

فصل ۲

سلول، یک سیستم پیچیده

۱.۲ سلول به عنوان یک جامعه

یک سیستم پیچیده دارای سطوح مختلفی از سازماندهی است. یک شهر را در نظر بگیرید. انسان‌ها تشکیل خانواده، گروه‌ها و اصناف مختلف می‌دهند. سازمان‌ها در مرتبه بالاتری در سازماندهی هستند و در همه این سطوح اجزا با همدیگر برهمکنش می‌کنند و از خود رفتارهای جمعی نمایش می‌دهند. در مقیاس کشور یا قاره نیز این سطوح و ارتباط بین اجزا دیده می‌شود. مردم یک شهر ممکن است در یک راهپیمایی شرکت کنند یا این‌که در یک ورزشگاه از خود رفتارهای جمعی پر از هیجان بروز دهند که الگوی مشخصی داشته باشد. الگویی که نه از رفتار تک‌تک آن‌ها بلکه از اجتماع آن‌ها قابل درک است.

سلول نیز، همانند یک جامعه متشکل از اجزا مختلف، در سطوح مختلف سازماندهی قرار دارد. پروتئین‌ها مواد آلی بزرگ و یکی از انواع درشت‌مولکول‌های زیستی هستند که از زیرواحدهایی به نام اسید آمینه ساخته شده‌اند. پروتئین‌ها درون سلول با یکدیگر برهمکنش دارند و تقریباً اکثر اتفاقات مهم درون یک سلول برعهده پروتئین‌هاست. در سطح پایین‌تری، ژن‌ها در حال برهمکنش هستند و بر مقدار بیان یکدیگر اثر می‌گذارند. بنابراین همانند انسان‌هایی که درون یک ورزشگاه می‌توانند رفتارهای جمعی خاصی از خود نشان دهند، ژن‌ها نیز می‌توانند رفتارهای جمعی از خود بروز دهند. هدف ما در این مطالعه، بررسی رفتار جمعی ژن‌هاست. برای ما مهم است که برخلاف رهیافت رایج فروکاست‌گرایانه، نگاهی کل‌نگر به اثرات ژن‌ها بر یکدیگر داشته هستیم.

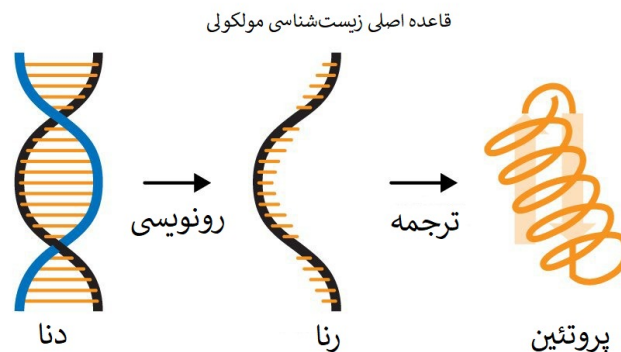
«در دهه ۳۰ و ۴۰ میلادی، این ایده به‌طور گسترده‌ای پذیرفته شده بود که ژن‌ها هدف انتخاب طبیعی هستند، چرا که در آن زمان این تنها راهی بود که به کمک ریاضیات می‌توانستند آن‌ها را مدل‌سازی کنند. اما اکنون می‌دانیم که این تمام ژنوتیپ فرد است که مهم است و نه تک ژن‌ها.»

—ارنست مایر، در گفتگو ما مجله اینترنتی edge.org اکتبر ۲۰۰۱

۲.۲ قاعده اصلی زیست‌شناسی مولکولی

قاعده اصلی زیست‌شناسی مولکولی توضیحی برای جریان اطلاعات ژنتیکی در یک سامانه زیستی است. این قاعده به‌طور مختصر بیان می‌کند که دنا^۱ سازنده‌ی رنا^۲، و رنا سازنده‌ی پروتئین‌ها هستند. (شکل ۱.۲)

دنا (دئوکسی‌ریبونوکلیک‌اسید) نوعی اسید نوکلئیک است که دارای دستورالعمل‌های ژنتیکی است که برای کارکرد و توسعه‌ی زیستی موجودات زنده و ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرد. نقش اصلی مولکول دنا ذخیره‌سازی طولانی مدت اطلاعات ژنتیکی و دستوری است. پیام‌های ژنتیکی موجود در مولکول دنا در نهایت برای مواردی چون ساخت پروتئین در یاخته، مورد استفاده قرار می‌گیرند. قطعه‌هایی از دنا که پیام‌های ژنتیکی را با خود حمل می‌کنند ژن نامیده می‌شوند. این پیام‌ها در فرایندی که بیان ژن نامیده می‌شود به‌طور دینامیکی قابل خواندن هستند. بیان ژن فرایندی دو مرحله‌ای است؛ نخست دنا به پلیمری تک‌رشته متشکل از اسید نوکلئیک‌ها به نام رنا (اسید ریبونوکلیک یا RNA) رونویسی می‌شود و سپس رنا به پروتئین ترجمه می‌شود. رونویسی عمل رونوشت‌برداری از داده‌های نوکلئوتیدی دنا و تبدیل آن به داده‌های نوکلئوتیدی رنا می‌باشد و ترجمه یا رمزخوانی فرآیندی درون یاخته‌ای است که طی آن چیدمان نوکلئوتیدها در رنای پیام‌رسان (mRNA) به چیدمان اسیدهای آمینه در پروتئین برگردانده می‌شوند. در این فرآیند، در واقع اسیدهای نوکلئیک که رمزهای یک ژن هستند خوانده می‌شوند و از روی آن رمزها، پروتئین که از اسیدهای آمینه درست شده است، ساخته می‌شود. رنای پیام‌رسان یک گروه مهم از رنا است که یک برنامه ژنتیکی را برای تولید یک محصول پروتئینی، رمز می‌کند.



شکل ۱.۲: دنا سازنده‌ی رنا، و رنا سازنده‌ی پروتئین‌ها است.

در علم ژنتیک، بیان ژن یکی از مهمترین مسائل بنیادی است چرا که در این فرایند، اطلاعات درون ژن استفاده

^۱ DNA

^۲ RNA

می‌شود تا یک محصول کاربردی مانند پروتئین از آن ساخته شود. مقدار بیان ژن سبب می‌شود تا در یک زمان مشخص مقدار مشخصی پروتئین تولید شود. به ساز و کارهایی که توسط سلول‌ها برای افزایش یا کاهش یک محصول خاص (پروتئین یا رنا) انجام می‌گیرد، «تنظیم بیان ژن» یا به اختصار «تنظیم ژن» گفته می‌شود. تنظیم ژن به سلول‌ها اجازه می‌دهد پروتئین‌های مورد نیاز را در زمان مناسب و به مقدار کافی تولید کنند و بنابراین به این موجودات قابلیت انعطاف‌پذیری و تطابق‌پذیری با شرایط مختلف محیط را می‌دهد. از آنجا که تمام سلول‌های بدن ما از یک سلول مشتق شده‌اند، تفاوت‌ها و تمایزات بین سلول‌ها حاصل از بیان شدن یا نشدن قسمت‌هایی از ژن است.

نکته بسیار مهم این است که بیان شدن یا نشدن هر ژن بر روی تنظیم سایر ژن‌ها اثر می‌گذارد. به عبارتی بیان شدن ژن آ می‌تواند سبب بیشتر یا کمتر بیان شدن ژن ب شود. بنابراین برهم‌کنش بین ژن‌ها به صورت اثرات تنظیمی ظاهر می‌شود و با شبکه‌ای از برهم‌کنش‌های پیچیده روبه‌رو هستیم. اندازه‌گیری این برهم‌کنش‌ها (به صورت تجربی) درون سلول زنده، کار دشواری است. از سوی دیگر، اندازه‌گیری فراوانی اجزاء درون سلول، به عنوان مثال اندازه‌گیری سطح (مقدار) رنای پیام‌رسان، کار به مراتب آسان‌تری است. خوش‌بختانه به دلیل پیشرفت‌های فناوری در دو دهه گذشته، امکان اندازه‌گیری‌های بزرگ‌مقیاس بیان ژن رفته‌رفته با هزینه‌های کمتری میسر شده و این روند انگیزه زیادی برای تلاش در جهت بازسازی روابط تنظیمی بین ژن‌ها به صورت محاسباتی را برانگیخته است. به مجموعه این برهم‌کنش‌ها، شبکه تنظیم ژنی گفته می‌شود. به دست آوردن چنین شبکه‌هایی تلاشی جدی در حوزه‌های بین‌رشته‌ای مرتبط با زیست‌شناسی دستگاه‌ها^۳ در دو دهه گذشته بوده است.

۳.۲ سرطان بیماری ژن‌ها

سرطان نامی است که به مجموعه بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که از تکثیر مهارنشده سلول‌ها پدید می‌آیند [۲۰]. سلول‌های سرطانی از سازوکارهای عادی تقسیم و رشد سلول‌ها جدا می‌افتند. علت دقیق این پدیده نامشخص است ولی احتمال دارد عوامل ژنتیکی یا مواردی که موجب اختلال در فعالیت سلول‌ها می‌شوند در هسته سلول اشکال وارد کنند. از جمله این موارد می‌توان از مواد رادیو اکتیو، مواد شیمیایی و سمی یا تابش بیش از حد اشعه‌هایی مانند نور آفتاب نام برد. در یک جاندار سالم، همیشه بین میزان تقسیم سلول، مرگ طبیعی سلولی و تمایز، تعادلی وجود دارد.

سرطان معمولاً به عنوان بیماری ژن‌ها شناخته می‌شود، تعریفی که بر تحلیل سطح (مقدار) بیان ژنی تومورها تاکید می‌کند. همان‌طور که گفته شد، بیان ژن فرایندی است که در آن اطلاعات درون ژن استفاده می‌شود تا یک محصول کاربردی (معمولاً پروتئین) ساخته شود. کدهای ژنتیکی که در رشته‌های دنا ذخیره شده‌اند به وسیله بیان ژن، تفسیر می‌شوند. [۲۱]

در حقیقت، هر سلول از بدن، یک سیستم بس‌ذره‌ای متشکل از تعداد بسیار زیادی ژن است که از طریق فرایندهای

تنظیمی سطح بیان ژن بر یکدیگر اثر می‌گذارند. به عبارتی، با یک سیستم پیچیده روبه‌رو هستیم که اجزای آن یعنی ژن‌ها طی فرایندهای تنظیمی با یکدیگر در حال برهمکنش هستند و نتیجه این برهمکنش‌ها یک حرکت جمعی برآمده از این سیستم است که خود بر سطح بیان ژن‌ها اثر می‌گذارد. برای مدل‌سازی شبکه تنظیمی، شبکه‌ای را در نظر می‌گیریم که رئوس آن، ژن‌ها و برهمکنش‌های تنظیمی بین هر دو ژن، به عنوان پیوند (یال) متصل کننده آن دو راس (ژن) در نظر گرفته می‌شوند. در ادامه می‌خواهیم برهمکنش بین اعضای این سیستم را با استفاده از تکنیک‌های «مکانیک آماری وارون» استنباط کنیم و با تشکیل شبکه توصیف کننده این برهمکنش‌ها به دنبال پیدا کردن نقش ژن‌ها در رفتارهای جمعی و الگوهای مشاهده شده در شبکه‌های سالم و سرطانی باشیم.

۴.۲ چرا سرطان مهم است؟

برخلاف تمام پیشرفت‌های سال‌های گذشته در پزشکی، هنوز در کنترل و درمان سرطان با چالش‌های فراوانی روبه‌رو هستیم. در سال ۲۰۱۲، تعداد کودکان زیر ۱۵ سال مبتلا به سرطان حدود ۱۶۵۰۰۰ نفر گزارش شده است و در سال ۲۰۱۵، حدود ۹۰/۵ میلیون نفر مبتلا به سرطان بوده‌اند. [۲۲] سرطان پستان و پروستات هنوز به ترتیب از شایع‌ترین انواع سرطان در زنان و مردان است و موارد سرطان ریه در زنان در حال افزایش است. [۲۳] یکی از مهم‌ترین مشکلات در درمان سرطان، تشخیص به موقع و زودهنگام آن است. در این مطالعه به دنبال شناخت سرطان، از نقطه نظر فیزیک آماری و سیستم‌های پیچیده هستیم چرا که داشتن درک درستی از این پدیده کمک قابل توجهی به کنترل و درمان این بیماری می‌کند.

۵.۲ داده‌های زیستی

طی دو دهه گذشته، اندازه‌گیری هم‌زمان سطح بیان تمام ژن‌ها به امری معمول تبدیل شده است. برای این منظور، دو روش تجربی برای اندازه‌گیری مقادیر رنای پیام‌رسان وجود دارد. یکی از این دو روش، روش ریزآرایه^f است. اساس روش ریزآرایه بر پایه جفت شدن دو رشته دنا و شکل‌گیری پیوندهای هیدروژنی بین این دو رشته است. پس از اینکه مراحل شستشو انجام گرفت، تنها رشته‌هایی که به سختی به یکدیگر متصل مانده‌اند، باقی می‌مانند. فلورسنتی که به توالی هدف متصل است، با اتصال به توالی پروب، سیگنال تولید می‌کند. مجموع سیگنال‌هایی که از یک نقطه ساطع می‌شود، به مقدار اتصال توالی‌های هدف به پروب‌های موجود در آن نقطه بستگی دارد. با مقایسه شدت طول موج ساطع شده در شرایط مختلف (به عنوان مثال مقایسه بیان ژن‌ها در سلول‌های سالم و سرطانی) می‌توان مقادیر بیان شده را کمی سازی کرد. محدودیت روش ریزآرایه در این است که به مقدار زیادی رنای پیام‌رسان نیاز دارد. [۲۴]

^fmicroarray

روش دیگری که برای اندازه‌گیری سطح بیان ژنی استفاده می‌شود، روش توالی‌یابی رنا^۵ است که با بهره‌گیری از توانایی‌های «توالی‌یابی نسل بعدی»^۶ برای بدست آوردن تصویری کلی از حضور و مقدار رنا از ژنوم در یک بازه زمانی خاص استفاده می‌کند. در این مطالعه، مجموعه داده‌های بیان ۲۰۵۳۲ ژن از ۱۱۴ نمونه سالم و ۷۶۴ نمونه سرطانی از سرطان سینه^۷ به دست آمده از فناوری توالی‌یابی رنا از پروژه TCGA به کار گرفته شده است. [۲۵]

RNA-Seq^۵
next-generation sequencing^۶
BRCA: Breast invasive carcinoma^۷