

Epigenetik Algoritmanın Yazılıma Uyarlanması

Adaptation to Software of Epigenetic Algorithm

Serdar BİROĞUL

Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, Teknoloji Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

serdarbirogul@duzce.edu.tr

Özetçe- Genetik algoritmaların (GA) başarılı bir çözüm algoritması olarak olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmada Epigenetik kavramının GA'nın daha iyi çözüm ve daha kısa sürede sonuç bulabilmesi için farklı bir bakış açısı sunulmaktadır. GA'da rastgelelik söz konusudur. Ancak tıp ve biyolojik alanında üzerine ciddi araştırmalar yapılan konulardan biri olan epigenetiğin GA tasarımına uyarlanması bu rastgeleliği daha az hale getirmektedir. Epigenetik ile çaprazlama ve mutasyonun rastgele olması sürecin de şans eseri olduğunu göstermemektedir. Klasik GA da yer alan çaprazlama ve değişim operatörlerine ek olarak EGA yazılımında epiçaprazlama ve epideğişim operatörleri, epigenetik faktörlerin nasıl işlev gördüğü ve epikalıtımın nasıl mümkün olduğu anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik, Genetik Algoritma, Epiçaprazlama, Epideğişim, Epikalıtım

Abstract- Genetic algorithm has been used in several researches to be a successful solution algorithm. In this study, Concept of Epigenetic is presented different perspective for GA to find a better solutions and results in short time. Randomness is a matter of GA. Adaptation of the epigenetic to GA design, which is one of the research topic that have been seriously investigated in the field of medicine and biology Reduces this randomness.randomization of Epigenetic crossing and mutation shows that the procession is not lucky happened.In addition crossover and change operators in the classical GA, epicrossover and epimutation operators in EGA software,shows how epigenetic factors work and how epiheritance is possible.

Keywords- Epigenetic, Genetic Algorithim, Epicrossover, Epimutation, Epiheritance

I. Giriş

Yapay zeka algoritmaları adı altında birçok algoritma çeşidi (yapay sinir ağları, bulanık mantık, genetik algoritma, parçacık sürü eniyilemesi, karınca kolonileri, arı algoritması, kedi sürüsü algoritması

vb.) ortaya konmaktadır. Günümüzde mühendislik problemlerinin yapay zeka algoritmaları ile çözümünden sonraki adım bu çözümün mümkün olan en kısa sürede veya en iyi çözümün elde edilmesinin sağlanmasıdır. Genetik algoritmanın (GA) birçok uygulama alanında başarılı bir çözüm algoritması olarak kullanıldığı görülmektedir [1]. GA'nın daha kısa sürede ve daha iyi çözümleri bulabilmesi için farklı bir bakış olan Epigenetik yapının GA ile bütünleştirilerek uygulanması ve Epigenetik Algoritmanın (EGA) ortaya çıkarılması önemlidir. Tıp ve biyolojik çalışmalarda ciddi araştırmalar yapılan konulardan biri olan epigenetiğin yazılıma uyarlanması ile GA yapısının rastgeleliği, epigenetik faktörlere bağımlı olarak daha planlanabilir olması mümkündür. Böylelikle çaprazlama ve mutasyonun rastgele olması sürecin de şans eseri olduğunu göstermeyeceği düşüncesini ortaya koyar.

Epigenetik kısaca kromozom yapısından bağımsız olarak hangi genlerin aktif olup olmayacağı (yazma-okuma-silme) yani gen aktivitesini düzenleyen mekanizmadır. Ayrıca epigenetik yapısında anne ve baba bireylerin edinmiş oldukları deneyimlerin genetik olarak da çocuklarına aktarıldığı üzerine çalışmalar bulunmaktadır. Bu durumda GA'da her ne kadar çaprazlama ve mutasyon işlemlerinde rastgelelik söz konusu olsa da epigenetiğe göre bazı genlerin değişiminde yönlendirme işleminin olması düşüncesinden yol çıkılarak epigenetik-yönlendirilmiş genetik algoritma yapısı bilgisayar yazılımı olarak da ortaya konabilir.

II. Epigenetik

Genlerin ne zaman, nerede ve ne kadar çalışacağını belirleyen bu mekanizmaya, bir diğer deyişle DNA'nın yapısında veya diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın DNA'da kodlu olan genetik bilginin açığa çıkmasında meydana gelen değişikliklere “genler üstü genetik” anlamına gelen

“epigenetik” adını verilmektedir. Epigenetik, genetik kodu yani DNA baz dizilimini değiştirmeksizin, gen ifadesinde uzun süreli değişikliklere yol açan farklı süreçleri ifade etmekte kullanılan bir terim olarak tanımlanmıştır [2,3]. “Yanında, yanı sıra, üstünde” anlamlarına gelen “epi”, genetik kodu oluşturan adenin, guanin, sitozin, tiamin bazlarının dizilimlerini etkilemeden, bunların yanı sıra oluşan değişiklikleri ifade eder. Terim ilk kez Waddington tarafından 1942’de [4] vücuttaki tüm hücrelerin aynı DNA dizilimine sahip olmasına rağmen, farklı genleri ifade etmelerini açıklamak amacıyla kullanılmıştır [5]. Waddington’un [4] daha çok, embriyolojik bir anlam ile oluşturduğu “epigenetik” terimi, moleküler tekniklerin gelişmesiyle, daha moleküler seviyeye indirilmiş ve kalıtsal anlam eklenmiştir. Bu anlamda, bugün en çok kullanılan ve kabul gören tanımı şöyledir; Epigenetik, DNA dizisindeki değişikliklerle açıklanamayan, mitoz veya mayoz yoluyla kalıtılan gen ekspresyonu (ifadesi) değişikliklerini inceleyen bilim dalıdır. Yakın zamandaki çalışmalar, epigenetiğin yalnızca gelişim esnasında değil, erişkin yaşamda da gen ifadesinin akut olarak düzenlenmesinde rol oynadığını ortaya koymuştur. [6-8].

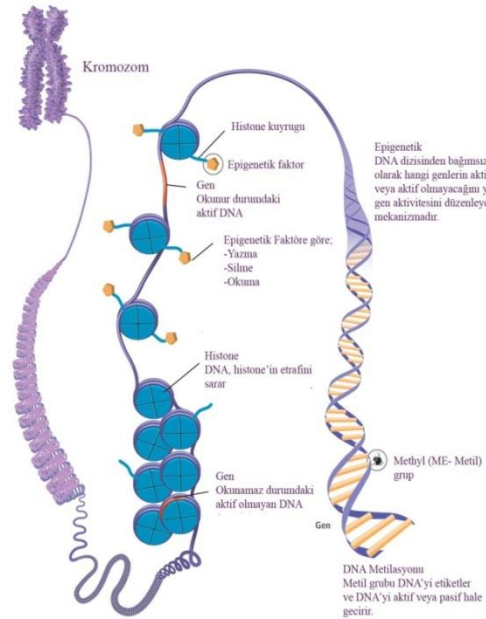
Biyolojide ve özellikle genetikte, epigenetik, DNA dizilimini değiştirmeyen mekanizmaların sebep olduğu, gen ekspresyonunda veya hücre fenotipinde kalıtsal değişikliklerin çalışıldığı bir alan olmasından dolayı bu çalışma alanına epi- (Yunancada üstünde, dışında anlamlarına gelen) – genetik terimi kullanılmıştır. Bu terim nükleotid sırasında bir değişiklik olmaksızın sadece genomdaki fonksiyonel açıdan ilişkili değişiklikleri ifade etmek için kullanılmaktadır [9].

Epigenetik bilginin bireyin yaşamı boyunca hücrelerde taşındığı bilinmekteydi. Son yıllarda, epigenetik bilginin bir kısmı da nesilden nesile aktarılabildiği ortaya çıkmıştır. Hatta bu bilginin birden fazla nesile aktarılabildiğine, torunları kısmen etkileyebildiğine dair bulgular mevcuttur. Ancak bu aktarımın düzeyi halen araştırılmaktadır. DNA ise vücudun tüm parçalarının inşasını sağlayacak talimatları içerir. DNA’lar “histone” denilen proteinler tarafından sarılırlar. Hem DNA hem de histone’ler kimyasal “etiket” lerle kaplıdır. İşte bu ikinci katman yapıları “epigenome” denmektedir. Aktif olmayan genleri sıkıca sararak onları “okunamaz” yapar. Aktif genleri ise gevşeterek onları kolay erişilebilir hale getirir. DNA kodu, hayat boyu sabit kalır, fakat epigenom esnektir. Epigenetik

etiketler, dış dünyadan gelen sinyallere tepki verebilirler. Epigenom hızla gelişen çevremize cevap olarak genetik peysaj içindeki belirli genleri ayarlar [10].

Gen ifadesini değiştirerek, içsel ve çevresel sinyallerin genomda bütünleştirilmesini sağlayan epigenetik düzenlemeler, psikiyatrik hastalıkların gelişiminde etkin rol oynayabilir ve yeni tedavi seçenekleri için hedef belirlemede yol gösterebilir ifadesi belirtilmiştir [11,12].

Epigenetik düzenekler, DNA’ları çekirdeğe sığdırmak üzere sıkı bir paket haline getiren kromatin yapısı ile yakından ilişkilidir. Epigenetik düzenekler, nükleozomun sıklığını kontrol ederek genlerin ifadelerini düzenler [13]. Epigenetik sayesinde kromozom yapısından bağımsız olarak hangi genlerin aktif olup olmayacağı (yazma-okuma-silme) yani gen aktivitesi düzenlenir. Bu açıklamalar eşliğinde kromozom, gen ve epigenetik mekanizmanın prensip yapısı şekil 1’de verilmiştir [14-15].



Şekil 1. Epigenetik yapının prensip gösterimi

Epigenetik değişiklikler oldukça dengeli/kalıcıdır [6]. Bu dengeli yapılarına rağmen, epigenetik değişiklikler aynı zamanda geri çevrilebilir niteliktedir [16]. Bu dinamik özelliği epigenetik düzeneklerin gen ifadesini değişen koşullara göre düzenlemesini sağlar [11]. Bir başka deyişle çevresel koşulların değiştirilmesi, ilaç, terapi vb dış müdahaleler ile gen ifadesinin kontrol edilmesi mümkündür. Bu özelliği epigenetik düzenekleri yeni

tedavi stratejileri belirleme çalışmalarının odaklarından biri haline getirmiştir.

Bunun yanı sıra epigenetik değişiklikler kalıtlabilir niteliktedir, yani çevresel koşulların gen ifadesi üzerinde yarattığı etki, bunun o bireye sağladığı avantaj veya dezavantaj sonraki nesillere aktarılabilir [17,18]. Çalışmalar epigenetik düzenlemelerin, gen ifadesini değiştirerek, çevresel faktörlerin etkilerini genoma taşıdığını ve bu değişikliklerin kalıtılarak sonraki nesile aktarılabildiğini ortaya koymuştur. Bunun sağ kalım ve çevreye uyum için son derece önemli bir işlev olduğu açıktır.

III.Epigenetik Algoritma (EGA)

Geliştirilen EGA'nın klasik GA dan en belirgin temel farkı çaprazlama ve mutasyona uğrayacak olan genlerin belirlenmesi ve bunun hafızaya alınarak bir sonraki nesile aktarılmasıdır.

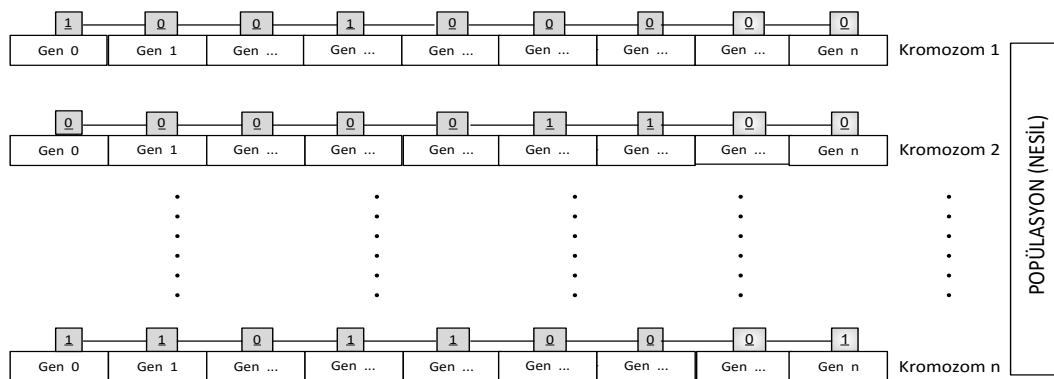
Biyolojik yaşamda memeli hücrelerinde EGA yapısında çift yönlü kalıtım, değişim (mutasyon) işlemleri bulunmakta ve bunlara epigenetik kalıtım (epigenetic inheritance) ve epideğişim (epimutation) isimleri verilmektedir. [19-24].

EGA'da epigenetik faktörlerin oluşturulmasında uygunluk fonksiyonunun hesaplanmasında kısıtlara uymayan genlerin belirlenmesi yapıldığı için bu algoritmanın kısıtlı eniyileme problemlerinde klasik GA'nın yanı sıra kullanılması doğru olacaktır. Nasıl ki epigenetik'te çevresel faktörler, ilaç ve diğer dış faktörler epigenetik faktörlerin kontrolünü sağlıyorsa yazılımda da probleme ilişkin kısıtlara göre şartları yerine getirmeyen genlerin tespit edilmesi sağlanır.

Uygunluk fonksiyonunun hesaplanmasında ceza puanı alan her bir genin tespitinde o genin bulunduğu yerde epigenetik faktör oluşturulur ve bir (1) değeri atanır. Diğer durumda yani ceza değeri almayan genlerin epigenetik faktör değeri sıfır (0) olarak atanır. Tüm popülasyon ve her bir kromozom boyunca epigenetik faktörler bir liste halinde tutulur. Aşağıdaki şekil 2'de epigenetik faktörlü popülasyon yapısı gösterilmiştir. gösterilmiştir.

Epigenetik değişiklikler kalıtlabilir olmasına istinaden eniyileme problemlerinde kısıtları sağlamayan genlerin tutulduğu liste bir sonraki nesile aktararak genetik operatörlerin bu listeye göre uygulanması sağlanır. Tabi ki bu durumun o popülasyondaki bireye sağlayacağı avantaj veya dezavantaja göre değerlendirmelerin de yapılması gerekir.

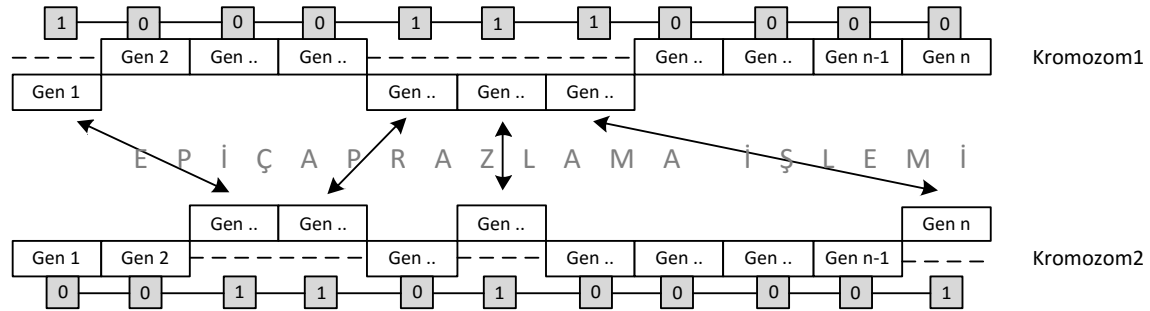
Klasik GA tasarımında yer alan çaprazlama ve değişim operatörlerine ek olarak bu çalışmada önerilen EGA tasarımında özel çaprazlama ve özel değişim operatörleri de epiçaprazlama ve epideğişim operatörleri olarak adlandırılmış ve kullanılmıştır. Ayrıca sonraki nesillerde de epikalıtım yapılarak her nesil için epigenetik faktör listesi oluşturulmuştur. EGA'yı klasik GA da ayıran en temel özellik çaprazlama ve değişim operatörlerinin bu algorithmada epiçaprazlama ve epideğişim operatörlerinin uygulanmasıdır.



Şekil 3. Epigenetik faktörlü popülasyon yapısı

Epiçaprazlama operatörü; Epiçaprazlama işleminde kromozomlarda (anne ve baba birey) epigenetik faktörlere göre 1 değerinin gösterdiği genlerde karşılıklı gen değişimi yapılarak yeni (yavru) bireye ait kromozom yapısı oluşturulur. Şekil 3’de bu yapı gösterilmiştir. Epiçaprazlama işleminin uygulanma olasılığı klasik GA yapısındaki çaprazlama operatörünün olasılığından (%50-%90) daha düşük olması uygun olur.

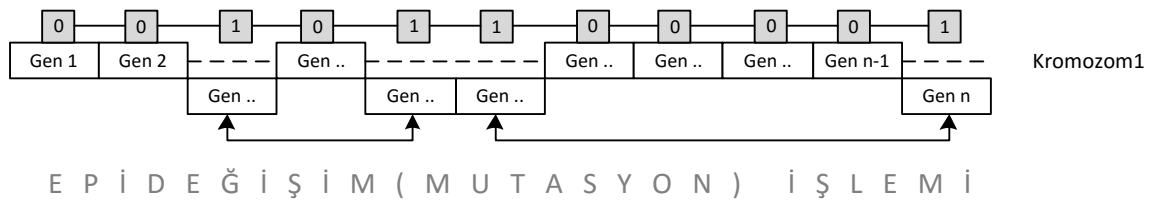
Henüz yeterli literatür oluşmadığı için bu modelin bir çok farklı kısıtlı eniyileme problemlerinde uygulanması ve gerekli çalışmaların yayınlanması sonucunda literatür oluşacaktır. Bu çalışmaya istinaden uygulanma olasılığı %25-%50 aralığında olması uygundur. Uygulanma olasılığının yüksek olması genetik evrim sürecinin dışına çıkarak dışarıdan müdahalenin yoğun olmasına neden olacaktır. Bunun sonucunda çözüm arama işlemi çözüm uzayında değil noktalar arasında olmasına neden olacaktır.



Şekil 3. Epigenetik çaprazlama (epiçaprazlama)

Epideğişim (Epimutasyon) operatörü; Epideğişim işleminde, epigenetik faktörlerin işaret etmiş olduğu (1) genler belirlenmiş uygulama olasılığı değerine göre aynı kromozom dizisinde genlerin yer değiştirilmesiyle yapılır. Bu durum şekil 4’de gösterilmiştir

Epideğişim işleminin uygulanma olasılığı klasik GA yapısındaki değişim operatörünün uygulanma olasılığından (%0,5-%15) daha düşük olması uygun olur. Bu operatörün uygulanma olasılığına dair yeterli literatür çalışması henüz olmadığı için şu an için uygulanma olasılık değeri için şu an için %0,1-%1 aralığında olması uygundur.



Şekil 4. Epigenetik değişim-mutasyon (Epideğişim)

IV.Sonuç

Biyoloji ve biyoteknolojiden esinlenen epigenetik yapının yazılım alanında özellikle eniyileme problemlerinde çok sık olarak kullanılan GA ile bütünleştirilerek uygulanması GA’ı rastgelelik anlayışından kurtaracaktır. Böylelikle biraz daha kontrol edilebilir ve kontrollü gen değişimlerinin sağlanarak daha kısa sürede veya daha iyi çözümün elde edilmesi sağlanabilir. Bu mantık ile biyolojide çokça tartışılan konu olan canlıların gelişim sürecinin

tam rastgele olmadığı görülebilir. Yani kısaca, çaprazlama ve mutasyonun rastgele olması sürecin şans eseri olduğu göstermez.

Epigenetik faktörler (1-0) belirlenmiş olan kriterlere göre uygunluk fonksiyonun hesaplanmasında ceza alan her bir genin işaretlemesini yapmaktadır. Kullanılacak olan epiçaprazlama ve epideğişim işlemlerinin nasıl ve hangi olasılık değerleri ile uygulanacağı tamamen problem tipi, EGA’nın yapısı,

kromozom gen kodlaması ve eniyileme kriterlerine olan uygunluğa göre değişiklik gösterecektir. Epigenetik faktörlerin işaret etmiş olduğu genlerin (epiçaprazlama ve epideğişim) tabi olması en iyi çözüme ulaşmada toplam nesil (iterasyon) sayısını düşüreceği böylelikle daha kısa zaman içinde en iyi çözümün elde edilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

- [1] S. Biroğul, GSM Şebekelerinde Frekans Planlamasının Veri Füzyonu İle Gerçekleştirilmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara-Türkiye, 2008.
- [2] G.P. Delcuve, M. Rastegar and J.R. Davie, Epigenetic control, *J Cell Physiol*, 219:243-250, 2009.
- [3] J. Maynard Smith, Models of a dual inheritance system, *J.Theoret Biol*, 143:41-53, 1990.
- [4] C.H. Waddington, The Epigenotype, *Endeavour*, 1942.
- [5] J.D. Sweatt, Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system, *Biol Psychiatry*, 65:191-197, 2009.
- [6] T. Kouzarides, Chromatin modifications and their function, *Cell*, 128:693-705, 2007.
- [7] R. Metivier, R. Gallais, C. Tiffoche, Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter, *Nature*, 452:45-50, 2008.
- [8] K.D. Siegmund, C.M. Connor, M., Campan DNA methylation in the human cerebral cortex is dynamically regulated throughout the life span and involves differentiated neurons, *PLoS One*, 2:895, 2007.
- [9] A.Bird, Perceptions of epigenetic, *Nature*, 447(7143): 396-398, 2007.
- [10] M.Szyf, The early-life social environment and DNA methylation, *Clin Genet*, 81(4):341-349, 2012.
- [11] E. E. Koçak, A.Ertuğrul, Psikiyatrik Bozukluklar ve Epigenetik, *Türk Psikiyatri Dergisi*, pp:130-140, sayı 23, cilt 2, 2012.
- [12] R. Jaenisch, A. Bird, Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals, *Nat Genet*, 33: 245-254, 2003.
- [13] G. Felsenfeld, M. Groudine, Controlling the double helix, *Nature*, 421:448-453, 2003.
- [14] S. Birogul, "EpiGenetic Algorithm for Optimization: Application to Mobile Network Frequency Planning", *Arabian Journal for Science and Engineering*, Vol 41, Issue:3, pp:883-896, 2016.
- [15] B. Weinhold, A steep learning curve: decoding epigenetic influence on behavior and mental health. *Environ. Health Perspect*, 120(10), a396-a401, 2012.
- [16] R. Metivier, R. Gallais, C. Tiffoche et all, Cyclical DNA methylation of a transcriptionally active promoter. *Nature*, 452:45-50, 2008.
- [17] Z.A. Kaminsky, T. Tang, S.C. Wang, DNA methylation profiles in monozygotic and dizygotic twins, *Nat Genet*, 41:240-245, 2009.
- [18] E.J. Richards, Inherited epigenetic variation—revisiting soft inheritance, *Nat Rev Genet*, 7:395-401, 2006.
- [20] S. Birogul, C. Elmas, and A. Cetin, Planning Of The GSM Network Broadcast Control Channel With Data Fusion, *Expert System With Applications*, Vol: 38., Issue: 3, pp: 2421-2431, 2011.
- [21] R. Holliday, Epigenetics a historical overview, *Epigenetics*, 1:2, 76-80, 2006.
- [22] S. Periyasamy, A. Gray, and P. Kille, The Epigenetic Algorithm, *IEEE World Congress on Computational Intelligence*, pp. 3228-3236. IEEE Press, New York, 2008.
- [23] I. Tanev and K.Yuta, Epigenetic Programming: Genetic programming incorporating epigenetic learning through modification of histones, *Information Sciences*, 178, 4469-4481, 2008.
- [24] L.M. Rocha and J. Kaur, Genotype Editing and the Evolution of Regulation and Memory, *Advanced in Artificial Life, Lecturer Notes in Computer Science*, vol. 4648, pp. 63-73, 2007.