



مقدمه‌ای بر کاربرد زیست‌شناسی سامانه‌ها در علوم دامی

مریم قلی زاده^{۱*}، هدایت الله روشنفکر^۲ و جمال فیاضی^۳

۱- دانشجوی دکتری اصلاح نژاد دام، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین خوزستان

۲- دانشیار گروه علوم دامی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین خوزستان

۳- دانشیار گروه علوم دامی، دانشگاه کشاورزی و منابع طبیعی رامین خوزستان

*نویسنده مسؤل: gholizade@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۰۸/۱۶

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۰۶

چکیده

در سال‌های اخیر دانش در عرصه‌های مختلف علوم زیستی پیشرفت قابل توجه‌ای داشته و سبب کشف مسیرهای بیولوژیک مهم در ارتباط با بیماری‌های انسان و نیز صفات اقتصادی مهم در دام شده است. سازوکار در یک سلول شامل واکنش‌های بسیاری است که با هم مرتبط می‌باشند. فرآورده هر واکنش به عنوان واکنش دهنده واکنش بعدی مورد استفاده قرار می‌گیرد و به این ترتیب، یک شبکه متابولیکی شکل می‌گیرد. همین واقعیت در مورد روابط شبکه‌های تنظیمی بین ژن‌ها و فرآورده‌های آن‌ها وجود دارد. آنالیز شبکه‌های متابولیک و شبیه‌سازی آن، از موضوعات مورد بحث در زیست‌شناسی سامانه است که موجب درک روابط پیچیده مولکولی سلول می‌شود. زیست‌شناسی سامانه به مفهوم شناسایی سازوکارهای اجزاء عملیاتی سلول یا یک موجود کامل و درک مسیرهای رشد و توسعه آن‌ها می‌باشد. شناخت این سازوکارها با استفاده از داده‌های عددی و تحلیل برهمکنش عناصر دخیل در این سامانه‌ها امکان پذیر بوده که سبب پیش‌بینی خصوصیات و عملکرد اجزا در مسیرهای بیولوژیک می‌شود. از موضوعات اساسی در این دانش، مطالعه مسیرهای بیوشیمیایی و استفاده از اطلاعات مختلف ژنومی در شناسایی مسیرهای ناشناخته و تکمیل آن‌ها می‌باشد. به‌طور کلی، هدف زیست‌شناسی سامانه، مدل‌سازی فرآیندهای زیستی و درک فرآیندهای درون سلولی در پاسخ به تغییرات محیط است. با استفاده از این علم به‌جای آزمایش و بررسی خصوصیات بخش‌های جدا شده یک سلول، ساختار و دینامیک کل سلول و در نهایت کل موجود بررسی می‌شود.

کلمات کلیدی: زیست‌شناسی سامانه‌ها، مدل‌سازی، اصلاح نژاد

مقدمه

از پیچیده‌ترین پدیده‌های جهان، حیات است که از طرق مختلف از جمله روش‌های سیستماتیک گیاه‌شناسی، جانورشناسی، اکولوژی و همچنین در سطح بیولوژی مولکولی سلول منفرد، مورد مطالعه قرار گرفته است. بررسی مولکول‌های بزرگ و کوچک از نظر بیوشیمیایی، بررسی ساختار پروتئین‌ها، ساختار DNA، RNA، قواعد همانندسازی، رونویسی و ترجمه، ساختار و عملکرد غشاءها از موارد تحقیق شده توسط زیست‌شناسان در مورد عملکرد اجزای سلول می‌باشد (آکسنو و همکاران، ۲۰۰۵). همچنین جنبه‌های تئوری در رابطه با اثر متقابل عناصر در شبکه‌های مختلف، بررسی شده است. گام بعدی در این مسیر، تلاش بیشتر برای یک تحقیق سیستماتیک در مورد سلول‌ها، اندام‌ها و به طور عمده فرآیندهای سلولی مثل ارتباطات سلولی، تقسیم سلول و هموستازی، می‌باشد. زیست‌شناسی سامانه‌ای با استفاده از داده‌های عددی و آنالیز برهمکنش عناصر متعدد، به درک ساز و کارهای اجزا عملکردی سلول یا یک موجود کامل و بررسی فرآیندهای رشد و توسعه آن‌ها می‌پردازد (کوماداس و همکاران، ۲۰۱۰). دانشمندان با استفاده از این اطلاعات، به بررسی دینامیک (پویایی) سلول و عملکرد سازواره‌ها پرداخته و از این طریق مدلی مناسب برای الگوهای تنظیم سلولی به دست می‌آورند. همچنین این اطلاعات کمک شایانی به شناخت مسیرهای ترانس‌اسی پی‌ام‌ها^۱، که برای اعمال فیزیولوژیکی و رشد و توسعه موجودات زنده لازم است، می‌نماید. برای مدل‌سازی و شبیه‌سازی سامانه‌های پیچیده زیستی، استفاده از روش‌های ریاضی و رایانه‌ای مناسب لازم است (آیدکر و همکاران، ۲۰۰۱).

اصطلاح سیستم بیولوژی اولین بار در سال‌های ۱۹۰۰ تا ۱۹۷۰ در مورد مدل‌سازی‌های کمی در مورد کینتیک آنزیم‌ها به کار برده شد. نظریه عمومی نظریه سیستم‌ها و پایه‌گذار آن برتالانفی^۲، منشأ ترویج این واژه نوین به شمار می‌رود (خلیل و هیل، ۲۰۰۵). یکی از اولین شبیه‌سازی‌های عددی در بیولوژی سلولی در سال ۱۹۵۲ توسط دو نوروفیزیولوژیست انگلیسی و برنده جایزه نوبل، هودکین^۴ و هوکسلی^۵ منتشر شد که شامل تعریف یک مدل ریاضی برای توضیح نحوه انتشار

پتانسیل عمل در طول آکسون یک سلول عصبی، بود. این مدل، یک عملکرد سلولی ایجاد شده از اثر متقابل بین دو ترکیب مولکولی مختلف (کانال سدیمی/کانال پتاسیم) را توضیح می‌دهد و می‌توان آن را به عنوان شروع زیست‌شناسی سامانه محاسباتی در نظر گرفت. در سال ۱۹۶۰، دنیس نوبل اولین مدل رایانه‌ای را برای ضربان قلب ارائه کرد (بوئر و همکاران، ۲۰۱۰). مطالعه رسمی بیولوژی سیستمی، به عنوان یک رشته مجزا، در سال ۱۹۶۶ توسط نظریه‌پرداز سیستمی Mihajlo Mesarovic با سمپوزیوم بین‌المللی با عنوان "Systems Theory and Biology" در اوهایو، شروع شد. در دهه‌های ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰ روش‌های متعددی برای مطالعه سیستم‌های مولکولی پیچیده، مانند آنالیز کنترل متابولیکی و نظریه سیستم‌های بیوشیمیایی، توسعه پیدا کردند (بوئر و همکاران، ۲۰۱۰).

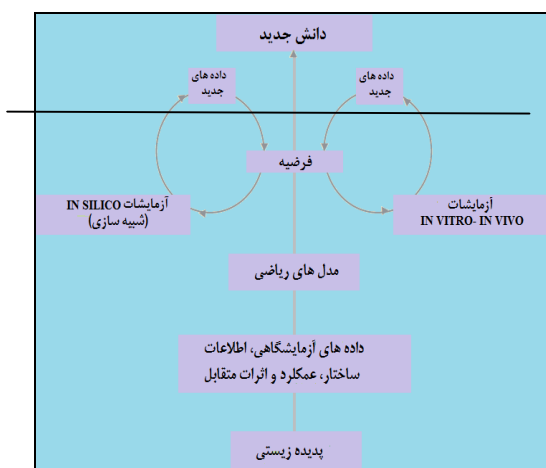
افزایش اطلاعات زیستی در طول دهه ۸۰، باعث انقلابی در زمینه زیست‌شناسی مولکولی شد و مدل‌سازی کمی فرآیندهای زیستی، به عنوان یک بخش کوچک فعالیت خود را آغاز کرد. با پیدایش ژنگان‌شناسی کارکردی در دهه ۹۰، حجم بالای داده‌های مولکولی با کیفیت بالا در دسترس قرار گرفت. ترکیب این داده‌ها با امکانات بالای کامپیوتری، ساخت مدل‌های واقعی‌تر را امکان‌پذیر نمود (راقوناتان و همکاران، ۲۰۰۹).

در سال ۱۹۹۷، گروه Masaru Tomita توانستند اولین مقاله را در زمینه مدل‌سازی کمی متابولیکی سلول ارائه دهند. در سال ۲۰۰۰ با تأسیس انستیتوهای بیولوژی سلولی در سیاتل و توکیو و تکمیل پروژه‌های ژنومی مختلف، زیست‌شناسی سامانه پیشرفت کرد. بعد از آن مؤسسه‌های تحقیقاتی دیگری نیز در زمینه زیست‌شناسی سامانه مشغول به کار شدند (آراکیلیان و همکاران، ۲۰۰۲). برای مثال NLGMS از NIH برای پروژه‌ها بودجه‌هایی اختصاص داد که در حال حاضر از بیش از ده مرکز زیست‌شناسی سامانه در آمریکا پشتیبانی می‌کند. همچنین در تابستان ۲۰۰۶، به علت کمبود متخصصان زیست‌شناسی سامانه، برنامه‌های آموزشی مختلف در مقطع دکتری در زمینه زیست‌شناسی سامانه در بسیاری از نقاط جهان برقرار شد. در همین سال بنیاد ملی علوم^۶، موضوع ساخت یک مدل ریاضی برای کل سلول را مطرح نمود که چالشی بزرگ در زمینه زیست‌شناسی سامانه در قرن ۲۱ بود. تاکنون هیچ برنامه‌ای که بتواند فرآیندهای زیستی را به طور

1. Networks
2. Signal Transduction
3. Ludwig Von Bertalanffy
4. Alan Lloyd Hodgkin
5. Andrew Fielding Huxley

هستند (هانسترا و همکاران، ۲۰۰۸). امروزه روش‌های توالی‌یابی بسیار کارآمدی در سطح ژنوم توسعه یافته‌اند. انواع مختلفی از آرایه‌های DNA وجود دارند که ممکن است برای آنالیزهای رونوشتگان مورد استفاده قرار گیرند (پالسون، ۲۰۰۲).

به نظر می‌رسد روش‌های ژنتیکی برای ترکیب منظم سامانه‌ها مناسب‌تر باشند. به این معنا که با حذف، وارد و یا دست‌ورزی ژن‌های خاص، عملکرد را تغییر داد. جهش‌ها یا به طور خود به خودی و یا با القای تشعشع ایجاد می‌شوند. از طریق دست‌ورزی ژن‌ها می‌توان گیاهان و حیوانات تراریخت تولید کرد که می‌توانند مدلی برای تحقیقات باشند. بهینه‌سازی این روش‌ها و روش‌های دیگر به منظور ایجاد امکان جهش‌زایی سریع و کارآمد، در زیست‌شناسی سامانه ضروری است (آمیت و همکاران، ۲۰۰۹).



شکل ۱- فرآیند تولید اطلاعات در زیست‌شناسی سامانه‌ها. براساس داده‌های مربوط به سیستم‌های بیولوژیکی یا زیر سیستم‌ها و دانش مربوط به عملکرد و روابط بین آن‌ها در سامانه بیولوژیکی مورد نظر، یک مدل ریاضی برای این سامانه توسعه می‌یابد به گونه‌ای که اجازه دهد فرضیات در مورد ویژگی‌ها و رفتار سیستم پیاده و حاصل شود. این فرضیات می‌توانند در شرایط آزمایشگاهی و مجازی به صورت موازی مورد ارزیابی قرار گیرند. براساس مدل ریاضی شبیه‌سازی رایانه‌ای اطلاعات جدیدی را تولید می‌کند که امکان تایید فرضیه را فراهم می‌کند (کواکن بوش، ۲۰۰۷).

دقیق مدل‌سازی نماید ساخته نشده است. وجود استانداردهای جدید به منظور کمینه کردن خطاهای موجود در کار با مجموعه‌های عظیم داده‌ها لازم و بدیهی است (آکسنو و همکاران، ۲۰۰۵). به منظور رمزگشایی الگوهای زیستی، به تجزیه و تحلیل کمی پدیده‌های زیستی و مدل‌سازی آن‌ها نیاز است.

اساس زیست‌شناسی سامانه‌ها

در زیست‌شناسی سامانه از اثر متقابل رشته‌های علمی مختلف استفاده می‌شود. اثر متقابل نزدیک بین تولید داده‌های آزمایشی و مدل‌سازی کامپیوتری بر پایه نظریه و شبیه‌سازی در هر مورد، نیاز است. زیست‌شناسی سامانه بر مدل‌های ریاضی واحدهای بیولوژیکی تمرکز دارد. این مدل‌ها تنها زمانی قابل توسعه و اجرا هستند که اطلاعات رشته‌های بیولوژی، ریاضیات، رایانه و مطالعات سیستمی با یکدیگر مورد استفاده قرار گیرد (کیتانو، ۲۰۰۰). بیولوژی موضوع مورد مطالعه و مفاهیم اولیه از ساختار و عملکرد عوامل مؤثر بر صفات را در دسترس قرار می‌دهد. استفاده از دست‌ورزی ژنتیکی، که ابزاری ارزشمند برای مطالعه این سیستم‌ها و تأیید مدل‌هاست، نمونه‌ای از کاربرد بیولوژی در زیست‌شناسی سامانه است. همچنین روش تحلیل کمی، که برای تولید داده‌ها اهمیت دارد، با بیولوژی فراهم می‌گردد. مطالعات سیستمی مفهوم مدل‌سازی (پایداری یک سیستم، اصول اساسی برای تنظیم و آنالیز و یا اصول اساسی مؤثر در کنترل سیستم) را بیان می‌کنند. در نهایت علم رایانه و ریاضیات ابزارهای مدل‌سازی ضروری را در اختیار قرار می‌دهند. این دو علم دامنه گسترده‌ای از داده‌های بیولوژیکی مختلف را ادغام و در یک پایگاه نگهداری کرده و آن‌ها را برای مدل‌سازی در دسترس قرار می‌دهند (هانتر و نیلسن، ۲۰۰۵). وظیفه اصلی دیگر آن‌ها ارائه‌ی نرم افزارهای کاربر پسند برای استفاده‌ی زیست‌شناسان و مهندسان سیستم می‌باشد. در نهایت، روابط پیچیده و نتایج شبیه‌سازی باید به روشی قابل فهم به تصویر کشیده شوند (شکل ۱). دامنه روش‌های مورد نیاز برای این مطالعات باید همه سطوح پیچیدگی سامانه عملکردی مورد نظر را پوشش دهد. این بدان معنی است که روش‌ها در تمامی سطوح ژنگان، رونوشتگان^۱، دگرگشتگان^۲، پروتگان^۳، فیزیوم^۴ مورد نیاز

1. Transcriptome
2. Metabolome
3. Proteome

پیش‌بینی کردن در مطالعات تغذیه، فیزیولوژی، ایمنولوژی و بیولوژی تولیدمثلی حیوان که اهدافشان درک اثر تغییرات خوراکی، محدودیت‌های تغذیه‌ای، خوراک‌های افزودنی، هورمون‌ها و دیگر داروها است، مفید خواهد بود. اهداف بینابینی سیستم‌های بیولوژی مانند درک مسیرهای مهم فعل و انفعالات سلول‌ها، از اهمیت بیشتری برخوردار است (فیست و همکاران، ۲۰۱۰).

۲- دو روش عمده برای انجام مطالعات بیولوژی سیستمی

پیشرفت‌های بدست آمده در زمینه علوم زیستی مولکولی امکان ترکیب روش‌های مولکولی و سطوح سیستمی را برای انجام تحقیقات بیولوژیکی تحت نام بیولوژی سیستمی، ایجاد کرده است. زیست‌شناسی سامانه انواع بسیاری از دانش‌های مولکولی را ادغام نموده است. بر اساس مقدار و کیفیت داده‌های مولکولی در دسترس و هدف مدل، انواع مختلفی از روش‌های مدل‌سازی مفید می‌باشند (آیدر و همکاران، ۲۰۰۱).

۲-۱- شیوه از پایین به بالا^۲: در این روش، یک مدل ریاضی از تعدادی اجزای سیستم، که خصوصیات عملکردی آن‌ها مشخص شده است، ساخته شده و عملیات مهندسی روی آن‌ها انجام می‌شود. در این روش عملکرد اجزای شناخته شده، به سمت بالای سیستم می‌باشد (فینی و همکاران، ۲۰۰۶).

۲-۲- شیوه از بالا به پایین^۳: به دلیل عدم امکان اطلاع قبلی از اهمیت اجزای سیستم، از روش Top-down استفاده می‌شود. این روش از بالای سیستم (به عنوان مثال یک حیوان) شروع می‌شود و در ادامه تغییرات یا اختلال‌هایی در سامانه (به عنوان مثال به کارگیری عوامل عفونی) ایجاد خواهد شد و بنابراین طیفی از نقطه نظر پاسخ سیستم Top-down فرض می‌شود (به عنوان مثال توسط اندازه‌گیری تغییرات در پروفایل‌های رونوشتگان یا پروتئگان). جهت سامانه رو به پایین و به سمت اجزا می‌باشد (شکل ۲). روش‌های Top-down اغلب به مهندسی معکوس^۴ اشاره می‌کند (خولودنکو و همکاران، ۲۰۰۶).

چالش اصلی علم رایانه و ریاضیات توسعه الگوریتم‌های قدرتمند برای آنالیز کمی می‌باشد. این کار شامل توسعه روش‌های پردازش تصویر چند بعدی، برآورد پارامترها، روش‌های آماری ارزیابی مدل و بررسی و پردازش داده‌های پیچیده می‌باشد. چالش دوم، توسعه مدل‌ها و شبیه‌سازی‌های ریاضیاتی است و در نهایت فناوری اطلاعات باید سازمان‌دهی اطلاعات، که قسمت مهمی از کار است، را انجام دهد. یکی از قسمت‌های مهم، استانداردسازی پردازش‌ها و ایجاد روش‌هایی برای تولید، آنالیز و بایگانی اطلاعات، به منظور دسترسی آسان به داده‌ها، می‌باشد (آسلابر و زاتلوکال، ۲۰۰۷).

۱- اهداف زیست‌شناسی سامانه‌ها

ظهور فن‌آوری‌های تولید اطلاعات انبوه^۱ امکان اندازه‌گیری‌های گسترده از متغیرهای بیولوژیکی را فراهم آورده است. امروزه با کمک پروژه‌های ژنومی موجودات مختلف، اطلاعات بسیار زیادی از ژن‌ها و محصولات آن‌ها به دست آمده است. بدیهی است که گام بعدی، مطالعه‌ی آزمایشگاهی و رایانه‌ای عملکرد این ژن‌ها و محصولات آن‌ها در ابعاد سلولی و نحوه‌ی ارتباط آن‌ها می‌باشد (بایوناز و لور، ۲۰۰۸). از طرف دیگر به واسطه‌ی روش‌های آزمایشگاهی مختلف و پیشرفته که روز به روز در حال ترقی هستند اطلاعات عملکردی ما از ژن‌ها و ماکرومولکول‌های زیستی افزایش می‌یابد. بنابراین به منظور استفاده از اطلاعات بدست آمده از پروژه‌های ژنومی و اطلاعات عملکردی لازم است که این داده‌ها با استفاده از رایانه به صورت دسته‌بندی شده در بیابند. مرحله بعدی در این تحقیقات، مطالعات منظم در زمینه‌ی سلول‌ها، اندام‌ها و موجودات زنده و به ویژه فرآیندهای سلولی مانند برهمکنش‌های مولکولی، ارتباطات بین سلولی، تقسیم سلولی، هموستازی و سازگاری‌های محیطی است (فل و اسمال، ۱۹۸۶). یکی از اهداف زیست‌شناسی سامانه‌ها در علوم دامی، تولید اطلاعات برای پیش‌بینی بیولوژی و انجام آن در سطح ارگانیسم است. این پیش‌بینی در سطح ارگانیسم در دامپروری برای اهداف کاربردی مانند بهبود صفات (خصوصاً صفات با وراثت پذیری پایین) و کارهای ژنومیکی استفاده می‌شود (بانینگ و همکاران، ۲۰۰۶). این صفات شامل صفاتی می‌باشند که اندازه‌گیری آن‌ها مشکل و پرهزینه می‌باشد. به عنوان مثال صفات تولید مثلی در مادیان، بازدهی خوراک مصرفی و مقاومت به بیماری‌ها را می‌توان ذکر کرد. قدرت

2. Bottom- up
3. Top-down
4. Reverse engineering

1. High-throughput

بیولوژیکی مورد نظر نیاز دارد. این بدان معنی است که اطلاعات کمی از DNA، mRNA، پروتئین‌ها، اثرات متقابل پروتئینی، سایر مولکول‌های بیولوژیکی و مسیرهای اطلاعاتی از سلول‌ها، بافت‌ها، ارگانیسم‌ها یا حتی کل جمعیت مورد نیاز است (لیپولیس و رینهارت، ۲۰۰۸).

این اطلاعات شامل غلظت و تعداد مطلق مولکول‌های حاضر در بخش‌های مختلف سلول‌ها، بافت‌ها و همچنین اطلاع از جریان مواد، نرخ واکنش‌های بیولوژیکی و تفکیک فعل و انفعالات می‌باشد. این اطلاعات هم باید تصویر لحظه‌ای از یک وضعیت خاص سیستم بیولوژیکی منفرد را ارائه دهند و هم باید شامل مقدار تفاوت‌ها بین افراد دارای ساختار ژنتیکی یکسان (اما وضعیت فیزیولوژیکی متفاوت) باشند، همچنین توسعه در طول زمان را در نظر گیرند (لنهر، ۲۰۰۷).

بنابراین، باید انواع داده‌های آمیک مورد نیاز برای تجزیه و تحلیل و به دست آوردن یک سامانه کامل را شناسایی کنیم. این داده‌هایی از منابع مختلف به دست می‌آیند که در زیر به آن‌ها اشاره می‌شود.

فنومیکس (تنوع فنوتیپی ارگانیسم‌ها که در طول عمر تغییر می‌کند) (شاووتال و همکاران، ۲۰۰۴)، ژنگان‌شناسی، اپی‌ژنتیک (عوامل‌های تنظیم کننده رونوشتگان که توسط ژنوم کد نشده باشند مانند متیلاسیون، استیلاسیون، هیستون‌ها و دی‌استیلاسیون) (خولودنکو، ۲۰۰۶)، رونوشتگان‌شناسی (اندازه‌گیری کامل بیان ژن در سلول، بافت با استفاده از ریزآرایه و یا آنالیز سریالی بیان ژن) (میوسن و همکاران، ۲۰۰۱)، اینترفورمیکس (عامل‌های تصحیح کننده رونوشتگان مانند RNA تداخلی) (سنوپ، ۲۰۰۵)، پرتئومیکس، متابولیکس (اندازه‌گیری همه مولکول‌های کوچک که به عنوان متابولیت شناخته می‌شوند) (نوبل، ۲۰۰۸)، گلیکومیکس (اندازه‌گیری کربوهیدرات‌ها) (فاکس و همکاران، ۲۰۰۹)، لیپیدومیکس (اندازه‌گیری لیپیدها)، اینتراکتومیکس (مطالعه سطح فعل و انفعالات بین مولکول‌ها. در حال حاضر نظم و انضباط مولکولی در زمینه فعل و انفعالات پروتئینی است) (کواکن بوش، ۲۰۰۷)، نرو الکترونیک دینامیک (محاسبات مغزی به عنوان یک سیستم دینامیک شناخته می‌شوند. سازوکارهای بیوفیزیکی و محاسبات نو ظهور به وسیله فعل و انفعالات الکتریکی داخل سلول) (ویل‌بانک و همکاران، ۲۰۰۶)، فلکسومیکس (اندازه‌گیری سطح از تغییرات پویا مولکولی در طول زمان) (خلیل و هیل، ۲۰۰۵)، بیومیکس



شکل ۲- روش‌های Bottom-up و Top-down برای انجام مطالعات سامانه‌های بیولوژی.

اجزای مدل می‌تواند ژن‌ها، mRNAs، تنظیم کننده‌های مولکولی، هورمون‌ها، آنزیم‌ها، گیرنده‌ها، متابولیت‌ها، مسیرهای سیگنال‌دهی یا بیوشیمیایی، پمپ‌های غشایی، اندامک‌های سلولی و احتمالاً سلول‌ها، بافت‌ها، اندام‌ها و غیره باشد. پیشرفت در زمینه مدل‌سازی سامانه‌های سطح بالا، که توانایی کنترل سامانه‌های فیزیولوژیکی و ایمنولوژیکی را دارند، بستگی به شناسایی بلوک‌های ساختار مولکولی این سامانه‌ها، داده‌های مربوط به برهم کنش بین بخش‌ها و رفتارهای این سامانه‌ها تحت شرایط مختلف دارد (شوکر و همکاران، ۲۰۱۰).

۳- انواع داده‌های آمیک^۱ در زیست‌شناسی سامانه‌ها

اولین مرحله در تحقیقات زیست‌شناسی سامانه، تهیه داده‌ها می‌باشد. داده‌های کمی، بخش عظیمی از دانش کنونی در مورد فرآیندهای بیولوژیکی را تشکیل می‌دهند. این داده‌ها شامل توصیف عملکرد مولکول‌های بیولوژیکی، ارائه مسیرهای متابولیکی تعاملی، شناسایی مسیرهای اثر متقابل متابولیکی، توصیف توسعه یک ارگانیسم منفرد و یافته‌ها در مورد تکامل گونه‌های خاص می‌شود. اما مدل‌سازی و شبیه‌سازی پدیده‌های بیولوژیکی که هدف زیست‌شناسی سامانه می‌باشد، به داده‌های کمی از تمامی سطوح سلسله مراتب سیستم

۱. آمیکس (omics) عبارت کلی برای یک رشته گسترده از علم و فناوری برای آنالیز برهمکنش اطلاعات زیستی در انواع omes، شامل ژنوم، متابولم، پروتئوم، ترنسکرپتوم و غیره است.

۳- ارائه ساختار کنونی علم در قالب فرمت قابل اشتراک بین علوم دیگر (فینی و همکاران، ۲۰۰۶).

زیست‌شناسی سامانه با وفور داده‌ها و سطحی از پیچیدگی مواجه است که نمی‌تواند با کمک یک گرافیک ساده به تنهایی و بدون ابزارهای اضافی مدل‌سازی شود. در این مطالعات، مدل‌سازی به کمک رایانه ضروری است. رایانه به ذخیره‌سازی، سیستماتیک کردن و تدوین اطلاعات در دسترس کمک می‌کند (لیپولیس و رینهارت، ۲۰۰۸). علاوه بر این، ابزارهای اتوماتیک برای ترکیب کردن داده‌ها لازم است تا از این طریق مدل‌های شبکه‌ای و شبیه‌سازی و پیش‌بینی رفتار شبکه فراهم شوند. چنین مدل‌های رایانه‌ای که به صورت معمول در علوم مهندسی و فیزیکی کاربرد دارند، امروزه در علوم زیستی نیز استفاده می‌شوند (وان ائونن و همکاران، ۲۰۱۰).

۴-۱- مدل‌های گرافیکی

مدل‌های گرافیکی ترکیبی از تئوری احتمال و تئوری گراف می‌باشند. در این روش یک سری ابزارهای طبیعی فراهم می‌گردد و از طریق آن‌ها می‌توان مسائل مربوط به ریاضی کاربردی و مهندسی را که پیچیده و غیرقطعی هستند حل کرد. علاوه بر آن نقش مهمی در الگوریتم‌های یادگیری ماشین دارند. حتی می‌توان یک مدل گرافیکی را نوعی از شبکه احتمال در نظر گرفت که ریشه در زمینه‌های مختلف مانند هوش مصنوعی، احتمال، کنترل خطای کدگذاری دارد. دو مدل اساسی از مدل گرافیکی ارائه شده است: نمایش گرافیکی جهت‌دار و بدون جهت (واندر و همکاران، ۲۰۰۸).

۴-۲- مدل‌های گرافیکی جهت‌دار

در این مدل هر گره متناظر با یک متغیر تصادفی (عددی یا برداری) می‌باشد و نیازی به اولویت‌دهی در طراحی قسمت‌ها به صورت واحدهای ورودی، خروجی، پنهان نمی‌باشد. در این روش یک توزیع احتمال $P(A;B;C;D;E; F)$ به گراف نسبت داده می‌شود و تمام محاسبات بر اساس این توزیع انجام می‌گیرد. به عنوان مثال داریم:

(آنالیز سیستمی بیوم)، سیمی امیکس (آنالیز سیستم ارتباط ارگانسیم با دیگر ارگانسیم‌ها) (کوماداس و همکاران، ۲۰۱۰). روش تجزیه و تحلیل پویایی و تعاملات درونی داده‌های به دست آمده از این روش‌ها نیز بسیار مهم می‌باشند. یک جنبه مهم داده‌ها، کیفیت داده‌ها می‌باشد. داده‌های آزمایشی باید امکان مدل‌سازی را داشته باشند. به این دلیل است که تولید داده و مدل‌سازی باید به صورت فرآیندهای موازی و تعاملی طراحی شوند. این گونه طرح ریزی آزمایشات از تولید دسته‌ای از داده‌ها که ممکن است برای مدل‌سازی ریاضی نامناسب باشند، جلوگیری می‌کند. همچنین باید داده‌های بیولوژیکی تولید شده، قابلیت مقایسه در گروه‌های کاری که از نظر سطوح پیچیدگی تفاوت دارند، داشته باشند. برای این منظور استانداردهایی برای تولید داده مورد نیاز است که هم روش مورد استفاده و کیفیت مطلوب داده را پوشش دهد (تیه‌پاس و همکاران، ۲۰۰۸). برای اطمینان از اینکه داده‌های گرفته شده را می‌توان در تحقیقات زیست‌شناسی سامانه استفاده کرد ضروری است بایگانی این اطلاعات (داده‌ها) در پایگاه‌های مناسب سازماندهی شود و دسترسی به چنین امکاناتی فراهم باشد. در نتیجه فعالیت‌های توالی‌یابی ژنوم، پایگاه‌های زیادی در سال‌های اخیر توسعه یافته‌اند که حاوی توالی ژنومی و توالی اسید آمینه پروتئین‌ها می‌باشند. پس از توجه اولیه به بیولوژی سیستمی، پایگاه‌های جدیدتر شامل اثر متقابل بین پروتئین‌ها یا پروتئین و DNA، مسیرهای متابولیکی یا اطلاعات در مورد بیان ژن، ایجاد شده‌اند (یانگ و همکاران، ۲۰۰۸).

۴- استفاده از مدل‌سازی‌های گرافیکی در علوم زیستی

در علوم زیستی، مدل، اطلاعات بدست آمده از مشاهدات تجربی روی ساختار و عملکرد یک عنصر بیولوژیک خاص را ارائه و توضیح می‌دهد. این عنصر عملکردی ممکن است سطوح بسیار متفاوتی از پیچیدگی داشته باشد و تحت تاثیر واکنش‌های آنزیمی ساده تا مسیرهای متابولیکی، مسیرهای انتقال سیگنال، تقسیم سلولی، بافت‌های پیچیده‌تر یا عملکرد ارگان تا کل ارگانسیم باشد. اغلب یک مدل بیولوژیکی، روابط بدیهی را به صورت نمایش گرافیکی ساده نشان می‌دهد (یاشیرو و همکاران، ۲۰۰۹).

۳ هدف عمده از ساخت مدل در علوم زیستی:

۱- درک بهتر پدیده بیولوژیکی مطالعه شده

۲- طراحی آزمایشات پیش‌بینی‌کننده خصوصیات معین سیستم عملکردی

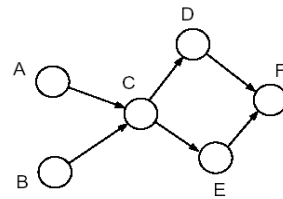
که C دسته پیشینه در گراف است و x_C تابع پتانسیل می‌باشد و Z عامل نرمال‌سازی است:

$$Z = \sum_x \prod_{C \in \mathcal{C}} \psi_C(x_C)$$

یک نمونه از مدل گرافیکی بدون جهت، Grid می‌باشد که از توزیع پیوسته زیر پیروی می‌کند:

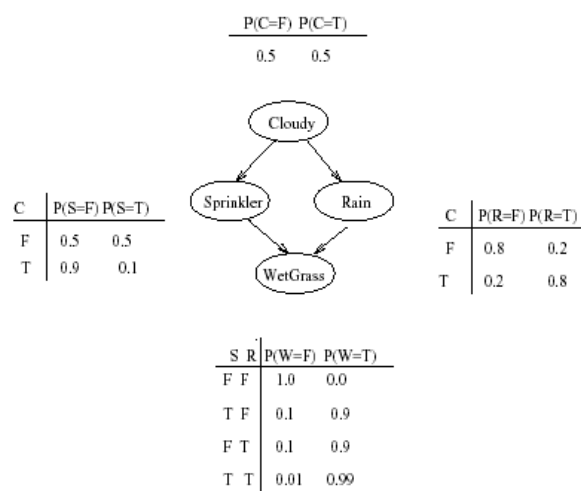
$$P(x, y) \propto \Psi(x_1, x_2) \Psi(x_1, x_3) \Psi(x_2, x_4) \Psi(x_3, x_4) \prod_{i=1}^4 \Psi(x_i, y_i)$$

که در این نمایش دسته‌ها متشکل از یال‌ها می‌باشند و گره‌های X_i بصورت دودویی می‌باشند. گراف‌های جهت‌دار و بدون جهت در بعضی موارد قابل تبدیل به هم می‌باشند و گراف‌های جهت‌داری وجود دارند که قابل تبدیل به گراف‌های جهت‌دار نمی‌باشند و بالعکس. به عنوان مثال، از مدل‌سازی، می‌توان به مسیر متابولیکی گالاکتوز در مخمر، که یک مثال کلاسیک از تنظیم بیان ژن است، اشاره کرد. در این مسیر، آنزیم‌های مورد نیاز برای انتقال و کاتابولیسم گالاکتوز تنها زمانی بیان می‌شوند که گالاکتوز در محیط وجود داشته باشد و قندهای دیگر مانند گلوکز حضور نداشته باشند. ژن‌ها، محصولات ژن و مواد متابولیکی مورد نیاز برای مسیر متابولیکی و همچنین اثر متقابل بین ترکیبات منفرد که منجر به فعال‌سازی یا سرکوب این مسیر متابولیکی می‌شوند، شناخته شده‌اند. امکان توسعه یک مدل رایانه‌ای و بررسی صحت آن در آزمایشاتی که سیستم‌ها به طور سیستماتیک مختل شده‌اند، وجود دارد. در این عمل بیان ژن و فراوانی پروتئین با استفاده از روش‌های موزی ریزآرایه و پروتئین‌شناسی اندازه‌گیری می‌شود و در پایگاه‌های حاوی اثرات متقابل فیزیکی شناخته شده آنالیز می‌شوند. تقریباً ۱۰۰۰ مولکول mRNA مختلف شناسایی شده‌اند که ۲۰ وضعیت مختل کننده منظم این مسیر متابولیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (ورکامپ و همکاران، ۲۰۰۳). می‌توان نشان داد که تقریباً ۱۵ پروتئین از ۲۸۹ پروتئین شناخته شده به وسیله سازوکارهای پس از رونویسی تنظیم می‌شوند. با بهبود مدل امکان توضیح تعدادی از مشاهدات قبلی و بدست آوردن تعدادی یافته جدید در رابطه با تنظیم مسیر گالاکتوز بوجود می‌آید (اسکوتز و همکاران، ۲۰۰۷).



$$P(F|A, B) = \frac{\sum_C \sum_D \sum_E P(A, B, C, D, E, F)}{\sum_C \sum_D \sum_E \sum_F P(A, B, C, D, E, F)}$$

در مدل گرافیکی جهت‌دار (شبکه بیزین) یک یال از A به B به این معنی است که A سبب ایجاد B می‌باشد. نمونه‌ای از این مدل در شکل زیر نشان داده شده است:



در این شکل گره‌ها، متغیرهای تصادفی دودویی می‌باشند. طبق شکل اگر $W=True$ (سبزه نمناک است) دو حالت وجود دارد: اول اینکه قواره روشن باشد ($S=True$) یا هوا بارانی باشد ($R=True$). جدول احتمال شرایط، حالات مختلف را نشان می‌دهند. بعنوان مثال $P(w=true | s=true, R=false) = 0.9$ (در ادامه روابط مربوطه به شرایط مستقل، از شبکه بیزین بیان می‌شود (هانتز و نیلسن، ۲۰۰۵)).

۳-۶ مدل گرافیکی بدون جهت

این مدل عموماً با نام مدل مارکوف معروف می‌باشد و توزیع پیوسته یک مارکوف تصادفی بصورت زیر است

$$p(x) = \frac{1}{Z} \prod_{C \in \mathcal{C}} \psi_C(x_C)$$

۵- کاربرد زیست‌شناسی سامانه‌ها در علوم مختلف

امروزه بیولوژی سیستم به طور قابل توجهی در تحقیقات بنیادی پزشکی و اصلاح گیاهان و حیوانات کاربرد دارد (فیست و همکاران، ۲۰۱۰). در تحقیقات علوم زیستی، استفاده از مدل‌های ریاضی واحدهای بیولوژیکی امکان فراهم نمودن اطلاعات در مورد یک واحد بیولوژیکی معین که در مقالات و پایگاه‌های مختلف منتشر شده را در یک فرمت ساختاری و یکپارچه میسر می‌کند. این کار سبب درک بهتر و نیز استفاده ساده‌تر افراد از داده‌ها می‌شود. همچنین یک روش بر پایه مدل می‌تواند برای پایه‌ریزی آزمایشات بیولوژیکی استفاده شود. مدل‌های ریاضی نمی‌توانند جایگزین آزمایشات واقعی شوند؛ اما می‌توانند از طریق برنامه‌ریزی و طراحی آزمایشات بهتر و همچنین استفاده بهتر و هدفمندانه‌تر از منابع، مفید واقع شوند. برای مثال تلاش زیادی برای تولید تعداد زیادی جهش‌های مختلف و آزمایش آن‌ها در شرایط مختلف نیاز است. مدل‌های ریاضی امکان شبیه‌سازی ترکیبات مختلف، که هنوز به صورت آزمایشگاهی آزمون نشده‌اند، را فراهم می‌آورند و همچنین پایه منطقی‌تری برای انتخاب ترکیباتی که به نظر برای تست آزمایشگاهی قابل توجه هستند عنوان می‌نمایند. بنابراین، روش مدل، امکان اولویت‌بندی آزمایشاتی که باید انجام شوند را فراهم می‌کند که نهایتاً این می‌تواند به ذخیره زمان و منابع کمک کند (پالن و ورن، ۲۰۰۷). همچنین مدل‌های رایانه‌ای می‌توانند برای توسعه فرضیات قابل تایید از طریق آزمایش استفاده شوند.

۵-۱- علوم دارویی

از کاربرد این علم در مطالعات دارویی می‌توان به این موارد اشاره کرد. وقتی داروی جدید کشف می‌شود، مدل‌های رایانه‌ای می‌توانند پروتئین‌های هدف در مسیرهای متابولیکی را برای افزایش اثر درمانی شناسایی کنند. بر اساس این اطلاعات، مهارکننده‌های خاصی از این پروتئین‌ها می‌توانند به عنوان عامل درمانی جدید بالقوه توسعه یابند. این روش زمانی که هنوز مکان فعال یک مولکول منفرد شناسایی نشده است و اثر دارویی به صورت رفتار شبکه‌ای از پروتئین‌ها می‌باشد، برای کشف مکان‌های فعال بسیار امیدبخش است (کالوس و همکاران، ۲۰۰۸). همچنین مدل‌سازی امکان تشخیص غلظت‌های مناسب از دارو که تأثیر بیشتری در درمان داشته باشد را فراهم می‌کند (وان ائون و همکاران، ۲۰۱۰). یک مدل سلولی مناسب می‌تواند برای آزمون‌های سم‌شناسی استفاده

شود و از این راه تعداد آزمایشات حیوانی مورد نیاز کاهش می‌یابد. در نهایت، استفاده از روش زیست‌شناسی سامانه برای انتخاب راهبرد درمانی بهینه قابل استفاده است. برای مثال، یک مدل رایانه‌ای تنظیم سلولی می‌تواند برای شناسایی ژن‌ها یا پروتئین‌هایی که در یک تومور خاص دخیل‌اند، استفاده شود و با سرکوب آن‌ها، از تکثیر تومور جلوگیری به عمل آید (جوئیس و پالسون، ۲۰۰۶).

۵-۲- اصلاح گیاهان و حیوانات

روش زیست‌شناسی سامانه می‌تواند کاربردهای متعددی در اصلاح گیاهان و حیوانات داشته باشد. یکی از بزرگترین چالش‌های اصلاح، شناسایی نشانگرهای ژنتیکی می‌باشد که ویژگی‌های عملکردی مطلوب را تحت تأثیر قرار می‌دهند. یک مدل ریاضی که ویژگی‌های گیاه مورد نظر، وابستگی به ترکیبات مولکولی و اثرات متقابل ژنوتیپ و محیط آن را بیان می‌کند، سبب شناسایی ساده‌تر پارامترهای ژنتیکی می‌شود (کیتانو، ۲۰۰۰).

۶- زیست‌شناسی سامانه‌ها در علوم دام

امروزه ژنوم گونه‌های اهلی مهم از نظر اقتصادی، تعیین توالی شده است^۱ و پروژه‌های بزرگ دیگری در این راستا تعریف شده‌اند. به علاوه اطلاعات در مورد تنوع ژنتیکی ژنوم حیوانات اهلی در سطح چندشکلی‌های تک نوکلئوتیدی، تنوع در تعداد نسخه‌ها و تنوعات مربوط به اپی‌ژنتیک به سرعت در حال افزایش می‌باشد. ماشین‌های توالی‌یابی ژنومی Ultra باعث تولید اطلاعات انبوه در زمان کم و دقت بالا می‌شوند. از این اطلاعات در برنامه‌های ژنومیک گونه‌های اهلی استفاده می‌شود که منجر به شناسایی اجزای سلولی دخیل در فرآیندهای رونویسی، ترجمه، برهم‌کنش‌های پروتئین و مسیرهای متابولیکی می‌شوند (هانسترا و همکاران، ۲۰۰۸). به علاوه مطالعات در مورد سطوح فراتر سلولی داده‌هایی از پارامترهای سیستمی مثل ترشح پروتئین، اثرات متقابل لیگاند و گیرنده، ارتباطات سلولی و تکثیر و تمایز را ارائه می‌دهد.

ریزآرایه‌های DNA^۲ شامل هزاران پروب برای کل ژنوم هستند، که به صورت تجاری برای اکثر گونه‌های حیوانات

۱. اطلاعات در پایگاه‌های اطلاعاتی به آدرس‌های <http://www.ncbi.nlm>، <http://www.ebi.ac.uk/> و www.animalgenome.org طبقه بندی شده‌اند.

از داده‌های علوم دامی را شرح داد و به ابزار پیشرفته و روش‌های کارآمدی برای اندازه‌گیری پارامترهای مختلف دست یافت (یانگ و همکاران، ۲۰۰۸).

از جمله کاربردهای سودمند سامانه‌های بیولوژی در علوم دام می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (کیتانو، ۲۰۰۰):

- ارزیابی احتمال پیشرفت بیماری در حیوان
- انتخاب حیوانات سازگار با برنامه‌های مدیریتی بهداشتی خاص
- هشدار زود هنگام در مورد بیماری
- شناسایی روش‌های جدید برای تشخیص و درمان.

یکی از موفق‌ترین برنامه‌های کاربردی بیولوژی پیش‌بینی کننده در علوم دام، انتخاب ژنومی^۱ می‌باشد. با انتخاب ژنومی، پیش‌بینی‌های ارزش اصلاحی حیوان به صورت انفرادی در غیاب اندازه‌گیری‌های مستقیم فنوتیپی انجام می‌شود. پیش‌بینی‌ها بر مبنای ارتباط تعداد زیادی (بیش از ۵۰۰۰۰) از قطعات متوالی ژنگان و عملکرد فنوتیپی خواهد بود که در جامعه مبنای اندازه‌گیری شده است (پالن و رن، ۲۰۰۷). در حال حاضر صنایع پرورشی متعددی روش انتخاب ژنومیک را به کار می‌گیرند، بطوریکه نرخ بهره ژنتیکی به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است.

کاربرد دیگر در رتبه‌بندی حیوانات می‌باشد و حیواناتی که تحت شرایط محیطی و مدیریتی تعریف شده، بهترین عملکرد را دارند انتخاب می‌کند. با روش‌های ژنتیکی محققان قادرند از همبستگی بین ژنوتیپ و فنوتیپ بدون نیاز به درک سازوکارهای بیولوژیکی استفاده کنند (وان ائون و همکاران، ۲۰۱۰). از ارتباط بین ترکیبات مولکولی و سازوکارهای بیولوژیکی و رفتار سیستم‌های صفات برای شناسایی اثرات مولکولی بهره می‌بریم. همچنین می‌تواند برای بهبود محصولات نهایی حیوانات و کاهش اثرات محیطی استفاده شوند. علاوه بر این درک بیولوژی صفات به شناسایی تنوعات ژنومی مسبب صفات خاص، کمک می‌نماید. در نهایت سامانه‌های بیولوژی ممکن است یک چارچوبی برای بررسی برهم‌کنش‌های بین سازوکارهای بیولوژیکی مختلف در یک بافت خاص یا در بین بافت‌ها ارائه دهد (لیپولیس و رینهارت، ۲۰۰۸). مثال کاربردی در این زمینه تنظیم سنتز اسیدهای چرب مرتبط با تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی است که نشان می‌دهد ارتباط بین ترکیب اسید چرب و سلامت پستان وجود دارد. در حال حاضر هنوز مشخص نشده است که چگونه این

اهلی فراهم شده‌اند. با این آرایه‌ها می‌توان به طور همزمان فعالیت رونویسی هزاران ژن را بررسی کرد. در نتیجه اطلاعات بیان mRNA به طور وسیعی برای بافت‌های مختلف گونه‌های اهلی در دسترس می‌باشند (کوماداس و همکاران، ۲۰۱۰). ثابت شده است که پروفایل بیان ژن توسط آنالیزهای رونوشتگان، ابزار قدرتمندی در مطالعه بیولوژی صفات می‌باشد. چنین مطالعاتی ژن‌های جدید، مسیرهای سیگنال‌دهی مولکولی و شبکه‌های تنظیمی درگیر در انواع فرآیندهای بیولوژیکی که مرتبط با حیوان یا نژاد یا صفات خاص می‌باشد را شناسایی می‌کنند. تحولات اخیر در روش‌های توالی‌یابی و تکنولوژی‌های مبتنی بر آرایه، توانایی کشف پروفایل mRNA و انواع RNA تنظیمی را فراهم کرده است (اسکات و همکاران، ۲۰۰۵). همچنین پیشرفت‌های تکنولوژی در کروماتوگرافی و طیف‌سنجی جرمی منجر به تولید اطلاعات انبوه در آنالیزهای پروتئین در مقیاس بزرگ و متابولیک شده است. این فن‌آوری به طور گسترده‌ای در تحقیقات علوم دامی به کار گرفته می‌شود. همچنین روش‌های تولید اطلاعات انبوه داده‌های وسیعی را راجع به پارامترهای سامانه‌ای فراهم می‌کند که فراتر از اجزای سلولی است. علاوه بر این، روش‌های پیشرفته آماری و منسجمی در حال شکل‌گیری می‌باشد که همبستگی بین اطلاعات در حال گسترش آمیک و صفات حیوانی را مورد بررسی قرار می‌دهد (کلائونچن و همکاران، ۲۰۰۷).

۶-۱- کاربرد و مزایای زیست‌شناسی سامانه در علوم

دام

روش‌های سامانه‌های بیولوژی که بر روی صفات حیوانات متمرکز شده است می‌تواند با فراهم آوردن انواعی از لاین‌های انتخاب شده، که از نظر کمی متفاوت در صفات خاصی می‌باشند، کاملاً مفید باشند. چنین جمعیت‌های حیوانی اغلب برحسب صفات قابل اندازه‌گیری مثل تولید شیر یا شیوع بیماری به خوبی شناسایی می‌شوند. برای مثال با کمک این روش‌ها تنوع ژنتیکی مقاومت به بیماری‌های عفونی شناسایی شده است. تنوع در مقاومت به بیماری اغلب توسط تفاوت‌هایی در بیان ژنی و در فعالیت مسیرهای سیگنال‌دهی خاصی منعکس می‌شود. ادغام چنین دانشی با داده‌های ژنتیکی، فیزیولوژیکی، ایمونولوژیکی و یا متابولیکی به درک عوامل ژنتیکی و محیطی بدست آمده از مقاومت بیماری می‌کند. با کاربرد فن‌آوری‌های تولید اطلاعات انبوه می‌توان حجم زیادی

فعالیت hub genes یکی از پارامترهای مهمی هستند که در معادله‌های مدل‌های ریاضی که مورد استفاده قرار می‌گیرند. با بررسی سطوح بیولوژیکی سامانه صفات روده‌ای، اجزای مهم دیگری مانند تأثیر، تعداد و فعالیت انواع مختلف سلول‌های ایمنی و میزان سنتز انواع سیتوکین‌ها به دست می‌آید. با اندازه‌گیری این اجزا، امکان برآورد پارامترهای مهم فراهم می‌شود (واندر و همکاران، ۲۰۰۸).

ترشح اسیدهای چرب غیراشباع از سلول‌های اپیتلیال پستان گاو نمونه‌ای دیگر از تحقیقات سیستم بیولوژیکی می‌باشد. برای این منظور محققان در حال طراحی یک مدل دینامیکی برای عناصر از دست رفته‌ای که جزئیات بیشتر تنظیم ترکیب اسیدچرب را توصیف می‌کنند، هستند. این عناصر تنظیمی با استفاده از اندازه‌گیری‌های رونوشتگان-شناسی در بافت پستان گاو که از بیوپسی آن در مراحل مختلف دوره‌های شیردهی بدست آمدند و یا از گاوهایی که از نظر ترکیب اسید چرب متفاوت بودند، کشف شده‌اند (پالسون، ۲۰۰۲). این عناصر عبارتند از تنظیم‌کننده‌های مهم رونویسی و لیگاند‌هایشان که درگیر در کنترل کردن متابولیسم اسیدهای چرب خصوصاً عامل‌های رونویسی عناصر تنظیمی استرول باند شونده با پروتئین ۱ و ۲ و تکثیر پراکسی‌زوم فعال-شده با رسپتور γ می‌باشند. محققان درصدد افزودن متغیرهایی ژنتیکی مؤثر بر اسید چرب (مانند دی آسپیل گلیسرول آسپیل ترانسفراز و استیرول کوازی‌م A غیر اشباع) در مدل می‌باشند (شاووتال و همکاران، ۲۰۰۷).

در آینده‌ای نزدیک عملکرد این مدل در مقابل مشاهدات مستقل آزمایشی مربوط به تغذیه، فیزیولوژیکی و کنترل ژنتیکی ترکیب چربی شیر ارزیابی می‌شود. یک مدل معتبر باید توانایی شبیه‌سازی اثرات ورودی‌های سامانه (اسید چرب و مولکول‌های تنظیمی جذب شده از خون)، خروجی‌های سامانه (ترکیب اسیدهای چرب در شیر) و وابستگی‌های بین اجزای کلیدی آن (متابولیت‌های اسید چرب، لیگاندها، انواع ژن‌ها، فعالیت‌های ژنی و غیره) را داشته باشد. ممکن است مدل پیش‌بینی ترکیب اسید چرب شیر (بر مبنای مدل اپیتلیال پستانی) با مدل‌های نمایش دهنده وضعیت کبد، بافت چربی و شکمبه ترکیب شده باشد (فاکس و همکاران، ۲۰۰۹).

تحقیق دیگر در زمینه باروری در گاوهای شیری می‌باشد. به طور کلی باروری از صفات اقتصادی مهم در حیوانات اهلی بویژه گاو شیری می‌باشد. در طی دهه‌های اخیر همزمان با افزایش تولید شیر، کاهش در باروری گاو شیری گزارش شده

دو سامانه بیولوژیکی در سلول‌های اپیتلیال پستانی گاو با هم ارتباط برقرار کرده‌اند (کواچن بوش، ۲۰۰۷). حساسیت به بیماری نیاز به درک اثر متقابل بین میزبان و پاتوژن در سطح سلول دارد. در این زمینه داده‌های فراوان مربوط به بیان ژن در دسترس می‌باشد که بر اساس آن شبکه‌های تنظیمی ژنی ساخته می‌شود. چنین شبکه‌هایی شناسایی مولکول‌های محرک کلیدی که رفتار سیستم اثر متقابل ژن-میزبان را تعیین می‌کنند برعهده دارند.

آمیت^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۹ شبکه‌های رونویسی را ارائه کردند که تنظیم‌کننده هسته و مولکول‌های دقیق تنظیمی از سلول‌های دندریت پستانداران را شناسایی می‌کند که اثر متقابل با انواع پاتوژن دارند. این کمک بزرگی به توضیح این سؤال که چگونه مسیرهای حساس به پاتوژن به طور اختصاصی عمل می‌کنند و مولکول‌های محرک اساسی سلول‌های دندریت را شناسایی می‌کنند (گیبسون و بیشاپ، ۲۰۰۵). داده‌های کمی از این مولکول‌های محرک کلیدی، پارامترهای مهمی هستند تا در مدل ریاضی به کار گرفته شوند تا رفتار سلول‌های دندریت را در معرض پاتوژن خاص پیش‌بینی شود. چون فعالیت عمده سلول‌های دندریت این است که مواد آنتی ژنی پردازش کند و به عنوان پیغامبر بین ایمنی ذاتی و ایمنی اکتسابی^۲ (ایمنی است که از رشد پاتوژن جلوگیری می‌کند و توانایی به یاد آوردن پاتوژن خاصی را دارند) عمل کنند (لیپولیس و رینهارت، ۲۰۰۵). چنین مدل‌هایی اهمیت حیاتی برای توسعه واکسن‌ها دارد تا از بیماری‌های عفونی جلوگیری شود.

شوکر^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۰ یک مدل ریاضی در مورد بهداشت روده‌ای طیور به منظور بهبود کارایی روده در مقابل سالمونلا طراحی کردند. این مدل برای نمایش تغییرات کل ژنومی روده، بعد از آلوده شدن با سالمونلا، کارایی دارد. برای این منظور بیان ژن در سری‌های زمانی مختلف اندازه‌گیری شد و بیش از ۳ میلیون داده به دست آمد (ورکامپ و همکاران، ۲۰۰۳). سپس این محققان با استفاده از Gene net (بسته نرم‌افزاری R) به شبکه‌های تنظیمی ژنی برای شرایط طبیعی و آلوده به سالمونلا پی‌بردند و اجازه شناسایی عناصر مرکزی در شبکه‌های تنظیمی ژن که اصطلاحاً Hub gene نامیده می‌شود را فراهم کردند. Hub genes توانایی هماهنگ کردن فرآیندهای داخل و بین سلولی روده را دارند. میزان

1. Amit
2. Adaptive immunity
3. Schokker

وجود، صفات کمی به سادگی از حاصل جمع خصوصیات اجزای انفرادی صفات سیستم ناشی نمی‌شود و بستگی به اثرات متقابل بین اجزا در سطوح مختلف فیزیولوژیکی دارد. توسعه مدل‌های ریاضی پیش‌بینی کننده نشان دهنده اثرات متقابل پویایی بین اجزای سامانه، امکان شبیه‌سازی پاسخ‌های سیستم صفات را می‌دهد. بدین وسیله عامل مهم، شناسایی پارامترهای مختلف از محیط تولیدی (جایگاه، تغذیه، آب و هوا، پاتوژن‌ها و تنش) و ژنوم حیوان که تحت تأثیر این اثرات متقابل قرار می‌گیرند، می‌باشد. علت به کارگیری سامانه‌های بیولوژی در علوم دام، توسعه مدل‌های پیش‌بینی‌کننده صفات حیوانات می‌باشد که کمک به درک بیولوژی صفات می‌کند و می‌تواند برای پیش‌بینی، تعدیل و بهبود صفات مورد استفاده قرار گیرد.

در حال حاضر مدل‌های ریاضی در دامپروری به کار گرفته می‌شوند. به هر حال این مدل‌ها پیچیدگی کامل سامانه‌های صفات را مورد بررسی قرار نمی‌دهند. این مدل‌ها اثرات فقط یک نوع متغیر را پیش‌بینی می‌کنند؛ برای مثال جیره یا جایگاه صفت کمی. ادغام مدل‌های موجود با دانش مبتنی بر آمیک منجر به بهبود قابل توجهی در اصلاح نژاد دام شده است. پیش‌بینی می‌شود که مدل‌های براساس آمیک منجر به نوآوری در دامپروری و بهبود صفات حیوانی در دوره زمانی کوتاه مدت گردد.

است (لیبولیس و رینهارت، ۲۰۰۸). این کاهش در باروری نتیجه تغییراتی در الگوهای هورمونی در سیکل فحلی می‌باشد و بیان رفتار فحلی و میزان باروری را کاهش داده است. محققان به منظور کسب اطلاعات درباره تنظیم رفتار فحلی در گاوهای شیری، داده‌های ژنومی و روش‌های سامانه بیولوژیکی را ترکیب کرده و آنالیزهای مختلف زیست داده‌ورزی و روش‌های مدل‌سازی به کار گرفته‌اند تا ارتباطات بین پروفایل‌های بیان ژنی کل ژنوم را در نواحی مختلف از مغز و مرحله فحلی گاو شناسایی کنند. در این زمینه از مدل‌سازی‌های ریاضی Bottom-Up از چرخه فحلی گاو استفاده شده است. تنظیم فحلی توسط اثر متقابل ارگان‌های مختلف و هورمون کنترل شده است (بوئر و همکاران، ۲۰۱۰).

نتیجه‌گیری کلی

مدت‌ها تحقیقات بیولوژی مولکولی روی تجزیه و تحلیل جداگانه‌ی اجزا مشخصی از شبکه‌های سلولی (ژن‌ها، پروتئین‌ها، متابولیک‌ها) متمرکز شده بود. با این روش بسیاری از ژن‌ها مشخص شدند و وظایفشان تفسیر شد. ولی سیستم‌های بیولوژیک پیچیده هستند و خصوصیاتشان نتیجه‌ی شبکه‌ی واکنش‌های به هم پیوسته‌ای است که در مکان و زمان در حال گسترش است. مشخصات اساسی سیستم‌های زنده، مانند جذب مواد مغذی، رشد و تکثیر یا درک و پردازش سیگنال‌های محیطی می‌تواند در کوچکترین واحد زنده یعنی سلول به ظهور برسد. بنابراین درک خواص سامانه‌های سلولی ضروری است، ولی به روشی نیاز است که واکنش‌های سلولی و وظایف فیزیولوژیکی که مشخصات کل ارگانیسم هستند را در نظر بگیرد. خصوصاً در درک فرآیندهای توسعه^۱ و بیماری‌های پیچیده و چند ژنی^۲ که وابسته به عملکرد یک ژن یا جز خاص نیستند، روش‌های سامانه‌ای اهمیت بیشتری پیدا می‌کنند. در واقع زیست‌شناسی سامانه یک مفهوم جدید را ارائه می‌کند که شامل توسعه بیشتر بیولوژی در پیش‌بینی، کمی‌سازی دانش تئوری به منظور رسیدن به یک درک جامع می‌باشد. بنابراین زیست‌شناسی سامانه روش‌هایی را برای سازماندهی حجم بالای داده‌ها که در طول سال‌های اخیر ایجاد شده‌اند، معرفی می‌کند. فن‌آوری تولید اطلاعات انبوه در علوم دام اجازه شناسایی سریع و توصیف اجزای مولکولی صفات و تنوع در آن را می‌دهد. با این

منابع

- Aksenov, S.V., Church, B., Dhiman, A., Georgieva, A., Sarangapani, R., Helmlinger, G. and Khalil, I.G., 2005. An integrated approach for inference and mechanistic modeling for advancing drug development. *FEBS Letters*. 579: 1878–1883.
- Amit, I., Garber, M., Chevrier, N., Leite, A.P., Donner, Y., Eisenhaure, T., Guttman, M., Grenier, J.K., Li W, Zuk, O., Schubert, L.A., Birditt, B., Shay, T., Goren, A., Zhang, X., Smith, Z., Deering, R., McDonald, R.C., Cabili, M., Bernstein, B.E., Rinn, J.L., Meissner, A., Root, D.E., Hacohen, N. and Regev, A., 2009. Unbiased reconstruction of a mammalian transcriptional network mediating pathogen responses. *Science*. 326: 257–263.
- Arakelyan, L., Vainstein, V. and Agur, Z., 2002. A computer algorithm describing the process of vessel formation and maturation, and its use for predicting the effects of anti-angiogenic and anti-maturation therapy on vascular tumor growth. *Angiogenesis*. 5: 203–214.
- Asslauer, M. and Zatloukal, K., 2007. Biobanks: transnational, European and global networks. *Briefings in Functional Genomics & Proteomics*. 6: 193–201.
- Bannink, A., Kogut, J., Dijkstra, J., France, J., Kebreab, E., Van Vuuren, A.M. and Tamminga, S., 2006. Estimation of the stoichiometry of volatile fatty acid production in the rumen of lactating cows. *Journal of Theoretical Biology*. 238: 36–51.
- Bionaz, M. and Loor, J.J., 2008. Gene networks driving bovine milk fat synthesis during the lactation cycle. *BMC Genomics*. 9: 366.
- Boer HMT, Stożek, C, Roß, S., Deuflhard, P., Veerkamp, R.F. and Woelders, H., 2010. Mathematical model of the bovine oestrous cycle. In *Food, feed, energy and fibre from land, a vision for 2020*. Annual Conference of the British Society of Animal Science, Agricultural Research Forum and the World Poultry Science Association, Belfast, UK, p. 163.
- Bruggeman, F.J. and Westerhoff, H.V., 2007. The nature of systems biology. *Trends in Microbiology* 15, 45–50.
- Calus, M.P., Meuwissen, T.H., de Roos, A.P. and Veerkamp, R.F., 2008. Accuracy of genomic selection using different methods to define haplotypes. *Genetics*. 178: 553–561.
- Feist, A.M., Zielinski, D.C, Orth JD, Schellenberger J, Herrgard MJ and Palsson BØ. 2010. Model-driven evaluation of the production potential for growth-coupled products of *Escherichia coli*. *Metabolic Engineering*. 12: 173–186.
- Fell, D.A. and Small, J.R., 1986. Fat synthesis in adipose tissue. An examination of stoichiometric constraints. *Biochemical Journal*. 238: 781–786.
- Finney, A., Hucka, M., Bornstein, B.J., Keating, S.M., Shapiro, B.E., Matthews, J., Kovitz, B.L., Schilstra, M.J., Funahashi, A., Doyle, J.C. and Kitano, H., 2006. Software infrastructure for effective communication and reuse of computational models. In *System modeling in cellular biology: from concepts to nuts and bolts* (ed. Z Szallasi, J Stelling and P Periwál), pp. 355–378. MIT Press, Cambridge, MA, USA.
- Fox, S., Filichkin, S. and Mockler, T.C., 2009. Applications of ultra-high-throughput sequencing. *Methods in Molecular Biology*. 553: 79–108.
- Gibson, J.P. and Bishop, S.C., 2005. Use of molecular markers to enhance resistance of livestock to disease: a global approach. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*. 24: 343–353.
- Haanstra, J.R., van Tuijl, A., Kessler, P., Reijnders, W., Michels, P.A., Westerhoff, H.V., Parsons, M. and Bakker, B.M., 2008. Compartmentation prevents a lethal turboexplosion of glycolysis in trypanosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 17718–17723.
- Hunter, P. and Nielsen, P., 2005. A strategy for integrative computational physiology. *Physiology (Bethesda)*. 20: 316–325.
- Ideker, T., Thorsson, V., Ranish, J.A., Christmas, R., Buhler, J., Eng, J.K., Bumgarner, R., Goodlett, D.R., Aebersold, R. and Hood, L., 2001. Integrated genomic and proteomic analyses of a systematically perturbed metabolic network. *Science*. 292: 929–934.
- Joyce, A.R. and Palsson, B.O., 2006. The model organism as a system: integrating ‘omics’ data sets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 7: 198–210.
- Khalil, I.G. and Hill, C., 2005. Systems biology for cancer. *Current Opinion in Oncology*. 17: 44–48.
- Kholodenko, B.N., 2006. Cell-signalling dynamics in time and space. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 7: 165–176.
- Kitano, H., 2000. Perspectives on systems biology. *New Generation Computing*. 18: 199–216.
- Klauschen, F., Angermann, B.R. and Meier-Schellersheim, M., 2007. Understanding diseases by mouse click: the promise and potential of computational approaches in Systems Biology. *Clinical and Experimental Immunology*. 149: 424–429.
- Kommadath, A., Mulder, H.A., de Wit, AAC., Woelders, H., Smits, M.A., Beerda, B., Veerkamp, R.F., Frijters, A.C.J. and te Pas, M.F.W., 2010. Gene expression patterns in anterior pituitary associated with quantitative measure of oestrous behaviour in dairy cows. *Animal*. 4: 1297–1307.
- Lehner, B., 2007. Modelling genotype-phenotype relationships and human disease with genetic interaction networks. *Journal of Experimental Biology*. 210: 1559–1566.

- Lippolis, J.D. and Reinhardt, T.A., 2008. Centennial paper: proteomics in animal science. *Journal of Animal Science*. 86: 2430–2441.
- Megason, S.G. and Fraser, S.E., 2007. Imaging in systems biology. *Cell* 130: 784–795.
- Meuwissen, T.H., Hayes, B.J. and Goddard, M.E., 2001. Prediction of total genetic value using genome-wide dense marker maps. *Genetics*. 157: 1819–1829.
- Noble, D., 2008. Computational models of the heart and their use in assessing the actions of drugs. *Journal of Pharmacological Sciences*. 107: 107–117.
- Pallen, M.J. and Wren, B.W., 2007. Bacterial pathogenomics. *Nature*. 449: 835–842.
- Palsson, B., 2002. In silico biology through “omics”. *Nature Biotechnology*. 20: 649–650.
- Pryce, J.E., Royal, M.D., Garnsworthy, P.C. and Mao, IL., 2004. Fertility in the highproducing dairy cow. *Livestock Production Science*. 86: 125–135.
- Quackenbush, J., 2007. Extracting biology from high-dimensional biological data. *Journal of Experimental Biology*. 210: 1507–1517.
- Raghunathan, A., Reed, J., Shin, S., Palsson, B. and Daefler, S., 2009. Constraint-based analysis of metabolic capacity of *Salmonella typhimurium* during host-pathogen interaction. *BMC Systems Biology*. 3: 38.
- Reinecke, I. and Deuffhard, P., 2007. A complex mathematical model of the human menstrual cycle. *Journal of Theoretical Biology*. 247: 303–330.
- Schadt, E.E., Lamb, J., Yang, X., Zhu, J., Edwards, S., Guhathakurta, D., Sieberts, S.K., Monks, S., Reitman, M., Zhang, C., Lum, P.Y., Leonardson, A., Thieringer, R., Metzger, J.M., Yang, L., Castle, J., Zhu, H., Kash, S.F., Drake, T.A., Sachs, A. and Lusk, A.J., 2005. An integrative genomics approach to infer causal associations between gene expression and disease. *Nature Genetics*. 37: 710–717.
- Schokker, D., Smits, M.A., Hoekman, A.J., Parmentier, H.K. and Rebel, J.M., 2010. Effects of *Salmonella* on spatial-temporal processes of jejunal development in chickens. *Developmental & Comparative Immunology*. 34: 1090–1100.
- Schuetz, R., Kuepfer, L. and Sauer, U., 2007. Systematic evaluation of objective functions for predicting intracellular fluxes in *Escherichia coli*. *Molecular Systems Biology*. 3: 119.
- Shav-Tal, Y., Singer, R.H. and Darzacq, X., 2004. Imaging gene expression in single living cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 5: 855–861.
- Shorten, P.R., Pleasants, T.B. and Upreti, G.C., 2004. A mathematical model for mammary fatty acid synthesis and triglyceride assembly: the role of stearoyl CoA desaturase (SCD). *Journal of Dairy Research*. 71: 385–397.
- Simao, E., Remy, E., Thieffry, D. and Chaouiya, C., 2005. Qualitative modelling of regulated metabolic pathways: application to the tryptophan biosynthesis in *E. coli*. *Bioinformatics*. 21 (Suppl. 2): ii190–ii196.
- Snoep, J.L., 2005. The silicon cell initiative: working towards a detailed kinetic description at the cellular level. *Current Opinion in Biotechnology*. 16: 336–343.
- Sordillo, L.M., Contreras, G.A. and Aitken, S.L., 2009. Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Animal Health Research Reviews/Conference of Research Workers in Animal Diseases*. 10: 53–63.
- Te Pas, M.F.W., van Hemert, S., Hulsege, B., Hoekman, A.J.W., Pool, M.H., Rebel, J.M.J. and Smits, M.A., 2008. A pathway analysis tool for analyzing microarray data of species with low physiological information. *Advances in Bioinformatics*. Article ID 719468: 1–7.
- van Eunen, K., Bouwman, J., Daran-Lapujade, P., Postmus, J., Canelas, A.B., Mensonides, F.I., Orij, R., Tuzun, I., van den Brink, J., Smits, G.J., van Gulik, W.M., Brul, S., Heijnen, J.J., de Winde, J.H., Teixeira de Mattos, M.J., Kettner, C., Nielsen, J., Westerhoff, H.V. and Bakker, B.M., 2010. Measuring enzyme activities under standardized in vivo-like conditions for systems biology. *The FEBS Journal*. 277:749–760.
- Veerkamp, R.F., Beerda, B. and van der Lende, T., 2003. Effects of genetic selection for milk yield on energy balance, levels of hormones, and metabolites in lactating cattle, and possible links to reduced fertility. *Livestock Production Science*. 83: 257–275.
- Wiltbank, M., Lopez, H., Sartori, R., Sangsritavong, S. and Gumen, A., 2006. Changes in reproductive physiology of lactating dairy cows due to elevated steroid metabolism. *Theriogenology*. 65: 17–29.
- Wunder, F., Kalthof, B., Muller, T. and Huser, J., 2008. Functional cell-based assays in microliter volumes for ultra-high throughput screening. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 11: 495–504.
- Yashiro, Y., Bannai, H., Minowa, T., Yabiku, T., Miyano, S., Osawa, M., Iwama, A. and Nakauchi, H., 2009. Transcriptional profiling of hematopoietic stem cells by highthroughput sequencing. *International Journal of Hematology*. 89: 24–33.
- Young, D., Stark, J. and Kirschner, D., 2008. Systems biology of persistent infection: tuberculosis as a case study. *Nature reviews. Microbiology*. 6: 520–528.

Introduction to the application of systems biology in animal science

M. Gholizadeh^{1*}, H.A. Roshanfekr² and J. Fayazi³

1- PhD Student of Animal Breeding, Khuzestan Ramin Agriculture and Natural Resources University, Mollasani, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Animal Science, Khuzestan Ramin Agriculture and Natural Resources University, Mollasani, Ahvaz, Iran

3- Associate Professor, Department of Animal Science, Khuzestan Ramin Agriculture and Natural Resources University, Mollasani, Ahvaz, Iran.

*Corresponding Author Email: gholizade@gmail.com

Submitted: 27 December 2015

Accepted: 6 November 2016

Abstract

In recent years, considerable progress in knowledge at different fields of life sciences has been occurred and resulted in discovery of important biological pathways associated with human diseases as well as important economic traits in animals. In a reaction mechanism involving many cells that are linked together. Product in each reaction can be used in the next reaction as a reactant and thus metabolic network can be formed. There are same fact about relationships between genes in regulatory networks and the products. Analysis and simulation of metabolic networks is one of the topics discussed in system biology that causes understanding molecular complex relationships in cell. The concept of systems biology is to identify mechanism of cell components or complete being and understanding growth and development paths. The discovery of this mechanism is possible using numerical data and analyzing the interaction of elements involved in the system that makes predicting the characteristics and performance of the components in biological pathways. The basic topics of this knowledge, the study of biochemical pathways and the use of different genomic information in identifying unknown paths and complete it. General purpose systems biology is modeling of biological processes and understanding the processes within cells in respond to changes in the environment. Use this knowledge to the test and characterization of isolated parts of a cell, the cell structure and dynamics of the total available will be checked.

Keywords: Systems biology, Modeling, Animal breeding