

חישוב ביולוגי פרויקט סיום- יערה טרנר וחני מילשטיין

חלק 2

a.2:

המאמר מתאר את יצירת מאגר Biodivine Boolean Models-BBM. זהו קוד פתוח, כלומר קוד שנגיש לכולם - כל אחד יכול לצפות בו, להשתמש בו, לערוך אותו, להוסיף אליו מידע ולשפר אותו, ולהפיץ אותו. המאגר מכיל יותר מ-210 מודלים של רשתות בוליאניות המשמשות בביולוגיה מערכתית. רשתות בוליאניות הן סוג של מודלים לוגיים המייצגים מערכות ביולוגיות באמצעות משתנים בינאריים וכללים לוגיים.

מאגר ה-BBM נועד לתת מענה לאתגרים הקיימים בעת השימוש בקבוצות קטנות של מודלים שנאספו באופן ידני, הבעיות העיקריות במודלים אלו הן חוסר עקביות, היקף מוגבל וחוסר זמינות.

מאגר הנתונים BBM מאגד מודלים ממספר מאגרי נתונים ידועים, כמו CellCollective, GINsim, Biomodel. כל מודל במאגר עובר תהליך אימות קפדני כדי להבטיח עקביות לוגית ושלמות. תהליך האימות כולל בדיקות קיום של משתנים הכרחיים, מונטונויות של רגולציות, וקישוריות בתוך גרף ההשפעה של הרשת.

בנוסף לאיסוף ואימות המודלים, מאגר BBM מספק למשתמשים מספר יתרונות ייחודיים, כמו פתרון בעיות של עמימות בייצוג מודלים (מודלים לא ברורים מספיק) ויצירת תהליך אוטומטי ליצירת מערכי נתונים מותאמים אישית לפי קריטריונים שהמשתמש הגדיר. מאגר נתונים זה תורם רבות לאימות והערכת כלי רשתות בוליאניות, ומכיל את אוסף המודלים הגדול ביותר של רשתות בוליאניות הזמין לציבור.

במאמר מתוארות השיטות הטכניות ששימשו ליצירת, לנרמול ולאימות המאגר. בנוסף, מתוארות סוגי השגיאות שנמצאו במהלך האימות, למשל: משתנים לא הכרחיים, מונטונויות ברגולציה ורכיבים מנותקים בתוך המודלים.

לסיכום, מאגר הנתונים BBM מהווה אבן דרך משמעותית ביצירת אחידות ושיפור איכות המודלים של רשתות בוליאניות בביולוגיה מערכתית, מה שהופך אותו למשאב בעל ערך לחוקרים רבים בתחום, ותורם לאיכות המחקר.

:b.2

בחרנו במאמר "Boolean network analysis of a neurotransmitter signaling pathway" מאת Simone Guptaa, Siddharth S. Bishta, Ritushree Kukretia, Sanjeev Jainb, Samir K. Brahmacharia.

זהו מודל מס' 15 בגיט.

:c.2

המאמר מציג מחקר המשתמש במודל רשת בוליאנית על מנת לנתח את מסלולי האינטראקציה המולקולרית בין קולטני דופמין וגלוטמט. מערכות אלו ממלאות תפקיד חשוב בהפרעות נוירולוגיות ופסיכיאטריות, במיוחד בסכיזופרניה. התרומות העיקריות של המאמר הן:

1. **פיתוח מודל חישובי פשוט:** במאמר מתואר מודל רשת בוליאנית המייצג את האינטראקציות בין קולטני דופמין וגלוטמט. מודל זה מפשט את המסלול הביוכימי המורכב בעזרת שימוש במצבים בינאריים (דולק/כבוי) עבור הצמתים, המייצגים גנים או מולקולות.
2. **זיהוי צמתים קריטיים:** המודל מזהה צמתים מרכזיים ברשת, כגון דופמין, קולטני דופמין 2 (DRD2) וסידן (Ca), שמהווים מרכיבים מרכזיים בשמירה על יציבות המסלול. מרכיבים אלו חשובים כגורמים אפשריים להפרעות נוירולוגיות ופסיכיאטריות, ולכן מומלץ לבצע בהם מחקר נוסף בהקשר של הפרעות מורכבות.
3. **יישום למחקר סכיזופרניה:** המחקר מתמקד במסלול האינטראקציה בין קולטני דופמין וגלוטמט, שחשוד כגורם המעורב בסכיזופרניה. באמצעות ניתוח השפעות ההפרעה של צמתים שונים, המאמר מציע כי איתות הסידן עשוי להיות גורם משמעותי לסכיזופרניה, דבר המספק תובנות למטרות טיפוליות אפשריות.
4. **שימוש ברשתות בוליאניות ככלי למחקר גנטי:** המאמר ממחיש שרשתות בוליאניות יכולות להיות כלי שימושי ללימוד רשתות גנטיות, במיוחד בזיהוי רכיבים מרכזיים התורמים להתפרצות מחלות. גישה זו חשובה במיוחד במצבים בהם קשה להשיג מידע כמותי מפורט או שהוא אינו זמין.

חסרונות והצעות לשיפור:

בעוד שהמאמר תורם תרומה משמעותית להבנת הדינמיקה של מסלולי איתות ניוטרנסמיטורים באמצעות מודל רשת בוליאנית, יש בו גם מגבלות מסוימות.

חיסרון מרכזי אחד הוא הפשטת היתר הנעשית במודלים בוליאניים. ע"י הגדרת הפעילויות של גנים וחלבונים כמצבים בינאריים עם שתי אפשרויות בלבד - דולק/כבוי. אמנם רשתות בוליאניות יעילות במתן הבנה גסה, אך הן מתעלמות מהטבע הרציף של ביטוי גנים ומהאינטראקציות הכמותיות בין מולקולות. זו עלולה להיות הסתכלות ממושטת מדי על דינמיקת המסלול, הפשטה זו עשויה להגביל את היכולת של המודל לתפוס את מלוא טווח האינטראקציות הביולוגיות.

כדי לשפר את המחקר, ניתן לשלב לוגיקה מרובת ערכים במודל הרשת הבוליאנית. גישה זו מאפשרת ייצוג מפורט יותר של פעילויות גנים וחלבונים מאשר ברשת הבוליאנית בה נעשה שימוש במאמר, מה שיכול להוביל לסימולציות מדויקות יותר של מסלולים ביוכימיים.

בנוסף, הרחבת המודל למודל אסינכרוני, עשויה לספק ייצוג מציאותי יותר של תהליכים ביולוגיים, שבהם הרכיבים השונים פועלים בקצבי זמן שונים.

התרשמות וביקורת:

לאחר קריאת המאמר ראינו כי יש בו גם יתרונות וגם חסרונות, נתאר אותם כעת:

היבטים חיוביים:

- המאמר תורם תרומה משמעותית לתחום הרשתות הבוליאניות, על ידי הצגת השימוש של רשתות בוליאניות ללימוד ומעקב אחרי מסלולים ביוכימיים מורכבים.
- זיהוי הצמתים הקריטיים, במיוחד הדגש על איתות סידן, מספק תובנות חשובות שיכולות להנחות מחקר עתידי ואסטרטגיות טיפוליות בהפרעות מורכבות, ובמיוחד בסכיזופרניה.

היבטים שליליים:

- ההסתמכות של המחקר על מודל פשוט מאוד עשויה להגביל את היישומיות שלו במערכות מורכבות יותר. כיוון שהמודל בינארי, יכול להיות שהוא לא תופס את כל ספקטרום האינטראקציות הביולוגיות, ועלול להוביל להחמצת פרטים.
- המאמר לא מתייחס לעומק למגבלות של מודל הרשת הבוליאנית, ולא בוחן גישות מודל חלופיות שיכולות להשלים או לשפר את הממצאים.

לסיכום, לדעתנו המאמר מהווה תרומה חשובה לביוכימיה חיסובית ולמחקר גנטי, במיוחד בהקשר של הפרעות פסיכיאטריות אבל יחד עם זאת, ההסתמכות שלו על מודל פשוט יחסית יכולה להוות בעיה. כפי שכבר כתבנו והראנו, בעוד שמודל הרשת הבוליאנית מועיל בהדגשת צמתים ואינטראקציות מרכזיות, ייתכן שהוא אינו מספק תמונה מלאה של דינמיקת המסלול, מה שיכול לגרום להבנה שגויה של התוצאות, דבר שבעייתי מאוד במיוחד בתחום הרפואה בו עוסק המאמר.

הגדרת המודל:

המודל כולל 14 משתנים, כאשר כל משתנה מייצג גן, מולקולה או אירוע במסלול הביוכימי. המשתנים הללו הם בינאריים, כלומר יכולים להיות באחד משני מצבים: פעיל (1) או לא פעיל (0). במערכת ישנם 2 קלטים (Dopamine receptor 1, Dopamine receptor 2). הרשת מנוהלת על ידי 20 רגולציות שמגדירות את הכללים הלוגיים (AND, NOT, NOT AND) שקובעים כיצד המשתנים מתקשרים זה עם זה.

כל משתנה ברשת מחובר למשתנים אחרים באמצעות רגולציות אלו, ויוצר מבנה מורכב של אינטראקציות. מצב המערכת כולה נקבע על ידי מצבי כל המשתנים, והמערכת מתעדכנת באופן סינכרוני בהתבסס על הכללים הלוגיים החלים על כל משתנה.

תוצאות המודל:

במאמר השתמשו במודל הרשת הבוליאנית על מנת לדמות את הדינמיקה של המסלול ולנתח את ההשפעות של שיבושים, כמו נוק אאוט או מוטציה בצמתים (משתנים) מסוימים. התוצאות הראו שהמסלול יציב בדרך כלל, אך יש צמתים מסוימים הממלאים תפקיד קריטי יותר בשמירה על היציבות הזו.

בפרט, הודגשו שלושה צמתים מרכזיים: דופמין, קולטן דופמין 2 (DRD2) וסידן (Ca). צמתים אלה זוהו כקריטיים ליציבות הרשת, משום ששיבושם גרם להפרעות משמעותיות במערכת.

המחקר מראה שמודל רשת בוליאני זה יכול להיות שימושי בזיהוי מטרות גנטיות שתקלה בהן עשויה לגרום להתפרצות של הפרעות נוירולוגיות ופסיכיאטריות. התובנות שהתקבלו מהמודל יכולות לעזור לתעדף גנים או אירועים מולקולריים להמשך חקירה בהקשר של מחקרי מחלות, שיעזרו למציאת גורמים גנטיים ודרכי טיפול להפרעות המורכבות.