



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

ریزپردازنده‌های بیولوژیک، یا، چگونه یک کامپیوتر دارای بخش‌های بیولوژیک بسازیم.

چکیده:

علم مربوط به سیستم‌ها (systemics)، که یک تغییر پارادایم (الگو) انقلابی در تفکر علمی است، دارای کاربردهایی در سیستم‌های بیولوژی و بیولوژی سنتتیک می‌باشد، و منجر به شکل‌گیری ایده‌ی استفاده از کامپیوترهای سیلیکونی و اصول مهندسی آن‌ها به عنوان یک برنامه‌ی کار برای مهندسی یک ماشین مشابه که از بخش‌های بیولوژیک ساخته شده است، گردیده است. این جا ما این بلوک‌های ساختمانی و اینکه چگونه آن‌ها می‌توانند برای ایجاد یک سیستم کامپیوتری و یا یک ریزپردازنده‌ی بیولوژیکی مونتاژ شوند را توصیف می‌کنیم. چنین سیستمی دارای بخش‌های بیولوژیکی می‌باشد که از یک دستگاه ورودی / خروجی، یک واحد منطق حسابی، و یک واحد کنترل، حافظه و سیم‌ها ساخته شده است تا این اجزا را به هم متصل کند. یک بیوکامپیوتر می‌تواند برای پایش و کنترل یک سیستم بیولوژیکی مورد استفاده قرار بگیرد.

مقدمه:

طبیعت و کامپیوترها کلماتی می‌باشند که برای چیزهای غیرمرتبط مورد استفاده قرار می‌گیرند. به هر حال، این دیدگاه تغییر کرده است و آغاز تغییر آن از دهه 1940 بوده است یعنی زمانی که یک پارادایم (الگو) علمی انقلابی، یعنی علم سیستم مبتنی بر فلسفه‌ی آرمانی افلاطونی، محبوبیت خودش را به دست آورده بود. ریشه‌های آرمان‌گرایی فلسفی مبتنی بر علم سیستم‌ها، به افلاطون بر می‌گردد. یک بخش مرکزی از کار افلاطون، تئوری او از اشکال می‌باشد، که تئوری ایده‌ها نیز نامیده می‌شود. اشکال، الگوی اولیه می‌باشد و برنامه کار، لزوم پدیده‌های مختلف از چیزهای مشابه می‌باشد. از نظر افلاطون، جهان برتر شامل موضوعات ریاضی، شرایط، و ایده‌های انتزاعی غیرمادی می‌باشد. به علاوه، افلاطون در بیان خودش یک مفهومی به نام سیستم را معرفی کرد. یک سیستم، مطابق با بیان افلاطون، یک مدلی برای تفکر در مورد این است که چگونه ساختارهای پیچیده ایجاد می‌شوند. یک فیلسوف آرمان‌گرای دیگر، به نان کانت، در سال 1970 در مقاله‌ی انتقادی خودش از قضاوت،

مفهوم خودسازمان‌دهی را معرفی کرد. مفاهیم آرمان‌گرایی مبتنی بر علم سیستم‌ها، به منظور درک پیچیدگی و مسایل با داده‌های بزرگ، در علم معاصر دارای اهمیت شده است. بین دهه‌های 1950 و 1960، 3 کار منتشر شده است: 1948، نوربرت واینر، فرمانشناسی (سیبرنتیک) یا کنترل و ارتباط در حیوانات و دستگاه‌ها را منتشر کرد. در 1955 ویلیامز روس آشی، "مقدمه‌ای بر سیبرنتیک" را منتشر کرد. در 1968، لودوینگ برتالانفی "تئوری سیستم‌های عمومی: اساس، پیشرفت، کاربردها" را منتشر کرد. برتالانفی، مفهوم سیستم‌ها را تعریف کرد. سیبرنتیک، سیستم‌های پیچیده‌ای را توصیف می‌کند که دارای یک تعداد بزرگی از بخش‌های تعاملی و مرتبط می‌باشند. وینر و آشی، پیشگام استفاده از ریاضی برای مطالعه‌ی سیستم‌ها بودند. این تئوری سیستم‌ها سپس در سال‌های آینده پیشرفت کرد. سهم‌های مهم در این زمینه مربوط به هینز فوئرستر می‌باشد، او در کار خود روی سیبرنتیک و توضیح سیستم‌های تنظیمی تمرکز کرده است و او کسی است که در سال 1958 آزمایشگاه کامپیوترهای بیولوژیکی را در دپارتمان مهندسی الکترونیک در دانشگاه ایلینوئیس تاسیس کرد. کار BCL، تمرکز روی مشابهت‌ها در سیستم‌های سیبرنتیک و الکترونیک و به ویژه محاسبات ملهم از بیولوژی بوده است.

سایر سهم‌های مهم در علم سیستم‌ها متعلق به کارهای ایلینو پریگوین، برنده‌ی جایزه‌ی نوبل می‌باشد که روی خودسازمان‌دهی و مفاهیم تئوری سیستم‌ها در ترمودینامیک کار کرده بود. به علاوه، کار میشل فیگنباومز روی تئوری بی‌نظمی نیز دارای اهمیت می‌باشد. در حال حاضر، تئوری سیستم‌ها در علوم زیستی در زمینه‌هایی مانند سیستم‌های بیولوژی، و بیولوژی سنتتیک و کاربرد عملی آن‌ها کاربرد خودش را یافته است. اصطلاح سیستم‌های بیولوژی توسط برتالانفی در سال 1928 شکل گرفت. بیولوژی سیستم‌ها روی تعاملات پیچیده در سیستم‌های بیولوژیک و کاربرد یک چشم انداز جامع تمرکز دارد.

روی هم رفته، این نوع از تفکر منجر به شناسایی ایده‌هایی فراتر از پردازش داده‌ها در طبیعت و همچنین در ماشین‌هایی مانند کامپیوترهای سیلیکونی شده است.

محاسبات طبیعی

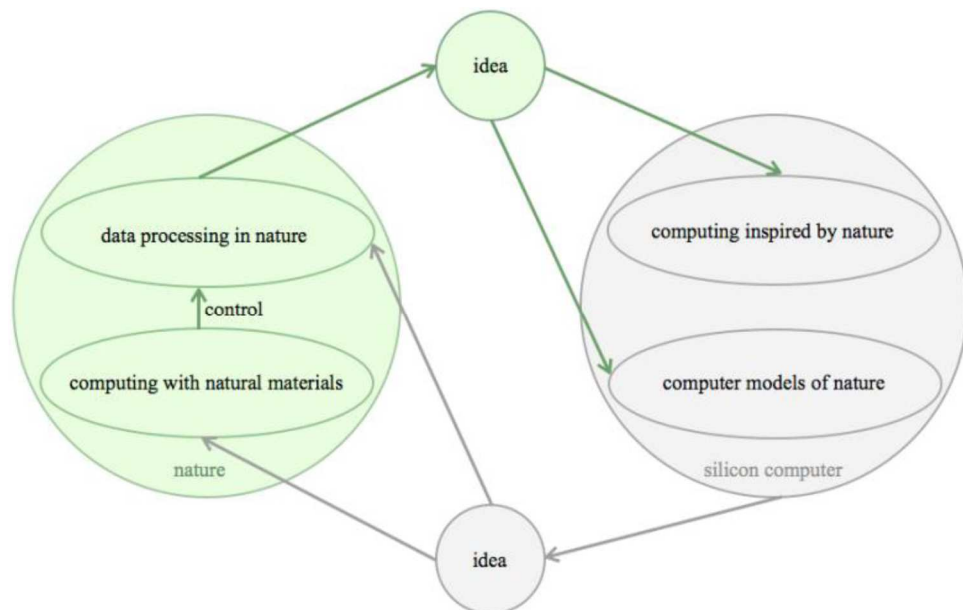
ایده‌ی مبتنی بر تفکر، منجر به ایجاد 3 رویکرد مجزا اما مرتبط شده است، که محاسبات طبیعی نامیده می‌شوند، از جمله: محاسبات ملهم از طبیعت، مدل‌های کامپیوتری طبیعی، و محاسبه با مواد طبیعی (شکل 1).

پردازش داده‌ها در طبیعت

تمرکز روی جریان اطلاعات می‌تواند به ما در درک بهتر اینکه چگونه سلول‌ها و ارگانیزم‌ها کار می‌کنند، کمک کند. پردازش داده‌ها می‌تواند در طبیعت و در همه‌ی سطوح مولکولی و اتمی دیده شود. نمونه‌های آن شامل ذخیره سازی اطلاعات DNA، و کدهای هیستونی می‌باشد. به علاوه، سلول‌ها، هم به صورت درون سلولی (به عنوان مثال، شبکه‌های رونویسی) و هم در طی ارتباطات سلول به سلول، دارای پتانسیل محاسباتی می‌باشند. سیستم‌های سلولی دارای نظم‌های بالاتر مانند سیستم ایمنی و سیستم اندوکرینی، سیستم هومئوستاز، و سیستم عصبی می‌توانند به عنوان سیستم‌های محاسباتی توصیف شوند. قدرتمندترین کامپیوتر بیولوژیکی که ما می‌شناسیم، مغز انسان می‌باشد.

محاسبات الهام گرفته از طبیعت

تئوری سیستم‌های عمومی، یک پایه‌ی مهم برای علم کامپیوتر می‌باشد. همانطوری که در بالا توصیف شده بود، کار جالبی توسط آزمایشگاه کامپیوتر بیولوژیکی، تحت رهبری هینز فوئرستر انجام شده بود. در شرایط عملی، طبیعت برای برنامه‌ریزی پارادایم‌هایی مانند ماشین‌های سلولی، شبکه‌های طبیعی ساختگی، الگوریتم‌های انقلابی، بیولوژی انقلابی، برنامه‌ریزی ژنتیکی، محاسبات غیرشفاف (بی شکل) گروهی، مورد الهام می‌باشد. هدف مشترک همه‌ی این مفاهیم، حل مسایل پیچیده می‌باشد.



شکل 1. محاسبات طبیعی: یک ایده‌ی افلاطونی، یک الگوی اصلی می‌باشد، برنامه‌ی کار، لزوم پدیده‌های مختلف

چیزهای مشابه می‌باشد. علم سیستم‌ها و بیولوژی سیستم‌ها از چنین ایده‌هایی می‌باشند، که سیستم‌های

پردازش داده‌ها را در طبیعت بر حسب ریاضی و منطق قراردادی توصیف می‌کنند. ایده‌های سیستمیک به عنوان یک برنامه‌ی کار برای محاسبات سیلیکونی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ایده‌های به دست آمده از مشاهدات طبیعت نیز ملهم از مدل‌های کامپیوتری طبیعی می‌باشد. ایده‌های مهندسی ماوراء کامپیوترهای سیلیکونی (مانند بخش‌های استاندارد، مبدل‌ها، ورودی‌های منطقی، دستگاه ورودی / خروجی، واحد منطق محاسباتی، واحد کنترل، حافظه، و سیم‌ها) توسط بیولوژیست‌ها برای ساخت کامپیوترهای دارای بخش‌های بیولوژیک، با هدف نهایی کنترل پردازش داده‌ها در طبیعت، مورد استفاده قرار می‌گیرند.

مدل‌های کامپیوتری طبیعی

هدف شبیه‌سازی و تقلید از طبیعت در کامپیوترها، تست تئوری‌های بیولوژیکی، و فراهم کردن مدل‌هایی است که بتوانند برای تسهیل کشف بیولوژی مورد استفاده قرار بگیرند. به علاوه، این مدل‌ها می‌توانند به صورت بالقوه برای طراحی سیستم‌های بیولوژیکی ساختگی با کمک کامپیوتر مورد استفاده قرار بگیرند.

سیستم‌های بیولوژی، ابزارهای تئوری را برای مدل‌سازی تعاملات پیچیده در سیستم‌های بیولوژیک فراهم می‌کنند. اصول طراحی مدارهای بیولوژیکی به مدل‌های ریاضی تبدیل شده است. این مدل‌های طراحی، کاربرد عملی خودشان را در بیولوژی سنتتیک و به ویژه در کامپیوترهای سلولی پیدا کرده‌اند. بخش‌های مختلف محاسبات طبیعی به وضوح روی یکدیگر تاثیر می‌گذارند.

یک پیشرفت غیرمنتظره در مدل‌سازی و سنتز الگوهای طبیعی و ساختارها، شناخت این بود که طبیعت فراکتال می‌باشد. یک فراکتال، یک گروهی از اشکال می‌باشد که الگوهای قطعه قطعه و نامنظم را در طبیعت توصیف می‌کند و متفاوت از اشکال هندسی اقلیدسی می‌باشد.

سایر سیستم‌های ریاضی، مانند ماشین‌های سلولی، ملهم از طبیعت می‌باشند و می‌توانند برای تلفیق طبیعت در محیط *in silico* مورد استفاده قرار بگیرند، مانند برخی فرایندهای بیولوژیکی که رخ می‌دهند یا می‌توانند توسط آن‌ها شبیه‌سازی شوند مانند رشد پوسته و الگوها، تعاملات فیبروبلاست و نورون‌ها.

یک مدل محاسباتی دیگر از طبیعت، سیستم لیندرمایر (یا سیستم L) می‌باشد، که برای مدل‌سازی فرایند رشد و نمو گیاه مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک مرحله‌ی مهم در ایجاد زندگی مصنوعی اخیرا توسط کار و همکارانش انجام شده است. این گروه، یک مدل محاسباتی سلولی را از سیکل حیات پاتوژن انسانی میکوپلاسما ژنیتالایوم

گزارش کرده است که شامل همه‌ی اجزا مولکولی آن و تعاملات آن‌ها می‌باشد. این مدل، بینش‌های جدیدی را در مورد نرخ‌های *in vivo* پیوستگی DNA - پروتئین و یک رابطه‌ی معکوس را بین مدت آغاز همانندسازی DNA و همانندسازی ارائه می‌کند. به علاوه، مدل‌های پیش‌گویی کننده منجر به شکل‌گیری آزمایش‌هایی شده است که پارامترهای سینتیکی نامشخص و توابع بیولوژیکی را شناسایی می‌کنند.

انجام محاسبات با مواد طبیعی

ایده‌های مهندسی فراتر از کامپیوترهای سیلیکونی می‌توانند به منظور کنترل سیستم‌های بیولوژیکی، برای مهندسی با مواد طبیعی به کار روند. این ایده در سال 1960 آغاز شد زمانی که سوجیتا کار نظری خودش را منتشر کرد او در کار خودش، با استفاده از یک معادل مداری منطقی، یک آنالیز پایه‌ای از سیستم‌های شیمیایی را در محیط *in vivo* انجام داد. او در مورد ایده‌ی اتوماسیون مولکولی، تفسیر بیولوژیکی مولکولی تئوری ماشین-های خودکار خود تکثیر شونده، و تفسیر شیمیوفیزیکی اطلاعات در سیستم‌های بیولوژیکی، بحث کرد. سوجیتا شباهت‌هایی را بین یک آبشار آنزیمی و منطق، مقادیر و غلظت‌ها و تعاملات و سیم‌های مداری ایجاد کرده است. زمینه‌ی نوظهور بیولوژی سنتتیک، با مفاهیم مهندسی جدید برای سیستم‌های بیولوژیکی همکاری می‌کند. پیشرفت بخش‌های بیولوژیکی استاندارد یک کار مهم در بیولوژی سنتتیک می‌باشد. یک اصل مهندسی دیگر، یعنی سلسله مراتب انتزاعی، با این مساله که چطور بخش‌های استاندارد، یک سیستم پیچیده را ایجاد می‌کنند، سروکار دارد. سیستم‌ها (علم سیستم‌ها) یک پارادایم مهندسی مهم دیگر می‌باشد که با پیچیدگی سروکار دارد. یک سیستم، یک مجموعه‌ای از اجزا تعاملی یا مستقل می‌باشد که یک مجموعه‌ی یکپارچه را شکل می‌دهند. خصوصیات مشترک یک سیستم شامل موارد زیر می‌باشد: اجزا، رفتار، و اتصال درونی. سیستم‌ها دارای یک ساختار می‌باشند که توسط اجزا تعریف می‌شوند. رفتار سیستم‌ها شامل داده‌های ورودی، پردازشی و خروجی می‌باشد. رفتار می‌تواند با اصطلاحاتی مانند خودسازماندهی، دینامیک، استاتیک، بی‌نظمی، جذب کننده‌ی قوی، انطباق توصیف شود. سیستم‌ها دارای اتصال درونی می‌باشند. این به معنی این است که بخش‌های سیستم دارای روابط عملکردی و ساختاری بین یکدیگر می‌باشند. بنابراین، نوع تفکر نشان‌دهنده‌ی یک حرکت از بیولوژی

مولکولی به بیولوژی قیاسی می‌باشد. چالش، تعریف انتزاع سلسله مراتبی برای چنین سیستم‌های پیمان‌های برای کامپیوترهای زیستی و در نهایت ایجاد عملی چنین سیستم‌هایی می‌باشد.

یک مقاله‌ی تاثیر گذار توسط لئونارد آدلمن در 1994 منتشر شده بود. برای اولین بار، یک کامپیوتر زیستی مبتنی بر DNA، ساخته شد. این سیستم قادر بود که یک مساله پیچیده، ترکیبی و ریاضی و مسایل مسیر جهت دار همیلتونی را حل کند. این مساله، در اصل مشابه با موارد زیر بود: تصور کنید شما تمایل دارید که از 7 شهر که با یک مجموعه‌ای از جاده‌ها به هم مرتبط هستند، دیدن کنید. چطور شما می‌توانید این کار را توسط یکبار توقف در هر شهر انجام دهید؟ راه حل این مساله، یک گراف جهت دار می‌باشد که در مولکول‌های DNA کد می‌شود. پروتوکول‌های استاندارد و آنزیم‌ها برای اجرای عملیات محاسباتی مورد استفاده قرار گرفتند. سایر مقالاتی که از محاسبات DNA برای حل مسایل ریاضی استفاده کرده بودند، نیز دنبال شدند. مقاله‌ی آدلمن اساساً زمینه‌ی کامپیوترهای زیستی را آغاز کرد.

بخش‌های بیولوژیکی به عنوان اجزا سیستم برای کامپیوترهای زیستی

یک سیستم، دارای اجزا تعریف شده می‌باشد. به منظور ایجاد یک سیستم کامپیوتر زیستی، ما نیاز داریم که این اجزا را شناسایی کنیم و آن‌ها را استانداردسازی کنیم. اگرچه کار مهم در مورد بخش استاندارد سازی، در بیولوژی سنتتیک انجام شده است، اما در بخش‌های بیوکامپیوترها، این کار خیلی ناقص می‌باشد. بنابراین، ما تلاش خواهیم کرد که آن‌ها را شناسایی و گروه بندی کنیم. چنین بخش‌های بیولوژیکی استاندارد که برای محاسبه مناسب هستند، می‌توانند در امتداد خط دگمای مرکزی زیست شناسی: DNA، RNA، پروتئین و سلول‌ها یافت شوند (جدول 1 تا 4).

جدول 1. بخش‌های مبتنی بر DNA و کاربرد آن‌ها در محاسبات زیستی. منابع نماینده نیز ارائه شده‌اند.

Part	Circuit	Switch	I/O	Arithmetic Logic	Control Unit	Memory	Buss
nucleotides (order)						41 - 45	
DNA (recombination)				46, 47		42, 45	
DNA (hybridization)				95, 133, 143, 146, 147, 148			
DNA (self-assembly, tiling)				50	18		
gene regulatory circuit / network	67 - 72	116		73, 112, 123 - 130		116	
transcription factors				75	74		
combinatorial promoters				77			
aptamers				131, 132	157		
deoxyribozyme (DNAzymes)				80, 127, 128, 134			
I-switch		117					
transcriptor				135			

DNA

عملکرد طبیعی DNA ذخیره‌ی اطلاعات وراثتی و تنظیم بیان این اطلاعات می‌باشد. به دنبال مقاله‌ی آدلمن، مشخص شد که یک طیف گسترده‌ای از خصوصیات DNA برای محاسبات مناسب می‌باشد. DNA ممکن است به عنوان یک مولفه‌ی ساختاری اصولی یا به عنوان یک واسطه، که لیگاندها یا ذرات را آرایش می‌دهد، به خدمت گرفته شود.

خصوصیات ساختاری DNA از جمله، ترتیب نوکلئوتیدها، رفتار نوترکیبی، خود مونتاژی ناشی از جفت بازی واتسون کریکی و ذخیره‌ی انرژی آزاد برای جنبه‌های مختلف سیستم‌های محاسباتی مورد استفاده قرار گرفته است (جدول 1 را ببینید).

توالی نوکلئوتیدی: ترتیب نوکلئوتیدها درون یک مولکول DNA که می‌تواند برای ذخیره‌ی اطلاعات مورد استفاده قرار بگیرد.

نوترکیبی DNA: رفتار DNA نوترکیب، که توسط کلاس‌های اختصاصی از فعالیت‌های آنزیمی انجام می‌شود، بر حسب تئوری زبان قراردادی، که یک شاخه‌ای از علم نظری کامپیوتر می‌باشد، توصیف شده است. زبان وابسته شامل یک رشته‌ای از نمادها می‌باشد که نشان‌دهنده‌ی ساختارهای اولیه‌ی مولکول‌های DNA می‌باشد که ممکن است به صورت بالقوه از مجموعه‌ای از مولکول‌های DNA تحت فعالیت‌های آنزیمی مشخصی ناشی شود. به علاوه، نوترکیبی DNA برای حل یک مساله ریاضی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد از جمله: طبقه بندی یک گروهی از اهداف مجزا (عناصر ژنتیکی) با نظم و جهت مناسب (نوترکیبی مکان ویژه DNA) با استفاده از حداقل تعداد دستکاری‌ها.

خود مونتاژی: DNA می‌تواند از طریق جفت بازی واتسون کریکی به صورت خود به خودی مونتاژ شود تا یک آرایشی از شکل‌ها را ایجاد کند. محاسبات انجام شده توسط **tiling**، فراگیر می‌باشد، چون **tile**ها و اصول تطابق می‌توانند طوری طراحی شوند که **tiling**ها طوری شکل بگیرند که مربوط به یک شبیه سازی از آن وسیله باشد. بنابراین، خود مونتاژی ماکروسکوپی **tile**های مختلف مبتنی بر DNA می‌تواند برای اجرای محاسبات مبتنی بر DNA مورد استفاده قرار بگیرد. به عنوان مثال، این مورد توسط ایجاد یک الگوریتم خود مونتاژی یک بعدی از مولکول‌های 3 کراس اوری DNA که می‌توانند برای اجرای 4 مرحله از عملیات XOR منطقی (اگر هر یک از ورودی‌های 1 یا 2 صحیح باشد (a))، بنابراین خروجی صحیح است؛ اگر همه‌ی ورودی‌ها اشتباه باشند (0) یا همه‌ی ورودی‌ها درست باشند، پس خروجی نادرست است) روی یک رشته‌ای از بیت‌های دوتایی مورد استفاده قرار بگیرند، اثبات شده است. از نظر شیمیایی، ارزش یک **tile**، 0 یا 1، توسط حضور یک مکان محدود کننده مشخص می‌شود (به عنوان مثال Pvu نشان دهنده‌ی 0، نادرست است و **EcOR V** نشان دهنده‌ی 1، صحیح است). به منظور اقتباس پاسخ، بعد از اینکه خودمونتاژی رخ می‌دهد، هر **tile** مولکولی شامل یک رشته‌ی گزارشگر، می‌باشد. پاسخ، یک بارکدی را تولید می‌کند که روی یک ژل آنالیتیک نمایش داده می‌شود. این سیستم استاتیک می‌باشد و خودمونتاژی منجر به ایجاد ساختارهای هدف تعیین شده می‌شود.

به هر حال، مهندسی دینامیک سیستم ناپایدار مثلا در مسیرهای خود مونتاژی نیز ممکن می‌باشد. نشان داده شده است که برنامه ریزی مسیرهای خود مونتاژی معکوس مولکولی و **disassembly** با استفاده از یک گراف واکنش انتزاعی برای تعیین روابط مکملی بین زمین‌های پیمان‌های در یک موتیف DNA سنجاق سری متحرک ممکن می‌باشد. برنامه‌ریزی عملکردهایی مانند یک چرخه‌ی کاتالیتیک، رشد دندریتیک هسته‌ای، و حرکت مستقل با این روش به دست می‌آید. به علاوه، حتی تا اندازه‌ای پیچیده می‌باشد چون چنین بارکدهایی از روی DNAهای خود مونتاژ شونده مهندسی می‌شوند.

انرژی آزاد ذخیره شده در DNA: هیدرولیز اسکلت DNA و هیبریداسیون رشته، خود به خودی می‌باشد چون آن‌ها توسط انرژی آزاد ذخیره شده در خود DNA تحریک می‌شوند. در اصل، یک کامپیوتر مولکولی با استفاده از این عملیات ممکن است توسط ورودی DNA بی‌خودش سوخت‌گیری شود. بنابراین، استفاده از انرژی یک مولکول DNA ورودی برای تحریک محاسبات مولکولی، ممکن می‌باشد.

همانطور که قبلاً ذکر شده بود، یک مسیر DNA بی دیگر که ممکن است در بیوکامپیوترها عمل کند، یک میانجی می باشد که لیگاندها یا ذرات را آرایش می دهد.

چرخه های تنظیمی رونویسی: یک سلول، محیط خودش را حس می کند و مقدار پروتئین مورد نیاز خودش برای عملکردهای مختلفش را محاسبه می کند. این پردازش اطلاعات توسط شبکه های رونویسی انجام می شود. یک مطالعه ی عمده روی بیولوژی سیستم ها نشان می دهد که این شبکه ها، اغلب دارای توپولوژی های شبکه ای می باشند که موتیف نامیده می شوند. ترکیب و مفاهیم مهندسی برای این چرخه ها به طور گسترده ای مطالعه شده است. بسیاری از عملکردهای جذاب مانند نوسان گر ها و افزایش دهنده ی فرکانس مهندسی شده اند. مدارهای تنظیمی رونویسی می توانند بیشتر به عنوان یک آنالوگ دیده شوند تا مدارهای الکترونی. ورودی داده ها، پردازش داده ها و خروجی داده ها یک انتزاع می باشد که در هر دو نوع از مدارها دیده می شود. مدارهای رونویسی دارای مواد شیمیایی به عنوان ورودی می باشند. پردازش داده ها رخ می دهد چون خوشه های عملکردی ژن ها، از طریق فاکتورهای رونویسی قابل القا و عناصر تنظیمی سیس، روی بیان یکدیگر تاثیر می گذارند. به عنوان مثال، خروجی ها، می توانند پروتئین ها باشند. عملکردهای محاسباتی معکوس، از طریق تغییر در اتصال مدار مهندسی شده است.

فاکتورهای رونویسی: فاکتورهای رونویسی کنترل شده با راه اندازها، که به صورت مستقل بیان ژن را کنترل می کنند، به عنوان بخشی از واحد پردازش در یک بیوکامپیوتر پستانداری تک سلولی قابل برنامه ریزی مورد استفاده قرار می گیرند. فاکتورهای رونویسی انگشت روی مصنوعی Cys(2)-His(2) به صورت اختصاصی به توالی های DNA بی خاص باند می شوند و بنابراین اجزائی را برای طراحی شبکه های تنظیمی فراهم می کند.

جدول 2: بخش های مبتنی بر RNA و کاربرد آن ها در بیوکامپیوترها. منابع ارائه شده اند.

Part	Circuit	Switch	I/O	Arithmetic Logic	Control Unit	Memory	Buss
RNA library / ribonuclease				86			
aptamer			87, 88	88, 136			
ribozyme			88	88, 138, 139			
riboswitch / riboregulator		79, 92, 93, 119, 120, 137		137			
RNA (hybridization)				97, 98			
amber suppressor tRNA				140, 141			
orthogonal ribosomes				94			
miRNA			84	84, 95 - 97			
siRNA / shRNA		121	98	97, 98, 121			
CRISPR associated Cas9					99		

پروموتورهای ترکیبی: پروموتورها، بیان ژن را در پاسخ به یک یا تعداد بیشتری از فاکتورهای رونویسی کنترل می-کنند. اصولی برای برنامه‌ریزی بیان ژن با پروموتورهای ترکیبی شناسایی شده است. این ایده‌ای را برای مهندسی یک طیف وسیعی از فعالیت‌های منطقی باز می‌کند. هم منطق بولی و هم منطق غیر بولی ممکن می‌باشد چون تمرکز تنظیم‌کننده‌ها لزوماً دودویی نمی‌باشد. به عنوان یک مثال، یک پروموتور ترکیبی مهندسی شده است، که یک ژن افکتور را تنها زمانی که فعالیت ترکیبی دو پروموتور ورودی درونی بالا باشد، بیان می‌کند.

ماشین آنزیمی برای دستکاری DNA: برش‌های اختصاصی توسط ترکیب الیگودئوکسی نوکلئوتیدهای سازوگر و بخش‌های آنزیمی، طراحی شده‌اند. به علاوه، کمپلکس‌های نوکلئیک اسیدی عملکردی با نظم بالاتر می‌توانند از موتیف‌های پیمان‌های مانند آپتامرها (یک مولکول DNA که به صورت اختصاصی به یک مولکول یا بیومولکول کوچک باند می‌شود)، آپتازایمها (یک مولکول DNA که ترکیبی از یک دمین آپتامر و یک دمین کاتالیتیک می-باشد) و دئوکسی ریبوزومها (DNA زایمها، یک مولکول DNA با خصوصیات کاتالیتیکی) ساخته شوند. این نوع از طراحی منجر به ایجاد کمپلکس‌های هوشمند به شدت قابل برنامه‌ریزی می‌شود، که مهندسی را فراتر از دستکاری‌های ژنتیکی مرسوم، ممکن می‌سازد. هم سو با این، یک پلت فرم محاسباتی مبتنی بر DNA ایجاد شده است که از یک کتابخانه از دئوکسی ریبوزومها و سوبستراهای آنها برای مونتاژ دینامیک یک مجموعه‌ی جامع از ورودی‌های منطقی و یک سیستم نیمه افزایشگر / نیمه کاهشگر استفاده می‌کند.

ساخت‌های دینامیک شکل‌گرفته توسط DNA: به علاوه DNA می‌تواند برای مهندسی ساخت‌های دینامیک مانند سوئیچ‌های مولکولی و ماشین‌های مولکولی نوسان‌کننده مورد استفاده قرار بگیرد.

در یک روش امیدبخش دیگر برای ایجاد بیوکامپیوترها، از مولکول‌های RNA بی و تنظیم مبتنی بر RNA استفاده می‌شود. ویرایش RNA و تغییر توالی‌های RNA، می‌تواند به عنوان یک فرایند محاسباتی مورد ملاحظه قرار بگیرد. به علاوه، RNA در شبکه‌های تنظیمی نیز درگیر می‌باشد که به عنوان شکل نرمال تابع منطقی و به اشکال مختلف ورودی، ورودی منطقی و خروجی توصیف می‌شود. در بسیاری از سیستم‌های محاسباتی مبتنی بر RNA، ورودی‌ها اغلب مولکول‌ها یا موتیف‌های RNA بی کوچک می‌باشند در حالی که خروجی mRNA می‌باشد. کلاس‌های مختلفی از RNAهای تنظیمی برای مهندسی چنین سیستم‌هایی شناسایی شده‌اند، از جمله، آپتامر RNA، ریبوزیم، ریبوسوئیچ‌ها، ریبوزوم‌های ارتوگونال، miRNA و siRNA.

کتابخانه‌ی RNA مضاعف و هضم ریبونوکلاز (RNase) H: روش محاسباتی مولکولی آدلین برای RNA نیز بسط داده شده است. با استفاده از هضم ریبونوکلازی اختصاصی برای دستکاری رشته‌های یک کتابخانه‌ی RNA بی دورشته‌ی 10 بیتی، یک الگوریتم مولکولی توسعه پیدا کرده بود و برای حل مسایل شطرنجی به کار گرفته شده بود.

آپتامر RNA: یک مولکول RNA که به صورت اختصاصی به یک مولکول کوچک یا یک بیومولکول باند می‌شود و برای عمل به عنوان یک سنسور ورودی در تجهیزات محاسباتی بیولوژیک مهندسی شده است.

ریبوزیم‌ها: RNA کاتالیتیک و ریبوزیم‌ها می‌توانند یک نقش جالب را در محاسبات زیستی بازی کنند. به طور کلی، فعالیت ریبوزیم (برشی) به شکل سیس، می‌تواند ترجمه را مهار کند، در حالی که فعالیت (برشی) به شکل ترانس ممکن است ترجمه را مهار یا فعال کند. ریبوزیم سرچکشی، یک ریبوزیم کوچک و طبیعی می‌باشد که به صورت مکان ویژه RNA را برش می‌دهد. این ریبوزیم می‌تواند به عنوان یک فعال کننده (محرک) در تجهیزات محاسباتی RNA بی عمل کند. اتصال ورودی به یک تغییر در فعالیت محرک (فعال کننده) ترجمه می‌شود، که در آن، حالت فعال ریبوزیمی منجر به خود برشی ریبوزیم می‌شود. دستگاه RNA بی با ناحیه‌ی غیرترجمه شونده‌ی 3' ژن هدف جفت می‌باشد، که در آن‌جا، خود برشی ریبوزیم رونوشت را غیرفعال می‌کند و از این رو منجر به بیان ژن پایین‌تر می‌شود. الگوهای مختلف یکپارچگی سیگنال، به عنوان ورودی‌های منطقی مختلف عمل می‌کنند.

ریبوسوئیچ‌ها: عناصر RNA تنظیمی که می‌توانند توسط اتصال یک مولکول کوچک فعالیت کنند، و بنابراین، موجب تغییر بیان ژن به صورت روشن یا خاموش می‌شوند. اتصال لیگاند ممکن است رونویسی یا ترجمه را مهار یا فعال کند.

ریبوزوم‌های متعامد (قائم): چندین ریبوزوم غیر طبیعی (قائم- O) می‌توانند به منظور برنامه‌ریزی توابع منطقی، به صورت ترکیبی، در یک سلول منفرد مورد استفاده قرار بگیرند. ریبوزوم‌های O به عنوان ورودی، mRNA – O به عنوان ورودی منطقی و فلوئورسانس به عنوان خروجی عمل می‌کند.

miRNA: اتصال microRNA (miRNA) ترجمه را مهار می‌کند. این امر، miRNA را برای خدمت به عنوان یک واحد گیرنده برای مدارهای منطقی دیجیتال مبتنی بر DNA مناسب می‌کند.

siRNA: RNAهای مداخله‌ای کوچک (siRNA)، یک کلاس از RNAهای کوچک می‌باشند که خاموشی ژن بعد از رونویسی را از طریق مسیر RAN مداخله‌ای (RNAi) در یوکاریوت‌های عالی تحریک می‌کند. RNAi برای ساخت یک شبکه‌ی ژنی سنتتیک، که از منطق بولی عمومی برای تصمیم‌گیری مبتنی بر ورودی‌های مولکولی درون زاد استفاده می‌کند، مورد استفاده قرار می‌گیرد. حالت یک ورودی درون زاد، توسط حضور یا غیاب RNAهای مداخله‌ای کوچک واسطه رمزگذاری می‌شود.

جدول 3: بخش‌های مبتنی بر پروتئین و کاربرد آن‌ها در محاسبات زیستی. منابع ارائه شده‌اند.

Part	Circuit	Switch	I/O	Arithmetic Logic	Control Unit	Memory	Buss
enzymes			104 - 107	101, 104, 105, 106, 143			
transactivator / transrepressor				74, 108			
protein (chemically inducible dimerization)				109, 110			
DNA polymerase					152, 153		
restriction nuclease FokI, T4 DNA ligase					154		
recombinase / integrase / excisionase						42, 45	
T7 RNA polymerase				142			
zink finger transcription factor				75			

جدول 4: بخش‌های مبتنی بر ارتباطات سلول به سلول و کاربرد آن‌ها در محاسبات زیستی. منابع ارائه شده‌اند.

Part	Circuit	Switch	I/O	Arithmetic Logic	Control Unit	Memory	Buss
quorum sensing							112
biological neural networks				113, 114			

ویرایش DNA / RNA قابل برنامه ریزی: اخیراً، یک نوع جدید از اندونوکلاز کشف شده است که می‌تواند به صورت بالقوه یک نقش جذاب را در طراحی کامپیوترهای زیستی بازی کند. این اندونوکلاز، CRISPR (تکرارهای پالیندرومیک کوتاه فاصله دار منظم خوشه بندی شده) به Cas9 متصل می‌باشد. Cas9 یک کمپلکس را با RNA دورشته ای شکل می‌دهد. توالی RNA، یک DNA اتصالی مکان ویژه از این کمپلکس را ایجاد می‌کند. این منجر به برش dsDNA می‌شود. این سیستم دارای یک پتانسیلی برای ویرایش قابل برنامه ریزی RNA می‌باشد. یک پلت فرم ویرایش RNA دیگر با استفاده از مسیر باکتریایی CRISPR توسعه پیدا کرده بود. این برنامه ریزی قابل پیش گویی، بیان ژن را ممکن می‌سازد.

پروتئین‌ها

سیستم‌های منطقی مبتنی بر پروتئین در محیط *in vitro* ایجاد شده‌اند. به علاوه، مطالعات اخیر، استراتژی‌هایی را برای بیولوژی سنتتیک پروتئین در محیط *in vivo* ایجاد کرده‌اند. پروتئین‌ها هم به عنوان سیگنال‌های ورودی و هم خروجی نقش بازی می‌کنند که یک نقش اساسی در پردازش اطلاعات در سلول دارند. به علاوه، منطق می‌تواند توسط تنظیم عملکردهای پروتئین‌هایی که تولید، تخریب و لوکالیزه شدن و فعالیت‌های مولکول‌های بیوشیمیایی را کنترل می‌کنند نیز اجرا شود (جدول 3).

آنزیم‌ها: ما قبلاً درباره‌ی برخی از نقش‌های آنزیم‌ها در محاسبات زیستی، به عنوان مثال، در دستکاری DNA بحث کردیم. یک ایده‌ی جالب دیگر برای مهندسی یک سیستم منطقی مبتنی بر پروتئین در محیط *in vivo*، بر اساس ورودی و خروجی واکنش‌های آنزیمی می‌باشد. برای ساخت ورودی‌های منطقی مختلف، آنزیم‌های مختلف به صورت تنها یا به صورت جفت شده مورد استفاده قرار می‌گیرند. سوپستراهای اضافه شده برای آنزیم‌های مربوطه، به عنوان ورودی‌ها عمل می‌کنند در حالی که محصولات واکنش آنزیمی سیگنال‌های خروجی می‌باشند که عملیات ورودی‌ها را دنبال می‌کنند.

فعال‌کننده ترانس / مهارکننده ترانس: کنترل رونویسی در سلول‌های پستانداری می‌تواند توسط ورودی‌های منطقی ممکن شود. مشخص شده است که پروموتورهای شیمربیک دارای اپراتورهای خاص برای بیشتر از 3 فعال-کننده ترانس / مهارکننده ترانس مختلف، پروفایل‌های تنظیمی نوع AND و NOT را با 3 سطح مداخله ای مولکولی توانا می‌سازند.

دایمری شدن قابل القا با مواد شیمیایی (CID): در سیستم‌های CID، یک مولکول کوچک، دایمری شدن 2 پروتئین مختلف را القا می‌کند، که یک کمپلکس سه‌تایی را ایجاد می‌کند. چنین سیستمی برای مهندسی یک دستگاه منطق رونویسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک اشکال مهم بسیاری از مدارهای منطقی مهندسی شده، این است که آن‌ها برای اجرای توابع منطقی خودشان، نیاز به چند دقیقه یا چند ساعت زمان دارند که به دلیل زمان پردازشی بلند ماشین رونویسی و ترجمه می‌باشد. دستگاه‌های مداری غیر ژنتیکی مبتنی بر CID ممکن است قادر باشند که بر این نقص غلبه کنند. چنین دستگاه منطقی سریعی توسط میاموتا و همکارانش ایجاد شده است. ورودی‌های منطق بولی با استفاده از 2 ورودی شیمیایی سنتز می‌شوند. این ورودی‌ها، سیگنال‌های خروجی مانند فلوئورسنس را در یک مقیاس زمانی در حد ثانیه تولید می‌کنند.

ارتباطات سلول به سلول

سیگنالینگ درون سلولی می‌تواند برای ایجاد منطق درون سیستم‌های بیولوژیکی مورد استفاده قرار بگیرد. یک جنبه‌ی جالب روی قسمت قسمت کردن مدار تکیه دارد جایی که همه‌ی ورودی‌های منطقی پایه‌ای در سلول-های منفرد مستقل اجرا می‌شوند که سپس می‌توانند با یکدیگر ترکیب شوند تا توابع منطقی پیچیده را اجرا کنند. چنین سیستم‌هایی در یک طیف وسیعی از محیط‌ها ممکن می‌باشند. مثال‌های آن شامل ارتباطات سلول به سلول در باکتری‌ها توسط درک حد نصاب و شبکه‌های عصبی ساختگی می‌باشند (جدول 4).

درک حد نصاب: درک حد نصاب، یک سیستمی می‌باشد که توسط بسیاری از گونه‌های باکتریایی برای هماهنگ کردن بیان ژن مطابق با تراکم جمعیت آن‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. یک مدار ژنتیکی ساده که برای تولید محاسبات پیچیده تر در فضا، با درک حد نصاب ترکیب شده است.

شبکه‌های عصبی بیولوژیکی: شبکه‌های عصبی بیولوژیکی ترکیبی از مدارهای نورون‌های بیولوژیکی می‌باشند. این نباید با شبکه‌های عصبی ساختگی که ما در بالا توصیف کرده بودیم و یک سری ساخت‌های قابل برنامه‌ریزی بودند که خصوصیات نورون‌های بیولوژیکی را تقلید می‌کردند، اشتباه گرفته شود. نورون‌های بیولوژیکی برای مهندسی ورودی‌های منطقی مورد استفاده قرار گرفته بودند.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی