



فصلنامه علمی - تخصصی دانشجویی بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء (س)

شماره ۴۹ - تابستان ۱۴۰۳

کشف یک آنتی بیوتیک جدید

آغاز غلبه بر مقاومت های آنتی بیوتیکی

نقش بیوتکنولوژی در تولید داروهای نوترکیب
گزارشی از آب و هوا با بیوتکنولوژی
چگونه شخصیت بر بیان ژن های انسان تأثیر می گذارد؟



بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

فصلنامه علمی - تخصصی دانشجویی دانشجویی
بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء (س)

فصلنامه تابستان ۱۴۰۳ - شماره ۴۹
سال نوزدهم



چاپ:

دانشگاه الزهراء (س)

نشانی:

تهران، ونک، دانشگاه الزهراء (س)، ساختمان
معاونت فرهنگی و اجتماعی دانشگاه الزهراء (س)

رایانامه:

DNAmagazine1401@gmail.com

صاحب امتیاز:

انجمن بیوتکنولوژی دانشگاه الزهراء (س)

مدیرمسئول:

سمیرا کامیجانی

سرمدبیر:

یگانه کاظمی

هیئت تحریریه:

فاطمه پورمحمدعلی، کیمیا کلانتری خاندانی

صبارحیمی، امیرحسین قربانی پورمحمدی،

سمیرا ابهدانی

ویراستاری:

سمیرا کامیجانی، دلارام فاخریان اصفهانی

صفحه آرا و طراح جلد:

بیبا سعادتیان مقدم

استاد مشاور:

دکتر ابوالقاسم قدمی

سخن سردبیر

با قدردانی از مخاطب مشتاق و آگاهمان، قدم به چهل و نهمین شماره از نشریه علمی دانشجویی DNA می‌گذاریم.

با پشت‌سر گذاشتن تابستانی از اخبار گوناگون و رنگارنگ بیوتکنولوژی در عرصه‌ی علوم مختلف، در اولین مقاله‌ی این شماره از کشفی تازه و کم‌نظیر سخن به میان می‌آوریم؛ کشف یک آنتی‌بیوتیک جدید که راه را برای مقابله با مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی هموار می‌سازد. در ادامه با این حوزه بیشتر هم صحبت می‌شویم و از ردپای بیوتکنولوژی در تولید داروهای نو ترکیب و اساس و اصول آن می‌خوانیم.

کمی بعد، از ارتباطی کم‌نظیر حرف خواهیم زد که حتی در میان دوستداران این علم کم‌وبیش مورد بی‌توجهی قرار گرفته است؛ تاثیر شگفت‌آور بیوتکنولوژی بر آب‌وهوا. و در انتها این شماره را با سوالی هیجان‌انگیز به پایان می‌رسانیم؛ چگونه شخصیت، بر بیان ژن‌های انسان تاثیر می‌گذارد؟

یگانه کاظمی

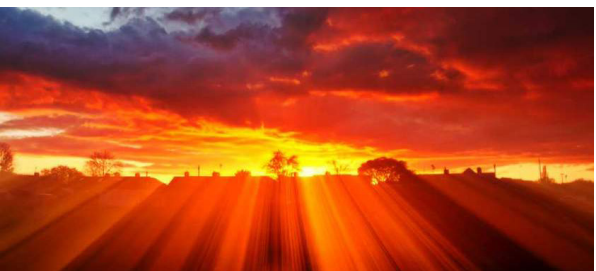
تابستان ۱۴۰۳

فست



کشف یک آنتی بیوتیک جدید؛ آغاز
غلبه بر مقاومت های آنتی بیوتیکی

نقش بیوتکنولوژی در تولید
داروهای نو ترکیب



گزارشی از آب و هوا با بیوتکنولوژی

چگونه شخصیت بر بیان ژن های
انسان تأثیر می گذارد؟



کشف یک آنتی‌بیوتیک جدید؛ آغاز غلبه بر مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی

فاطمه پورمحمدعلی

دانشجوی کارشناسی زیست سلولی و مولکولی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان تبریز

عفونت‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک سالانه بیش از یک میلیون مرگ و میر در سراسر جهان به همراه دارند و انتظار می‌رود این تعداد در دهه‌های آینده افزایش یابد؛ مگر اینکه آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی ساخته شوند. مکانیسم‌های مقاومت (شکل ۲). باکتریها نسبت به آنتی‌بیوتیک‌ها در چند گروه قرار می‌گیرند:

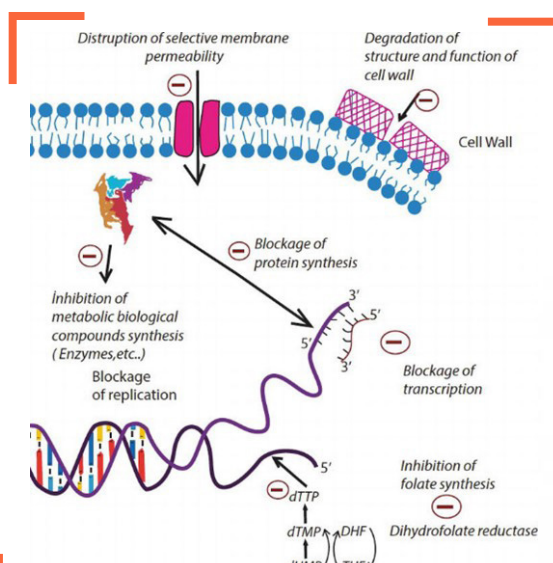
محدود شدن ورود دارو: باکتری‌ها می‌توانند تغییرات ژنتیکی را تجربه کنند که باعث تغییر ساختار پورین‌ها یا پمپ‌های انتقالی می‌شود و این امر منجر به کاهش فعالیت دارو و محدود شدن ورود آن به داخل سلول می‌شود. پمپ‌های خارج کننده (Drug efflux) باکتری‌ها می‌توانند پمپ‌هایی تولید کنند که مسئول خروج آنتی‌بیوتیک‌ها از داخل سلول به خارج هستند. این عملیات به کاهش غلظت داخل سلولی دارو و به تبع آن کاهش تأثیر دارویی منجر می‌شود.

غیرفعال سازی دارو (Drug inactivation) باکتری‌ها می‌توانند آنزیم‌هایی تولید کنند که داروهای آنتی‌بیوتیک را تغییر می‌دهند و به آنها آسیب می‌رسانند. این تغییرات می‌توانند به شکل تغییرات شیمیایی و در نهایت از بین رفتن فعالیت دارو باشند.

۲. **تداخل در عمل سنتز به خصوص پروتئین‌ها:** بعضی آنتی‌بیوتیک‌ها با پیوند به (mRNA) و ریبوزوم و همچنین ایجاد اختلالات در فرایند تولید پروتئین، عملکرد باکتری‌ها را مختل می‌کنند.

۳. **تداخل با ساختار و سازمان‌دهی سلول‌ها:** گروهی از آنتی‌بیوتیک‌ها با ایجاد تغییرات در ساختار و سازمان‌دهی سلول‌های باکتریایی، مانند جلوگیری از تکثیر سلول و یا از طریق آسیب‌رسانی به سلول‌ها، عمل می‌کنند.

۴. **تداخل با فرایندهای متابولیک:** برخی آنتی‌بیوتیک‌ها با تداخل در فرایندهای متابولیک حیاتی مانند تولید انرژی و یا ساختن و بهبود زنجیره‌های DNA، عملکرد باکتری‌ها را مختل می‌کنند.



شکل (۱). عملکردهای آنتی‌بیوتیک در سلول‌های باکتریایی

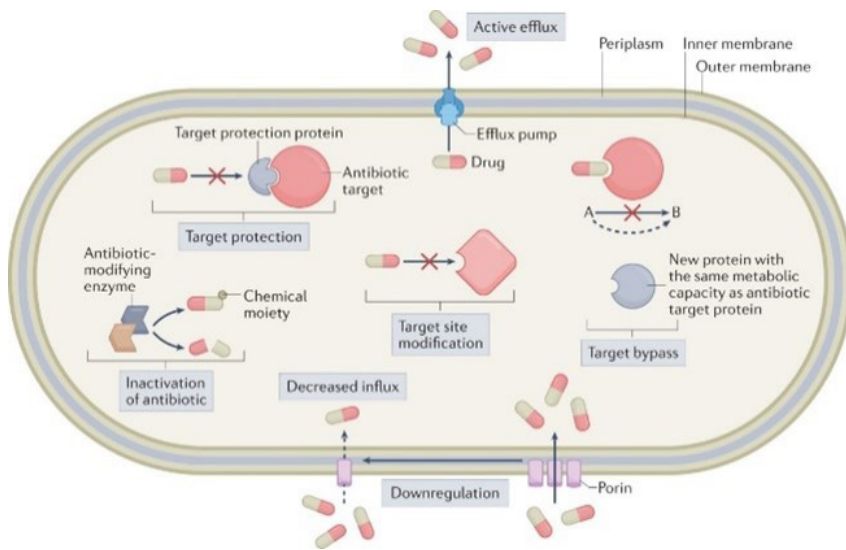
آنتی‌بیوتیک‌ها مهم‌ترین گروه دارویی و یکی از تأثیرگذارترین اختراعات پزشکی قرن بیستم هستند. این داروها به‌طور قطع یک نعمت برای جامعه بشری در مبارزه با باکتری‌ها بوده و میلیون‌ها زندگی را نجات داده‌اند؛ با این حال، تعداد عفونت‌های ناشی از باکتری‌های مقاوم به داروها (MDR) در سراسر جهان در حال افزایش است و تهدید عفونت‌های غیرقابل درمان از آغاز قرن بیست و یکم در حال ظهور است.

مکانیسم عمل آنتی‌بیوتیک‌ها شامل چندین روش است که با تداخل در فرایندهای زیستی میکروب‌ها و ایجاد آسیب‌های غیر قابل برگشت، منجر به کاهش توانایی زنده ماندن و تکثیر آنها می‌شود (شکل ۱). این مکانیسم‌ها به‌طور کلی در چند دسته‌بندی زیر قرار می‌گیرند:

۱. **ایجاد آسیب‌ها به سلول‌های باکتریایی:**

آنتی‌بیوتیک‌ها می‌توانند به‌طور مستقیم به سلول‌های باکتریایی آسیب بزنند و از طریق این روش سلول‌ها را از کار انداخته و یا از تکثیر آنها جلوگیری کنند.





شکل (۲). مثالی از مکانیسم‌های ایجاد مقاومت باکتری نسبت به آنتی بیوتیک ها

عفونت‌های باکتریایی مقاوم به آنتی‌بیوتیک سالانه بیش از یک میلیون مرگ و میر در سراسر جهان به همراه دارند و انتظار می‌رود این تعداد در دهه‌های آینده افزایش یابد؛ مگر اینکه آنتی‌بیوتیک‌های جدیدی ساخته شوند. مکانیسم‌های مقاومت (شکل ۲). باکتریها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها در چند گروه قرار می‌گیرند: محدود شدن ورود دارو: باکتری‌ها می‌توانند تغییرات ژنتیکی را تجربه کنند که باعث تغییر ساختار پورین‌ها یا پمپ‌های انتقالی می‌شود و این امر منجر به کاهش فعالیت دارو و محدود شدن ورود آن به داخل سلول می‌شود. پمپ‌های خارج کننده (Drug efflux) باکتری‌ها می‌توانند پمپ‌هایی تولید کنند که مسئول خروج آنتی بیوتیک‌ها از داخل سلول به خارج هستند. این عملیات به کاهش غلظت داخل سلولی دارو و به تبع آن کاهش تأثیر دارویی منجر می‌شود.

غیرفعال سازی دارو (Drug inactivation) باکتری‌ها می‌توانند آنزیم‌هایی تولید کنند که داروهای آنتی بیوتیک را تغییر می‌دهند و به آنها آسیب می‌رسانند. این تغییرات می‌توانند به شکل تغییرات شیمیایی و در نهایت از بین رفتن فعالیت دارو باشند.

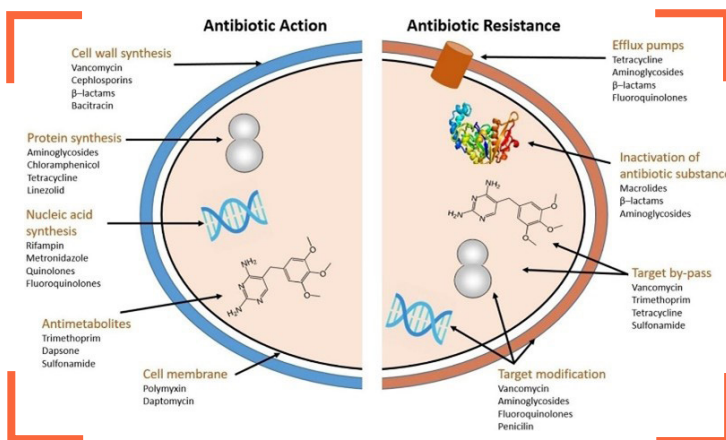
تغییر شکل در مولکول‌های هدف آنتی بیوتیک (Drug target modification) باکتری‌ها می‌توانند تغییراتی در ساختار پروتئین‌های هدف دارو ایجاد کنند که این امر به کاهش پیوند بین دارو و مولکول هدف منجر می‌شود و در نتیجه کاهش تأثیر دارویی را به دنبال دارد.

استراتژی‌های درمانی علیه مقاومت آنتی بیوتیکی:

۱. استفاده از چند دارو با هدف‌گیری چند مسیر: داروهایی در این روش به همراه یکدیگر استفاده می‌شوند که روی مسیرهای مختلف زیستی تأثیر می‌گذارند تا مقاومت را کاهش دهند.
۲. استفاده از داروهایی که روی یک مسیر مشابه تأثیر می‌گذارند: این روش شامل استفاده از داروهایی است که هرچند روی یک مسیر زیستی مشابه تأثیر می‌گذارند اما مکانیسم عملکردشان متفاوت است.
۳. استفاده از داروهایی که روی یک هدف مشابه تأثیر می‌گذارند: این استراتژی در صورتی استفاده می‌شود که داروهای مختلف روی یک هدف مولکولی

برای این کار استفاده می‌کنند. ۴. استفاده از رویکردهای چندگانه در موارد عفونت‌های چند عاملی: در مواردی که به عفونت‌هایی که از طریق چند میکروب مختلف ایجاد شده‌اند، نیاز به استفاده از استراتژی‌های چندگانه است که به هر میکروب از طریق روش‌های مختلف درمانی پاسخ می‌دهند. این استراتژی‌ها کلی‌ترین روش‌های درمانی را ارائه می‌دهند که در مقابل چالش‌های مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها به کار می‌روند؛ با این حال باید توجه داشت که توسعه و استفاده از داروهای جدید و بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی همچنان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

خاص تأثیر می‌گذارند اما از راه‌های شیمیایی مختلفی



شکل (۲): در این شکل تفاوت عملکرد طبیعی آنتی بیوتیک و همچنین ایجاد مقاومت باکتری نسبت به آن نمایش داده شده است.

محققان یک داروی سنتزی طراحی کرده‌اند که تولید پروتئین را در طیف وسیعی از باکتری‌ها متوقف می‌کند. این آنتی‌بیوتیک جدید در برابر سویه‌های باکتریایی مقاوم به دارو در موش‌ها مؤثر بوده است اما هنوز در انسان‌ها آزمایش نشده است.

همانطور که گفتیم بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها با اتصال به ریبوزوم‌های باکتریایی و متوقف کردن عملکرد آنها عمل می‌کنند. ریبوزوم‌ها، پروتئین‌های مورد نیاز سلول‌ها را

می‌سازند. در چند دهه گذشته، باکتری‌ها مکانیزم‌های مختلفی را برای جلوگیری از عدم کارکرد ریبوزوم‌های خود توسط آنتی‌بیوتیک‌ها تکامل داده‌اند. معمولاً تفاوت‌های ژنتیکی منجر به تغییراتی در ترکیب شیمیایی ریبوزوم‌ها می‌شوند که از اتصال آنتی‌بیوتیک‌ها جلوگیری می‌کند. یک تیم تحقیقاتی به رهبری دکتر اندرو مایرز از دانشگاه هاروارد با همکاری دکتر یوری پولیکانوف از دانشگاه ایلینوی در شیکاگو در حال بررسی راه‌هایی برای تغییر آنتی‌بیوتیک‌ها به منظور غلبه بر مقاومت هستند. در یک مطالعه جدید که بخشی از آن توسط NIH تأمین مالی شده است، آنها به بررسی یک کلاس قدیمی از آنتی‌بیوتیک‌ها به نام لینکوزامیدها پرداختند. نتایج آنها در تاریخ ۱۶ فوریه ۲۰۲۴ در مجله Science منتشر شد، آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزامید بر اساس مولکول‌های موجود در طبیعت ساخته شده‌اند و به همین دلیل به آنها داروهای نیمه‌سنتزی گفته می‌شود. تیم تحقیقاتی با استفاده از دانش ساختار مولکولی این آنتی‌بیوتیک‌ها و نحوه اتصال آنها به ریبوزوم‌های باکتریایی ترکیبی کاملاً سنتزی به نام کروزمایسین ایجاد کردند. آنها بلوک‌های سازنده آن را به گونه‌ای انتخاب کردند که شکل دقیقی را ایجاد کند که به طور محکم به ریبوزوم‌ها متصل شود. آنها دریافتند که کروزمایسین در باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی مؤثر است. باکتری‌های گرم منفی به ویژه با درمان با آنتی‌بیوتیک‌های موجود مشکل دارند. این دارو همچنین در سویه‌های مقاوم به سایر آنتی‌بیوتیک‌های لینکوزامید مؤثر بوده و با استفاده از کریستالوگرافی اشعه ایکس بررسی کردند که چگونه کروزمایسین بر دو مکانیزم مقاومت رایج غلبه می‌کند که دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها را شکست می‌دهند. آنها ساختارهای بلوری کروزمایسین را در

ترکیب با دو ریبوزوم به دست آوردند که توسط ژن‌های مقاومت ضد میکروبی مختلف تغییر یافته بودند. این ساختارها تغییرات کوچک بین آنتی‌بیوتیک جدید و ریبوزوم‌ها را نشان دادند که امکان اتصال محکم را فراهم می‌کند. محققان سپس کروزمایسین را در موش‌هایی با عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک *Staphylococcus aureus* آزمایش کردند. وقتی با داروی جدید درمان شدند، از ده موش، ده تای آنها به مدت هفت روز پس از عفونت با دوز کشنده باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک زنده ماندند؛ در مقابل نه موش از ده تای آنها که هیچ دارویی دریافت نکردند در عرض دو روز از عفونت مردند. کروزمایسین همچنین رشد باکتری‌ها را در موش‌های مبتلا به *Escherichia coli* و *Pseudomonas aeruginosa* مقاوم به آنتی‌بیوتیک سرکوب کرد. هنگامی که در سلول‌های انسانی کشت شده آزمایش شد، کروزمایسین آسیب قابل توجهی ایجاد نکرد.

محققان اکنون در تلاش هستند تا به کمک شتاب دهنده‌های بیوتکنولوژی دارو را به سمت آزمایش‌های بالینی نزدیک‌تر کنند. دکتر مایرز می‌گوید: «ما هنوز نمی‌دانیم که آیا کروزمایسین و داروهای مشابه آن در انسان‌ها ایمن و مؤثر هستند یا خیر؛ اما نتایج ما نشان می‌دهد که فعالیت ضد باکتریایی به طور قابل توجهی در برابر تعداد زیادی از سویه‌های باکتریایی پاتولوژیک که هر سال بیش از یک میلیون نفر را می‌کشند در مقایسه با آنتی‌بیوتیک‌های تأیید شده بالینی بهبود یافته است.»



منابع:



نقش بیوتکنولوژی در تولید داروهای نو ترکیب

کیمیا کلانتری خاندانی

دکتر داروساز

زیست داروها، پروتئین‌ها (از جمله آنتی بادی‌های مونوکلونال) و نوکلئیک اسیدهایی (DNA، RNA) و یا الیگونوکلوئوتیدها) هستند که با اهداف درمانی یا تشخیصی و با روش‌هایی به جز استخراج مستقیم از منابع مهندسی نشده از منابع زیستی تولید می‌شوند. این داروها توانایی درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها را داشته و دارای اختصاصیت بالا و در نتیجه عوارض جانبی کمتری هستند (۱). این داروها با استفاده از علم بیوتکنولوژی و تکنیک‌هایی مانند مهندسی ژنتیک، فناوری هیبریدوما و انتقال ژن تولید شده‌اند (۲). از مهمترین زیست داروها می‌توان به سیتوکین‌ها، آنزیم‌ها، هورون‌ها، فاکتورهای انعقاد، واکسن‌ها، آنتی بادی‌های مونوکلونال و پپتیدهای درمانی اشاره کرد (۱). اولین زیست داروی تایید شده برای اهداف درمانی، انسولین تهیه شده در باکتری اشرشیا کلای با روش نو ترکیب در سال ۱۹۸۲ موفقی به کسب تاییدیه شد (۳)؛ از آن پس زیست داروها انقلاب بزرگی در روش‌های درمان بسیاری از بیماری‌ها ایجاد کردند و استفاده از آنها در تمام شاخه‌های علم پزشکی در حال افزایش است. در سال‌های اخیر بازار زیست داروها رشد چشمگیری نسبت به

سایر داروها داشته و به دلیل افزایش نیاز به این داروها به نظر این رشد ادامه دار خواهد بود (۴).
تکنولوژی‌های DNA نو ترکیب (rDNA) (مهندسی ژنتیک، پروتئین و متابولیک) تولید طیف گسترده‌ای از پپتیدها، پروتئین‌ها و محصولات بیوشیمیایی از سلول‌ها را ممکن کرده است. این تکنولوژی حدوداً ۳۵ ساله، یکی از مهمترین تکنولوژی‌های ابداع شده در قرن ۲۰ میلادی به شمار می‌رود (۵). محصولات دارویی و آنزیم‌های صنعتی اولین محصولات بیوتکنولوژیک تولید شده با DNA نو ترکیب در بازار جهانی به شمار می‌روند. تولید پروتئین‌های نو ترکیب هترولوگ در باکتری‌ها، مخمرها، حشرات و سلول‌های پستانداران میسر است (۵). انتخاب سلول میزبان بستگی به ویژگی‌های ذاتی پروتئین و شیوه تولید آن دارد.

زیست داروها در قیاس با داروهای شیمیایی

سایز میانگین این دو دسته دارویی باهم تفاوت زیادی دارد؛ در حالی که داروهای شیمیایی سنتز شده سایز به نسبت کوچکی دارند (برای مثال جرم مولکولی آسپرین ۱۸۰ دالتون است) به صورت کلی زیست داروها ماکرومولکول‌های پیچیده‌ای با سایز بسیار بزرگتر و ساختارهای بسیار پیچیده تری هستند (مثلاً جرم مولکولی اینترفرون بتا ۱۹ کیلودالتون است)؛ علاوه بر این زیست داروها باید فعالیت بیولوژیکی مناسبی داشته باشند (۶) به دلیل اینکه اکثر زیست داروها در موجودات زنده تولید می‌شوند، احتمال وجود ناخالصی در داروهای بیولوژیک نسبت به داروهای شیمیایی بالاتر است. تولید این داروها و کنترل کیفیت و اثربخشی آنها با داروهای

شیمیایی تفاوت فاحشی دارد. اکثر داروهای زیستی نسل اول مونوکلونال آنتی بادی‌های موشی مهندسی نشده یا پروتئین‌های ساده ای هستند که توالی آمینواسیدی یکسانی با پروتئین‌های طبیعی انسانی داشتند. نسل دوم زیست داروها مهندسی شده هستند. مهندسی کردن می‌تواند منجر به ایجاد تغییراتی در توالی اسیدهای آمینه و میزان گلکوزیله شدن گلیکوپروتئین‌ها شود (۷). هدف از این مهندسی می‌تواند ایجاد تغییرات در پروفایل ایمنولوژیک یا فارماکوکینتیک پروتئین‌ها و یا ایجاد محصولات ترکیبی نوآور باشد (۷).

انواع زیست داروها:

از زیست داروها برای اهداف مختلفی مانند درمان سرطان‌ها، درمان عفونت‌های ویروسی، درمان دیابت و درمان بیماری‌های خودایمنی

مانند ام‌اس و روماتوئید آرتریت استفاده می‌شود. زیست داروها را می‌توان به گروه‌های مختلف دسته بندی کرد.

۱) سایتوکین‌ها: سایتوکین‌ها مولکول‌های هورمون مانندی هستند که واکنش‌های بین سلولی را کنترل کرده و سلولهای سیستم ایمنی مانند لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها را فعال می‌کنند. یکی از این سایتوکین‌ها اینترلوکین-۲ (IL-2) است. اینترلوکین-۲ باعث تحریک شدن سلول‌های لنفوسیت T می‌شود. یکی از واریانت‌های IL-2 نوترکیب برای درمان سرطان کلیه تاییدیه FDA دارد (۸).

۲) آنزیم‌ها: پروتئین‌های پیچیده ای هستند که بدون آن که دچار تغییر شوند، مولکول‌های دیگر را تغییر می‌دهند. از مهمترین آنزیم‌هایی که به صورت نوترکیب ساخته می‌شوند، می‌توان به آلتیلاز (حل کننده لخته‌های خونی) و فاکتور IX (درمان هموفیلی) اشاره کرد. ۳) هورمون‌ها: باعث انتقال پیام‌ها بین سلولها می‌شوند. انسولین و هورمون رشد انسانی از مهمترین هورمون‌های نوترکیب هستند.

۴) واکسن‌ها: میکروارگانیسم‌ها یا اجزایی از آنها هستند که باعث ایجاد مقاومت به بیماری‌ها و تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند. بسیاری از واکسن‌ها از جمله واکسن هپاتیت B با روش‌های بیوتکنولوژی ساخته می‌شوند.

۵) آنتی بادی‌های مونوکلونال: این آنتی بادی‌ها کاربردهای زیادی در درمان سرطان، لوکمی، آسم، روماتوئید آرتریت، پسوریازیس و التهاب دستگاه گوارش دارند.

کاربردهای بسیار زیادی برای این آنتی بادی‌ها در حال ظهور است.

کاربرد علم بیوانفورماتیک در تولید داروهای نوترکیب

تکنیک‌های محاسباتی بر اساس بیوانفورماتیک کمک شایانی به طراحی دارو و انتخاب کاندیداهای دارویی با پروفایل عوارض جانبی بهتر می‌کند. دانشمندان با استفاده از تکنیک‌های بیوانفورماتیک می‌توانند جهش‌های تک نقطه‌ای را شناسایی کرده و الگوریتم‌های طراحی پرایمر را برای طراحی فرم‌های بهبود یافته پرایمرهای جدیدتر، ژن‌ها و نوکلئوتیدها استفاده کنند (۹). روش‌های بیوانفورماتیک شبیه سازی، شناسایی و پیش‌بینی پیشروی بیماری‌ها و پاسخ‌های کاندیداها به دارو را تسهیل می‌سازند و جهت بررسی کاربردها، پروفایل عوارض جانبی و اثر داروهای جدید و داروهای موجود در بازار استفاده می‌شوند (۱۰). یکی دیگر از اهداف این علم، پیدا کردن کاربردهای جدید برای داروهای موجود در بازار، داروهای خارج شده از بازار و داروهای در دست تحقیق است. این امر، امری هزینه بر و نیازمند مطالعات بالینی با ریسک بالاست. علم بیوانفورماتیک با شناسایی و تشخیص اختصاصیت اهداف مختلف سرعت این کار را بالا می‌برد (۱۱).

کاربردهای بیوتکنولوژی در تولید

داروهای نوترکیب:

بدن انسان هزاران پروتئین و آنزیم تولید می‌کند که هر کدام از آنها برای کارکرد طبیعی بدن مورد نیاز هستند و کمبود یا عملکرد ناقص آنها منجر به ایجاد اختلال در بدن می‌شود (۱۲). یکی از راه‌های درمان این اختلالات بالا بردن غلظت این پروتئین‌ها در بدن از طریق مصرف آنهاست. این پروتئین‌های درمانی باید دارای خلوص بسیار بالا باشند. داشتن یک سیستم صنعتی ساده و ارزان و بدون آلودگی در مقیاس بزرگ لازمه این امر است (۱۳).

تولید پروتئین‌های نوترکیب با اختصاصیت بالاتر، پوتنسی بیشتر و عوارض جانبی کمتر از مهمترین اهداف بیوتکنولوژی است. این امر با دستکاری توالی آمینواسیدی و ترکیب پروتئین‌ها و پپتیدهایی با اهداف درمانی مشترک امکان پذیر شده است. به دلیل استفاده از علم بیوتکنولوژی برای مهندسی ساختار پروتئین‌ها، نسل جدید پروتئین‌های نوترکیب دارای پایداری بالاتر و مزایای بیشتری به نسبت نسل‌های قبلی می‌باشد (۱۴).

تولید زیست داروها

تولید زیست داروها یک فرایند پیچیده و دارای متغیرهای زیاد است. این داروها را می‌توان در سلول‌های میکروبی مانند اشرشیا کلای یا مخمرها، سلول‌های پستانداران، سلول‌های گیاهی و گیاهان خزه ای در بیوراکتورهای مختلف مانند فوتوبیوراکتورها تولید نمود (۱۵). تولید زیست داروها دارای دو مرحله اصلی می‌باشد: مراحل بالادستی و مراحل پایین دستی. مراحل بالادستی شامل کشت و نگهداری از سلول‌ها و مراحل پایین دستی شامل جداسازی‌های فیزیکی و شیمیایی جداسازی و تخلیص محصول از ترکیبات پیچیده کشت سلولی می‌باشد (۱). پروتئین‌هایی که برای فعالیت نیازمند گلکوزیله شدن می‌باشند به طور معمول از سلول‌های میزبان پستانداران و قارچ‌ها استفاده می‌شود. ساکارومایسز سرویزیه و پیچیا پاستوریس از معمول ترین محیط‌های قارچی هستند که تولید پروتئین‌ها با قیمت پایین را میسر می‌سازند برای پروتئین‌های سنگین تر از ۵۰ کیلودالتون مناسب هستند و عمل گلکوزیله کردن را می‌توانند انجام دهند. یکی از پرطرفدارترین سیستم‌ها برای تولید پروتئین‌های گلکوزیله شده، سلول‌های پستانداران است. حیوان‌هایی که به صورت ژنتیکی دستکاری شده‌اند، توانایی ترشح پروتئین‌ها از طریق شیر، خون و ادرار را دارند. همچنین گیاهان دستکاری شده

می‌توانند بسیاری از پروتئین‌های نوترکیب را تولید کنند (۱۶).

انسولین‌های آسپارت و گلارژین توسط تکنولوژی DNA نوترکیب در مخمر پیکیا پاستوریس تهیه می‌شوند. اریتروپویتین آلفا که یک گلیکوپروتئین نوترکیب است نیز توسط این تکنولوژی تولید و عملکردی مشابه اریتروپویتین طبیعی دارد. استرپتوکیناز نیز تولد همین تکنولوژی در باکتری اشرشیا کلای تولید شده و یک زنجیره پلی پپتیدی گلکوزیله نشده می‌باشد.

تولید پروتئین‌های نوترکیب با کلون کردن ژن مورد نظر در وکتور آغاز می‌شود؛ سپس این وکتور به میزبان بیانی انتقال یافته و پس از انجام مراحل بالادستی و پایین دستی، پروتئین تخلیص و فرموله می‌شود (۱۷). در هر میزبان بیانی دو فاکتور مهم وجود دارد: پروسه تولید و میزبان تولید. در هنگام انتخاب میزبان باید سازگاری ژن و میزبان، ویژگی‌های پروتئین بیان شده و ویژگی‌های میزبان باید در نظر گرفته شود (۱۸). تفاوت‌های کلیدی بین میزبان‌های بیانی شامل میزبان تولید پروتئین و مکانیزم تغییرات پس از بیان تاثیر شایانی در انتخاب میزبان می‌گذارند (۱۹). میزبان‌های میکروبی مانند قارچ‌ها و باکتری‌ها به دلیل تحقیقات زیاد انجام شده، شرایط کشت آسان و شرایط آسان پایین دستی مورد توجه بسیاری هستند. این سیستم‌ها برای پروتئین‌های گلکوزیله نشده مناسب هستند ولی چون برخی پروتئین‌ها نیازمند تغییرات پس از بیان هستند، از سیستم‌های یوکاریوتی استفاده می‌شود (۲۰). اشرشیا کلای رایج ترین سیستم بیانی پروتئین‌های نوترکیب است. سی درصد محصولات درمانی تولید شده در سیستم‌های هترولوگ در سال ۲۰۱۲ در این باکتری بیان شده بود. این به دلیل کینتیک رشد مطلوب در دسترس بودن و مقرون به صرفه بودن محیط کشت لازم برای تخمیر و پروسه سریع ترنسفورماسیون در این باکتری است.

ژنتیک و بیولوژی این باکتری شناخته شده است و بنابراین دستکاری ژنتیکی آن ممکن است (۲۱). قارچ‌ها به دلیل پاتوژن نبودن، آسانی بالا بردن مقیاس و فولد کردن مناسب پروتئین‌ها و تغییرات پس از بیان از باکتری‌ها پیشی گرفته‌اند (۲۲) به صورت معمول وکتورهای پلاسمیدی جهت ایجاد کلون‌های نوترکیب استفاده می‌شوند. وکتورهای تجاری شامل pET، pUC و pQE می‌باشند. هنگام انتخاب وکتور مناسب باید به تعداد و سازگاری آن توجه نمود (۲۳).

جمع بندی:

پیشرفت‌های حاصل شده در علم DNA نوترکیب استفاده از میزبان‌های جایگزین برای تولید داروهای نوترکیب را تسهیل کرده است. این تکنولوژی روز به روز در حال پیشرفت بوده و ترکیب علم میکروبیولوژی با دانش بیوتکنولوژی روش‌های بسیاری را برای تولید پروتئین‌های نوترکیب به جهان معرفی کرده است. این روش‌ها شامل تکنولوژی تخمیر، مهندسی متابولیک، وکتورهای جدید و روش‌های جدید کلونینگ می‌باشند. بازار محصولات نوترکیب روز به روز در حال گسترش است و پیشرفت علم بیوتکنولوژی کمک شایانی به این گسترش می‌کند.



منابع:

گزارشی از آبوهوا با بیوتکنولوژی

صبارحیمی / امیرحسین قربانی پورمحمدی دانشجوین بیوتکنولوژی دانشگاه تهران مرکز

محصول برای اهداف عملی استفاده می‌کند» تعریف می‌کند. این فناوری را می‌توان برای همه اشکال حیات از ویروس‌ها و باکتری‌ها گرفته تا حیوانات و گیاهان به کار برد. این شامل طیف گسترده‌ای از ابزارها، از دستکاری ژنتیکی تا استفاده از میکروارگانیسم‌ها برای تولید محصولات کشاورزی سازگار با محیط زیست است. حال می‌خواهیم بدانیم چگونه بیوتکنولوژی به کاهش تغییرات آب و هوایی کمک می‌کند:

بیوتکنولوژی ایجاد ارگانیسم‌های اصلاح شده ژنتیکی (GMOs) را تسهیل می‌کند که در برابر آفات، بیماری‌ها، خشکسالی و دمای شدید مقاومت بیشتری دارند.

«حفاظت از خاک» و سیاست مشترک کشاورزی رهبری این مسئولیت را برعهده دارد که همگی بخشی از «موافقت سبز اروپایی» هستند. قرارداد سبز به عنوان طرحی برای تغییر سیاست‌های اروپا به سمت یک اقتصاد دایره‌ای خنثی از آب و هوا عمل می‌کند. هدف اصلی آن کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای حداقل تا ۵۵ درصد تا سال ۲۰۳۰ است. استراتژی «مزرعه تا چنگال» با هدف کاهش ۵۰ درصدی استفاده از آفت‌کش‌های شیمیایی، کاهش ۲۰ درصدی کود و مواد مغذی اضافی و اقدامات دیگر برای به حداقل رساندن آلودگی خاک، آب و هوا مکمل این امر است. به طور مشابه، ایالات متحده دستور کار نوآوری کشاورزی را در فوریه ۲۰۲۰ با هدف افزایش تولید کشاورزی و در عین حال به حداقل رساندن اثرات زیست محیطی این بخش معرفی کرد.

سازمان خواربار و کشاورزی (FAO) بیوتکنولوژی را به عنوان «هر تکنیکی که از موجودات زنده یا مواد به دست آمده از آن موجودات برای ایجاد یا اصلاح یک

بیوتکنولوژی در مقابله با تغییرات آب و هوایی با ارائه راه‌حل‌های نوآورانه‌ای نقش اساسی دارد که تاب‌آوری کشاورزی را تقویت می‌کند، انتشار گازهای گلخانه‌ای را کاهش می‌دهد و شیوه‌های کشاورزی پایدار را حمایت می‌کند. این شامل توسعه محصولات دستکاری شده ژنتیکی می‌شود که در برابر آفات، بیماری‌ها، خشکسالی و دماهای شدید مقاوم‌تر هستند، همچنین محرک‌های زیستی و کودهای زیستی که جذب مواد مغذی و سلامت خاک را افزایش می‌دهند. این پیشرفت‌ها نه تنها ردپای کربن در فرآیندهای کشاورزی را کاهش می‌دهد بلکه عملکرد را افزایش می‌دهد و کیفیت محصول را بهبود می‌بخشد و در عین حال نیاز به محصولات شیمیایی را به حداقل می‌رساند. این رویکرد جامع همگی با هدف بهبود بهره‌وری کشاورزی و در عین حال به حداقل رساندن اثرات زیست محیطی هستند.

تغییر به سمت استراتژی‌های کاهش تغییرات آب و هوایی دیگر یک انتخاب نیست بلکه یک ضرورت است. اتحادیه اروپا با ابتکاراتی مانند استراتژی «تنوع زیستی»، طرح «از مزرعه تا چنگال»،

این پیشرفت‌ها نه تنها ردپای کربن در عملیات کشاورزی را کاهش می‌دهد، بلکه عملکرد محصول و کیفیت محصول را افزایش می‌دهد و در عین حال وابستگی به نهاده‌های شیمیایی را کاهش می‌دهد. به عنوان مثال محصولات مقاوم در برابر آفات مهندسی شده اند، به کاربردهای کمتر آفت کش نیاز دارند که منجر به کاهش مصرف سوخت فسیلی و کاهش انتشار CO₂ می‌شود. استفاده از محصولات مقاوم به حشرات به تنهایی منجر به کاهش قابل توجه حدود ۳۷ میلیون کیلوگرم مواد فعال آفت کش در سال ۲۰۱۱ شده است که به کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای کمک می‌کند.

بیوتکنولوژی فراتر از مهندسی ژنتیک است و شامل محرک‌های زیستی و کودهای زیستی می‌شود که نقش مهمی در کاهش تغییرات آب و هوا دارند.

تجزیه کربن و سلامت خاک یکی از مزایای قابل توجه بیوتکنولوژی توانایی آن در افزایش تجزیه کربن در سیستم‌های کشاورزی است. گیاهان از طریق روابط همزیستی با میکروارگانیسم‌هایی مانند قارچ‌های میکوریزی می‌توانند کربن را از ریشه خود به خاک منتقل کنند، جایی

که برای مدت طولانی ذخیره می‌شود. این فرایند نه تنها گازهای گلخانه‌ای اتمسفر را کاهش می‌دهد، بلکه ساختار و سلامت خاک را نیز بهبود می‌بخشد. به عنوان مثال، قارچ میکوریزا *Glomus* *iranicum var. tenuiphyarum* توانایی گیاهان را برای جذب دی اکسید کربن در طول فتوسنتز افزایش می‌دهد و به ذخیره طولانی مدت کربن در خاک کمک می‌کند. بیوتکنولوژی همچنین ساختار و خواص فیزیکی خاک را بهبود می‌بخشد. میکروارگانیسم‌ها نقش مهمی در تشکیل خاکدانه‌های پایدار دارند که برای کیفیت، تکامل و حفاظت خاک ضروری هستند و از طریق کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای منجر به مزایای زیست‌محیطی می‌شوند؛ علاوه بر این، این راه‌حل‌های بیوتکنولوژیکی تحمل گیاهان را به تنش‌های زیستی (از آفات، عوامل بیماری‌زا، و غیره) و تنش غیرزیستی (از عوامل محیطی مانند خشکی و شوری) افزایش می‌دهند و در نتیجه نیاز به نهاده‌های کشاورزی اضافی را کاهش می‌دهند.

رویکردهای نوآورانه برای کاهش تغییرات آب و هوا

بیوتکنولوژی همچنین در توسعه راهبردهای مختلف برای مبارزه با تغییرات آب و هوایی مفید است:

۱. تولید انرژی زیستی: فرآیندهای بیوتکنولوژیکی می‌توانند زیست توده را به منابع انرژی تجدیدپذیر مانند سوخت‌های زیستی

تبدیل کنند و در نتیجه وابستگی به سوخت‌های فسیلی را کاهش دهند که سهم عمده‌ای در انتشار گازهای گلخانه‌ای دارند. سوخت‌های زیستی پیشرفته که از منابع زیست توده غیرغذایی تولید می‌شوند، می‌توانند ردپای کربن حمل و نقل را بیشتر کاهش دهند.

۲. کاهش ضایعات: میکروارگانیسم‌های دستکاری شده ژنتیکی می‌توانند به طور موثر زباله‌ها و آلاینده‌ها را تجزیه کنند، انتشار متان را از محل‌های دفن زباله کاهش دهند و به محیط‌های پاک تر کمک کنند.

۳. محصولات مقاوم در برابر آب و هوا: بیوتکنولوژی توسعه محصولات را امکان پذیر می‌کند که بتوانند در برابر استرس‌های مرتبط با آب و هوا، مانند خشکسالی و سیل مقاومت کنند و امنیت غذایی را بدون نیاز به تغییر بیشتر زمین تضمین می‌کند که اغلب منجر به جنگل زدایی و انتشار بیشتر CO₂ می‌شود.

۴. محافظت از آب: گیاهان اصلاح شده ژنتیکی که به آب کمتری نیاز دارند یا از آب به طور موثرتری استفاده می‌کنند، می‌توانند به حفظ این منبع حیاتی در میان الگوهای آب و هوایی در حال تغییر کمک کنند از طریق مهندسی ژنتیک می‌توان گیاهانی را توسعه داد که به آب کمتری نیاز دارند یا در استفاده از آب کارآمدتر هستند و به حفظ این منبع گرانبها در مواجهه با تغییر الگوهای بارش و افزایش تقاضا کمک می‌کند.

۵. کنترل آلودگی: راه‌حل‌های بیوتکنولوژیکی را می‌توان برای پاکسازی آلاینده‌های موجود در هوا و آب، با استفاده از میکروارگانیسم‌های مهندسی شده آلاینده‌ها را در بدنه‌های آبی تجزیه می‌کنند و اثرات زیست محیطی فعالیت‌های صنعتی کاهش می‌دهند.



۶. کاهش انتشار متان

نوآوری در بیوتکنولوژی می‌تواند به کاهش انتشار متان از دام که یک گاز گلخانه‌ای قوی است کمک کند.

۷. قابلیت اسیدی شدن اقیانوس:

بیوتکنولوژی می‌تواند به توسعه ارگانیس‌های دریایی که در برابر اثرات اسیدی شدن اقیانوس‌ها تاب آورتر هستند، کمک کند که نتیجه مستقیم افزایش سطح CO₂ در اتمسفر است.

۸. پایش آب و هوا:

ابزارهای بیوتکنولوژیکی می‌توانند حسگرها و سیستم‌های نظارتی را برای ردیابی پارامترهای تغییرات آب و هوا، مانند دما و سطح CO₂ ایجاد کنند که به توسعه استراتژی‌های کاهش موثر کمک می‌کند.

۹. ویرایش ژن:

تکنیک‌هایی مانند CRISPR-Cas⁹ تغییرات ژنتیکی دقیقی را امکان پذیر می‌کند و امکان ایجاد ارگانیس‌هایی را فراهم می‌کند که برای سازگاری با شرایط متغیر محیطی و افزایش جذب کرین مناسب تر باشند.

به طور خلاصه، بیوتکنولوژی یک رویکرد چند وجهی برای کاهش تغییرات آب و هوایی از طریق توسعه محصولات انعطاف‌پذیر، کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای، و معرفی ابزارهای بیوتکنولوژیکی نوآورانه ارائه می‌کند. این پیشرفت‌ها نه تنها پایداری کشاورزی را افزایش می‌دهد بلکه به اهداف زیست محیطی گسترده تر نیز کمک می‌کند.



منابع:

چگونه شخصیت بر بیان ژن های انسان تأثیر می گذارد؟

سمیرا بهدانی
دکتری تخصصی بیوتکنولوژی
دانشگاه الزهرا (س)

پیچیدگی تعاملات ژن و بیان ژن

شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد ژن ها به صورت مجزا عمل نمی کنند بلکه شبکه های پردازش اطلاعات گسترده و پیچیده ای از ژن ها، پروتئین ها و مولکول های کوچک را تشکیل می دهند [۳-۱] در انسان ها، این شبکه ها به عنوان ماژول های کاربردی تخصصی، خودسازماندهی می شوند که با روشن و خاموش کردن یکدیگر برای انطباق با شرایط خارجی و درونی در حال تغییر بطور مشترک تعامل دارند. [۴، ۵] چنین تعاملات بازخورد متقابلی، انتقال اطلاعات [۶] را هماهنگ می کند؛ در نتیجه رشد سالم و طول عمر فرد را با وجود عوامل استرس زا ارتقا می دهد. [۷، ۸]

به عنوان مثال، آپوپتوز نوعی مرگ برنامه ریزی شده سلولی است که در ارگانسیم های چند سلولی رخ می دهد و با محافظت از سلول ها در برابر محرک های تهدید کننده، نقش مهمی در توسعه و کنترل هموستاز بافت ایفا می کند. مرگ سلولی از طریق دو مسیر تعاملی اصلی، یک مسیر بیرونی (با واسطه گیرنده مرگ) و یک مسیر درونی (با واسطه میتوکندری) اجرا می شود. [۹-۱۱] این فرآیندها به شدت توسط تنظیم کننده های مثبت و منفی کنترل می شوند که سیگنال های گیرنده مرگ را فعال یا مهار می کنند. [۹-۱۳]

یکی از این تنظیم کننده ها، مولکول بازدارنده Fas-Apoptotic

(FAIM) است که نقش مهمی در فرآیندهای عصبی، از جمله تحریک ناشی

از Neurotrophin در رشد Neurite و انتقال سیناپسی، علاوه بر نقش آن به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده مرگ دارد. [۹، ۱۴] microRNA miR-۱-۳p مستقیماً مسیرهای FAIM را تنظیم می کند؛ [۹] علاوه بر این microRNA ها (miRNAs) و نوروتروفین ها یکدیگر را تنظیم می کنند و در نتیجه تعاملات مثبت و منفی را در مسیرهای سیگنالینگ خود یکپارچه می کنند. [۱۴]

چنین ماژول های تعاملی، بسیاری از مولکول های متنوع و اغلب چند منظوره را



گرد هم می آورند که وقتی به طور مشترک کار می کنند عملکردهای نوظهور جدیدی را ممکن می سازند؛ [۱۵] به نوبه خود ماژول های مختلف با عملکردهای متمایز می توانند با یکدیگر تعامل داشته باشند تا شبکه های پردازش اطلاعات هماهنگ را تشکیل دهند که پاسخ های یکپارچه به شرایط در حال تغییر را به روش هایی انعطاف پذیر، کارآمد، مشارکتی و... (یعنی بیان غیرقابل پیش بینی و خلاقانه پتانسیل بدون محدودیت مشخص) را همانطور که در تکامل برجسته است ممکن می سازد؛ [۶، ۱۶] در نتیجه عملکردهای انطباقی پیچیده سیستم های بیولوژیکی هم به مولکول های تشکیل دهنده خاص آنها و هم به اطلاعات رمزگذاری شده در سازمان دهی شبکه های چند ماژولار پویا بستگی دارد، همانطور که برای یادگیری در مغز برجسته است. [۴، ۱۷]

در نتیجه نقش حیاتی اطلاعات رمزگذاری شده در شبکه های پیچیده، تنوع مستقل در یک ژن به ندرت برای ایجاد یا محافظت در برابر بیماری لازم یا کافی است. [۵، ۱۸، ۱۹] حتی در موارد نادری که یک ژن تنها یک علت کافی یا یک عامل خطر اصلی برای بیماری است، بیان فنوتیپی آن توسط فعل و انفعالات بین چندین ژن دیگر و عوامل محیطی تعدیل می شود. [۱۹، ۲۰]

به عنوان مثال، ژن TP۵۳ پروتئین ۳۹۳ آمینو اسیدی به نام p۵۳ را کد می کند که نقش کلیدی در مسیر آپوپتوز ذاتی دارد و به دلیل موقعیتش در شبکه ای از فاکتورهای رونویسی (TFs) به عنوان سرکوب کننده تومور عمل می کند.

[۴، ۲۱] ژن TP۵۳ در نیمی از سرطان‌های انسان جهش یافته است به آن لقب «نگهبان ژنوم» داده‌اند زیرا از تکثیر سلول‌های دارای DNA آسیب دیده جلوگیری می‌کند و در نتیجه یکپارچگی ژنوم را حفظ می‌کند [۲۱]. در پاسخ به عوامل استرس‌زای سلولی مختلف، p۵۳ رونویسی اهداف انتخابی مورد نیاز برای اشکال مختلف استرس سلولی، مانند ترمیم DNA، توقف چرخه سلولی، آپوپتوزیا پیری را فعال می‌کند. [۲۲] این عملکردهای انتخابی ویژگی‌های خود پروتئین p۵۳ هستند، اما نه p۵۳ و نه شبکه آن نمی‌توانند به تنهایی به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور عمل کنند؛ [۴] بنابراین هم مجموعه‌های تعاملی ژن‌ها و هم مجموعه‌های یکپارچه‌ای از شبکه‌های بیولوژیکی تعاملی به عنوان سیستم‌های همزیستی شناخته شده‌اند که مطلوب هستند؛ زیرا سازگاری را در ترکیب افزایش می‌دهند [۴]. چنین ویژگی‌های شبکه همزیستی فراتر از ارگاناسم‌های منفرد در همه حوزه‌های زندگی به جوامع اجتماعی و اکولوژیکی و بیوسفر سیاره‌ای گسترش می‌یابد و سلسله مراتبی تودرتو از سیستم‌های بیولوژیکی پیچیده را ایجاد می‌کند. [۲۳-۲۶]

منابع شواهد تنظیم پیچیده بیان ژن شناخت و درک روبرو رشد نقش حیاتی شبکه‌های عملکردی پیچیده به جای ژن‌های

مستقل، از چندین خط شواهد به دست آمده است که مراحل مختلف بیان ژن را هدف قرار می‌دهند. بیان ژن یک فرآیند پیچیده شامل هماهنگی رویدادهای پویا است که در سطوح مختلف تحت تنظیم و ادغام هستند که هر کدام دارای مراحل متعددی است: سطح رونویسی از DNA به RNA (یعنی شروع رونویسی، طول شدن و خاتمه)، سطح پس از رونویسی (یعنی جابجایی RNA، پیوند و پایداری)، سطح ترجمه از RNA به پروتئین‌ها (شروع ترجمه، افزایش طول و پایان) و سطح پس از ترجمه (پیوند پروتئین، جابجایی، پایداری و تغییرات کووالانسی). [۲۷]

TF‌هایی که به DNA ژنومی متصل می‌شوند و پروتئین‌ها را جذب یا متصل می‌کنند و همچنین تنظیم اصلاح اپی‌ژنتیکی کروماتین و RNA، DNA و پروتئین‌های سازنده آن، تأثیرات اصلی بر تنظیم رونویسی هستند. [۲۷، ۲۸] فعل و انفعالات ژن MiRNA مهم‌ترین تأثیرات پس از تنظیم رونویسی است. [۲۷، ۲۸] پروفایل ژنومی بیان ژن با استفاده از تجزیه و تحلیل ریزآرایه یا توالی RNA، ابزارهایی را ارائه کرده است که برای شناسایی الگوهای پیچیده تعامل بین انواع مختلف ژن و محیط مفید هستند. [۲۹] مطالعات پروفایل بیان ژن شامل اندازه‌گیری بیان هزاران ژن در یک ارگاناسم به طور همزمان

است. این مطالعات نشان داده‌اند که ژن‌ها اغلب در الگوهای بیان می‌شوند که نشان می‌دهد آن‌ها اجزای یک شبکه عملکردی هستند. این فعل و انفعالات پیچیده هم سطح بیان ژن و هم تغییرات اپی‌ژنتیکی را که بر سلامت و بیماری تأثیر می‌گذارد، تنظیم می‌کند. [۱۹]

شواهد مستقیمی مبنی بر اینکه ژن‌ها، رونوشت‌های RNA، پروتئین‌ها و سایر مولکول‌ها در شبکه‌های پیچیده عمل می‌کنند از مطالعات هریک از اجزای پردازش تنظیمی در بیان ژن به دست آمده است به عنوان مثال، آزمایش‌های حذف ژن شامل حذف یک ژن واحد در یک ارگاناسم است. هنگامی که یک ژن حذف می‌شود، می‌تواند تأثیر شگرفی بر بیان ژن‌های دیگر داشته باشد که با آن در یک شبکه عملکردی تعامل دارند. [۳۰] آزمایش‌های حذف ژن شواهد مستقیمی از شبکه‌های تعاملی مدولار ارائه می‌دهند؛ اما محدود به حیوانات آزمایشی است که پیچیدگی مغز انسان را منعکس نمی‌کنند [۳۱، ۳۲] یا ویژگی‌های احساسی، شناختی و اجتماعی که نیاز به خودآگاهی دارند. [۳۱-۳۳]

حدود ۶۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارد که همگی از DNA تشکیل شده‌اند. ۲۰۰۰۰ مورد از آن‌ها به RNA‌هایی رونویسی می‌شوند که پروتئین‌ها را کد می‌کنند در حالی که ۴۳۰۰۰ مورد دیگر به RNA‌های غیرکدکننده پروتئین (ncRNAs) رونویسی می‌شوند که عملکردهای تنظیمی مختلفی را





انجام می‌دهند. [۳۵، ۳۴، ۷]

در اولین مرحله تنظیمی بیان ژن، TFها اطلاعات رمزگذاری شده در کد ژنومی را با تنظیم رونویسی توالی‌های DNA به توالی‌های RNA تفسیر می‌کنند. TFها پروتئین‌هایی هستند که توالی‌های DNA خاصی را برای کنترل کروماتین و رونویسی شناسایی کرده و به آنها متصل می‌شوند. [۳۶، ۳۷]

هر TF در انسان به طور متوسط به بیش از ۱۰۰ ژن مختلف متصل می‌شود، که نشان می‌دهد تعاملات ژن TF، شبکه‌های عملکردی پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهد [۳۷، ۳۸]. TFها همچنین انواع دیگری از پروتئین‌ها را متصل یا جذب می‌کنند که در تنظیم رونویسی با آنها همکاری می‌کنند. این پروتئین‌ها شامل بازسازی‌کننده‌های کروماتین، کوفاکتورها و فاکتورهای شروع رونویسی هستند که به هماهنگ کردن جزئیات فضایی و زمانی بیان ژن کمک می‌کنند. [۳۸] TFها حتی فرآیندهای عملکردی ظاهراً نامرتب را برای یک عملکرد نوظهور به هم مرتبط می‌کنند که وقتی در یک شبکه تعاملی هماهنگ می‌شوند، ایجاد می‌شوند؛ حتی زمانی که این فرآیندهای مختلف ژن‌های مشترکی ندارند. [۳۸]

پیوند جایگزین ۲۰۰۰ ژن کدکننده پروتئین در ژنوم انسان، mRNAهای متعددی را برای هر ژن تولید می‌کند و در نتیجه به طور متوسط ۴ یا بیش‌تر پروتئین از هر ژن تولید می‌شود. ۸۰ تا ۱۰۰ هزار پروتئین سلولی که با اتصال جایگزین در زمینه‌های مختلف تولید می‌شوند در بسیاری از شبکه‌های عملکردی با یکدیگر تعامل دارند، نه اینکه مستقل عمل کنند. [۳۹]

بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) مرتبط با تفاوت‌های فردی در سلامت و بیماری یا نزدیک به رابط‌های پروتئین-پروتئین رخ می‌دهند. [۳۵، ۴۰] اینچنین SNPها اغلب بر تغییرات بعد از ترجمه پروتئین‌ها مانند فسفوریلاسیون، یوبی‌کوئیتیناسیون، متیلاسیون، استیلاسیون و گلیکوزیلاسیون تأثیر می‌گذارند که بر خطر صفات و اختلالات پیچیده تأثیر می‌گذارد؛ [۴۱]

در نتیجه درک کامل از تنظیم بیان ژن باید روابط مشترک ژن‌ها با شبکه‌های برهم‌کنش پروتئین-پروتئین را در نظر بگیرد؛ زیرا فعالیت‌های تنظیم شده انواع مختلف پروتئین‌ها از جمله آنزیم‌ها، گیرنده‌ها و TFها هستند که بر فنوتیپ‌ها و توسعه آنها تأثیر می‌گذارند. [۴۲، ۴۳]

پس از رونویسی واریانت‌های DNA در ژنوم به RNAها (انواع تنظیم‌کننده کدکننده یا غیرکدکننده پروتئین)، واریته‌های RNA غیرکدکننده (ncRNA) تأثیرات نظارتی قوی بر میزان بیان ژن و محلی‌سازی بیان مشترک دارند. در سطح پس از رونویسی miRNAها با RNAهای طولانی غیرکدکننده (lncRNA) و سایر ژن‌ها در شبکه‌های عملکردی بزرگ در تمام اشکال حیات، با حفاظت‌ها و تفاوت‌های قابل‌توجهی در میان حوزه‌های حیات و در فیلوژنز در تعامل هستند. [۲۷، ۴۴-۴۶]

miRNAها ncRNAهای کوچکی

هستند که بیان ژن را از طریق بی‌ثباتی mRNA و سرکوب ترجمه تنظیم می‌کنند. [۴۷، ۴۸] آنها نقش عمده‌ای در رشد مغز انسان سالم و در پاتوژنز مرتبط با مغز اختلالات روانی، دژنراتیو و روانپزشکی دارند. [۴۹] تقریباً نیمی از miRNAهای انسانی در مغز بیان می‌شوند که در آن فرآیندهای عصبی اساسی از جمله نوروژنز و نوروپلاستیسیته را تنظیم می‌کنند. [۵۰]

این miRNAها اجزای حیاتی شبکه‌های ژنی هستند که نوروژنز بزرگسالان را تنظیم می‌کنند که برای یادگیری و حافظه مهم است [۵۱]. MiRNAها همچنین در هماهنگی با lncRNAها کار می‌کنند تا تعیین کنند کدام ژن در همان سلول‌ها یا مناطق عملکردی متمایز بیان می‌شوند. [۷] انقلاب پسا ژنومی: تمرکز بر تنظیم شبکه‌های بیان ژن پس از توالی‌یابی کامل ژنوم انسان و بسیاری از موجودات دیگر اهمیت تنظیم بیان ژن و تغییرات اپی‌ژنتیکی مشخص شد. یک تغییر پارادایم در چگونگی درک تکامل و توسعه فنوتیپ‌ها در سلامت

تا سال ۲۰۰۰ مشخص شد که حیوانات miRNAهای بسیاری را تکامل داده‌اند که شبکه‌هایی از ژن‌های تعاملی را سازماندهی می‌کنند که به نوبه خود پیچیدگی ساختاری و عملکردی بیش‌تری را نسبت به گیاهان ممکن می‌سازد. [۴۴، ۵۲]

علاوه بر این، ظهور علم شبکه در قرن بیست و یکم ابزارهای ریاضی را برای توصیف ساختار و کنترل دینامیکی سیستم‌های پیچیده برای اولین بار فراهم کرد. [۵۴-۵۶]

دانشمندان شبکه دریافتند که مدولار بودن روزافزون شبکه‌های بیان ژن، پردازش اطلاعات کارآمد را امکان‌پذیر می‌کند که مبادله در شبکه‌های پیچیده بین پیچیدگی توپولوژیکی (یعنی بیان هماهنگ چند منطقه‌ای و همکاری عملکردی) و هزینه‌های افزایش اتصال ساختاری را بهینه می‌کند [۵۷] به عنوان مثال، نشان داده شده است که پردازش اطلاعات از اصول طراحی مدولار پیروی می‌کند که در مغز انسان - Fractal-like با بیان ژن موضعی در مناطق مختلف مغز است [۵۷] که مشابه سازماندهی شبکه‌های متابولیک در مقیاس افراد به

کل زیست‌کره است. [۲۵]

این مشاهدات، ژنتیک‌دانان مولکولی را ملزم کرده است که «نگرش خود به جهان را مجدد سازمان‌دهی کنند» [۴۴، ۵۲] تا الگویی را بپذیرند که در آن بیان ژن توسط شبکه‌های پردازش اطلاعات پیچیده تنظیم می‌شود که به‌طور پویا سازگار هستند [۲۷، ۵۸] و به‌طور کارآمدی ماژول‌های تعاملی خودشان را دارند [۵۹]

سازمان‌دهی می‌شوند و به‌طور مشترک یکدیگر را روشن و خاموش می‌کنند تا به شرایط متغیر به شیوه‌ای وابسته به زمینه پاسخ دهند [۶، ۹، ۶۰]. این تغییر چشمگیر در دیدگاه، «انقلاب پسا ژنومی» نامیده شده است. [۱۹]

به جای اینکه به روابط یک به یک بین یک ژن در ژنوم و عملکردهای آن فکر کنیم همان‌طور که در مطالعات اولیه ژنومی انجام شد اکنون به‌طور گسترده تشخیص داده شده است که اطلاعات ذخیره شده در DNA به گونه‌ای رمزگذاری شده است که می‌تواند با تنظیم افتراقی بیان ژن و تغییرات اپی‌ژنتیکی منجر به توالی‌های مختلفی از رویدادها در شرایط محیطی مختلف شود. به عبارت دیگر، رمزگشایی اطلاعات رمزگذاری شده در ژنوم نیازمند در نظر گرفتن فرآیندهایی است که توسط آن بیان ژن و تغییرات اپی‌ژنتیکی در توالی‌های رشدی طراحی شده و توسط شبکه‌های چند ماژولار پیچیده تحت شرایط متغیر تنظیم می‌شوند. [۱۳۰]

افزایش سطح هوشیاری در تکامل انسان
ظهور خودآگاهی در Homo sapiens های مدرن، خود یک تغییر اساسی در

شرایط نظارتی داخلی و خارجی است. [۷]

۸، ۱۸، [۶۱-۶۶] چگونه انسان‌ها توانستند بیان ژن، رشد زیستی، روانی-اجتماعی و سلامت خود را تنظیم کنند؟ پژوهشگران سه سیستم یادگیری و حافظه را شناسایی کردند که در شخصیت انسان نهفته است که طی مراحل تدریجی تکامل یافتند: شرطی‌سازی انجمنی و اکشن‌پذیری هیجانی و عادات، خودکنترلی عمدی و خودآگاهی خلاق. [۷، ۶۴، ۶۵] پژوهشگران توانستند این سه سیستم را از نظر سازمان‌دهی فنوتیپی مبتنی بر شخصیت و شبکه‌های تعامل ژنوتیپی-محیطی [۶۴]، پویایی رشد در رابطه با بهزیستی جسمی، ذهنی، اجتماعی و معنوی [۶۱، ۶۲، ۶۶-۶۸]، ارزش‌های اجتماعی [۶۶، ۶۹، ۷۰] و اتصال عملکردی مغز متمایز کنند. [۸]

پویایی رشد شخصیت با فعل و انفعالات بازخوردی در میان بسیاری از تأثیرات بیوژنتیکی، روانی اجتماعی، محیطی و اجتماعی فرهنگی پیچیده است؛ [۶۳، ۷۲، ۷۳] در نتیجه، توسعه آن فرآیند است. یعنی رشد شخصیت به‌طور ناگهانی در جهش به سطوح بالاتر یا پایین‌تر رفاه در نقاط اوج به دلیل تغییرات در شرایط درونی و بیرونی فرد اتفاق می‌افتد. [۶۳، ۷۴، ۷۵] اجزای شخصیت با تغییراتی در آگاهی تغییر می‌کنند که هوشیاری را افزایش یا کاهش می‌دهد؛ [۶۹، ۷۵، ۷۶] بنابراین رشد شخصیت دارای مراحل متعددی با تغییرات تدریجی در بلوغ و یکبارچگی است. [۷۱]

با این حال هویت یک فرد (یعنی تداوم در زمان علایق، عادات، اهداف و ارزش‌های مشخصه) در بزرگسالان جوان نسبتاً پایدار است؛ در نتیجه همبستگی آزمون-بازآزمایی بین رتبه‌بندی‌های شخصیتی در هر دو ماه و دهه در میان بزرگسالان ۳۰ تا ۵۰ ساله در جمعیت عمومی حدود ۰.۸ باقی می‌ماند. [۷۷] احساس هویت فرد و پیکربندی خلق و خوی مشترک در دوره‌های زمانی طولانی ثابت می‌ماند و



سلول‌های منفرد تا انسان‌های خودآگاه بسیار حفظ شده است.

پژوهشگران دریافته‌اند که شخصیت با یک شبکه یکپارچه مولکولی مرتبط است که چندین ماژول عملکردی تخصصی را تنظیم می‌کند که یکدیگر را از طریق تعاملات متقابل خاموش و روشن می‌کنند. آن‌ها دریافته‌اند که RNAهای رونویسی شده به طور فعال شبکه‌های چند مدولار پیچیده‌ای را ارائه می‌دهد که همه جنبه‌های سیستم‌های زنده را تنظیم می‌کنند به عنوان مدل‌های هولوگرافیک ذهن و بدن به عنوان اجزای تعاملی یک کل که نمی‌توان به بخش‌های عینی و ذهنی مجزا تقلیل داد. [۹۲-۹۴] مدل‌های هولوگرافی سه بعدی هستند؛ نه سلسله مراتبی، همانطور که از یافته‌های قبلی آن‌ها از سه سیستم یادگیری و حافظه زیربنای شخصیت انسان انتظار می‌رود. [۶۴]

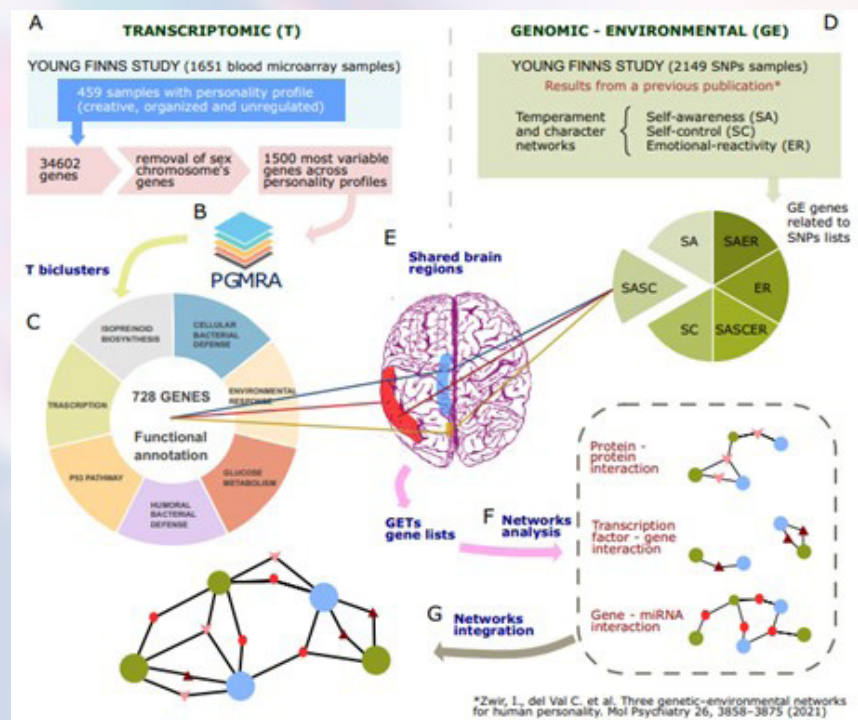
شرطی‌سازی تداعی عواطف اساسی (خلق و خوی) جزء بدن ناخودآگاه شخصیت است در حالی که ضمیر خودآگاه (شخصیت) دارای دو جزء کیفی متفاوت است که ذهن ۱ (یعنی خودکنترلی عمدی، ذهن تحلیلی که استدلال می‌کند. به صورت سلسله مراتبی و قطعی از مفروضات و مشاهدات) و ذهن ۲ (یعنی خودآگاهی خلاق، که شهودی، هولوگرافیک و... است) متمایز کرده‌اند. [۷۵، ۹۰، ۹۸، ۹۹] یافته‌های آن‌ها از پیشنهاد David Bohm، فیزیکدان کوانتومی حمایت می‌کند که RNAها اطلاعات فعالی را منتقل می‌کنند که فرآیندهای سلولی تطبیقی را به صورت هولوگرافیک هدایت می‌کنند. [۹۲-۹۴] آن‌ها همچنین دریافته‌اند که RNAهای مرتبط با LLPS در این شبکه یکپارچه‌سازی مولکولی بسیار غنی شده است: آن‌ها ۳۹٪ از بیش از ۴۰۰۰ ژن در شبکه را در مقایسه با ۱۶٪ از ژن‌ها در کل ژنوم انسان تشکیل می‌دهند. آن‌ها بیش‌تر ژن‌ها را در ماژول‌های عملکردی برای تنظیم عملکرد

تقسیم نشده است، (۲) نقش خودآگاهی از مشارکت یک فرد در وحدت همه هستی [۹۲-۹۵]، که آن‌ها دریافته‌اند که بیان ژن و اپی‌ژنومی را تنظیم می‌کند تا میانجی همه جنبه‌های بهزیستی (جسمی، ذهنی، اجتماعی و معنوی) باشد و (۳) شواهد فزاینده مبنی بر اینکه ریبونوکلیئیک اسیدها از طریق ظرفیت‌هایشان برای جداسازی فاز مایع-مایع (LLPS) و کاتالیز سنتز پروتئین، مولد همه اشکال حیات سلولی روی زمین هستند. [۷۹، ۸۰، ۹۶، ۹۷] RNAهای مرتبط با LLPS محفظه‌های بدون غشاء ایجاد می‌کنند که در آن می‌توانند با سنتز اجزای خود شرایط مورد نیاز برای خودهماندسازی را حفظ کنند که پژوهشگران دریافته‌اند که در تکامل از

شخصیت پیش‌بینی‌کننده قوی سطح کلی رفاه و بارکلی بیماری است؛ [۷۸] برای این اساس درک این نکته مهم است که چگونه پیکربندی‌های یکپارچه شخصیت و خلق و خوی در بزرگسالان که معمولاً شبیه به ویژگی‌ها هستند (یعنی روز به روز و سال به سال پایدار هستند) چگونه می‌توانند نحوه تنظیم عملکرد شخص تحت شرایط متغیر را هماهنگ کنند؟

تجزیه و تحلیل یکپارچه پژوهشگران از ژنومیک، رونویسی و پروتئومیکس شخصیت انسان به آن‌ها این امکان را داده است که سه معمای علمی دیرپای را روشن کنند:

(۱) روابط بین ذهن و بدن [۸۷-۹۱] که به نظر آن‌ها جنبه‌های تعاملی یک کل



شکل ۱. نمودار روش کار پژوهش. یک گردش کار پردازش داده رونویسی (T). تجزیه و تحلیل PGMRA B بر روی داده‌های T و تولید دو خوشه T، C حاشیه‌نویسی عملکردی PGMRA T-biclusters. D مجموعه‌ای از مجموعه‌های ژنی از سه شبکه ژنومی-محیطی (GE) شخصیت انسان از Zwir و همکاران. E نگاهت مجموعه ژن‌های T-biclusters و GE به نواحی مغز با مشخص کردن زیر مجموعه‌های ژن GET. تجزیه و تحلیل تعامل بیولوژیکی GET. F با سه نوع شبکه تعاملی (پروتئین-پروتئین، فاکتورهای رونویسی-ژن‌ها و miRNA ژن)؛ G ادغام شبکه‌های تعاملی برای هر GET. رنگ‌های گره، ژن‌های ترانسکریپتومیک (آبی)، ژن‌های ژنومی-محیطی (سبز) و ژن‌های تازه معرفی‌شده را بر اساس نوع تحلیل شبکه بیوانفورماتیک (قرمز) متمایز می‌کنند. شکل گره زیرگروه مولکولی ژن‌های جدید را از تجزیه و تحلیل شبکه نشان می‌دهد: مثلث (پروتئین)، ستاره (TF) و دایره (miRNA). [۱۳۰]

مغز تشکیل می‌دادند و شواهد جدیدی در مورد نقش آن‌ها در تکامل افزایش انعطاف‌پذیری، هوشیاری و خلاقیت در ۴ میلیارد سال گذشته اضافه کردند؛ در نتیجه شخصیت انسان و شبکه‌های خودتنظیمی آن برای بیان ژن نه تنها به صورت پویا سازگار و خودسازمان‌دهنده هستند؛ بلکه همانطور که در مقدمه بر اساس تئوری قبلی فرض و توضیح داده شد و تحقیقات تجربی ارتقا دهنده سلامت، مشارکت و خلاق هستند؛ [۴، ۶، ۱۶، ۲۶، ۶۹، ۷، ۸، ۶۴، ۶۵، ۶۷، ۶۸] به عبارت دیگر عملکرد انسان به پیکربندی‌های شخصیتی بستگی دارد که نشان‌دهنده سطح خودآگاهی (یعنی بینش) از دیدگاه شخص در مورد وحدت اساسی هستی و آنچه سالم، رضایت‌بخش و معنا دار است. به نوبه خود، خودآگاهی یک فرد انسجام تعاملات میان سه سیستم اصلی یادگیری و حافظه را که شخصیت انسان را تشکیل می‌دهند، شکل می‌دهد و هدایت می‌کند؛ از این رو یافته‌های پژوهشگران در مورد تنظیم بیان ژن تأیید می‌کند که عملکرد سالم شخصیت انسان یک فرآیند بیوپسی-اجتماعی یکپارچه است [۶۷-۶۹، ۷۱] که نمی‌توان آن را به مدل‌های توضیحی ساده‌تر که قطعی هستند تقلیل داد؛ [۶، ۱۶] به طور خاص، آن‌ها تنظیم بیان

ژن را در افراد دارای سه سطح خودآگاهی مقایسه کردند:

(۱) «غیرقانونی»: افرادی که خودآگاهی اندک یا بدون خودآگاهی‌اند (یعنی از نظر عاطفی واکنش‌پذیر هستند و عمدتاً عادات، سنت‌ها و تمایلات غیرمنطقی خود را تحریک می‌کنند.)، (۲) «سازمان یافته»: افراد خودمحور و مادی‌گرا که با استفاده از خودکنترلی عمدی برای تنظیم عادات خود و تعیین اهداف خودخواهانه با استفاده از عقل تحلیلی خود یاد می‌گیرند و (۳) «خلاق»: افراد فرامرکز و خودمتمالی که از خودآگاهی برای درک چگونگی زندگی در هماهنگی معنادار با دیگران، طبیعت یا جهان به عنوان جنبه جدایی‌ناپذیر یک کل بزرگ‌تر استفاده می‌کنند. [۱۳۰]

آن‌ها پیش‌بینی خود را تأیید کردند که تنظیم بیان ژن به شدت تحت تأثیر خودآگاهی (خلاقانه < سازماندهی شده < غیرقابل تنظیم) است، همانطور که قبلاً دریافت شده بود که خودآگاهی به شدت با تمام جنبه‌های بهزیستی (فیزیکی، ذهنی، اجتماعی و معنوی) مرتبط است. [۷، ۶۴، ۶۷، ۷۲، ۱۰۰]

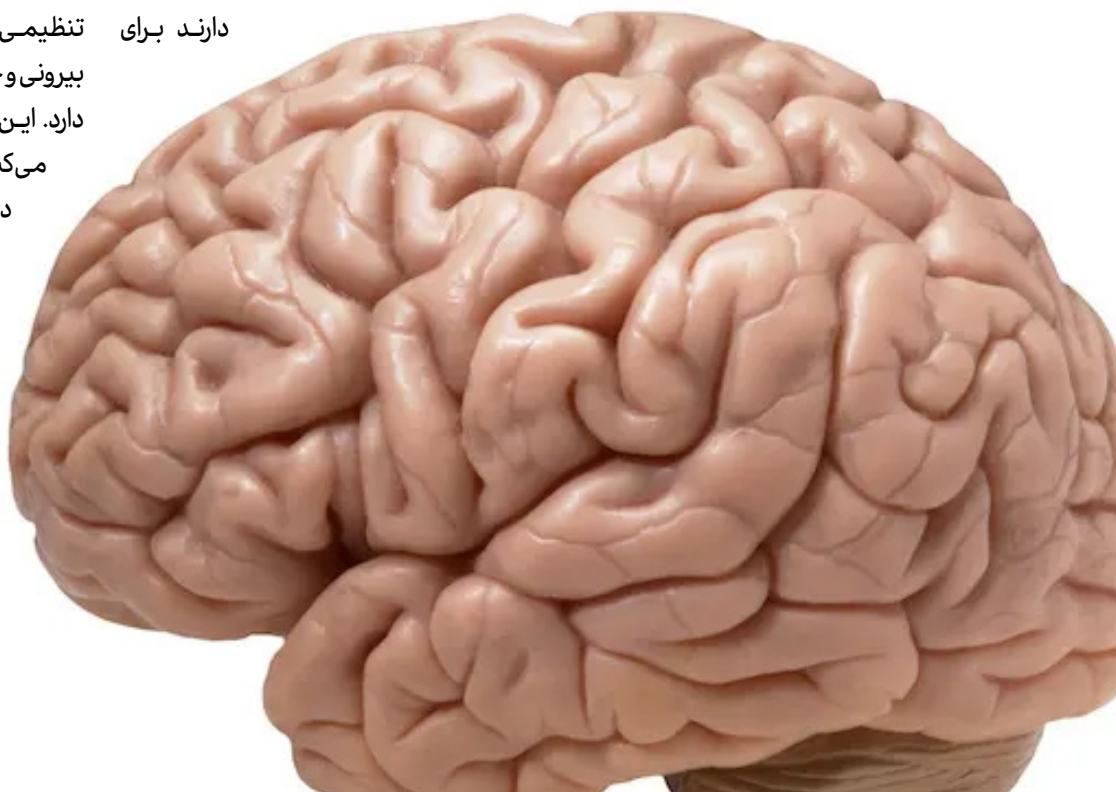
یافته‌های آن‌ها از رونوشت‌شناسی نشان می‌دهد که مدل‌های قطعی [۸۸، ۸۹] که با دیدگاه‌های تقلیل‌گرایانه افراد با شخصیت‌های غیرقابل تنظیم یا سازمان‌یافته مطابقت دارند برای

درک ویژگی‌های اساسی سیستم‌های زنده، مانند خودتکرار-شونده، خودسازماندهی و ... کافی نیستند [۶، ۷، ۱۶، ۶۵، ۶۶، ۹۰، ۱۰۱، ۱۰۲].

تنظیم شبکه‌های بیان ژن توسط خلق و خو و شخصیت انسان

با استفاده از تجزیه و تحلیل شبکه‌ای از اطلاعات ترکیبی ژنومی، رونویسی و پروتئومی، پژوهشگران کشف کردند که شخصیت انسان تعاملات بین دو سیستم چند ماژولار تنظیم‌کننده بیان ژن را تنظیم می‌کند: یک سیستم بیرونی (از پایین به بالا) و یک سیستم درونی (از بالا به پایین). سیستم بیان ژن بیرونی انعطاف‌پذیری پاسخ‌های سریع به سیگنال‌های حسی و احساسی برجسته در مورد شرایط محیطی را به گونه‌ای تنظیم می‌کند که توسط خلق و خوی فرد شکل می‌گیرد؛ در مقابل نظام ذاتی تفسیر مفهومی و مجازی معنای تجربیات را در بستری روایی تنظیم می‌کند که بر اساس هویت و شخصیت فرد شکل می‌گیرد.

ادغام سیستم‌های بیرونی و درونی با بازخورد متقابل بین برجستگی و معنای تغییر شرایط داخلی و خارجی، بیان ژن را برای چندین عملکرد تطبیقی تخصصی که در ژنوم رمزگذاری شده‌اند اما فقط در رونوشت در پاسخ به شرایط تغییر زمینه زیست‌روانی اجتماعی بیان می‌شوند، شکل می‌دهد و هماهنگ می‌کند؛ بنابراین سطح خودآگاهی یک فرد (SA) تأثیر مهمی بر خودتنظیمی واکنش هیجانی (ER) در سیستم بیرونی و خودکنترلی (SC) در سیستم درونی دارد. این یافته‌ها این فرضیه را پیشنهاد می‌کنند که تفاوت‌های خودتنظیمی در بیان ژن به شدت رابطه بین شخصیت افراد و سلامت آن‌ها را واسطه می‌کند که می‌تواند در مطالعات آینده طیف وسیعی از پیامدهای سلامت جسمی، روانی و اجتماعی مورد آزمایش قرار گیرد. [۱۳۰]

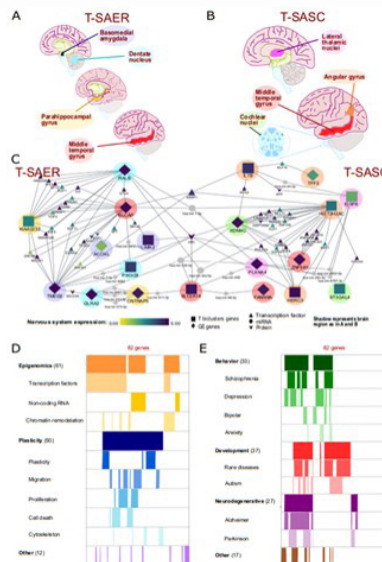




کشف شبکه‌های تنظیمی ژنومی -

محیطی - رونویسی

پژوهشگران در تجزیه و تحلیل شبکه، شبکه بیرونی را با شناسایی ژن‌های رونویسی متغیر (T) کشف کردند که در همان مناطق با ژن‌های مرتبط با تعاملات بین شبکه‌های ژنومی برای خودآگاهی (SA) و واکنش هیجانی (ER) بیان می‌شدند. آن‌ها این شبکه را ابتدا به عنوان شبکه Transcriptomic-Self-Awareness-Emotional (T-SAER) شناسایی کردند. حاشیه نویسی عملکردی تأیید کرد که ناحیه مغز مشخص شده توسط شبکه T-SAER در خود تنظیمی اضطراب توسط ژن‌هایی درگیر است که انعطاف‌پذیری عصبی را تنظیم می‌کنند؛ (شکل ۲A) به همین ترتیب آن‌ها شبکه ذاتی را با شناسایی ژن‌های رونویسی شده با ژن‌های مرتبط با تعاملات بین شبکه‌های ژنومی برای خودآگاهی و کنترل خود کشف کردند. آن‌ها ابتدا آن را به عنوان شبکه T-SASC شناسایی کردند. (شکل ۲B) [۱۳۰]



شکل ۲. تجزیه و تحلیل شبکه‌های T-SAER و T-SASC GET، T-SAER-SASC و T-SASC GET. نواحی مغز مرتبط با ژن‌های T-SAER GET. B. نواحی مغز مرتبط با ژن‌های T-SASC GET. C. ادغام حداقل شبکه‌های T-SAER و T-SASC در یک شبکه ۸۲ ژنی (به نام T-SAER-SASC) توسط شش ژن مشترک در محور مرکزی. D. بیش‌تر توابع ژن مرتبط به دست آمده از متون موجود، نتایج را می‌توان به اپی‌ژنومیک، پلاستیسیته و سایر عملکردها خلاصه کرد. E. بیماری‌های رفتاری، بیماری‌های رشدی و اختلالات عصبی مرتبط با ژن‌ها در شبکه یکپارچه T-SAER-SASC. اشکال گره نشان‌دهنده نوع ژن است که در قسمت پایین زیرشکل (C) نشان داده شده است. تنوع رنگ نشان‌دهنده سطح ویژگی بیان ژن هر نوع مولکولی در سیستم عصبی با توجه به مقادیر پایگاه داده STRINGify است. شیب ویژگی سیستم عصبی از خیلی زیاد (بنفش)، زیاد (آبی)، متوسط (قهوه‌ای)، کم (سبز)، تا خیلی کم (زرد) متغیر است. گره‌های رنگ خاکستری فاقد اطلاعات در مورد ویژگی بیان بافت در STRINGify هستند. سایه‌های دایره‌ای نواحی مختلف مغز را به صورت رنگی در زیرشکل‌های (A, B) نشان می‌دهند. [۱۳۰]

حاشیه نویسی عملکردی نشان داد که مناطق مغز مشخص شده توسط شبکه T-SASC در مناطق مغز برای تولید تفسیر مفهومی و زبان مجازی در خودآگاهی بیان شده است. ژن‌های موجود در آن شبکه، تغییرات اپی‌ژنتیکی و سازگاری‌های وابسته به زمینه را تنظیم می‌کنند برای مثال آنها سازگاری‌های فرآیند را ترویج می‌کنند مانند همکاری و خلاقیت در حالت‌های رفاه همراه با دیدگاه وحدت، یا واکنش‌های تدافعی و التهابی در حالت‌های بیماری همراه با چشم‌انداز جدایی. [۸، ۶۱، ۶۹]

هر دو شبکه تنظیمی بیرونی و درونی برای بیان ژن ترجیحاً در سیستم عصبی بیان می‌شوند؛ به همین ترتیب آن‌ها در کار قبلی متوجه شده بودند که خلق و خو و شخصیت به شدت برای تفاوت‌های فردی در شبکه‌های ارتباطی fMRI مربوط به قشر جلوی مغز و ارتباطات آن با سایر مناطق مغز در انسان‌ها هستند. [۸] ارتباطات شناسایی شده شامل ارتباط خلق و خو با شبکه‌های پایین به بالا برای واکنش حسی و عاطفی (شبکه‌های توجه شکمی و برجسته) و شخصیت با شبکه‌های بالا به پایین برای خودکنترلی (شبکه‌های توجه cingulo-opercular، fronto-parietal و dorsal) بود و خودآگاهی (شبکه حالت پیش فرض). [۸]

یافته‌های فعلی پژوهشگران در مورد نقش شخصیت در تنظیم بیان ژن به خوبی با کار قبلی در مورد روابط قوی بین شخصیت به عنوان یک فنوتیپ روانی اجتماعی [۶۱، ۶۲] و سیستم‌های زیربنایی یادگیری و حافظه [۶۴، ۶۵] و اتصال عملکردی مغز مطابقت دارد. [۸] بنابراین، سازماندهی سیستم‌های تنظیم‌کننده ژن مرتبط با شخصیت به خوبی با سازماندهی پویایی شخصیت به عنوان یک فنوتیپ زیست روانی اجتماعی قابل مشاهده مرتبط با شبکه‌های اتصال عملکردی در مغز انسان مطابقت دارد.

کشف شبکه ادغام مولکولی خلق و خو

مهم‌ترین و جدیدترین کشف پژوهشگران مکانیسمی است که خلق و خو و شخصیت تعاملات متقابل بین شبکه‌های تنظیمی بیرونی و درونی را برای بیان ژن هماهنگ می‌کند که سلامت و رفاه را ارتقا می‌دهند. آن‌ها دریافتند که این دو شبکه شش ژن مشترک دارند: ۳ (hsa-miR) miRNA و ۱-miR (hsa-miR-۳۳۵-۵p) و ۳ (hsa-miR-۳۴a-miR) و پروتئین (SLC۲A۱۴، UBC، و SSRP۱). این شش ژن مشترک امکان ادغام هر دو شبکه را در یک شبکه پردازش اطلاعات منفرد متشکل از ۸۲ ژن فراهم کردند که آن را به عنوان شبکه T-SAER-SASC تعیین کردند. (شکل ۲C) حاشیه‌نویسی عملکردی نشان داد که این ژن‌ها به عنوان مرکز تنظیم‌کننده اصلی عمل می‌کنند که توسط آن شخصیت، انعطاف‌پذیری، رشد و تغییرات اپی‌ژنتیک عصبی را تنظیم می‌کند تا تغییرات تطبیقی در بیان ژن و اپی‌ژنایی را هماهنگ کند. [۱۳۰]

انتقال اطلاعات از خودآگاهی انسان، تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی ماژول‌های تخصصی عملکردی را هماهنگ می‌کند. این ماژول‌های متقابل بسته به آگاهی از تغییرات در معنا و برجستگی شرایط داخلی و خارجی، یکدیگر را روشن و خاموش می‌کنند. هماهنگی این فعالیت، الگوی

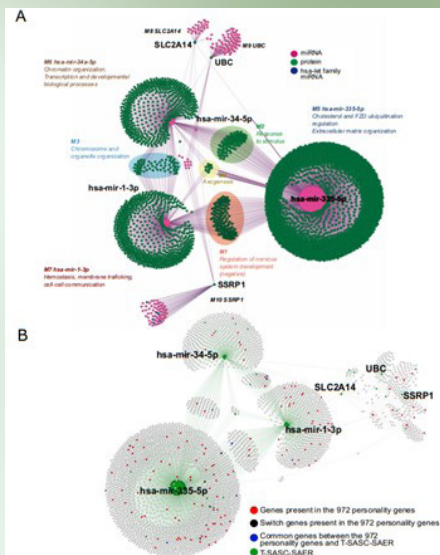
منحصربه‌فرد عملکرد تطبیقی یک فرد را به‌عنوان بیان عینی شخصیت آنها طراحی و تنظیم می‌کند.

به‌طور خاص آن‌ها دریافتند که ۳-hub miRNAs (hsa-miR-۳۳۵-۵p و hsa-miR-۳۴a-miR) ۱۲۹ ژن را با ژن‌های مرتبط با شخصیت شناسایی شده توسط GWAS هماهنگ می‌کنند. قابل توجه است که آن‌ها شش «ژن سوئیچ» (BMP۷، NR۳C۲، RGS۱۳، VPS۸، ZNF۵۰۳، و SLC۴۴A۵) را در میان آن‌ها شناسایی کردند (شکل ۳B). این ژن‌های سوئیچ قبلاً به‌عنوان ژن‌های مرتبط با تغییرات در وضعیت سلامت در میان افراد با مشخصات شخصیتی مشابه توصیف می‌شدند. [۶۱] پنج ژن از شش ژن سوئیچ در یک ماژول تخصصی تنظیم شده توسط ۳۳۵-miRNA has-miR-۵p بودند؛ به همین ترتیب سه ژن کدکننده پروتئین با ۳ خوشه از ۶۱ miRNA دیگر تعامل داشتند که هر کدام دارای عملکردهای تخصصی متمایز بودند. در مجموع متوجه شدند که این شش ژن به‌عنوان یک مرکز هماهنگ‌کننده عمل می‌کنند که به‌طور مستقیم با ۴۱۹۰ ژن سازماندهی شده در ۱۰ ماژول عملکردی تخصصی تعامل دارند (شکل ۳A) که بسیاری از فرآیندهای اساسی شکل‌پذیری، توسعه و تغییرات اپی‌ژنتیکی نوروها را تنظیم می‌کنند. تعداد ژن‌ها در TCMIN با افزودن برهم‌کنش‌های شناخته شده miRNA با lncRNAها به ۴۳۷۶ افزایش یافت که برای در نظر گرفتن ظهور خودآگاهی و خلاقیت در دودمان انسان‌ها مهم است. (شکل ۳B) [۱۳۰]

وجود یک هسته تنظیمی کوچک روشی کارآمد برای ادغام فعل و انفعالات بازخورد متقابل در شبکه‌های بیان ژن چند مدولار فراهم می‌کند که اثرات گسترده‌ای در سراسر سیستم عصبی مرکزی دارد و به نوبه خود روی شخصی

که در یک زمینه بزرگ‌تر و پویا قرار دارد؛ به‌طور خاص وجود یک مرکز مرکزی که از نظر توپولوژیکی با ژن‌های مربوط به شخصیت مرتبط است، انتقال اطلاعات کارآمد را از خودآگاهی یک فرد به مرکز هماهنگ‌کننده ممکن می‌سازد. این یک فرد خودآگاه را قادر می‌سازد تا مطابق با هویت منحصربه‌فرد خود که توسط نمایه شخصیتی و احساسات، اهداف و ارزش‌های مرتبط بیان می‌شود، شرایط در حال تغییر را شکل دهد و با آن سازگار شود. [۷، ۶۹، ۷۵] تنظیم تعاملات متقابل بین برجستگی و معنای رویدادهای در حال تغییر، ظرفیت‌هایی را برای خود سازمان‌دهی پویا که سریع و برگشت‌پذیر است و همچنین برای اپی‌ژنایی فراهم می‌کند که شامل تغییرات پایدار در رشد زیست‌روانی-اجتماعی است. [۶۹، ۷۴، ۷۵]. این دقیقاً با ویژگی‌های تعیین‌کننده شخصیت به‌عنوان سازمانی پویا در درون فرد از سیستم‌های زیست‌روانی-اجتماعی مطابقت دارد که پاسخ‌های آنها را با شرایط درونی و بیرونی همیشه در حال تغییر شکل و تطبیق می‌دهند. [۷۴، ۷۵]

مهم است که بدانیم یافته‌ها مبنی بر اینکه سطح خودآگاهی یک فرد ظرفیت آنها برای تنظیم بیان ژن را به حساب می‌آورد، به این معنا نیست که این فرآیندهای تنظیمی صرفاً انتخاب‌های عمدی هستند که به تأمل آهسته در بیداری بستگی دارد؛ در عوض پیکربندی شخصیتی که تفاوت‌ها در تنظیم بیان ژن را پیش‌بینی می‌کند شامل تغییراتی در دیدگاه شهودی فرد می‌شود که به شدت با تفاوت‌ها در اتصال عملکردی مغز در حالت استراحت مرتبط است و بسیار پایدار است؛ چه فرد بیدار باشد، چه خواب باشد یا بیهوش باشد؛ [۸] به‌عنوان مثال افراد با مشخصات شخصیت خلاق، دیدگاهی خودانگیزانه بر اساس دیدگاهی از وحدت دارند که به‌طور خودکار آن‌ها را به سمت خودگردانی، همکاری و خود



شکل ۳. شبکه ژن تنظیم کننده ادغام مولکولی مزاج-شخصیت (TCMIN). یک شبکه تعاملی PPI و miRNA ژن. B گسترش TCMIN با lncRNAهای شخصیت از Zwir و همکاران. ۲۰۲۱. تجزیه و تحلیل مدولاریته و اهمیت گره با استفاده از الگوریتم آشکارساز جامعه و مرکزیت بردار ویژه با Gephi محاسبه شد. اندازه گره به مرکزیت بردار ویژه گره بستگی دارد. رنگ گره نشان دهنده نوع مولکول است، صورتی برای microRNA، سبز برای پروتئین‌ها، آبی برای خانواده hsa-let-miRNA. ده ماژول عملکردی مختلف با یک افسانه رنگ متفاوت نشان داده شده است. ماژول‌هایی که توسط دو یا سه hub-miRNA تنظیم می‌شوند (hsa-mir-1-3p، hsa-mir-34-5p، hsa-mir-33-5p) با یک رنگ پس‌زمینه اضافی مشخص می‌شوند که عملکردهای تنظیمی مشترک را نشان می‌دهد: M1 (نور نارنجی)، توسعه سیستم عصبی؛ M2 (سبز روشن)، پاسخ به محرک، M3 (آبی روشن)، سازمان نوکلئوزومی و اپی ژن. M4 (زرد روشن)، آکسوزن. گره‌های رنگی نشان دهنده بخش تقاطع ژن‌های شخصیتی ۹۷۲ (Zwir و همکاران) با TCMIN هستند. رنگ‌های مختلف نشان‌دهنده منشأ/عملکرد متفاوت ژن‌های متقاطع هستند: سیاه نشان‌دهنده ژن تغییر شخصیت، آبی نشان‌دهنده اجتماعات بین ژن‌های شخصیتی ۹۷۲ و شبکه T-SASC-SAER است. قرمز نشان دهنده ژن‌های مشترک بین TCMIN و ژن‌های شخصیتی ۹۷۲ است که ژن‌های سوئیچ یا ژن‌های شبکه T-SASC-SAER نیستند. به رنگ سبز ژن‌های T-SASC-SAER ظاهر می‌شوند که بخشی از ژن‌های شخصیتی ۹۷۲ نیستند. [۱۳۰]

RNAهای مربوط به فرآیند جداسازی

فاز مایع-مایع (LLPS)

RNAهای مرتبط با LLPS عملکردهای تخصصی را در اندامک‌های بدون غشاء در سیتوپلاسم یا نوکلئوپلاسم همه سلول‌ها سازماندهی می‌کنند. آن‌ها واکنش‌های بیوشیمیایی را تقسیم‌بندی و هماهنگ می‌کنند، بیان ژن را تنظیم می‌کنند و در سیگنال‌دهی شرکت می‌کنند.

تایید شده است که RNAهای مرتبط با LLPS بطور قابل توجهی در شبکه یکپارچه‌سازی مولکولی با استفاده از RPS، یک پایگاه داده جامع از RNAهای درگیر در LLPS، غنی شده‌اند. [۸۲] ژن‌های مرتبط با LLPS ۳۹ درصد از ۴۳۷۶ ژن در TCMIN را در مقایسه با ۱۵٫۷ درصد از ۶۱۰۳۵ ژن در کل ژنوم انسان تشکیل می‌دهند. ۵۱ درصد از ژن‌های تنظیم‌شده توسط hsa-miR-1-miRNA RNA-۳p های مرتبط با LLPS با کارایی بالا هستند و همچنین ۳۷ تا ۳۹ درصد ژن‌هایی که توسط دو miRNA hub دیگر تنظیم می‌شوند. بیش از نیمی از ژن‌های موجود در ماژول‌های عملکردی که توسط miRNA های hub چندگانه تنظیم می‌شوند، RNA های مرتبط با LLPS هستند از جمله ماژول‌هایی برای تنظیم رشد سیستم عصبی (۵۹٪)، واکنش‌پذیری محرک (۵۸٪)، سازمان‌دهی کروموزوم و اندامک (۵۳٪)، و آکسوزن (۶۳٪). (شکل ۳) [۱۳۰]

متعالی برمی‌انگیزد از جمله توانایی کنار گذاشتن مبارزات عمودی در شکل کامل، چنین حالت پیشرفته‌ای از آگاهی به عنوان «هوش خودکار»، «آگاهی بدون انتخاب» یا «آگاهی از وحدت» توصیف شده است؛ [۶۶، ۶۹، ۱۰۳] در نتیجه همه جنبه‌های سلامت را می‌توان با رشد خودآگاهی ارتقا داد. [۶۹] **تکامل افزایش پیچیدگی، انعطاف‌پذیری و آگاهی**

تکامل فنوتیپی با تکامل سیستم‌های تنظیم‌کننده بیان ژن مرتبط است؛ [۲۷] بنابراین پژوهشگران پیش‌بینی‌هایی درباره اهمیت انواع خاصی از ژن‌ها انجام دادند که احتمالاً در طول مراحل افزایشی در تکامل مکانیسم‌های تنظیمی بیان ژن حفظ می‌شوند از جمله چهار مرحله اصلی تکاملی:

(۱) جداسازی فاز مایع-مایع (LLPS)، که یک فرآیند مولکولی پری‌بیوتیک است که توسط آن RNAهای کدکننده پروتئین و غیرکدکننده بخش‌های بدون غشاء تشکیل می‌دهند و در فرآیندهای درون سلولی همه اشکال حیات سلولی حفظ شده است. [۷۹-۸۴] (۲) سازمان کروماتین و اتصال TF به DNA، که با توسعه ارگانیسم‌های چند سلولی مرتبط است و به دلیل توانایی آن در تفسیر اطلاعات رمزگذاری شده در DNA به شیوه‌ای انعطاف‌پذیر و وابسته به زمینه حفظ می‌شود. [۲۷، ۲۸، ۸۵] (۳) فعل و انفعالات ژن miRNA که با افزایش قابل توجه مدولار بودن و پیچیدگی در حیوانات همراه است. (۴) برهمکنش‌های miRNA-lncRNA، که بیان و هم‌محلی‌سازی ژن‌ها را در شبکه‌های اتصال منطقه‌ای توزیع شده مرتبط با خودآگاهی و خلاقیت در انسان‌های مدرن هماهنگ می‌کند.

[۶۵، ۷]

یک مزیت کلیدی مقررات مبتنی بر LLPS این است که مونتاژ و جداسازی سریع، دقیق و برگشت پذیر اندامک‌های بدون غشاء را در پاسخ به شرایط تغییر می‌دهد. نشان داده شده است که آن‌ها برای تنظیم پاسخ‌های استرس [۱۰۴]، حفظ هموستاز [۱۰۵] و تسهیل توسعه [۱۰۶] ضروری هستند. اختلال در تنظیم LLPS ارتباط نزدیکی با چندین بیماری دارد. [۱۰۷، ۱۰۸]

TF - تعاملات ژنی

اتصال خاص توالی TFs به DNA یک تنظیم‌کننده کلیدی رونویسی و تشکیل شبکه‌های تعامل پروتئین-پروتئین است. اکثریت (۵۲٪) از ۴۳۷۶ ژن موجود در TCMIN پروتئین‌های دخیل در انواع برهمکنش‌های پروتئین-ژن و پروتئین-پروتئین را رمزگذاری می‌کنند که با ژن‌های شناخته شده مرتبط با شخصیت مرتبط است. سایر گونه‌های ژن غیرکدکننده، RNAهای تنظیمی (۱۶۹۹ RNA-LLPS، ۱۹۰ miRNA، ۱۸۶ lncRNA) و ۳۸ شبه ژن بودند. ژن‌های کدکننده پروتئین در ماژول‌های عملکردی تخصصی سازمان‌دهی شده توسط miRNAها سازمان‌دهی شدند (شکل ۳A). این‌ها شامل ماژول‌هایی برای تنظیم تغییر پس از ترجمه گیرنده‌های سیگنال کلیدی (ماژول ۵، hsa-miR-۳۳۵-۵p با ۲۴۱۳ ژن) و کنترل سازمان‌دهی کروماتین، فعال‌سازی و سرکوب رونویسی، و جنین‌زایی (ماژول ۶، has-miR-۳۴a-۵۰ با ۵۷۷ ژن) است. ارتباط سلول-سلول، همانطور که در حیوانات چند سلولی مورد نیاز است، توسط ۷۰۸ ژن دیگر تنظیم می‌شود که فقط با hsa-miR-۳p-۱-miRNA در یک ماژول تخصصی دیگر TCMIN تعامل دارند. (ماژول ۷، شکل ۳A) [۱۳۰]

Gene - MiRNA تعاملات

در مراحل پس از رونویسی بیان ژن، miRNAها به طور گسترده نقش تنظیمی کلیدی دارند؛ [۲۷، ۲۸، ۴۴] به طور

خاص فرض بر این است که miRNAها برای تکامل فرآیندهای تنظیمی مرتبط با افزایش پیچیدگی عصبی و هوشیاری در دو طرفه‌ها (یعنی حیوانات با تقارن دو طرفه به عنوان جنین) به ویژه در دودمان نخستی‌ها و انسان‌ها که دارای تعداد فوق‌العاده بالایی تنوع miRNAهای منحصر به فرد برای آن‌ها هستند. [۲۷، ۴۴، ۴۶، ۸۶]

تأیید شده است که miRNAها شبکه یکپارچگی مولکولی را با هماهنگ کردن فعل و انفعالات بین بیش از ۴۰۰۰ ژن در TCMIN از جمله بیش از ۱۰۰ ژن هماهنگ می‌کنند که مستقیماً با ژن‌های شناخته شده برای تعامل بین خودآگاهی و سایر اجزای شخصیت انسان همپوشانی دارند. (شکل ۳) تنظیم‌کننده‌های کلیدی، سه miRNA در TCMIN هستند که گروه‌های عملکردی ژن‌های کدکننده پروتئین را به صورت جداگانه، دوتایی یا در مجموع تنظیم می‌کنند. [۱۳۰]

نتایج نشان می‌دهد که این سه miRNA (hsa-miR-۱-۱ (hsa-miR-۳۳۵-۳p، hsa-miR-۳۴a-۵p) نقش مهمی در تنظیم رشد پیچیده مغز در زمینه اتصال مغز و انسان، شخصیت و همچنین شکل پذیری عصبی، آلوستاز و اپی‌ژن و نورونز

بزرگسالان دارند. قابل توجه است که هر سه miRNA در شبکه ادغام مولکولی انسان فقط با ۱۰٪ شباهت در سه گونه انسان نما (شمپانزه، بونوبو و گوریل) وجود دارد و سایر گونه‌های مهره‌داران از نظر حفاظت مطابق با سطوح پیچیدگی، انعطاف-پذیری و هوشیاری آن‌ها متفاوت است. ارتولوگ‌ها فقط در برخی از پستانداران و پرندگان، خزنده، امانه در دوزیستان یا ماهی یافت شدند. [۱۳۰]

برهمکنش‌های ncRNAهای مربوط به

شخصیت با ژن‌های پلاستیسیته

فعل و انفعالات بین lncRNAها و miRNAها برای هماهنگی بیان و

هم‌محل‌سازی ژن‌ها در شبکه‌های ارتباطی توزیع شده منطقه‌ای مغز انسان، زمانی که خودآگاهی فرد به خوبی توسعه یافته باشد، کارآمد عمل می‌کند. [۷، ۶۵، ۱۰۹] تأکید بر این است که ۲۰ lncRNA مربوط به شخصیت با ۱۰۲ ژن در TCMIN، از جمله lncRNA۷ مربوط به شخصیت منحصر به فرد برای انسان‌های امروزی، تعامل دارند.

برهمکنش‌های بین ژن‌ها برای شخصیت و انعطاف‌پذیری عصبی توسط سه ژن کدکننده پروتئین در مرکز کنترل TCMIN هماهنگ می‌شوند که خوشه‌های کوچکی از ncRNAها (miRNAها، lncRNAها و antisense RNAها) را سازمان‌دهی می‌کنند. فعل و انفعالات ncRNAهای مربوط به شخصیت شامل کلاس‌های خاصی از ژن‌های مرتبط با پلاستیسیته در TCMIN است که از نظر تعداد و تنوع در انسان‌ها [۱۱۰] تکامل یافته‌اند مانند انگشت Zn، هیستون‌ها، یوبیکوئیتین‌ها و ژن‌های مربوط به رشد سیستم عصبی و پلاستیسیته سیناپتیک.

به طور کلی این یافته‌ها نشان داد که شبکه یکپارچه مولکولی عناصر تنظیم‌کننده را در تمام مراحل تنظیم ژن از رونویسی تا ترجمه و اصلاح پس از ترجمه هماهنگ می‌کند. این مراحل در تنظیم بیان ژن در انسان منعکس‌کننده افزایش تدریجی شکل-پذیری، پیچیدگی و هوشیاری موجودات در دودمان تکاملی است که می‌تواند از موجودات تک سلولی تا انسان‌های خودآگاه ردیابی شود. [۶۶] ویژگی‌های همزیستی فرآیندهای سازگار در سیستم‌های بیولوژیکی یک سه‌گانه هم‌افزایی از افزایش انعطاف‌پذیری، گسترش آگاهی و عملکرد سازگار را به عنوان چرخه‌ای از خلاقیت و فضیلت نوظهور در تکامل اشکال زندگی ترویج می‌کند. [۲۶، ۶۹، ۷۶] شخصیت انسانی، بیان خودسازماندهی هویت شخصی یک فرد است که رشد فزاینده اهداف و

ارزش‌های پایدار را تسهیل می‌کند؛ زیرا یک فرد به دنبال پرورش سلامت، رضایت و معنا در زندگی خود است.

عصب آناتومی عملکردی روابط ژنومیک ترانسکریپتومی غیرمستقیم اما منسجم

باید عصب آناتومی و عملکردهای عصب روانشناختی مناطق مغز را در نظر رفت که بتوان فرآیندهای مولکولی یکپارچه را شناسایی کرد که در سطح بالایی از انعطاف پذیری، پیچیدگی و آگاهی خودآگاه مشاهده شده در شخصیت انسان و اتصال عملکردی مغز مشاهده می‌شود. شبکه‌های ارتباطی قشر جلوی مغز انسان و اتصالات آن با hub جداری، زمانی، لیمبیک و مخچه برای خودگردانی و شخصیت منطقی یک فرد بسیار مهم است. [۸، ۱۱۱-۱۱۳] شبکه‌های پیش‌پیشانی درونی (از بالا به پایین) برای خودگردانی منطقی به شدت با پروفایل‌های شخصیت انسان مرتبط هستند در حالی که شبکه‌های پیش‌پیشانی بیرونی (از پایین به بالا) به شدت با خلق و خوی انسان و واکنش عاطفی مرتبط هستند. [۸] یافته‌های کنونی در مورد نواحی مغز در شالوده شبکه‌های بیرونی و درونی ادغام مولکولی به روشن شدن چگونگی تنظیم شبکه‌های ژنتیکی پردازش اطلاعات و تنظیم تعاملات پویا بین خلق و خو و

شخصیت در سازگاری با شرایط متغیر داخلی و خارجی کمک می‌کند. شبکه بیرونی برای تعاملات خودآگاهی و واکنش عاطفی با تنظیم ژن‌های رونویسی متغیر مبتنی بر ژن‌هایی است که در چهار ناحیه خاص مغز قرار دارند: basomedial amygdala، cerebellar dentate nucleus، parahippocampal middle temporal gyrus و middle temporal gyrus. (شکل ۲۸) تاکید بر آن است که این مناطق مغز به طور مشترک در تنظیم اضطراب [۱۱۴-۱۱۷] نقش دارند. ارتباطات و عملکردهای basomedial amygdala و parahippocampal middle temporal gyrus برای تبدیل احساسات به ویژه ترس و اضطراب به نتایج سازگار با خودآگاهی فرد از زمینه زیستی-روانی اجتماعی خود تعامل دارند. amygdala نقش غیرمعمول غریبالگری و سانسور ورودی خود را قبل از پردازش parahippocampal دارد [۱۱۷، ۱۱۸]. بنابراین تجربیات قبلی که بر وضعیت amygdala تأثیر می‌گذارند می‌توانند به دلیل توجه انتخابی وابسته به زمینه و ادراک را با تأثیرات بر آنچه برجسته است سوگیری کنند. به عنوان مثال زمانی که فردی در جستجوی تازگی زیاد است و گرسنه وارد رستوران می‌شود، فقط متوجه غذای بشقاب مردم می‌شود اما وقتی سیر شده از آن خارج می‌شود تنها در این

صورت است که متوجه چهره افراد حاضر در میزهای دیگری می‌شود. [۱۱۹] هنگامی که فردی به شدت از آسیب اجتناب می‌کند و در حال حاضر آشفته است، رفلکس‌های هیجانی او تقویت می‌شود در حالی که زمانی که فردی در میزان اجتناب از آسیب کم و آرام است، رفلکس‌های هیجانی او کاهش می‌یابد. [۱۲۰، ۱۲۱]

در مقابل، شبکه ذاتی برای تعاملات خودآگاهی و خودکنترلی شامل ژن‌هایی است که در مجموعه‌ای متفاوت از چهار ناحیه خاص مغز بیان می‌شوند: angular and middle temporal gyri، lateral thalamic nuclei و cochlear nucleus در ساقه مغز. (شکل ۲۸)

تأیید شده است که هر چهار منطقه در شبکه ذاتی مسئول پردازش حسی چندوجهی، ادغام و تفسیر معنای مفهومی و بازنمایی ذهنی پویا برای نمادهای متقابل وجهی زیرینای بیان استعاری، ایده‌پردازی خلاق، هنر تصویری روایی، زبان مجازی و خواندن در خودآگاهی هستند. [۷، ۱۲۲، ۱۲۳]

مناطق angular gyrus برای انتقال اطلاعات حسی چندوجهی، از جمله ورودی‌های حسی، شنوایی و بصری و همچنین اطلاعات در مورد طعم و بوی در چهارراه مغز قرار دارد. نقش مهمی در عملکردهای شناختی مانند خواندن، درک مطلب، پردازش اعداد، توجه، استدلال و شناخت اجتماعی دارد. تالاموس با نواحی نئوکورتکس همکاری می‌کند تا ورودی اطلاعات حسی به نئوکورتکس را برای پردازش در خودآگاهی انتخاب کند و آنچه را که بیش از حد خسته‌کننده است یا حواس را پرت می‌کند فیلتر

به ویژه انسان‌ها؛ در نتیجه شبکه‌های تنظیم ژن در انسان‌های خودآگاه نه تنها به صورت پویا خود سازمان‌دهی می‌شوند و وابسته به زمینه هستند بلکه ارتقادهنده سلامت و خلاقیت هستند. انسان‌ها این پتانسیل را دارند که به‌عنوان «تکامل آگاه از خود» [۱۲۹] عمل کنند اما در شرایط کنونی جهانی چقدر این کار را انجام می‌دهند بسیار متفاوت هستند. [۱۰۰]



منابع:

وارزش‌های خود را به دست آورده‌اند تا به طور منسجم (یعنی مطابق با یکدیگر) عمل کنند؛ [۱۲۸، ۶۹] با این حال، موفقیت چنین فرآیندهای یکپارچه‌ای به سمت انسجام بطور گسترده‌ای بین افراد از نظر سلامت یا ناسالم بودن از نظر سلامت جسمی، روانی، اجتماعی و معنوی در نتیجه تأثیر متقابل پیچیده تأثیرات زیستی-روانی-اجتماعی مختلف متفاوت است. [۸، ۶۴، ۶۷، ۶۸، ۷۲، ۱۲۸]

نتیجه‌گیری و پیامد

یک مرکز کنترل از شش ژن، دو سیستم متقابل را برای تنظیم بیان ژن مرتبط با شخصیت در مناطق خاص مغز ادغام می‌کند: یک سیستم بیرونی و یک سیستم درونی، که هر کدام دارای چندین ماژول تخصصی هستند که یکدیگر را با توجه به شرایط بیرونی و شرایط داخلی روشن و خاموش می‌کنند. این مرکز هماهنگ‌کننده محوری یک شبکه یکپارچه مولکولی است که انتقال اطلاعات را در میان سیستم پیچیده چند ماژولار خود با بیش از ۴۰۰ ژن هماهنگ می‌کند. سطح ادغام در شبکه ادغام مولکولی و در نتیجه انسجام و کارایی آن، در درجه اول به سطح خودآگاهی فرد (یعنی

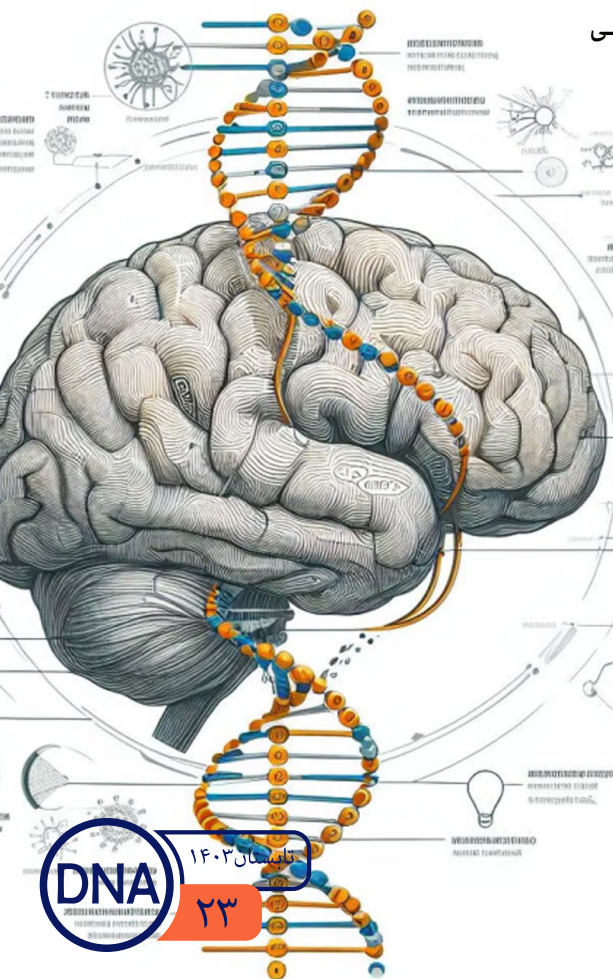
بینش و قضاوت) بستگی دارد. [۸]

کارکردهای اصلی ژن‌ها در شبکه‌های تنظیمی که شناسایی شد شامل کمک به افزایش انعطاف‌پذیری، پیچیدگی خود سازمان یا فته و آگاهی توسط مکانیسم‌های تکاملی خاص است: تشکیل اندام‌های بدون غشاء در همه اشکال حیات، تنوع روابط ژن-TF در ارگان‌های چند سلولی، تنوع miRNAها در حیوانات و تعاملات جدید miRNAs-IncRNA در سیستم‌های عصبی پستانداران،

می‌کند. [۱۲۴] به عنوان جزئی از شبکه حالت پیش فرض، angular gyrus در درجه اول بر پردازش مفاهیم سطح بالاتر به صورت خلاقانه و دستکاری بازنمایی‌های ذهنی در استدلال و شناخت اجتماعی متمرکز است [۱۲۳، ۱۲۵]. همچنین نقش کلیدی در تولید یادآوری زنده خاطرات زندگی‌نامه‌ای و همچنین ادغام چندوجهی اطلاعات در طول رمزگذاری و بازیابی رویدادها در خودآگاهی دارد. [۱۲۶]

بیان عصب روانشناختی اطلاعات یکپارچه به تعاملات بازخورد متقابل بین سیستم‌های درونی و بیرونی برای تنظیم بیان ژن بستگی دارد. این تعاملات به پیکربندی فرآیند یادار خلق و خو و شخصیت فرد بستگی دارد که به نوبه خود سازگاری با شرایط درونی و بیرونی را هماهنگ می‌کند که پویا، خودسازمانده، وابسته به زمینه و ایدیوگرافیک هستند. پردازش parahippocampal اطلاعات حسی بیرونی زمانی که برای پردازش اطلاعات بیش‌تر وارد حافظه می‌شود، همه‌وجهی است اما قبلاً برای توجه با حالت عاطفی و خلق و خوی قبلی انتخاب شده است که منجر به تفاوت‌هایی بین افراد در الگوهای منحصربه‌فرد واکنش‌پذیری حسی و عاطفی می‌شود. پردازش، سازماندهی و تفسیر بیش‌تر توسط شبکه‌های ارتباطی مغزی ذاتی (از بالا به پایین) در آگاهی خودآگاه در angular gyrus ادغام می‌شود تا با تولید نمادهای متقابل، استعاره‌ها، مفاهیم زیان مجازی بر آنچه معنادار است، تأثیر بگذارد. [۱۳۰]

با این حال الگوی این تعاملات پویا و خودسازمان‌دهنده، مانند شخصیت یک فرد، فرآیند یادار است مگر در نقاط اوج اصلی که با موقعیت‌های چالش‌انگیز مواجه می‌شویم که باعث افزایش یا کاهش بینش و قضاوت می‌شوند. [۶۹، ۱۲۷] از طریق افزایش انعطاف‌پذیری، پیچیدگی و آگاهی، انسان‌ها توانایی خودتنظیمی و هماهنگی بیان و رشد احساسات، اهداف



 DNAmagazine

 Biotech.au

 DNAmagazine1401@gmail.com

راه‌های ارتباطی:



