

مدل ریاضی: ابزاری برای زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظام پرداز

دکتر عنایت فروحی (Ph.D)

*نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی

پست الکترونیک: enayatfrouhi@gmail.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۸/۴ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۰/۳

چکیده

زیست‌شناسی نظام‌پرداز روشی است که در آن با عین کردن تجربه و مدل‌سازی محاسبه‌ای و نظریه در یک چرخه «خود تقویت کننده» به پرسش‌های زیست‌شناسی پاسخ داده می‌شود. زیست‌شناسی نظام‌پرداز را به این صورت می‌توان توصیف کرد: موضوعی است که در آن با بررسی کمی و تعبیر پیچیدگی‌ها در سیستم‌های زیست‌شناختی مدل‌هایی ساخته شود که به کمک آن‌ها بتوان نتایج را از داده‌ها پیش‌بینی کرد. زیست پزشکی نظام‌پرداز عبارت است از تعمیم این راهبردها در مطالعه مسائل زیست پزشکی. در دهه گذشته با بکارگیری زیست‌شناسی نظام پرداز تغییر چشم‌گیری در حوزه‌های مختلف زیست پزشکی بوجود آمده است. زیست‌شناسی نظام پرداز هدفش مدل‌سازی کامل برای تعامل شبکه‌ای (شبکه‌ی ژنتیکی، مسیرهای علامت دهی و شبکه متابولیک) است ولی زیست پزشکی نظام پرداز تاکیدش بر چند سطحی بودن طبیعت سلسله مراتب (سلول، بافت، اندام، آرگانسیم و جمعیت) در مدل‌ها است. برای نشان دادن روش برخورد با مسائل در زیست پزشکی نظام پرداز مثال‌هایی ارائه می‌شود. تجزیه و تحلیل بامدل‌های ریاضی بینش‌هایی در بیماری‌های پیچیده مثال سرطان، آلزایمر، ایدز و غیره بوجود می‌آورد. پیچیدگی چند لایه‌ای بودن سطوح مختلف، حل ریاضی و ایجاد نرم افزارها و پایگاه‌های داده‌های پیشرفته را می‌طلبد. احتمال دارد در آینده مباحث جدید ریاضی و ابزارهای جدید محاسباتی برای مقابله با این پیچیدگی لازم باشد.

کلید واژه‌ها: پایگاه داده‌ها / زیست پزشکی نظام پرداز / زیست‌شناسی نظام پرداز / مدل ریاضی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و یکم شماره ۸۲ صفحات: ۷۱-۸۲

مقدمه

رسیدن به عناصر یا مولفه‌های متشکله ادامه پیدا می‌کند و در نهایت هر عنصر یا مولفه به‌طور جداگانه بررسی می‌شود. در زیست‌شناسی نظام‌پرداز، کل سیستم با توجه به همه عناصر متشکله آن و ارتباط بین عناصر مطالعه می‌شود. بدیهی است در چنین وضعیتی امکان طرح مسئله و ارائه راه حل از طریق درک مستقیم (intuition) ممکن نیست و باید مسئله را در قالب یک مدل کمی تا جایی که نشانگر واقعیت باشد مطرح کرده و با حل مدل به حل مسئله دست پیدا کرد. زیست‌شناسی نظام‌پرداز را به صورت زیر نیز می‌توان توصیف کرد: زیست‌شناسی نظام پرداز علم جدیدی است که حاصل ارتباط بین زیست‌شناسی، ریاضیات، علوم کامپیوتری، فیزیک، مهندسی و دیگر رشته‌هاست. بیشتر سیستم‌های بیولوژیک پیچیده‌تر از آن هستند که بتوان تمام خصوصیات آن‌ها را در قالب حتی قوی‌ترین مدل‌های کامپیوتری گنجانده اما می‌توان این سیستم‌ها را در قالب یک مدل مفید بیان کرد. برای این کار به درجه‌ای از انتزاع نیاز است. با قدرت انتزاع می‌توان روی خصوصیات مهم تمرکز کرد و با اجتناب از پرداختن به

زیست‌شناسی نظام‌پرداز (systems biology) و زیست پزشکی نظام‌پرداز (systems biomedicine) مفهومی جدیدی هستند. همان‌طور که اغلب اتفاق می‌افتد وقتی مفهوم جدیدی مقبول عامه قرار می‌گیرد، برای افراد مختلف معنی متفاوتی خواهد داشت. ضمناً مفاهیم جدید معمولاً همراه با ابهام‌هایی هستند که می‌بایست به مرور زمان با بکارگیری آن مفاهیم برطرف شوند. در سالی گذشته روش موفقیت‌آمیز زیست‌شناسی این بوده که ژن‌ها و پروتئین‌ها را جداگانه و هر بار فقط یکی از آن‌ها را مورد مطالعه قرار می‌داد. وظیفه زیست‌شناسی نظام‌پرداز این است که رفتار و ارتباط تمام عنصرهای یک سیستم بیولوژیکی خاص را به‌نگام عمل آن مطالعه کند (۱). طبق این تعریف روش زیست‌شناسی نظام‌پرداز مکمل روش "کاهش‌گرایی (Reductionism)" است که تاکنون در زیست‌شناسی بکار گرفته شده است (۲) در روش کاهش‌گرایی که به طور سنتی در علوم به کار می‌رود، هر سیستم به زیر سیستم‌ها، هر زیر سیستم به واحدها و هر واحد به زیر واحدها الی آخر تقسیم می‌شود و این تقسیم‌بندی تا

تا اکوسیستم (۷). در بکارگیری زیست‌شناسی نظام پرداز در پزشکی شاهد این گونه اظهار نظرها هستیم: زیست‌شناسی نظام پرداز در راه ایجاد انقلاب در فهم وظایف سلول و بیماری قدم برمی‌دارد (۸). دانشمندان پیش‌تاز اروپائی اعتقاد دارند در آینده کلید کشف‌های مهم پزشکی در زیست‌شناسی نظام‌پرداز است (۹). زیست‌شناسی نظام‌پرداز به عنوان یک روش بالینی برای درک و درمان سرطان توصیه می‌شود (۱۰). زیست‌شناسان نظام پرداز در جستجوی جامع کردن کامل تر روش‌های زیست‌شناختی نظام پردازانه در تدوین برنامه‌های جدید پژوهشی مربوط به سرطان هستند (۱۱). مدل‌های مفهومی در زیست‌شناسی نظام پرداز مروج بدست آوردن یافته‌های آروینی (empirical) است (۱۲). زیست‌شناسان از ریاضیات برای پیشرفت درک ما از سلامت و بیماری استفاده می‌کنند (۱۳). در دهه‌های آینده بدون تردید شاهد درک بهتری از حیات و فرآیندهای متازواها (metazoan) در سطح سیستم خواهیم بود (۱۴).

به طور عملی هم پژوهش‌های چشم‌گیری در زمینه‌ی درک و درمان بیماری‌ها و موضوع مربوط به آنها با استفاده از روش زیست‌شناسی نظام‌پرداز صورت گرفته است از جمله: سرطان (۱۸-۱۵)، بیماری‌های قلبی عروقی (۱۹ و ۲۰)، دیابت (۲۱)، بیماری‌های التهابی (۲۲)، بیماری‌های خود ایمن (۲۳)، آرتريت (۲۴)، لیپیدومیکس و بیماری‌هایی که بر پایه چربی قرار دارند (۲۵)، اپیدمیولوژی (۲۶)، غده‌های بزاق (۲۷)، واکنش بافت‌های تکیه‌گاهی و ماتریکس به تشکیل بافت‌های فیبری (۲۸)، تغذیه (۲۹)، سلول‌های بنیادی (۳۰)، کشف دارو (۳۱)، علوم پرستاری (۳۲)، اختلال عصبی (۳۳ و ۳۴)، اختلال ناشی از الکلیسم (۳۵)، پاتولوژی جفت (۳۶)، بیماری تنفسی (۳۷ و ۳۸)، اختلال خون‌سازی (۳۹)، مطالعه‌ی ژنتیک بیماری‌های پیچیده (۴۰)، بیماری‌های پریدونتی (۴۱)، گوناگونی تشریحی پوست (۴۲)، بیماری‌های کلیوی (۴۳-۴۵)، تکثیر ویروس هپاتیت C (۴۶)، بیماری‌های عفونی (۴۸) و (۴۷)، جراحی مجازی روی صورت (۴۹)، اعتیاد (۵۰)، ایدز (۵۱)، بیماری‌های دستگاه گوارش (۵۳ و ۵۲)، موازنه‌ی اشک چشم و الکترولیت‌های آن (۵۴)، مفهوم نه خود (no - self)

جزئیات غیرضروری در سیستم مورد نظر به پیش‌بینی قابل اعتماد و با ارزش دست پیدا کرد (۱). از اواسط قرن بیستم شاهد کشف‌های بزرگی در زیست‌شناسی بودیم. از تعیین ساختمان ملکولی DNA گرفته تا تعیین ترادف قسمت یوکروماتیک (euchromatic) ژنوم انسان. همچنین، شاهد پیشرفت‌های زیادی در روش‌شناسی محاسبه‌های کامپیوتری پیچیده، قدرت محاسبه‌های کامپیوتری و کشف‌های بزرگ فناوری زیستی (biotechnology) بودیم. زیست‌شناسی نظام‌پرداز، نقطه تقارب ژنومیکس (genomics)، پروتئومیکس (proteomics)، متابولومیکس (metabolomics) و مدل‌سازی‌های کامپیوتری است (۵-۳). اگرچه اختلاف نظرهایی در مورد تعریف دقیق زیست‌شناسی نظام‌پرداز وجود دارد (۶) اما در نقطه تقارب مذکور تردیدی نیست. نکته دیگری که در آن توافق هست این است که زیست‌شناسی نظام‌پرداز، چند متغیره است یعنی متغیرهایی که در امتداد زمان و بعضی از آنها در امتداد زمان و مکان هر دو تغییر می‌کنند. در این نوع زیست‌شناسی باید چندین (گاه صدها) متغیر را هم زمان با هم در نظر داشته و به عمل متقابل بین آنها نیز توجه کرد. باز نکته‌ی دیگر مورد توافق این است که زیست‌شناسی نظام‌پرداز دو جنبه دارد: تجربی و محاسباتی. ملاحظه‌های نظری در قالب مدل ریاضی ریخته شده و با حل مدل به کمک روش‌های عددی با برنامه‌نویسی‌های کامپیوتری پیش‌بینی‌های نظری حاصل می‌شود. این پیش‌بینی‌ها با یافته‌های تجربی مقایسه و مدل ریاضی در صورتی که درست ساخته شود به فرضیه تبدیل خواهد شد که قابل آزمایش شدن است. مخرک پژوهش در زیست‌شناسی نظام پرداز می‌تواند هم کشف علمی و هم آزمون فرضیه باشد (۶ و ۱).

زیست‌شناسی نظام‌پرداز عبارت است از بکارگیری زیست‌شناسی نظام‌پرداز برای فهم و درک فرآیندها در سلامت و در بیماری در انسان. در حالی که تاکید زیست‌شناسی نظام‌پرداز بیشتر ساخت مدل برای شبکه‌های متابولیک، علامت‌دهی، تنظیمی و غیره در سلول است، در زیست‌شناسی نظام پرداز تاکید بر طبیعت چند سطحی و سلسله مراتبی مدل است. سلسله مراتب از ملکول، اندامک، سلول، بافت، عضو، فرد به عنوان ژنوتیپ، عوامل محیطی و جمعیت

اجازه می‌دهد که به بررسی ارتباط فرآیندهای پیچیده‌ی تنظیمی پرداخته و بررسی کنند چگونه ناقص شدن این فرآیندها به ایجاد بیماری منجر می‌شود (۴).

بحث و نتیجه‌گیری

۱. نقش مدل ریاضی در پژوهش‌های زیست‌شناسی و

زیست پزشکی نظام پرداز

مدل عبارت است از یک شیء یا مفهوم که نمایشگر چیزی باشد به عنوان مثال هواپیمای کوچکی که از چوب و چسب ساخته شده مدل یک هواپیمای واقعی است. ممکن است مدل به صورت شیء نباشد و مفهومی باشد. مثلاً هر جمله‌ای که ادا می‌کنیم مدلی از واقعیت است (۵۸). در این حالت مدل قضیه یا قضایائی است که ممکن است به زبان محاوره‌ای یا به زبان ریاضی باشد. بدیهی است که اگر نتوانیم یک زمینه پزشکی را به زبان معمولی (مثلاً زبان فارسی) بیان کنیم قادر نخواهیم بود که آن را به زبان ریاضی به درستی توصیف کنیم. مدل ریاضی مدلی است که اجزای آن مفاهیم ریاضی است (۵۹) مفاهیمی مثل ثابت‌ها، متغیرها، تابع‌ها، معادله‌ها، نامساوی‌ها، گراف‌ها و غیره (۶۰). راجع به اصول و فلسفه مدل‌سازی در پژوهش‌های زیست پزشکی، انواع مدل‌های ریاضی و تقسیم‌بندی آن‌ها، مراحل ساخت مدل ریاضی و استفاده از آن‌ها در تبیین نظری و کاربرد آن‌ها به طور مفصل در منابع صحبت شده است (۷۱-۵۹). در این جا سعی بیشتر این است تا راجع به نقش مدل‌های ریاضی در زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظم پرداز صحبت شود.

مدل‌های ریاضی تا جایی که ممکن است باید واقع‌گرایانه باشند. مدلی که خیلی واقع‌گرایانه است حل ریاضی آن نیز سخت و مشکل است. ضمناً تطابق دقیق با واقعیت برای مدلی که بسیار بلند پروازانه ساخته شده است امکان‌پذیر نیست. مدل‌های ریاضی به طور دایم اصلاح و واقع‌گرا می‌شوند، بنابراین، ممکن است برای یک وضعیت مدل‌های زیادی داشته باشیم که پشت سر هم ساخته شده‌اند و هر کدام از این مدل‌ها از مدل قبلی بهتر باشد. ممکن است مدلی از بعضی لحاظ با واقعیت مطابقت داشته و از لحاظ دیگر شباهتی به واقعیت نداشته باشد، بنابراین در این حالت برای بیان و

(۵۵) و غیره (۱، ۲، ۵۶ و ۵۷). بدیهی است که این فهرست کامل نیست و فقط جزء کوچکی از پژوهش‌های انجام شده در زمینه زیست پزشکی نظام پرداز را معرفی می‌کند. اما نشان می‌دهد که دیدگاه نظام‌پردازانه بخش گسترده‌ای از موضوع و بحث‌های علم پزشکی را دربرگرفته و ریاضیات مختلفی هم برای ساخت مدل در این موضوعات و مباحث به کار گرفته شده است. مشخصات کلیدی این پژوهش‌ها عبارتند از: (الف) پی‌گیری در جهت فراهم آوردن یافته‌های کمی، دقیق، گویا و در حد امکان شفاف و کامل؛ (ب) توجه به ارتباط علت و معلولی بین اجزای متشکله و شبکه‌وار بودن سیستم؛ (ج) تمایل به تعریف و پردازش پیچیدگی‌های بیماری‌ها؛ (د) بررسی دینامیک بیماری‌ها (و / یا بهینه‌سازی درمان آن‌ها) به کمک مدل‌های ریاضی و محاسبات کامپیوتری؛ (ه) تحوّل در نگرش به مسائل و به‌کارگیری روش‌های متفاوت (و حتی غیرمتعارف) استدلال؛ (ن) ایجاد و استفاده‌ی نرم‌افزارهای مدل‌سازی و محاسبات مربوط به مدل؛ (و) گسترش استفاده از مفاهیم جدید بخصوص امیک‌ها (omics).

به نظر می‌آید که کلمه systems می‌تواند به صورت پیشوند جلوی هر موضوعی از علم پزشکی آمده و به آن مفهوم نظام‌پردازی بدهد اما تجزیه و تحلیل انتقادی این نظام‌پردازی‌ها با به‌کارگیری مدل‌های ریاضی امکان‌پذیر است. یک مساله مهم در این نوع پژوهش‌ها نیاز به روش‌های خوب مدل‌سازی است. روش‌هایی که بتوانند پیچیدگی، وسعت و چندلایه‌ای بودن مسائل پزشکی را در قالب ریاضیات قابل حل ریخته، پیش‌بینی‌ها و نتایج شایان توجه بدست دهند.

به طور خلاصه برای درک کامل سیستم‌های بیولوژی کافی نیست که ملکول‌های منفرد را پیدا کرده و خواص آن‌ها را مشخص کنیم. لازم است درک کاملی از عمل متقابل بین ملکول‌ها و مسیرها به دست بیاوریم. این مطلب برای فهم بیماری‌های پیچیده‌ای مثل سرطان و آلزایمر به مراتب درست‌تر است. همان‌طور که گفته شد پیشرفت‌های اخیر پژوهشگران را قادر ساخته فرآیندهای پیچیده سلولی را در سطح ملکولی بررسی و یافته‌های تجربی را با امیکس‌ها (omics) تعبیر کنند. در این مورد به کارگیری مدل‌های ریاضی اجتناب‌ناپذیر است. مدل‌های ریاضی به پژوهشگران

بهره‌مند شود، همان‌طور که به آن بهره‌می‌رساند. کشف میکروسکوپ تحول بزرگی در زیست‌شناسی ایجاد کرد. به تعبیری ریاضیات میکروسکوپ بعدی زیست‌شناسی است و البته میکروسکوپی بهتر (۷۲). محرک اصلی برای ابداع ریاضیات محاسباتی (calculus) توسط نیوتن و لایب‌نیس در قرن هفدهم، مسائل فیزیکی (مسائل مربوط به گردش سیاره‌ها و نور) بود. اما سال‌ها بعد برای انجام محاسبات و حل معادلات با روش عددی ابداع شده نیاز به ساخت کامپیوتر بود و این اثر متقابل ریاضیات و فیزیک را نشان می‌دهد. گفته می‌شود در آینده (همانند گذشته اما با سرعت بیشتر) زیست‌شناسی، محرکی برای وجود آمدن حیطه‌های کاملاً جدید در ریاضیات خواهد شد (۷۲) و در این مورد شاید گام‌های بزرگ توسط زیست‌شناسی نظام‌پرداز برداشته شود. زیست‌شناسی شش نوع سوال می‌پرسد و این شش نوع سوال درباره‌ی ساختمان، مکانیسم، پاتولوژی، ترمیم، اصل و وظیفه است (۷۲). اگر به سلسله مراتب زیست‌شناسی نظام‌پرداز و زیست پزشکی نظام‌پرداز که در شکل ۱ نشان داده شده است نگاه کنیم می‌بینیم که این سوال‌ها مربوط به سطوح مختلف در این نظام پردازشی‌هاست. دو تا از این موضوع‌ها یعنی پاتولوژی و ترمیم بخصوص بیشتر مربوط به پزشکی است. باتوجه به شکل ۱ به تعریف ساده‌ای از زیست‌شناسی نظام‌پرداز (زیست پزشکی نظام‌پرداز) می‌رسیم: زیست‌شناسی نظام‌پرداز روشی است که در آن از عجز کردن تجربه با مدل‌های کامپیوتری و تئوری در یک چرخه "خود تقویت‌کننده" به سوال‌های زیست‌شناسی جواب داده می‌شود. در عمل پژوهشگران با استفاده از مدل‌های ریاضی و یافته‌های جاری موجود به توسعه ایده‌ها و فرضیه‌ها می‌پردازند. این ایده‌ها و فرضیه‌ها به طور تجربی آزمایش می‌شوند. سپس، پژوهشگران با استفاده از نتایج تجربی به تهذیب و گسترش مدل‌ها می‌پردازند به طوری که آن‌ها را دربرگیرنده‌تر و نظام‌پردازتر می‌سازند. آنگاه مدل‌های تهذیب شده با دوره‌های جدیدی از آزمایش‌ها و نتایج تجربی آزمایش می‌شوند و هر بار بعد از آزمون بسط پیدا می‌کنند. این همان چرخه "خود تقویت‌کننده" است (۶-۴ و ۷۳). زیست‌شناسی (زیست پزشکی) نظام‌پرداز در تبیین کامل ترش اطلاعات را در امتداد سطوح مختلف

توضیح جنبه‌های مختلف یک وضعیت نیاز به مدل‌های مختلف خواهیم داشت. البته جستجو برای یک مدل واحد همچنان باید ادامه داشته باشد. اصرار در انجام این کار به طور وسیع ما را به هدف زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظام‌پرداز نزدیک می‌کند. بعضی اوقات برای یک وضعیت مدل‌های مختلف ساخته می‌شود و وجود یک مدل نباید مانع ساختن مدل‌های دیگر شود. آشنائی با مدل‌های موجود همواره به ساختن مدل‌های بهتر کمک می‌کند، اما وضعیت جدید نیاز به مدل جدید دارد. بعضی از مدل‌ها قابل به‌کارگیری در وضعیت‌های متعدد هستند. وقتی تعداد زیادی از این وضعیت‌ها را بتوان به وسیله فقط یک مدل ریاضی نشان داد معلوم می‌شود که تشابه ساختاری بین این وضعیت‌ها وجود دارد. این خود نشان‌دهنده این نکته است که این وضعیت‌ها منشاء یکسان دارند. ضمناً این موضوعی است که در زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظام‌پرداز اهمیت پیدا می‌کند. به عنوان مثال بین رابطه سرعت واکنش انزیمی (رابطه میکائلیس-منتن) و سرعت رشد میکروارگانیسم‌ها (رابطه مونود) شباهت وجود دارد. با نظام‌پردازی در شبکه مسیره‌های متابولیک در میکروارگانیسم این شباهت، پایه‌ای برای تعبیر نظری رابطه مونود فراهم می‌آورد. گفته می‌شود که یکی از واکنش‌های انزیمیک در متابولیسم میکروارگانیسم نقش تعیین کننده کنترلی دارد. اما شباهت زیادی بین رابطه سرعت واکنش انزیمیک و سرعت رشد انسان وجود ندارد. برای توصیف این نبودن شباهت، نظام‌پردازی چند سطحی که خاص موجود پرسلولی مثل انسان است مورد نیاز خواهد بود که درباره آن در همین بخش صحبت می‌شود.

ممکن است مدلی منجر به ریاضیات قشنگ و جالب توجهی شود اما تنها مدل‌هایی قابل قبول هستند که توان توضیح دادن، پیش‌بینی و کنترل وضعیت را داشته باشند. مقایسه پیش‌بینی مدل با مشاهده نیاز به آزمایش‌های جدید به منظور جمع‌آوری یافته‌های لازم را آشکار می‌سازد. مدل‌های ریاضی ممکن است منجر به ایجاد مفاهیم جدید شود. اگر تکنیک‌های موجود در ریاضیات برای حل مدل و بدست آوردن نتیجه‌ای از آن کافی نباشد باید تکنیک‌های جدید ریاضی ابداع شود. به این ترتیب ریاضیات می‌تواند از عجز شدنش با زیست‌شناسی

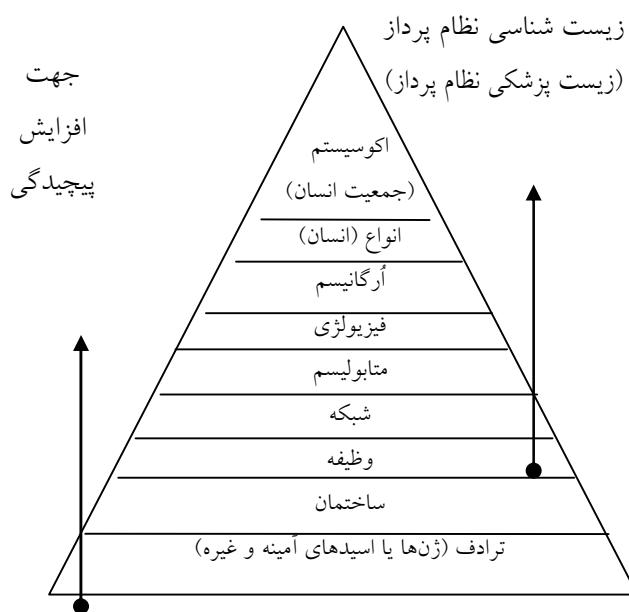
مدل باید در مورد ساختار وضعیتی که برای آن مدل می‌سازد آگاهی کامل داشته باشد و وضعیت برای او روشن باشد. مدل به تفکر کمک می‌کند اما ضمناً فکر را در کانال باریکی جهت می‌دهد. در نظام‌پردازی گاهی اوقات لازم است برای ایجاد بینش از مدل سنتی دست کشیده و به طراحی مدل‌های کاملاً جدید با مفاهیم جدید بپردازیم. در نظام پرداز می‌توانیم قسمت‌هایی از سیستم را که خودمختار هستند به صورت زیر سیستم (subsystem) یا مدول (module) به‌طور جداگانه مورد مطالعه قرار داده و برای آن‌ها مدل درست کرد و سپس مدل‌های این زیر سیستم را در مدل اصلی گنجانده (۷۶ و ۷۷). البته این اعتقاد هم وجود دارد که در حال حاضر نظام پرداز در حالتی بینابینی انجام می‌شود، یعنی نه در مورد تک فرآیند است و نه در مورد نظام کامل. اما به طرف پردازش به نظام کامل پیش می‌رود. ضمناً گفته شده که منظور از زیست‌شناسی نظام‌پرداز زیست‌شناسی نظام‌ها نیست (۶) زیست‌شناسی نظام پرداز عبارت است از تجدید حیات نظریه نظام‌پرداز به کار گرفته شده در زیست‌شناسی (۷۸).

۲. چند مثال

مثال ۱. داروی کوتریموکسازول که به عنوان آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شود حاوی دو ترکیب سولفامتوکسازول و تری‌متوپریم است. سولفامتوکسازول مهارکننده رقابتی دی‌هیدروپتروات سنتاز و تری‌متوپریم مهارکننده رقابتی دی‌هیدروفولات ردکتاز است. به عنوان ضدباکتری سینرجیسم بسیار شدید بین این دو ترکیب وجود دارد. با در نظر گرفتن هر یک از این واکنش‌ها یا هر دو واکنش با هم نمی‌توان این سینرجیسم قوی را توضیح داد اما وقتی تمام مولفه‌های چرخه‌ای که این دو واکنش در آن قرار دارند را با هم در نظر می‌گیریم توضیح سینرجیسم به کمک یک مدل ریاضی شامل یک دستگاه ۱۲ معادله دیفرانسیل امکان‌پذیر می‌شود (۷۹).

مثال ۲. به کمک یک مدل گراف تئوریتیک می‌توان نقش رهبری و سلسله مراتب آن را در مولفه‌های عقده‌های قاعده‌ای مدار حرکتی (motor loop) در مغز را تعیین کرد (۸۰). این مدار که از قسمت قشری مغز شروع شده، از عقده‌های قاعده‌ای عبور کرده و دوباره به نواحی مختلف قسمت قشری مغز برمی‌گردد شامل حداقل ده ناحیه یا هسته است. این نواحی یا

جمع‌بندی می‌کند تا به توضیح وظایف بیولوژیکی در سطوح مختلف پردازد: از ملکول و سلول تا آرگانسیم کامل و جمعیت. شبیه‌سازی چندسطحی توسعه‌ی بزرگی در زیست‌شناسی به حساب می‌آید (۷۴).



شکل ۱: سازمان سلسله مراتب در زیست‌شناسی. زیست پزشکی نظام پرداز به جای انواع بیشتر با انسان و به جای اکوسیستم بیشتر با جمعیت انسان‌ها سرو کار دارد. نظام پرداز از شبکه‌ی اثرات متقابل بین پروتئین‌ها شروع شده و به سطوح بالاتر کشیده می‌شود.

همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است در حال حاضر نظام پرداز از سطح شبکه یعنی اثر متقابل پروتئین‌ها (مثلاً پروتئین‌های شبکه علامت‌دهی داخل سلول) و اثر متقابل بین پروتئین‌ها و ژن‌ها شروع شده و به سطوح بالا کشیده می‌شود. یکی از مباحثی که هم از لحاظ تجربی و هم از لحاظ نظری مورد توجه و بررسی است ارتباط بین ساختمان و وظیفه است. از جمله ارتباط بین ساختمان ملکولی و متابولیسم آن در سلول زنده (۷۵) که می‌تواند نظام پرداز را به سطوح پایین‌تر در شکل ۱ بکشاند. بنابراین چشم انداز زیست‌شناسی و زیست پزشکی شامل مولفه‌های مختلف از جمله ساخت مدل ریاضی می‌شود که ممکن است منجر به نتایج غیرمنتظره شود. در این صورت تفکر عمیق در مورد فرض‌های انجام شده در ساخت مدل ضروری است. مدل ساز قبل از ساخت

میکروآرگانسیم‌ها در شرایط مختلف (۸۶) و برای اثرجهش‌های ژنتیکی متعدد بر رشد گلايو بلاستوما استفاده شده است (۸۷) می‌توان با اصلاحات جدیدتری در بررسی پاسخ سلول به فعال شدن مسیرهای علامت دهی استفاده کرد (کار در دست انجام توسط نویسنده این مقاله). امید است این مدل بتواند برای شبکه‌سیستم علامت‌دهی با وسعت زیاد به کار گرفته شود. مثال‌های بسیار زیادی را می‌توان برای مدل‌های نظام پرداز در زیست‌شناسی و زیست پزشکی در منابع (رفرانس‌های داده شده در آخر مقاله به خصوص ۳-۱) و در اینترنت پیدا کرد.

۳. پایگاه‌های داده‌ها و نرم‌افزارها برای ساخت مدل ریاضی

مرکز ارزش‌یابی فن‌آوری در جهان (WTEC) در سال ۲۰۰۵ گزارشی در مورد تحقیق و توسعه زیست‌شناسی نظام‌پرداز را در سطح بین‌المللی منتشر کرد (۸۸). در این گزارش بر استفاده از مدل‌های ریاضی تاکید شده و اظهار شده که در زیست‌شناسی نظام‌پرداز تجربه و مدل‌سازی به هم گره خورده‌اند. برای شبیه‌سازی، ساخت مدل‌های ریاضی و محاسبات کامپیوتری آن‌ها به روش عددی، پایگاه‌های داده‌ها (databases) و نرم‌افزارهایی (software tools) فراهم شده که مشخصات و نشانی اینترنتی آن‌ها در منابع (۹۴-۸۹ و ۸۲ و ۸۱ و ۷۷ و ۶۲ و ۳) وجود دارد. برای ساخت مدل‌های کمی در زیست‌شناسی نظام‌پرداز ایجاد توافق بین‌المللی پیشنهاد شده است (۹۵). برای محاسبات کامپیوتری در زیست‌شناسی نظام پرداز هم استانداردهائی ارائه شده (۹۶) و کارهائی هم در زمینه مدل‌سازی به صورت خودکار چه کیفی (۹۷) و چه کمی (۹۸) انجام شده است. الگوریتمی برای ساده کردن بعضی از مدل‌های مورد استفاده در زیست‌شناسی نظام پرداز پیشنهاد شده است (۹۹). همکاری بین پژوهشگران با زمینه‌های مختلف علمی و پژوهشی (۳۴ و ۹) به مدل‌سازی و توسعه نرم‌افزارها کمک می‌کند. گزارش اجرای یک کارگاه درباره ساخت مدل ریاضی برای بیماری‌های مختلف با شرکت مدل‌سازها، کلینیسین‌ها و افراد حرفه‌های دیگر نشان می‌دهد که بر پایی چنین کارگاه‌هایی به روشن شدن اختلاف نظرها و سلیقه‌ها کمک کرده، می‌تواند زمینه‌ساز همکاری‌های گروهی که لازمه پژوهش در زیست‌شناسی نظام‌پرداز است باشد (۱۰۰). گزارشی دیگر از سرعت گرفتن ساخت مدل‌های

هسته‌ها به وسیله رئوس گراف و عصب‌هایی که این نواحی یا هسته‌ها را به هم مربوط می‌سازند به وسیله ضلع‌های گراف نمایش داده می‌شوند. به این ترتیب دیاگرام گراف که اضلاع آن جهت‌دار هم هستند حاصل می‌شود و هر راس از طریق اضلاع جهت‌دار می‌تواند رئوس دیگر را تحت تأثیر خود قرار دهد و به این ترتیب سلسله مراتب فرماندهی ایجاد می‌شود. با انجام محاسبات ماتریسی گراف تئوریتیک این مدل می‌توان نشان داد که جسم سیاه صاحب قدرت رهبری است که این قدرت رهبری در بیماری پارکینسون کاهش می‌یابد (۸۰). در مورد بیماری هانتینگتون می‌توان مدل مشابهی را به کار گرفت و بحث مشابهی را دنبال کرد. بنابراین در مورد این بیماری‌ها به جای اینکه فقط از تخریب سلول عصبی در یک ناحیه یا هسته صحبت کنیم به کمک یک مدل گراف تئوریتیک می‌توانیم به آثار آن در یک شبکه برسیم.

مثال ۳. APOPTO - CELL نرم‌افزاری است برای شبیه‌سازی آپوپتوز سلول‌ها از طریق مسیر میتوکندریائی. یک شبکه علامت دهی شامل ۵۲ واکنش و ۱۹ هم‌واکنش (partner reaction) در آن در نظر گرفته شده و از معادله دیفرانسیل برای مدل‌سازی استفاده شده است (۸۱). از این نرم‌افزار برای بررسی تشخیص پروتئین‌های تنظیمی و تعیین غلظت‌های آستانه‌ای در فرآیند آپوپتوز در سلول سرطانی استفاده شده است. ادعا شده که از این نرم‌افزار می‌توان به عنوان وسیله‌ای در پژوهش نظام پردازانه زیست‌شناختی آپوپتوز و سرطان استفاده کرد (۸۱).

یکی از موضوع‌های مورد توجه در زیست‌شناسی و زیست‌پزشکی نظام‌پرداز، بررسی پاسخ سلول با فعال شدن گیرنده و از طریق شبکه علامت‌دهی داخل سلول می‌باشد که استفاده از مدل ریاضی را اجتناب‌ناپذیر است (۷۶، ۷۷ و ۸۲). مدل‌های مربوط به مسیرهای علامت‌دهی زیست‌شناختی می‌تواند فرآیند پردازش اطلاعات در سلول را به هنگام رشد و توسعه، فیزیولوژی، بیماری و شفا برای ما روشن سازد (۸۳) و پنجره‌هایی را برای مطالعه تکامل و وظایف ژن‌ها در سیستم‌های زنده پیچیده باز کند (۸۴) و نیز به سوال‌هایی از قبیل این که سلول‌های زنده چگونه خود را کنترل کرده و با محیط خود ارتباط ایجاد می‌کنند پاسخ دهد (۸۵). از مدل لجستیک اصلاح شده که در گذشته برای رشد

زیست‌شناسی نظام پرداز برای فهم و درک فرآیندها در سلامت و بیماری در انسان. برای این‌که بتوان زیست‌شناسی نظام پرداز را در پزشکی به کار گرفت و آن را به زیست پزشکی نظام پرداز تبدیل کرد باید بین زیست‌شناسی نظام پرداز و پزشکی پل ارتباطی ایجاد کرد و این فقط با ایجاد طرحی به کمک متخصصان رشته‌های بالینی، آزمایشگاهی، علوم کامپیوتری، علم اطلاع‌رسانی و با نظریه‌پردازی به خصوص در قالب مدل‌های ریاضی امکان‌پذیر است (۱۰۶).

زیست‌شناسی نظام پرداز می‌تواند پزشکی واکنشی (reactive) را به پزشکی پیش‌بینی‌کننده، شخصی‌شده (بیمار به عنوان یک شخص خاص)، پیش‌گیری‌کننده و دخالت‌کننده تبدیل کند (۱۰۷). همانند زیست‌شناسی نظام پرداز ساخت مدل ریاضی یکی از جنبه‌های اصلی را در زیست پزشکی نظام پرداز تشکیل می‌دهد. پژوهش‌های چشم‌گیری که در زمینه‌ی درک و درمان بیماری‌های پیچیده همچون سرطان و غیره با استفاده از مدل‌های ریاضی با نگرش نظام پردازانه انجام شده گواه این مطلب است.

ایجاد پایگاه‌های داده‌ها برای زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظام پرداز و همچنین پایگاه‌های داده‌ها و نرم‌افزارها برای ساخت مدل‌های ریاضی و حل آن‌ها به روش عددی به کمک کامپیوتر وسعت پیدا کرده است.

انتظار می‌رود که زیست‌شناسی و زیست پزشکی نظام پرداز در دهه‌های آینده درک بهتری از حیات و فرآیندهای آن در سطح سیستم فراهم آورد، ضمن این‌که در یک اثر متقابل باعث ایجاد مباحث و روش‌های جدید در خود ریاضی شود.

ریاضی برای فرآیندهای زیست‌شناختی در ده سال اخیر خبر می‌دهد (۱۰۱).

زیست‌شناسی نظام‌پرداز مفهوم جدیدی است و نقطه تلاقی پیشرفت‌هایی است که در زمینه زیست‌شناسی ملکولی و فن‌آوری ماشین‌های حسابگر و توسعه روش‌های عددی به دست آمده است. در زیست‌شناسی نظام‌پرداز این دو در قالب ساخت مدل‌های ریاضی به هم گره خورده‌اند. نگرش زیست‌شناسی نظام‌پرداز مکمل روش سنتی کاهش‌گرائی در علوم است (۱۰۲و۲).

در زیست‌شناسی نظام‌پرداز که جنبه زیست‌شناختی آن از تکامل زیست‌شناسی ملکولی با انقلابی در ژنومیکس حاصل شده (۱۰۳) کل سیستم با توجه به همه عناصر متشکله آن و ارتباط بین عناصر مورد مطالعه قرار می‌گیرد. عناصر متشکله خود دارای سلسله مراتب هستند. از آن‌جا که در چنین وضعیتی رسیدن به راه حل از طریق درک مستقیم ممکن نیست استفاده از مدل‌های ریاضی اجتناب‌ناپذیر است. در عمل پژوهشگران با استفاده از مدل‌های ریاضی در یک چرخه "خود تقویت‌کننده" به نوبت به تهذیب مدل‌ها و تکمیل طراحی تجربه می‌پردازند و هر بار فرضیه‌ها را بررسی کرده و ایده‌ها را وسعت می‌دهند تا به نتیجه کامل‌تری برسند. بنابراین، خیلی از مدل‌هایی که تاکنون در زیست‌شناسی با موفقیت ساخته شده‌اند نظام پردازانه نیستند (۱۰۴) اما به هر حال در ساخت مدل ریاضی درجه‌ای از انتزاع برای کاهش پیچیدگی لازم است (۱۰۵)

زیست پزشکی نظام پرداز عبارت است از به کارگیری روش

منابع

1. Lauffenburger DA. Overview . In Liu ET and Lauffenburger DA. Systems Biomedicine Concepts and Perspectives. London; Elsevier, 2010.
2. Herwing R. Forward. In: Daskalaki A. Handbook Of Research On Systems Biology Applications In Medicine Volume I And II. New York; Medical Information Science Reference, 2009.
3. Lodhi HM. In: Lodhi HM, Muggleton SH. Elements of Computational Systems Biology. New Jersey; John Wiley, 2010:3-17.
4. Hans P. Mathematical Modeling Of Complex Biological Systems : From Parts Lists To Understanding Systems Behaviour. Alcohol Research And Health 2008; Http:// Www. Thefreelibrary. Com/.
5. Kitano H. Computational Systems Biology. Nature 2002; 420 : 206 – 210.
6. Henry CM. Systems Biology. Chem & Eng News 2003; 81 : 45 – 55.
7. Http:// En: Wikipedia . Org / Wiki/ Systems Biomedicine.
8. Science News: Systems Biology Poised To Revolutionize The Understanding Of Cell Function And Disease. Science Daily Sep, 10. 2007.

9. Science News: Key To Future Medical Breakthrough Is Systems Biology, Say Leading European Scientists. Science Daily Jan, 13. 2009.
10. Science News: Systems Biology Recommended As A Clinical Approach To Cancer. Science Daily July, 30. 2009.
11. Meeting Reports Of 37 Authors. Systems Biologists Seek Fuller Integration Of Systems Biology Approaches In New Cancer Research Programs. Cancer Res 2010; 70(1): 12 – 13.
12. Dori D, And Choder M. Conceptual Modeling In Systems Biology Fosters Empirical Findings. Plos One 2007; Issue 9; E872 (14 Pages)
13. Science News. Biologists Use Mathematics To Advance Our Understanding Of Health And Disease. Science Daily Mar. 2 , 2010.
14. Editorial Commentary. Systems Biology And Medicine – Metazoan Life And Processes. Volume 2: John Wiley And Sons Inc; 2010: 253 – 254. Www. Wiley. Com/ Wires / Sysbio. DOI: 10. 1002 / Wsbm. 99.
15. Hornberg JJ, Bruggeman FJ, Westerhoff HW, Lankelma J. Cancer: A Systems Biology Disease. Biosystems 2006; 81- 40.
16. Kreeger PK, Lauffenburger DA. Cancer Systems Biology A Network Modeling Perspective. Carcinogenesis 2010; 31:2 -8.
17. Http:// Www. Massgeneral. Org / Cvrc/ Meeting – Molecular – Agenda. Html. May 2010
18. Cobb K. Modeling Cancer Biology. Biomedical Computation Review 2007; Spring:16-24. Www.Biomedicalcomputationreview. Org.
19. Wheelock CE, Wheelock AM, Kawashima S, Diez D, Kanehisa M, Erk MV, Kleemann R, Haegstrom JZ, And Goto S. Systems Biology Approaches And Pathways Tools For Investigating Cardiovascular Disease. Mol Biosyst 2009; 5: 588 – 602.
20. Ramsey SA, Gold ES, And Aderem A. A Systems Biology Approach To Understanding Atherosclerosis. EMBO Mol Med 2010; 2 : 79 – 89.
21. Science News: Systems Properties Of Insulin Signaling Revealed. Science Daily June 25 , 2008.
22. Science News: Systems Biology And Glycomics Applied To Study Of Human In- Flammatory Disease. 2008 Nov. 3, 2008.
23. Forero IM, Ibarrola AS, And Diaz PV. Treatment Of Autoimmune Diseases: A Systems Biology Approach. Drug Discovery Today 2007; 4:54 -62 .
24. Attur MG, Dave MN, And Coworkers. A Systems Biology Approach To Bioinformatics And Functional Genomics In Complex Human Diseases: Arthritis. Curr Issues Mol Biol 2002; 4: 129- 146.
25. Watson AD. Lipidomics: A Global Approach To Lipid Analysis In Biological Systems. J Lip Res 2006; 47: 2010 – 2111.
26. Ulrich CM, Nijhout HF, And Reed MC. Mathematical Modeling: Epidemiology Meets Systems Biology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15 (5): 827- 829.
27. Larsen M, Yamada K, Systems Analysis of Salivary Gland Development and Diseases. WIREs Syst Biol Med 2010; 2: 670-682.
28. Groh A, Louis AK, Weichert F, Richards T. And Wagner M. Mathematical Modeling In Systems Biology. Simulation Of The Desmoplastic Stromal Reaction As An Example. Pathologie 2008; 29 Suppl 2: 135- 140 (Abstract).
29. De Graaf AB, Coworkers. Nutritional Systems Biology Modeling Plos Computational Biology 2009; 5 (15sue 11):E1000554.
30. Peltier J, Schaffer DV. Systems Biology Approaches To Understanding Stem Cell Fate Choice. IET Syst Biol 2010; 4 (Iss 1): 1 – 11.
31. Kell DB . Systems Biology, Metabolic Modeling And Metabolomics In Drug Discovery And Development. Drug Discovery Today 2006;4 (23 / 24): 1085- 1091.
32. Founds SA. Introducing Systems Biology For Nursing Science. Biol Res Nurs 2009; 11 (1): 73- 80.
33. Pasinetti GM, And Sturmhofel SH. Systems Biology In The Study Of Neurological Disorders: Focus On Alzheimer's Disease. Alcohol Res Heal 2008; 31: 60 – 65.
34. Belic A. Modelling In Systems Biology, Neurology and Pharmacy. Math Comput Model Dynam Systems 2009; 15: 479- 491.
35. US Department of Health And Human Services. Systems Biology: The Solution To Understanding Alcohol – Induced Disorders? Alcohol Alert 2008; No 75: 1 – 6.
36. Cox B, Coworkers et al. Comparative Systems Biology Of Human And Mouse As A Tool To Guide Modeling Of Human Placental Pathology. Mol Sys Biol 2009; 5 (279): (15 Pages Online).
37. Studer SM, And Kaminski N. Towards Systems Biology Of Human Pulmonary Fibrosis. Proceed Am Thoracic Soc 2000; 4: 85 – 91.
38. Auffray C, Coworkers. An Integrative Systems Biology Approach To Understanding Pulmonary Diseases. Chest 2010; 137(6): 1410- 1416.
39. Wicard ZI , Sarkar CA, Kimmel M, And Corey SJ. Hematopoiesis and Its Disorders: A Systems Biology Approach. Blood 2010; 115(12): 2339 – 2347.
40. Xiong M, Feghali – Bostwick CA, Arnett FC, And Zhou X. A Systems Biology Approach To Genetic

- Studies Of Complex Diseases. FEBS Letters 2005; 559: 5325 – 5332.
41. Henderson B, Curtis M, Seymour R, nd Donos N (Editors). Periodontal Medicine and Systems Biology. Philadelphia; Wiley – Blackwell, 2010
42. Rinn JL, Coworkers. A Systems Biology Approach To Anatomic Diversity Of Skin. J Invest Derm 2008; 12: 4779 – 782.
43. Romachandra RS, Talwar P, Ravasi T , And Sharma K. Novel Systems Biology Insight Using Antifibrotic Approaches For Diabetic Kidney Disease Expert Rev Endocrin Metabol 2010; 5: 127 – 135.
44. Ykota H, Pires A , Raposo JF, Ferreira HG. Model – Based Analysis Of FGF23 Regulation In Chronic Kidney Disease. Gene Reg Systems Biology 2010; 4: 53 – 60.
45. Song X , Giovanni VD, He N , Wang K, Ingram A, Rosenblum ND, Pei Y. Systems Biology of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. [Http://Hmg.Oxfordjournals](http://Hmg.Oxfordjournals) . Org 2009.
46. Suilaimanov N, Lohmann V, Bortenschlager R, Binder M, Kaderakli L. Systems Biology Of Hepatitis C Virus Replication. Conference On Systems Biology Of Mammalian Cells. Freiburg Germany 3rd – 5th June 2010.
47. Haas J. Systems Biology In Clinical Microbiology And Infectious Diseases. 17th European Congress Of Clinical Microbiology And Infectious Disease ICC Munich Germany 3rd March – 4th Apr 2007.
48. Benkhala A, Guizani – Tabbane L , Abbel Jaoued – Tej I, Ben Miled S , Dellagi K. Systems Biology And Infectious Disease. In: Daskalaki. A Handbook Of Research On Systems Biology Applications In Medicine Vol I New York; Medical Information Science Reference, 2009 : 377 – 402.
49. Marchetti C, Bianchi A , Bassi M, Gori R , Lamberti C , And Sarti A. Mathematical Modeling And Numerical Simulation In Maxillofacial Virtual Surgery. J Craniofacial Surg 2007; 18: 826 – 832.
50. Tretter F, Gebicke- Haerter PJ, Albus M, An Der Heiden U, Schwegler H. Systems Biology And Addiction. Pharmacopschiatry 2009; 42 (Suppl): 511 – 531.
51. Culshaw D, Garny A, Maini PK, Kohl P. Mathematical Models In Physiology. Phil Trans R Soc A 2006; 364: 1099 – 1106.
52. Wendelsdorf K, Bassaganya – Riera J, Hontecillas R, Eubank S. Model Of Colon Inflammation. J Theo Biol 2010; 264(4): 1225 – 1239.
53. Upperman JS, Coworkers Mathematical Modeling in Necrotizing Enterocolitis 2007; 42: 445 – 453.
54. Zhu H, Chauhan A. A Mathematical Model For Ocular Tear And Solute Balance. Current Eye Research 2005; 30 (10): 841 – 854.
55. Noble D. Systems Biology And The Concept Of No – Self . For Colloquium Buddhism And Science. Oxford 4/5 March 2010.
56. Nakano M. Special Issue On Mathematical Models Of Biomedical Systems And Organizations. Int J Innov Comput Inform Control 2008; 4 : 231 – 232.
57. Quanteroni A, Formaggia L, Veneziani A (Eds). Complex Systems In Medicine. Berlin; Springer, 2010.
58. Wittgenstein L. Tractatus Logico – Philosophicus London; Routledge and Paul, 1961: 19 (4.01).
59. Merey WJ. Concepts of Mathematical Modeling. New York; Mcgraw Hill Book Company, 1985.
60. Kapur JN. Mathematical Modeling . New Delhi; Wiley Eastern Limited, 1988.
61. Mesterton – Gibbons M. A Concrete Approach to Mathematical Modeling. New York; John Wiley and Sons Inc, 2007.
62. Holmes RM. A Cell Biologist Guide To Modeling And Bioinformatics. New Jersey: Wiley. Interscience; 2007.
63. Bender EA. An Introduction to Mathematical Modeling. New York; John Wiley and Sons, 1978.
64. Forouhi E. Theoretical Research in Medical Sciences. Rasht; Guilan University of Medical Science Press, 1999: 26- 36 [Text In Persian].
65. Mogilner A, Wollman R, Marshall WF. Quantitative Modeling In Cell Biology: What Is Good For? Developmental Cell 2006; 11: 279 – 287.
66. Wai YT, And Hanin L (Editors), Handbook of Cancer Models with Application. London; World Sciertific, 2008.
67. Mifthof R, Nam HG, Wingate DL. Mathematical Modeling and Simulation in Enteric Neurobiology. London; World Scientific 2009.
68. Wodarz D, Komarova NL. Computational Biology and Cancer, Lecture Notes and Mathematical Modeling. London; World Scientific, 2005.
69. Herzel H, Bluthgen N. Mathematical Models in Mammalian Cell Biology. Genome Biology 2008; 9: 316 – 318.
70. Massoud TF, Hademenos GT, Young WL , Gad E , Pile – Spellman J, And Vinuela F. Principles And Philosophy Of Modeling In Biomedical Research. FASEB Journal 1998; 12: 275 – 285.
71. Bailey NTJ. The Mathermatical Theory of Infertious Diseases. London; Griffin, 1975.
72. Cohen JE. Mathematics Is Biologists Next Microscope, Only Better; Biology Is Mathematics Next Physics, Only Better. Plos Biology 2004; 2: 2017 – 2023.
73. Van Riel NAW. Dynamic Modelling and Analysis Of Biochemical Networks. Mechanism – Based

- Models And Models- Based Experiments. Brief Bioinform 2006; 7: 346- 374.
74. Noble D. Biophysics and Systems Biology. Phil Trans R Soc A 2010; 368 (1914): 1125 – 1139.
75. Forouhi E. An Index Representing Structure-Catabolic Fate Relationship of Amino Acids. J Sci IRI 2002; 13(3): 203 – 208.
76. Cho KH, Wolkenhauer O. Analysis and Modelling Of Signal Transduction Pathways in Systems Biology. Biochem Soc Trans 2003; 31: 1503- 1509.
77. Eugdumrang NJ, Iyengar R. Modeling Cell Signaling Network. Biol Cell 2004; 96: 355 – 362.
78. Wolkenhauer O, Systems Biology: The Reincarnation of System Theory in Biology? Briefing in Bioinformatics 2001; 2: 258 – 270.
79. Forouhi E. A Mathematical Model to Describe The Synergistic Effect Between Sulfamethoxazole and Trimethoprim. J Sci IRI 1991; 2: 85- 89.
80. Forouhi E. Determination of The Hierarchy of The Power Among The Components of The Basal Ganglia In The Brain By A Graph Theoretic Model. First Congress on the Role and Application of Mathematics In Human and Medical Sciences. March 2000 [Text in Persian].
81. Huber HJ, Rehm M, Pichut M, Dussmann H, and Prehn JHM. APOPTO- CELL : A Simulation Tool and Interactive Database For Analyzing Cellular Susceptibility To Apoptosis. Bioinformatics 2007; 23: 648 – 650.
82. Babu CVS, Song EJ, Yoo YS. Modeling and Simulation in Signal Transduction Pathways: A Systems Biology Approach. Biochimie 2006; 88: 277- 283.
83. Guanwardena J. Signals and Systems: Toward A Systems Biology of Signal Transduction. Proceeding of the IEEE 2008; 96: 1386- 1397.
84. Huang S. Back To The Biology In Systems Biology: What Can We Learn From Biomolecular Network? Briefing in Functional Genomics and Proteomics 2004; 2: 279- 297.
85. Lincoln P, Tiwari A, Symbolic Systems Biology In: Hybrid Systems: Computation and Control Hsec, Volume 2993 of LNCS. Germany; Springer, 2004: 660- 672.
86. Forouhi E. A Segmented Regression Model for Description of Microbial Growth. J Sci IRI 1999; 10: 81- 84.
87. Forouhi E. Mathematical Modeling of the Growth And Wafer Therapy Of Glioblastoma. J Guilan Uni Med Sci 2010; 19(73): 1 – 12 [Text in Persian].
88. Cassman A, Arkin A, Doyle F, Katagiri F, Lauffenburger D, and Stokes S. WTEC Panel Reports o International Research And Development in Systems Biology. Baltimore; WTEC, Inc; 2008.
89. Sauro HM, And Bergman FT. Software Tools For Systems Biology. In Liu ET, Lauffenburger Systems Biomedicine. London; Elsevier, 2010; 289 – 314.
90. Science News. After 5 Years, Free Systems Biology Markup Language Has Proven Popular. Science Daily, 2010.
91. Biomodels Database – A Database of Annotated Published Models. Mhtml: File//J:\ Systems Biology Biomodels Database. Mht.
92. Alfieri R, Merelli I, Mosca E, Milanesi L, The Cell Cycle DB: A Systems Biology Approach To Cell Cycle Analysis. Nucleic Acid Research 2008 ; 39 Database Issue: D 641– D645.
93. Milanesi L , Ramano P , Castellani G. Remondini D, Lio P. Trends in Modeling Biomedical Systems. BMC Bioinformatics 2009; 10 (Suppl 12): 11- 23.
94. Hucka M, Coworkers. Systems Biology Markup Language (SBML) Level2: Structures and Facilities for Model Definitions. Nature Precedings: Doi: 10. 1038/ Npre. 2008. 2715. 1.
95. Kitano H, International Alliance for Quantitative Modeling in Systems Biology. Mol Sys Biol 2005. Doi: 10. 1038/MSB 4100011.
96. Klipp E, Liebermeister W, Helbig A, Kowald A, Schaber J. Standards In Computational Systems Biology. Http: //Www. Ebi. Uk/ Biomodels / Doc/ Klipp Survey. Pdf 2007 – 2010.
97. Arkawa K, Coworkers. Genomic- Based Modeling: Automatic Prototyping of Cell – Wide Metabolic Pathway Models From Genomics. BMC Bioinformatics 2006; 168 – 179.
98. Zhao XM, Wang RS, Chen L, Aihara K. Automatic Modeling of Signal Pathways By Network Flow Model. J Bioinform Comp Biol 2009; 7: 309- 322.
99. Dokoumetzidis A, Aarons L. Proper Lumping in Systems Biology Models. Systems Biology IET 2009; 3(1): 40- 51.
100. Tagneer JN, Coworkers. Computational Disease Modeling- Fact or Fiction? BMC Systems Biology 2009; 3: 56- 59.
101. Gavaghan D, Garny A , Maini PK, and Kohl P. Mathematical Models In Physiology. Phil Trans R Soc A 2006; 364: 1099- 1106.
102. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The Limits of Reductionism In Medicine: Could Systems Biology Offer An Alternative ? Plos Medicine 2006; 3: 0709 – 0713.
103. Westerhoff HV, Palsson BO, The Evolution of Molecular Biology Into Systems Biology. Nature Biotech 2004; 32: 1249- 1252.
104. Cowley W Jr. The Elusive Field of Systems Biology. Physiol Genomics 2004; 16: 285 – 286.

105. Wolkenhauer O, Ullah M. All Models are Wrong... Some More than Others. In Boogred FC., Bruggeman FL, Hofmeyer JHS , And Westerhoff HV. Systems Biology: Philosophical Foundation. Oxford; Elsevier, 2007: 163- 181.

106. Clermont G, Coworkers. Bridging Gap between Systems Biology and Medicine. Genome Medicine 2009; (1: 88): 1 – 6.

107. Galas A, Hood L. Systems Biology And Emerging Technologies Will Catalyze The Transition From Reactive Medicine To Predictive, Personalized Preventive And Participatory Medicine. Ibc Open Access. Open Review Journal 2009; 1 : (4 Pages).

Mathematical Model: A Tool for Systems Biology and Systems Biomedicine

Forouhi E.(Ph.D)¹

*Corresponding Address: Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Gilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

Email: enayatforouhi@gmail.com

Received: 26/Oct/2010 Accepted: 24/Dec/2011

Abstract

Systems biology is an approach by which biological questions are addressed through integrating experiments with computational modeling and theory in a reinforcing cycle. Systems biology can be described as a discipline that seeks to quantify and annotate complexity in biological systems in order to construct models with which we can predict outcomes from inputs. Systems biomedicine is an extension of these strategies into the study of biomedical problems. In the last decade, some significant changes occurred in different biomedical areas with the introduction of systems biology. Whereas at the present systems biology aims at modeling exhaustive networks (genetic networks, signal transduction pathways and metabolic network) of interactions, systems biomedicine emphasizes the multilevel hierarchical nature (cell, tissue, organ, organism and population) of the models. Examples are given to show how the problems are tackled in systems biomedicine. Analysis with mathematical models provides insight into complex diseases such as cancer, Alzheimer's, Aids etc. Multilayered complexity at different levels (cell, organ, organism and population) challenges mathematical solutions, and computational software tools and database provisions. It is likely that in future new mathematics and computational tools will be required to deal with these complexities.

Key words: Database/ Mathematical Modeling/ Systems biology/ Systems Biomedicine

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 82, Pages: 71-82
