لیزر در پزشکی 1402/ دوره بیستم / شماره (3-4) / صفحات 14-5.

مقاله پژوهشی

# مطالعه تاثیر pH محیط در پدیده رونویسی ژن: طیف مولتی فرکتال

**فاطمه نعمتی** [1]
**سهراب بهنیا** [*1]
**الهه جوانشور** [1]
**مهدی بهرامی** [1]

1. دانشکده فیزیک، دانشگاه صنعتی ارومیه.

**نویسنده مسئول :** سهراب بهنیا

پست الکترونیکی:
s.behnia@sci.uut.ac.ir
Fatemeh.nemati.1988@gmail.com

## چکیده

**اهداف:** عملکرد و رفتار سلول‌ها به بیان ژن بستگی دارد که فرآیند اصلی زندگی است. با این حال، مدل‌های بیان ژن باید عوامل محیطی را بهتر در نظر بگیرند. این مطالعه مدل جدیدی را معرفی می‌کند که تأثیر pH را بر تنظیم و کنترل بیان ژن در خود جای می‌دهد.

**مواد و روش‌ها:** این مدل برای داده‌های بیان ژن اعمال شد. این سیستم با استفاده از طیف چندفراکتال، که غیرخطی‌بودن بیان ژن را نشان می‌دهد، آنالیز شد.

**یافته‌ها:** تجزیه و تحلیل نشان داد که بیان ژن به PH اسیدی و قلیایی پاسخ متفاوتی می‌دهد. همچنین نشان داد که سطوح کمتر mRNA مربوط به ثبات سیستم بالاتر است.

**نتیجه‌گیری:** برای یافتن کمترین و بالاترین سطح رونویسی از شرایط داخلی و خارجی سلول استفاده شد.

**واژگان کلیدی:** بیان ژن، pH محیط، آشوب، طیف مولتی فرکتال، یونیزاسیون

## مقــدمه

یونیزاسیون فرآیند حذف یک یا چند الکترون از یک اتم یا مولکول است. عمل یونیزاسیون می‌تواند توسط لیزر انجام شود. میدان الکتریکی تولیدشده توسط لیزر، می‌تواند اسیدیته داخل سلول را با القای قطبش مولکول‌ها و کاهش تفکیک آب به H+ و OH- کاهش دهد [1]. لذا pH درون سلولی تغییر می‌کند. pH، اندازه‌گیری اسیدیته یا قلیایی‌بودن محلول است. موجودات مختلف سطوح pH بهینه متفاوتی برای بقا و عملکرد خود دارند [2]. برخی از ارگانیسم‌ها، می‌توانند بیان ژن خود را در پاسخ به تغییرات pH تنظیم کنند، مانند باکتری‌هایی که باعث عفونت یا نیترات‌زدایی می‌شوند[3]. تنظیم بیان ژن از طریق pH، کاربردهای کشاورزی و پزشکی زیادی دارد، ازجمله دیالیز صفاقی [4]، تولید پنی‌سیلین [5]، تولید پنی‌سیلین و سفالوسپورین [6]، تولید آنتوسیانین [7]، بهبود کشت زغال اخته در حالت غیراسیدی، خاک (نیاز کمتر به اصلاح و کوددهی خاک) [8]، بهبود تحمل گیاه به تنش‌های غیرزیستی مانند خشکی، شوری و گرما [9, 10]، افزایش مقاومت گیاه در برابر پاتوژن‌های قارچی [11]، تولید متابولیت‌ها [12]، تولید پروتئازهای خارج سلولی [13]، موارد ذکرشده اهمیت pH را در تنظیم بیان ژن نشان می‌دهند. سطوح pH بخش‌های مختلف بدن، ازجمله مایعات بدن، معده، پوست و مغز، نقش مهمی در حفظ عملکرد فیزیولوژیکی مناسب و سلامت کلی ایفا می‌کند. درک روابط پیچیده بین تنظیم pH و سیستم بدن، می‌تواند بینش‌های ارزشمندی را در مورد پاتوفیزیولوژی عدم تعادل اسید - باز و اختلالات مرتبط ارائه دهد، به‌عنوان مثال محدوده pH در یک کبد سالم 7.35 تا 7.45 است و هر تغییری در آن منجربه هپاتیت، سرطان کبد، بیماری‌های نارسایی کبد [14]، سیروز می‌شود. نویسندگان در مرجع [15] دریافتند که 630 ژن تنظیم‌شده و 586 ژن به‌دنبال تیمار اسیدی در pH4.5 کاهش یافته‌اند و برخی از این تغییرات پس از بازگشت به pH خنثی برگشت‌پذیر هستند. بنابراین، می‌توان پدیده بیان ژن را با تغییر pH محیطی کنترل و تنظیم کرد.

شون میکر[1] و همکاران پیشنهاد می‌کنند که بهینه‌سازی pH برای پایداری واکسن mRNA مهم است، زیرا mRNA در یک محیط ضعیف پایه پایدارتر است [16].

در مرجع [17] ، نویسنده نشان می‌دهد که E.coli می‌تواند در محدوده وسیعی از pH، از pH4.5 تا pH9 در دستگاه گوارش انسان رشد کند. با این حال، نمی‌تواند در pH3.7 یا در حضور غلظت‌های بالای اسید لاکتیک جدا نشده، رشد کند

پدیده بیان ژن (رونویسی و ترجمه ژن) برخی از ژن‌ها (به غیر از ژن‌های کدکننده محصولات کابردی موثر در حیات سلول) به عامل‌های محیطی از جمله pH، وابسته است [18]. نوع سلولی که برای بیان ژن مورد مطالعه قرار می‌گیرد بسیار مهم است. به‌عنوان مثال، یک سلول انسانی و یک سلول باکتری، بیان ژن و عملکردهای تنظیم متفاوتی تحت تغییرات محیطی دارند.

با توجه به اینکه بعد از مطالعه دینامیک پدیده بیان ژن، مبحث کنترل مطرح می‌شود. اعمال نور لیزر می‌تواند pH درون سلولی را تغییر دهد. نور لیزر می‌تواند با تغییر مستقیم غلظت پروتون [19, 20] یا تأثیر غیرمستقیم بر فعالیت پروتئین‌های تنظیم‌کننده pH، مانند کانال‌های یونی و پمپ‌ها، بر تغییر pH سلول تأثیر بگذارد [21]. لذا امکان کنترل پدیده فوق میسر می‌شود. در مطالعه حاضر، به‌منظور اینکه تاثیر لیزر بررسی شود، از بخش الکتریکی میدان لیزر استفاده می‌شود. تاکنون مطالعات تجربی متعددی در زمینه تاثیر میدان الکتریکی بر فرآیندهای بیولوژیک اعم از انتقال یون، انتقال سیگنال، چرخه سلولی، تمایز سلولی و بیان ژن صورت گرفته است. یکی از اولین مطالعات در مورد تأثیر میدان الکتریکی بر بیان ژن توسط Nuccitelli و همکارانش در سال 1988 انجام شد، نشان دادند که یک میدان الکتریکی جریان مستقیم ضعیف می‌تواند بیان c-fos، یک پروتوآنکوژن، را در فیبروبلاست‌های موش القا کند [22] . در مطالعه‌ای دیگر، مشخص گردید تاثیر میدان الکتریکی بر بیان ژن، عمدتاً به مدولاسیون سیستم رونویسی NF-kB مربوط می‌شود [23]. مطالعه پروفایل‌های بیان ژن سلولی تحت تأثیر میدان‌های

1. Maker

الکتریکی برون‌زا نشان داد که فرکانس در تأثیرگذاری بر بیان ژن سلول‌های اندوتلیال[2] انسانی مهمتر از ولتاژ است [24]. با استفاده از از تجزیه و تحلیل پروتئومی نشان داده شده است که میدان الکتریکی پالسی می‌تواند بیان 175 پروتئین را در E.coli تغییر دهد، که عمدتاً در یکپارچگی غشاء، پاسخ استرس و متابولیسم نقش دارند [25]. E.coli یک بی هوازی گرم منفی، میله‌ای شکل است، به این معنی که می‌تواند با یا بدون اکسیژن رشد کند [26]. همچنین یک ارگانیسم نمونه پرکاربرد در بیوتکنولوژی و میکروبیولوژی است، زیرا می‌توان آن را به راحتی در آزمایشگاه کشت و دستکاری کرد

مدل‌سازی پدیده بیان ژن نسبت به pH، در راستای انطباق بهتر نتایج نظری با نتایج تجربی از اهمیت بالایی برخوردار است (در بخش 2، مفصل بیان می‌گردد). با توجه به طبیعت غیرخطی بیان ژن، از رهیافت آشوب به منظور تحلیل دینامیک سیستم استفاده می‌گردد (در بخش مدل‌سازی توصیف می‌شود). در این مطالعه، در بخش 2، مدل‌سازی ریاضی پدیده بیان ژن در حضور عوامل محیطی معرفی گردیده و روش‌های تحلیل پدیده توصیف می‌شود. در بخش 3، به توصیف نتایج پرداخته می‌شود و در بخش 4، نتیجه‌گیری و جمع‌بندی ارائه می‌شود.

## 2. مدل‌سازی ریاضی

در بخش مدل‌سازی، به توصیف مدل تصحیح‌شده بیان ژن نسبت به عوامل محیطی (دما و pH محیط و میدان الکتریکی) پرداخته خواهد شد. سپس به بیان روش‌های تحلیل پایداری (ضریب تغییرات و طیف مولتی فرکتال)خواهیم پرداخت.

### 2-1. pH و دمای محیط

از نقطه نظر بیولوژیکی، پدیده‌های بیولوژیک اعم از بیان ژن تحت تاثیر تاخیر زمانی قرار می‌گیرد، لذا در این مطالعه از مدل مونک [27] تصحیح‌یافته نسبت به دما [28] وpH محیط برای مدل‌سازی پدیده بیان ژن استفاده می‌گردد. که به صورت زیر معرفی می‌گردد:

$$\begin{aligned}
\frac{dm(t)}{dt} &= \alpha_m \frac{f(pH)}{1+\left(\frac{p(t-\tau)}{p_0}\right)^n} - (\mu_m - \xi)m(t) \\
\frac{dP(t)}{dt} &= \alpha_p m(t) - \mu_p P(t) \\
\dot{\xi} &= \frac{1}{Q}\left[\left(\frac{dm}{dt}\right)^2 - K_\beta T\right]
\end{aligned} \qquad (1)$$

که در معادله 1، $m(t)$ بیانگر سطح mRNA است که برمبنای تعداد مولکول‌ها در واحد سلول اندازه‌گیری می‌شود. همچنین، $\mu_m$ (نرخ تخریب mRNA)، $\mu_p$ (نرخ تخریب پروتئین)، $\alpha_m = 2(\min^{-1})$ (نرخ تولید mRNA)، $\alpha_p = 1(\min^{-1})$ (نرخ تولید پروتئین)، $\tau = 18.5(\min)$ (نرخ تاخیر در مرحله رونویسی [27])، $Q = 10^3$ جرم موثر ترموستات نوز - هوور، $T$ دما بر حسب کلوین و $K_\beta$ ثابت بولتزمن می‌باشد [28].

با توجه به دانش ما، دو مدل برای مدل‌سازی اثر pH بر پدیده بیولوژیکی ارائه شده است. هاوس و همکارانش [29]، مدلی را براساس تفاوت بین pH آستانه و تغییر pH محیطی پیشنهاد کردند که بر بیان ژن تأثیر می‌گذارد، اما اذعان داشتند که آزمایش‌ها و داده‌های بیشتری برای بهبود مدل برای درک تعاملات پیچیده بین pH و تنظیم ژن. متابولیسم و اسپورزایی در باکتری مورد نیاز است. مدل مطرح دیگری مبتنی بر pH حلال، در مدل پیارد - بیشاپ - داکسیوس به‌منظور بررسی اثر pH بر نوسانات DNA است [30]. در این مطالعه، مدل‌سازی جدیدی برای اعمال تاثیر pH محیط از طریق انطباق با نتایج تجربی معرفی می‌گردد:

$$\begin{aligned}
f(pH) &= g(pH) + h(pH) \\
g(pH) &= 3.4\sin\left(\frac{7.8pH+3.5}{2}\right)\cos\left(\frac{-6.7pH+5.5}{2}\right) \\
h(pH) &= 2.2\sin\left(\frac{3.5pH+4}{2}\right)\cos\left(\frac{-2.3pH+13}{2}\right)
\end{aligned} \qquad (2)$$

2. Endothelial cell

### 2-2. میدان الکتریکی

فوتون لیزری از دو میدان الکتریکی و مغناطیسی عمود بر هم تشکیل شده است. در مطالعه حاضر به توجه به اینکه تاثیر بخش مغناطیسی در مقایسه با تاثیر بخش الکتریکی قابل صرف‌نظرکردن است (باتوجه به رابطه $B = \frac{E}{c}$)، از بخش الکتریکی میدان نوری لیزر جهت مدل‌سازی استفاده می‌گردد [31]:

$$\frac{dE}{dt} = k * mRNA + E_{ext} \quad (3)$$
$$E_{ext} = E_0 c\,\mathrm{os}(\omega t)$$

که در معادله 3، $\omega$، $E_0$، $k$ معرف فرکانس، دامنه میدان الکتریکی و خاصیت پلاریزاسیون معرفی شده است. عبارت $rE$ در معادله 1، به $\frac{dm}{dt}$ اضافه می‌گردد. که $r = 0.01$ یک ضریب تاثیر می‌باشد.

### 3-2. ضریب تغییرات

آیری[3] و همکارانش [32]، پایداری را به‌عنوان درجه‌ای از حفظ سطح بیان ژن یا مرحله رشد در طول زمان در یک شرایط ژنتیکی و محیطی خاص تعریف می‌کنند. ویناس[4] و همکارانش [33] نحوه محاسبه مقدار پایداری بیان ژن را با استفاده از روش‌های مختلف توصیف می‌کنند، که ما از ضریب تغییرات سطح بیان ژن استفاده می‌کنیم. CV به‌عنوان نسبت انحراف استاندارد به میانگین سطح بیان ژن تعریف می‌شود (طبق معادله 4). به عبارتی با بدست‌آوردن سری زمانی به ازای مقادیر معین پارامتری، مقدار CV محاسبه می‌گردد.

$$CV = \frac{\sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}(x_i - \bar{x})^2}}{\bar{x}} \quad (4)$$

که در آن $\bar{x}$، میانگین داده‌های mRNA می‌باشد.

به این معنی است که هیچ تغییری در داده‌ها وجود ندارد و همه مقادیر برابر با میانگین هستند. CV، نزدیک به 0 به این معنی است که تنوع کمی در داده‌ها وجود دارد و سیستم به پایداری تمایل دارد. CV، نزدیک به 1 به این معنی است که داده‌ها دارای تنوع بالایی هستند و سیستم به ناپایداری تمایل دارد. CV بیشتر از 1 به این معنی است که تنوع بسیار بالایی در داده‌ها وجود دارد و سیستم ناپایدار است.

### 4-2. طیف مولتی فرکتال

($\alpha$) طیف چندفراکتالی است که در آن $\alpha$ شاخص تکینگی نامیده می‌شود و پارامتری است که برای توصیف قدرت تکینگی موضعی یک اندازه گیری احتمال، استفاده می‌شود. ($\alpha$) در معنای فیزیکی آن را می‌توان به سادگی به‌عنوان بعد فراکتال مجموعه‌ای با همان مقدار $\alpha$ درک کرد. برای یک تصویر فراکتال پیچیده، یک سری زیرمجموعه دارد که با مقادیر $\alpha$ مختلف در داخل آن نمایش داده می‌شود، و زیرمجموعه‌های مختلف دارای بعد فراکتال مربوطه خواهند بود. این شاخص‌های تکینگی $\alpha$ و$f(\alpha)$ مربوط به آنها، سپس طیفی از ابعاد را تشکیل می‌دهند که ویژگی‌های فراکتال‌های چندگانه را توصیف می‌کنند، یعنی طیف چندفراکتالی [34]. مشاهده می‌شود $\Delta\alpha$ معرف قدرت درجه چندفراکتالی است [35]. با فرم استاندارد چندفراکتالی، توان مقیاس‌بندی می‌تواند چندفرکتالیته را، توسط رابطه 5 توصیف کند:

$$\tau(q) = qh(q) - 1 \quad (5)$$

قدرت چندفراکتالی با رابطه غیرخطی بین $\tau(q)$ و q مشاهده می‌شود. اگر آنها یک رابطه خطی داشته باشند، سیستم تک‌فراکتال است. ازطرفی با استفاده از تابع تبدیل لوژاندر، رابطه بین توان مقیاس‌بندی و طیف تکینگی به صورت زیر استخراج می‌شود:

$$f(\alpha) = q\alpha - \tau(q) \quad (6)$$

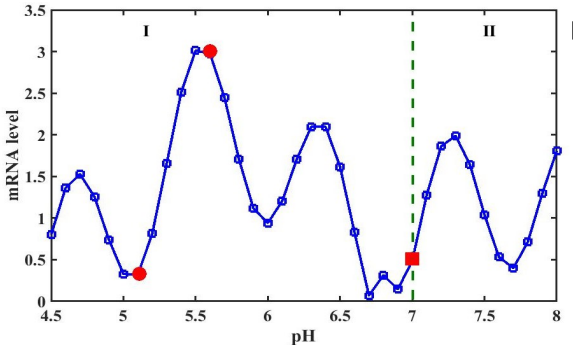
## 3. بحث و نتیجه‌گیری

ژن‌های تاثیرپذیر از pH محیط را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: ژن‌های القاءشده با اسید (I) و ژن‌های القاءشده با قلیا (II). براین‌اساس، می‌توانیم منطقه مورد مطالعه را به دو قسمت تقسیم کنیم

3. Irie
4. Vinas

(شکل 1را ببینید). تاکر[5] و همکارانش با مقایسه سطح بیان ژن E.coli نشان داد که E.coli در pH5.5 دارای سطح بیان بالاتری نسبت به pH5 و pH7.4 است که در شکل 1 تایید شده است [36]. پالسون و همکارانش [37]، نشان دادند که در pH5.5 در مقایسه با pH7 ، E.coli، ژن‌ها و مسیرهای بیشتری را برای مقابله با استرس اسیدی فعال می‌کند که به pH بهینه برای رشد E.coli نزدیک‌تر است. مشاهده می‌شود که نتایج مدل‌سازی مطرح در مطالعه فوق با یافته‌های محققان پیشین، مطابقت دارد. محققان با مقایسه اثر pH6.5 و pH7.5 بر رشد E.coli، دریافتند که pH6.5 برای رشد سلولی و بیان پروتئین در محیط حاوی استات مناسب‌تر از pH7.5 است [38].

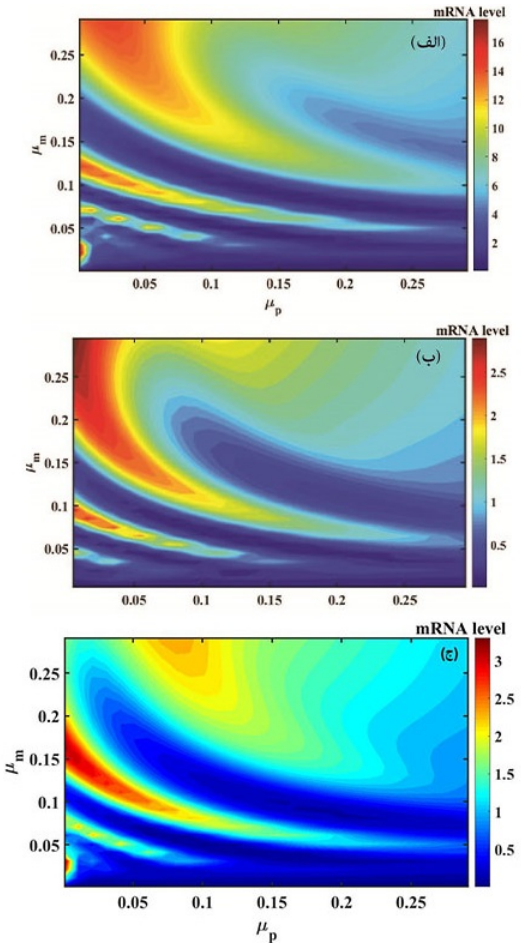
ژائو[6] و همکارانش [39]، pH4.5 می‌تواند سیستم پاسخ تحمل اسید را در E.coli القا کند، که با افزایش تولید اسیدهای چرب غیراشباع و بهبود pH داخل سلولی، باکتری‌ها را قادر می‌سازد در شرایط اسیدی متوسط رشد کنند. در مطالعه‌ای [40]، محققان نشان می‌دهند که pH4.5 می‌تواند نرخ رونویسی mRNA برخی از ژن‌های دخیل در متابولیسم گالاکتوز را با تأثیر بر ساختار کروماتین و تخریب RNA کاهش دهد. لذا pH4.5، برا مطالعات بعدی انتخاب شد.




شکل 1. سطح mRNA نسبت به تاثیر pH به ازای $\tau = 18.5(\min)$، $\mu_p = 0.1$، $\mu_m = 0.12$، $P_0 = 40$، $n = 4$ و $T = 285(K)$، نقاط مشخص‌شده با دایره [36] و مربع [37] منطبق بر نقاط تجربی برای E.coil هستند.

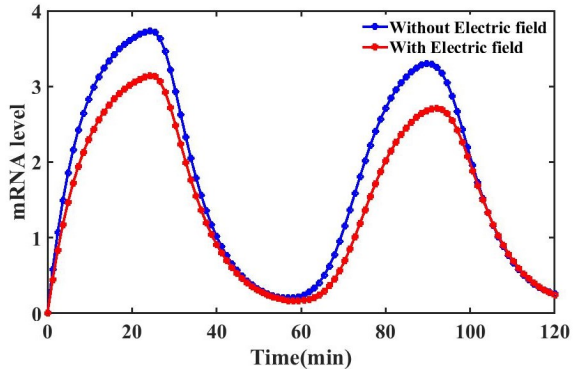
اهمیت نرخ تخریب mRNA و نرخ تخریب پروتئین به‌عنوان دو عامل درون سلولی مهم در تنظیم پدیده بیان ژن، در کار قبلی [28] نشان داده شده است. در مطالعه حاضر، با درنظرگرفتن تاثیر pH، نتایج پیشین تصحیح و به نتایج تجربی نزدیک‌تر می گردد. شکل2 (الف) محدوده سطوح mRNA را بدون در نظر گرفتن pH محیط نشان می‌دهد، درحالی‌که شکل2 (ب) اثر pH4.5 را بر سطح mRNA نشان می‌دهد. pH تأثیر قابل توجهی در تشکیل مناطق با حداکثر و حداقل سطوح mRNA دارد. همان‌طورکه در شکل2 (الف) مشاهده می‌شود، نواحی با بالاترین سطح mRNA در $\mu p$ کمتر از 0.15 تشکیل می‌شوند. بااین‌حال، با اعمال pH، این مناطق به محدوده کمتر از 0.1 محدود می‌شوند. این بدان معناست که محدوده $\mu p$ که اجازه بیان ژن را می‌دهد، در دمای 285 کلوین و pH4.5 باریک‌تر می‌شود. تقریباً در هر $\mu p$ ثابت، با افزایش $\mu m$ رفتار شبه‌تناوبی مشاهده می‌شود. سطح بیان برخی از ژن‌ها با فرکانس مشخص یا ترکیبی از فرکانس‌ها در نوسان است، اما نه با یک دوره ثابت [41]. این می‌تواند توسط عوامل مختلفی مانند نویز، حلقه‌های بازخورد، تاخیر زمانی یا محرک‌های خارجی ایجاد شود [42]. ازطرفی با توجه به شکل2، در$\mu p$ بین بالاتر 0.1 و $\mu m$ بین 0.15 تا 0.2 شاهد تغییر محدوده‌ای با رنگ آبی روشن به آبی تیره هستیم، همچنین محدوده‌ای با سطح بالای mRNA، یک جابجایی منطقه‌ای را تجربه می‌کند نتایج مربوط به مولفه شدت میدان الکتریکی لیزر در پدیده بیان ژن، در شکل 2(ج) و شکل 3 بیان می‌گردد. در شکل 2 (ج)، با اعمال میدان الکتریکی علاوه‌بر اینکه شاهد جابجایی ماکزیمم و مینیمم سطح mRNA هستیم، سطح پایین mRNA، غالب خواهد بود. لذا امکان کنترل پدیده رونویسی ژن میسر می‌گردد. لذا امکان کنترل پدیده رونویسی ژن میسر می‌گردد. همچنین رفتار شبه‌پریودیک مشابه با حال الف و ب نیز مشاهده می‌شود.

5. Tuker
6. Zhao



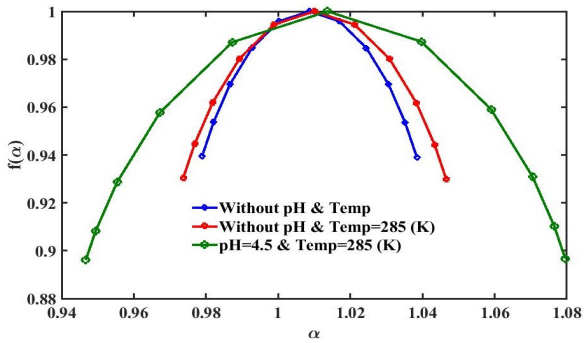

شکل 2. سطح mRNA نسبت به تغییر همزمان نرخ تخریب mRNA و پروتئین، $P_0 = 40$ ، $n = 4$ ، $T = 285(K)$ (الف) عدم وجود PH، (ب) در حضور pH4.5، (ج) اعمال میدان الکتریکی ($E_0 = 0.5$ ، $K = 15$ ، $\omega = 5$)

در شکل 3، سری زمانی تغییرات سطح mRNA، در حضور دمای 285 درجه کلوین، pH4.5 برای دو حالت با وجود میدان الکتریکی نور لیزر (رنگ قرمز) و عدم وجود میدان الکتریکی (رنگ آبی) رسم شده است. همان‌طورکه مشخص است، علاوه‌بر اینکه رفتار شبه‌پریودیک برای هردو حالت مشاهده می‌شود [42]، کاهش محسوس سطح mRNA در 20 دقیقه اول فرآیند رونویسی با اعمال لیزر رخ می‌دهد (فاصله بین دو نقطه پیک در 20 دقیقه). همان‌گونه‌که پیشتر بیان شد، اعمال لیزر سبب افزایش یون هیدرونیم در محیط و سبب اسیدی‌ترشدن محیط می‌گردد [1]. بسته به نوع ژن انتخابی اسیدی‌ترشدن محیط تاثیر متفاوتی در بیان ژن مربوطه می‌گذارد. همان‌طورکه قبلاً اذعان شد، ژن‌ها از منظر پاسخ به pH محیطی به دو دسته تقسیم می‌شوند.




شکل 3. سطح mRNA نسبت زمان با وجود و عدم وجود میدان الکتریکی ($E_0 = 0.5$ ، $K = 15$ ، $\omega = 5$)

در شکل2 (ب)، مقدار CV، 1.05 برای $\mu_m < 0.1$ و $\mu_p < 0.1$ (بلوک اول)، 0.847 برای $\mu_m > 0.1$ و $\mu_p < 0.1$ (بلوک دوم)، 0.425 برای $\mu_m > 0.1$ و $\mu_P > 0.1$ (بلوک سوم) و 0.331 برای $\mu_m < 0.1$ و $\mu_P > 0.1$ (بلوک چهارم) می‌باشد. بنابراین، بلوک اول ناپایدار و بلوک چهارم پایدار است. لذا با مقایسه بین دو شکل 2 الف با شکل 2ب، مشخص می‌گردد که اعمال pH4.5 سبب تمایل سیستم به پایداری می‌شود.

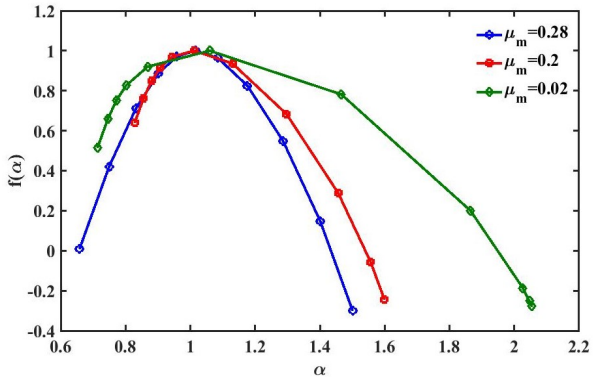



**شکل 4.** طیف مولتی فرکتال

$n = 4$ و $P_0 = 40$ ، $\mu_m = 0.12$ ، $\mu_p = 0.1$ $\tau = 18.5(\min)$ ،

$T = 285(K)$

شکل4، تجزیه و تحلیل چند فراکتالی را نشان می‌دهد. همان‌طورکه در شکل4 نشان داده شده است، اعمال دمای محیطی 285 (کلوین) باعث افزایش طیف چندفرکتالی ($\Delta\alpha$) می‌شود و دوباره اعمال pH منجربه دامنه وسیع‌تری می‌شود. بنابراین، عرض $\Delta\alpha$ را می‌توان به‌عنوان معیاری برای بررسی پایداری در نظر گرفت [43]. درنتیجه، در مطالعه حاضر، افزایش $\Delta\Delta\alpha$ معادل افزایش پایداری سطح mRNA در نظر گرفته می‌شود. با مقایسه مقادیر CV و تجزیه و تحلیل طیف چند فراکتال مشخص می‌شود که آنها یکدیگر را تایید می‌کنند.




شکل 5. طیف مولتی فرکتال نسبت به تغییر نرخ تخریب mRNA، $\mu_p = 0.03$، $\tau = 18.5(\min)$، $P_0 = 40$، $n = 4$ و $T = 285(K)$

با توجه به اهمیت تاثیر نرخ تخریب mRNA در فرآیند بیان ژن، به بررسی طیف مولتی فرکتالی مربوطه آن در حضور pH4.5، اقدام می‌گردد. همان‌گونه‌که در شکل 5 مشخص است، در $\mu_m = 0.28$ (ماکزیمم سطح mRNA)، مقدار $\Delta\alpha$ نسبت به حالتی که $\mu_m = 0.02$ (مینیمم سطح mRNA است)، کوچکتر است. لذا از $f(\Delta\alpha)$ می‌توان به‌عنوان معیاری در جهت فهم تاثیر نرخ تخریب mRNA در پدیده بیان ژن استفاده کرد.

## 4. جمع‌بندی

در مطالعه حاضر، مدل جدیدی جهت اعمال تاثیر pH در پدیده بیان ژن معرفی گردید. با اعمال pH4.5، نتایج مطالعه نظری پیشین به نتایج تجربی نزدیکتر گردید. با استفاده از تحلیل مولتی فرکتال و محاسبه ضریب تغییرات، مشخص گردید که کاهش سطحmRNA معادل تمایل سیستم به پایداری است که در توافق با یافته‌های محققان است [44]. همچنین مشخص گردید که با اعمال pH4.5، یک شیفت ناگهانی در سطح mRNA رخ می‌دهد که نشان‌دهنده اهمیت تاثیر pH در فرآیند بیان ژن می‌باشد. ازطرفی تاثیر متفاوت pH قلیایی یا اسیدی به وضوح آشکار گردید. در محدوده pH، شاهد نوسانات شبه‌پریودیک بودیم [41, 42]. در ادامه کار حاضر، در بخش نظری با بازنویسی مدل براساس نوع توالی ژنی، در بخش تجربی، به صورت آزمایشگاهی می‌توان به بررسی پدیده بیان ژن و تایید مدل‌سازی پرداخت.

## References

1-A. M. Itoo, M. Paul, S. G. Padaga, B. Ghosh, and S. Biswas, "Nanotherapeutic Intervention in Photodynamic Therapy for Cancer," ACS Omega, 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c05852.

2- V. M.-M. Ruth Prieto-Montero, Teresa Arbeloa, "Photosensitizer-Mesoporous Silica Nanoparticles Combination for Enhanced Photodynamic Therapy," Photochem. Photobiol., 2023, doi: https://doi.org/10.1111/php.13802.

3- J. Zhao, L. Duan, A. Wang, J. Fei, and J. Li, "Insight into the efficiency of oxygen introduced photodynamic therapy ( PDT ) and deep PDT against cancers with various assembled nanocarriers," WIREs NANOMEDICINE AND NANOBIOTECHNOLOGY, no. July, pp. 1-20, 2019, doi: 10.1002/wnan.1583.

4- X. H. Shumeng Li , Fujun Yang , Yongdan Wang , Tianqi Du, "Emerging nanotherapeutics for facilitating photodynamic therapy," Chem. Eng. J., 2023,doi: https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138621.

5- G. Gunaydin, M. E. Gedik, and S. Ayan, "Photodynamic Therapy — Current Limitations and Novel Approaches," Front. Chem., vol. 9, no. June, pp. 1-25, 2021, doi: 10.3389/fchem.2021.691697.

6 A. Escudero, C. Carrillo-Carrión, M. C. Castillejos, E. Romero-Ben, C. Rosales-Barrios, and N. Khiar, "Photodynamic therapy: Photosensitizers and nanostructures," Mater. Chem. Front., vol. 5, no. 10, pp. 3788-3812, 2021, doi: 10.1039/d0qm00922a.

7- T.Q. C. and V. S. B. by Fernanda Alves , Mirian D. Stringasci , Michelle B. Requena, Kate C. Blanco, Lucas D. Dias, "Randomized and Controlled Clinical Studies on Antibacterial Photodynamic Therapy: An Overview," Photonics, 2022, doi: https://doi.org/10.3390/photonics9050340.

8- J. M. Dąbrowski, "Reactive Oxygen Species in Photodynamic Therapy: Mechanisms of Their Generation and Potentiation," Adv. Inorg. Chem., vol. 70, pp. 343-394,2017,doi:10.1016/bs.adioch.2017.03.002.

9- J. J. Hu, Q. Lei, and X. Z. Zhang, "Recent advances in photonanomedicines for enhanced cancer photodynamic therapy," Prog. Mater. Sci., vol. 114, no. April, p. 100685, 2020, doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100685.

10- Q. You et al., "A single-light triggered and dual-imaging guided multifunctional platform for combined photothermal and photodynamic therapy based on TD-controlled and ICG-loaded CuS@mSiO2," Nanoscale, 2016, doi: 10.1039/C6NR09042G.

11- C. A. P. Muhammed Awad, Nicky Thomas, Timothy J. Barnes, "Nanomaterials enabling clinical translation of antimicrobial photodynamic therapy," J. Control. Release, 2022, doi: https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.04.035.

12- A.G. Niculescu and A.M. Grumezescu, "Photodynamic therapy—an up-to-date review," Appl. Sci., vol. 11, no. 8,pp.1-18,2021,doi:10.3390/app11083626.

13- M. Roeinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, A. KhorsandZak, and E.Sadeghi, "Preparation and characterization of selenium-decorated graphene quantum dots with high afterglow for application in photodynamic therapy," Luminescence, 2020, doi: 10.1002/bio.3798.

14- M. Zahedifar, E. Sadeghi, M. M. Shanei, A. Sazgarnia, and M. Mehrabi, "Afterglow properties of CaF2:Tm nanoparticles and its potential application in photodynamic therapy," Luminescence, 2015, doi: 10.1016/j.jlumin.2015.11.043.

15- M. Roeinfard, M. Zahedifar, M. Darroudi, A. KhorsandZak, and E. Sadeghi, "Synthesis of Graphene Quantum Dots Decorated With Se, Eu and Ag As Photosensitizer and Study of Their Potential to Use in Photodynamic Therapy," Fluorescence, 2020, doi: 10.1007/s10895-020-02674-0.

16- Q. Xiao et al., "A core/satellite multifunctional nanotheranostic for in vivo imaging and tumor eradication by radiation/photothermal synergistic therapy," J. Am. Chem. Soc., 2013, doi: DOI: 10.1021/ja404985w.

17- F. Chen et al., "In Vivo Tumor Vasculature Targeting of CuS@MSN Based Theranostic Nanomedicine," ARTICLE, 2015, doi: 10.1021/nn507241v.

18- M. Saranya and A. N. Grace, "Hydrothermal synthesis of CuS nanostructures with different morphology," J. Nano Res., vol. 18-19, pp. 43-51, 2012, doi: 10.4028/www.scientific.net/JNanoR.18-19.43.

19- K. Krishnamoorthy, G. K. Veerasubramani, A. N. Rao, and S. J. Kim, "One-pot hydrothermal synthesis, characterization and electrochemical properties of CuS nanoparticles towards supercapacitor applications," Mater. Res. Express, vol. 1, no. 3, 2014, doi: 10.1088/2053-1591/1/3/035006.

20- J. Zhao, G. Yang, Y. Zhang, S. Zhang, and P. Zhang, "A Simple Preparation of HDA-CuS Nanoparticles and Their Tribological Properties as a Water-Based Lubrication Additive," Tribol. Lett., vol. 67, no. 3, 2019, doi: 10.1007/s11249-019-1206-3.

21- N. A. Asyiqin Anas, Y. W. Fen, N. A. Yusof, N. A. S. Omar, N. S. Md Ramdzan, and W. M. E. M. Mohd Daniyal, "Investigating the properties of cetyltrimethylammonium bromide/hydroxylated graphene quantum dots thin film for potential optical detection of heavy metal ions," Materials (Basel)., vol. 13, no. 11, 2020, doi: 10.3390/ma13112591.

22- S. Rajeshkumar et al., "Evaluation of Zebrafish Toxicology and Biomedical Potential of Aeromonas hydrophila Mediated Copper Sulfide Nanoparticles," Oxid. Med. Cell. Longev., vol. 2022, 2022, doi: 10.1155/2022/7969825.

23- F. A. Sabah, I. Abdul Razak, E. A. Kabaa, M. F. Zaini, and A. F. Omar, "Influence of CuS powder concentration on the construction of hybrid PVA/CuS thin films for polymer light-emitting applications," J. Mater. Sci. Mater. Electron., vol. 31, no. 4, pp. 3456-3465, 2020, doi: 10.1007/s10854-020-02893-y.

24- N. S. Tank, K. D. Parikh, and M. J. Joshi, "Synthesis and characterization of copper sulphide (CuS) nano particles," AIP Conf. Proc., vol. 1837, 2017, doi: 10.1063/1.4982102.

25- L. Chen, J. Chen, H. Zhou, L. Liu, and H. Wan, "The use of CTAB to control the size of N,N-dioctyldithiocarbamates monolayer-stabilized copper sulfide nanoparticles," Mater. Lett., vol. 61, no. 10, pp. 1974-1977, 2007, doi: 10.1016/j.matlet.2006.07.169.

26- L. Han, H. Li, Y. Lei, and D. Cao, "Preparation and transparent heat insulating properties of aqueous acrylic-amino-alkyd coatings with CuS nanoplates," J. Mater. Sci. Mater. Electron., vol. 28, no. 19, pp. 14596-14604, 2017, doi: 10.1007/s10854-017-7324-5.

27- N. Nasseh, & Fatemeh, S. Arghavan, N. Daglioglu, and A. Asadi, "Fabrication of novel magnetic CuS/Fe 3 O 4 /GO nanocomposite for organic pollutant degradation under visible light irradiation," pp. 19222-19233, 2066, [Online]. Available: https://doi.org/10.1007/s11356-020-12066-3.

28- S. Riyaz, A. Parveen, and A. Azam, "Microstructural and optical properties of CuS nanoparticles prepared by sol-gel route," Perspect. Sci., vol. 8, pp. 632-635, 2016, doi: 10.1016/j.pisc.2016.06.041.

29- C. F. Mu, Q. Z. Yao, X. F. Qu, G. T. Zhou, M. L. Li, and S. Q. Fu, "Controlled synthesis of various hierarchical nanostructures of copper sulfide by a facile microwave irradiation method," Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp., vol. 371, no. 1-3, pp. 14-21, 2010, doi: 10.1016/j.colsurfa.2010.08.049.

30- S. Iqbal et al., "Extensive evaluation of changes in structural, chemical and thermal properties of copper sulfide nanoparticles at different calcination temperature," J. Cryst. Growth, vol. 547, no. July, p. 125823, 2020, doi: 10.1016/j.jcrysgro.2020.125823.

31- X. Wen and H. Zhang, "Photoelectrochemical properties of CuSGeO2- TiO2 composite coating electrode," PLoS One, vol. 11, no. 4, pp. 1-12, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0152862.

32- L. Liang et al., "Biocompatible tumor-targeting nanocomposites based on CuS for tumor imaging and photothermal therapy," RSC Adv., vol. 8, no. 11, pp. 6013-6026, 2018, doi: 10.1039/c7ra12796k.

33- S. I. Raj, A. Jaiswal, and I. Uddin, "Ultrasmall aqueous starch-capped CuS quantum dots with tunable localized surface plasmon resonance and composition for the selective and sensitive detection of mercury(ii) ions," RSC Adv., vol. 10, no. 24, pp. 14050-14059, 2020, doi: 10.1039/c9ra09306k.