

فصل اول

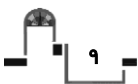
بیولوژی سیستمی



فرونی در دانش به شرطی که چرخه‌ی اکتشاف، دانایی و پرسش‌های نوین پایدار باشد، همیشه با آفرینش پرسش‌های فراوانی همراه است. نمونه‌ی بارز این حقیقت را می‌توان در لابلا‌ی پروژه‌ی توالی‌یابی ژنوم انسانی یافت که این پروژه در فراتر از انتظار، پرسش‌های بی‌همتای دیگری را در رهیافت‌های سیستمی برانگیخت. با پایان یافتن نسخه‌ی خام کدگذاری ژنتیکی انسان، چنین بر می‌آمد که این پروژه، بی‌همتاترین نقشه را در تاریخ بشری آشکار کرده و نویدگر انقلابی در پزشکی در دهه‌های آینده خواهد بود و آزمون‌ها و داروهای نوینی را جهت درمان بیماری‌های غیرقابل درمان، ارائه خواهد داد؛ اما انجام این پروژه نشان داد که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند پاسخگوی پرسش‌هایی باشد که بیش از این به نظر می‌آمد با انجام پروژه‌ی ژنوم انسانی بتوان به حل آنها

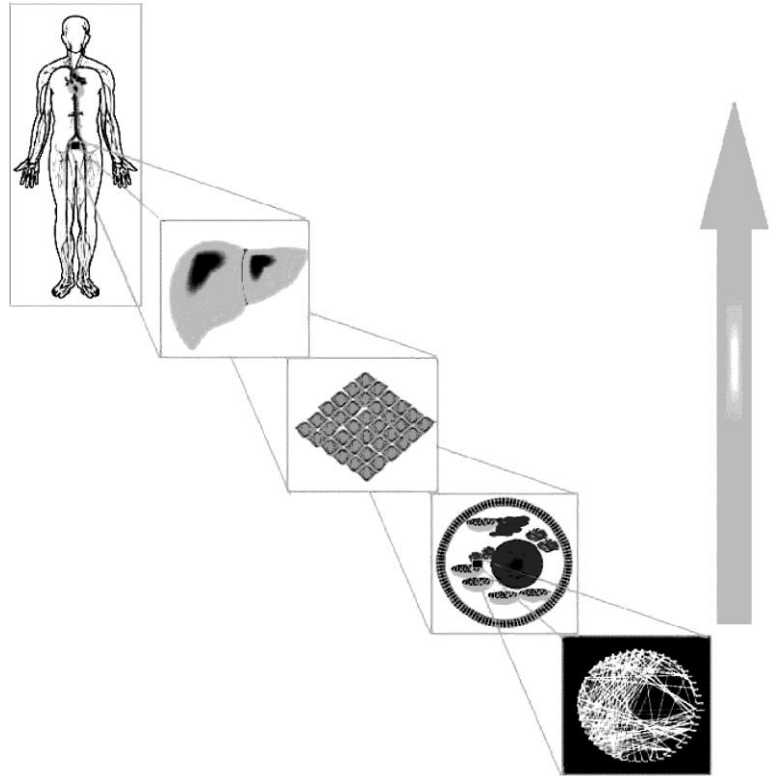
نائل آمد. افزون بر این آشکارسازی ژنوم انسانی، این حقیقت را آشکار نمود که پیچیدگی سیستم‌های بیولوژی، از آنچه تصور می‌شد، فراتر است. به زبان دیگر برجستگی این پروژه استوارسازی این اندیشه بود که به سیستم‌های زیستی می‌بایست به صورت جامع نگریست و روش سنتی جزئی‌نگری در علم، پاسخگوی شناخت‌شناسی نمی‌باشد. این دیدگاه جدید همچنین این تصور را که ژنومیکس به تنهایی نمی‌تواند انقلابی در پزشکی ایجاد نماید و نیاز به مفاهیم جدید بنیان افکن می‌باشد را تقویت نمود.

یکی از اکتشافات برجسته‌ی پروژه‌ی ژنوم انسانی، آشکارسازی تعداد ژن‌های انسان بود. یک ارگانسیم پروکاریوتیک مانند *E. coli* دارای ۴۰۰۰ ژن است؛ در حالی که یک یوکاریوتیک ساده مانند *Saccharomyces cerevesiae* دارای ۶۰۰۰ ژن است.



۱۹ هزار کاهش داد.

به زبان دیگر، تنها سه برابر ژن نیاز است که یک مخمر تک سلولی به یک انسان پرسلولی پیچیده تکامل یابد. با این وجود، تنوع عملکردی ارگان‌ها، سلول‌ها و اجزاء سلولی انسان به صورت آشکار چندین مرتبه از هر ارگانیسم ساده‌ای بیشتر است. از این رو، اجزاء پروتئینی به صورت تک در سلول‌های انسانی، عملکرد و وظایف چندگانه‌ای را به عهده دارند و خود این اجزاء به گونه‌ای تنظیم شده‌اند که کار برنامه ریزی شده‌ای را در زمان درست در فضای زیرسلولی سامان یافته‌ای به انجام رسانند. بر اساس این دیدگاه، یافت اجزاء ملکولی یک سیستم برای شناخت عملکرد آن سیستم به تنهایی کافی نبوده و می‌بایست شیوه‌ی ارتباط و پیوستگی این اجزاء سیستم با یکدیگر و نیز چگونگی تنظیم شدن هر جزء توسط جزء یا اجزاء دیگر و نیز ماهیت رفتار سیستم که از شبکه‌ی ملکول‌های زیستی پدیدار می‌یابد را ترسیم نمود. به زبان دیگر، یک پاسخ بیولوژیک، یک برون‌ده



تصویر ۱- سلسله مراتب سازمانی بدن انسان. یک ارگانیسم به ارگان، بافت و سطح سلولی و زیر سلولی تقلیل می‌یابد. در هر سطح از سازمان، بر هم کنش پیچیده‌ای در میان اجزاء حاکم است و دینامیک سیستم را تنظیم می‌نماید. ارتباطات تنظیمی فرامقیاسی مانند ملکول‌های کوچک (سیتوکین‌ها، هورمون‌ها) وجود دارند که به سلول‌ها، بافت‌ها یا بر تمام ارگان اثر می‌گذارند. ملکول‌های زیستی امکان ارتباط در میان و ورای هر مقیاسی را فراهم می‌آورند.

با توجه به پیچیدگی سیستم انسانی، چنین انتظار می‌رفت که تعداد کامل ژن‌های انسان بایستی ۱۰۰ هزار باشد ولی آنالیز توالی ژنوم انسانی، این عدد را به

تکاملی را آغاز نموده است.<sup>۲</sup>

**بیولوژی سیستمی: تکامل یک گستره‌ی**

**میان رشته‌ای**

هنوز دانشمندان به تعریفی همگرایانه‌ای برای

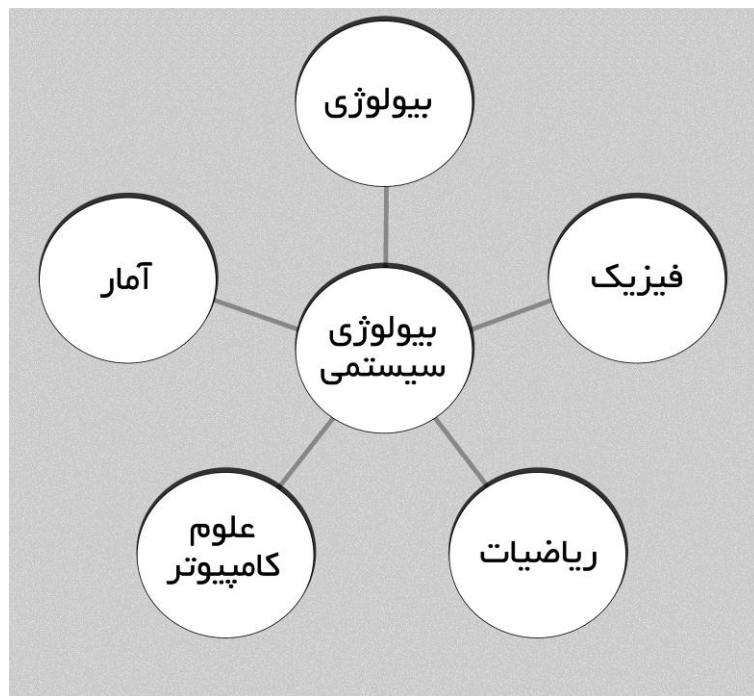
بیولوژی سیستمی دست نیافته‌اند. با وجود جوان بودن

خالص از نوسان‌های تعداد انبوهی از ملکول‌هایی است که به شیوه‌ای درون وابسته عمل نموده تا یک شبکه‌ی بسیار به هم پیوسته را شکل دهند.

چالش علم بیولوژی معاصر آن است که بر بنیان یک برنامه‌ی نظری و تجربی یکپارچه، به ترسیم نقشه، درک و مدل‌سازی در ابعاد ذره‌ای ویژگی‌های توپولوژیک و دینامیک شبکه‌های گوناگون که کنترل رفتار سلولی را انجام می‌دهند، دست یابد.

پیشرفت پرشتاب در تئوری شبکه‌های پیچیده در طی چند سال گذشته به پاسخگویی این چالش و یافت قوانین حاکم بر سیستم‌های پیچیده، کمک شایانی نموده است.

هم اکنون، درک این نکته که پاسخ‌های زیستی از ویژگی‌های انباشتی شبکه‌های ملکولی ریشه می‌یابند، راه گشای رهیافت جامع نگر<sup>۱</sup> به دانش بیولوژی می‌باشد. بر چنین بنیانی است که گستره‌ی "بیولوژی" به صورت یک گستره‌ی میان رشته‌ای، روند

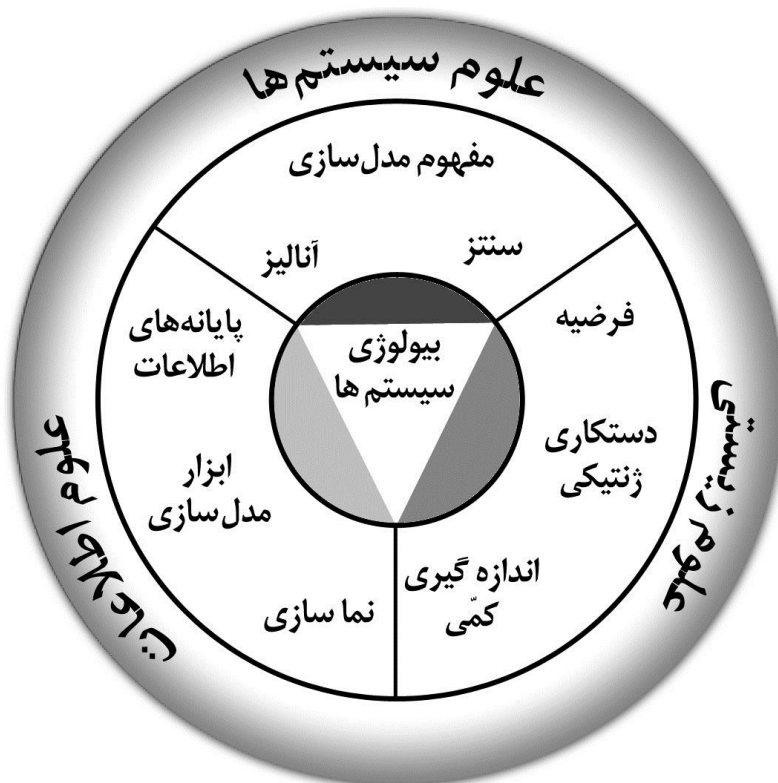


تصویر ۲ - تکامل شبکه‌ی آکادمیک که با توسعه‌ی بیولوژی سیستمی برانگیخته شده است.

<sup>1</sup> Holistic

<sup>2</sup> Kumar D, Kanury Vs Rao. Systems biology and medicine.

تحلیل شبکه‌های بزرگی که ویژگی‌های ژنوم‌های کامل، یا ویژگی‌های پروتئوم و اینتراکتوم‌های<sup>۱</sup> وابسته، نقشه‌بندی جامع و یکپارچه‌سازی عملکردی مسیرهای متابولیک، یا ترکیبی از همه‌ی این سیستم‌ها را در مقیاس‌های گوناگون سازمان بیولوژیک به تصویر می‌کشد، قلمداد نمود. سیستم‌های بیولوژیک تنها بزرگ نیستند بلکه به صورت پیچیده نیز سازماندهی شده‌اند. این پیچیدگی با ویژگی‌هایی همچون پویایی<sup>۲</sup> تنظیم و سازگارمندی<sup>۳</sup>، بیان می‌شوند. این ویژگی‌ها، به جوهره‌ی حیات و پاسخ‌دهی در سطح سلولی و ارگانیسمی معنا می‌دهند. بنابراین، نمی‌توان از نقش ویژه و عملکرد آنها غافل ماند. در ماهیت، سیستم‌های غیرخطی (مانند سیستم‌های بیولوژیک) پیچیده می‌باشند و در مقام



تصویر ۳ - بیولوژی سیستم‌ها به مطالعه‌ی ژن‌ها یا پروتئین‌ها به صورت منفرد نمی‌پردازد، یعنی کاری که بیولوژی سنتی طی ۳۰ سال گذشته انجام داده است؛ بلکه رفتار و ارتباطات تمام عناصری که در یک سیستم بیولوژیک حکمفرما هستند را در حین فعالیت مطالعه می‌کند.

این گستره‌ی نوپدید، این درک فزاینده فراهم آمده است که بیولوژی سیستمی را شاید بتوان مترادف با

<sup>1</sup> Interactome

<sup>2</sup> Dynamics

<sup>3</sup> Adaptation

علوم و فناوری سلامت
ریاضیات
فیزیک
شیمی
علوم شناختی و مغز
بیولوژی
مهندسی زیستی
مهندسی برق و علوم کامپیوتر
مهندسی شیمی
مهندسی مکانیک
دیگر بخش‌های مهندسی
مدیریت

تصویر ۴ - پروژه‌های پیش‌آهنگ بیولوژی سیستمی و محاسبه‌گراییانه

تمام منظرهای ارگانسیم را محصول انتخاب طبیعی قلمداد می‌نماید و از این رو بر بیولوژی تکاملی و اکولوژی استوار است (انتخابی که ما به ندرت در سطح

مشابهت، با بسیاری از شبکه‌های غیربیولوژیک (مانند شبکه‌ی جهانی وب) چنین به نظر می‌آید که بخش عمده‌ای از سازمان‌بندی بیولوژیک به صورت مرتبه‌ای<sup>۱</sup> و مدولار<sup>۲</sup> است. از این رو نگرش به تنوعی از سیستم‌های کوچک‌تر یا مدول‌ها (مانند شبکه‌ی پیام‌دهی، شبکه‌ی تنظیم‌کنندگی ژن و غیره) می‌تواند بنیانی را خلق نماید که درک ژرف‌تر عملکردی سیستم‌های یکپارچه در مقیاس بزرگ، امکان‌پذیر گردد.

به صورت عملی، بر اساس تعریف، بیولوژی سیستمی، مطالعه‌ی رفتار سازمان و فرایندهای بیولوژیک پیچیده در سطوح ملکول‌های تشکیل‌دهنده‌ی آن سیستم است. بر اساس دیدگاه کریشنر<sup>۳</sup>، بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به جریان انتقال اطلاعات بر پایه‌ی بیولوژی ملکولی، استوار است. بیولوژی سیستمی با نگاه ویژه به شرایط سازگاری سلول و ارگانسیم بر فیزیولوژی تکیه نموده است. همچنین بیولوژی سیستمی برای توصیف توالی حالات فیزیولوژیک از بیولوژی رشد و نمو سود می‌جوید و نیز

<sup>1</sup> Hierarchical

<sup>2</sup> Modular

<sup>3</sup> Kirschner

ملکولی آن را درک می‌کنیم).

بیولوژی سیستمی تمام این مسیرها را از طریق اندازه‌گیری‌های کمی، مدل‌سازی، ساخت و ساز و نیز تئوری پردازی به انجام می‌رساند. بنابراین بیولوژی سیستمی یک شاخه از فیزیک نیست. در حقیقت بیولوژی سیستمی، فیزیک را جهت درک آنکه چگونه بیولوژی به خلق تنوع می‌پردازد، به کار می‌برد.

بسیار مهم است که توجه نماییم که در منظر بیولوژی سیستمی، ابعادی از فرایندهای بیولوژیک که تاکنون ما به آنها توجه نشان نداده‌ایم در معرض دید ما قرار می‌گیرد. برای نیل به این هدف، ما به آنالیز جامع و کمی عملکردهای ملکولی و برهم کنش آنها به شیوه‌ای نیاز داریم که ابعاد فضایی، زمانی و تناوبی آنها را ترسیم نماید. جهت برآورد این نیاز، به گرد هم آوردن پژوهشگران و دانشمندان گسترده‌های متنوعی از علم مانند بیولوژی ملکولی، بیوشیمی، پروتئومیکس، ژنومیکس، فیزیولوژی، فیزیک، ریاضیات، آمار و علوم کامپیوتر، در میان علوم دیگر، محتاج هستیم.<sup>۱</sup>

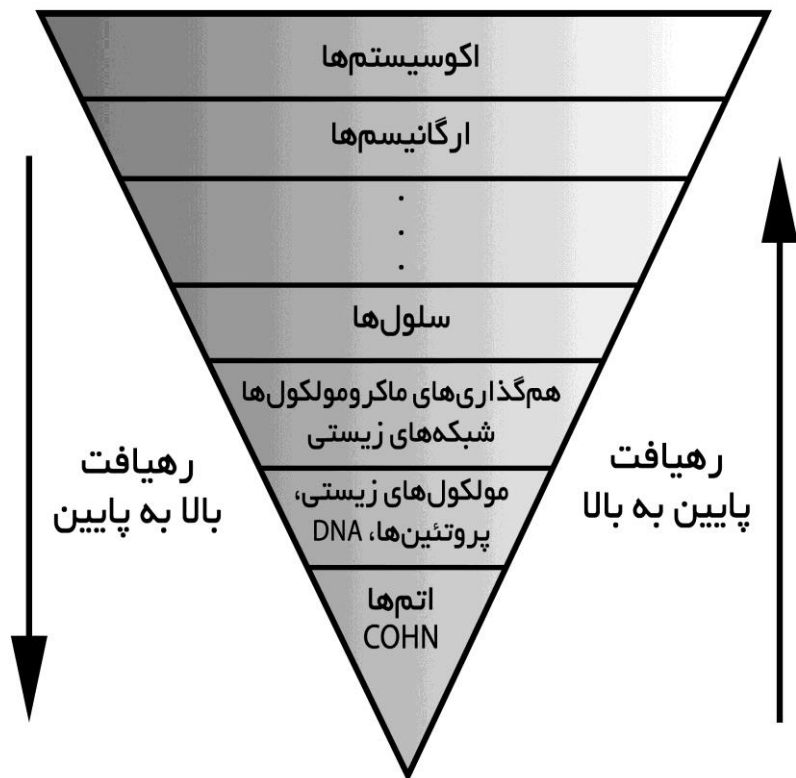
نگرش به بیولوژی همانند یک دانش

### اطلاعاتی

منظر اطلاعاتی بیولوژی این اجازه را می‌دهد که داده‌ها حول سه محور مرکزی به خوبی ساماندهی شوند. نخست باید بدانیم که دو گونه اطلاعات بیولوژیک موجود می‌باشد که شامل اطلاعات "دیجیتالی ژنوم" و "پیام محیطی" (که از بیرون از ژنوم برمی‌خیزند) هستند. این دو گونه اطلاعات با یکدیگر در هم آمیخته می‌شوند تا مکانیسم‌های مرکزی حیات را معنا دهند (مانند تکامل، رشد و نمو، پاسخ‌های فیزیولوژیک، پیری و آغاز و توسعه‌ی بیماری). پرسش دوم که بسیار جالب است این است که چه چیزی اطلاعات یکپارچه را بدل به فنوتیپ می‌نماید؟ در گستره‌ی حیات، شبکه‌های بیولوژیک، اطلاعات را به دست آورده، انتقال داده، یکپارچه کرده و سپس به ماشین‌های ملکولی (ساده و پیچیده) می‌دهند تا عملکرد بیولوژیک نمایان شود.

<sup>1</sup> Kumar D, Kanury Vs Rao. Systems biology and medicine.

<sup>2</sup> نبی پور، ایرج. نظریه رهیافت میان رشته‌ای در پزشکی. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر. ۱۳۹۱.



تصویر ۵ - مقایسه‌ی رهیافت‌های پایین به بالا و بالا به پایین در دانش بیولوژی

از این رو دینامیک شبکه‌ها و ماشین‌های ملکولی، یکی از کانون‌های مرکزی در رهیافت‌های سیستمی به بیولوژی و بیماری محسوب می‌شود. در آخر آنکه اطلاعات بیولوژیک در تمام عرصه‌های بیولوژیک از DNA، RNA، پروتئین‌ها، متابولیت‌ها، بر هم کنش‌ها و سلول‌ها تا ارگان‌ها، افراد، جمعیت و اکولوژی‌ها به صورت سلسله‌مراتبی چندمقیاسی چیدمان شده‌اند و همگی بیانگر چیدمان به شکل سلسله‌مراتبی می‌باشند. اطلاعات به صورت کلاف‌گونه از پایین به بالا و از بالا به پایین چیدمان شده‌اند.

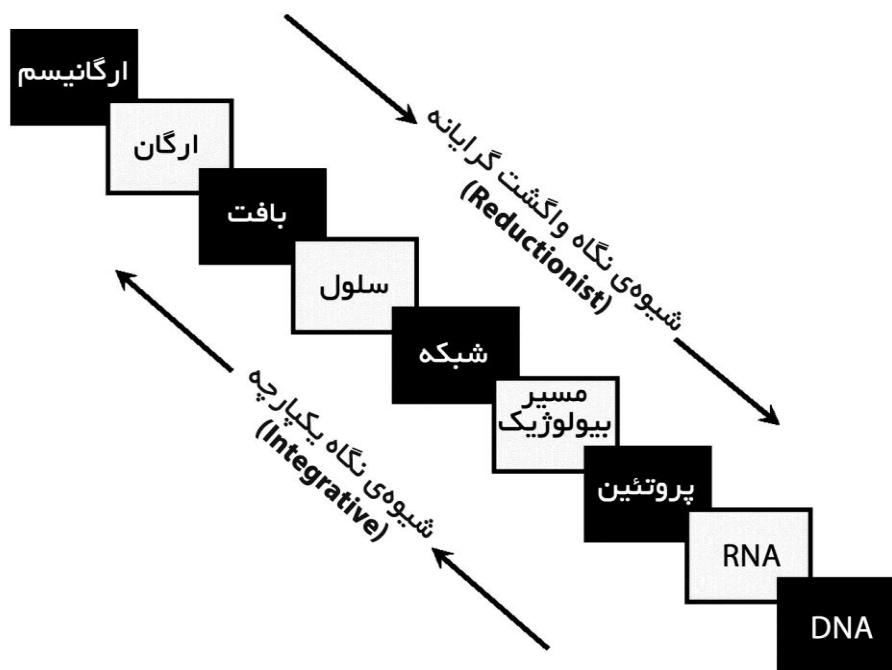
در هر کدام از این سطوح،

”محیط“ به صورت مرتب به اطلاعات دست‌اندازی می‌کند تا پیام ژنومی دیجیتال اصیل را تعدیل و تنظیم نماید. بنابراین بسیار ضروری است که اطلاعات را در سطوح گوناگون یکپارچه نمود تا نقش محیطی آشکار شود؛ از این طریق است که می‌توان به چگونگی

عملکرد یک سیستم بیولوژیک نایل شد. از این رو درک آنکه چگونه اطلاعات ژنوم و محیط با یکدیگر بر هم کنش نشان می‌دهند، بسیار مورد نیاز است. با دسترس پذیری به انبوه داده‌های پیرامون اجزاء تمام‌گونه‌های سیستم‌های بیولوژی، مرکز توجه به

متابولیک، پروتئینی، microRNA و تنظیم کنندگی ژن نمایان نمود. این دانش نوپدید “بیولوژی شبکه‌ای” از پیشرفت‌های ژنومیکس عملکردی، متدهای محاسباتی، توان محاسبه‌ای و تئوری‌های شبکه و گرافیکی سود می‌جوید.<sup>۱و۲</sup>

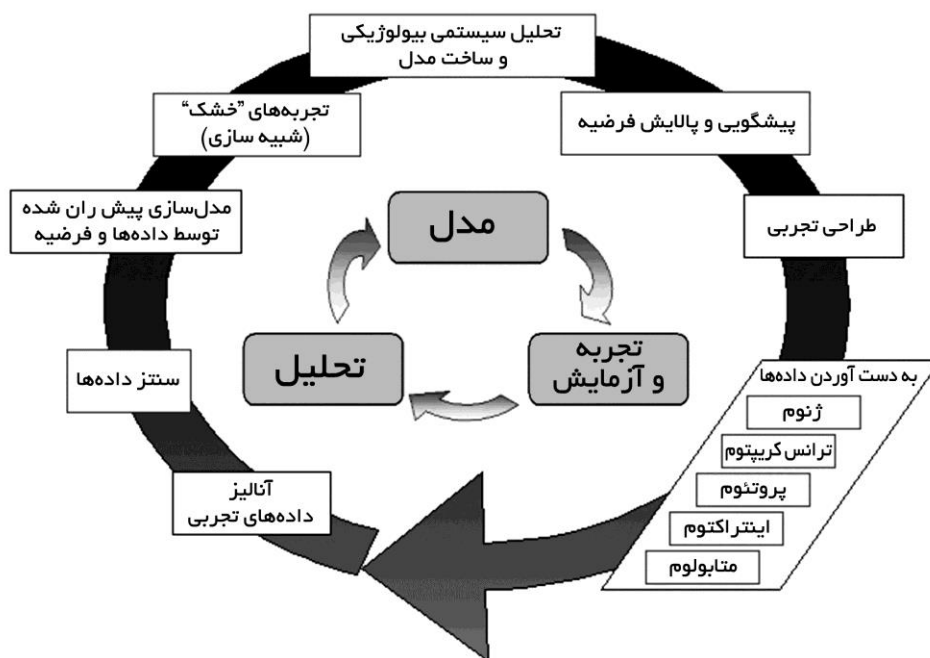
سوی شناخت بر هم کنش‌هایی است که آنها را ساخته و ساختارهای ماکرومولکولی گذرا و یا پایدار با عملکردهای بیولوژیک ویژه را شکل می‌دهند. همچنین نگاه به چگونگی بر هم کنش‌هایی است که می‌توان آنها را به شیوه‌ی محاسباتی به صورت شبکه‌های



تصویر ۶ - مقایسه‌ی نگاه به بیولوژی از منظر واگشت‌گرایانه (Reductionist) و شیوه‌ی نگاه یکپارچه (Integrative)

<sup>1</sup> Hood L, Balling R, Auffray C. Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnol J* 2012; 7: 992-1001.

<sup>2</sup> Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012; 29: 613-24.



تصویر ۷ - روند تولید دانش در بیولوژی سیستمی

ساختارها، نیرومندی و توان سیستم‌های بیولوژیک در شرایطی که تحت اثر تغییرات محیطی قرار می‌گیرند را توصیف می‌کنند. در یک فراگرد کلی، چنین می‌نماید که ابزارهای محاسباتی و ریاضیات، می‌توانند در تقویت بیولوژی سیستمی به کار آیند.

یکی از ویژگی‌های بنیادین سیستم‌های پیچیده، نیرومندی<sup>۱</sup> آنها است. نیرومندی اشاره به ظرفیت سیستم در پاسخ به تغییرات در شرایط بیرونی و یا سازماندهی درونی، بدون اثر بر رفتار طبیعی آن دارد. بیولوژی شبکه‌ای به آشکارسازی ساختارهای مدولار<sup>۲</sup> در شبکه‌های بیولوژیک می‌پردازد. این

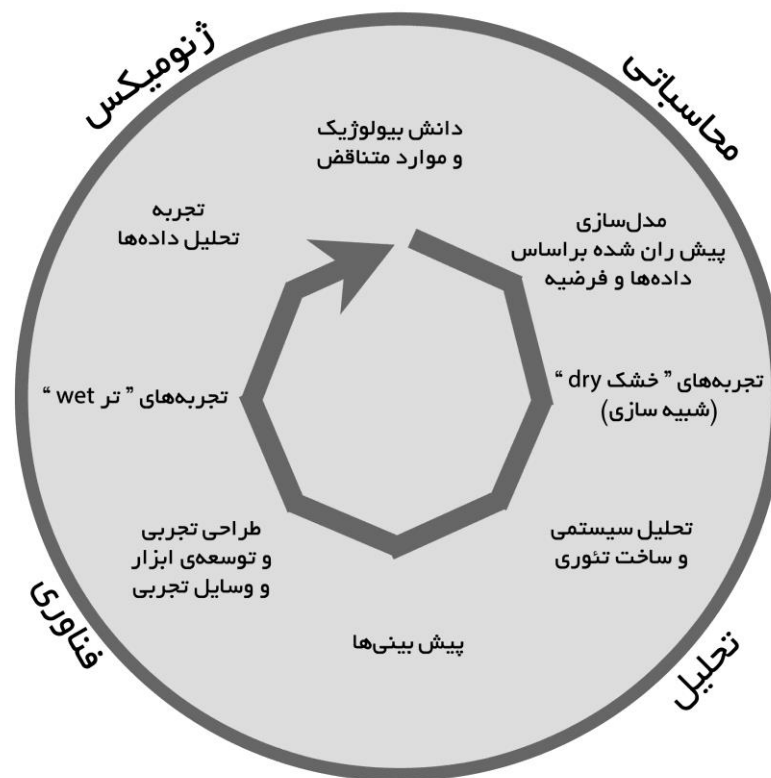
<sup>1</sup> Robustness

<sup>2</sup> Modular

راهبرد استقرایی توسل جست‌اند که این رهیافت موجب شده است که مرکز کانون توجه به صورت فزاینده‌ای از خود انسان در تمامیت آن (آناتومی)، به سوی اندام (فیزیولوژی)، سلول‌های جداگانه (بیولوژی سلولی) و اخیراً به سوی ملکول‌ها و ژن‌ها (بیولوژی ملکولی) سوق نماید. این راهبرد در پژوهش‌های زیست پزشکی، به صورتی بی‌نهایت، موفقیت آمیز بوده و احتمالاً با کلونینگ ژنوم کامل انسانی به نقطه‌ی اوج خود رسیده است. اما با این وجود، هم اکنون آشکار است که با نگرش ژرف در ژن‌ها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها نمی‌توان به

درک پیچیدگی حیات دست یافت.

بیولوژی سیستمی به صورت یک دانش نوپدید در جستجوی آن است که از این شیوه‌ی استقرایی که به صورت تاریخی در پژوهش‌های زیست پزشکی ریشه دوانده است، دوری جوید.



تصویر ۱ - پژوهش‌ها و تحقیقات به پیش‌ران شده توسط فرضیه در بیولوژی سیستمی

### بیولوژی سیستمی: یک رهیافت یکپارچه<sup>۱</sup>

بیولوژی انسانی، چه در بیماری و چه در سلامت، بی‌نهایت پیچیده است. به دلیل این پیچیدگی و نبود ابزارهای کافی برای پرداختن به این داده‌های پیچیده، پژوهندگان عالم زیست پزشکی، به صورت سنتی، به

<sup>1</sup> Integrative

بیولوژی سیستمی این هدف را با شیوه‌های زیر پیگیری می‌نماید:

۱/ یکپارچه‌سازی<sup>۱</sup> داده‌ها در درون و میان سطوح گوناگون پیچیدگی زیستی (ژن‌ها، ملکول‌ها، سلول‌ها، بافت‌ها، اندام‌ها، تمام بدن و حتی جامعه و محیط)

۲/ مدل‌سازی پیچیدگی سیستم و ویژگی‌های پدیداری آن

برای نیل به این اهداف، بیولوژی سیستمی یک راهبرد پژوهشی تکرار شونده را پی می‌گیرد که عموماً شامل گام‌های زیر می‌باشد:

۱/ به کارگیری سکوه‌های با توان عملیاتی بالا<sup>۲</sup> جهت گردآوری اطلاعات کامل ژنوم، ترانس کریپتوم<sup>۳</sup>، پروتئوم و متابولوم در بیمارانی که به صورت دقیق از دیدگاه فنوتیپی مشخص شده‌اند (که در صورت امکان شامل داده‌های بالینی، عملکردی و تصویر برداری نیز

می‌شود). چنانچه این داده‌ها در دسترس نباشند، می‌توان مکمل آنها را از اطلاعات موجود در پایگاه اطلاعاتی در دسترس، از طریق سکوه‌های مدیریت دانش، فراهم نمود.

۲/ به کارگیری الگوریتم‌های زیست محاسباتی<sup>۴</sup> جهت تولید مدل‌های ریاضی پیشگویی کننده‌ی چند مقیاسی (از ملکول تا سطح ارگان)

۳/ به کارگیری این مدل‌ها جهت فرموله کردن نظریه‌های نوین کارکردی پیرامون مکانیسم‌ها و مسیرهایی<sup>۵</sup> که در بیماری مورد مطالعه درگیر هستند.

۴/ آزمودن این نظریه‌های نوین از طریق ترتیب دادن آزمایش‌های تجربی بر پایه‌ی آشفتگی<sup>۶</sup> که می‌توان آنها را در شبیه‌سازی مدلی (در سلیکو<sup>۷</sup>)، کشت سلولی<sup>۸</sup> و یا در شرایط زیستی<sup>۹</sup> در مدل‌های جانوری و در آشفتگی‌های انتخاب شده در افراد سالم یا بیمار

---

<sup>1</sup> Integration

<sup>2</sup> High-Throughput Platforms

<sup>3</sup> Transcriptome

<sup>4</sup> Biocomputing

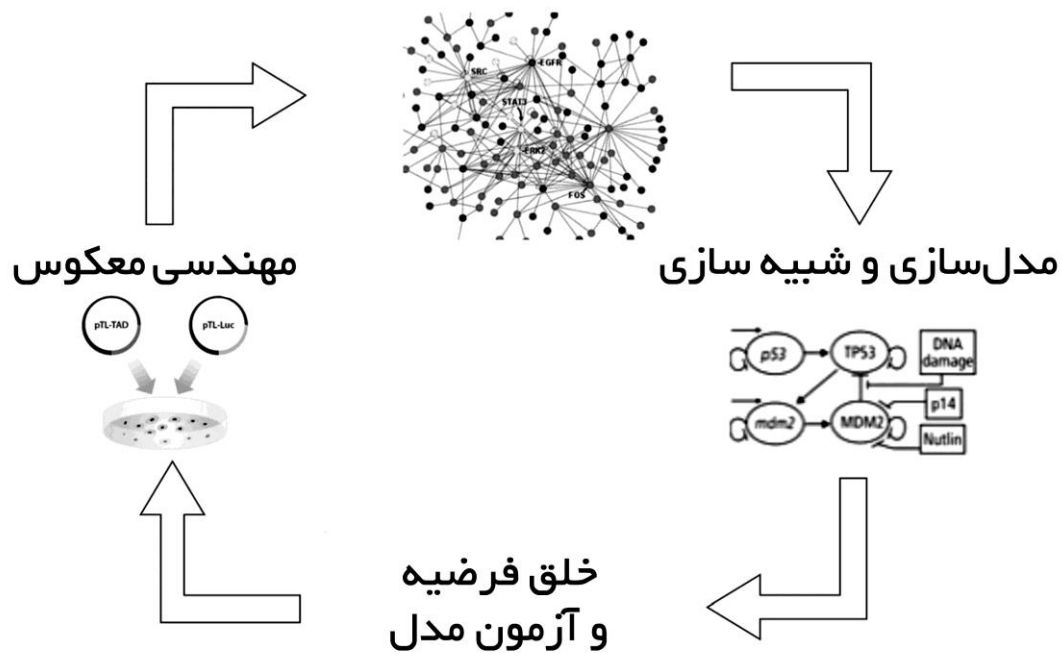
<sup>5</sup> Pathways

<sup>6</sup> Perturbation Experiments

<sup>7</sup> In Silico

<sup>8</sup> In Vitro

<sup>9</sup> In Vivo



تصویر ۹ - چرخه‌ی مدل سازی سیستمی

انجام داد.

۵/ مقایسه‌ی پاسخ‌های مشاهده شده‌ی تجربی با مدل‌های ریاضی اولیه‌ی پیش بینی شده که سپس این مدل‌ها برای همخوانی با نتایج آزمایش‌ها، مورد پالایش قرار می‌گیرند.

۶/ انجام آزمایش‌های تجربی جدید بر پایه‌ی آشفستگی که به صورت محاسباتی و تجربی طراحی و مورد آزمون قرار می‌گیرند تا میان نظریه‌های رقیب،

برترین را گزینش نماید.

این فرایند تکرار می‌گردد تا مدل استخراجی با دقتی معقول، یافته‌های مشاهده شده‌ی تجربی را پیشگویی نماید. در این زمان، مدل موجب ایجاد یک درک بهتر از بیماری مورد مطالعه و شناسایی مارکرهای زیستی جدید می‌شود. این روند به توسعه‌ی تداخلات تشخیصی و درمانی می‌انجامد که می‌توان آنها را در کارآزمایی‌های بالینی آینده نگرانه مورد

سنجش و آزمون قرار داد.<sup>۱</sup>

ویژگی‌های زیر باشند:

۱/ باید جامع و گسترده باشند.

۲/ گونه‌های گوناگون داده خلق گردیده و یکپارچه

شوند.

۳/ نگرش ژرفی را به بیولوژی فراهم آورند.

۴/ بتوان برای پایش پویایی و دینامیسم شبکه‌ها

به کار برده شوند.

۵/ با آمار مناسب و اطلاعات زیستی به گونه‌ای

یکپارچه‌سازی شده باشند که بتوانند به مسائل و

دشواری‌های انباشت پیام صدا<sup>۵</sup> پردازند.

۶/ مدل‌ها می‌توانند بر اساس داده‌های در

دسترس، توصیفی، گرافیکی یا ریاضی بوده ولی

می‌بایست توان پیش بینی‌کنندگی را در خود داشته

باشند. برای کاربرد پزشکی، پیش بینی‌های انجام شده

می‌بایستی انجام پذیر و عملیاتی بوده و برای درمان

بیماران نیز سودمند باشند.

## عناصر مرکزی بیولوژی سیستمی

بیولوژی سیستمی دارای سه عنصر مرکزی است:

الف/ بنیان آن بر اساس فرضیه‌ای است که به معنای

آن یک مدل بر اساس یک فرضیه‌ی پیچیده، ساختارمند

و دقیق از داده‌های موجود ساماندهی می‌شود. آنگاه

فرضیه‌های برآمده از پیش بینی‌های مدل، با آشفتگی‌های

سیستمی<sup>۲</sup> و کسب اطلاعات توسط سکوه‌های با توان

عملیاتی بالا<sup>۳</sup> مورد آزمون و سنجش قرار می‌گیرند. آنگاه

داده‌ها با تغییرات مناسب در مدل، در هم آمیخته

می‌شوند و این فرایند تا ایجاد همخوانی میان

پیش بینی‌های جدید برآمده از تئوری و داده‌های تجربی،

به صورت تکرارپذیر، پیگیری می‌شود.

ب/ بیولوژی سیستمی بر پایه‌ی داده‌های سکوه‌های

با توان عملیاتی بالا<sup>۴</sup> بوده و بایستی این داده‌ها دارای

<sup>1</sup> Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 1129-37.

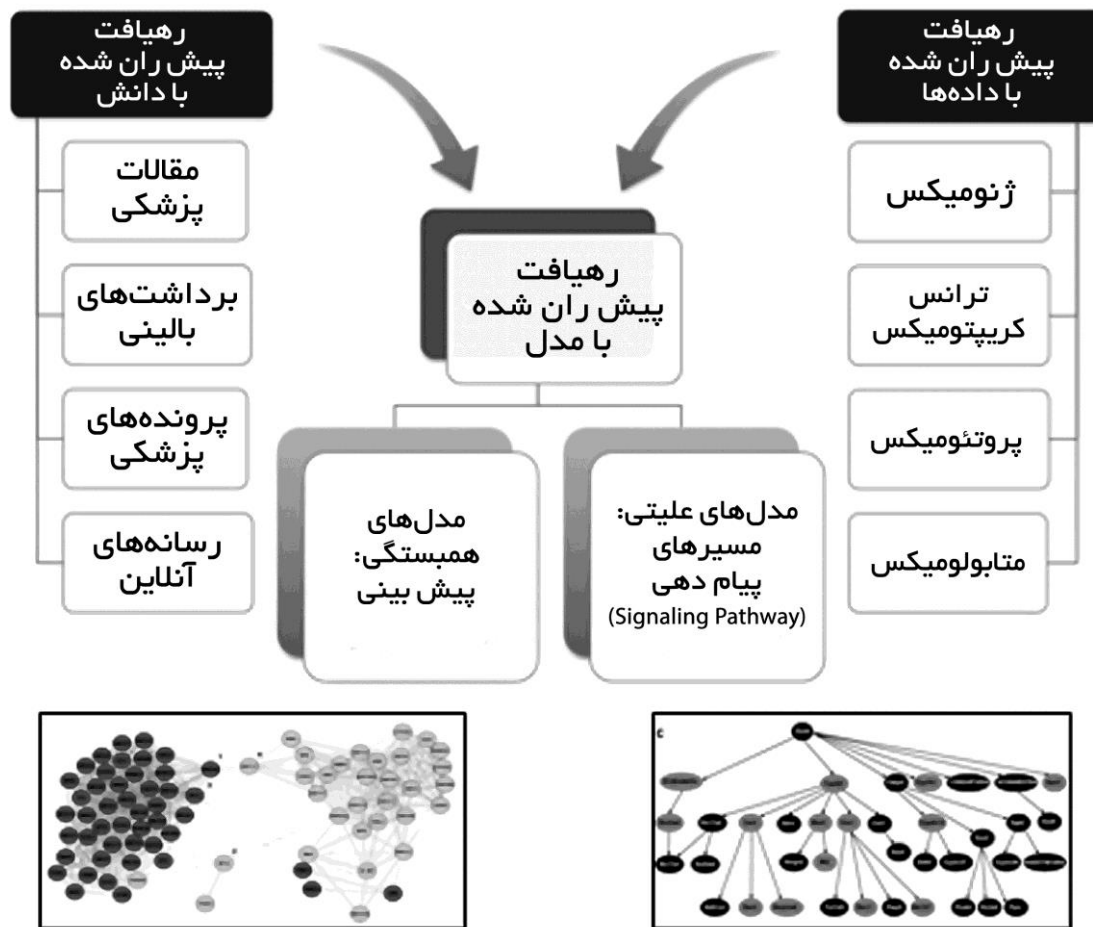
<sup>2</sup> Systems Perturbation

<sup>3</sup> High-Throughput Platforms

<sup>4</sup> High-Throughput

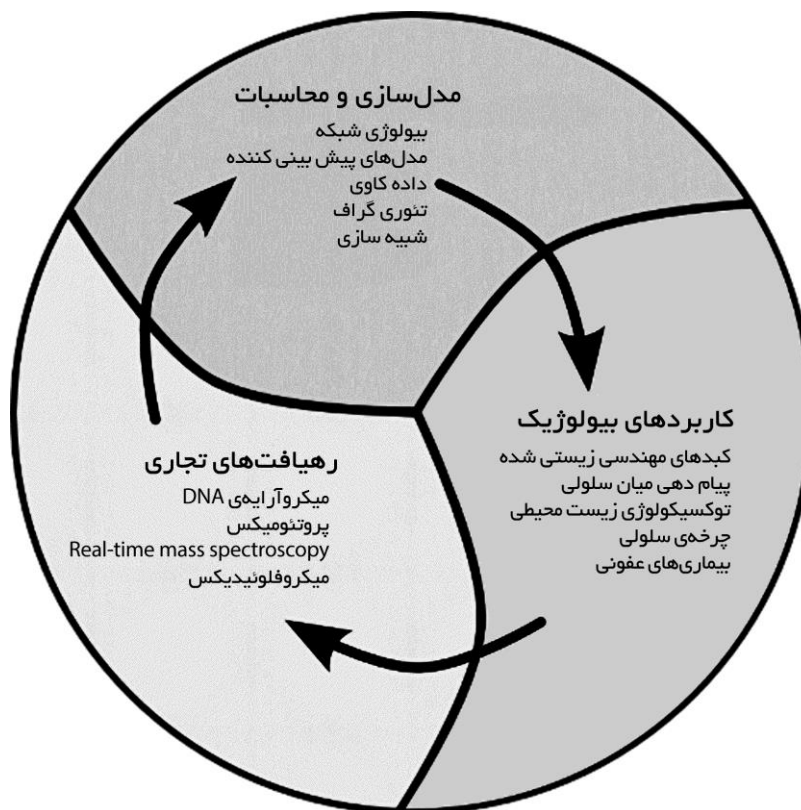
<sup>5</sup> Signal-to-Noise





تصویر ۱۰ - رهیافت پیش ران شده با مدل جهت یکپارچه سازی داده‌های بیولوژیک. رهیافت پیش رانده شده توسط مدل فرضی، دانش زیست پزشکی و داده‌ها را به صورت یک مدل بیماری منفرد ارائه می‌دهد که نشانگر همبستگی‌ها (سمت چپ) و یا علت و اثر (راست) است.

است. دو اصل توسط بیولوژیست‌ها جهت کاهش صدا و افزودن به توان آمار، بنیان گذاشته شد که شامل فیلترها و یکپارچه سازها<sup>۲</sup> می‌شود. فیلترها جهت غربالگری و کاستن از تعداد کاندیداها صورت می‌گیرد که بنیان آن بر اساس پیش فرض‌های بیولوژیک پیرامون پیچیدگی (مانند مدولاریتی، سازمان بندی سلسله مراتبی، پیچیدگی برخاسته از تکامل و توارث) می‌باشد. دیگری در دسترس بودن داده‌های مکمل ژنومیک، ترانس کریپتومیک، پروتئومیک و اینتراکتومیک می‌باشد. به کارگیری موفقیت آمیز این راهبردها در بیماری، می‌تواند به درک تحول برانگیز بیماری‌ها



تصویر ۱۱ - گستره‌های مورد پژوهش در بیولوژی سیستمی برای مهندسی یافت

تقویت پیام به صدا<sup>۱</sup> در بیولوژی سیستم‌های پیچیده، جهت پرده برداری از پیچیدگی، ضروری و شیوه‌های درمانی آنها منجر شود.<sup>۳</sup>

<sup>1</sup> Signal-to-Noise

<sup>2</sup> Integrators

<sup>3</sup> Tian Q, Price ND, Hood L. Systems cancer medicine: towards realization of predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. J Intern Med 2012; 271: 111-21.

<sup>4</sup> Younesi E, Hofmann-Apitius M. From integrative disease modeling to predictive, preventive, personalized and participatory (P4) medicine. EPMA J 2013; 4: 23.

