



حسین بهاروند، استاد ممتاز و موسس پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان است. در سال ۱۳۷۳ مدرک کارشناسی خود را از دانشگاه شیراز، در سال ۱۳۷۵ مدرک کارشناسی ارشد خود را از دانشگاه شهید بهشتی و مدرک دکترای خود را در رشته زیست‌شناسی تکوینی از دانشگاه خوارزمی (تربیت معلم سابق) در سال ۱۳۸۳ دریافت کرد. وی در سال ۱۳۷۴ به پژوهشگاه رویان پیوست. او در سال ۱۳۸۲ برای اولین بار سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) انسانی و موشی را در ایران تولید کرد و در سال ۱۳۸۷ به همراه همکارانش موفق به تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPS) انسانی و موشی شد. این فعالیت‌ها او و همکارانش را قادر ساخت تا شاخه‌های مختلف پزشکی بازساختی را در ایران پایه‌گذاری و پیگیری کنند. زمینه‌های پژوهشی او پیرامون ارتقاء تحقیقات ترجمانی و پزشکی بازساختی از دیدگاه سلول‌های بنیادی، زیست‌شناسی تکوینی و مهندسی با الهام از طبیعت است. وی روی تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان به سلول‌های قلبی، عصبی و کبدی تحقیق می‌کند و درباره ساز و کارهای پرتوانی و زیست‌شناسی سلول‌های زایا مطالعه می‌نماید. ایشان در کارآزمایی‌های بالینی متعدد و پیوند سلول‌های بنیادی بافتی مشارکت داشته است و در زمینه توسعه تولید صنعتی سلول فعالیت می‌کند. او به عنوان سخنران مدعو در بسیاری از کنفرانس‌های علمی ملی و بین‌المللی از جمله (ISSCR، ۲۰۱۸) حضور داشته است. از وی ۴ کتاب به زبان انگلیسی توسط انتشارات Springer و John Wiley به ترتیب در سال‌های ۱۳۸۹، ۱۳۹۱ و ۱۳۹۴ چاپ شده است. تاکنون بیش از ۴۵۰ مقاله بین‌المللی و ۱۰۰ مقاله داوری‌شده داخلی به همراه ۷ فصل در کتب بین‌المللی از ایشان به چاپ رسیده است. ۱۶ کتاب تألیفی به زبان فارسی و ۸ کتاب ترجمه‌شده از دیگر آثار وی هستند. همچنین ۸ تصویر از مقالات شاخص وی بر جلد مجلات بین‌المللی چاپ شده است. با استناد به Google Scholar تا اردیبهشت‌ماه ۱۴۰۲ بیش از ۲۵۰۰۰ بار به مطالعات ایشان ارجاع شده و دارای h-index ۷۱ است. حسین بهاروند عضو هیئت تحریریه هشت مجله

علمی بین المللی از جمله *Stem Cell Reports*، *Journal of Biological Chemistry* و *Scientific reports* است. وی ۳۵ جایزه ملی و بین‌المللی دریافت کرده است. در دهمین، دوازدهمین و هفدهمین جشنواره رازی (سال‌های ۱۳۸۳، ۱۳۸۵ و ۱۳۹۱) موفق به کسب جایزه تحقیقات در زمینه علم پزشکی از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و در بیست و ششمین و سی و دومین جشنواره بین‌المللی خوارزمی (سال ۱۳۹۷ و ۱۳۹۱) موفق به دریافت جایزه تحقیقات در حوزه علوم پایه از وزارت علوم، تحقیقات و فناوری شده است. در سال ۱۳۸۹ در بیست و هفتمین دوره کتاب سال جمهوری اسلامی ایران، کتاب سلول‌های بنیادی به تألیف وی به عنوان کتاب برگزیده شناخته شد. ایشان در سال ۱۳۸۹ موفق به دریافت جایزه محقق برتر جهان اسلام در حوزه فناوری و علوم از ISESCO (سازمان اسلامی آموزشی، فرهنگی و علمی) گردید. در سال ۱۳۹۴ به عنوان چهره تأثیرگذار بیوتکنولوژی کشور و در سال ۱۳۹۵ از سوی انجمن ژنتیک ایران، به عنوان محقق برتر حوزه سلول‌های بنیادی برگزیده شد. نامبرده در سال ۱۳۹۳ جایزه علامه طباطبایی را کسب و به عنوان استاد ممتاز معرفی شد. همچنین در سال ۱۳۹۳ جایزه بین‌المللی یونسکو در حوزه علوم زیستی را دریافت کرد. این جایزه به علت تحقیق بر سلول‌های بنیادی و کاربرد آن در پزشکی بازساختی در راستای بهبود کیفیت زندگی انسان‌ها به ایشان اعطا شد. وی در سال ۱۳۹۶ به عنوان یکی از ۲۰ فرد تأثیرگذار سلول‌های بنیادی از سوی سایت *the niche* در سطح جهانی معرفی شد. در سال ۱۳۹۸ او برنده جایزه بین‌المللی آکادمی جهانی علوم (TWAS) در حوزه زیست‌شناسی برای تولید و نگهداری سلول‌های بنیادی و ارائه مفاهیم جامعی از پرتوانی و تمایز این سلول‌ها گردید. وی در مرداد ماه ۱۳۹۸ و ۱۳۹۹ در فهرست یک درصد پژوهشگران برتر پر استناد جهان نظام بین‌المللی رتبه‌بندی ESI (Web of Science) قرار گرفت. همچنین در سال ۱۳۹۸ او موفق به کسب نشان عالی علم و فناوری جهان اسلام، جایزه مصطفی شد. این جایزه به عنوان اثری نوآورانه در تحقیقات ترجمانی سلول‌های بنیادی که زمینه‌ساز ارتقاء زندگی بشریت است، به ایشان اعطا گردید. در سال ۲۰۲۰، او به عضویت آکادمی علوم جهان (TWAS) درآمد. وی در مرداد ماه ۱۳۹۹ «نشان دانش» از سوی سازمان نظام پزشکی ایران را دریافت نمود. در دی‌ماه ۱۴۰۰ در بیست و دومین جشنواره پژوهشی ابوریحان او به عنوان منتخب ملی انتخاب شد. در پی اخذ جایزه مصطفی و به پاس تلاش در پیش‌برد علم زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی، در سال ۲۰۲۲ او به عضویت افتخاری آکادمی علوم جهان اسلام (IAS) درآمد.

تاکنون چندین شرکت از بستر تحقیقاتی پژوهشکده‌ی زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی شکل گرفته و از پژوهشکده جدا شده‌اند: نظیر سل تک فارمد (کارخانه‌ی تولید سلول برای سلول‌درمانی) و شرکت فناوری بُن یاخته‌های رویان (ذخیره‌سازی خون بندناف). او به همراه تیم خود تلاش فراوانی در جهت گسترش علم زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی در ایران کرده است که در این راستا، "آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه" و "آزمایشگاه سیار سلول بنیادی" که یک اتوبوس با آزمایشگاه مجهز است را راه اندازی نموده‌اند. هدف از این روش آموزش و یادگیری مشارکتی، ایجاد انگیزه و توانمندسازی دانش‌آموزان برای دستیابی به علم، مهارت، نگرش و ارزش‌هایی است که برای شکل‌گیری آینده‌ای پایدار برای علم سلول‌های بنیادی ضروری است. او همچنین به همراه تیم خود از سال ۱۳۸۹ "مدرسه تابستانی بین‌المللی رویان" را به‌صورت سالانه برگزار کرده است که در آن، شرکت‌کنندگان توسط سخنرانان دعوت‌شده از خارج کشور آموزش می‌بینند تا بدین وسیله امکان تعاملات بین‌المللی و ملی نیز افزایش یابد.



دکتر سارا طالع احمد دانش آموخته دکترای تخصصی فناوری‌های علوم پزشکی است و به مدت چهارده سال مشغول به خدمت در پژوهشگاه رویان است. وی استادیار پژوهشکده زیست‌فناوری و سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان می‌باشد. در سال ۱۳۹۶ پایان‌نامه دکترای خود را با عنوان بررسی پروتئوم سلول‌های بنیادی رویانی موشی با نظارت و راهنمایی دکتر حسین بهاروند و دکتر قاسم حسینی سالکده به پایان رسانید. ایشان در حال حاضر مدیر مرکز زیست‌فناوری‌های رویان (R.B.C) در حوزه تحقیقات و تولید فرآورده‌های پزشکی است و بر توسعه رده‌های سلولی ترشح‌کننده دارو برای تولید داروهای نو ترکیب متمرکز است. زمینه‌های تحقیقاتی ایشان شامل مطالعات بیوانفورماتیکی و آنالیز داده‌های اومیکس در زمینه بیماری‌ها، تمایز سلول‌های بنیادی و شناسایی مسیرهای پیام‌رسانی آن‌ها و تولید و توسعه رده‌های سلولی دارویی است.

ایشان موفق به کسب جایزه ملی علوم و فناوری‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی در سال ۱۳۹۷ شد. همچنین وی در سال ۱۳۹۷ به‌عنوان پژوهشگر برتر پژوهشگاه رویان معرفی شد. ایشان دارای بیش از چهل مقاله علمی-پژوهشی چاپ‌شده در مجلات معتبر بین‌المللی است. او همچنین به‌عنوان عضو هیئت تحریریه مدعو با چند نشریه علمی معتبر همکاری داشته و مقالات متعددی را داوری کرده است. ایشان به‌عنوان مدرس در پژوهشگاه رویان و دانشگاه علم و فرهنگ دروس مختلفی از جمله بیوانفورماتیک، ژنومیکس و پروتئومیکس، زیست‌شناسی سامانه‌ها، تنظیم اپی‌ژنتیکی تکوین و سامانه‌های نوین را به دانشجویان کارشناسی‌ارشد و دکتری تدریس می‌کند.

## پیش‌گفتار

رنج و درد بیماری و از دست رفتن انسان‌ها بر اثر آن از دیرباز ذهن بشر را به خود مشغول کرده است. انسان با استفاده از عناصر طبیعت به دنبال به‌کارگیری روش‌هایی برای کنترل و درمان بیماری‌ها بوده است. در این میان رویاهای بسیاری از قرن‌ها پیش در سرپرورنده و با پیشرفت علم، بلندپروازانه برای تحققشان تلاش کرده است. صد سال پیش سخن از پیوند عضو به یک انسان ایده‌ای دست‌نیافتنی بود؛ اما امروزه جان هزاران نفر با این رویای تعبیر شده نجات یافته است. پیوند موفقیت‌آمیز اعضا، پایانی بر بلندپروازی بشر برای درمان رنج‌های جسمی‌اش نیست. آیا تاکنون به تولید کبد، قلب و یا سایر اندام‌های انسانی در محیط آزمایشگاهی و یا به ترمیم یک اندام آسیب‌دیده فکر کرده‌اید؟ آیا با الهام از بدن موجودات زنده به تولید محصولات برای ترمیم اندام‌ها اندیشیده‌اید؟ و آیا از تولید مغز با قابلیت یادگیری در محیط آزمایشگاهی تصویری ساخته‌اید؟ دانشمندان عرصه‌ی زیست‌شناسی و پزشکی، رویای پاسخ به چنین سوالاتی را در سر دارند. این رویا در سال ۱۹۸۱ با تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) موشی، در سال ۱۹۹۸ با تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) انسانی و در سال ۲۰۰۶ با تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPS) به واقعیت نزدیک شده است. سلول‌های بنیادی، با توان خودنوزایی (توان تقسیم و حفظ پتانسیل تکوینی) هستند که قابلیت تمایز به تمامی انواع سلول‌های بدن را دارند. این سلول‌ها را می‌توان از رویان (جنین) قبل از لانه‌گزینی، بافت‌های افراد بزرگسال و یا از بازرنامه‌ریزی سلول‌های بافت افراد، بدون در نظر گرفتن سن آن‌ها به دست آورد و یا تولید نمود که به ترتیب به آن سلول‌های بنیادی رویانی، سلول‌های بنیادی بافتی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (iPS) می‌گویند. سلول‌های بنیادی، نه تنها در شناخت ما از تکوین جنین انسان، بافت و اندام‌های بدن انسان و عملکرد ژن‌ها می‌توانند مؤثر باشند، بلکه در توسعه‌ی داروسازی، پزشکی بازساختی و حتی پزشکی آینده نیز بسیار مؤثرند. به طوری که از علم و فناوری سلول‌های بنیادی به عنوان انقلاب چهارم در زیست‌شناسی و پزشکی یاد می‌شود. قابل ذکر است که کاشف سلول‌های بنیادی رویانی موشی مارتین جان اونز (Martin John Evans) به همراه الیور اسمیتز (Oliver Smithies) و ماریو کاپچی (Mario Capecchi) به دلیل تولید این سلول‌ها و دست‌ورزی ژنتیکی آن‌ها و تولید موش‌های تراریخته به عنوان مدل بیماری‌های انسانی، در سال ۲۰۰۷ موفق به اخذ جایزه‌ی نوبل پزشکی شدند. در سال ۲۰۱۲ نیز جان برتراند گوردون (John Bertrand Gurdon) که پیشگام در علم شبیه‌سازی جانوری و انتقال هسته بود، به همراه شینیا یاماناکا (Shinya Yamanaka) که مبدع بازرنامه‌ریزی سلولی و تولید سلول‌های بنیادی پرتوان القایی بود، جایزه‌ی نوبل در پزشکی را دریافت کردند. واقعیت آن است که اگرچه استفاده از دارو اساس درمان در طب امروز به شمار می‌رود، پزشکی آینده همراه با پزشکی بازساختی است. پزشکی بازساختی شامل ترمیم، جایگزینی و یا بازسازی بافت‌ها و اعضا آسیب‌دیده با کمک سلول‌های بنیادی و یا سلول‌های دیگر در تلفیق با سایر علوم نظیر مهندسی است.

در اینجا قصد دارم دیدگاهم را در مورد پزشکی آینده با شما به اشتراک بگذارم. اینکه در پزشکی کجا بوده‌ایم و کجا هستیم را می‌دانیم؛ اینکه گذشته‌ی درخشانی در این خصوص داشته‌ایم و در حال حاضر نیز جزء پیشگامان سلامت بشریت هستیم؛ اینکه اقدامات شگرفی چون پیوند کبد از دهنده‌ی زنده را توسط عزیزانی چون دکتر سید علی ملک‌حسینی از دانشگاه علوم پزشکی شیراز تجربه کرده‌ایم و هم‌چنین در روش‌های نوین درمان سرطان پیشرفت قابل ملاحظه‌ای داشته‌ایم؛ اما در پزشکی آینده (تا حدود سی سال آینده) به مدد پروردگار و با همت بشر، بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج به سرعت قابل تشخیص و درمان خواهند بود و در مدت زمان کوتاهی و با هزینه‌ای کم‌تر، کل ژن‌های یک فرد مورد ارزیابی قرار می‌گیرند و بر مبنای آن درمان شروع می‌شود. بسیاری از بافت‌ها قابل ترمیم خواهند بود و اندام‌های مشابه با اندام‌های طبیعی با استفاده از علم مهندسی سلول و بافت و تلفیق آن با علم سلولی ساخته خواهند شد. البته کشف، تولید و یا تمایز سلول‌های بنیادی نقطه‌ی آغازی است بر تحقق رویای پزشکی فردا. به باور من پزشکی فردا، زمینه‌ای شامل ترکیبی از حوزه‌های مهمی چون پزشکی بازساختی، پزشکی مبتنی بر فرد (personalized medicine)، پزشکی سرطان (استفاده از سلول‌های ایمنی دست‌ورزی شده و درمان سرطان بر مبنای وضعیت ژنتیکی فرد)، مهندسی سلول و بافت و همین‌طور مغز و علوم شناختی خواهد بود. معتقدم که سلول‌های بنیادی، جایگاه ویژه‌ای در تمامی این حوزه‌ها خواهند داشت. البته تا حصول به این اهداف هنوز راه زیادی در پیش است، ولی یادمان باشد پرواز با هواپیماهای پیشرفته‌ی امروزی سال‌ها بعد از پریدن برادران رایت با ابزاری ابتدایی محقق شده است. در کشورمان ایران نیز از سال ۱۳۶۹ پیوند مغز استخوان که غنی از سلول‌های بنیادی بافتی خون‌ساز و مزانشیمی است در بیمارستان دکتر علی شریعتی تهران توسط دکتر اردشیر قوام‌زاده راه‌اندازی شد. حدود یک دهه پس از آن، پژوهشگاه رویان در سال ۱۳۸۱ توانست به تولید سلول‌های بنیادی رویانی (جنینی) موشی دست یابد. پس از آن، در پی استفتاء از مراجع تقلید شیعه، تولید اولین رده‌ی سلول‌های بنیادی رویانی انسانی در سال ۱۳۸۲ توسط پژوهشگاه رویان گزارش شد. از آن پس، تحقیقات در حوزه‌ی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی، در کشور شتاب گرفت. معتقدم که حداقل دو نگرش موجب شده است که امروزه کشورمان در این حوزه به بالندگی معناداری دست یابد. نگرش اول **حرکت در پیوستار تولید تا کاربرد علم** است. در طی این سال‌ها همواره تلاش شده است که سه مقوله‌ی مهم **تولید علم، ترجمان علم و کاربرد علم** مدنظر قرار گیرد. هرآنچه که از دانش سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی پدید آمده است با نگاه به دورنمای کاربردی آن در ارتقاء سلامت جامعه، جلا یافته است. تسری این نگاه در پژوهشگاه رویان، امروز با گذشت حدود دو دهه، موجب شده است تا این علم توسط شرکت‌های دانش بنیان نظیر شرکت بن‌یاخته‌های رویان که در جداسازی، نگهداری، تولید محصولات سلولی و بافتی از بند ناف و جفت فعالیت می‌کند، توسعه یابد و در مراکز سلول‌درمانی در اختیار هم‌وطنان قرار گیرد. این در حالی است که هیچ‌گاه نباید از **ریشه**، که همانا **تولید علم** است، غافل گردید و امیدواریم چنین نشود. نگاه دیگر، **تفکر بین رشته‌ای بودن علم** است. امروز پزشکی بازساختی، حوزه‌ی تلاش گسترده‌ای است که در آن پزشکان، زیست‌شناسان و مهندسیین، با هدف ایجاد روش‌های نوین درمان بیماری‌ها، در تلاشند. البته که نباید فراموش کنیم که:

تکیه بر تقوا و دانش در طریقت کافرست راهرو گر صد هنر دارد توکل بایدش

سلول‌های بنیادی برای ما تنها یک علم نیست، یک فرهنگ است؛ **فرهنگ توانستن**. راه‌اندازی اولین و بزرگترین کارخانه‌ی تولید سلول برای بیماران در غرب آسیا، شرکت سل تک فارمد (Celltech Pharmed) یک نمونه‌ی عملی از تمسک به این فرهنگ است.

**فرهنگ ملموس کردن علم**، اینکه این علم به درمان برسد و در کاهش درد بیماران مؤثر باشد.

**فرهنگ نگاهی نو به علم** در قالب بین رشته‌ای فکر کردن و عمل نمودن، برداشتن مرزهای بین علوم برای رسیدن به کاربرد علم سلول‌های بنیادی، همان‌گونه که پیش از این ذکر شد.

**فرهنگ ورود به نظریه‌پردازی در این علم** که امید است با یاری حق این امر در آینده‌ی نزدیک توسط فرزندان این مرز و بوم محقق شود.

**فرهنگ همگانی سازی علم** که در "آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه" در رویان تجلی یافت.

تلاش برای افزایش دانش عمومی جامعه، جنبه‌ی دیگری از این فرهنگ است که از نظرم بسیار با اهمیت است. چراکه

با بالا بردن معدل دانش جامعه، گل‌های بیش‌تری در آینده شکوفا می‌شود. به عبارت دیگر، تعداد افراد بیش‌تری از سایر علوم نظیر مهندسی و حتی علوم فیزیک، ریاضی، شیمی و غیره وارد این علم خواهند شد و بدین ترتیب کاربرد علم که همانا حاصل انباشته شدن علم است، به دست می‌آید. یادمان باشد که در هر کشور، شهر، دانشگاه، مرکز تحقیقاتی، حتی در هر فرد، رشد باید همه‌جانبه باشد تا کاربرد علم به معنای واقعی و پایدار حاصل شود. لذا اگر می‌خواهیم در آینده به درمان مردم کشورمان همگام با پیشرفت علم در سطح جهانی کمک کنیم، از همین الان باید به فکر ایجاد زیرساخت‌های آن باشیم. در این راستا "آزمایشگاه سلول‌های بنیادی برای همه" ایجاد شده است و اولین اتوبوس آزمایشگاه سیار سلول‌های بنیادی برای آموزش عملی دانش‌آموزان و عموم مردم با این علم، راه‌اندازی شده است.

راهکار دیگر برای افزایش دانش عمومی و نیز پرورش نسل‌های بعد، نگارش کتب و مقالات علمی است. بر این مبنا، مجموعه کتاب‌های سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی با توجه به تجربیات آزمایشگاهی پژوهشگران و استادان پژوهشگاه رویان و تنی چند از استادان دانشگاه‌های کشور نوشته شده است.

مطالعه‌ی این سری کتاب‌ها به محققین عرصه‌ی زیست‌شناسی، پزشکی و مهندسی و به‌خصوص پژوهشگران جوان و دانشجویانی که قصد ورود به این عرصه را دارند، توصیه می‌شود.

در پایان بر خود فرض می‌دانم که سپاس پروردگار مهربان را به‌جا آورده و از تمامی عزیزانی که ما را در تهیه‌ی این مجموعه یاری نمودند سپاسگزاری نمایم. به‌علاوه، از سرکار خانم مهدیه جعفری و سحر جلوداری که زحمت ویراستاری ادبی این مجموعه را علی‌رغم همه‌ی سختی‌ها، بر عهده داشتند و سرکار خانم اسماء قدسی که بر کیفیت کتاب‌ها نظارت داشتند و هر سه نفر، وقت بسیاری مصروف تهیه‌ی این مجموعه نمودند، سپاسگزاری نمایم. بدون کمک این سه بزرگوار، مجموعه‌ی مذکور به سرانجام نمی‌رسید. هم‌چنین از دوست و برادر عزیزم جناب آقای مصطفی پویان که بدون شک حق فراوانی در گسترش دانش و به‌خصوص علم زیست‌شناسی در کشور دارد و همواره با تشویق‌ها و حمایت‌های بی‌بدیل ایشان سبب نگارش و یا ترجمه‌ی تمام کتاب‌های منتشر شده‌ی اینجانب به زبان فارسی شده‌اند، سپاسگزارم. از خداوند بزرگ برای ایشان اجر و عاقبت خیر خواهانم.

انشاءالله این مجموعه مورد بهره‌برداری علمی و عملی شما عزیزان قرار گیرد و نقطه‌ی آغاز راه پرخیر و برکتی باشد که افزاینده ماندن پرچم کشورمان را در سطح جهانی در عرصه‌ی علمی به ارمغان بیاورد و سبب کاهش درد و آلام بیماران و مایه‌ی امیدی در میان مردم عزیز و سرفراز سرزمینمان ایران باشد.

سپاسگزار خواهم بود اگر نقطه نظرات خود در نقد و یا پیشنهاد را برایم ارسال نمایید.

ما زنده به آنیم که آرام نگیریم    موج‌ایم که آسودگی ما عدم ماست

دکتر حسین بهاروند

استاد سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی

# فهرست مطالب

## مقدمه

سارا طالع احمد

۱ فصل اول: معرفی پایگاه داده‌های زیستی  
سارا طالع احمد

۲۱ فصل دوم: آنالیز توالی نوکلئیک اسیدها  
سپیده سنجرى

۴۹ فصل سوم: آنالیز ساختاری و عملکردی پروتئین‌ها  
محمدحسین درخشان نظری، رعنا عسکری دستجردی

۱۰۹ فصل چهارم: انطباق توالی  
شهرام ننه‌کرانی

۱۴۹ فصل پنجم: رسم درخت فیلوژنتیک  
شهرام ننه‌کرانی

۱۹۹ فصل ششم: ژنومیکس  
سیدامیر مرعشی، رعنا هوشنگ

۲۲۱ فصل هفتم: ترانسکریپتومیکس  
علی سالاری، زهره صالح‌زاده، خدیجه سبط احمدی

۲۴۳ فصل هشتم: اپی‌ژنومیکس  
محیا مهرمحمدی، نغمه ناظر

۲۷۷ فصل نهم: پایگاه داده‌های RNAهای غیررمزگذار  
احمد بریمی پور

۳۰۷ فصل دهم: کاربرد زیست‌شناسی سامانه‌ها  
علی سالاری

۳۳۳ فصل یازدهم: آنالیز داده‌های سرطانی  
احمد بریمی پور

۳۷۱ فصل دوازدهم: آنالیز ساختاری و عملکردی پپتیدهای ضدسرطان و ضد میکروبی  
پرنیان قائدی طالخونچه

۴۱۹ فصل سیزدهم: طراحی رایانه‌ای واکسن چند اپی‌توپی  
پدرام اسدی سرابی

۴۳۷ مخفف‌ها

## آدرس مکاتبه نویسندگان در زمان ارائه فصول نگارش شده (به ترتیب حروف الفبا)

**پدرام اسدی سرابی، حسین بهاروند، سارا طالع احمد**

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران

**احمد بریمی‌پور**

دانشکده علوم زیستی و مؤسسه تنوع زیستی، دانشگاه تگزاس شمالی، تگزاس، آمریکا

**محمد حسین درخشان نظری، رعنا عسکری دستجردی**

دانشکده میکروبیولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

**علی سالاری**

گروه زیست‌شناسی، مؤسسه زیست‌شناسی و علوم شناختی، تهران، ایران

**خدیدجه سبط احمدی**

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

**سپیده سنجری**

گروه بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران  
دانشگاه علمی-کاربردی علوم و فنون، قزوین، ایران

**زهره صالح‌زاده**

گروه بیوتکنولوژی کشاورزی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

**پرنیان قائدی طالخونچه**

گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی و زیست‌فناوری، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

**سیدامیر مرعشی، محیا مهرمحمدی**

گروه بیوتکنولوژی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران

**نغمه ناظر**

دانشکده مهندسی برق، دانشگاه شریف، تهران، ایران

**شهرام ننه‌کرانی**

گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران

**رعنا هوشنگ**

دانشکده زیست‌شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران



# مقدمه

سارا طالع احمد

و سرعت کنونی وجود نداشت. اهمیت وجود کامپیوترها در زیست‌مولکولی پس از تعیین توالی انسولین در اوایل ۱۹۵۰ توسط فریدریک سنگر، بیش از پیش آشکار شد؛ زیرا مقایسهٔ دستی توالی‌های متعدد طاقت‌فرسا بود. پایه‌های بیوانفورماتیک در اوایل دههٔ ۱۹۶۰ با استفاده از روش‌های محاسباتی برای تجزیه و تحلیل توالی پروتئین (به‌ویژه مونتاژ توالی جدید، پایگاه‌های دادهٔ توالی‌های زیستی و مدل‌های جایگزینی) پایه‌گذاری شد. بعدها با پیشرفت علوم کامپیوتر که با ظهور رایانه‌های کوچک‌تر و قدرتمندتر همراه بود، تجزیه و تحلیل DNA نیز به دلیل پیشرفت‌های موازی در روش‌های زیست‌شناسی مولکولی، امکان دستکاری آسان‌تر DNA و همچنین توالی‌یابی آن فراهم شد [۱].

اطلس توالی و ساختمان پروتئین نام اولین پروژهٔ بیوانفورماتیک است که در سال ۱۹۶۵ توسط مارگارت دیهوف<sup>۱</sup> انجام شد و باعث ایجاد اولین پایگاه توالی پروتئین گردید. پائولین هوگوگ<sup>۲</sup> و بن هسپر<sup>۳</sup> بیوانفورماتیک را برای بررسی اطلاعات مربوط به فرآیندهای زیستی به کار گرفتند و آن را رشته‌ای موازی با بیوفیزیک (مطالعهٔ فرآیندهای فیزیکی در سیستم‌های زیستی) یا بیوشیمی (مطالعهٔ فرآیندهای شیمیایی در سیستم‌های زیستی) قرار دادند [۲، ۳]. در اوایل دههٔ ۱۹۷۰ بانک اطلاعاتی

در دنیای امروز، استفاده و کاربرد کامپیوتر در علوم زیستی به اندازهٔ سایر رشته‌ها اهمیت دارد و موردنیاز است. همهٔ ما تمایل به نوشتن بسیاری از یادداشت‌ها، ذخیره‌سازی داده‌ها و ارسال ایمیل داریم. در اغلب موارد ایجاد صفحات وب برای انتشار اطلاعات و داده‌های حاصل از پژوهش‌ها ضروری است. علاوه بر موارد مذکور زیست‌شناسان برای آنالیز و سازمان‌دهی حجم وسیع اطلاعات حاصل از مولکول‌های زیستی، از علوم ریاضی و کامپیوتر استفاده می‌کنند. پس به زبان ساده‌تر می‌توان بیوانفورماتیک را علم نوینی نامید که در آن با استفاده از کامپیوتر، نرم‌افزارهای کامپیوتری و بانک‌های اطلاعاتی به مسائل زیستی به‌خصوص در زمینه‌های سلولی و مولکولی پاسخ داده می‌شود. این علم در واقع آنالیز کمی اطلاعات مرتبط با مولکول‌های زیستی با کمک رایانه است.

## ۱. تاریخچهٔ بیوانفورماتیک

مفهوم بیوانفورماتیک از لحاظ تاریخی با تعریف امروزی آن متفاوت است. شروع بیوانفورماتیک به حدود پنجاه سال پیش بازمی‌گردد، زمانی که کامپیوترهای رومیزی در حد فرضیه بودند و امکان توالی‌یابی DNA با دقت

1. Margaret Dayhoff

2. Paulien Hogeweg

3. Ben Hesper

پروتئین برای بایگانی ساختارهای سه‌بعدی پروتئین به وجود آمد که در آغاز تعداد محدودی ساختار پروتئینی را ذخیره می‌کرد، اما امروزه اطلاعات ساختاری بیش از سی‌هزار پروتئین را شامل می‌شود. در دهه ۱۹۸۰، بانک ژنی به‌عنوان اولین پایگاه داده توالی DNA ساخته شد و به‌دنبال آن پایگاه‌های جستجوی توالی نظیر FASTA توسط ویلیام پرسون<sup>۱</sup> و BLAST توسط استفن آلتشول<sup>۲</sup> ایجاد شد. در دهه ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰، پیشرفت‌های عمده در توالی‌یابی، همراه با کاهش هزینه‌ها، منجر به افزایش تصاعدی داده‌ها شد. ورود «داده‌های بزرگ»<sup>۳</sup> چالش‌های جدیدی را در زمینه داده‌کاوی و مدیریت ایجاد کرده بود و نیاز به تخصص بیشتری از علوم کامپیوتر داشت. داده‌های بزرگ همراه با افزایش مداوم ابزارهای بیوانفورماتیک، پیامدهای عمیقی بر قدرت پیش‌بینی و تکرارپذیری نتایج بیوانفورماتیک داشت و همچنان دارد. برای غلبه بر این مسئله، دانشگاه‌ها اکنون این رشته را در برنامه درسی دانشجویان زیست‌شناسی ادغام می‌کنند. رشته‌های فرعی اخیر مانند زیست‌شناسی سنتتیک، زیست‌شناسی سامانه‌ها و مدل‌سازی سلولی نیز از ادغام علوم کامپیوتر و زیست‌شناسی پدید آمده‌اند.

## ۲. اهمیت بیوانفورماتیک

قبل از ظهور بیوانفورماتیک تنها دو روش برای انجام آزمایش‌های زیستی در دسترس بود: ۱. در بدن موجود زنده، ۲. در آزمایشگاه. در واقع بیوانفورماتیک حاصل زیست‌شناسی تراشه‌است که شامل حجم وسیعی از اطلاعات زیستی قابل حمل در ریزپردازنده‌های سیلیکونی است. ابتدایی‌ترین کار بیوانفورماتیک ایجاد و نگهداری اطلاعات زیستی در بانک‌های اطلاعاتی است. با آغاز پروژه ژنوم انسان که از سال ۱۹۹۰ آغاز شد و در بهار ۲۰۰۳ پایان یافت و همچنین توالی ژنوم بسیاری از موجودات ساده چون باکتری‌ها تا موجودات بسیار پیشرفته مانند یوکاریوت‌های پیچیده، حجم وسیعی از اطلاعات زیستی تولید شد که سازمان‌دهی و مطالعه آن امکان توسعه بیوانفورماتیک را فراهم کرد. از طرفی، افزایش گسترده استفاده از اینترنت، امکان دسترسی سریع به اطلاعات و تبادل داده‌های زیستی را ممکن کرد. نکته حائز اهمیت

در ظهور بیوانفورماتیک در دو عامل خلاصه می‌شود؛ یکی افزایش روزافزون داده‌های زیستی به‌ویژه در زمینه توالی ژن و پروتئین و دیگری توسعه ابزارهای کامپیوتری برای مدیریت و سازمان‌دهی این اطلاعات.

## ۳. ذخیره‌سازی و بازیابی داده‌ها

در بیوانفورماتیک از بانک‌های داده برای ذخیره و سازمان‌دهی داده‌ها استفاده می‌شود. مدیریت اغلب این پایگاه‌ها در دست کنسرسیوم‌های بین‌المللی است. برای مثال، کمیته‌ای مشورتی متشکل از اعضای پایگاه داده توالی نوکلئوتیدی آزمایشگاه زیست‌شناسی مولکولی اروپا (EMBL-Bank) در بریتانیا، بانک داده DNA ژاپن (DDBJ) و GenBank از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI) در ایالات متحده بر همکاری بین‌المللی پایگاه داده توالی نوکلئوتیدی (INSDC) نظارت می‌کند. بانک جهانی داده‌های پروتئینی (wwPDB)، پایگاهی حاوی ساختار ماکرومولکول‌های زیستی است که حاصل همکاری مشترک مؤسسه تحقیقاتی بیوانفورماتیک ساختاری (RCSB) در ایالات متحده، بانک اطلاعات پروتئین اروپا (PDBe) در مؤسسه بیوانفورماتیک اروپایی در بریتانیا و بانک اطلاعات پروتئین ژاپن در دانشگاه اوساکا است.

## ۴. نقش فناوری‌های اومیکس در زیست‌شناسی سامانه‌ها

شاخه‌های علمی که با عنوان غیررسمی اومیکس<sup>۴</sup> شناخته می‌شوند، رشته‌های مختلفی در زیست‌شناسی هستند که نام‌شان به پسوند اومیکس ختم می‌شود و ژنومیکس، ترانسکریپتومیکس، پروتئومیکس، متابولیکس و گلیکومیکس از جمله آن‌ها هستند. پسوند Ome همان‌طور که در زیست‌شناسی مولکولی استفاده می‌شود به کلیت اشاره دارد. تجزیه و تحلیل سیستمی سلول‌ها به اطلاعات مربوط به تمام سطوح عملکردی سلول‌ها نیاز دارد، که فناوری‌های اومیکس چنین اطلاعاتی را ارائه می‌دهند و در این مرحله، داده‌های زیادی از ژن‌ها، mRNAها، پروتئین‌ها و متابولیت‌ها به دست می‌آید. این روش‌های فرانگر<sup>۵</sup> بسیاری از اجزای درون سلولی را که سیستمی برای کنترل عملکرد سلول هستند، اندازه‌گیری و بررسی می‌کنند (شکل ۱). در ادامه به معرفی برخی از انواع فناوری‌های اومیکس می‌پردازیم.

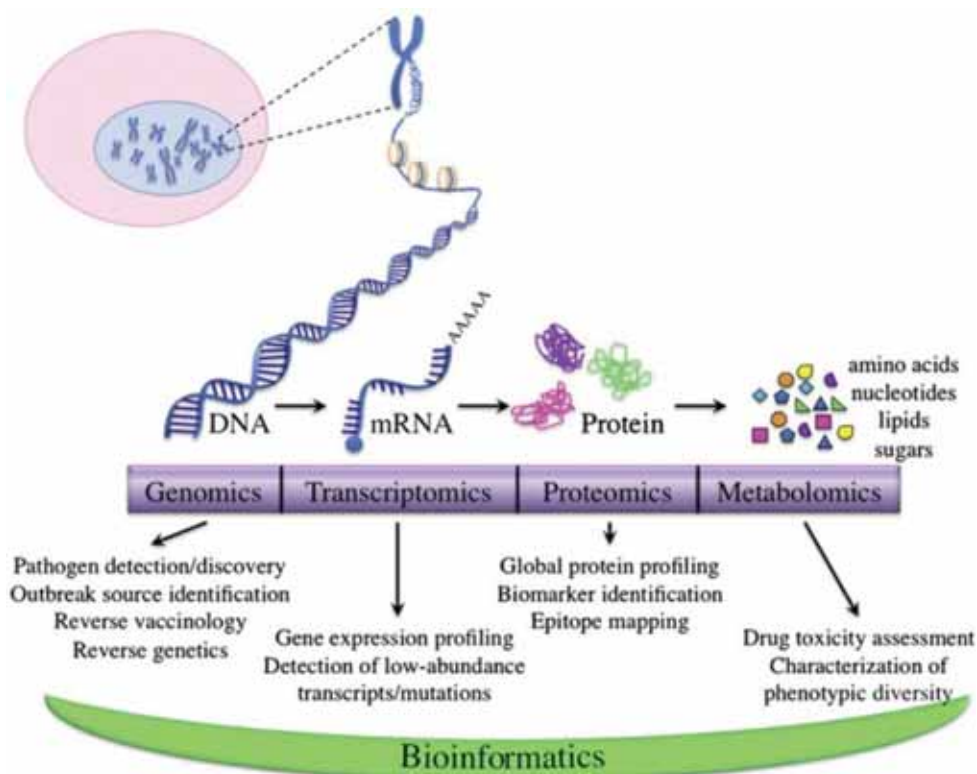
1. William Person

2. Stephen Altschul

3. Big-Data

4. Omics

5. High-throughput



شکل ۱. شاخه‌های اومیکس، انبوهی از داده‌های غنی را با دقت زیاد تولید می‌کنند که قابل تجزیه و تحلیل با ابزارهای دستی نیستند. بنابراین این امر مستلزم ایجاد دانش بیوانفورماتیک و توسعه الگوریتم‌های رایانه‌ای است که بتواند تحلیل و مدل‌سازی داده‌ها را انجام دهد [۴].

## ۱-۴. ژنومیکس

تجزیه و تحلیل و درک ژنوم‌های موجودات زنده افزایش داد و باعث کاهش شکاف اطلاعاتی موجود بین ژنوتیپ و فنوتیپ شد. در حال حاضر، پیشرفت فناوری‌های فرانگیر و زیست‌شناسی محاسباتی باعث می‌شود تا با مطالعه ارگانسیم‌ها از نظر ساختار ژنوم، بتوان به سؤالات زیستی در مقیاس وسیع پاسخ داد، یعنی ژنتیک به تدریج با ژنومیک آمیخته می‌شود. امروزه، انواعی از آزمایش‌های ژنومیکس به صورت متداول استفاده می‌شود که از آن جمله می‌توان به توالی‌یابی کل ژنوم برای یافتن نقشه دقیق SNP‌های آن، توالی‌یابی اگزوم با هدف یافتن SNP‌های نواحی کدشونده ژنوم و GWAS با هدف یافتن نواحی مرتبط با یک صفت یا بیماری اشاره کرد. مطالعات ژنومیکس کاربردهای مختلفی دارند و شامل دسته‌بندی‌های زیر هستند:

به مطالعه مجموعه کامل DNA موجودات ژنومیکس گفته می‌شود. این رشته از زیست‌شناسی بر ساختار، عملکرد، تکامل، نقشه‌برداری و ویرایش ژنوم تمرکز دارد. ژنتیک و ژنومیک با وجود برخی تفاوت‌ها، تقریباً مفاهیم یکسانی هستند. ژنتیک مطالعه وراثت یعنی چگونگی انتقال خصوصیات موجودات زنده از طریق DNA به نسل بعدی است و شامل مطالعاتی با تمرکز بر تعداد خاص و محدود ژن‌ها یا بخشی از ژن‌های عملکردی شناخته‌شده می‌شود. ژنومیکس شامل تعیین توالی و تجزیه و تحلیل ژنوم با استفاده از توالی‌یابی DNA و ابزارهای بیوانفورماتیک در ساختار کل ژنوم است. با ظهور فناوری توالی‌یابی نسل بعدی (NGS)، دستیابی به داده در مقیاس ژنوم بسیار آسان شد و توانایی ما را برای

**ژنومیکس ساختاری:** هدف تعیین ساختار پروتئین‌های کدگذاری شده در ژنوم است.

**ژنومیکس عملکردی:** هدف جمع‌آوری و استفاده از داده‌های حاصل از توالی‌یابی برای توصیف عملکردهای ژن و پروتئین است.

**ژنومیکس مقایسه‌ای:** هدف مقایسه ویژگی‌های ژنومی بین گونه‌های مختلف است.

**ژنومیکس جهش:** ژنوم را از نظر جهش‌های ژنومی در افراد مطالعه می‌کند.

**ژنومیک و ارزیابی خانواده:** هدف بررسی سابقه سلامت خانوادگی و عوامل خطرزا در بروز بیماری‌های شایع و مزمن است.

## ۴-۲. ترنسکرپتومیکس

ترنسکرپتوم مطالعه کل توالی RNA (mRNA, RNA غیرکدکننده، rRNA و tRNA) است که در یک سلول یا بافت بیان می‌شود و بدین ترتیب تصویری از متابولیسم سلولی را نشان می‌دهد. در دهه گذشته با استفاده از فناوری ریزآرایه، تجزیه و تحلیل مجموعه‌ای از صدها تا هزاران mRNA سلولی در مقیاس بزرگ امکان پذیر شده است. با وجود این، استفاده از فناوری NGS و تجزیه و تحلیل RNA از طریق تعیین توالی cDNA در مقیاس گسترده (RNA-Seq)، مفهوم ترنسکرپتوم را تغییر داده است. این فناوری چند چالش ناشی از فناوری‌های ریزآرایه را مرتفع کرده است و اطلاعات کمی و کیفی بیشتری را در اختیار قرار می‌دهد که یافتن محل‌های شروع رونویسی، محل رونویسی از ناحیه حساس و غیرحساس رونوشت‌ها، پیرایش متناوب و هم‌جوشی ژن از جمله آن‌هاست. از آنجا که این اطلاعات مفصل را می‌توان برای RNA غیرکدکننده از کل RNAهای توالی‌یابی شده نیز کسب کرد، توالی‌یابی RNA در مکانیسم‌های پیچیده تنظیمی را ممکن کرده است. برای مثال، اپی‌ژنتیک یکی از کاربردهای آن است. از اوایل قرن ۲۱، در بین مکانیسم‌های مختلف اپی‌ژنتیکی، miRNA که گروهی RNA کوچک با طول ۲۵-۱۸ نوکلئوتید است، کشف شد. این RNAها در واقع بخش مهمی از تغییرات ترانسکرپتوم و رونویسی را سبب می‌شوند، زیرا با جلوگیری از ترجمه mRNA نقش مهمی در کنترل تنظیم پس از رونویسی بازی می‌کنند. یکی دیگر از قابلیت‌های فناوری‌های جدید توالی‌یابی

ارائه اطلاعات دقیق از توالی miRNAها است که می‌تواند در تولید نقشه‌های برهم‌کنش بین mRNA و miRNA استفاده شود.

## ۴-۳. پروتئومیکس

اصطلاح پروتئوم به‌عنوان خصوصیات و کمیت تمام مجموعه‌های پروتئینی یک سلول، ارگان یا ارگانیسم در زمانی خاص تعریف می‌شود. در تجزیه و تحلیل پروتئومیکس، پروتئین‌های یک سلول یا بافت را در نقطه زمانی معین مشخص می‌کنند و یا شناسایی تغییرات پس از ترجمه آن‌ها و مطالعه برهم‌کنش پروتئین با پروتئین را فراهم می‌کنند. با تکمیل پروژه ژنوم انسان در سال ۲۰۰۳ مشخص شد که سازوکار مولکولی رفتار سلول‌ها در شرایط مختلف را نمی‌توان از روی توالی ژن‌های آن‌ها پیشگویی کرد. رفتار و فعالیت‌هایی سلولی بر عهده پروتئین‌ها است. در واقع برای ارتباط ژنوم با رفتار سلول باید پروتئین‌های آن را شناخت. در این زمان، استفاده از پروتئومیکس در مطالعات سلولی اهمیت پیدا می‌کند. برخلاف ژنوم، برای هر موجود زنده نمی‌توان پروتئوم واحدی تعریف کرد. پروتئوم سلول‌های مختلف با یکدیگر متفاوت‌اند. یعنی علاوه بر پروتئین‌های ضروری که در انواع سلول‌ها بیان می‌شوند، هر سلول دارای یک سری پروتئین‌های اختصاصی نیز هست. سلول در شرایط مختلف محیطی و در برابر پیام‌های دریافتی از سلول‌های اطراف، پروتئین‌های متفاوتی بیان می‌کند. بنابراین برای شناسایی سازوکارهای مولکولی، رفتار سلولی و واکنش‌های زیستی، باید تغییرات بیان، عملکرد و همچنین برهم‌کنش‌های بین پروتئین‌های یک سلول را در شرایط مختلف بررسی کرد. به مجموعه این بررسی‌ها، نقشه‌برداری پروتئوم یا پروتئومیکس گفته می‌شود. با توجه به نوع مطالعات پروتئینی مانند بررسی عملکرد و رفتار پروتئین، برهم‌کنش پروتئین‌های مختلف، تغییرات پس از ترجمه<sup>۱</sup> و نیمه‌عمر پروتئین، باید روش‌های مختلفی شامل موارد زیر را در آن‌ها مدنظر قرار داد:

۱. تعیین تمام پروتئین‌هایی که در سلول بیان می‌شود؛ در این بخش، تمام پروتئین‌هایی که تحت شرایطی خاص مثل بروز بیماری، تنش و تغییرات فیزیولوژیک بیان می‌شوند، مشخص می‌گردد. به این ترتیب

## ۵. کاربردهای بیوانفورماتیک در علوم زیستی

دانش بیوانفورماتیک محدود به پژوهش‌های زیست‌شناسی مولکولی و ژنومی نیست و در حوزه‌های مختلف مرتبط با علوم زیستی نقش بسزایی ایفا می‌کند (شکل ۱). این پژوهش‌های علمی در حال ظهور پروتئوم‌ها، بررسی ترکیب پروتئینی درون سلولی (پروفایل‌های پروتئین)، ساختار پروتئین، برهم‌کنش پروتئین-پروتئین و الگوهای فعالیت منحصربه‌فرد (مانند تغییرات پس از ترجمه) را پوشش می‌دهد. بیوانفورماتیک برای تجزیه و تحلیل رونوشت (تعیین سطح بیان mRNA)، شناسایی و اصلاح ساختاری محصولی طبیعی، طراحی ترکیبی با خواص مطلوب و ارزیابی اثرات درمانی آن از نظر تئوری استفاده می‌شود. تحلیل انفورماتیک شیمیایی نیز شامل تحلیل‌هایی مانند جستجوی شباهت، خوشه‌بندی، مدل‌سازی QSAR و غربالگری مجازی است. در ادامه به کاربرد و اهمیت استفاده از این دانش در برخی حوزه‌های علوم زیستی و پزشکی پرداخته‌ایم [۵].

### ۱-۵. پزشکی مولکولی

اطلاعات موجود در ژنوم انسان نقش مهمی در پژوهش‌های پزشکی و بالینی دارد. برخی بیماری‌ها یک مؤلفه ژنتیکی دارند که ممکن است از طریق توارث به نسل‌های بعد منتقل شود، یا در اثر پاسخ بدن به محرک‌های محیطی ایجاد می‌شود. با تکمیل پروژه ژنوم انسان و دسترسی به توالی‌های مرتبط با عوامل بیماری و مقایسه با نمونه‌های سالم درک و بینش ما برای یافتن راه‌های درمانی مؤثر افزایش یافته است. این دانش جدید با به‌کارگیری روش‌های مولکولی مرتبط با نوع بیماری، درمان‌های بهتر و تست‌های پیشگیرانه را توسعه داده است. دانشمندان می‌توانند برای بیماری‌های ارثی (فیبروز کیستیک و بیماری هانتینگتون) یا اکتسابی (سرطان یا بیماری قلبی) درمان پیدا کنند. با توجه به دانش کامل درباره ژنوم انسان، مشاهده یا تجزیه و تحلیل ژن‌هایی که مستقیماً با بیماری مرتبط هستند، کاملاً امکان‌پذیر است. همین امر سبب شده است که در صنعت داروسازی، داروهایی طراحی شوند که فقط ژن‌های عامل بیماری را هدف قرار می‌دهند.

می‌توان پروتئین‌هایی که در شرایط مختلف بیان می‌شوند یا میزان بیان‌شان تغییر می‌کند را شناسایی کرد و به عملکردشان پی برد. شناسایی این پروتئین‌ها در تشخیص بیماری و بررسی روند پیشرفت یا بهبودی آن‌ها و همچنین شناسایی داروهای جدید مفید است.

۲. مطالعه برهم‌کنش‌های پروتئینی؛ پروتئین‌ها در سلول به‌صورت منفرد عمل نمی‌کنند و اغلب تأثیر خود را با همکاری پروتئین‌های دیگر و برهم‌کنش با آن‌ها اعمال می‌کنند. نمونه بارز برهم‌کنش‌های پروتئینی در مسیرهای انتقال پیام و مسیرهای بیوسنتزی مشاهده می‌شود. با شناسایی این برهم‌کنش‌ها می‌توان عملکرد و رفتار پروتئین‌ها را به‌طور کارآمدتری مشخص کرد. ۳. مطالعه تغییرات پس از ترجمه پروتئینی؛ اغلب پروتئین‌ها پس از ترجمه متحمل آرایش‌های مختلفی مانند گلیکوزیل‌اسیون، متیلاسیون، استیلاسیون و فسفریلاسیون می‌شوند. این آرایش‌ها بر فعالیت و عملکرد پروتئین، همچنین ساختار فضایی، پایداری و نیمه‌عمر آن تأثیر می‌گذارد. شناسایی این آرایش‌ها و تأثیر آن‌ها بر عملکرد پروتئین‌ها و شرایطی که منجر به این آرایش‌ها می‌شود، به شناسایی رفتار و عملکرد پروتئین‌ها کمک می‌کند.

### ۴-۴. متابولومیکس

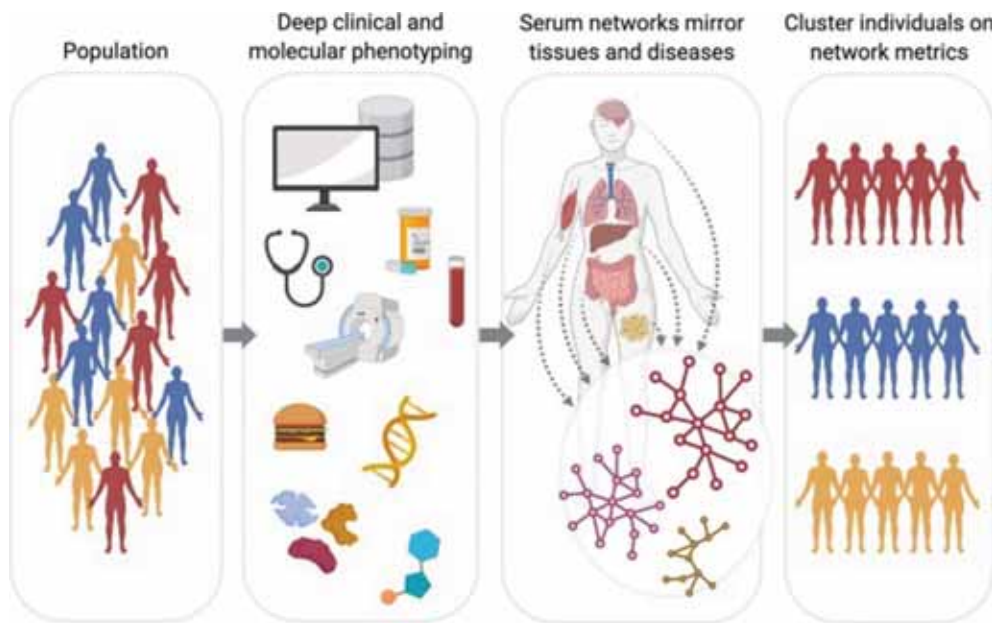
متابولومیکس شامل پروفایل کامل متابولیت‌ها در یک نمونه زیستی است. تجزیه و تحلیل متابولیت‌ها ممکن است روی انواع مایعات زیستی و بافت‌ها صورت گیرد و در آن از فناوری‌ها مختلفی استفاده شود. متابولومیکس معمولاً از تجزیه و تحلیل با وضوح زیاد به همراه ابزارهای آماری مانند آنالیز مؤلفه اصلی (PCA) و مربع‌های حداقل جزئی (PLS) استفاده می‌کند تا تصویری یکپارچه از متابولوم را به دست آورد. به‌عنوان یکی از رایج‌ترین تکنیک‌های تحلیلی طیف‌سنجی، رزونانس مغناطیسی هسته‌ای (NMR) می‌تواند به‌طور منحصربه‌فرد طیف گسترده‌ای از ترکیبات آلی را شناسایی و هم‌زمان کمی‌سازی کند. طیف گسترده‌ای از مولکول‌های قابل شناسایی با این روش شامل پپتیدها، آمینواسیدها، نوکلئیک اسیدها، کربوهیدرات‌ها، ویتامین‌ها، پلی‌فنول‌ها، آلکالوئیدها و گونه‌های معدنی هستند.

وضعیت ژنتیکی فرد و استفاده از آن در بررسی، پیشگیری و درمان بیماری‌های فرد مورد نظر که با ایجاد گرایش فارماکوژنومیکس توسعه یافته است (شکل ۲). هدف این شاخه علمی تصمیم‌گیری بالینی بر اساس آزمایش‌های ژنتیکی یا نشانگرهای زیستی است. در این راستا دانش بیوانفورماتیک با بهره‌گیری از اطلاعات موجود در ژنوم افراد و آنالیز و تجزیه و تحلیل مشتقات آن (RNA، پروتئین و متابولیت‌ها) به پزشک در شناسایی عوامل بیماری‌زا و تجویز مقدار مطلوب دارو و اتخاذ روش درمانی مناسب کمک می‌کند.

فارماکوژنومیک شاخه‌ای از بیوانفورماتیک است که امکان توسعه داروهای بالینی مؤثرتر را فراهم می‌کند. با استفاده از پزشکی مولکولی در کنار بیوانفورماتیک، در آینده‌ای نه چندان دور درمان بیماری با تغییر بیان پروتئین بیمار امکان‌پذیر خواهد بود.

## ۲-۵. پزشکی مبتنی بر فرد

پزشکی مبتنی بر فرد<sup>۱</sup> عبارت است از اطلاع دقیق از



شکل ۲. در پزشکی مبتنی بر فرد، افراد بر اساس خصوصیات فنوتیپی و ژنوتیپی مانند پروفایل مولکولی، تصویربرداری پزشکی و داده‌های حاصل از سبک زندگی گروه‌بندی شده و درمان‌های مؤثر در مواقع ابتلا به بیماری و یا راهکارهای پیشگیری از وقوع بیماری اتخاذ می‌شود [۶].

## ۳-۵. درمان‌های پیشگیرانه

به سرکوب و درمان بیماری می‌پردازد. نقطه قوت اصلی آنالیزهای بیوانفورماتیکی شامل توانایی نظارت هم‌زمان بر فعالیت تعداد زیادی مولکول زیستی است. به این ترتیب، این فناوری به پزشکان اجازه می‌دهد تا با استفاده از نشانگرهای زیستی، بیماران را از نظر خطرات بیماری حتی قبل از ظهور علائم ارزیابی کنند. تشخیص بیماری‌هایی مانند سرطان در مراحل اولیه باعث افزایش قابل توجه شانس بقای

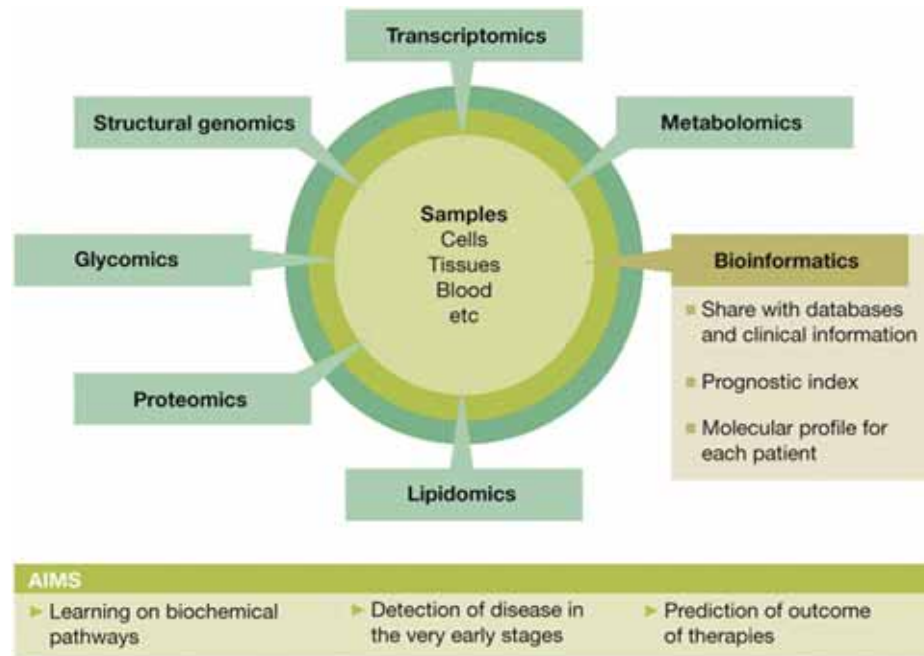
دانش بیوانفورماتیک با فراهم کردن عوامل دسترسی به جزئیات و مکانیسم‌های ژنتیکی عوامل بیماری‌زا، توسعه تست‌های تشخیصی و سنجش حساسیت افراد به بیماری‌های مختلف، به پزشکان در تجویز درمان‌های پیشگیرانه<sup>۲</sup> یاری می‌رساند. بدین صورت که با اقدامات پیشگیرانه در رابطه با تغییر شیوه زندگی و تغذیه‌ای، یا داشتن درمان مناسب و به‌موقع در مراحل ابتدایی ظهور بیماری با احتمال بیشتری

1. Personalized medicine

2. Preventative medicine

گسترده از آن، همراه با دانش دقیق تر درباره فرآیندهای پاتولوژیک در سطح مولکولی، احتمال دستیابی به داروهای «هوشمندتر» با کارایی بیشتر و عوارض جانبی کمتر را افزایش داده است [۷].

بیمار و صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌های مراقبت آن‌ها در مراحل پایانی بیماری می‌شود. به‌علاوه، در حال حاضر برای کشف دارو با هدف کوتاه‌کردن و یا بهبود فرآیند کلی از اطلاعات ژنومی افراد استفاده می‌شود. بهره‌گیری



شکل ۳. رویکرد اومیکس برای مطالعه مکانیسم‌های مولکولی بیماری و درمان فردی. نمونه‌های مختلف مانند سلول‌ها و بافت‌ها با روش‌های اومیکس بررسی می‌شوند و توسط ابزارهای بیوانفورماتیک در رابطه با اساس مولکولی و تشخیص زودهنگام بیماری پردازش می‌شوند [۷].

در هر حال، سوال اصلی این است که آیا می‌توان بر اساس الگوهای پروتئینی احتمال ابتلا به سرطان را پیش‌بینی کرد؟ برای سلامت عمومی، مراقبت‌های بهداشتی و عملکرد بالینی باید به این سؤال بسیار مهم پاسخ داد، زیرا سرطان در بسیاری از مبتلایان تا وقتی وارد مرحله متاستاز نشده باشد، تشخیص داده نمی‌شوند، که این تشخیص معمولاً برای مداخله درمانی بسیار دیرهنگام است. بیش از ۶۰٪ مبتلایان به سرطان سینه، روده بزرگ و ریه در زمان تشخیص وارد مرحله پیشرفته بیماری شده‌اند و بیش از ۸۰٪ مبتلایان به سرطان تخمدان در مراحل پایانی بیماری شناسایی می‌شوند [۸]. بنابراین تشخیص زودهنگام این موارد شانس بقا و استفاده از درمان‌های مؤثر را افزایش می‌دهد (شکل ۳).

روش‌های پیشرفته مبتنی بر تجزیه و تحلیل مولکول‌های سلولی، ریزآرایه‌های پروتئینی یا آنالیز مستقیم پروتئین‌های سرم با طیف‌سنجی جرمی می‌توانند احتمال موفقیت روش‌های سنتی تشخیص زودهنگام را تکمیل کنند. مزیت چنین روش‌هایی در این است که می‌توان از آن‌ها به‌طور موازی برای نظارت بر بیان ژن و محتوای پروتئین استفاده کرد. برای مثال، در چند سال گذشته از طیف‌سنجی جرمی SELDI-TOF برای تعیین پروفایل مولکولی محتوای پروتئین سلولی و سرم استفاده شده است. اطلاعات حاصل به دانشمندان کمک می‌کند تا نسل جدیدی از نشانگرهای زیستی به‌نام الگوهای پروتئین را ایجاد کنند که برای استفاده عملی در تشخیص اولیه سرطان مناسب است.

#### ۴-۵. ژن‌درمانی

ژن‌درمانی<sup>۱</sup> روشی است که در آن ژن سالم را جایگزین ژن معیوبی می‌کنند که با تولید پروتئین ناقص باعث بیماری می‌شود؛ یا ژن عامل بیماری را پس از شناسایی حذف می‌کنند. دانش بیوانفورماتیک با به‌کارگیری اطلاعات حاصل از بیماران و مقایسهٔ توالی ژنی آن‌ها با افراد سالم، نقش مهمی در انتخاب و کاندید عوامل ژنتیکی بیماری‌زا جهت کاربرد در ژن‌درمانی داشته است. با استفاده از این دانش می‌توان بسیاری از بیماری‌ها را قبل از ابتلا و شروع علائم بیماری درمان کرد. ویلیام اندرسون<sup>۲</sup> و همکارانش اولین ژن‌درمانی موفق را ۱۴ سپتامبر ۱۹۹۰ در دختر چهارساله‌ای دچار نقص ایمنی ترکیبی شدید (SCID) مادرزادی انجام دادند. در حال حاضر از ژن‌درمانی برای درمان بیماری‌های خودایمنی ارثی، نابینایی ارثی، هموفیلی، اختلال متابولیسم چربی و سرطان استفاده شده و نتایج رضایت‌بخش بوده است. ژن‌درمانی فقط یک بار به کار می‌رود، اثرات طولانی‌مدت دارد و اثرات مثبت آن به نسل‌های بعد منتقل می‌شود.

#### ۴-۵. طراحی دارو

استفاده از مطالعات کامپیوتری در بررسی میان‌کنش پروتئین-لیگاند، روش مناسبی در جهت شناسایی و تعیین کاندیداهای جدید برای طراحی داروهای سنتزی است. استفاده از بیوانفورماتیک نسبت به روش‌های سنتی که رویکرد آزمون و خطا دارند، باعث کاهش قابل توجه زمان و هزینهٔ توسعهٔ داروهای مؤثرتر و با اثرات جانبی و سمیت کمتر می‌شود. در همین راستا، شرکت‌های داروسازی برای تداوم حیات این صنعت و نوآوری در تولید محصولات جدید به روش‌های مبتنی بر بیوانفورماتیک متوسل می‌شوند. آنتی‌بادی‌های منوکلونال دسته‌ای از داروهای تأثیرگذار بسیار کارا و هدفمند هستند که توجه شرکت‌های داروسازی را جلب کرده‌اند. بیوانفورماتیک آنتی‌بادی بخشی از علم ایمونوفورماتیک است که به مفاهیم ایمونولوژی، زیست‌شناسی سلول، بهینه‌سازی برهم‌کنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن و پایداری پروتئین می‌پردازد. امروزه با استفاده از بیوانفورماتیک می‌توان توالی آنتی‌بادی‌های مختلف را با سرعت و دقت زیادی مدل‌سازی کرد و بهترین توالی را برای استفاده در بالین به دست آورد.

#### ۴-۵. زیست‌فناوری

زیست‌فناوری در اکثر کشورها یکی از محورهای توسعه قلمداد می‌شود و جزء هفت صنعت اصلی است که در دهه‌های آینده نبض اقتصاد جهانی را در دست خواهد داشت. این فناوری به موازات بیوانفورماتیک سهم عمده‌ای در توسعهٔ علوم مختلف از زیست‌شناسی و پزشکی گرفته تا صنایع غذایی، داروسازی و حتی صنایع دفاعی بر عهده دارد. برای مثال قارچ آرکئوگلوبوس<sup>۳</sup> فولگیدوس<sup>۴</sup> و باکتری ترموتوگا ماریتیم<sup>۴</sup> پتانسیل زیادی برای کاربردهای عملی در صنعت و بازسازی محیط‌زیست دارند. این میکروارگانیسم‌ها قادر به رشد در دماهای فراتر از نقطهٔ جوش آب هستند و در نتیجه از گزینه‌های مورد مطالعه در وزارت دفاع آمریکا برای استفاده در سیستم دفاعی می‌باشد. لاکتوکوکوس لاکتیس<sup>۵</sup> به‌عنوان باکتری غیربیماری‌زا از مهم‌ترین میکروارگانیسم‌های موجود در صنعت لبنیات است که در تولید محصولات از قبیل ماست و پنیر نقش دارد. از این باکتری برای تهیهٔ ترشی سبزیجات، آبجو، شراب، نان، سوسیس و سایر محصولات نیازمند تخمیر نیز استفاده می‌شود. پژوهشگران پیش‌بینی می‌کنند که با فهم مکانیسم‌های فیزیولوژیک و ترکیب ژنتیکی این باکتری می‌توان از آن در تولید سایر مواد غذایی و همچنین در داروسازی استفاده کرد.

#### ۴-۵. مقاومت آنتی‌بیوتیکی

دانشمندان با بررسی ژنوم باکتری *انتروکوکوس فاسیالیس-ای*<sup>۶</sup> که عامل عفونت بیمارستانی است، موفق به کشف ناحیه‌ای سرطانی شدند که باعث مقاومت آنتی‌بیوتیکی<sup>۷</sup> و تبدیل باکتری رودهای بی‌ضرر به نوع مهاجم و مضر می‌شود. کشف منطقه‌ای به نام جزیرهٔ پاتوژن در این باکتری نشانگر مفیدی برای تشخیص سویهٔ بیماری‌زا است و نقش مهمی در کنترل و جلوگیری از گسترش عفونت در بخش‌های بیمارستانی دارد.

#### ۴-۵. بهینه‌سازی کیفیت غذایی

با دسترسی به ژنوم حیوانات اهلی از جمله گاو، خوک و گوسفند، امکان دستکاری‌های ژنتیکی و اصلاح نژاد آن‌ها در برابر بیماری‌ها افزایش یافته است. امید است درک

1. Gene therapy

2. William F. Anderson

3. *Archaeoglobus fulgidus*

4. *Thermotoga maritima*

5. *Lactococcus lactis*

6. *Enterococcus faecalis-a*

7. Antibiotic resistance



بهرتر زیست‌شناسی این موجودات تأثیر زیادی در بهبود تولید و سلامت دام و در نهایت مزایایی برای تغذیه انسان داشته باشد.

همچنین با کمک زیست‌فناوری و بیوانفورماتیک درک ما از ژنتیک و عوامل مؤثر بر رشد و باردهی گیاهان افزایش یافته است که نهایتاً منجر به بهبود عملکرد گیاه از لحاظ کمی و کیفی شده است. با به‌کارگیری فناوری DNA نو ترکیب امکان تشخیص و شناسایی، جداسازی و تغییر ژن‌های معیوب و افزایش محصولات کشاورزی مهیا شده است. این فناوری‌ها مکمل و افزایش‌دهنده دقت روش‌های سنتی برای افزایش ارزش غذایی محصولات کشاورزی هستند.

#### ۹-۵. مطالعات مقایسه‌ای<sup>۱</sup>

تجزیه و تحلیل و مقایسه ژنوم گونه‌های مختلف موجودات روشی مهم برای بررسی عملکرد ژن، مکانیسم بیماری‌های ارثی و تکامل گونه‌هاست. در این زمینه ابزارهای بیوانفورماتیک برای مقایسه توالی‌های ژنتیکی، موقعیت و عملکرد بیوشیمیایی ژن‌های موجود در اندام‌های مختلف به کار می‌روند. ارگانیسم‌های مدل که برای استفاده در پژوهش‌های تجربی مناسب‌اند، خصوصیات از قبیل طول عمر کوتاه، تولیدمثل سریع، امکان دست‌ورزی آسان، ارزان و قابل حمل بودن دارند که با به‌کارگیری بیوانفورماتیک و الگوبرداری از این مدل‌ها می‌توان بسیاری از نتایج پژوهشی را در آزمایشگاه بررسی کرد. برای مثال موش شباهت بسیار زیادی به انسان دارد و استفاده از آن کمک شایانی به درک مکانیسم‌های مولکولی دخیل و عملکرد ژن‌های مؤثر در بروز بیماری داشته است.

#### ۱۰-۵. تولید سلاح‌های زیستی

سلاح زیستی به مفهوم استفاده هدفمند از باکتری‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها، قارچ‌ها، حشرات و انگل‌ها یا فرآورده‌هایشان مانند توکسین‌ها به‌منظور کشتن یا ناتوان کردن انسان‌ها، جانوران یا گیاهان است. دستیابی به این دانش می‌تواند تهدیدی جدی برای آینده زمین باشند و از آنجا که با استفاده از سلاح‌های زیستی می‌توان به جمعیت‌های بزرگی حمله کرد، در نتیجه

اثرات نامطلوبی بر کیفیت و سلامت زندگی ساکنان مناطق مورد هجوم وارد می‌کند.

در حال حاضر از طریق بانک‌های اطلاعاتی مختلف می‌توان ژن‌های دلخواه را برگزید و مؤثرترین ترکیب را تولید کرد:

۱. ژن‌هایی که توان بیماری‌زایی دارند یا به شدت بر آن مؤثرند.

۲. ژن‌هایی که سبب می‌شوند میکروارگانیسم به سلول میزبان بچسبد و شروع به همانندسازی کند.

۳. ژن‌هایی که میکروارگانیسم را از دسترس سیستم ایمنی دور نگه می‌دارند.

۴. ژن‌هایی که سبب مقاومت در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها می‌شوند.

با توجه به گسترش بانک‌های اطلاعاتی حاوی داده‌های ژنی و پروتئنی موجودات مختلف و امکان دسترسی عموم افراد به این پایگاه‌ها، احتمال سوءاستفاده از این اطلاعات در جهت تولید و ساخت سلاح‌های زیستی وجود دارد.

با توجه به مطالب گفته‌شده و اهمیت و جایگاه بیوانفورماتیک در علوم پزشکی و زیستی در کتاب حاضر به بررسی و معرفی جنبه‌های مختلف این شاخه علم پرداخته و در هر فصل نحوه کار با پایگاه داده و نرم‌افزارهای موجود برای آنالیز داده‌های زیستی را شرح می‌دهیم. امید است این کتاب بتواند زمینه آشنایی بیشتر پژوهشگران حوزه علوم پزشکی و زیست‌شناسی را با بیوانفورماتیک فراهم کند.