

Kaja GUTOWSKA<sup>1</sup>, Piotr FORMANOWICZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instytut Informatyki, Politechnika Poznańska

## WYBRANE PODEJŚCIA DO ANALIZY MODELI ZŁOŻONYCH SYSTEMÓW BIOLOGICZNYCH OPARTYCH O KLASYCZNE SIECI PETRIEGO

**Streszczenie.** Sieci Petriego są z coraz większym powodzeniem stosowane do modelowania i analizy złożonych systemów biologicznych. Wraz z ich popularnością pojawia się konieczność bardziej wnikliwych analiz. Wobec tego wyzwania klasyczne analizy często są niewystarczające i konieczne staje się zastosowanie metod rozszerzonych. Niniejsza praca stanowi omówienie wybranych podejść do analizy modeli systemów biologicznych opartych o klasyczne sieci Petriego.

## SELECTED APPROACHES TO ANALYSIS OF MODELS OF COMPLEX BIOLOGICAL SYSTEMS BASED ON CLASSICAL PETRI NETS

**Summary.** Petri nets are being used more and more successfully to modeling and analysis of complex biological systems. Along with their popularity, there is a need for more in-depth analyzes. Given this challenge, classical analysis methods are often insufficient, and it becomes necessary to use extended methods. This paper describes selected approaches to the analysis of models of biological systems based on classical Petri nets.

### 1. Wprowadzenie

Metody analizy modeli złożonych systemów biologicznych opartych o formalizm klasycznych sieci Petriego można podzielić na klasyczne i rozszerzone. Ponadto, wewnątrz tego podziału można wyróżnić także analizy strukturalne i symulacyjne. Przez klasyczne analizy strukturalne rozumie się analizę zbiorów MCT, manualną analizę t-niezmienników i analizę klastrowania t-niezmienników. Natomiast w kategorii rozszerzonych analiz strukturalnych wyróżnia się analizę knockout t-niezmienników (zwaną także strukturalną analizą knockout), podczas gdy w kategorii rozszerzonych analiz symulacyjnych, znajduje się symulacyjna analiza knockout (zwaną także analizą średniej liczby uruchomień tranzycji po wszystkich krokach i symulacjach). Zgodnie z tym podziałem, obie wspomniane metody knockout dotyczą innych aspektów badanego modelu i tym samym dostarczają innych informacji o analizowanym systemie biologicznym.

Obok wymienionych wyżej metod można zestawić także pewne ich warianty oraz inne zaproponowane podejścia do analizy, wśród których wyróżnić można: analizę ważności, porównawczą analizę ważności oraz porównawczą analizę knockout. Zgodnie z powyższym opisaniem podziałem, metody te można zakwalifikować do rozszerzo-

---

\*Praca częściowo sfinansowana ze środków statutowych Politechniki Poznańskiej.

nych metod strukturalnych i można z powodzeniem zastosować przy analizie złożonych zjawisk biologicznych. Nadmienić należy, iż analizy porównawcze dotyczą metod, w których należy utworzyć co najmniej dwa modele: model pełen i model zredukowany o konkretny badany podproces, co umożliwi przeprowadzenie wnioskowanie o wpływie wykluczonego podprocesu na cały badany system. Kolejnymi istotnymi, choć ciągle rozwijanymi podejściami, są metody analizy podzbiorów tranzycji we wsparciach t-niezmienników, zwane metodami poszukiwania zbiorów występujących lub anty-występujących.

Pojawianie się kolejnych metod analizy modeli biologicznych opartych o sieci Petriego wynika z potrzeby przeprowadzania ich kompleksowych analiz. Klasyczne metody analizy wystarczają do tego, by satysfakcjonująco uporządkować wiedzę o badanym zjawisku, jednak niezbyt często umożliwiają odkrywanie ciekawych, nieznanych wcześniej właściwości badanego systemu. Niemniej jednak, klasyczne metody analizy pozwalają podzielić badaną sieć na mniejsze podsieci – pewne funkcjonalne bloki lub pogrupować t-niezmienniki zgodnie z ich podobieństwem, a tym samym zidentyfikować kluczowe podprocesy. Takie wyniki pozwalają nakierować dalsze badania na konkretne obszary systemu. Chcąc jednak dotrzeć do istotnych szczegółów, wymagane są bardziej wyrafinowane, rozszerzone metody. W niniejszej pracy zawarto zwięzły opis wybranych metod analizy wraz z ich zastosowaniem w praktyce, dając pogląd na ich możliwości.

## 2. Charakterystyka klasycznych metod analizy

### 2.1. Analiza zbiorów MCT

Zbiory MCT (ang. *Maximal Common Transitions sets*) są zbiorami tranzycji będącymi elementami wsparć dokładnie samych t-niezmienników [5, 10]. Zbiory te dzielą zbiór wszystkich tranzycji  $T = \{t_1, t_2, \dots, t_{|T|}\}$  na rozłączne podzbiory. Zgodnie z tym sformułowaniem każda tranzycja  $t_i$  (odpowiadająca aktywnemu elementarnemu komponentowi) należy do dokładnie jednego zbioru MCT. Analizę zbiorów MCT wykorzystuje się jako podejście do podzielenia sieci na mniejsze podsieci, zwane także blokami. Można powiedzieć, że zbiory MCT dzielą sieć na pewne funkcjonalne bloki, mające określone znaczenie biologiczne. Podejście to daje pewien pogląd na badany system i może ułatwiać dalszą analizę, czy późniejszą interpretację wyników. Nadmienić należy, że wspomniane znaczenie biologiczne opisuje się dla nietrywialnych zbiorów MCT, tj. takich, które zawierają więcej niż jedną tranzycję, jednak trywialne zbiory MCT, czyli pojedyncze tranzycje, na ogół również mają pewne znaczenie biologiczne. O analizie zbiorów MCT można powiedzieć, że jest metodą analizy, która pozwala określić podstawowe właściwości badanego zjawiska, dzięki podziałowi na mniejsze funkcjonalne bloki, co może znacznie ułatwić interpretację późniejszych analiz. Zastosowanie analizy zbiorów MCT w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in., w pracach [2, 9, 13].

### 2.2. Manualna analiza t-niezmienników

Analiza t-niezmienników wiąże się z poszukiwaniem zależności pomiędzy nimi, a zatem opiera się na poszukiwaniu podobieństw. t-niezmienniki odpowiadają pewnym podprocesom biologicznym, które nie zmieniają stanu modelowanego systemu. Składają się na nie procesy elementarne reprezentowane przez tranzycje. Dokładniej, poszukiwane są podobieństwa między wsparciami t-niezmienników, które formalnie są

zbiorami tranzycji. Rozważane są części wspólne wsparć t-niezmienników, gdyż tranzycje należące do części wspólnej pewnego podzbioru wsparć, mogą mieć kluczowe znaczenie dla badanego systemu. Można wysnuć stwierdzenie, że im więcej wsparć t-niezmienników zawiera pewien podzbiór tranzycji, tym ten podzbiór jest ważniejszy dla funkcjonowania całego systemu. Potwierdzenie tego stwierdzenia jest możliwe dzięki analizie knockout (patrz podrozdział 3.1. oraz podrozdział o analizie ważności 3.3.). Wydaje się, że analiza części wspólnych t-niezmienników może dostarczać interesujących informacji o nieznanych wcześniej relacjach czy właściwości badanych podprocesów. Niniejszy podrozdział nie bez powodu rozpoczyna się słowami „manualna analiza”, gdyż często taka analiza jest przeprowadzana nieautomatycznie i dotyczy zbioru wybranych t-niezmienników. Z uwagi na to, że coraz częściej badane są złożone systemy biologiczne, które charakteryzują się dużą liczbą t-niezmienników (kilkaset, kilka tysięcy), dokładna analiza t-niezmienników wymaga zautomatyzowania. Co więcej, okazuje się, że w tej dziedzinie wyłania się wiele interesujących problemów kombinatorycznych dotyczących podzbiorów tranzycji (patrz podrozdział 3.6.). Zastosowanie analizy t-niezmienników w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in. w pracy [2].

### 2.3. Klastrowanie t-niezmienników

W kontekście manualnej analizy t-niezmienników wspomniano, iż często dotyczy ona wybranych t-niezmienników lub może być dedykowana dla modeli opartych o sieci charakteryzujące się niewielką ich liczbą. Istnieją rozwiązania poszukiwania podobieństw pomiędzy t-niezmiennikami w sytuacji, gdy ich liczba jest relatywnie duża i są to metody oparte na klastrowaniu t-niezmienników. W przypadku klastrowania pojawia się problem doboru odpowiednich algorytmów analizy skupień oraz miar podobieństwa, a w kolejnym etapie także problem ustalenia odpowiedniej liczby t-klastrów – grup t-niezmienników podobnych do siebie. Istniejące narzędzie do modelowania i analizy modeli opartych o sieci Petriego – *Holmes* [11] – umożliwia wykonanie klastrowania przy zastosowaniu kilku różnych algorytmów oraz miar odległości. Dla dowolnie wybranych algorytmów analizy skupień i miar odległości, wykorzystuje się indeks MSS do oceny dopasowania każdego t-niezmiennika do jego t-klastra oraz wyznaczenia średniej jakości danego skupienia [8, 12]. Przy wyborze odpowiedniej liczby t-klastrów wykorzystuje się współczynnik Calińskiego-Harabasa, który identyfikuje optymalną liczbę t-klastrów [1]. Dobór odpowiednich metod jest zależny od badanego systemu i jest wyborem nietrywialnym. Analiza klastrowania t-niezmienników umożliwia poszukiwanie zależności między t-niezmiennikami w obrębie t-klastrów, często umożliwia wnioskowanie o tym, czy pewne podprocesy są bardziej istotne od innych, a do tego pozwala zawęzić obszar poszukiwań i skierować badania na wybrane t-niezmienniki. Jednakże w wielu przypadkach klastrowanie może dawać zbyt ogólne wyniki. Niewątpliwie jednak analiza skupień ułatwia usystematyzować wiedzę na temat badanego zjawiska biologicznego i nierzadko jest jedną z pierwszych wykonywanych analiz. Zastosowanie analizy klastrowania t-niezmienników w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in. w pracach [2, 7, 5, 9].

### 3. Charakterystyka rozszerzonych metod analizy

#### 3.1. Analiza knockout t-niezmienników (strukturalna analiza knockout)

Analiza knockout opiera się na wyłączeniu wybranych procesów elementarnych lub większych podprocesów przez wyłączenie pojedynczych tranzycji lub większego podzbioru tranzycji. Na podstawie wyłączenia wybranych elementów można określić ile i które podprocesy zostały zablokowane jako konsekwencja tego wyłączenia. Aby dokładnie określić liczbę wyłączonych podprocesów, konieczne jest wyznaczenie liczby t-niezmienników istniejących w sieci przed i po knockoucie. Ponadto, na podstawie liczby zablokowanych w wyniku knockoutu podprocesów można szacować wagę danej tranzycji. Innymi słowy, jeśli w efekcie wyłączenia danego procesu elementarnego lub większego podprocesu zablokowana zostaje znaczna liczba wszystkich zamodelowanych podprocesów, to można stwierdzić, że ta tranzycja lub zbiór tranzycji jest niezwykle istotny dla działania systemu. Nadmienić należy, że jest to analiza strukturalna, której wynikiem jest dokładna liczba zablokowanych podprocesów. Na podstawie tych rezultatów można wnioskować o ważności danego procesu lub podprocesu. Zastosowanie strukturalnej analizy knockout w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in. w pracach [3, 7].

#### 3.2. Symulacyjna analiza knockout

Knockout w analizie modeli opartych o sieci Petriego może dotyczyć nie tylko struktury modelu, ale może być także podstawą analizy symulacyjnej dotyczącej zachowania się modelu. Jak wspomniano, należy te dwie metody rozgraniczyć, gdyż dotyczą różnych aspektów analizy modelu. Symulacyjna analiza knockout dostarcza informacji o zachowaniu sieci w sytuacji wyłączenia wybranego procesu elementarnego (tranzycji) lub podprocesu (podzbioru tranzycji). W efekcie wyłączenia wybranych komponentów otrzymywana jest informacja o średniej liczbie uruchomień każdej tranzycji po wszystkich krokach i symulacjach. Taką średnią liczbę uruchomień tranzycji można wyznaczyć zarówno w modelu bez wyłączenia żadnego elementu, jak i po wyłączeniu wybranej tranzycji lub zbioru tranzycji, co pozwala wnioskować, jak zmienia się średnia liczba uruchomień tranzycji w efekcie wyłączenia pewnych elementów. Może się zdarzyć, że w efekcie pewnego wyłączenia średnia liczba uruchomień innych tranzycji będzie rosła, malała lub doprowadzi do sytuacji, że inne tranzycje w ogóle nie będą mogły się uruchomić i staną się nieaktywne. Jak zatem można zauważyć, nie jest to metoda zero-jedynkowa, jak w przypadku strukturalnej analizy knockout, zgodnie z którą tranzycje mogą być aktywne lub nieaktywne. Zastosowanie symulacyjnej analizy knockout, a więc analizy średniej liczby uruchomień tranzycji w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in. w pracach [3, 7].

#### 3.3. Analiza ważności

Analiza ważności jest strukturalną analizą dotyczącą tranzycji i opiera się na liczbie wystąpień danej tranzycji we wsparciach t-niezmienników. Analiza ta pozwala wyróżnić, które procesy elementarne (odpowiadające tranzycjom) są ważniejsze dla funkcjonowania całego systemu (z punktu widzenia struktury modelu). Ważność tranzycji bezpośrednio przekłada się na procent zablokowanych podprocesów w sieci, gdyby doszło do jej wyłączenia. Oznacza to, iż analiza ważności jest równoważna ze strukturalną analizą knockout dotyczącą pojedynczych tranzycji. Oczywiście poza detekcją najważ-

niejszych tranzycji, których aktywność jest krytyczna dla modelu, można także zidentyfikować tranzycje najmniej istotne.

Na uwadze należy mieć fakt, że wiele analiz modeli opartych o sieci Petriego, zwłaszcza te dotyczące t-niezmienników, wymaga spełnienia własności pokrycia sieci przez t-niezmienniki. Pokrycie takie oznacza, że każda tranzycja występuje we wspierciu co najmniej jednego t-niezmiennika, a więc jest zaangażowana w co najmniej jeden podproces. Właściwość ta wymusza pewną konkretną strukturę, zgodnie z którą sieć ma swój początek (lub początki) w formie tranzycji wejściowych oraz swój koniec (lub końce) w formie tranzycji wyjściowych. W kontekście analizy ważności problem stanowią tranzycje wyjściowe. Trudność ta wynika z faktu, że tranzycje kończące pewne procesy nie umożliwiają dalszego przepływu tokenów, a więc nie angażują się w inne reakcje/podprocesy i z punktu widzenia struktury nie będą tak istotne jak tranzycje, które połączone są z wieloma miejscami następującymi po nich. Natomiast w naturze może zdarzyć się, iż tranzycje wyjściowe będą odpowiadały pewnym elementarnym procesom, które są istotne z biologicznego punktu widzenia, a mimo to zostaną w kontekście analizy ważności uznane za mało ważne strukturalnie. Dobrym przykładem procesów elementarnych, które strukturalnie uznane zostaną za nieznaczące, a jednak są bardzo ważne w naturze, są procesy degradacji. Zastosowanie analizy ważności w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć m.in. w pracach [3, 7]. Analiza ważności ma jednak ciekawy potencjał i można tę analizę zestawić z analizą wrażliwości stosowaną w przypadku analizy modeli opartych o równania różniczkowe zwyczajne (patrz [6]).

### 3.4. Porównawcza analiza ważności

Porównawcza analiza ważności opiera się na utworzeniu przynajmniej dwóch modeli. Pierwszy model, zwany modelem bazowym lub pełnym, jest to model zawierający wszystkie podprocesy, które są przedmiotem zainteresowania. Drugi model, zwany modelem zredukowanym, to model pomniejszony o pewne podprocesy, najczęściej te, których wpływ chcemy analizować. Zatem jeśli chcemy ocenić, jak zmienia się ważność danych procesów elementarnych w efekcie działania pewnego podprocesu, to ten podproces należy zredukować. Poprzez zredukowanie rozumie się usunięcie tego podprocesu z modelu pełnego, tworząc tym samym model zredukowany. Dzięki temu otrzymujemy analizę ważności dla modelu pełnego i zredukowanego, a różnice pomiędzy ważnościami dla poszczególnych tranzycji są efektem wpływu podprocesu, który nie występuje w modelu zredukowanym, a występuje w modelu pełnym. Porównanie takie można przeprowadzić w sytuacji, gdy zarówno model pełen, jak i model zredukowany, spełniają założenie o pokryciu sieci przez t-niezmienniki. Dzięki zapewnieniu tej własności t-niezmienniki, które nie są w żaden sposób powiązane z badanym podprocesem (pominiętym w sieci zredukowanej) są dokładnie takie same dla obu modeli. Natomiast liczba t-niezmienników w sieci zredukowanej jest pomniejszona o te t-niezmienniki, które w swoim wspierciu zawierają tranzycje będące elementami badanego podprocesu. Niemniej jednak, kluczowym wynikiem takiej analizy porównawczej są różnice między ważnościami tranzycji dla modelu pełnego i zredukowanego. Pojawiają się jednak pewne trudności z interpretacją wyników i wiążą się one z określeniem, jak duża różnica może zostać zidentyfikowana jako wystarczająca, by uznać ją za znaczącą. W rozwiązaniu tej trudności istotny jest kontekst biologiczny badanego systemu i on determinuje, jak duże różnice są znaczące. Ponadto, poza ustaleniem czy różnica jest znacząca, może

być ona dodatnia lub ujemna. Tranzycja charakteryzująca się istotną dodatnią różnicą oznacza, że ważność odpowiadającego jej elementarnego procesu jest większa w modelu pełnym w porównaniu z modelem zredukowanym. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku tranzycji scharakteryzowanych przez istotne ujemne różnice, które oznaczają, że ważność tej tranzycji jest mniejsza w modelu pełnym. Ważność procesu elementarnego może rosnąć w modelu pełnym, gdy odpowiadająca temu procesowi tranzycja jest dodatkowo stymulowana innymi procesami, co oczywiście nie ma miejsca w modelu zredukowanym. Natomiast, ważność pewnego procesu elementarnego może maleć w modelu pełnym, nie tylko z uwagi na zahamowanie pewnych procesów, których może nie być w modelu zredukowanym, ale może to być także związane z faktem, że pojawiają się inne podprocesy, których jest więcej i które mogą mieć znacznie większe znaczenie, przysłaniając inne. Co istotne, jednoznacznie można powiedzieć, że im większa dodatnia różnica ważności, tym dany proces elementarny jest bardziej związany/zależny od podprocesu badanego (obecnego w modelu pełnym, nieobecnego w modelu zredukowanym). Zgodnie z powyższym, im większa różnica ujemna, tym dany proces elementarny jest bardziej niezależny od podprocesu badanego. Zastosowanie porównawczej analizy ważności w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć w pracy [3].

### 3.5. Porównawcza analiza knockout

Analiza ważności dotyczy pojedynczej tranzycji, natomiast analiza knockout może dotyczyć także podzbiorów tranzycji, zatem ta sama zasada rozróżnia porównawczą analizę ważności od porównawczej analizy knockout. Przeprowadzenie porównawczej analizy knockout pozwala zidentyfikować, jak ważne są większe podprocesy dla modelu pełnego i zredukowanego, a przede wszystkim, jak duże zmiany powoduje badany podproces – obecny w modelu pełnym, a pominięty w modelu zredukowanym. Zastosowanie porównawczej analizy knockout w praktyce, w kontekście systemów biologicznych, można znaleźć w pracy [7].

### 3.6. Analiza podzbiorów tranzycji

Analiza podzbiorów tranzycji, opiera się na poszukiwaniu pewnych podzbiorów tranzycji we wsparciach t-niezmienników. Problemy kombinatoryczne związane z poszukiwaniem tych podzbiorów zostały opisane w pracy [4], zgodnie z którą wyodrębnić można dwa różne przypadki tej analizy: pierwszy z nich dotyczy poszukiwania podzbiorów występujących – problemy występowania, a drugi dotyczy podzbiorów antywystępujących – problemy anty-występowania. Pierwsza kategoria, problemy występowania, związana jest z poszukiwaniem podzbioru tranzycji o pewnej minimalnej liczności, które zawarte są w odpowiednio dużej liczbie wsparć t-niezmienników. Tranzycje odpowiadające procesom elementarnym zachodzącym w wielu podprocesach, jak wielokrotnie nadmieniono, mogą mieć kluczowe znaczenie dla funkcjonowania całego modelowanego systemu. Problemy anty-występowania są związane z poszukiwaniem podzbioru tranzycji o pewnej minimalnej liczności, które nie są zawarte w żadnym ze wsparć t-niezmienników lub występują w stosunkowo niewielkiej ich liczbie. W ogólności oznacza to, że niektóre podprocesy nie mogą wchodzić ze sobą w interakcje za pośrednictwem tych konkretnych tranzycji. Analizy tego typu są bardzo pomocne dla znalezienia zależności między t-niezmiennikami i zrozumienia ich natury. Przykładowe zastosowanie poszukiwania podzbiorów występujących, jako jednego z rodzaju analizy

złożonych systemów biologicznych, można znaleźć w pracy [6].

#### 4. Konkluzje

W niniejszej pracy zebrano i omówiono wybrane podejścia do analizy modeli złożonych systemów biologicznych opartych o klasyczne sieci Petriego. Pod uwagę wzięto metody szeroko stosowane, metody mniej popularne o dużym potencjale, a także metody, dla których dopiero pojawiają się rozwiązania implementacyjne. Niewątpliwie, każda ze wspomnianych metod pozwala na otrzymanie ciekawych rezultatów. Jednakże, to na ile są one interesujące, zależy od charakteru i dostępnej wiedzy na temat badanego zjawiska. Wraz z postępującym dążeniem do coraz bardziej dogłębnego poznania zasad funkcjonowania świata ożywionego pojawia się konieczność opracowywania coraz bardziej zaawansowanych metod analizy modeli systemów biologicznych, w tym tych opartych na sieciach Petriego.

#### LITERATURA

1. Caliński T., Harabasz J.: A dendrite method for cluster analysis. *Communications in Statistics-theory and Methods*, 3(1), 1974, p. 1–27.
2. Formanowicz D., Gutowska K., Formanowicz P.: Theoretical studies on the engagement of interleukin 18 in the immuno-inflammatory processes underlying atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 2018, p. 3476.
3. Formanowicz D., Gutowska K., Szawulak B., Formanowicz, P.: The Crosstalk between SARS-CoV-2 Infection and the RAA System in Essential Hypertension – Analyses Using Systems Approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 2021, p. 10518.
4. Formanowicz P.: Kombinatoryczne aspekty analizy t-niezmienników w modelach systemów biologicznych opartych na sieciach Petriego. *Automatyzacja procesów dyskretnych. Teoria i zastosowania*. Wydawnictwo Pracowni Komputerowej Jacka Skalmierskiego, 2, 2016, p. 65-76.
5. Grafahrend-Belau E., Schreiber F., Heiner M., Sackmann A., Junker B.H., Grunwald S., Speer A., Winder K., Koch I.: Modularization of biochemical networks based on classification of Petri net t-invariants. *BMC Bioinformatics*, 9(1), 2008, p. 1–17.
6. Gutowska K., Kogut D., Kardyńska M., Formanowicz P., Śmieja J., Puszyński K.: Petri nets and ODEs as complementary methods for comprehensive analysis on an example of the ATM–p53–NF- $\kappa$ B signaling pathways. *Scientific Reports*, 12(1), 2022, p. 1–13.
7. Gutowski Ł., Gutowska K., Pioruńska-Stolzmann M., Formanowicz P., Formanowicz D.: Systems approach to study associations between OxLDL and abdominal aortic aneurysms. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 2019, p. 3909.

8. Kaufman L., Rousseeuw P.J.: Finding groups in data: an introduction to cluster analysis. John Wiley & Sons, 2009.
9. Koch I.: Petri nets—a mathematical formalism to analyze chemical reaction networks. *Molecular Informatics*, 29(12), 2010, p. 838–843.
10. Koch I., Reisig W., Schreiber F.: Modeling in systems biology: the Petri net approach. Springer Science & Business media, 16, 2010.
11. Radom M., Rybarczyk A., Szawulak B., Andrzejewski H., Chabelski P., Kozak A., Formanowicz P.: Holmes: A graphical tool for development, simulation and analysis of Petri net based models of complex biological systems. *Bioinformatics*, 33(23), 2017, p. 3822–3823.
12. Rousseeuw P.J.: Silhouettes: a graphical aid to the interpretation and validation of cluster analysis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 20, 1987, p. 53–65.
13. Sackmann A., Heiner M., Koch I. Application of Petri net based analysis techniques to signal transduction pathways. *BMC Bioinformatics*, 7(1), 2006, p. 1–17.