دومین همایش مرزهای علوم زیستی

«مرزهای علوم زیستی» همایشی سالانه است که توسط پژوهشکدهٔ علوم زیستی پژوهشگاه دانش‌های بنیادی، با هدف ایجاد بستری جهت ترویج همکاری‌های علمی بیشتر میان پژوهشگران ایرانی مقیم کشور و پژوهشگران ایرانی مقیم خارج از ایران برگزار می‌شود. اولین دورهٔ این همایش در زمستان ۱۳۹۶ برگزار شد که شرح آن را در شمارهٔ ۸۷ مجلهٔ اخبار خوانده‌اید. اما چون فصل تابستان برای حضور شرکت‌کنندگان مقیم خارج مناسب‌تر تشخیص داده شد، زمان تشکیل همایش‌های بعدی به تابستان انتقال یافت.

دومین همایش مرزهای علوم زیستی، در روزهای دوم تا چهارم مرداد ۱۳۹۷ در پژوهشگاه دانش‌های بنیادی برگزار شد. در این همایش عده‌ای از پژوهشگران ممتاز داخلی و نیز پژوهشگران برجستهٔ ایرانی که در مراکز پژوهشی و دانشگاهی خارج از ایران مشغول فعالیت هستند، برای معرفی جدیدترین پژوهش‌ها در مرزهای علوم زیستی سخنرانی‌هایی ایراد کردند. عناوین سخنرانی‌های این همایش، سرشار از کلیدواژه‌هایی بود که طرح هر کدام به مثابهٔ روشن‌شدن چراغی در ذهن مخاطب، اشتیاق به حرکت در مرزهای علوم زیستی را در دانشجویان حاضر در همایش برمی‌انگیخت. از دیگر نقاط قوت این همایش، شیوهٔ برگزاری آن بود که بحث علمی میان پژوهشگران و دانشجویان را امکان‌پذیر می‌کرد. در ادامه، نخست به معرفی سخنرانان و عنوان سخنرانی‌ها می‌پردازیم و سپس گزارش خلاصه‌واری از مطالب مطرح‌شده در این سه روز که توسط انجمن علمی‌ـدانشجویی زیست‌شناسی دانشگاه تهران تهیه شده از نظرتان می‌گذرد.

سخنرانی‌ها

علی ناجی، پژوهشگاه،

Exotic electrostatics of DNA and DNA packaging.

رامین گلستانیان، مؤسسهٔ ماکس پلانک، آلمان،

- *Bacteria near the surface: From planktonic life to biofilms.*
- *Enhanced diffusion and chemotaxis of catalytically active enzymes.*

یاسر ریاض‌الحسینی، دانشگاه مک‌گیل، کانادا،

Multi-parameter characterization of cancer genome to identify functionally-relevant and actionable aberrations.

مسعود جامعی، سرتارا، انگلستان،

- *Evolution of the advanced dissolution absorption and metabolism (ADAM) model over the last decade.*
- *Applications of PBPK modelling in personalized dosing.*

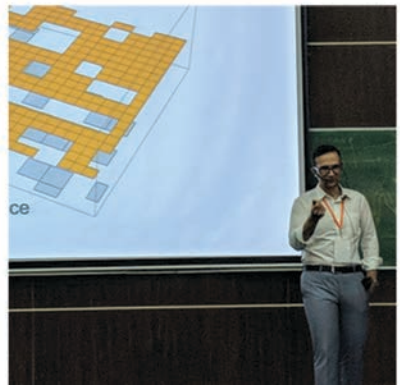
محمود قندی، مؤسسهٔ براود (Broad) ام‌آی‌تی و هاروارد، آمریکا،

The cancer cell line encyclopedia project.

مسعود جامعی

محمود قندی

رامین گلستانیان



عطا کالیراد

غلامرضا رکنی لموکی، دانشگاه تهران،

Mathemcatics and biology in research and eduction: Application and cooperation, or confrontation.

مهدی صادقی ، پژوهشگاه، و پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری،

Life as a stochastic decision making.

امیررضا علیزاد، پژوهشگاه،

Ambiguity in gene regulatory network inference: A multi-omics integrative perspective.

عطا کالیراد، پژوهشگاه،

Fitness landscapes and the origin of species.

زهرا عیدی، پژوهشگاه،

Modeling of migration and chemotaxis in Dictyostelium discoideum.

رزا اقدم، پژوهشگاه،

Advancing Bayesian network algorithms for inferring gene regulatory networks.

سید امیر ملک‌پور، پژوهشگاه،

Modeling the probability distribution of the bacterial burst size via a game-theory approach.

خلاصهٔ مطالب مطرح‌شده در همایش

در نخستین روز از این همایش سه‌روزه، پس از سخنرانی افتتاحیهٔ **مهدی صادقی**، رئیس پژوهشکدهٔ علوم زیستی پژوهشگاه، **علی ناجی** آغازگر سخنرانی‌های علمی همایش بود. وی به عنوان محققی در حوزهٔ فیزیک، پس از توضیحی مختصر دربارهٔ زی ماده (bio matter) و مادهٔ نرم (soft matter) و تفاوت این دو، با این مقدمه که طبیعت به دلیل ویژگی‌هایی که مادهٔ نرم دارد از این پایه برای حیات استفاده کرده، از الکترواستاتیک مرموز و اعجاب‌آور DNA سخن گفت. وی در ادامه به پاسخ این پرسش پرداخت که «فیزیک چه توجیهی برای آرایش فشردهٔ مولکول DNA، با وجود میزان بالای بار منفی حاصل از وجود گروه‌های فسفات، دارد؟» و در شرح بخشی از پاسخ، توضیحاتی دربارهٔ قوانینی که علاوه بر قانون کولن، در محیط‌های یونی صادق‌اند، ارائه داد.

زهرا عیدی دومین سخنرانی نخستین روز از همایش را با موضوع «مدل‌سازی و حرکت و کموتاکسی آمیب *Dictyostelium dis-*

coideum» ایراد کرد. این آمیب مدلی برای مطالعهٔ حرکت در سلول‌های یوکاریوتی است و سازوکار حرکت این سلول، با سلول‌های پستانداران نقاط اشتراک قابل توجهی دارد. این دسته از سلول‌ها برای حرکت در محیط، به طور متناوب برآمدگی‌هایی به نام شبه‌پا (Pseudopod) در سطح خود ایجاد می‌کنند تا به کمک آن، محیط اطراف خود را بکاوند. آزمایش‌های تجربی نشان داده‌اند که جهت رشد شبه‌پاها کاملاً تصادفی نیست؛ بلکه نظم‌های آماری مشخصی در جهات رشد آنها وجود دارد. سخنران در ادامه بر مبنای این آزمایش‌ها، مدلی گسسته برای حرکت این دسته از سلول‌ها در محیط همگن عاری از مواد شیمیایی محرک ارائه داد. براساس این مدل که پیش‌بینی‌های آن بر نتایج تجربی منطبق است، فرایند رشد شبه‌پاها در غیاب هرگونه مادهٔ محرک شیمیایی، یک فرایند مارکوف از مرتبهٔ دو است. سخنران سپس با ذکر این نکته که این آمیب در حضور آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) در محیط، حرکت جهت‌دار انجام می‌دهد، مدل گسستهٔ مذکور را به مدلی برای حرکت سلول در محیطی شامل گرادیان مادهٔ محرک، تعمیم داد.

سخنران بعدی در این روز، **رامین گلستانیان** بود که به بررسی رفتار باکتری‌ها در نزدیکی سطح در چند پدیدهٔ مشخص پرداخت و به عنوان نمونه، پدیدهٔ خودساماندهی نوعی میکروارگانیسم به نام *Pseudomonas aeruginosa* را مطرح کرد. این باکتری‌ها برای تشکیل ساختارهای خودسامانده به کمک مویک‌هایی که در سطح غشای آنها تعبیه شده است در امتداد ردی از تراوش ماده‌ای که سلول‌های دیگر برجای گذارده‌اند، حرکت می‌کنند. در واقع این نوع تشکیل کلنی به فرایند علامت‌دهی فعال بین جمعیت باکتری‌ها نیاز ندارد و روشی کارا برای جستجوی سطح و تشکیل اجتماع است. گلستانیان یک مدل تصادفی برای نوع حرکت این سلول‌ها پیشنهاد کرد و سپس نشان داد که رفتار جمعی سلول‌ها در تشکیل ساختارهای خودسامان‌ده به طور تجربی با نتایج مدل پیشنهادشده همخوانی نزدیک دارد. نتایج حاصل از این کار، کاربردهای مهمی در میکروبیولوژی بیوفیلم‌های باکتریایی و نیز در فرایند جنین‌زایی دارد.

عطا کالیراد، چهارمین سخنرانی روز نخست را با موضوع «منظرهای سازشی و منشأگونه‌ها» ایراد کرد. در این سخنرانی برای فهم اینکه چگونه تغییرات ژنتیکی انباشته شده و منجر به جدایی تولیدمثلی در میان جمعیت‌ها می‌شوند، با توجه به پیچیدگی آن، مدلی در ساده‌ترین سامانهٔ ژنتیکی ممکن که دارای ویژگی‌های مناسب برای بررسی ژنتیک گونه‌زایی باشد، ارائه شد. در این مدل، توالی RNA ژنوتیپ، و ساختار دوم آن فنوتیپ است. با توجه به برهمکنش میان نوکلئوتیدها در توالی RNA برای تشکیل ساختار دوم، شایستگی هر نوکلئوتید در یک ساختار، عمیقاً وابسته به شمار زیادی از دیگر نوکلئوتیدهای آن توالی است. بررسی این مدل نشان می‌دهد که جنس ناسازگاری‌های ژنتیکی که منجر به جدایی تولیدمثلی می‌شوند در طی تکامل تغییر کرده است؛ چرا که هر جهش می‌تواند برهمکنش‌های مضر در ساختار RNA را دگرگون کند به شکلی که جهشی که پیشتر منجر به ناسازگاری می‌شد دیگر به ناسازگاری منجر نمی‌شود یا به چندین جهش دیگر برای ایجاد ناسازگاری نیازمند می‌شود. در بخش پایانی سخنرانی، مدلی دیگر ارائه شد که اجازهٔ تغییر پستی‌بلندی منظر سازشی را با تغییر دو پارامتر N و k می‌داد. چنین مدلی دامنهٔ وسیع‌تری از رفتارهای ممکن در انباشت ناسازگاری‌های ژنتیکی میان دو دودمان در حال واگرایی را به نمایش گذاشت.

سخنرانی آنلاین **یاسر ریاض‌الحسینی**، پایان‌بخش نخستین روز از همایش بود. این سخنران به کاربرد داده‌های به‌دست‌آمده از نسل جدید روش‌های توالی‌یابی (NGS) در سطوح چندگانه (مانند ژنوم، اپی‌ژنومیک، بیان ژن) برای شناسایی ریسک اختلالات چندین نوع سرطان، به ویژه آنهایی که دارای چشم‌انداز مولکولی کمتر و ناهمگن هستند، پرداخت. او همچنین یک برنامهٔ پژوهشی معرفی کرد که در چارچوب آن، با استفاده از روش‌های زیست‌شناسی سامانه‌ای داده‌های مختلف ژنومیک شامل توالی‌هایی از صدها سرطان و داده‌های بالینی حاصل از مطالعات کاربردی برای شناسایی سرطان با هم آمیخته می‌شود. ابتدا اجزای این برنامه با مشخصات پروفایل مولکولی، زیست‌شناسی محاسباتی، و ژنومیک عملکردی توصیف گردید و در نهایت، نمونه‌هایی از کاربردهای این برنامه در پژوهش‌های حوزهٔ سرطان ارائه شد و راجع به یافته‌های جدید دربارهٔ تومورهای جامد از جمله کارسینومای سلولی کلیه بحث شد.

سخنرانی **امیررضا علیزاد** آغازگر دومین روز از دومین همایش مرزهای علوم زیستی بود. در این سخنرانی، ابتدا به اهمیت شناسایی و مدل‌سازی شبکه‌های تنظیم‌کنندهٔ ژنتیکی با استفاده از مدارهای منطقی به منظور پیش‌بینی رفتار سلول در شرایط مختلف پرداخته شد. سپس عوامل ایجاد ابهام در شناسایی شبکه‌های منطقی معرفی گردید و در ادامه، سه راهکار مختلف برای کاهش ابهام ارائه شد:

الف) استفادهٔ همزمان از روش‌های مختلف اختلال ژنتیکی، از جمله knock-down و over-expression به منظور افزایش رؤیت‌پذیری اثر ژن‌های تنظیم‌کننده بر روی ژن‌های تنظیم‌شده؛

ب) ادغام داده‌های مربوط به لایه‌های مختلف omics از جمله داده‌های مربوط به عناصر تنظیمی همسایه (cis-elements)، داده‌های بیان ژن و داده‌های مربوط به تعامل پروتئین‌ها؛

ج) اعمال همزمان تداخل‌های ژنتیکی چندگانه.

در انتها، براساس تحلیلی که روی میزان ابهام موجود در شبکهٔ ژنتیکی شناسایی‌شده انجام گرفت، بیان شد که کدام‌یک از لایه‌های امیکس دارای اطلاعات بیشتری به منظور رفع ابهام موجود هستند و نقش هر کدام از لایه‌ها و روش‌های تداخل ژنتیکی در رفع ابهام به چه میزان است.

سخنرانی دوم **رامین گلستانیان** با موضوع «پخش سریع‌تر و کموتاکسی آنزیم‌های فعال کاتالیزوری»، دومین سخنرانی روز دوم بود. به طور تجربی می‌دانیم آنزیم‌هایی که فعالیت کاتالیزوری دارند، سریع‌تر در محیط پخش می‌شوند. در یک آزمایش تجربی پژوهشگران به شواهدی دست یافته‌اند حاکی از آنکه سرعت پخش آنزیم‌ها با مقدار گرمادهی واکنش کاتالیزوری تعیین می‌شود. گلستانیان در این سخنرانی، چهار سازوکاری را که می‌تواند به چنین اثری منجر شود مطرح کرد که عبارت‌اند از: خودپیشرانش گرمایی، تقویت انرژی جنبشی آنزیم‌ها، شنای تصادفی و گرمایش جمعی. سخنران نشان داد که از این میان تنها دو سازوکار شنای تصادفی و گرمایش جمعی برای تأیید مشاهدات تجربی به اندازهٔ کافی قوی هستند و با محاسبات نظری ثابت کرد که پخش سریع‌تر آنزیم‌ها در این فرایندهای گرماده ناشی از افزایش دمای سراسری در ظرف حاوی نمونه و نیز تغییرات احتمالی پیکربندی آنزیم‌ها (شنای تصادفی) است که می‌تواند به افزایش هیدرودینامیکی ضریب پخش مؤثر آنها و در نتیجه پخش سریع‌تر آنها بینجامد.

در سومین سخنرانی روز دوم، **مسعود جامعی** به نقش مدلی فیزیولوژیکی مبتنی بر فارماکوکینتیک (PBPK) برای پیش‌بینی جذب دارو و تعامل دارو-دارو در طی ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته پرداخت. با توجه به پیچیدگی فرایند جذب مواد خوراکی، برای ایجاد یک مدل کارامد به ادغام دانش و تخصص از زمینه‌های مختلف از جمله آناتومی، فیزیولوژی و زیست‌شناسی، متابولیسم دارو، حمل‌ونقل، حلالیت مواد و انحلال، آزادی و فرمولاسیون دارو، مدل‌سازی ریاضی و مهندسی نرم‌افزار نیاز است. در حال حاضر، این مدل‌ها به حدی توسعه یافته‌اند که نتایج شبیه‌سازی‌های این مدل‌ها به عنوان جایگزینی برای مطالعات بالینی به منظور تأیید داروها به کار می‌رود. در این سخنرانی، نقش مدل‌های PBPK در شبیه‌سازی جذب داروهای خوراکی و پیش‌بینی قابلیت دسترسی به دارو مورد بحث قرار گرفت. جذب داروهای خوراکی تحت تأثیر پارامترهای فیزیولوژیکی و مواد دارویی و فرمولاسیون است. به منظور مدل‌سازی جذب داروهای خوراکی، از سال ۲۰۰۶ مدل

Dissolution Absorption and Metabolism Advanced (ADAM)

توسعه یافته است. از ویژگی‌های این مدل وجود یک واحد جداگانه برای اطفال است که شامل تفاوت‌های سیستمی موجود بین بزرگسالان و گروه‌های سنی مختلف اطفال می‌شود.

مسعود جامعی در سخنرانی دوم خود که در روز سوم همایش ارائه شد، به نقش مدل‌های PBPK در تجویز انفرادی داروها و محاسبهٔ مقدار واحد لازم برای هر دارو براساس ویژگی‌های خاص هر بیمار پرداخت.

محمود قندی در سخنرانی خود، دانشنامهٔ دودمان سلول‌های سرطانی (CCLE) را معرفی کرد و به تفسیر جامعی از دودمان سلول‌های سرطانی انسان و شرح مجموعه‌داده‌های مختلفِ در دسترس و نیز چگونگی امکان استفاده از آنها در تحقیقات مربوط به سلول‌های سرطانی پرداخت.

رزا اقدم با سخنرانی خود دربارهٔ الگوریتم‌های پیشرفتهٔ شبکه‌های بیزی برای یادگیری شبکه‌های تنظیمی ژنی، پایان‌بخش دومین روز همایش بود. یادگیری شبکه‌های تنظیمی ژنی به کمک مجموعه‌داده‌های کامل یا ناقص مسئله‌ای حائز اهمیت است و اخیراً روش‌های متفاوتی در این موضوع ارائه شده‌اند. شبکه‌های بیزی یکی از روش‌های مناسب برای یادگیری شبکه‌های تنظیمی ژنی است. الگوریتم PC یکی از روش‌های معروف در این مبحث است. با این حال، این الگوریتم وابسته به ترتیب متغیرهاست. اگر ترتیب متغیرهای ورودی تغییر کند، توپولوژی‌های مختلفی از شبکه به دست می‌آید. علاوه بر این، عملکرد این الگوریتم بستگی به مقدار آستانهٔ مورد استفاده برای آزمون‌های استقلال دارد. در نتیجه، انتخاب ترتیب مناسب برای متغیرها و مقدار آستانهٔ مناسب برای ورودی الگوریتم PC یک چالش قابل توجه برای به دست آوردن شبکه‌های تنظیمی ژنی مناسب می‌باشد. در این سخنرانی، چند الگوریتم ابتکاری معرفی شد که می‌توانند با دقت بیشتری ساختار شبکه‌های تنظیمی ژنی را مشخص کنند و راه‌حلی برای مشکلات الگوریتم PC باشند. مؤثربودن این روش‌ها با استفاده از داده‌های شبیه‌سازی‌شده و واقعی ارزیابی شده‌اند. اثربخشی روش‌های پیشنهادی با استفاده از چندین شبکه از Challenge DREAM و شبکه‌های اصلاح‌شده DNA SOS در *Escherichia coli* ارزیابی می‌شوند. نتایج نشان می‌دهد الگوریتم‌های معرفی‌شده برای یادگیری مناسب‌اند و دقت یادگیری شبکه‌ها را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشند.

«مدل‌سازی تابع توزیع احتمال اندازهٔ ترکیدگی باکتری‌ها با استفاده از نظریهٔ بازی‌ها» عنوان نخستین سخنرانی روز پایانی همایش بود که توسط **سیدامیر ملک‌پور** ارائه شد. فاژها پس از آلوده کردن باکتری‌ها از منابع درون باکتری برای رشد و تکثیر خود استفاده می‌کنند و سپس دیوارهٔ باکتری را پاره کرده و از آن خارج می‌شوند. تعداد فازهایی که در زمان ترکیدگی یک باکتری از آن خارج می‌شوند اندازهٔ ترکیدگی باکتری

نامیده می‌شود. براساس مطالعات پیشین، اندازهٔ ترکیدگی باکتری‌ها دارای پراکندگی زیادی است و به عنوان مثال، تعداد فاژهای آزادشده در زمان ترکیدگی بین ۵۰ تا بیش از ۱۰۰۰ فاژ متغیر بوده است.

در مطالعات ملک‌پور، پراکندگی مشاهده شده در اندازهٔ ترکیدگی باکتری‌ها با استفاده از نظریهٔ بازی‌ها و در نظر گرفتن رقابت بین ویروس‌ها برای استفادهٔ حداکثری از منابع محیطی مورد مدل‌سازی قرار گرفته است. هر ویروس که یک باکتری را آلوده می‌کند به عنوان یک بازیگر در نظر گرفته شده که می‌تواند زمان ترکیدگی باکتری را انتخاب کرده و فرزندان خود را در محیط آزاد کند. انتخاب زمان ترکیدگی هر باکتری با در نظر گرفتن منفعت آن برای فاژ و همچنین با در نظر گرفتن تصمیم احتمالی فاژهای دیگری صورت می‌گیرد که باکتری‌های دیگری را در محیط آلوده کرده‌اند. در اینجا، متوسط تعداد باکتری‌های آلوده‌شده توسط فرزندان هر فاژ در زمان ترکیدگی به عنوان منفعت آن اندازهٔ ترکیدگی در نظر گرفته می‌شود. پس از به دست دادن ماتریس منفعت مربوط به اندازهٔ ترکیدگی باکتری‌ها، نشان داده می‌شود که شرایط تعادل نش (Nash) برای محدوده‌ای از اندازه‌های ترکیدگی برقرار است و فاژها با انتخاب تصادفی این اندازه‌های ترکیدگی، ادامهٔ بقای خود در محیط را تضمین می‌کنند. تابع توزیع احتمال اندازهٔ ترکیدگی نیز در شرایط تعادل نش به دست می‌آید.

غلامرضا رکنی لموکی ابتدا دربارهٔ نوع رابطهٔ ریاضیات و زیست‌شناسی که می‌تواند کاربردی، رقابتی، و یا تعاونی باشد و نیز ملزومات فعالیت در حوزه‌های بین‌رشته‌ای توضیحاتی ارائه کرد و در ادامه افزود: آنچه در رابطه با مدل ریاضی برای یک پدیدهٔ زیستی وجود دارد، در واقع مدلی است برای یک پدیده که به سؤالی بنیادی پاسخ می‌دهد. سخنران سپس با طرح مثال‌هایی به شرح تأثیر متقابل زیست‌شناسی و ریاضیات بر یکدیگر پرداخت.

در نهایت، حسن ختام این همایش پربار سه‌روزه، سخنرانی **مهدی صادقی** با موضوع «حیات به مثابهٔ تصمیم‌گیری تصادفی» بود. فرایندهای تصادفی درونی و برونی رفتار سلول را شکل می‌دهند و چنین سازوکار تصادفی را می‌توان برای توضیح تمایز سلول به کار بست. می‌توان تصور کرد که تمایز سلولی، حاصل سوئیچی ژنتیکی است که لااقل دارای دو حالت پایدار (دو فنوتیپ) است. کشیده‌شدن یک سلول به سوی هر یک از این دو حالت پایدار، حاصل حضور شمار اندکی از پروتئین‌هایی است که در سلول مادر وجود دارند. کم‌شماری این پروتئین‌ها آنها را به شدت در معرض فرایندهای تصادفی قرار می‌دهد؛ توزیع تصادفی این پروتئین‌ها منجر به سوگیری سوئیچ ژنتیکی به سوی یکی از دو حالت پایدار می‌شوند. بسط چنین مدل ساده‌ای می‌تواند تمایز برگشت‌پذیر (در باکتری‌ها) و تمایز برگشت‌ناپذیر (در یوکاریوت‌ها) را تبیین کند. ■