ژنتیک نوین
دوره چهاردهم، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۸
صفحه ۱۹۶ - ۱۸۹

# شبیه‌سازی مسیرهای مولکولی مراحل مختلف فولیکولوژنسیز در گاو با استفاده از زبان برنامه‌نویسی سیستم بیولوژی (SBML)

# Simulation of Different folliculogenesis pathways in cattle using Systems Biology Markup Language (SBML)

ابوالفضل بهرامی[۱]، سید رضا میرایی آشتیانی*[۱]، مصطفی صادقی[۱]، علی نجفی[۲]

۱- به ترتیب فارغ التحصیل دکتری، استاد و دانشیار گروه علوم دامی، دانشکدهٔ علوم و مهندسی کشاورزی، پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران، کرج
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله اعظم، تهران، ایران

**Bahrami A[1], Miraei-Ashtiani SR*[1], Sadeghi M[1], Najafi A[2]**

1. PhD Graduate, Professor and Associate Professor, Respectively, Department of Animal Science, University College of Agriculture and Natural Resources, University of Tehran, Karaj, Iran
2. Associate Professors, Molecular Biology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: ashtiani@ut.ac.ir

(تاریخ دریافت: ۹۷/۱۲/۲۲ - تاریخ پذیرش: ۹۸/۹/۲۷)

## چکیده

**فولیکولوژنسیز فرآیند بلوغ فولیکول‌های تخمدان می‌باشد، یک پوسته بسته‌بندی شده از سلول‌های سوماتیک که حاوی تخمک نابالغ است. از سوی دیگر، مسیر سیگنالینگ TEK نقش بسیار مهمی را در فرآیند فولیکولوژنسیز بازی می‌کند. این مسیر، با افزایش و یا کاهش بیان ژن‌ها مسیرهایی دیگری را از قبیل استروئیدوژنسیز، *PI3K/AKT/mTORC1* و *Ras/ERK/MYC* را فعال می‌کند. این مسیرها مسیرهای اصلی در رشد، تمایز، مهاجرت، چسبندگی، تکثیر، زنده‌مانی سلول و سنتز پروتئین در سلول می‌باشند. در این راستا مدل ریاضیاتی مرتبط با سیگنالینگ TEK در فولیکول‌های غالب (>10mm) و زیردست (<5mm) با استفاده از زبان برنامه‌نویسی سیستم بیولوژی در محیط متلب توسعه یافت. شبیه‌سازی سطوح بیان ژن متفاوت را در ژن‌های *ANGPT1*، *TEK*، *MYC*، *MAPK1*، *PIK3*، *MCL1* و *EBP4EIF1* و بیان افزایش یافته در فاکتورهای مهم در فولیکولوژنسیز در این دو مسیر مهم نشان داد که سطوح پروتئین pERK، pMYC، pAkt، pMCL1 و EBP4 pEIF1 در فولیکول‌های غالب افزایش و pMYC کاهش نشان دادند. افزایش بیان ژن‌ها و فعالیت ERK و MYC که بیشتر در رشد و تکثیر سلول و افزایش بیان و فعالیت *Akt*، *MCL1*، *mTORC1* و *EBP4EIF1* که اغلب در زنده‌مانی سلول و سنتز پروتئین نقش دارند در فرآیند فولیکولوژنسیز مشاهده شد. همچنین سطح بیان ژن و فعالیت *MYC* به‌طور قابل ملاحظه‌ای در فولیکول‌های زیردست افزایش یافته بود. در آخر شبیه‌سازی مسیرهای سیگنالینگ می‌تواند افق‌های جدیدی را در راستای فرآیندهای زیستی پیش روی ما قرار دهد.**

**واژه‌های کلیدی**

**سیگنالینگ TEK**
**فولیکولوژنسیز**
**PI3K/AKT/mTORC1**
**Ras/ERK/MYC**

[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]

## مقدمه

فولیکولوژنسیز فرآیند پویایی است که از ویژگی‌های آن تکثیر و تمایز سلول‌های فولیکولی است. رشد و توسعه فولیکول شرایط مساعدی را برای بلوغ تخمک و نهایتا باروری بعد از تخمک‌ریزی فراهم می‌کند. گاو و گونه‌های تک تخمک‌زا می‌توانند بعنوان حیوانات مدل برای شناسایی عوامل بین فولیکولی که انتخاب و زنده‌مانی فولیکول غالب را در طول موج‌های فولیکولی تنظیم می‌کنند استفاده شوند. در مراحل اولیه موج فولیکولی و قبل از اینکه فولیکول غالب توسط سونوگرافی مشخص شود، فولیکولی که غالب می‌شود معمولا در مقایسه با فولیکول‌های کوچکی که بعد از تخمک‌ریزی شروع به پس‌روی می‌کنند غلظت بالایی از استرادیول دارد (Mihm et al. 2000). در مطالعات قبلی (Bahrami et al. 2017) به سازوکار تنظیم رشد فولیکول‌های تخمدان که با نرخ بالای پس‌روی سلول‌های گرانولوزا همراه بود پرداخته شد. درگونه‌هایی مانند گاو و گونه‌های دیگر که گونه‌های تک تخمک‌زا می‌باشند، تعداد زیاد فولیکول‌های آنترال در هر چرخه فحلی رشد می‌کنند ولی در غالب موارد تنها یک فولیکول به مرحله تخمک‌ریزی می‌رسد (Baerwald et al. 2003; Ginther et al. 1989; Ireland et al. 2000). از طرفی در بررسی مطالعات مختلف نیز ثابت شده‌است که پس‌روی فولیکول‌های تخمدان در مهره‌داران از طریق فرآیند مرگ سلولی کنترل می‌شود (Tilly 2001).

افزون براین، مطالعات *in vitro* بسیار کمی به نقش‌های کلیدی و مثبت مسیرهای سیگنالینگ دخیل در فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با تولیدمثل به‌خصوص در گونه‌های دامی پرداخته‌اند. از طرفی امروزه سیستم بیولوژی به عنوان یک استراتژی تعمیم یافته در مطالعه صفات مطرح می‌باشد. در حالی‌که تجزیه و تحلیل و پاسخ‌گویی به مشکلات، بیماری‌ها و سیستم‌های تولیدی در علوم دیگر از جمله مباحث مربوط به ژنتیک و اصلاح نژاد با استفاده از سیستم بیولوژی تا حد زیادی ممکن شده‌است. در این رویه دانستن شرایط و پیچیدگی‌های موجود زنده مورد بررسی به‌عنوان پیش نیاز مطرح می‌باشد. از سوی دیگر فناوری‌هایی مانند فناوری ریزآرایه و در سال‌های اخیر RNA-seq باعث شده‌است که فاز دیگری از پیشرفت برای روش‌های مطالعه سیستمی ارگانیسم‌های پیچیده مثل پستانداران گشوده شود (Segal et al. 2005).

در این مطالعه برای شبیه‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مهم و معرفی گره‌های مؤثر در رشد و بلوغ فولیکول از معادلات دیفرانسیل استفاده شد زیرا روش مدل‌سازی مبتنی بر معادلات دیفرانسیل، یک توصیف دقیق از پروسه‌های بیوشیمیایی را ارائه می‌کند. از این رو یکی از روش‌های بسیار پرکاربرد برای مدل‌سازی دینامیکی سیستم‌های بیولوژیکی، استفاده از معادلات دیفرانسیل می‌باشد (Najafi et al. 2014). در واکنش‌های بیوشیمیایی، یک معادله‌ی دیفرانسیل نشان می‌دهد که چگونه غلظت یک سوبسترا (به‌عنوان مثال یک پروتئین یا یک متابولیت) در طول زمان تغییر می‌کند. این نوع مدل‌سازی نیازمند دانش کافی از مکانیسم بیولوژیکی و پارامترهای کنتیکی است که باعث محدودیت کارایی آن می‌شود (Najafi et al. 2014). به بیان ریاضی، یک معادله‌ی دیفرانسیل، بیانگر یک تابع مجهول از یک یا چند متغیر مستقل و مشتق‌های مرتبه‌های مختلف آن نسبت به متغیرهای مستقل است. معادلات دیفرانسیل انواع مختلفی دارند که می‌توان آن‌ها را به دو دسته‌ی کلی معادلات دیفرانسیل معمولی و معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی تقسیم کرد. هنگام مدل‌سازی با توجه به ماهیت سیستم، یکی از انواع معادلات دیفرانسیل انتخاب می‌شود. معادلات دیفرانسیل جزء روش‌های پویا محسوب می‌شوند (Enderling et al. 2006).

## مواد و روش‌ها

یکی از معمول‌ترین روش‌های به کار رفته در مدل‌سازی سیستم‌های بیولوژی استفاده از معادلات دیفرانسیل (ODE) است. همچنین با توجه به این که این نوع مدل‌سازی مخصوصاً در شبکه‌های محدود دقیق‌تر می‌باشد، جهت مدل‌سازی دینامیک از این روش استفاده شد.

یک معادله دیفرانسیل معادله‌ای است که ارتباط یک تابع و مشتقات آن تابع را نشان می‌دهد. به‌طور ساده یک معادله دیفرانسیل نشان می‌دهد که چطور یک متغیر مانند S (بیانگر غلظت سوبسترا) در واحد زمان تغییر می‌کند و می‌تواند نرخ



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]

تغییرات غلظتی را در هر لحظه از زمان شبیه‌سازی نشان دهد (Kitano, 2002; Suresh Babu et al. 2006; Kirschner, 2005; Orton et al. 2005).

با توجه به موارد بالا می‌توان یک واکنش آنزیمی را به‌صورت زیر توضیح داد

$$E + S <\frac{k1}{kr1}> ES \xrightarrow{k2} E + P \qquad (۱-۱)$$

در ابتدا آنزیم (E) و سوبسترا (S) به‌هم متصل شده و ترکیب پیچیده ES را می‌سازند. آنزیم به‌طور ساده با پایین آوردن سد فعال‌سازی تغییر شیمیایی سوبسترا به محصول (P) را تسریع می‌کند. در مرحله بعدی با انجام واکنش شیمیایی E و P از هم جدا می‌شوند، شکل‌گیری ES یک واکنش درجه ۲ است و واحد آن برای پارامتر واکنش رفت k1 برابر با µM-1S-1 است. واکنش برگشت ES معادله درجه یک است. پس پارامتر kr1 برابر S-1 می‌باشد. پارامتر ثابت k2 نیز درجه دو بوده و واحد آن µM-1S-1است. سرعت واکنش آنزیمی بالا بر اساس میکائیلیس–منتون برابر است با:

$$V = \frac{Vmax[S]}{Km + [S]} \qquad (۱-۲)$$

$$Km = \frac{k2 + kr1}{k1} \qquad (۱-۳)$$

از آنجایی که Vmax=k2[Et] است و k2 محدود کننده سرعت است داریم:

$$V = \frac{k2[Et][S]}{km + [S]} \qquad (۱-٤)$$

با استفاده از این کلیات جهت مدل‌سازی دینامیکی مسیر سیگنالینگ فولیکولوژنسیز ابتدا کلیه واکنش‌های این مسیر استخراج شد. سپس غلظت‌های هر یک از گره‌های[1] غیر صفر که در این مدل‌سازی به آن species می‌گویند در دو حالت فولیکول‌های زیردست و غالب با استفاده از داده‌های کمی موجود در پایگاه داده‌ها Bionumber (https://bionumbers.hms.harvard.edu) و دیگر مدل‌های دینامیک که در پایگاه داده‌ای Biomodel (https://www.ebi.ac.uk/biomodels) ذخیره شده بودند، استخراج شد در این راستا برخی از پارامترها با استفاده پویش در مقالات به‌دست آمد. روش غلظت یک species در حالت در نظر گرفتن فولیکول‌های زیردست بدین صورت بود که ابتدا غلظت آن را در این حالت به‌دست آورده و سپس در میزان تغییرات بیان[2] آن در حالت فولیکول غالب ضرب شد. مقدار پارامترهای کینتیکی نیز از مطالعات دیگر استخراج شد و در مواردی که مقداری وجود نداشت تخمین زده شد.

مدل‌سازی دینامیکی با استفاده از زبان SBML در محیط نرم‌افزاری Simbiology که یکی از بسته‌های نرم‌افزاری matlab می‌باشد، انجام شد. SBML[3] یک زبان بین‌المللی در حوزه سیستم بیولوژی است و یک فرمت شبیه به XML است که برای نشان دادن مدل‌های شبکه‌های واکنش‌های بیوشیمیایی استفاده می‌شود (Bidkhori et al. 2012). بعد از ساخت مدل‌ها مرحله شبیه‌سازی با استفاده از solver موجود در نرم‌افزار Simbiology به‌نام ODE15 انجام شد.

برای مثال در اینجا یک نمونه ODE که مربوط به اتصال ANGPT1 به گیرنده TEK است و اولین واکنش در مدل می‌باشد و نوعی واکنش درجه دو است، نشان داده می‌شود:

$$ANGPT1 + TEK <\frac{K1}{Kr1}> ANGPT1\text{-}TEK$$

سرعت واکنش ANGPT1-TEK برابر است با:

$$v=K1[ANGPT1][\ TEK] - Kr1[ANGPT1\text{-}TEK]$$

که در این جا k1 بیانگر ثابت سرعت برای واکنش رفت و kr1 برای واکنش برگشت می‌باشد.

استخراج مسیرهای سیگنالینگ یا مدل‌سازی به‌صورت استاتیک اغلب یکی از حیطه‌های فعال و مورد دلخواه محققین این عرصه می‌باشد. در این مطالعه با استفاده از ماژول‌های عملکردی و پایگاه داده‌های مسیرهای سیگنالینگ و دانش قبلی، مسیرهای اصلی سیگنالینگ مرتبط با فرآیند فولیکولوژنسیز بازسازی شد. بازسازی این مسیرها با استفاده از نرم‌افزار CellDesigner صورت گرفت. مسیرهای بازسازی شده با فرمت SBML ارائه شده‌است که یک فرمت مناسب برای آنالیز و مدل‌سازی دینامیکی می‌باشد (Kitano 2002).

[1] Nodes

[2] Fold change

[3] Systems biology markup language



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]

## نتایج و بحث

مدل دینامیک و محاسباتی برای مسیر اصلی در فرآیند فولیکولوژنسیز با استفاده از معادلات دیفرانسیل معمولی (ODE) و قانون mass action در محیط نرم‌افزاری matlab با استفاده از نرم‌افزار Simbiology ایجاد گردید. برای دو حالت فولیکول‌های زیردست و فولیکول‌های غالب جداگانه ساخته شد و سپس با استفاده از داده‌های غلظتی موجود برای حالت زیردست و پارامترهای آن مدل شبیه‌سازی شد. گراف ایجاد شده که نشان دهنده میزان فعالیت آن species در طول زمان می‌باشد برای بعضی از species مهم نشان داده شده‌است. شبکه متابولیکی مربوطه به فولیکول‌های زیردست و غالب بر حسب مدل‌های ارائه شده محققین قبل و مشاهدات آزمایشگاهی که طی آن‌ها رفتار دینامیکی شبکه سیگنالینگ را مطالعه کرده بودند، ساخته شد (Dalle et al. 2014; Bidkhori et al. 2012; Sonntag et al. 2018; Yamada et al. 2018; Morozova et al. 2012; Bahrami et al. 2017).

همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده‌است این شبکه شامل دو مسیر اصلی است که هر کدام نقش مهمی در رشد، تکثیر، زنده‌مانی سلول و سنتز پروتئین دارند. این مسیرها توسط اتصال ANGPT1و ANGPT2 به گیرنده خود یعنی TEK فعال می‌شوند. بعد از تعامل لیگاند با قلمرو خارج سلولی TEK ، این گیرنده هوموداِیمر می‌شود که در نتیجه آن اسید آمینه تیروزین در انتهای سیتوپلاسمی فسفوریله می‌شود. Grb2 به تیروزین فسفوریله شده (pY1148, pY1086) باند می‌شود و سپس آداپتور Shc به pY1148 و pY1173 متصل می‌شود. بعد از فسفوریلاسیون C انتهایی، آداپتور Shc در جایگاه خود باند شده و Grb2 به Shc پیوست می‌شود. سپس SOS پروتئین مربوط به تغییرات GTP برای Ras توسط Grb2 بکار گرفته می‌شود. در مرحله بعدی گونه SOS منجر به تغییر Ras-GDP به Ras-GTP که شکل فعال Ras می‌باشد، می‌شود (Li et al. 2015). Ras فعال شده باعث فسفوریلاسیون و فعال‌سازی Raf می‌شود. در مرحله بعد Raf باعث فسفوریلاسیون و فعال‌سازی MEK می‌شود. MEK فعال شده، ERK1 و ERK2 را فسفوریله و فعال می‌کند و در نهایت این مسیر، ERK1 و ERK2 پروتئین MYC که در رشد، تکثیر و زنده‌مانی سلول نقش دارد را فسفوریله و فعال می‌کنند (Bahrami et al. 2017).

PI3K شامل دو زیرواحد ۸۵ و ۱۱۰ کیلو دالتون می‌باشد که به‌ترتیب زیرواحدهای تنظیمی و کاتالیکی می‌باشند. بعد از فسفوریلاسیون TEK، زیرواحد تنظیمی به جایگاه تیروزین فسفوریله شده خود باند شده و سپس زیرواحدهای کاتالیکی و تنظیمی به‌هم اتصال می‌یابند. IRS1 فسفوریله می‌شود و تحت چنین شرایط PI3K و IRS1 فعال شده و PIP2 غشایی را به PIP3 تبدیل می‌کنند. PIP3 باعث فعال‌سازی Akt بدین صورت که پروتئین PDK1 به PIP3 غشایی متصل و باعث فسفوریله و فعال شدن Akt می‌شود. Akt فعال شده چندین فاکتور مانند CREB و mTORC1 را تحریک می‌کند. CREB باعث فسفوریلاسیون و فعال‌سازی Mcl1 می‌شود. از سوی دیگر، mTORC1 پروتئین EIF4EBP1 را فعال و فسفوریله می‌کند. بنابراین Akt به‌طور مستقیم و غیرمستقیم با فسفوریلاسیون سوبستراهای خود، رشد سلول، زنده‌مانی سلول و کنترل ترجمه را تنظیم می‌کند. غیرفعال-سازی و تنظیم منفی روی Akt و PI3K توسط PTEN انجام می‌شود. PTEN نوعی فسفاتاز می‌باشد که گروه‌های فسفر را از PIP3 جدا نموده و در نتیجه آن باعث غیرفعال‌سازی Akt می‌شود. بر اساس کاوش‌هایی که در مقالات گذشته انجام شد شبکه سیگنالینگ TEK برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفته است (شکل ۱). گراف ایجاد شده که نشان دهنده میزان بیان و فعالیت آن species یا گره در طول زمان می‌باشد برای بعضی از species مهم نشان داده شده‌است. سپس مدل‌ها در حالت‌های مختلف در طول زمان شبیه‌سازی شدند. شکل۲ گراف A میزان غلظت لیگاند TEK را در حالت‌های مختلف در مدت زمان ۷۰ ثانیه نشان می‌دهد. در تمامی شکل‌ها نمودارها با رنگ‌های متفاوتی نشان داده شده‌است به این صورت که خط سیاه نشان‌دهنده حالت فولیکول غالب (DF) و خط آبی نشان‌دهنده حالت فولیکول زیردست (SF) می‌باشد.

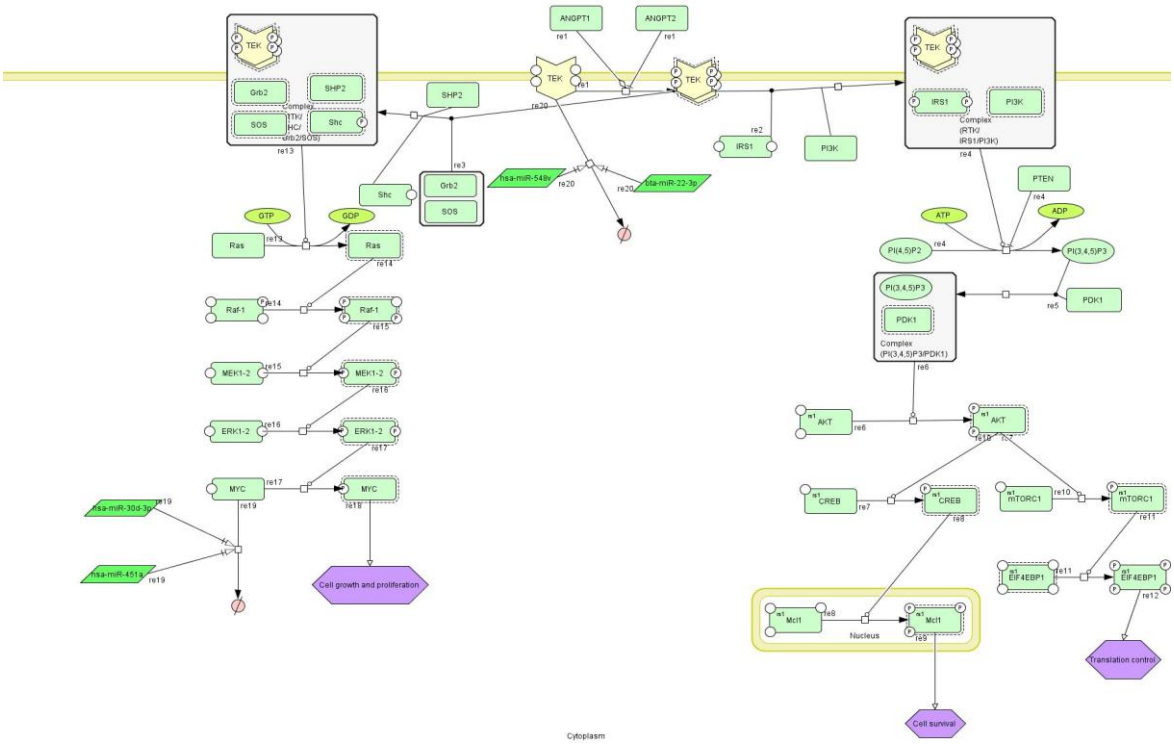
در شکل ۲ گراف B غلظت‌های ANGPT1-TEK فسفوریله شده را در مدت زمان ۷۰ ثانیه نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل مشخص است میزان اوج غلظت‌ها و زمانی که این پیک اتفاق می‌افتد برای سه حالت با هم متفاوت است. در شکل ۳ گراف A



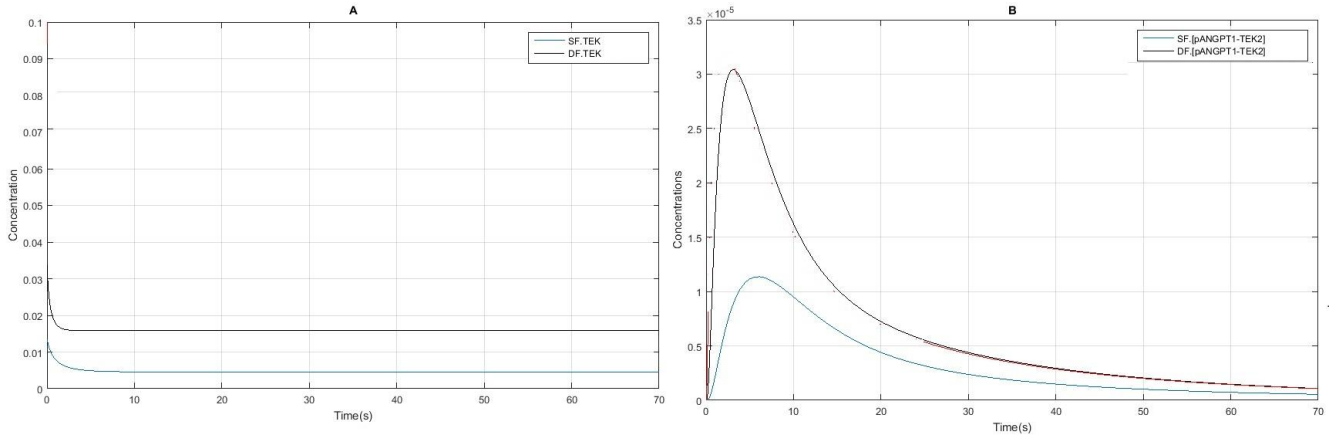
[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]

میزان غلظت‌ها در تشکیل Ras-GTP را نشان می‌دهد در این گراف حالت DF به‌طور معنی‌داری از SF غلظت بالاتری دارد. هم‌چنین گراف B که مربوط به Raf1 فعال شده می‌باشد، در حالت DF میزان غلظت Raf1 فعال شده در SF بالاتر می‌باشد. هردوی گراف‌های A و B در مدت زمان ۱۰۰۰ ثانیه می‌باشند. گراف C و D به‌ترتیب مربوط به غلظت ppMEK و ppERK در حالت‌های مختلف فولیکول‌ها در مدت زمان ۲۰۰۰ و ۲۵۰۰ ثانیه هستند. همان‌طور که در این گراف‌ها نشان داده شده‌است میزان غلظت و پیک در حالت DF با حالت SF تفاوت بسیاری دارد. گراف E غلظت MYC را در مدت زمان ۲۵۰۰ ثانیه نشان می‌دهد. در این گراف غلظت MYC در حالت SF به‌طور معنی‌داری از حالت دیگر بالاتر است. گراف F نیز میزان غلظت MYC فسفوریله شده را در حالت‌های مختلف نشان می‌دهد. جایگاه‌های پیک‌های غلظت در مدت زمان ۲۵۰۰ ثانیه هم‌چنین غلظت‌ها در دو حالت با هم تفاوت دارند.



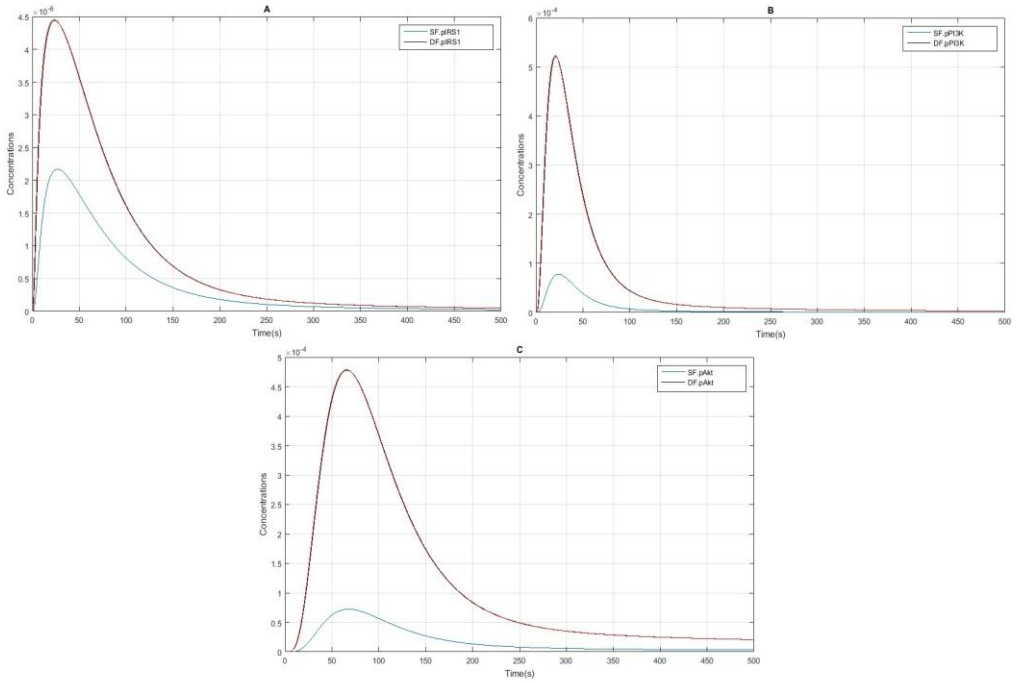

شکل ۱- شکل شبکه متابولیکی بازسازی شده با استفاده از نرم‌افزار CellDesigner.



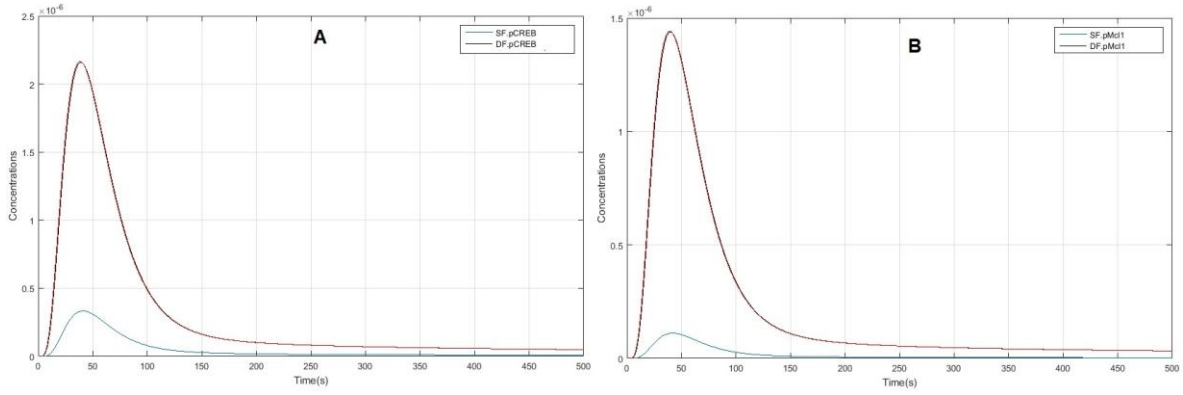

شکل ۲- شبیه‌سازی محاسباتی فسفوریلاسیون TEK و ANGPT1-TEK. گراف A نشان‌دهنده کینتیک غلظت TEK در مدل‌های مختلف در طول ۷۰ ثانیه و گراف B کینتیک فسفوریلاسیون ANGPT1-TEK را در طول ۷۰ ثانیه نشان می‌دهد.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]




شکل ٤- مقایسه کینتیک speciesهای IRS1، PI3K و Akt در مسیر PI3K/Akt/mTORC1 بین SF و DF.




شکل ٥- مقایسه کینتیک speciesهای CREB و Mcl1 در مسیر PI3K/Akt/mTORC1 بین SF و DF.

شکل ٤ مربوط به مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTORC1 می‌باشد. گراف A، B و C این شکل به‌ترتیب مربوط به speciesهای فسفوریله شده IRS1، PI3K و Akt می‌باشد. در این گراف‌ها غلظت مربوط به‌speciesها در حالت DF بالاتر از حالت SF در طول مدت ٥٠٠ ثانیه می‌باشد.

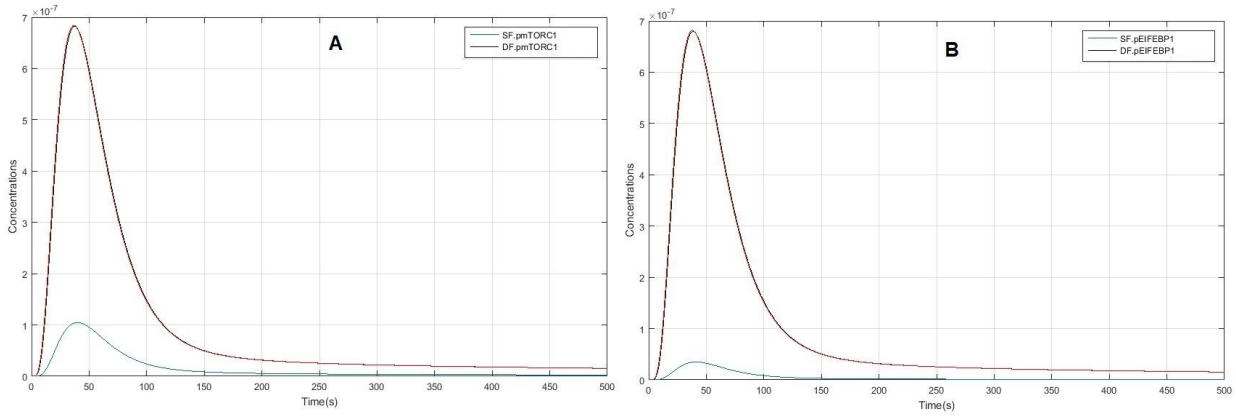
در شکل ٥ گراف A و B به‌ترتیب مربوط به speciesهای فسفوریله شده CREB و Mcl1 می‌باشد همان‌طور که در این گراف‌ها مشخص است غلظت این‌speciesها نیز در حالت DF بالاتر از حالت SF می‌باشد. و در نهایت شکل ٦ گراف‌های A و B به‌ترتیب مربوط به تغییرات کینتیکی speciesهای فسفوریله شده mTORC1 و EIFEBP1 در مدت زمان ٥٠٠ ثانیه می‌باشد. در این گراف‌ها نیز مانند شکل شماره ٦ غلظت speciesهای مربوطه در حالت DF بالاتر از حالت SF می‌باشد.

اگر چه نقش اصلی این دو مسیر سیگنالینگ برقراری تعادل بین تمایز و تکثیر سلولی می‌باشد ولی از دیگر نقش‌های مسیر سیگنالینگ القا شده توسط ANGPT1 می‌توان زنده‌مانی سلول و کنترل فرآیند ترجمه در فرآیند فولیکولوژنسیز اشاره نمود. از منظر دینامیکی باید گفت که از چهار آنژیوپویتین شناخته شده (ANGPT1 تا ANGPT4 ) مطالعات فراوانی روی ANGPT1 و ANGPT2 انجام و این دو species به‌خوبی شناخته شده‌اند.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]




شکل٦- مقایسه کینتیک speciesهای mTORC1 و EIFEBP1 در مسیر PI3K/Akt/mTORC1 بین SF و DF.

هردوی این پروتئین‌ها به‌عنوان لیگاندTEK ، گیرنده سلول‌های اپیتلیال شناخته می‌شوند و نقش مهمی در آنژیوژنسیز بازی می‌کنند (Fox et al. 1996). مطالعات بسیار کمی در مورد میزان بیان گیرنده TEK در فرآیند فولیکولوژنسیز انجام شده‌است. به‌طور کلی می‌توان گفت مدل‌سازی دینامیکی فرآیند زیستی در وقایع تولیدمثلی بسیار ناچیز کار شده و این مطالعه جزء اولین گزارش‌ها در مورد مدل‌سازی تغییرات تخمدان و فرآیند بیولوژیک آن می‌باشد .

سطح ANGPT1 و ANGPT2 به‌ترتیب افزایش و کاهش بیان نشان دادند. ANGPT1 باند شده با TEK باعث نگهداری و پایداری عروق بالغ توسط تعاملات سلول‌های اپیتلیال و ماتریس خارج سلولی می‌شود. هرچند ANGPT2 برای اولین بار به‌عنوان آنتاگونیست طبیعی برای TEK شناسایی شد که آنژیوژنسیز را مختل می‌کرد (Gale et al. 2002). مطالعات زیادی روی نقش ERK بر فرآیندهای زیستی بخصوص مطالعات مربوط به سرطان انجام شده‌است. از میزان ۹۱ درصد از ۱۰۱ نمونه سرطان گردن و سر، ٨٤ درصد از ٦٠ نمونه سرطان پروستات، ۷۲ درصد از ۹۰ نمونه سرطان سینه و ٦٧ درصد ٧٤ نمونه مربوط به سرطان معده، ERK فعال شده استخراج شده‌است (Gioeli et al. 1999; Gee et al. 2001).

در این تحقیق مدل‌های دینامیکی و ریاضیاتی که بیانگر TEK سیگنالینگ در فولیکول‌های زیردست و غالب انجام و رفتارهای دینامیکی مختلف مدل‌ها مورد بررسی قرار گرفت. همچنین برای اولین بار مسیر سیگنالینگ TEK به‌خصوص در فرآیند فولیکولوژنسیز آنالیز شد. از آنجائی‌که سیگنالینگ TEK برای رشد، تکثیر، زنده‌مانی سلول و کنترل ترجمه حیاتی است بنابراین این مسیر می‌تواند دلیل اصلی برای روند زیستی فولیکولوژنسیز می‌باشد. سیگنالینگ TEK دو مسیر Ras/ERK/MYC و PI3K/AKT/mTORC1 را فعال می‌کند. هر دوی این مسیرها، مسیرهای اصلی برای رشد، تکثیر و زنده‌مانی سلولی است. بنابراین هر گونه افزایش یا کاهش بیان ژن‌ها در گونه‌ها می‌تواند منجر به تغییرات در فرآیند فولیکولوژنسیز شود. این مطالعه نشان داد که چطور مدل‌های دینامیکی و محاسباتی می‌تواند ابزارهای مفیدی برای بررسی و مقایسه رفتار زیستی مسیرهای انتقال پیام مفید واقع شوند و نیز می‌توانند فرضیه‌های جدیدی در جهت تعریف داده‌های زیستی مشاهده شده ارائه و به فهم دینامیکی چگونگی عمل این مسیرها کمک کند. علاوه بر این مدل‌های دینامیکی و محاسباتی می‌توانند به‌عنوان بررسی حالت‌های مختلف صفات مورد استفاده قرار گیرند و چگونگی اعمال تیمارها در جهت بهبود بخشیدن صفات را پیشنهاد دهند. اعتقاد ما بر این است که مدل‌های ارائه شده در تحقیق حاضر نماینده خوبی از مسیرهای PI3K/AKT/mTORC1 و Ras/ERK/MYC می‌باشد. البته مطالعات آزمایشگاهی برای اثبات این رفتارها در آینده نیاز است.



[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]

## منابع


Bahrami A, Miraie-Ashtiani SR, Sadeghi M, Najafi A (2017) miRNA-mRNA network involved in folliculogenesis interactome: systems biology approach. Reproduction 154:51-65.

Bidkhori G, Moeini A, Masoudi-Nejad A (2012) Modeling of tumor progression in NSCLC and intrinsic resistance to TKI in loss of PTEN expression. PLoS ONE 7:e48004.

Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA (2003) Characterization of ovarian follicular wave dynamics in women. Biology of Reproduction 69:11031.

Dalle PP, Nelson G, Otten EG, Korolchuk VI, Kirkwood TB, von Zglinicki T, Shanley DP (2014) Dynamic modelling of pathways to cellular senescence reveals strategies for targeted interventions. PLoS Computional Biololgy 10:1003728.

Enderling H, Anderson AR, Chaplain MA, Rowe GW (2006) Visualisation of the numerical solution of partial differential equation systems in three space dimensions and its importance for mathematical models in biology. Mathematical Biosciences and Engineering 3:571-582.

Fox SB, Gatter KC, Harris AL (1996) Tumor angiogenesis. Journal of Patholog 179:232-7.

Gale NW, Thurston G, Hackett SF (2002) Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by angiopoietin-1. Developmental Cell 3:411-23.

Gee JM, Robertson JF, Ellis IO, Nicholson RI (2001) Phosphorylation of ERK1/2 mitogen-activated protein kinase is associated with poor response to anti-hormonal therapy and decreased patient survival in clinical breast cancer. International Journal of Cancer 95:247–254.

Ginther OJ, Kastelic JP. Knopf L (1989) Composition and characteristics of follicular waves during the bovine estrous cycle. Animal Reproduction Science 20:187–200.

Gioeli D, Mandell JW, Petroni GR, Frierson HF, Weber MJ (1999) Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. Cancer Research 59:279-284.

Ireland JJ, Mihm M, Austin E, Diskin MG, Roche JF (2000) Historical perspective of turnover of dominant follicles during the bovine estrous cycle: key concepts, studies, advancements, and terms. Journal of Dairy Science 83:1648–1658.

Kirschner MW (2005) The meaning of systems biology. Cell 121:503-504.

Kitano H (2002) Systems biology: a brief overview. Science 295:1662-1664.

Li MH, Fu SB, Xiao HS (2015) Genome-wide analysis of microRNA and mRNA expression signatures in cancer. Acta Pharmacologica Sinica 36:1200-11.

Mihm M, Austin EJ, Good TE, Ireland JL, Knight PG, Roche JF, Ireland AJ (2000) Identification of potential intrafollicular factors involved in selection of dominant follicles in heifers. Biology of Reproduction 63:811–819.

Morozova N, Zinovyev A, Nonne N, Pritchard LL, Gorban AN, Harel-Bellan A (2012) Kinetic signatures of microRNA modes of action. RNA 18:1635–1655.

Najafi A, Bidkhori G, Bozorgmehr JH, Koch I, Masoudi-Nejad A (2014) Genome scale modeling in systems biology: algorithms and resources. Current Genomics 15:130–59.

Orton RJ, Sturm OE, Vyshemirsky V, Calder M, Gilbert D.R (2005) Computational modelling of the receptor-tyrosine-kinase-activated MAPK pathway. Biochemical Journal 392:249–261.

Rabinowits G, Gerçel-Taylor C, Day JD, Taylor DD, Kloecker GH (2009) Exosomal MicroRNA: A Diagnostic Marker for Lung Cancer. Clinical Lung Cancer 10:42-46.

Salghetti SE, Kim SY, Tansey WP (1999) Destruction of Myc by ubiquitin-mediated proteolysis: cancer-associated and transforming mutations stabilize Myc. Embo Journal 18:717-726.

Sasagawa S, Ozaki Y, Fujita K, Kuroda S (2005) Prediction and validation of the distinct dynamics of transient and sustained ERK activation. Nature Cell Biololgy 7:365-73.

Sedaghat AR, Sherman A, Quon MJ (2002) A mathematical model of metabolic insulin signaling pathways. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 283:1084–1101.

Segal E, Friedman N, Kaminski N, Regev A, Koller D (2005) From signatures to models: understanding cancer using microarrays. Nature Genetics 37: S38-S45.

Sonntag AG, Dalle Pezze P, Shanley DP, Thedieck K (2018) A modelling-experimental approach reveals insulin receptor substrate (IRS)-dependent regulation of adenosine monosphosphate-dependent kinase (AMPK) by insulin. FEBS Journal 279:3314-3328.

Suresh Babu CV, Joo Song E, Yoo YS (2006) Modeling and simulation in signal transduction pathways: a systems biology approach. Biochimie 88:277-83.

Tilly JL (2001) Commuting the death sentence: how oocytes strive to survive. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2:838–848.

Yamada S, Taketomi T, Yoshimura A (2018) Model analysis of difference between EGF pathway and FGF pathway. Biochemical and Biophysical Research Communications 314:1113-20.




[ Downloaded from mail.mg.genetics.ir on 2026-11-20 ]

[ DOR: 20.1001.1.20084439.1398.14.3.4.2 ]