

# نقش ژنوم در درمان سرطان

سیده الهام شیروانی حسینی





بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



# نقش ژنوم در درمان سرطان

تالیف:

سیده الهام شیروانی حسینی

کارشناسی ارشد مهندسی شیمی / صنایع غذایی



انتشارات موجک



سرشناسه : شیروانی حسینی، سیده الهام، ۱۳۷۰-

عنوان و نام پدیدآور : نقش ژنوم در درمان سرطان/ تالیف سیده الهام شیروانی حسینی.

مشخصات نشر : تهران: انتشارات موجک، ۱۴۰۰.

مشخصات ظاهری : ۱۰۹ص.

شابک : ۳-۳۲۰-۹۹۴-۶۰۰-۹۷۸

وضعیت فهرست نویسی : فیا

یادداشت : کتابنامه: ص. ۱۰۵ - ۱۰۹.

موضوع : سرطان -- ژنتیک

Cancer -- Genetic aspects : موضوع

رده بندی کنگره: RC ۲۶۸/۴

رده بندی دیویی : ۶۱۶/۹۹۴۰۴۲

شماره کتابشناسی ملی : ۷۶۳۵۴۹۳

انتشارات موجک



واتساپ: ۰۹۳۶۳۰۳۱۲۵۸ کانال: telegram.me/mojak1

تلفن مرکز پخش : ۰۲۶۳۲۷۰۵۳۱۸ - ۰۲۶۳۲۷۲۱۸۱۹ - ۰۲۱۶۶۱۲۷۵۹۳ - ۰۲۱۶۶۴۲۹۷۳۳

ایمیل : mojakpublication@yahoo.com

سایت: www.mojak.ir

عنوان : نقش ژنوم در درمان سرطان

تالیف : سیده الهام شیروانی حسینی

مشخصات ظاهری : ۱۰۹ صفحه، قطع وزیری

چاپ اول : تابستان ۱۴۰۰، تیراژ : ۵۰۰ جلد

قیمت : ۴۸۰۰۰۰ ریال، شابک : ۳-۳۲۰-۹۹۴-۶۰۰-۹۷۸

کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر برای انتشارات موجک محفوظ است. هیچ شخص حقیقی و حقوقی حق

چاپ و تکثیر این اثر را به هر شکل و صورت اعم از فتوکی، چاپ کتاب و ... را ندارد. متخلفین به موجب

بند ۵ ماده قانون حمایت از ناشرین تحت پیگرد قانونی قرار می گیرند.

# فهرست مطالب

صفحه

عنوان

پیش گفتار..... ۱

**فصل اول: کلیات** ..... ۳

۱-۱ تشریح موضوع کتاب ..... ۳

۲-۱ متابولیسم سرطان ..... ۴

۳-۱ فنوتایپ ..... ۷

۴-۱ ژنوتایپ ..... ۷

۵-۱ شبکه‌ی متابولیکی ..... ۸

۶-۱ پزشکی شخصی ..... ۸

۷-۱ رژیم غذایی ..... ۹

۸-۱ INSILICO ..... ۹

۹-۱ فرضیه‌ها ..... ۹

**فصل دوم: ژنوم**..... ۱۱

۱-۲ بیوانفورماتیک ..... ۱۱

۲-۲ مطالعه ژنوم ..... ۱۲

۳-۲ ساخت مدل‌های ژنوم مقیاس ..... ۱۳

۴-۲ مدل RECON1 ..... ۱۳

- ۱۴..... ۵-۲ مدل RECON2
- ۱۷..... ۶-۲ ساخت مدل‌های بافت خاص
- ۱۷..... ۱-۶-۲ الگوریتم iMAT
- ۱۸..... ۲-۶-۲ الگوریتم GIMME

## ۲۱ ..... فصل سوم: سلول‌های سرطانی

- ۲۱..... ۱-۳ ساخت شبکه‌ی بافت خاص سلول‌های سرطانی
- ۲۱..... ۱-۱-۳ الگوریتم MBA
- ۲۳..... ۲-۱-۳ الگوریتم mCADRE
- ۲۳..... ۳-۱-۳ الگوریتم init
- ۲۵..... ۴-۱-۳ الگوریتم MBA برای ساخت مدل کلی سرطان
- ۲۷..... ۲-۳ پیش‌بینی اهداف دارویی سرطان از طریق مدل متابولیکی ژنوم مقیاس
- ۲۷..... ۱-۲-۳ مدل‌های ژنوم مقیاس سرطانی و تعیین اهداف دارویی
- ۲-۲-۳ پیش‌بینی اثرات ضدسرطانی داروهای تصویب شده و اهداف دارویی جدید برای
- ۳۱..... داروهای سرطانی تصویب شده

## ۳۳ ..... فصل چهارم: مطالعه موردی

- ۳۳..... ۱-۴ جمع‌آوری و پردازش داده‌ها
- ۳۳..... ۲-۴ دریافت اطلاعات از پایگاه‌های اطلاعاتی
- ۳۵..... ۳-۴ اعمال رژیم‌های غذایی بر مدل‌های متابولیکی
- ۴-۴ تحلیل مدل‌های متابولیکی سلول سالم و سرطانی با استفاده از الگوریتم‌های ریاضی موجود
- ۳۷.....
- ۵-۴ استفاده از مدل‌های ژنوم مقیاس متابولیکی سالم و سرطانی توسعه یافته با الگوریتم
- ۳۸..... GIMME
- ۳۸..... ۶-۴ بررسی تاثیر رژیم



۷-۴	بررسی متغیرها در قالب یک مدل مفهومی و شرح چگونگی بررسی و اندازه‌گیری متغیرها	۳۹
۸-۴	تطبیق داده‌های شبیه‌سازی با داده‌های تجربی موجود	۴۰
۹-۴	روش‌ها و ابزار تجزیه و تحلیل داده‌ها	۴۰
۱۰-۴	زبان استفاده شده در سیستم بیولوژی (SBML)	۴۷

## فصل پنجم: یافته‌ها ..... ۴۹

۱-۵	متابولیسم سلول سرطانی	۴۹
۲-۵	ویژه‌سازی درمان (پزشکی شخصی)	۵۰
۳-۵	معرفی مدل‌های استفاده شده	۵۱
۴-۵	معرفی رژیم غذایی استفاده شده	۵۲
۵-۵	اضافه کردن رژیم بر مدل‌ها	۵۶
۶-۵	بررسی تغییرات حاصل از رژیم غذایی آمریکایی بر مدل‌ها	۵۶
۷-۵	بدست آوردن تارگت‌های ضد سرطان	۵۷
۸-۵	اعمال رژیم بر روی مدل‌های سرطانی	۵۷
۹-۵	سرطان سینه	۵۹
۱۰-۵	سرطان پانکراس	۶۳
۱۱-۵	سرطان ریه	۶۹
۱۲-۵	بدست آوردن اطلاعات دقیق هر تارگت	۷۴
۱۳-۵	اعمال رژیم روی مدل‌های سالم بافت‌های ریه، سینه و پانکراس	۷۵
۱۴-۵	شناسایی تارگت‌های ضد سرطان	۷۵
۱۵-۵	نتایج بدست آمده	۷۵
۱۶-۵	پانکراس	۷۷
۱۷-۵	ریه	۸۱
۱۸-۵	سینه	۸۸

فصل ششم: جمع بندی ..... ۹۹

۱-۶ نتیجه گیری ..... ۹۹

۲-۶ پیشنهادها ..... ۱۰۴

منابع ..... ۱۰۵

## پیش‌گفتار

سرطان یکی از عوامل مهم در مرگ‌ومیر انسانی است آمار افرادی که سالانه به سرطان مبتلا می‌شوند یا شیب بسیار تندی روبه افزایش است. هزینه‌های درمان این بیماری بار مالی سنگینی را برای افراد یک جامعه و حتی دولت‌ها به همراه دارد از این رو تحقیقات در زمینه‌ی شناخت سرطان و یافتن روش‌های درمانی جدید ضدسرطان یکی از اولویت‌های پژوهشی جهان است. در این راستا شناخت بهتر متابولیسم انسان در سلول‌های هر بافت سالم و یا در بافت‌های سرطانی یکی از مهم‌ترین گام‌ها شناخت روش‌های درمانی جدید ضدسرطان است. متابولیسم سلولی یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در زنده‌ماندن یا مرگ سلول است و نقش تأثیرگذاری در بیماری‌هایی مانند سرطان، دیابت، الزایمر، و بیماری‌های عصبی دارد. متابولیسم سلولی بطور پیچیده‌ای در ایجاد، پیشرفت و توقف سرطان مؤثر است. ساختار شبکه‌ی متابولیکی و نحوه یا ارتباط مسیرهای متابولیکی با یکدیگر در سلول‌های سالم و سرطانی متفاوت است. سلول‌های سرطانی برای استفاده از منابع کربنی و تأمین انرژی لازم برای تکثیر سلولی شبکه‌ی متابولیکی را مجدداً برنامه‌ریزی می‌کند این سلول‌ها مسیر تولید و مصرف قندها، چربی‌ها، اسیدهای امینه و انرژی را تغییر می‌دهند تا مواد مورد نیاز خود برای تکثیر را تأمین نمایند. در واقع سلول‌های سرطانی فنوتایپ متفاوتی نسبت به سلول‌های سالم از خود نشان می‌دهند و می‌توان گفت فنوتایپ سلول‌های سرطانی تا ۷۰٪ شبیه به یکدیگر است یکی از بارزترین تغییرات متابولیکی که در اکثر سلول‌های سرطانی دیده می‌شود اثر واربورگ است این پدیده‌ی متابولیکی ۸۰ سال پیش توسط Otto Warburg کشف شده که جنبه‌های زیادی از نحوه‌ی رشد تومورهای سرطانی را مشخص می‌کند.

سیستم بیولوژی، به عنوان یک علم کل‌نگر با امکان درک سیستمی اجازه بررسی سلول‌های انسانی از طریق مدل‌سازی سلول را ایجاد می‌کند. با استفاده از مدل‌های متابولیکی ژنوم مقیاس می‌توان مکانیسم‌های پنهان بیماری‌ها را کشف و برای درمان آنها اهداف دارویی را یافت که با صدمه‌زدن

به سلول‌های سالم به بهبود بیماری بیانجامند. مکانیسم بیماری‌های پیچیده مانند سرطان از هر فرد با فرد دیگر حتی در نوع سرطان مشابه، دارای ژنوتایپ و فنوتایپ متفاوتی است که بر این اساس درمان خاص هر فرد را نیز باید داشته باشد. یکی از عوامل مهم در این تفاوت رژیم غذایی فردی است که مبتلا به سرطان است. رژیم غذایی مختلف باعث تغییر در شبکه متابولیکی سلول‌ها می‌شود و باعث تاثیر متفاوت داروها بر افراد خواهد شد.

از این رو در کتاب پیش رو سه بافت انسانی پر خطر در ابتلا به سرطان انتخاب گردید و با در نظر گرفتن رژیم غذایی به عنوان یک عامل مهم در پزشکی شخصی صحت تغییر اهداف دارویی در رژیم غذایی خاص بررسی گردید. بر این اساس رژیم غذایی آمریکایی به دلیل در دسترس بودن جزئیات این رژیم غذایی مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از مدل‌های سلول‌های سالم و سرطانی سه بافت (ریه، سینه، پانکراس) در حالت شرایط عمومی کشت و همچنین رژیم غذایی اعمال گردید. با استفاده از الگوریتم‌های FVA، FBA و حذف تک ژنی مشخص شد و اهداف دارویی در سلول با رژیم غذایی آمریکایی تغییر کرده و اهداف جدیدی شناسایی گردید.

شیوه سازماندهی کتاب حاضر به صورت زیر می‌باشد.

فصل اول: کلیات

فصل دوم: ژنوم

فصل سوم: سلول‌های سرطانی

فصل چهارم: مطالعه موردی

فصل پنجم: یافته‌ها

فصل ششم: جمع‌بندی

در پایان، بر خود لازم می‌دانم که از همه عزیزان و بزرگوارانی که در مراحل گوناگون آماده سازی این کتاب بنده را یاری نموده‌اند، بویژه از آقای دکتر حسین عطار، آقای دکتر میثم مباحثی، آقای دکتر سیدابوالحسن علوی، صمیمانه تقدیر و تشکر نمایم.

سیده الهام شیروانی حسینی

تابستان ۱۴۰۰

# The Role of the Genome in the Treatment of Cancer

**Seyedeh Elham Shirvani Hosseini**

Metabolism in cancer cells alters to support the growth and survival of these types of cells, which have profound impacts on cancer. In turn, the study of this phenomenon plays an integral role in cancer treatment. Metabolic modeling has recently been developed as a novel method in genome scale human metabolism studies in order to provide a fairly accurate estimate of metabolic phenotype. The metabolism of body is significantly affected by diet, which results in a considerable effect on the formation of disease or healthy metabolism. Nowadays, treatment strategies are distinct for each individual and type of disease. As a result, the specialization of treatment requires proper and exact understanding of body metabolism, disease metabolism as well as lifestyle and diet. In this book, genome scale models, and phenotype and genotype of healthy and cancer cells are compared to detect inhibitor targets of cancer growth, which leads to comparing them with genotype of healthy cells. In this regard, a wide range of treatments is provided through applying various diets on a group of patients. Eventually, by determining the effects of a specific diet that increases the chance of cancer cell death, a proper diet is applied to cancer models

