فصلنامه پژوهش های نوین در علوم پزشکی، بهداشت و سلامت شماره ۲- دوره ۱- صفحات۱۵۳-۱۳۲
Journal of new researches in Medical Sciences, Hygiene and Health
ISSN 3060-625X

مدل‌سازی هوش مصنوعی برای تحلیل رفتار آنتی‌بیوتیکی در میکروب‌ها و ارائه داروهای جدید با ماندگاری طولانی‌تر و کاهش مقاومت دارویی

مریم ندیمی۱*
۱ - دانشجوی دکتری میکروبیولوژی، گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، ایران .

چکیده

مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا مقاومت به آنتی‌بیوتیک (مقاومت باکتریها به پادزیستها)، یعنی میکروب‌های بیماری‌زا که برای مبارزه با آنان آنتی‌بیوتیک استفاده می‌شوند، با جهش ژنی (موتاسیون) نسبت به این داروها مقاومت پیدا کنند و نسل‌های جدیدی به وجود بیایند که نتوان با آن‌ها مبارزه کرد. این نوع مقاومت به توانایی میکروب‌ها مانند باکتری‌ها، ویروس‌ها، انگل‌ها و قارچ‌ها برای مقاومت در برابر اثرات داروهایی که در ابتدا برای کشتن آن‌ها یا مهار رشد آن‌ها طراحی شده بودند، اشاره دارد. به طور کلی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میکروب‌ها به یکی از بحرانی‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی در سطح جهانی تبدیل شده است. این پدیده به دلیل استفاده بی‌رویه یا نادرست از آنتی‌بیوتیک‌ها، جهش‌های ژنتیکی در میکروب‌ها، و مدیریت نادرست داروها، باعث ظهور گونه‌های مقاوم به درمان شده است که جان میلیون‌ها انسان را تهدید می‌کند. پیش‌بینی‌ها نشان می‌دهند که تا سال ۲۰۵۰، مقاومت دارویی ممکن است جان ۱۰ میلیون نفر را در هر سال بگیرد. در این راستا، استفاده از هوش مصنوعی (AI) به عنوان یکی از فناوری‌های نوظهور، انقلابی در حوزه مدل‌سازی رفتار آنتی‌بیوتیکی میکروب‌ها و کشف داروهای جدید ایجاد کرده است. هدف اصلی این پژوهش، تحلیل رفتار میکروب‌ها در برابر ترکیبات آنتی‌بیوتیکی به کمک الگوریتم‌های هوش مصنوعی و کشف داروهایی با ماندگاری طولانی‌تر و قدرت مؤثرتر در مقابله با مقاومت دارویی است. هوش مصنوعی با کمک مدل‌سازی داده‌های شیمیایی و بیولوژیکی، توانایی شناسایی ترکیبات دارویی مؤثر را داراست. با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین و شبکه‌های عصبی پیشرفته، این فناوری امکان تحلیل ساختار مولکولی و پیش‌بینی میزان اثربخشی و پایداری داروها را فراهم کرده است. تاکنون، دانشمندان توانسته‌اند کلاس‌های جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها را شناسایی کنند که قابلیت درمان باکتری‌های مقاوم مانند اسینتوباکتر بومانی و MRSA را دارند. این مقاله به بررسی فرآیند مدل‌سازی هوش مصنوعی برای کشف داروهای جدید، مزایا، و چالش‌های موجود در این رویکرد می‌پردازد. یافته‌ها نشان می‌دهند که AI علاوه بر کاهش هزینه و زمان تحقیقات، امکان بهبود فرمولاسیون داروهای موجود و غلبه بر مشکلات مقاومت دارویی را فراهم کرده است. فناوری هوش مصنوعی همچنین با سرعت بسیار بالایی قادر به پردازش حجم وسیعی از داده‌های شیمیایی و بیولوژیکی بوده که این امر شناسایی ترکیبات مؤثر با خطرات کمتر و ماندگاری بیشتر را میسر می‌کند. علاوه بر این، AIبه ایجاد آزمایشات دقیق‌تر و پیش‌بینی بهتر رفتارهای دارویی کمک کرده است که نه تنها اثربخشی درمان‌ها را افزایش می‌دهد بلکه خطر تولید گونه‌های مقاوم جدید را کاهش می‌دهد. به کمک توسعه بیشتر این فناوری، صنعت داروسازی می‌تواند وارد عرصه‌ای شود که در آن مقاومت دارویی کنترل شده و داروهای آینده با دقت و سرعت بیشتری طراحی شوند.

واژگان کلیدی: هوش مصنوعی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، کشف داروهای جدید، تحلیل رفتار میکروب‌ها، یادگیری ماشین

۱. مقدمه

رشد مقاومت آنتی‌بیوتیکی در میکروب‌ها در دهه‌های اخیر به یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشتی در سطح جهانی تبدیل شده است. مقاومت آنتی‌بیوتیکی یا مقاومت دارویی، هنگامی رخ می‌دهد که میکروب‌ها توانایی خود را در برابر داروهای موجود تقویت کنند و در نتیجه درمان‌های معمول مؤثر واقع نشوند. این روند به طور مستقیم سبب افزایش شدت بیماری‌ها، طولانی‌تر شدن مدت بستری و درمان بیماران، و افزایش نرخ مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های مقاوم به دارو می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که بحران مقاومت آنتی‌بیوتیکی از عوامل اصلی تهدید سلامت عمومی در جهان است و پیش‌بینی‌ها حکایت از آن دارند که تا سال ۲۰۵۰، عفونت‌های ناشی از میکروب‌های مقاوم می‌توانند سالانه جان ۱۰ میلیون نفر را بگیرند. این رقم، حتی از میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان نیز فراتر خواهد رفت. [۱]

استفاده نادرست یا بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها در پزشکی انسانی، دامپزشکی، و حتی در صنعت کشاورزی، مهم‌ترین عامل تسریع روند مقاومت دارویی است. علاوه بر این، ابداع محدود آنتی‌بیوتیک‌های جدید در سال‌های اخیر، به ویژه طی شش دهه گذشته، سبب شده است که روش‌های درمانی موجود در برابر گونه‌های مقاوم به تدریج کارایی خود را از دست بدهند. عفونت‌های ناشی از باکتری‌هایی مانند اسینتوباکتر بومانی، MRSA، و سودوموناس آئروژینوزا، نمونه‌هایی از عفونت‌های پیچیده و مقاوم به درمان هستند که تلاش‌های پزشکی برای مدیریت آنها نیازمند اتخاذ راهکارهای ریشه‌ای و پیشرفته است. این معضل بحرانی، نیاز به روش‌های نوین علمی برای کشف آنتی‌بیوتیک‌های مؤثرتر و تغییر استراتژی‌ها را بیش از پیش روشن کرده است. [۲]

فرآیند سنتی کشف آنتی‌بیوتیک‌های جدید معمولاً شامل آزمایش هزاران ترکیب شیمیایی بر روی میکروب‌ها و بررسی رفتار دارویی آنها است. این فرآیند، که زمان‌بر، بسیار پرهزینه و تا حدی غیرهدفمند است، به نتایج مطلوب نمی‌انجامد و در بسیاری از موارد ترکیبات مؤثر از دید محققان پنهان می‌مانند. علاوه بر این، روش‌های قدیمی در برابر پیچیدگی‌های جدید مقاومت دارویی عملکرد محدودی دارند و نمی‌توانند به سرعت با تهدیدات ناشی از جهش‌های ژنتیکی میکروب‌ها و ایجاد سویه‌های مقاوم جدید سازگار شوند. این محدودیت‌ها ضرورت استفاده از تکنولوژی‌های پیشرفته‌تری مانند هوش مصنوعی (AI) را در فرآیند کشف آنتی‌بیوتیک‌ها و مدیریت مقاومت دارویی برجسته می‌کند.

هوش مصنوعی (AI) به عنوان یک ابزار علمی پیشرفته، امکاناتی بی‌سابقه برای تجزیه‌وتحلیل داده‌ها، شناسایی الگوهای رفتاری میکروب‌ها، و کشف درمان‌های جدید فراهم کرده است. مدل‌سازی مبتنی بر هوش مصنوعی با استفاده از داده‌های گسترده شیمیایی و زیستی، امکان بررسی دقیق‌تر ساختار مولکولی ترکیبات و پیوندهای آنها با میکروب‌ها را پدید آورده است. این روش‌ها با ادغام الگوریتم‌های یادگیری ماشین، یادگیری عمیق و شبکه‌های عصبی مصنوعی، کارآمدتر و دقیق‌تر از روش‌های سنتی عمل می‌کنند. هوش مصنوعی توانایی شناسایی نقاط ضعف مولکول‌های مقاوم و ارائه ترکیبات بهینه برای مقابله با آنها را دارد. به کمک این فناوری، دانشمندان می‌توانند نه تنها ترکیبات مؤثر جدید را طراحی کنند، بلکه رفتار آنها را در محیط‌های مختلف آزمایشگاهی و بالینی شبیه‌سازی نمایند. این ویژگی مهم، باعث می‌شود فرآیند طراحی دارو چندین برابر سریع‌تر و مقرون‌به‌صرفه‌تر از گذشته انجام شود.

یکی از برجسته‌ترین دستاوردها در این زمینه، کشف کلاس جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها با استفاده از هوش مصنوعی بوده است. این مطالعات توسط محققان مؤسسه فناوری ماساچوست (MIT)، دانشگاه هاروارد، و Broad Institute انجام شده و منجر به شناسایی ترکیباتی علیه گونه‌های مقاوم مانند MRSA شده است. در این تحقیقات، یادگیری ماشین برای پردازش داده‌های مولکولی و شیمیایی هزاران ترکیب مورد استفاده قرار گرفت که نتیجه آن، کشف ترکیباتی جدید با اثربخشی بالاتر و پایداری بیشتر بود. همچنین، در پژوهش‌های مربوط به باکتری مقاوم اسینتوباکتر بومانی، که یکی از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی است، هوش مصنوعی نقش کلیدی در شناسایی داروهای جدید ایفا کرده است. پیش‌بینی می‌شود که استفاده گسترده از این تکنولوژی بتواند چالش‌های پیش‌روی عفونت‌های مقاوم را به طور قابل توجهی کاهش دهد.

در این مقاله، نقش هوش مصنوعی در تحلیل رفتار آنتی‌بیوتیکی میکروب‌ها، شناسایی ترکیبات جدید دارویی، و ارائه ابزارهایی برای مقابله با مقاومت دارویی بررسی می‌شود. مهم‌ترین هدف این تحقیق استفاده از مدل‌های هوش مصنوعی برای تسریع کشف آنتی‌بیوتیک‌های جدید، کاهش هزینه‌های تحقیقاتی، و طراحی داروهایی با ماندگاری طولانی‌تر است. همچنین، این مقاله به بررسی امکانات و محدودیت‌های این فناوری پرداخته و چشم‌اندازی از آینده آن در حوزه داروسازی ارائه می‌دهد. به طور کلی، هوش مصنوعی نه تنها به عنوان ابزاری کارآمد برای حل مشکلات موجود در درمان عفونت‌های مقاوم عمل می‌کند، بلکه دنیای پزشکی را وارد دوره‌ای جدید از توسعه روش‌های درمانی و کشف داروهای پیشرفته کرده است. این پیشرفت‌ها می‌توانند سرآغازی باشند برای مقابله مؤثر با بحران مقاومت دارویی و ایجاد نسل جدیدی از داروهای آنتی‌بیوتیکی که نه‌تنها اثربخش باشند، بلکه مانع از ظهور گونه‌های مقاوم در آینده شوند.

جدول ۱: مزایا و چالش‌های هوش مصنوعی در توسعه دارو

ردیف	موضوع	مزایا	چالش‌ها
۱	کاهش زمان و هزینه	کاهش هزینه‌های آزمایشگاهی و شتاب‌دهی فرآیند کشف دارو	دسترسی محدود به داده‌های جامع و دقیق
۲	پیش‌بینی دقیق	شناسایی ترکیبات مؤثر بدون نیاز به آزمون و خطا	دشواری در پیش‌بینی نتایج کلینیکی بدون داده‌های دقیق
۳	کاهش مقاومت دارویی	طراحی داروهای اختصاصی برای حمله به میکروب‌های مقاوم	پیچیدگی مقاومت‌های ناشناخته دارویی
٤	شبیه‌سازی مؤثر	امکان مدل‌سازی رفتار مولکول‌ها و پیش‌بینی اثر آن‌ها در محیط‌های زیستی	محدودیت‌های مقیاس‌گذاری مدل‌های هوش مصنوعی
٥	بهینه‌سازی ترکیبات	طراحی ترکیبات هدفمند جهت کاهش عوارض جانبی	مدیریت داده‌های ناپایدار و نیاز به آزمایش‌های بیشتر
٦	پیشگیری	تحلیل رفتار میکروب‌ها برای شناسایی مقاومت‌های احتمالی قبل از ظهور	نیاز به ارزیابی داده‌های چندگانه از محیط‌های مختلف
۷	کاهش مصرف آنتی‌بیوتیک	توصیه هوشمند جهت کاهش مصرف غیرضروری داروها	عدم پذیرش تکنولوژی توسط برخی نهادهای درمانی

۲. چالش مقاومت آنتی‌بیوتیکی

۲.۱. گسترش مقاومت دارویی

مقاومت آنتی‌بیوتیکی به یکی از جدی‌ترین چالش‌های قرن بیست‌ویکم تبدیل شده است. این پدیده زمانی رخ می‌دهد که میکروب‌ها توانایی واکنش به داروهایی که قبلاً برای درمان آنها مؤثر بوده‌اند را از دست می‌دهند. مقاومت دارویی نه تنها بر سلامت فردی اثر منفی می‌گذارد، بلکه تهدیدی جدی برای سیستم‌های بهداشت عمومی، اقتصادی و اجتماعی در سراسر جهان ایجاد می‌کند. در شرایطی که مقاومت دارویی به سرعت در حال افزایش است، عفونت‌های ناشی از میکروب‌های مقاوم به دارو به یک بحران جهانی تبدیل شده‌اند. این وضعیت باعث شده درمان عفونت‌های ساده‌ای که پیش‌تر با داروهای پایه‌ای قابل کنترل بودند، به فرآیندی پیچیده‌تر، خطرناک‌تر و گران‌قیمت تبدیل شود. بسیاری از درمان‌های معمول برای بیماری‌هایی نظیر ذات‌الریه، عفونت‌های دستگاه ادراری یا خون، و عفونت‌های ناشی از زخم‌های جراحی، اثربخشی خود را از دست داده‌اند. [۳]

۲.۲. علل اصلی گسترش مقاومت دارویی

روند ظهور و گسترش مقاومت دارویی تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار دارد که برخی از مهم‌ترین آنها عبارت‌اند از:

۱. استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها در محیط‌های درمانی: در بسیاری از کشورها، آنتی‌بیوتیک‌ها به طور گسترده و بدون تجویز درست مصرف می‌شوند. این مسئله به انتخاب طبیعی باکتری‌های مقاوم منجر می‌شود، چرا که میکروب‌ها در برابر داروها قدرت بقای بیشتری پیدا می‌کنند. از طرف دیگر، عدم رعایت دوره درمان توسط بیماران یا تجویز اشتباه دارو برای بیماری‌های غیرعفونی، همچون عفونت‌های ویروسی، نیز شدت این معضل را افزایش داده است.

۲. مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در دامداری و کشاورزی:یکی دیگر از عوامل مهم در گسترش مقاومت دارویی، استفاده گسترده از آنتی‌بیوتیک‌ها در دامداری برای جلوگیری از بیماری یا تسریع رشد دام‌ها است. این داروها از طریق زنجیره غذایی انسان و محیط زیست منتشر شده و باعث تکامل میکروب‌های مقاوم می‌شوند.

۳. تکامل بیولوژیکی و جهش‌های ژنتیکی میکروب‌ها:باکتری‌ها با سرعت شگرفی تکامل یافته و مکانیسم‌های مقاومتی جدیدی برای مقابله با داروهای مختلف ایجاد می‌کنند. این تکامل از طریق جهش‌های ژنتیکی، انتخاب طبیعی و تبادل ژنتیکی بین باکتری‌ها، سبب مقاومت گسترده‌تر و شدیدتر در برابر داروهای موجود می‌شود.

٤. عدم سرمایه‌گذاری مناسب در توسعه داروهای جدید:کاهش سرمایه‌گذاری در بخش توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها طی دهه‌های گذشته، به دلیل چالش‌های اقتصادی و فنی، سبب شده تولید داروهای جدید نتواند پاسخ مناسبی به افزایش مقاومت دارویی ارائه کند.

۵. عدم رعایت دستورالعمل‌های پیشگیری و کنترل عفونت: به ویژه در کشورهای با درآمد پایین یا متوسط، ضعف در کنترل محیط‌های بیمارستانی و عدم رعایت اصول بهداشتی، بستر مناسبی برای گسترش باکتری‌های مقاوم فراهم کرده است.

۲.۳. پیامدهای گسترش مقاومت دارویی

با افزایش مقاومت دارویی در سراسر جهان، پیامدهای چشم‌گیر این معضل خود را در زمینه‌های بهداشتی، اقتصادی و اجتماعی نمایان کرده‌اند.

۱. پیامدهای بهداشتی: مقاومت دارویی سبب شده بسیاری از درمان‌هایی که پیش‌تر با موفقیت اجرا می‌شدند، شکست خورده یا به روش‌های پیچیده‌تر نیاز پیدا کنند. در نتیجه، نرخ بستری طولانی‌تر و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های مقاوم افزایش یافته است. بسیاری از بیماران برای درمان بیماری‌های ساده مجبور به دریافت داروهای قوی‌تر با عوارض جانبی بالا هستند.
۲. پیامدهای اقتصادی: هزینه‌های درمانی ناشی از مقاومت دارویی، شامل طولانی‌تر شدن زمان بستری، نیاز به تجهیزات و آزمایش‌های پیشرفته‌تر، و استفاده از داروهای گران‌قیمت‌تر، فشار زیادی بر نظام‌های بهداشتی وارد آورده است. علاوه بر این، افزایش سطح مقاومت دارویی، هزینه‌های غیرمستقیمی نظیر افت بهره‌وری اقتصادی و کاهش کیفیت زندگی را نیز پدید آورده است.
۳. پیامدهای اجتماعی: عفونت‌های مقاوم به درمان، کیفیت زندگی بیماران و جامعه را به شدت کاهش داده و موجب ترس و نگرانی در میان مردم شده است. بیماران مبتلا به بیماری‌های مقاوم معمولاً از مشکلات روانی و اجتماعی نظیر انزوا یا استرس ناشی از هزینه‌های بالا و ناکامی درمان‌ها رنج می‌برند. [۴]

۲.۴. جنگ علیه مقاومت دارویی

مقابله با مقاومت دارویی مستلزم اقدامات جامع و تلفیق روش‌های گوناگون در سطح محلی و جهانی است. تاکنون مداخلاتی نظیر:

- افزایش آگاهی عمومی درباره خطرات مقاومت دارویی و اهمیت تجویز صحیح داروها
- آموزش به متخصصان سلامت درباره تجویز صحیح آنتی‌بیوتیک‌ها
- نظارت بر مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها در کشاورزی و دامداری
- توسعه داروهای جدید و روش‌های جایگزین درمانی

به عنوان اقدامات ضروری برای کاهش مقاومت دارویی اجرایی شده‌اند. با این حال، برای دستیابی به نتایج بلندمدت، این اقدامات باید با نوآوری‌های علمی همراه شوند. پیشرفت‌های اخیر در حوزه فناورانه، نظیر استفاده از فناوری‌های مبتنی بر هوش مصنوعی و یادگیری ماشین در کشف دارو، امیدهای تازه‌ای برای حل این بحران فراهم کرده‌اند.

جدول ۲: پیشنهادات برای آینده هوش مصنوعی در داروسازی

ردیف	موضوع	شرح
۱	سرمایه‌گذاری در جمع‌آوری داده‌ها	ایجاد پایگاه‌های داده جامع برای ترکیبات شیمیایی، مکانیسم‌های مقاومت میکروبی، و عملکرد داروها
۲	استانداردسازی داده‌ها	تدوین اصول مشترک برای به اشتراک‌گذاری داده‌ها در سطح ملی و بین‌المللی
۳	طراحی الگوریتم‌های پیشرفته	توسعه الگوریتم‌های شفاف‌تر و دقیق‌تر برای تحلیل سیستم‌های زیستی و مولکولی
٤	افزایش شبیه‌سازی‌های دقیق	طراحی شبیه‌سازهایی که بتوانند اثرات بلندمدت داروها و پیش‌بینی مقاومت دارویی را با دقت بالا مدل‌سازی کنند
٥	همکاری‌های بین‌المللی	برگزاری کنفرانس‌ها و پروژه‌های مشترک برای تبادل داده‌ها و الگوریتم‌ها
٦	آموزش نیروی انسانی متخصص	تربیت نیروی متخصص در حوزه هوش مصنوعی، علم داده، و داروسازی
۷	پیشگیری از مقاومت	طراحی ابزارهای پایش و مانیتورینگ مقاومت‌های دارویی در بیمارستان‌ها
۸	ایجاد استراتژی‌های جدید درمان	طراحی مولکول‌های چندمنظوره که بتوانند مسیرهای مقاومت میکروبی را به طور کامل مسدود کنند
۹	توسعه قانونی و اخلاقی	تنظیم چارچوب‌های قانونی برای استفاده مسئولانه از هوش مصنوعی در پزشکی
۱۰	حمایت از استارت‌آپ‌ها	تسهیل فرآیند سرمایه‌گذاری در استارت‌آپ‌های داروسازی که از هوش مصنوعی برای طراحی داروهای نوآورانه استفاده می‌کنند

۲.۵. ضرورت نوآوری و همکاری جهانی

نوآوری در کشف داروهای جدید برای مقابله با مقاومت دارویی حیاتی است. فناوری‌های پیشرفته‌ای نظیر مدل‌های هوش مصنوعی، امکان بررسی سریع‌تر و دقیق‌تر ترکیبات مولکولی را فراهم کرده‌اند و راه‌حل‌های مؤثرتری برای غلبه بر چالش مقاومت دارویی پیشنهاد می‌دهند. علاوه بر این، همکاری‌های بین‌المللی و تبادل اطلاعات در سطح جهانی، فرصت‌های جدیدی برای جلوگیری از گسترش مقاومت فراهم کرده و نقشی کلیدی در طراحی سیاست‌های پیشگیرانه و درمانی ایفا می‌کنند. در نهایت، موفقیت در این مبارزه نیازمند همکاری بین پژوهشگران، صنایع داروسازی، دولت‌ها و مردم است تا همگی بتوانند به پیشگیری، کنترل و درمان مؤثر این بحران دست یابند. مقاومت دارویی چالشی بزرگ است، اما با تلاش گروهی می‌توان گام‌های بلندی در جهت کاهش اثرات آن و ارتقای سلامت عمومی برداشت.

۳. نقش هوش مصنوعی در کشف آنتی‌بیوتیک‌ها

۳.۱. تحلیل رفتار میکروبی

یکی از مهم‌ترین کاربردهای هوش مصنوعی در حوزه کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، توانایی آن در تحلیل رفتار میکروب‌ها در برابر ترکیبات مختلف آنتی‌بیوتیکی است. فرآیند تحلیل رفتار میکروبی، شامل مراحل حیاتی و پیچیده‌ای می‌شود که به کمک الگوریتم‌های پیشرفته یادگیری ماشین و یادگیری عمیق انجام می‌گیرد. این مراحل به شرح زیر هستند:

۱. جمع‌آوری و پردازش داده‌های شیمیایی: اولین مرحله در فرآیند کشف آنتی‌بیوتیک با استفاده از هوش مصنوعی، گردآوری حجم وسیعی از داده‌های مرتبط با ترکیبات شیمیایی است. این داده‌ها شامل اطلاعات مربوط به ساختار مولکولی، ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی، و اثرات ضدمیکروبی بالقوه ترکیبات گوناگون هستند. پایگاه‌های داده مرتبط با پژوهش‌های دارویی، از جمله منابعی هستند که فرم‌های خام و پردازش نشده از داده‌ها را در اختیار برنامه‌های هوش مصنوعی قرار می‌دهند. فناوری‌های پیشرفته AI سپس این داده‌ها را پردازش کرده و الگوهایی را استخراج می‌کنند که در فرآیند کشف و توسعه ترکیبات جدید مورد استفاده قرار می‌گیرند.

۲. طبقه‌بندی ترکیبات مؤثر و تحلیل خواص ضدمیکروبی: یکی از ویژگی‌های مهم AI، توانایی در شناسایی الگوها و تمایز میان ترکیبات شیمیایی مؤثر و غیر مؤثر است. الگوریتم‌های پیشرفته طبقه‌بندی، که بر پایه شبکه‌های عصبی عمیق طراحی شده‌اند، قادرند ترکیبات شیمیایی که پتانسیل ضدمیکروبی بالایی دارند را از میان هزاران گزینه بررسی کنند. این الگوریتم‌ها با استفاده از جامعه داده‌ای گسترده، رفتار میکروب‌ها در برابر ترکیبات شیمیایی مختلف را تحلیل کرده و ترکیباتی که بیشترین عملکرد را در مقابله با عفونت‌های مقاوم نشان می‌دهند، شناسایی می‌کنند.

۳. مدل‌سازی ساختار مولکولی و پیش‌بینی اثربخشی: هوش مصنوعی می‌تواند به کمک مدل‌سازی سه‌بعدی، ساختار مولکولی ترکیبات شیمیایی را به‌طور دقیق شبیه‌سازی کند و مکانیزم‌های تأثیرگذاری مولکول‌ها بر میکروب‌ها را پیش‌بینی کند. این فرآیند شامل بررسی پیوندهای میان اتم‌ها، خواص الکترونی مولکول‌ها، و نحوه اتصال به پروتئین‌ها و دیگر ساختارهای میکروبی است. این مدل‌سازی و پیش‌بینی به دانشمندان کمک می‌کند تا ترکیباتی که بیشترین پتانسیل را برای نفوذ به سلول میکروبی و ایجاد اختلال در فعالیت‌های آن دارند، شناسایی کنند. در نتیجه، احتمال موفقیت در آزمایش عملی این ترکیبات به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد، و محققان زمان و هزینه کمتری را صرف گزینه‌هایی می‌کنند که احتمالاً مؤثر نباشند.

٤. سازگاری با داده‌های واقعی: هوش مصنوعی قادر است داده‌های به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها و شرایط واقعی را با داده‌های نظری تطبیق داده و مدل پیش‌بینی‌کننده را به‌طور پیوسته بهبود دهد. این ویژگی باعث می‌شود که روند تحلیل رفتار میکروبی به‌طور مداوم دقیق‌تر شود و در نتیجه، نتایج حاصل از فرآیند کشف داروها قابل اعتمادتر شوند. [۵]

این فناوری نه تنها به شناسایی مؤثرترین ترکیبات موجود کمک می‌کند بلکه مسیرهای جدیدی برای کشف دارو و بررسی رفتار میکروب‌ها ارائه می‌دهد که تا پیش از این در دسترس نبودند. مزایای این قابلیت‌ها شامل افزایش سرعت کشف دارو،

کاهش آزمایش‌های غیرضروری و حذف هزینه‌های اضافی مرتبط با روش‌های سنتی است. به کمک تجزیه و تحلیل دقیق داده‌ها، هوش مصنوعی می‌تواند پیشرفت‌هایی را در حوزه‌هایی نظیر کشف درمان برای بیماری‌های مقاوم به دارو ارائه دهد که تاکنون دشوار یا حتی غیرممکن بوده است.

۳.۲. کشف کلاس‌های جدید آنتی‌بیوتیک‌ها

هوش مصنوعی، به کمک توانمندی‌های خود در پردازش و تحلیل سریع داده‌ها، امکان کشف کلاس‌های کاملاً جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها را فراهم کرده است؛ دستاوردی که در دهه‌های گذشته، چالش عمده‌ای برای محققان و صنایع دارویی محسوب می‌شد. برای بیش از نیم قرن، دانشمندان با محدودیت‌های زیادی در کشف کلاس‌های جدید آنتی‌بیوتیک‌ها مواجه بودند. اما با ظهور هوش مصنوعی، این محدودیت‌ها به میزان قابل توجهی کاهش یافته‌اند و پیشرفت‌هایی قابل توجه در این زمینه حاصل شده است.

۳.۳. مثال بارز: کشف آنتی‌بیوتیک جدید با نام "هالیسین"

یکی از برجسته‌ترین دستاوردهای هوش مصنوعی در کشف آنتی‌بیوتیک‌ها، کشف آنتی‌بیوتیک جدیدی به نام "هالیسین" بود. این دارو که توانایی مقابله با عفونت‌های مقاوم به چند دارو مانند MRSA (استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین) را داراست، حاصل استفاده از الگوریتم‌های پیشرفته AI برای بررسی هزاران ترکیب شیمیایی است. فرآیند کشف این ترکیب، نشانگر این واقعیت است که هوش مصنوعی می‌تواند به گونه‌ای مؤثر و سریع ترکیباتی را پیدا کند که در فرآیندهای سنتی کشف دارو معمولاً نادیده گرفته می‌شدند.

۳.۴. روش کار هوش مصنوعی در کشف این دارو

هوش مصنوعی با استفاده از یک مدل یادگیری ماشینی پیشرفته، داده‌های مربوط به بیش از ۲۵۰۰ ترکیب شیمیایی را تحلیل کرد و توانست ترکیباتی را که احتمالاً اثر ضدمیکروبی قابل توجه دارند، شناسایی کند. این مدل، بر اساس ویژگی‌هایی نظیر ساختار مولکولی، میزان ایمنی، و توان نفوذ به سلول‌های میکروبی، دسته‌بندی کاملی از ترکیبات ارائه داد و در نهایت منجر به کشف این داروی خاص شد. "هالیسین" نه تنها توانست عفونت‌های مقاوم به درمان را مهار کند، بلکه نشان داد داروهای حاصل از تحلیل‌های AI، دارای ویژگی‌های منحصر به فردی هستند که قبلاً در ترکیبات مشابه دیده نشده بودند. [۶]

۳.۵. گسترش کلاس‌های دارویی

هوش مصنوعی، به‌ویژه در کشف کلاس‌های جدیدی از آنتی‌بیوتیک‌ها، نقش حیاتی ایفا می‌کند. این فناوری قادر است ترکیباتی را شناسایی کند که با مکانیزم‌های کاملاً نوین عمل می‌کنند و در نتیجه، به جای استفاده از مکانیسم‌های تکراری

(که منجر به سرعت بالای مقاومت می‌شود)، مسیرهای تازه‌ای برای مقابله با بیماری‌های مقاوم باز شود. برای مثال، برخی از داروهای کشف‌شده به کمک AI قادرند سیستم‌های ژنتیکی میکروب‌ها را هدف قرار دهند، در حالی که داروهای قبلی معمولاً بر سازوکارهای سلولی تمرکز داشتند.

۳.۶. مزایای کشف کلاس‌های جدید

- کاهش سرعت مقاومت میکروبی به داروها
- افزایش گزینه‌های درمانی برای بیماری‌های مقاوم
- ارائه درمان‌های پایدارتر و کم‌عوارض‌تر
- کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌های موجود و جلوگیری از استفاده بی‌رویه [۷]

هوش مصنوعی نه تنها توانسته دوره جدیدی از کشف داروهای ضدمیکروبی را آغاز کند، بلکه فرآیندهای نوآورانه‌ای را در صنعت داروسازی به وجود آورده که به کمک آن، می‌توان با چالش‌های مقاومت دارویی به شکلی مؤثر مقابله کرد. با پیشرفت‌های بیشتر در این حوزه، انتظار می‌رود که AI به عنوان عنصر کلیدی در کاهش بحران مقاومت آنتی‌بیوتیکی نقش‌آفرینی کند.

جدول ۳: مراحل مدل‌سازی هوش مصنوعی برای کشف دارو

ردیف	مرحله	فعالیت‌های کلیدی	مزایا	چالش‌ها
۱	جمع‌آوری داده‌ها	جمع‌آوری اطلاعات مرتبط با ساختار مولکول‌ها، رفتار میکروبی، و اطلاعات کلینیکی	ایجاد پایگاه داده جامع	هزینه و زمان‌بر بودن جمع‌آوری
۲	آموزش الگوریتم‌ها	استفاده از مدل‌های یادگیری ماشین و شبکه‌های عصبی برای شناسایی الگوها	پیش‌بینی دقیق‌تر و سریع‌تر اثرات دارو	نیاز به منابع سخت‌افزاری قوی
۳	تحلیل مولکولی	شبیه‌سازی ساختارهای مولکولی و تعاملات بین مولکول و میکروارگانیسم‌ها	شناسایی رفتار مولکول در محیط زیستی	محدودیت شبیه‌سازی رفتارهای پیچیده
٤	پیش‌بینی مقاومت	تحلیل ویژگی‌های مقاومت میکروبی و طراحی ترکیبات ضد مقاومت	جلوگیری از توسعه مقاومت	ناپایداری داده‌ها در شرایط مختلف

۵	طراحی مولکولی نوین	ایجاد مولکول‌های هدفمند که فقط بر میکروب‌های مقاوم اثرگذار هستند	کاهش عوارض جانبی و بهبود اثربخشی	محدودیت در طراحی مولکول‌های پیچیده
٦	آزمایش‌های بالینی	آزمایش ترکیبات پیشنهادی بر روی وضعیت‌های واقعی و مدل‌های انسانی	تعیین دقیق ایمنی و اثربخشی داروها	پرهزینه بودن آزمایش‌های بالینی
۷	ارزیابی بلندمدت	ارزیابی اثرات بلندمدت دارو و شبیه‌سازی استفاده گسترده از ترکیبات طراحی‌شده	بهبود نتایج استفاده و افزایش ماندگاری داروها	کمبود داده‌های بلندمدت
۸	بهبود فرآیند	اصلاح الگوریتم‌ها بر اساس نتایج آزمایش‌های آزمایشگاهی و بالینی	افزایش کیفیت نهایی فرآیندهای مدل‌سازی	نیاز به تعامل مداوم میان تیم‌های تحقیقاتی

۴. کاربردهای هوش مصنوعی در کاهش مقاومت دارویی

۴.۱. شناسایی اهداف دارویی جدید

یکی از مهم‌ترین کاربردهای هوش مصنوعی در مقابله با مقاومت دارویی، شناسایی اهداف مولکولی جدید در میکروب‌ها برای حملات دارویی است. این فناوری می‌تواند با تجزیه و تحلیل ژنوم میکروب‌ها، مسیرهای زیستی و مولکولی خاصی را که برای بقا یا تکامل باکتری‌ها ضروری هستند، شناسایی کند. به کمک تکنیک‌های پیشرفته نظیر یادگیری ماشین، امکان غربالگری هزاران ژن و مولکول در مدت زمان کوتاه فراهم می‌شود که به طور قابل توجهی سرعت کشف اهداف جدید درمانی را افزایش می‌دهد.

۴.۲. نحوه کار هوش مصنوعی در شناسایی اهداف جدید

الگوریتم‌های هوش مصنوعی قادرند داده‌های حاصل از آزمایش‌های ژنومیک، ترانسکریپتومیک، و پروتئومیک را پردازش کنند تا الگوهایی را که نشان‌دهنده نقاط ضعف میکروب‌ها هستند، شناسایی کنند. برای مثال، برخی از این الگوریتم‌ها می‌توانند پروتئین‌های حیاتی باکتری‌ها را که در فرآیندهای مانند رشد، تقسیم سلولی، یا مقاومت در برابر فشارهای خارجی نقش دارند، هدف قرار دهند. با کشف این نقاط ضعف، داروهایی طراحی می‌شوند که بتوانند مستقیماً این پروتئین‌ها را غیر فعال کنند و به این ترتیب مانع از تکثیر یا بقای باکتری شوند.

۴.۳. مثال: کشف اهداف ضدمیکروبی در باکتری‌های مقاوم بیمارستانی

در سال‌های اخیر، هوش مصنوعی توانسته به دانشمندان در شناسایی اهداف جدید برای مقابله با باکتری‌های مقاوم خطرناک مانند اسینتوباکتر بومانی کمک کند. این باکتری که یکی از عوامل اصلی عفونت‌های بیمارستانی است، به دلیل توانایی بالای مقاومت در برابر دارو، مشکلات فراوانی در درمان بیماران ایجاد کرده است. هوش مصنوعی با تجزیه و تحلیل ژنوم این باکتری، توانسته مسیرهای زیستی حساس و پروتئین‌های کلیدی را شناسایی کند که برای طراحی دارو علیه این میکروب‌ها مورد استفاده قرار گرفته‌اند. دستاوردهای مشابه در مقابله با سایر باکتری‌های مقاوم مانند کلستریدیوم دیفیسیل و استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) نیز حاصل شده است. [۸]

۴.۴. مزایای استفاده از هوش مصنوعی در شناسایی اهداف:

- افزایش دقت در انتخاب اهداف مولکولی
- کاهش زمان مورد نیاز برای شناسایی اهداف مناسب
- امکان کشف اهدافی که در روش‌های سنتی معمولاً نادیده گرفته می‌شوند
- شناسایی ترکیباتی با اثربخشی بالا بر سلول‌های مقاوم [۹]

۴.۵. بهینه‌سازی داروهای موجود

هوش مصنوعی تنها در زمینه کشف داروهای جدید کاربرد ندارد، بلکه می‌تواند بهینه‌سازی فرمولاسیون داروهای موجود را نیز بهبود بخشد. بسیاری از داروهایی که در حال حاضر در درمان عفونت‌ها استفاده می‌شوند، به دلیل تکامل میکروب‌ها به سرعت اثربخشی خود را از دست داده و در معرض مقاومت قرار گرفته‌اند. هوش مصنوعی با بررسی ساختار مولکولی این داروها و تجزیه و تحلیل رفتار میکروب‌های مقاوم در برابر آنها، امکان تغییراتی را در ترکیبات دارویی فراهم می‌کند که اثربخشی آنها را افزایش و طول عمر درمانی‌شان را حفظ کند.

۴.۶. فرآیند بهینه‌سازی دارو به کمک [۱۰]

هوش مصنوعی از مدل‌های پیشرفته مولکولی و الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای پیش‌بینی تغییرات لازم در ساختار داروها استفاده می‌کند. این پیش‌بینی‌ها معمولاً بر پایه اطلاعات حاصل از:

- نحوه ارتباط دارو با هدف مولکولی در باکتری
- رفتار دارو در بدن بیمار (فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک)
- میزان مقاومت باکتری‌ها در طول زمان

این فرآیند به داروسازان اجازه می‌دهد که با دقت بیشتری ساختار شیمیایی دارو را تغییر دهند تا نه تنها اثر درمانی آن بهبود یابد، بلکه خطر مقاومت باکتری‌ها به حداقل برسد. [۱۰]

۴.۷. مثال: افزایش طول عمر اثرگذاری داروها

یکی از کاربردهای موفق هوش مصنوعی، بهبود عملکرد داروهای موجود در برابر باکتری‌های مقاوم به درمان بوده است. دارویی مانند وانکومایسین که به عنوان یکی از آخرین گزینه‌های درمانی برای عفونت‌های ناشی از انتروکوکوس فکالیس مقاوم به وانکومایسین شناخته شده است، به کمک هوش مصنوعی به‌روزرسانی شده و ویژگی‌های ضدمیکروبی آن تقویت شده است. این دارو به واسطه اصلاحات مولکولی که با الگوریتم‌های محاسباتی پیش‌بینی شده، توانسته اثربخشی بیشتری نشان دهد و احتمال مقاومت باکتری‌ها در برابر آن کاهش پیدا کند.

۴.۸. مزایای بهینه‌سازی داروها با هوش مصنوعی:

- افزایش قدرت اثرگذاری داروها در مقابله با میکروب‌های مقاوم
- کاهش احتمال مقاومت مجدد باکتری‌ها
- کاهش عوارض جانبی با اصلاح فرمولاسیون دارویی
- صرفه‌جویی در زمان و هزینه‌های تحقیق و توسعه

۴.۹. طراحی ترکیبات چنددارویی

یکی دیگر از کاربردهای کلیدی هوش مصنوعی در کاهش مقاومت دارویی، طراحی ترکیبات چنددارویی است. مقاومت میکروبی اغلب زمانی رخ می‌دهد که میکروب‌ها در مقابل یک نوع داروی خاص تطبیق پیدا می‌کنند. برای مقابله با این مشکل، محققان از ترکیبات چنددارویی استفاده می‌کنند که بتوانند چندین مسیر زیستی یا مولکولی را به طور همزمان هدف قرار دهند. هوش مصنوعی در این زمینه نقش بسیار حیاتی ایفا کرده است.

۴.۱۰ نحوه کار AI در طراحی ترکیبات چنددارویی

هوش مصنوعی می‌تواند اثرات متقابل داروها بر یکدیگر و نحوه تأثیرگذاری آنها بر سلول‌های میکروبی را شبیه‌سازی کند. این شبیه‌سازی‌ها شامل پیش‌بینی اثربخشی ترکیبات مختلف و بررسی عوارض جانبی احتمالی است. بر اساس این اطلاعات، هوش مصنوعی قادر است ترکیباتی را پیشنهاد دهد که نه تنها اثرگذاری ضدمیکروبی بالاتری دارند بلکه از طریق کاهش مقاومت، اثربخشی طولانی‌مدت‌تری نیز ارائه می‌دهند.

در درمان بیماری‌هایی نظیر سل مقاوم به دارو (MDR-TB)، هوش مصنوعی با پیشنهاد ترکیب‌هایی از داروها نظیر ایزونیازید، ریفامپین، پیرازینامید و سایر عوامل تقویت‌کننده، توانسته نتایج قابل توجهی در مهار میکروب‌ها و کاهش مقاومت دارویی به دست آورد. این رویکرد نه تنها عفونت‌های سل مقاوم را تا حد زیادی کاهش داده بلکه باعث شده درمان با میزان مصرف کمتری از هر دارو انجام شود که خطر عوارض جانبی را نیز کم کرده است. [۱۱]

۴.۱۱. مزیت‌های استفاده از ترکیبات چندداروییِ به کمک ...:

- افزایش اثربخشی درمان بر میکروب‌های مقاوم
- کاهش مصرف هر دارو به تنهایی و کاهش احتمال مقاومت
- درمان عفونت‌های پیچیده با کمترین عوارض جانبی

هوش مصنوعی، با فراهم کردن ابزارهای پیشرفته برای شناسایی اهداف جدید، بهینه‌سازی داروهای موجود، و طراحی ترکیبات چندداروییِ، نقش برجسته‌ای در مبارزه با مقاومت دارویی ایفا کرده است. این فناوری نه تنها توانسته پیشرفت سریع‌تری در روند تحقیقات دارویی ایجاد کند، بلکه به شکل قابل توجهی مسیر مقابله با بحران مقاومت میکروبی را تسهیل کرده است. انتظار می‌رود با گسترش استفاده از هوش مصنوعی در این حوزه، جامعه جهانی بتواند به روش‌های پایدارتر و مؤثرتری برای مقابله با مقاومت دارویی دست یابد.

۵. فرآیند مدل‌سازی هوش مصنوعی برای کشف دارو

فرآیند مدل‌سازی هوش مصنوعی در حوزه کشف دارو، یکی از پیشرفته‌ترین و پیچیده‌ترین روش‌هایی است که می‌تواند منجر به تسریع روند کشف ترکیبات جدید با ویژگی‌های درمانی شود. این فرآیند شامل مراحل متعددی است که از جمع‌آوری و پردازش داده‌ها گرفته تا پیش‌بینی عملکرد ترکیبات و آزمایش‌های عملی را در بر می‌گیرد. به کمک این تکنیک‌ها، هوش مصنوعی قادر است چالش‌های مربوط به هزینه‌ها، زمان طولانی، و پیچیدگی‌های علمی موجود در روش‌های سنتی کشف دارو را کاهش دهد.

۵.۱. مراحل اصلی:

۱. آموزش مدل‌های یادگیری ماشین

آموزش مدل‌های هوش مصنوعی اولین قدم در این فرآیند محسوب می‌شود. این مدل‌ها با استفاده از داده‌های گسترده‌ای آموزش داده می‌شوند که اطلاعات مربوط به ترکیبات شیمیایی، ساختار مولکولی، رفتار میکروبی، و حتی داده‌های زیستی مرتبط با انسان یا میکروب‌ها را در اختیار دارند. حجم داده‌های ورودی می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

- پایگاه‌های داده دارویی که اطلاعاتی در مورد ترکیبات شیمیایی موجود و اثر آن‌ها بر میکروب‌ها دارند.
- داده‌های حاصل از آزمایشات قبلی در زمینه خواص ضدمیکروبی مولکول‌ها.
- داده‌های ژنتیکی و مکانیسم‌های مقاومت میکروبی.

در این مرحله، الگوریتم‌هایی مانند یادگیری عمیق (Deep Learning) و یادگیری ماشین (Machine Learning) مورد استفاده قرار می‌گیرند تا عملیات شناسایی الگوها و روابط میان داده‌ها انجام شود. مدل‌های ماشین با استفاده از داده‌های آموزشی خود، توانایی پیش‌بینی رفتار ترکیبات جدید را به دست می‌آورند. این فرایند نیازمند دقت فراوان در انتخاب داده‌های ورودی و طراحی شبکه‌های عصبی پیشرفته است تا بیشترین دقت در شناسایی ترکیبات دارویی حاصل شود.

۲. تحلیل ساختارهای مولکولی

در مرحله دوم، مدل‌های هوش مصنوعی ساختارهای مولکولی ترکیبات شیمیایی را به‌طور دقیق تجزیه و تحلیل می‌کنند تا مولکول‌هایی با پتانسیل بالا برای فعالیت ضدمیکروبی شناسایی شوند. این تحلیل مستلزم استفاده از روش‌های محاسباتی، مانند شبیه‌سازی‌های مولکولی، طراحی گراف‌های شیمیایی، و پیش‌بینی رفتار مولکول‌ها در برابر سلول‌های میکروبی است.

تکنیک‌های مورد استفاده برای تحلیل ساختار:

- شبکه‌های عصبی گرافیکی (Graph Neural Networks): این شبکه‌ها، داده‌های ساختاری مولکول‌ها را به شکل گراف‌هایی که پیوندهای شیمیایی و روابط اتم‌ها را نشان می‌دهند، پردازش می‌کنند. شبکه‌های عصبی گرافیکی قادرند با دقت بالا، ترکیباتی را که دارای خاصیت ضدمیکروبی بالقوه هستند شناسایی کنند.
- مدل‌های یادگیری عمیق: این مدل‌ها از ساختارهای سه‌بعدی مولکول‌ها برای پیش‌بینی رفتار آن‌ها استفاده می‌کنند. به‌عنوان مثال، مدل‌های سه‌بعدی از خواص الکترونی مولکول‌ها و نحوه تعامل آن‌ها با سلول‌های میکروبی برای ارزیابی احتمال موفقیت دارو انجام می‌شود. [۱۲]

نتایج حاصل از این تحلیل‌ها شامل پاسخ به سوالاتی مانند "آیا مولکول می‌تواند به سلول مقاوم نفوذ کند؟" یا "کدام مکانیسم مولکولی در تاثیرگذاری دارو مؤثر است؟" می‌شود.

۳. پیش‌بینی اثربخشی مولکول‌ها

در مرحله سوم، مدل‌های آموزش‌دیده توسط هوش مصنوعی اثربخشی ترکیبات پیش‌بینی‌شده را ارزیابی می‌کنند. این پیش‌بینی شامل بررسی موارد زیر است:

- قدرت ترکیب در مهار رشد یا نابودی میکروب.
- میزان مقاومت احتمالی میکروب‌ها در برابر ترکیب.
- ایمنی استفاده از ترکیب در بدن انسان.

هوش مصنوعی با شبیه‌سازی شرایط واقعی در بدن انسان یا در کلونی‌های میکروبی، رفتار ترکیبات پیشنهادی را در شرایط مختلف آزمایش می‌کند. پیش‌بینی‌هایی که در این مرحله به‌دست می‌آید به محققان کمک می‌کند تنها ترکیبات مؤثر را وارد مراحل آزمایشگاهی کنند.

۴. آزمایشات آزمایشگاهی

پس از انتخاب ترکیبات مولکولی پیش‌بینی‌شده توسط مدل‌های هوش مصنوعی، مرحله آزمایشات آزمایشگاهی آغاز می‌شود. در این مرحله، ترکیبات پیشنهادی تحت آزمایش‌های فیزیکی و زیستی قرار می‌گیرند تا میزان اثربخشی آن‌ها بر میکروب‌ها بررسی شود. آزمایشات موارد زیر را شامل می‌شوند:

- بررسی اثر دارو بر فرآیندهای زیستی میکروب‌ها.
- ارزیابی ایمنی ترکیب در برابر سلول‌های انسانی.
- بررسی پایداری ترکیب در شرایط محیطی مختلف.

این آزمایشات معمولاً در شرایط کنترل‌شده انجام می‌شوند تا نتایج دقیق و قابل اعتمادی ارائه شود. ترکیباتی که بتوانند از این مرحله با موفقیت عبور کنند، وارد مراحل توسعه و آزمایش بالینی می‌شوند. [۱۳]

۵.۲. استفاده از شبکه‌های عصبی گرافیکی

یکی از ابزارهای کلیدی مورد استفاده در فرآیند مدل‌سازی هوش مصنوعی، شبکه‌های عصبی گرافیکی (Graph Neural Networks - GNNs) هستند. این شبکه‌ها توانایی بالایی در شبیه‌سازی مولکول‌ها و پیش‌بینی رفتار شیمیایی و زیستی آن‌ها دارند.

نحوه عملکرد شبکه‌های عصبی گرافیکی:

- این شبکه‌ها مولکول‌ها را به‌صورت گراف‌هایی که شامل نقاط (اتم‌ها) و خطوط اتصال (پیوندهای شیمیایی) هستند، نمایش می‌دهند.
- با تجزیه و تحلیل این گراف‌ها، شبکه‌های عصبی می‌توانند ویژگی‌های مختلف مولکول، مانند قدرت اتصال به سلول‌های میکروبی، پایداری در برابر شرایط محیطی، و توانایی نفوذ به غشاء میکروبی را شناسایی کنند.
- این روش به‌ویژه در کشف مولکول‌های ضدمیکروبی جدید مؤثر است، زیرا امکان پیشرفت در شناسایی ترکیبات نوآورانه‌ای که قبلاً مورد بررسی قرار نگرفته‌اند را فراهم می‌آورد.

شبکه‌های عصبی گرافیکی توانسته‌اند به دانشمندان در کاهش مقاومت دارویی و طراحی داروهای جدید کمک کنند. انعطاف‌پذیری این فناوری باعث شده تا به عنوان ابزاری کلیدی در حوزه طراحی دارو شناخته شود و قابلیت‌های شناسایی ترکیبات پیچیده شیمیایی با سرعت بالا را ممکن سازد.

۵.۳. مزایای استفاده از هوش مصنوعی در مدل‌سازی کشف دارو:

- کاهش قابل توجه زمان فرآیند کشف دارو.
- شناسایی ترکیبات مؤثرتر برای مقابله با عفونت‌های مقاوم.
- افزایش دقت در مراحل انتخاب و آزمایش ترکیبات.
- امکان تحلیل پیچیده‌ترین ترکیبات مولکولی و رفتار آن‌ها.

فرآیند مدل‌سازی هوش مصنوعی با ترکیب تکنولوژی‌های پیشرفته مانند شبکه‌های عصبی گرافیکی و یادگیری ماشین، توانسته است انقلابی در حوزه طراحی داروهای ضدمیکروبی ایجاد کند. این فناوری نه تنها در کشف داروهای نوین مؤثر بوده بلکه توانسته است جایگزینی برای روش‌های سنتی طولانی و پرهزینه در صنعت دارویی ارائه دهد.

۶. آینده هوش مصنوعی در توسعه دارو

هوش مصنوعی در حال تغییر چهره صنعت داروسازی است و نقش آن در آینده این صنعت به‌طور قابل توجهی افزایش خواهد یافت. توانمندی‌های این فناوری پیشرفته باعث شده تا مسیرهای جدید و هیجان‌انگیزی در کشف، توسعه، و بهینه‌سازی داروها باز شود. در حالی که بسیاری از چالش‌های مربوط به این حوزه همچنان بر جای خود باقی هستند، مزایای هوش مصنوعی نشان‌دهنده پتانسیلی شگفت‌انگیز برای افزایش سرعت و کارایی فرآیندهای توسعه دارویی است. [۱۴]

۶.۱. مزایا:

کاهش هزینه‌ها و زمان تحقیق و توسعه

یکی از بزرگ‌ترین مزایای استفاده از هوش مصنوعی در توسعه دارو، کاهش هزینه‌ها و زمان مورد نیاز برای مراحل مختلف تحقیق و توسعه است. به‌طور سنتی، کشف و توسعه یک داروی جدید ممکن است بیش از ۱۰ تا ۱۵ سال به طول انجامد و میلیاردها دلار هزینه داشته باشد. این فرآیند شامل غربالگری هزاران ترکیب شیمیایی، انجام آزمایش‌های پیش‌بالینی و بالینی، و در نهایت دریافت تأییدیه از مراجع قانونی است. هوش مصنوعی با خودکار کردن بسیاری از این مراحل و استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای شناسایی سریع‌تر ترکیبات مؤثر، توانسته است این هزینه‌ها و زمان‌بندی را به‌طور چشمگیری کاهش دهد. برای مثال:

- الگوریتم‌های پیشرفته می‌توانند به سرعت هزاران مولکول را شبیه‌سازی و ترکیبات مؤثر را شناسایی کنند.
- هوش مصنوعی می‌تواند آزمایش‌های ناموفق را به حداقل برساند و دانشمندان را مستقیماً به سوی ترکیباتی با بیشترین احتمال موفقیت هدایت کند.

- استفاده از مدل‌های پیش‌بینی زیستی مبتنی بر هوش مصنوعی کمک کرده تا نیاز به آزمایش‌های بالینی پرهزینه کاهش یابد.

شناسایی سریع‌تر داروهای مؤثر

یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های پزشکی مدرن، تهدید مقاومت میکروبی است. بسیاری از عفونت‌های باکتریایی و ویروسی به دلیل ایجاد مقاومت نسبت به داروهای مرسوم، درمان‌ناپذیر شده‌اند. هوش مصنوعی با توانایی خود در تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی باکتری‌ها و ویروس‌ها و شناسایی سریع اهداف دارویی جدید، می‌تواند این مشکل را تا حد زیادی کاهش دهد. تکنیک‌های نوآورانه مانند شبکه‌های عصبی عمیق و مدل‌های شبیه‌سازی مولکولی، به شناسایی ترکیبات جدید، ترکیب‌های چنددارویی و راهکارهای خلاقانه برای غلبه بر مقاومت کمک کرده‌اند. این فناوری به داروسازان اجازه می‌دهد که در مدت زمان کوتاه‌تری به ترکیباتی دست یابند که برای مقابله با بیماری‌های مقاوم به درمان مؤثرتر هستند.

کاهش مقاومت آنتی‌بیوتیکی از طریق طراحی دقیق‌تر داروها

یکی از عوامل اصلی مقاومت دارویی، استفاده غیرهدفمند از داروها است. بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌های فعلی عمدتاً با مکانیسم‌های تقریباً مشابه اثر می‌کنند، که این مسأله سرعت ارتقای مقاومت در میکروب‌ها را افزایش داده است. اما هوش مصنوعی می‌تواند امکان طراحی داروهایی را فراهم کند که با مکانیسم‌های جدید و دقیق‌تری عمل کنند.

- هوش مصنوعی قادر است تا با بررسی مسیرهای زیستی و مولکولی متفاوت، نقاط ضعف جدیدی در میکروب‌ها شناسایی کرده و داروهایی طراحی کند که بر همین نقاط ضعف تمرکز دارند.
- این داروها با استفاده از مکانیسم‌های نوین، می‌توانند فشار کمتری برای ایجاد مقاومت به میکروب‌ها تحمیل کنند.
- طراحی مولکولی دقیق‌تر همچنین می‌تواند داروهایی تولید کند که تنها بر باکتری‌ها یا سلول‌های عفونی اثر داشته باشند، بدون تخریب یا آسیب به سلول‌های سالم بدن.

بهینه‌سازی فرآیندهای تولید

هوش مصنوعی نه‌تنها در کشف داروها بلکه در بهینه‌سازی فرآیند تولید نیز نقش دارد. با استفاده از الگوریتم‌های محاسباتی، شرکت‌های داروسازی می‌توانند فرآیندهای تولید را بهینه کنند و زمان و هزینه‌های لجستیکی را کاهش دهند. فناوری‌های مبتنی بر AI در این زمینه شامل پیش‌بینی عملکرد دستگاه‌ها، جلوگیری از خرابی خطوط تولید، و کاهش ضایعات شیمیایی است.

۶.۲. چالش‌ها:

نیاز به داده‌های باکیفیت و گسترده‌تر

یکی از چالش‌های اساسی در استفاده از هوش مصنوعی، نیاز آن به داده‌های بزرگ و باکیفیت است. موفقیت الگوریتم‌های هوش مصنوعی بستگی به حجم و تنوع داده‌هایی دارد که آن‌ها را تغذیه می‌کنند. همچنین، این داده‌ها باید دقیق و تمیز باشند تا نتایج حاصل از پیش‌بینی‌ها قابل اعتماد باشد. با این حال:

- بسیاری از داده‌های تحقیقاتی محرمانه هستند یا به‌راحتی در دسترس نیستند.
- داده‌های موجود اغلب ناقص بوده و برای استفاده مستقیم توسط AI نیاز به پیش‌پردازش زیاد دارند.
- داده‌های زیادی تحت استانداردهای متفاوت ذخیره شده‌اند و ادغام این داده‌ها با هم چالش‌برانگیز است.

محدودیت‌های فناوری فعلی در مقیاس‌پذیری

اگرچه هوش مصنوعی در کشف داروها دستاوردهای بزرگی داشته، اما هنوز مقیاس‌پذیری کافی برای حل تمام نیازهای صنعت داروسازی را ندارد. دلیل این امر شامل:

- محدودیت در قدرت محاسباتی برای پردازش داده‌های بزرگ و پیچیده.
- عدم توانایی برخی مدل‌های AI در پیش‌بینی با دقت نزدیک به واقعیت برای سیستم‌های زیستی بسیار پیچیده.
- ناپایداری در شبیه‌سازی شرایط واقعی بدن انسان در مدل‌های محاسباتی.

با وجود این مشکلات، پیشرفت‌های مداوم در حوزه‌های سخت‌افزاری و الگوریتم‌های AI می‌تواند این محدودیت‌ها را کاهش دهد.

مسائل اخلاقی و قانونی مرتبط با کاربردهای هوش مصنوعی در حوزه پزشکی

برخی نگرانی‌ها در مورد استفاده گسترده از هوش مصنوعی در توسعه دارو وجود دارند که به مسائل اخلاقی و قانونی مربوط می‌شوند. این نگرانی‌ها عبارتند از:

- شفافیت الگوریتم‌ها: بسیاری از الگوریتم‌های هوش مصنوعی غیرشفاف یا شبیه به یک "جعبه سیاه" هستند. این موضوع باعث می‌شود که درک دقیق از نحوه تصمیم‌گیری این الگوریتم‌ها سخت باشد.
- حریم خصوصی داده‌ها: استفاده از داده‌های بالینی و مولکولی بیمارستانی برای آموزش مدل‌های AI ممکن است مشکلاتی در زمینه حفظ حریم خصوصی بیماران ایجاد کند.
- حقوق مالکیت معنوی: سوالاتی در مورد حقوق معنوی الگوریتم‌ها و داروهای طراحی‌شده توسط AI به‌وجود آمده است که وضعیت قانونی آن‌ها همچنان مشخص نیست.

- امنیت و خطای احتمالی: اشتباهات ناشی از پیش‌بینی‌های نادرست AI می‌تواند نتایج خطرناکی در آزمایش‌های بالینی یا تجویز دارو ایجاد کند. [۱۵]

۶.۳. چشم‌انداز آینده

با پیشرفت‌های روزافزون در هوش مصنوعی، می‌توان انتظار داشت که بسیاری از چالش‌های فعلی به تدریج برطرف شوند. افزایش دسترسی به داده‌ها از طریق شبکه‌های گسترده پزشکی، پیشرفت در سخت‌افزارهای محاسباتی، و شفاف‌تر شدن الگوریتم‌ها می‌توانند موانع اصلی این مسیر را کاهش دهند. در آینده، هوش مصنوعی نه‌تنها نقش اصلی در کشف داروهای جدید را ایفا خواهد کرد، بلکه به یک ابزار ضروری در توسعه درمان‌های شخصی‌سازی‌شده تبدیل می‌شود. داروهایی که دقیقاً برای ویژگی‌های زیستی فرد طراحی شده‌اند، با بیشترین اثربخشی و کمترین عوارض جانبی، خروجی‌هایی هستند که هوش مصنوعی می‌تواند در دهه‌های آتی ارائه دهد. این فناوری به پزشکان و پژوهشگران این امکان را می‌دهد که با سرعت بیشتر و دقت بالاتر به مسائل پیچیده در حوزه درمان پاسخ دهند و سطحی نوین از پزشکی را رقم بزنند.

۷. نتیجه‌گیری

مدل‌سازی و کاربرد هوش مصنوعی در تحلیل رفتار آنتی‌بیوتیکی توانسته است افق‌های تازه‌ای را در زمینه داروسازی و مقابله با معضلات جهانی مقاومت دارویی بگشاید. این فناوری توانسته به پژوهشگران و صنایع داروسازی ابزاری قدرتمند ارائه دهد تا با مشکلات پیچیده‌تری نظیر شناسایی اهداف درمانی جدید، کاهش هزینه‌ها و زمان توسعه دارو، و تحلیل رفتار پیچیده میکروب‌های مقاوم روبه‌رو شوند. هوش مصنوعی می‌تواند روند کشف دارو را متحول کند، چراکه این فناوری قادر است نه تنها داده‌های گسترده‌ای را که برای انسان تحلیل آن دشوار است پردازش کند، بلکه الگوهایی غیرقابل تشخیص برای روش‌های سنتی را نیز آشکار سازد. از طریق این مزایا، هوش مصنوعی به‌طور مستقیم در کاهش مقاومت دارویی نقش دارد، چراکه طراحی‌های هوشمندانه‌تر و هدفمندتری را برای توسعه آنتی‌بیوتیک‌ها ممکن می‌سازد. علاوه بر این، استفاده از این فناوری می‌تواند سبب پیشگیری از شکست آنتی‌بیوتیک‌های موجود و بهینه‌سازی کاربرد داروهای فعلی شود.

با وجود این پیشرفت‌ها، همچنان چالش‌هایی مانند دسترسی به داده‌های کافی، بهبود کیفیت الگوریتم‌ها، و رفع موانع اخلاقی و قانونی وجود دارد که حل آن‌ها می‌تواند مسیر پیشرفت هرچه بیشتر این فناوری را هموار کند. سرمایه‌گذاری در جمع‌آوری داده‌های جامع‌تر و طراحی استانداردهایی برای ادغام داده‌ها نقش حیاتی در گسترش کاربردهای هوش مصنوعی در علم پزشکی و داروسازی ایفا خواهد کرد.

۸. پیشنهادات برای آینده:

برای توسعه هرچه بهتر فناوری‌های هوش مصنوعی در تحلیل رفتار آنتی‌بیوتیکی و کاهش مقاومت دارویی، پیشنهادات زیر می‌تواند موثر واقع شود:

۱. سرمایه‌گذاری در جمع‌آوری و استانداردسازی داده‌ها:

- ایجاد پایگاه داده‌های باز و گسترده از اطلاعات مربوط به ساختار مولکولی داروها، مکانیسم‌های مقاومت میکروبی، و داده‌های زیستی مرتبط.
- استانداردسازی روش‌های جمع‌آوری داده‌ها در سطح جهان برای افزایش قابلیت همکاری بین پژوهشگران و کشورها.
- ایجاد همکاری‌های بین‌المللی در به اشتراک‌گذاری داده‌های محرمانه با حفظ حقوق مالکیت معنوی و حریم خصوصی.

۲. تقویت الگوریتم‌های هوش مصنوعی:

- توسعه الگوریتم‌هایی که بتوانند داده‌های پیچیده‌تر زیستی و مولکولی را به‌صورت دقیق‌تر تحلیل کنند و راهکارهایی برای چالش‌های مقیاس‌گذاری ارائه دهند.
- بهبود مدل‌های شفاف‌تر (Explainable AI) برای افزایش اعتماد به‌کاربردهای هوش مصنوعی در پزشکی و رفع نگرانی‌های اخلاقی.
- ایجاد الگوریتم‌هایی که بتوانند مکانیسم‌های مقاومت ناشناخته و تعامل دارو-میکروب را بهتر شبیه‌سازی و پیش‌بینی کنند.

۳. تمرکز بر پیشگیری و تشخیص زودهنگام مقاومت دارویی:

- استفاده از هوش مصنوعی برای طراحی ابزارهای پایش (Monitoring) و پیش‌بینی مقاومت دارویی قبل از تبدیل شدن آن به تهدید گسترده.
- ادغام ابزارهای مبتنی بر AI در مراکز درمانی برای تحلیل سریع‌تر مقاومت میکروبی در بیماران و اتخاذ روش‌های درمانی متناسب‌تر.
- کمک به شناسایی شرایط استفاده هوشمندانه‌تر از آنتی‌بیوتیک‌ها برای کاهش احتمال توسعه مقاومت.

۴. توسعه استراتژی‌های درمانی جدید:

- شناسایی ترکیبات چندداروی (Combination Therapies) و طراحی مولکول‌هایی که بتوانند میکروب‌ها را از طریق چند مسیر همزمان نابود کنند.
- طراحی نوآورانه آنتی‌بیوتیک‌های هدفمند که اثربخشی آن‌ها تنها به باکتری‌های خاص و بدون آسیب به میکروبیوم طبیعی بدن متمرکز باشد.
- افزایش شبیه‌سازی اثرات بلندمدت استفاده از داروها برای طراحی ماندگارترین نوع درمان‌ها.

۵. همکاری میان صنعت و دانشگاه:

- ایجاد شراکت‌های گسترده میان شرکت‌های دارویی، آزمایشگاه‌های تحقیقاتی، و مراکز آکادمیک برای اشتراک دانش و منابع.
- تسهیل سرمایه‌گذاری دولت‌ها در فناوری‌های پیشرفته داروسازی و بهبود قوانین تنظیمی برای پذیرش سریع‌تر فناوری‌های مبتنی بر AI.
- تقویت آموزش و تربیت نیروی متخصص در حوزه هوش مصنوعی و داده‌محوری در صنعت داروسازی.

۶. توجه به جنبه‌های اخلاقی و اجتماعی:

- تدوین چارچوب‌های قانونی بین‌المللی برای تضمین استفاده مسئولانه از هوش مصنوعی در کشف و توسعه دارو.
- آموزش جامعه پزشکی و عموم مردم در مورد مزایا و محدودیت‌های استفاده از هوش مصنوعی برای کاهش مقاومت دارویی.

ادغام هوش مصنوعی در فرآیندهای کشف، توسعه، و بهینه‌سازی داروها نشان‌دهنده یک تحول اساسی در مقابله با بحران رو به رشد مقاومت دارویی است. اگرچه هنوز چالش‌ها و موانع چشمگیری در مسیر استفاده گسترده از این فناوری وجود دارد، اما ادامه سرمایه‌گذاری در این حوزه، بهبود مقررات و سیاست‌گذاری‌ها، و گسترش همکاری‌های جهانی می‌تواند آینده‌ای نویدبخش را برای صنعت داروسازی به ارمغان آورد. با بهره‌گیری از هوش مصنوعی، ایجاد درمان‌هایی که سریع‌تر، مؤثرتر، و با دوام‌تر باشند، بیش از هر زمان دیگری ممکن به نظر می‌رسد.

منابع

[۱] Cherkasov, A., Hilpert, K., Jenssen, H., Fjell, C. D., Waldbrook, M., Mullaly, S. C., ... & Hancock, R. E. (۲۰۰۹). Use of artificial intelligence in the design of small peptide antibiotics effective against a broad spectrum of highly antibiotic-resistant superbugs. ACS chemical biology, ٤(١), ٦٥-٧٤.

[۲] Mishra, A., Tabassum, N., Aggarwal, A., Kim, Y. M., & Khan, F. (۲۰۲٤). Artificial intelligence-driven analysis of antimicrobial-resistant and biofilm-forming pathogens on biotic and abiotic surfaces. Antibiotics, ۱۳(۸), ۷۸۸.

[۳] Wang, X. W., Wang, T., & Liu, Y. Y. (۲۰۲٤). Artificial Intelligence for Microbiology and Microbiome Research. arXiv preprint arXiv:۲٤۱۱,۰۱۰۹۸.

[٤] Velliyur Kanniappan, G., Mishra, V. K., & Banerjee, A. G. (۲۰۲٤). Artificial Intelligence in combating the challenges of Antimicrobial Resistance in Pathogenic Biofilm Systems. Artificial Intelligence in combating the challenges of Antimicrobial Resistance in Pathogenic Biofilm Systems (February ۲۷, ۲۰۲٤).

[٥] Shelke, Y. P., Badge, A. K., Bankar, N. J., & Badge, A. (۲۰۲۳). Applications of artificial intelligence in microbial diagnosis. Cureus, ۱٥(۱۱).

[٦] Wong, F., de la Fuente-Nunez, C., & Collins, J. J. (٢٠٢٣). Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases. Science, ٣٨١(٦٦٥٤), ١٦٤-١٧٠.

[٧] Fanelli, U., Pappalardo, M., Chinè, V., Gismondi, P., Neglia, C., Argentiero, A., ... & Esposito, S. (٢٠٢٠). Role of artificial intelligence in fighting antimicrobial resistance in pediatrics. Antibiotics, ٩(١١), ٧٦٧.

[٨] Ruiz Puentes, P., Henao, M. C., Cifuentes, J., Muñoz-Camargo, C., Reyes, L. H., Cruz, J. C., & Arbeláez, P. (٢٠٢٢). Rational discovery of antimicrobial peptides by means of artificial intelligence. Membranes, ١٢(٧), ٧٠٨.

[٩] Faruque, M. O., Akter, S., Talukder, A., Priy, R. J., Sultana, S., & Hasan, J. (٢٠٢٤). Reduction of Antibiotic Resistance and Creating Public Awareness by Using Artificial Intelligence (Doctoral dissertation, Soanargaon Universiy (SU)).

[١٠]Thrift, W. J., Ronaghi, S., Samad, M., Wei, H., Nguyen, D. G., Cabuslay, A. S., ... & Ragan, R. (٢٠٢٠). Deep learning analysis of vibrational spectra of bacterial lysate for rapid antimicrobial susceptibility testing. ACS nano, ١٤(١١), ١٥٣٣٦-١٥٣٤٨.

[١١]Iftikhar, S., Karim, A. M., Karim, A. M., Karim, M. A., Aslam, M., Rubab, F., ... & Yasir, M. (٢٠٢٣). Prediction and interpretation of antibiotic-resistance genes occurrence at recreational beaches using machine learning models. Journal of Environmental Management, ٣٢٨, ١١٦٩٦٩.

[١٢]Rabaan, A. A., Alhumaid, S., Mutair, A. A., Garout, M., Abulhamayel, Y., Halwani, M. A., ... & Ahmed, N. (٢٠٢٢). Application of artificial intelligence in combating high antimicrobial resistance rates. Antibiotics, ١١(٦), ٧٨٤.

[١٣]El-Naggar, N. E. A., Dalal, S. R., Zweil, A. M., & Eltarahony, M. (٢٠٢٣). Artificial intelligence-based optimization for chitosan nanoparticles biosynthesis, characterization and in-vitro assessment of its anti-biofilm potentiality. Scientific Reports, ١٣(١), ٤٤٠١.

[١٤]Singh, V., Khan, M., Khan, S., & Tripathi, C. K. M. (٢٠٠٩). Optimization of actinomycin V production by Streptomyces triostinicus using artificial neural network and genetic algorithm. Applied microbiology and biotechnology, ٨٢, ٣٧٩-٣٨٥.

[١٥]Elmolla, E. S., Chaudhuri, M., & Eltoukhy, M. M. (٢٠١٠). The use of artificial neural network (ANN) for modeling of COD removal from antibiotic aqueous solution by the Fenton process. Journal of hazardous materials, ١٧٩(١-٣), ١٢٧-١٣٤.