

شبیه سازی ارتباط میکروبیوتا با سیستم عصبی در نروترنسmitter ها

سینا صادقی

sina.sadeghi83@gmail.com

استاد راهنما : محمد وحیدی اربابی

چکیده:

در حقیقت ما انسان ها ابر ارگانیسم هایی هستیم که توسط میکروارگانیسم هایی که در داخل بدن ما زندگی می کنند، اداره می شویم! شناخت ما از رابطه بین موجودات زنده و میکروارگانیسم هایی که در داخل بدنمان حضور دارند، در سال های گذشته به طور چشمگیری افزایش یافته است. ابتدا دانشمندان توانستند رابطه میکروبیوتا (مجموعه میکروب های زنده ساکن در دهان، روده ها، نواحی تناسلی و پوست) و هضم غذا و گوارش در موجودات زنده را کشف کنند و سپس رابطه بین میکروبیوتا و سیستم ایمنی موجودات زنده را کشف کردند. این حقیقت اهمیت میکروبیوتا در بدن ما را به ما می رساند و ما هر چه بیشتر با آن آشنا می شویم، شناخت بیشتری از ارتباط آن با بخش های مختلف بدن پیدا می کنیم. در همین راستا ما برای شناخت بیشتر میکروبیوتا به دنبال کشف ارتباط بین سیستم عصبی مرکزی (CNS) از طریق محور HPA (هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال) با میکروبیوتا روده هستیم تا بتوانیم گامی به سوی شناخت بیشتر آن برداشته باشیم. همانطور که می دانید امروزه کامپیوتر در اکتشافات علمی تاثیرات بسزایی داشته است و یکی از راهبرد های ما برای کشف راز های میکروبیوتا روده، شبیه سازی آن در قالب یک نرم افزار است که می تواند دید بهتر و دقیق تری از میکروبیوتا روده به ما ارائه دهد.

کلمات کلیدی:

میکروبیوتا روده- شبیه سازی سلولی - اتوماتای سلولی - نروترنسmitter - سیستم عصبی مرکزی

مقدمه:

برای هر شبیه سازی، نیاز به یک روش داریم. همچنین هر شبیه سازی برای هدف خاصی طراحی می شود و نمی تواند اهداف دیگری را پوشش دهد. به عنوان مثال، مدت و روش شبیه سازی جمعیت باکتری ها متفاوت از مدت و روش برای شبیه سازی ارتباط بین باکتری ها است و هر کدام معادلات جداگانه و مخصوص به خود را می طلبند. شبیه سازی که در این جا مدنظر ما می باشد، شبیه سازی تصویری است که هدف از آن، دادن جلوه ای بصری به کنش و واکنش های بین باکتری های روده و سلول های دیواره روده است. برای دست یافتن به این هدف، مدل مورد نظر ما مدل اتوماتای سلولی می باشد. اتوماتای سلولی مدلی از ریاضیات گسسته است که در مباحثی چون نظریه محاسبه پذیری، ریاضیات، فیزیک، سامانه های انطباقی پیچیده، زیست شناسی نظری و ریزساختارها مورد مطالعه قرار گرفته است. اتوماتای سلولی با نام هایی مانند فضاهای سلولی، اتوماتای مفروش سازی، ساختارهای همگن، ساختارهای سلولی، ساختارهای مفروش سازی و آرایه های تکرار شونده نیز بیان می گردد.

مواد و روش ها:

- قدم های کلیدی برای رسیدن به شبیه سازی بصری میکروبیوتا روده:
1. دسته بندی باکتری ها و سلول ها و مشخص کردن رفتار های آن ها
 2. در نظر گرفتن متغیر های تاثیر گذار در تغییرات و واکنش های میکروبیوتا روده
 3. پیاده سازی الگوریتم شبیه سازی، بر پایه الگوریتم اصلی اتوماتای سلولی.

4. یافتن طرح های مناسب برای معادل سازی الگو های اتوماتا با دسته بندی باکتری ها و سلول های موردنظر.

5. طرح ریزی چینش مناسب برای حالت اولیه اتوماتا، مطابق با شرایط زیستی واقعی. باکتری های تاثیرگذار در این شبیه سازی به طور کلی به سه دسته باکتری های مضر، باکتری های بی ضرر، باکتری های مفید (پروبیوتیک ها) تقسیم بندی می شوند. لیست دقیق آن ها را می توانید در جدول 1 مشاهده کنید.

#	باکتری	نفوذپذیری و اثرات ایمنی
۱	<i>Clostridial sp</i>	بازگردانی سروتونین خون و افزایش نفوذ پذیری روده
۲	<i>Lactobacillus</i>	کاهش نفوذپذیری روده با تنظیم مجدد پروتئین های غشایی که در حفظ اتصالات بین سلول های اپیتلیال مهم هستند و تولید مخاط را افزایش می دهند
۳	<i>Escherichia coli</i>	مشابه لاکتوباسیلوس
۴	<i>Bifidobacterium</i>	مشابه لاکتوباسیلوس
۵	Normal bacteria	فاکتورهای تغذیه ای برای لایه های مخاطی و اپیتلیال، تکثیر سلول های Crypt و پرزها را افزایش می دهد.
۶	spore-forming bacteria	بازگردانی سروتونین خون و colon در شرایط خاص
۷	<i>Lactobacillus reuteri</i>	تبدیل هیستیدین به هیستامین
۸	<i>Bifidobacterium infantis</i>	افزایش غلظت تریپتوفان پیش ماده سروتونین در پلاسما
۹	<i>Campylobacter jejuni</i>	افزایش اضطراب
۱۰	<i>Bifidobacterium longum</i>	ضد اضطراب اما به واگ دست نخورده نیز نیاز دارد
۱۱	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	پروبیوتیک ضد اضطراب

جدول 1

از مواد ترشحي باكتري ها كه تاثير به سزايي در سيستم عصبي دارند، ليپوساكاريد ها و اسيد هاي چرب کوتاه زنجير را مي توان نام برد. (جدول 2)

#	متابوليت	توضيحات
۱	ليپو ساكاريد ها (LPS) يا پپتيد هاي neuro-active	گيرنده هاي خاصي را در سلول هاي اپيتليال، نورون هاي روده، نورون هاي اوران حسي در ستون فقرات و نورون هاي مغزي را فعال مي كنند و بر روي فعاليت سيستم عصبي مركزي و روده اي تاثير مي گذارند. همچنين پس از يك بيماري حاد، تغييرات خلق و خوي را موجب مي شوند. ديده شده است كه ليپو ساكاريد ها مي توانند موجب افسردگي و اضطراب در مدل هاي حيواني شوند.
۲	اسيد هاي چرب کوتاه زنجير (SCFAs)	اسيد هاي چرب کوتاه زنجير مي توانند با اتصال به گيرنده هاي پروتئيني، به عنوان مولكول هاي سيگناليك عمل كنند. اين مولكول ها مي توانند نفوذپذيري روده را افزايش دهند و سيستم ايمني و سيستم عصبي سمپاتيک را درگير كنند و با عبور از سد خوني مغز بر روي خلق و خو تاثير بگذارند

جدول 2

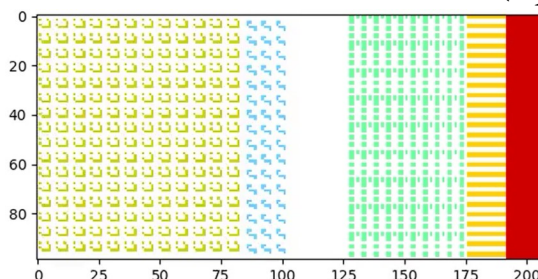
الگوريتم نرم افزار، همان الگوريتم بازي زندگي كانوي و Highlife مي باشد، با اين تفاوت كه در اين شبیه سازی، سلول ها رنگ آميزي مي شوند كه نشان دهنده وجود جمعيتي از سلول هاي خاص مطابق با رنگشان مي باشد. رنگ آميزي هر سلول بر اساس همسايه هاي راسي آن تعيين مي شود، بدین صورت كه رنگي انتخاب مي شود كه تعداد همسايه هاي آن با همان رنگ بيشتري باشد.

براي ترشح مواد، در صورتي كه هر خانه شطرنجي اي، 3 سلول زنده همسايه داشته باشد و سلول زنده اي قصد تصرف آن را نداشته باشد، آن خانه به عنوان ماده ترشحي مورد نظر تعيين مي شود و در دور هاي بعدي به سمت راست صفحه (به سمت عمق ديواره روده) حركت مي كند. در صورتي كه چيزي مانع حركت آن به سمت راست صفحه شود، ماده ترشحي حذف مي شود و گويي از طريق مدفع از بدن خارج شده است. براي تعيين الگو هاي هر جمعيت سلولي نيز، بايد به رفتار مخصوص به آن جمعيت دقت كرد و الگويي را انتخاب كرد كه در اتوماتا، رفتاري مشابه به آن جمعيت سلولي را از خود نشان مي دهد. (جدول 3)

#	الگو	جمعیت سلولی معادل	شرح	تصویر
۱	سفینه فضایی سبک وزن Lightweight spaceship (LWSS)	باکتری مضر یا گاهی پروبیوتیک	کوچکترین سفینه قائم و دومین سفینه فضایی رایج بعد از گلايدر	
۲	Eater ۱	فلور میکروبی طبیعی روده	قلاب ماهی یا همان eater اولین الگوی eater ای است که کشف شده است. این الگو به طور مستقل در سال ۱۹۷۱ به عنوان کوچک ترین still life نامتقارن، توسط تعدادی از علاقه مندان به بازی زندگی مشاهده شده است.	
۳	Tri-block	دیواره روده	الگو Tri-block از سه الگو block تشکیل شده و در دسته pseudo still life ها قرار می گیرد.	

جدول ۳

برای چینش اولیه الگو ها نیز، باید به لایه های مختلف دیواره روده و درون روده توجه کرد. طبق مطالعات صورت گرفته، برای لومن (لوله روده) می توان نسبت ۶، برای لایه مخاط (mucus) می توان نسبت ۵ و برای لایه زیر مخاط (submucosa) نسبت ۲ واحد را در نظر می گیریم. بنابراین وابسته میزان قدرت پردازشی هر کامپیوتر می توان طول و عرضی را تعیین کرد و شبیه ساز مطابق با نسبت های ذکر شده ضخامت لایه ها را تعیین می کند و الگو های مورد نظر را در صفحه می چیند. (تصویر ۱)

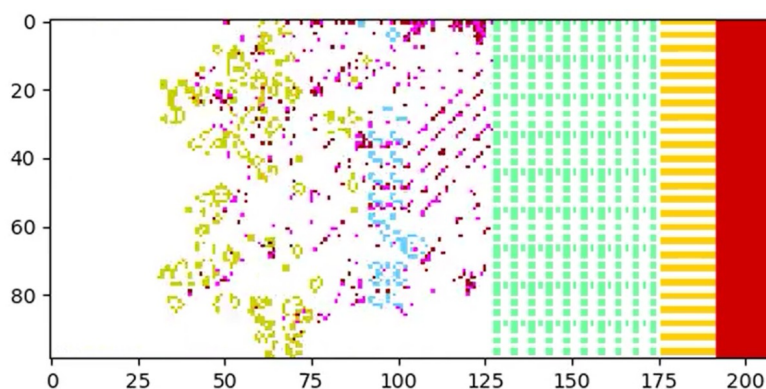


تصویر ۱

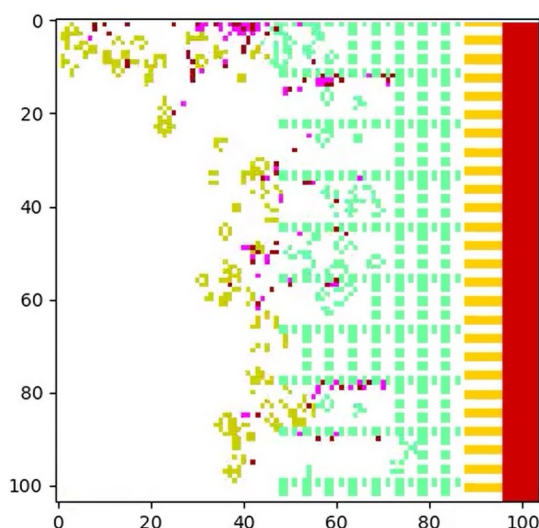
نتایج :

در پایان با تولید این برنامه شبیه سازی می توان به دیدی بهتر از فعل و انفعالات میکروبیوتا

روده رسید: (تصویر 2 و 3)



تصویر 2 (بنفش و صورتی: متابولیت هله زرد خردلی: باکتری های مهاجم، آبی: فلور میکروبی طبیعی روده، سبز: سلول های اپیتلیال، زرد: سلول های عصبی، قرمز: جریان خون)



تصویر 3

بحث و نتیجه گیری :

دنیای ما نامتناهی است اما اتوماتای سلولی اغلب بر روی شبکه متناهی شبیه سازی می شود تا یک شبکه نامتناهی. بدین ترتیب در حالت دو بعدی، جهان باید به صورت چهارگوش باشد به جای یک صفحه نامتناهی. مشکل مشاهده شده در مورد شبکه های محدود این است که چگونه سلول ها را در گوشه ها مدیریت نماییم. نحوه مدیریت آن ها بر روی مقادیر همه سلول ها در شبکه تاثیر گذار خواهد

بود. این می‌تواند بدین صورت مدیریت شود که گوشه‌ها چپ و راست چهارگوش را به یکدیگر متصل نموده و یک تیوپ ایجاد نماییم، سپس بالا و پایین گوشه‌های تیوپ را به یکدیگر متصل نموده و یک چنبره ایجاد نماییم. فضاها را مربوط به سایر ابعاد به شیوه‌ای مشابه مدیریت می‌شوند. این کار به منظور حل مشکل حدود مرزی در همسایگی‌ها انجام شده است. البته این که شبیه سازی میکروبیوتا با اتوماتای سلولی با واقعیت همخوانی دارد، جای بحث دارد. چنان که می‌توان نمونه‌هایی را در طبیعت مشاهده کرد که از اتوماتای سلولی مشخصی پیروی می‌کنند. به طور مثال معادلات دیفرانسیلی توسط تورینگ به منظور توضیح نحوه ایجاد هاشور و خط‌ها در حیوانات معرفی شدند با الگوهای اتوماتای سلولی همخوانی داشتند. به هر حال در بین روش‌های پیچیده ریاضی، می‌توان از راه‌های ساده‌تری مانند اتوماتای سلولی و به همراه کمی خلاقیت، فعل و انفعالات سلول‌ها و باکتری‌ها را به تصویر درآورد. البته هدف از این نوع شبیه‌سازی در واقع درک بهتر رفتارهای میکروبیوتا بوده است.

سپاسگذاری: با تشکر از آقای محمد وحیدی اربابی و دوست گرامی ایشان آقای حسینی که برای به ثمر رسیدن این پژوهش کمک‌های بسیاری کردند.

مآخذ و مراجع:

1. <http://www.pathwaymedicine.org/gi-tract-histology>
2. <https://www.healthline.com/health/antrum>
3. <http://www.siumed.edu/~dking2/erg/gicells.htm>
4. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nmo.12046>
5. <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/gastroenterology/gastrointestinal-tract-6-the-effects-of-gut-microbiota-on-human-health-21-10-2019/>
6. <https://conwaylife.com/>
7. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota / [Philip Strandwitz](#) / [Brain Res](#) / 2018 Aug 15