

## Dynamical modeling of the cholesterol regulatory pathway with Boolean networks – Summary

### מבט על

המאמר מהווה פריצת דרך משמעותית בתחום הביולוגיה החישובית, ומציע גישה חדשנית לניתוח מסלולים ביולוגיים מורכבים. על ידי שילוב של רשתות בוליאניות ושרשרות מרקוב, החוקרים הצליחו לפתח מודל דינמי המדמה את תהליך הביו סינתזה של כולסטרול. המודל מתמקד בתפקידים המרכזיים של חלבונים SREBPs ובאינטראקציה שלהם עם סטטינים.

**כולסטרול** הוא חומר חיוני בממברנות התאים של יונקים. הוא מסייע לשמור על נוזליות הממברנה ומאפשר חיבור של מולקולות אחרות, כמו גליקופורוטאינים, לממברנה. כמו כן, הוא החומר המבשר של ויטמינים מסיסי שומן, כמו ויטמינים A, D, E, ו-K, וכן של הורמונים סטרואידים שונים, כגון קורטיזל, אלדוסטרון, פרוגסטרון, אסטרוגן וסטוסטרון.

**הסינתזה של כולסטרול** מתחילה מאצטיל CoA ומתרחשת בכבד, במעי, בכליות ובאיברים אחרים. היא מווסתת על ידי קומפלקס חלבוני המורכב מ SREBP, SCAP ו Insig. כאשר רמת הכולסטרול נמוכה, הקומפלקס הזה משתחרר ו SREBP עובר אל גרעין התא, שם הוא מפעיל את הגנים המקודדים לאנזימים העיקריים של נתיב הביוסינתזה של כולסטרול.

**סטטינים** הן תרופות המשמשות להורדת רמת הכולסטרול על ידי עיכוב האנזים HMG-CoA reductase, שהוא האנזים המגביל את קצב התגובה בנתיב הביוסינתזה של כולסטרול. סטטינים ידועים כתרופות להורדת רמת הכולסטרול בדם (lipopenic drugs), אך מתברר שיש להן פוטנציאל גם כטיפול לסרטן.

המודל המוצג במאמר מתאר את נתיב הביוסינתזה של כולסטרול ואת ויסותו על ידי SREBPs. המודל כולל 33 אלמנטים (גנים, mRNA, חלבונים, חומרים ביניים וסטטינים).

**אחת התרומות החשובות של המחקר** היא היכולת לטפל ביעילות בבעיית המעגלים המזויפים, שהיא אתגר נפוץ בניתוחים איכותניים של מערכות ביולוגיות. גישה זו לא רק משפרת את הדיוק של התוצאות אלא גם מאפשרת הבנה עמוקה יותר של הדינמיקה המורכבת של ויסות הכולסטרול.

המחקר זיהה מספר מצבים יציבים ומחזוריים במערכת, מה שמצביע על גמישותה ועל יכולתה להגיב לשינויים בתנאים הסביבתיים. תוצאות אלה פותחות צוהר להבנה מעמיקה יותר של התהליכים הביולוגיים הבסיסיים הקשורים לכולסטרול, ומספקות בסיס איתן למחקרים עתידיים.

יתרון נוסף של המחקר הוא ההנגשה המקוונת של המודל, המאפשרת לחוקרים אחרים לבחון אותו, להרחיב אותו ולפתח דברים חדשים. זמינות זו מקדמת שיתוף פעולה מדעי ומאיצה את קצב ההתקדמות בתחום.

**בעיית התפוצצות מרחב המצב** היא אתגר מרכזי בניתוח רשתות בוליאניות גדולות. ניתוח רשתות בוליאניות גדולות מאתגר עקב מספר המצבים האפשריים העצום (מרחב המצב). במאמר זה מוצע פתרון המבוסס על תהליכי מרקוב (Markov processes) לחישוב יציבות של מחזוריים ברשת.

### פתרון:

1. **מרחב מצב מצומצם:** במקום להשתמש בכל מרחב המצבים האפשריים, שהוא עצום, הפתרון מתמקד בקבוצת המחזוריים והמצבים היציבים, שהיא קטנה בהרבה.
2. **הפרעה א-סינכרונית:** לכל מחזור, כל מצב בודד בתוכו מקבל "הפרעה" - הערכה מחדש של כל גן על פי הפונקציה הבוליאנית שלו, באופן א-סינכרוני (כל גן בנפרד).

3. **דימוי סינכרוני:** לאחר ההפרעה, כל המצבים המופרעים עוברים סימולציה סינכרונית עד שהם מגיעים לאחד המחזורים או המצבים היציבים במערכת.

4. **חישוב הסתברויות מעבר:** הסתברות המעבר בין מחזורים מחושבת לפי היחס בין מספר המצבים המופרעים ממחזור מסוים שהגיעו למחזור אחר, לבין סך כל המצבים המופרעים ממחזור זה.

5. **התפלגות יציבה:** על ידי חישוב וקטור הסתברות יציב של שרשרת המרקוב, ניתן לקבל מדד לחשיבות היחסית של כל מחזור במערכת.

### השלכות אפשריות של המחקר במאמר:

- **פיתוח תרופות חדשות:** הבנה מעמיקה יותר של מסלול הרגולציה של הכולסטרול עשויה להוביל לפיתוח תרופות יעילות יותר לטיפול במחלות לב וכלי דם.
- **אבחון מוקדם:** המודל עשוי לסייע בזיהוי מוקדם של הפרעות מטבוליות הקשורות לכולסטרול.
- **רפואה מותאמת אישית:** בעתיד, ניתן יהיה להשתמש במודל כדי לפתח טיפולים מותאמים אישית לכל מטופל, בהתאם למאפיינים הגנטיים והפיזיולוגיים הייחודיים שלו.

**אחת הבעיות שלדעתנו קיימת במאמר** זה החוסר בהשוואה ביולוגית של התוצאות שהושגו מדגם מסלול הביוסינתזה של כולסטרול. למרות שבמאמר מצוין כי תוצאותיהם הם "בהתאם לידע הביולוגי שיש לנו על מסלול הביוסינתזה של כולסטרול", הם אינם מספקים אימות ניסיוני נרחב או השוואה לנתונים מהעולם האמיתי. אפשר כמובן לשפר זאת בכמה דרכים כולל לבדוק רגישות של המערכת, ולראות כמה היא רגישה לשינוי פרמטרים, או לבצע תחזיות עבור התנהגות המסלול של הכולסטרול במצבים שונים, ואז לבדוק זאת באופן ניסיוני. לדעתנו זה יכול לעזור לשפר את האמינות של המאמר ויגרום להגדלת הפוטנציאל של המאמר להשפיע על מחקר הכולסטרול.

### רשמים כלליים מהמאמר

סה"כ התרשמנו מאוד מהמאמר, והוא השאיר עלינו רושם חיובי. רשמנו כמה יתרונות שראינו במאמר:

#### יתרונות:

1. המאמר מתייחס לבעיה חשובה בביולוגיה של מערכות - הצורך בשיטות יעילות לניתוח רשתות ביולוגיות גדולות ומורכבות.
2. המתודה שמוצעת היא חדשנית, משלבת סימולציה בוליאנית סינכרונית עם גישה חדשה מבוססת שרשרת מרקוב לסינון תוצאות שגויות.
3. היישום על מסלול הביוסינתזה של כולסטרול מדגים את יכולתו של השיטה לייצר תוצאות בעלות משמעות ביולוגית.
4. Benchmark מראה קנה מידה מרשים, מנתח רשתות של עד 2500 מינים, מה שמנצח כמה כלים קיימים.

בסה"כ, נראה שהמאמר הוא מאמר חשוב בתחום, השיטה המוצגת נראית כגישה מבטיחה לניתוח רשתות ביולוגיות גדולות, מאזנת בין יעילות חישובית לרלוונטיות ביולוגית. המאמר אכן מתאר מגבלות ומספק

דיון מעמיק על כיוונים עתידיים. העבודה במאמר מגדירה בסיס טוב לשיפור הניתוח הדינמי של מערכות ביולוגיות מורכבות.

### תוצאות מרכזיות

1. **שיטה חדשה:** החוקרים פיתחו שיטה חדשה המשלבת ניתוח בוליאני סינכרוני עם ניתוח יציבות מבוסס שרשרת מרקוב כדי לזהות ולסנן מחזורים ספורים.
  2. **יישום על נתיב כולסטרול:** הם יישמו את השיטה הזו על מודל נתיב הביוסינתזה של כולסטרול, כולל ויסותו על ידי SREBPs והשפעת תרופות סטטינים.
  3. **הצלחה במודל:** המודל הצליח לשחזר התנהגויות ביולוגיות ידועות, כמו חסימת סינתזת כולסטרול על ידי סטטינים וויסותו על ידי SREBPs.
  4. **יעילות חישובית:** השיטה הייתה יעילה בניתוח רשתות גדולות (עד 2500 רכיבים), "והביסה" כלים קיימים כמו GINsim ו-SQUAD.
  5. **מניעת מחזורים ספורים:** הגישה מאפשרת ניתוח יעיל של רשתות ביולוגיות גדולות תוך הימנעות מבעיית המחזורים הספורים שיכולים להופיע בסימולציות בוליאניות סינכרוניות.
- לסיכום:** המחקר הנוכחי מציג גישה חדשנית לניתוח מסלולים ביולוגיים מורכבים, ומספק תובנות חשובות לדינמיקה של ויסות הכולסטרול, תוך איזון בין יעילות חישובית לדיוק ביולוגי. המודל החדש פותח אפשרויות חדשות למחקר ופיתוח טיפולים למחלות הקשורות לכולסטרול.