد و برای درک سیستم نیاز داریم که ساختارهای بزرگ‌تر از اجزای سازنده سیستم، مانند دوتایی‌ها را در نظر بگیریم! بنابراین، شیوه قرارگیری عناصر ماتریس J که ایده‌ای از چگونگی کنار هم نشستن هر دو ژن در این سیستم است بسیار مهم می‌باشد. به طور خلاصه، حرکت جمعی حاصل از این سیستم بس‌ذره در الگوی قرار گرفتن درایه‌های ماتریس برهم‌کنش J نشسته است.

۴. شبکه برهم‌کنشی و نظریه توازن

ماتریس C^{-1} اطلاعات مربوط به همبستگی جزئی متغیرها را نشان می‌دهد. در حقیقت این ماتریس معیاری است از این که متغیرها چقدر نزدیک مقدار متوسط (عناصر قطری) به طور

آنتروپی بیشینه با موفقیت توانسته‌اند برهم‌کنش‌های مستقیم موجود در داده‌های زیستی را استنباط کنند [۸].

اکنون اگر فرض کنیم که هر ژن، یک اسپین و مقدار هر اسپین برابر با سطح بیان یک ژن است و مدل حاکم بر ژن‌ها یک مدل دوتایی است، خواهیم داشت:

$$H(\{s_i\}) = - \sum_{i < j} J_{ij} s_i s_j, \quad (2)$$

که این هامیلتونی مدل شیشه‌ی اسپینی در صورت نبود میدان خارجی است. $\{s_i\}$ ، $i=1, \dots, N$ داده‌های تجربی موجود از سطح بیان ژن‌ها و J_{ij} ضریب جفت‌شدگی ژن i به ژن j است که همان برهم‌کنش بین این دو ژن می‌باشد. هدف ما استنباط ضرایب J_{ij} از داده‌های تجربی است. با توجه به هامیلتونی فوق، توزیع تعادلی بولتزمن برابر خواهد بود با:

$$P(\{s_i\}) = \frac{1}{Z} \exp[\sum_{i < j} J_{ij} s_i s_j], \quad (3)$$

که در آن Z در دل جفت‌شدگی‌ها جا داده‌ایم. توزیع فوق همان توزیعی است که آنتروپی گیبس $S[P]$ را تحت شرایط بهنجار بودن $P(\{s_i\})$ و دارا بودن گشتاور اول و دوم، بیشینه می‌کند.

$$S[P] = - \sum_{\{s_i\}} P(\{s_i\}) \ln P(\{s_i\}), \quad (4)$$

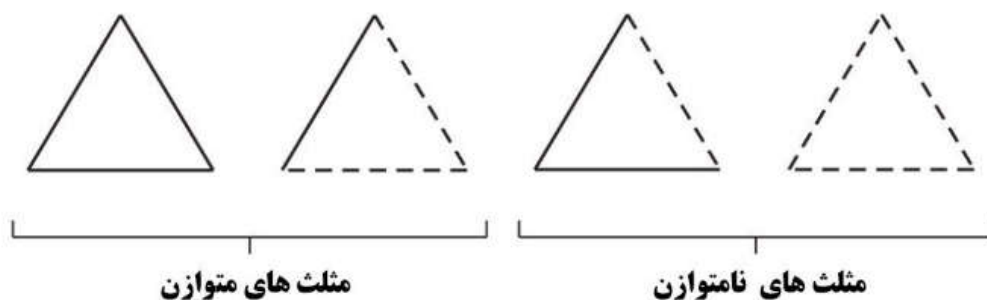
از آنجا که از داده‌های تجربی مقادیر s_i و $s_i s_j$ قابل محاسبه است، گشتاور اول و دوم این داده‌ها را می‌توانیم محاسبه کنیم. یادآوری می‌شود که ابتدا یک مدل دوتایی (شیشه اسپینی) را انتخاب کردیم و اکنون به دنبال استنباط ضرایب J_{ij} از طریق بیشینه کردن آنتروپی تحت قیود زیر هستیم:

(۱) بهنجارش:

$$\int_S P(S) dS = 1, \quad (5)$$

(۲) برابر بودن گشتاور اول مدل و داده‌های تجربی: (می‌خواهیم متوسطی که مدل تولید می‌کند با مقدار متوسط محاسبه شده از داده‌های تجربی یکسان باشد):

$$\langle s_i \rangle = \int_S s_i P(S) dS = \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N s_i^m = \overline{s_i}, \quad (6)$$



شکل ۲. چهار مدل مثلث متوازن یا نامتوازن. خط چین به معنی وزن منفی و خط ممتد به معنی وزن مثبت است.

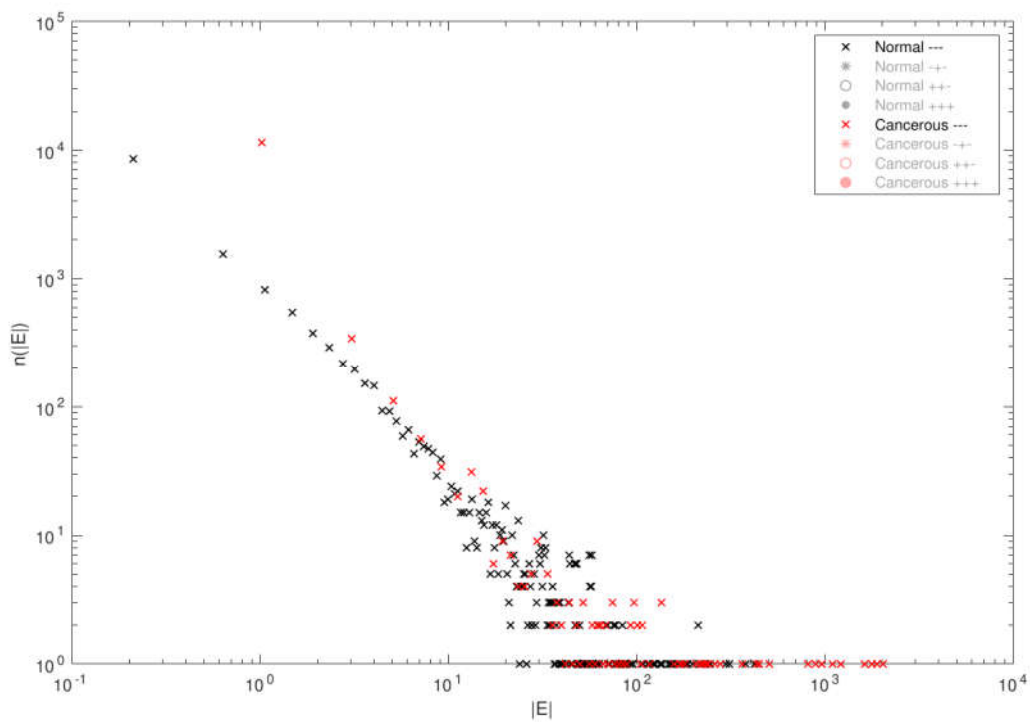
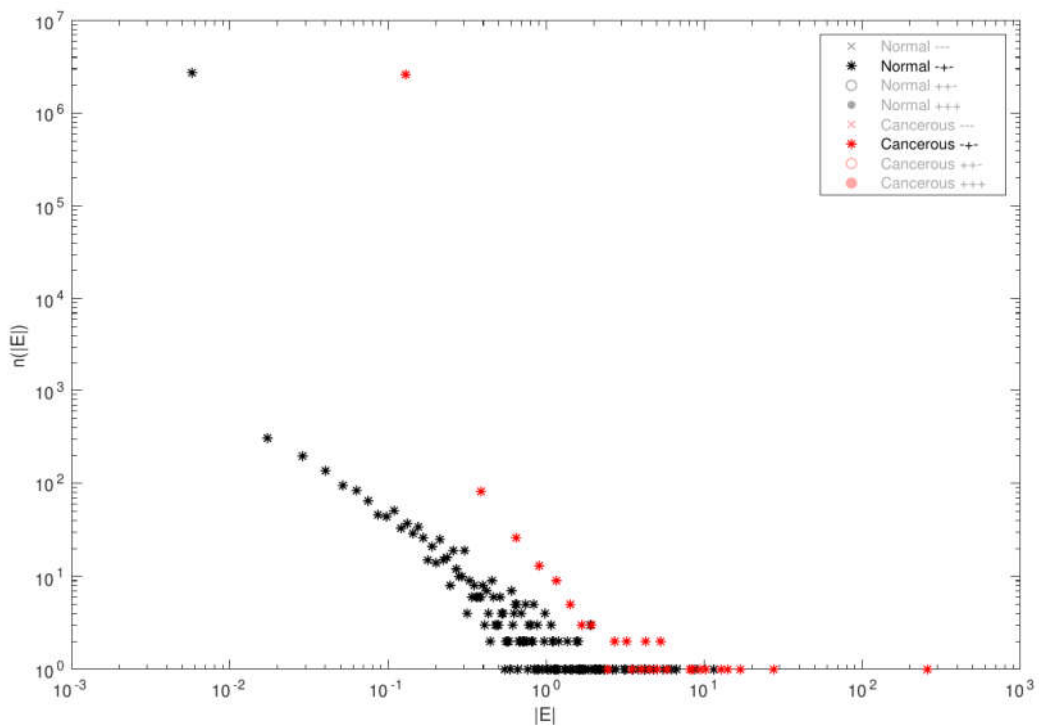
در حقیقت ایده توازن، از نظریه توازن اجتماعی هایدن برگرفته شده است [۱۰ و ۱۱]. اگر دوستی بین دو شخص i و j را با $J_{ij} > 0$ و دشمنی بین آن دو را با $J_{ij} < 0$ نشان دهیم، آنگاه برای هر مثلث، چهار حالت موجود است: (۱) دوست دوست شما، دوست شماست. (۲) دشمن دوست شما، دشمن شماست. (۳) دوست دشمن شما، دشمن شماست. (۴) دشمن دشمن شما، دوست شماست. مقدار J_{ij} اندازه رابطه دوستی و دشمنی را مشخص می‌کند که عددی حقیقی بین ۱ و -۱ است. بنابراین شبکه تنظیم ژن، یک شبکه وزن دار است. اکنون می‌توانیم به هر مثلث انرژی $J_{ij} J_{jk} J_{ki}$ را نسبت دهیم و با جمع زدن روی همه مثلث‌های شبکه، انرژی آن شبکه را محاسبه کنیم انرژی یک شبکه در چارچوب نظریه توازن، طبق تعریف [۱۲-۱۴] برابر است با:

$$H = - \sum_{i < j < k} J_{ij} J_{jk} J_{ki}, \quad (9)$$

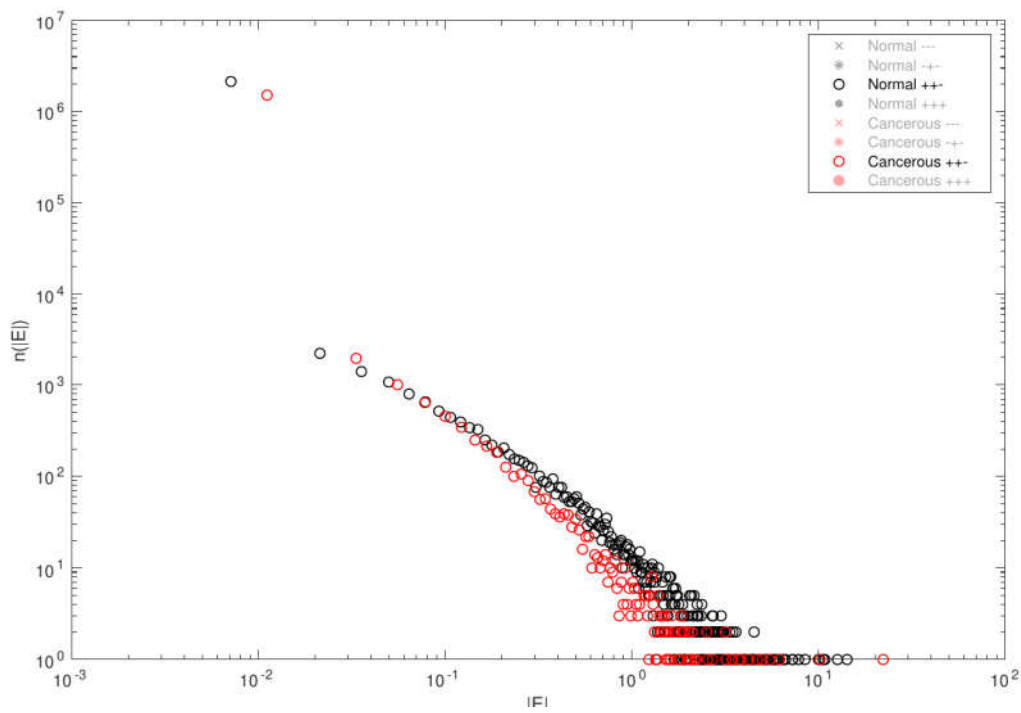
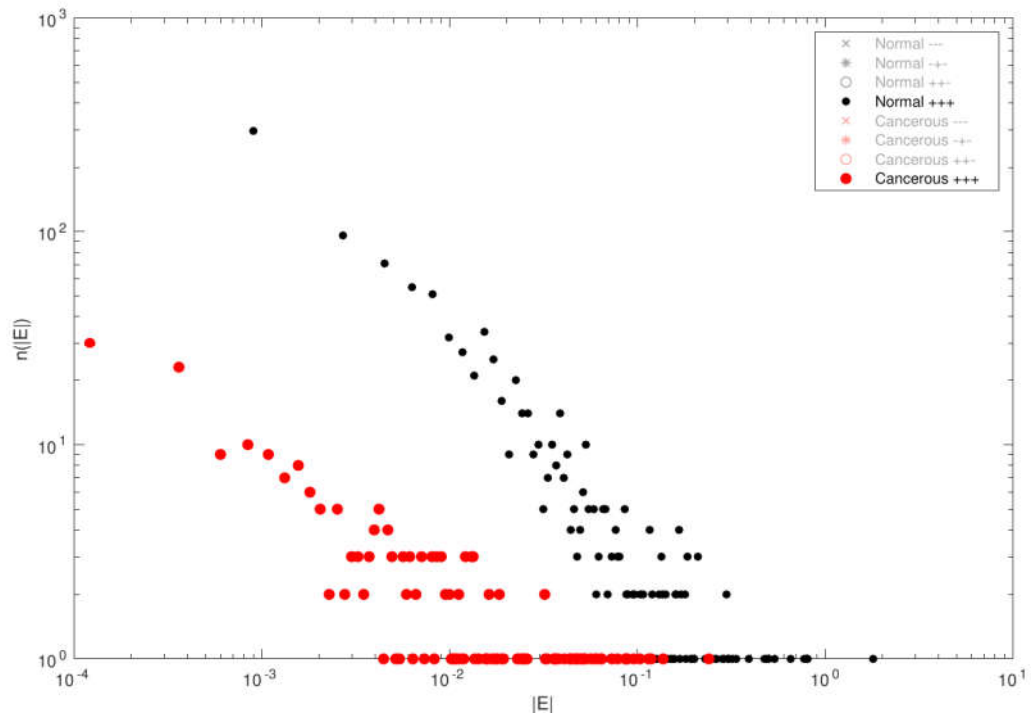
مثلث‌های متوازن دارای انرژی منفی، مشابه با مفهوم پایداری در وضعیت دینامیکی یا مفهوم ناکامی (frustration) در فیزیک و مثلث‌های نامتوازن دارای انرژی مثبت، در تقابل با پایداری اجتماعی و تمایل به تغییر وضعیت هستند. توزیع مثلث‌های نامتوازن و متوازن در ادامه آمده است. در هر دو نمودار تعداد مثلث‌های سرطانی بیشتر از مثلث‌های سالم است. توزیع مثلث‌ها بر اساس انرژی‌شان بر حسب قدرمطلق انرژی آنها در شکل ۳ آمده است و تعداد مثلث‌ها در هر مورد در جدول ۱ مشاهده

متراکم، قرار دارند و تا چه مقدار با سایر متغیرها (عناصر غیرقطری) هم‌زمان تغییر نمی‌کنند. از سوی دیگر، از آنجا که C ماتریس کواریانس یک توزیع چند متغیره گاوسی است، $C^{-1}_{ij} = 0$ اگر و تنها اگر در صورت داشتن همه داده‌ها، ژن i و ژن j به طور مشروط مستقل باشند.

اما معنی ماتریس $J = -C^{-1}$ چیست؟ در حقیقت، J ماتریس همسایگی شبکه است. در علم شبکه یا نظریه گراف، اطلاعات پیوندهای یک شبکه (گراف) را به کمک ماتریس همسایگی آن نمایش می‌دهیم. به این معنی که اگر هر ژن را یک رأس در شبکه در نظر بگیریم، پیوند (یال) بین دو ژن i و j وزنی معادل J_{ij} خواهد داشت. بدیهی است که اگر دو ژن برهم‌کنشی با یکدیگر نداشته باشند، در شبکه برهم‌کنشی پیوندی بین آن دو نیست و $J_{ij} = 0$. در شبکه برهم‌کنشی ژن‌ها، کوچک‌ترین گروهی که به طور مستقیم و غیرمستقیم بر همدیگر اثر می‌گذارند، سه تایی‌هایی هستند که تشکیل مثلثی از روابط را می‌دهند. یعنی اگر به ازای سه رأس $\{i, j, k\}$ در شبکه، $J_{ij} J_{jk} J_{ki} \neq 0$ باشد، آنگاه کوچک‌ترین ساختاری را که بر همدیگر به طور مستقیم و غیرمستقیم اثر می‌گذارند در نظر گرفته‌ایم. بنابراین هر مثلث در شبکه، نماینده گروهی از ژن‌ها است. رئوس مثلث ژن‌ها و اضلاع مثلث وزن پیوند بین دو ژن متناظر است. اگر $J_{ij} J_{jk} J_{ki} > 0$ ، یعنی حاصل ضرب اضلاع مثلث مثبت باشد، مثلث حاصل را، مثلث متوازن و در صورتی که $J_{ij} J_{jk} J_{ki} < 0$ باشد آن مثلث را نامتوازن می‌گوییم. در شکل ۲، درشت حالت‌های (macrostates) مثلث‌ها مشخص شده است.



شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) توزیع انرژی مثلث‌های متوازن و نامتوازن در شبکه بر حسب قدرمطلق انرژی آنها. شکل بالایی توزیع مثلث‌های (-,+) و شکل پایینی توزیع مثلث‌های (-,-) برای دو حالت سالم و سرطانی را نشان می‌دهد.



ادامه شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) توزیع انرژی مثلث‌های متوازن و نامتوازن در شبکه بر حسب قدرمطلق انرژی آنها. شکل بالایی توزیع مثلث‌های $(+,+,+)$ و شکل پایینی توزیع مثلث‌های $(+,+,-)$ برای دو حالت سالم و سرطانی را نشان می‌دهد.

جدول ۱. تعداد مثلث‌ها در هر حالت.

متوازن	نامتوازن	متوازن	نامتوازن	توازن
+++	---	+- -	++ -	نوع مثلث
۳۷۴۰	۶۹۴۵	۱۱۵۳۴	۱۳۲۸۶	تعداد مثلث سالم
۱۹۳۶	۱۴۳۷۶	۴۵۵۸	۲۳۴۴۰	تعداد مثلث سرطانی
۱۸۰۴	- ۷۴۳۱	۶۹۷۶	- ۱۰۱۵۴	تفاضل

است. سلول سرطانی از آنجایی که انرژی کمتری دارد گویا در کمینه‌های موضعی پروفایل انرژی به دام می‌افتد و به همین خاطر به دلیل پویا نبودن دینامیکش کاری جز باز تولید ندارد. پیش از این مشاهده کردیم که حرکت جمعی یک سیستم متناظر با دوتایی‌های موجود در آن سیستم است. بنابراین، در این‌ای-ن مقاله با فاصله گرفتن از نگاه تقلیل‌گرایانه موجود به سرطان [۱۵] نشان داده شد که برای مطالعه سرطان، فقط رفتار تک ژن‌ها در سرشت سلول مهم نیست و ساختارهای مرتبه بالاتری نیز در تشکیل رفتار جمعی دخیل هستند.

می‌شود. بنابراین با توجه به نمودارهای توزیع انرژی و جدول فوق، الگویی توانی در همه نمودارها دیده می‌شود. همین طور، بیشتر بودن انرژی شبکه سالم از شبکه سرطانی قابل مشاهده است.

۵. نتیجه‌گیری

از مشاهده توزیع مثلث‌های متوازن با انرژی منفی و مثلث‌های نامتوازن با انرژی مثبت، مشخص می‌شود که صرف نظر از رفتار توانی آنها، شبکه برهم‌کنشی سالم انرژی بیشتری نسبت به شبکه برهم‌کنشی سرطانی دارد که این به معنای پویایی بیشتر سلول سالم و توانایی آن در تغییر وضعیت خود

مراجع

1. "What Is Cancer?". National Cancer Institute (United states), 09 February 2015.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence, Collaborators. (8 October 2016). "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015". *Lancet*. **388** (10053) 1545.
3. "World Cancer Report 2014", World Health Organization (2014).
4. Genes & Gene Expression". *The Virtual Library of Biochemistry and Cell Biology*. BioChemWeb.org. 2005-12-04. Retrieved 2008-06-10
5. Michele Castellana, William Bialek, "Inverse spin glass and related maximum entropy problems", arXiv:1312.0886
6. "The Cancer Genome Atlas - Data Portal",
7. Huang, Kerson, "Statistical mechanics", (2nd edition), Wiley (1987).
8. R Srichard and S MDebora, Chris Sander <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004182>
9. Friedman, Jerome and Hastie, Trevor and Tibshirani, Robert, "Sparse Inverse Covariance Estimation With the Graphical Lasso", *Biostatistics*. Biometrika Trust (2008).
10. Heider, Fritz, "The Psychology of Interpersonal Relations", John Wiley & Sons (1958).
11. A M Belaza, K Hoefman, J Ryckebusch, A Bramson, van den, M Heuvel, and K Schoors (2017) *Statistical Physics of Balance Theory* (2017) e0183696.
12. Seth A. Marvel, Steven H. Strogatz, Jon M. Kleinberg, "The energy landscape of social balance", arXiv:0906.2893
13. L Hedayatifar, F Hassanibesheli, A H Shirazi, S V

-
15. Michael Ruse, "Entry for "reductionism". The Oxford Companion to Philosophy (2nd ed.). Oxford University Press (2005).
14. J K M Saeedian, N Azimi-Tafreshi, G R Jafari Farahani, and G R Jafari, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **483** (2017) 109.
14. J K M Saeedian, N Azimi-Tafreshi, G R Jafari *Physical Review E* **95** (2017) 022314