

ZHIVAR

ژیوار / هفته نامه انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۳۴ / هفته دوم اسفند ۱۴۰۴

اخبار و تازه های زیست شناسی

مدلسازی مبتنی بر قید برای تحلیل شبکه
های متابولیک و پیش بینی فنوتایپ







ژیوار، واژه ای ایرانی به معنای زندگی و حیات است...

صاحب امتیاز: انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول و سردبیر:

سید علی حسینی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ناظر ارشد علمی نشریه:

خانم دکتر طوبی السادات احمدی

عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی دانشگاه شاهد



مشاور علمی:

مهدی ادریسیان

دانش آموخته ی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد



مدیر فنی و صفحه آرا:

محمد صدرا محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



سرپرست کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



شورای سردبیری:

محمد صدرا محمدی – ناظر فنی و ویراستار

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



الهام کندی – سرپرست خبرنامه‌ی ژيوار

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



هیئت تحریریه:

زرگس حاجی حسینی – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



محمد حسین جعفری – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه علم و فرهنگ



ایلیانکوئی – تحریریه‌ی خبرنامه

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



صبا قراگوزلو

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



فهرست

۶ اخبار و تازه ها

۱۱ مقاله‌ی پژوهشی

مدل‌سازی مبتنی بر قید برای شبکه‌های متابولیک
و پیش‌بینی فنوتایپ



سوزن کاری زیرپوستی فو (Fu)، درمانی ایمن و غیردارویی برای دردهای عضلانی

نوشته شده توسط نرگس حاجی حسینی

اسپاسم مزمن عضلانی، به عنوان یک عامل زمینه ای مشترک در بسیاری از اختلالات دردناک شناخته می‌شود که با کاهش جریان خون شریانی، کم اکسیژنی بافتی و آزادسازی واسطه‌های التهابی همراه است. این تغییرات فیزیولوژیک، فعال‌سازی نورون‌های حسی و در نتیجه، احساس درد را در پی دارند. درمان‌های متداول فعلی مانند بی‌حس کننده‌ها و داروهای ضدالتهاب، عمدتاً بر مسدود کردن درک درد یا کاهش موقتی التهاب متمرکز هستند، بی‌آنکه ریشه عضلانی ایجادکننده آن را هدف بگیرند. در نتیجه، علائم غالباً عود می‌کنند و پیامدهای درمانی از فردی به فرد دیگر بسیار متفاوت است. به همین دلیل، نیاز فزاینده‌ای به روش‌هایی احساس می‌شود که مستقیماً بر خود اسپاسم عضلانی تأثیر گذاشته و خون‌رسانی موضعی را بازیابی کنند تا تسکین پایداری برای درد فراهم آورند. در پاسخ به این نیاز، پژوهشگرانی از دانشگاه پزشکی سنتی چین گوانگژو، بینش‌های نظری و عملی جدیدی را درباره «سوزن کاری زیرپوستی فو» ارائه داده‌اند. اسپاسم مزمن عضلانی صرفاً یک علامت نیست، بلکه محرک اصلی ایجاد کم‌خونی موضعی، استرس سلولی و پیام‌رسانی درد است. سوزن کاری زیرپوستی فو با هدف قرار دادن این منشأ، نه تنها درد را پنهان نمی‌کند، بلکه به رفع آن کمک می‌نماید. این تکنیک که در سال 2025 در مجله علوم پزشکی سنتی چین منتشر شده، تکاملی از یک روش درمانی است که در آن سوزنی ویژه تنها در لایه زیرپوستی (و نه بافت عمقی عضله) فرو برده می‌شود و با انجام یک حرکت مشخص «تاب‌مانند» به صورت مکانیکی، اسپاسم عضلانی را آزاد می‌سازد. بر اساس یافته‌های این تحقیق، هدف اصلی پانتولوژیک در این روش، فیبرهای عضلانی

شده هستند. انقباض طولانی‌مدت این فیبرها، سرخگرگ‌های اطراف را تحت فشار قرار داده و با کاهش اکسیژن‌رسانی به میتوکندری‌ها آسیب می‌زند. این آسیب منجر به نشت ATP از درون سلول می‌شود. ATP آزادشده در فضای بیرون سلول، با فعال‌سازی گیرنده‌های درد (نظیر P2X3 روی پایانه‌های عصبی، سیگنال درد را ایجاد می‌کند. سوزن کاری زیرپوستی فو با رفع اسپاسم عضله، جریان خون را بازمی‌گرداند، نشت بیمارگونه ATP را متوقف می‌کند و در نهایت، زنجیره انتقال درد را در مبدأ قطع می‌نماید. در این روش با در نظر گرفتن یک بافت هدف مشخص و مراحل عملیاتی کاملاً قابل تکرار، از پیچیدگی‌های بی‌نیاز پرهیز می‌شود. همچنین به دلیل اجتناب از عوارض دارویی و خطرات ناشی از مداخله در بافت‌های عمقی، جایگزینی ایمن و مؤثر برای درمان‌های مرسوم درد محسوب می‌شود. سوزن کاری زیرپوستی فو گزینه‌ای امیدبخش برای بیماران مبتلا به درد مزمنی است که تحمل دارو را ندارند یا بیماری‌شان به درمان‌های متعارف پاسخ نداده است. سادگی و ایمنی نسبی آن، امکان به‌کارگیری در مطب‌های عمومی، مراکز توان‌بخشی و حیطه پزشکی یکپارچه را فراهم می‌آورد. این مطالعه مسیرهای آینده از جمله طراحی ابزارهای تخصصی برای این روش، استفاده از آموزش‌های کمک‌شده توسط هوش مصنوعی و نیز تأسیس بخش‌های «میولوژی بالینی» را برای استانداردسازی مراقبت پیشنهاد می‌دهد. با قرار دادن فیزیولوژی عضله در کانون درمان درد، سوزن کاری زیرپوستی فو می‌تواند سنگ بنایی برای درمان‌های نوینی باشد که همزمان با بهبود پیامدهای درمانی برای بیمار، وابستگی به مسکن‌های دارویی را نیز کاهش می‌دهند.

منبع خبر:

<https://www.news-medical.net/news/20251128/Fus-subcutaneous-needling-offers-a-safe-non-pharmacological-therapy-for-muscle-related-pain.aspx>



آیا داروهای پرفروش چاقی، درمان اعتیاد را متحول خواهند کرد؟

نوشته شده توسط محمدحسین جعفری

را کاهش می‌دهد-این یک نمایش کلیدی است که نشان می‌دهد داروهای GLP-1 می‌توانند رفتار اعتیادآور را در افراد مبتلا به اختلال مصرف مواد تغییر دهند. بیش از دوازده مطالعه بالینی تصادفی‌سازی‌شده برای آزمایش داروهای GLP-1 برای اعتیاد در سراسر جهان در حال انجام است که نتایج برخی از آن‌ها در چند ماه آینده انتظار می‌رود. در همین حال، عصب‌شناسان در حال بررسی این هستند که چگونه داروهای کاهش وزن با تأثیر بر گیرنده‌های هورمونی در مناطق مغزی که هوس، پاداش و انگیزه را کنترل می‌کنند، اعتیاد را سرکوب می‌نمایند. آن‌ها در می‌یابند که درمان‌های GLP-1 به کاهش میل شدید به الکل، مواد افیونی، نیکوتین و کوکائین از طریق برخی از همان مسیرهای مغزی کمک می‌کنند که نشانه‌های گرسنگی و پرخوری را نیز خاموش می‌کنند. راجر مک اینتایر، روان‌درمانگر در دانشگاه تورنتو کانادا، می‌گوید: «در نهایت، سیستم نورویولوژیکی که توسط مواد پاداش‌دهنده - غذا، سبک زندگی، مواد مخدر، راک اند رول - فعال می‌شود، یک سیستم یکسان است.» و برخی محققان در حال آزمایش این موضوع هستند که آیا این داروها می‌توانند با تأثیرگذاری بر مدارهای مغزی مرتبط با پاداش، به درمان زوال عقل و افسردگی نیز کمک کنند. دانشمندان هشدار می‌دهند که این تحقیقات هنوز در مراحل اولیه خود قرار دارد. دلیو. کایل سیمونز، متخصص تصویربرداری عصبی در دانشگاه ایالتی اوکلاهاما، که رهبری یک کارآزمایی GLP-1 برای کاهش الکل را بر عهده دارد، می‌گوید: «ما ابتدا باید بفهمیم که آیا این دارو مؤثر و ایمن است یا خیر.» اما برخی محققان و پزشکان همچنان زده هستند. الیزابت یرلهاگ هولم، زیست‌شناس اعتیاد در دانشگاه گوتنبرگ سوئد، می‌گوید که دهه‌هاست هیچ رده درمانی واقعاً جدیدی برای اعتیاد نتوانسته از سازمان‌های نظارتی تأیید بگیرد. او می‌گوید: «اگر داروهای GLP-1

دانشمندان در حال بررسی این موضوع هستند که آیا داروهای GLP-1 می‌توانند علاوه بر غذا، هوس سیگار، الکل و مواد افیونی را نیز کاهش دهند. در آوریل گذشته، سو گریگسون، عصب‌شناس، ایمیلی از مردی دریافت کرد که شرح مبارزه طولانی مدت خود برای ترک اعتیاد-ابتدا به مواد افیونی و سپس به دارویی که قرار بود به او کمک کند ترک کند-را بازگو می‌کرد. این مرد به طور تصادفی به تحقیق گریگسون برخورد کرده بود که نشان می‌داد برخی داروهای ضد چاقی می‌توانند به کاهش اعتیاد موش‌ها به داروهایی مانند هروئین و فنتانیل کمک کنند. او تصمیم گرفت دوباره تلاش به ترک کند، این بار در حین مصرف سماگلوتاید، داروی پرفروش GLP-1 که بیشتر با نام اوزمپیک شناخته می‌شود. گریگسون، که در کالج پزشکی دانشگاه ایالتی پنسیلوانیا در هرشی کار می‌کند، می‌گوید: «آن موقع بود که او برایم نوشت. او گفت که برای اولین بار در زندگی بزرگسالی‌اش، بدون مصرف مواد مخدر و الکل است.» داستان‌هایی شبیه به این، طی چند سال گذشته به سرعت در حال انتشار بوده‌اند؛ از طریق انجمن‌های آنلاین، کلینیک‌های کاهش وزن و تیتز خبرها. این داستان‌ها افرادی را توصیف می‌کنند که داروهای دیابت و کاهش وزن مانند سماگلوتاید (که با نام وگووی نیز به بازار عرضه می‌شود) و تیرزپاتاید (با نام‌های مانجارو یا زیپاند فروخته می‌شود) را مصرف می‌کنند و ناگهان متوجه می‌شوند که می‌توانند اعتیادهای طولانی مدت به سیگار، الکل و سایر مواد مخدر را کنار بگذارند. اکنون، داده‌های بالینی شروع به تأیید این گزارش‌ها کرده‌اند. اوایل امسال، تیمی به رهبری کریستین هاندرشات، روان‌شناس در دانشگاه کالیفرنیا جنوبی، در یک کارآزمایی تصادفی‌سازی‌شده برجسته گزارش



نتر الکل مرتبط است. آزمایشگاه لگیو با استفاده از بافت مغز انسان پس از مرگ، بعداً نشان داد که افراد مبتلا به اختلال مصرف الکل، سطوح بالاتری از گیرنده‌های GLP-1 را در مناطق کلیدی مرتبط با پاداش مغز دارند. لگیو گمان می‌کند که این نشان دهنده یک پاسخ تطبیقی است: الکل تولید GLP-1 بدن را کاهش می‌دهد، بنابراین مغز بیان گیرنده‌های این هورمون را افزایش می‌دهد تا حساسیت به آن را در مدارهایی که پاداش و انگیزه را کنترل می‌کنند، حفظ کند. این نتایج، به همراه تعداد فزاینده‌ای از مطالعات حیوانی، ارتباط GLP-1 با رفتار اعتیادآور را تقویت کرد. با این حال، تا ماه مه 2023 این داستان به چشم عموم نیامد. مجله آتلانتیک مقاله‌ای در مورد افرادی که سماگلو تاید مصرف می‌کردند و می‌گفتند میلشان به سیگار کشیدن یا نوشیدن الکل کاهش یافته، منتشر کرد. تیترا آن این بود: «آیا دانشمندان به طور تصادفی یک داروی ضد اعتیاد اختراع کردند؟» لگیو می‌گوید: «این قطعاً یک نقطه عطف بود».



منبع خبر:

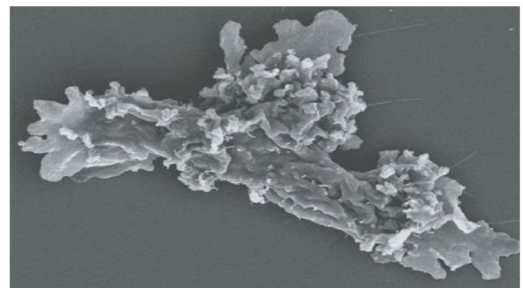
<https://www.nature.com/articles/d41586-025-03911-x>

در کارآزمایی‌های بزرگتر مؤثر ثابت شوند، یک انقلاب خواهد بود.» مدتی طول کشید تا هیجان کنونی پیرامون داروهای GLP-1 در پزشکی اعتیاد ایجاد شود. محققان در ابتدا این داروها را برای کنترل قند خون در افراد مبتلا به دیابت نوع 2 با تقلید از هورمون GLP-1 توسعه دادند. به زودی مشخص شد که این داروها می‌توانند اشتها را نیز مهار کرده و باعث کاهش وزن شوند. آن‌ها روی گیرنده‌های هورمونی واقع در پانکراس و روده - جایی که به تنظیم قند خون و سیگنال‌دهی سیری کمک می‌کنند - و همچنین در مناطق کلیدی مغز که پاداش و انگیزه را کنترل می‌کنند، عمل کرده و میل شدید به غذاهای خوشمزه و پرکالری را کاهش می‌دهند. در اوایل دهه 2010، یرلهاگ هولم در حال بررسی این بود که آیا این داروها می‌توانند سایر میل‌های شدید را نیز مهار کنند یا خیر. او سه مقاله منتشر کرد که نشان می‌دادند این داروها می‌توانند هوس در موش‌هایی را که به الکل، نیکوتین و محرک‌هایی مانند آمفتامین و کوکائین اعتیاد داشتند، کاهش دهند. تیم او همچنین نشان داد که درمان GLP-1 می‌تواند رفتارهای حیوانی مشابه عود (بازگشت افراد به مصرف مواد پس از یک دوره پرهیز) را کاهش دهد. او می‌گوید، با این حال، یافته‌هایش در میان محققان اعتیاد تقریباً نادیده گرفته شد و شرکت‌های دارویی نیز هیچ علاقه‌ای نشان ندادند. یرلهاگ هولم می‌گوید: «من برای مدت طولانی کاملاً تنها بودم.» اما لورنزو لگیو، پزشک-دانشمند در مؤسسات ملی بهداشت ایالات متحده در بالتیمور، متوجه این کار شد. او نیز سرنخ‌هایی را دنبال می‌کرد که GLP-1 ممکن است بر رفتار اعتیادآور تأثیر بگذارد و در سال 2015، با یرلهاگ هولم همکاری کرد تا اولین شواهد ارتباط بین هورمون و وابستگی به الکل در انسان‌ها را کشف کند. این تیم دریافت که یک گونه رایج از ژن گیرنده GLP-1 با نوشیدن سنگین

"آمیب آتشین" رکورد بقا در بالاترین دما را برای یوکاریوت‌ها ثبت می‌کند...

نوشته شده توسط ایلینا نوئی

این موجود تک‌سلولی می‌تواند در دمای 63 درجه سانتی‌گراد رشد کند، که این رکوردی برای حیات یوکاریوتی است. این سلول نوعی آمیب تک‌سلولی کوچک گرمادوست است که می‌تواند در دماهایی رشد کند که دیگر موجودات پیچیده شناخته‌شده، موجوداتی که سلول‌هایشان هسته و ساختارهای داخلی دارند، را می‌کشد. این کشف این تصور را زیر سوال می‌برد که حیات یوکاریوتی، شامل تمام حیوانات و گیاهان، برای شرایط شدید و افراطی که باکتری‌ها و دیگر موجودات فاقد هسته سلولی می‌توانند تحمل کنند، مناسب نیستند. آنجلا ایوریو، میکروبیولوژیست دانشگاه سیراکوز در نیویورک، می‌گوید: «ما باید به شکل جدی بازنگری کنیم که برای یک سلول یوکاریوتی چه چیزی ممکن است!» این پژوهش که هنوز مورد بازبینی هم‌تا قرار نگرفته است، 3 آذر در پیش‌چاپی (pre-print) انتشار یافته است. ایوریو و همکار میکروبیولوژیست او، بریل راپاپورت، بخشی از تیمی بودند که این موجود را در پارک ملی آتشفشانی لاسن در رشته‌کوه‌های کسکید در شمال کالیفرنیا، کشف کردند. آنها نام آن را *Incen-diamoeba cascadenis* گذاشتند که به معنی «آمیب آتشین از کسکیدها» است.



این پارک به‌خاطر دریاچه‌های اسیدی جوشان و چشمه‌های زمین‌گرمایی درخشانش شهرت دارد، اما *I. cascadenis* در یک «جریان آب گرم» با pH خنثی کشف شده است. راپاپورت می‌گوید: «این جریان دارای کمترین جذابیت از بین ویژگی‌های زمین‌گرمایی‌ای است که در لاسن می‌توانید پیدا کنید.» نمونه‌های آب از این جریان در ابتدا زیر میکروسکوپ خالی از حیات به‌نظر می‌رسیدند، اما پس از کشت با مواد مغذی، پژوهشگران آمیب را در حال رشد در دمای 57 درجه سانتی‌گراد مشاهده کردند؛ دمای که در محدوده طبیعی جریان آب بود. دانشمندان به‌تدریج دما را افزایش دادند و رکورد قبلی یوکاریوت‌ها در 60 درجه سانتی‌گراد را پشت سر گذاشتند. اما آمیب آتشین هنوز در 63 درجه سانتی‌گراد نیز قادر به تقسیم بود و در 64 درجه سانتی‌گراد هم به حرکت ادامه می‌داد. حتی در 70 درجه سانتی‌گراد، سلول‌ها می‌توانستند کیست‌های غیرفعال بسازند که در دماهای پایین‌تر دوباره فعال می‌شدند. سخت‌جان‌ترین باکتری‌ها و آرکئاها (گروه میکروبی‌ای بسیار مقاوم و غیرمعمول) می‌توانند دماهای بسیار بالاتری را تحمل کنند: آرکئای *Methanopyrus kandleri* رکورد حداکثر دما برای هر موجود زنده را با 122 درجه سانتی‌گراد در اختیار دارد. چند گونه قارچ و جلبک قرمز رکورد قبلی یوکاریوت‌ها را داشتند؛ در حالی که سلول‌های انسان و دیگر پستانداران به‌طور معمول تا حدود 43 درجه سانتی‌گراد توان تحمل دارند. جولیا ون اتن، زیست‌شناس تکاملی دانشگاه مریلند، بیان می‌کند: «کشف *I. cascadenis* نشان می‌دهد که با جست‌وجوی دقیق در سراسر کره زمین چه موجودات شگفت‌انگیزی می‌توان یافت». این گروه محققان موجودی را کشف کرده‌اند که کاری انجام می‌دهد که ما نمی‌دانستیم برای یوکاریوت‌ها ممکن است. حال سوال اینجاست که، چه موجودات دیگری در جهان هستند که باز هم می‌



هم می‌توانند باعث حیرت‌مان شوند؟»
البیوربو اضافه می‌کند که پژوهشگران تاکنون توجه کمی به یوکاریوت‌هایی که بتوانند شرایط افراطی را تحمل کنند داشته‌اند، این در حالی است که این موجودات می‌توانند دیدگاه‌های جدیدی برای جست‌وجوی حیات فراتر از کره زمین و نیز کاربردهای زیست‌فناوری فراهم کنند. او می‌گوید: «ما تنها نمونه یک جریان آب را بررسی کرده ایم. شاید خیلی خوش‌شانس بوده‌ایم و چیزی فراتر از این نباشد؛ اما ما واقعا فکر نمی‌کنیم این چنین باشد.»

منبع خبر:

<https://www.nature.com/arti->



مدلسازی مبتنی بر قید برای تحلیل شبکه‌های متابولیک و پیش‌بینی فنوتیپ

نوشته شده توسط صبا قراگوزلو

شبکه‌های متابولیک سلولی ساختارهای پیچیده‌ای هستند که از هزاران واکنش بیوشیمیایی تشکیل شده‌اند و عملکرد آن‌ها زیربنای تولید انرژی، سنتز متابولیت‌ها و پاسخ سلولی به تغییرات محیطی است. در دهه‌های اخیر، توسعه‌ی مدل‌های در مقیاس ژنوم (Genome Scale Metabolic Models, GEMS) همراه با مدل‌سازی مبتنی بر قید (constraint based modeling, CBM) این امکان را ایجاد کرده است تا رفتار کلی این شبکه‌ها را در سطح سلولی تحلیل و پیش‌بینی کند. در CBM، شبکه‌ی متابولیک با ماتریس استوکیومتری (S) فرموله می‌شود که در آن هر ستون یک واکنش و هر سطر یک متابولیت را نمایندگی می‌کند، و ضرایب استوکیومتری نشان می‌دهند چه مقدار از هر متابولیت در واکنش مصرف یا تولید می‌شود. با اعمال قیدهایی مانند محدودیت‌های برگشت‌پذیری واکنش‌ها (ir-reversibility constraints) و شرایط تعادل جرمی (steady state mass balance)، فضای ممکن برای توزیع شارها محدود می‌شود. سپس با تعریف یک هدف زیستی مشخص – برای مثال بیشینه‌سازی تولید زیست‌توده، نرخ رشد یا تولید یک متابولیت خاص – می‌توان با استفاده از تحلیل تعادل شار (Flux Balance Analysis, FBA) توزیع‌های بهینه‌ی شار واکنش‌ها را محاسبه کرد [1].

در چارچوب مدل‌سازی مبتنی بر قید، شبکه‌ی متابولیک به صورت یک دستگاه معادلات خطی تحت قیود نامساوی (تساوی) فرمول‌بندی می‌شود. اگر $s \in \mathbb{R}^{(m \times n)}$ ماتریس استوکیومتری با m متابولیت و n واکنش باشد و $v \in \mathbb{R}^n$ بردار شارهای واکنش، شرط تعادل جرمی در حالت پایا (steady-state) به صورت زیر بیان می‌شود:

$$sv = 0$$

قیود ترمودینامیکی و زیستی به صورت کران‌های پایین و بالا بر شارها اعمال می‌شوند:

$$v_{min} \leq v \leq v_{max}$$

برای واکنش‌های غیرقابل برگشت:

$$v_i \geq 0$$

برای واکنش‌های برگشت پذیر:

$$v_i \in [v_{min}, v_{max}]$$

بنابراین فضای جواب‌ها به صورت یک فضای محدب تعریف می‌شود:

$$\mathcal{F} = \{v \in \mathbb{R}^n \mid sv = 0, v_{min} \leq v \leq v_{max}\}$$

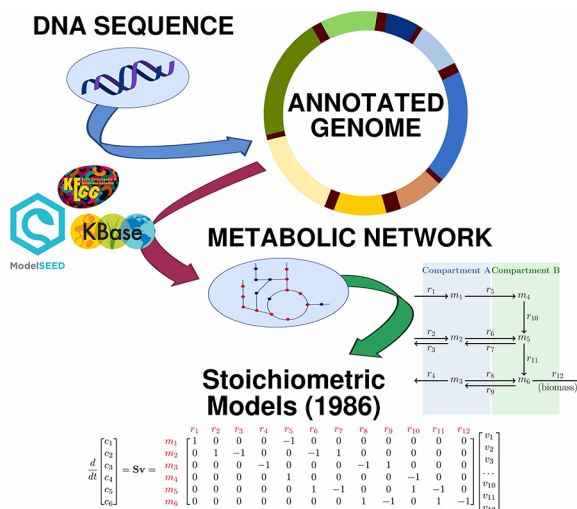
برای تعیین یک معیار انتخاب در میان مجموعه‌ی توزیع‌های شار امکان‌پذیر، یک تابع هدف خطی تعریف می‌شود:

$$\max_v z = c^T v$$

که در آن $c \in \mathbb{R}^n$ بردار ضرایب تابع هدف است (برای مثال ضرایب مربوط به واکنش زیست توده). بنابراین مسئله‌ی تحلیل تعادل شار (FBA) به‌صورت یک مسئله‌ی برنامه‌ریزی خطی فرموله می‌شود:

$$\begin{aligned} & \max v_{biomass} \\ & \text{subject to } \sum_{j \in J} s_{ij} v_j = 0 \quad \forall i \in I \\ & LB_j \leq v_j \leq UB_j \quad \forall j \in J \end{aligned}$$

که در آن v_j شار واکنش j است که برای واکنش‌های متابولیکی عمومی با واحد $mmol \cdot gdw^{-1} h^{-1}$ و برای واکنش زیست‌توده با واحد h^{-1} بیان می‌شود. s_{ij} ضریب استوکیومتری متابولیت i در واکنش j بوده و میزان مشارکت آن متابولیت در مصرف یا تولید طی واکنش را مشخص می‌کند. LB_j و UB_j به‌ترتیب کران پایین و بالای مجاز برای شار واکنش j هستند که محدودیت‌های ترمودینامیکی، آنزیمی یا محیطی سیستم را بازتاب می‌دهند. همچنین، I مجموعه متابولیت‌های داخلی و J مجموعه واکنش‌های شبکه متابولیک ارگانیسم مورد مطالعه را نشان می‌دهند. در نهایت، $v_{biomass}$ شار واکنش زیست‌توده است که به‌عنوان تابع هدف پیشنهاد می‌شود و معمولاً به‌عنوان نماینده‌ای از نرخ رشد ویژه سلولی در نظر گرفته می‌شود [2].

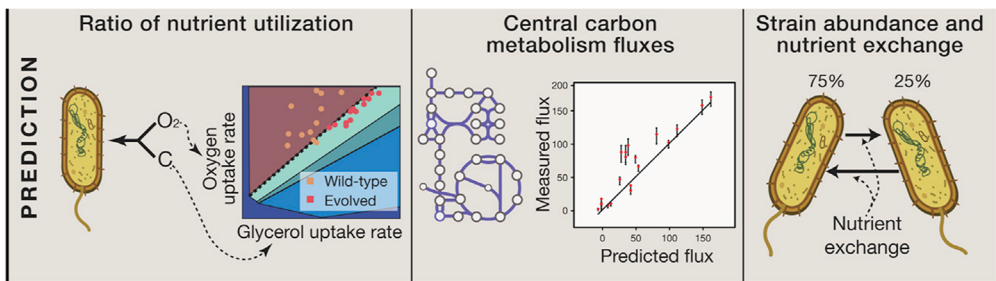


شکل (۱) - تبدیل شبکه متابولیکی بازسازی شده به مدل محاسباتی.

بهینه سازی و پیش بینی کمی فنوتیپ

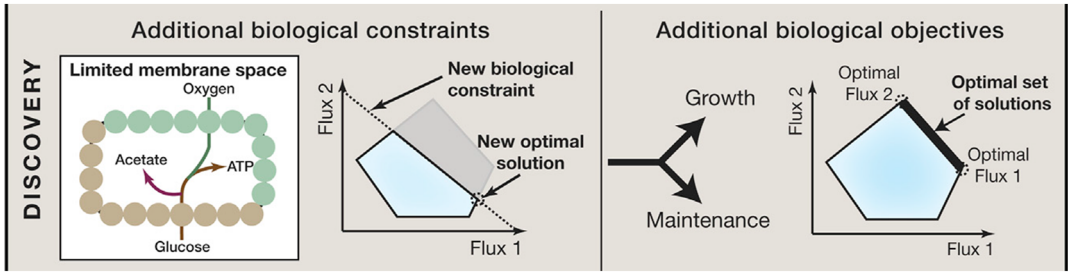
یکی از کاربردهای اصلی مدل‌های در مقیاس ژنوم (GEMS) در تحلیل شبکه‌های متابولیک، پیش‌بینی کمی فنوتیپ‌ها است. این روش بر اساس بهینه سازی سلولی استوار است، که فرض می‌کند سلول‌ها تحت فشارهای انتخابی تکاملی، جریان‌های متابولیکی خود را به گونه‌ای تنظیم می‌کنند که یک تابع هدف زیستی—مانند نرخ رشد یا تولید انرژی—را بیشینه کنند.

این رویکرد به پژوهشگران امکان می‌دهد تا مقادیر دقیق جریان‌های متابولیکی را پیش‌بینی کنند و همزمان چارچوبی برای اعتبارسنجی مدل‌ها با داده‌های تجربی فراهم شود. برای این منظور، یک چرخه محاسباتی تکرارشونده تعریف می‌شود: ابتدا قیود زیستی و اهداف فرضی مدل سازی می‌شوند، سپس با استفاده از تحلیل تعادل جریان (FBA) جریان‌های بهینه واکنش‌ها تحت قیود شبکه محاسبه می‌شوند. جریان‌های پیش‌بینی‌شده با داده‌های تجربی مقایسه شده و میزان صحت فرضیات ارزیابی می‌شود؛ در مواردی که همخوانی وجود دارد، قیود و اهداف فرضی تأیید می‌شوند و در موارد عدم همخوانی، آزمایش‌های تکاملی یا اصلاح مدل می‌توانند علت اختلاف‌ها را روشن کنند.



شکل (۲) - اصول کاری پیش بینی کمی فنوتیپ

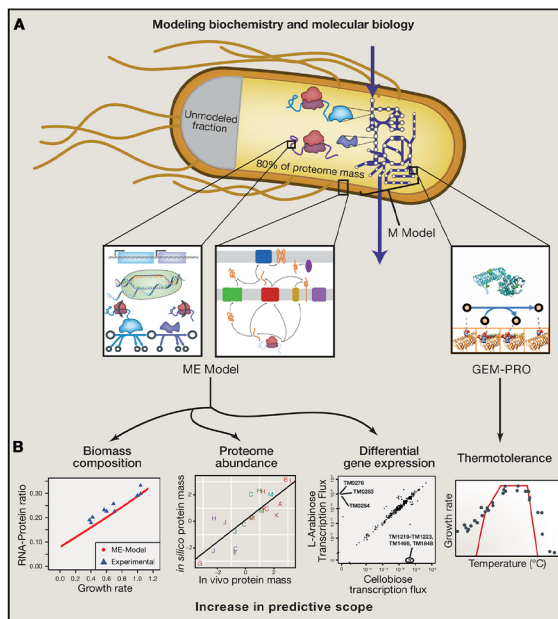
یک ویژگی مهم این پیش‌بینی‌ها این است که راه‌حل‌های بهینه همیشه یکتا نیستند. جریان‌های مختلف می‌توانند عملکرد مشابه ارائه دهند که نشان دهنده انعطاف‌پذیری شبکه‌های زیستی و مسیرهای جایگزین سلول‌هاست. عدم تطابق پیش‌بینی‌ها با داده‌های تجربی می‌تواند منجر به کشف قیود و اهداف زیستی جدید شود؛ برای مثال، محدودیت‌های فیزیکی مانند فضای غشایی یا هزینه تولید پروتئین، یا اهداف تکاملی چندگانه که پیش از این شناخته نشده بودند، می‌توانند آشکار شوند. در نهایت، پیش‌بینی کمی فنوتیپ چارچوبی برای درک محدودیت‌ها و رابطه مبادله‌ای (trade-off) سلولی فراهم می‌کند و می‌تواند طراحی مسیرهای مهندسی‌شده با بهره‌وری بالا را هدایت کند. جریان‌های بهینه پیش‌بینی‌شده می‌توانند برای تولید مواد شیمیایی یا سوخت‌های زیستی، طراحی سنسورهای زیستی و برنامه‌ریزی جوامع مصنوعی میکروبی مورد استفاده قرار گیرند. به این ترتیب، این رویکرد نه تنها یک ابزار تحلیلی، بلکه یک ابزار اکتشافی و طراحی مهندسی برای شبکه‌های متابولیک فراهم می‌کند [3].



شکل (۳) - کشف اصول زیستی جدید در پیش بینی های نادرست

ادغام داده‌ها و توسعه مدل‌ها

با افزایش داده‌های آمیک (ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولومیکس و ...)، فضایی از رویکردهای ادغام داده وجود آمده که هدف آن‌ها تحلیل دقیق‌تر حالات فنوتیپی تحت شرایط خاص است. این ادغام به ما امکان می‌دهد محدودیت‌های تجربی را به صورت قیود مستقیم یا غیرمستقیم به مدل اعمال کنیم و فضای ممکن حالات فنوتیپی را دقیق‌تر تعیین کنیم.



شکل (۴) - گسترش مدل‌های در مقیاس ژنوم برای دربرگیری زیست‌شناسی مولکولی



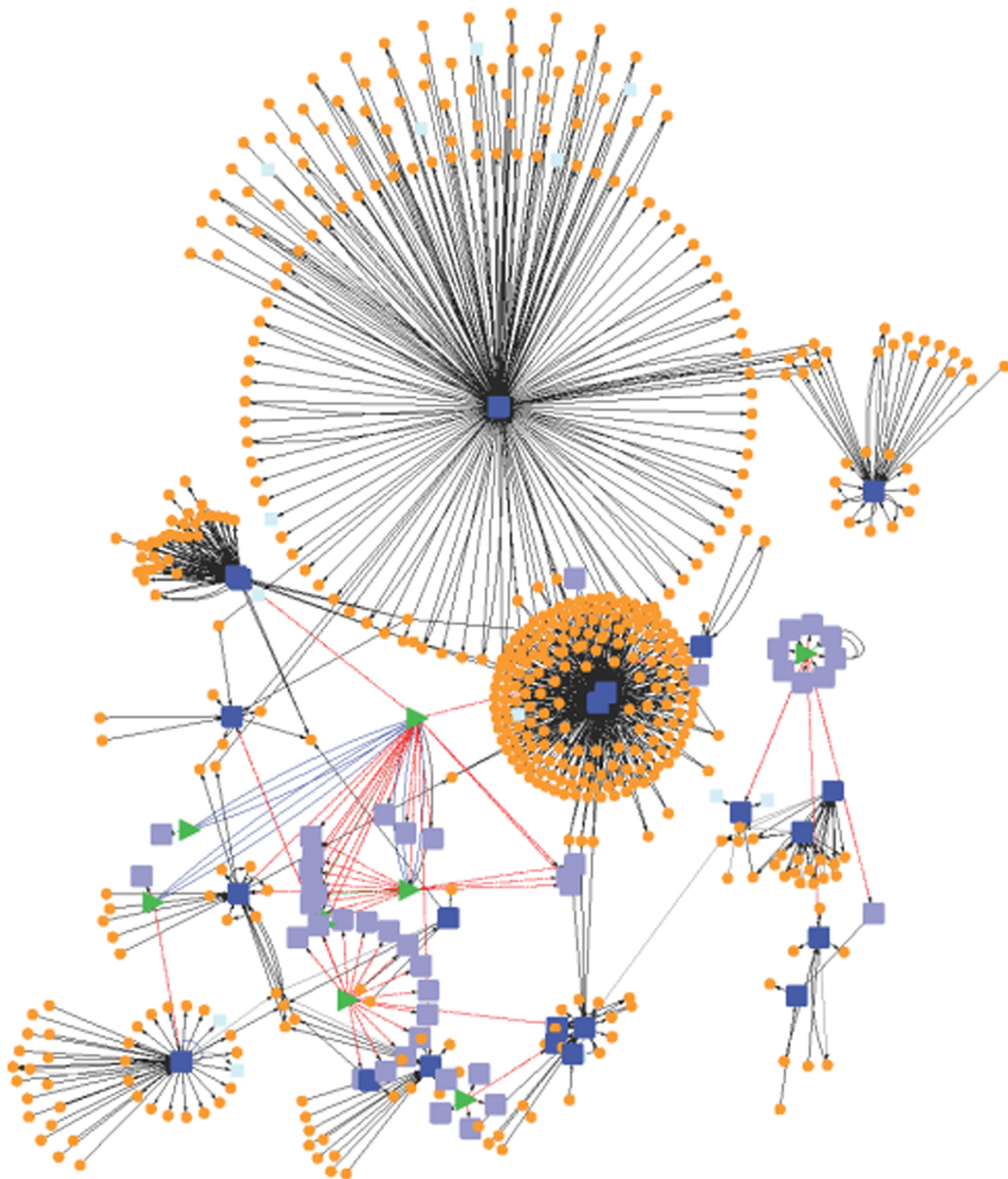
اگرچه مدل‌های GEM در ابتدا بر متابولیسم تمرکز داشتند، توسعه‌های اخیر آن‌ها را قادر ساخته تا جنبه‌های گسترده‌تری از بیولوژی سلولی را مدلسازی کنند. یکی از این رویکردها، ادغام مدل‌های GEM با داده‌های تنظیم ژنی، ساختار پروتئین و بیان پروتئینی است که می‌تواند رفتار شبکه را با جزئیات بیشتری پیش‌بینی کند.

از کاربردهای نوظهور می‌توان به توسعه مدل‌هایی اشاره کرد که نه تنها جریان‌های متابولیک، بلکه ترکیب پروتئوم، محدودیت‌های تخصیص منابع بیوشیمیایی، و تعامل‌های مولکولی پیچیده را نیز پیش‌بینی می‌کنند. این مدل‌های توسعه‌یافته قابلیت توضیح بهتر فرآیندهای سلولی پیچیده و پاسخ به تغییرات محیطی را فراهم می‌آورند و در آینده نقش مهمی در درک سازوکارهای اساسی زیستی خواهند داشت [4].

منابع:

1. Heinken A, Basile A, Hertel J, Thiele I, Fleming RMT. A structured evaluation of genome-scale constraint-based modeling tools for microbial consortia. *PLoS Comput Biol*. 2023;19(8):e1011313. doi:10.1371/journal.pcbi.1011313
 2. Orth JD, Thiele I, Palsson BØ. What is flux balance analysis? *Nat Biotechnol*. 2010;28(3):245-8. doi:10.1038/nbt.1614
 3. Opdam S, Richelle A, Kellman B, Li S, Zielinski DC, Lewis NE. A systematic evaluation of methods for tailoring genome-scale metabolic models. *Mol Syst Biol*. 2017;13(3):937. doi:10.15252/msb.20178189
 4. Nilsson A, Hameri T, Szabo A, et al. Constraint-based modelling predicts metabolic signatures of low oxygen availability in skeletal muscle cells. *npj Syst Biol Appl*. 2024;10(1):92. doi:10.1038/s41540-024-00418-5
- Figure 1: Succurro A, Ebenhöf O. Review and perspective on mathematical modeling of microbial ecosystems. *Biochem Soc Trans*. 2018. doi:10.1042/BST20170265.

Figures 2-4: O'Brien EJ, Monk JM, Palsson BO. Using genome-scale models to predict biological capabilities. *Cell*. 2015;161(5):971-987. doi:10.1016/j.cell.2015.05.019.



دانشگاه سوادکوه
 دانشکده مهندسی صنایع
 معاونت پژوهشی



پل های ارتباطی :

✉ Zhivarpr@gmail.com

📍📷 Shahedbiology