فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

آشنایی با زیست‌شناسی سامانه‌ای

مدرس:

محی‌الدین جعفری

عضو هیئت‌علمی انستیتو پاستور ایران

مقدمه

در این درس شرح داده خواهد شد که چرا به سامانه ها یا سیستم های زنده، سامانه های پیچیده می گوییم؟ و خواص یا ویژگی های جدید این سیستم ها، بدست آمده از مطالعات با رویکرد زیست شناسی سامانه ای چیست؟ همچنین چرا برای مطالعه آنها نیاز به ابزارهای محاسباتی و شبیه سازی در کنار روشهای آزمایشگاهی و تجربی پیشرفته داریم و این ابزارها کدامند؟

در انتها انتظار می رود که دانشجویان قادر به پاسخگویی به سوالاتی از این قبیل باشند:

- چگونه مولکول های موجود درون سلول سازماندهی شده اند؟
- ارتباطات بین اجزا سلولی چیست؟ این ارتباطات در چه شرایطی برقرار می شوند؟
- چگونه این ارتباطات تصمیم گیری های سلولی را تحت تاثیر قرار می دهند؟
- مدلسازی های ریاضیاتی متفاوت این سازماندهی کدامند؟ چگونه می توان از این مدل ها برای درک و پیش بینی رفتار حاصل از این ارتباطات استفاده نمود؟

مفید برای رشته های ....

- تمامی شاخه های زیست شناسی و پزشکی
- علوم کامپیوتر و انفورماتیک
- آمار زیستی
- ریاضیات زیستی
- بیوفیزیک
- بیوشیمی
- مهندسی پزشکی
- و سایر رشته های بین رشته ای مرتبط با دانش زیست شناسی

پیش‌نیازهای علمی پیشنهادی

- زیست شناسی سلولی مقدماتی
- آشنایی با آمار

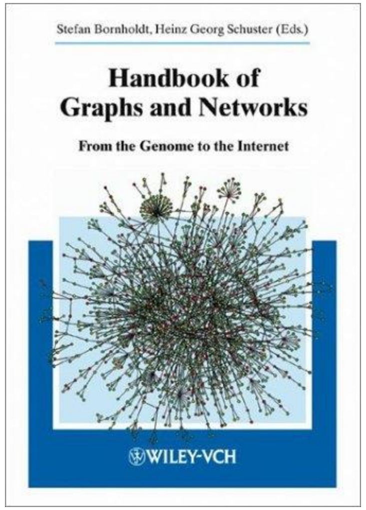
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
فرادرس
FaraDars.org

سرفصل

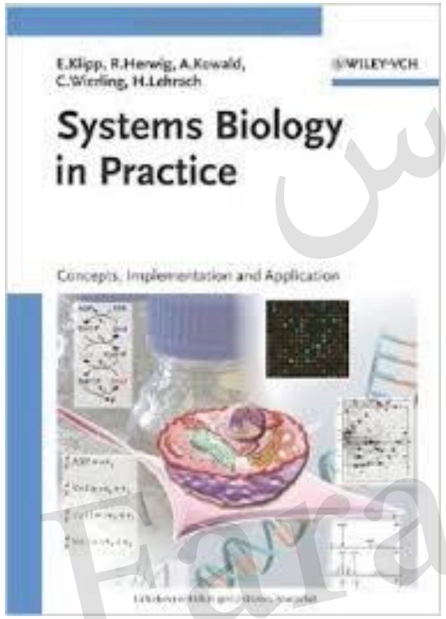
- چگونه زیست شناس ها رادیو تعمیر می کنند؟
- رویکردهای پایین به بالا و بالا به پایین در سامانه های پیچیده
- جمع آوری مجموعه داده های بزرگ در فن آوری های –امیک
- مسیرهای پیام رسانی سلولی: از مولکول ها تا مسیر
- جریان پیام: از مسیرها تا شبکه
- نمایش ریاضیاتی سامانه های زیستی در زمان و فضا
- مفهوم زیست شناسی ماژولی
- شناخت خواص نوظهور توسط محاسبات: مدل دینامیکی
- خواص نوظهور: حساسیت فوق العاده، پایداری دوگانه، استحکام و شکنندگی
- تحلیل سامانه ای بیماری های پیچیده
- داروشناسی سامانه ای: درک عملکرد دارو به کمک رویکرد سیستمی

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org فرادرس

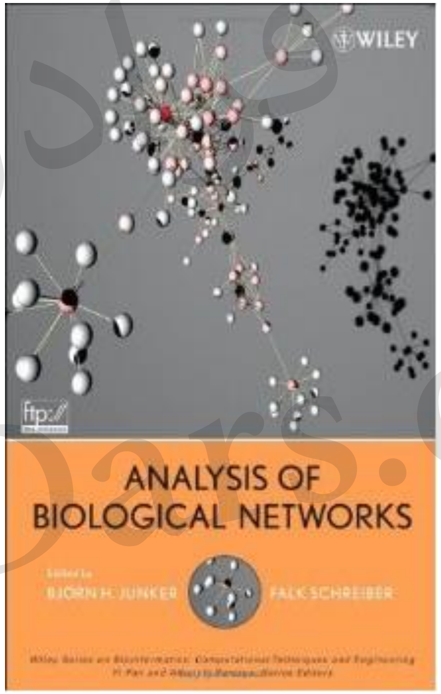
کتب مرجع



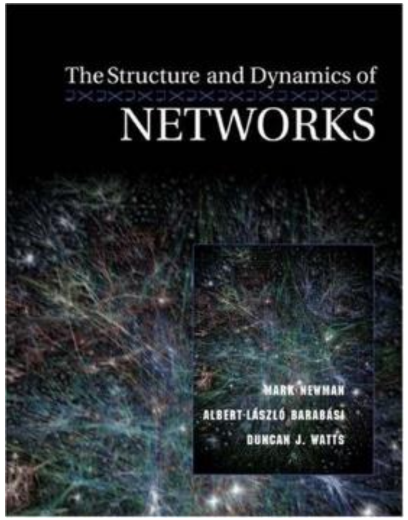
Handbook of Graphs and Networks: From the Genome to the Internet (Wiley-VCH, 2003).



Systems Biology in Practice. By E. Klipp, R. Herwig, A. Kowald, C. Wierling, H. Lehrach (Wiley, 2005)



B. H. Junker, F. Schreiber, Analysis of Biological Networks (Wiley Series in Bioinformatics) (Wiley-Interscience, 2008).

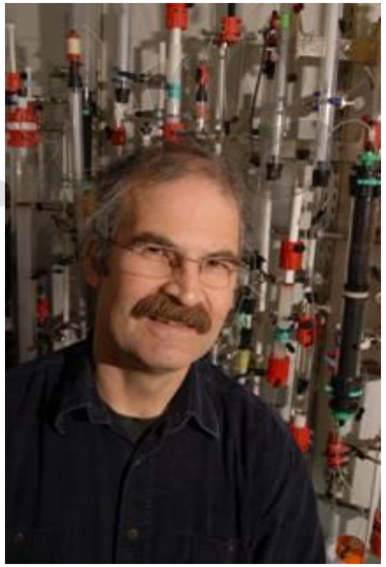


M. Newman, A.-L. Barabasi, D. J. Watts, The Structure and Dynamics of Networks: (Princeton Studies in Complexity) (Princeton University Press, 2006), rst edn.

FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

آیا یک زیست شناس می تواند رادیویی را تعمیر کند؟



Lazebnik, Y. (2002). Can a biologist fix a radio, or what I learned while studying apoptosis? *Cancer Cell, 2(3)*, 179–182.

FaraDars فرادرس

دریای عمیق و عریض مجهولات، خودنمایی سرزمین دانایی و حرکت از باتلاق ها تا خشکی

Prof. David Papermaster

۱) مرحله اول: یافته های بدست آمده از مشاهدات معدود برخی از دانشمندان برجسته درباره یک پدیده زیستی مانند کشف وجود مرگ سلولی

۲) مرحله دوم: انجام تحقیقات بیشتر در مورد علت وجود چنین پدیده ای و ارتباطش با دیگر پدیده های شناخته شده مانند یافتن ارتباط مرگ سلولی و سرطان

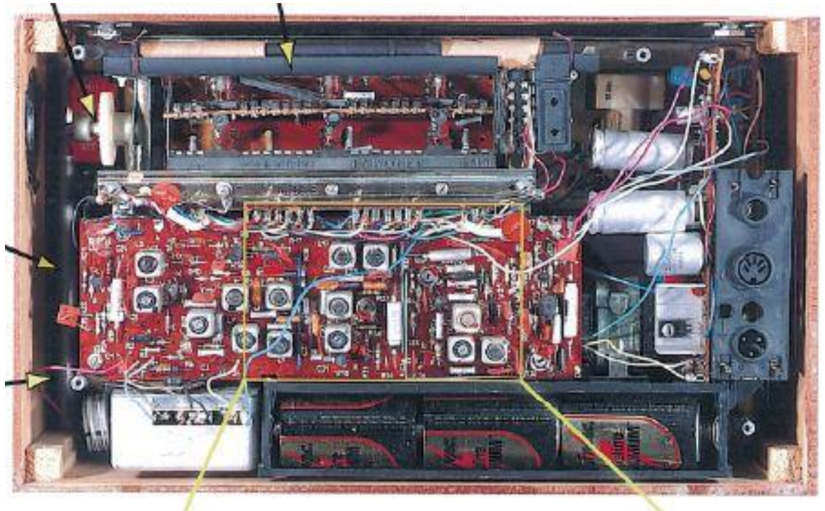
۳) ناگهان افقی روشن به سمت درمان سرطان باز شده و سیل زیادی از تحقیقات پیرامون این موضوع انجام می گیرد (تولید مقالات بسیار زیاد).

۴) بعد از مدت زمانی تمامی یا بیشتر این تحقیقات به بن بست می رسند و به تناقض می رسند گویی هر چه اطلاعات بیشتر می شود، مجهولات بیشتر بیشتر می شوند.

فرادرس FaraDars.org

faradars.org/fvbio9307

برای تعمیر رادیو زیست شناسان از کجا شروع می‌کنند؟



۱) جذب بودجه مناسب (معمولا زیاد) برای جمع آوری تعداد زیادی از رادیوهای مشابه ولی سالم

۲) باز کردن رادیوها به روش آزمون و خطا

۳) دسته بندی اجزا داخل آن مثلا بر اساس رنگ و اندازه و توصیف هرچه بیشتر آنها

۴) انجام یک دسته از تحقیقات بر اساس یکی از ویژگی های پیدا شده مثلا با توجه به ویژگی رنگ اجزا تعدادی از زیست شناسان با تعریف پروژه های به بررسی اثر تغییر رنگ اجزا بر عملکرد رادیو (فنوتیپ) می پردازند.

۵) یک رویکرد موفق دیگر حذف اجزا به صورت تک تک و بررسی اثر فقدان آن جزء در عملکرد کلی رادیو یا فنوتیپ آن (در سامانه های خیلی پیچیده اثر متقابل اجزا این رویکرد را دچار مشکل می کند)

شبیه سازی سناریوهای زیست شناسان در پروژه تعمیر رادیو

۱) به عنوان مثال یک محقق پسادکتری خوش شانس به صورت تصادفی، سیمی را می یابد که خرابی آن موجب قطع موسیقی می شود و اسم آن سیم را Serendipitously Recovered Component (Src) می گذارد.

۲) در ادامه کشف می شود که این سیم رابط بین بخش عمده ای از رادیو با بقیه آن است.

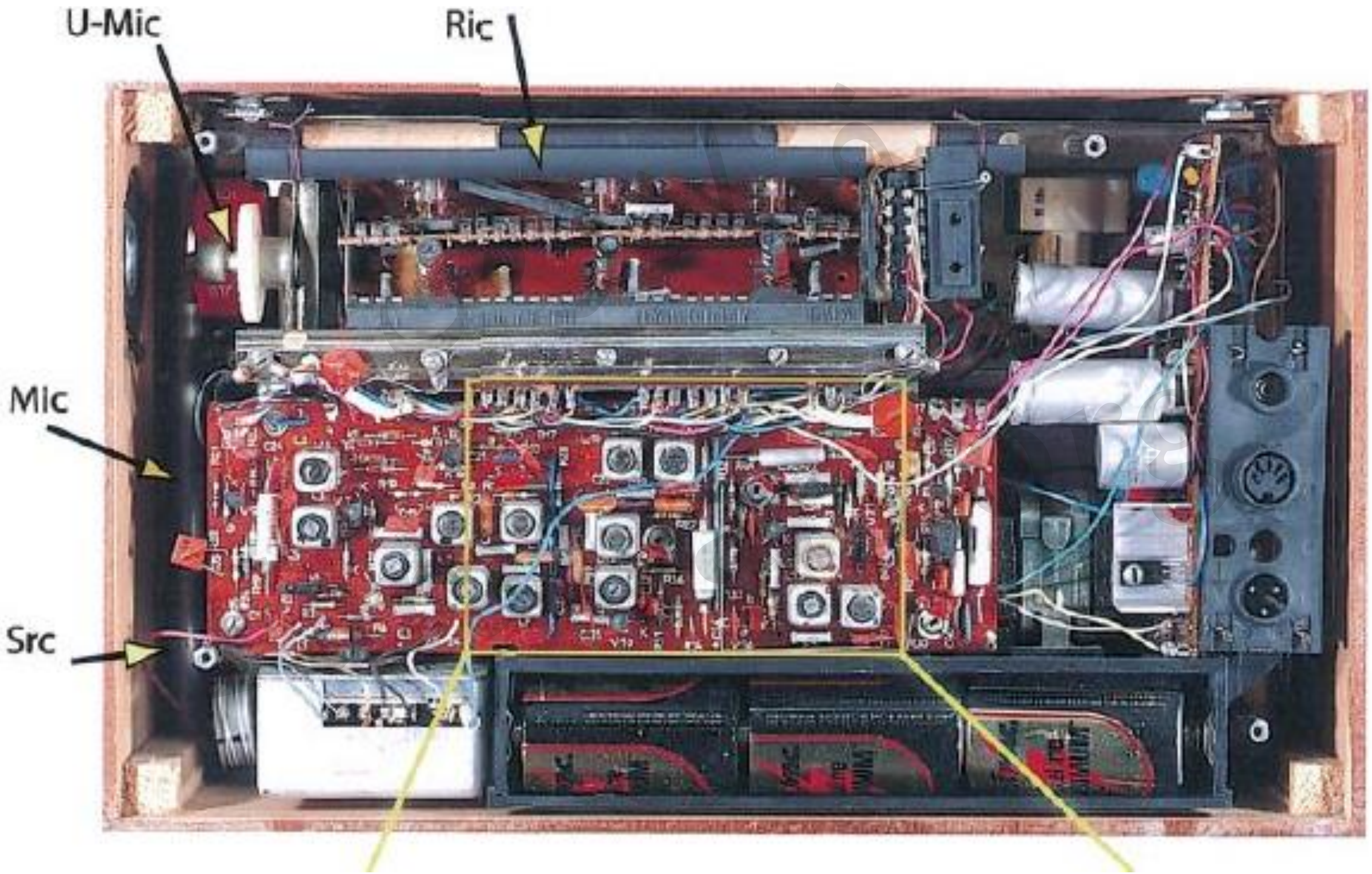
۳) این بخش بزرگ را تحت عنوان Most Important Component (Mic) نام گذاری می کند.

۴) ممکن است که یک محقق پرتلاش دیگر در آزمایشگاهی دیگر، یک بخش دیگری از رادیو که برای کار کردن آن ضروری است را بیابد. نتیجه تحقیقات او شاید به طور متقاعد کننده ای ثابت کند که این بخش یعنی Really Important Component (Ric) از Mic خیلی مهمتر و اساسی تر است.

۵) بحثی داغ بین محققان در مورد اهمیت Mic و Ric شکل می گیرد. شواهدی جمع آوری می شود و مشخص می گردد که در بعضی از رادیو ها Mic از Ric مهتر اما در بعضی دیگر از رادیو ها این قضیه برعکس است.

۶) این مباحثات ادامه می یابد تا اینکه یک محقق پسادکتری باهوش یک کلید را پیدا می کند. این کلید مشخص می کند که در چه شرایطی برای پخش صدا به Mic نیاز است و در چه زمانی به Ric و به عنوان مثال این کلید را به نام Undoubtedly Most Important Component (U-Mic) نام گذاری می کند.

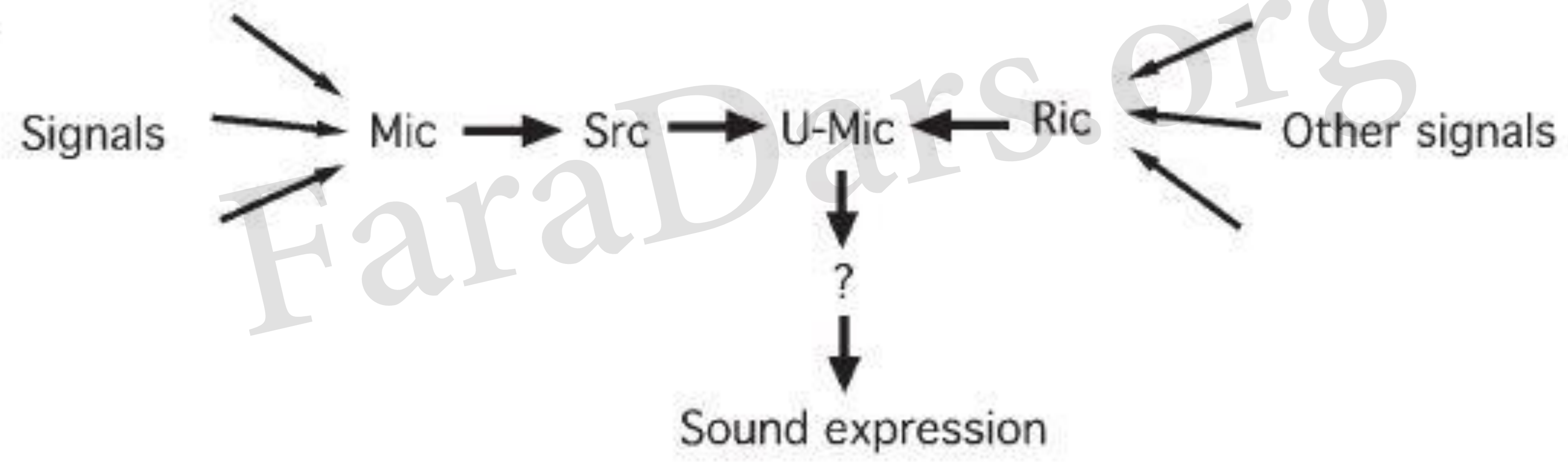
بخش های مهم کشف شده توسط زیست شناسان در رادیو



ادامه سناریو

۷) لشگری از زیست شناسان از همین رویکرد حذف کردن استفاده کرده مشابه روش خاموش کردن ژن، تک تک اجزا رادیو را حذف می کنند تا دیگر عناصر مهم را بیابند.

۸) عده ای زیاد دیگری از زیست شناسان به بررسی تمام اجزا ریز و درشت رادیو می پردازند تا اینکه نهایتا تمام اجزا فهرست شده و ارتباط های آن ها با یکدیگر شناخته می شوند. پیامدهای حذف تمامی اجزا به صورت تک تک یا ترکیبی فهرست می شوند.



آیا این اطلاعات بدست آمده به رفع مشکل و تعمیر رادیو کمک می کند؟

- در موارد معدودی پاسخ این سوال مثبت است.

به عنوان مثال در این رادیو اگر قطعه رنگش از قرمز به سیاه تبدیل شده باشد و بوی سوختگی دهد و حذف آن در دیگر رادیو ها منجر به از کار افتادن آن بشود، می توان با تعویض آن رادیو را تعمیر کرد.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

- ✓شعار صنعت داروسازی از همین موفقیت های معدود ایجاد شده است:

«هدف را به من نشان بده»✓

- ✓این شعار با این پیش فرض است که هر بیماری را می توان با یک **داروی جادویی** درمان کرد.

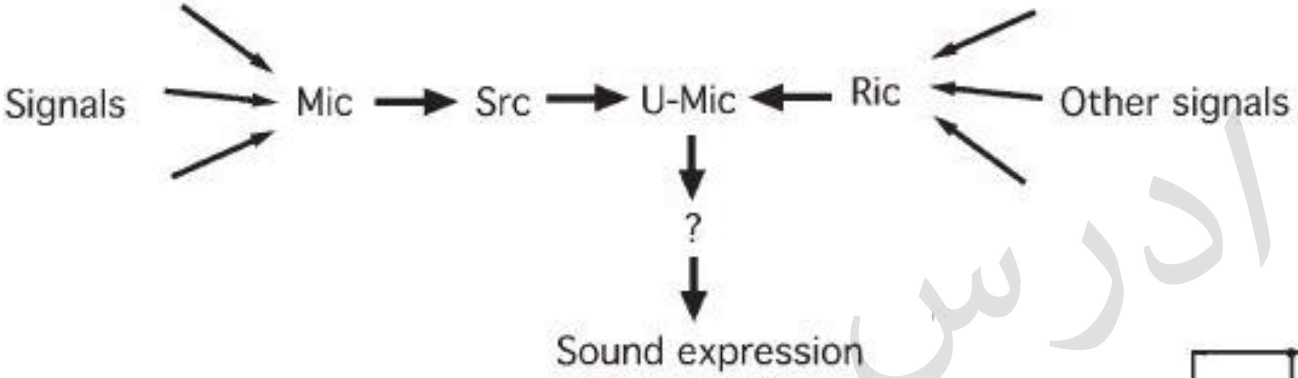
- ✓اما در شرایطی که در رادیو اجزا تنظیم پذیر دچار اشکال شوند مشابه آن چیزی که در سلولهای زنده مشاهده می کنیم، دیگر این رویکرد نمی تواند موفقیت آمیز باشد.

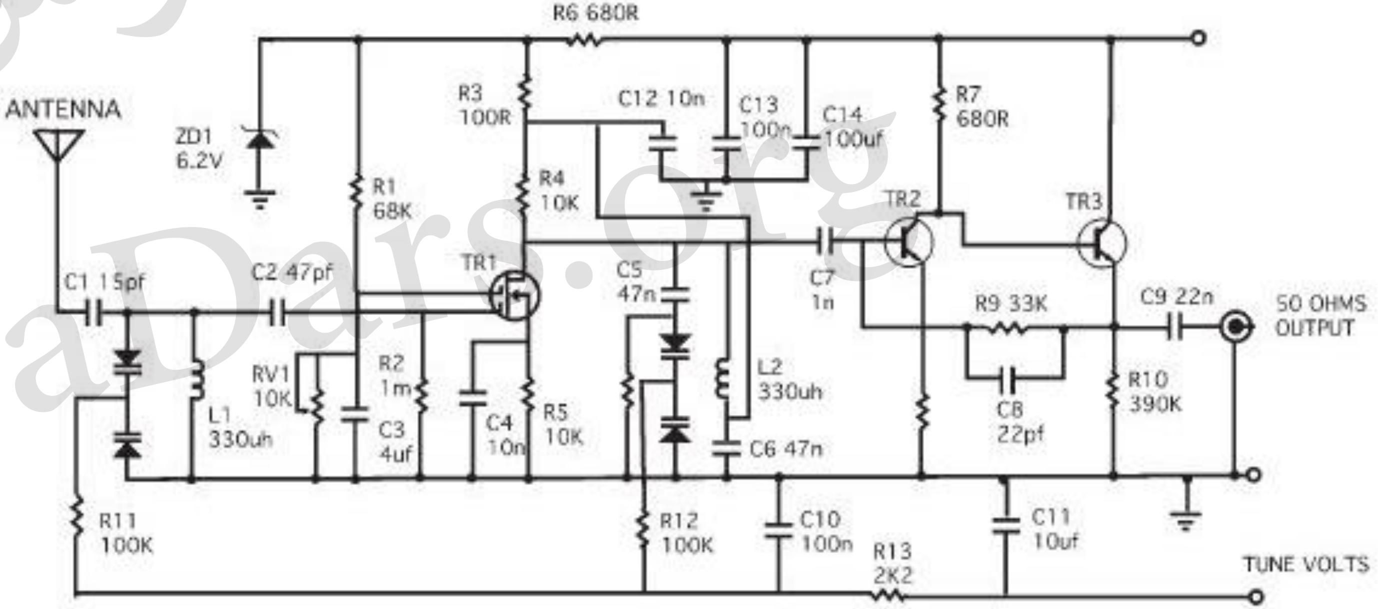
- ✓به عبارت دیگر، در این شرایط رادیو کار نمی کند زیرا چندین جز به صورت ترکیبی از حالت تنظیمی خارج شدند و این مشکل در شکل ظاهری و ارتباطات آنها آشکار و مشخص نیست.

- ✓ما تقریبا مطمئنیم که رادیو مذکور در زمان کوتاه و هزینه کمتر توسط تعمیرکار رادیو تعمیر می شود.
- ✓تفاوت از کجا نشات می گیرد؟

فرادرس
FaraDars.org

زبان یا نحوه مدلسازی





زبان متداول زیست شناسان (سنتی)

- ✓ زیست شناسان عادت دارند که نتایج خودشان را توسط دیاگرام ها نشان دهند، به عنوان مثال پروتئین موردعلاقه را در مرکز دیاگرام قرار داده و ارتباطات یافت شده در مورد آن را توسط پیکان ها نمایش می دهند.

- ✓این نحوه نمایش، یک نمایش کیفی است و برای تحلیل های کمی قابل استفاده نیست.

- ✓به طور کلی زبان متداول زیست شناسان خیلی واضح نیست و نقاط ابهام زیادی دارد:

«به نظر می رسد که تعادل بین فعالیت های تحریک و مهار آپوپتوز توسط پروتئین Bcl-2 می تواند زنده ماندن سلول ها را کنترل کند که این کنترل به نظر می رسد که با در طولانی مدت با توانایی ایجاد تومور همبستگی دارد.»

زبان مهندسین

- یک زبان استاندارد که اجزا و ارتباطشان را توسط یکسری قوانین ثابت و تغییر ناپذیر (حداقل مورد توافق عمومی) توصیف می کند.

- این زبان استاندارد که مشترک نیز هست، به هر مهندسی این امکان را میدهد که بتواند هر ابزار ناشناخته را توصیف کرده و الگوها و بخش های آن را (به عنوان مثال آمپلیفایر، خازن ها و ...) مشخص کرده و نقشه کلی آنرا رسم نماید.

- ویژگی دیگر این زبان کمی بودن آن است. به عنوان مثال در یک رادیو به دنبال پارامترهای کلیدی برای هر جز است مانند بررسی ظرفیت خازن نه رنگ و شکل و اندازه آن.

فرادرس FaraDars.org

چرا زبان استاندارد، مشترک و کمی

- همین که تعداد متغیرها از یک مقداری بیشتر بشود، اتفاقی که در بیشتر مطالعات زیستی و غیره می افتد، دیگر امکان تجزیه و تحلیل توسط مغز انسان وجود ندارد. در این شرایط ما نیازمند یکسری ابزارهای تحلیلی هستیم.

- در مهندسی، رفع این مشکل با طراحی یک زبان رسمی و به کمک برنامه های رایانه ای خاص تا مقدار قابل قبولی موفقیت آمیز بوده است.

- اما وجود یکسری انتقادات و بحث ها در زیست شناسی، موجب عدم استفاده یا استفاده محدود از این رویکرد و این زبان یا نحوه مدلسازی در مباحث زیستی شده است.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

انتقادات

- سلولها خیلی پیچیده تر از سامانه های ماشینی مهندسی هستند.
- رویکرد مهندسی توانایی لازم برای حل مسائل زیستی ندارد و طراحی سلولها به صورت مبنایی با مسائل و مطالعات مهندسی متفاوت اند.
- ما اطلاعاتمان از سلولها خیلی کمتر از اطلاعات مهندسین از ماشین هاست.

فرادرس
FaraDars.org

زیست شناسی سامانه ای چیست؟

- زیست شناسی یک عبارت بسیار گسترده است که به سطوح متنوعی از مطالعات مرتبط است.

مولکولی سلولی بافت اندام عملکرد فیزیولوژیک

- زیست شناسی سامانه ای مطالعه چگونگی ارتباط مولکولها، تشکیل ماشین ساختارهای زیرسلولی است که واحدهای عملکردی مورد نیاز سلول، بافت، اندام و فیزیولوژی را تشکیل می دهد.
- عبارت زیست شناسی سامانه ای از اوائل دهه اول قرن بیست و یک به صورت گسترده آغاز گردید.

چند نمونه از مقالات تاثیرگذار اواخر دهه ۱۹۹۰

- Iyer VR, Eisen MB, Ross DT, Schuler G, Moore T, Lee JC, Trent JM, Staudt LM, Hudson J Jr, Boguski MS, Lashkari D, Shalon D, Botstein D, Brown PO. (**1999**) The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum. **Science**. 283:83-7. PMID: 9872747

- آزمایشگاهی: توسعه ریزآرایه برای اندازه گیری سطح بیان هزاران نسخه mRNA در پاسخ به محرک های محیطی

- Bhalla US, Iyengar R. (**1999**) Emergent properties of networks of biological signaling pathways. **Science**. 283:381-7. PMID: 9888852

- محاسباتی: شبیه سازیی که نشان داد اندرکنش بین اجزای سلولی منجر به قابلیت های عملکردی جدیدی می شود که در حالت مجزا این قابلیت ها وجود ندارند.

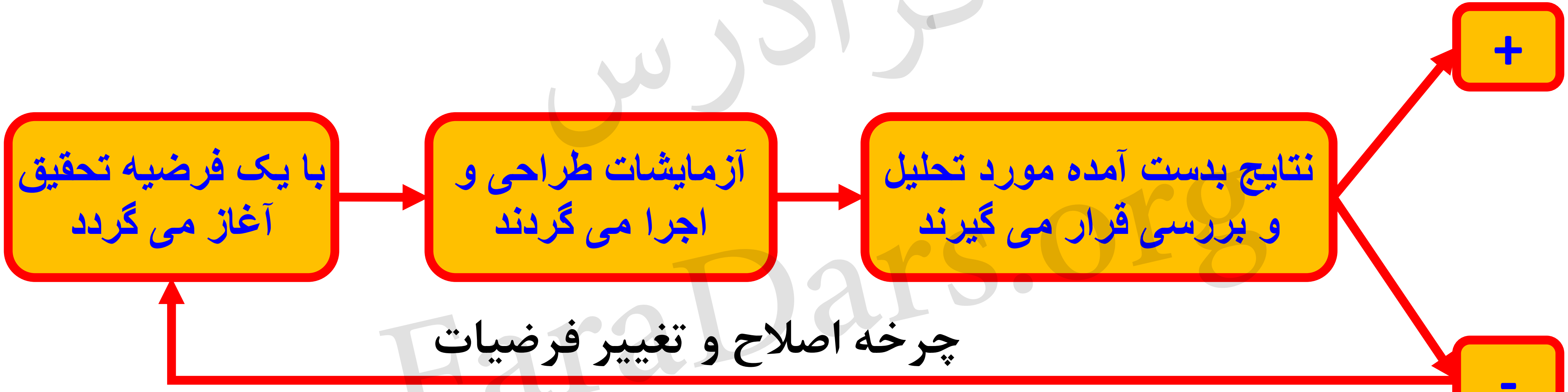
- Alon U, Surette MG, Barkai N, Leibler S. (**1999**) Robustness in bacterial chemotaxis. **Nature**. 397:168-71. PMID: 9923680

- آزمایشگاهی و محاسباتی: با این دو رویکرد نشان داده شد که چگونه یک سامانه مثل باکتری نسبت به تغییرات شیمیایی سازگاری نشان می دهد و رفتار کموتاکسی بروز می دهد.

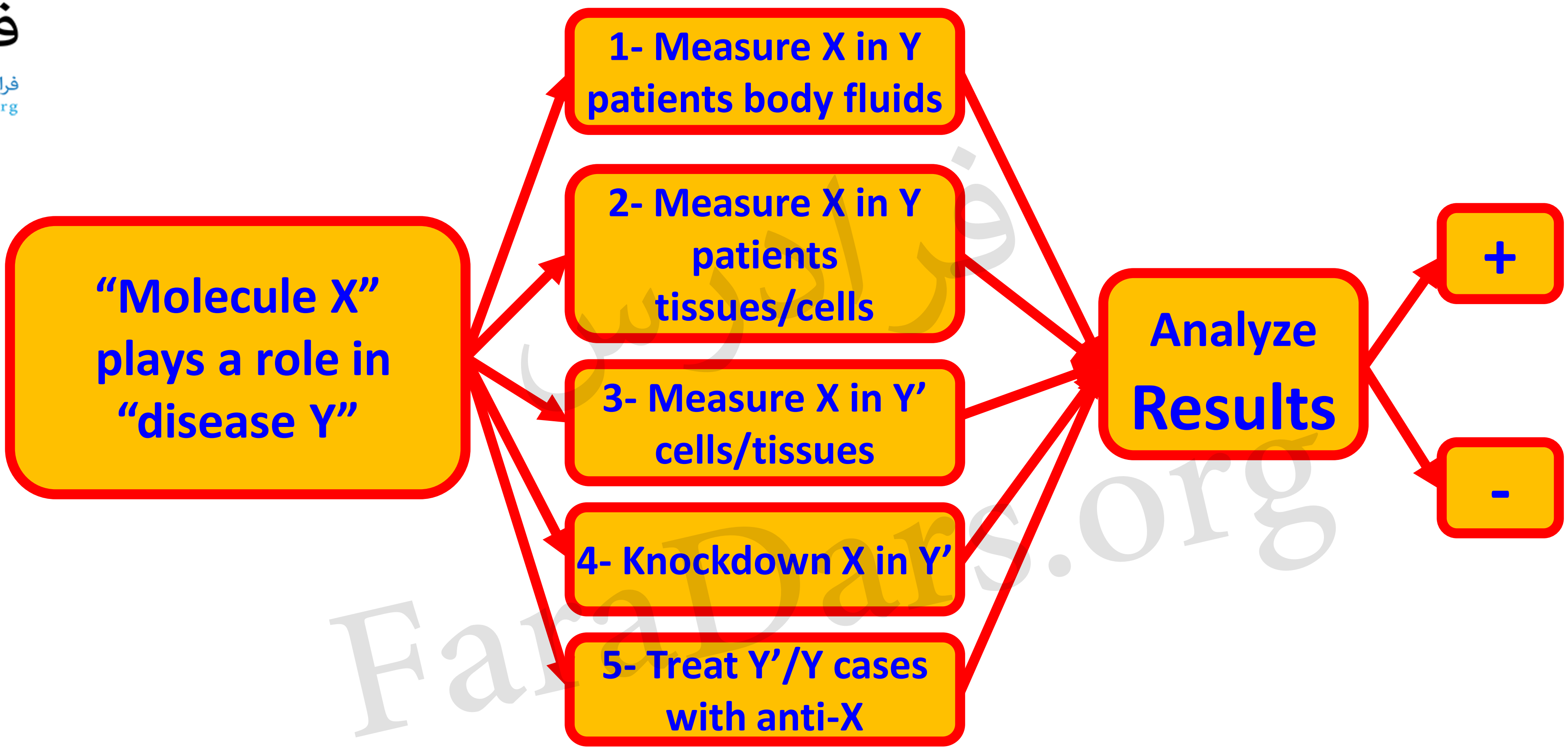
یک سوال

- آیا می توان زیست شناسی سامانه ای را اسم جدیدی برای فیزیولوژی مدرن دانست؟
- فیزیولوژی در صدد بیان توصیفی از عملکردهای سطح بافت/اندام است.
- در زیست شناسی مولکولی و بیوشیمی نیز زیاد به توصیفات فیزیولوژی توجه نمی شود.
- زیست شناسی سامانه ای سعی دارد با استفاده از زیست شناسی مولکولی و بیوشیمی اجزا سلولی، عملکرد فیزیولوژی در سطح سلول، بافت و اندام را توصیف نماید.

روش تحقیق (متداول)



مثال:



“Molecule X” plays a role in “disease Y”
1- Measure X in Y patients body fluids
2- Measure X in Y patients tissues/cells
3- Measure X in Y’ cells/tissues
4- Knockdown X in Y’
5- Treat Y’/Y cases with anti-X
Analyze Results
+
-

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

روش استنتاج یک فرضیه

تحقیقات برپایه فرضیه

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

روش تحقیقی جایگزین

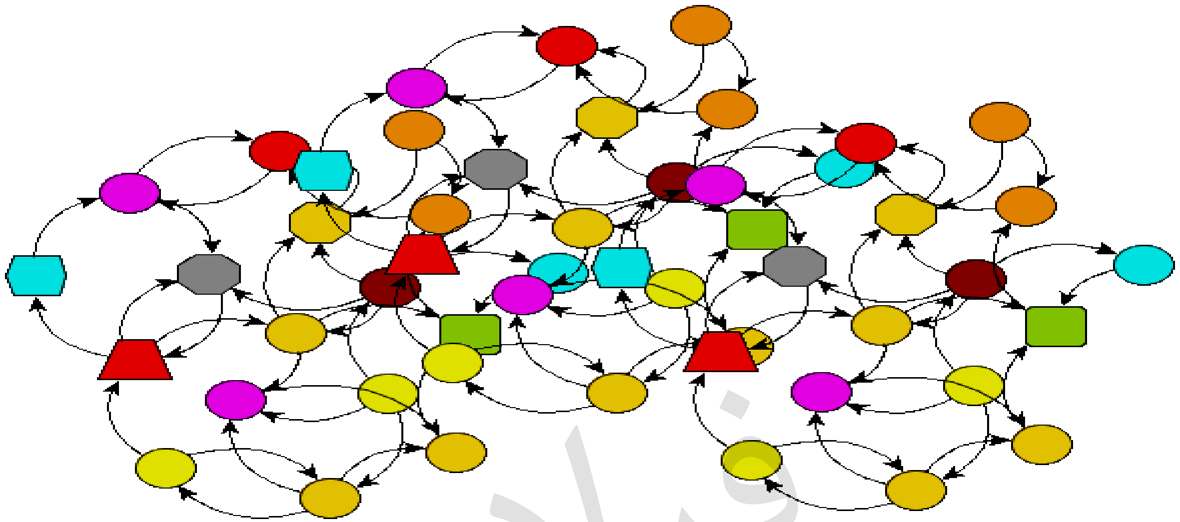
جمع آوری حداکثری مشاهدات پیش از ارائه فرضیات

مدل استقرایی	مدل استنتاج فرضیه
فرضیات بر مبنای مشاهدات و داده ها	ارائه فرضیه بر مبنای حدس و گمان
فرضیات غیرسودار	فرضیات سودار
آزمایشات و مشاهدات غیرسودار	مشاهدات و آزمایشات سودار
فرضیات بر اساس تعداد هنگفتی از مشاهده حقایق	فرضیات بر اساس تعدادی محدودی از مشاهده حقایق
طراحی مشکل و هزینه زیاد	طراحی آسان و هزینه کم
تحلیل و تفسیر مشکل	تحلیل و تفسیر آسان
گرفتن گرنت تحقیقاتی کمتر محتمل است	گرفتن گرنت تحقیقاتی محتمل تر است

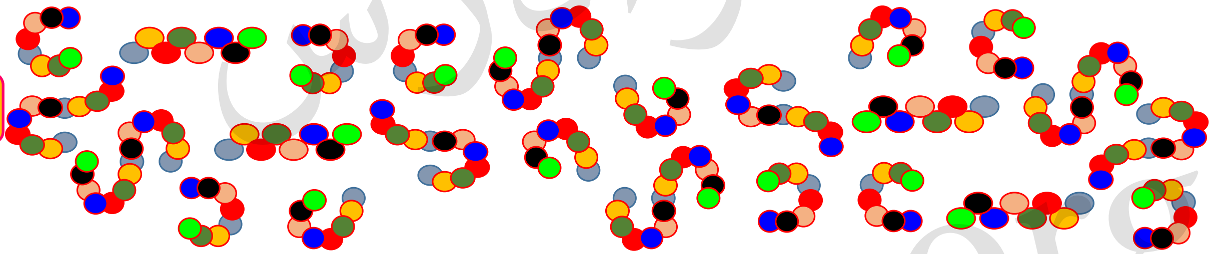
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Protein Networks



Proteins



RNA

DNA

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Organs

Tissues

Cellular Networks

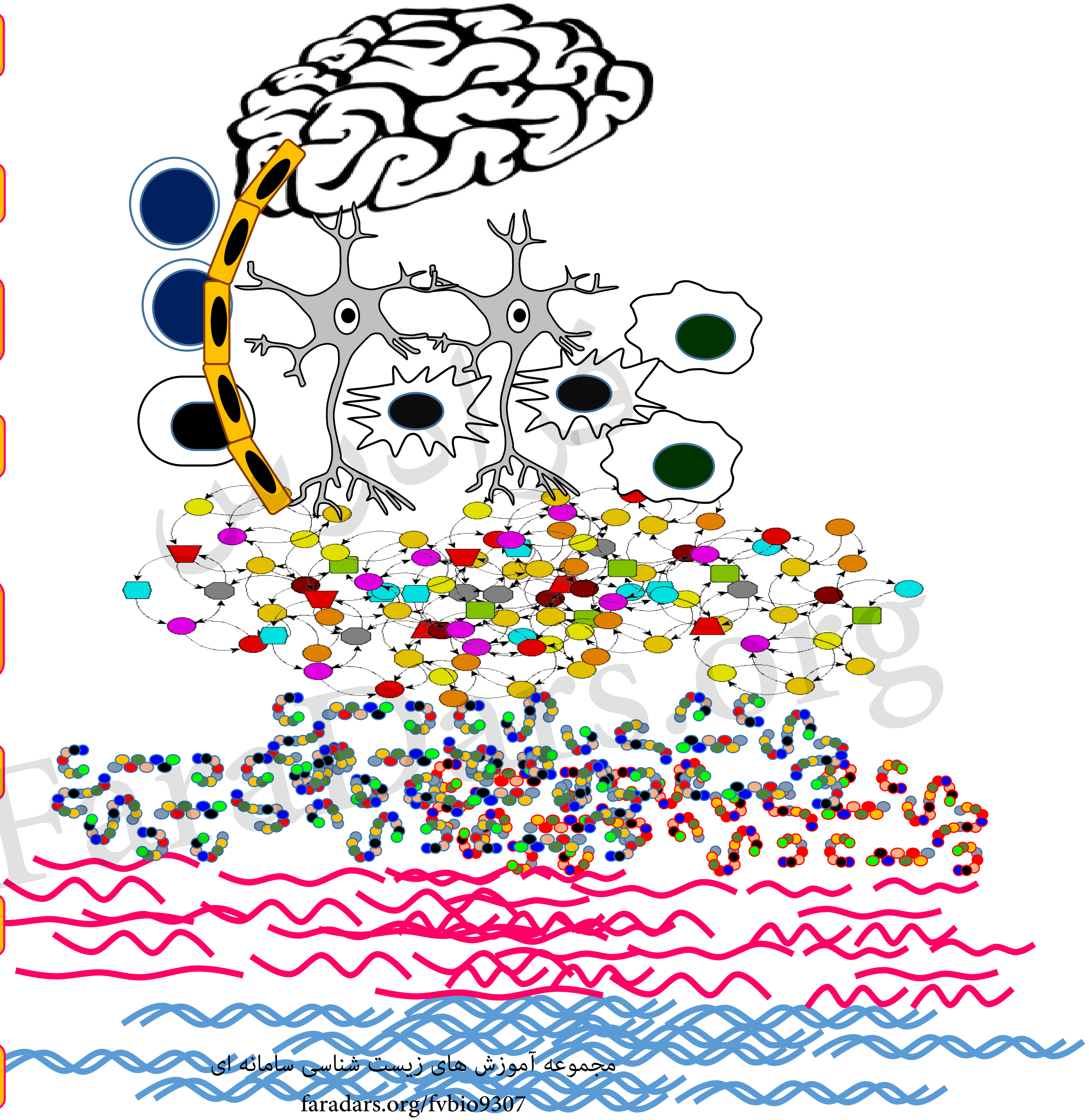
Cells

Protein Networks

Proteins

RNA

DNA



مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Organs

Tissues

Cellular Networks

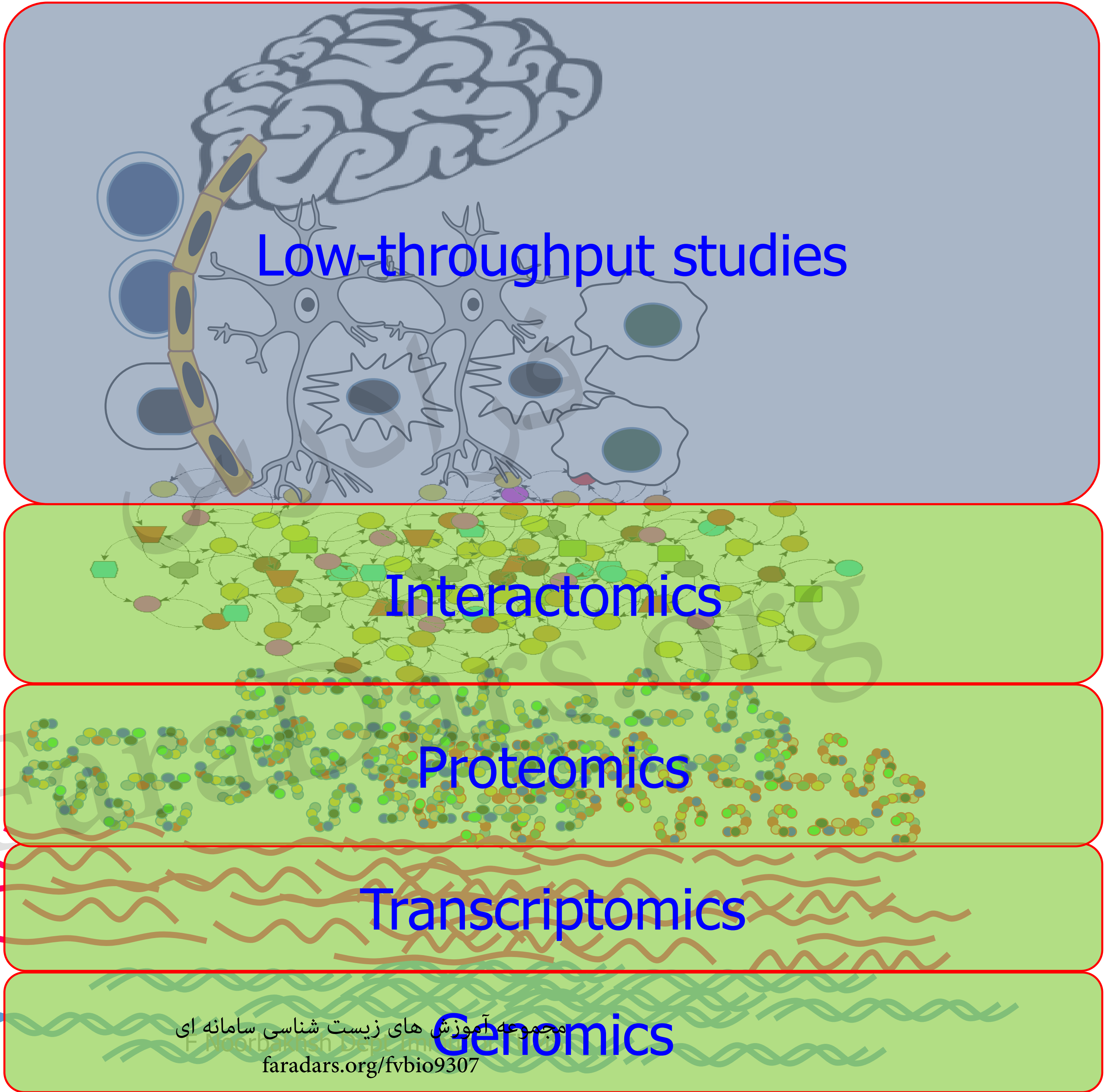
Cells

Protein Networks

Proteins

RNA

DNA



مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

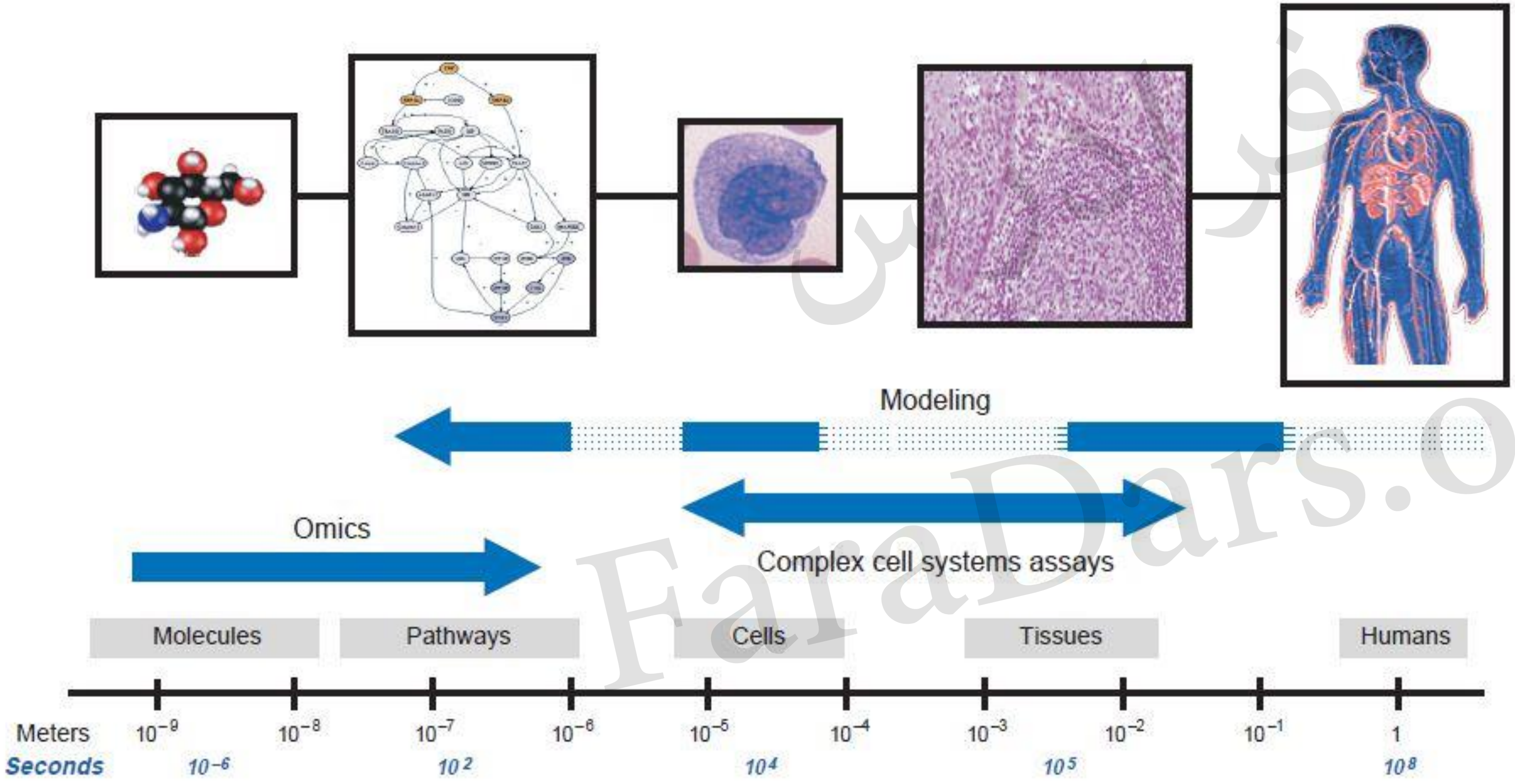
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

زیست شناسی کلاسیک	زیست شناسی سامانه ای
• Genetics (DNA)	• Genomics
• Genetics (RNA)	• Transcriptomics
• Protein studies	• Proteomics
• Metabolic studies	• Metabolomics
• Lipid biology	• Lipidomics
• Interactions	• Interactomics
• Phenotypic studies	• Phenomics
تحقیقات برپایه فرضیه	**تحقیقات برپایه داده ها**

فرادرس
FaraDars.org

سامانه های چند مقیاسی

- مقیاس های سازماندهی های زیستی
  - اجزا سلولی تا ماشین های زیر سلولی: ماشین نسخه برداری، ماشین حرکت سلولی
  - ماشین های زیرسلولی تا سلول ها
  - سلولها تا بافت ها و اندام ها
  - اندام ها تا موجود زنده



بررسی سامانه ها (آزمایشگاهی)

- امیک: رویکردی آزمایشگاهی که اجزا بسیاری از سامانه مورد مطالعه را اندازه گیری می کند.
  - ژنومیک: مطالعه تمام ژنها درگیر در یک عملکرد فیزیولوژیک مشخص یا در کل یک موجود زنده با استفاده از توالی یابی و تراشه ها
  - پروتئومیک: مطالعه تعداد زیادی پروتئین در زمان و شرایط مشخص با استفاده از طیف سنجی جرمی
  - متابولومیک: مطالعه تعداد زیادی متابولیت در یک موجود زنده، بافت یا سلول با استفاده از کروماتوگرافی گازی یا مایع و طیف سنجی جرمی

فرادرس FaraDars.org

بررسی سامانه ها (محاسباتی)

- سازماندهی اطلاعات موجود درباره سامانه ها
  بیوانفورماتیک
  - داده پایگاه ژنهای انسانی، ژنهای موش و پروفایل بیان ژنی
    قابل جستجو
    قابل بارگذاری و استفاده در محاسبات

- استخراج اطلاعات و ارزشمند از میان انبوه داده های مرتبط با سامانه ها
  آمارزیستی
- ارائه مدلهای پیشگو و مفید درباره سامانه ها
  ریاضیات زیستی

چندین داده پایگاه متداول

Biological data	Database
mRNA profiling	GEO
microRNA	Target Scan
Proteins	UniProt
Disease Genes	OMIM
Drugs	Pharm GKB
Biological Process	GO

مدلهای شبکه

- شبکه ها، سامانه هایی هستند که از تعدادی اشیا (ژنها یا پروتئین ها) و ارتباطات بین آنها تشکیل شدند.
- به این اشیا، گره یا راس و به ارتباط آنها یال می گویند.
- شبکه ها سامانه های قابل محاسبه و آنالیز اند و این محاسبات به درک و دانش بیشتر درباره سازماندهی آنها می انجامد.
- شاخه ای از ریاضیات که به محاسبات مربوط به شبکه ها می پردازد تحت عنوان نظریه گراف شناخته می شود.

خلاصه

۱) زیست شناسی سامانه ای تشکیل شده از فیزیولوژی، زیست شناسی مولکولی، بیوشیمی و زیست شناسی سلولی تا دریابد که چگونه اجزا مولکولی باهم اندرکنش داشته تا واحدهای عملکردی زیستی را تشکیل دهند.

۲) آزمایشات در زیست شناسی سامانه ای اغلب شامل اندازه گیری پربازده اجزا سلولی (ژنها، پروتئین ها و لیپیدها) است.

۳) در زیست شناسی سامانه ای نتایج روشهای آزمایشگاهی و مدلسازی محاسباتی برای درک عملکرد سامانه های زیستی استفاده می شود.

۴) استفاده از روشهای محاسباتی ویژگی اساسی در زیست شناسی سامانه ای است در مقایسه با زیست شناسی کلاسیک مانند زیست شناسی مولکولی، سلولی و بیوشیمی.

۵) زیست شناسی سامانه ای یک رشته علمی گسترده و چندوجهی (چندرشته ای) است.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

سوالات متداول

Journal of Biology
J. Biol.
BioMed Central
2009, 8:2

Question & Answer

Q&A: Systems biology

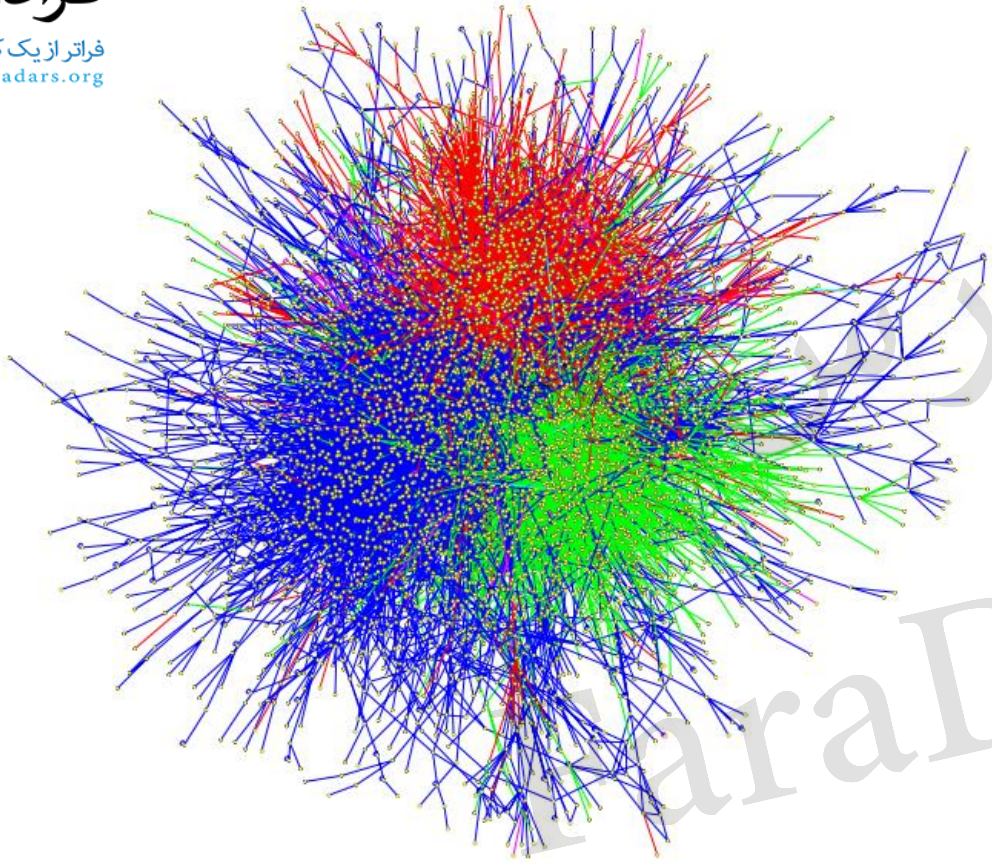
James E Ferrell Jr

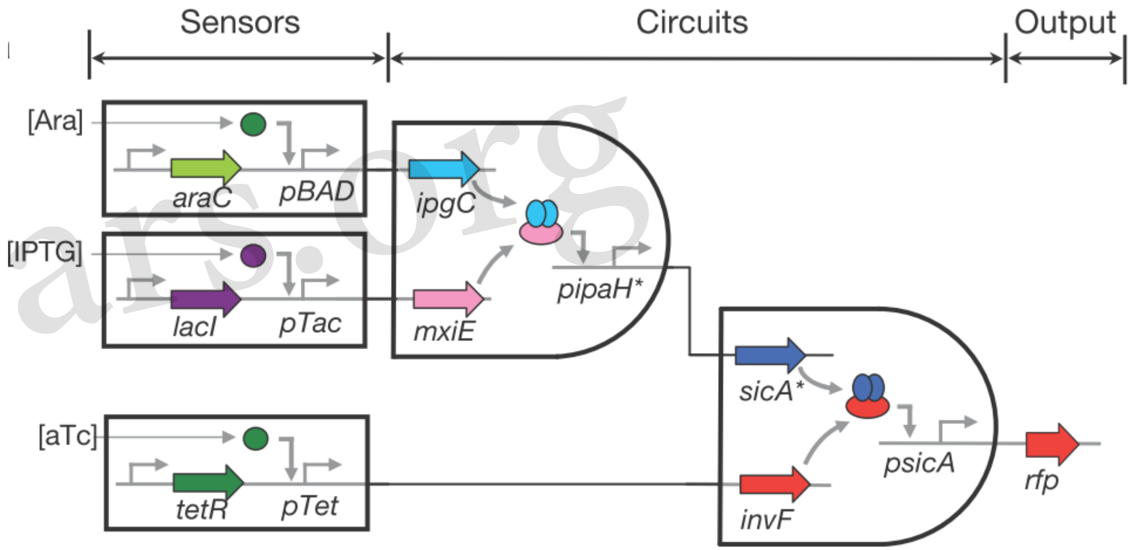
هدف از زیست شناسی سامانه ای، درک مبانی طراحی سامانه های زنده است.

فرادرس Faradars.org

این سامانه ها چه مقدار پیچیده هستند؟

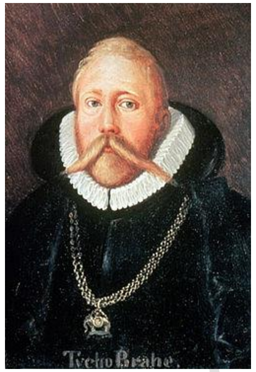
- مقیاس امیک یا رویکرد بالا به پایین



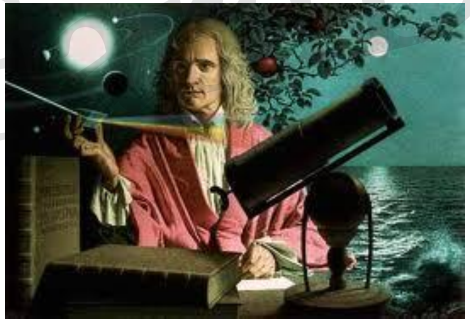


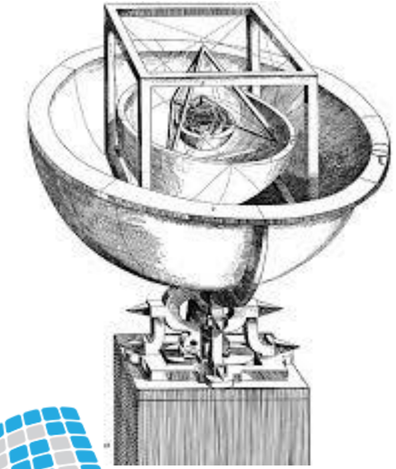
مقیاس کوچک یا رویکرد پایین به بالا

چرا زیست شناسی سامانه ای اهمیت دارد؟



- مشاهده و توصیف (مشابهت وضعیت زیست شناسی حال حاضر با علم نجوم در دوران قبل از کپلر)
- ارائه قانون مدارهای بیضی با مرکزیت خورشید (مدل کپلر بر اساس داده های تیکو براهه)
- ارائه نظریه انتزاعی تر گرانش (توسط نیوتن که پیامد ساده ای از قانون کپلر بود، در این زمان بود که حرکت سیارات به درستی درک شد)





Mysterium cosmographicum

فرادرس
FaraDars.org
فرادرس از یک کلاس درس
www.faradars.org

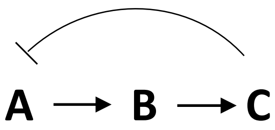
آیا زیست شناسی سامانه ای نقیض (آنتی تز) جزءنگری یا تقلیل گرایی است؟

- جواب این سوال در بعضی موارد خصوصا زمانی که در مورد «ویژگی های نوظهور» صحبت می کنیم، مثبت است.
- اما خیلی از اطلاعات مورد استفاده در این دانش از رویکرد جزءنگر بدست آمده است.
- در هر دو رویکرد بالا به پایین و پایین به بالا بالاخره با جزئیات سروکار داریم.
- در زیست شناسی سامانه ای علاوه بر اطلاعات بدست آمده با رویکرد جزءنگر، نگاه و رویکرد کل نگرانه نیز استفاده می گردد.

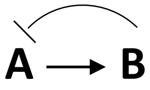
ویژگی های نوظهور کدامند؟

- سامانه ای متشکل از دو پروتئین یا دو ژن کاری می توانند انجام دهند که هرکدام از آن دو پروتئین یا ژن به تنهایی نمی تواند انجام دهند.

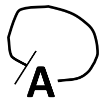
- مثال:

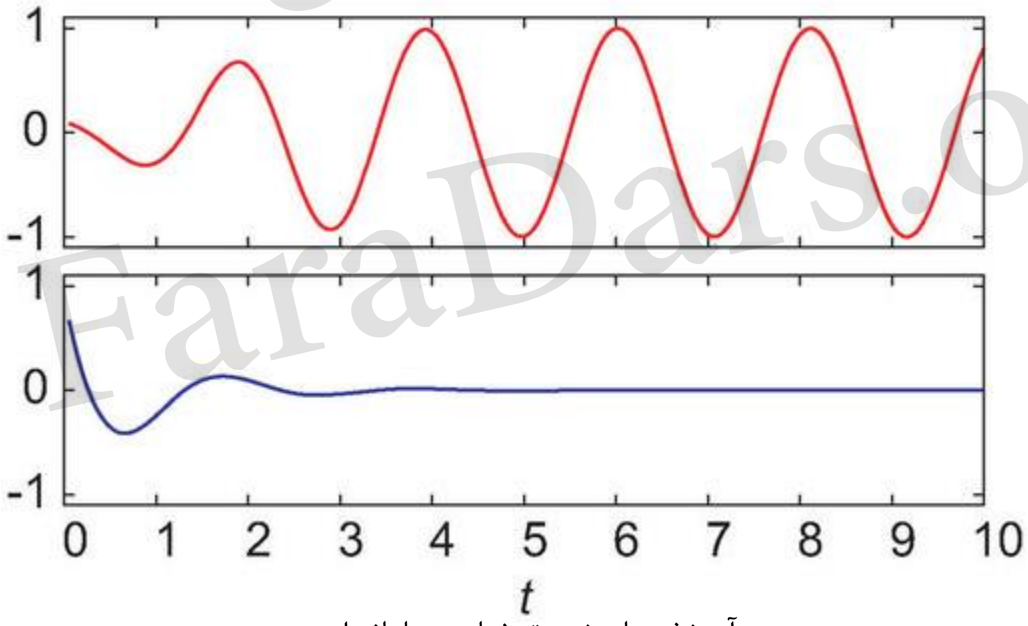


نوسانگر



پالسی

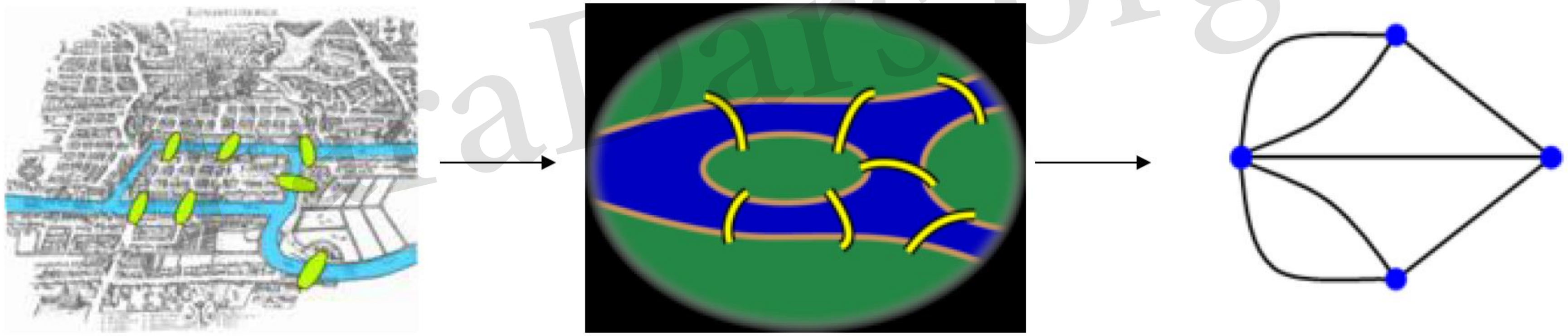




فرادرس
FaraDars.org

گراف، گره، یال و موتیف یعنی چه؟

- هفت پل شهر کوینسبرگ ۱۷۳۶



فرادرس
faradars.org
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

چند مفهوم مقدماتی در نظریه گراف

فرادرس
FaraDars.org

آیا دو موتیف پیش خوران مثبت و پس خوران شبیه به هم عمل می کنند؟

- این دو موتیف کاملا متفاوت اند.
- در موتیف پیش خوران مثبت، رفتار خروجی شبیه به کلید ضامنی عمل می کند.

مثال

Lambda phage lysis/lysogeny

CDK1/Cdc25/Wee1

- اما موتیف حلقه پس خوران که به دو صورت منسجم یا نامنسجم تقسیم بندی می شود، اصلا رفتار کلید ضامنی را نشان نمی دهد. این ساختار می تواند موجب مشاهده پاسخ های تاخیری یا تسریع شده بشود.

مثال

PIP3/PDK1/Akt

من از فیزیک و ریاضی متنفرم اما عاشق زیست شناسی هستم. من می توانم در حیطه زیست شناسی سامانه ای فعالیت کنم؟

- خیر

چه مقدار ریاضی و فیزیک برای درک سامانه های زیستی نیاز دارم؟

- جبر خطی
- ترکیبیات
- دینامیک غیرخطی
- ...

مدل چیست؟

- فیزیکی

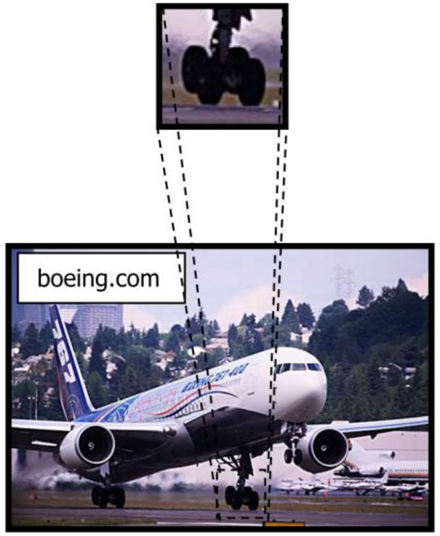
ساده شده واقعیت و ملموس مانند مدل موش برای بیماری ها یا مدل یک هواپیما

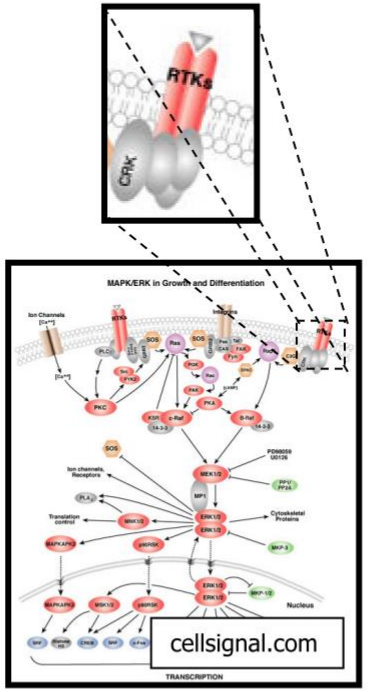
- مفهومی

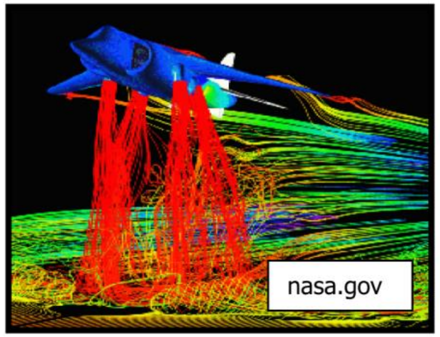
ایده رایج در مورد یک فرایند یا مفهوم مانند مدل رونویسی مولکول DNA

- ریاضیاتی یا محاسباتی

ارتباط بین یکسری اشیا که با زبانی ریاضیاتی بیان شده باشد مانند مدل رشد سلول های باکتری (شامل ارتباط بین زمان، حجم، مواد غذایی، اکسیژن و غیره)







چرا مدل می سازیم؟

- بخاطر پیچیدگی بیش از حد اشیا
- فرایند ساخت مدل موجب به بهتر شناخته شدن روابط بین اجزا می شود
- بخاطر عدم توانایی در بعضی از اندازه گیری ها
- بخاطر تحلیل و بررسی های متنوع محاسباتی
- بعضی از آزمایش ها قابل انجام نیست مثلا به خاطر مسائل اخلاق پزشکی
- بخاطر مقدار زیاد داده ها که سروکار داریم

فرادرس
FaraDars.org
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

استواری چیست؟ اهمیت آن در زیست شناسی سامانه ای چیست؟

- یک مدل نبایستی فقط با دانسته های زیستی نادانسته ها را پیش بینی کند، بلکه آنچه مهمتر است استوار بودن آن است.
- در طبیعت، سامانه های زنده استوارند. آنچه در طول تکامل برای ایجاد سامانه های زیستی موفق بهینه شده، استواری است و از کارآمدی و سرعت مهمتر است.

- استواری همان معکوس حساسیت است.
- حساسیت=تغییرات پاسخ/تغییرات تنش
- استواری= تغییرات تنش/تغییرات پاسخ

- که با توجه به تغییرات پارامترهای مدل سنجیده می شود.

چه مدل هایی برای توصیف سامانه های زیستی در زیست شناسی سامانه ای استفاده می شوند؟

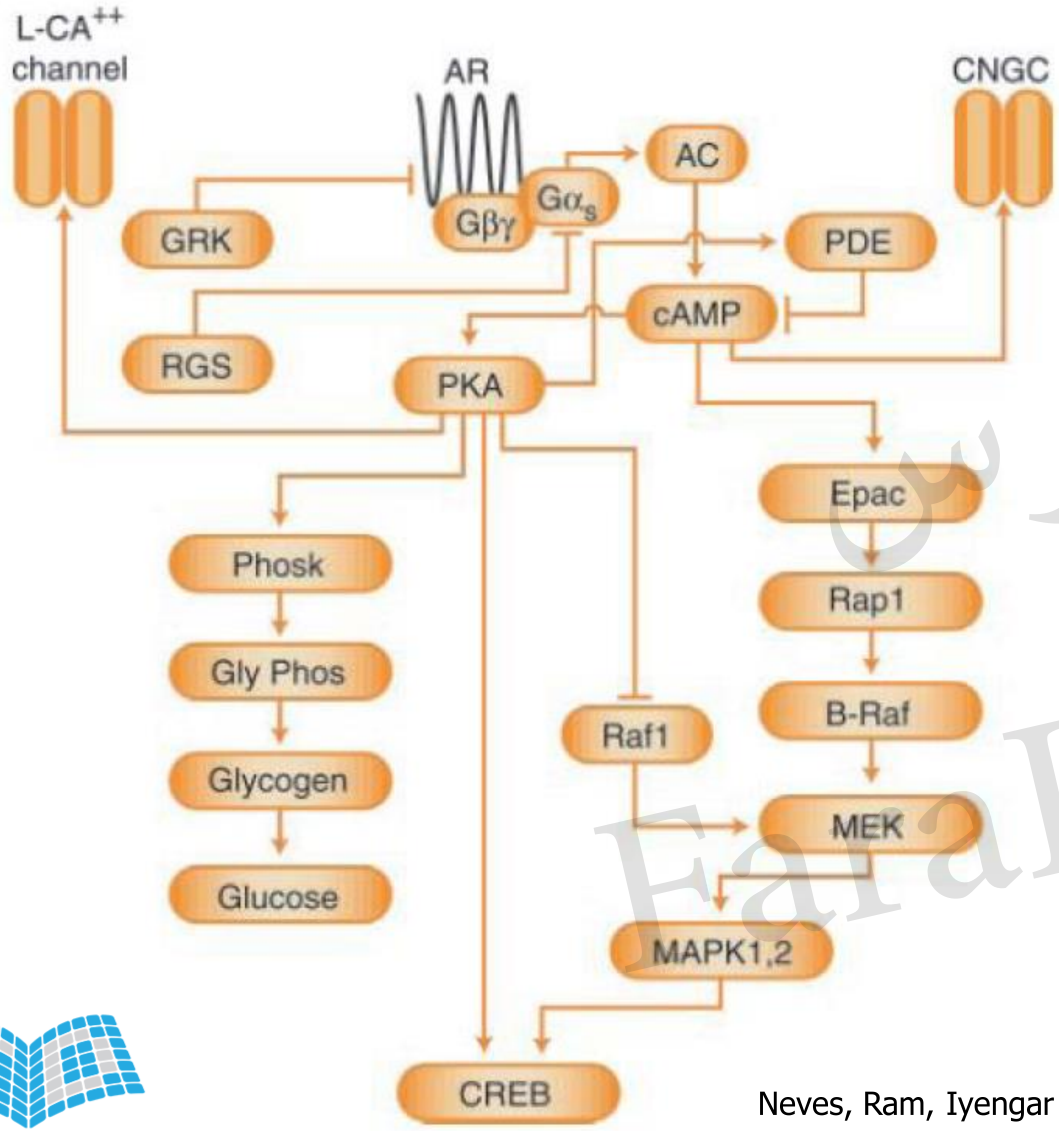
- معادلات دیفرانسیل معمولی
- فرایندهای تصادفی (استوکاستیک)
- مدلهای بولی
- مدلهای احتمالی بیزی
- معادلات دیفرانسیل جزئی
- گراف های جهت دار یا بدون جهت
- ماتریس های استوکیومتری و آنالیز موازنه شار

فرادرس
FaraDars.org

رویکرد پایین به بالا: مسیر cAMP

- اجزا به صورت مجزا کشف شدند و به صورت دوبدو به هم متصل شدند
- بسیاری از مفاهیم مبنایی در انتقال پیام سلولهای جانوری ناشی از کشفیات این مسیر بوده است.
- جوایز نوبلی که به این مسیر مرتبط بوده اند:
  - کشف cAMP توسط سادرلند در سال ۱۹۷۱
  - کشف ارتباط بین cAMP و پروتئین کینازها توسط کربس و فیشر
  - کشف جی پروتئین ها توسط گیلمن و ردبل
  - کشف گیرنده های بتا آدرنرژیک توسط لفکویتز و کوبیلکا در سال ۲۰۱۲

مسیر cAMP



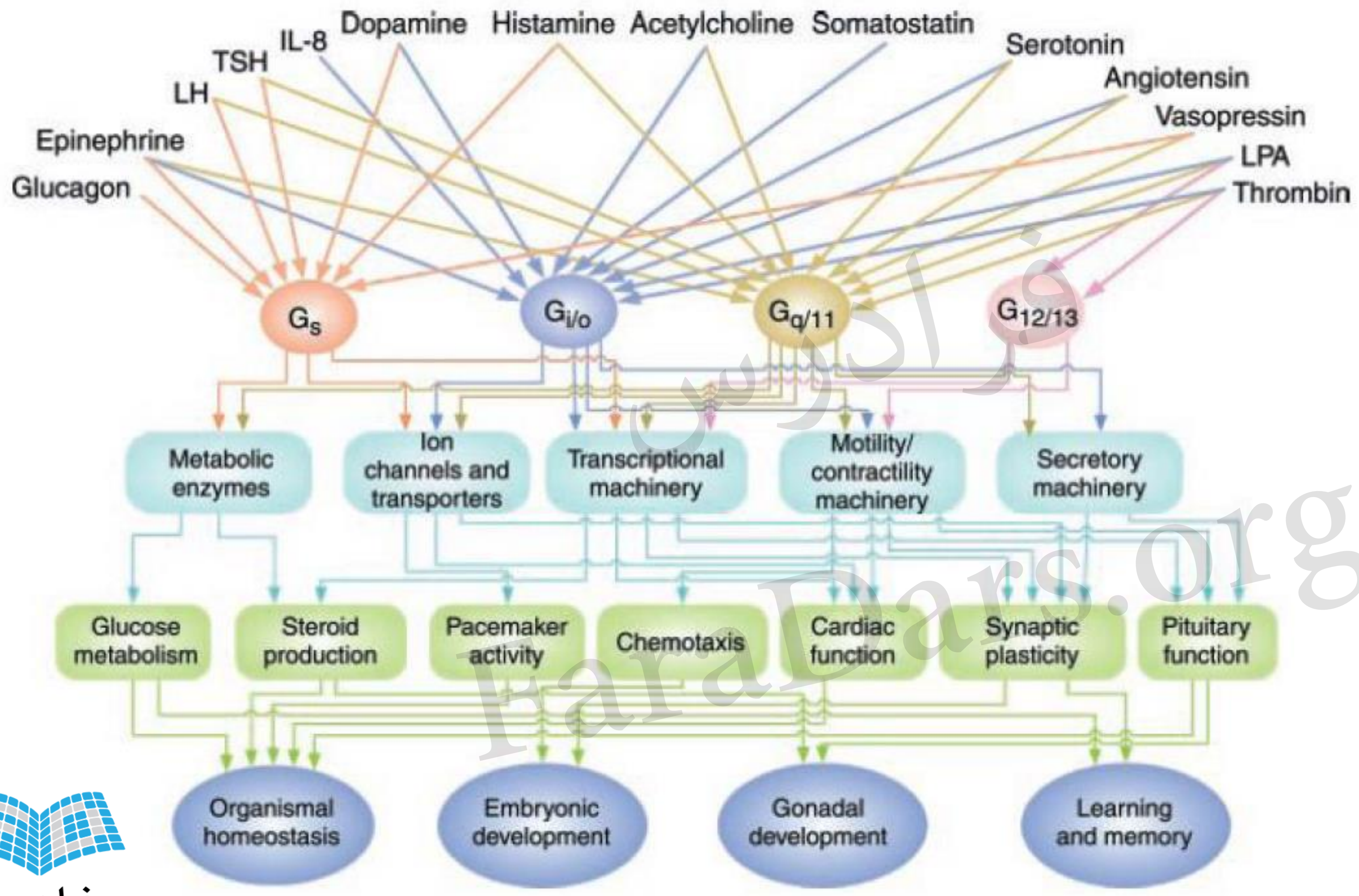
- شروع پیام از گیرندهای سطح سلولی

(AR یا گیرنده بتا آدرنژیک که به هورمونهای اپی نفرین یا نوراپی نفرین متصل می گردد)

- اختتام به
  - آنزیم های متابولیکی (فسفریلاز یا کیناز)
  - کانالهای غشایی
  - فاکتورهای رونویسی

Neves, Ram, Iyengar Science 296(5573):1636-9 (2002)

سطوح متفاوت سازماندهی توسط جی پروتئین ها



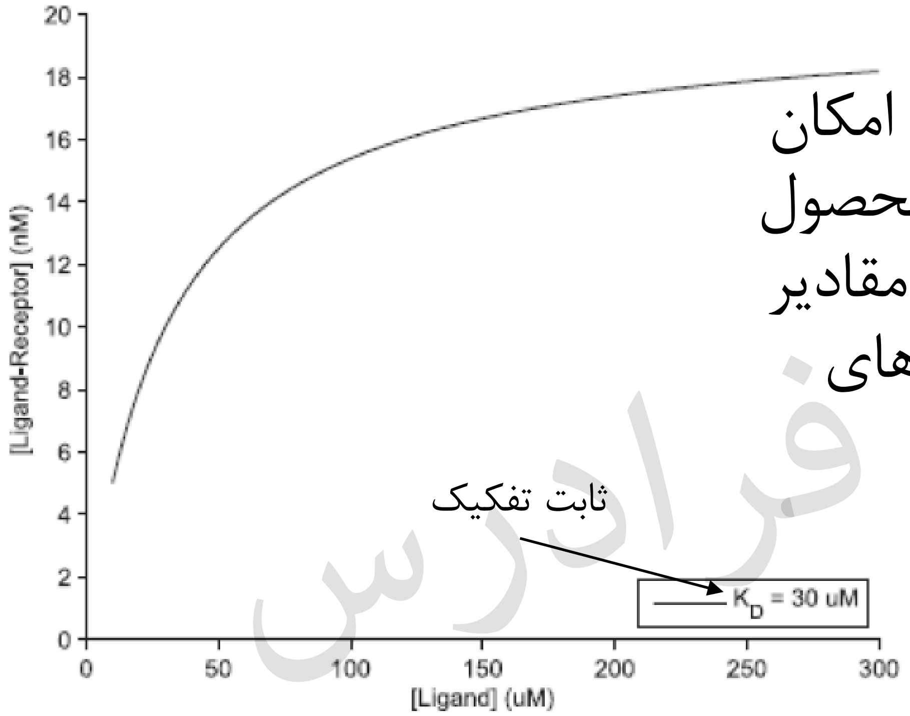
فرادرس
فرادرس از یک کلاس درس
www.faradars.org

$$[L]+[R] \underset{k_b}{\overset{k_f}{\rightleftarrows}} [LR]$$

$$\frac{d[L]}{dt} = -k_f[L][R] + k_b[LR]$$

$$\frac{d[R]}{dt} = -k_f[L][R] + k_b[LR]$$

$$\frac{d[LR]}{dt} = k_f[L][R] - k_b[LR]$$

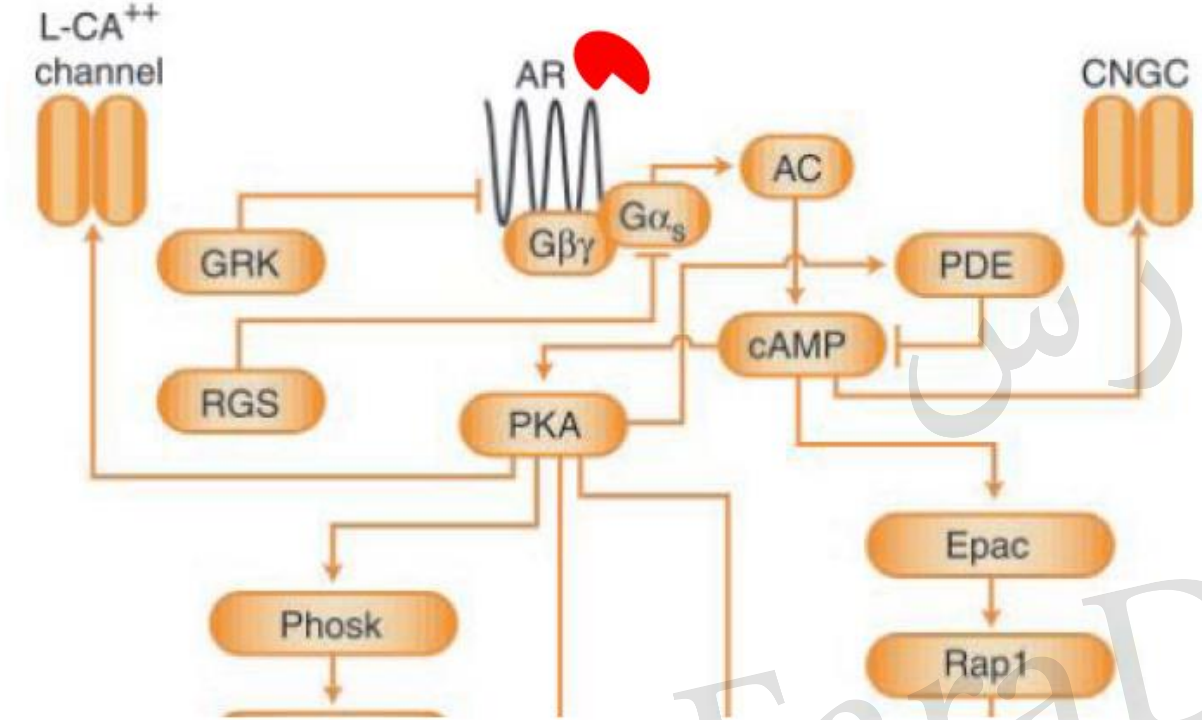


- معادلات دیفرانسیل معمولی به ما این امکان را می دهد محاسبه کنیم که چگونه محصول بر حسب زمان با توجه به غلظت ها و مقادیر اولیه مشخص و نرخ مشخص واکنش های رفت و برگشت، تولید می گردد.

- این نمودار تغییرات غلظت کمپلکس لیگاند-گیرنده در غلظت های متنوعی از لیگاند در حالت پایا نسبت به زمان نشان می دهد.

- مدلهای قطعی (Deterministic) بر اساس معادلات دیفرانسیل معمولی می توانند تشکیل کمپلکس لیگاند و گیرنده را در تابعی از زمان توصیف کنند.

معنای انتقال یا مخابره (transduce) چیست؟



- زمانی که اطلاعات از بیرون سلول به داخل آن منتقل می شود از قالب یا شکلی (مولکول هورمون) به قالبی دیگر (فرایند تنظیمی) که برای سلول قابل فهم است تبدیل می گردد.
- فرایند تبدیل پیام یا سیگنال مولکول اپی نفرین به سیگنال cAMP که از مسیر و شبکه خاصی از ارتباطات تبعیت می کند را انتقال پیام می گویند.
- این تبدیل یا انتقال پیام به صورت محاسباتی قابل بررسی و تحلیل است.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

استفاده از زبان ریاضیاتی برای یک مسیرانتقال پیام

Michaelis-Menten Kinetics

$$[E] + [S] \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [ES] \underset{k_{-2}}{\overset{k_2}{\rightleftharpoons}} [E] + [P]$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = -k_{-1}[ES] - k_2[ES] + k_1[E][S] + k_{-2}[E][P]$$

$$V_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_M + [S]}$$

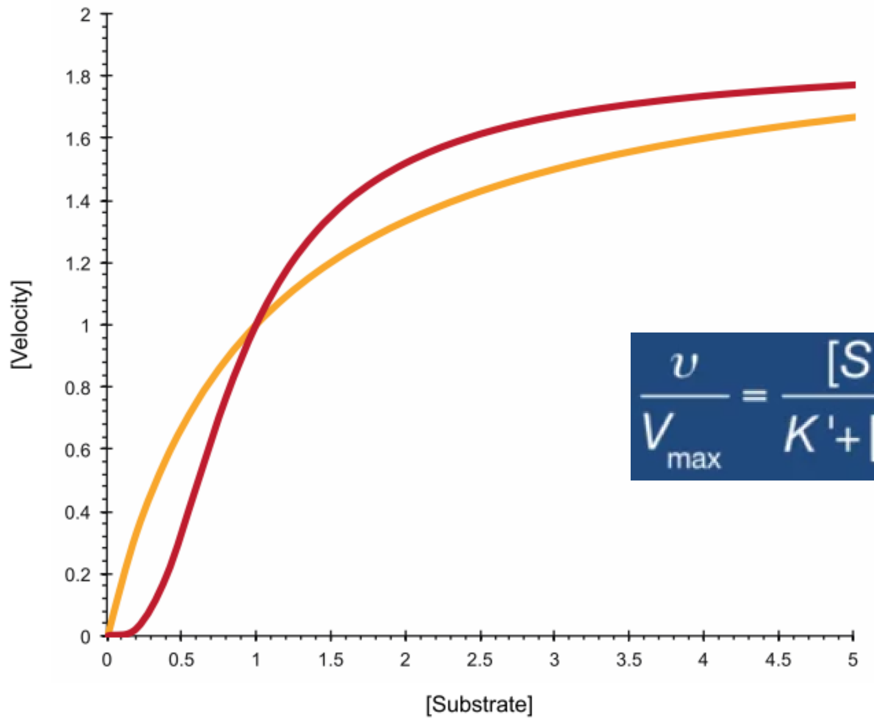
$$K_M = (k_1 + k_2)/ k_{-1}$$

- مسیر انتقال پیام گیرنده بتا آدرنرژیک تا سیگنال PKA با واکنش های آنزیمی را می توان با یکسری معادلات دیفرانسیل نمایش داد. این کار برای هر واکنش انجام می گیرد:
  - فعالسازی جی پروتئین توسط گیرنده
  - فعالسازی آدنیلات سیکلاز توسط جی پروتئین
  - فعالسازی PKA توسط cAMP

FaraDars.org فرادرس

آلوستری و ضرایب هیل

- در بعضی موارد واکنش ها یا اندرکنشهای بین آنزیم و و مولکولها پیچیده تر می شود. به عنوان مثال مشاهده شده که اتصال بعضی از لیگاندها به گیرنده ها تحت تاثیر اتصال لیگاندهای قبلی است. در این شرایط از معادله هیل استفاده می شود.



$$\frac{v}{V_{max}} = \frac{[S]^n}{K' + [S]^n}$$

K' نشان دهنده ضریب تفکیک در چند جایگاه
n ضریب هیل که نشاندهنده اندرکنش بین جایگاه هاست

FaraDars.org
فرادرس
فرادرس
فرادرس از یک کلاس درس
www.faradars.org

از مولکولها تا فیزیولوژی

- به محض فعال شدن پروتئین کیناز A، این آنزیم با انتقال فسفات گامای مولکول ATP به دیگر سوبستراها مثل دیگر آنزیم ها، کانالها و فاکتورهای رونویسی فعالیت آنها را تحت تاثیر قرار داده و تغییر می دهد.

- بنابراین آدرنالین با اتصالش به گیرنده سطح غشا و انجام چند سری از واکنشهای آنزیمی باعث تولید گلوکز در کبد می شود.

- به عنوان مثال این گلوکز منبع انرژی مناسبی برای پرواز یک پرنده می شود.

- اطلاعات مولکولی به یک پاسخ فیزیولوژی تبدیل می گردد.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
فرادرس FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

سازماندهی عمومی مسیرهای پیام رسانی با واسطه جی پروتئین های هتروترایمری

Receptors > 1000

↓

G proteins [αβγ] (4 of classes of α subunits)

α subunits define receptor specificity
and often also effector specificity

↓

Effectors - Enzymes, Channels, or
Regulators of small GTPases

↓

Intracellular Second Messengers
cAMP, IP_3 , DAG

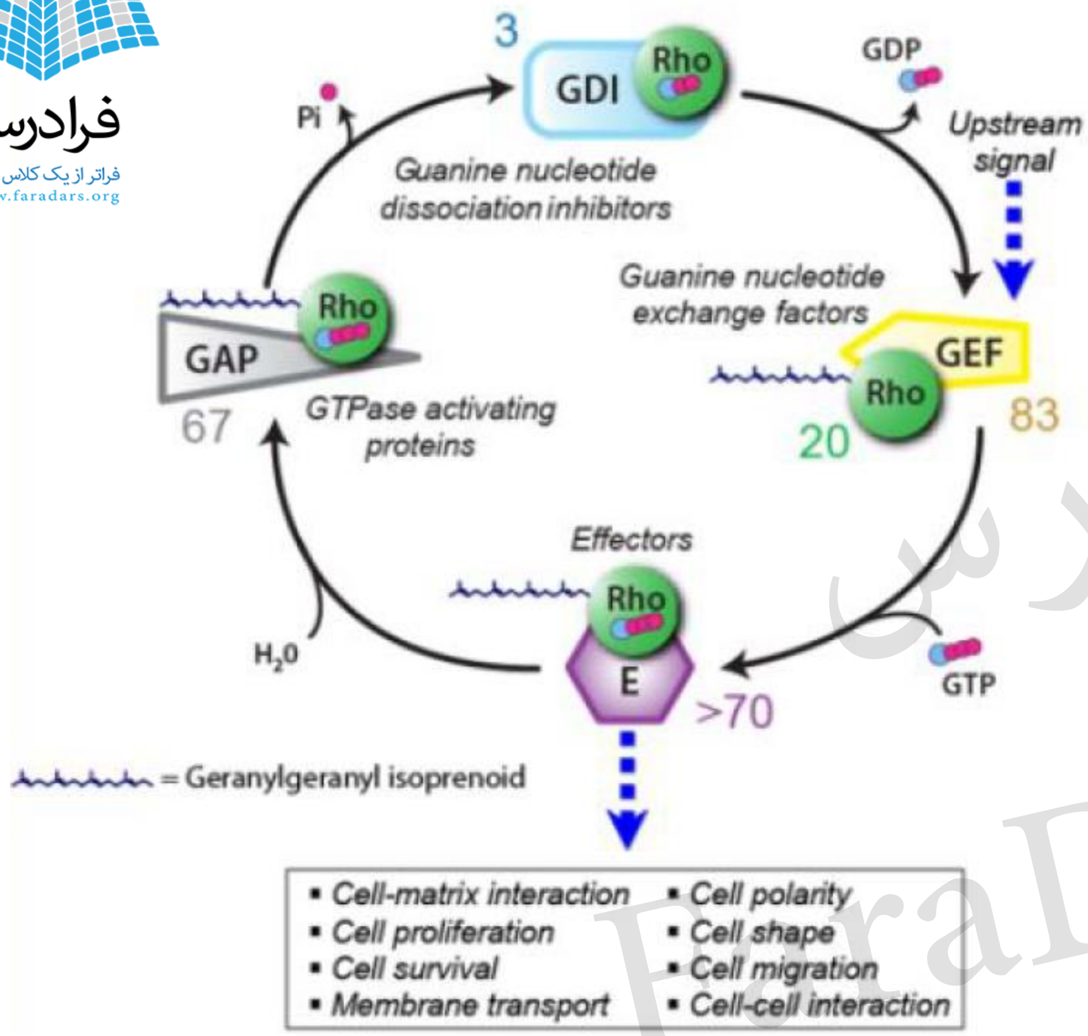
↓

Protein Kinases PKA, PKC, PKB, CaMKII

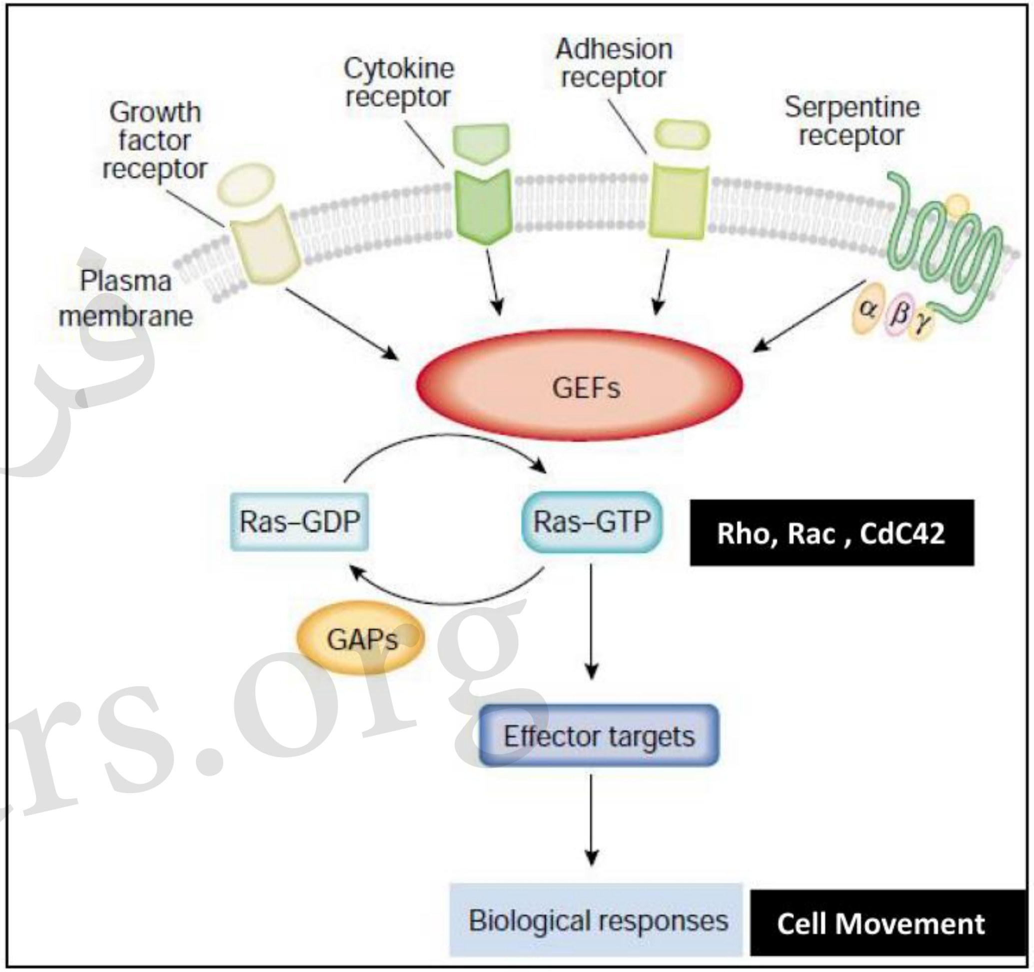
↓

Physiological Effectors
Transcription factors, metabolic enzymes

FaraDars.org
فرادرس



Vigil D et al Nat. Rev Cancer 10(12):842-57 (2010)



Zheng and Quilliam EMBO Reports 4(5):463-8 (2003)

داروها و گیرنده های سطح سلولی

- آگونیست:
  - اتصال اختصاصی به گیرنده و شروع کننده فعالیت آن
- آنتاگونیست:
  - اتصال اختصاصی به گیرنده-اما مانع از فعالیت آن (مورد استفاده در درمان بیماری ها برای مهار اثرات نامطلوب مشاهده شده)
- مثال:
  - انسولین (دیابت نوع ۱ و گاهی نوع ۲)
  - پروپانول (آنتاگونیست گیرنده بتا آدرنرژیک-ضدفشارخون)
  - سیمیتدین (آنتاگونیست گیرنده هیستامین ۲-مانع ترشح اسید)
  - ترستوزوماب (آنتی بادی آنتاگونیست گیرنده ERBB2-درمان سرطان سینه)

فرادرس
FaraDars.org

بیان ریاضیاتی نحوه عمل دارو

$$[IR]+[L] \underset{k_2^-}{\overset{k_2^+}{\rightleftharpoons}} [L]+[R]+[I] \underset{k_1^-}{\overset{k_1^+}{\rightleftharpoons}} [LR]+[I]$$

$$[LR]=\frac{[R]_{TOTAL}[L]}{[L]+K_D+\frac{K_D}{K_I}[I]}$$

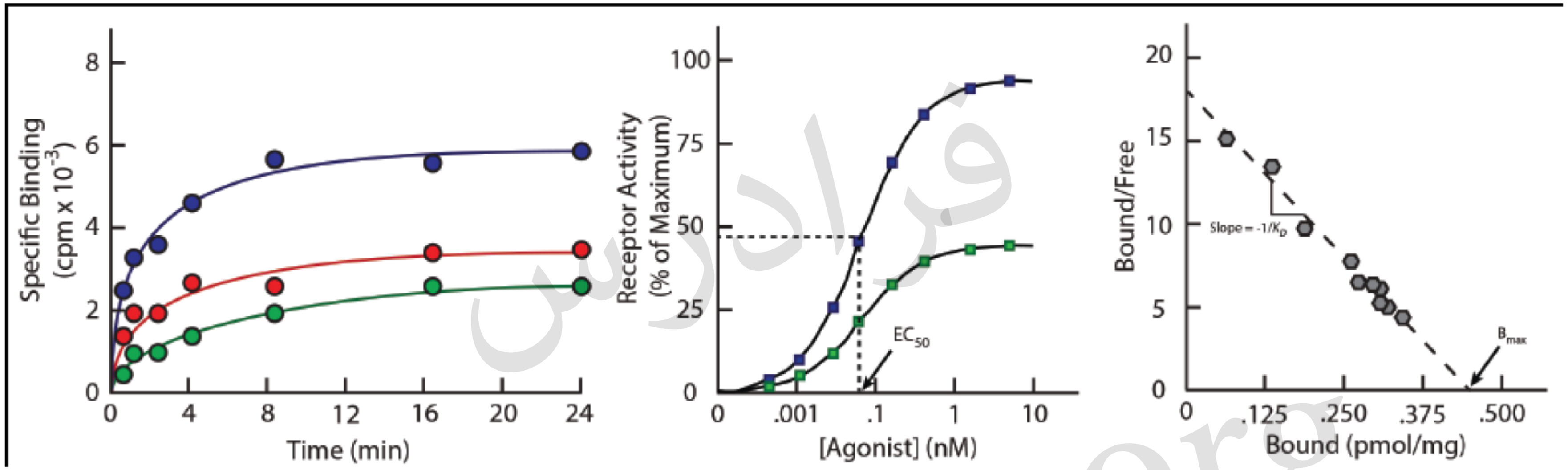
I - Inhibitor (antagonist) L - ligand (agonist)

- درک نحوه رقابت بین داروی آنتاگونیست و لیگاند طبیعی (آگونیست) برای توسعه و استفاده از دارو ضروری است
- سطح غلظت [LR] تعیین کننده سطح پاسخ فیزیولوژیک مربوطه است

فرادرس FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

داده های یک آزمایش لیگاند-گیرنده



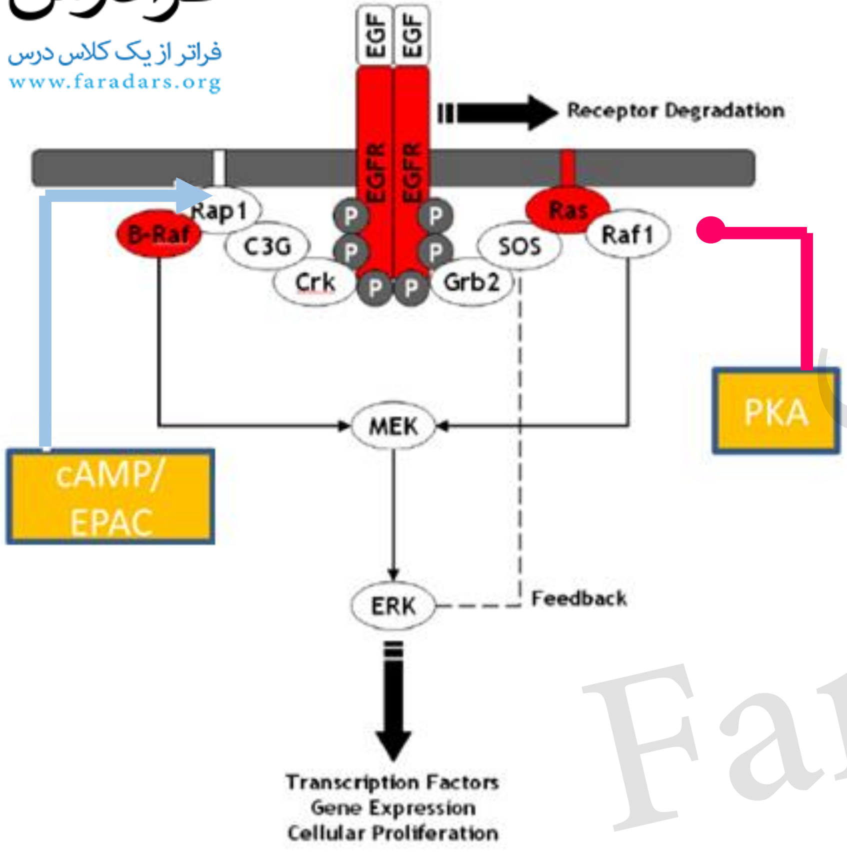
- نمودار چپ: غلظت های مختلفی از لیگاند برچسب گذاری شده با مواد رادیواکتیو یا غلظت های مختلفی از دارو
- نمودار وسط: نمودار نیمه لگاریتمی فعالیت گیرنده به عنوان تابعی از غلظت آگونیست. غلظتی از آگونیست که موجب ٪۵۰ فعالیت گیرنده می شود را EC_{50} گویند.
- نمودار راست: نمودار اسکچارد برای تبدیل خطی. شیب برابر $-1/K_D$ است که K_D همان ثابت اتصال (یا ثابت افتراق) است و نقطه طول از مبدا نشان دهنده غلظت نهایی گیرنده است.

FaraDars.org

خلاصه

- مسیرهای پیام رسانی، اطلاعاتی از خارج سلول را دریافت کرده و فیزیولوژی سلولی را در پاسخ به این اطلاعات تغییر می دهند.
- مسیرهای پیام رسانی شامل اجزا و ترکیبات زیادی است که هر یک اطلاعات را در دو جهت دریافت و انتقال و مخابره می کنند.
- جریان اطلاعات در مسیرهای پیام رسانی را می توان به صورت ریاضیاتی با استفاده از معادلات دیفرانسیل مرتب مورد مطالعه قرار داد.
- گیرنده ها اهداف دارویی هستند که برای درمان بیماری های مختلف استفاده می شوند.

رویکرد پایین به بالا: مسیر/شبکه MAP کیناز



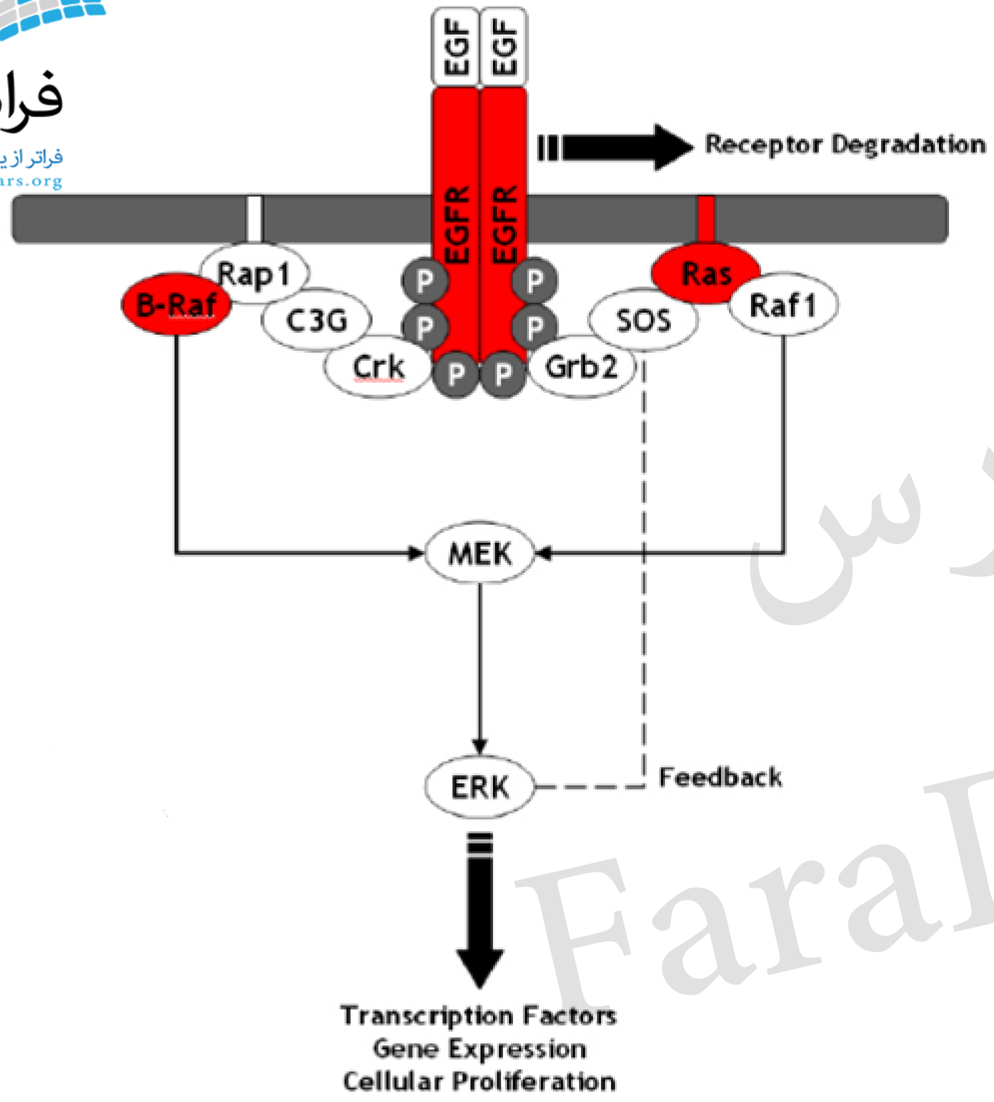
Adapted from Orton RJ et al *BMC Syst Biol.* 3:100 (2009)

- هنگامی که اجزای یک مسیر با اجزای دیگر مسیرها اندرکنش داشته باشد، مسیرها به شبکه تبدیل می شوند.
- مثال:
  - اندرکنش مسیرهای cAMP و MAPکیناز
  - cAMP از طریق EPAC می تواند GTPase RAP را فعال کند.
  - PKA هم پروتئین کیناز Raf-1 را فسفریله و مهار می کند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org

تشکیل کمپلکس پیام رسانی

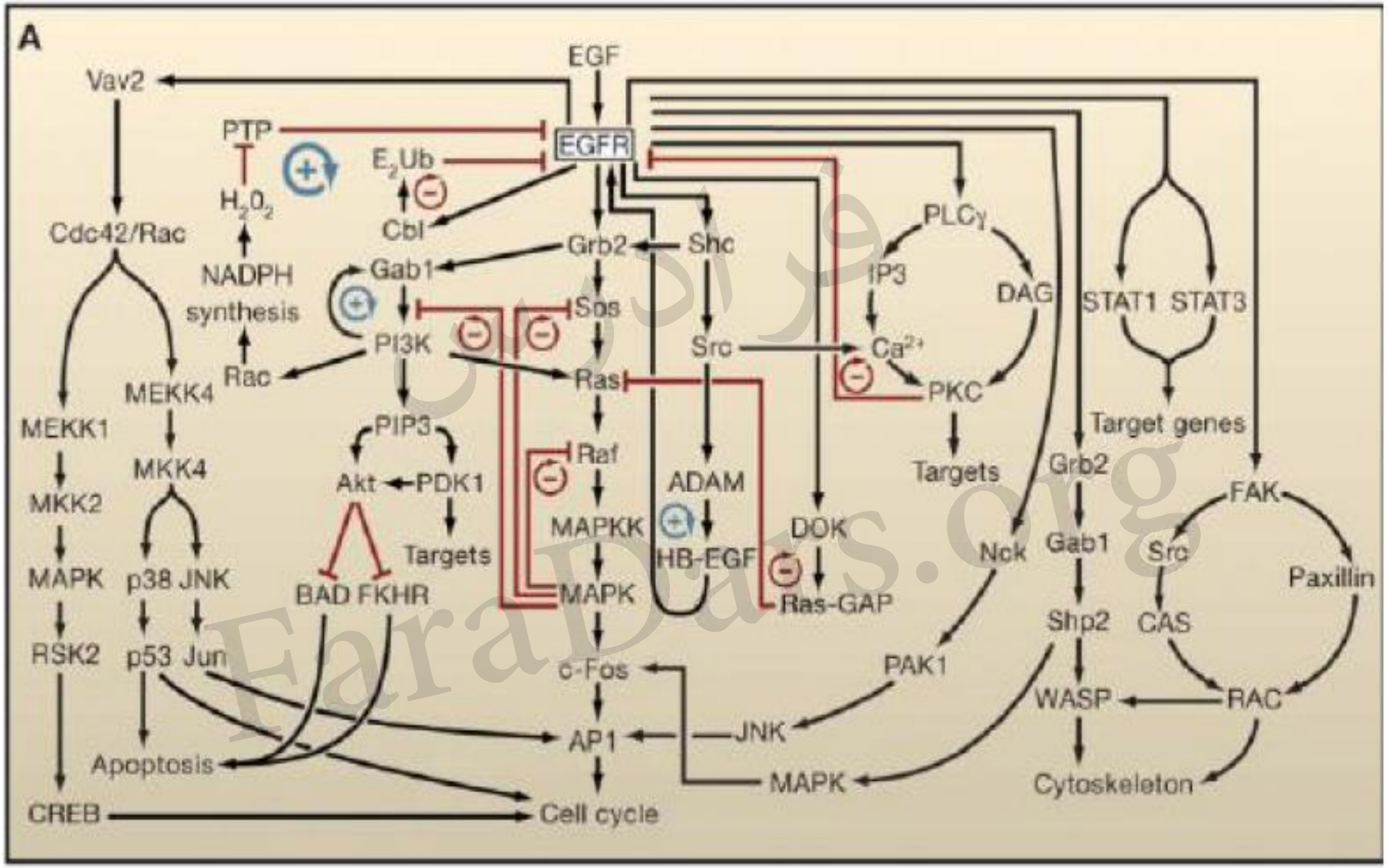
- تنظیم کننده هایی مثل Grb2 و Crk و عوامل مبادله کننده GEFs مثل SOS و C3G متعاقب یک پیام خارج سلولی مانند فاکتور رشد اپیدرمی EGF، جمع می شوند و با فعال کردن پروتئین های GTPase Ras و Rap پیام مربوطه را انتقال می دهند.
- این پروتئین ها حاوی دومین هایی به نام های SH2 یا SH3 هستند که مبنای تشکیل کمپلکس و اتصال پروتئین ها به یکدیگر را ایجاد می کنند.



Orton RJ et al *BMC Syst Biol.* 3:100 (2009)

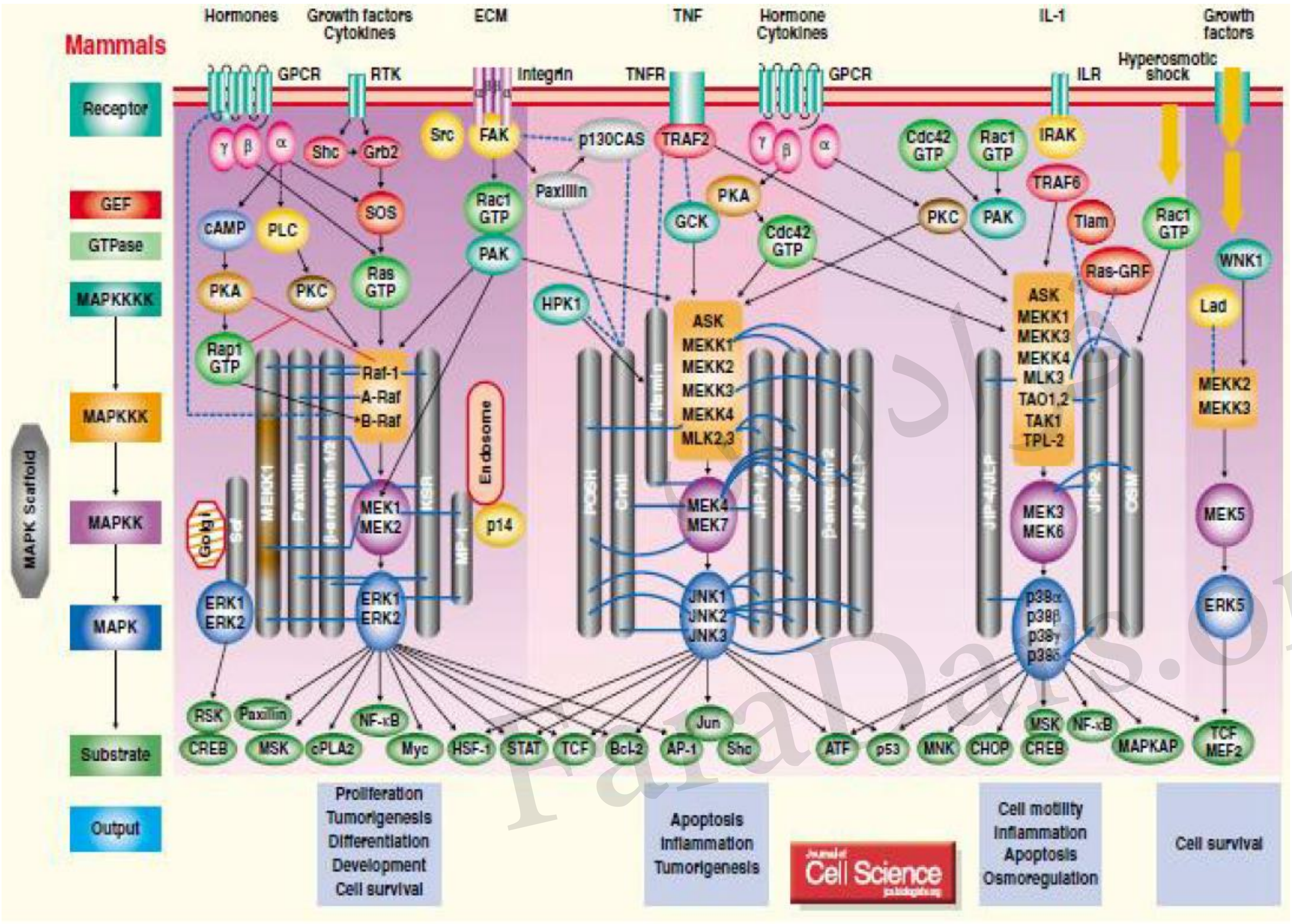
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

یک شبکه بزرگ می تواند از یک گیرنده مجزا نشات بگیرد



Lemmon and Schlessinger *Cell* 141(7):1117-34 (2010)

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه‌ای
faradars.org/fvbio9307



Qi and Elion *J Cell Science* 118: 3569-72 (2005)

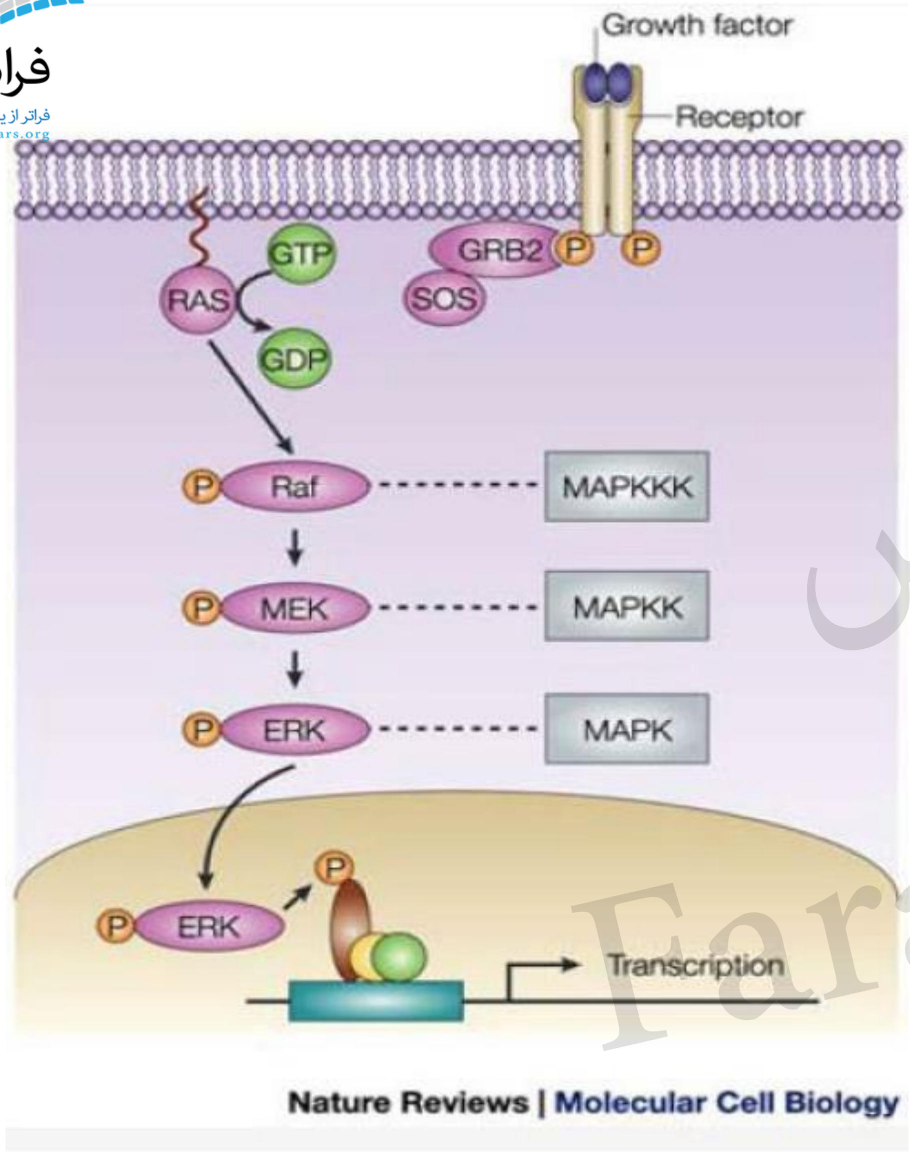
- سه مسیر MAPK مختلف وجود دارد:

  ERK
  JNK
  P38

- در هسته هر سه مسیر پروتئین کینازها یعنی MAPK، MAPKK و MAPKKK وجود دارند که به صورت متوالی فسفریلاسیون انجام داده و پیام را مخابره می کنند.

- برخی اوقات تعداد پروتئین کیناز دیگر قبل یا بعد از این هسته به مسیر اضافه می گردند

پیام رسانی فاکتور رشد از سطح سلول به هسته

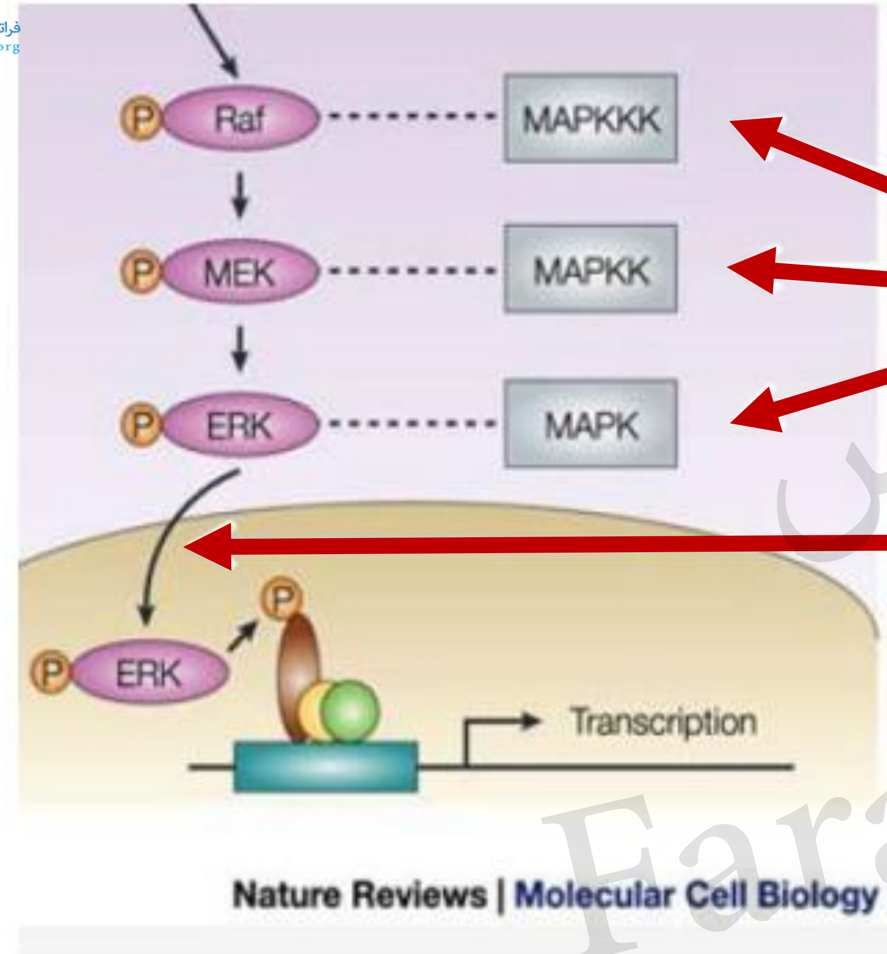


Kim & Bar Sagi *Nat Rev Mol Cell Biol.* 5(6):441-50 (2004)

- جریان اطلاعات سه بخش سلولی را درگیر می کند:
  - غشا پلاسمایی
  - سیتوپلاسم
  - هسته
- مدل ریاضیاتی باید با مشخصات مکانی که واکنش ها در آن روی می دهند، سازگار باشند.

فرادرس
فرادرس از یک کلاس درس
www.faradars.org

نمایش مکان در مدل های ریاضیاتی



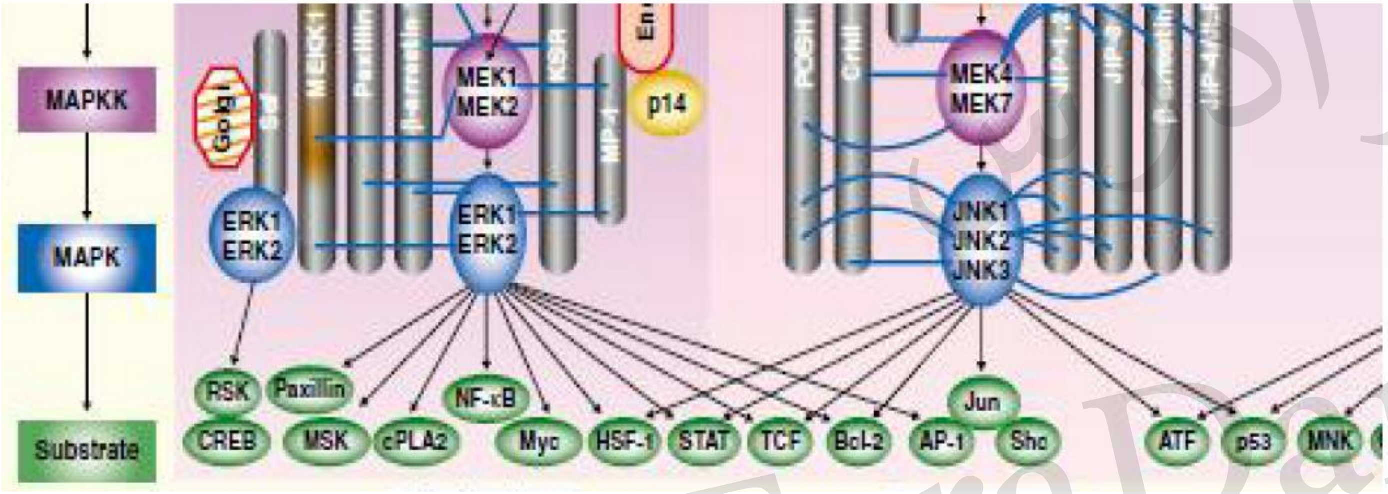
Kim & Bar Sagi *Nat Rev Mol Cell Biol*. 5(6):441-50 (2004)

- مدلهای بخش بخشی
  - واکنش های بیوشیمیایی در هر بخش به صورت دستگاهی از معادلات دیفرانسیل مرتب مدلسازی می شوند.
  - ترکیباتی که بین بخش ها حرکت می کنند دارای نرخی برای انتقال بین بخشی هستند
- معادلات دیفرانسیل جزئی
  - بر اساس قانون فیک برای انتشار، دستگاه PDE می توانند تغییرات غلظت و مکان واکنش دهنده ها یا محصولات را محاسبه کنند.

FaraDars.org فرادرس

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

اتصال مسیرها تا تشکیل شبکه ها

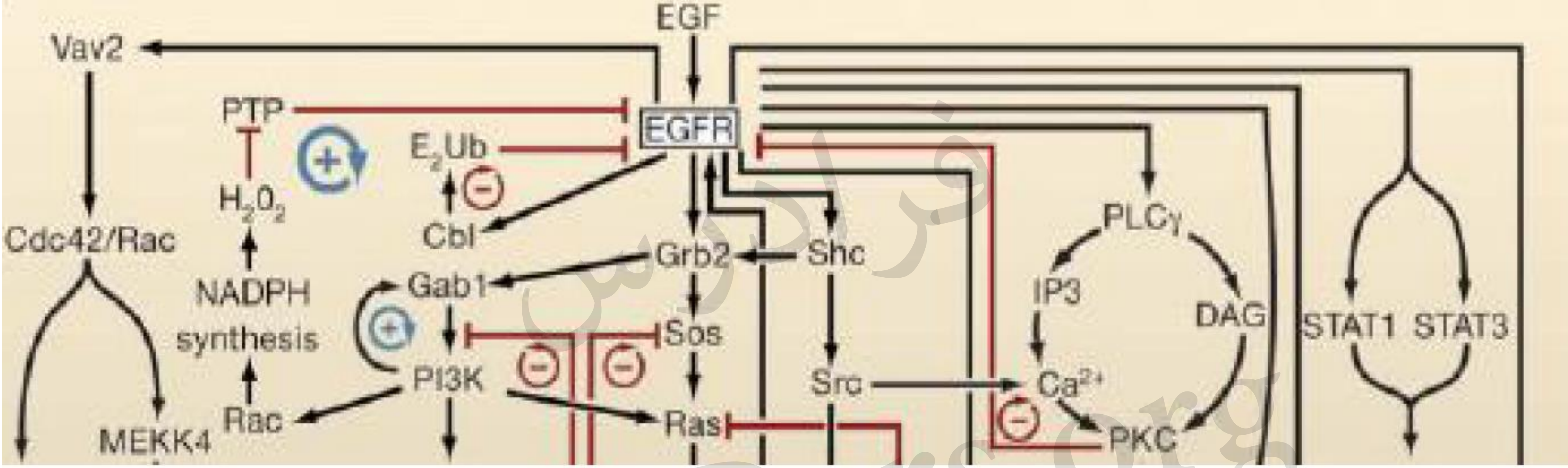


- پروتئین های پیام رسانی به علت ویژگی های شیمیایی دوطرفه و تغییرات ساختارهای سه بعدی می توانند اتصال مسیرها را موجب شوند.

- اختصاصیت دوجهته: موردنیاز برای تشکیل مسیر
- اختصاصیت ضربدری مسیرها: ایجاد شبکه

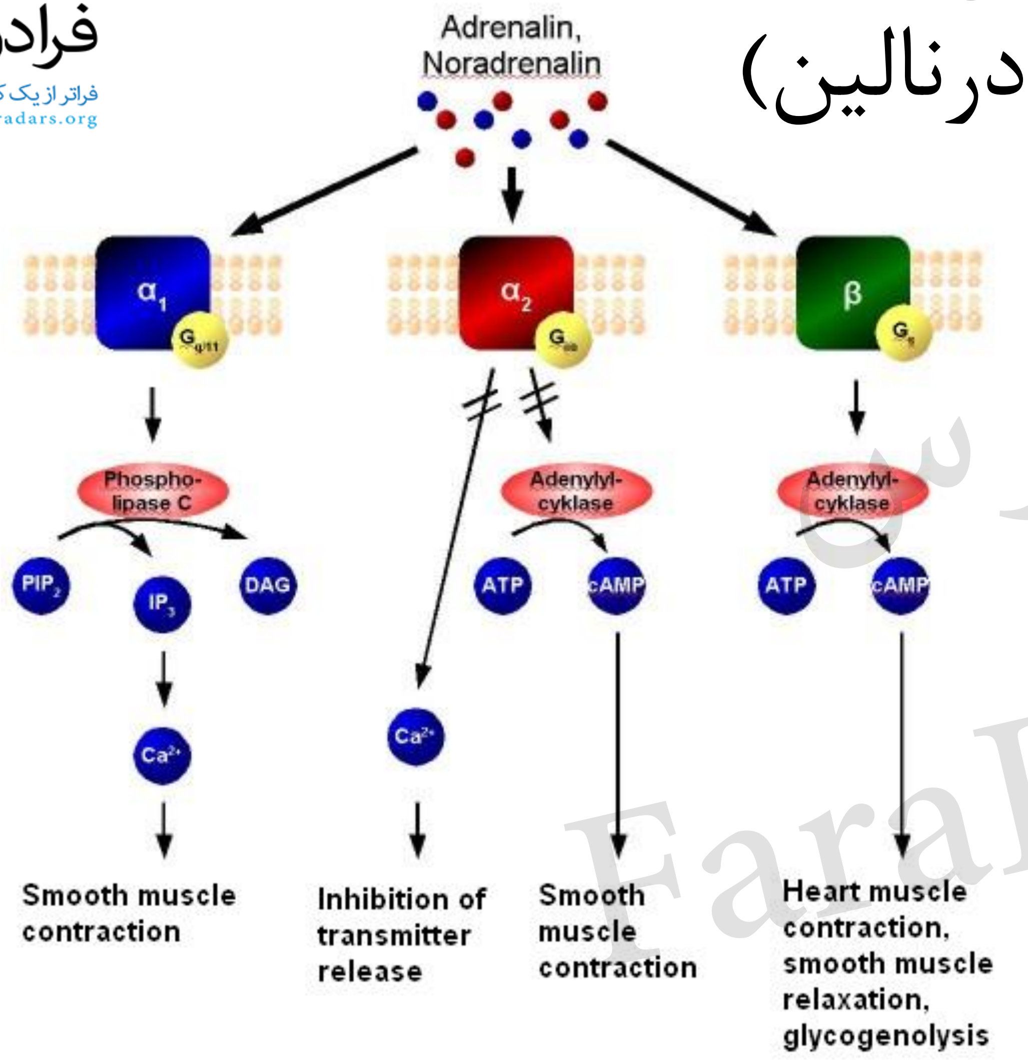
FaraDars.org
فرادرس

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



برای خیلی از گیرنده های فاکتور رشد مثل EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) توانایی برقراری اندرکنش با خیلی از پروتئین ها مانند Grb2، SOS، RAS، PI3Kinase، PLCγ و STATs که باعث می شود که شبکه وسیعی از مولکولها را تنظیم کند.

اپی نفرین و نوراپی نفرین
(آدرنالین و نورآدرنالین)

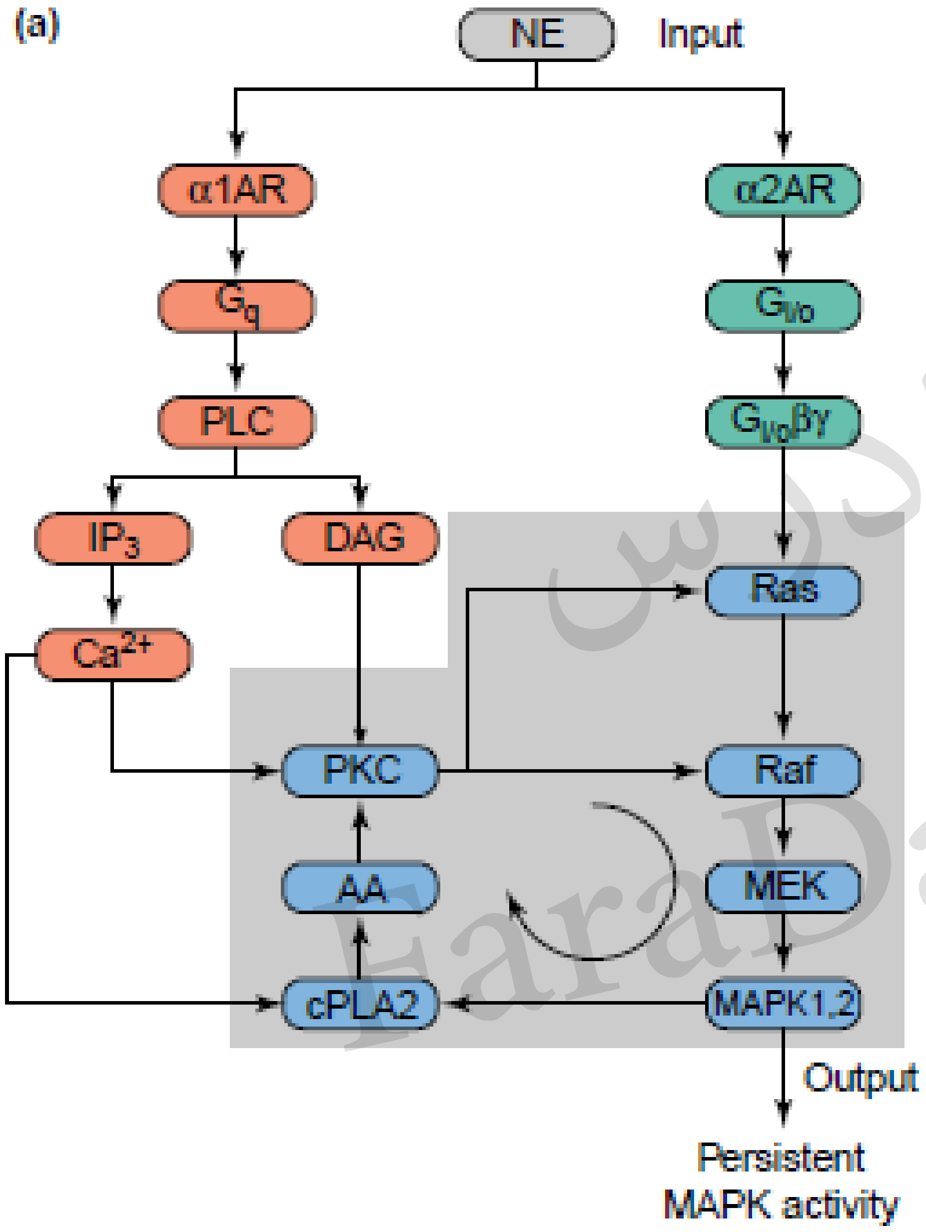


- از طریق سه گیرنده
  آلفا یک آدرنرژیک به G_q
  آلفا دو آدرنرژیک به $G_{i/o}$
  بتا یک آدرنرژیک به G_s
  متصل شده و منجر به فعالسازی مسیرهای متفاوتی می شوند.

- نوراپی نفرین بیشتر در مغز و اپی نفرین بیشتر در اندام های محیطی فعالیت می کنند.
- هر یک از گیرنده ها دارای چندین ایزوفرم مختلف با تمایل اتصال متفاوت به این لیگاندها هستند.

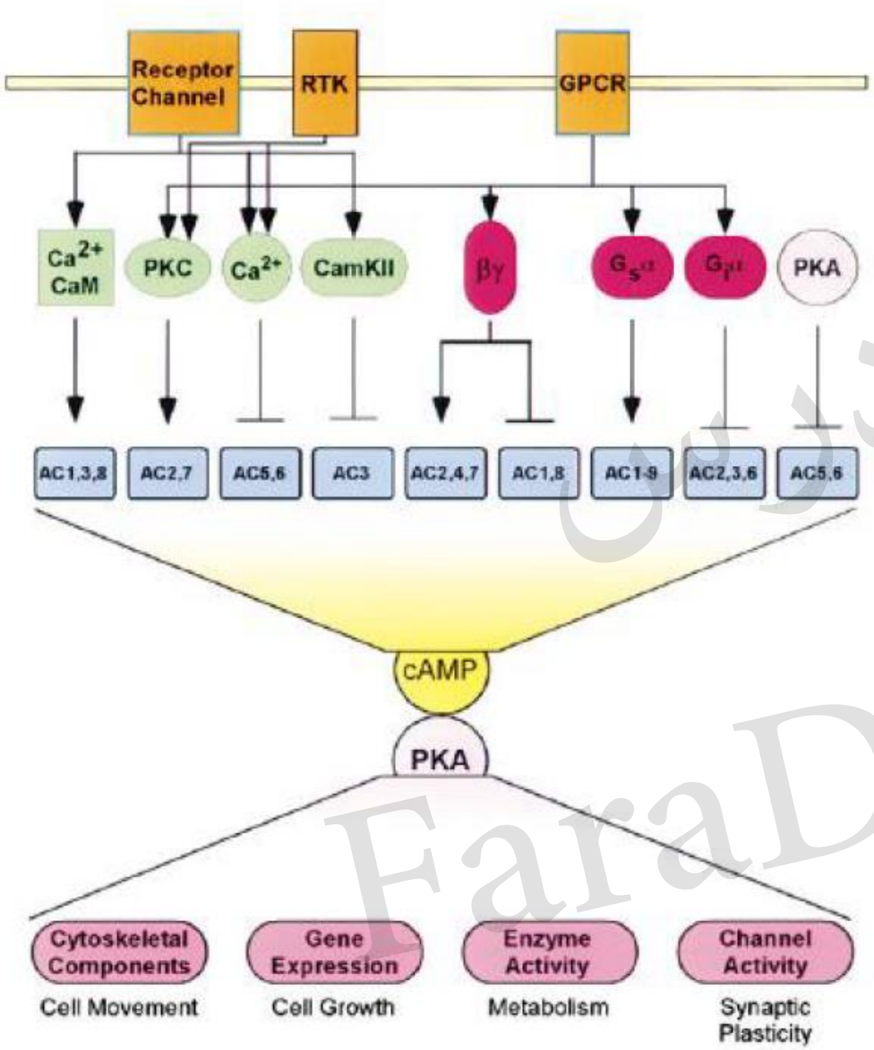
فرادرس
FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



یک لیگاند (هورمون) به تنهایی می تواند با چندین گیرنده، شبکه ای را از طریق اتصالات ضربدری تحت تاثیر قرار دهد

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

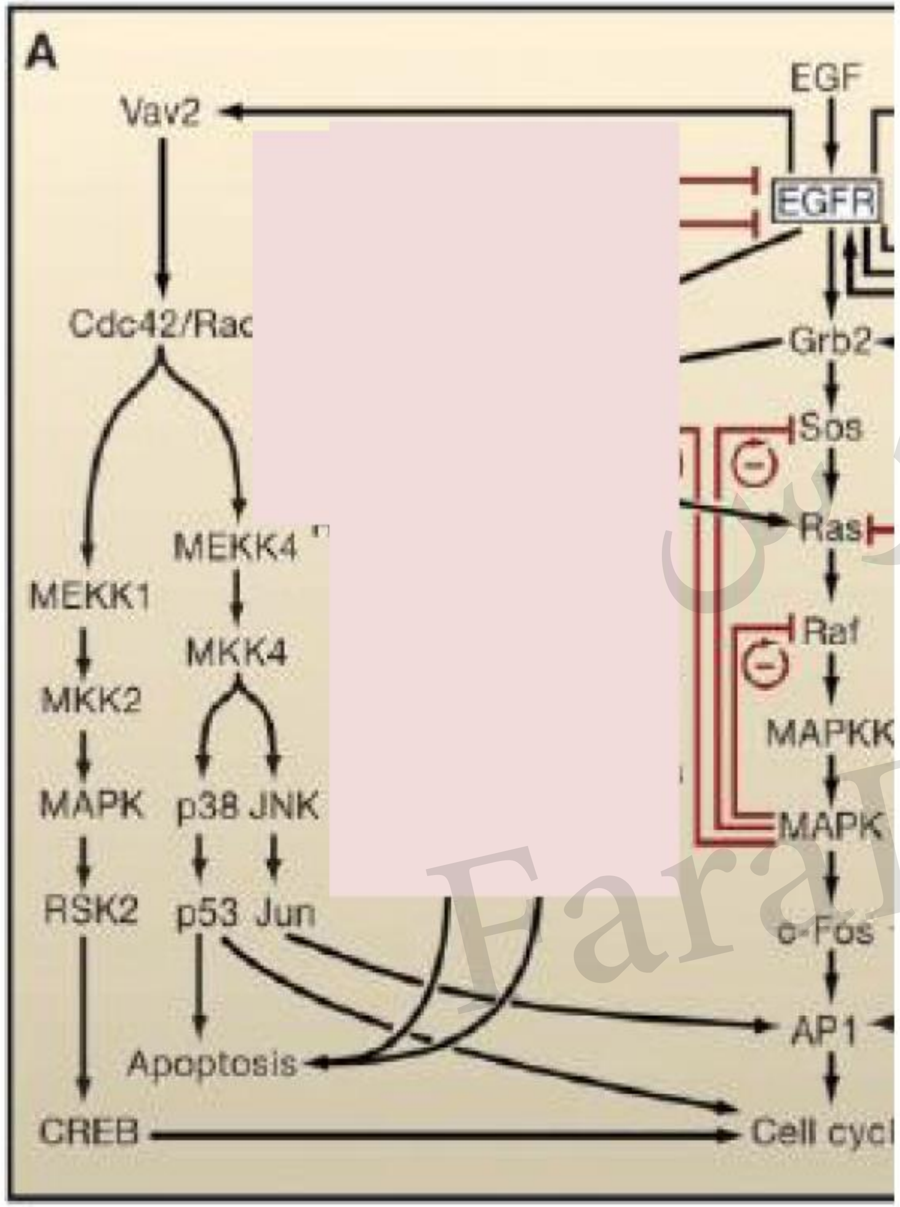


Jordan, Landau, Iyengar *Cell* 103(2):193-200 (2000)

- ایزوفرم های ترکیبات پیام رسانی مانند ایزوفرم های مختلف از آدنیلات سیکلاز پستانداران منجر به تولید شبکه های با مخلوطی از ارتباطات می شود.

- به ساختار پاپیونی شبکه cAMP/PKA توجه کنید.

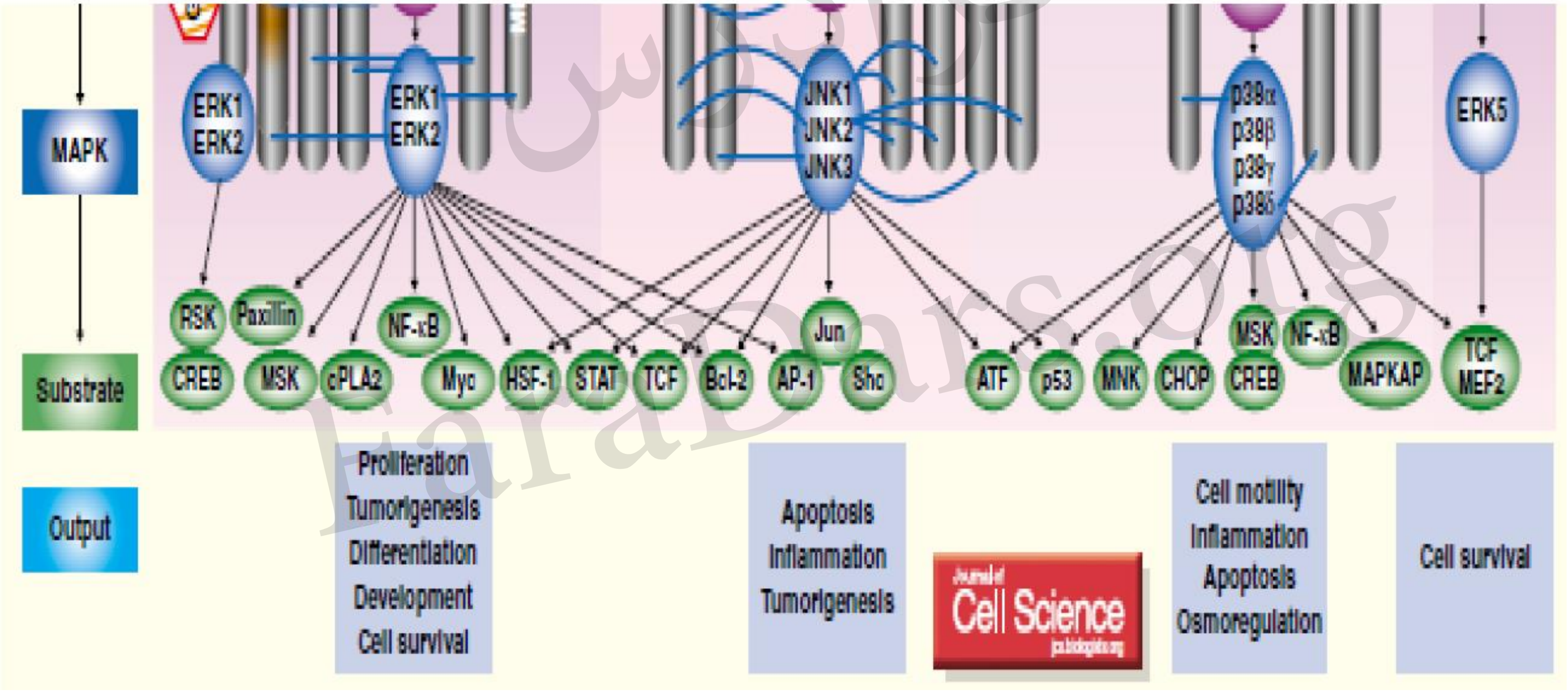
FaraDars.org
فرادرس



- GTPase های کوچک می توانند با فعالیت در چند مسیر و ارتباط با چندین مولکول ساختار شبکه را ایجاد کنند.

- از طریق MEKK1 یا MEKK4، پروتئین Cdc42 می تواند عوامل رونویسی مانند CREB یا Jun را فعال کند. همچنین گیرنده فعال شده می تواند به همراهی پروتئین Ras از مسیری دیگر فاکتور رونویسی AP1 را فعال کند.

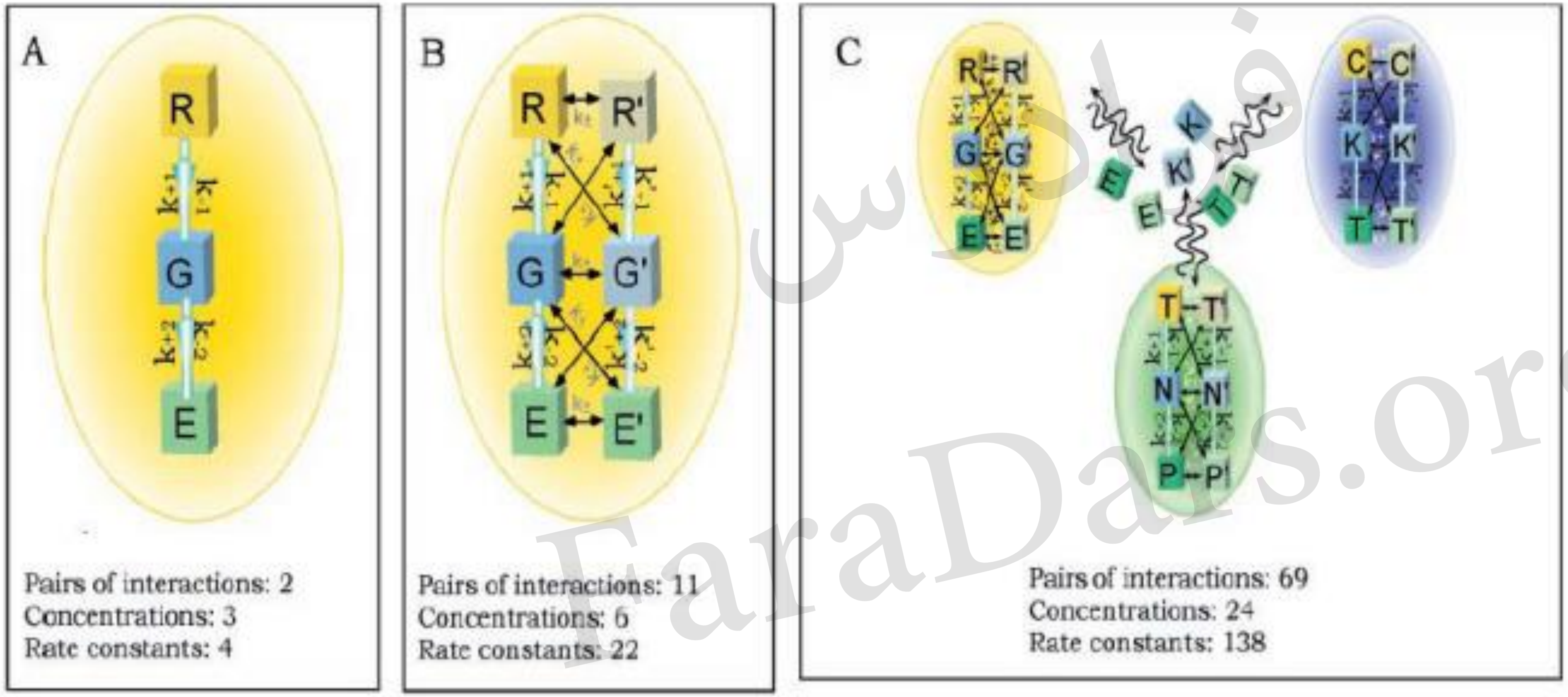
توانایی یک پروتئین کینازی که می تواند سوبستراهای مختلفی را فسفریله کند؛ مثل عوامل رونویسی، منجر به ارتباطات ضربدری و ایجاد شبکه بزرگ انتقال پیام می شود



خلاصه

- گیرنده ها مانند ترکیبات داخل سلولی پیام رسانی منجر به ایجاد شبکه بین مسیرهای پیام رسانی می شوند.
- وجود مسیرها ناشی از اختصاصیت دوجهته بیوشیمیایی ترکیبات پیام رسانی است.
- وجود شبکه ها ناشی از توانایی برقراری اندرکنش اختصاصی ترکیبات یک مسیر پیام رسانی با دیگر مسیرها و تنظیم ترکیبات موجود درآن مسیرهاست.

بیان ریاضیاتی چگونه به حل مسائل زیستی کمک می کند؟

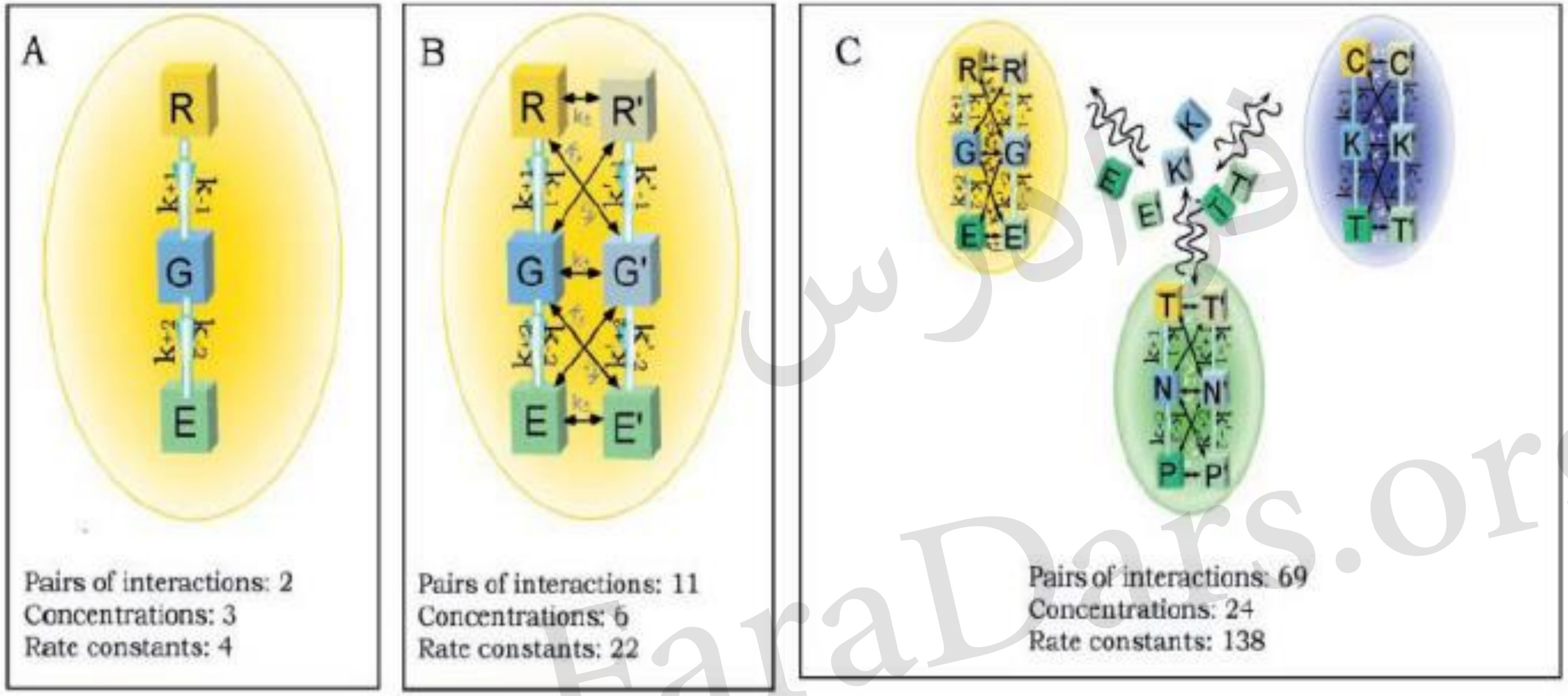


Weng, Bhalla, Iyengar. *Science* 284(5411):92-6 (1999)

- یک سامانه پیچیده در یک حالت منظم برای درک و پیش بینی روابط ورودی/خروجی

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

- حتی در یک مسیر خطی ساده مثل پنل A، به محاسبات نیاز داریم تا روابط بین فعال سازی R و E را تخمین بزنیم.
- در دو مورد دیگر پیچیدگی به راحتی قابل تشخیص است.



Weng, Bhalla, Iyengar. *Science* 284(5411):92-6 (1999)

دو رویکرد در حل معادلات ریاضی

- راه حل تحلیلی:

یک معادله یا دستگاهی از معادلات دارای یک راه حل تحلیلی است اگر یک راه حل ریاضیاتی برای آن بیان شود که عملگرهای شناخته شده برای محاسبات در آن وجود داشته باشد. برای مثال معادله زیر:

$$ax^2 + bx + c = 0$$

دارای راه حل تحلیلی زیر است:

$$x = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

در اکثر مواقع پیچیدگی سامانه های زیستی مانع از داشتن حل تحلیلی می شود.

- راه حل عددی (تحلیل عددی):

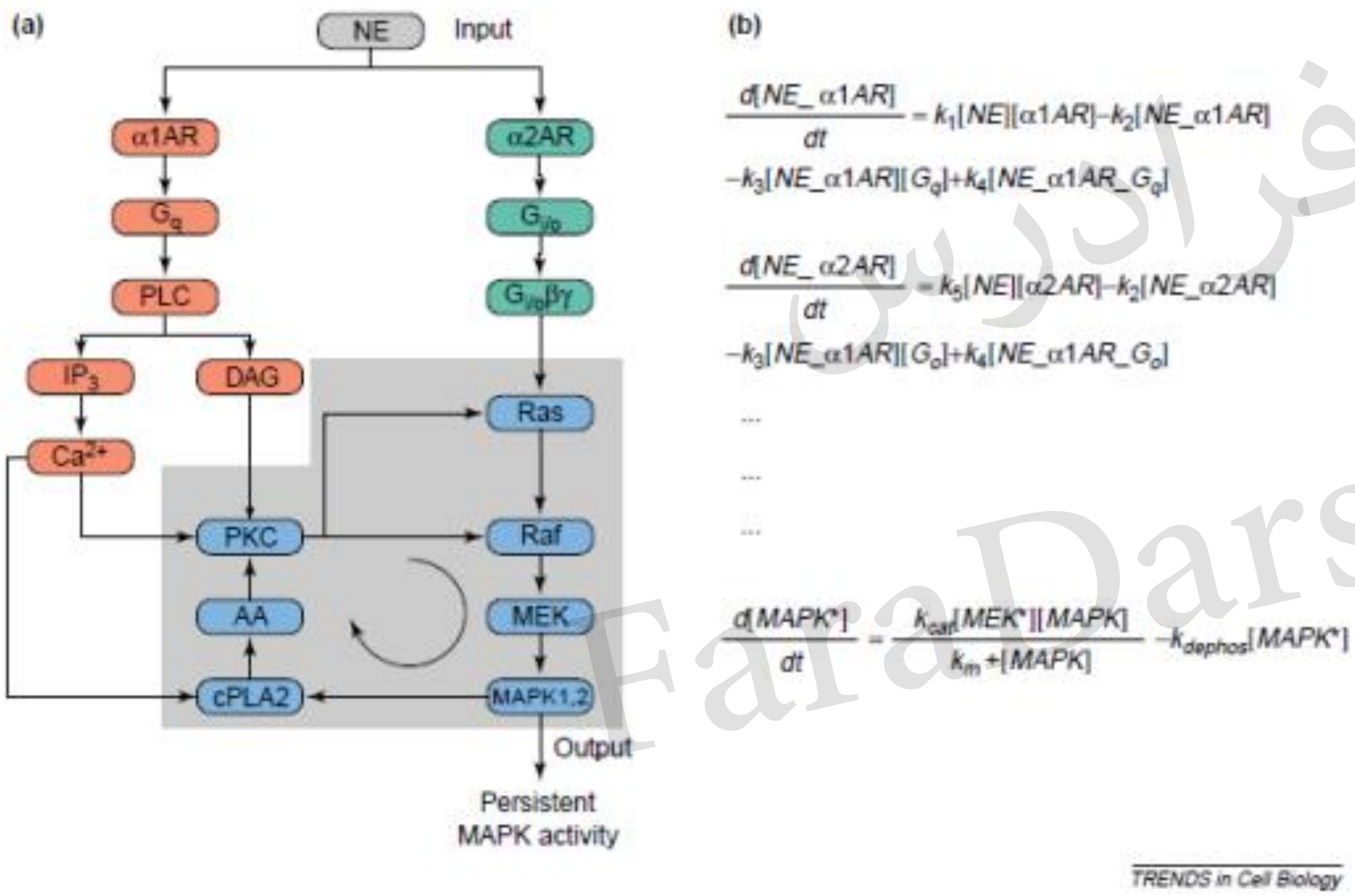
استفاده از تقریب عددی برای حل معادلات

این روش بیشتر در حل معادلات مربوط به سامانه های زیستی استفاده می شود.

ساختن یک مدل ریاضیاتی (محاسباتی) خوب برای حل مسائل زیستی

- مدل های مفید به متخصصین آزمایشگاهی نیز وابسته است.
- مدل های خوب باید به سوالاتی پاسخ بدهند یا فرضیه هایی را مطرح کنند که نتوان به راحتی و بدون آن مدل نیز آنها را بدست آورد.
- زمانی که مدل های خیلی ساده باشند یا پارامترهای آن توسط روشهای آزمایشگاهی به راحتی قابل مشاهده نباشد، توسط متخصصین تجربی به آنها کم توجهی می شود.
- ساده سازی زیاد جزئیات مولکولی، سازوکارهای زیستی را به خوبی نشان نمی دهد. استفاده بهینه از جزئیات نقطه بحرانی در ساخت مدلهای خوب است.
- **مدلهای خوب، پیش بینی های غیر شهودی را انجام می دهند.**

مدل های دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی



Eungdamrong and Iyengar. *Trends Cell Biol.* 14(12): 661-9 (2004).

- سوال پژوهش:

چرا نوراپی نفرین موجب فعالیت مداوم MAPK در بعضی از نورون ها می شود؟

- جزئیات مورد نیاز:

ایزوفرم های گیرنده نوراپی نفرین و مسیرهای آنها

- تحلیل عددی می تواند بگوید که چه زمان چرخه پیشخوران مثبت می تواند نقش کلید را بازی کند.

فواید مدل های ODE

- به کمک این مدل ها می توان واکنش های بیوشیمیایی بسیار درون سلول را به صورت قابل قبولی بیان نمود.
- غالباً پارامترهای کینتیکی این مدل ها را می توان اندازه گیری کرده یا تخمین زد.
- معمولا با بعضی از داده های تجربی می توان این مدل ها را بهتر کرد.
- نرم افزارهای زیادی برای حل دستگاه معادلات دیفرانسیل معمولی این مدل وجود دارند.

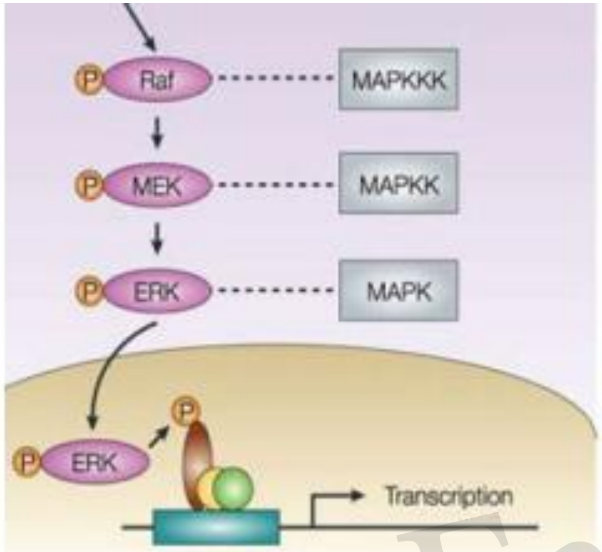
فرادرس
FaraDars.org

محدودیت های مدل ODE

- این مدلها با استفاده از این فرض که تمام واکنشگرها به صورت یکنواخت توزیع شدند به طوری که بدون تاخیر و ممانعت فیزیکوشیمیایی در دسترس یکدیگرند، ساخته شده اند.
- این فرض برای فرایندهایی که در یک مکان سلولی مثل سیتوپلاسم روی می دهد، مفید است.
- در اغلب موارد اندرکنش های بین پروتئین کینازها و فاکتورهای رونویسی در چندین بخش سلولی اتفاق می افتند.

مدل ODE چندبخشی

- با توجه به مثال در مورد مسیر پیام رسانی MAPK تا فاکتورهای رونویسی:
  - دو بخش سلولی: سیتوپلاسم و هسته
  - دو واکنش یا معادله در سیتوپلاسم
  - واکنش انتقال ERK-P از سیتوپلاسم به هسته
  - واکنش درون هسته



- در هر بخش فرض یکنواخت لحاظ شده است.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org فرادرس

مدل های معادلات دیفرانسیل جزئی

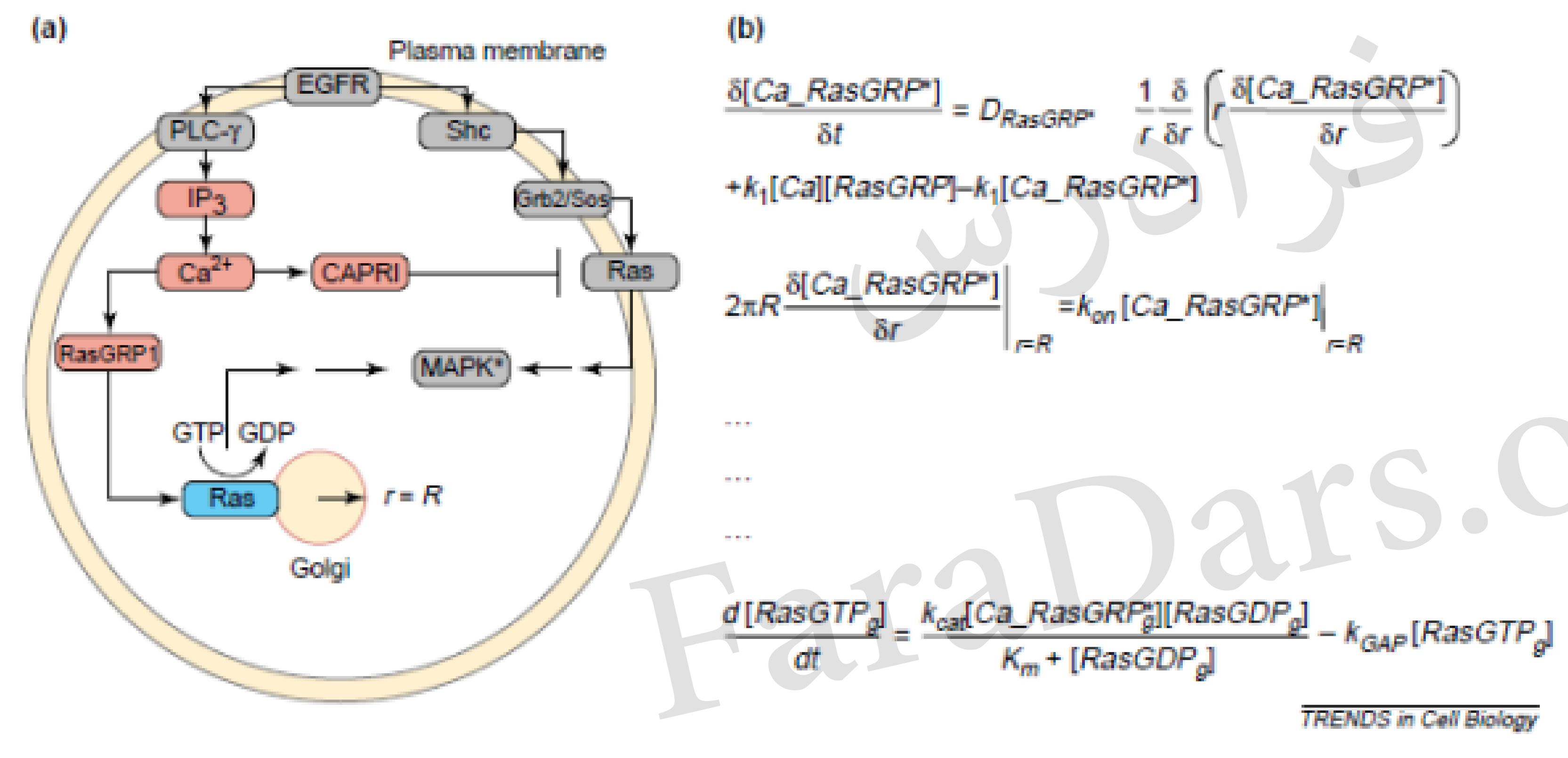
- سوال پژوهش:

چگونه EGFR می تواند Ras را در زمان های مختلف و در جایگاه های مختلف سلولی فعال کند؟

- جزئیات موردنیاز:

نمایش حرکت فضایی EGFR منجر به تولید پیامم برای کنترل GEFها و GAP در جایگاه های مختلف می شود.

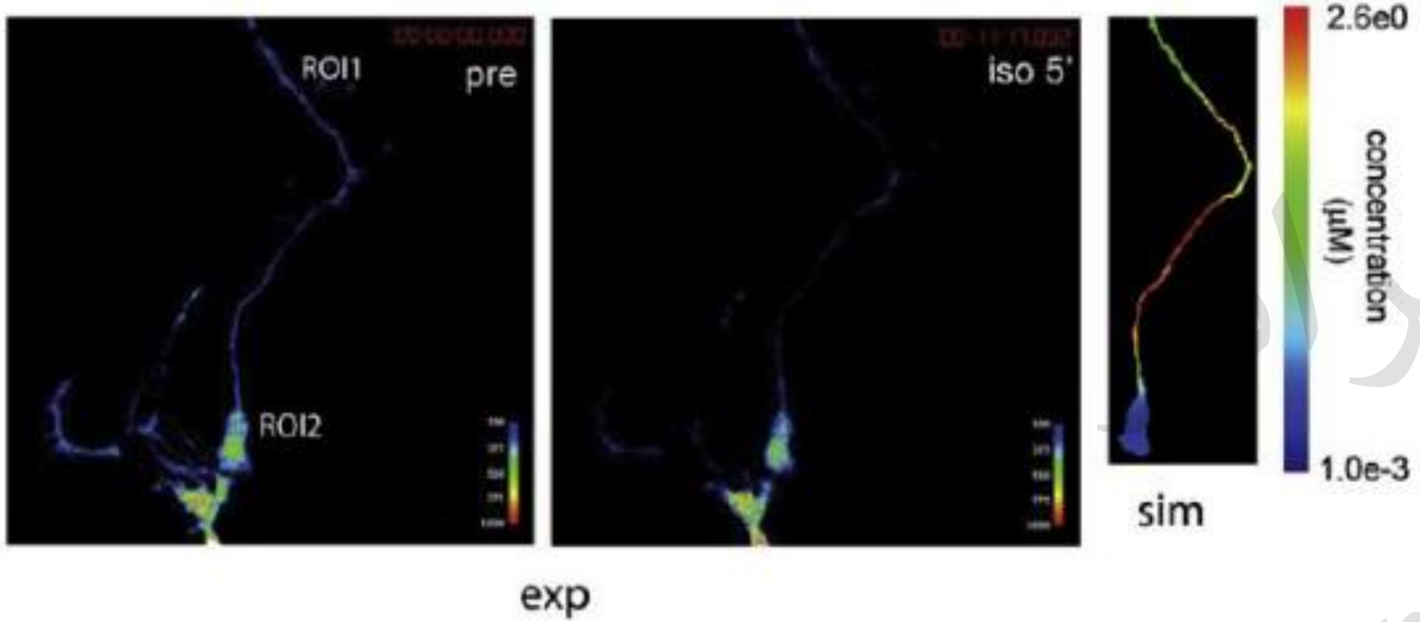
- مدل می تواند فعالسازی پروتئین Ras را بر حسب زمان و مکان در بخش های مختلف سلول پیش بینی کرده و توضیح دهد.



Eungdamrong and Iyengar *Trends Cell Biol.* 14(12):661-9 (2004)

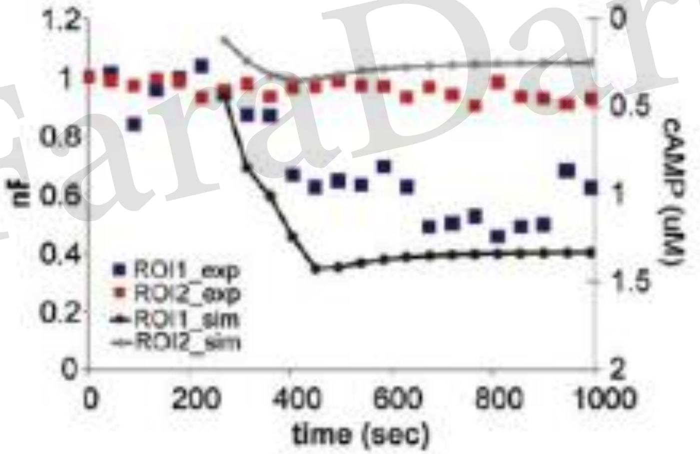
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

مثالی دیگر از مدل PDE



- سوال پژوهش:
اگر گیرنده بتا آدرنرژیک به صورت یکنواخت در سطح سلول توزیع شده باشد، آیا شکل سلولی مثل نورون منجر به تجمع وابسته به مکان cAMP می شود؟

- مدل افزایش سطح این مولکول را در دندریت یک سلول عصبی شبیه سازی می کند که توسط آزمایشات تایید شده و با نتایج شبیه سازی مقایسه شده است.



Neves *et al*. *Cell* 133(4):666-80 (2008)

FaraDars.org

سامانه های قطعی در مقابل تصادفی

- سامانه های قطعی: پیشرفت سامانه بر حسب زمان بعد از تعیین شرایط اولیه (غلظت واکنشگرها و نرخ واکنش) کاملا قابل محاسبه است.

- سامانه های تصادفی: پیشرفت سامانه بر حسب زمان به کمک واکنش های قابل پیش بینی و دنباله ای از متغیرهای تصادفی که تغییر را از یک حالت به حالت دیگر کنترل می کنند، قابل محاسبه است.

- برای واکنش های بیوشیمیایی وقتی از سامانه تصادفی استفاده می کنیم که غلظت واکنشگرها خیلی پایین باشد و به صورت تعداد واکنشگر اندازه گیری شود (مانند ژنها که حداکثر دو کپی از آنها با فاکتورهای رونویسی اندرکنش دارد).

مدل های تصادفی

- اصلی ترین معادله:

معمولاً مدل های تصادفی با استفاده از این معادله بر حسب زمان محاسبه می شود.
سامانه در حالت تعریف شده در یک زمان مفروض و حرکت به حالت دیگر به صورت احتمالی مدلسازی شده است.
معادله دیفرانسیل زیر این تغییرات احتمالی بر حسب زمان را نشان می دهد:

$$\frac{d\vec{P}}{dt} = A\vec{P}$$

P بردار احتمالات
A ماتریس ارتباطات

- برای واکنش های بیوشیمیایی، فرایندهای تصادفی معمولاً با استفاده از الگوریتم گلیسپی حل می شوند. الگوریتم گلیسپی کمک می کند تا به صورت گسسته هر واکنش را بین دو واکنشگر شبیه سازی کنیم. وقفه زمانی یا مکانی بین واکنش ها از یک توزیع احتمالی بر حسب این معادله تبعیت می کند.

خلاصه

- بیان ریاضیاتی سامانه های بیوشیمیایی و بیوفیزیکی به ما کمک می کند تا رفتار سامانه و ارتباطات ورودی/خروجی را بفهمیم.
- سامانه های زیستی می توانند به دو صورت جبری یا تصادفی مدلسازی شوند. مدل های جبری می توانند به دو صورت PDE یا ODE مدلسازی شوند.
- طبیعت فرایندهای زیستی تعیین می کنند که ما از چه مدلی استفاده بکنیم.

شبیه سازی انواع مدل ها

- مدل های ساده:
  - پارامترهای دلبخواه
  - برای استفاده های نظری
- مدل های محتمل
  - پارامترها به صورت آزمایشگاهی اندازه گیری می شود یا از نتایج آزمایشها تخمین زده می شود.
  - اکثر مدل های دینامیک در زیست شناسی سامانه ای از این نوع است.
- مدل های قابل شناسایی
  - برای توصیف داده های آزمایشگاهی ساخته می شوند. این مدل ها به داده های آزمایشگاهی برازش شده ومختص آن هستند.
  - معمولا در مطالعات عملکرد دارو استفاده می شوند.
  - اکثر پارامترها ربطی به جزئیات مولکولی ندارند.

از بیان ریاضیاتی تا شبیه سازی عددی

- پارامترهای واکنش ها در مدلسازی مکانیستی مثل ODE بایستی مشخص باشند: غلظت اولیه و نرخ واکنش.
- اغلب بدست آوردن این پارامترها در آزمایشات بیوشیمیایی یا زیست سلولی آسان نیست.
- بعضی اوقات پارامترها بر اساس اطلاعات موجود از ترکیبات مشابه حدس زده می شود.
- اغلب پارامتر نرخ واکنش از اندازه گیری های غیرمستقیم مثل مطالعات سری زمانی تخمین زده می شود.
- برنامه هایی برای تخمین پارامترها از برازش منحنی نتایج وجود دارند مثل COPASI

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org

نکاتی در ساخت مدل

۱) مدل نباید خیلی ساده باشد

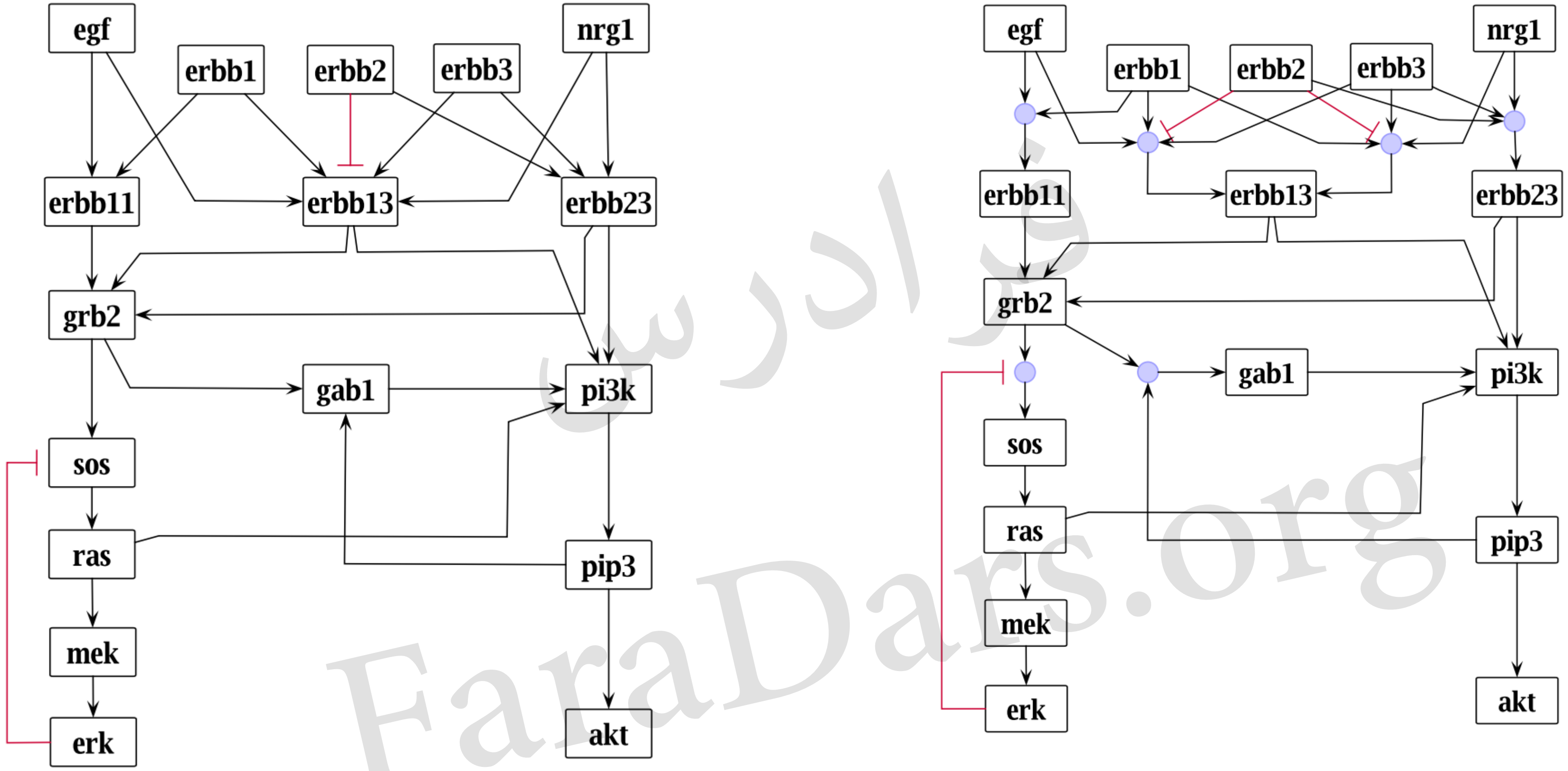
۲) مدل با جزئیات کافی ساخته شود

۳) استفاده از داده های آزمایشگاهی موجود

۴) تغییر ندادن پارامترها برای بدست آوردن رفتار دلخواه مدل

فرادرس
FaraDars.org

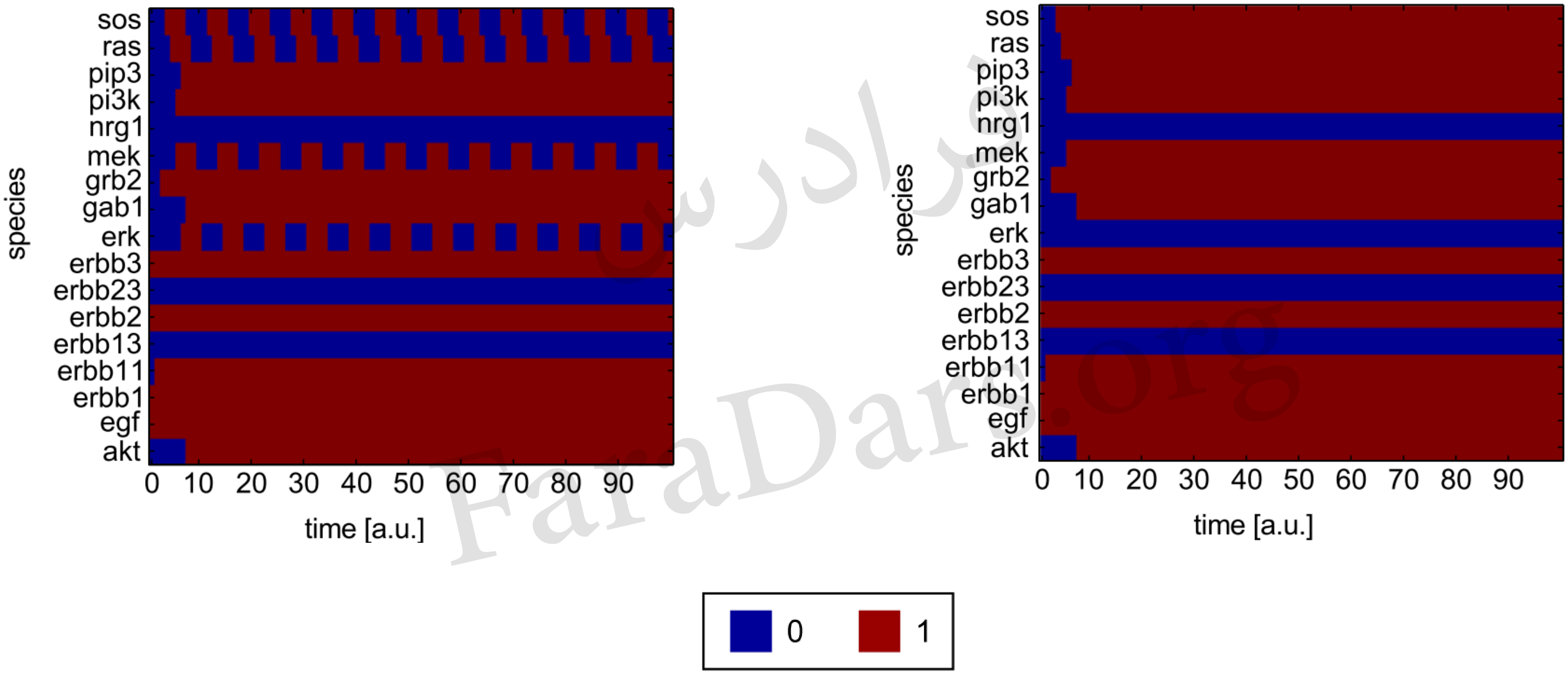
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

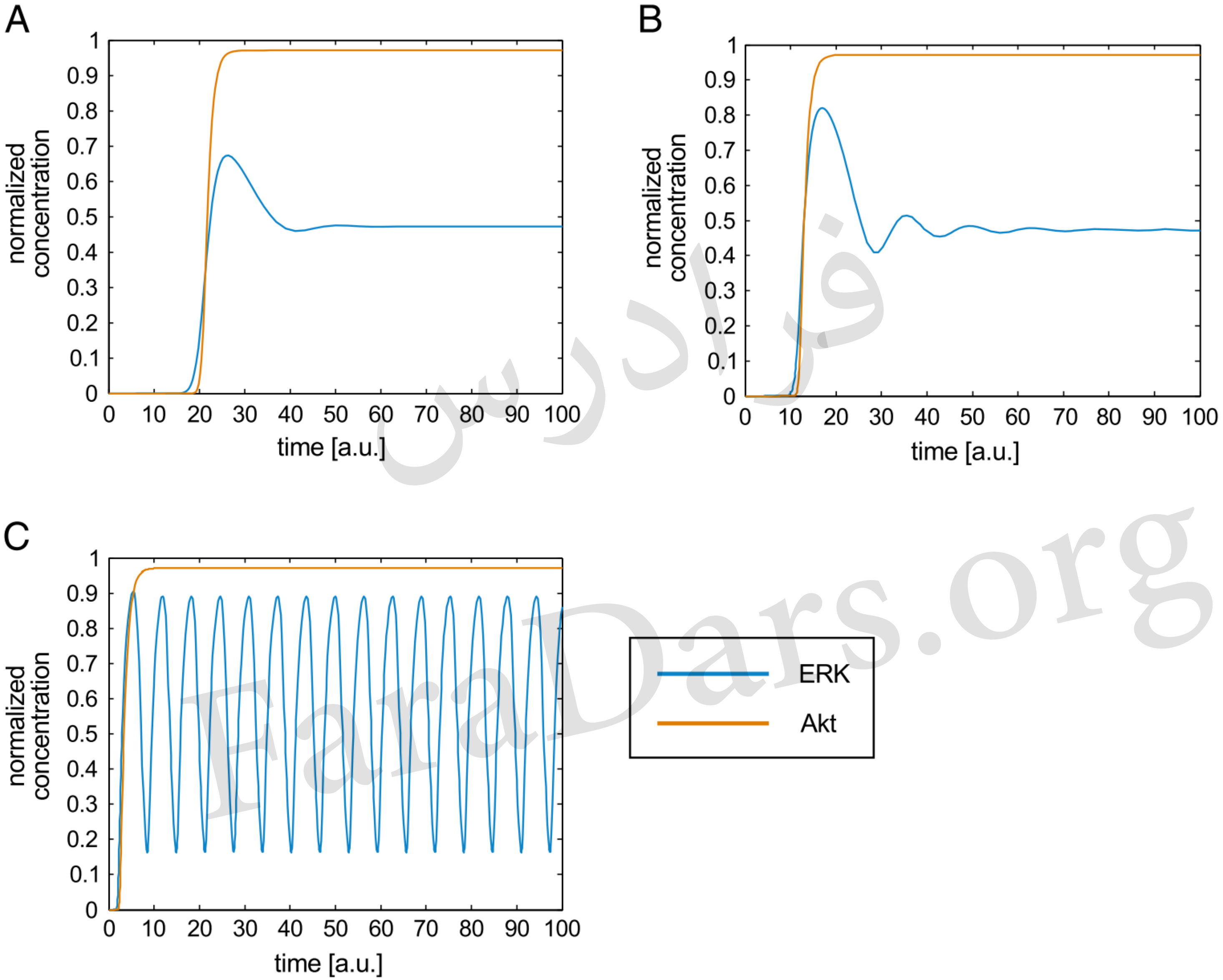


Samaga, R., & Klamt, S. (2013). *Cell Communication and Signaling : CCS*, *11*(1), 43.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

شبیه سازی دینامیکی گسسته




A
B
C
normalized concentration
time [a.u.]
ERK
Akt

نرم افزارها

- Matlab
- Mathematica
- GNU Octave
- Virtual Cell
- R

FaraDars.org فرادرس

خطا در ساخت مدل و شبیه سازی

- قیدهای ترمودینامیکی
  - بقای جرم
  - برگشت پذیری
- مقیاس مراحل زمانی
- اندازه اجزا سامانه

همیشه بین سرعت محاسبات و دقت بایستی موازنه ای برقرار نمود.

خلاصه

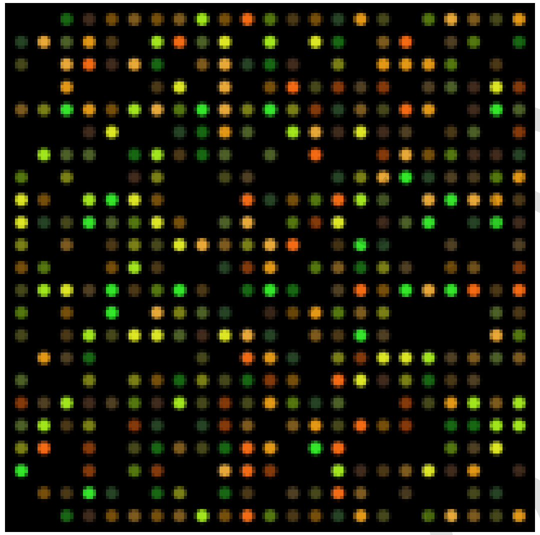
- اکثر مدل های زیستی با شبیه سازی عددی حل می شوند. بنابر این استفاده از پارامترهای منطقی و واقعی اهمیت زیادی دارد.

- مدل ها باید با داده های آزمایشگاهی بهترین انطباق را داشته باشند و میزان خطای قابل کنترل به حداقل رسیده باشد.

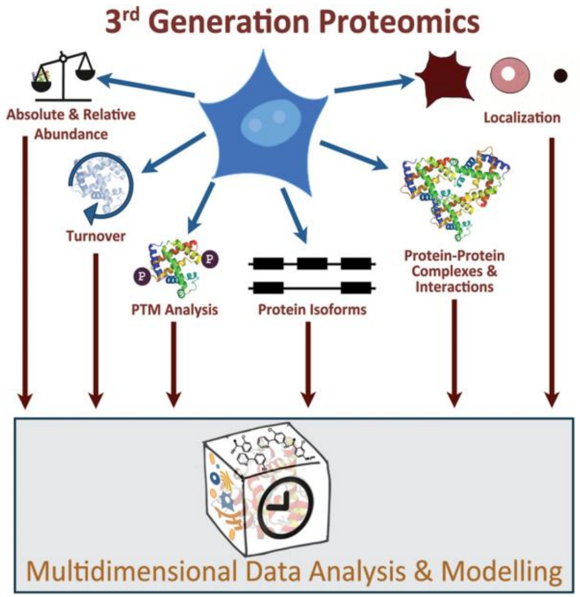
- پیش بینی های مدل بایستی غیرشهودی بوده و نیازمند محاسبات و بررسی آزمایشگاهی باشند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

جمع آوری و تحلیل مجموعه داده های بزرگ



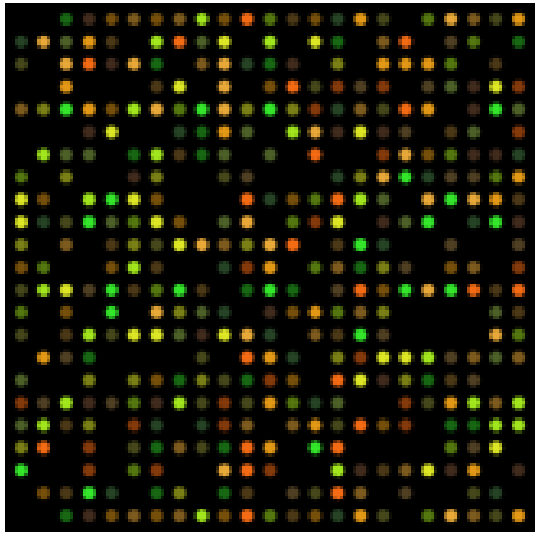
- توسعه و پیشرفت فناوری در سه دهه گذشته منجر به توانایی اندازه گیری اجزای زیادی مثل mRNAها یا پروتئین ها در سلول ها شده است.
- اندازه گیری mRNAها با ریزآرایه
- اندازه گیری پروتئین های با طیف سنجی جرمی
- این آزمایشات اطلاعاتی در مورد تغییرات سلولی تحت تاثیر تنش فراهم می کنند.



FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

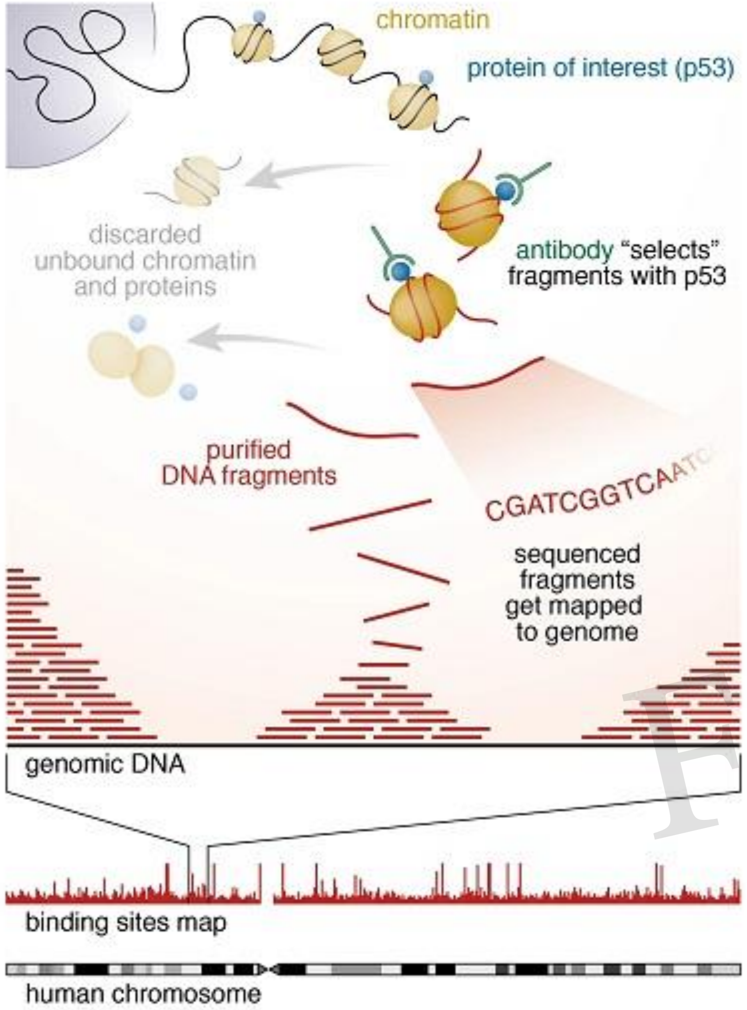
ژنومیک



- با توسعه ریزآرایه آغاز شد.
- تکنیک سادرن بلات (هیبریدیزاسیون پراب DNA-DNA)
- تعیین هویت و کمّیت پروفایل mRNA بیان شده
- استخراج mRNA –> ساخت cDNA–> رنگ آمیزی–>هیبرید کردن–> نمایش–> تحلیل داده
- هر نقطه نشان دهنده یک ژن است.

فرادرس
FaraDars.org

ژنومیک

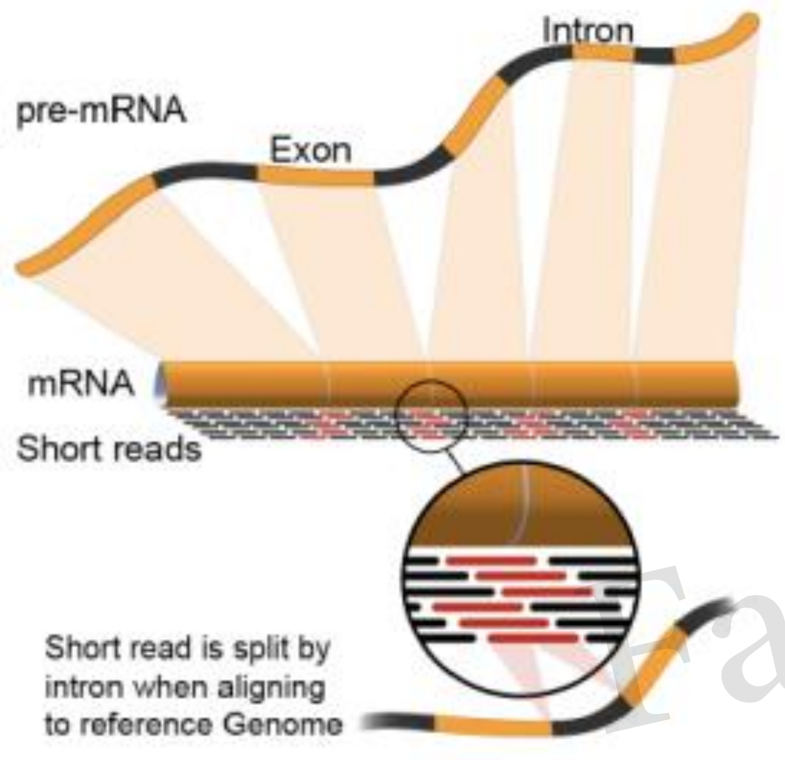


- توالی یابی ژنوم
  - نسل اول
  - نسل دوم و سوم، توالی یابی عمیق
- پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی
- تنوع تعداد نسخه
- توالی یابی اگزوم
- CHiP-seq

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

ژنومیک

- RNA-seq



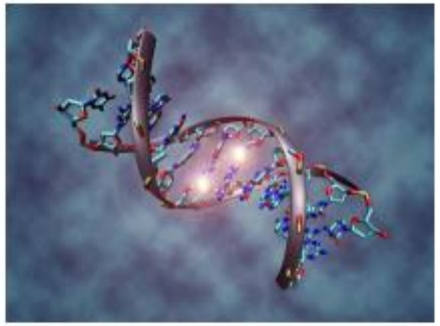
- استخراج mRNA -> ساخت cDNA-> شکستن cDNA -> تکثیر-> توالی یابی آنها-> تحلیل داده

- بسیار دقیق و کمّی به خصوص برای ژن هایی که بیان خیلی کمی دارند
- تکرار توالی یابی و افزایش دقت توالی یابی
- بسیار دقیقتر از ریزآرایه
- توانایی شناسایی تنوع پردازش mRNA

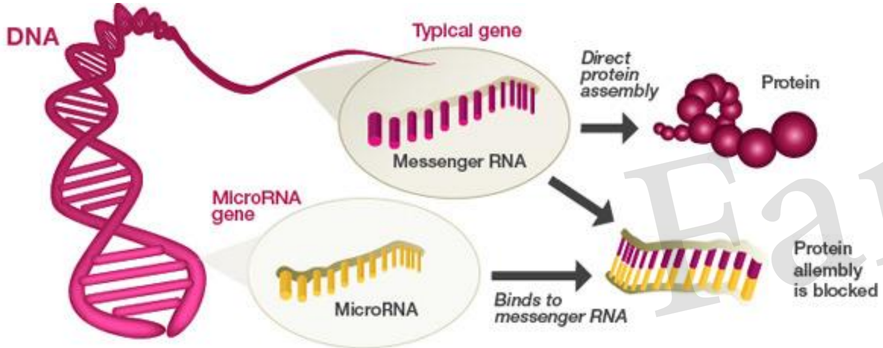
فرادرس
FaraDars.org

ژنومیک

- متیلاسیون DNA
  - اضافه شدن گروه متیل به ستوزین در DNA در پستانداران
  - معمولا موجب مهار بیان ژن می شود
  - با روش توالی یابی بی سولفیت، سیتوزین های غیر متیله به یوراسیل تبدیل می شوند بدین ترتیب جایگاه متیلاسیون هار شناسایی می شوند.



- MicroRNA
  - توالی های ۲۱-۲۵ نوکلوتیدی RNA
  - تنظیم بیان ژن
  - با غربال RNA ها از لحاظی اندازه با روش RNA-seq شناسسایی می شوند
  - هر mir می تواند تعداد زیادی ژن را کنترل کند.



چرا این اندازه گیری ها برای یک درک در سطح سامانه ضروری هستند؟

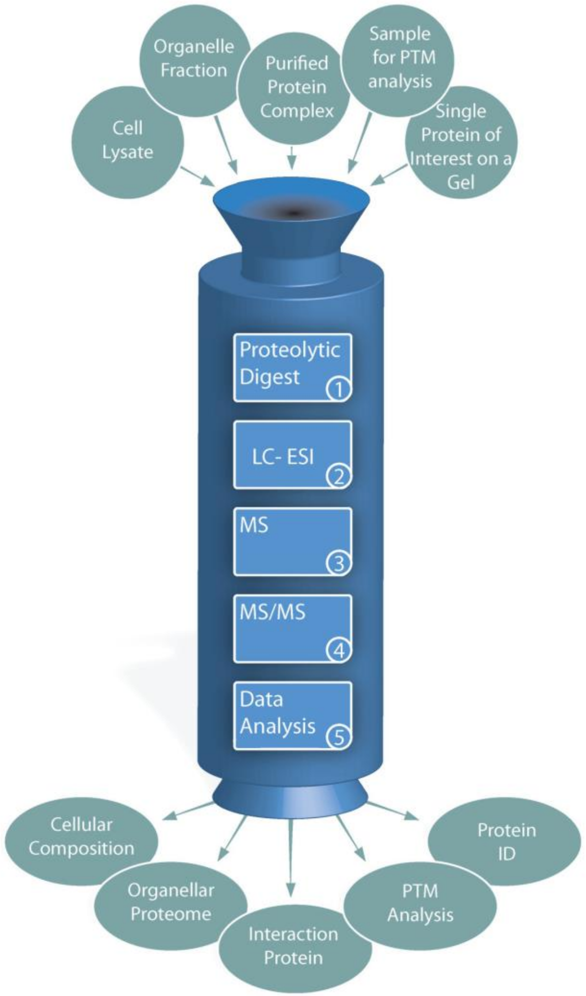
- بخش زیادی از تغییرات در سطح فنوتیپ سلول نرمال یا بیمار به تغییرات بیان ژن مرتبط است. از اینرو بررسی الگوهای بیان ژن کمک می کنند.

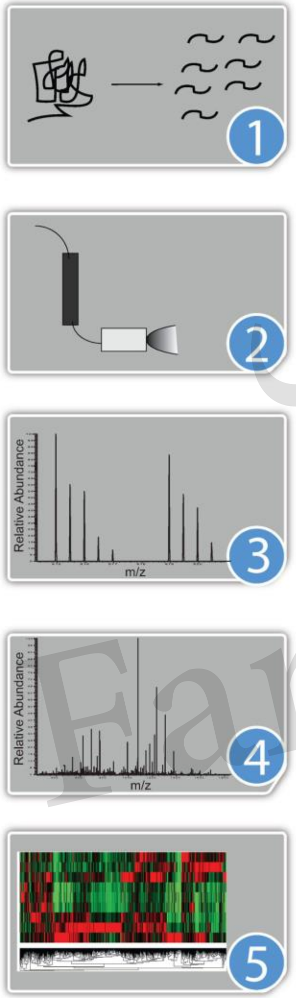
- فعالیت پروتئین ها توسط مشخصات ژنومیک یا اپی ژنومیک قابل تشخیص است.

به عنوان مثال ژن های جهش یافته که همچنان پروتئین فعال تولید می کنند مانند Ras جهش یافته در سرطان ریه و کولون یا تغییر سطح بیان پروتئین به علت وجود mir های خاص تنظیمی

FaraDars.org
فرادرس

پروتئومیک



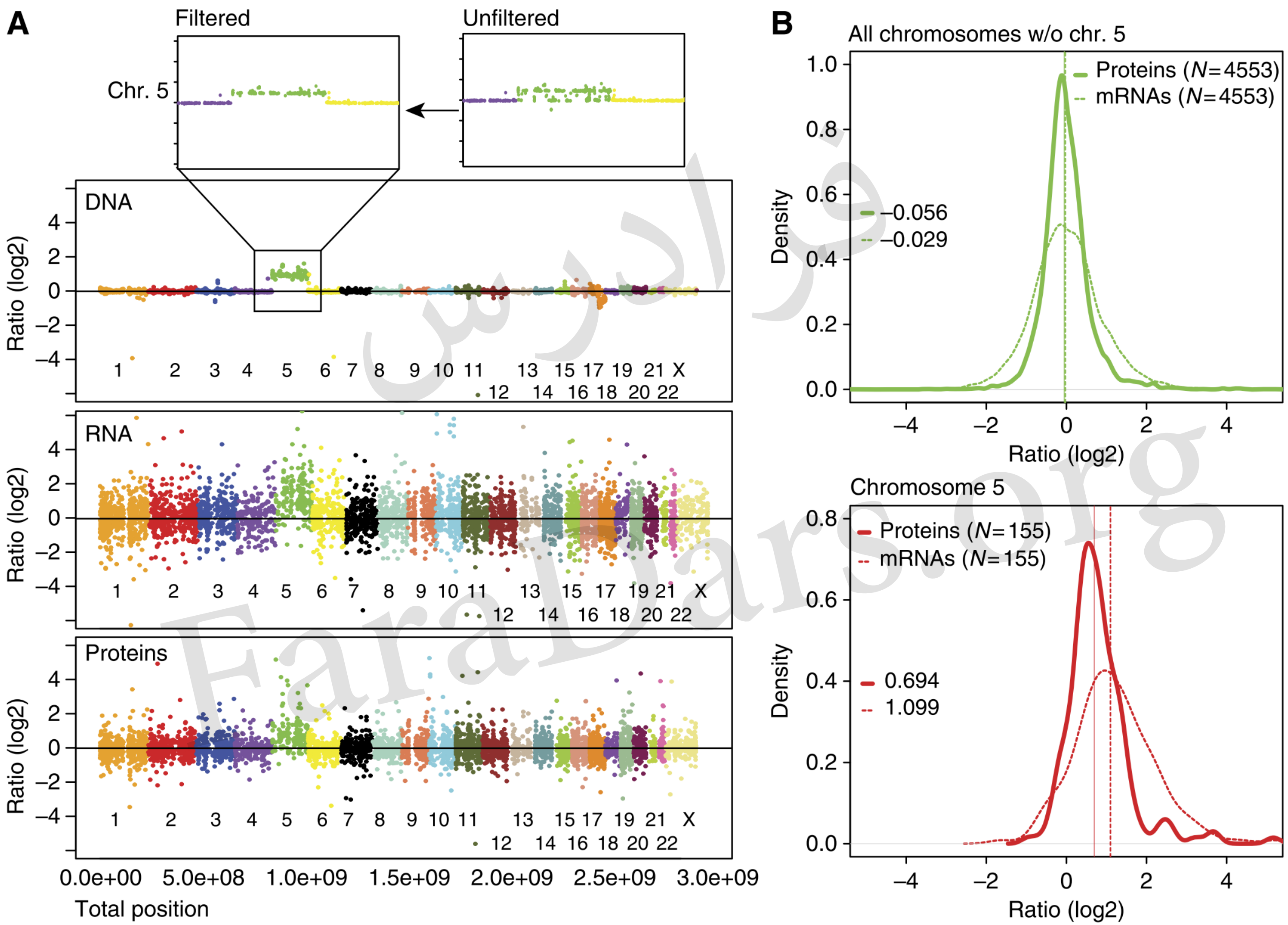


- اندازه گیری سطح تعداد زیادی پروتئین به صورت اتوماتیک با طیف سنجی جرمی
- تعیین هویت پروتئینی
- تعیین هویت پروتئین هایی که با یکدیگر اندرکنش دارند مثل کمپلکس ها
- تعیین هویت تغییرات شیمیایی پس ترجمه ای پروتئین ها

Walther, T. C., & Mann, M. (2010). *The Journal of Cell Biology*, *190*(4), 491–500.

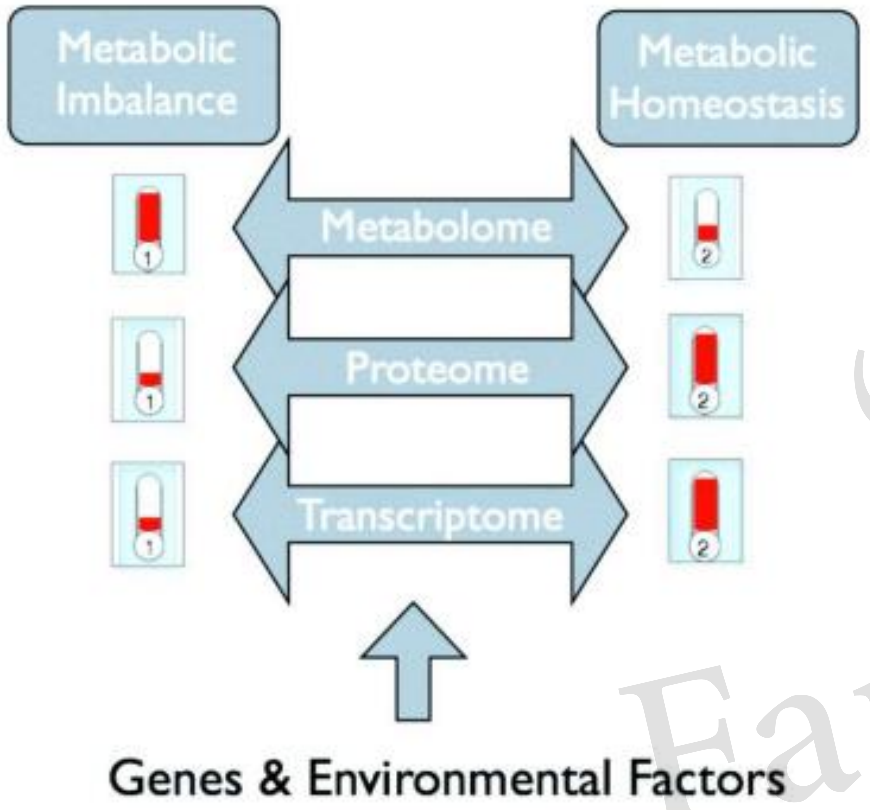
فرادرس FaraDars.org

چرا به مطالعات پروتئومیک نیاز داریم؟



Stingele, S., Stoehr, G., Peplowska, K., Cox, J., Mann, M., & Storchova, Z. (2012). *Molecular Systems Biology*, *8*(608), 608. doi:10.1038/msb.2012.40

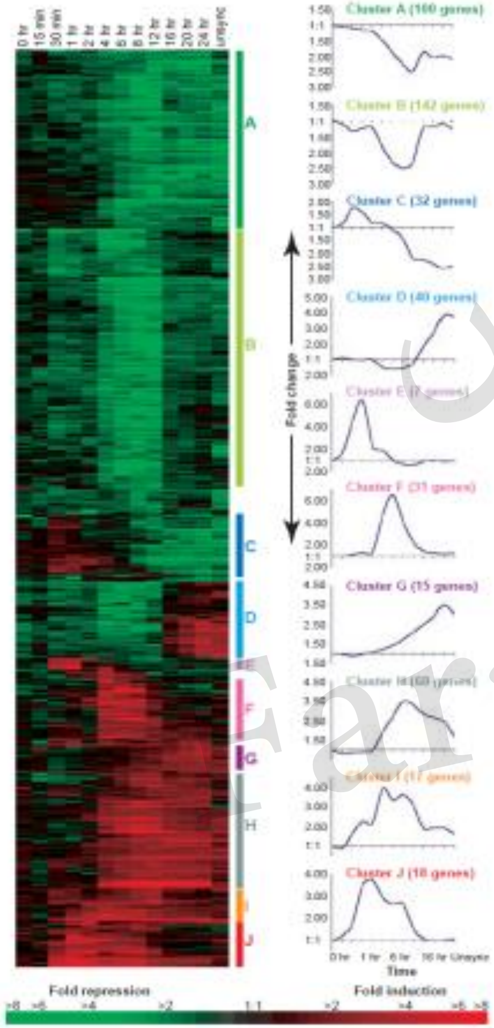
متابولومیک



- در فهمیدن تغییرات فنوتیپ اهمیت دارد
  - تغییر کوچک مثل یک نوکلئوتید منجر به تغییر خیلی کوچکی در میزان بیان mRNA یا پروتئین می شود اما می تواد تغییر خیلی زیادی در فعالیت پروتئین داشته باشد.
  - ممکن است یک استرس باعث تغییر زیادی در سطح mRNA یا پروتئین داشته باشد اما در سطح فعالیت پروتئین یا میزان متابولیت ها تغییری حاصل نشود

Mayr, M. (2008). *Cardiovascular Genetics*, *1*(1), 58–65.

تحلیل مجموعه داده های بزرگ



- تعیین ژن، پروتئین یا متابولیتی که دارای بیانی متمایز و متفاوت است.
- خوشه بندی
- یافتن عملکرد

منشا تنوع در داده های آزمایشگاهی (ژنومیک)

- ۱) آماده سازی نمونه و تنوع زیستی
- ۲) تعداد پراب ها به ازای هر ژن
- ۳) واکنش متقاطع پراب ها
- ۴) تراشه های شرکت های متفاوت یا فناوری های متفاوت یک شرکت
- ۵) نرم افزار ها و معیارهای حذف نویز از داده

منشا تنوع در داده های آزمایشگاهی (پرتئومیک)

- ۱) آماده سازی نمونه و تنوع زیستی
- ۲) تعداد پپتید به ازای هر پروتئین ایجاد شده در فرایند هضم آنزیمی
- ۳) وجود پروتئین های بسیار فراوان
- ۴) نرم افزار ها و معیارهای حذف نویز از داده

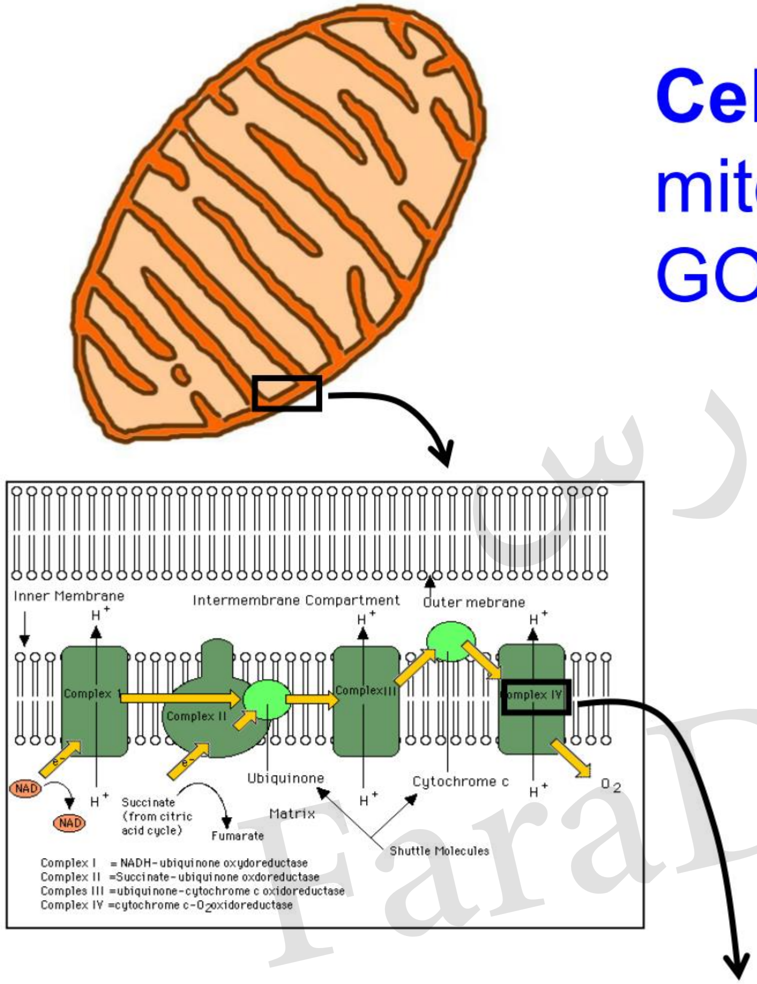
فرادرس
FaraDars.org

گزارمان یا حاشیه نویسی بر اساس هستی شناسی ژنی

- یک لغتنامه یا دایره المعارف استاندارد و دارای ساختار سلسله مراتبی جهت دار برای برخی عبارت ها یا لغات زیستی

- وجود بی ثباتی در زبان (چند اسم برای یک مفهوم و یک اسم برای چند مفهوم)
- تفسیر مجموعه داده های بزرگ
- تولید روزافزون اطلاعات زیستی
- اسامی متفاوت در موجودات متفاوت برای مفاهیم مشابه

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
فرادرس FaraDars.org



substrate + O_2 -> CO_2 +H_20 product

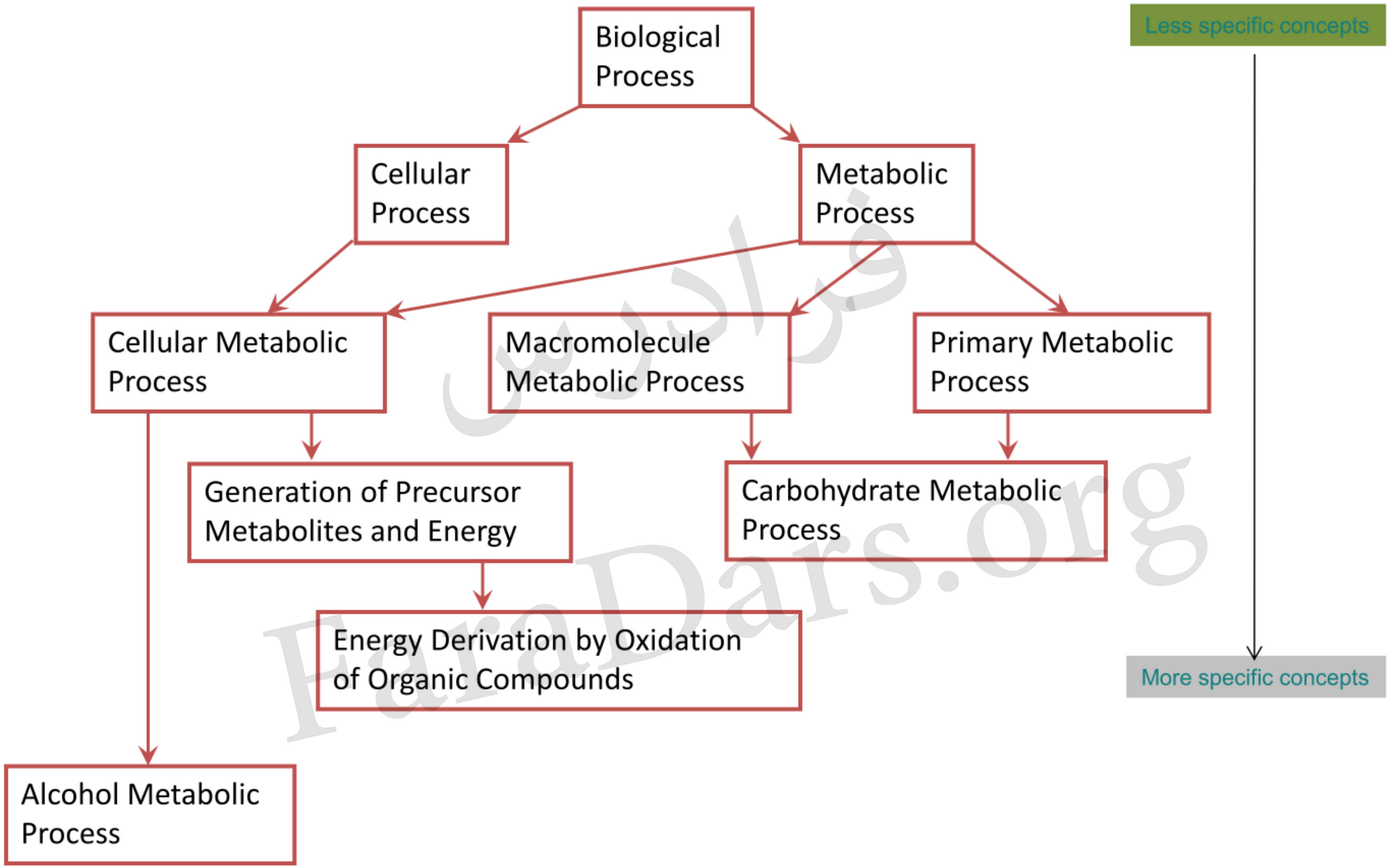
Cellular component:
mitochondrial inner membrane
GO:0005743

Biological process:
Electron transport
GO:0006118

Molecular function:
monooxygenase activity
GO:0004497

فرادرس FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



FaraDars.org

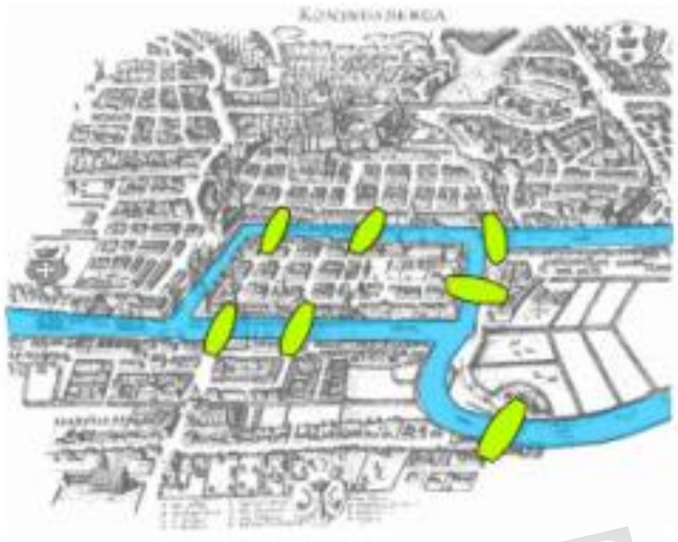
خلاصه

- به کمک فناوری های پربازده می توان به صورت خودکار تعداد بسیار زیادی از تغییرات در پاسخ به تنش ها را ردیابی نمود.
- به عنوان مثال به کمک فناوری ژنومیک می توان به چگونگی تغییرات متنوع در سطح ژنوم و اپی ژنوم پی برده و ارتباط آن را با فنوتیپ کشف کنیم.
- آشنایی با جزئیات تکنیکی برای بدست آوردن داده های پربازده با کیفیت بالا ضروری است.
- استفاده از تحلیل های اماری برای استخراج اطلاعات و دانش از داده های پربازده ضروری است.
- رویکردهای بیوانفورماتیکی برای درک و استخراج داده های زیستی اهمیت دارند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

ساخت و تحلیل شبکه

- نظریه گراف



از قرن ۱۷ توسط اویلر با مسئله پل های کونیسبرگ آغاز شد که با استفاده از مدلسازی گراف ثابت شد که غیرقابل حل است.

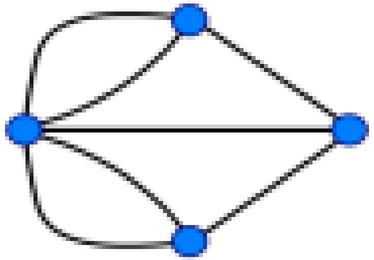
در زیست شناسی سلولی و بیوشیمی، گره ها اجزا و ترکیبات سلولی و یال ها اندرکنش، واکنش و ارتباط های بین این ترکیبات هستند

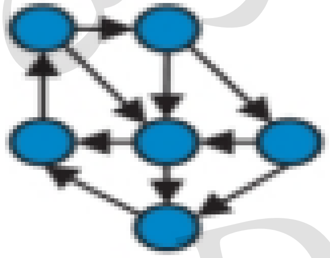
استفاده از مدل شبکه برای درک سازماندهی سامانه زنده مفید است که تحت عنوان توپولوژی شبکه بررسی می شود.

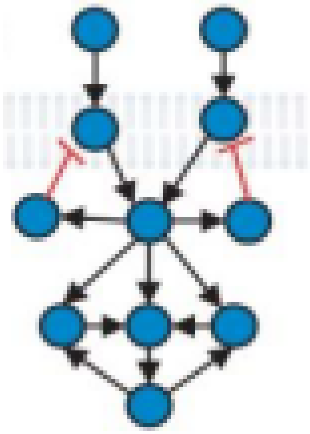
فرادرس
FaraDars.org

انواع شبکه ها

- گراف های بدون جهت
- گراف های جهت دار
- گراف های جهت دار و علامت دار

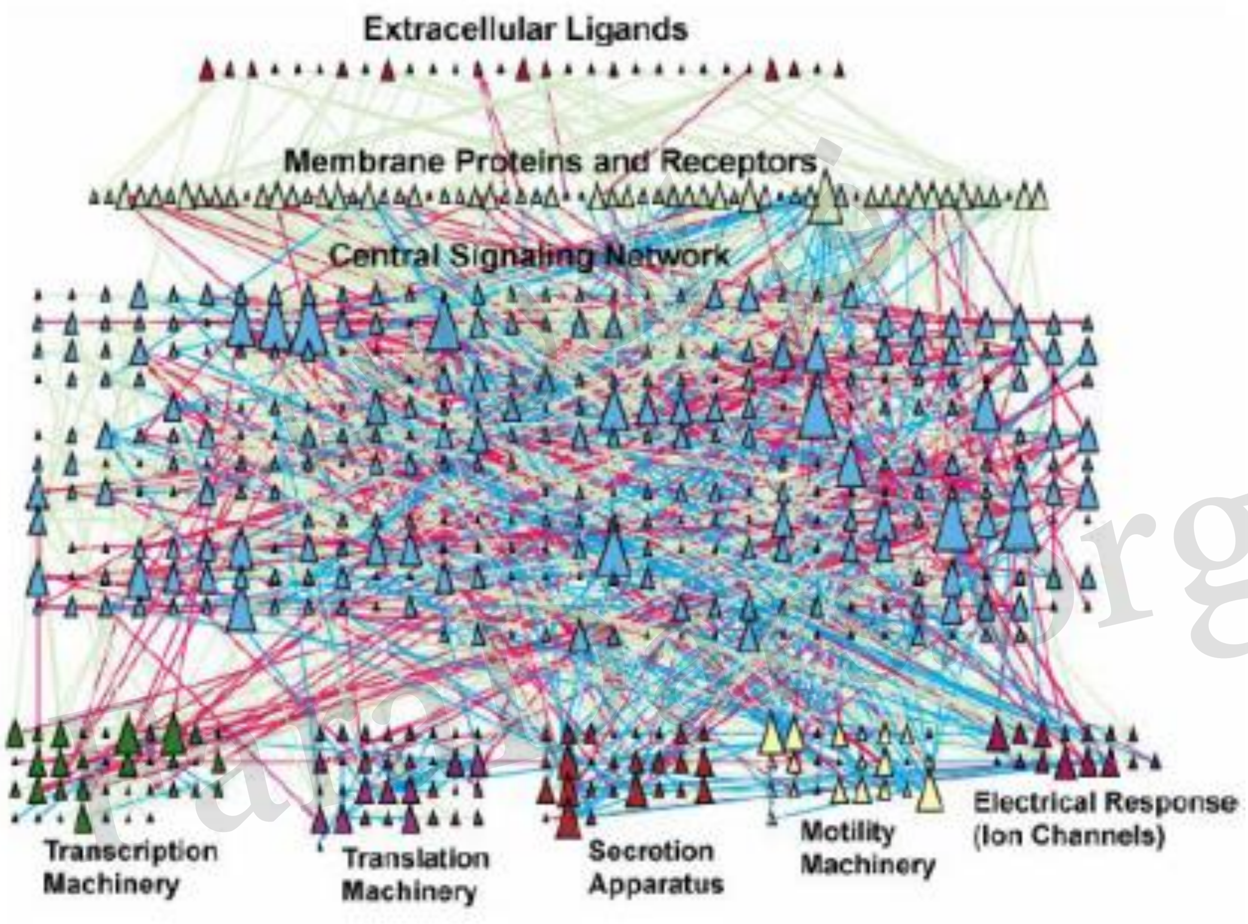






فرادرس
FaraDars.org

شبکه پروتئین های نورون هیپوکامپ مغز پستانداران

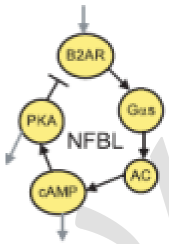


Ma'ayan A et. al. (2005) Science 309: 1078

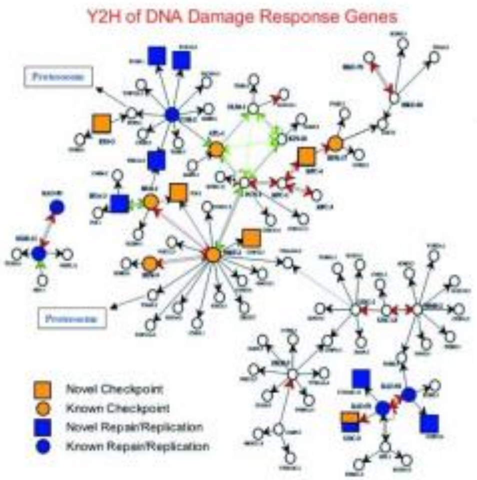
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

مثال های دیگر از شبکه های زیستی

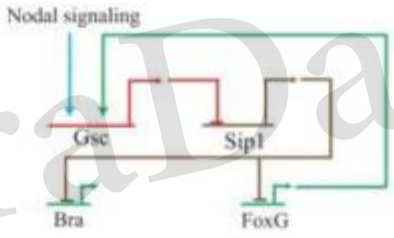
- شبکه انتقال پیام
- شبکه اندرکنش پروتئین-پروتئین
- شبکه تنظیم ژن



Ma'ayan A (2009) JBC 284:5451



Cusick M E et al.
Hum. Mol. Genet. 2005;14:R171-R181



Davidson EH Curr Opin Genet Dev (2009)19: 535

FaraDars.org
فرادرس

بیوانفورماتیک

- رشته ای که بر توسعه روش های بر پایه رایانه (ذخیره، سازماندهی و حاشیه نویسی اطلاعات) برای اطلاعات زیستی تمرکز دارد.

- توسعه ابزارهای نرم افزاری برای پردازش داده و استخراج دانش در حیطه زیست شناسی

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

GenBank Overview

What is GenBank?

GenBank ® is the NIH genetic sequence database, an annotated collection of all publicly available DNA sequences (*Nucleic Acids Research*, 2013 Jan;41(D1):D36-42). GenBank is part of the International Nucleotide Sequence Database Collaboration , which comprises the DNA DataBank of Japan (DDBJ), the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), and GenBank at NCBI. These three organizations exchange data on a daily basis.

The complete release notes for the current version of GenBank are available on the NCBI ftp site. A new release is made every two months. GenBank growth statistics for both the traditional GenBank divisions and the WGS division are available from each release.

An example of a GenBank record may be viewed for a *Saccharomyces cerevisiae* gene.

Access to GenBank

There are several ways to search and retrieve data from GenBank.

- Search GenBank for sequence identifiers and annotations with Entrez Nucleotide , which is divided into three divisions: CoreNucleotide (the main collection), dbEST (Expressed Sequence Tags), and dbGSS (Genome Survey Sequences).
- Search and align GenBank sequences to a query sequence using BLAST (Basic Local Alignment Search Tool). BLAST searches CoreNucleotide, dbEST, and dbGSS independently; see BLAST info for more information about the numerous BLAST databases.
- Search, link, and download sequences programatically using NCBI e-utilities .

GenBank Data Usage

The GenBank database is designed to provide and encourage access within the scientific community to the most up to date and comprehensive DNA sequence information. Therefore, NCBI places no restrictions on the use or distribution of the GenBank data. However, some submitters may claim patent, copyright, or other intellectual property rights in all or a portion of the data they have submitted. NCBI is not in a position to assess the validity of such claims, and therefore cannot provide comment or unrestricted permission concerning the use, copying, or distribution of the information contained in GenBank.

Confidentiality

Some authors are concerned that the appearance of their data in GenBank prior to publication will compromise their work. GenBank will, upon request, withhold release of new submissions for a specified period of time. A date must be specified; we can not hold a sequence

GenBank Resources

- GenBank Home
- Submission Types
- Submission Tools
- Search GenBank
- Update GenBank Records

FaraDars.org
فرادرس

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

www.rcsb.org/pdb/home/home.do

RCSB PDB | Deposit | Search | Visualize | Analyze | Download | Learn | More | MyPDB Login

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

An Information Portal to 104866 Biological Macromolecular Structures

Search by PDB ID, author, macromolecule, sequence, or ligands | Go

Advanced Search | Browse by Annotations

PDB-101 | WORLDWIDE PDB PROTEIN DATA BANK | EMDataBank

- Welcome
- Deposit
- Search
- Visualize
- Analyze
- Download
- Learn

A Structural View of Biology

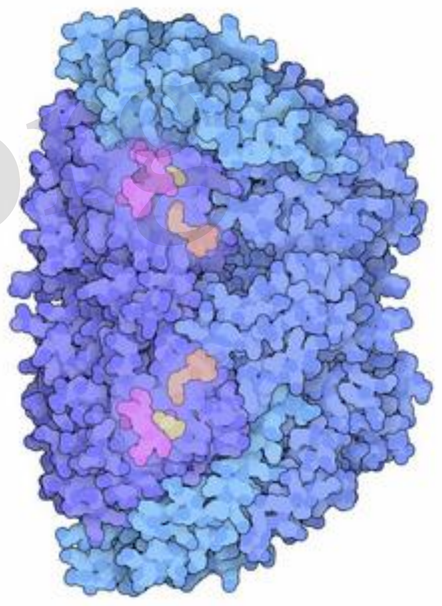
This resource is powered by the Protein Data Bank archive - information about the 3D shapes of proteins, nucleic acids, and complex assemblies that helps students and researchers understand all aspects of biomedicine and agriculture, from protein synthesis to health and disease.

As a member of the wwPDB, the RCSB PDB curates and annotates PDB data.

The RCSB PDB builds upon the data by creating tools and resources for research and education in molecular biology, structural biology, computational biology, and beyond.

Use this website to access curated and integrated biological macromolecular information in the context of function, biological processes, evolution, pathways, and disease states.

November Molecule of the Month



Methyl-coenzyme M Reductase

فرادرس FaraDars.org
مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

www.uniprot.org

فرادرس
فرادرز از یک کلاس درس

UniProt

UniProtKB Advanced

BLAST Align Upload lists Help Contact

Basket

Welcome to the new UniProt website! We hope you enjoy the new design. If you're not quite ready yet, you can still go back to the old site.

The mission of UniProt is to provide the scientific community with a comprehensive, high-quality and freely accessible resource of protein sequence and functional information.

UniProtKB

Swiss-Prot (546,790)
Manually annotated and reviewed.

TrEMBL (86,536,393)
Automatically annotated and not reviewed.

UniRef
Sequence clusters

UniParc
Sequence archive

Proteomes

Supporting data

Literature citations | Taxonomy | Subcellular locations
Cross-ref. databases | Diseases | Keywords

News

K like Koagulation | Change of the cross-reference ArrayExpress to ExpressionAtlas
UniProt release 2014_10

Small is beautiful (and useful) | Evidences in the UniProtKB flat file format
UniProt release 2014_09

Ubiquitin caught at its own game |

News archive

Getting started

UniProt data

Protein spotlight

Text search

Download latest release

Moving Forward

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307
FaraDars.org

www.genome.jp/kegg/

KEGG Search Help

» Japanese

EGG Home
Release notes
Current statistics
Plea from KEGG

EGG Database
KEGG overview
Searching KEGG
KEGG mapping
Color codes

EGG Objects
Pathway maps
Brite hierarchies

EGG Software
KegTools
KEGG API
KGML

EGG FTP
Subscription

enomeNet

BGET/LinkDB

eedback

anehisa Labs

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KEGG is a database resource for understanding high-level functions and utilities of the biological system, such as the cell, the organism and the ecosystem, from molecular-level information, especially large-scale molecular datasets generated by genome sequencing and other high-throughput experimental technologies (See Release notes for new and updated features).
Please see: Renewed plea to support KEGG

New service
BlastKOALA for genome/metagenome annotation is now available. more ...

Main entry point to the KEGG web service

KEGG2	KEGG Table of Contents	Update notes

Data-oriented entry points

KEGG PATHWAY	KEGG pathway maps	[Pathway list]
KEGG BRITE	BRITE functional hierarchies	[Brite list]
KEGG MODULE	KEGG modules	[Module list | Statistics] New!
KEGG ORTHOLOGY	Ortholog groups	[KO system | Annotation]
KEGG GENOME	Genomes	[KEGG organisms]
KEGG GENES	Genes and proteins	[Release history]
KEGG COMPOUND	Small molecules	[Compound classification]
KEGG REACTION	Biochemical reactions	[Reaction modules]
KEGG DISEASE	Human diseases	[Cancer | Infectious disease]
KEGG DRUG	Drugs	[ATC drug classification]
KEGG MEDICUS	Health information resource	[Drug labels search]

Organism-specific entry points

KEGG Organisms Enter org code(s) Go hsa hsa eco

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org
مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

www.reactome.org

About | Content | Documentation | Tools | Community | Download | Contact | e.g. O95631, NTN1, signalin | Search

Browse Pathways | Analyze Data | Reactome FI Network
User Guide | Data Download | Contact Us

About Reactome

Reactome is a free, open-source, curated and peer reviewed pathway database. Our goal is to provide intuitive bioinformatics tools for the visualization, interpretation and analysis of pathway knowledge to support basic research, genome analysis, modeling, systems biology and education. The current version (v50) of Reactome was released on October 8, 2014.

OICR | NYU Langone MEDICAL CENTER | CSH Cold Spring Harbor Laboratory | EMBL-EBI

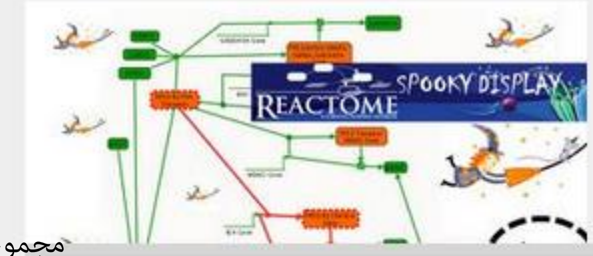
The development of Reactome is supported by a grant from the US National Institutes of Health (P41 HG00... the European Molecular Biology Laboratory.

Tweets

Current Version: Reactome hits 50

reactome @reactome 5 Nov
Great @NatureProtocols paper by Scooter Morris interpreting PPI data derived from AP-MS experiments, bit.ly/10VDk9j #cytoscape

reactome @reactome 31 Oct
Witches and Pumpkins......Feeling the Halloween Spirit on All Hallows' Eve #bioinformatics #JackOLantern pic.twitter.com/rCbtll8jI2



Tweet to @reactome

فرادرس
فرادرس از یک کلاس درس
www.faradars.org
مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

GEO Home | Documentation | Query & Browse | Email GEO

Gene Expression Omnibus

GEO is a public functional genomics data repository supporting MIAME-compliant data submissions. Array- and sequence-based data are accepted. Tools are provided to help users query and download experiments and curated gene expression profiles.

GEO Gene Expression Omnibus

Keyword or GEO Accession | Search

Getting Started

- Overview
- FAQ
- About GEO DataSets
- About GEO Profiles
- About GEO2R Analysis
- How to Construct a Query
- How to Download Data

Tools

- Search for Studies at GEO DataSets
- Search for Gene Expression at GEO Profiles
- Search GEO Documentation
- Analyze a Study with GEO2R
- GEO BLAST
- Programmatic Access
- FTP Site

Browse Content

Repository Browser	
DataSets:	3848
Series:	52294
Platforms:	13573
Samples:	1271608

Information for Submitters

- Login to Submit
- Submission Guidelines
- Update Guidelines
- MIAME Standards
- Citing and Linking to GEO
- Guidelines for Reviewers
- GEO Publications

فرادرس
FaraDars.org
مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

OMIM

OMIM ▾ Search

Limits Advanced Help

OMIM

OMIM is a comprehensive, authoritative compendium of human genes and genetic phenotypes that is freely available and updated daily. OMIM is authored and edited at the McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, under the direction of Dr. Ada Hamosh. Its official home is omim.org.

Using OMIM

Getting Started

FAQ

OMIM tools

OMIM API

Related Resources

ClinVar

Gene

GTR

MedGen

Last updated on: 16 Nov 2014

FaraDars.org

You are here: NCBI > Genetics & Medicine > Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)

Write to the Help Desk

GETTING STARTED
NCBI Education

RESOURCES
Chemicals & Bioassays

POPULAR
PubMed

FEATURED
Genetic Testing Registry

NCBI INFORMATION
About NCBI

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

استفاده از داده پایگاه ها

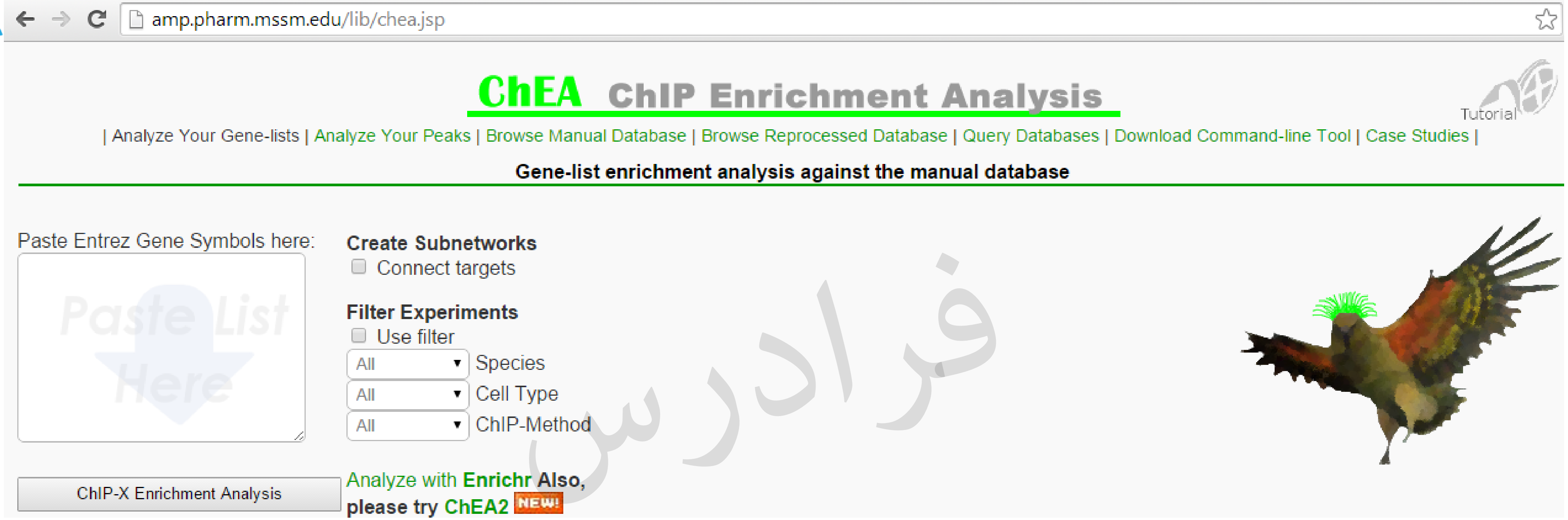
- ساختن محاسباتی سامانه های بزرگ (شبکه) که نشان دهنده عملکردهای سلولی است
- استفاده از دانش قبلی برای ساخت مسیرها و زیرشبکه های مرتبط با عملکرد مورد مطالعه
- ادغام داده های پربازده از چندین داده پایگاه به درک بهتری از عملکرد فیزیولوژی و پاتولوژی کمک می کند

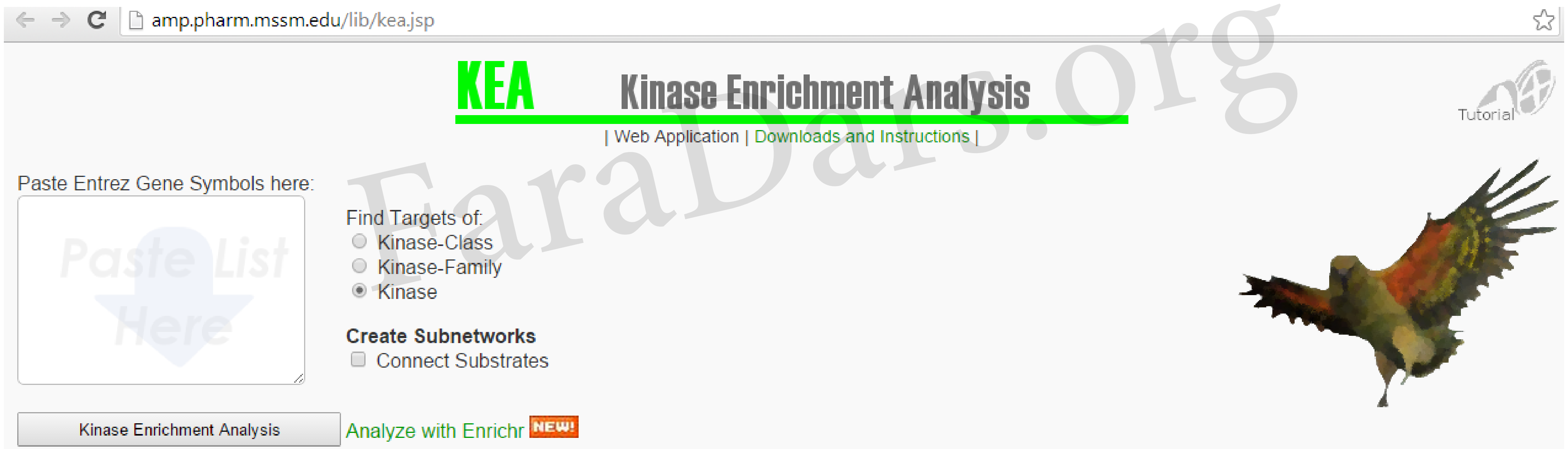
فرادرس
FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

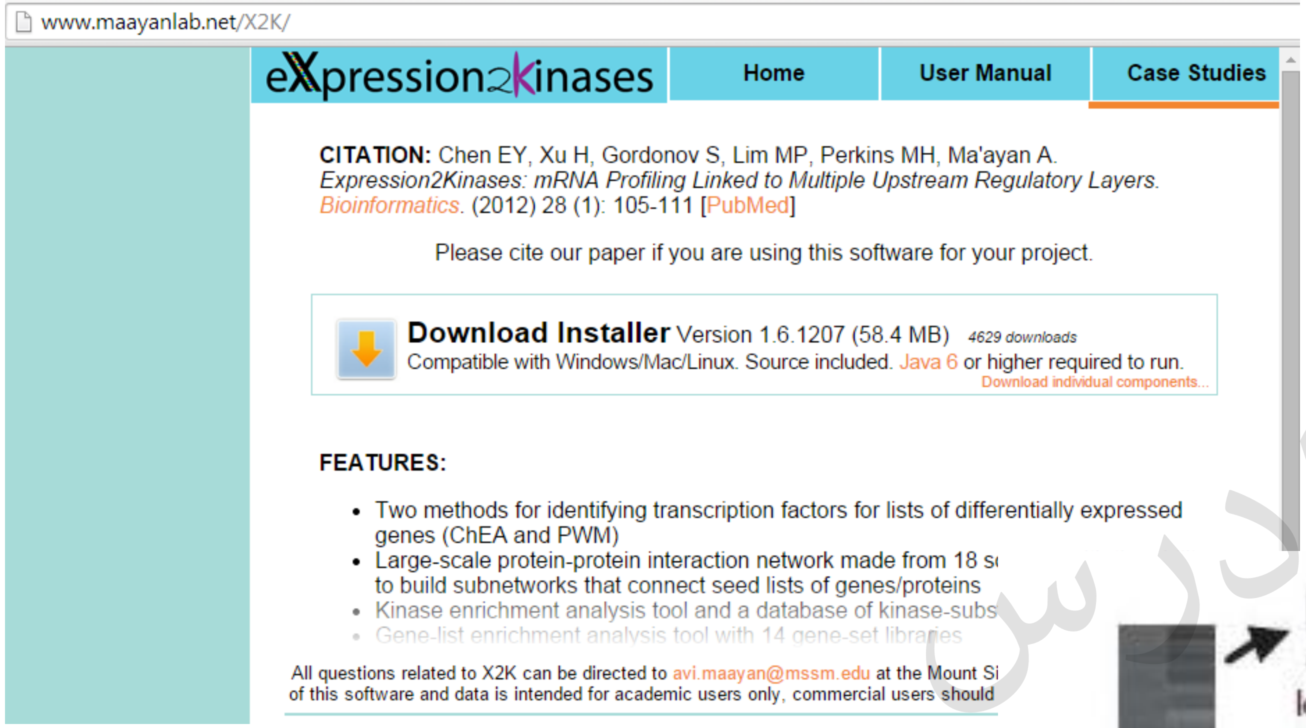
- tworks
- ادغام داده
برای ساخ
- tworks
- ادغام انواع

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org





FaraDars.org فرادرس



www.maayanlab.net/X2K/

eXpression2Kinases | Home | User Manual | Case Studies

CITATION: Chen EY, Xu H, Gordonov S, Lim MP, Perkins MH, Ma'ayan A. *Expression2Kinases: mRNA Profiling Linked to Multiple Upstream Regulatory Layers.* Bioinformatics. (2012) 28 (1): 105-111 [PubMed]

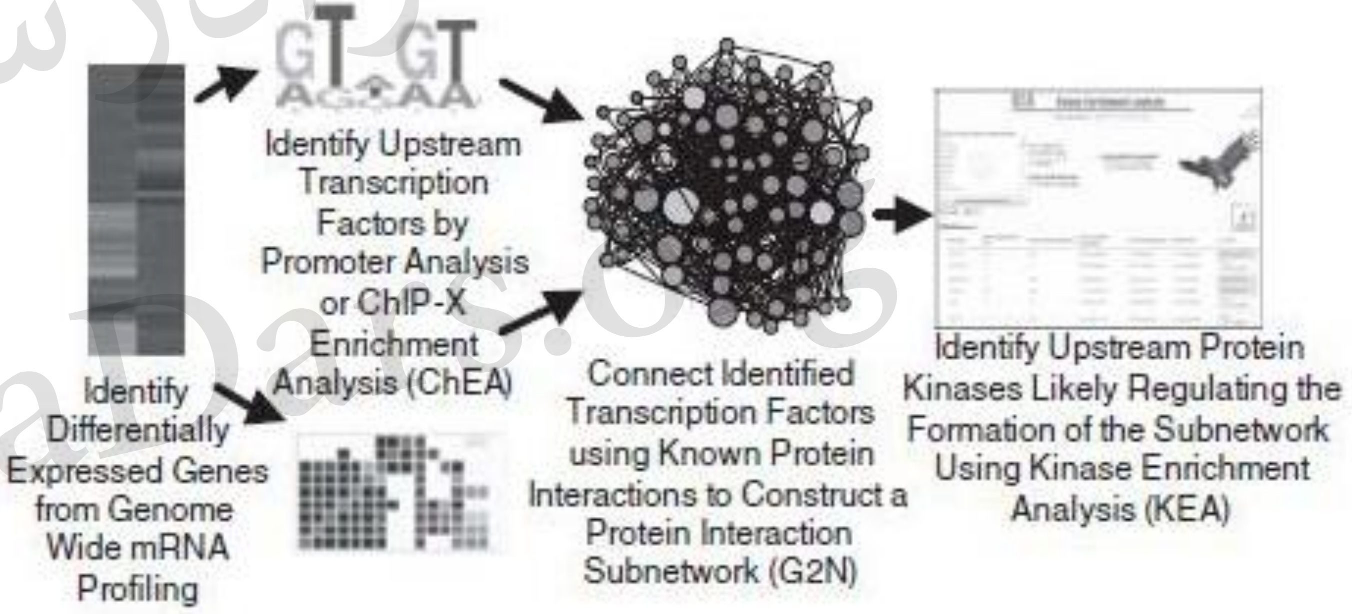
Please cite our paper if you are using this software for your project.

Download Installer Version 1.6.1207 (58.4 MB) *4629 downloads*
Compatible with Windows/Mac/Linux. Source included. Java 6 or higher required to run.
Download individual components...

FEATURES:

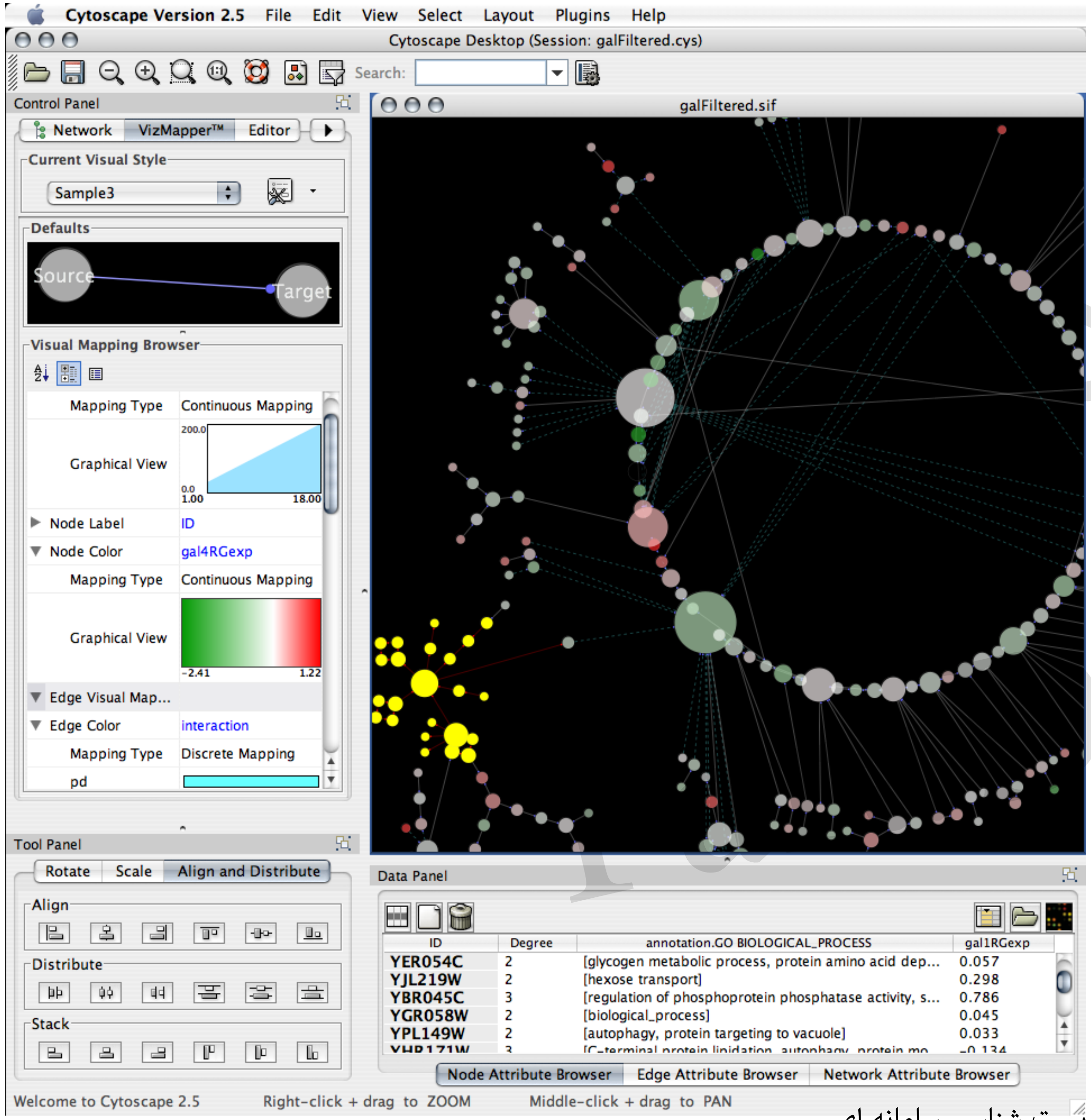
- Two methods for identifying transcription factors for lists of differentially expressed genes (ChEA and PWM)
- Large-scale protein-protein interaction network made from 18 s
to build subnetworks that connect seed lists of genes/proteins
- Kinase enrichment analysis tool and a database of kinase-subs
- Gene-list enrichment analysis tool with 14 gene-set libraries

All questions related to X2K can be directed to avi.maayan@mssm.edu at the Mount Si
of this software and data is intended for academic users only, commercial users should



What is Cytoscape?

فرادرس
فرا تر از یک کلاس درس
www.faradars.org



- Open source
- Cross platform
- A consortium
  - Institute for Systems Biology
  - University of California at San Diego
  - Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
  - Institut Pasteur
  - Agilent Technologies
  - University of California at San Francisco
  - University of Toronto
  - University of Michigan
  - Unilever

www.cytoscape.org

- Visualization
- Integration
- Analysis

faradars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Comparison of network analyses platforms

TABLE 1 | Comparison of network analysis platforms.

Feature	CY	GM	VA	OS	CD	AR	IN	GG	PI	PR	BL	PA
Free for academic use	√	√	√	√	√				√	√	√	√
Free for commercial use	√	√	√		√				√	√	√	
Open source	√	√							√	√	√	
Curated pathway/network content		√		√		√	√	√				
Standard file format support	√		√		√				√	√		√
User-defined networks/pathways	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
Functionality to infer new pathways	√		√			√		√	√			
GO/pathway enrichment analysis	√	√	√				√	√				
Automated graph layout	√		√	√	√	√	√	√		√	√	√
Complex criteria for visual properties		√				√	√	√		√	√	√
Multiple visual styles	√		√	√		√	√			√		
Advanced node selection	√		√	√		√	√	√	√	√	√	√
Customizable gene/protein database		√	√			√		√	√			
Rich graphical annotation		√	√				√	√				√
Statistical network analysis	√		√				√	√	√		√	
Extensible functionality: plugins or API	√		√		√	√	√	√	√			
Quantitative pathway simulation					√	√						

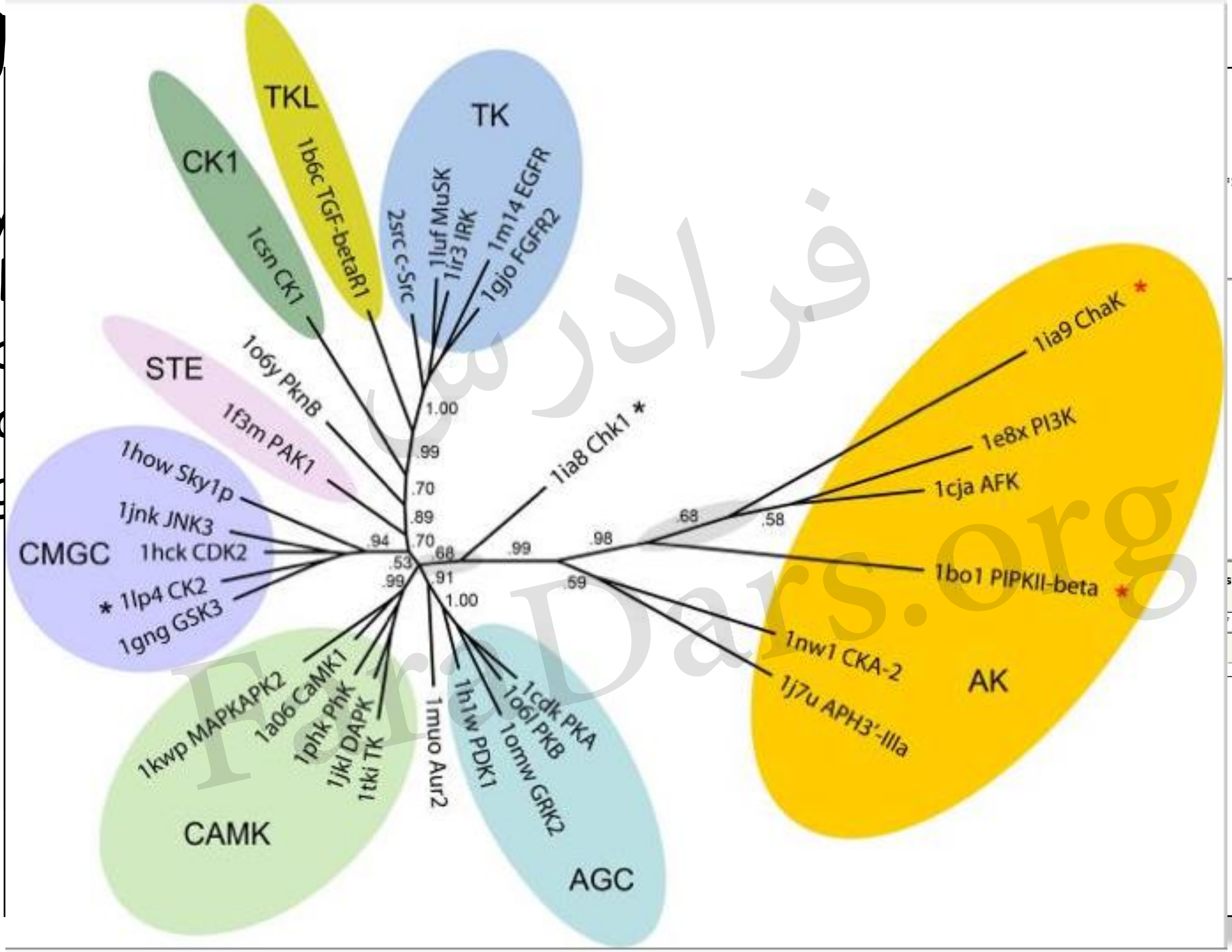
CY, Cytoscape[31]; GM, GenMAPP[26]; VA, VisANT[24]; OS, Osprey[23] (http://biodata.mshri.on.ca/osprey/); CD, CellDesigner[25]; AR, Ariadne Genomics Pathway Studio; IN, Ingenuity Pathways Analysis; GG, GeneGo; PI, PIANA (http://sbi.imim.es/piana/); PR, ProViz (http://cbi.labri.fr/eng/proviz.htm); BL, BioLayout; PA, PATIKA.

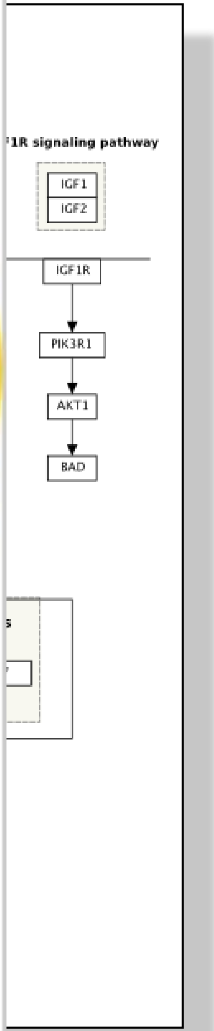
Cline et al. (2007) Nature Protocols

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Biolog

- Pathway
  - Signal
  - Metab
  - Regul
  - Phylog

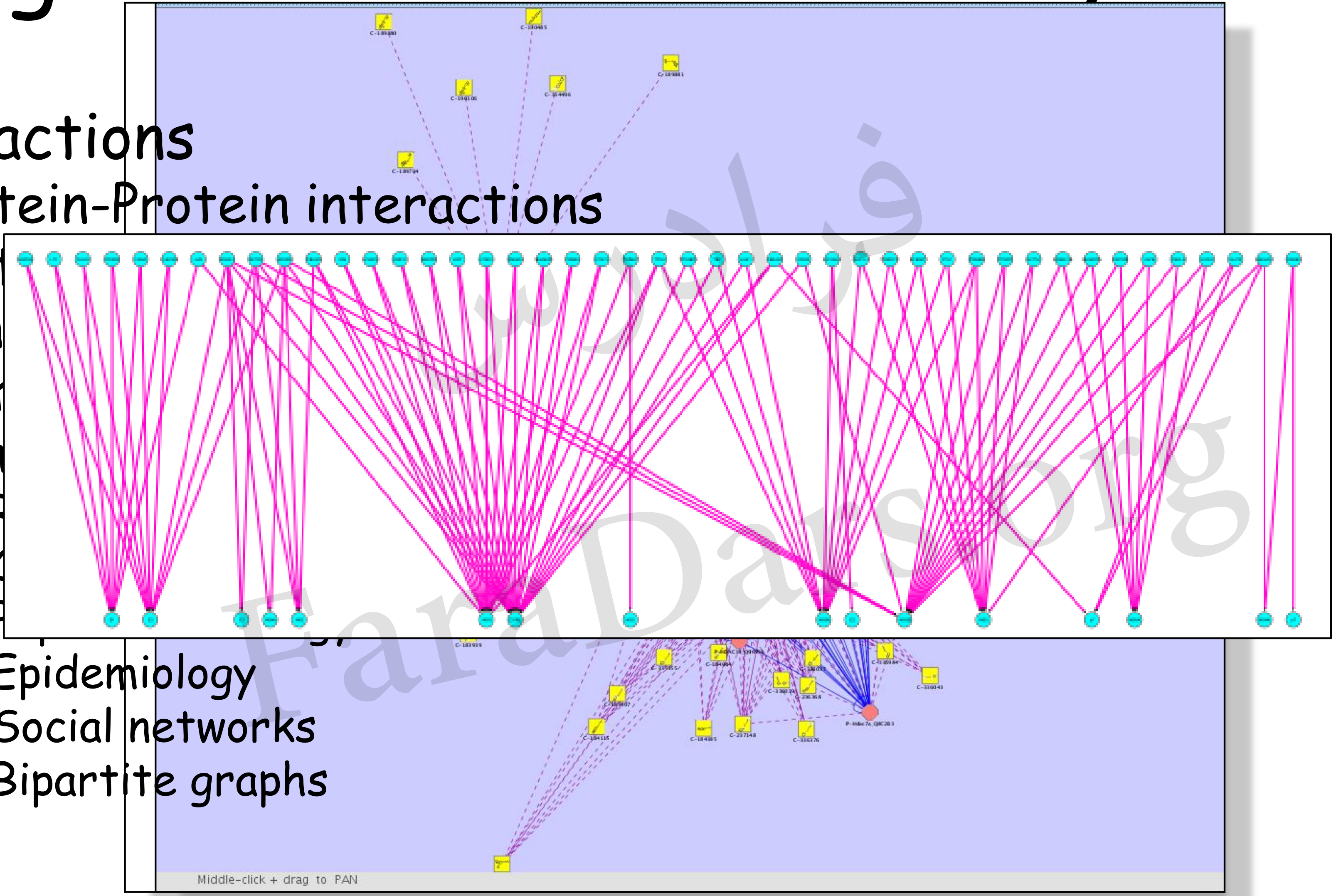




فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

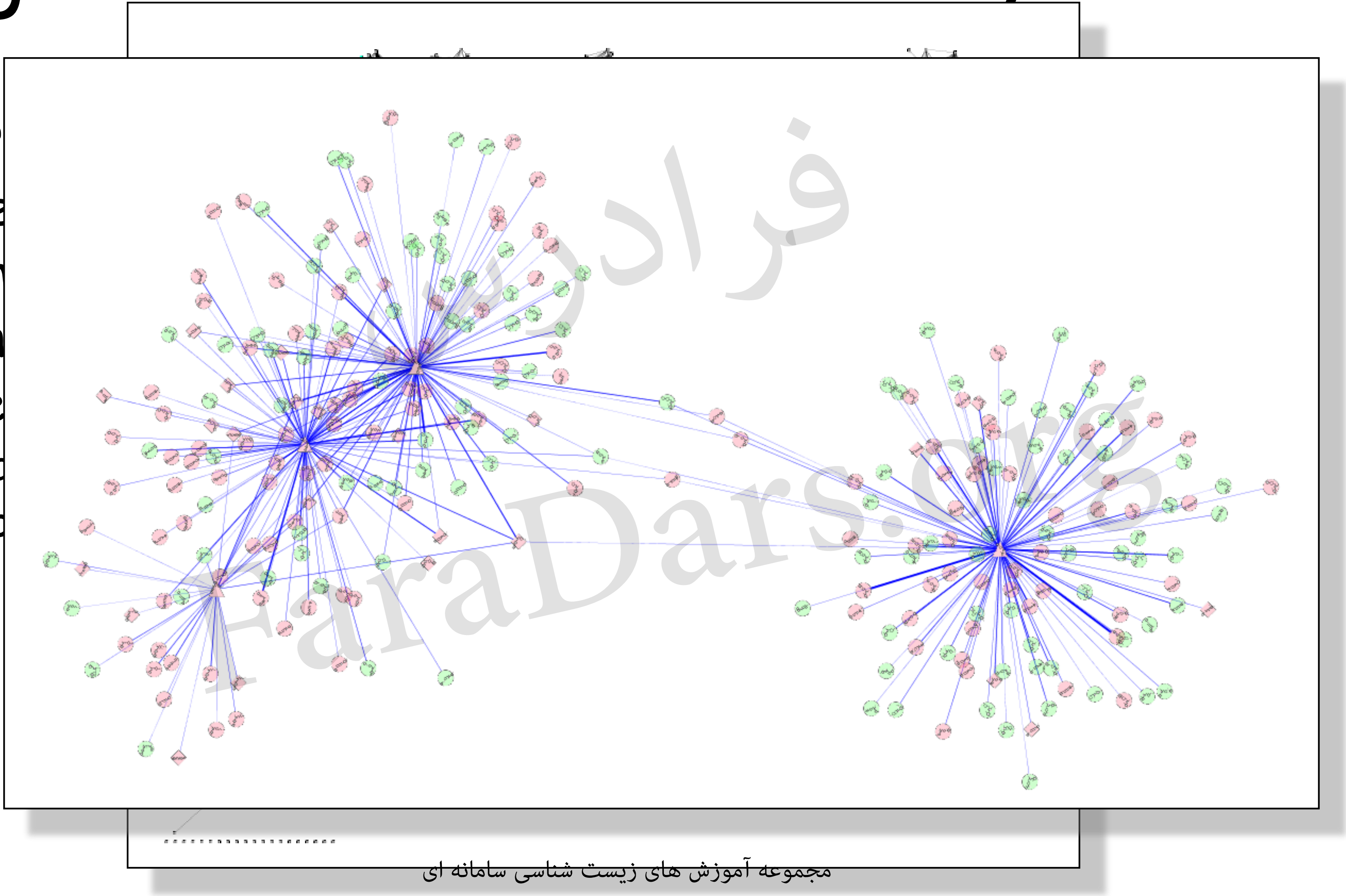
Biological Network Taxonomy

- Interactions
  - Protein-Protein interactions
  - Prot
  - Gen
  - Dom
  - Oth
    - P
    - C
    - P
    - Epidemiology
    - Social networks
    - Bipartite graphs



Biological Network Taxonomy

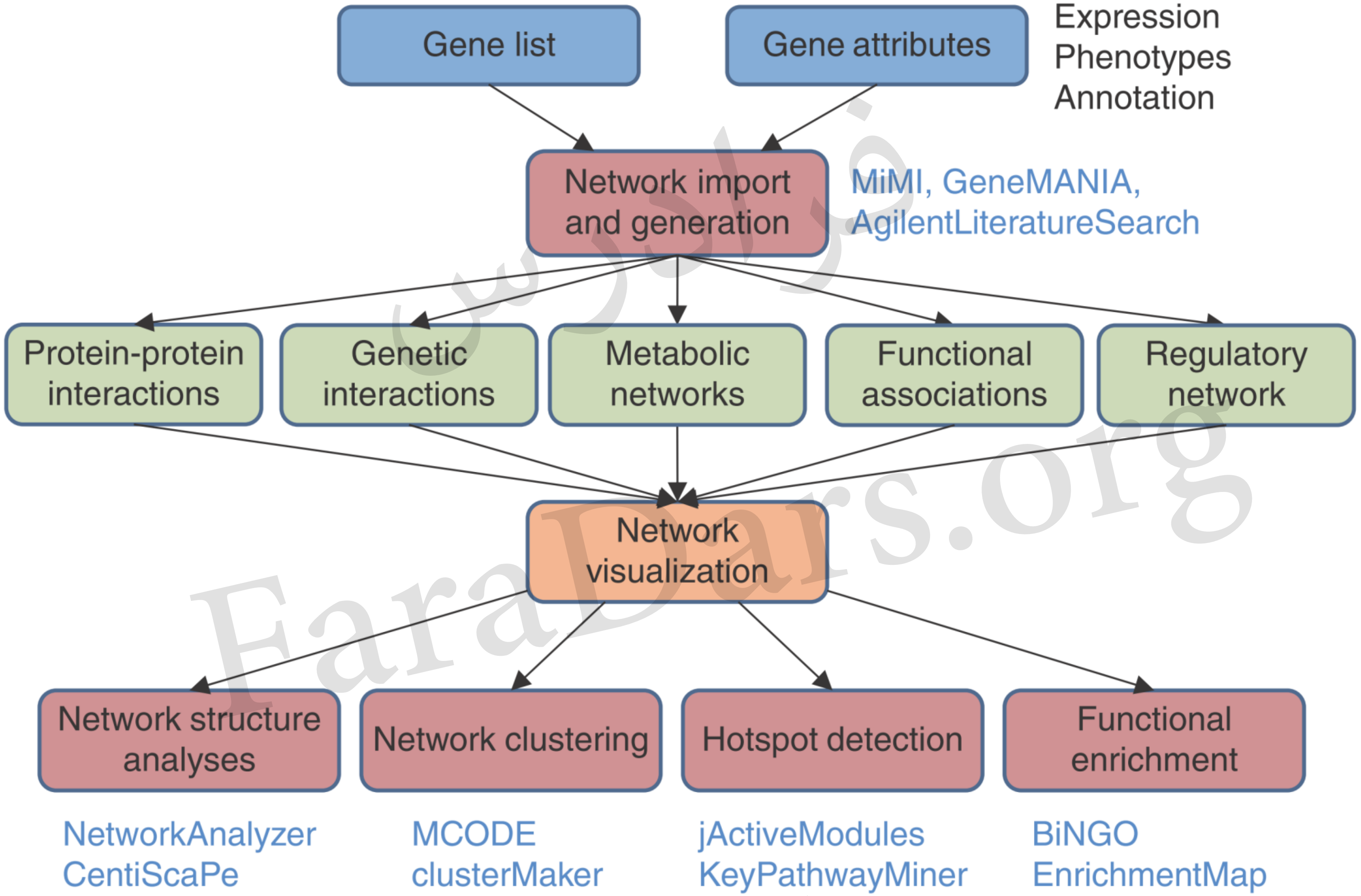
- Similar
  - Prote
  - Chem
  - Ligan
  - Othe
    - To
    - To



مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای

faradars.org/fvbio9307

Network analysis workflow



خلاصه

- نظریه گراف یک قالب ریاضیاتی قدرتمند برای درک سازماندهی سامانه های بزرگ فراهم می کند.
- انواع مختلف گراف سطوح متفاوت بینش به سازماندهی سامانه ها و ظرفیت های تنظیمی آنها را ایجاد می کنند.
- استفاده از روش های بیوانفورماتیکی برای تحلیل و بررسی مجموعه داده های بزرگ ضروری است.
- چندین داده پایگاه و نرم افزار برای نمایش، تحلیل و ادغام داده های مرتبط با شبکه های زیستی ایجاد شده اند.

تحلیل شبکه ها

• زمانی که از مدل های شبکه استفاده می کنیم چه چیز هایی را از سامانه های زنده می توان دریافت؟

۱) سازماندهی کلی سامانه ناشی از اندرکنش های آنها

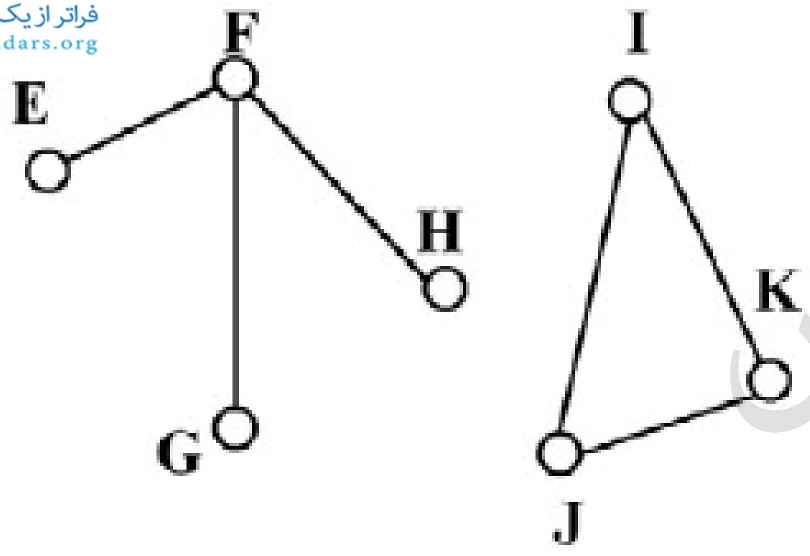
۲) شناسایی مهمترین گره ها (ترکیبات سلولی)

۳) تعیین میزان حساسیت سامانه به ایجاد تنش و اختلال

۴) شناسایی انواع راه های ممکن جریان اطلاعات در سامانه

۵) توانایی سامانه سلولی در پردازش ورودی ها به خروجی ها

FaraDars.org فرادرس



- تحلیل گراف های بدون جهت
  - بررسی ارتباطات بین گره ها بدون در نظر گفتن جهت خاص
- درجه گره (k)
  - توزیع درجه گره/یال در کل شبکه
  - بسیاری از شبکه های واقعی از توزیع توانی پیروی می کنند

$P(k) = Ak^{-\gamma}$ ---Power law

- معمولا اگر مقدار k بیشتر از یک باشد آن توزیع را توزیع توانی می گویند که غالبا این مقدار بین ۲ و ۳ است.

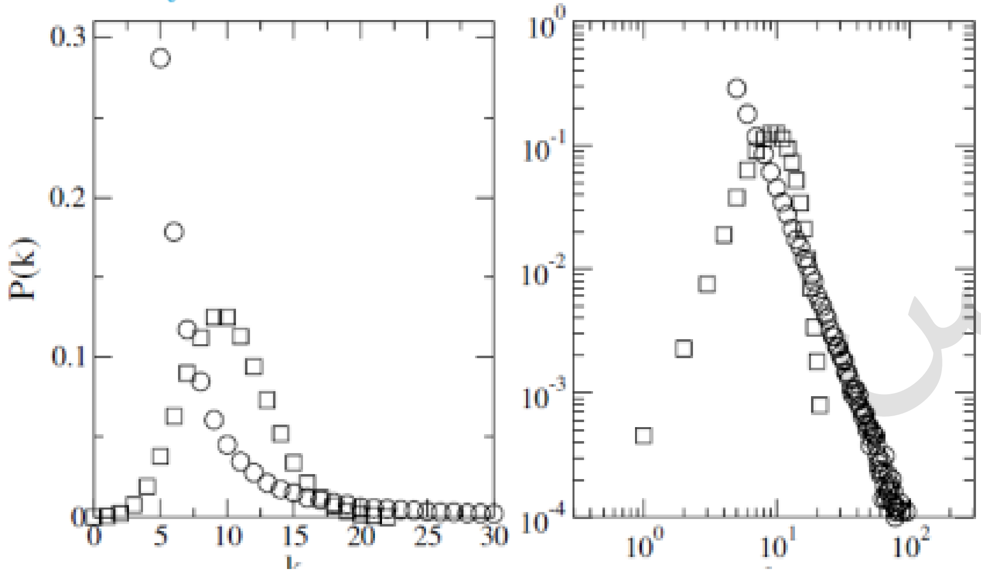
شبکه های مقیاس آزاد

- سازماندهی گراف های نمایش دهنده سامانه های واقعی مثل شبکه های انتقال پیام سلولی از گراف های تصادفی کاملا متفاوت است.

- در گراف های تصادفی با اتصال تصادفی یال ها به تعداد گره مفروض ساخته می شوند.

- توزیع درجه شبکه تصادفی زنگوله ای شکل است به این معنی که اکثر گره ها دارای درجه ای متوسط هستند.

- برخلاف این گراف ها، در شبکه های واقعی توزیع درجه از توزیع توانی پیروی می کند. به این معنی که تنوعی زیادی از درجات گره داریم و هیچ گرهی در شبکه وجود ندارد که با دانستن درجه آن بتوان درجه مابقی گره های شبکه را توصیف نمود. در واقع یک درجه مشخص (یا یک مقیاس مشخص) وجود ندارد. از اینرو به این شبکه ها مقیاس آزاد می گویند.



From Albert (2005) J. Cell Sci 118: 4947

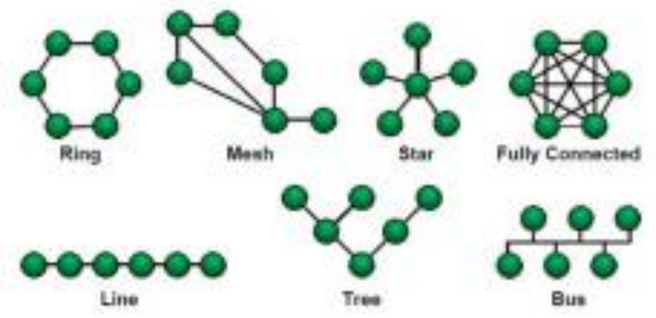
استواری شبکه

- استواری
  - مقاومت یک شبکه به شکسته شدن با حذف تعداد کمی از گره ها یا یال ها
  - این مسئله در ریاضی تحت قالب نظریه تراوش بررسی می شود
- استوار
  - شبکه های مقیاس آزاد نسبت به حذف تصادفی گره ها استوارند زیرا تعداد گره های با اتصالات زیاد در آنها کم است
- شکننده
  - شبکه های مقیاس آزاد نسبت به حذف اختصاصی گره هایی مثل هاب ها حساس هستند

Callaway DS et al : Network robustness and fragility: percolation on random graphs (arXiv: cond-mat/0007300v2[cond-mat.stat-mech]19 Oct 2000)

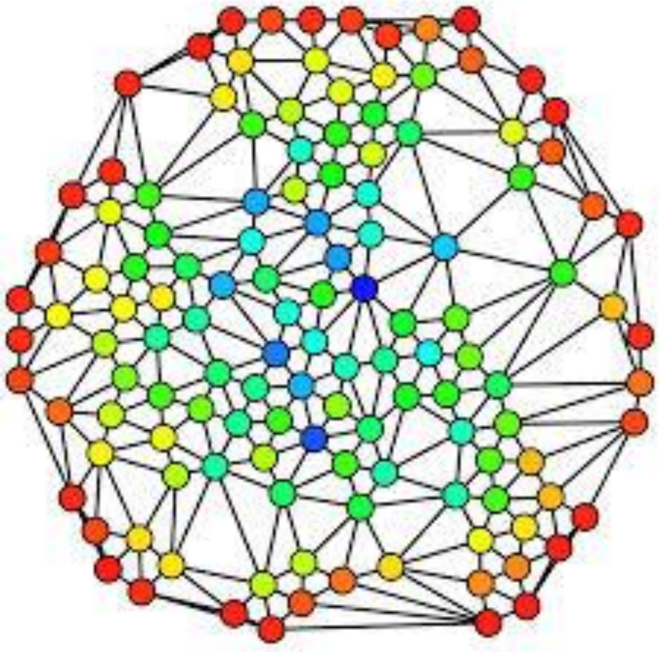
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org فرادرس

توپولوژی شبکه و مفهوم فاصله



- توپولوژی: سازماندهی یال های و گره ها
- متوسط طول مسیر: متوسط کوتاهترین فواصل بین هر دو جفت گره در یک گراف
- مرکزیت مابینی یک گره: کسری از کوتاهترین مسیرها در تمام شبکه که از آن گره می گذرند

$$g(v) = \sum_{s \neq v \neq t} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}}$$

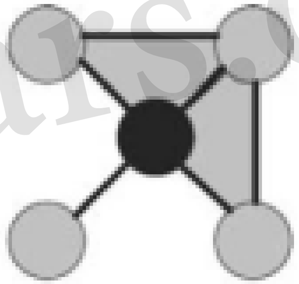


- قطر شبکه: بیشترین طول کوتاهترین مسیرها در یک شبکه یا همان فاصله بین دورترین گره های شبکه

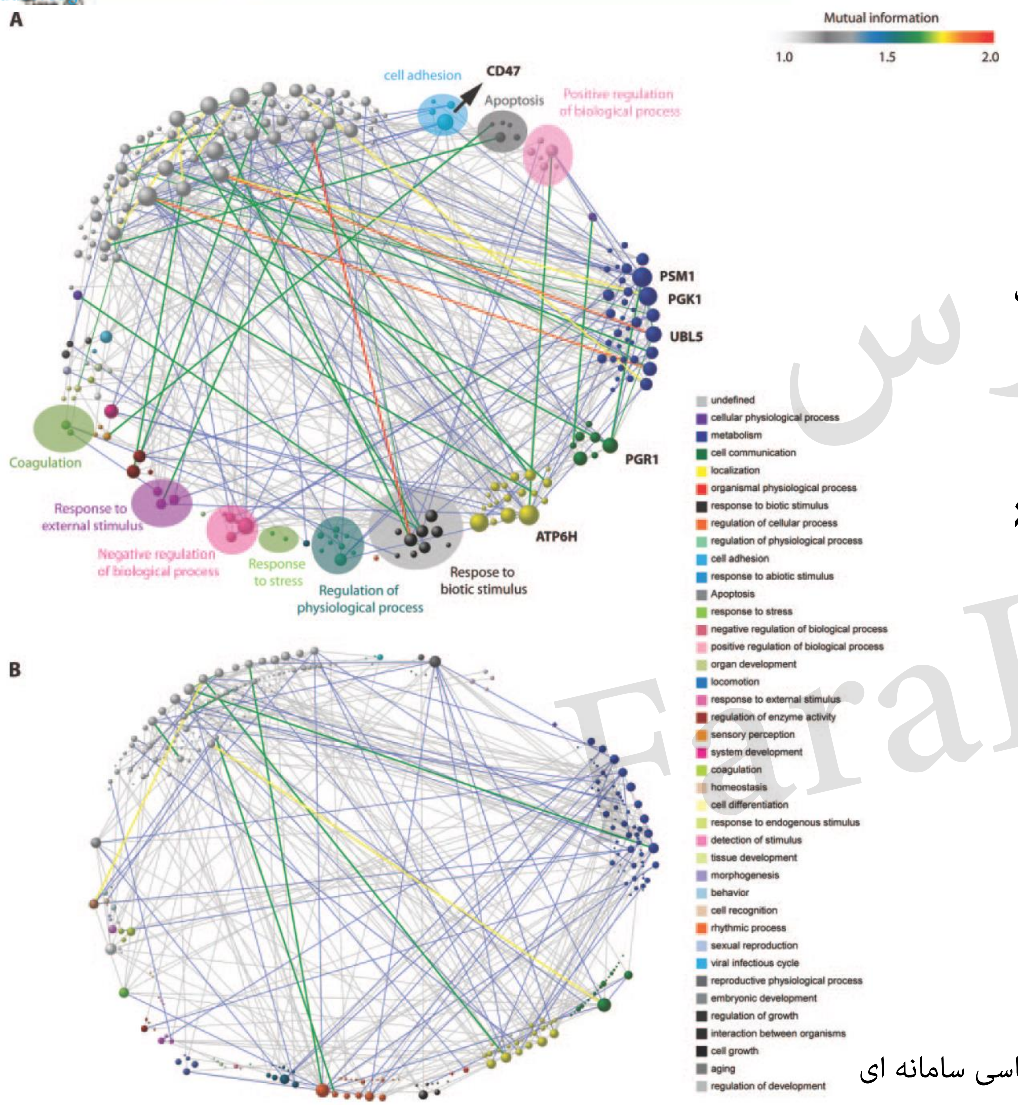
FaraDars.org

- شبکه های جهان کوچک

- ضریب خوشه بندی



تحلیل شبکه بدست آمده از داده های بیان ژن



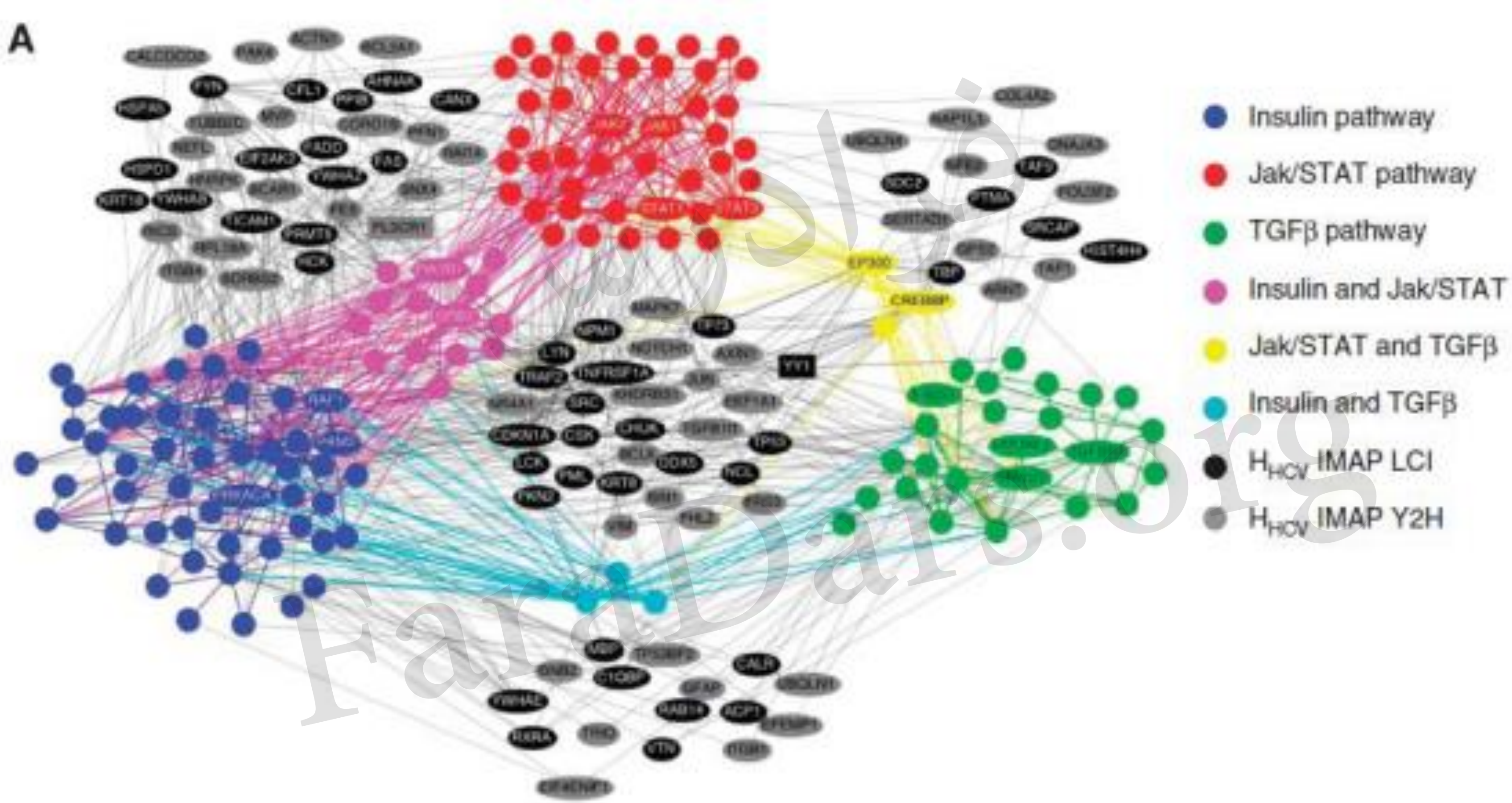
- اثر اینترفرون بتا روی الگوی بیان ژن در سلول های خونی
- اینترفرون سایتوکاین (تنظیم کننده سلول های ایمنی) هستند درمان بیماری ام اس استفاده می شود.
- یک مطالعه تاثیر آن را به صورت سری زمانی روی سلول ها برر است
- ۴۳۸ ژن به صورت متمایز بیان شدند.

فرادرس
FaraDars.org

تحلیل شبکه اندرکنش پروتئین-پروتئین

A

HCV infect
networl
(V-H
de Chassey



- مطالعه اند
پروتئین د
هپاتیت C
- اندرکنش
ویروسی و
آزمایشگاه
- ۱۱ پروتئ
پروتئین ا
اندرکنش داشتند

ادغام گزارمان های گره ها با توپولوژی شبکه

- ژن های با بیان متمایز یا پروتئین های اندرکنش دهنده می توانند یک نقطه شروع مناسب برای شناسایی فرایندهای سلولی دخیل در موضوع مورد مطالعه باشند.

- داده پایگاه هایی مثل GO یا KEGG برای تعیین گزارمان های ژنها و پروتئین ها و عملکرد آنها ضروری هستند.

- ساخت شبکه های بدون جهت در دو مثال ارائه شده نیز توانست به درک بهتری از وقایع سلولی در حالت های فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف منجر شود.

خلاصه

- ویژگی های شبکه (سرتاسری و موضعی) برای درک سازماندهی شبکه بسیار مفید هستند.
- با فهرستی از گره ها می توان شبکه های زیستی را با معیار مشخص ساخت.
- ساخت شبکه معمولا به کمک ادغام داده های پربازده و دانش قبلی زیستی صورت می گیرد.
- شبکه ها، ارتباطات بین مسیرهای مختلف پیام رسانی و فرایندهای سلولی که تحت عنوان فنوتیپ شناخته می شود، آشکار می کنند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

تحلیل شبکه های جهت دار

Network	Nodes	Edges	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score	N_{real}	$N_{rand} \pm SD$	Z score
Gene regulation (transcription)					**Feed-forward loop**			**Bi-fan**			
E. coli	424	519	40	7 ± 3	10	203	47 ± 12	13			
*S. cerevisiae**	685	1,052	70	11 ± 4	14	1812	300 ± 40	41			
Neurons					**Feed-forward loop**			**Bi-fan**			**Bi-parallel**
C. elegans†	252	509	125	90 ± 10	3.7	127	55 ± 13	5.3	227	35 ± 10	20
Food webs					**Three chain**			**Bi-parallel**			
Little Rock	92	984	3219	3120 ± 50	2.1	7295	2220 ± 210	25			
Ythan	83	391	1182	1020 ± 20	7.2	1357	230 ± 50	23			
St. Martin	42	205	469	450 ± 10	NS	382	130 ± 20	12			
Chesapeake	31	67	80	82 ± 4	NS	26	5 ± 2	8			
Coachella	29	243	279	235 ± 12	3.6	181	80 ± 20	5			
Skipwith	25	189	184	150 ± 7	5.5	397	80 ± 25	13			
B. Brook	25	104	181	130 ± 7	7.4	267	30 ± 7	32			
Electronic circuits (forward logic chips)					**Feed-forward loop**			**Bi-fan**			**Bi-parallel**
s15850	10,383	14,240	424	2 ± 2	285	1040	1 ± 1	1200	480	2 ± 1	335
s38584	20,717	34,204	413	10 ± 3	120	1739	6 ± 2	800	711	9 ± 2	320
s38417	23,843	33,661	612	3 ± 2	400	2404	1 ± 1	2550	531	2 ± 2	340
s9234	5,844	8,197	211	2 ± 1	140	754	1 ± 1	1050	209	1 ± 1	200
s13207	8,651	11,831	403	2 ± 1	225	4445	1 ± 1	4950	264	2 ± 1	200
Electronic circuits (digital fractional multipliers)					**Three-node feedback loop**			**Bi-fan**			**Four-node feedback loop**
s208	122	189	10	1 ± 1	9	4	1 ± 1	3.8	5	1 ± 1	5
s420	252	399	20	1 ± 1	18	10	1 ± 1	10	11	1 ± 1	11
s838‡	512	819	40	1 ± 1	38	22	1 ± 1	20	23	1 ± 1	25
World Wide Web					**Feedback with two mutual dyads**			**Fully connected triad**			**Uplinked mutual dyad**
nd.edu§	325,729	1.46e6	1.1e5	2e3 ± 1e2	800	6.8e6	5e4±4e2	15,000	1.2e6	1e4 ± 2e2	5000

- اولین بار تعریف موتیف های جهت دار توسط گروه یوری آلون صورت گرفت.
- موتیف ها: زیرگراف های کوچکی هستند که در شبکه غنی شده اند.

- پس خوران
- پروانه ای
- پیش خوران

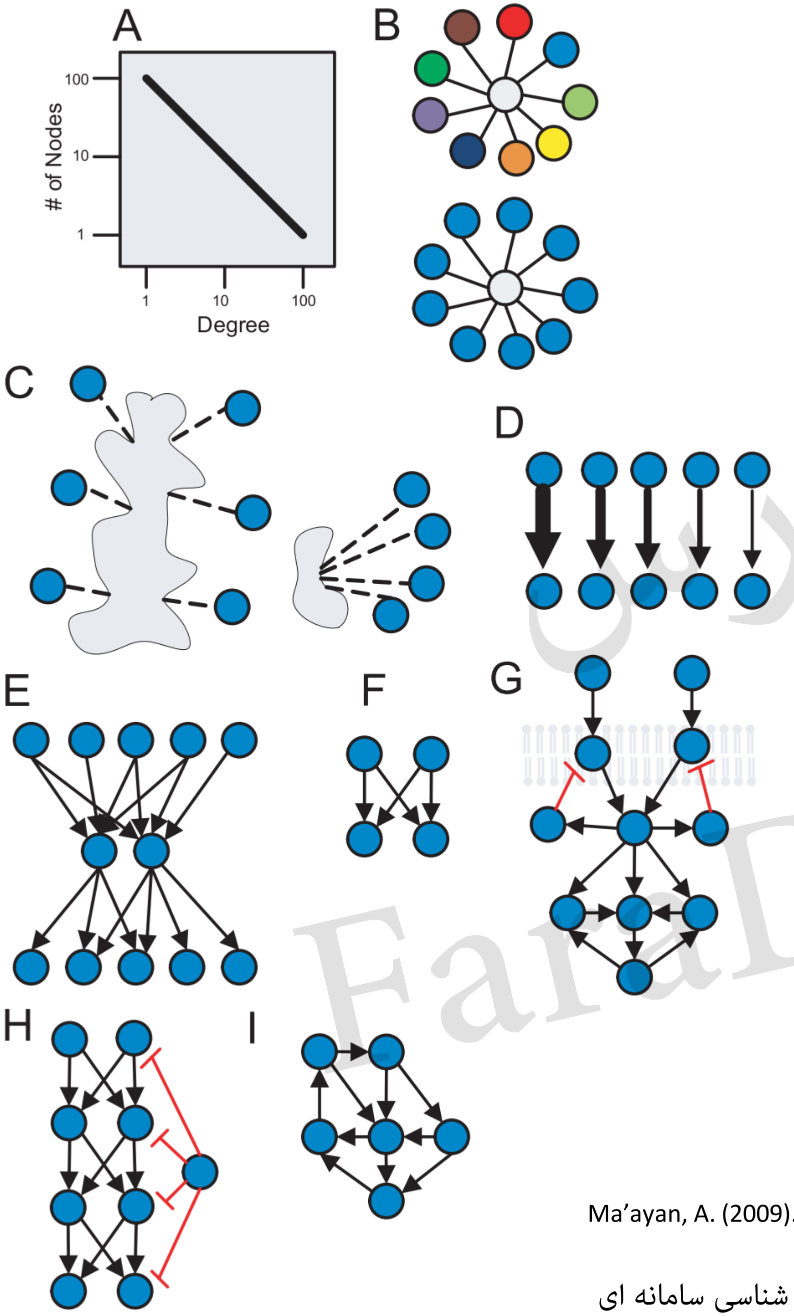
- موتیف ها در خیلی از شبکه ها یافته شده اند.

Milo, R. (2002). *Science 298*(5594), 824–7.

FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

موتیف های تنظیمی در شبکه های پیام رسانی سلولی



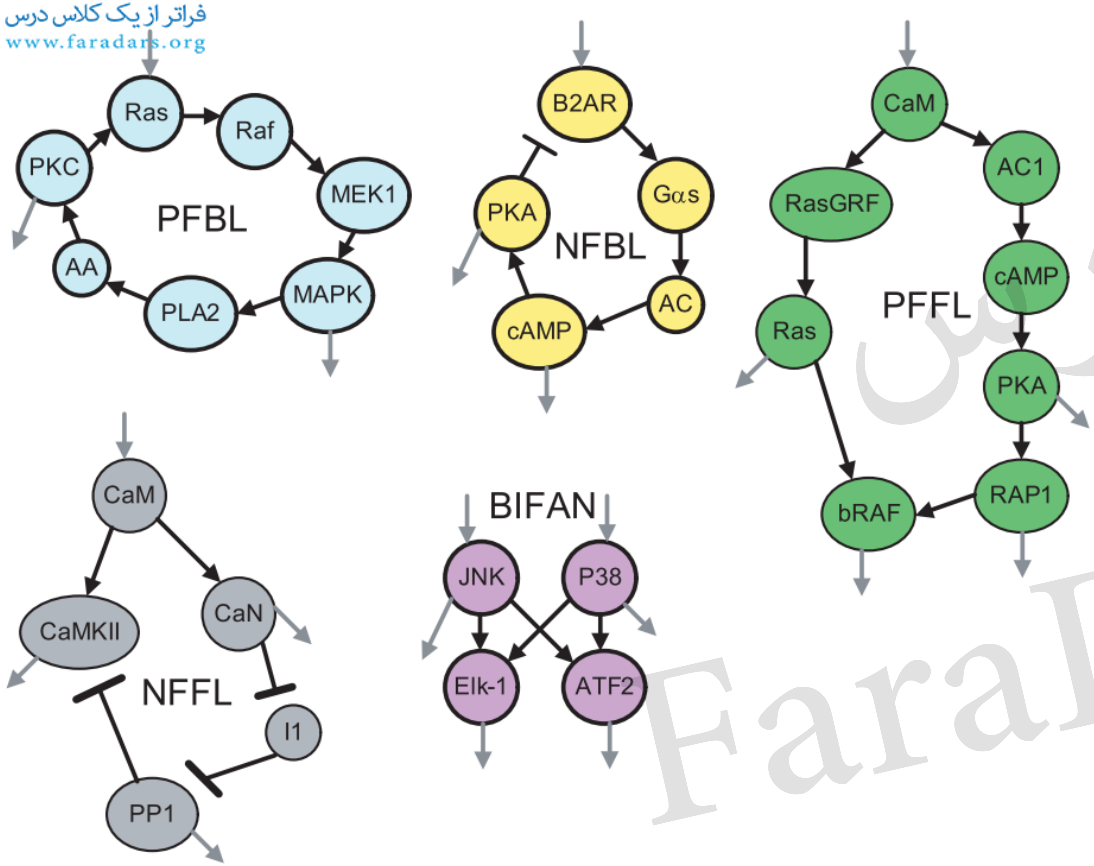
Ma’ayan, A. (2009). *The Journal of Biological Chemistry*, *284*(9), 5451–5.

FaraDars.org

موتیف ها در شبکه های پیام رسانی سلولی

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

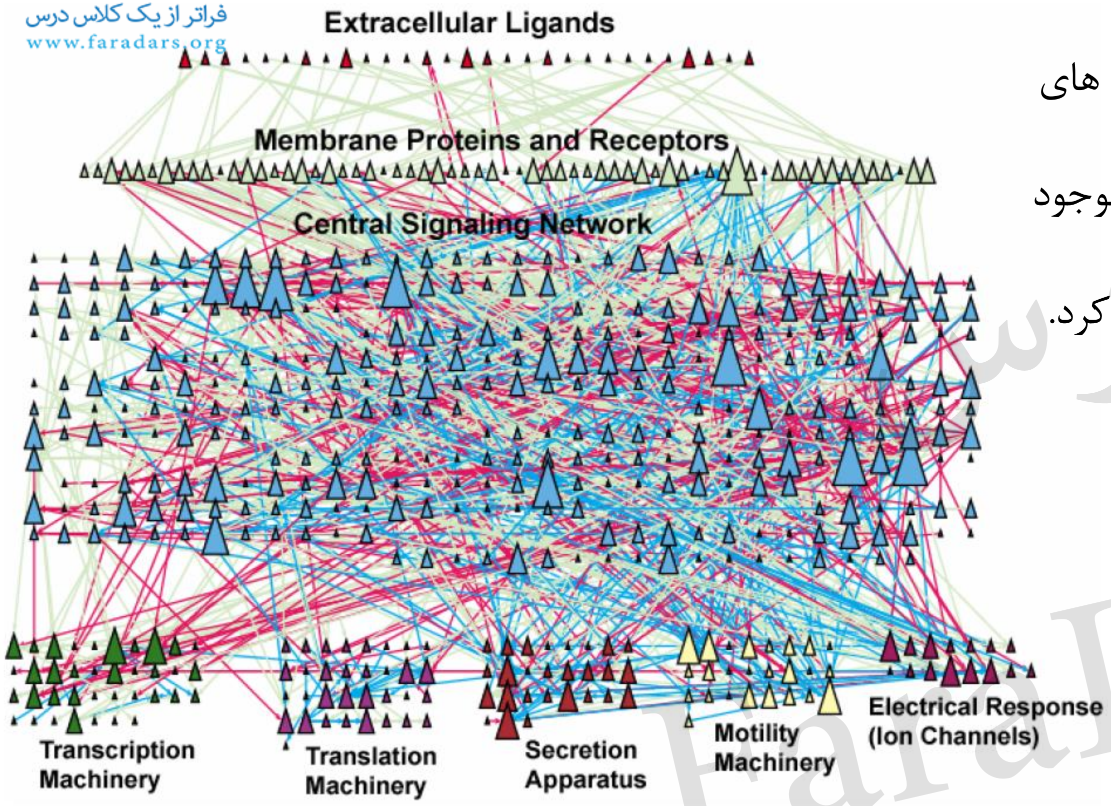
- موتیف ها برای خیلی از عملکردهای مهم تنظیمی زیستی ضروری هستند.
  - حلقه پیش خوران مثبت به عنوان یک کلید دوپایا
  - حلقه پیش خوران منفی در حساسیت زدایی گیرنده ها مانند فرایند کنترل ضربان قلب
  - حلقه پس خوران مثبت (همنوا)
  - حلقه پس خوران منفی (غیرهمنوا) در کنترل جریان پیام از Cam-Kinase II
  - پروانه ای در کنترل تعادلی در سطح رونویسی



Ma’ayan, A. (2009). *The Journal of Biological Chemistry*, *284*(9), 5451–5.

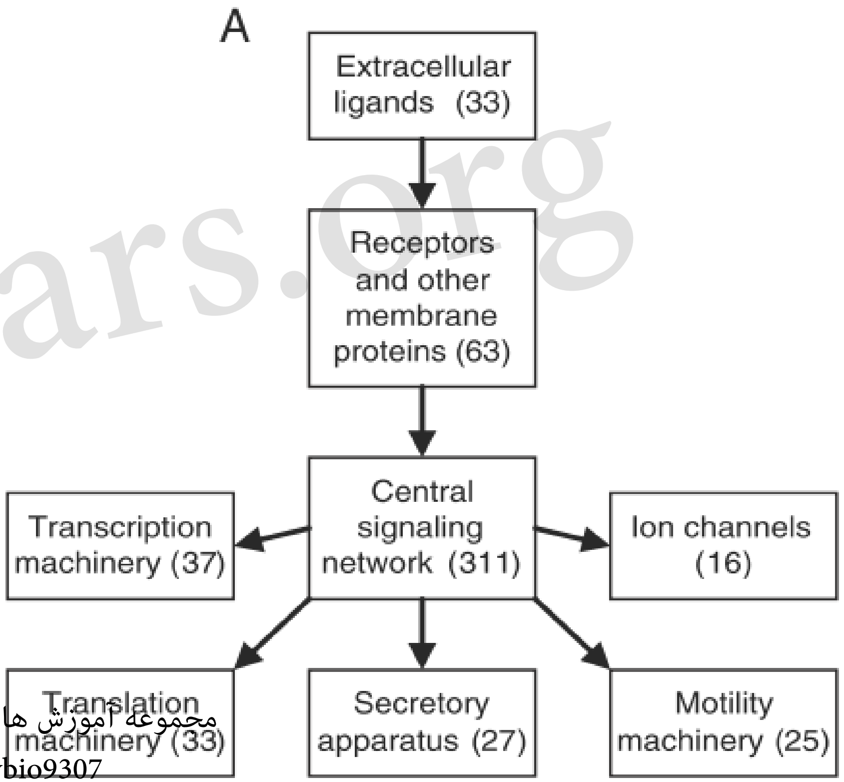
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

از موتیف های کوچک تا شبکه های بزرگ

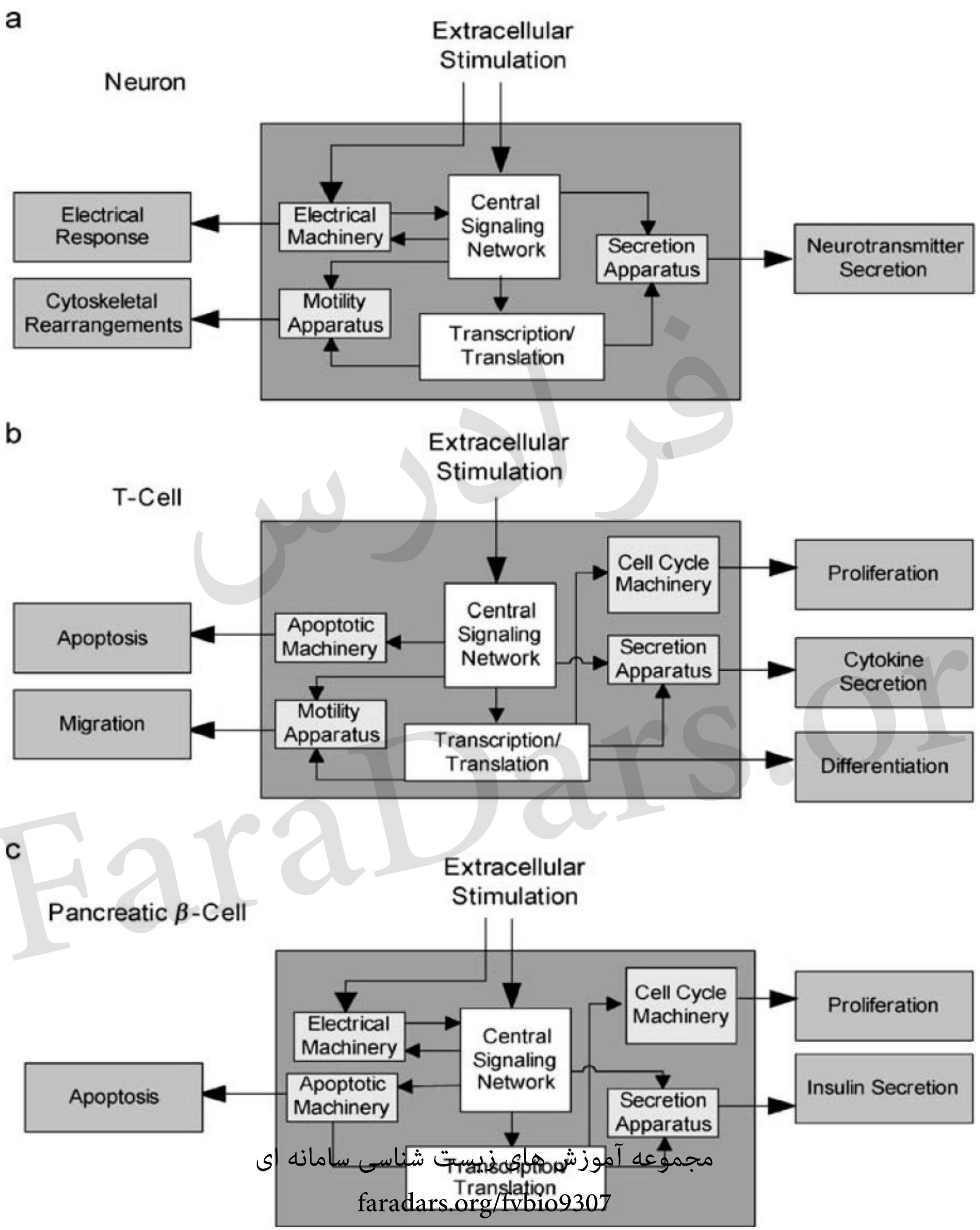


Ma’ayan, A (2005). *Science* *309*(5737), 1078–83.

- اندرکنش های دوگانه تا مسیرها انتقال پیام و ساخت شبکه تنظیمی در نورون های هیپوکامپ
- این شبکه از ۵۱۲ گره تشکیل شده که تقریبا برابر است با ۱-۲٪ از ترکیبات موجود در سلول
- این شبکه جهت دار و علامت دار است و موتیف ها را می توان در آن جستجو کرد.



فرادرس
FaraDars.org

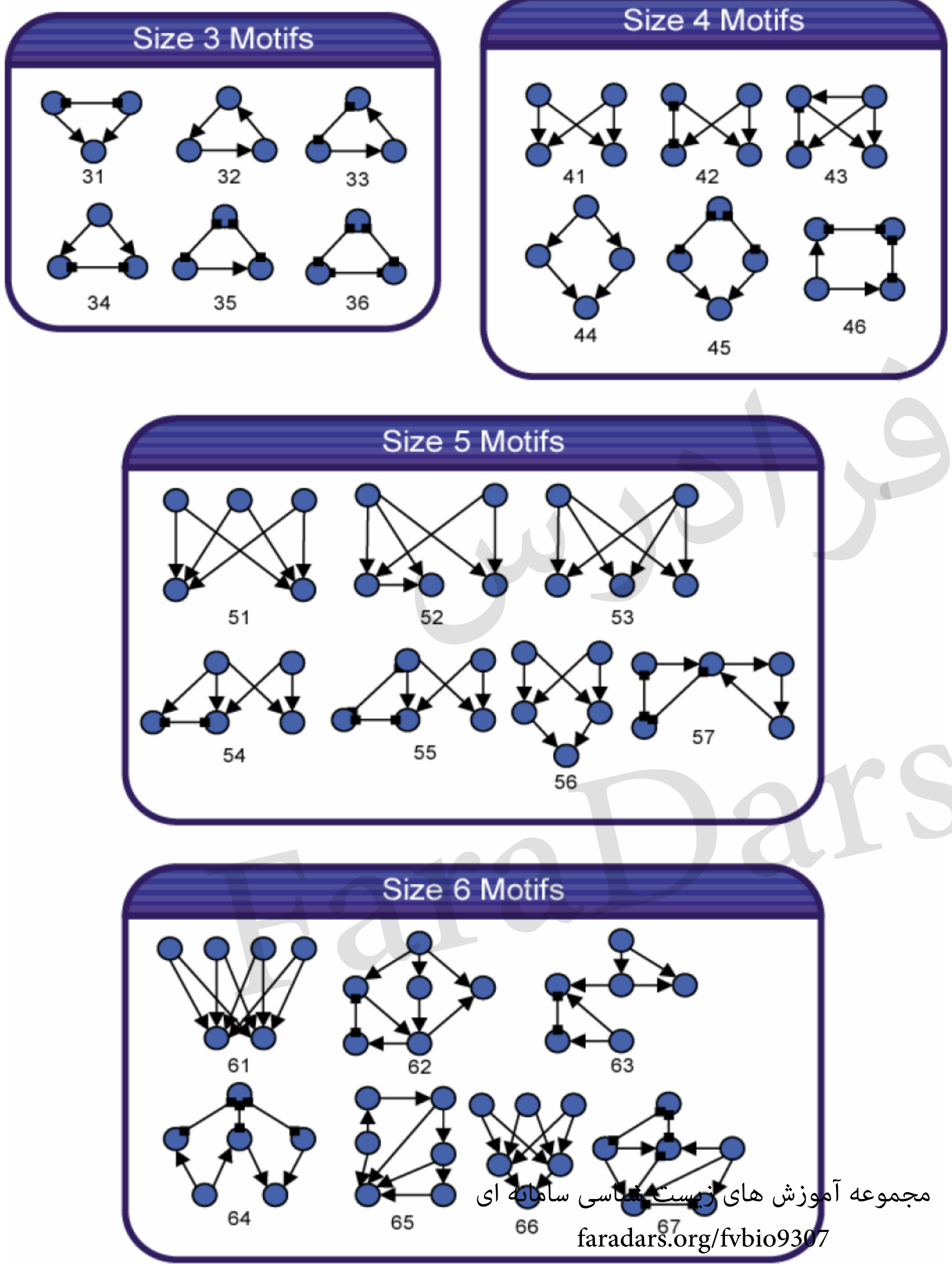


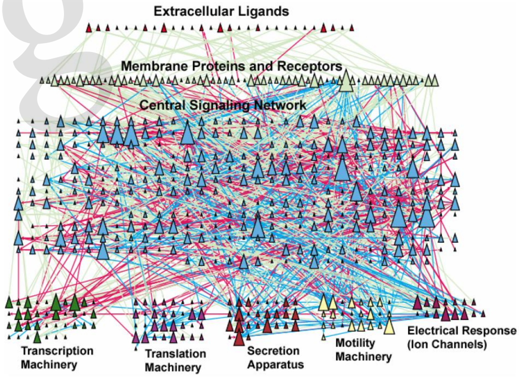
Ma'ayan, A., Blitzer, R. D., & Iyengar, R. (2005). *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, *34*, 319–49

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

انواع موتیف در شبکه تنظیمی نورون های هیپوکامپ



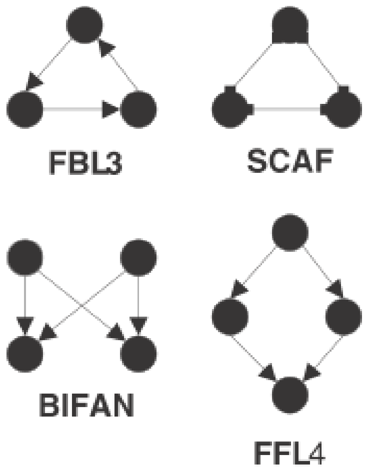


FaraDars.org

موتیف های تنظیمی در شبکه تنظیمی نورون های هیپوکامپ

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

- بیشترین موتیف دیده شده در این شبکه موتیف پس خوران و پروانه ای بودند.
- موتیف پس خوران: مسیرهای جایگزین برای جریان پیام ایجاد می کند.
- این مسئله به استواری پاسخ به پیام منجر می شود.
- موتیف پروانه ای می تواند نشاندهنده وجود گیرنده های همراه با جی پروتئین ها یا ارتباطات بین پروتئین کیناز ها و فاکتورهای رونویسی باشد.
- در این شبکه تعداد حلقه پیش خوران خیلی کم است.



	Motifs counts		
Motif #	CN*	SN**	Z-score
FBL3	22	8.6 ± 8.1	4.34
SCAF	25	9.0 ± 3.4	4.72
BIFAN	1009	180.3 ± 28.0	29.60
FFL4	301	103.4 ± 17.2	11.51

* CN- Cellular Network.
** SN- Shuffled Networks.
Mean ± SD computed for 100 shuffled networks.

FaraDars.org
فرادرس

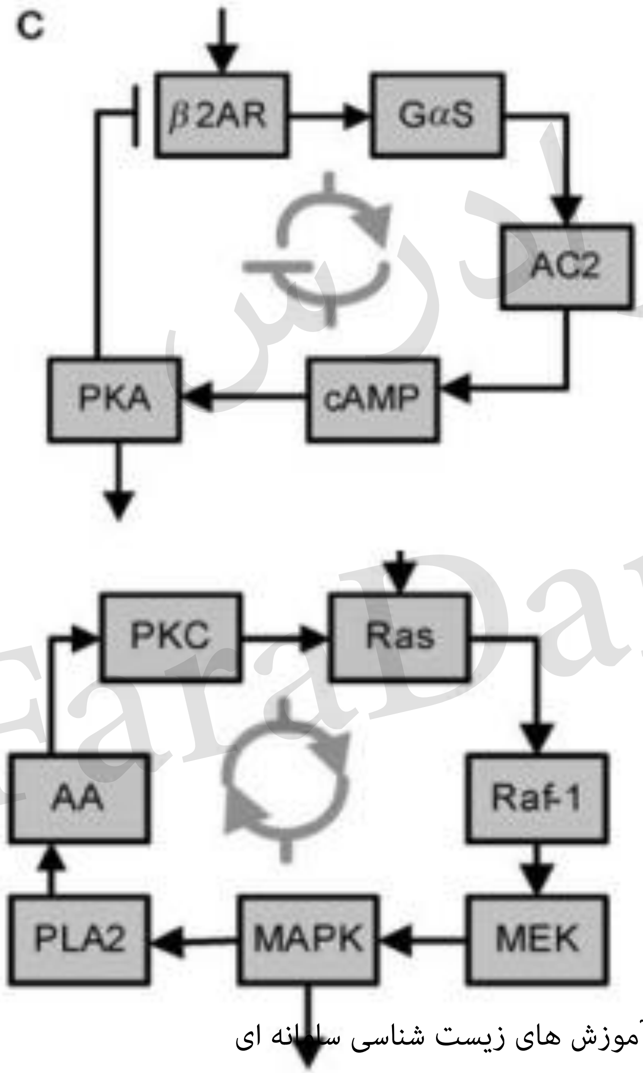
توانایی های عملکردی موتیف ها

Functional capabilities	Bifan (this study)	Feed forward loop	Feedback loop	SIM
Delay/speedup	Depends on logical gating	Exact function depends on sign, logical gating, and coherence (8,13,15,23)	Autoregulation may reduce response time whereas longer loops can cause delay (14,32)	
Filter noise	AND gates filter better than OR gates	FFLs reject transient input pulses and respond only to persistent stimuli (16,24)	Filtering by using interlinked loops (28)	
Sort and synchronization	TF activity is synchronized under a broad range of conditions			Input node is often autoregulated, yielding a coupling between a FBL and a SIM (13,14)
Bistability			Fluctuations and stochasticity play a role in switching between the stable states (17,19,20,25–27)	
Oscillations			Negative feedback is required for oscillations (12,17,18,28–31)	

FBL, feedback loop; FFL, feed forward loop; SIM, single input modules; TF, transcription factor.

Lipshtat, A., Purushothaman, S. P., Iyengar, R., & Ma'ayan, A. (2008*Biophysical Journal*, *94*(7), 2566–2579.
faradars.org/fvbio9307
FaraDars.org
فرادرس
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

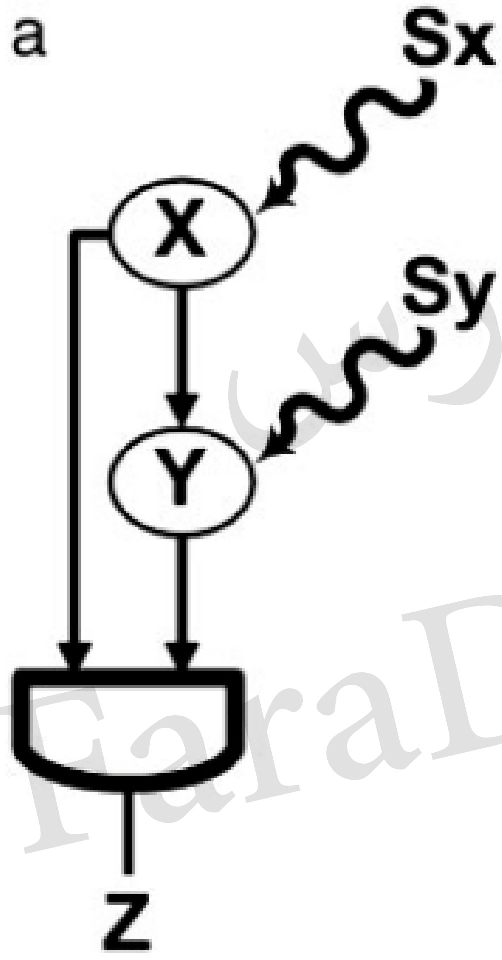
تفاوت حلقه های پیش خوران مثبت و منفی



- حساسیت زدایی گیرنده
- کلید دوپایا

Ma'ayan, A., Blitzer, R. D., & Iyengar, R. (2005). *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, *34*, 319–49

موتیف های پس خوران



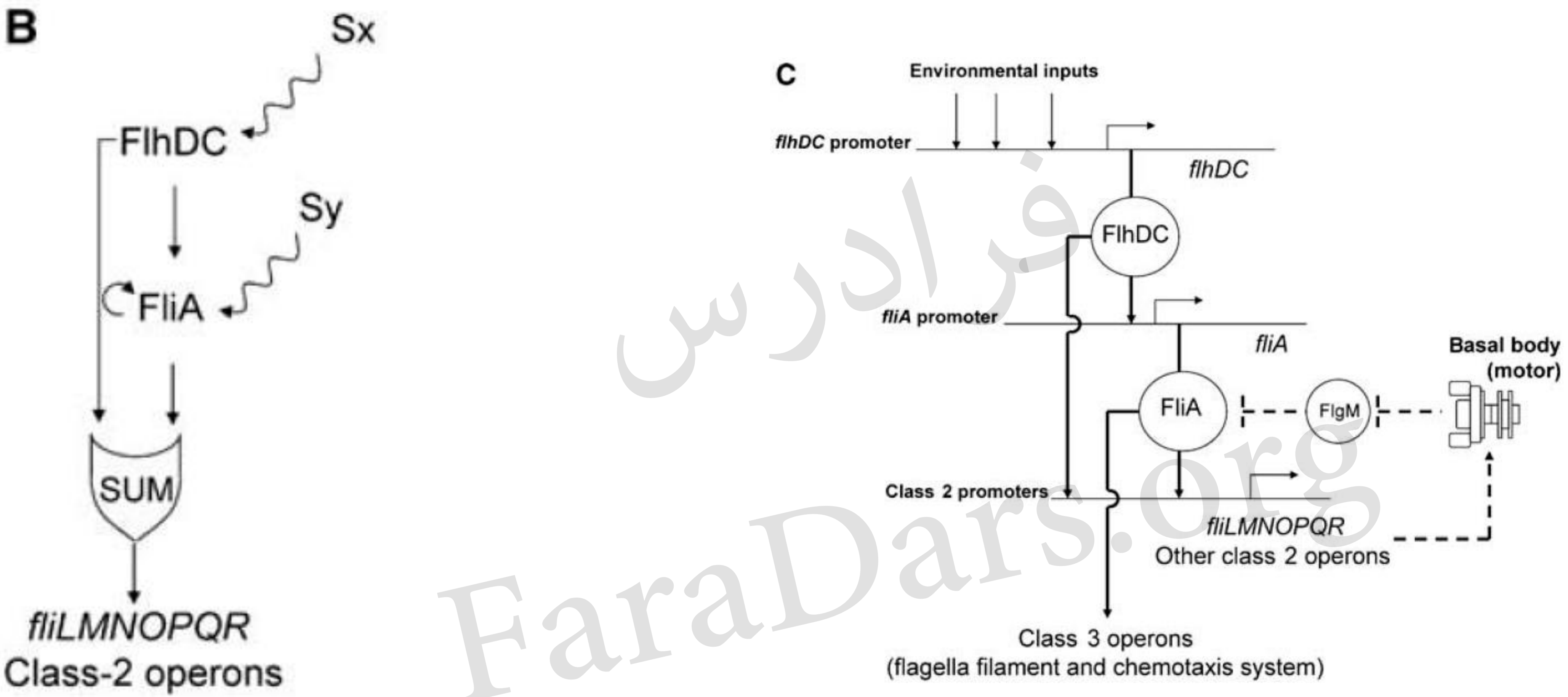
Mangan, S., & Alon, U. (2003). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(21), 11980–5.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Species	Coherent type 1		Coherent type 2		Coherent type 3		Coherent type 4	
	Structure	Abundance	Structure	Abundance	Structure	Abundance	Structure	Abundance
E. coli	X → Y → Z; X → Z	28	X ⊣ Y → Z; X ⊣ Z	2	Y → Y ⊣ Z; Y ⊣ Z	4	X ⊣ Y ⊣ Z; X → Z	1
S. cerevisiae		26		5		0		0

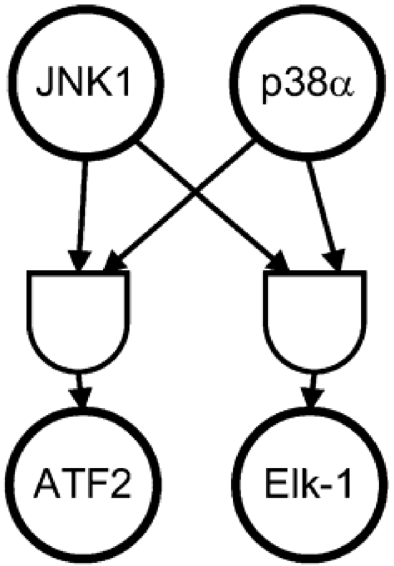
Species	Incoherent type 1		Incoherent type 2		Incoherent type 3		Incoherent type 4	
	Structure	Abundance	Structure	Abundance	Structure	Abundance	Structure	Abundance
E. coli	X → Y ⊣ Z; X → Z	5	X ⊣ Y ⊣ Z; X ⊣ Z	0	X → Y → Z; X ⊣ Z	1	X ⊣ Y → Z; X → Z	1
S. cerevisiae		21		3		1		0

فرادرس
FaraDars.org

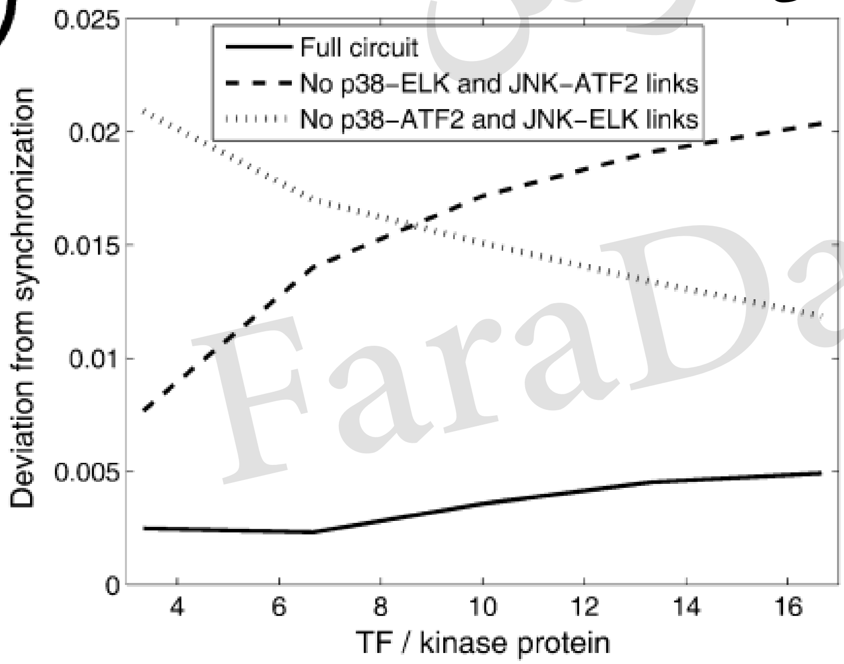


Kalir, S., Mangan, S., & Alon, U. (2005).. *Molecular Systems Biology*, *1*, 2005.0006.

موتیف پروانه ای



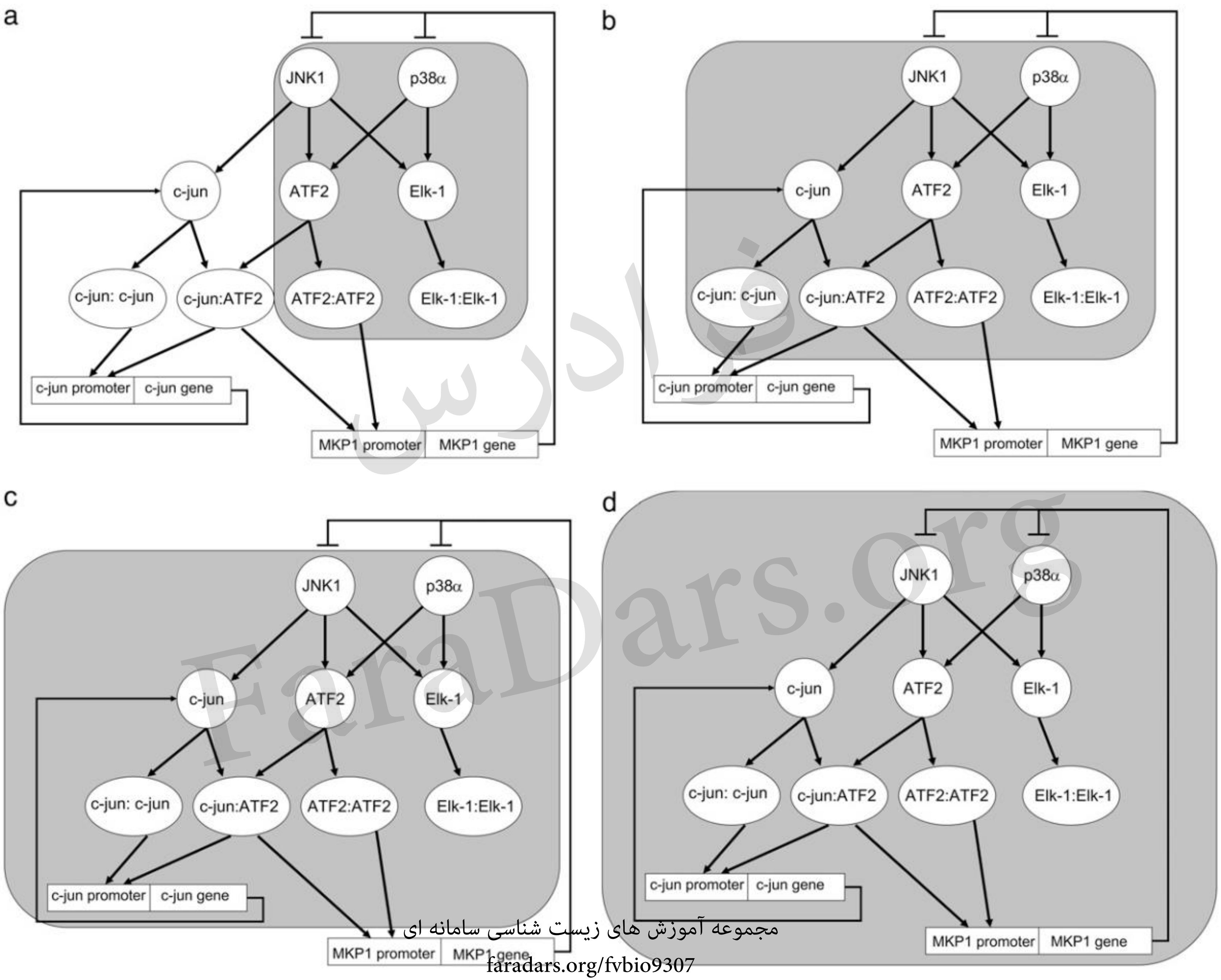
- یک موتیف فراوان در اکثر شبکه هاست.
- این فراوانی در شبکه های تنظیمی پستانداران به خاطر فراوانی ایزوفرم هاست.
- این موتیف ها در سطح پروتئین کیناز ها و فاکتورهای رونویسی زیاد دیده می شوند.



- همزمان سازی اصلی ترین نقش آن است.
- تعدیل جریان پیام در سطح بیان ژن

فرادرس
FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



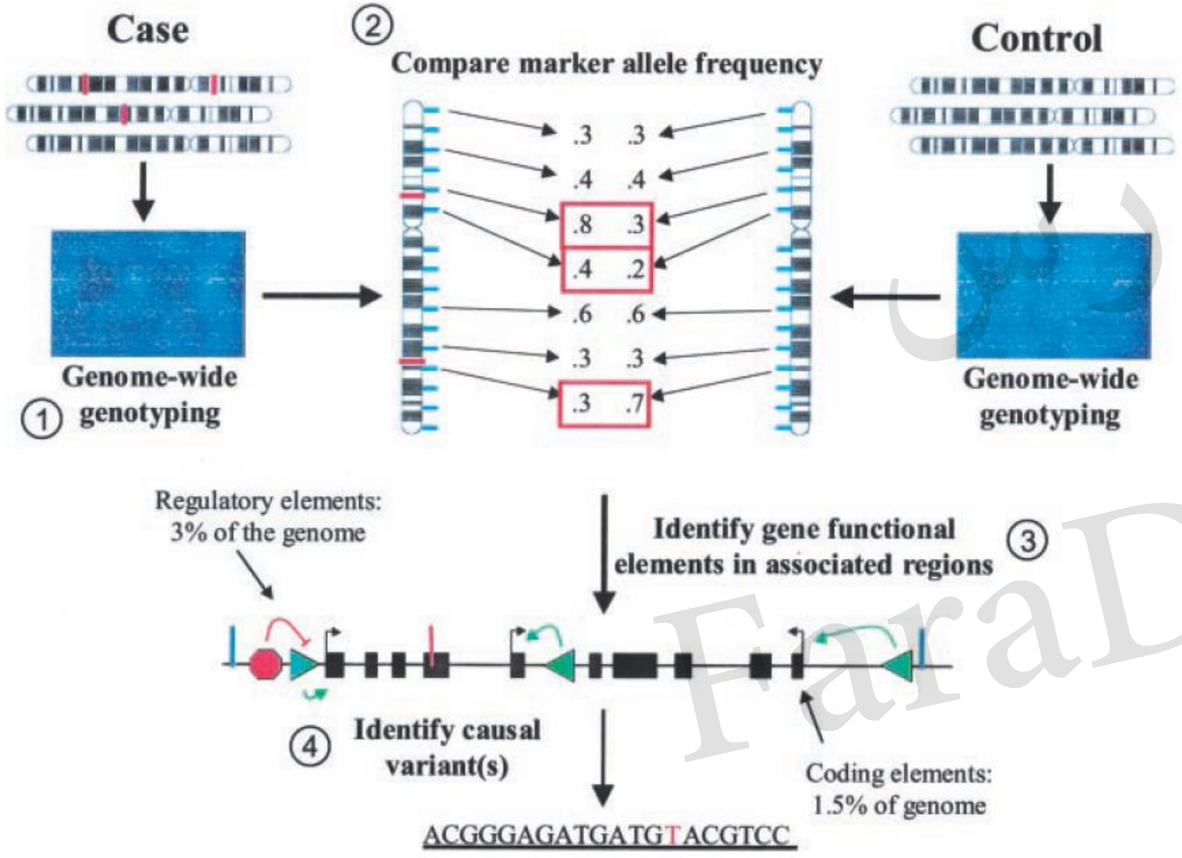
FaraDars.org
فرادرس

خلاصه

- گراف های جهت دار و علامت دار حاوی تنوعی از موتیف های شبکه هستند.
- موتیف شبکه یک زیرگراف کوچک تکرارشونده ای هستند که دارای بازه ای از قابلیت های تنظیمی اند.
- موتیف شبکه دارای اهمیت فیزیولوژیک است.
- پویایی شبکه وابسته به انواع موتیف های موجود در آن است.

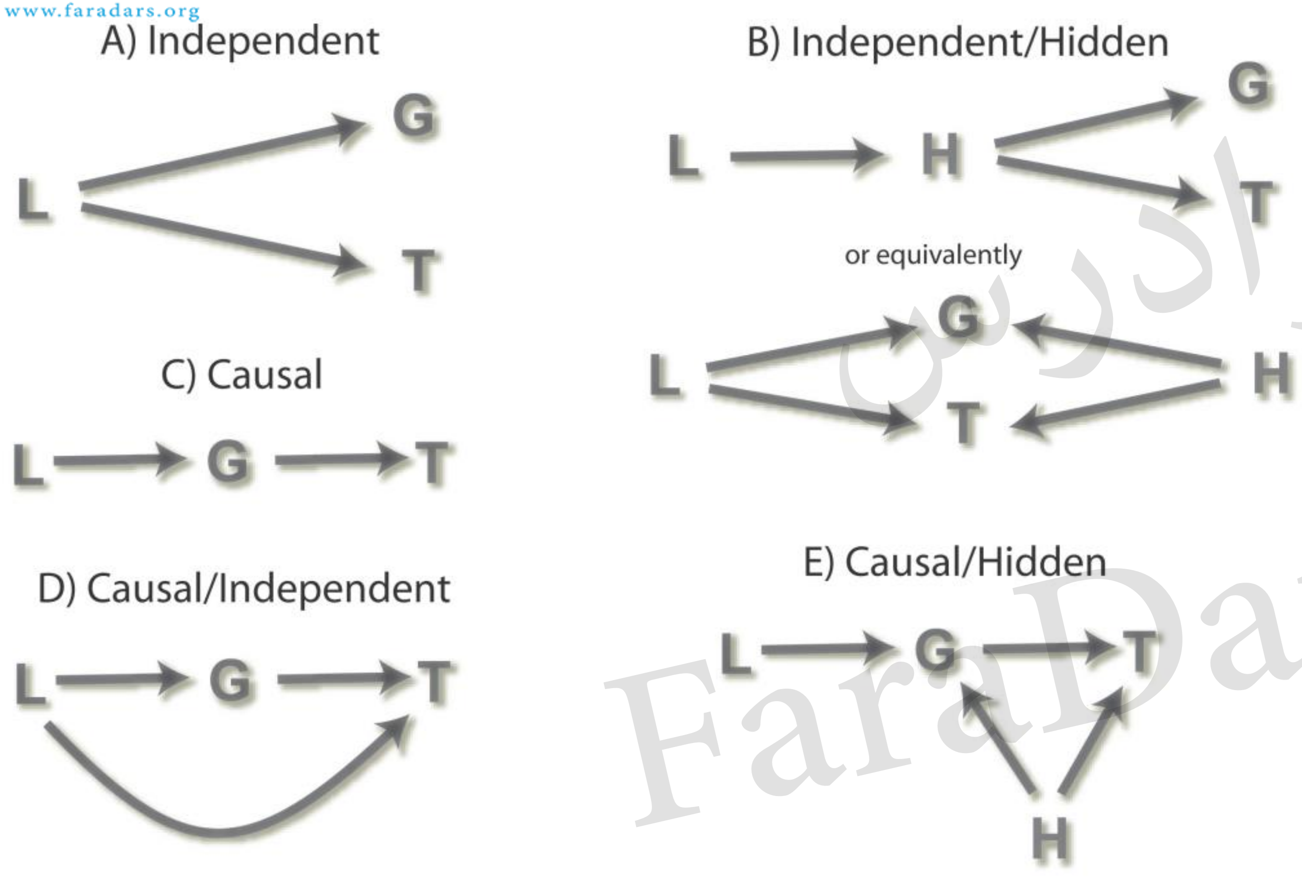
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org

توانایی ها و محدودیت های انواع مختلف مدل ها



- **مدل های آماری:** در تعریف عملکردهای زیستی در سطح سامانه مفیدند.
- ژن-> بیماری
- تشخیص بالینی غالبا یک عملکرد فیزیولوژی مشخص است.
- مولکولهایی که با عملکرد فیزیولوژی خاصی همبستگی دارند می توانند نشاندهنده نقشی در بیماری مورد مطالعه باشند.

Arking, D. E. (2004). *Circulation Research*, *94*(6), 712–723.



- در اکثر بیماری های پیچیده ارتباط ژن ها با آن فنوتیپ به صورت احتمالی است.
- مدل های آماری بیان کننده روابط احتمالاتی هستند.

فرادرس
FaraDars.org

محدودیت های مدل های آماری

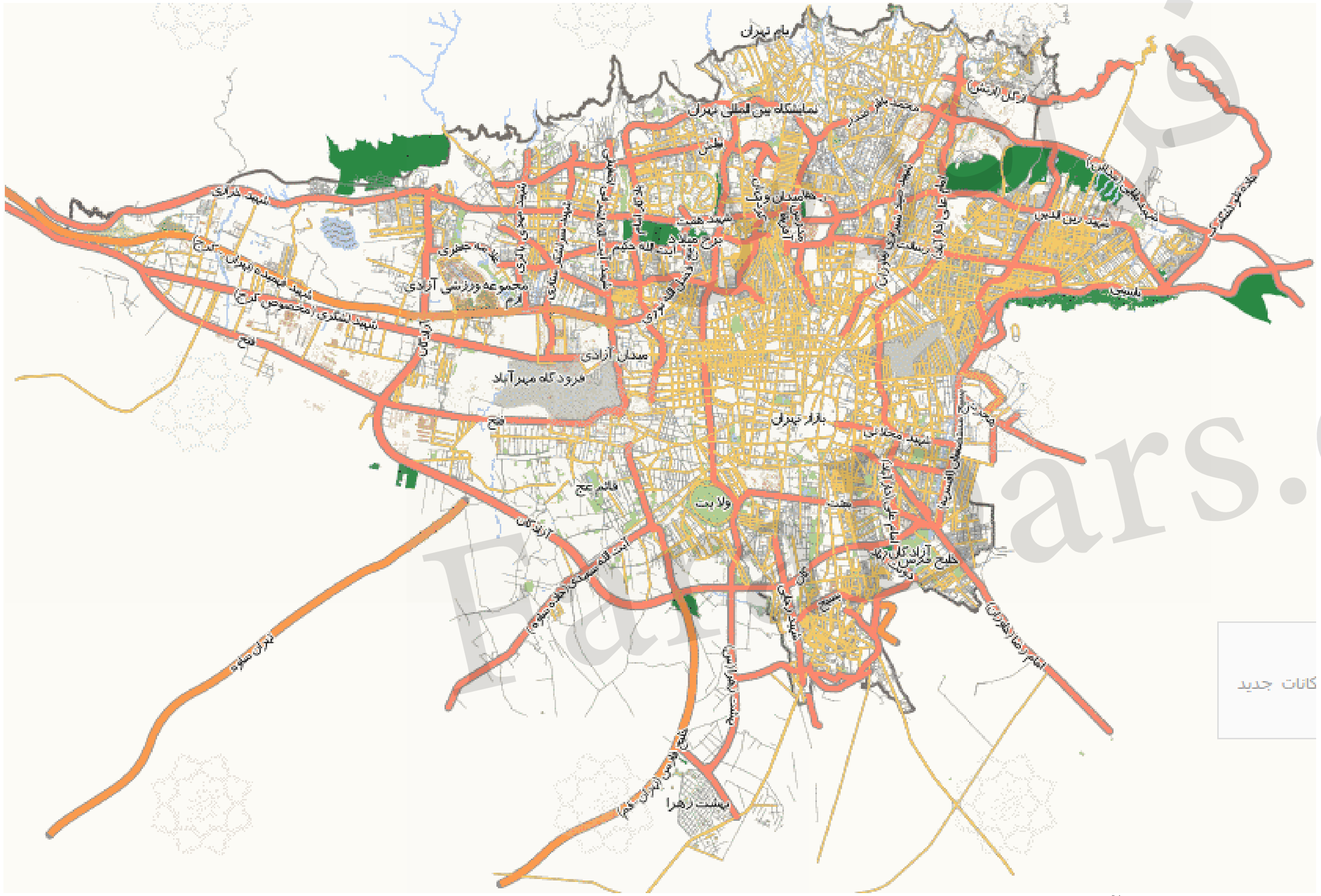
- در مدل های آماری معمولا به مکانیسم ارتباطات که بیان ژن ها یا پروتئین ها را کنترل می کنند توجهی نمی شود.
- در مدل های آماری به جزئیات مربوط به مسیر واکنش ها و اندرکنش های بین ژن ها و پروتئین ها توجه نمی شود.
- این عدم توجه باعث می شود که ما از نقش برخی از اجزا سلولی ناخواسته چشم پوشی کنیم.
- اکثر آزمون های آماری با فرض حالت پایا، به بررسی و اندازه گیری روابط بین ژن ها و پروتئین ها می پردازند و فاقد اطلاعات پویایی سامانه هستند.
- در مورد بیماری های پیچیده که فنوتیپ با زمان و تیمارهای مختلف تغییر می کند این مدل ها بایستی به روز شوند.
- در خیلی از عملکردهای زیستی در سطح سلولی، خصوصیات مکانی برای درک آن عملکرد ضروری است که در مدل های آماری بیان نمی شوند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

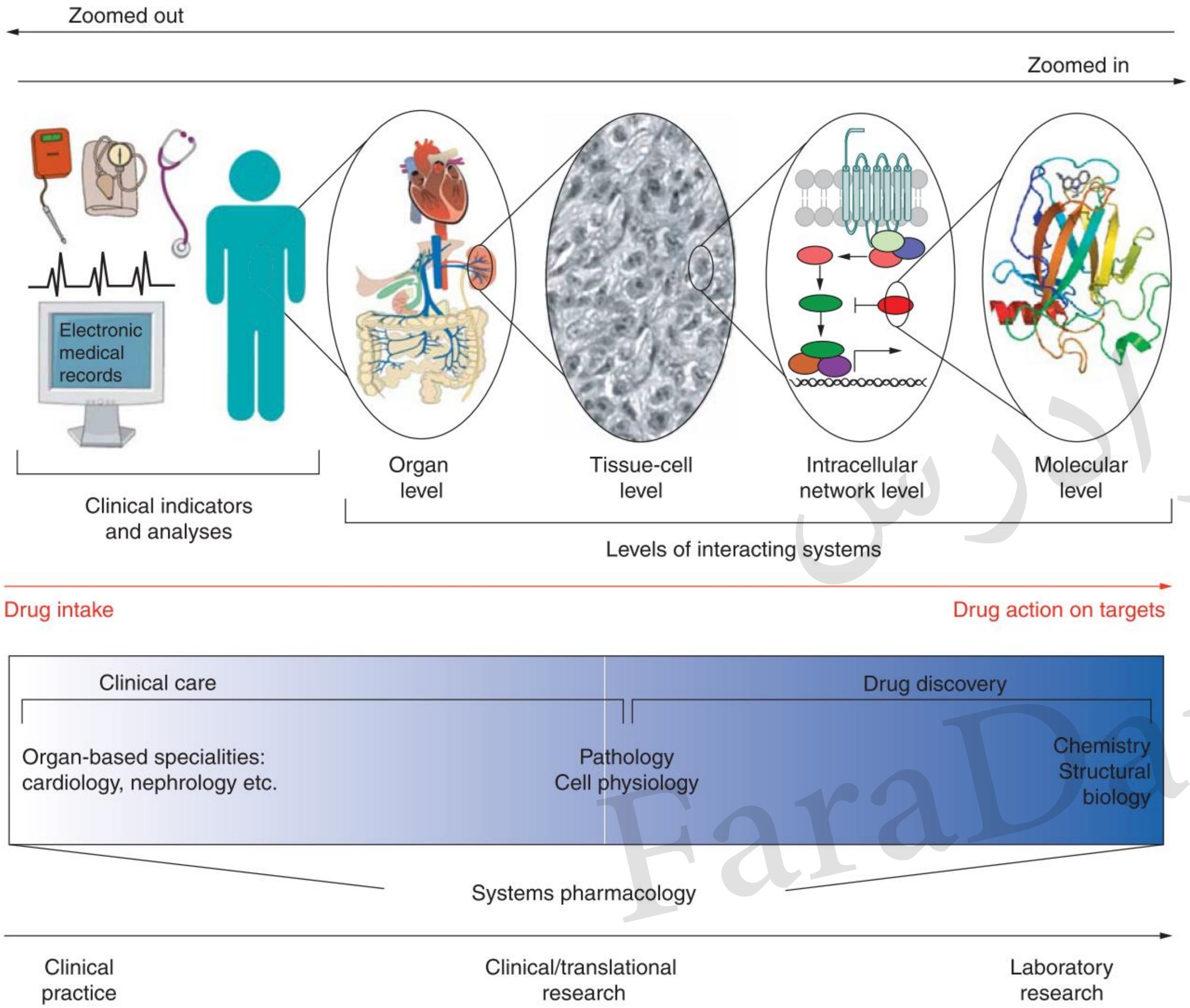
برای درک توپولوژی سامانه به مدل های شبکه نیازمندیم

- شبکه ها مثل یک نقشه ماهواره ای از توپولوژی کلی اطلاع می دهند.

- دانستن توپولوژی یا سازماندهی کلی سامانه یک بخش ضروری برای درک سامانه است.



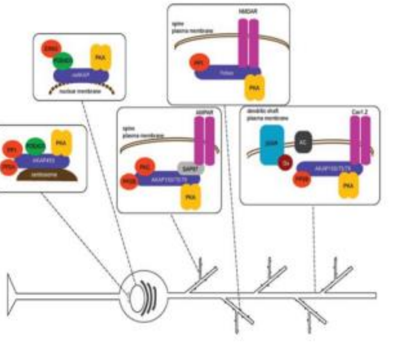
Faradars.org



Wist, A. D., Berger, S. I., & Iyengar, R. (2009).. *Genome Medicine*, *1*(1), 11.

- مدل های شبکه منعطف بوده و برای توصیف چند مقیاسی از سامانه مفیدند.
- تعریف یال این امکان را فراهم می کند که مدل تک مقیاسی باشد یا چند مقیاسی.
- برخی گره ها می توانند که در یک شبکه بخشی از یک مقیاس بوده یا بین مقیاسی باشند.
- برخی از شبکه این امکان را فراهم می کنند تا تغییرات در یک سطح را در سطوح دیگر پیگیری کنیم.

FaraDars.org فرادرس



Lipshtat, Neves & Iyengar (2009) Ann NY Acad Sci 1158:44

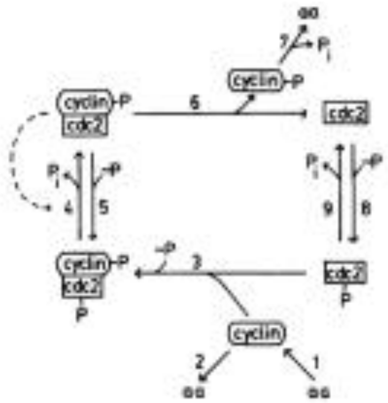
- مدل های شبکه توصیف مناسبی از توانایی سامانه در فرایند های تنظیمی ارائه می کنند.
- گراف های جهت دار و علامت دار برای یافتن حلقه های پیش خوران و پس خوران موردنیاز هستند.
- پردازش اطلاعات توسط این موتیف ها منجر به تغییر در نسبت و روابط بین ورودی ها و خروجی های سامانه می شود.
- برای درک تغییرات مرتبط با بیماری های می توان از این شبکه های جهت دار و علامت دار استفاده کرد.
- مدل های شبکه حال حاضر نمی توانند ورودی های بیوفیزیکی مانند ولتاژ یا نیرو را شبیه سازی کنند.
- پیام نیروهای خارج سلولی به مسیرهای بیوشیمیایی شبکه پیام رسانی منتقل می شود و به نوبه خود تولید نیرو توسط اسکلت سلولی توسط پروتئین های اکتین و میوزین را تحت تاثیر قرار می دهد. این اندرکنش ها در مدل های متداول شبکه قابل مدلسازی نیست.
- ولتاژ غشا با وضعیت سلولی از طریق کانال های یونی مختلف ارتباط برقرار می کند در حالی که در مدل های سلولی متداول وارد نشده اند.
- چگونگی ساخت مدل های شبکه مخلوط بیوشیمیایی و بیوفیزیکی از مسائل باز است.

فرادرس
فرادرس یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org

مدل های پویا

فرادرس
فرادتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

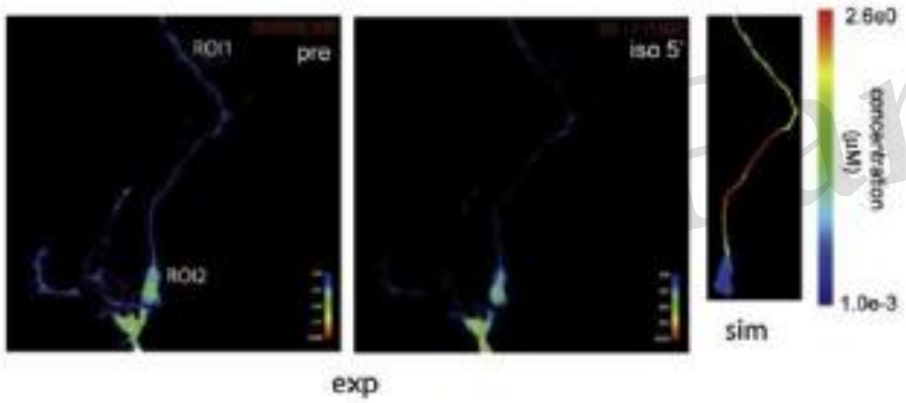
- مدل های پویا می توانند رفتار سامانه را بر حسب زمان یا مکان به صورت دقیق توصیف کنند.
- مدل ODE چرخه سلولی که توسط Tyson ارائه شد نشان داد که چگونه یک مدل ساده که حاوی ترکیبات کلیدی است می تواند به صورت دقیق رفتار پیچیده سلولی مثل تکثیر سلولی را بیان کند.
- مدل های PDE می توانند پیام رسانی را بر حسب مکان با دقت قابل قبولی شبیه سازی کنند.
- مدل های پویا می توانند پیشرفت سامانه را به صورت احتمالاتی نیز به صورت دقیق توصیف کنند.
- خیلی از فرایند های سلولی مهم به طور ذاتی اتفاقی یا استوکاستیک هستند، مانند: رهاسازی نوروترانسمیترها، مهار بیان ژن ها یا آغاز تشکیل فیلاپودیا.



Tyson JJ (1991)
PNAS 88: 7382

Table 1. Kinetic equations governing the cyclin–cdc2 cycle in Fig. 1

$$d[C2]/dt = k_6[M] - k_8[\sim P][C2] + k_9[CP]$$
$$d[CP]/dt = -k_3[CP][Y] + k_8[\sim P][C2] - k_9[CP]$$
$$d[pM]/dt = k_3[CP][Y] - [pM]F([M]) + k_5[\sim P][M]$$
$$d[M]/dt = [pM]F([M]) - k_5[\sim P][M] - k_6[M]$$
$$d[Y]/dt = k_1[aa] - k_2[Y] - k_3[CP][Y]$$
$$d[YP]/dt = k_6[M] - k_7[YP]$$

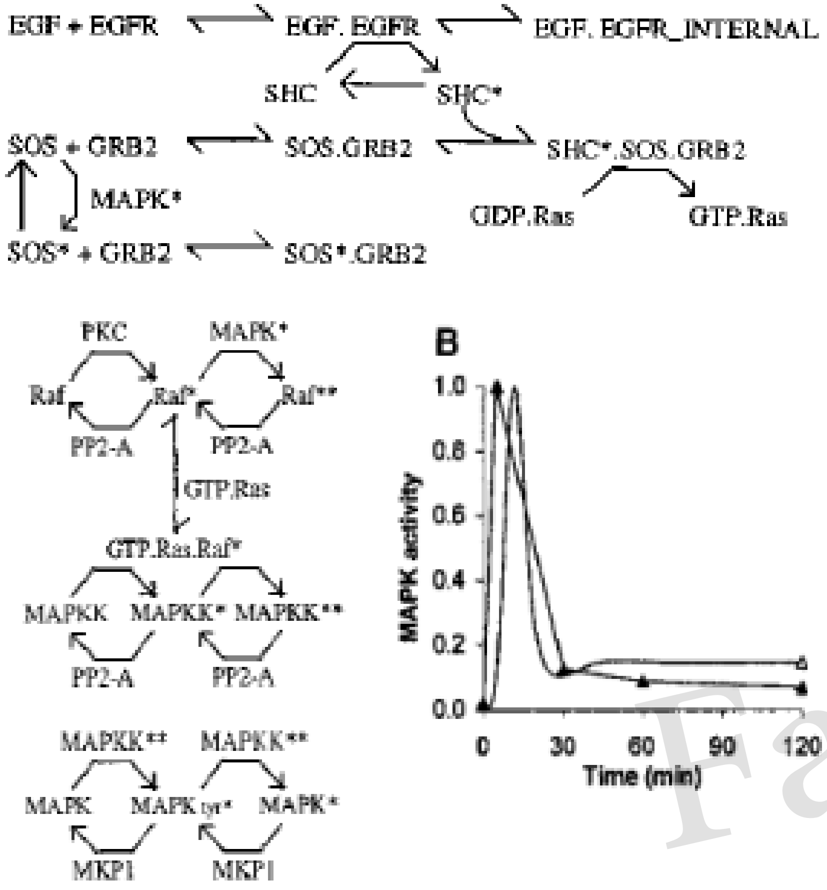


Neves et al (2008) Cell 133:666

فرادرس
FaraDars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

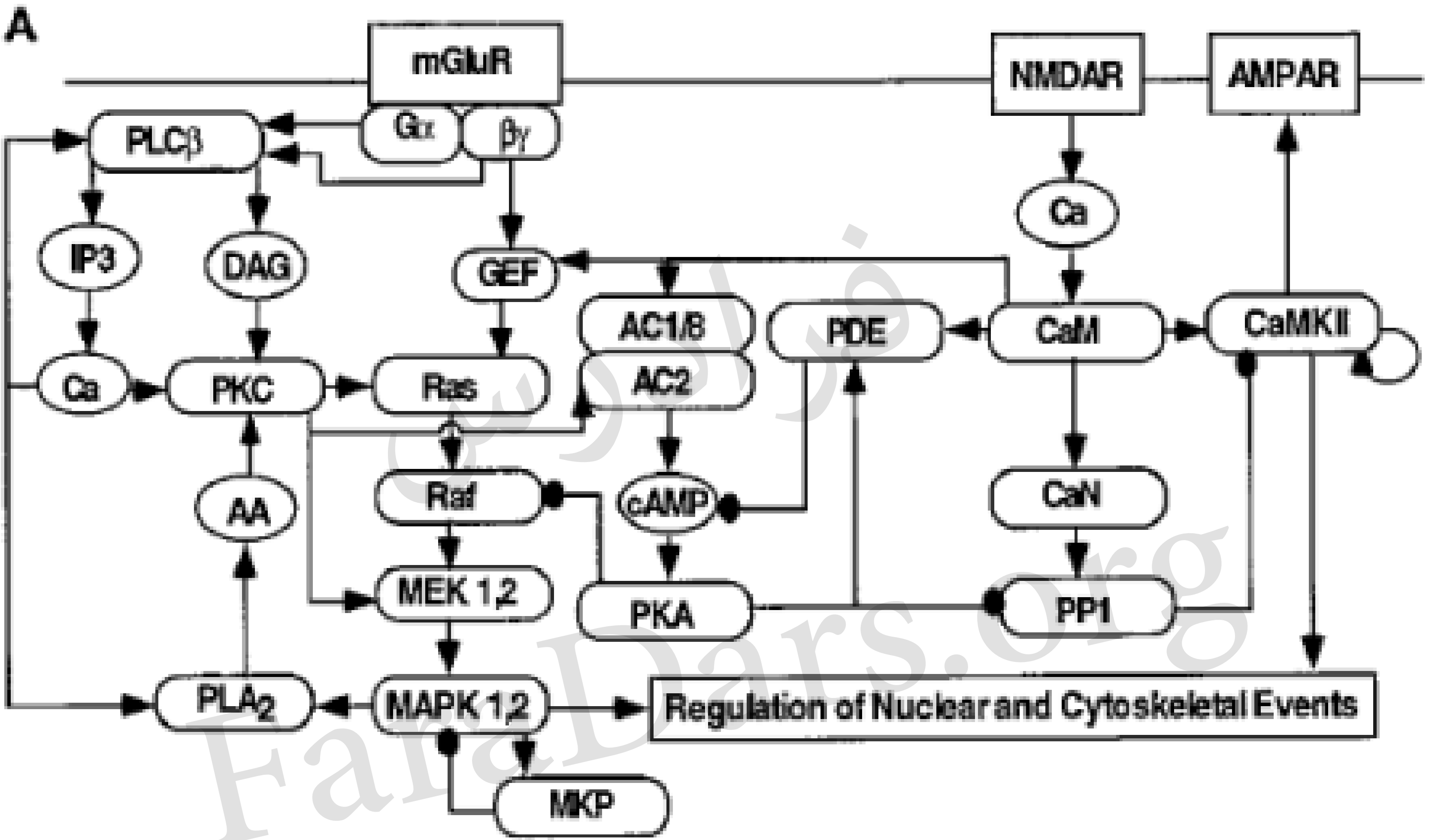
مدل های پویا



Bhalla & Iyengar (1999) Science 283:381

- مدل های پویای بزرگ نیازمند دانش کافی در مورد تعداد بسیار زیاد پارامترها و مقادیر اولیه هستند.
- همانطور که در تصویر می بیند مقایسه نتایج آزمایشگاهی از لحاظ زمانی خیلی مناسب نیست گرچه از لحاظ شدت به خوبی شبیه سازی صورت گرفته است.
- شرایطی که آزمایش صورت گرفته تا حدودی متفاوت است. یعنی در یک سلول کامل با وجود شبکه ها و مسیرهای متنوع دیگر صورت گرفته است اما مدل فقط بخش کوچکی را مدلسازی کرده است.
- گاهی بدست آوردن پارامترها و مقادیر اولیه غیر ممکن است.
- فقدان داده محدودیت اصلی مدل های پویای در مقیاس بزرگ است.

فرادرس
FaraDars.org



Bhalla & Iyengar (1999) Science 283:381

خلاصه

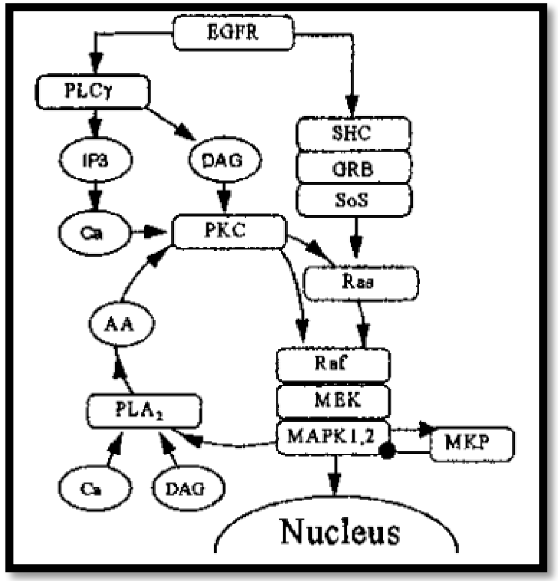
- هر یک از رویکرد های مختلف مدل سازی با توجه به دانشی که فراهم می کنند، توانایی ها و محدودیت های خاص خودشان را دارند.
- مدل های آماری در تهیه «تصویری بزرگ» کلی از ارتباطات بین اجزا و ترکیبات سلولی بسیار مفید هستند اما درباره سازوکار ارتباطات اطلاعی نمی دهند.
- مدل های شبکه برای درک سازماندهی سامانه و توانایی آن در پردازش اطلاعات و تنظیم ضروری هستند اما تغییرات سامانه بر حسب زمان را پیش بینی نمی کنند.
- مدل های پویا در درک و پیش بینی تغییرات سامانه بر حسب زمان یا مکان کمک می کنند اما امکان ساخت مدل های پویای بزرگ به علت ساختار مدل و ثوابت موردنیاز نیست.
- برای درک و پیش بینی فراگیر از سامانه ها تمام رویکرد های مدلسازی مورد نیاز است.

خواص نوظهور

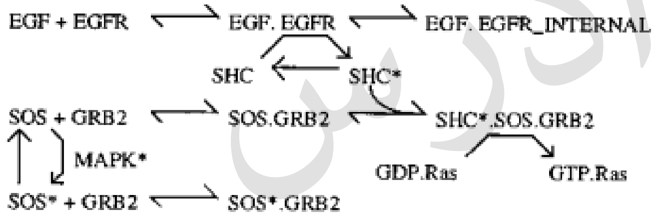
Bhalla and Ravi Iyengar, U. S. (1999). Emergent Properties of Networks of Biological Signaling Pathways. ***Science***, *283*(5400), 381–387.

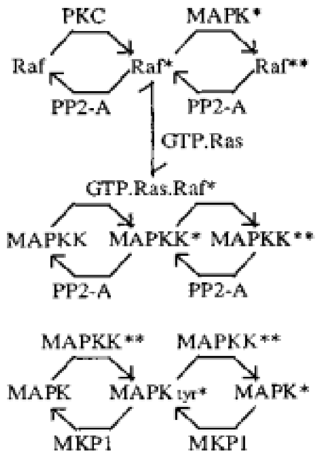
- خواص نوظهور چیست؟
  - یک ویژگی نوظهور، ویژگیی است که در کل یک سامانه وجود دارد و به اجزا آن سامانه تعلق ندارد. خواص نوظهور یک سامانه زیستی شامل مواردی از قبیل: دوپایایی، حساسیت فوق العاده، استواری و غیره.
- دوپایایی یا پایداری دوگانه چیست؟
  - یک توانایی در سامانه که منجر به ایجاد دو حالت پایدار شده و سامانه می تواند بین این دو حالت تغییرحالت بدهد.

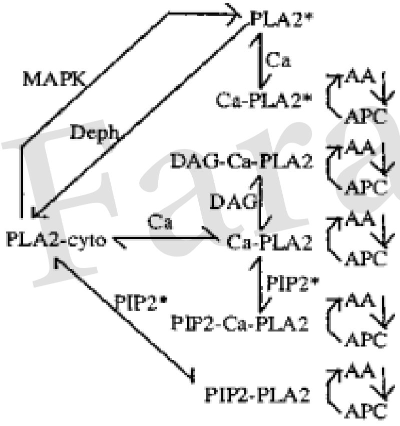
تحلیل پویای یک سامانه دوپایا



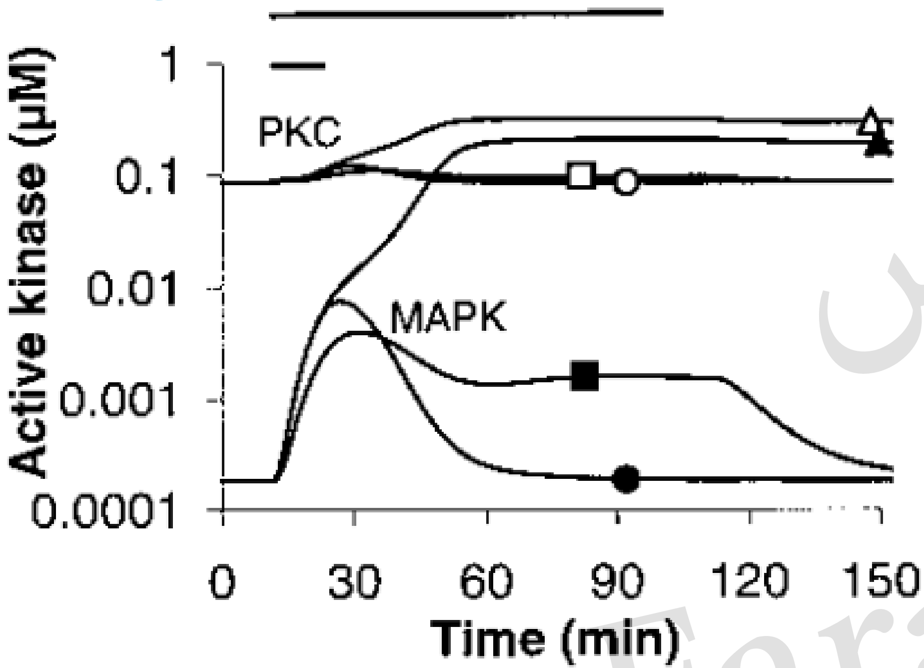
- ساخت یک مدل ODE
  - تعیین واکنش های دخیل در مدل
  - تعیین پارامترهای مرتبط با واکنش های سامانه (نرخ واکنش و غلظت مواد اولیه)
  - ساخت مدل به صورت ماژولار
  - پیروی مدل از قوانین
    - بقای جرم
    - برگشت پذیری



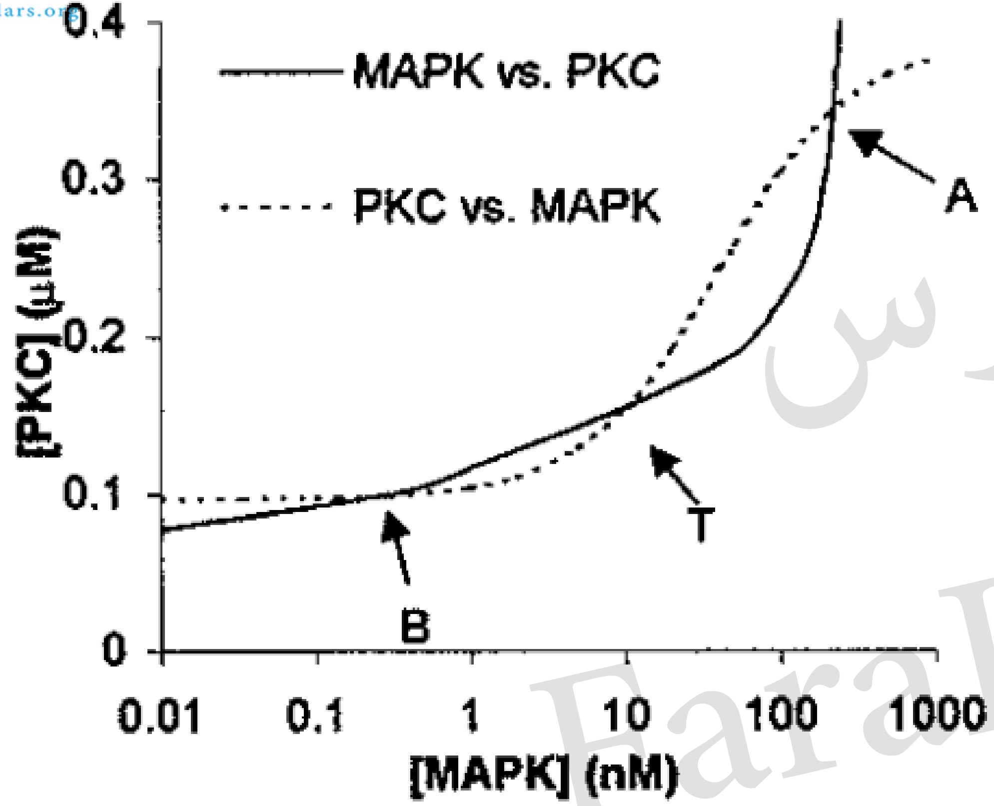




FaraDars.org

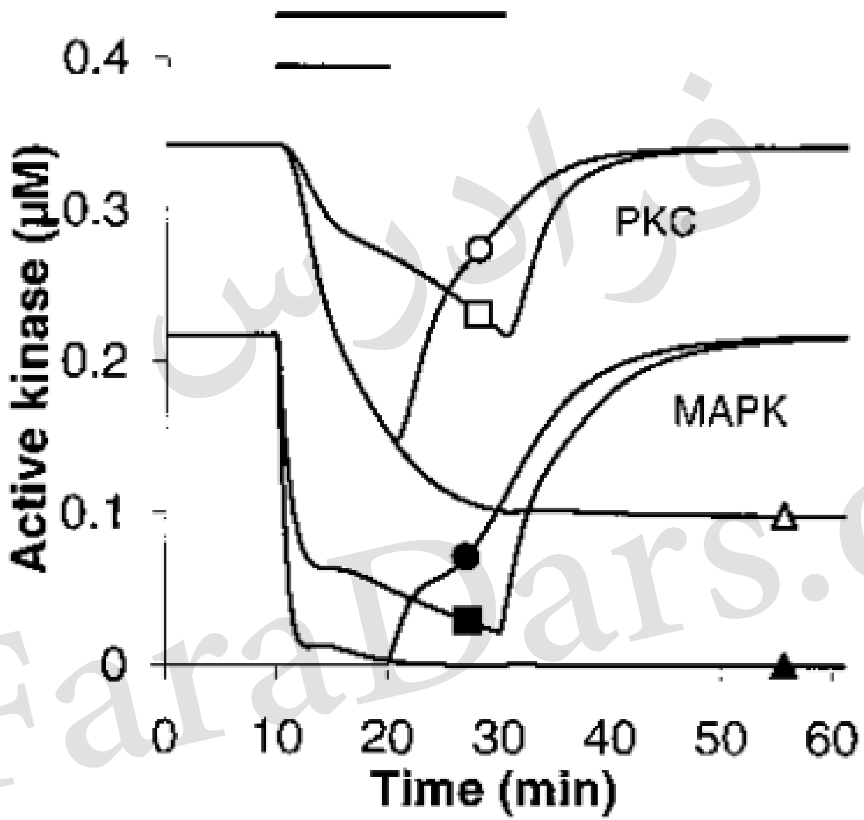


- شبیه سازی مدل، شرایطی که شاهد پاسخ گذرا یا پایدار هستیم را تعیین کرد
- سیگنال های کوچک یا کوتاه مدت نمی توانند موجب فعالسازی طولانی پروتئین کینازها بشوند.
- سیگنالی که شدت (۵ نانومولار) و مدت زمان (۱۰۰ دقیقه) مناسبی داشته باشد، می تواند سامانه را به سمت حالت فعال ببرد.
- چگونه این اتفاق می افتد؟



- در این نمودار اثر فعالیت MAPK روی فعالیت PKC و برعکس نمایش داده شده است
- سه نقطه تقاطع دو نمودار:
  - A فعال
  - T حدآستانه
  - B پایه

• این مدل استوار نیز هست.



چرا یافتن چنین رفتارهایی از سامانه شبکه پیام رسانی سلولی جالب توجه است؟

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

- در سال ۱۹۹۵-۱۹۹۶ تصور می شد که وجود پاسخ پایدار و طولانی مدت سیگنال در این شبکه ناشی از:
  - جهش های فعال کننده در پروتئین هایی مثل Src یا Ras باعث فعالیت مداوم این مسیر می شود
  - وجود فعالیتADP ریبوزیلاسیون توسط توکسین باکتریایی مثل توکسین وبا روی پروتئین هایی مثل Gs منجر به فعالیت مداوم آدنیلات سیکلاز و تولید cAMP می شود.
- بنابراین اینکه همراهی اجزا گونه وحشی باهم منجر به نمایش چنین رفتاری می شود کاملا غیرقابل پیش بینی بود.

فرادرس
FaraDars.org

مثال هایی از سامانه های دوپایا

- اپران lac در ای کولای

Novick, A., & Weiner, M. (1957). ENZYME INDUCTION AS AN ALL-OR-NONE PHENOMENON. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *43*(7), 553–66.

- چرخه سلولی در تخم غورباقه

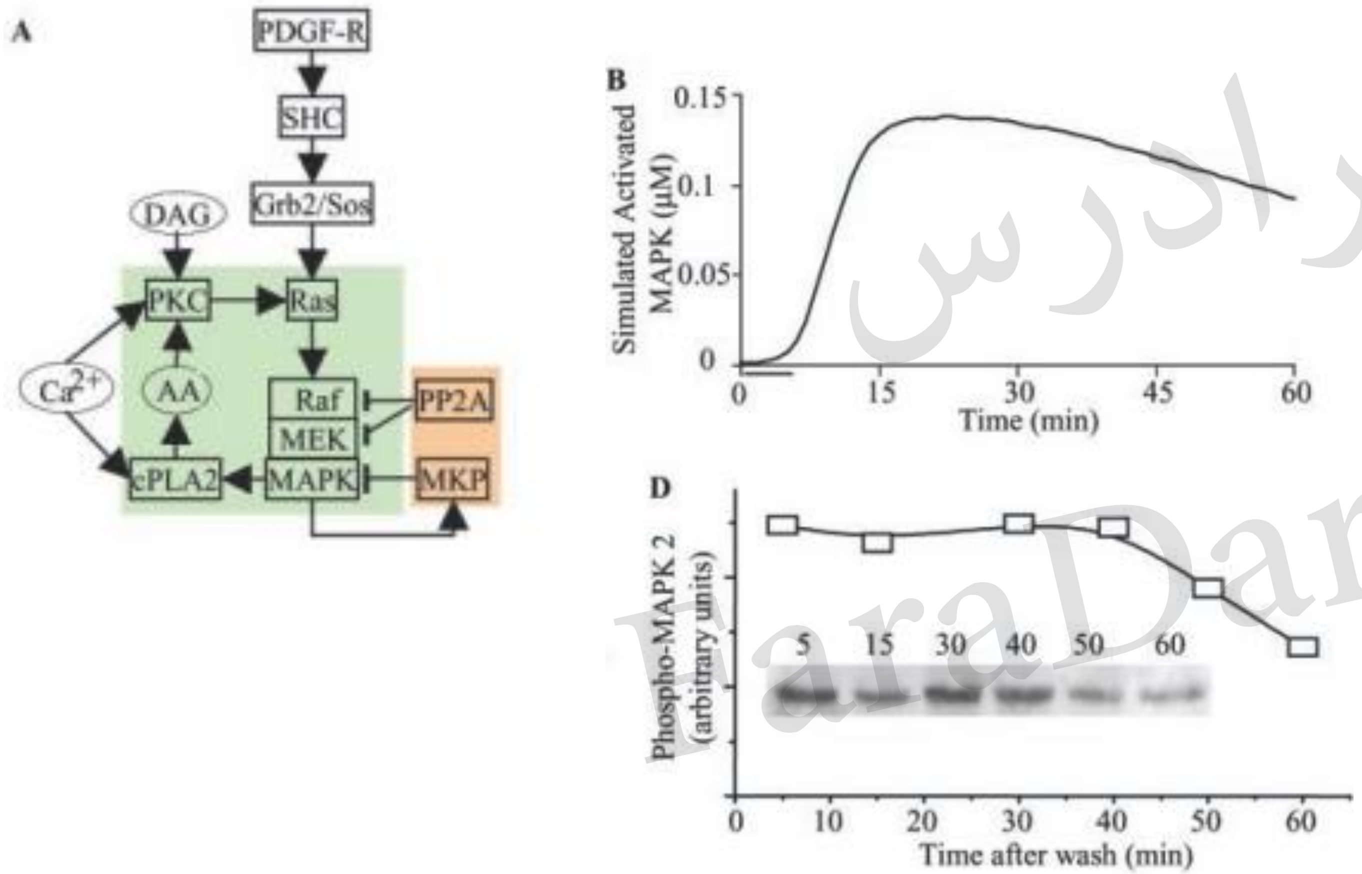
Ferrell, J. E. (2002). Self-perpetuating states in signal transduction: positive feedback, double-negative feedback and bistability. *Current Opinion in Cell Biology*, *14*(2), 140–8.

- فعالیت الکتریکی در مغز رت و خوک آفریقایی

Loewenstein, Y., Mahon, S., Chadderton, P., Kitamura, K., Sompolinsky, H., Yarom, Y., & Häusser, M. (2005). Bistability of cerebellar Purkinje cells modulated by sensory stimulation. *Nature Neuroscience*, *8*(2), 202–11.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
فرادرس
FaraDars.org

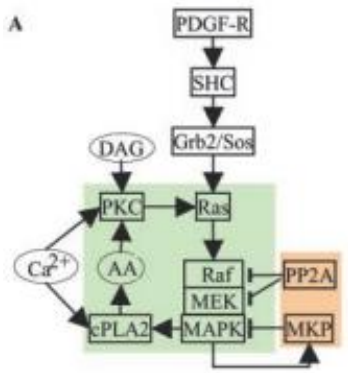
چگونه رفتارهای پیش بینی شده را با روش های آزمایشگاهی بررسی کنیم؟

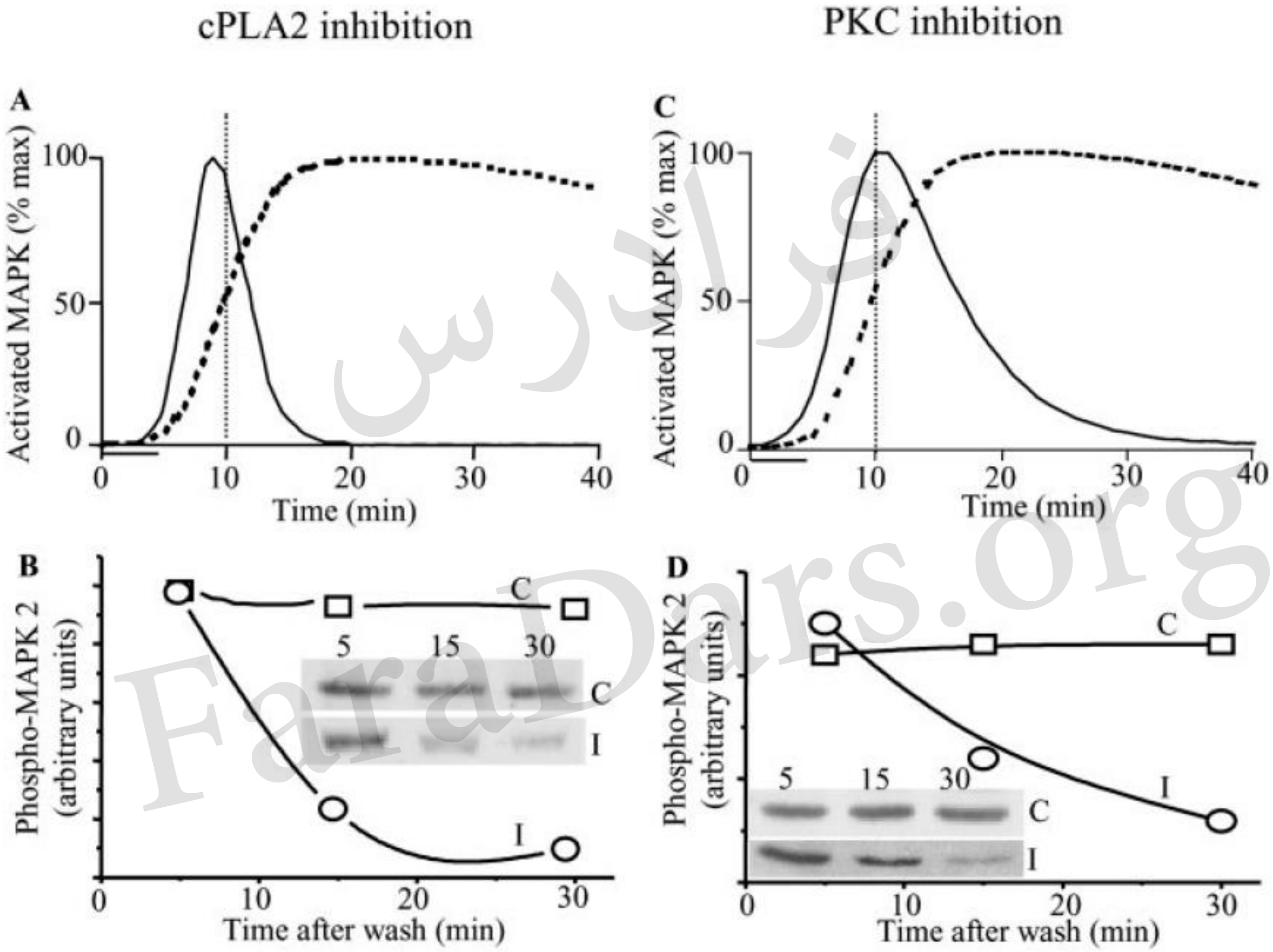


Bhalla, U. S., Ram, P. T., & Iyengar, R. (2002). *Science*, *297*(5583), 1018–23.

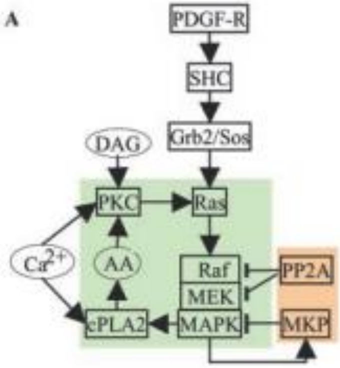
- با استفاده از سلول های فیبروبلاست و فاکتور رشد PDGF
  - شبیه سازی
  - آزمایش

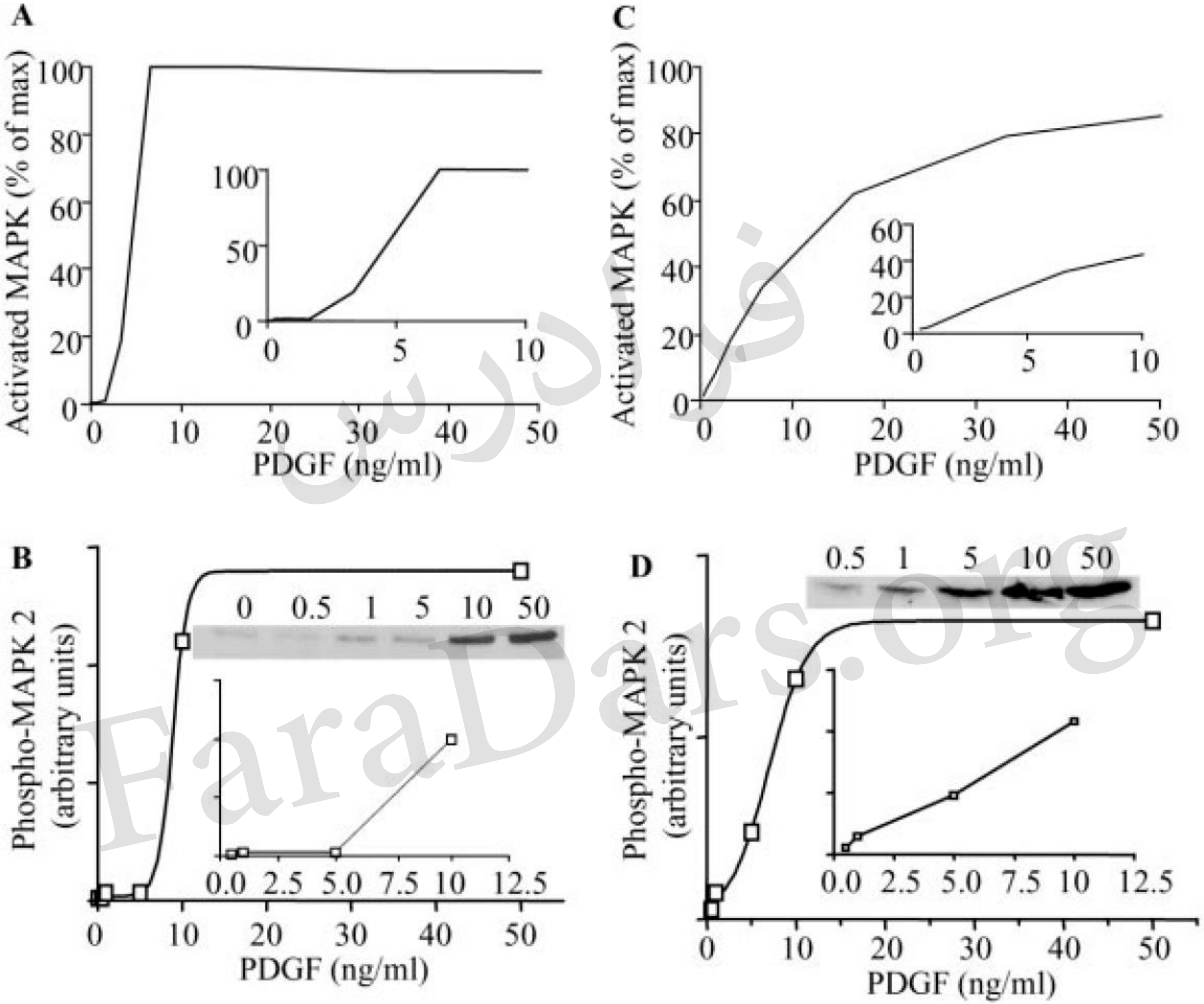
تایید توپولوژی زیرشبکه





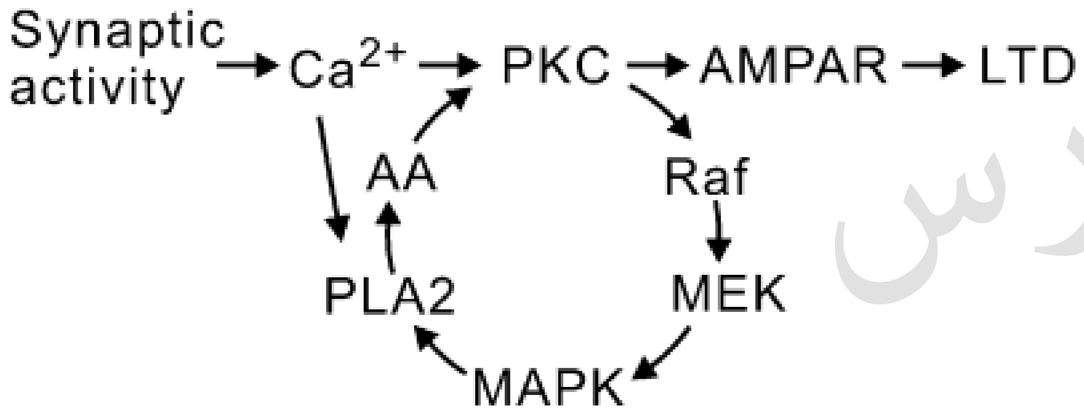
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

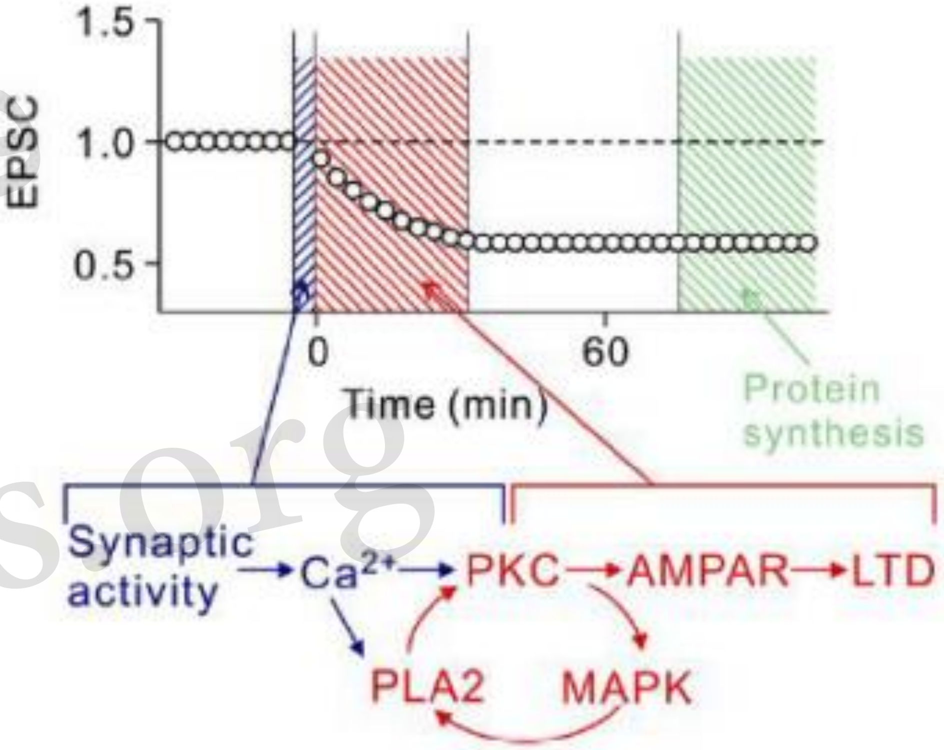




فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

مثالی دیگر



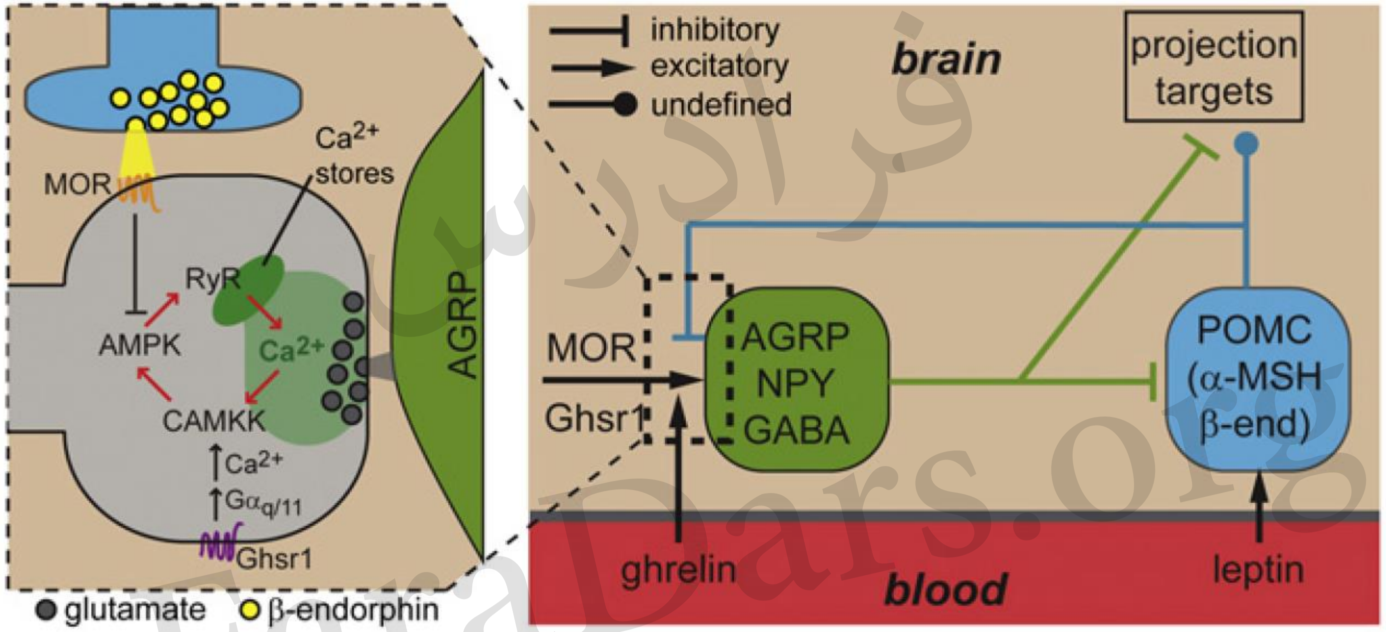


FaraDars.org
فرادرس

Tanaka, K., & Augustine, G. J. (2008). A positive feedback signal transduction loop determines timing of cerebellar long-term depression. *Neuron*, *59*(4), 608–20.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

دوپایایی به شما یادآوری می کند که گرسنه هستید



خلاصه

- خواص نوظهور مانند دوپایایی در سطح رفتار سامانه است که از اندرکنش بین اجزا حاصل می شود.
- واکنش های متصل به هم در ساختار یک حلقه پیش خوران مثبت منجر به بروز رفتار دوپایایی سامانه می شود.
- رفتار دوپایایی می تواند نقش حافظه را در سامانه بازی کند.
- این رفتار در بازه وسیعی از سامانه های زیستی از موجودات ساده تا پیچیده مشاهده شده است.

فراحساسیت چیست؟

- اگر یک پاسخ خروجی نسبت به تغییرات محرک ورودی نسبت به یک معادله هایپربولیک (میکائیلیس منتن) حساس تر باشد

- این ویژگی از پایه ای ترین ویژگی های نوظهور است چرا که فقط با وجود دو آنزیم که روی یک سوبسترا فعالیت می کنند، اتفاق می افتد. در حالی که هیچ یک به تنهایی این قابلیت را ندارند.

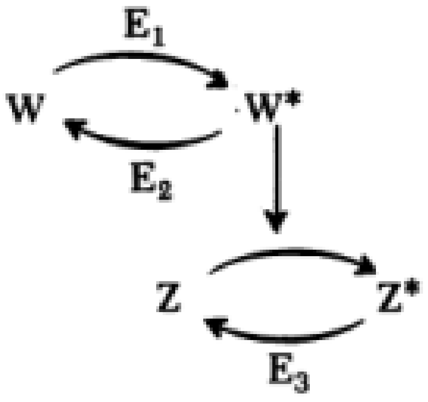
FaraDars.org فرادرس

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

یک سامانه فراحساس

$$W + E_1 \underset{d_1}{\overset{a_1}{\rightleftarrows}} WE_1 \overset{k_1}{\rightarrow} W^* + E_1 \qquad [1]$$

$$W^* + E_2 \underset{d_2}{\overset{a_2}{\rightleftarrows}} W^*E_2 \overset{k_2}{\rightarrow} W + E_2. \qquad [2]$$

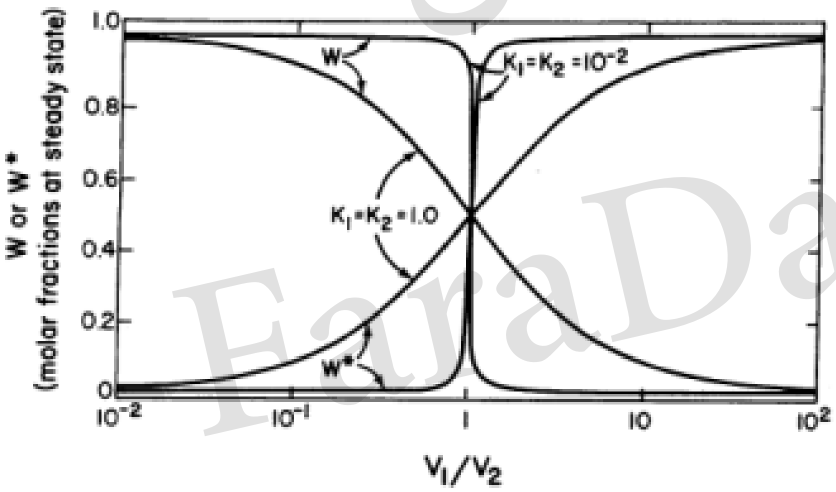


$V_1 = k_1 E_{1T},\ V_2 = k_2 E_{2T},$

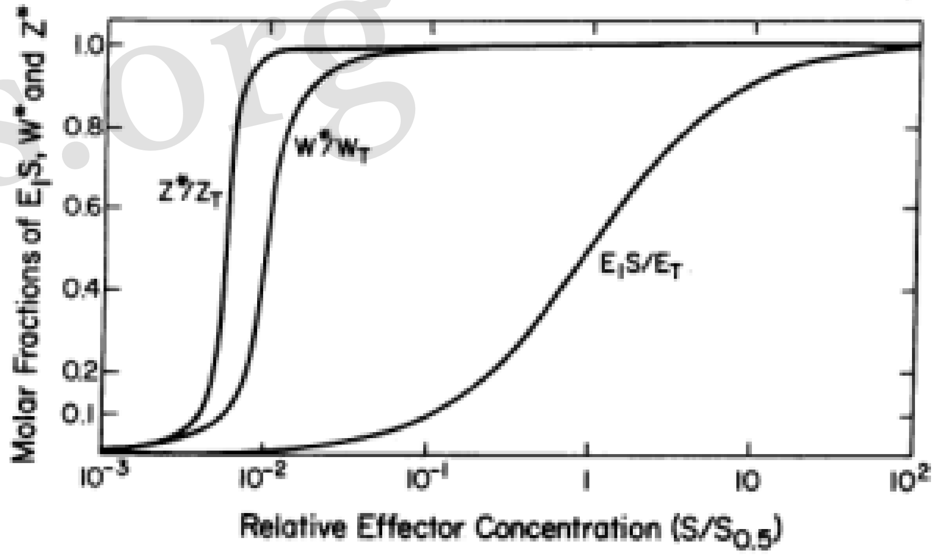
$K_1 = \frac{d_1 + k_1}{a_1 W_T} = K_{m1}/W_T,$

and $K_2 = \frac{d_2 + k_2}{a_2 W_T} = K_{m2}/W_t$

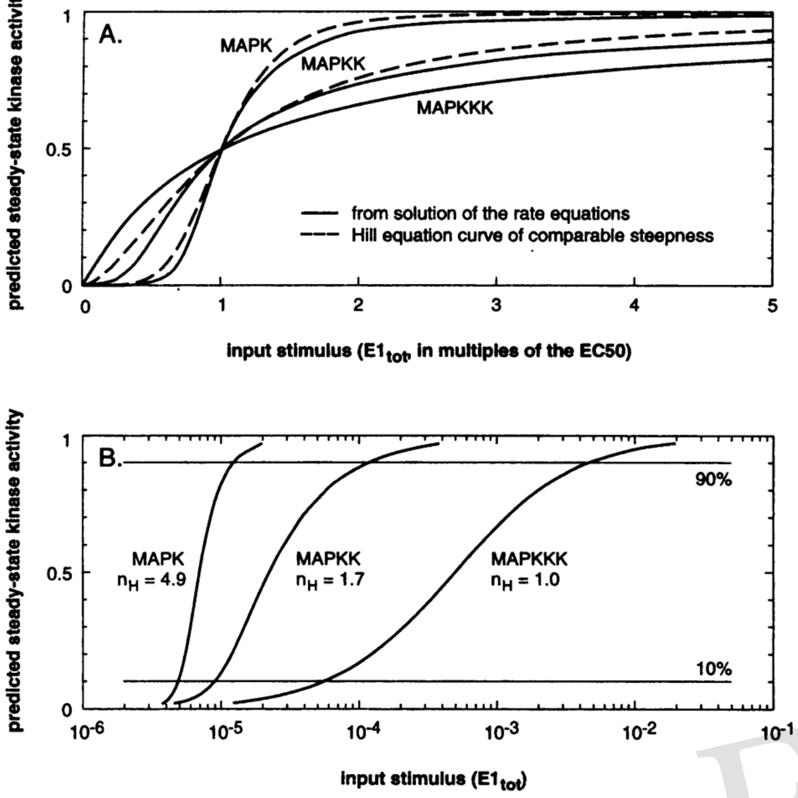
$$W^* = \quad = \frac{K_2}{K_1 + K_2}.$$

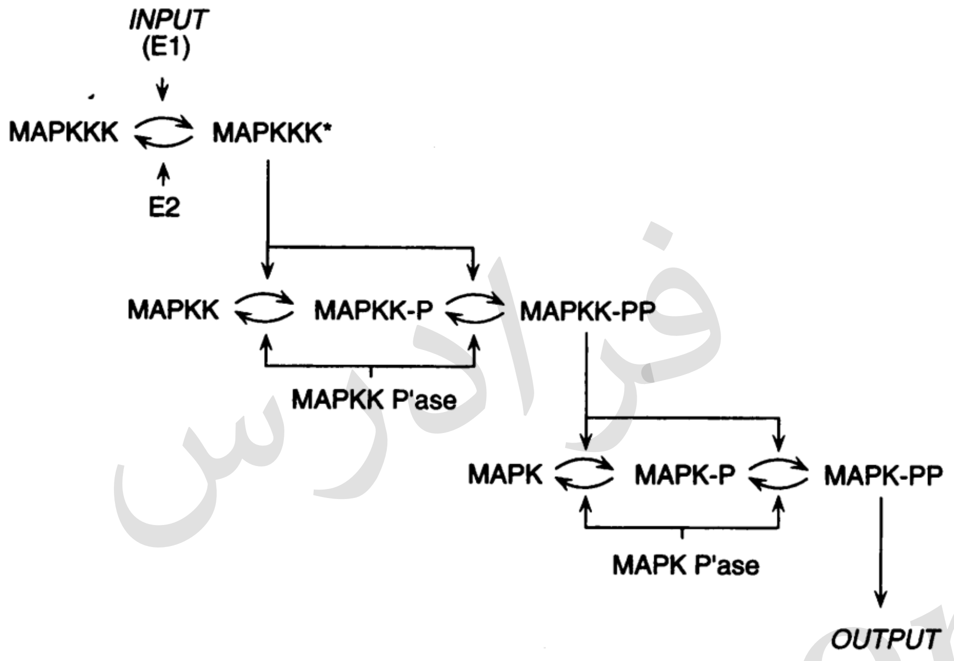


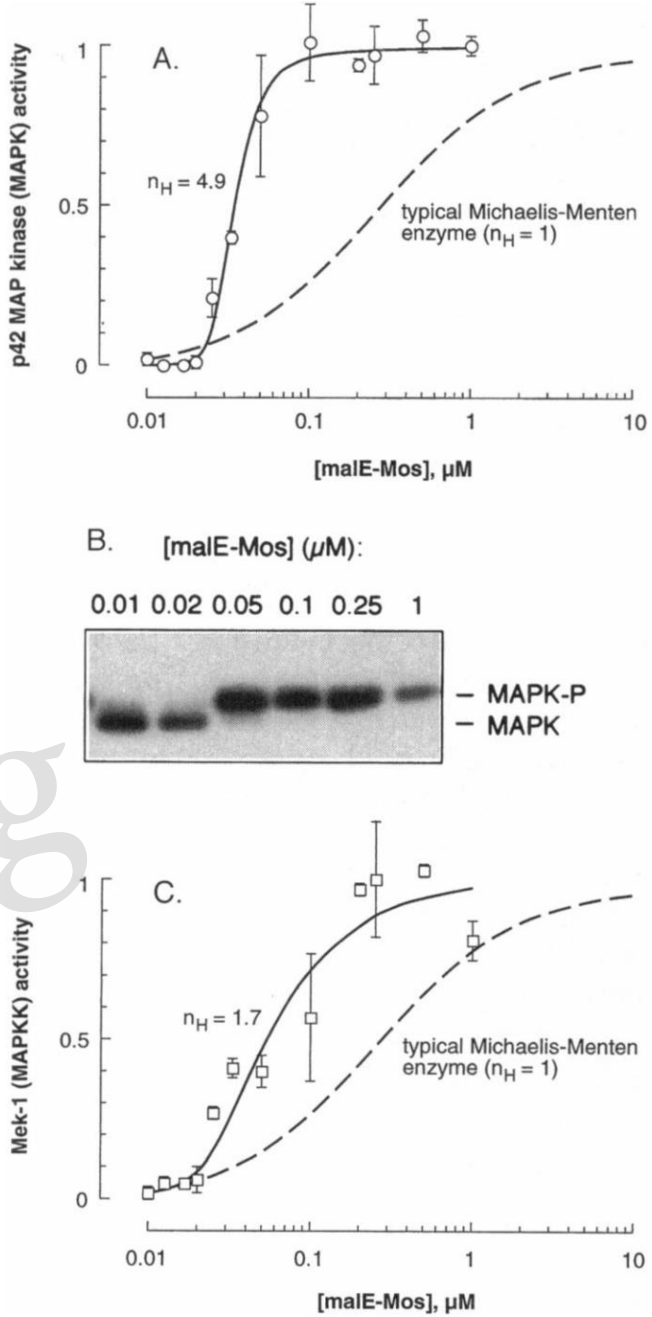
Goldbeter and Koshland (1981) PNAS 78: 6840



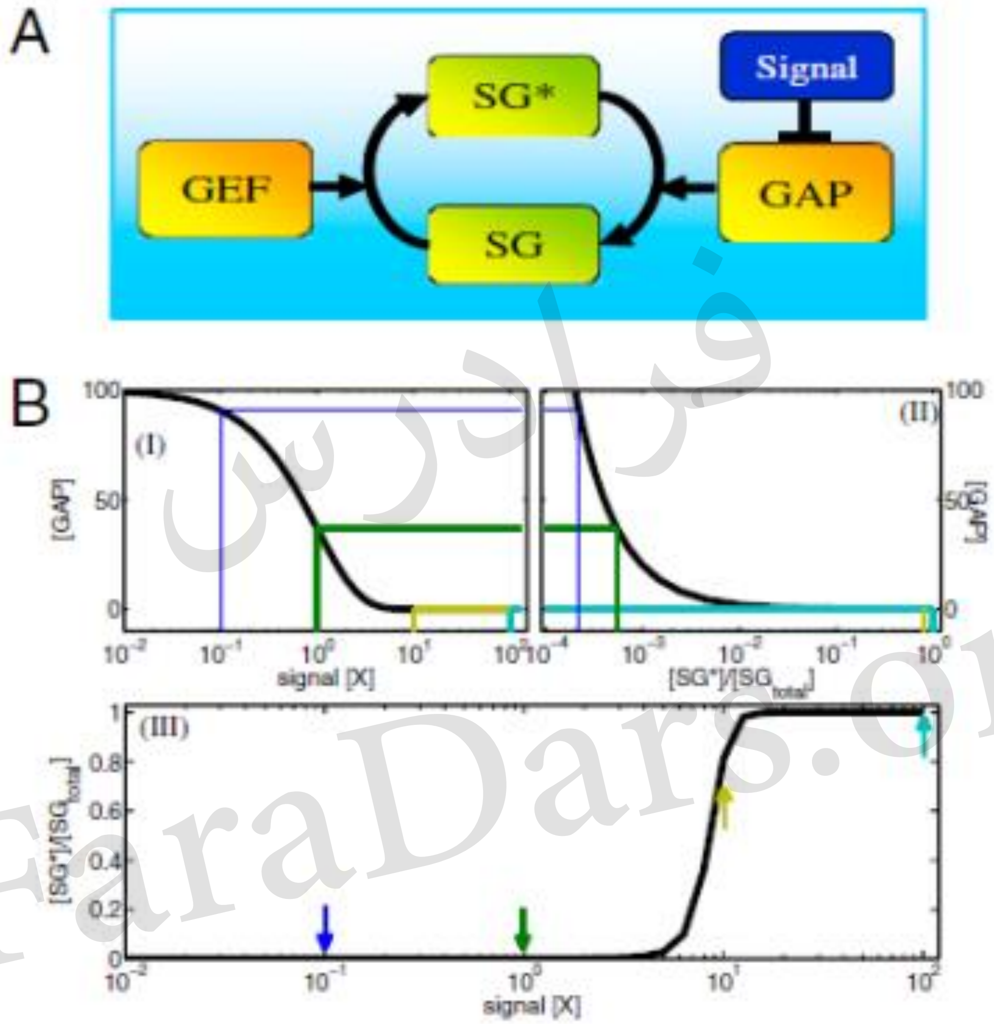
فرادرس
FaraDars.org







Huang, C. Y., & Ferrell, J. E. (1996). *PNAS*, *93*(19), 10078–83.



Lipshtat A.et al (2010) PNAS 107:1247

چرا فراحساسیت در تنظیم سلولی اهمیت دارد؟

- از آنجایی که چرخه های فسفریلاسیون/دفسفریلاسیون و جی تی پی آز از مهمترین بخش ها در تنظیم سلولی هستند، توانایی تغییر ناگهانی وضعیت در آنها نقش زیادی در سلول ایفا می کند.

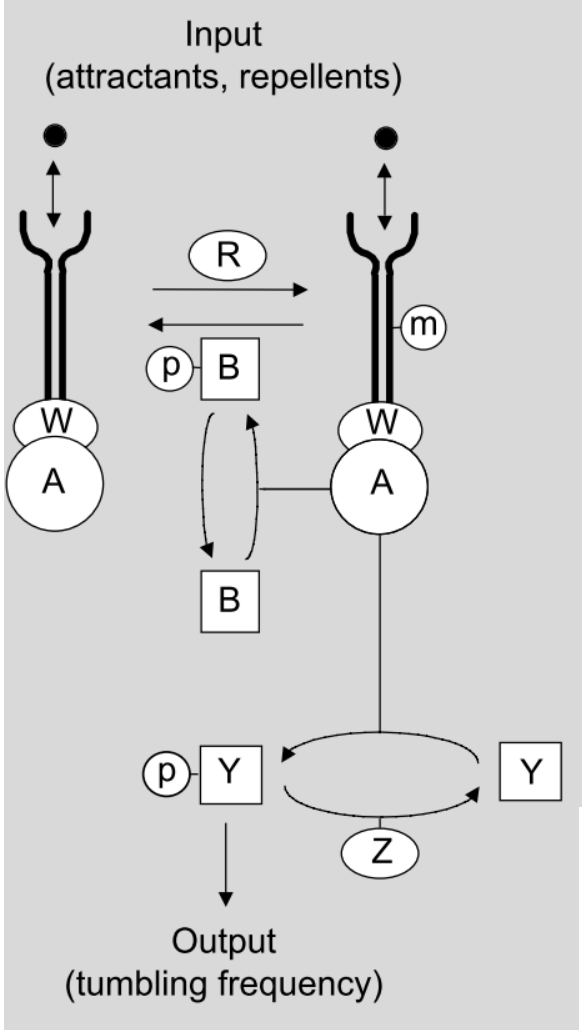
- فراحساسیت در مسیرها وجود دارد و به ساختار های حلقه ها نیاز ندارد. مثل واکنش رفت و برگشت آنزیمی

- حساسیت فوق العاده تاثیرات متعددی دارد از جمله تقویت محرک، افزایش دوره تحریک و تغییر وضعیت وابسته به مکان.

استواری چیست؟

- توانایی یک سامانه در جهت حفظ بدون تغییر عملکرد حتی در زمانی که ساختار توپولوژی یا پارامترها تغییر کنند را استواری گویند.

- این توانایی ناشی از وجود یک سامانه با اندرکنش ها مختلف (مسیرهای جبرانی) است.



یک سامانه استوار

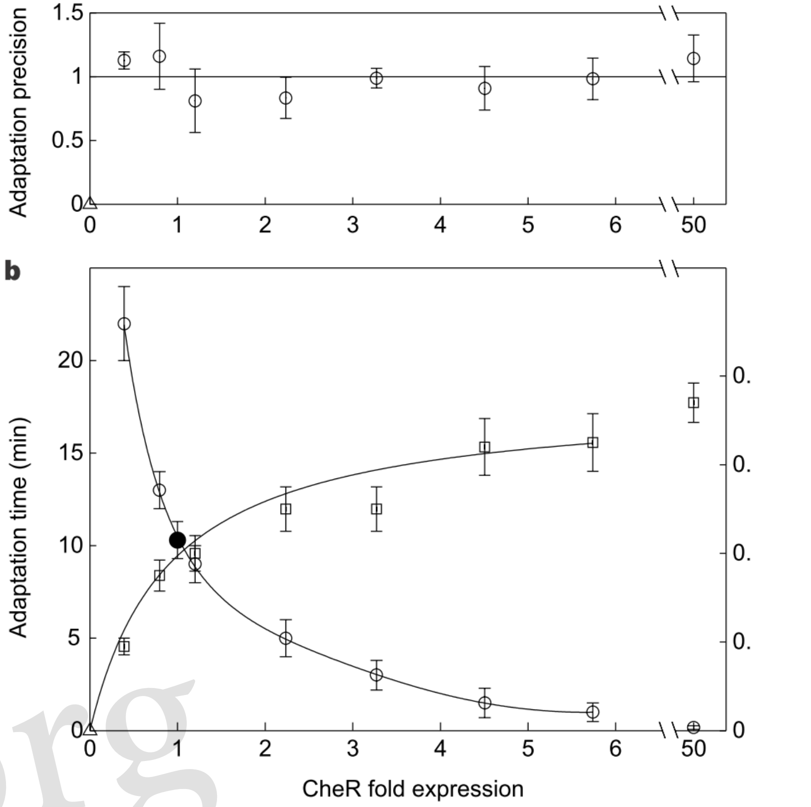
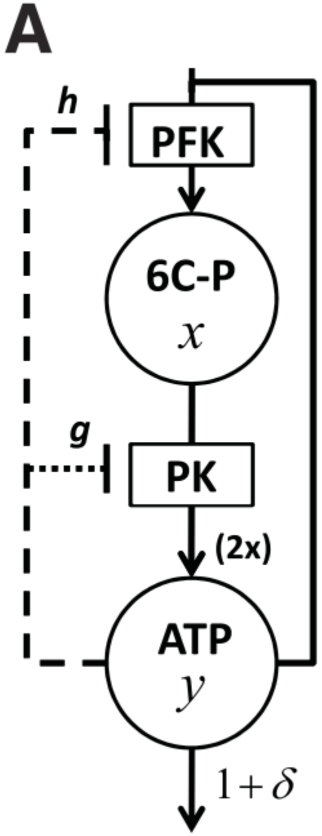


Table 1 Effect of variation in chemotaxis protein levels on behaviour

Protein varied	Fold expression	Strain background	Steady-state tumbling frequency (s^{-1})	Adaptation time (min)	Precision of adaptation
Wild type	1.0	Wild type (RP437)	0.44 ± 0.03	10 ± 1	0.98 ± 0.05
CheB*	0.4 ± 0.1	ΔcheB (RP4972)	0.66 ± 0.05	7 ± 1	0.98 ± 0.12
CheB*	12 ± 3	ΔcheB (RP4972)	0.14 ± 0.02	15 ± 1	1.09 ± 0.11
CheBc†	~1‖	ΔcheB (RP4972)	0.74 ± 0.06	9 ± 2	0.90 ± 0.13
CheY‡	0.2 ± 0.1	ΔcheY,Z (RP5231)	0.24 ± 0.04	11 ± 3	1.04 ± 0.08
CheZ	0	ΔcheZ (RP1616)	1.6 ± 0.1	10 ± 2	1.1 ± 0.14
Tar, Tap, CheR,B,Y,Z§	5 ± 2¶	Wild-type (RP437)	0.30 ± 0.06	3 ± 1	1.04 ± 0.07

Alon, U., Surette, M. G., Barkai, N., & Leibler, S. (1999). Robustness in bacterial chemotaxis. *Nature*, *397*(6715), 168–71.

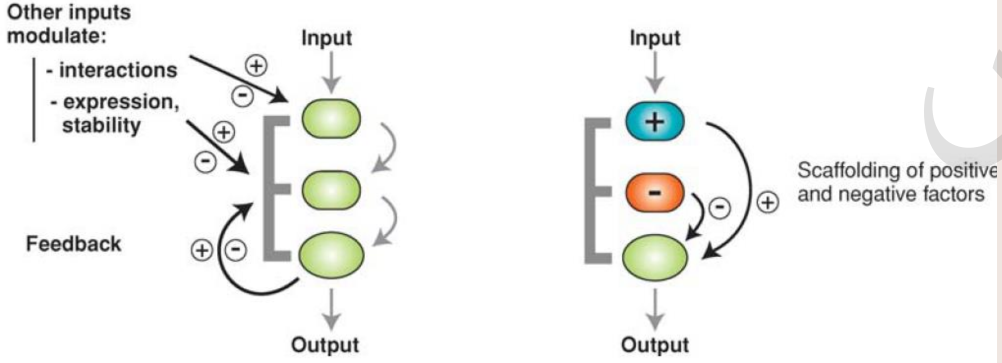
فرادرس
FaraDars.org



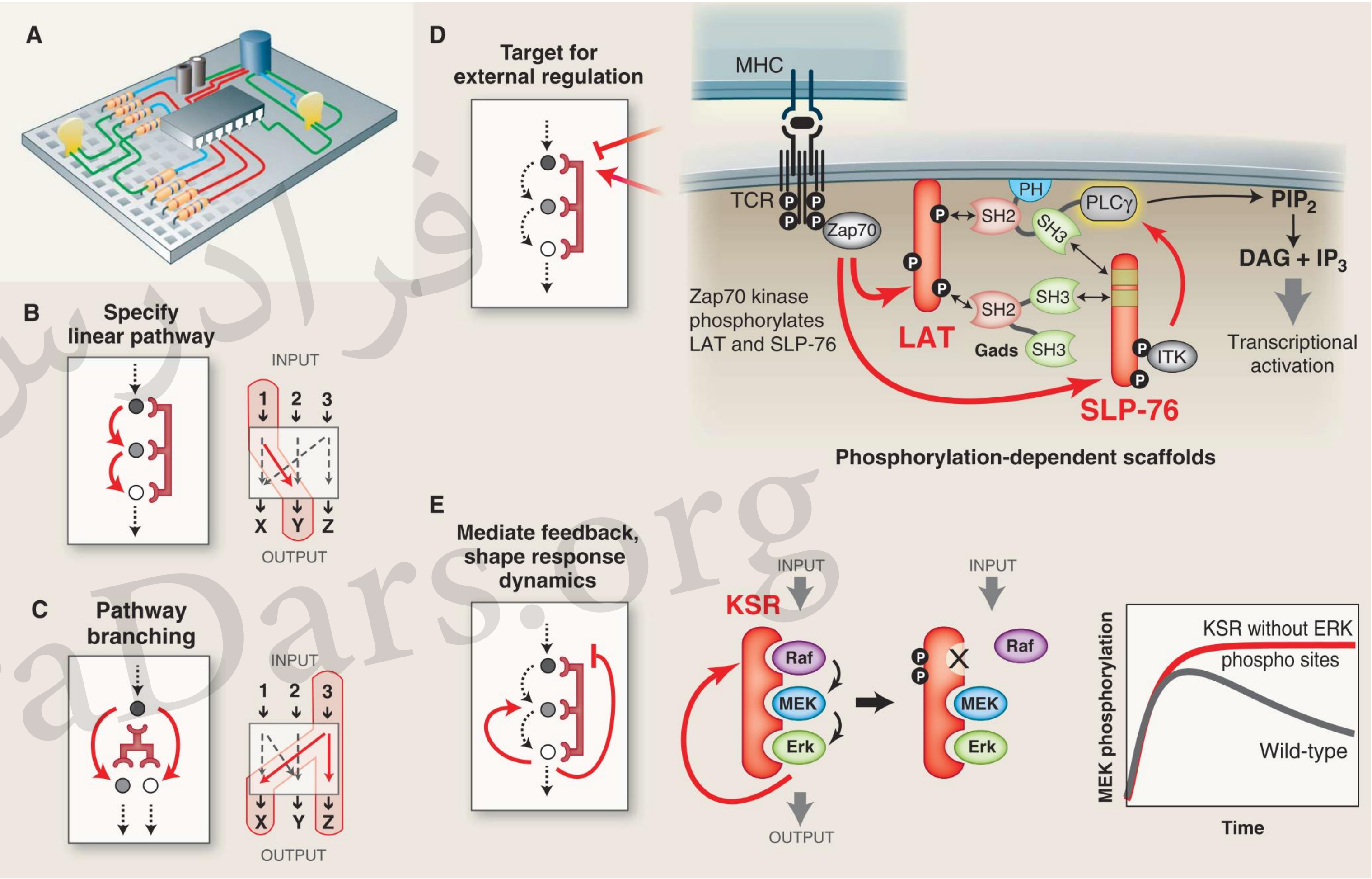
- یک رابطه دو طرفه بین استواری و بازدهی وجود دارد.
- استواری یعنی شکنندگی (خطای در حالت پایا و نوسان) کم در حالی که بازدهی یعنی مصرف کم متابولیکی (مقدار آنزیم و پیچیدگی کم روابط بین آنها)
- این رابطه یا توازن محدود منجر به ایجاد نوسان به صورت یک محصول فرعی در طول تکامل شده است
- دو حلقه پیش خوران منفی از یک حلقه بیشتر موجب افزایش پایداری سامانه می شود
- به عبارتی دیگر این حلقه شکنندگی پارامترهای کینتیکی در تنظیم را جبران می کند تا سامانه استوار شود و این هزینه ای است که از بازدهی می کاهد.

Chandra, F. a, Buzi, G., & Doyle, J. C. (2011). Glycolytic oscillations and limits on robust efficiency. *Science (New York, N.Y.)*, *333*(6039), 187–92.

پروتئین های داربست

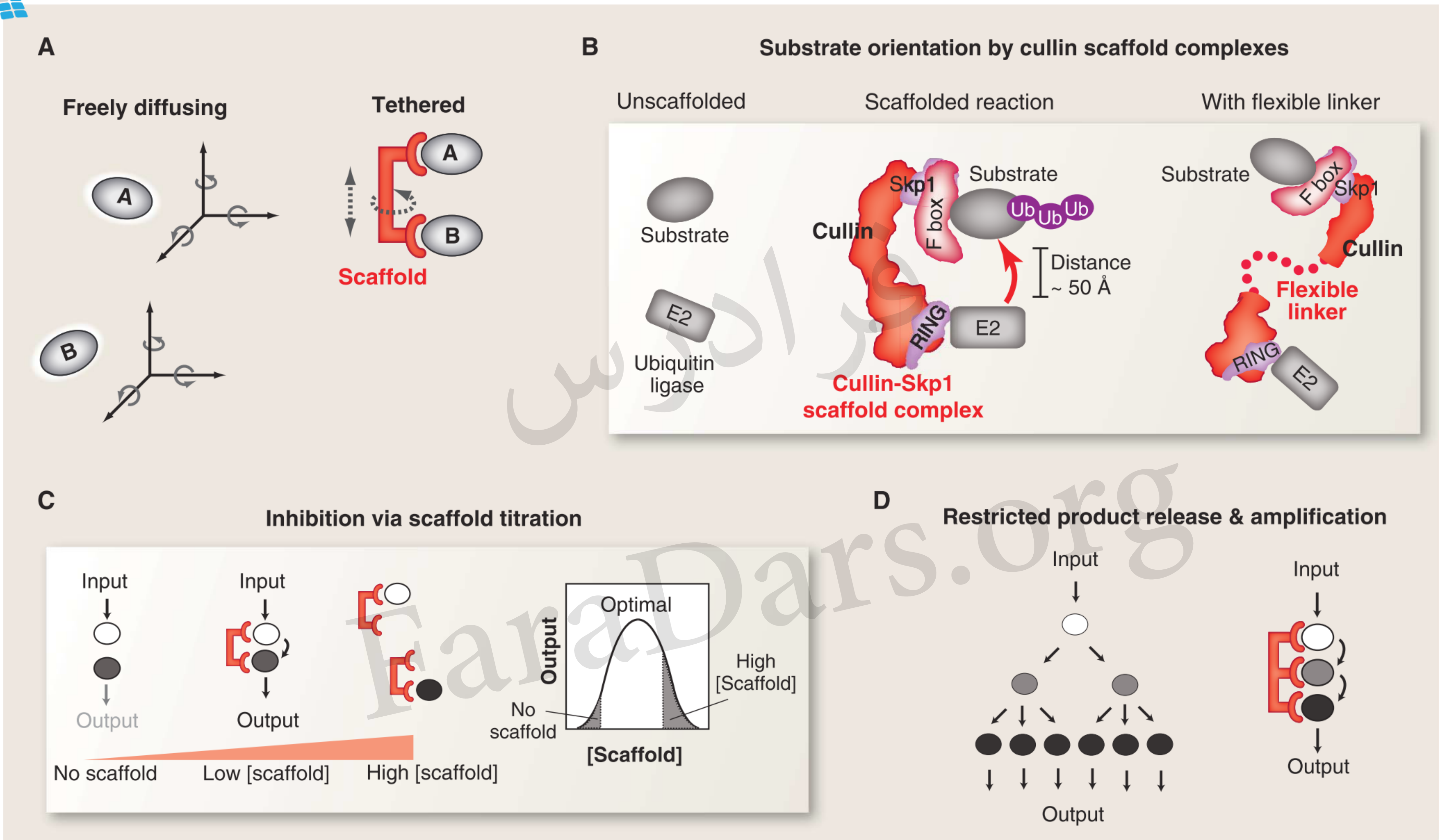


Bhattacharyya, R. P., Reményi, A., Yeh, B. J., & Lim, W. a. (2006). *Annual Review of Biochemistry*, *75*, 655–80.



Good, M. C., Zalatan, J. G., & Lim, W. a. (2011). *Science*, *332*(6030), 680–6.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

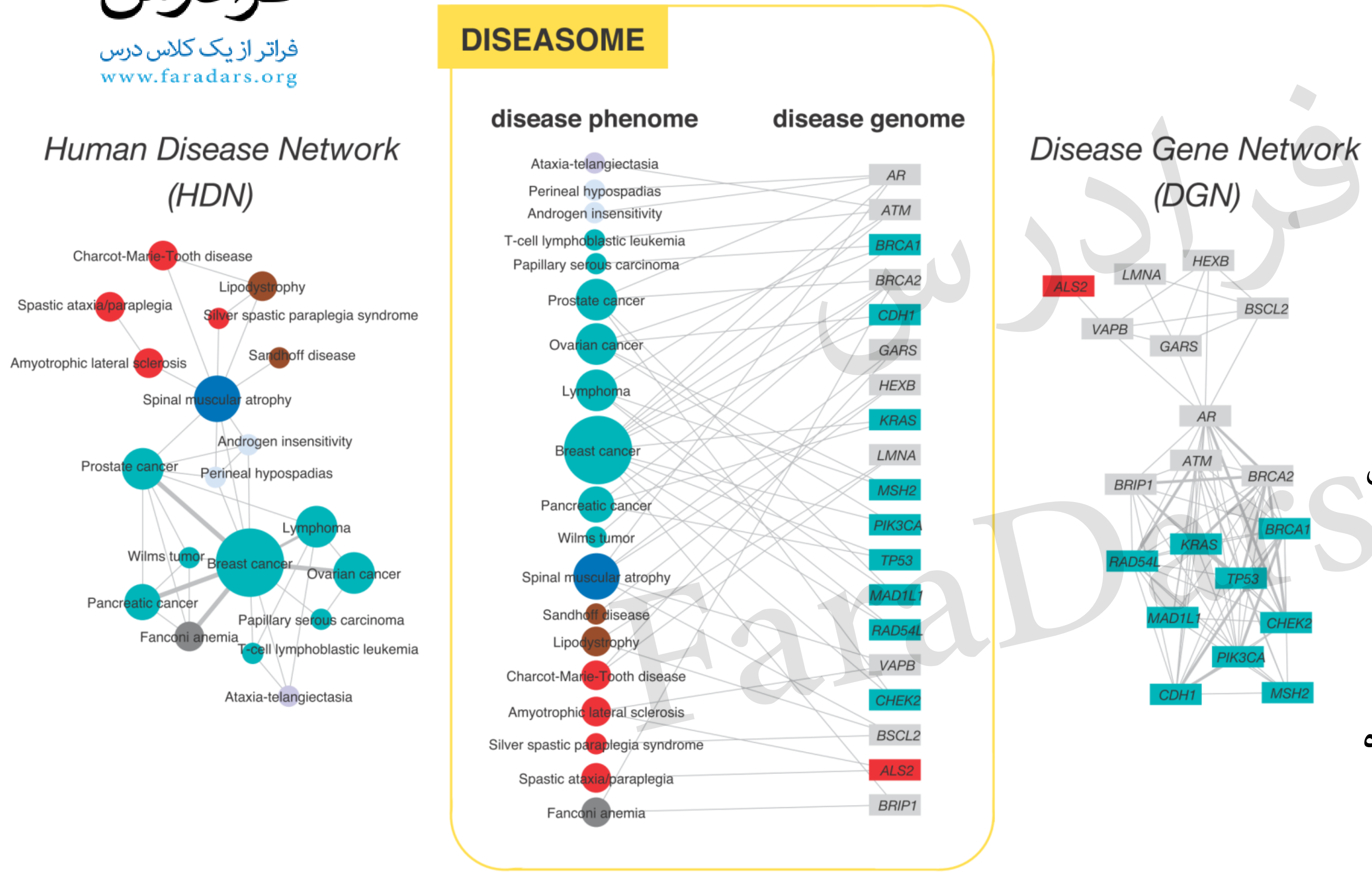


خلاصه

- حساسیت فوق العاده که از یک جفت واکنش آنزیمی ایجاد می شود یک سازوکار عمومی در ساخت رفتار کلید مانند بیوشیمیایی است.
- این ویژگی هم در فسفریلاسیون هم فعالیت GTPآزی مشاهده شده است.
- استواری یک ویژگی نوظهور در سطح سامانه است که باعث می شود خروجی تحت شرایط مختلف (ورودی های مختلف) ثابت بماند.
- یک توازن یا رابطه دوطرفه بین استواری و بازدهی در سامانه زیستی برقرار است.
- پروتئین های داربستی مانند یک تخته مدار ترکیبات پیام رسانی روی آن سوار شده و باعث بروز خواص نوظهور سامانه های زیستی می شوند.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

شبکه بیماری های انسانی



- گراف دوبخشی از اختلالات ژنتیکی و بیماری های ژنتیکی در ژنوم انسانی با استفاده از داده پایگاه OMIM

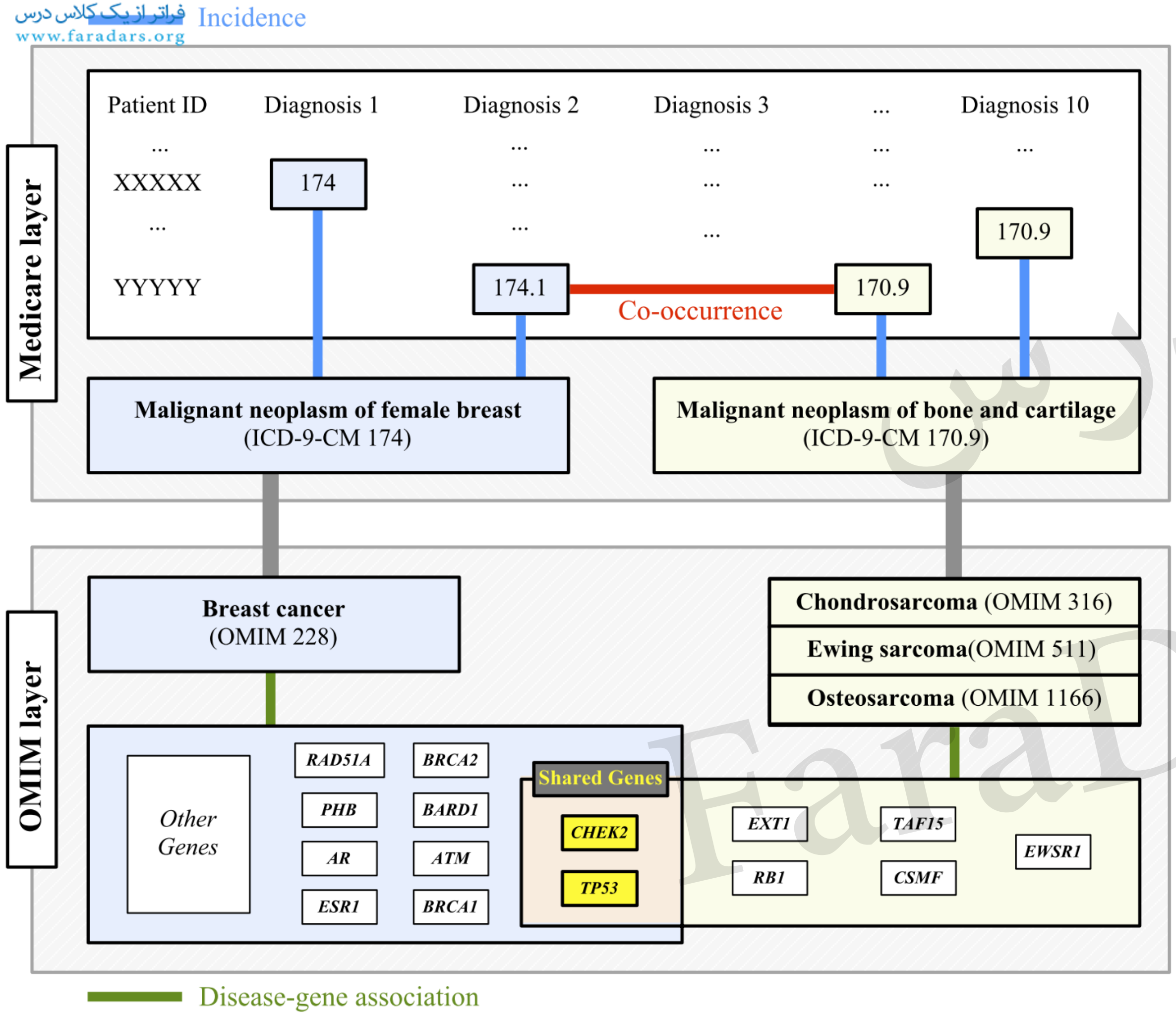
- ۱۲۸۴ اختلال ژنی
- ۱۷۷۷ بیماری ژنتیکی

- از میان ۱۲۸۴ اختلال ژنی، ۸۶۷ اختلال با دیگر اختلالات ژنی با یک بیماری متصل بوده و ۵۱۶ اختلال تشکیل بزرگترین مولفه همبندی را می دهند. این مشاهده نشان می دهد که منشا ژنتیکی بسیاری از بیماری ها با دیگر بیماری ها مشابه است.

- از میان ۱۷۷۷ بیماری ژنتیکی،۱۳۷۷ بیماری با دیگر بیماری ها از طریق یک اختلال ژنی مرتبط بوده و ۹۰۳ بیماری تشکیل بزرگترین مولفه همبندی را می دهند.

Goh, K., Cusick, M. E., Valle, D., Childs, B., & Vidal, M. (2007). The human disease network SCIENCES.

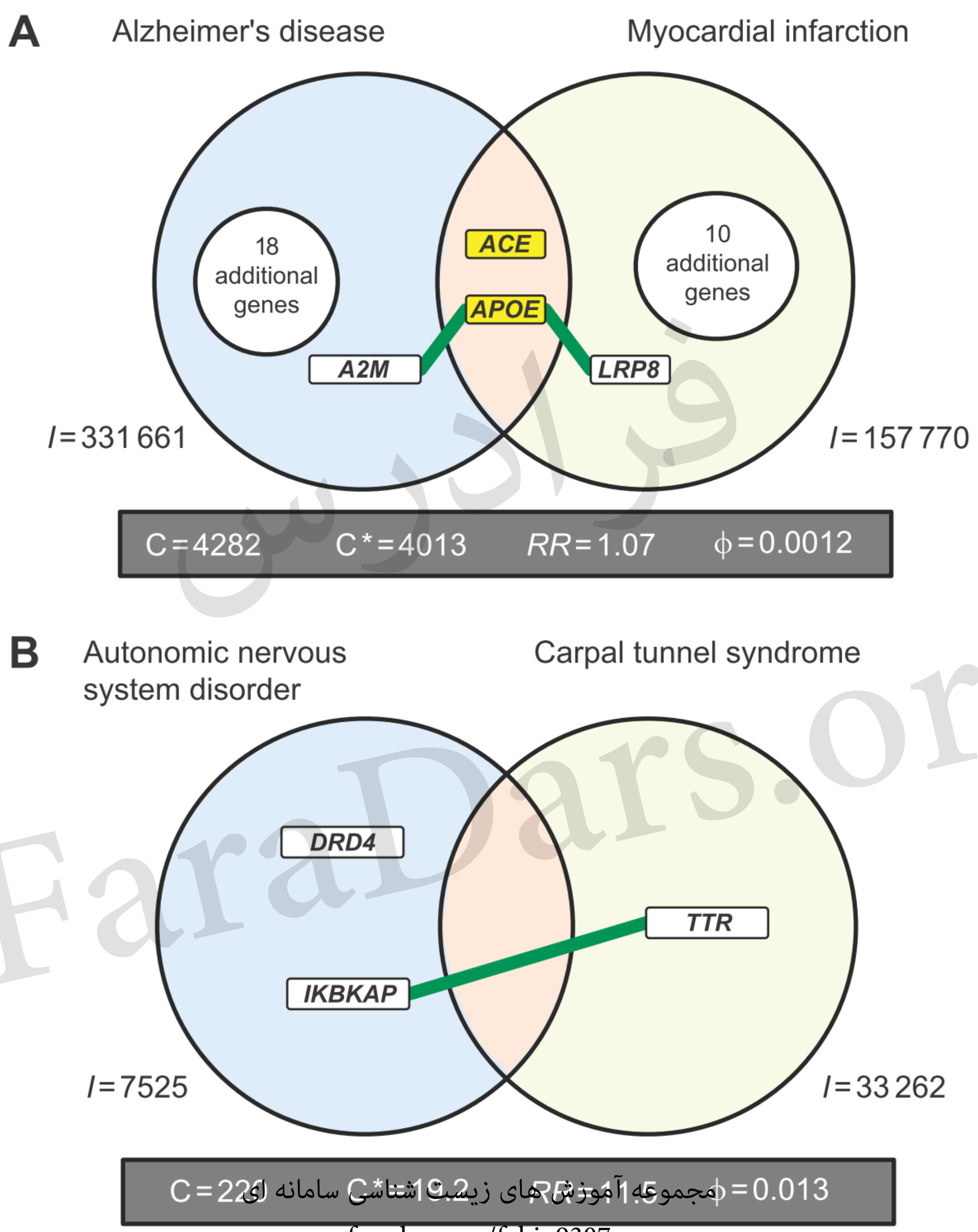
بیماری های هم رخداد



Park, J., Lee, D.-S., Christakis, N. a, & Barabási, A.-L. (2009). *Molecular Systems Biology*, *5*(262), 262.

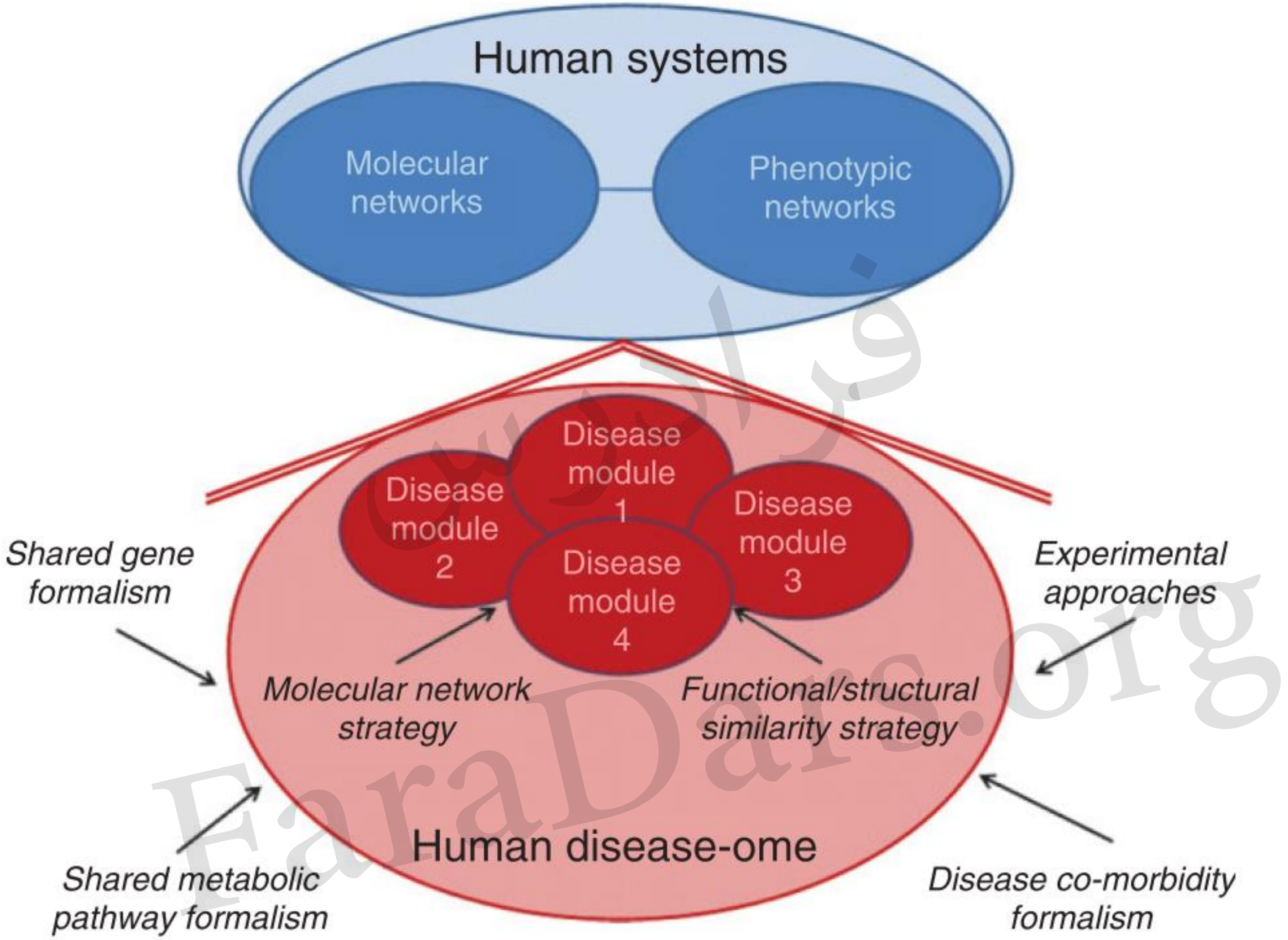
- از آنجایی که ژن های بیماری ها با دیگر ژن های موجود در شبکه های سلولی مرتبط هستند، موجب ارتباط زیاد بیماری ها و رخداد همزمان برخی از آنها شوند.
- کشف ارتباط کدهای تشخیصی بیماران با اطلاعات موجود درباره ژنهای بیماری ها
- ساخت شبکه سلولی بر اساس ژن های بیماری ها
- اندازه گیری همپوشانی بین شبکه های ژن های بیماری ها

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



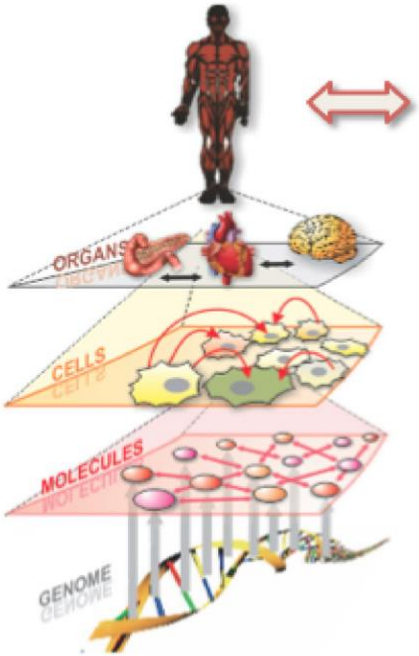
FaraDars.org
مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



Loscalzo, J., & Barabasi, A.-L. (2011). *WIRs. Systems Biology and Medicine*, *3*(6), 619–27.

پزشکی پی۴



Hood, L., & Flores, M. (2012).. *New Biotechnology*, *29*(6), 613–24.

- چشم انداز پزشکی سامانه ای
  - بینش عمیق از سازوکار بیماری ها
  - استفاده از خون به عنوان راه تشخیص تمامی وضعیت بیمار
  - تقسیم بیماری های پیچیده به چند حالت بیماری و طراحی نوین راهبرد درمانی
  - رویکرد نوین در کشف اهداف دارویی
  - تعیین نظام معیار جدید برای سنجش سلامتی

- به عبارت کلی این پزشکی به دنبال کمی سازی سلامتی و کشف سازوکار بیماری هاست.

- مشارکتی
- پیشگویانه
- فردی
- پیشگیرانه

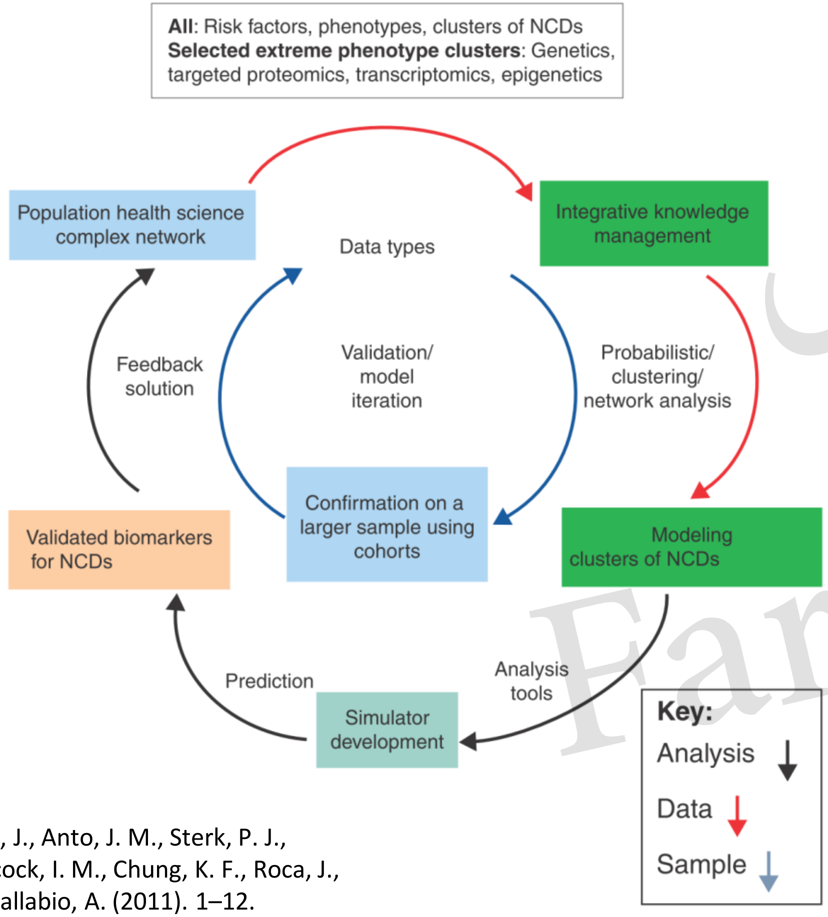
TABLE 1

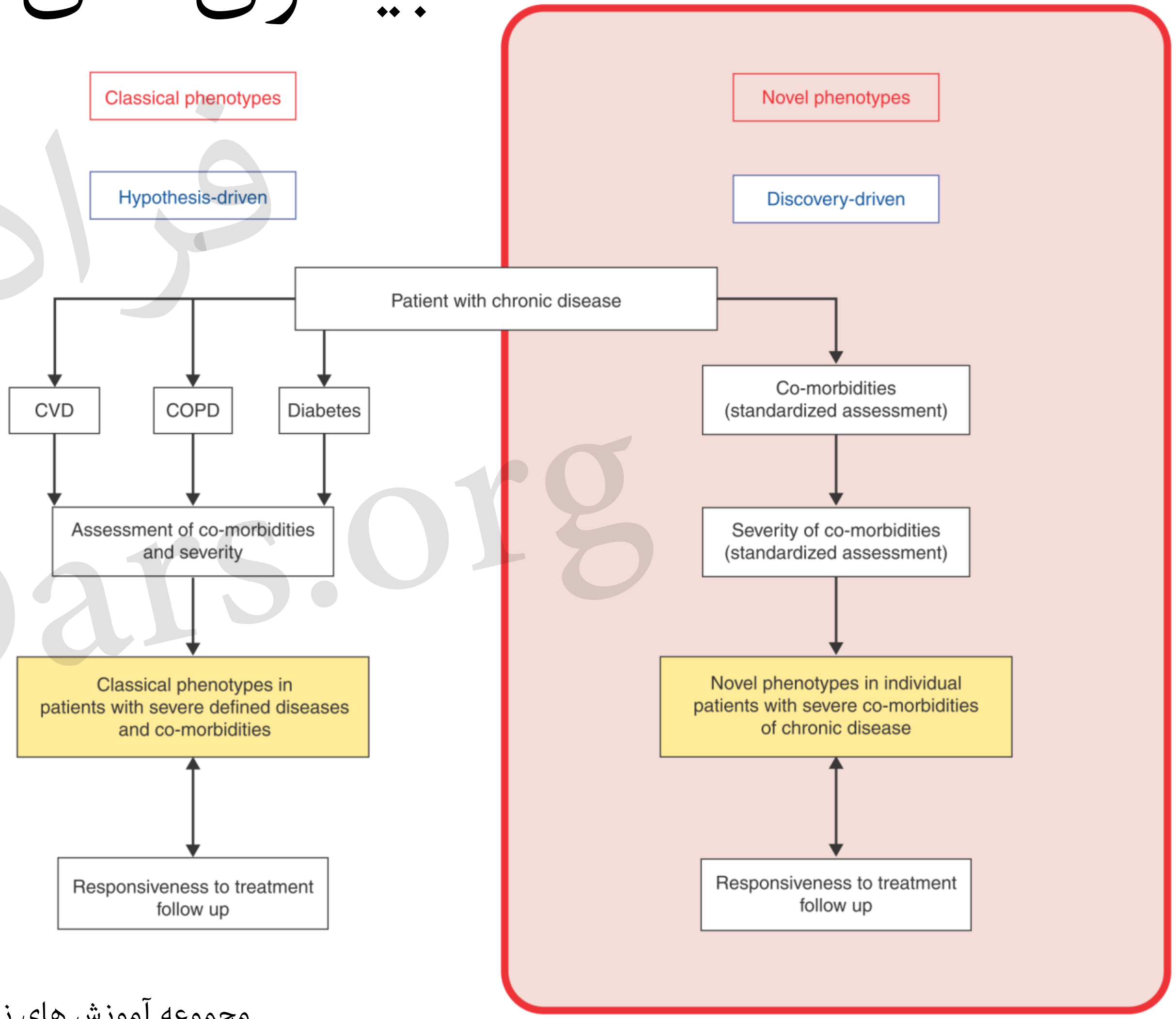
A comparison of the current reactive, evidence-based medicine with proactive P4 medicine

Reactive medicine – evidence-based medicine	Proactive P4 medicine
Reactive-respond after a patient is sick (symptom based)	Proactive-responds before a patient is sick (based on pre-symptomatic markers)
Disease-treatment system	Wellness-maintenance system
Few measurements	Many measurements, including complete genome sequencing, high-parameter blood diagnostics, many longitudinal omics measurements
Disease-centric, with standard of care associated with population-based disease diagnosis	Individual-centric, with standard of care tailored more fully to multiple measurements on the individual
Records not highly linked	Deeply integrated data that can be mined for continued improvement of healthcare strategies
Large-scale diffusion of medical information mediated mostly through physicians alone	Social networking of patients to enhanced shared experiences and diffusion of knowledge in consultation with their physicians
Drugs tested against large populations – 10s of thousands to develop statistics for FDA	Stratification of disease populations into small groups, 50 or so, that can be effectively treated to achieve FDA approval
Science based healthcare takes place almost entirely in clinics and hospitals	Science based healthcare takes place in the home as well as the clinic as networked and activated healthcare consumers use the information made available from systems biology and wireless measuring devices to do a better job of managing their health
Discovery science and medicine are largely separate spheres of activity which communicate primarily through publication of articles in peer reviewed journals	Discovery science and the practice of medicine are integrated through digital networks and heterogeneous databases that capture data from every clinical encounter for discovery purposes and quickly and efficiently distribute information about stratified diseases and populations to physicians on an ongoing basis

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

استفاده از زیست پزشکی سامانه ای برای بیماری های غیری مسری

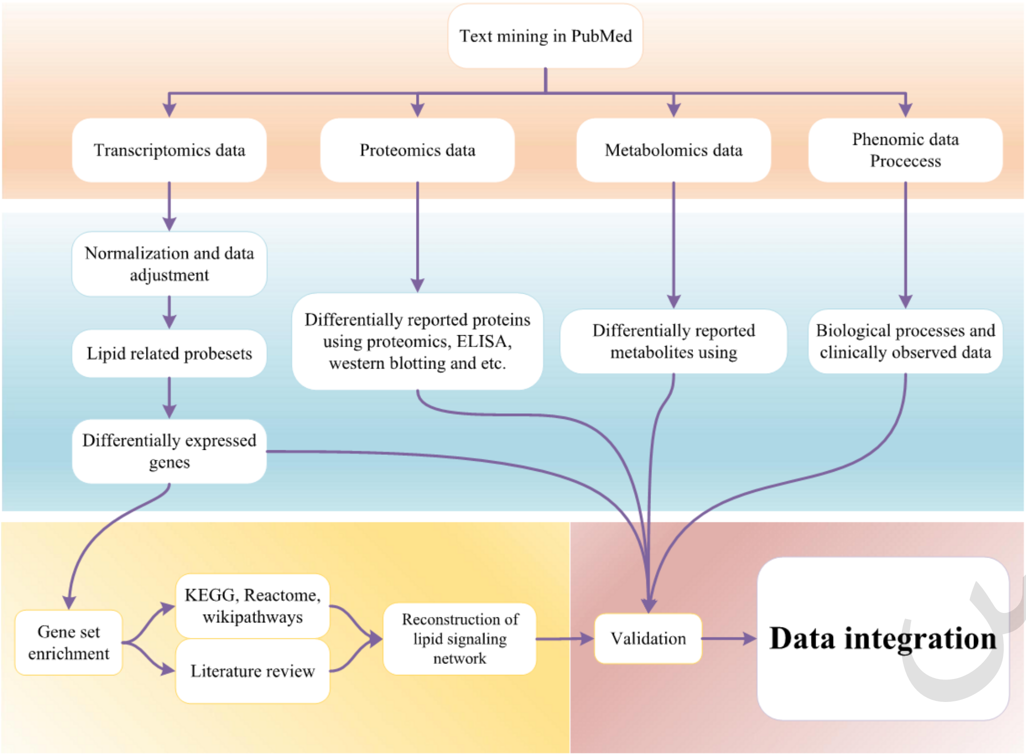


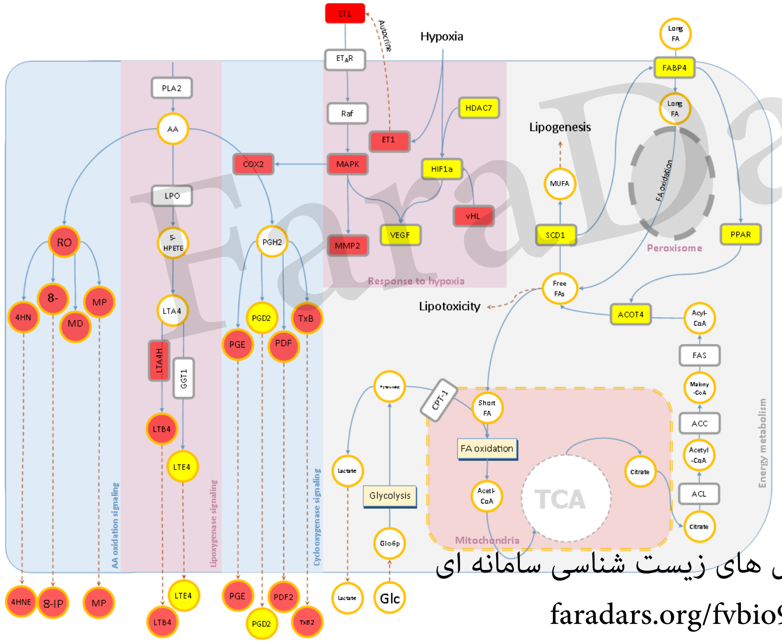


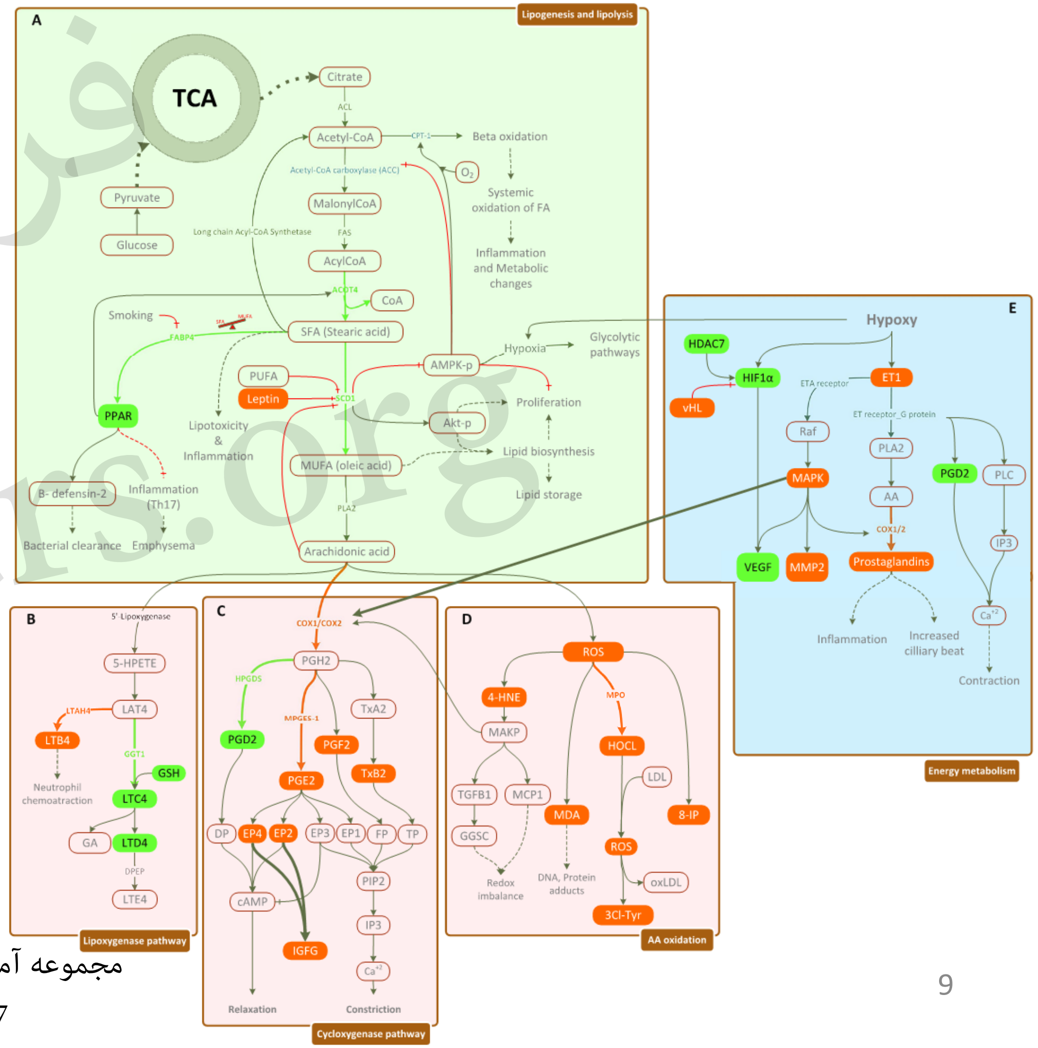
Bousquet, J., Anto, J. M., Sterk, P. J., Adcock, I. M., Chung, K. F., Roca, J., … Ballabio, A. (2011). 1–12.

بیماری انسداد مزمن ریوی

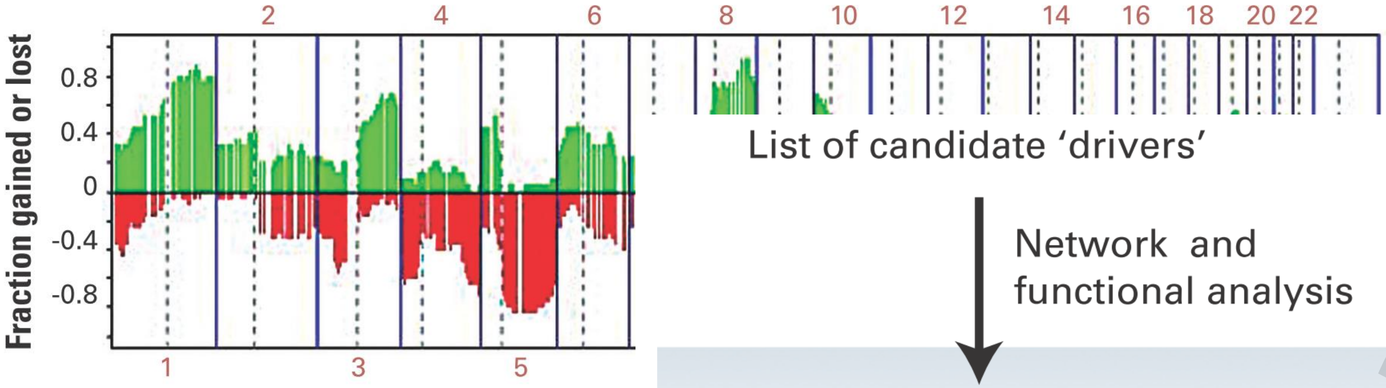
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org







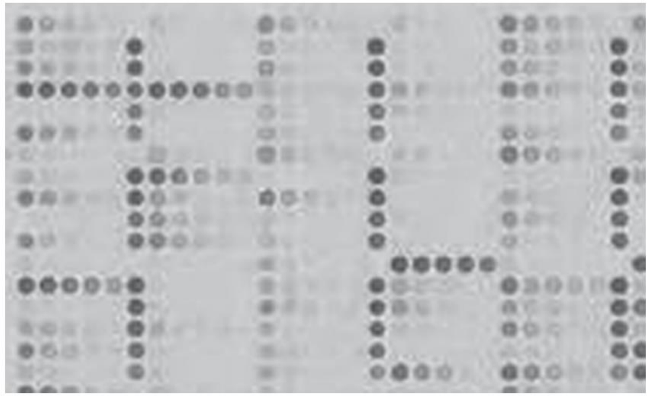
S. Azimzadeh, M. Mirzaie†, M. Jafari, H. Mehrani, P. Shariati, M. Khodabandeh, , 2014, Molecular and Cell Biology of Lipids. (Submitted).



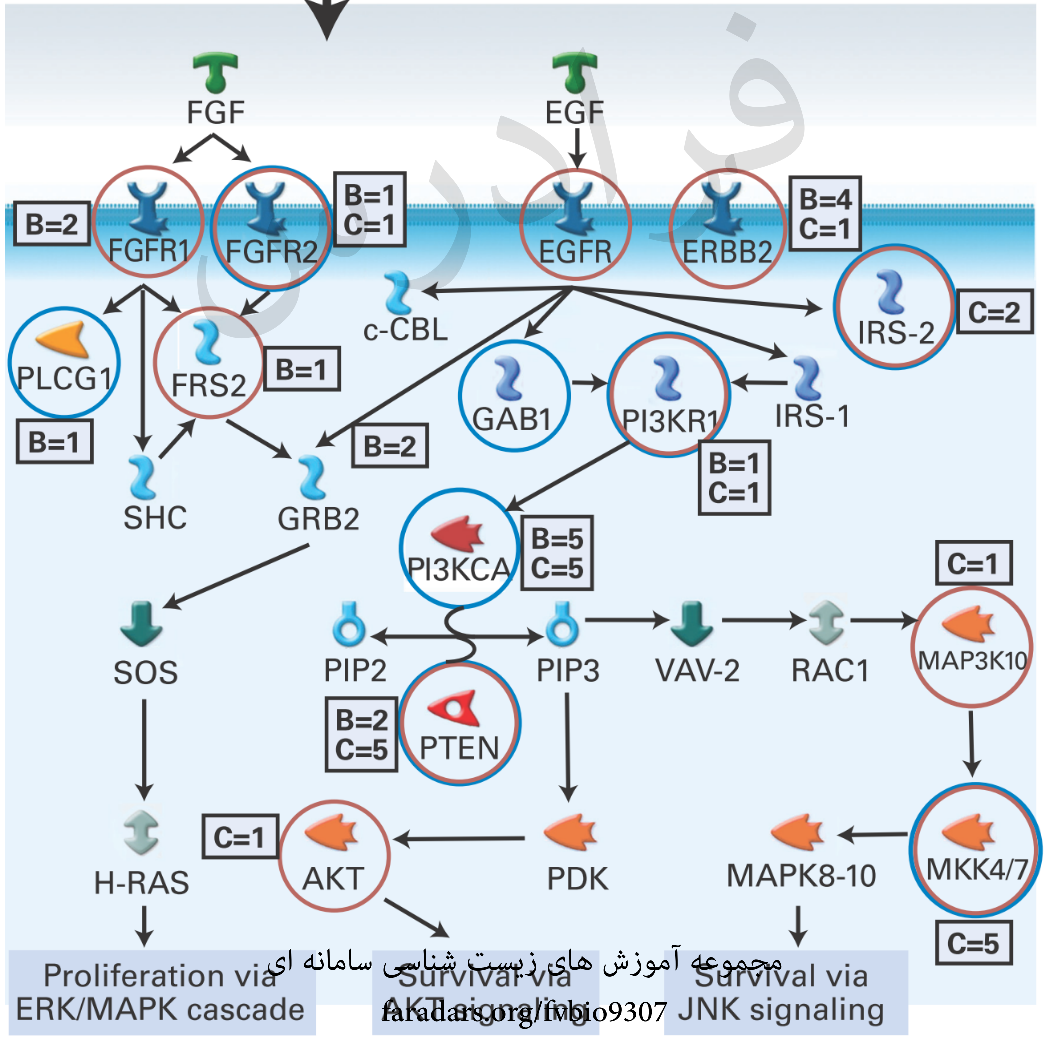
List of candidate 'drivers'

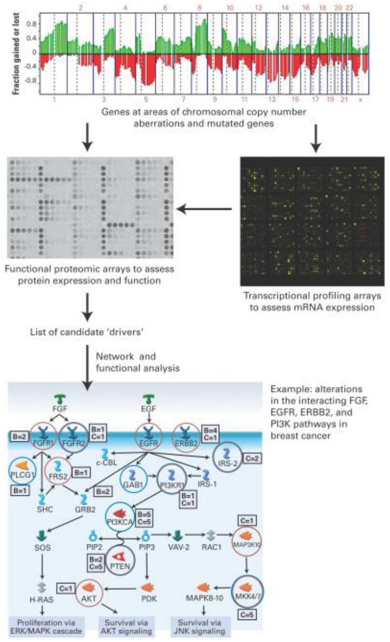
Genes at areas o
aberratio

Network and
functional analysis



Functional proteomic arrays to assess protein expression and function





Gonzalez-Angulo, A. M., Hennessy, B. T. J., & Mills, G. B. (2010). *Journal of Clinical Oncology*, *28*(16), 2777–83.

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

Table 1. High Throughput Technologies for the Study of the Pathogenesis of Cancer

Parameter	Available Technology	Target for Detection	Tissue Requirement	Advantage	Disadvantage
DNA copy number	Comparative genomic hybridization	DNA copy number aberrations	Blood (cDNA or germline DNA)	High throughput	Most platforms still require high quality frozen material
	Digital karyotyping	Polymorphisms	Fresh/frozen	Comprehensive/whole genome	Limited dynamic range
	ROMA	Genomic rearrangements	Paraffin embedded		Expensive
	Single nucleotide polymorphism arrays				
	Molecular inversion probes deep sequencing				
DNA mutation detection	Candidate gene analysis	Identification of common low risk variants	Blood (cDNA or germline DNA)	High throughput	Expensive
	GWAS	Presence or absence of a mutation	Fresh/frozen	Comprehensive	Many platforms require high quality frozen material
	High throughput DNA sequencing	Germline changes in metabolizing enzymes	Paraffin embedded		
	Single molecule sequencing				
	Mass spectroscopy for single nucleotide polymorphisms				
Epigenetic profiling	Methylation arrays	Methylation	Blood (cDNA or germline DNA)	High throughput	Most platforms still require high quality frozen material
	Acethylation arrays	Acethylation	Fresh/frozen	Comprehensive/whole genome	
			Paraffin embedded		
Gene expression profiling	Transcriptional profiles	Messenger RNA	Fresh/frozen	High throughput	Most platforms still require high quality frozen material
	RT-PCR		Paraffin embedded	Comprehensive/whole genome	Limited dynamic range (eg, in comparison with qPCR)
					Expensive
Detection of splicing RNA forms	Exon junction arrays	Exome	Fresh/frozen	High throughput	Requires high quality frozen material
	Genome tiling arrays			Particularly comprehensive/whole exome	Limited dynamic range
					Most appropriate applications and analysis approaches still to be defined
					Expensive
Functional proteomics	Reverse phase protein arrays	Protein expression and activation	Fresh/frozen	High throughput	Limited to proteins with available high-quality antibodies
	Mass spectroscopy		Paraffin embedded	Allows simultaneous study of several hundred proteins	Primarily discovery tool
				Applicable to both frozen and formalin fixed paraffin embedded tumor samples	Platforms still not robust and difficult to compare across centers
				Useful to study specific candidates	
				Inexpensive	

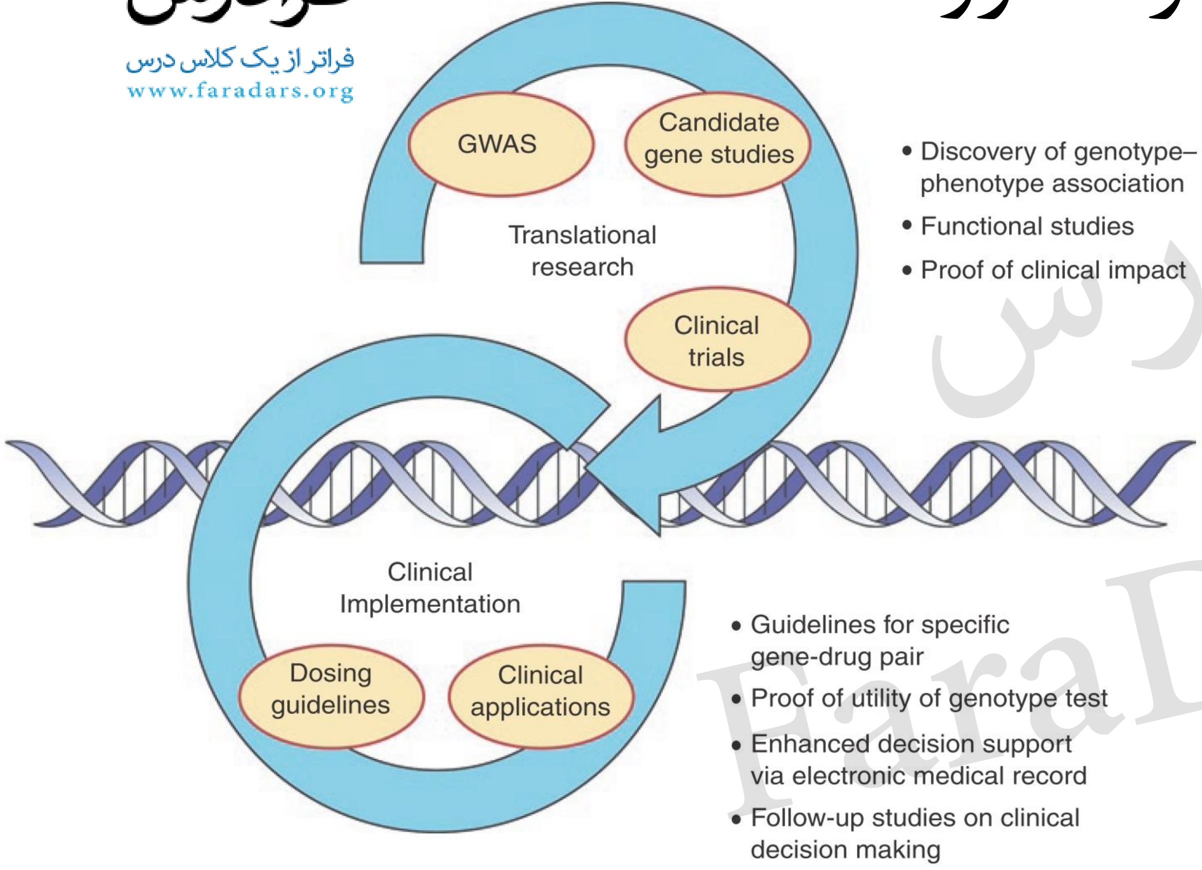
Abbreviations: ROMA, representational oligonucleotide microarray; GWAS, Genome Wide Associations Studies; qPCR, quantitative polymerase chain reaction.

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

خلاصه

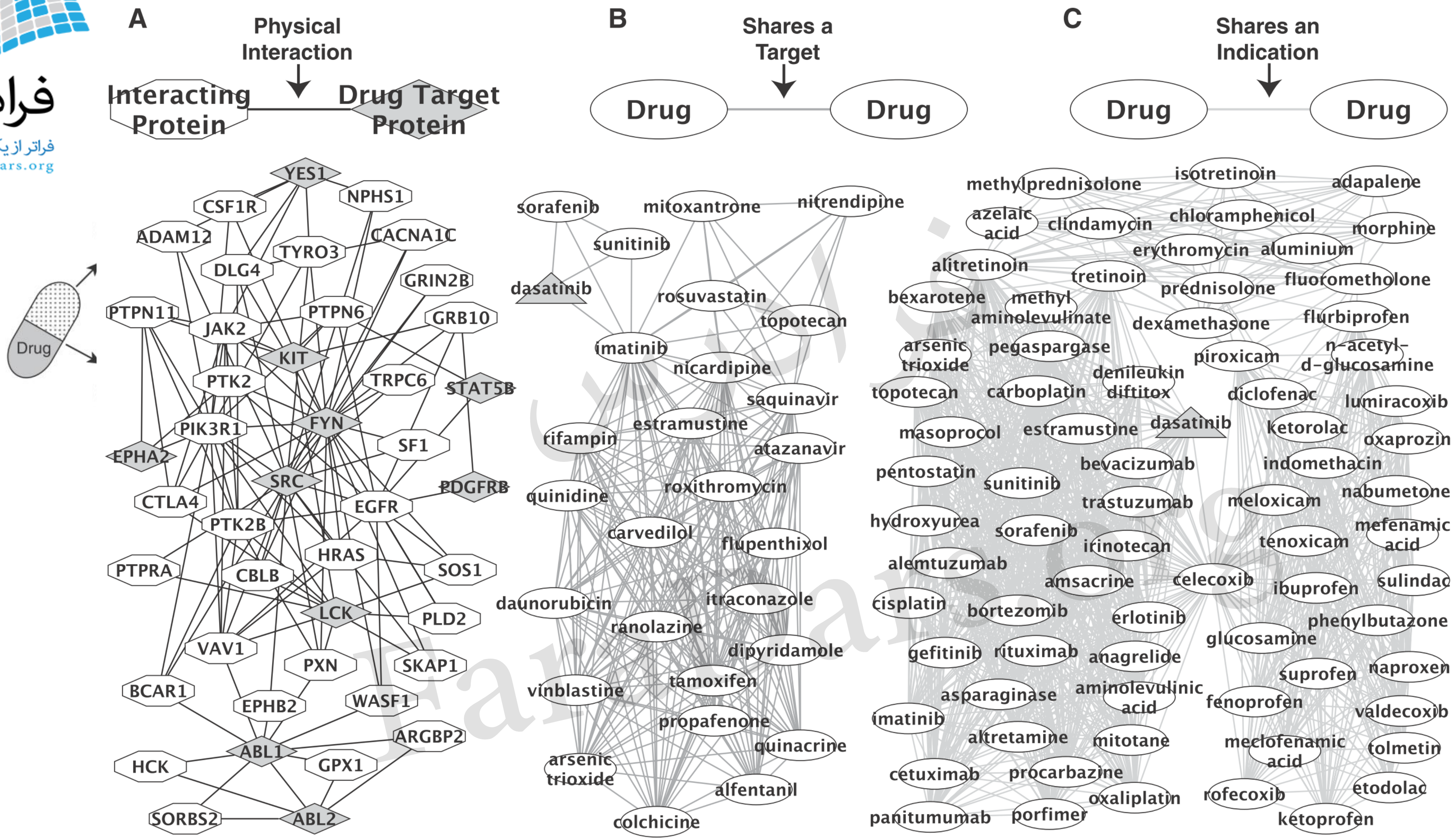
- تحلیل زیست شناسی سامانه ای نشان داد که خیلی از بیماری های انسانی را می توان از طریق مطالعه شبکه های سلولی و ژن های بیماری زا بررسی نمود.
- پزشکی سامانه ای (پزشکی پی۴) راهی نوین برای پزشکی در آینده فراهم می کند.
- در حال حاضر رویکردهای زیست شناسی سامانه ای در پزشکی در حال توسعه است.

استفاده از زیست شناسی سامانه ای برای درک عملکرد دارو



- داروها در بسیاری از انسان ها موثر اما در بعضی افراد موثر نیستند. یکی از دلایل آن تنوع ژنتیکی افراد مختلف است.
- داروها در بعضی از بیماران عوارضی نشان می دهند که غالبا به تنوع ژنتیکی آنزیم های متابولیز کننده آنها مربوط می شود.
- از اینرو دوز مورد استفاده دارو به میزان و نوع پاسخ افراد وابسته است.

Crews, K. R., Hicks, J. K., Pui, C.-H., Relling, M. V, & Evans, W. E. (2012). *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *92*(4), 467–75.

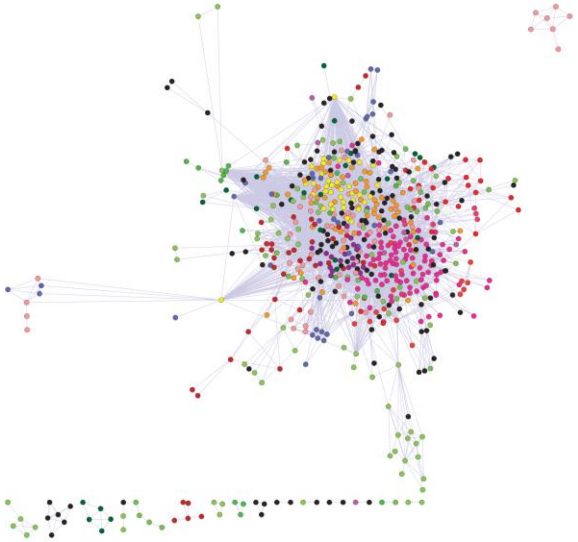


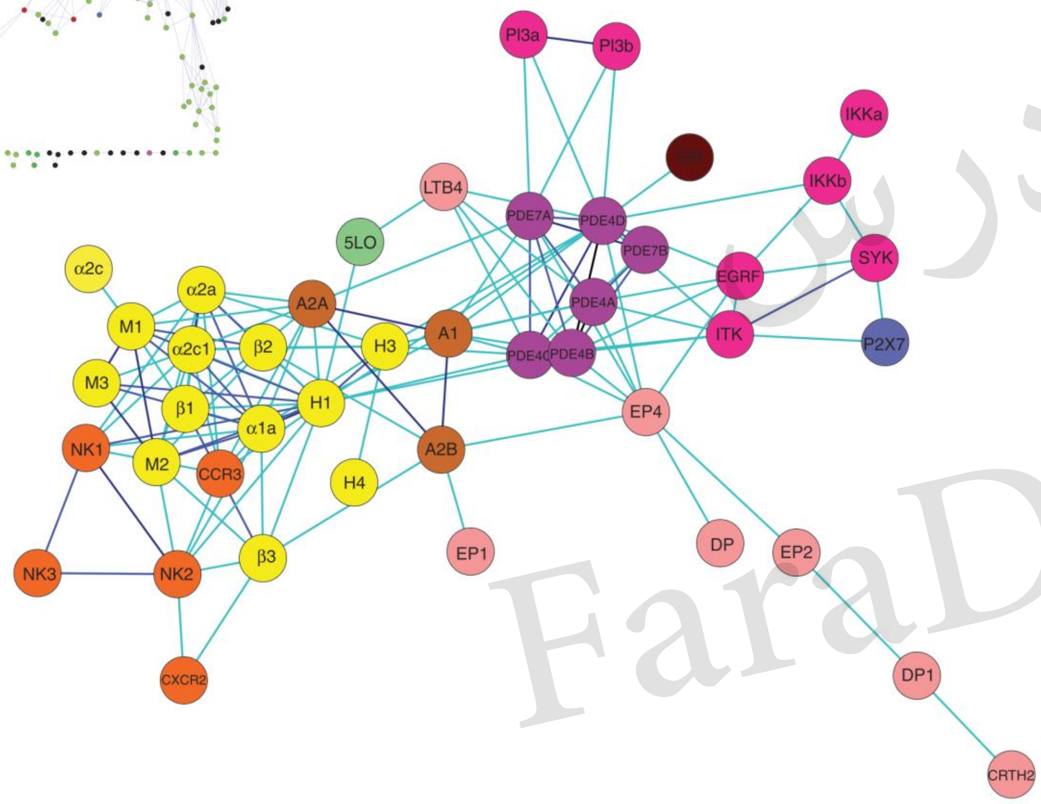
Berger, S. I., & Iyengar, R. (2009). *Bioinformatics, 25*(19), 2466–72.

- بخش
  مسیر
  و آنز
- تحلی
  می
- این

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

رویکرد کشف دارو بر پایه شبکه





- منطق شبکه را می توان برای عملکرد دارو روی چندین هدف مورد استفاده قرار داد.

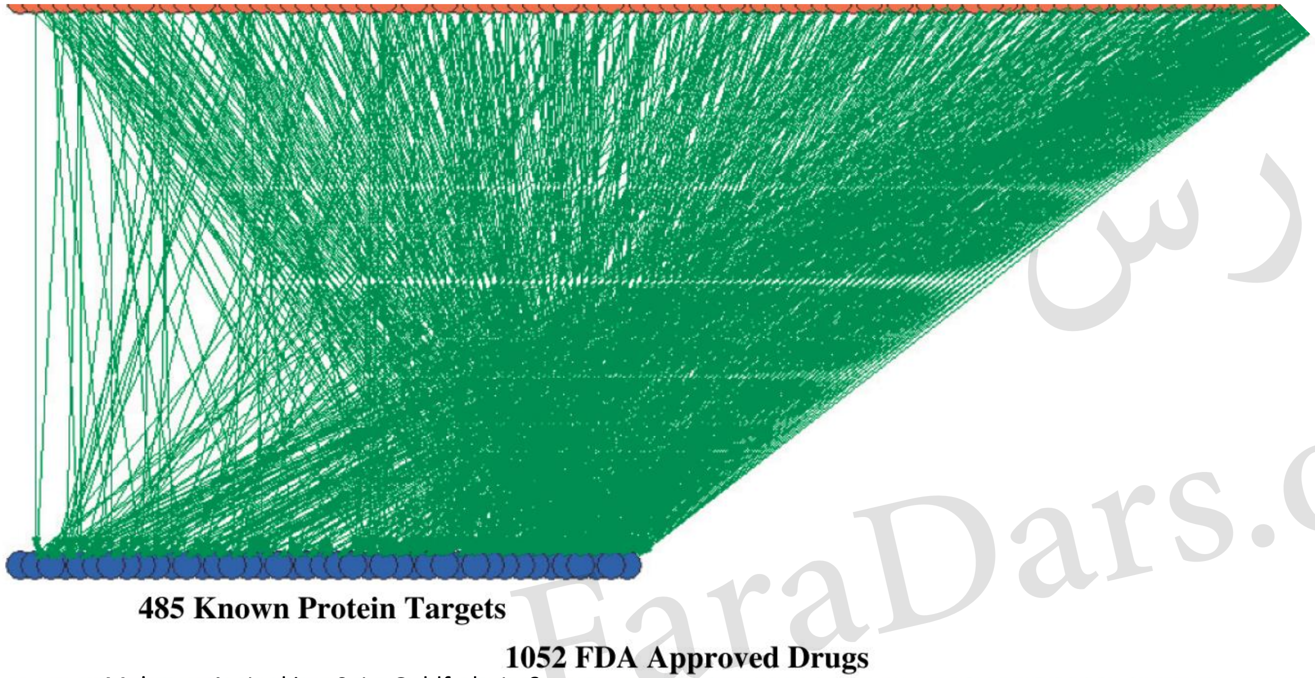
- اهداف دارویی برای درمان آسم با یال هایی که نشان دهنده ترکیبات شیمیایی (داروهای پتانسیل) به یکدیگر متصل شدند.

- این رویکرد برای توسعه داروهایی که به طور اختصاصی به ۲ یا ۳ هدف متصل می شوند قابل استفاده است.

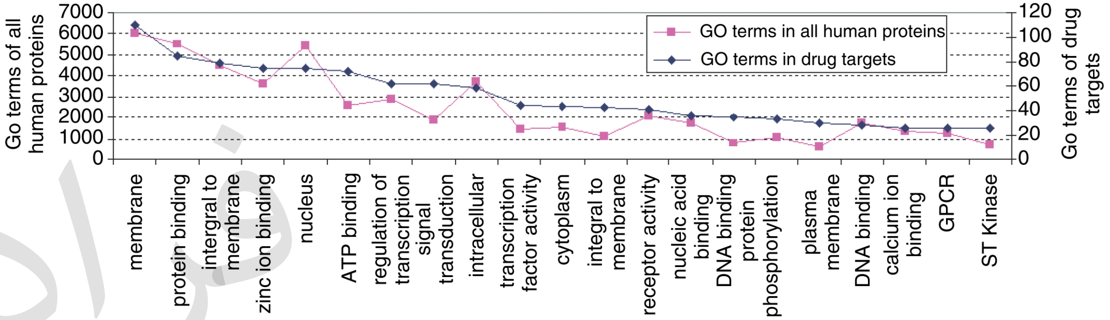
Hopkins, A. L. (2008). *Nature Chemical Biology*, *4*(11), 682–90.

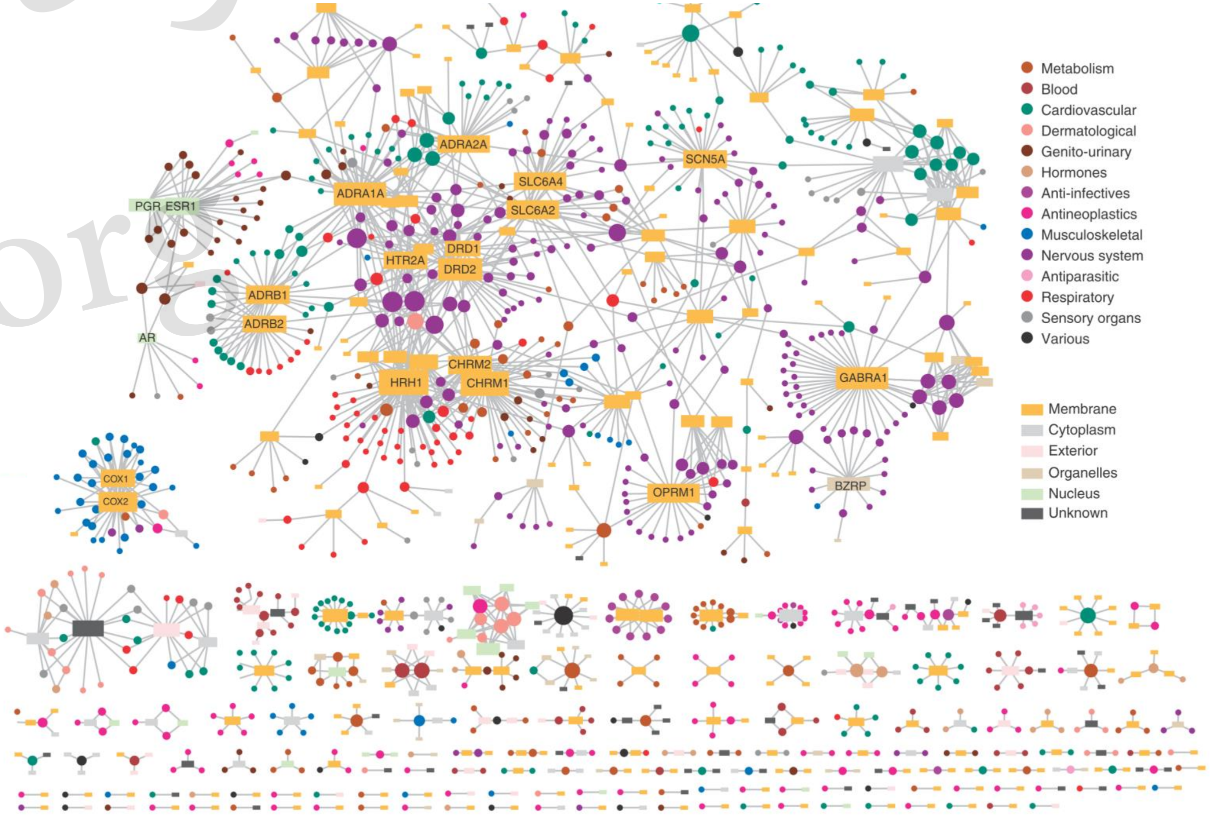
FaraDars.org
فرادرس

شبکه دارو-هدف



Ma’ayan, A., Jenkins, S. L., Goldfarb, J., & Iyengar, R. (2007). *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, *74*(1), 27–32.



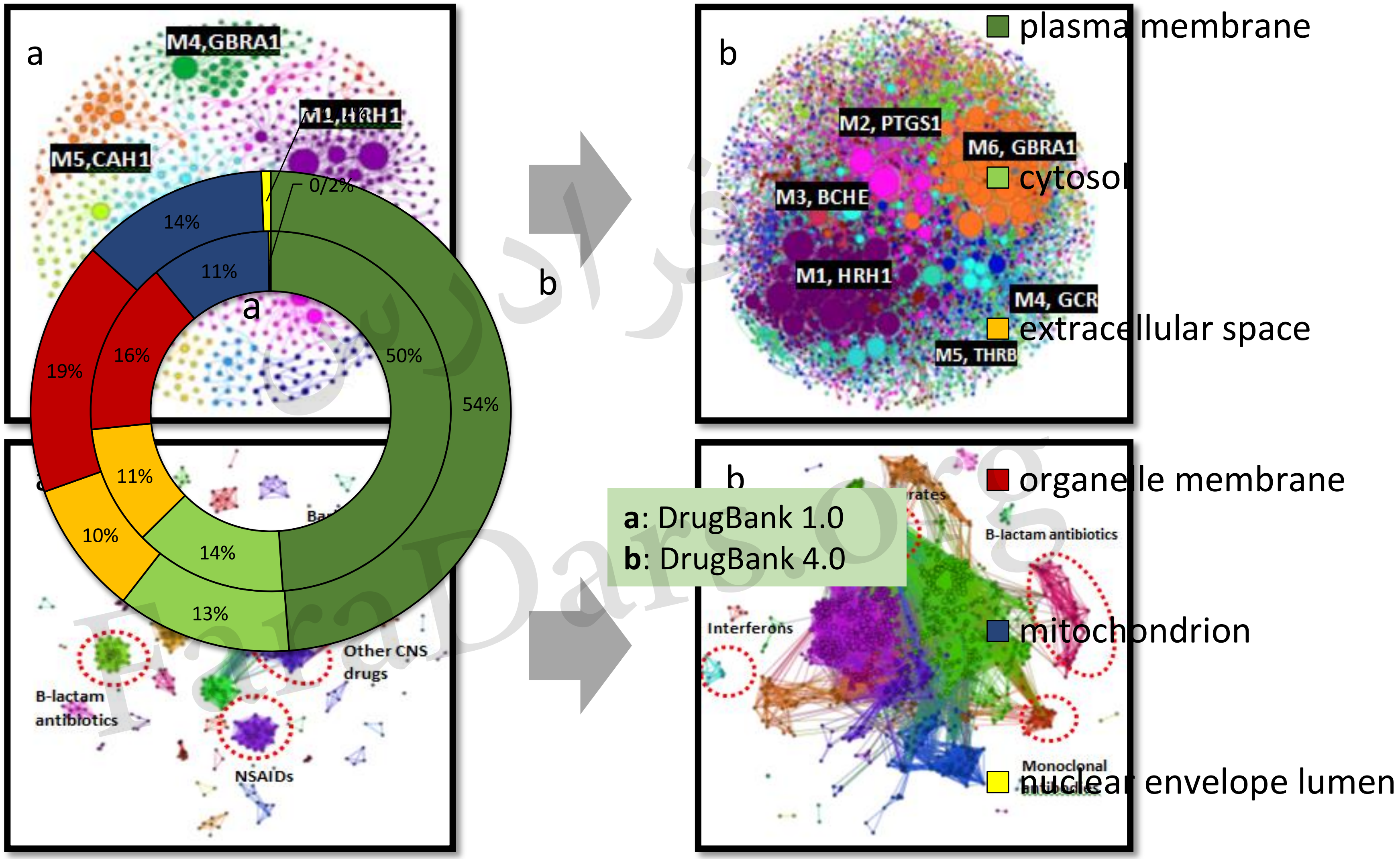


مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای

Yildirim, M. a, Goh, K.-I., Cusick, M. E., Barabási, A.-L., & Vidal, M. (2007). *Nature Biotechnology*, *25*(10), 1119–26.

faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org



Barneh,F., Jafari, M., (2014). In Preparation.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

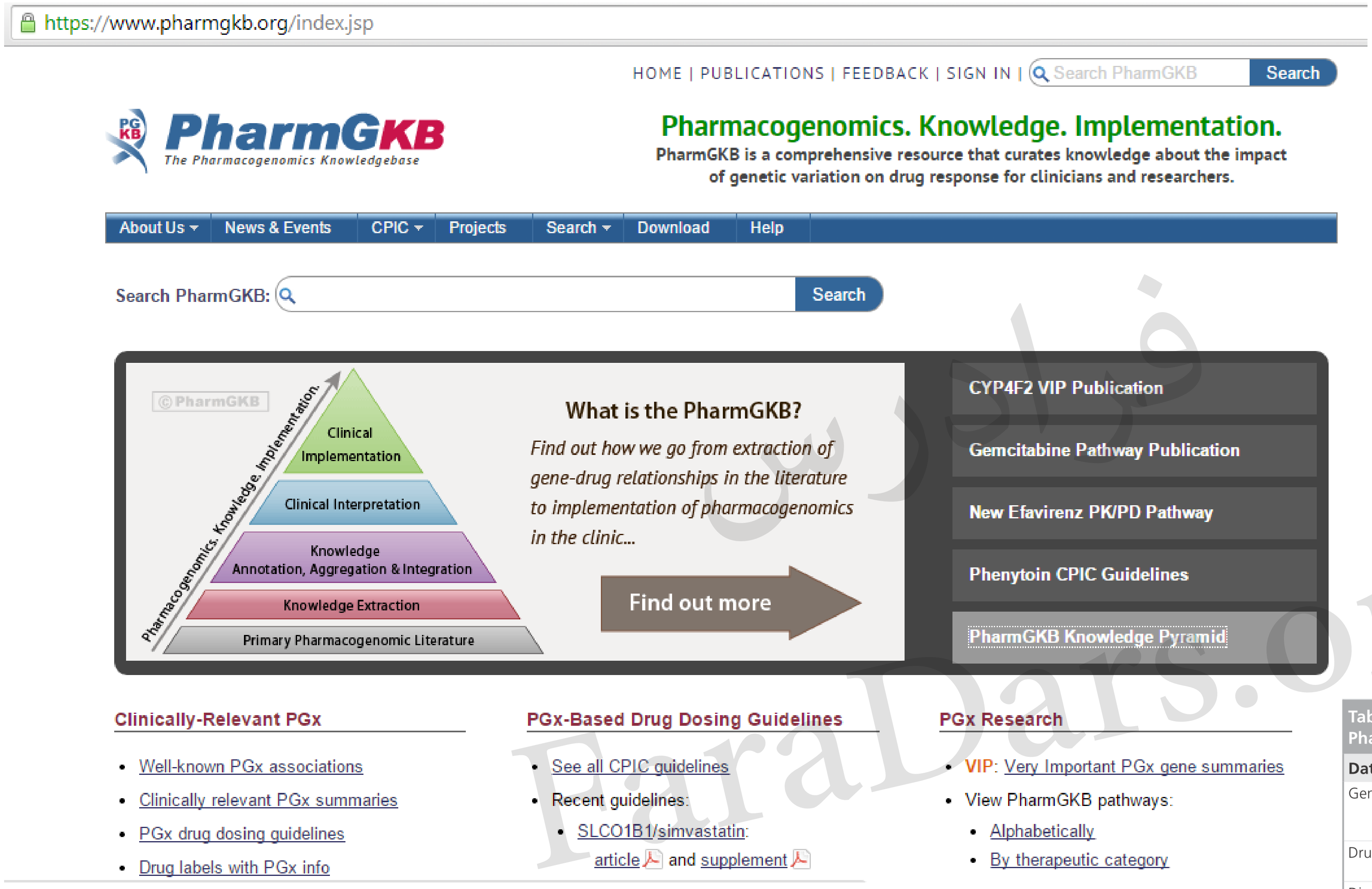
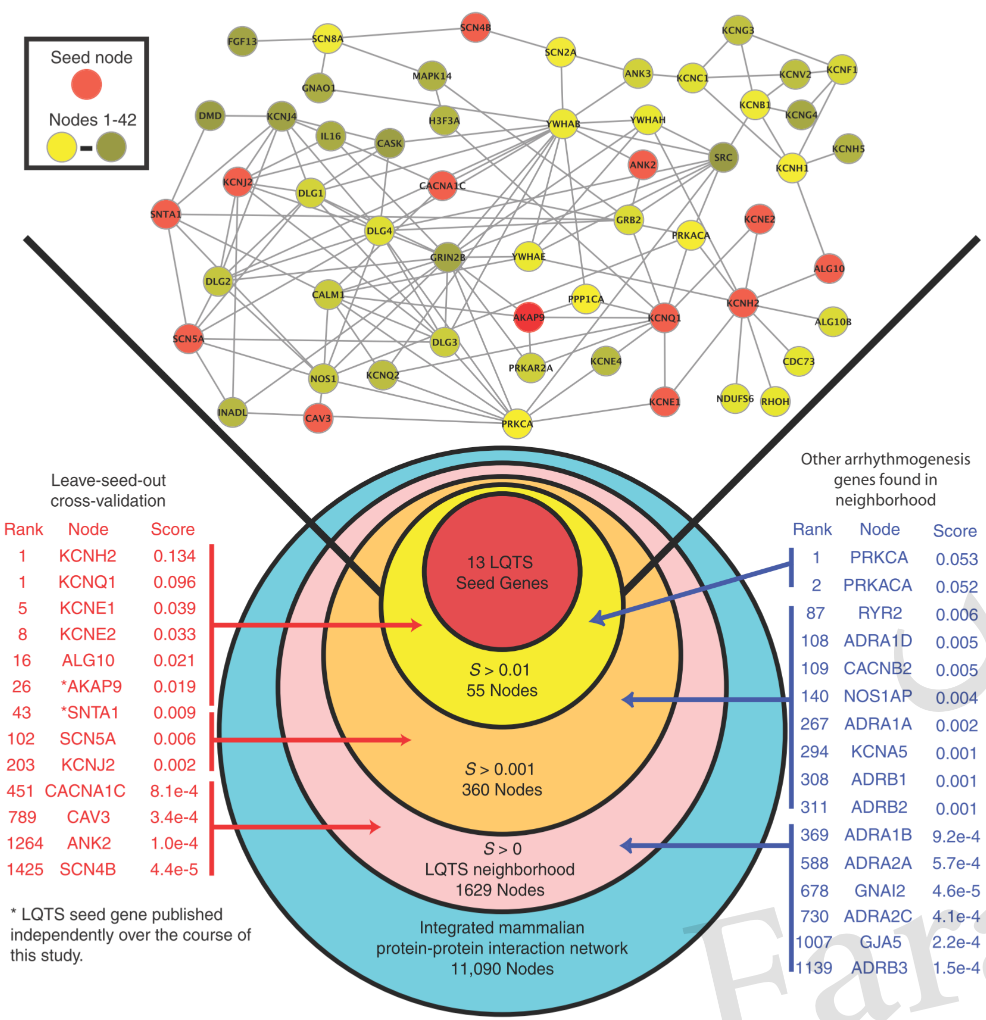


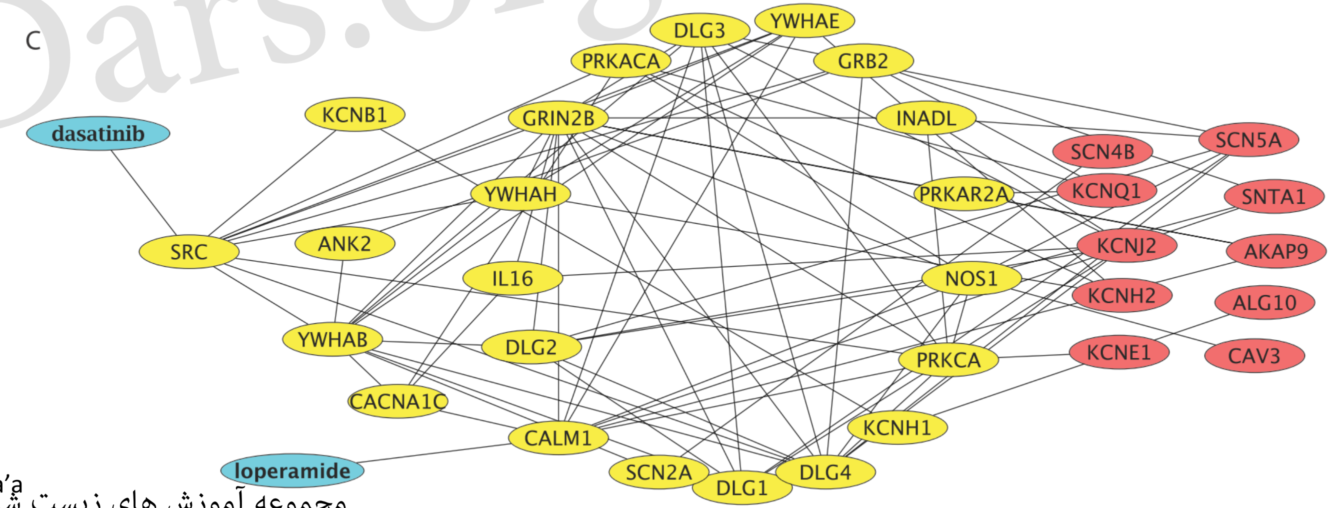
Table 1. Relationships and exchange of information with other resources allows PharmGKB to focus on the subset of data relevant for pharmacogenomics.

Data type	Resources
Genes	HUGO Gene Nomenclature Committee, University of California Santa Cruz Genome Browser, NCBI, Comparative Toxicogenomics Database, GeneCards, Source, MutDB, Gen Atlas, Ensembl, UniProt
Drugs	Drugbank, WHO, OpenEye, Comparative Toxicogenomics Database, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, Chemical Entities of Biological Interest
Diseases	Medical Subject Headings, Systematized Nomenclature of Medicine
Literature	NCBI
Pathways	BioPax, Pathways Interaction Database, Reactome, Biocarta
Variants	dbSNP, Alfred, HuGENet, JSnp, HapMap, Seattle SNPs, Affymetrix
Structures	Protein Data Bank, NCBI
Other	Pharmacogenetics Research Network, US FDA, Centers for Disease Control and Prevention, GAPPNet

Thorn, C. F. (2000). Pharmacogenomics and bioinformatics : PharmGKB C ommentary, (April), 501–505.

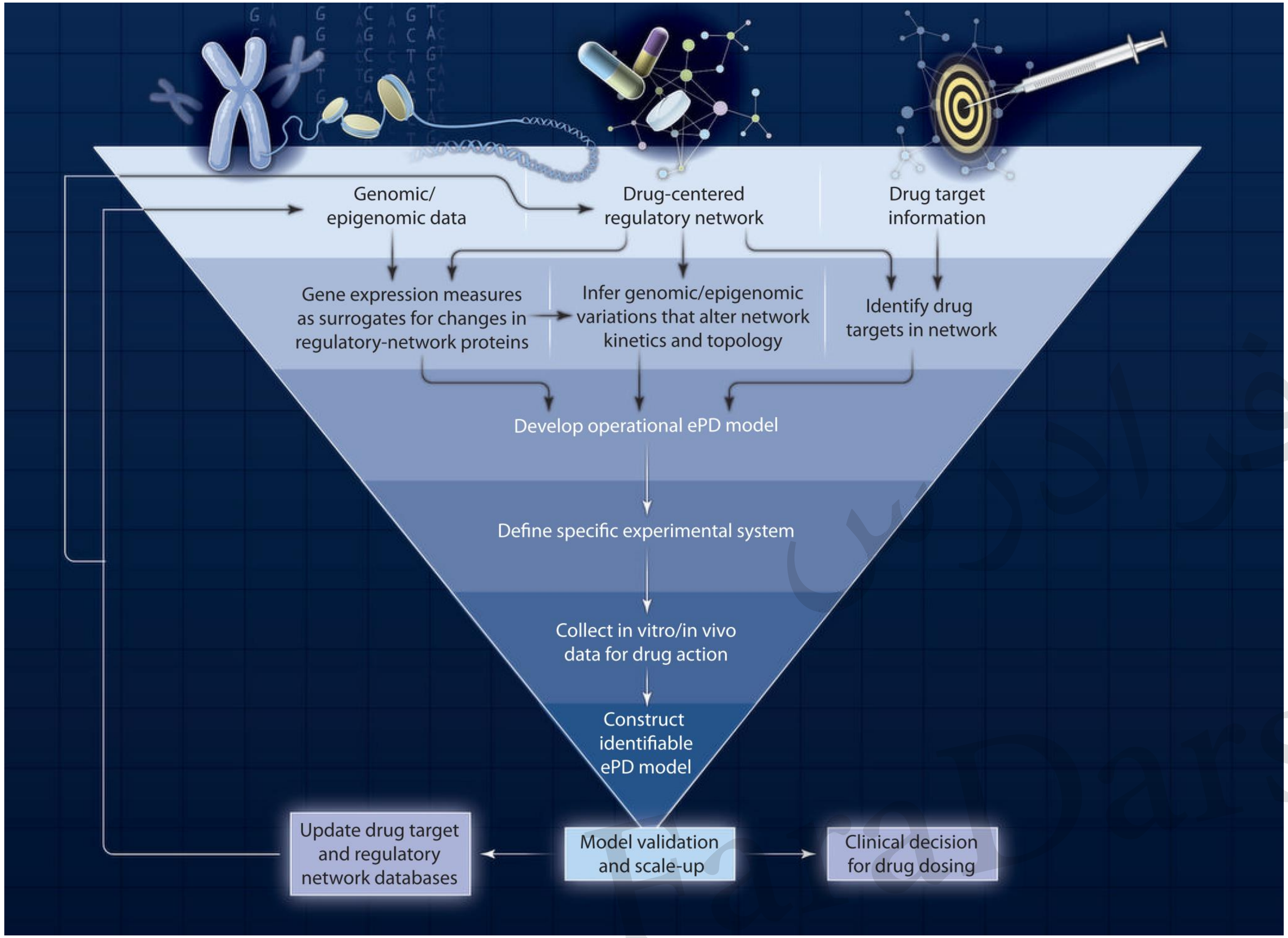


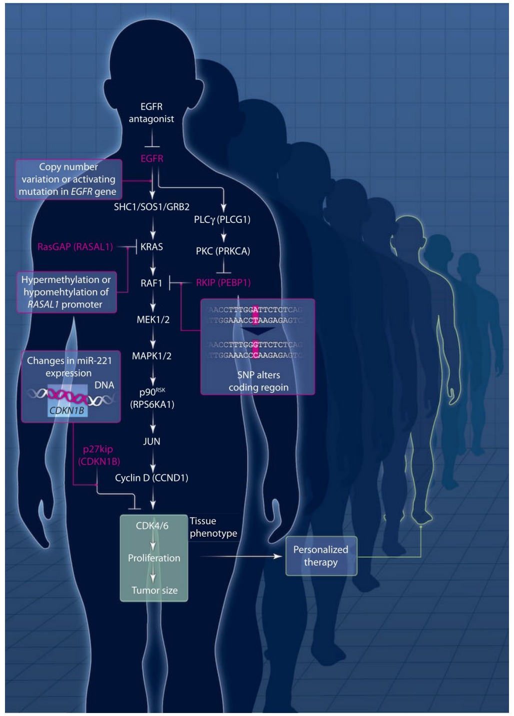
C

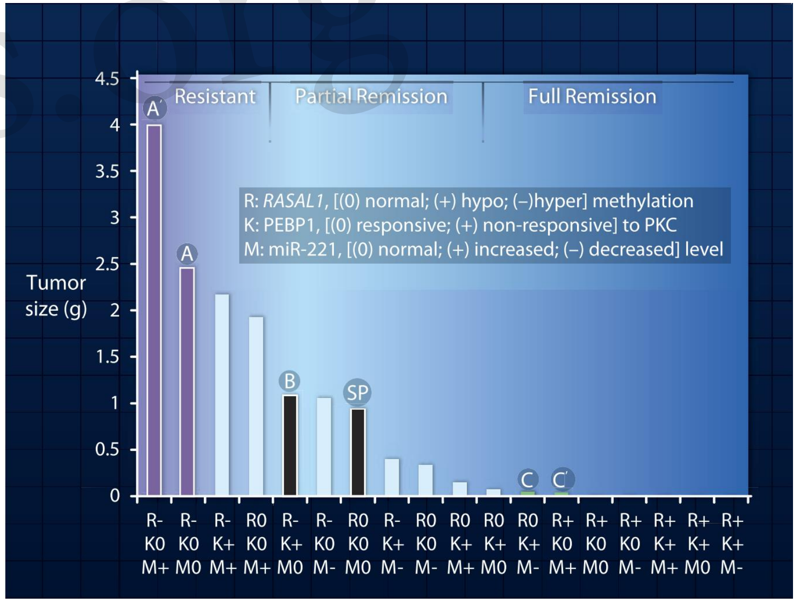


Berger, S. I., Ma, A., Iyengar, R., & Ma'a

مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307
فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org
FaraDars.org





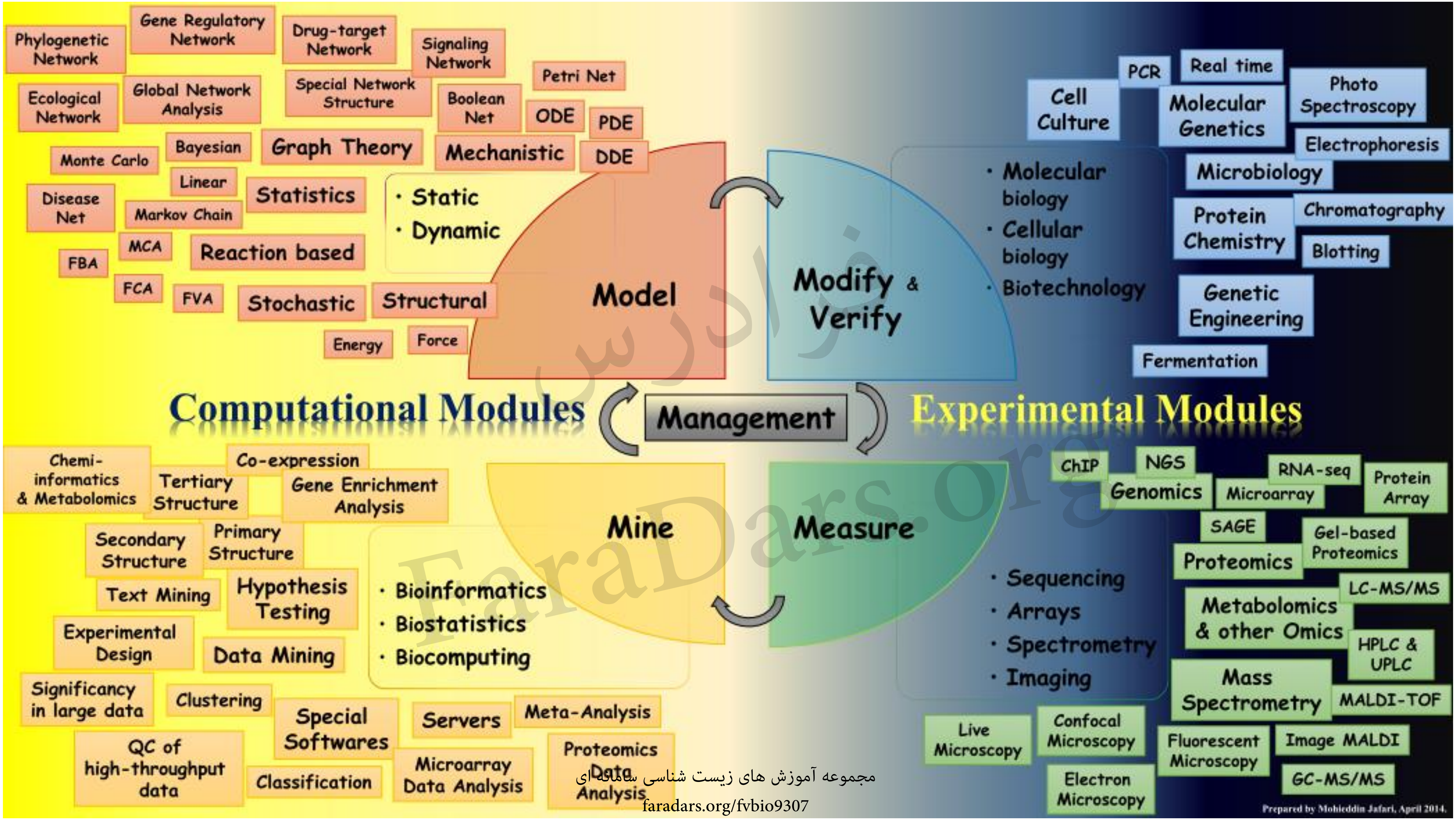


Iyengar, R., Zhao, S., Chung, S.,Mager, D. E., & Gallo, J. M. (2012). *Science Translational Medicine*, *4*(126), 126ps7.

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

خلاصه

- زیست شناسی سامانه ای برای توسعه بیشتر علوم داروسازی بسیار مفید است. این رویکرد تحت عنوان داروسازی سامانه ای نیز شناخته می شود.
- رشته فارماکوژنومیک با استفاده از اطلاعات ژنومیک درباره آنزیم های متابولیز کننده داروها، برنامه دوز مصرفی داروها را برای هر فرد پیش بینی می کند.
- داروسازی سامانه ای برای کشف داروها خصوصا در مفهوم پلی فارماکولوژی مفید است.
- داروسازی سامانه ای برای درک و پیش بینی عوارض جانبی مفید است.
- داروسازی سامانه ای در قالب مدل های پیشرفته فارماکودینامیک می تواند کارآمدی داروها در افراد مختلف بر اساس ژنوم آنها پیش بینی کند.



مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای
faradars.org/fvbio9307

jafarilab.pasteur.ac.ir

Jafari Lab

Nothing in Biology Makes Truly Sense Except in Light of Systems Biology

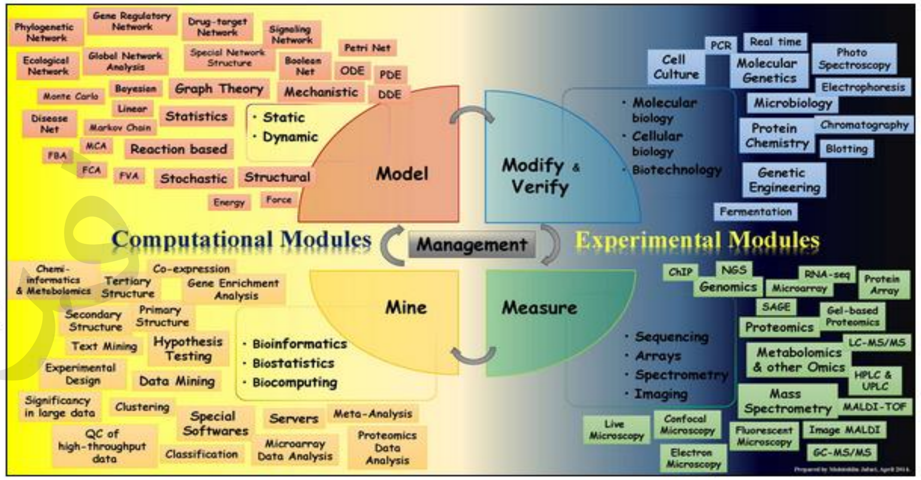
Home | Research | Lab Members | Publications | Courses | Software | News/Events | Opportunity | Gallery | Contact

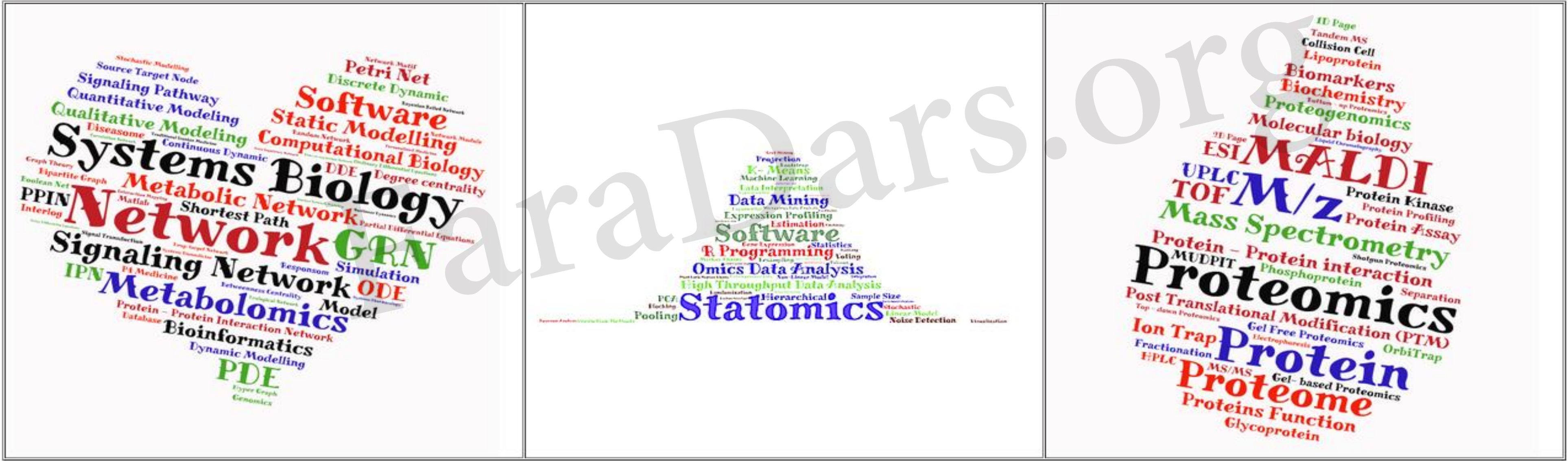
Welcome to the Jafari Lab!

We study the complex biological systems by considering systems biology paradigm with emphasis on omics approaches. Our interdisciplinary research revolves around genes, proteins, metabolites, their properties, interactions and their expression profile to gain understanding of the design of biological processes. We use experimental and computational tools concurrently to reconstruct underlying molecular networks to achieve this goal.

We are systems biologists who try to develop mechanistic biology, model biological phenomena, simulate them and validate the models.

The shown figure provides our research plan schematically.

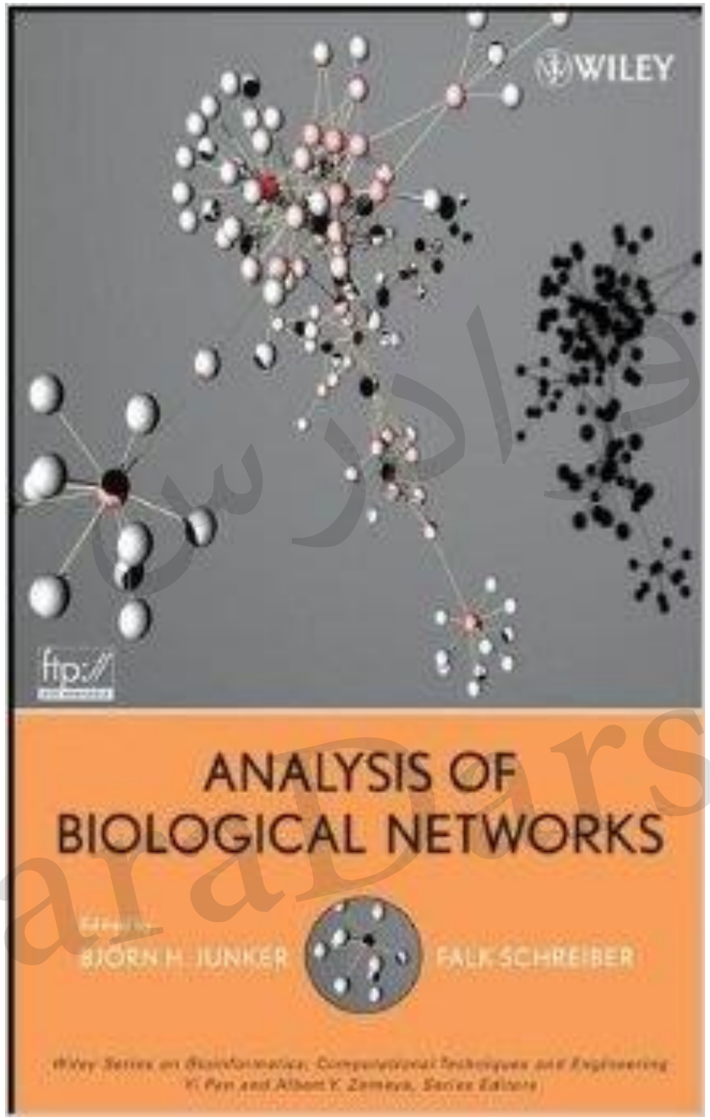




مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای

faradars.org/fvbio9307

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

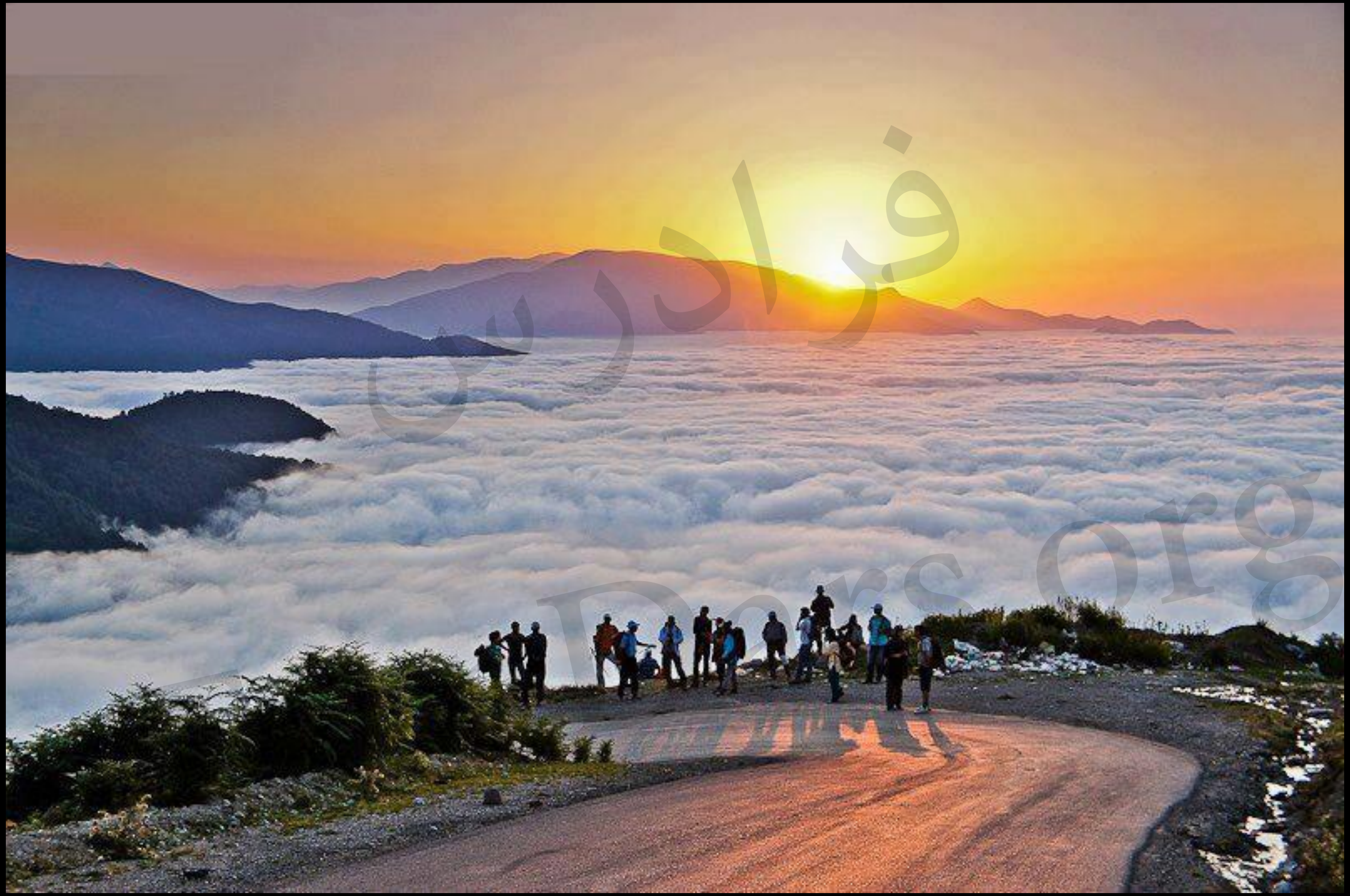


مجموعه آموزش های زیست شناسی سامانه ای

faradars.org/fvbio9307

FaraDars.org

به هوش باش که هر قلّه دام دامنه ای است
خوشا دمی که در این دام دست و پا بزنم



فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

فرادرس
فراتر از یک کلاس درس
www.faradars.org

این اسلاید ها بر مبنای نکات مطرح شده در مجموعه فرادرس های «زیست شناسی سامانه ای» تهیه شده است.

برای کسب اطلاعات بیشتر در مورد این آموزش به لینک زیر مراجعه نمایید.

faradars.org/fvbio9307

فرادرس
FaraDars.org