



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

بیولوژی سرطان متابولیک (سوخت و ساز بدن): تجزیه و تحلیل ساختاری سرطان به عنوان یک بیماری متابولیک، دیدگاه های جدید و فرصت ها برای درمان بیماری

چکیده

قدمت کشف متابولیسم (سوخت و ساز) سلول سرطانی و یا اثر Warburg به ۱۹۲۴ باز می گردد، زمانی که برای اولین بار Warburg Otto، در برابر سلول های طبیعی، مشاهده نمود که سلول های سرطانی دارای متابولیسم متفاوت هستند. با شروع از فن آوری ها با توان عملیاتی بالا و بیولوژی سیستم های محاسباتی، بررسی های جدید از متابولیسم سلولهای سرطان و بسیاری از تلاش ها برای تجدید نظر در اثر Warburg انجام شد. توسعه ابزارهای آزمایشگاهی و تحلیلی که داده های بیولوژیکی با توان عملیات- بالا از جمله مقدار زیادی از اطلاعات را تولید می کنند به استفاده از مدل های محاسباتی در کشف های بیولوژیکی و پزشکی بالینی به ویژه برای سرطان منجر می شود. با توجه به در دسترس بودن اخیر مدل های بازسازی شده خاص- بافت، فرصت های جدید در مطالعه تغییر متابولیسم در انواع مختلف سرطان باز شده است. به نظر می رسد روش های ساختاری در سطوح در مقیاس-ژنوم برای توسعه نشانه های مولکولی تشخیصی و پیش تشخیصی، و همچنین در شناسایی اهداف دارویی جدید مناسب هستند. در این بررسی، ما این پیشرفت های اخیر در تجزیه و تحلیل ساختاری مبتنی بر سرطان را به عنوان یک دیدگاه بیماری متابولیک در نظر گرفته ایم. دو روش ساختاری متفاوت در اینجا شرح داده شده است: روشهای توپولوژیک و مبتنی بر محدودیت. هدف نهایی این نوع تجزیه و تحلیل سیستم ها، نه تنها کشف اهداف دارویی جدید بلکه توسعه استراتژی های درمان مبتنی بر سیستم های جدید است.

کلید واژه ها: سرطان - شبکه های متابولیک - تحلیل توپولوژیک - تجزیه و تحلیل تعادل شار - اثر واربورگ

- مدل سازی در مقیاس ژنوم - درمان سرطان

۱. مقدمه

سرطان یک بیماری پیچیده است که شامل انواع متعددی از فعل و انفعالات بیولوژیکی از طریق مقیاس های مختلف فیزیکی، ترتیبی، و بیولوژیکی می شود. این پیچیدگی، چالش های قابل ملاحظه ای را برای توصیف بیولوژی سرطان تولید می کند و الهام بخش مطالعات سرطان در زمینه سیستم های مولکولی، سلولی، و فیزیولوژیکی است. یک عامل مهم سهم در این سنتز جدید، این مشاهده است که چندین مسیر سیگنالینگ تغییر یافته در سرطان، تنظیم کننده های اصلی شبکه متابولیسم انسان می باشند. این مشاهده، فعل و انفعال منطقی میان تغییرات ژنتیکی و سوخت و ساز در طول پیدایش تومور بدون رابطه علت و معلولی دائمی را مشخص می کند [۱]. Otto Warburg برای اولین بار این تغییر متابولیسم را بر اساس مشاهدات خود در سلول های لوسمی پیشنهاد داد که متابولیسم گلوکز تغییر یافته ممکن است به سرطان منجر شود. این اثر هم اکنون به عنوان "اثر Warburg" نامیده می شود. از آن زمان، فرضیه های مختلف (شکل ۱) برای پیدا کردن مکانیسم های مسئول این اثر پیشنهاد شده اند [۲]. با این حال، چشم انداز متابولیسم سرطان هنوز هم و به ویژه مقررات آن به طور کامل درک نشده است. به تازگی، یک تجدید علاقه در مورد متابولیسم سرطان [۳، ۴، ۱] وجود داشته است. در دهه گذشته، یک تغییر الگو از مطالعه آنزیم های فردی به رویکردهای جدیدتر وجود داشته است که با هدف درک متابولیسم تغییر یافته تومور به صورت کلی صورت گرفته است. این تلاش های جدید به دلیل افزایش در دسترس بودن داده هایی با توان عملیاتی بالا از مطالعات مختلف تومورها برای روشن نمودن غلظت های متابولیسم، جریان ها و فراوانی و تنظیم آنزیم های کلیدی رونق یافته اند. این داده ها را هم اکنون می توان با استفاده از مدل های آماری برای توصیف متابولیسم سرطان تجزیه و تحلیل نمود. در کنار کار تجربی، بازسازی شبکه متابولیک یک چارچوب محاسباتی است که شرح روابط ژن-پروتئین-واکنش را [۵] میسر می سازد. برای درک جریان های متابولیسم سلول سرطانی، مدل های مقیاس ژنوم مکانیکی از متابولیسم سرطان مورد نیاز هستند و تلاش های اولیه بسیار امیدوار کننده بوده است. روش های مکانیکی به طور فزاینده ای امکان پذیر نیستند نه تنها به دلیل روش های پیچیده تر و داده های بهتر، بلکه با توجه به پیشرفت های

سخت افزاری که این مدل ها را بر اساس خوشه ها با چند صد جفت از هسته شبیه سازی می نمایند. مطالعات متعددی نشان داده اند که چگونه چنین بازسازی های متابولیسم می توانند توسعه تئوری ها و اکتشافات را هدایت نمایند [۶-۸].

در این مقاله، ما پیشرفت های اخیر در تجزیه و تحلیل شبکه ای سرطان به عنوان یک بیماری متابولیک را توصیف می کنیم. در بخش اول، رویکرد توپولوژیک توضیح داده شده است. در بخش بعدی، روش مبتنی بر محدودیت (به عنوان رویکرد مبتنی بر شبکه دیگر) در نظر گرفته شده است.



شکل ۱. فرضیه مکانیزم متفاوت برای ایجاد اثر Warburg خلاصه شده اند: (۱) محیط تومور و تثبیت HIF، (۲) تغییرات پس از انتقال، (۳) متابولیسم گلوتامین، (۴) miRNA، (۵) تغییرات اپی ژنتیک، (۶) جهش های DNA هسته ای، (۷) اختلال در میتوکندری در سلول های سرطانی و (۸) فعال سازی هم ژن تلفات ژن های سرکوبگر تومور و [۲].

۲. مدل های متابولیسم سرطان در انسان

۲.۱. مدل متابولیک در مقیاس ژنوم برای سرطان انسان

با ظهور مدل های متابولیک در مقیاس ژنوم (GEMS) از انواع سلول ها و بیماری های مختلف، یک ابزار ارزشمند برای مطالعه ژنتیک، اپی ژنتیک و رویدادهای متابولیسم به صورت ترکیبی پدید آمده است [۹]. همگرایی این تحولات محققان را قادر به پیش بینی توابع فیزیولوژیکی و نرخ رشد مربوط به نوع خاص سلول انسان، بافت، و ویژگی های سرطان ساخته است [۱۰-۱۲]. چهار کلی شبکه متابولیک بازسازی شده در مقیاس ژنوم برای انسان وجود دارد: Recon1 [13], Recon2 [14], the Edinburgh Human Metabolic Network (EHMN) [15], and HumanCyc [16]. برای مطالعه انواع خاصی از سلول انسان، بافت، ویژگی، و سرطان؛ مدل های متابولیک یا به صورت خودکار یا دستی بازسازی شده اند. مدل های متابولیک به صورت دستی بازسازی شده شامل مدل های کبد (HepatoNet1 [17])، کلیه [۱۸]، مغز [۱۹]، گلبول های قرمز [۲۰]، ماکروفاژهای حفره ای [۲۱] و همچنین یک مدل از مسیرهای متابولیک هسته ای شرکت کننده در رشد سرطان [۲۲] می شوند. اولین مدل متابولیک بازسازی شده اتوماتیک توسط Schlomi و همکاران توسعه داده است. ۱۰ بافت مختلف انسانی [۲۳] به صورت زیر مجموعه هایی از Recon1 وجود دارند. بعداً آنها یک الگوریتم متفاوت برای تولید یک مدل انعطاف پذیر تر و کاربردی خاص-بافت را پیشنهاد دادند [۲۴].

برای مدل های متابولیک سرطان انسان، دو مدل اصلی وجود دارند که بر روی مسیر های متابولیک هسته ای طرح ریزی شده توسط Resendis-Antonio et al. and Vazquez et al. در [22,25] 2010 تمرکز کرده اند. در سال ۲۰۱۱، Schlomi و همکاران Recon1 و معادله زیست توده سرطان را به منظور ارائه بینش هایی نسبت به اثر Warburg [۲۶] استفاده نمودند. مدت کوتاهی پس از آن، یک مدل کلی مقیاس ژنوم برای متابولیسم سرطان بر اساس داده های مولکول های RNA از رده های سلولی NCI-60 ساخته شد. این مدل برای ارزیابی اهداف دارویی متابولیسم [۲۷] استفاده شد. Agren و همکاران [۲۸] الگوریتم INIT (یکپارچه شبکه استنباط برای بافت) را توسعه داده اند که به عنوان منبع شواهد اصلی، متکی بر Human Protein Atlas (HPA) و داده های بیان ژن خاص-بافت [۲۹] و داده متابولومیک از داده های Human

HumanMetabolome DataBase (HMDB) [30] به عنوان منابع اضافی از شواهد هستند که منجر به ساخت ۶۹ نوع سلول انسانی و ۱۶ نوع سرطان می شوند. پس از آن، Wang و همکاران [۳۱] یک رویکرد جدید به نام Context-specificity Assessed by Deterministic Reaction Evaluation (mCADRE) را به منظور ساخت ۱۲۶ مدل متابولیک خاص-بافت انسان توسعه داده اند.

تا به امروز، مدل های مختلف خاص-بافت سرطان با استفاده از داده ها از خطوط سلول ها و تومورهای خاص ساخته شده اند. این مدل ها، مسیرهایی را توصیف نموده اند که بین تومورهای متفاوت متفاوت هستند. اگر چه این مدل ها در پیش بینی متابولیت های خاص سرطان و واکنش ها با دقت بالا موفق هستند، گزینش و ادغام بیشتر داده ها در این مدل ها که تحت نیازهای خاص هستند، لازم می باشند. در هر صورت، آنها هنوز در مراحل ابتدایی خود هستند و به طور طبیعی شامل کار محاسباتی بیشتر در مورد مدل های متابولیک سرطان می شوند. جدول زمانی مدل های متابولیک مقیاس ژنوم برای بافت نرمال و سرطان در انسان در جدول ۱ نشان داده شده است.

۲.۲. ادغام داده های بیان ژن در GEMs

پس از معرفی GEMs و رویکردها با توان عملیاتی بالا در استفاده از استخراج الگوی بیان ژنوم گسترده یک سلول (به عنوان مثال ریزآرایه DNA [32]، تراشه SEQ [33] و RNA-SEQ [34])، چالش جدیدی برای پیش بینی بهتر فعالیت های متابولیک سلولهای مختلف ظاهر شد؛ چگونه داده های بیان ژن را می توان در GEMs ادغام نمود [۳۵]. اول، Covert and Palsson [36] از روش بولی در سال ۲۰۰۲ استفاده نمودند. در سال ۲۰۰۴، Akesson et al. [37] از داده های بیان ژن به عنوان یک محدودیت اضافی در مورد جریان های متابولیسم در مخمر استفاده نمود. پس از آن، الگوریتم های مختلف برای مقابله با این چالش توسعه یافتند؛ GIMME [38], E-Flux [39], Moxley [40], MADE [41], RELATCH [42], iMAT [24], tFBA [31], GIMMEp [44], INIT [45], and mCADRE [31]. تلفیق داده های بیان ژنتیکی و GEMs منجر به درک بهتر و عمیق تر از وقوع تغییرات خاص در بیان ژن در شرایط مختلف می شوند [۴۶]. برخی از روش ها،

سطوح بیان ژن را به حالات باینری (GIMME, iMAT, and MADE) کاهش داده اند، در حالی که روش هایی مانند E-FLUX تلاش می کند تا داده های بیان ژن را به یک GEMby نگاشت نماید و این کار را با محدود کردن حداکثر شار ممکن از طریق واکنش ها انجام می دهد. یکپارچه سازی داده های بیان ژن در بازسازی شبکه متابولیک در مقیاس ژنوم توسط Papinin و Blazier بازنگری شده است که در آن تفاوت ها، محدودیت ها و مزایای استفاده از همه الگوریتم ها به دقت [47] توضیح داده شده اند.

جدول ۱: جدول زمانی مدل های متابولیک مقیاس ژنوم برای بافت سالم و سرطانی انسان.

Metabolic model		Year	Reference
Genome-scale metabolic network reconstructions	HumanCyc	2005	[16]
	Recon 1	2007	[13]
	EHMN	2010	[15]
	Recon 2	2013	[14]
Cancer-specific metabolic models (core metabolic pathways)	2010	[22]	
	2010	[25]	
Using Recon1 and a cancer biomass equation in order to provide insights into the Warburg effect		2011	[26]
General genome-scale model of cancer metabolism (based on mapping a transcriptomic data from the NCI-60 cell lines)		2011	[27]
Reconstruction of 69 human cell types and 16 cancer types (INIT algorithm)		2012	[28]
Reconstruction of 126 human tissues (mCADRE algorithm)		2012	[31]

۳. رویکرد توپولوژیکی

تجزیه و تحلیل توپولوژیک شبکه های بیولوژیک یک روش مهم در سیستم های بیولوژی است که تحقیقات از شبکه ها در مقیاس بزرگ مانند GEMS [48] را میسر می سازد. نظریه گراف، مفیدترین چارچوب برای ارائه GEMS است. ارائه ریاضی یک شبکه، گراف $G(E, V)$ است. مجموعه رئوس آن (V) شامل تمام گره ها می شود. دو گره در صورتی مجاور هستند که یک لبه بین آنها وجود داشته باشد که آنها را به هم متصل می کند. پارامترهای بسیاری وجود دارند که با استفاده از روش نظریه گراف مانند ضریب خوشه بندی، تعداد اجزای متصل شده، قطر شبکه، شعاع شبکه، متوسط طول کوتاه ترین مسیر (که همچنین به عنوان طول مسیر مشخصه شناخته می شود)، تعداد متوسط همسایه ها، تراکم شبکه، تعداد گره های جدا شده، تعداد جفت گره های چند لبه، تعداد حلقه ها (که خود-حلقه نامیده می شوند)، توزیع درجه گره، اتصال همسایگی، مرکزهای مختلف، هاب، اشکال عمده شبکه، خوشه ها، و غیره [48-50] قابل محاسبه هستند.

همچنین نیاز به ارائه GEMS در یک فرم استاندارد وجود دارد که برای تجزیه و تحلیل توپولوژیک قابل استفاده هستند. یکی از پر استفاده ترین استانداردها، Systems Biology Markup Language (SBML) [51] است. SBML یک فرمت استاندارد برای توصیف مدل ها در زمینه های مختلف بیولوژی محاسباتی، از جمله مسیرهای متابولیسم، مسیر سیگنالینگ سلولی، تنظیم ژن، و دیگران می باشد. نسخه های اصلی استاندارد SBML، سطوح نامیده می شوند که در آن سطح ۲ تازه ترین مورد است. SBML لیست گونه ها (مقوله های مدل)، قسمت ها، پارامترها و واکنش ها را تعریف می کند.

در زبان نظریه گراف، شبکه های متابولیک از دو گره متفاوت (متابولیت ها و آنزیم ها) تشکیل شده اند. روش های مختلف برای ارائه چنین شبکه هایی (شکل ۲) وجود دارد که در آن مفید ترین ارائه، شبکه دوبخشی خواهد بود که یک نمودار است که رئوس آن را می توان به دو مجموعه U و V تخصیص داد به طوری که هر لبه یک راس در مجموعه U را به یک راس در مجموعه V مرتبط می کند. مشخصه دوبخشی شبکه های متابولیک، تجزیه و تحلیل را با استفاده از روش توپولوژیکی مشکل می کند. علاوه بر این، نشان داده شده است که شبکه های متابولیت و آنزیم-محور می توانند بینش های تکمیلی را ارائه دهند و در نتیجه به تجزیه و تحلیل بیشتر متابولیسم [۴۸] مرتبط هستند. با این حال، یک مشکل اضافی، به خصوص برای تجزیه و تحلیل شبکه های آنزیم-محور، حضور متابولیت های کنونی است که ممکن است به بسیاری از لبه های بیولوژیکی بی معنی در شبکه منجر شود. بنابراین نیاز به ساخت و بررسی شبکه های متابولیت و آنزیم-محور بدون جهت و جهتدار، ترجیحاً با ابزارهای رایج و به طور گسترده استفاده شده/ خطوط لوله برای تجزیه و تحلیل سیستم های متابولیک وجود دارد.

۳.۱. ساخت شبکه های متابولیت-محور

شبکه های مبتنی بر متابولیت را می توان ساخت که در آن متابولیت ها، گره های متصل شده توسط آنزیم ها هستند [۵۳]. یک شبکه بدون جهت متابولیت-محور، ضرب نقطه ای ماتریس استوکیومتری باینری (S_{bin}) و ترانهاده ماتریس آن (S^T_{bin}) است. [54].

$$M_{\text{undir}} = S_{\text{bin}} \times S_{\text{bin}}^T$$

که در آن ماتریس استوکیومتری (S) متشکل از متابولیت ها و واکنش های یک سیستم است. هر متابولیسم دارای سطر و هر واکنش دارای یک ستون در S است. برای ساخت یک شبکه متابولیک محور جهتدار، هر ستون از ماتریس S تجزیه می شود و یک لبه در هر تغییر علامت مقدار، اضافه می شود (مثبت به منفی و بالعکس). همچنین باید برگشت پذیری واکنش ها را در نظر گرفت.

به عنوان مثال، ما نتایج مدل گلیکوسیس دانلود شده از پایگاه داده های BioModel (BIOMD0000000172) را ارائه نموده ایم. شبکه های متابولیت-محور بدون جهت و جهتدار که توسط الگوریتم های فوق ساخته شده اند در شکل A۳ و B نشان داده شده اند.

در روش دیگری برای شبکه های متابولیت-محور، متابولیت های همه جا حاضر مانند آب، اکسیژن، ATP و عوامل همزمان در حین مطالعه جریان های متابولیسم مرتبط در نظر گرفته نمی شوند. Pey و همکاران یک مفهوم دقیق را برای ساخت شبکه های متابولیت-محور با تنظیم یک لینک بین متابولیت ها توسعه دادند تنها در صورتی که (i) یک واکنش وجود داشته باشد که در آن اتم های کربن مبادله می شوند و (ii) حداقل یک مسیر شار منطقی را بتوان بازسازی نمود که استوکیومتری دقیق [۵۵] را محسوب می کند.

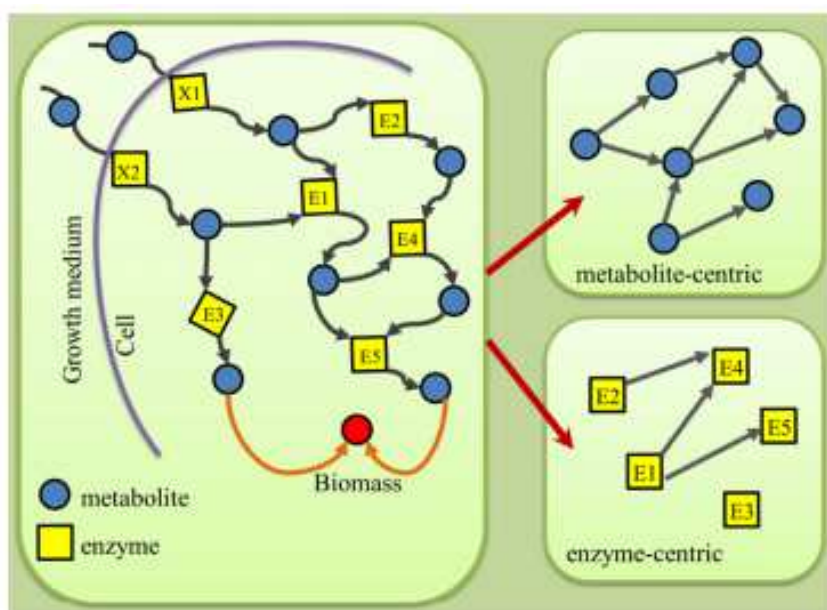
۳.۲. ساخت شبکه های آنزیم-محور

یک شبکه آنزیم-محور بدون جهت، یک ضرب نقطه ای ترانزپوزی ماتریس دودویی استوکیومتری (S_{bin}^T) و ماتریس دودویی استوکیومتری (s_{bin}) [۵۴] است.

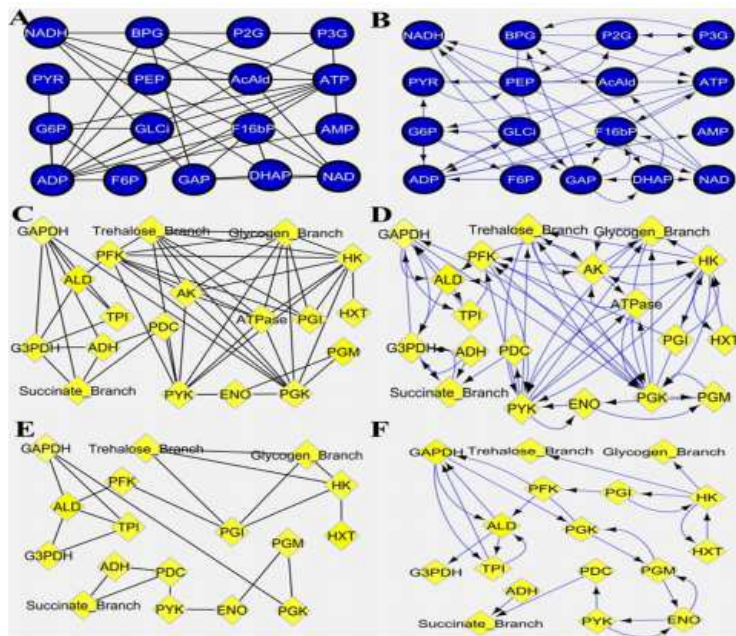
$$E_{\text{undir}} = S_{\text{bin}}^T \times S_{\text{bin}}$$

برای ساخت مناسب یک شبکه جهتدار آنزیم-محور، هر سطر ماتریس S تجزیه شده است و یک لبه در هر تغییر علامت مقدار (مثبت به منفی و بالعکس) اضافه شده است. همچنین واکنش های برگشت پذیر باید در نظر گرفته شوند.

همانطور که قبلا اشاره شد، این مشکل برای شبکه های آنزیم-محور به دلیل حضور متابولیت تبادلی پیچیده تر است. به این معنی که شبکه ها حاوی مقدار زیادی از لبه های بیولوژیکی بی معنی هستند. به عنوان مثال، شبکه های آنزیم-محور ساخته شده برای مدل گلیکولیز (BIOMD0000000172) در شکل C۳ و D نشان داده شده است. می توان مقدار زیادی از لبه های بیولوژیکی معنی دار را نسبت به مدل اصلی با توجه به وقوع متابولیت های تبادلی دید. بنابراین، حذف متابولیت تبادلی قبل از ساخت آن لازم است. با این حال، متابولیت تبادلی را نمی توان در سطح کلی تعریف نمود و بر اساس یک واکنش که نیاز به کار دستی دارد [۵۶] تعیین می شود. یک راه حل ممکن، ارائه یک فایل متنی ورودی داده شده از جمله متابولیت های تبادلی و استفاده از آن در طول فرایند ساخت است. این الگوریتم ابتدا متابولیت هایی را حذف می کند که در فایل متنی ماتریس-S به نظر می رسد و یک شبکه آنزیم-محور را با استفاده از ماتریس جدید S ایجاد می کند.



شکل ۲. سه نمایش مختلف از شبکه متابولیک. (۱) با در نظر گرفتن هر دوی متابولیت ها و آنزیم ها در شبکه که شبکه دوبرخی (سمت چپ) نامیده می شود، با در نظر گرفتن روابط متابولیت ها به نام متابولیت-محور (بالا سمت راست)، در نظر گرفتن روابط آنزیم ها به نام آنزیم-محور (پایین سمت راست) [۵۲].



شکل ۳. شبکه های ساخت یافته متابولیت و آنزیم-محور بر اساس مدل گلیکولیز (BIOMD000000172)؛ (A) شبکه متابولیت-محور بدون جهت ، (B) شبکه متابولیت-محور جهتدار، (C) شبکه آنزیم-محور بدون جهت با حضور متابولیت تبادلی، (D) شبکه جهتدار آنزیم-محور با حضور متابولیت تبادلی، (E) شبکه بدون جهت آنزیم-محور پس از حذف متابولیت تبادلی با استفاده از الگوریتم RCM و (F) شبکه جهتدار آنزیم-محور پس از حذف متابولیت تبادلی با استفاده از الگوریتم RCM.

همچنین یک الگوریتم به نام RCM (Remove Currency Metabolites) وجود دارد که به طور خودکار متابولیت تبادلی را حذف و یک شبکه آنزیم-محور [۵۷] را می سازد. این الگوریتم با حذف محتمل ترین متابولیت در میان همه متابولیت ها کار می کند. متابولیت انتخاب شده در ماتریس S^- و ماتریس S^- باینری (دودویی) حذف خواهد شد و الگوریتم در طول یک حلقه همچنان ادامه دارد. این الگوریتم در صورتی به پایان می رسد که هر گونه مورد مشکوک وجود نداشته باشد. پس از آن، یک شبکه آنزیم-محور بدون جهت و یا جهتدار بر اساس ماتریس S^- جدید ساخته خواهد شد. شکل E۳ و F، شبکه های آنزیم-محور ساخته شده بدون جهت و جهتدار را با استفاده از الگوریتم RCM برای مدل گلیکولیز نشان می دهد. با این حال، اجرای یک

الگوریتم به صورت خودکار (مانند RCM) برای از بین بردن متابولیت تبادلی توصیه می شود. سپس موارد مثبت کاذب درست و استفاده از فایل حاوی متابولیت تبادلی به عنوان ورودی فرآیند ساخت آنزیم-محور در نظر گرفته می شوند.

۳,۳. کارهای توپولوژیکی روی سرطان

با توجه به اندازه بزرگ ژنوم انسان، و پیچیدگی قابل ملاحظه افزایش یافته مقررات ژنتیکی یوکاریوتی، استنباط کارهای توپولوژیک در شبکه های سرطان، یک چالش نظری و عملی فزاینده است. پیچیدگی بیشتر از منابع داده مختلف مورد نیاز برای کاوش سیستم های انسانی مانند خطوط سلولی اولیه، بیوپسی بافت، رده سلول جاودانه، و مدل های حیوانی رخ می دهد که هر یک تکرار رشد و نمو معیوب بیولوژی سرطان در داخل بدن و درجات تغییر شکل پذیری تجربی را ارائه می دهند. با این حال، تلاش های متعددی برای پی بردن به شبکه های سرطان نظارتی و یا سیگنالینگ، اطلاعات مهمی را در مورد اساس مولکولی در انکوژن ها [58-62] نشان داده است. با این حال، توجه کمتری به استفاده از تجزیه و تحلیل توپولوژیک در شبکه های متابولیک سرطان معطوف شده است. اما توسعه های اخیر در بازسازی مدل های متابولیک برای شبکه های مختلف سرطان خاص-بافت، فرصت های انجام تجزیه و تحلیل نظریه گراف های مختلف را ایجاد نموده است. در یک مطالعه اخیر، Asgari و همکاران [۵۷]، یک تجزیه و تحلیل جامع توپولوژیک را برای 15 مدل متابولیک به تازگی منتشر شده در مقیاس ژنوم مدل خاص-بافت طبیعی و سرطان به منظور ارزیابی ارتباط کنترل بین پارامترهای توپولوژیک و اهداف دارویی استفاده نموده اند، با این فرض که اهداف داروهای متابولیک ضد سرطان مورد تایید، گره های هدایت کننده هستند و در نتیجه شبکه های متابولیک سرطان را کنترل می کنند. تجزیه و تحلیل مرکزیت نشان داد که این اهداف دارویی، از آنزیم های متصل شده قوی جلوگیری می کند. اشکال عمده، همانند دیگر ویژگی های محلی شبکه ها، مورد بررسی قرار گرفته اند و هیچ تفاوتی در شبکه های متابولیک محور سرطان و انواع سلول های طبیعی وجود نداشته است، اما اختلاف قابل توجهی در شبکه های آنزیم-محور سلول های سرطانی و مربوط به انواع سلول های عادی آنها وجود دارد. تعداد خوشه ها بین و شبکه های سلول

طبیعی و سرطانی مربوطه، تفاوت های چندانی نداشتند، اما مشخص نمودن اهداف دارویی در خوشه های آنزیم-محور نشان داد که بسیاری از اهداف دارویی به یک خوشه خاص از یک شبکه آنزیم-محور تعلق دارند. لذا نتایج نشان داد که علاوه بر پارامترهای شبکه اولیه، معیارهای شبکه های پیچیده تر مانند اشکال عمده و خوشه نیز ممکن است پارامترهای مناسب برای کنترل سیستم های ارائه دهنده روابط بین پارامترهای کنترل توپولوژیک و اهداف دارویی باشند. همچنین، شبکه های آنزیم-محور می توانند برای سیستم های متابولیسم کنترل کننده قابل اعتماد باشند، اگر چه توجه کمی به چنین شبکه هایی در سیستم های کنترل معطوف شده است [۵۷].

به عنوان نمونه ای دیگر از تجزیه و تحلیل توپولوژیک، انجام تجزیه و تحلیل الگوی متفاوت بر روی شبکه های متابولیک که توپولوژی چنین شبکه هایی را در نظر می گیرد نیز ممکن است. در یک مطالعه، داده های بیان ژن بر روی (شبکه شبکه مانند) ماتریس های مجاورت مسیرهای متابولیک در رویکرد PathWave برای نشان دادن تفاوت های معنی دار بین نمونه ها از شرایط مختلف نوروبلاستوم، شناختن یک الگوی مقررات سوئیچ-مانند قابل توجهی در متابولیسم گلوتامات که سمت جذب گلوتامین جریان خون مقررات زدایی نماید [۶۳] نگاشته می شود. این روش در مطالعه سرطان ثانویه برای تشخیص یک الگوی تنظیم-بالا در بیوسنتز کلاسترول و تنظیم ضعیف تخریب اسیدهای صفراوی در سرطان پستان برای نشان دادن یک مکانیسم بازخورد مثبت از تولید استروژن [۶۴] استفاده شده است.

در نهایت، استفاده متنوع از تجزیه و تحلیل شبکه برای مطالعه سرطان [۶۵-۶۷]، انتظار عملکرد چنین رویکردی را برای شبکه متابولیک میسر می سازد، زیرا تفسیر سرطان به عنوان یک بیماری ژنتیکی به تدریج توسط یک بیماری متابولیک در سال های اخیر جایگزین شده است [۲،۶۸].

۳،۴. ابزارهای تجزیه و تحلیل توپولوژیک

ابزارهای بسیاری برای تجزیه و تحلیل توپولوژیک شبکه های بیولوژیکی وجود دارند. لیست های کامل از نرم افزار های موجود در وب سایت SBML (<http://sbml.org/SBML>) موجود می باشد. ابزار و کتابخانه هایی

مانند [69] SBMLToolbox, SB جعبه ابزار / SBTtoolbox2 [70], و libSBML [71] به طور گسترده ای برای کار با فایل های SBML مورد استفاده قرار می گیرند، اما خاص-GEM نیستند و شبکه های آنزیم/متابولیت-محور را ارائه نمی کنند. Cytoscape, یک ابزار قدرتمند برای تحلیل شبکه ساختاری همراه با بسیاری از پلاگین های خاص [72] می باشد.

۴.۴. رویکرد مبتنی بر محدودیت

۴.۴.۱. تجزیه و تحلیل تعادل شار

پتانسیل ابزارهای مدل سازی محاسباتی ریاضی در توضیحات، اکتشاف، و پیش بینی شبکه های متابولیک در سال های اخیر [73] تحقق یافته است. یکی از پر استفاده ترین روش های تجزیه و تحلیل شبکه، Flux Balance Analysis (FBA), است، که مبتنی بر استنتاج قابلیت های متابولیسم حالت ماندگار یک سیستم با محدودیت های مناسب و بدون نیاز به داده های جنبشی دقیق [74] است. اصل اساسی FBA اینست که این سیستم تحت هر شرایط محیطی فرض شده که تمام محدودیت های فیزیوشیمیایی سلول را برآورده می کند، به یک حالت پایدار خواهد رسید، به عنوان مثال تعادل استوکیومتری انرژی و جرم [75]. با ارائه یک شبکه متابولیک به عنوان یک مجموعه استوکیومتری از معادلات و دلالت بر حالت ماندگار، نشان دادن آن به عنوان مجموعه ای از معادلات استوکیومتری ممکن است. بنابراین مجموعه ای از معادلات دیفرانسیل معمولی زوج شده در یک قالب ماتریس از جمله ماتریس های استوکیومتری (S) و شار (V) مشخص می شوند. چون شبکه های متابولیک معمولاً دارای واکنش های بیشتری از متابولیت ها هستند، این منجر به یک سیستم کمتر از حد از معادلات خطی حاوی متغیرهای بیشتر از معادلات می شود. استفاده از برنامه ریزی خطی، یک روش استاندارد برای حل سیستم های به خوبی تعیین نشده است که یک تابع هدف را به صورت زیر، به حداقل / حداکثر می رساند:

$$\text{min/max : } \sum c_i \cdot |v_i|$$

$$\text{subject to : } S.v = 0 \quad a_i < v_i < b_i$$

که در آن c ضریب استوکیومتری متابولیت i در واکنش پنجم، و a و b حدود بالا و پایین یک واکنش معین هستند.

در فقدان هر گونه محدودیت، راه حل جریان های متابولیسم به خوبی تعیین نمی شود، یعنی یک فضای راه حل بسیار بزرگ موجود است. استفاده از محدودیت های اضافی (برای مثال حداکثر نرخ جذب یک لایه معین) می تواند به فضای راه حل مجاز منجر شود و یک مخروط شار متناظر با توانمندی متابولیک را می توان محاسبه نمود [۷۶]. FBA می تواند مجموعه بهینه ای از توزیع شار را بر اساس یک تابع هدف بهینه سازی متابولیک مانند نرخ تولید زیست توده ماکزیمم به دست آورد.

با توجه به اصول ساده خود، FBA به داده های جنبشی نیاز ندارد و می تواند به سرعت محاسبه شود. از زمان توسعه اولیه آن در حدود ۲۵ سال پیش [۷۷]، نشان داده است که FBA یک روش قوی و متنوع برای پیش بینی وضعیت پایدار فیزیولوژیکی معنادار به منظور به دست آوردن مانند میزان تولید ATP و یا نرخ رشد باشد [۷۴]. همچنین نشان داده شد که این روش در پیش بینی فنوتیپ سلولی و متابولیسم از طریق آشفتگی های مختلف، از جمله شرایط مختلف رشد در *E. coli* و دیگر موجودات [۷۸،۷۹] موثر است. FBA می تواند توانایی پیش بینی واکنش های هسته ای و یا مسیر متابولیسم موجودات زنده با اثرات آشکار برای مهندسی متابولیک [۸۰-۸۴] را ارائه دهد. مجموعاً، FBA یک روش قدرتمند مدل سازی شبکه متابولیک برای کشف متابولیسم سلولی از دیدگاه سیستم های بیولوژی است.

جدول ۲: برخی از نرم افزار های مفید مدل سازی مبتنی بر محدودیت

Constraint-based modeling tools	Reference
COBRA	[87]
VANTED	[88]
SurreyFBA	[89]
CellNetAnalyzer	[90]
RAVEN	[91]

۴.۲. کاربرد FBA در مدل سازی به سرطان

در مقابل تجزیه و تحلیل توپولوژیک، رویکرد FBA در توسعه مدل های متابولیک سرطان در انسان استفاده می شود. در یک مطالعه، روش مدل سازی مبتنی بر محدودیت همراه با روش های یادگیری ماشین برای پیش بینی هدف داروی جدید از داروهای ضد سرطان موجود [۸۵] بررسی شده اند. این روش های مدل سازی نشان داده اند که با توجه به ازدحام مولکولی، اثر Warburg همراه با استفاده بهینه از آنزیم های (گلیکولیتیک) برای تولید انرژی می آید. این کار به تولید بلوک های ساختمانی برای زیست توده سلول های سرطانی کمک می کند. با توجه به محدودیت های ظرفیت حلال، این مدل به درستی پیشرفت کوژنیک سه فاز و جذب بالای گلوتامین در سرطان [۲۵] را پیش بینی نمود.

دو مطالعه دیگر، قدرت پیش بینی مدل های خاص-خط سلول را نشان دادند. Folger و همکاران [۲۷] یک مدل سرطان مبتنی بر داده های میکروآرایه را برای متابولیسم سرطان ریه سلول غیر کوچک ساخت. این مدل، ژن هایی را پیش بینی نمود که به طور قابل توجهی برای رشد ضروری بودند. این نتایج موافق با ژنهای ضروری اندازه گیری شده تجربی از یک غربال shRNA بودند. مشخص شد که مدل های خاص خط-سلولی می توانند اهداف جدید را نشان دهند.

یک مطالعه موفق، یک هدف مرتبط با leiomyomatosis ارثی و سرطان سلول کلیوی (HLRCC) را ایجاد و تایید نمود. این HLRCC زمانی توسعه می یابد که هیدراتاز فومارات ژن سرکوبگر تومور (FH) جهش می یابد. برای مدلسازی HLRCC، یک خط سلول کلیوی موش، مشتق شدو پس از آن FH غیر فعال شد [۸۶]. مدل های متابولیک برای خط سلول قبل و بعد از غیر فعال کردن FH ساخته شد. شبیه سازی ها تایید نمودند که

تلفات FH توسط مسیرهای دیگر بافر می شوند. در واقع، ۲۴ ژن مدل، مصنوعی کشنده با FH هستند که اکثر آنها به بیوسنتز کمک می کنند.

در حالی که حوزه مدلسازی سرطان بر مبنای محدودیت هنوز نسبتاً جدید است، نشان داده شده است که مدل های بازسازی شده در مطالعات اخیر دارای توانایی پیش بینی اهداف درمانی هستند.

۴,۳. ابزارهای مدل سازی مبتنی بر محدودیت

برخی از ابزارهای نرم افزاری مفید برای انجام مدل سازی مبتنی بر محدودیت شبکه متابولیک، از جمله ابزار تجاری، رایگان و آنلاین وجود دارند. ما در اینجا برخی از قوی ترین نرم افزارها (جدول ۲) که به طور گسترده ای در دهه اخیر استفاده شده اند را معرفی می کنیم:

(۱) COBRA (COntstraint-Based Reconstruction and Analysis): یک جعبه ابزار MATLAB

است که در حال حاضر به طور گسترده ای استفاده می شود و یک چارچوب قوی برای تجزیه و تحلیل شبکه های متابولیک بر اساس تعادل شار است. می توان آن را برای پیش بینی کمی رفتار سلولی از طریق یک رویکرد مبتنی بر محدودیت اعمال نمود. دقیقاً، این نرم افزار، امکان پیش بینی رفتار رشد مطلوب، تجزیه و تحلیل نیرومندی، اثرات حذف ژن، نمونه برداری از مجموعه ای از حالات متابولیسم سلولی احتمالی، و تعیین مازول های شبکه [۸۷] را میسر می سازد.

(۲) VANTED: یکی دیگر از ابزارها برای تجزیه و تحلیل و تجسم شبکه با داده های تجربی مرتبط است. داده ها را می توان از آزمایش های بیوشیمیایی در مقیاس بزرگ در نرم افزار آپلود نمود. سپس می توان آن را در یک شبکه به سه روش مختلف نگاشت نمود. دانلود از پایگاه داده KEGG، کشیده شده با ابزار آن، و یا وارد نمودن توسط فرمت های استاندارد مختلف [۸۸].

(۳) SurreyFBA: شبیه سازی های مبتنی بر محدودیت و تجسم شبکه را ارائه می دهد. علاوه بر شبیه سازی پایه، همچنین این ابزار تجزیه و تحلیل بستر حداقل و مجموعه های محصول را انجام می دهد. این یک نرم افزار رایگان و مستقل است که می تواند برای مهندسی متابولیسم [۸۹] مفید باشد.

(۴) CellNetAnalyzer: یک جعبه ابزار MATLAB است که به شیوه ای بصری، تجزیه و تحلیل ساختاری جامع سیگنالینگ، نظارتی، و شبکه متابولیک را انجام می دهد. این برنامه یک بسته تک برای رسیدن به تجزیه و تحلیل ساختاری و کیفی شبکه های تلفن همراه مبتنی بر جریان-انبوه و مبتنی بر-جریان تک در یک محیط کاربر پسند است. نقاط قوت خاص CellNetAnalyzer، روش های مختلف برای تجزیه و تحلیل شبکه های کاربردی [۹۰].

(۵) RAVEN (Reconstruction, Analysis and Visualization of Metabolic): یکی دیگر از بسته های نرم افزاری که بازسازی نیمه خودکار GEMS را میسر می سازد. از مدل های منتشر شده همراه با روش های بهبود از جمله ویژگی های کنترل پرکننده-شکاف و کنترل کیفیت را استفاده می کند. همچنین شامل روش ها برای نتایج شبیه سازی تجسم، و همچنین مجموعه ای از روشها برای شبیه سازی های بهبود و تجزیه و تحلیل نتایج [۹۱] می شود.

۵. پیش بینی داروی-هدف و تجزیه و تحلیل ساختاری

GEMS، یک ابزار مفید برای مطالعه بیماری ها و توسعه داروها را ارائه می دهد. چند روش شبیه سازی و مدل سازی برای مسائل مربوط به پیش بینی داروی-هدف [۹۲-۹۶] توسعه یافته اند. ویژگی های ساختاری شبکه های متابولیکی به استحکام و انعطاف پذیری مجموعه زیستی سیستم کمک می کنند و می توانند به طور کلی این حقیقت را توضیح دهند که بسیاری از داروها بی اثر هستند (اثر دارو توسط دیگر مسیرها در شبکه جبران می شود) و اثرات غیر منتظره شدید جانبی [۹۷-۹۹] را نشان می دهند. به موجب این یافته ها، بسیاری از دانشمندان، استراتژی طراحی داروی سیستم-محور را به جای رویکرد فعلی "یک ژن، یک دارو، یک هدف، یک بیماری" مطرح نموده اند [۹۹-۱۰۱]. از این رو چندداروشناسی به عنوان یک مفهوم برای آن دسته از داروهای عمل کننده بر روی اهداف متعدد به جای یک هدف پیشنهاد [۱۰۲] شده اند.

اینکه اصلاحات متعدد هدف بتوانند به طور موثرتر این سیستم را از حالت بیماری به یک حالت نرمال تبدیل کننده، به جای یک اصلاح هدف تک، کاری معقول است. در حقیقت کاربردهای موفق درمان های چندجزوی

گزارش شده است و داروهای چندجزئی قبلاً در بازار وجود دارند [103,104]. تحلیل سیستم ها نه در کشف اهداف دارویی جدید، بلکه در توسعه راهبردهای درمان مبتنی بر سیستم های جدید به ما کمک می کند. پیرو این مفهوم، داروی شبکه، یک موضوع جدید است که برای مرتبط نمودن ویژگی های ساختاری شبکه به عمل و بیماری بیولوژیک تلاش می کند. داروی شبکه، به بررسی پیچیدگی مولکولی یک بیماری خاص و روابط بین فنوتیپ های متمایز می پردازد که ممکن است به شناسایی مولکولی ها و مسیره های بیماری منجر شوند. [105] درک بهتر از پیامدهای ارتباط داخلی سلول ها برای پیشرفت بیماری به کشف ژن ها و مسیره های جدید بیماری منجر خواهد شد.

References

- [1] DeBerardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, Thompson CB. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18(1):54-61.
- [2] Upadhyay M, Samal J, Kandpal M, Singh DV, Vivekanandan P. The Warburg effect: insights from the past decade. *Pharmacol Ther* 2013;137(3):318-30.
- [3] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324(5930):1029-33.
- [4] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* 2008;134(5):703-7.
- [5] Chavali AK, D'Auria KM, Hewlett EL, Pearson RD, Papin JA. A metabolic network approach for the identification and prioritization of antimicrobial drug targets. *Trends Microbiol* 2012;20(3):113-23.
- [6] Oberhardt MA, Goldberg JB, Hogard M, Papin JA. Metabolic network analysis of *Pseudomonas aeruginosa* during chronic cystic fibrosis lung infection. *J Bacteriol* 2010;192(20):5534-48.
- [7] Sigurdsson MI, Jamshidi N, Steingrimsdottir E, Thiele I, Palsson BO. A detailed genome-wide reconstruction of mouse metabolism based on human Recon 1. *BMC Syst Biol* 2010;4:140.
- [8] Chang RL, Chamari L, Manichakul A, Hum EF, Balaji S, Fu W, et al. Metabolic network reconstruction of *Chlamydomonas* offers insight into light-driven algal metabolism. *Mol Syst Biol* 2011;7:518.
- [9] Palsson B. Metabolic systems biology. *FEBS Lett* 2009;583(24):2900-4.
- [10] Feist AM, Palsson BO. The growing scope of applications of genome-scale metabolic reconstructions using *Escherichia coli*. *Nat Biotechnol* 2008;26(6):659-67.
- [11] Thiele I, Palsson BO. A protocol for generating a high-quality genome-scale metabolic reconstruction. *Nat Protoc* 2010;5(1):93-121.
- [12] Osterlund T, Ninkovic J, Nielsen J. Fifteen years of large scale metabolic modeling of yeast: developments and impacts. *Biotechnol Adv* 2012;30(5):679-88.
- [13] Duarte NC, Becker SA, Jamshidi N, Thiele I, Mo ML, Vo TD, et al. Global reconstruction of the human metabolic network based on genomic and bibliomic data. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(6):1777-82.
- [14] Thiele I, Swainston N, Fleming RM, Hoppe A, Saebo S, Aurich MR, et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism. *Nat Biotechnol* 2013;31(5):419-25.
- [15] Hao T, Ma HW, Zhao XM, Goryainov I. Compartmentalization of the Edinburgh Human Metabolic Network. *BMC Bioinform* 2010;11:393.
- [16] Romero P, Wagg J, Green ML, Kaiser D, Krummenacker M, Karp PD. Computational prediction of human metabolic pathways from the complete human genome. *Genome Biol* 2005;6(1):R2.
- [17] Gilfe C, Bolling C, Hoppe A, Bullik S, Hoffmann S, Hubner R, et al. HepatoNet1: a comprehensive metabolic reconstruction of the human hepatocyte for the analysis of liver physiology. *Mol Syst Biol* 2010;6:411.
- [18] Chang RL, Xie L, Xie L, Bourne PE, Palsson BO. Drug off-target effects predicted using structural analysis in the context of a metabolic network model. *PLoS Comput Biol* 2010;6(9):e1000938.
- [19] Lewis NE, Schramm C, Burdhar A, Scheffelder J, Andersen MP, Cheung JK, et al. Large-scale in silico modeling of metabolic interactions between cell types in the human brain. *Nat Biotechnol* 2010;28(12):1279-86.
- [20] Burdhar A, Jamshidi N, Palsson BO. iAB-BBC-283: a proteomically derived knowledge-base of erythrocyte metabolism that can be used to simulate its physiological and patho-physiological states. *BMC Syst Biol* 2011;5:110.
- [21] Burdhar A, Lewis NE, Schreffler J, Palsson BO, Jamshidi N. Insight into human alveolar macrophage and *M. tuberculosis* interactions via metabolic reconstructions. *Mol Syst Biol* 2010;6:422.
- [22] Resendis-Antonio O, Chica A, Encarnacion S. Modeling core metabolism in cancer cells: surveying the topology underlying the Warburg effect. *PLoS ONE* 2010;5(8):e12383.
- [23] Shlomi T, Cabiri MN, Hestgard MJ, Palsson BO, Ruppin E. Network-based prediction of human tissue-specific metabolism. *Nat Biotechnol* 2008;26(9):1003-10.
- [24] Jerby L, Shlomi T, Ruppin E. Computational reconstruction of tissue-specific metabolic models: application to human liver metabolism. *Mol Syst Biol* 2010;6:401.
- [25] Vazquez A, Liu J, Zhou Y, Ottavii ZN. Catabolic efficiency of aerobic glycolysis: the Warburg effect revisited. *BMC Syst Biol* 2010;4:58.
- [26] Shlomi T, Benyamini T, Gottlieb E, Sharan R, Ruppin E. Genome-scale metabolic modeling elucidates the role of proliferative adaptation in causing the Warburg effect. *PLoS Comput Biol* 2011;7(3):e1002018.
- [27] Fulger O, Jerby L, Frezza C, Gottlieb E, Ruppin E, Shlomi T, et al. Predicting selective drug targets in cancer through metabolic networks. *Mol Syst Biol* 2011;7:501.
- [28] Agren R, Berdel S, Mardinoglu A, Pornputtapong N, Nookkaw I, Nielsen J. Reconstruction of genome-scale active metabolic networks for 69 human cell types and 16 cancer types using INIT. *PLoS Comput Biol* 2012;8(5):e1002518.
- [29] Su AI, Wiltshire T, Batalov S, Lapp H, Ching KA, Block D, et al. A gene atlas of the mouse and human protein-encoding transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(16):6062-7.
- [30] Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, et al. HMDB: the human metabolome database. *Nucl Acids Res* 2007;35:D521-6.
- [31] Wang Y, Eddy JA, Price ND. Reconstruction of genome-scale metabolic models for 126 human tissues using mCADRE. *BMC Syst Biol* 2012;6(1):153.
- [32] Whitworth CB. An introduction to microarray data analysis and visualization. *Methods Enzymol* 2010;470:19-50.

- [33] Park PJ. ChIP-seq: advantages and challenges of a maturing technology. *Nat Rev Genet* 2009;10(10):669–80.
- [34] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet* 2009;10(1):57–63.
- [35] Reed JL. Shrinking the metabolic solution space using experimental datasets. *PLoS Comput Biol* 2012;8(8):e1002662.
- [36] Covert MW, Palsson BO. Transcriptional regulation in constraint-based metabolic models of *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 2002;277(31):28058–64.
- [37] Akesson M, Forster J, Nielsen J. Integration of gene expression data into genome-scale metabolic models. *Metab Eng* 2004;6(4):285–93.
- [38] Becker SA, Palsson BO. Context-specific metabolic networks are consistent with experiments. *PLoS Comput Biol* 2008;4(5):e1000082.
- [39] Colijn C, Brandes A, Zucker J, Lun DS, Weiner B, Farhat MR, et al. Interpreting expression data with metabolic flux models: predicting *Mycobacterium tuberculosis* mycolic acid production. *PLoS Comput Biol* 2009;5(8):e1000489.
- [40] Moxley JF, Jewett MC, Antoniewicz MR, Villas-Boas SG, Alper H, Wheeler RT, et al. Linking high-resolution metabolic flux phenotypes and transcriptional regulation in yeast modulated by the global regulator Gcn4p. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(16):6477–82.
- [41] Jensen PA, Papin JA. Functional integration of a metabolic network model and expression data without arbitrary thresholding. *Bioinformatics* 2011;27(4):541–7.
- [42] Kim J, Reed JL. RELATCH: relative optimality in metabolic networks explains robust metabolic and regulatory responses to perturbations. *Genome Biol* 2012;13(9):R78.
- [43] Rogier JpVb. Predicting Metabolic Fluxes Using Gene Expression Differences As Constraints. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2011;8(1):206–16.
- [44] Bordbar A, Mo M, Nakayasu E, Schrimpe-Rutledge A, Kim YM, Metz T, et al. Model-driven multi-omic data analysis elucidates metabolic immunomodulators of macrophage activation. *Mol Syst Biol* 2012;8(1):558.
- [45] Agren R, Bordel S, Mardinoglu A, Pornputtapong N, Nookaew I, Nielsen J. Reconstruction of genome-scale active metabolic networks for 69 human cell types and 16 cancer types using INIT. *PLoS Comput Biol* 2012;8(5):e1002518.
- [46] Herrgard MJ, Lee BS, Portnoy V, Palsson BO. Integrated analysis of regulatory and metabolic networks reveals novel regulatory mechanisms in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genome Res* 2006;16(5):627–35.
- [47] Blazier AS, Papin JA. Integration of expression data in genome-scale metabolic network reconstructions. *Front Physiol* 2012;3:299.
- [48] Junker B, Schreiber F. *Analysis of Biological Networks*. Wiley-Interscience; 2008.
- [49] Alon U. Network motifs: theory and experimental approaches. *Nat Rev Genet* 2007;8(6):450–61.
- [50] Sporns O, Honey CJ, Kottler R. Identification and classification of hubs in brain networks. *PLoS ONE* 2007;2(10):e1049.
- [51] Hucka M, Finney A, Sauro HM, Bolouri H, Doyle JC, Kitano H, et al. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics* 2003;19(4):524–31.
- [52] Tretter F, Gebicke-Haerter PJ. Systems biology in psychiatric research: from complex data sets over wiring diagrams to computer simulations. *Methods Mol Biol* 2012;829:567–92.
- [53] Plaimas K, Eils R, König R. Identifying essential genes in bacterial metabolic networks with machine learning methods. *BMC Syst Biol* 2010;4:56.
- [54] Becker SA, Price ND, Palsson BO. Metabolite coupling in genome-scale metabolic networks. *BMC Bioinform* 2006;7:111.
- [55] Pey J, Prada J, Beasley JE, Planes FJ. Path finding methods accounting for stoichiometry in metabolic networks. *Genome Biol* 2011;12(5):R49.
- [56] Ma H, Zeng AP. Reconstruction of metabolic networks from genome data and analysis of their global structure for various organisms. *Bioinformatics* 2003;19(2):270–7.
- [57] Asgari Y, Salehzadeh-Yazdi A, Schreiber F, Masoudi-Nejad A. Controllability in cancer metabolic networks according to drug targets as driver nodes. *PLOS ONE* 2013;8(11):e79397.
- [58] Sachs K, Perez O, Peer D, Lauffenburger DA, Nolan GP. Causal protein-signaling networks derived from multiparameter single-cell data. *Science* 2005;308(5721):523–9.
- [59] Nibbe RK, Koyuturk M, Chance MR. An integrative -omics approach to identify functional sub-networks in human colorectal cancer. *PLoS Comput Biol* 2010;6(1):e1000639.
- [60] Nibbe RK, Markowitz S, Myeroff L, Ewing R, Chance MR. Discovery and scoring of protein interaction subnetworks discriminative of late stage human colon cancer. *Mol Cell Proteomics* 2009;8(4):827–45.
- [61] Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab* 2010;7.
- [62] Keating SM, Bornstein BJ, Finney A, Hucka M. SBMLToolbox: an SBML toolbox for MATLAB users. *Bioinformatics* 2006;22(10):1275–7.
- [63] Schmidt H, Jirstrand M. Systems Biology Toolbox for MATLAB: a computational platform for research in systems biology. *Bioinformatics* 2006;22(4):514–5.
- [64] Bornstein BJ, Keating SM, Jouraku A, Hucka M. LibSBML: an API library for SBML. *Bioinformatics* 2008;24(6):880–1.
- [65] Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003;13(11):2498–504.
- [66] Maertens J, Vanrolleghem PA. Modeling with a view to target identification in metabolic engineering: a critical evaluation of the available tools. *Biotechnol Prog* 2010;26(2):313–31.
- [67] Raman K, Chandra N. Flux balance analysis of biological systems: applications and challenges. *Brief Bioinform* 2009;10(4):435–49.
- [68] Kauffman KJ, Prakash P, Edwards JS. Advances in flux balance analysis. *Curr Opin Biotechnol* 2003;14(5):491–6.
- [69] Schilling CH, Edwards JS, Letscher D, Palsson BO. Combining pathway analysis with flux balance analysis for the comprehensive study of metabolic systems. *Biotechnol Bioeng* 2000;71(4):285–306.
- [70] Feil DA, Small JR. Fat synthesis in adipose tissue. An examination of stoichiometric constraints. *Biochem J* 1986;238(3):781–6.
- [71] Ishii N, Nakahigashi K, Baba T, Robert M, Soga T, Kanai A, et al. Multiple high-throughput analyses monitor the response of *E. coli* to perturbations. *Science* 2007;316(5824):593–7.
- [72] Selvarasu S, Wong VV, Karimi IA, Lee DY. Elucidation of metabolism in hybridoma cells grown in fed-batch culture by genome-scale modeling. *Biotechnol Bioeng* 2009;102(5):1494–504.
- [73] Almaas E, Oltvai ZN, Barabasi AL. The activity reaction core and plasticity of metabolic networks. *PLoS Comput Biol* 2005;1(7):e68.
- [74] Deutscher D, Metlitzky I, Kupiec M, Ruppin E. Multiple knockout analysis of genetic robustness in the yeast metabolic network. *Nat Genet* 2006;38(9):993–8.
- [75] Resendis-Antonio D, Reed L, Encarnacion S, Collado-Vides J, Palsson BO. Metabolic reconstruction and modeling of nitrogen fixation in *Rhizobium etli*. *PLoS Comput Biol* 2007;3(10):1887–95.
- [76] Motter AE, Gulbahce N, Almaas E, Barabasi AL. Predicting synthetic rescues in metabolic networks. *Mol Syst Biol* 2008;4:168.
- [77] Ohlsen K, Dandekar C, Schwarz R, Dandekar T. New trends in pharmacogenomic strategies against resistance development in microbial infections. *Pharmacogenomics* 2008;9(11):1711–23.
- [78] Li L, Zhou X, Ching WK, Wang P. Predicting enzyme targets for cancer drugs by profiling human metabolic reactions in NCI-60 cell lines. *BMC Bioinform* 2010;11:501.
- [79] Frezza C, Zheng L, Folger O, Rajagopalan KN, MacKenzie ED, Jerby L, et al. Haem oxygenase is synthetically lethal with the tumour suppressor fumarate hydratase. *Nature* 2011;477(7363):225–8.
- [80] Schellenberger J, Que R, Fleming RM, Thiele I, Orth JD, Feist AM, et al. Quantitative prediction of cellular metabolism with constraint-based models: the COBRA Toolbox v2.0. *Nat Protoc* 2011;6(9):1290–307.
- [81] Junker BH, Klukas C, Schreiber F. VANTED: a system for advanced data analysis and visualization in the context of biological networks. *BMC Bioinform* 2006;7:109.
- [82] Gevorgyan A, Bushell ME, Avignone-Rossa C, Kierzek AM. SurreyFBA: a command line tool and graphics user interface for constraint-based modeling of genome-scale metabolic reaction networks. *Bioinformatics* 2011;27(3):433–4.
- [83] Klamt S, Saez-Rodriguez J, Gilles ED. Structural and functional analysis of

- [59] Miller-jensen K, Janes KA, Brugge JS, Lauffenburger DA. Common effector processing mediates cell-specific responses to stimuli. *Nature* 2007;448(7153):604-8.
- [60] Janes KA, Albeck JG, Gaudet S, Sorger PK, Lauffenburger DA, Yaffe MB. A systems model of signaling identifies a molecular basis set for cytokine-induced apoptosis. *Science* 2005;310(5754):1646-53.
- [61] Gordus A, Krall JA, Beyer EM, Kaushansky A, Wolf-Yadlin A, Sevecka M, et al. Linear combinations of docking affinities explain quantitative differences in RTK signaling. *Mol Syst Biol* 2009;5:235.
- [62] Kumar N, Afeyan R, Kim HD, Lauffenburger DA. Multipathway model enables prediction of kinase inhibitor cross-talk effects on migration of Her2-overexpressing mammary epithelial cells. *Mol Pharmacol* 2008;73(6):1668-78.
- [63] Schramm G, Wiesberg S, Diessl N, Kranz AL, Sagulenko V, Oswald M, et al. Path-Wave: discovering patterns of differentially regulated enzymes in metabolic pathways. *Bioinformatics* 2010;26(9):1225-31.
- [64] Schramm G, Surmann EM, Wiesberg S, Oswald M, Reinelt G, Eils R, et al. Analyzing the regulation of metabolic pathways in human breast cancer. *BMC Med Genomics* 2010;3:39.
- [65] Chuang HY, Lee E, Liu YT, Lee D, Ideker T. Network-based classification of breast cancer metastasis. *Mol Syst Biol* 2007;3:140.
- [97] Kitano H. Biological robustness. *Nat Rev Genet* 2004;5(11):826-37.
- [98] Kitano H. A robustness-based approach to systems-oriented drug design. *Nat Rev Drug Discov* 2007;6(3):202-10.
- [99] Csete M, Doyle J. Bow ties, metabolism and disease. *Trends Biotechnol* 2004;22(9):446-50.
- [100] Zimmermann G, Lehár J, Keith C. Multi-target therapeutics: when the whole is greater than the sum of the parts. *Drug Discov Today* 2007;12(1-2):34-42.
- [101] Morphy R, Rankovic Z. Fragments, network biology and designing multiple ligands. *Drug Discov Today* 2007;12(3-4):156-60.
- [102] Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol* 2008;4(11):682-90.
- [103] Nelson HS. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):398-416.
- [104] Gupta EK, Ito MK. Lovastatin and extended-release niacin combination product: the first drug combination for the management of hyperlipidemia. *Heart Dis* 2002;4(2):124-37.
- [105] Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011;12(1):56-68.
- cellular networks with CellNetAnalyzer. *BMC Syst Biol* 2007;1:2.
- [91] Agren R, Liu S, Shoaie W, Vongsangnak L, Nookaew J, Nielsen V. The RAVEN toolbox and its use for generating a genome-scale metabolic model for *Penicillium chrysogenum*. *PLoS Comput Biol* 2013;9(3):e1002980.
- [92] Keiser MJ, Setola V, Irwin JJ, Laggner C, Abbas AI, Hufeisen SJ, et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009;462(7270):175-81.
- [93] Keiser MJ, Roth BL, Armbruster BN, Ernsberger P, Irwin JJ, Shoichet BK. Relating protein pharmacology by ligand chemistry. *Nat Biotechnol* 2007;25(2):197-206.
- [94] Gonzalez-Diaz H, Prado-Prado F, Garcia-Mera X, Alonso N, Abeijon P, Caamano O, et al. MIND-BEST: web server for drugs and target discovery; design, synthesis, and assay of MAO-B inhibitors and theoretical-experimental study of G3PDH protein from *Trichomonas gallinae*. *J Proteome Res* 2011;10(4):1698-718.
- [95] Yang L, Wang K, Chen J, Jegga AG, Luo H, Shi L, et al. Exploring off-targets and off-systems for adverse drug reactions via chemical-protein interaction - clozapine-induced agranulocytosis as a case study. *PLoS Comput Biol* 2011;7(3):e1002016.
- [96] Xie L, Evangelidis T, Xie L, Bourne P. Drug discovery using chemical systems biology: weak inhibition of Multiple kinases may contribute to the anti-cancer effect of Nelfinavir. *PLoS Comput Biol* 2011;7(4):e1002037.
- [106] The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature* 2013;499(7456):43-9.
- [107] Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(9):671-84.
- [108] Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* 2011;7(7):1003-15.
- [109] Galmarini CM, Popowycz F, Joseph B. Cytotoxic nucleoside analogues; different strategies to improve their clinical efficacy. *Curr Med Chem* 2008;15(11):1072-82.
- [110] Serkova NJ, Spratlin JL, Eckhardt SG. NMR-based metabolomics: translational application and treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 2007;9(6):572-85.
- [111] Robak T, Lech-Maranda E, Korycka A, Robak E. Purine nucleoside analogs as immunosuppressive and antineoplastic agents: mechanism of action and clinical activity. *Curr Med Chem* 2006;13(26):3165-89.
- [112] Robey IF, Lien AD, Welsh SJ, Baggett BK, Gillies RJ. Hypoxia-inducible factor-1alpha and the glycolytic phenotype in tumors. *Neoplasia* 2005;7(4):324-30.
- [113] Esteban MA, Maxwell PH. HIF, a missing link between metabolism and cancer. *Nat Med* 2005;11(10):1047-8.
- [114] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008;13(6):472-82.

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی