

کاربرد داده‌کاوی و آنالیز شبکه در شناسایی متابولیت‌های ضدسرطان

زهرا صمدی^{۱*}، مجید مومنی مقدم^۱، عیسی کهن باغخیراتی^۱، تکتّم حجار^۱

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه حکیم سبزواری

چکیده

امروزه سرطان یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی در سراسر جهان است و در بین سرطان‌های زنان، سرطان پستان مهمترین عامل نگران‌کننده در جامعه است. مطالعه تاثیر متابولیت‌های گیاهی بر سرطان پستان مورد توجه زیادی قرار گرفته است. در این مطالعه روش‌های داده‌کاوی و آنالیز شبکه برای شناسایی متابولیت‌های مهم در درمان سرطان پستان مورد استفاده قرار گرفت و موثرترین متابولیت‌های ضد سرطان پستان براساس داده‌های منتشر شده معرفی گردید. تاکنون تاثیر عصاره ۴۰۳ گونه گیاهی روی سرطان پستان کار شده است. تعداد ۱۲۵۴۴ متابولیت در این گیاهان شناسایی گردید و دوگانه‌های گیاه-متابولیت به عنوان یک شبکه زیستی دوجزئی ترسیم و مورد آنالیز قرار گرفت. متابولیت‌های برتر به دست آمده از این آنالیز به عنوان متابولیت‌های ضدسرطان پستان معرفی شد.

۱- مقدمه

سرطان یکی از علت‌های مرگ‌ومیر در جهان است و دومین علت اصلی مرگ بعد از بیماری‌های قلبی-عروقی است [۱]. آمارها نشان می‌دهد عامل ۷/۶ میلیون از مرگ‌ومیرها (۱۳٪) در سراسر جهان سرطان است و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به ۱۳/۱ میلیون نفر برسد [۲]. سرطان پستان به‌عنوان شایعترین سرطان زنان شناخته شده است. این سرطان علت ۲۵٪ از کل سرطان‌ها و ۱۵٪ مرگ‌ومیر زنان در جهان است [۳]. در کشورهای توسعه یافته سرطان پستان دومین نئوپلاسم بدخیم در میان زنان است [۴]. همچنین برطبق آمارهای داده شده در سال ۲۰۱۸، (۲۴/۲٪) یعنی حدود یک در ۴ مورد از همه موارد جدید سرطان که در زنان تشخیص داده می‌شود سرطان پستان است [۵].

متأسفانه تاکنون هیچ درمان قطعی برای سرطان کشف نشده است. پژوهشگران روش‌های متعددی نظیر جراحی، پرتودرمانی، اشعه درمانی، استفاده از سیس‌پلاتین، هورمون درمانی، ایمونوتراپی، درمان هدفمند، شیمی درمانی، درمان‌های بیولوژیک، و ژن‌درمانی برای درمان به‌کار برده‌اند. ضمن توجه به عدم وجود اثرات جانبی، آسیب نرساندن به سلول‌های طبیعی و از بین بردن سلول‌های سرطانی در همه‌ی این روش‌های درمانی مهم است [۷، ۸]. در سال‌های اخیر استفاده درمانی از متابولیت‌های ثانویه گیاهی که مصرف آن‌ها عوارض جانبی ندارد، در زمینه‌های متعدد پزشکی از جمله سرطان توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. گیاهان دارویی نقش حیاتی در پیشگیری و درمان بیماری‌ها دارند و بیش از ۲۰۰۰۰ گونه گیاهی برای اهداف دارویی گزارش شده است [۹]. در این بین، کشف مکانیسم تاثیر گیاهان دارویی بر روی بیماری چالش برانگیز است و

ابتدا باید ارتباط بین دارو و هدف درمان تشخیص داده شود. مطالعه تحقیقات پیشین و استفاده از رویکرد داده‌کاوی و آنالیز شبکه که در علم سیستم بیولوژی تعریف می‌شوند می‌تواند ما را به این اهداف برساند. در این مطالعه با رویکرد سیستم بیولوژی، بهترین و موثرترین گیاه و متابولیت موثر بر درمان سرطان پستان بررسی شده است. به این منظور، گیاهان موثر بر درمان سرطان پستان به روش داده‌کاوی لیست شدند و در ادامه متابولیت‌های ثانویه مهم در این گیاهان که بیشترین تاثیر را در درمان سرطان پستان می‌توانند داشته باشند شناسایی گردیدند.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- داده‌کاوی: بازیابی اطلاعات از پایگاه‌های PubMed و Google Scholar (به عنوان یک موتور جستجوی وب) با کلمات کلیدی plant metabolites, breast cancer, plant extract, plant secondary metabolites, breast cancer cell lines انجام شد. در ادامه مقالات مربوط به گیاهانی که بر روی سرطان پستان تاثیر دارند جمع‌آوری و ذخیره گردید. برای دست یافتن به ارتباط بین گیاه - متابولیت از پایگاه داده KNApSack_Family (شامل ۱۰۱۵۰۰ ارتباط بین گونه - متابولیت، ۲۰۷۴۱ گونه و ۵۰۰۴۸ متابولیت) استفاده شد.

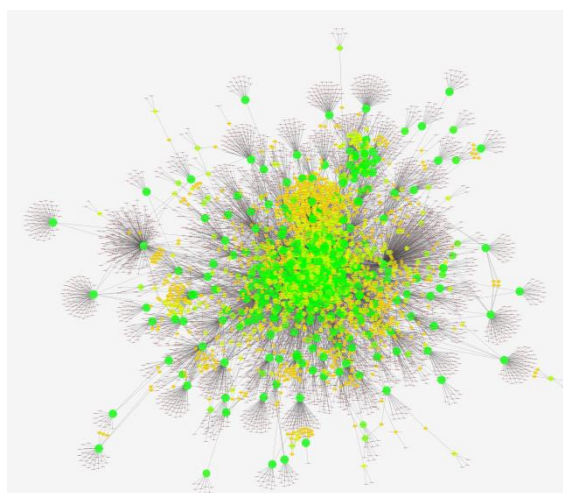
۲-۲- آنالیز شبکه: متابولیت‌های گیاهان لیست شده در آنالیز داده‌کاوی از پایگاه داده مربوطه استخراج شد و داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape 3.7.1 به صورت شبکه‌ای دو بخشی (Bipartite) ترسیم شد. در ادامه شبکه ترسیم شده از رابطه بین گیاه-متابولیت با افزونه‌های Centiscape، Cytohubba، و Networkanalyzer آنالیز شد. مجموع ۱۰ پارامتر توسط سه افزونه نامبرده محاسبه شد و ۱۰۰ گره (node) برتر شبکه براساس هر پارامتر درجه بندی گردید.

۲-۳- شناسایی متابولیت‌های برتر: تعداد تکرار هر متابولیت در ۱۰۰ گره برتر براساس ۱۰ پارامتر محاسبه شد و متابولیت‌هایی که بیشترین تکرار را داشتند به عنوان متابولیت برتر انتخاب شدند. خواص متابولیت‌های برتر در درمان سرطان ارزیابی شد.

۳- نتایج و بحث

در این مطالعه بازیابی اطلاعات از پایگاه‌های PubMed و Google Scholar انجام شد و مجموعاً ۶۷۱۹ عنوان داده حاوی کلمات کلیدی سرطان پستان و عصاره گیاهی شناسایی شد. مطالعه جزئی‌تر این یافته‌ها نشان داد که تاکنون عصاره ۴۰۳ گونه گیاهی مستقل روی انواع سلول‌های سرطان پستان یا حیوانات آزمایشگاهی مبتلا شده به سرطان پستان کار شده است. متابولیت‌های گیاهان نامبرده از پایگاه KNApSack_Family استخراج شد. تعداد ۱۲۵۴۴ متابولیت در این ۴۰۳ گیاه شناسایی گردید که ۵۱۲۸ متابولیت در بیش از یک گیاه دیده شدند و تعداد ۷۴۱۶ متابولیت تنها در یکی از گیاهان حضور داشتند.

دوگانه‌های گیاه-متابولیت به عنوان یک شبکه زیستی دوجزئی (Bipartite biological network) شبکه ای که در هر مجموعه هیچ گره مجاوری وجود ندارد و ارتباط فقط بین گیاه-متابولیت است و بین گیاه-گیاه و یا متابولیت-متابولیت ارتباطی وجود ندارد [۱۰])، در نرم افزار Cytoscape 3.7.1 وارد شد و شبکه‌ای با ۷۸۱۹ گره و ۱۲۵۴۴ یال به دست آمد (شکل ۱). جهت ارزیابی اهمیت متابولیت‌ها، اندازه‌گیری‌های متنوعی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. بر همین مبنا، ۱۰ پارامتر از سه افزونه (Centiscape، Cytohubba، و Networkanalyzer) براساس الگوریتم آن‌ها برای شناسایی گره-های مهم و مرکزی (Hub) انتخاب شد و شبکه گیاه-متابولیت مورد آنالیز قرار گرفت (شکل ۲). در ادامه ۱۰۰ گره (node) برتر شبکه در هر پارامتر لیست‌گیری شد و تعداد تکرار هر متابولیت در بین ۱۰۰ گره برتر هر پارامتر محاسبه شد. جدول ۱ ویژگی‌های ۱۰ مورد از متابولیت‌های برتر به دست آمده در این آنالیز را نشان می‌دهد که داده‌های آزمایشگاهی پیشین خواص ضدسرطانی آن‌ها را تایید می‌کند.



شکل ۱: شبکه گیاه-متابولیت. اندازه و رنگ (از قرمز به سبز) بیانگر درجه (Degree) هر گره در شبکه است.

name	TopologicalC	Eigenvector	Betweenness	BottleNeck	Closeness	Degree	EcCentricit	EPC	Radiality	Stress
C00004705	0.2943072	2.877E-06	137523.35	1	2009.18	7	0.12137	174.933	8.70149	1.41E+07
C00002770	0.16307278	2.8935E-06	34960.925	1	1894.949	7	0.12137	178.568	8.53163	4987758
C00000155	0.28609987	2.9294E-06	24289.812	34	2047.562	7	0.12137	240.875	8.77773	8801548
C00006722	0.16496206	3.2831E-06	106581.48	1	1966.086	7	0.12137	178.884	8.68665	1.36E+07
C00002514	0.17624683	3.4756E-06	25852.575	1	1955.913	7	0.12137	206.041	8.70251	5044028
C00002547	0.17167382	3.712E-06	32281.635	1	1889.273	7	0.12137	145.128	8.55849	4223718
C00008817	0.15682062	3.7335E-06	32972.424	1	1949.519	7	0.12137	154.222	8.65416	5172004
C00001224	0.16580926	3.7638E-06	61868.296	1	1959.104	7	0.12137	174.485	8.70124	9200810
C00006681	0.24434968	4.2841E-06	50172.366	1	1953.761	7	0.12137	250.346	8.69893	1.12E+07
C00006381	0.21509811	4.3825E-06	378531.78	1	2158.676	7	0.12137	208.646	8.91178	4.27E+07
C00000823	0.20190476	4.6535E-06	18530.859	1	1949.079	7	0.12137	246.376	8.66465	5335534
C00001898	0.21704815	4.6966E-06	40384.665	1	1843.908	7	0.12137	128.611	8.44874	7269930
C00007444	0.17827903	5.0884E-06	85872.856	1	2089.904	7	0.12137	213.888	8.84987	1.33E+07
C00003467	0.22163389	5.0937E-06	205191.55	1	2216.976	7	0.12137	220.254	8.99748	2.95E+07
C00001198	0.2102866	5.1355E-06	64528.227	1	2208.802	7	0.12137	230.888	8.9898	1.52E+07
C00001179	0.19126984	6.0411E-06	30598.375	1	2045.362	7	0.12137	225.081	8.78131	6043040
C00000931	0.15993292	7.5352E-06	127548.42	1	2115.426	7	0.12137	206.564	8.8844	1.85E+07

شکل ۲: بخشی از نتایج آنالیز شبکه گیاه-متابولیت با ۱۰ پارامتر مستقل لیست شده در ردیف اول.

کد متابولیت	نام متابولیت	فرمول شیمیایی	تعداد تکرار
C00019064	Astrantiagenin C	C30H48O3	8
C00046784	Isoprene	C5H8	8
C00052006	N-Acetyl-5-methoxytryptamine	C13H16N2O2	8
C00000020	Gibberellin A20	C19H24O5	7
C00000096	9-Ribosyl-trans-zeatin	C19H24O5	7
C00003147	alpha-Caryophyllene	C15H24	6
C00004635	Isorhamnetin	C16H12O7	6
C00002668	3,4-Dihydroxybenzoic acid	C7H6O4	5
C00001205	Succinic acid	C4H6O4	5
C00001408	Dopamine	C8H11NO2	5

جدول ۱: تعدادی از متابولیت های برتر شبکه گیاه-متابولیت.

منابع

۱. Vithya, *phytochemical analysis and invitro anticancer study ethanolic extract of leaves Amaranthus cruentus line*. 2017.
۲. Mangal, M., et al., *NPACT: naturally occurring plant-based anti-cancer compound-activity-target database*. Nucleic acids research ۴۱ (D1): p. D1124-D1129. ۲۰۱۲.
۳. Jaman, M.S. and M.A. Sayeed, *Ellagic acid, sulforaphane, and ursolic acid in the prevention and therapy of breast cancer: current evidence and future perspectives*. Breast Cancer, 2018. **25**(5): p. 517-528.
۴. Xin, M., et al, *Formononetin and metformin act synergistically to inhibit growth of MCF-7 breast cancer cells in vitro*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019. **109**: p. 2084-2089.
۵. Cancer, I.A.f.R.o., *Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018*. 2018.
۶. Nordin, M.L., et al., *In vitro investigation of cytotoxic and antioxidative activities of Ardisia crispa against breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231*. BMC complementary and alternative medicine : ۱۸ (۱): p. 87. ۲۰۱۸.
۷. Valiyari, S., et al., *Cytotoxic and apoptotic activity of Scrophularia oxysepala in MCF-7 human breast cancer cells*. Toxicological & Environmental Chemistry, 2013. **95**(7): p. 1208-1220.
۸. Nugroho, A.E., et al., *Cytotoxic effect of ethanolic extract fractions of Indonesia Plant Ficus septica Burm. F. On human breast cancer t47d cell lines*. International Journal of Phytomedicine, 2011. **3**(2): p. 216.
۹. *A REVIEW OF NATURAL PRODUCTS CHEMISTRY-THEIR DISTRIBUTION, EFFECTS AND USAGE TO MAN*. 2016.
۱۰. Schulz, H.-J., et al. *Visual analysis of bipartite biological networks*. 2008.