



آزمایشگاه تحقیقاتی ژنیران

درسنامه دوره

کارآموزی

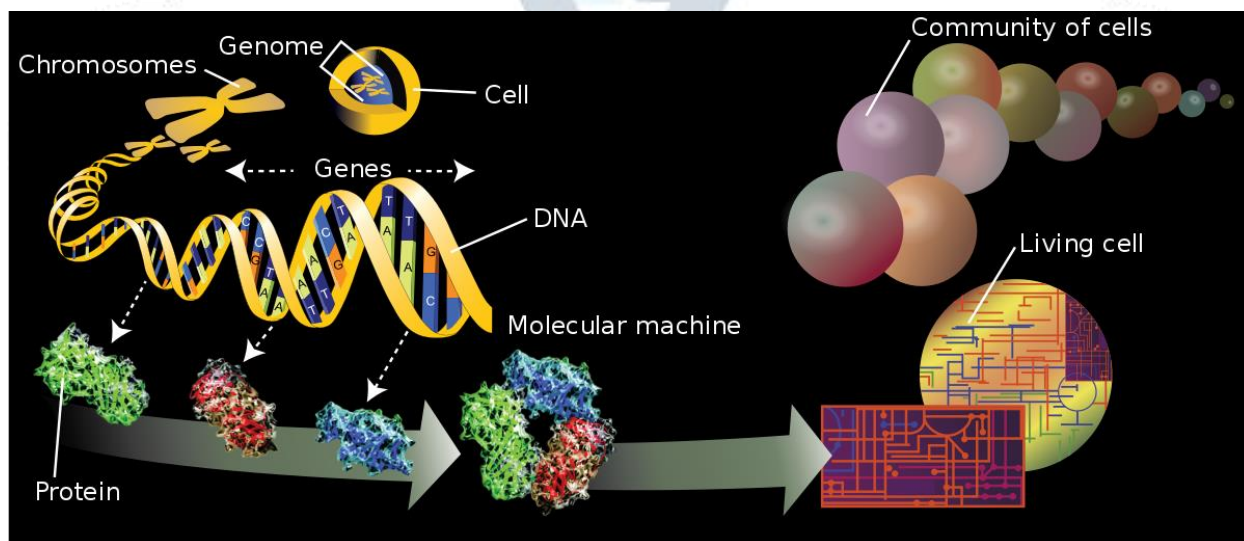
سیستم بیولوژی

(پیش نیاز دوره آموزشی)

مقدمه

سیستم بیولوژی یا زیست‌شناسی سامانه‌ها حوزه نوظهور در دانش زیست‌شناسی است که به دنبال داشتن یک تفکر سیستمیک در مطالعه سلول است. این حوزه با استفاده از داده‌های حاصل از اومیکس در چندین رده ایجاد شده است، سعی دارد نگاه خود را از یک نگاه جزئی‌نگر به سمت نگاهی کل‌گرایانه تغییر دهد تا با در نظر داشتن حداکثری جزئیات سیستم و روابط بین آن‌ها دیدی جامع‌تر را به ما ارائه کند. این کلی‌نگری به ما این امکان را می‌دهد که در ابتدا به تمامی اجزای سیستم با اهمیتی یکسان نگاه کنیم و بعد بتوانیم دید خود را معطوف بخش خاصی از آن بکنیم.

زیست‌شناسی در سال‌های اخیر به یک علم داده‌محور تبدیل شده و این مسیر رو به رشد است. تجزیه و تحلیل محاسباتی مجموعه‌ای از داده‌های بزرگ را ارائه می‌کند که بینش قدرتمندی در مورد سؤالات زیست‌پزشکی به دست می‌دهد تا در نهایت بتوانیم فرایندهای بیولوژیکی پیچیده را از طریق رویکردهای سیستمی و مدل‌سازی محاسباتی درک کنیم.



تصویر 1. از ژن تا پروتئین

از ژن تا پروتئین

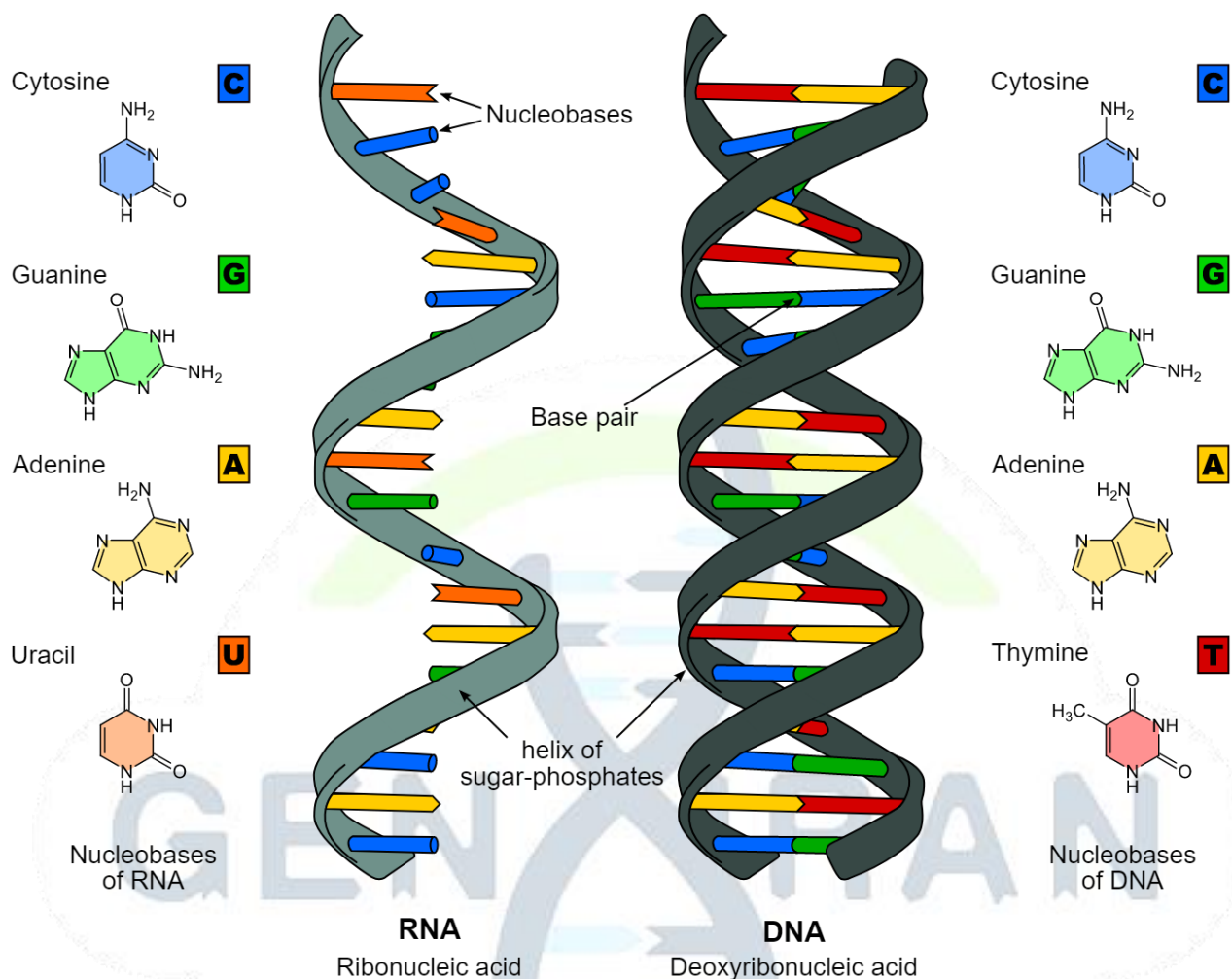
سلول‌ها کوچک‌ترین واحدهای سازنده موجودات زنده هستند که دارای اجزای مختلفی هستند. یکی از مهم‌ترین اجزای سلول، ماده ژنتیک آن است. این ماده ژنتیک است که بقیه اجزای سلول بر اساس آن ساخته می‌شود که گویا برنامه تمامی اجزای سلول و حتی زندگی آن را در خود کد کرده است.

این ماده ژنتیک، در بیشتر سلول‌های زنده وجود دارد، اما بعضی از این سلول‌ها ممکن است در طول زندگی خود مجبور به ازدست‌دادن این ماده ژنتیکی شوند. در ویروس‌ها که زنده به حساب نمی‌آیند نیز ماده ژنتیک وجود دارد. ماده ژنتیک در سلول‌های یوکاریوتی، درون پوششی به نام هسته قرار گرفته و در سلول‌های پروکاریوتی در سیتوزول قرار گرفته است.

برای آنکه ماده ژنتیک حاضر در سلول‌ها بتواند دستورات خود را به اجزای سلول برساند و در مسیر زندگی سلول آن را حرکت دهد، به بیوملکول دیگری نیاز است که RNA خوانده می‌شود. ماده ژنتیک حاضر در هسته سلول‌های یوکاریوتی از جنس DNA است. DNA از اجزایی به نام نوکلئیک اسید تشکیل شده است، اما RNA از اجزایی تحت عنوان ریبونوکلئیک اسید تشکیل شده است که از لحاظ مولکولی تفاوت چندانی با مورد اول ندارد، اما همین تفاوت سبب شده است که قابلیت‌های ویژه‌ای را در سلول سازماندهی کند.

سلول‌های پروکاریوتی مانند باکتری‌ها نیز هم DNA و هم RNA را در خود دارند که به کمک این دو فعالیت‌های زیستی مربوطه را انجام می‌دهند. ویروس‌ها نیز بسته به نوعی که دارند می‌توانند هرکدام از این موارد را در خود داشته باشند. آن‌هایی که درون خود RNA دارند، ماده ژنتیک اصلی همین مولکول محسوب شده و بقیه اجزای این موجود را می‌سازد.

RNA انواع مختلفی در سلول دارد. مهم‌ترین نوع آن mRNA است که از روی DNA نوشته شده و بعد به سمت ریبوزوم‌ها برای ترجمه حرکت می‌کند. RNAهای کوچکی نیز از روی DNA ساخته می‌شوند که یکی از کارهای آن‌ها تنظیمات ریز و درشتی است که در سلول انجام می‌دهند. RNAها می‌توانند از مناطق coding یا noncoding ساخته شوند. همچنین، mRNAها که هدف اصلی‌شان تولید پروتئین است، ممکن است انواع مختلف داشته باشند. مثلاً در سلول‌های یوکاریوتی، mRNAها تحت فرایندهای پیچیده‌ای بالغ می‌شوند. نواحی اینترون از درون mRNA نابالغ جدا شده و نواحی اگزون در کنار هم قرار می‌گیرند. ترتیب قرارگیری این اگزون‌ها یک حالت ندارد و این به پیچیدگی ماجرا اضافه خواهد کرد.



تصویر 2. تفاوت بین DNA و RNA

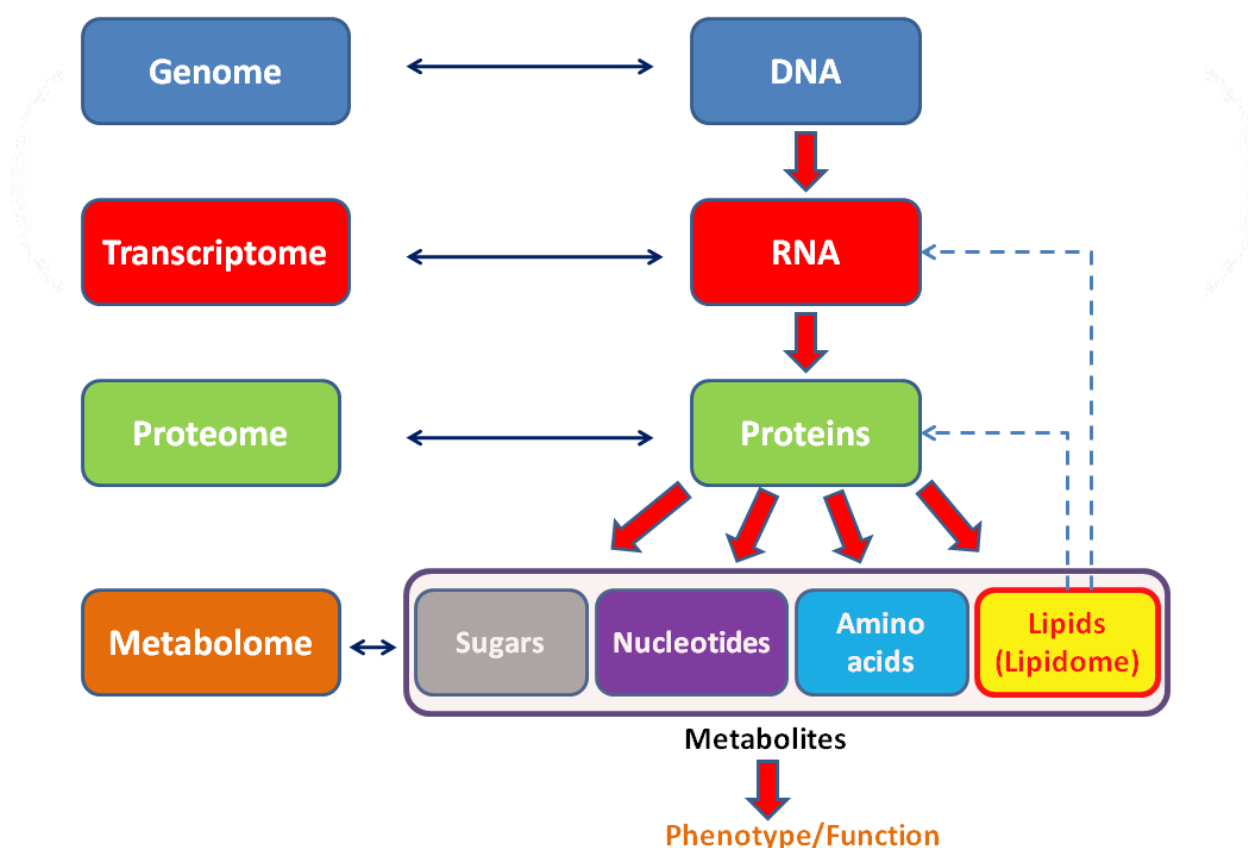
اینکه ما نگاهمان را ممکن است به سمت RNA ببریم از اینجا نشئت می‌گیرد که DNA ممکن است بازهای زیادی داشته باشد، اما این داده به‌خودی‌خود نمی‌تواند همه چیز را برای ما مشخص کند. این فعالیت خود را به کمک RNAها انجام می‌دهد. پس اگر ما سطح دیگری را به بررسی‌های خود اضافه کنیم، چه‌بسا بتوانیم کاری که ماده ژنتیک در سلول انجام می‌دهد را متوجه شویم. پس به همین دلیل است که نگاه صرف به DNA تمامی اطلاعات را در اختیار ما قرار نمی‌دهد و باید ببینیم این ژن چه محصولاتی قرار است تولید کند. به‌علاوه اینکه، از تمامی نواحی ژن به یک میزان رونویسی انجام نمی‌شود. همین تفاوت بیانی یا تولید RNAهای مختلف اطلاعات ارزشمندی را در خود قرار داده است.

در درجه بعدی، پروتئین‌ها را داریم. mRNAها به کمک ساختارهایی درون سلول به نام ریبوزوم به پروتئین‌ها تبدیل می‌شوند. ریبوزوم‌ها خود نیز حاوی نوع دیگری از RNAها به نام rRNA هستند که در کنار پروتئین‌های ریبوزومی

قرار می‌گیرند. tRNAها نیز آمینواسیدهای مختلف را در سلول به این ماشین می‌آورند تا پروسه ساخت پروتئین آغاز شود.

پروتئین‌ها پس از تولید به کمک ماشین‌های دیگری به نام چپرون فولد خاصی می‌گیرند تا بتوانند عملکرد خود را داشته باشند یا در محلی که باید قرار بگیرند. پروتئین‌ها نیز می‌توانند از اجزای ساده‌تری که خود پپتید هستند ایجاد شده باشند. مطالعه رفتار پروتئین‌ها، نحوه قرارگیری آن‌ها کنار هم و کاربردهای مختلفی که درون سلول به عهده می‌گیرند، همگی بر پیچیدگی رفتار سلول تأثیر می‌گذارد که باید بررسی شود.

آنزیم‌ها خود می‌توانند از جنس پروتئین باشند یا اینکه مانند rRNA از جنس ریبونوکلیک اسید باشند. آنزیم‌ها فعالیت‌های مختلفی را در سلول انجام می‌دهند، اما پروتئین‌ها علاوه بر این کاربرد، می‌توانند در ساختار اندامک‌ها یا غشای سلولی استفاده شوند و عملکرد خود را این‌گونه انجام دهند.



تصویر 3. سطوح مختلف داده‌های اومیکس

افزایش حجم داده‌های زیستی

با پیشرفت علم و روی کار آمدن روش‌های نوین توالی‌یابی، داده‌های تولید شده از ماده ژنتیک رفته‌رفته زیاد شد. هزینه‌های توالی‌یابی با گذر زمان کمتر شد و سرعت دستگاه‌ها نیز بیشتر شد که همین امر به استفاده بیشتر از این تکنولوژی‌ها برای تولید داده کمک کرد.

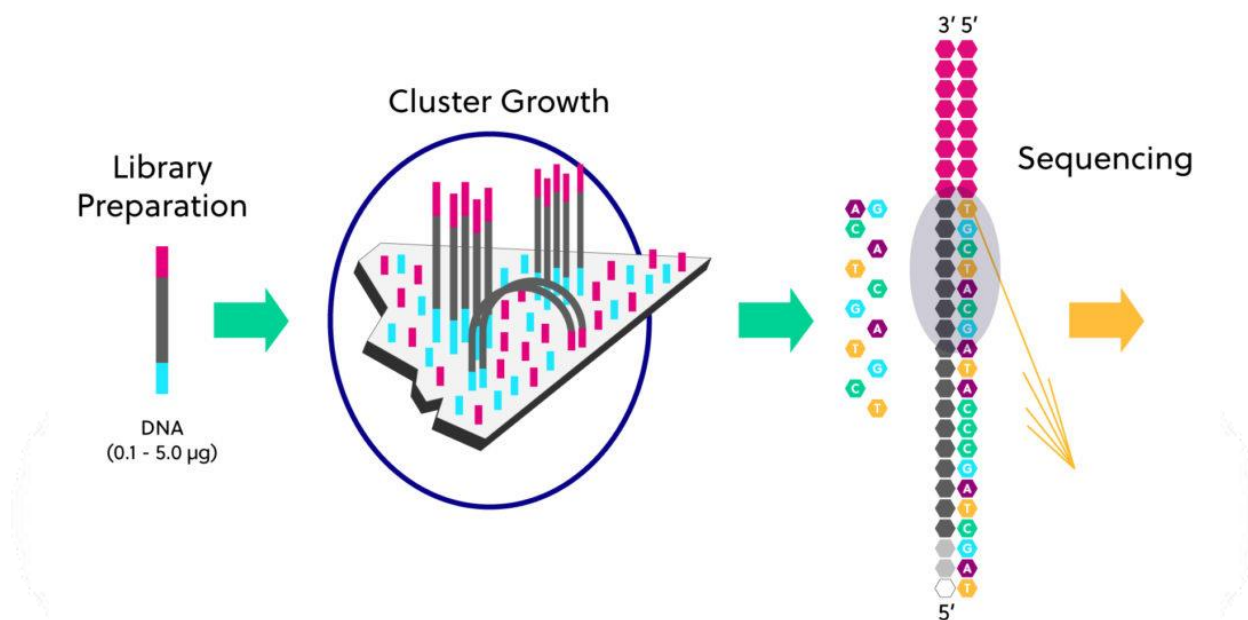
حالا پس از آنکه تمامی این داده‌ها تولید شده بود، باید سیستمی فکری و تحلیلی نیز ایجاد شود که بتواند این داده‌ها را تحلیل کند و اطلاعات مناسب را بیرون بکشد. داشتن حجم بالایی از داده عملاً کمکی به ما در فهم وقایع نخواهد کرد و باید تحلیلی دقیق بر روی آن انجام شود تا نتایج این کارها به‌خوبی مشخص شود.

داده‌های زیستی به کمک دستگاه‌های توالی‌یابی نسل جدید مانند NGS با دقت و سرعت بالا در حال تولید هستند. همچنین دستگاه‌های توالی‌یابی دیگری نیز در این بین ایجاد شده‌اند که برای شرایط مختلف کاربرد دارند که می‌توان به oxford nanopore اشاره کرد. دیتایی که از مطالعه ژنوم به دست می‌آید به کمک روش‌های ژنومیکس مورد بررسی قرار می‌گیرد.



تصویر 4. دستگاه oxford nanopore

همچنین شما می‌توانید با استفاده از روش‌های رونویسی معکوس، از روی RNA، DNA بسازید و به کمک این دستگاه‌ها آن‌ها را نیز توالی‌یابی کنید که این دیتا نیز در حوزه ترنسکریپتوم قرار می‌گیرد. البته این فرایند تبدیل به سادگی قابل انجام نیست و شما باید در انجام این کار دقت کافی را داشته باشید. RNA به راحتی از بین می‌رود و مقاومت آن نسبت به DNA پایین است. به همین دلیل، هزینه تولید این داده‌ها در مقایسه با مورد قبلی افزایش می‌یابد.



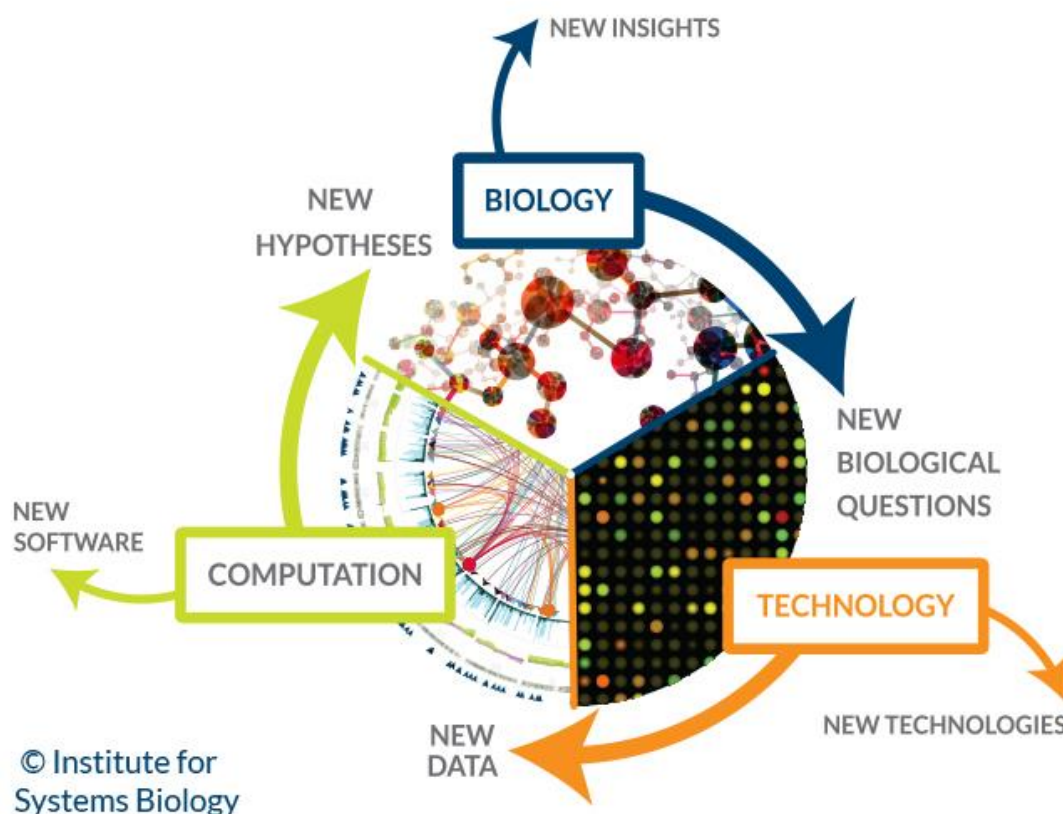
تصویر 5. مسیر انجام توالی‌یابی در NGS

اگر بخواهید پروتئین سلول را مورد مطالعه قرار دهید، یعنی مطالعات خود را در سطح پروتئوم انجام دهید، بایستی از دستگاه‌ها و روش‌هایی شیمیایی مانند mass spectrometry استفاده کنید که هزینه بالاتری نسبت به توالی‌یابی ماده ژنتیک دارد.

رده‌های دیگری نیز مطالعات اومیکس وجود دارد که از جمله آن می‌توان به متابولوم نیز اشاره کرد. متابولیت‌ها نیز کاربردهای مختلفی در سلول به عهده دارند. با بررسی تغییرات سطوح متابولیت‌ها در سلول، می‌توانیم بخشی از عملکرد سلول را بشناسیم و بدانیم که در چه جهتی کار می‌کند و یا اینکه تحت چه شرایطی قرار گرفته است.

همچنین گاهی از اوقات ماده ژنتیک تحت فرایندهایی تحت متیلشن قرار گرفته و به این شکل میزان بیان ژنی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. این حوزه از اطلاعات نیز در اپی‌ژنومیکس مورد بررسی قرار می‌گیرد که در رده‌ای قبل از ترنسکریپتوم است.

قراردادن تمامی این اطلاعات در کنار یکدیگر ما را به درک بهتری از عملکرد سلول می‌رساند، چراکه سعی کرده‌ایم تمامی دانش به‌دست‌آمده را به‌صورت سیستمیک نگاه کنیم و تأثیرات هرکدام را بر دیگری پیش‌بینی کنیم.



تصویر 6. ارتباط بیولوژی، تولید داده و تحلیل داده

اهمیت داشتن یک نگاهی سیستمیک

زمانی که این حجم عظیمی از داده را در اختیار داریم، می‌توانیم همگی آن‌ها را در کنار یکدیگر گذاشته و این شبکه حاصله را مورد بررسی قرار دهیم. یک سیستم چیزی بیشتر از اجزای منفرد است و حتی بیشتر از مجموع اجزا. آن چیز دیگری که در نگاه سیستمیک مورد بررسی قرار می‌گیرد، همین ارتباط بین اجزاست که به درک ما از عملکرد سیستم کمک می‌کند.

اجزا با یکدیگر تعامل دارند و برهم اثر گذاشته از هم تأثیر می‌پذیرند. همگی اجزای سیستم در ارتباط مستقیم با هم نیستند و ارتباط غیرمستقیم نیز در این بین وجود دارد.

ژن‌ها با کمک mRNA، پروتئین می‌سازند و این پروتئین‌ها در یک شرایط فیزیکوشیمیایی خاص فولد می‌گیرند. پس عوامل خطی کار نمی‌کنند و در این بین ممکن است ارتباطات دیگری بین اجزا وجود داشته باشد که اگر نتوانیم دید کلی نگر داشته باشیم، از دید ما پنهان خواهند شد.

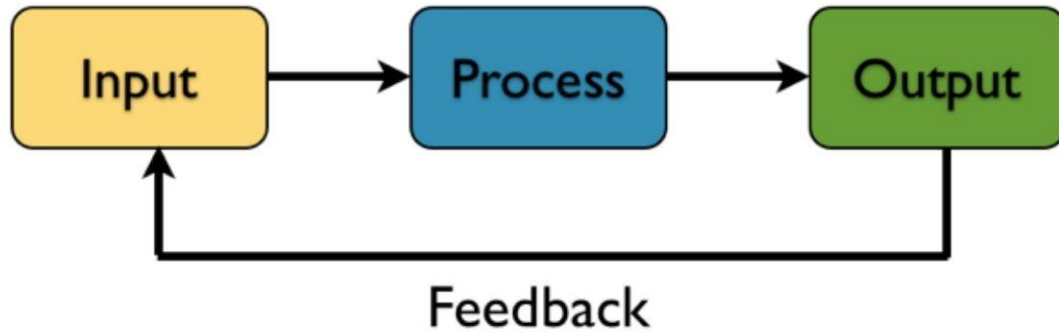
سیستم بیولوژی، رویکردی جدید در تحقیقات زیست‌شناسی و حتی پزشکی ایجاد کرده است که بتوانیم درک بهتری در سطح ارگانیسم، بافت و حتی سلول داشته باشیم. در این دید، دیگر ما اجزا را در کنار هم می‌گذاریم و با این دید بررسی را انجام می‌دهیم. باین حال، زیست‌شناسی سنتی، روشی تقلیل‌گرا را پیش گرفته بود که در آن سعی داشت اجرا را با جداکردن از هم بررسی کند. پس سیستم بیولوژی دیدی متفاوت از زیست‌شناسی سنتی برای بررسی سوالات پی گرفته است.

برای آنکه بتوانیم یک دید سیستمیک داشته باشیم، نیازمند همکاری با دیگر رشته‌ها نیز هستیم تا از دانش آن‌ها نیز برای حل سؤالات خود استفاده کنیم، چراکه پیچیدگی زیست‌شناسی در این عصر «داده‌های بزرگ» به تیم‌های متنوعی نیاز دارد تا بتوانند با چنین حجم عظیمی از داده‌ها روبه‌رو شود و آن را معنا کنند.

فناوری‌های جدیدی که داده‌ها را سریع‌تر و کارآمدتر تولید می‌کنند، همچنین به محققان این امکان را می‌دهند که مجموعه‌های داده موجود را دوباره تجزیه و تحلیل کنند تا فرایندهایی که تا به حال شناخته نشده است را شناسایی کنند. مهارت‌های تکمیلی به هر یک از گروه‌های تحقیقاتی این امکان را می‌دهد تا چالش‌های زیست‌شناختی را از دیدگاه‌های مختلف بهتر درک کنند و سریع‌تر به بینش‌های قابل اشتراک‌گذاری برسند.

زیست‌شناسی سیستم‌ها مطالعه سیستم‌های بیولوژیکی است که رفتار آنها را نمی‌توان به مجموع خطی توابع اجزای آنها تقلیل داد. زیست‌شناسی سیستم‌ها لزوماً شامل تعداد زیادی مؤلفه یا مجموعه داده‌های گسترده نیست، اما اغلب به روش‌های مدل‌سازی کمی وام‌گرفته از فیزیک نیاز دارد.

System Approach/Theory To Management



tyonote

تصویر 7. نحوه عملکرد یک سیستم

تعریف سیستم

کلمه "سیستم" از کلمه لاتین "systema" گرفته شده است که ارتباط بین چندین عنصر یا واحد کاری را توصیف می‌کند. سیستم‌ها برای ایجاد یک یا چند هدف خاص ساخته می‌شوند. ما در زندگی روزمره با سیستم‌های مختلفی مانند سیستم حسابداری، سیستم حمل و نقل، سیستم کامپیوتری و غیره در ارتباط هستیم.

راه‌های زیادی برای تعریف یک سیستم وجود دارد. با این حال، یک تعریف رایج این است که یک سیستم یک موجودیت متشکل از اجزای گروه‌بندی شده است که طبق یک برنامه خاص به منظور دستیابی به یک نتیجه خاص به یکدیگر متصل می‌شوند.

یک سیستم باید به معیارهای زیر دست یابد:

- یک سیستم برای ارائه یک نتیجه از پیش تعیین شده ایجاد شده است
- برآیند اصلی و مرکزی سیستم نسبت به برآیند هر زیرسیستم اولویت دارد.
- اجزای سیستم باید به یکدیگر وابسته باشند. اگرچه این اجزا (زیرسیستم‌ها) می‌توانند به تنهایی با خروجی‌ها و ورودی‌های مجزا کار کنند، اما باید در یک سیستم گنجانده شوند. در غیر این صورت، سیستم کارآمد نخواهد بود.

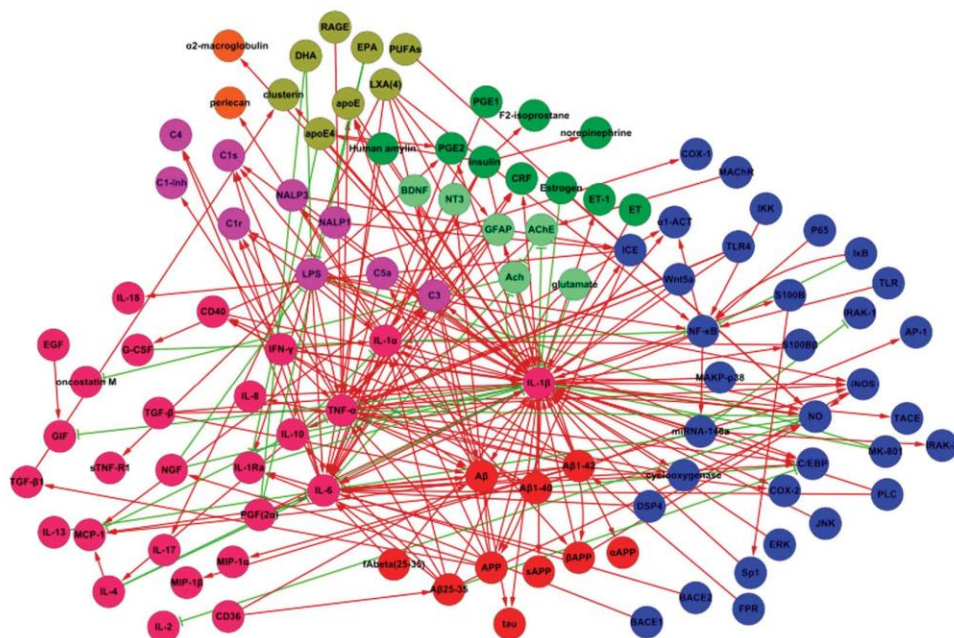
ما می‌توانیم یک سیستم را به‌عنوان گروهی از اجزا یا زیرسیستم‌ها تعریف کنیم که برای رسیدن به یک هدف خاص با هم یکپارچه شده و عمل می‌کنند. به‌عنوان مثال، یک زیرسیستم دیسک یک جزء یا بخشی از یک سیستم کامپیوتری است. هر سیستمی دارای اجزای مختلف سیستم است که با ورودی‌هایی شروع می‌شود که در سیستم برای تولید خروجی‌ها پردازش می‌شوند. ورودی‌ها و خروجی‌ها نشان‌دهنده هدف نهایی سیستم هستند؛ بنابراین، اکثر سیستم‌ها از بسیاری از سیستم‌ها یا زیرسیستم‌های کوچک تشکیل شده‌اند که ممکن است اجزای ساده یا پیچیده باشند.

بدن انسان از سیستم‌های بیولوژیکی مختلفی تشکیل شده است. برای مثال، سیستم گوارش، سیستمی است که از اندام‌های مجزا (مانند دهان، معده، روده‌ها، اندام‌های کمکی و غیره) برای یک هدف خاص مثلاً هضم غذا، تشکیل شده است.

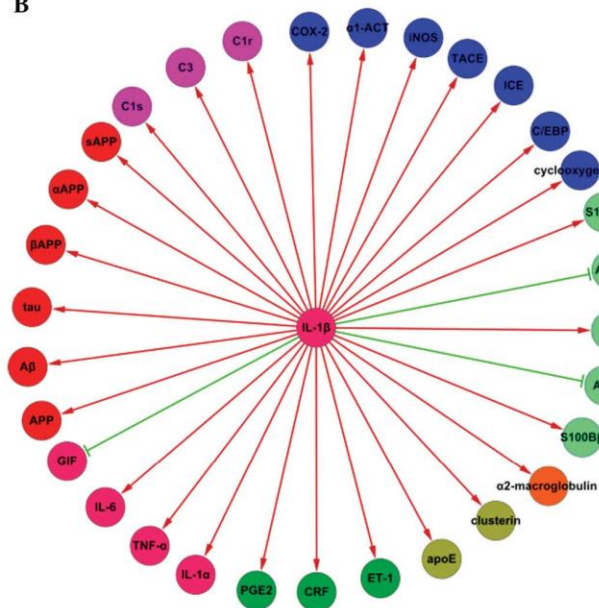
یک سیستم شامل سه بخش ورودی، فرایند و خروجی می‌شود که هر کدام برای آنکه ساختاری را سیستم بنامیم ضروری است. سیستم گروهی از عناصر متقابل یا مرتبط با یکدیگر است که بر اساس مجموعه‌ای از قوانین عمل می‌کنند تا یک کل واحد را تشکیل دهند. یک سیستم، احاطه شده و تحت تأثیر محیط خود، با مرزها، ساختار و هدف آن توصیف می‌شود و در عملکرد آن بیان می‌شود.

با بررسی خروجی، سیستم می‌تواند ورودی خود را تنظیم کند. به این ترتیب می‌توانیم بگوییم که در یک سیستم یادگیری رخ داده و سیستم تلاش کرده در بهتری از شرایط خود و محیطی که در آن قرار گرفته است پیدا کند. این فیدبک که از خروجی گرفته می‌شود در یادگیری اثرگذار است.

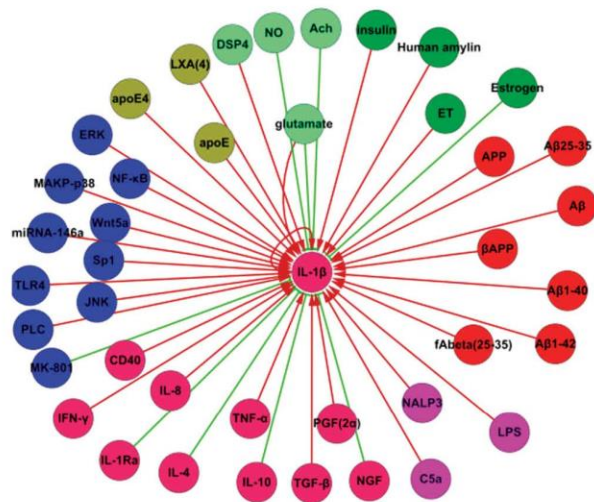
A



B



C



متصل شده است. مفهوم گراف در تئوری گراف درمورد برخی از اصطلاحات اساسی مانند نقطه، خط، رأس، یال، درجه رئوس، ویژگی‌های نمودارها و غیره صحبت می‌کند که برای تحلیل عملکرد شبکه‌های زیستی اهمیت دارد. از گراف در حوزه‌های دانش دیگری مانند علوم کامپیوتر، مهندسی برق و زبان‌شناسی نیز استفاده می‌شود. البته نمی‌توان کاربرد آن را به این حوزه‌ها محدود کرد و در تحقیقات علمی مختلفی مانند نوروساینس نیز ممکن است مورد استفاده قرار بگیرد. به همین دلیل، تسلط به مفاهیم گراف، به ما در درک سوالات تحقیقاتی و همچنین ارائه راه‌حل‌های مطلوب برای آن کمک می‌کند.

قبل از آنکه بتوانیم درمورد مفاهیم مهمتر گراف صحبت کنیم، باید چند مفهوم پایه را در مورد آن بدانیم.

یال یا Edge

یال یک اصطلاح ریاضی برای خطی است که دو رأس را به هم متصل می‌کند. برای اینکه بتوانیم یک یال را رسم کنید باید دو تا راس داشته باشیم و یال را بین این دو رسم کنیم.

رأس یا Vertex

راس نقاط گراف است که در آن چندین نقطه به هم می‌رسند که تحت عنوان گره یا node نیز شناخته می‌شود. یال را معمولاً با حرف E نمایش می‌دهند، اما برای نمایش راس از V استفاده می‌کنند که ابتدای کلمه Vertex است.

گراف یا Graph

یک نمودار "G" به صورت $G = (V, E)$ تعریف می‌شود که V مجموعه‌ای از همه رئوس است و E مجموعه‌ای از تمام یال‌های نمودار است.

حلقه

در گراف، اگر روی یک رأس، یال روی خود برگردد و به همان رأس برسد، حلقه یا loop داریم.

درجه رأس

اگر تعداد رئوس مجاور رأس V، n تا باشد، می‌گوییم که درجه این رأس n است. این مورد را با نماد $\deg(V)$ نشان می‌دهیم.

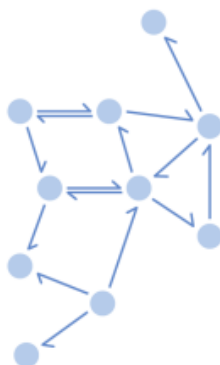
یک رأس می‌تواند با تمام رئوس مجاور به جز خودش یک یال تشکیل دهد؛ بنابراین درجه یک رأس برابر با تعداد رئوس نمودار منهای 1 خواهد بود. این عدد 1 برای خود رأس است زیرا به‌خودی‌خود نمی‌تواند یک حلقه تشکیل دهد. اگر در هر یک از رئوس یک حلقه وجود داشته باشد، آن یک نمودار دیگر ساده نیست.

Types of graphs

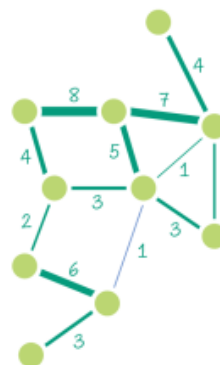
undirected



directed



weighted



تصویر 9. انواع گراف‌ها

درجه رأس را می‌توان تحت دو حالت نمودار در نظر گرفت:

- گراف بدون جهت
- گراف جهت‌دار

گرافی که جهت‌دار نباشد، یعنی یال‌ها درون آن بدون جهت باشند، درجه همان تعداد یال‌های خارج شده از یک یال است، اما در گرافی که جهت دارد، درجات به دودسته درجات خروجی و ورودی تقسیم می‌شوند که نشان می‌دهند یال وارد شده یا از رأس خارج شده است. مرتبه ورودی را با نماد $\deg^-(V)$ و مرتبه خروجی را با نماد $\deg^+(V)$ نشان می‌دهند. نوع دیگری از گراف وجود دارد که به گراف وزن‌دار معروف است. در این گراف یال‌ها بسته به اهمیتی که دارند وزن می‌گیرند و براین اساس مورد بررسی قرار می‌گیرند.

راس آویزان

اگر یک راس داشته باشیم که تنها یک یال به آن متصل شده باشد، آویزان است و درجه آن یک می‌باشد.

راس جدا

زمانی یک راس جدا محسوب می‌شود که درجه آن صفر باشد.

مفهوم مجاورت

زمانی که دو راس توسط یک یال به هم متصل شده باشند، می‌گوییم که در مجاورت هم قرار دارند، و زمانی که دو یال توسط یک راس به هم متصل شده باشند، این دو یال در مجاورت هم قرار دارند.

یال‌های موازی

اگر دو راس داشته باشیم و به آن‌ها دو یال متصل شده باشد، در این زمان یال‌های موازی داریم. گرافی که این یال‌ها را داشته باشد، گراف چندگانه محسوب می‌شود.

فاصله بین دو راس

فاصله بین دو راس، کوتاه‌ترین فاصله‌ای است که بین دو راس وجود دارد، یعنی برای رسیدن از یک راس به راس دیگر باید از تعداد یال‌های کمی عبور کنید تا به راس بعدی برسید. پس اگر بین دو راس چندین راه وجود داشت، آن مسیری فاصله بین دو راس شناخته می‌شود که فاصله کمتری بین این دو داشته باشد.

خروج از مرکز راس

در این مفهوم، طولانی‌ترین فاصله‌ای که وجود دارد خروج از مرکز راس محسوب می‌شود. یعنی باید به دنبال دورترین راس که از راس هدف ما وجود دارد بگردیم و این فاصله را خروج از راس هدف خود بدانیم.

شعاع گراف و قطر گراف

کوچکترین خروج از مرکزی که در گراف وجود دارد، شعاع گراف محسوب می‌شود و بزرگترین آن نیز قطر گراف است.

منابع

<https://isbscience.org/about/what-is-systems-biology/>

<https://medium.com/basecs/a-gentle-introduction-to-graph-theory-77969829ead8>

<https://www.biologyonline.com/dictionary/system>

تهیه شده در آزمایشگاه ژنیران

آدرس سایت:

<http://www.geniranlab.ir>

