



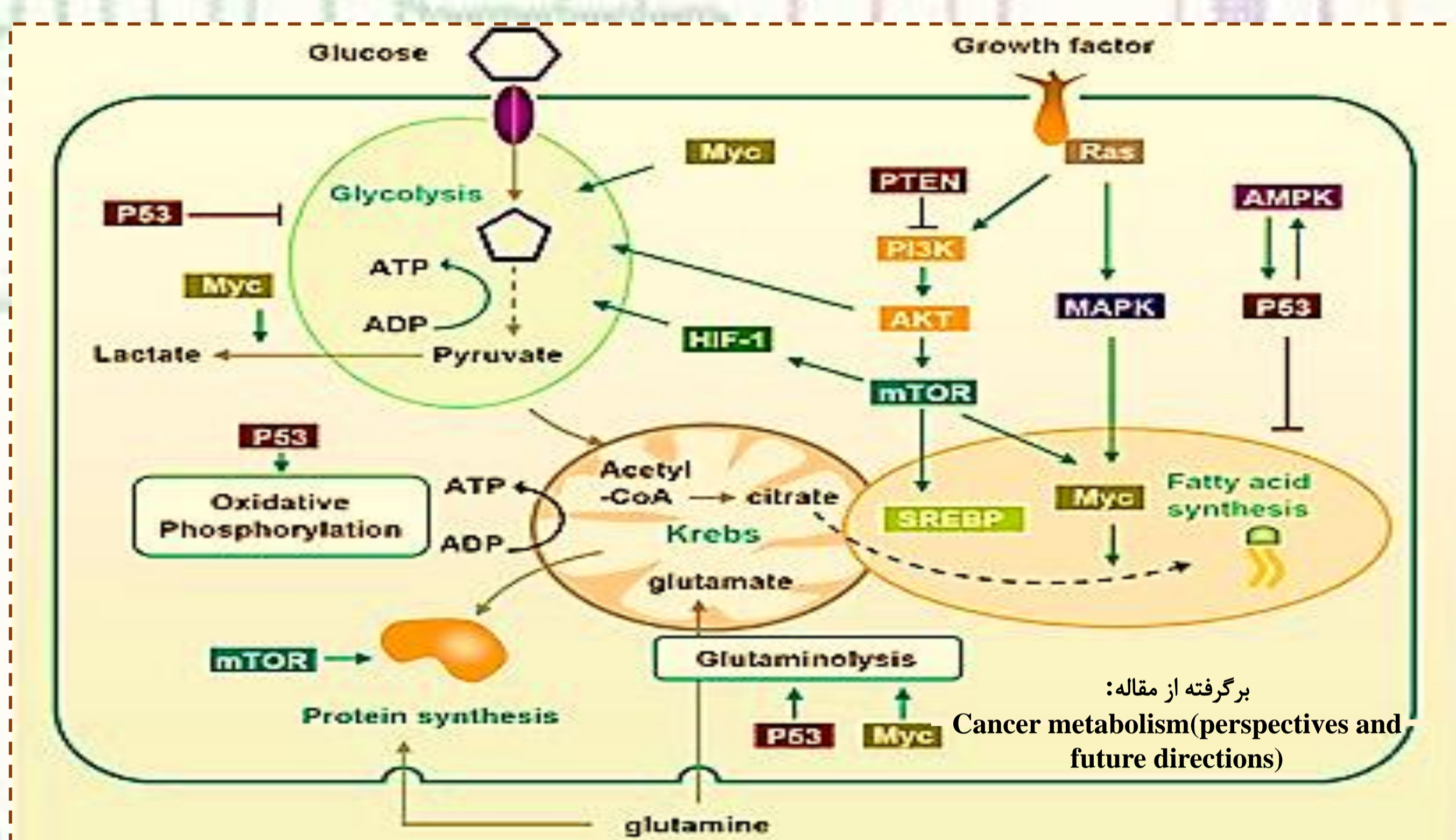
نویسنده: ریحانه گلعداری  
اساتید راهنما: آقای دکتر مجتبی امانی، خانم دکتر سهیلا شعبانی  
دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، دانشکده پزشکی و پیرازشکی، گروه بیوشیمی بالینی

## چکیده

پیش زمینه: سلول های سرطانی با برنامه ریزی مجدد متابولیسم خود، توانایی رشد و تکثیر کنترل نشده دارند که می توان با استفاده از روش FBA تغییرات شار این مسیرها و ژن های کلیدی مرتبط با آنها را جهت گسترش استراتژی های درمانی بالقوه علیه سرطان، پیش بینی کرد.  
هدف: بررسی مسیرهای متابولیک با روش مدل سازی ریاضی FBA جهت ایجاد روش های درمانی سرطان.  
مواد و روش ها: از روش مدل سازی FBA که یک روش کامپیوتری ریاضی برای مدل سازی شبکه های متابولیک در مقیاس ژنومی است، استفاده شده است.  
نتایج: نتایج مطالعات حاکی از آن است که می توان با استفاده از روش FBA مسیرهای متابولیکی و ژن های کلیدی آنها را تعیین کرد. برای مثال، پنج ژن ضروری AGPAR6، GALT، GCLC، GSS و RRM2B و شیفت به گلیکولیز هوازی به ترتیب در متابولیسم سلول های سرطان کلیه و رده ی سلولی NCI-60 با استفاده از روش FBA تعیین شد.  
نتیجه گیری: روش FBA برای شناسایی مسیرهای متابولیک و ژن های کلیدی مرتبط با آنها در سلول های سرطانی مناسب است و شناخت این مسیرها و استفاده از روش FBA منجر به گسترش روش های درمانی بالقوه شده است.

## مقدمه

سرطان، یک بیماری ژنتیکی ناشی از جهش های کسب یا از دست دادن عملکرد است که در نتیجه این جهش ها، ژن های تومورزا تحریک و ژن های سرکوبگر تومور غیرفعال می شوند. توانایی تکثیر نامحدود و کنترل نشده، فرار از آپوپتوز، غیر حساس بودن به سیگنال های ضد رشد، رگزایی، حفظ سیگنال های رشد و متاستاز از ویژگی های سلول های سرطانی هستند. این سلول ها برای تامین انرژی و مواد مغذی مورد نیاز جهت کسب و حفظ این ویژگی ها باید مسیرهای متابولیکی خود را مجدداً برنامه ریزی کنند تا ATP، کوفاکتورها (NADPH، NADH) و مولکول های واحدهای ساختاری مانند اسکلت کربنی مورد نیاز برای افزایش رشد و تکثیر خود را تامین کنند.  
FBA یک روش کامپیوتری برای شبیه سازی مدل های متابولیک در مقیاس ژنومی است که شار مسیرهای متابولیک را پیش بینی می کند. فرض می شود که با استفاده از این روش می توان با هدف قرار دادن مسیرهای متابولیک، استراتژی ها درمانی بالقوه ای را علیه سرطان ایجاد کرد.



## مواد و روش ها

در بیشتر مطالعات انجام گرفته در این زمینه از روش های Real Time-PCR و Western blot استفاده شده است. Real Time-PCR تکنیکی است که به طور گسترده در بررسی های کمی بیان ژن ها به کار می رود. Western blot یک روش آزمایشگاهی برای تشخیص و آنالیز پروتئین ها در بافت ها و سلول ها است. همچنین در این مطالعات از روش کامپیوتری FBA استفاده شده است. در این روش با استفاده از تابع خطی و ضرایب استوکیومتری تغییرات شار مسیرهای متابولیسمی پیش بینی می شود.

## نتایج

با توجه به نتایج حاصل از Real Time-PCR و Western blot میزان رونویسی و بیان ژن های آنزیم ها و تنظیم کننده های کلیدی مسیرهای متابولیک در سلول های سرطانی نسبت به سلول های نرمال متفاوت است. برای مثال، در سلول های سرطانی ژن های GLUT1 و آنزیم هگزوکیناز مربوط به مسیر گلیکولیز دچار تنظیم افزایشی می شوند. همچنین با استفاده از روش FBA، پنج ژن ضروری AGPAR6، GALT، GCLC، GSS و RRM2B و شیفت به گلیکولیز هوازی به ترتیب در متابولیسم سلول های سرطان کلیه و رده ی سلولی NCI-60 تعیین شد. پس نتایج حاصل از روش FBA نیز تغییر شار مسیرهای متابولیکی مانند افزایش گلیکولیز هوازی در سلول های سرطانی را نشان داد.

## بحث

مطالعات نشان داده اند که با توجه به افزایش رشد سلول های سرطانی، مسیرهای متابولیکی کلیدی مانند: گلیکولیز، چرخه سترات و ... دچار برنامه ریزی مجدد می شوند تا انرژی و مواد مغذی مورد نیاز برای افزایش رشد و تکثیر سلول های سرطانی را تامین کنند. بنابراین هدف قرار دادن این مسیرهای متابولیکی به صورت بالقوه رشد و تکثیر سلول های سرطانی را کاهش می دهد. پس امروزه می توان با شناخت این مسیرها و پیش بینی شار مسیرهای متابولیک از طریق روش های کامپیوتری مانند FBA درمان های فعلی سرطان را بهبود بخشید و درمان های نوین ارائه نمود.



## منابع

1. Yoshida GJ. Metabolic reprogramming: the emerging concept and associated therapeutic strategies. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2015 Dec 6;34(1):111. Available from: <http://www.jeccr.com/content/34/1/111>
2. Schwartz J-M, Barber M, Soons Z. Metabolic flux prediction in cancer cells with altered substrate uptake. Biochem Soc Trans [Internet]. 2015 Dec 1;43(6):1177–81. Available from: <https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article/43/6/1177/66546/Metabolic-flux-prediction-in-cancer-cells-with>
3. Orth JD, Thiele I, Palsson BØ. What is flux balance analysis? Nat Biotechnol [Internet]. 2010 Mar;28(3):245–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/nbt.1614>
4. Schiliro C, Firestein BL. Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. Cells [Internet]. 2021 Apr 29;10(5):1056. Lagziel S, Lee WD, Shlomi T. Studying metabolic flux adaptations in cancer through integrated experimental-computational approaches. BMC Biol [Internet]. 2019 Dec 4;17(1):51. Available from: <https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12915-019-0669-x>