

اطلس جدید ژنوم دیپ مایند، اثرات تمام نه میلیارد جهش ژنی انسان را ترسیم می کند

پیش بینی های مدل AlphaGenome ترسیم می کند. این اطلس برای استفاده های غیر تجاری به صورت رایگان در دسترس قرار گرفته است.

پژوهشگران امیدوارند این ابزار بتواند به برقراری ارتباط میان واریانت های ژنتیکی و بیماری های نادر و ناشناخته کمک کند و سازوکارهای پنهان زیربنای بیماری های شایع و صفات زیستی را آشکار سازد. این مدل حتی ممکن است به کشف برخی از قواعدی کمک کند که تعیین می کنند توالی های DNA چگونه فعالیت ژن ها را کنترل می کنند.

مارتین کیرشر، متخصص بیوانفورماتیک در مرکز پزشکی مولکولی ماکس دلبروک در برلین، تأکید می کند که این ابزار جایگزین آزمایش های تجربی نخواهد شد و در کاربردهای تشخیصی نیز تفاوت های ژنتیکی خاص هر فرد را به طور کامل در نظر نمی گیرد. به گفته او، این اطلس «روشی کارآمد و سخاوتمندانه برای گسترش دسترسی به یک مدل قدرتمند» است.

دسترسی فوری

داوی هاریهاران، مدیر محصول در DeepMind، می گوید از زمان انتشار AlphaGenome، حدود ۹۰۰۰ پژوهشگر از طریق یک رابط برنامه نویسی کاربردی یا API به پیش بینی های این مدل دسترسی پیدا کرده اند. با این حال، استفاده از API مستلزم نوشتن کد نرم افزاری است؛ موضوعی که می تواند

مدل هوش مصنوعی AlphaGenome پیامدهای تغییر هر تک حرف DNA در ژنوم انسان را پیش بینی می کند

ژنوم انسان سرزمینی است که به راحتی در آن گم می شود. تنها ۲ درصد از سه میلیارد حرفش، پروتئین ها را رمزگذاری می کند و رمزگشایی از باقی، از دشوارترین چالش های زیست شناسی است. اکنون «اطلس» جدیدی که با استفاده از هوش مصنوعی ساخته شده است، می کوشد راهنمایی برای دانشمندان باشد تا مسیر پیچیده رمزگشایی از کد زیستی انسان را بهتر طی کنند. این اطلس که توسط Google DeepMind معرفی شده است، بر پایه مدل هوش مصنوعی AlphaGenome ساخته شده و می تواند اثرات احتمالی تغییرات تک نوکلئوتیدی در سراسر ژنوم انسان را پیش بینی کند.

یکی از رایج ترین انواع ژنتیکی در انسان، تغییر یک نوکلئوتید منفرد در توالی DNA است؛ تغییری که معمولاً به آن واریانت تک نوکلئوتیدی گفته می شود. چنین تغییراتی در تفاوت های میان افراد، از جمله تفاوت در خطر ابتلا به بیماری ها، نقش دارند. برخی واریانت های نادر تک حرفی نیز می توانند مستقیماً موجب بیماری شوند.

اطلس AlphaGenome اثرات حدود ۹ میلیارد تغییر تک حرفی ممکن در ژنوم انسان را - یعنی تقریباً تمام تغییرات تک نوکلئوتیدی قابل تصور در ژنوم مرجع - بر اساس



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳ | www.FRPharmed.com

INNOVATE • IMPACT • INSPIRE





ژنومیک بالینی، واریانت‌های بیماری‌زا را با دقت قابل‌قبولی از تغییرات بی‌ضرر تفکیک کند.

امتیاز AVI و سایر پیش‌بینی‌های موجود در اطلس همچنین به پژوهشگران مؤسسه Broad وابسته به MIT و دانشگاه هاروارد در کمبریج ماساچوست کمک کرده است تا یک واریانت غیرکدکننده را به‌عنوان یکی از علل احتمالی صرع شدید در یک فرد در اولویت بررسی قرار دهند.

مافالدا دیاس و جاناناتان فریزر، زیست‌شناسان محاسباتی در مرکز تنظیم ژنومی در بارسلونا، در ایمیلی به Nature نوشته‌اند که با حذف این مانع محاسباتی، اطلس می‌تواند به منبعی ارزشمند برای پژوهشگران تبدیل شود.

موتیف‌های DNA

آوسیک به‌ویژه درباره استفاده از این اطلس برای کشف عملکرد قطعات کوتاه DNA موسوم به موتیف‌ها هیجان‌زده است؛ توالی‌هایی که در سراسر ژنوم پراکنده هستند.

برخی از این موتیف‌ها در کنترل تولید RNA پیام‌رسان یا mRNA نقش دارند؛ مولکولی که اطلاعات لازم برای ساخت پروتئین را حمل می‌کند. برخی دیگر محل اتصال فاکتورهای رونویسی هستند؛ پروتئین‌هایی که فعالیت ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. با این حال، هنوز تصویر کاملی از عملکرد بسیاری از این توالی‌ها در اختیار نداریم.

پژوهشگران با استفاده از پیش‌بینی‌های اطلس به‌عنوان راهنما، هزاران موتیف DNA را در سراسر ژنوم انسان نقشه‌برداری کردند و سپس نقش احتمالی آن‌ها را در انواع مختلف سلول‌ها استنباط کردند؛ از فعال‌سازی یا سرکوب ژن‌ها گرفته تا تغییر میزان دسترسی DNA برای ماشین رونویسی سلول.

جولیا زایتلینگر، زیست‌شناس مولکولی در مؤسسه تحقیقات پزشکی استاورز در کانزاس سیتی میزوری و یکی از نویسندگان مقاله پیش‌انتشار، در یک نشست خبری گفت که این پژوهش نوعی «فرهنگ لغت قابل جست‌وجو برای DNA غیرکدکننده» در اختیار دانشمندان قرار می‌دهد.

به گفته گرت هاکس، متخصص ژنتیک آماری در دانشگاه اکستر بریتانیا، این اطلس می‌تواند در کشف ارتباط میان واریانت‌های DNA غیرکدکننده و صفات زیستی یا بیماری‌ها نیز مفید باشد؛ به‌ویژه هنگامی که با پایگاه‌های داده عظیم حاوی اطلاعات ژنومی و سلامت ترکیب شود.

برای برخی زیست‌شناسان مانعی جدی باشد. برای ایجاد اطلس AlphaGenome، DeepMind پیش‌بینی‌های مدل را برای هر یک از سه تغییر نوکلئوتیدی ممکن در هر موقعیت از DNA ژنوم انسان محاسبه کرده است؛ مجموعه‌ای از داده که حجم آن به حدود یک پتابایت می‌رسد. این اطلس همچنین بیش از ۱۰۰ میلیون درج یا حذف کوتاه توالی DNA را که در ژنوم‌های انسانی مشاهده شده است، در بر می‌گیرد.

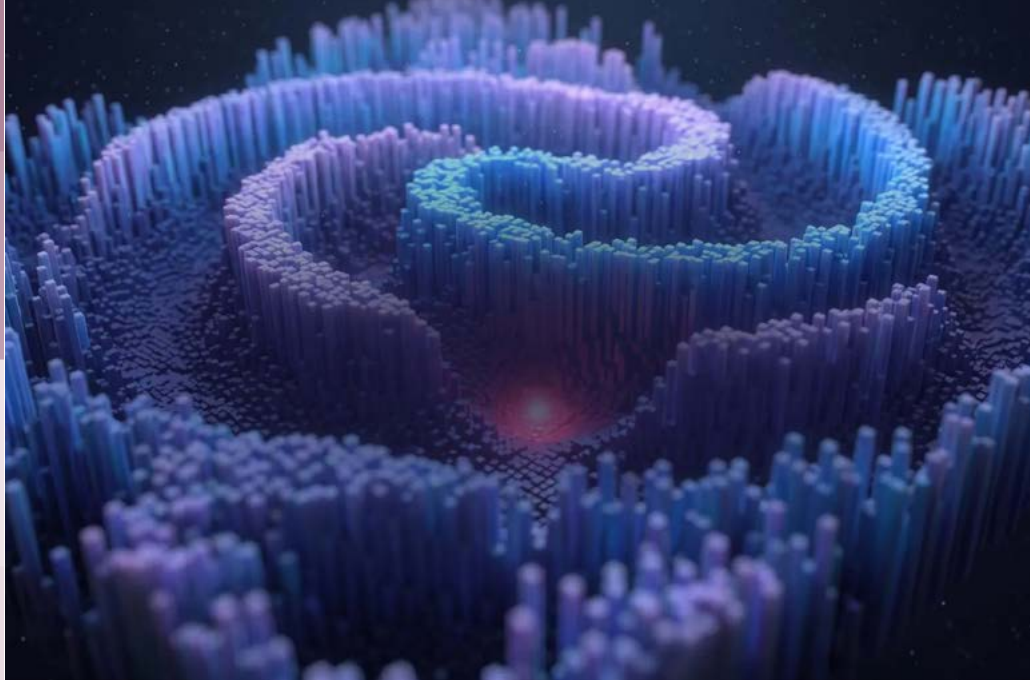
این پروژه تا حدی از پایگاه داده AlphaFold الهام گرفته است؛ سامانه‌ای که بیش از ۲۰۰ میلیون ساختار پروتئینی را پیش‌بینی کرده و به گفته DeepMind، میلیون‌ها کاربر از آن استفاده کرده‌اند.

زیگا آوسیک (Ziga Avsec)، رهبر تیم AlphaGenome، می‌گوید: «وقتی موانع دسترسی را برمی‌دارید، کنجکاوای مردم برای کشف را نیز افزایش می‌دهید. دسترسی فوری تقریباً جادویی به نظر می‌رسد.»

اطلس AlphaGenome، مانند خود مدل، هزاران پیش‌بینی درباره اثرات بالقوه هر واریانت ژنتیکی ارائه می‌دهد؛ از تأثیر آن بر فعالیت ژن‌ها در بافت‌های مختلف گرفته تا اثرات احتمالی آن بر ساختار کروماتین و میزان دسترسی‌پذیری DNA.

با این حال، هاریهاران می‌گوید یکی از درخواست‌های اصلی کاربران API بسیار ساده بوده است: «آیا می‌توانید یک شاخص عددی واحد در اختیار من قرار دهید تا کمک کند بفهمم آیا یک واریانت ارزش توجه دارد و آیا باید بیشتر بررسی شود؟»

تیم آوسیک برای پاسخ به این نیاز، معیاری با عنوان امتیاز تأثیر واریانت AlphaGenome یا AVI ایجاد کرده است. DeepMind و پژوهشگران دانشگاهی در یک مقاله پیش‌انتشار که هم‌زمان با معرفی اطلس منتشر شده است، گزارش کرده‌اند که این امتیاز می‌تواند در یک پایگاه داده



هاکس پیش‌تر با استفاده از روش‌های محاسباتی توانسته بود واریانت‌های نادر و غیرکدکننده‌ای را شناسایی و تفسیر کند که با غلظت هزاران پروتئین در خون حدود ۵۴ هزار نفر ارتباط داشتند. اطلاعات ژنتیکی و بالینی این افراد در UK Biobank، بانک زیستی بریتانیا، ثبت شده است. او

اکنون قصد دارد همین رویکرد را برای بررسی صفات دیگری مانند قد نیز به کار گیرد.

تقویت هوش مصنوعی

آوسیک انتظار دارد که این اطلس به‌ویژه برای عامل‌های هوش مصنوعی مفید باشد؛ سامانه‌هایی که در پیمایش پایگاه‌های داده و استفاده از ابزارهای زیستی روزبه‌روز توانمندتر می‌شوند.

او می‌گوید: «فکر می‌کنم شاهد خواهیم بود که عامل‌های هوش مصنوعی به کاربران واقعی این منابع تبدیل شوند.» با این حال، AlphaGenome محدودیت‌های مهمی دارد. اطلس عمدتاً اثر هر واریانت را به‌صورت مستقل و در مقایسه با ژنوم مرجع بررسی می‌کند. بنابراین اثر ترکیبی چندین تغییر ژنتیکی را مستقیماً نشان نمی‌دهد، هرچند روش‌های آماری می‌تواند برای بررسی چنین اثراتی به کار رود.

کیرشر نیز یادآوری می‌کند که تنوع ژنتیکی اختصاصی هر فرد - که الزاماً در ژنوم مرجع وجود ندارد - می‌تواند بر اثر یک واریانت تأثیر بگذارد؛ حتی اگر آن تغییر در فاصله‌ای نسبتاً دور از واریانت مورد بررسی قرار داشته باشد.

بن‌لنر، زیست‌شناس مولکولی در مؤسسه ولکام سانگر در هینکستون بریتانیا، انتظار دارد این اطلس بسیار مفید باشد، اما آن را یک انقلاب علمی در حد AlphaFold نمی‌داند.

او می‌گوید عملکرد پیش‌بینی‌کننده مدل‌های ژنومی مانند AlphaGenome هنوز با نقطه ایده‌آل فاصله دارد و این مدل‌ها نباید در حال حاضر به‌تنهایی مبنای تصمیم‌گیری بالینی قرار گیرند.

به باور لهنر، تمرکز آینده باید بر تولید داده‌های تجربی بیشتر باشد؛ داده‌هایی که بتواند به ساخت مدل‌هایی از ژنوم و دیگر جنبه‌های زیست‌شناسی با قدرتی نزدیک به AlphaFold کمک کند.

شاید چشم‌انداز نهایی همین باشد: اگر بتوان اثر تغییرات ژنتیکی را با دقت کافی پیش‌بینی کرد، می‌توان بخش بزرگی از زیست‌شناسی را از مجموعه‌ای عظیم از داده‌های خام به سامانه‌ای قابل جست‌وجو و قابل تفسیر تبدیل کرد و شاید به همین دلیل، AlphaGenome بیش از آنکه صرفاً یک «اطلس» باشد، تلاشی برای ساختن نقشه‌ای از زبان عملکردی ژنوم انسان است؛ زبانی که هنوز بخش بزرگی از آن برای ما ناشناخته است.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/d41586-026-02835-4>



FIDAR RAYKA PHARMED

فیدار رایکا فارمد | نماینده انحصاری

تهران، بلوار میرداماد، خیابان شمس تبریزی جنوبی، خیابان رامین پلاک ۱۶ واحد ۲۰ | تلفن تماس: ۰۲۱۲۲۲۷۱۴۹۵ | ۰۲۱۹۱۳۲۲۲۲۰ | ۰۲۱۲۱۰۰۰۹۳۳۳ | www.FRPharmed.com

