مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره هفتم شماره چهارم. ص ۴۶۵-۴۵۳. ۱۳۹۹

بررسی شبکه پروتئین‌های مؤثر در سرطان‌های مری، معده و روده و تعیین پروتئین‌های مشترک کلیدی به روش *In silico*

نجف الهیاری فرد[۱]*، افروز داوری[۲]، عطیه کربلایی[۳]، محمدرضا زمانی[۴]

• دریافت مقاله: ۹۸/۱۰/۱۲ • پذیرش مقاله: ۹۸/۱۲/۱۲

مقدمه: شیوع سرطان‌های مربوط به گوارش، به خصوص معده و روده رو به افزایش است. سرطان معده شایع‌ترین سرطان دستگاه گوارش در ایران بوده و سن ابتلاء به سرطان مری و روده در ایران کاهش یافته است. در نتیجه بررسی عوامل و پروتئین‌های دخیل در این سرطان‌ها بسیار حائز اهمیت است. استفاده از ابزارهای محاسباتی راهی مؤثر برای مطالعه شبکه‌های پروتئینی و تشخیص پروتئین‌های مهم دخیل در این بیماری‌ها است.

روش: پروتئین‌های شناسایی شده سرطان‌های مری، معده و روده از پایگاه‌های داده مربوطه و مقالات استخراج شد، سپس ترسیم و تحلیل تقاطع و تعیین پروتئین‌های کلیدی در شبکه میانکنشی پروتئین‌ها با استفاده از سرورها و نرم‌افزارهای STRING 11.0, Cytoscape 3.7.3, NDEx 2.4.3, UniProt انجام شد. از افزونه CentiScaPe 2.2 با بررسی شاخص‌های مرکزیت درجه، میانکنشی و نزدیکی و افزونه CytoHubba با بررسی شاخص‌های مرکزیت مختلف برای تعیین گره‌های کلیدی و پروتئین‌های مشترک مرکزی استفاده شد. در نهایت پس از بررسی پروفایل بیانی پروتئین‌های با شاخص‌های مرکزیت بالادر Expression Atlas, GEPIA2, GTEx v8، پروتئین‌های مشترک نهایی در هر سه سرطان تعیین شدند.

نتایج: نتایج نشان داد پروتئین‌های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1 به عنوان مشترک مرکزی در هر سه بافت هستند. این پروتئین‌ها ضمن داشتن همبستگی بالا ($R\geq ۰/۸$) با یکدیگر، دارای تفاوت بیان معنی‌دار در بافت‌های نرمال و سرطانی هستند.

نتیجه‌گیری: پروتئین‌های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1 می‌توانند به عنوان نشانگر تشخیصی و درمانی سرطان‌های مری، معده و روده استفاده شوند. ادامه مطالعات بر روی این پروتئین‌ها آینده روشنی را برای یافتن درمان انواع مختلف سرطان دستگاه گوارش در پی دارد.

کلید واژه‌ها: سرطان مری، سرطان معده، سرطان روده، شبکه میانکنشی پروتئین‌ها، پروتئین مرکزی، زیست سامانه‌ای

• **ارجاع:** الهیاری فرد نجف، داوری افروز، کربلایی عطیه، زمانی محمدرضا. بررسی شبکه پروتئین‌های موثر در بروز سرطان‌های مری، معده و روده و تعیین پروتئین های مشترک کلیدی به روش In silico. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۹؛ ۷(۴): ۶۵-۴۵۳.

۱. دکتری زیست شناسی- ژنتیک مولکولی، استادیار، گروه زیست فناوری سامانه‌ای، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
۲. کارشناسی ارشد زیست‌شناسی، مؤسسه آموزش عالی غیرانتفاعی نور دانش میمه، اصفهان، ایران
۳. کارشناسی ارشد زیست‌فناوری، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی تهران، ایران
۴. دکتری ژنتیک مولکولی، استاد، گروه زیست‌فناوری مولکولی گیاهی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
*** نویسنده مسئول:** نجف الهیاری فرد
آدرس: تهران، بزرگراه همت غرب، بلوار پژوهش، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران
• **شماره تماس:** ۰۲۱-۴۴۷۸۷۴۷۱
• **Email:** allahyar@nigeb.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

مقدمه

سرطان به عنوان یک بیماری مهم که نظم و روابط بین سلولی را مختل می‌کند و منجر به نافرمانی ژن‌های حیاتی می‌شود، از عمده‌ترین دلایل مرگ‌ومیر در جهان [۱] و سومین عامل مرگ‌ومیر در ایران محسوب می‌شود [۲]. در این میان، حدود ۲۵ درصد از سرطان‌های شایع مربوط به سرطان دستگاه گوارش بوده که نرخ ابتلاء به آن در ایران رو به افزایش است [۳]. طبق آمارهای به دست آمده، در میان اجزاء مختلف دستگاه گوارش مری، معده و روده جزء اندام‌های با احتمال خطر بالا از لحاظ سرطانی شدن هستند؛ چراکه سرطان مری هشتمین [۴]، سرطان معده دومین [۵] و سرطان روده سومین [۶] علت مرگ ناشی از سرطان را در جهان به خود اختصاص داده‌اند. مصرف سیگار، عدم تحرک، رژیم غذایی نامناسب، مصرف الکل و استرس از عمده دلایل ابتلاء به سرطان‌های گوارشی است [۸، ۷]. مطالعات گسترده انجام شده در رابطه با دلایل بروز سرطان نشان داده است که پروتئین‌ها به عنوان مولکول‌های مهم زیستی در بروز یا مهار سرطان نقش کلیدی دارند؛ مانند پروتئین P53 که در اغلب سرطان‌ها به عنوان یک ژن مهار کننده توموری موجب مهار تقسیم سلولی و القا مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. از پروتئین‌های دخیل در سرطان معده و مری می‌توان به پروتئین SOX2 [۹] اشاره کرد و پروتئین (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2) ERBB2 نیز در این بیماری دچار افزایش بیان می‌شود [۱۱، ۱۰]. همچنین کاهش بیان پروتئین GKN1 موجب بروز سرطان معده می‌شود، زیرا این پروتئین با کاهش بیان مسیر سیگنال‌دهی gastrin-CCKBR و مهار مسیر NF-KappaB به ترتیب موجب پیشگیری از بروز سرطان [۱۴-۱۲] و مانع از تهاجم سلول‌های سرطانی به سایر اندام‌ها شود [۱۵]. علاوه بر این پروتئین APC با مهار رشد سلولی در سیتوپلاسم موجب مهار سلول‌های سرطانی معده و روده می‌شود. از دیگر پروتئین‌های دخیل در سرطان روده می‌توان DPC4 و MSH2 و MLH1 را نام برد که هرکدام به ترتیب با تنظیم مسیر سیگنالی TGF-β/BMP و اصلاح عدم تطابق در DNA موجب مهار تومور می‌شوند [۱۶]. در واقع می‌توان گفت تعداد زیادی از پروتئین‌ها به عنوان عناصر فعال و عوامل مؤثر درون سلولی در تعاملی شبکه‌ای و با تغییر در بیان آن‌ها موجب ایجاد بیماری می شوند؛ لذا پروتئین‌ها برای عملکرد خود نیازمند به ارتباط با پروتئین‌های دیگر هستند [۱۷] و بررسی میانکنش یک پروتئین با مولکول‌های زیستی دیگر در یک شبکه پروتئینی، موجب درک بهتر از مکانیسم‌های فیزیولوژیک در زمان بیماری و سلامتی می‌شود [۱۹، ۱۸]. جالب توجه است که مطالعات انجام شده نشان می‌دهد پروتئین‌هایی که مستقیماً با یکدیگر در ارتباط هستند و در شبکه میانکنشی نیز دارای ارتباط گسترده‌ای با سایر پروتئین‌ها می‌باشند، در بروز بیماری‌ها نقش مهمی دارند [۲۱، ۲۰]. ابزارها و روش‌های مختلفی برای مطالعه شبکه‌های پروتئینی وجود دارد و یکی از رایج‌ترین آن‌ها روش داده‌کاوی و غربالگری با توان عملیاتی بالا است. در این روش ژن‌هایی با افزایش یا کاهش بیان شدید بررسی می‌شوند. با این حال ممکن است اشتباهاتی در این روش رخ دهد؛ به طور مثال: نقش کلیدی برخی از کینازها در بروز سرطان ثابت شده است؛ ولی در میزان بیان ژن آن‌ها تغییر چندانی صورت نمی‌گیرد [۲۲]. علاوه بر این افزایش بیان بعضی از ژن‌ها مربوط به نیازهای درون سلولی یک سلول سرطانی است و لزوماً عامل ایجاد کننده سرطان نیستند [۲۳]. با استفاده از روش‌های جدید و حذف حدود آستانه برای داده های خروجی می‌توان به پروتئین‌های مهم دخیل در بروز سرطان دست یافت [۸]. در این مطالعه نیز با نگرشی جدید ابتدا پروتئین های دخیل در سرطان‌های معده، مری و روده از پایگاه‌های داده مربوطه و مقالات شناسایی شده و میانکنش بین این پروتئین‌ها توسط پایگاه‌های داده‌ای میانکنشی معتبر بررسی شد. در نهایت گره‌هایی با بیشترین میزان اثرگذاری که بیشترین ارتباطات را با گره‌های دیگر در شبکه دارند توسط روش‌های معرفی شده در تحلیل شبکه، شناسایی شدند، با این هدف که با استفاده از الگوریتم موجود، مسیرهای درگیر و پروتئین‌های مهم دخیل، به ویژه پروتئین‌های مرکزی مشترک مؤثر در این سه سرطان شایع شناسایی شوند تا بتوان از آن‌ها به عنوان یک هدف درمانی یا یک نشانگر زیستی تشخیصی استفاده کرد. تحقیقات زیستی بسته به فرضیات، ماهیت، بستر و شیوه انجام به انواع مختلفی شامل In vitro, In vivo/Ex vivo, In situ, In natura, In silico تقسیم می شوند. این پژوهش با نگاه زیست سامانه‌ای و به روش *In silico* و استفاده از نرم‌افزار، افزونه و ابزارهای بیوانفورماتیک انجام شده است. رویکرد زیست سامانه‌ای اگرچه مزایای مهمی همچون بررسی کلی و سامانه‌ای و تحلیل فرآیندی یا سیستمی مجموعه اجزای مؤثر در پدیده‌های زیستی را دارد، اما محدود به دانش و یافته‌های قبلی، مشکلات پایگاه های داده زیستی و روند تکاملی دقت الگوریتم‌های تحلیل می‌باشد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

روش

بررسی پروتئین‌های دخیل در سرطان‌های معده، مری و روده

جهت شناسایی پروتئین‌های دخیل در سرطان‌های مذکور، کلید واژه‌های Gastric/Stomach cancer (STAD)، Esophageal cancer (ESAD) و Small intestine/colorectal cancer (COAD) در پایگاه داده NCBI با حذف موارد گزارش‌های موردی (Case Report) و تحقیقات محدود در عنوان مقاله برای پنج سال اخیر جستجو شد. درنتیجه، پروتئین‌های معرفی شده در مقالات منتشر شده از ابتدای سال ۲۰۱۴ جمع‌آوری شدند. جداول ۱ الی ۳ در بردارنده پروتئین های مربوطه می باشند. این پروتئین ها در پایگاه‌های داده تخصصی پروتئین‌های دخیل در سرطان نیز بررسی و تأیید شدند [۲۴]. همچنین در پایگاه داده UniProt اثر و فعالیت پروتئین‌ها بررسی و تأیید گردید [۲۵].

جدول ۱: پروتئین‌های مرتبط در سرطان معده (STAD)

TK11	EPHA2	PLK1	CSNK2A1	TRAF1
KRAS	STK26	EPHB2	MUTYH	PAK1
CHEK2	PIK3CA	CASP10	KISS1	RUNX3
FGFR3	TP53	GRB7	ELF3	MLH1
TGFBR2	ERBB2	TRRAP	CDCA8	CDH1
HDAC1	MET	CHFR	OGG1	PDGFRB
TACC1	ATM	TLK2	IRF1	USP47
CLU	FGFR2	LAPTM4B	KIAA1524	FOXO3
CASP8	SMAD3	CASC3	CENPW	WWOX
TCF7L2	APC	CA9	CKAP2	CCAR2
CIB1	AXL	UBD	SAPCD2	MDM4
SOX2	APC	SMAD2	MSH2	NDFIP1
				GKN1

جدول ۲: پروتئین‌های مرتبط در سرطان مری (ESAD)

WWOX	YAP1	APC	MET	KRAS
LCN2	CDKN1B	CDKN2A	TPR	ERBB2
SOX2	TP53	TGFBR2	CDH1	MUTYH

جدول ۳: پروتئین‌های مرتبط در سرطان روده (COAD)

CCNE2	TP53	MUTYH	CDH1	AKT1
RTKN	ARHGEF4	EFNA4	CASP10	ERBB2
SAPCD2	KRAS	CREB3L2	TGFBR2	MET
RASSF6	RNF11	MAP3K7	WRN	BRAF
E2F6	TICAM2	CTNND1	PYCARD	CTNNB1
SDHD	EPCAM	IRF1	TCF7L2	ATM
PDGFC	PMS2	TP53BP2	PIK3CA	SMAD3
FGFR1OP	TRIM33	TOPORS	RAD51	ERBB3
PLK1	KNL1	BMPR1A	CHEK1	MLH1
NF1	STK25	DAB2	EPHA2	MSH2
TAX1BP3	DCC	XPO1	MSH6	APC
BCL9	LDB1	MYD88	SCRIB	CBLB
IL17RB	TLK2	SNAI2	PTK6	PINK1
EFNA3	CLOCK	RHNO1	MAP3K14	MELK
			DPC4	KIT

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

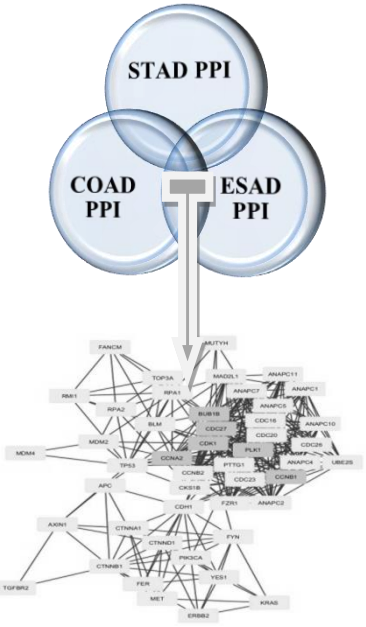
به منظور بررسی شبکه‌های میانکنشی پروتئین‌های دخیل در سرطان‌های معده (STAD PPI)، مری (ESAD PPI) و روده (COAD PPI) پس از تعیین و تأیید پروتئین‌ها، ترسیم شبکه‌های اولیه در سرور STRING (string-db.org) 11.0 انجام شد. جهت دقت و وسعت شبکه در این سرور؛ ارگانیسم: انسان (Tax ID: 9606)، منابع ورودی داده‌ها: آزمایشگاهی (Experimental)، پایگاه داده مرتبط (Related Databases)، بیان مشترک (Co-Expression)، همجوشی ژن (Gene Fusion)، همسایگی (Neighborhood)، هم‌زمانی وقوع (Co-occurrence)، حداقل نمره تعامل مورد نیاز: ۰/۴، حداکثر تعداد تعامل: ۵۰ تعامل در دو لایه شبکه در نظر گرفته شد. تعداد ۶۱ پروتئین برای سرطان معده، ۱۵ پروتئین برای سرطان مری و ۷۲ پروتئین برای سرطان روده به عنوان داده‌های اولیه و مؤلفه‌های مؤثر (Seed) به سرور STRING داده شد. پس از آنالیز و تأیید، خروجی شبکه با فرمت tsv به منظور تهیه شبکه ادغام کاهشی (Intersection) و تحلیل تقاطع و تعیین

رسم شبکه میانکنشی و شبکه مشترک

پروتئین‌های کلیدی در شبکه میانکنشی پروتئین‌ها (PPI) به نرم‌افزار Cytoscape 3.7.3 [۲۶] وارد گردید. داده‌های مربوط به سایر ارگانیسم‌ها به جزء انسان (Tax ID: 9606) برای رسم شبکه میانکنشی پروتئین‌های ورودی حذف و شبکه ادغام کاهشی ترسیم شد که در قسمت نتایج و در شکل ۱ ارائه شده است.

بررسی شاخص‌های شبکه و پروتئین‌های مشترک

جهت بررسی ارتباطات زیستی بین پروتئین‌های موجود در شبکه و شناسایی گره های مهم و کلیدی از افزونه CentiScaPe 2.2 نصب شده بر روی Cytoscape 3.2.1 استفاده شد [۲۷]. در نتیجه، شاخص‌های مرکزی شبکه براساس درجه، میانکنشی و نزدیکی (Closeness – Betweenness Degree) بررسی شدند. همچنین از افزونه CytoHubba با بررسی شاخص‌های مرکزیت مختلف گره‌های کلیدی تعیین شدند [۲۸]. راستای برهمکنش با استفاده از افزونه ANIMO تعیین شد. ANIMO تجزیه و تحلیل شبکه‌های بیولوژیکی و دینامیک آن ها را با داده های تجربی مقایسه و جهت برهمکنش‌ها را ارائه می‌نماید [۲۹].



شکل ۱: افتراق اختلافی و تهیه بخش‌های مشترک هر سه شبکه پروتئین‌های دخیل در سرطان‌های معده، مری و روده

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

بررسی تفاوت بیان در پروتئین‌های مرکزی

با استفاده از پایگاه داده EMBL-EBI Expression Atlas به آدرس www.ebi.ac.uk/gxa و نیز GEPIA تفاوت بیان در پروتئین‌های با امتیازهای مرکزیت بالا بررسی شدند [۳۰]. GEPIA مبتنی بر داده‌های GTEx معنی‌داری تفاوت بیان در بافت‌های نرمال و سرطانی را براساس اختلاف آماری ترانسکریپتوم بر میلیون (Trnscriptome Per Milion) TPM ارائه می‌دهد؛ به عبارت دیگر GEPIA داده‌های ترانسکریپتوم نرمال و سرطانی ذخیره شده در پایگاه‌های داده اطلس ژنومی سرطان با نام مخفف (The Cancer Genome Atlas) TCGA و (The Genotype-Tissue Expression) GTEx را براساس واحد لگاریتمی مورد مقایسه قرار می‌دهد.

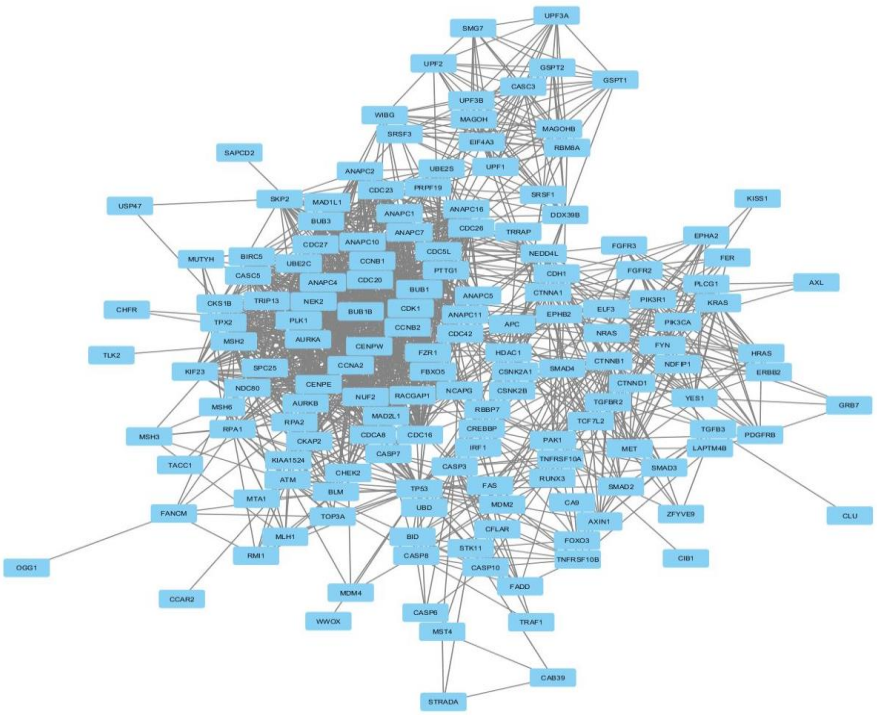
نتایج

شبکه تعامل پروتئین – پروتئین (PPI) معده با ۶۱ پروتئین اولیه ترسیم شد (شکل ۲). این شبکه دارای شاخص‌هایی که در ادامه ذکر شده است، بود. گره: ۱۵۸، یال: ۱۵۶۰، درجه میانگین گره: ۱۹/۶ و میانگین ضریب خوشه‌بندی: ۰/۶۶۷ و ارزش P-Value: < 1.0e-16 معنی‌دار بود.

شبکه تعامل پروتئین – پروتئین (PPI) مری با ۱۵ پروتئین اولیه ترسیم شد (شکل ۳). این شبکه دارای شاخص‌هایی که در ادامه ذکر شده است، بود. گره: ۱۱۵، یال: ۱۰۷۸، درجه میانگین گره: ۱۸/۷ و میانگین ضریب خوشه‌بندی: ۰/۶۷۲ و ارزش P-Value: 1.0e-16 < معنی‌دار بود.

شبکه تعامل پروتئین – پروتئین (PPI) روده با ۷۲ پروتئین اولیه ترسیم شد (شکل ۴). این شبکه دارای شاخص‌هایی که در ادامه ذکر شده است، بود. گره: ۱۷۲، یال: ۱۹۲۷، درجه میانگین گره: ۲۲/۴ و میانگین ضریب خوشه‌بندی: ۰/۶۲۹ و ارزش P-Value: < 1.0e-16 معنی‌دار بود

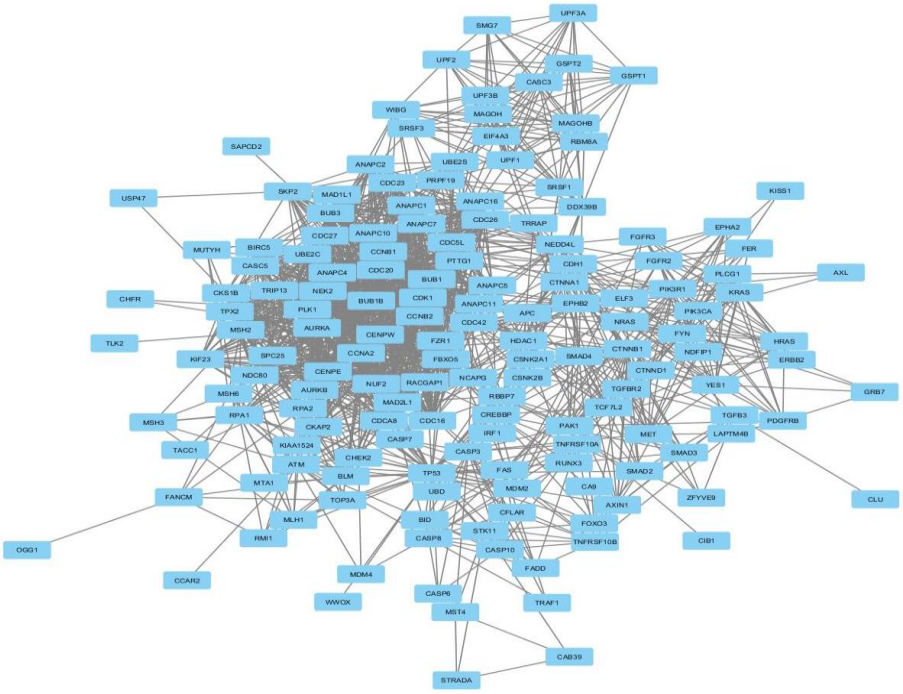
شبکه ادغام کاهشی (Intersection) هر سه شبکه فوق در نرم‌افزار Cytoscape دارای ۴۷ گره و ۳۴۷ یال می باشد (شکل ۵). نتایج بررسی مرکزیت با استفاده از CentiScaPe 2.2 نشان داد که با ضرایب حد آستانه نزدیکی = ۰/۰۱۳، بینابینی= ۳۲۸ و درجه مرکزی=۲۳، پروتئین های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1, CDC27 دارای بالاترین شاخص های مرکزیت بوده و پروتئین های مرکزی در این شبکه میانکنشی هستند (شکل ۵، رنگ آبی). همچنین بررسی مرکزیت با استفاده از افزونه CytoHubba و بررسی شاخص‌های مرکزیت مختلف، گره‌های کلیدی مشابهی تعیین شدند (شکل ۶). جهت برهمکنش‌ها نیز با استفاده از افزونه ANIMO تعیین گردید که در شکل ۶ قابل مشاهده است.



شکل ۲: شبکه پروتئینی (PPI) سرطان معده (STAD)

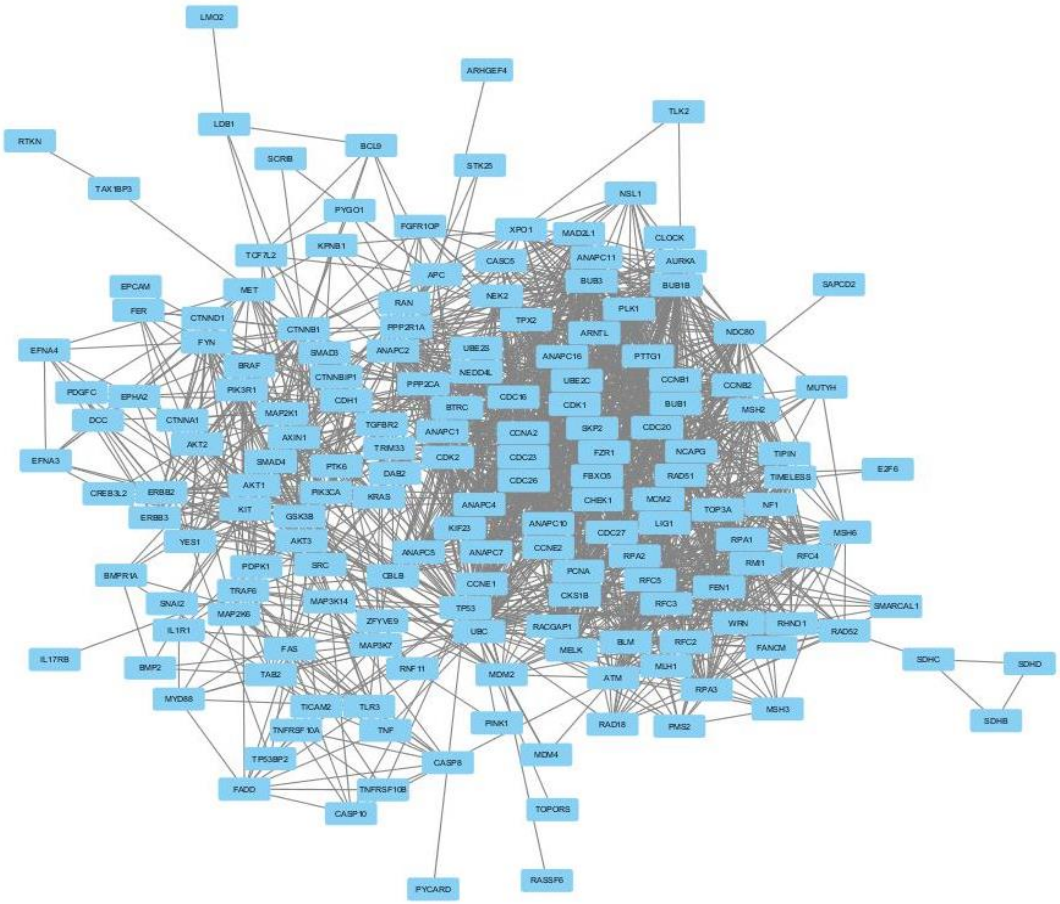
برای مشاهده پروتئین‌ها بزرگنمایی کنید.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]



شکل ۳: شبکه پروتئینی (PPI) سرطان مری (ESAD)

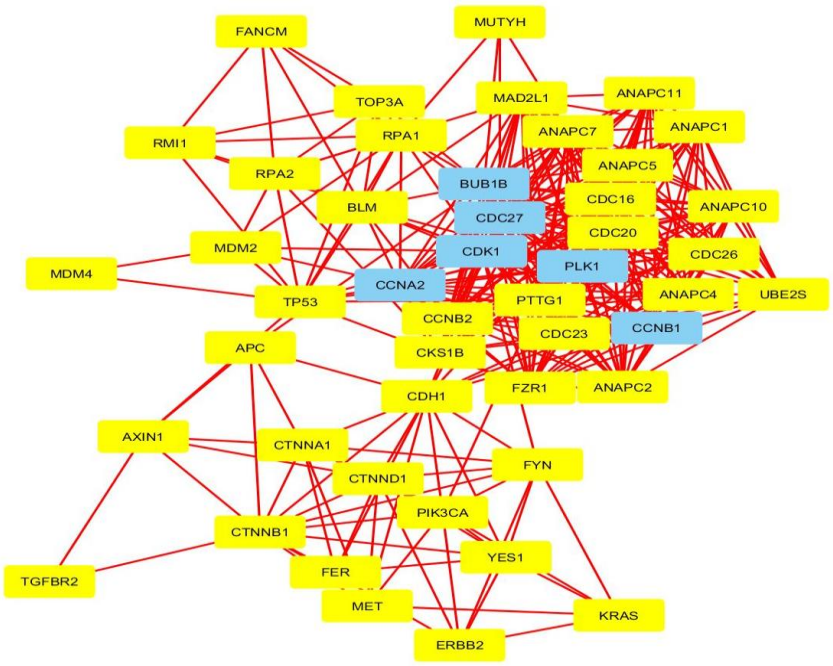
برای مشاهده پروتئین‌ها بزرگنمایی کنید.



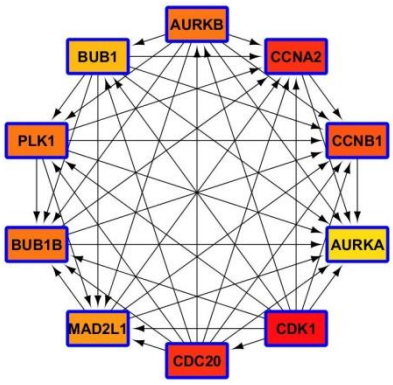
شکل ۴: شبکه پروتئینی (PPI) سرطان روده (COAD)

برای مشاهده پروتئین‌ها بزرگنمایی کنید.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]



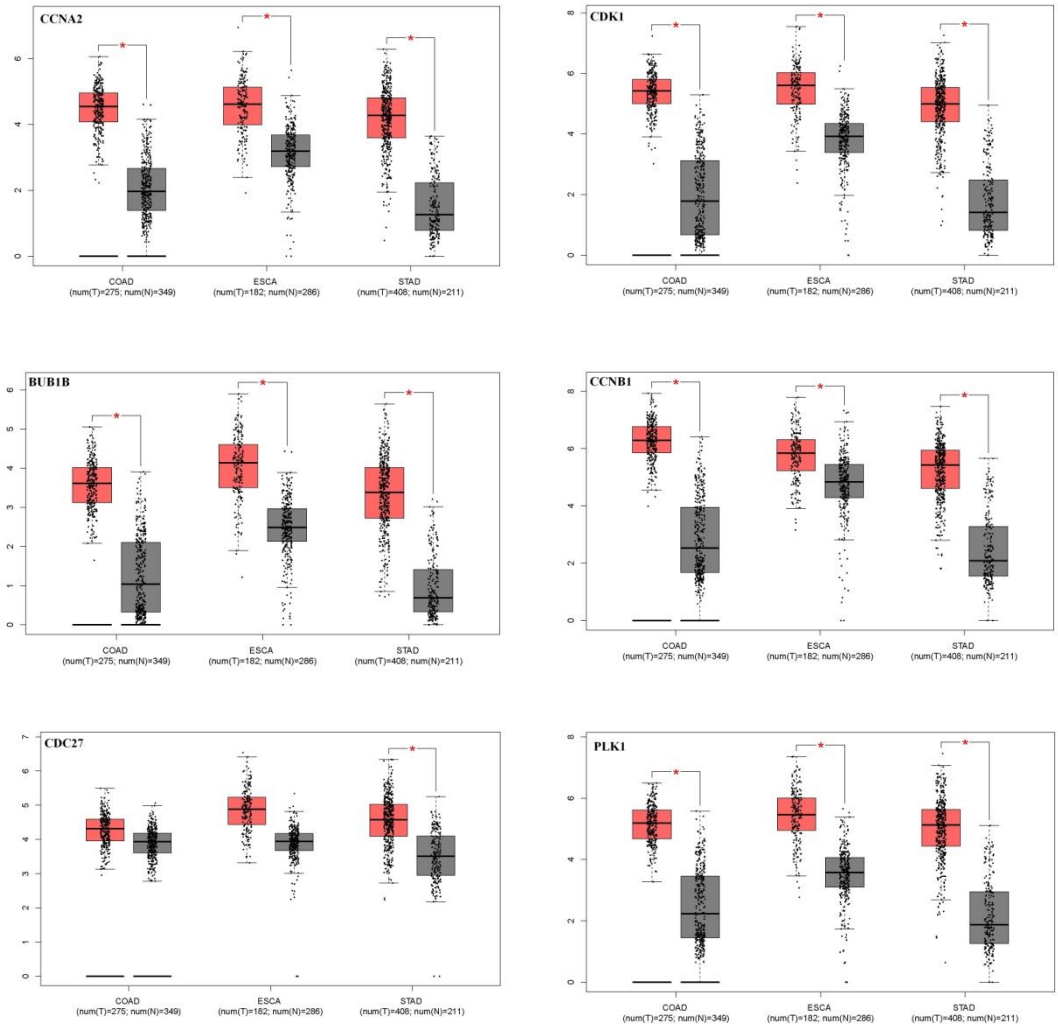
شکل ۵: شبکه ادغام شده کاهشی، حذف مناطق متفاوت و تمرکز بر پروتئین‌های مشترک در هر سه شبکه آبی: پروتئین‌های مرکزی براساس افزونه CentiScaPe



شکل ۶: تعداد ۱۰ پروتئین‌های مشترک منتج از شبکه ادغام شده کاهشی با استفاده از CytoHubba و ANIMO

اختلاف بیان پروتئین‌های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1, CDC27 در سه سرطان مختلف براساس واحد ترانسکریپتوم بر میلیون TPM ارائه شده در پایگاه‌های داده اطلس ژنومی سرطان TCGA و GTEx بررسی شد. نتایج نشان داد پنج پروتئین PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1 در هر سه بافت در حالت نرمال و سرطان تفاوت معنی‌داری در بیان دارند و در حالت سرطانی افزایش بیان دارند. تنها پروتئین CDC27 در بافت معده سرطانی افزایش بیان معنی‌دار دارد، لیکن در بافت‌های مری و روده اگرچه بیان افزایش یافته، اما معنی‌دار نیست (شکل ۷)؛ لذا در معرفی نهایی حذف گردید. همچنین بررسی همبستگی بیان میان پروتئین‌های فوق نشان داد این پروتئین‌ها با یکدیگر همبستگی بالا ($R\geq ۰/۸$) دارند، لذا می‌توان از آن‌ها (۵ پروتئین) به عنوان مارکر تشخیصی و درمانی مشترک سرطان‌های مری، معده و روده استفاده کرد. هر پنج پروتئین در فرآیند تقسیم میتوز نقش مهمی دارند.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]



شکل ۷: اختلاف بیان پروتئین‌های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1, CDC27

توضیح: محور x سه سرطان مختلف، محور Y میزان بیان بر اساس TPM، خاکستری: نرمال، قرمز: سرطانی، پروتئین CDC27 اگرچه در حالت سرطانی افزایش بیان دارد، لیکن در بافت‌های مری و روده معنی‌دار نیست.

بحث و نتیجه‌گیری

تاکنون نقش پروتئین‌ها در بروز و یا جلوگیری از سرطان ثابت شده است، در نتیجه پیشرفت‌های چشم‌گیری در زمینه ژن درمانی اتفاق افتاده است [۳۱]. امروزه، کلاس‌های ویژه درمان سرطان مربوط به داروهای ضدجهش ا ست که شامل عوامل هدف قرار دهنده میکروتوبول ها و مهار کننده های کینازهای جهش یافته است [۳۲]. با وجود این که عوامل تأثیرگذار بر میکروتوبول‌ها، طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها را سرکوب می‌کنند و کاربرد کلینیکی بالایی دارند؛ ولی سمیت و عوارض جانبی زیادی داشته و سلول‌های و نرمال و سرطانی را به درستی تشخیص نمی‌دهند. از طرفی مهار کننده‌های کینازهای میتوزی تخصصی‌تر عمل کرده و سلول‌هایی را هدف قرار می‌دهند که بدون کنترل تقسیم می‌شوند و رشد سرطانی دارند. Dominguez-Brauer و همکاران نشان داده‌اند که مهار کننده‌های پروتئین PLK1 جزء کینازهای میتوزی‌اند و توانایی شناسایی سلول‌های پر تقسیم را دارد [۳۲]. Patterson و همکاران نیز از مهارکننده های PLK1، (کینازی که نقش مهمی در تمام مراحل میتوز دارد) در داروهای ضد سرطان استفاده کردند [۳۳]. ساختار PLK1 شامل دمین کیناز در N–ترمینال و دمین PBD در C–ترمینال است که PLK1 را به بسترهای اولیه از طریق فسفوریلاسیون توسط کینازهای وابسته به چرخه و کینازهای دیگر که به آن اجازه عمل می‌دهند را

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

مورد هدف قرار می‌دهد و تا حدودی به آن اجازه می‌دهد تا به‌عنوان یک تجمیع کننده مولکولی مسیرهای سیگنال‌دهی کیناز آسیبی DNA و میتوزی ایفای نقش کند [۳۵، ۳۴].

PLK1 این نقش را به عنوان یکپارچه کننده مولکولی میتوزی و مسیرهای سیگنالینگ کیناز DNA آسیب دیده ایفا می‌کند [۳۶-۳۸]. به همین دلیل، بر روی PLK1 تست‌های متفاوتی جهت استفاده‌های کلینیکی انجام شده است [۳۳]. برای مثال، سازمان FDA با استفاده از مهار کننده PLK1 دارویی جهت سرکوب سرطان خون طراحی کرده است [۳۹]. همچنین، از این دارو در درمان بیمارانی که به‌دلیل عفونت دچار neutropenia استفاده شده است [۴۰]. علاوه براین، اثر سینرژی داروهای ضدمیتوزی مثل مهار کننده‌های PLK1 و سموم میکروتوبول در سرطان‌هایی مثل تخمدان، نوروپلا ستوما و ربدومیو سارکوما دیده شده است [۴۱-۴۳]. Patterson و همکاران نیز نشان داده‌اند که اثر سینرژی قوی مربوط به ترکیب مهارکننده‌های PLK1 و پلیمریزاسیون میکروتوبول، با هدف قرار دادن بخش میتوزی آسیب دیده موجود در طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی با منشأهای متفاوت عمل می‌کند [۳۳]. همچنین طی تحقیقات دیگر مشخص شده‌است که دلیل تأثیرگذاری این داروی ترکیبی خاص احتمالاً مربوط به پلیمریزاسیون غیرطبیعی میکروتوبول‌ها و نیز پروتئین‌های حرکتی کروموزومی فعال شده با PLK1 که مسئول تجمع متافاز هستند، می‌باشد [۴۴-۴۶].

BUB1B، سرین/ترئونین کینازی است که جهت ارزیابی دوک و جدایی کروموزوم‌ها در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد. این پروتئین در کینه توکور (Kinetochore) تمرکز می یابد و با مهار کمپلکس القای آنافاز (APC)، نقش مهمی در تأخیر شروع آنافاز و اطمینان از تفکیک مناسب کروموزوم دارد. عملکرد نادرست ارزیابی دوک و جدایی کروموزوم‌ها در اشکال مختلفی از سرطان یافت شده است. همچنین گزارش شده است BUB1B از ژن‌های کاندیدی است که در بدخیم شدن سلول‌های سرطانی پروستات نقش دارد [۴۷]. همچنین در تحقیقات مختلف افزایش بیان BUB1B در سرطان‌های مختلف گزارش شده است [۴۸-۵۰].

به‌طورکلی سیستم کنترل چرخه سلولی با فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون پروتئین‌هایی که چرخه سلول را هدایت می‌کنند، عمل می‌کند. فسفریله کردن توسط کیناز‌ها و دفسفریله کردن توسط فسفاتازها صورت می‌گیرد. گروهی از کینازها، CDKها (Cyclin dependent kinase) که فقط در حضور سایکلین‌ها، فعال می‌شوند، به عنوان موتورهای سلولی در عبور سلول از یک مرحله به مرحله دیگر نقش دارند. CDK1 یکی از این موارد است [۵۱]. سایکلین‌ها فعالیت آنزیمی ندارند؛ اما باید به کینازها متصل باشند تا کیناز فعال گردد. سیکلین B1 یا CCNB1 با CDK1 برهمکنش دارد [۵۲]. کمپلکس CDK1- CCNB1 در حوادث اولیه میتوز، مانند تراکم کروموزوم، خرابی غشای هسته‌ای و مونتاژ قطب دوکی نقش دارد [۵۳]. افزایش بیان CCNB1 همبستگی مثبت با ضریب بالایی (R≥۰/۸) با CDK1 دارد. بدین ترتیب این افزایش بیان منجر به تقسیمات سریع و سرطانی شدن سلول و بافت در بافت‌های مری، معده و روده خواهد بود.

CCNA2 یکی از دو نوع سیکلین A است: سیکلین A1 در طول میوز و جنین زایی بیان می‌شود در حالی که سیکلین A2 در تقسیم سلول‌های سوماتیک بیان می شود. سیکلین A2 با تعامل با کیناز CDK پیشرفت چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند [۵۴]. سیکلین A2 می‌تواند دو کیناز مختلف CDK را فعال کند. این سیکلین با CDK2 در مرحله S و CDK1 در طول انتقال از G2 به M در میتوز متصل می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مجتمع سیکلین A2-CDK1 باعث فعال شدن سیکلین B1-CDK1 می‌شود که منجر به تراکم کروماتین و خرابی غشای هسته‌ای می‌شود [۵۵].

در این پژوهش با استفاده از پایگاه های داده روزآمد و نرم‌افزارهای تخصصی به منظور یافتن پروتئین‌های مؤثر با بیشترین ارتباطات در شبکه میانکنشی مربوط به سرطان‌های معده، مری و روده، شبکه‌های برهم‌کنش پروتئینی مستقل تر سیم و پس ادغام و براساس شاخص‌های مرکزی مشخص شد که پروتئین های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1 نقش مؤثری در هر سه سرطان مذکور دارند. مطالعه تفاوت بیان این پروتئین‌ها در بافت‌های سرطان و نرمال با استفاده از داده‌های GTEx و TCGA معنی‌داری تفاوت بیان در بافت‌های نرمال و سرطانی را براساس اختلاف آماری ترانسکریپتوم بر میلیون TPM نشان داد. ضریب همبستگی آن‌ها (R≥۰/۸) نیز نشان داد که آن‌ها هم‌بیان با همبستگی بالا هستند. از سوی دیگر بررسی عملکرد آن‌ها نیز نشان‌دهنده ارتباط و تعامل نزدیک است؛ لذا می‌توان از پروتئین‌های PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, CDK1 با اهداف مارکر تشخیصی و یا توسعه روش‌های درمانی برای مقابله با سرطان‌های مری، معده و روده استفاده کرد. پیشنهاد می‌شود این تحقیق در بقیه بافت‌ها و سرطان‌های مهم انجام و تکرار شود و علاوه بر پروتئین های کاندیدی،

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

پروتئین‌های اختصاصی نیز مورد بررسی و تحلیل قرار گیرند. امید است ادامه مطالعات بر روی این پروتئین‌ها آینده روشنی را برای یافتن درمان انواع مختلف سرطان دستگاه گوارش در پی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با استفاده از تسهیلات و امکانات پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری تهیه و ارائه شده است که بدین‌وسیله سپاسگزاری و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در خصوص این پژوهش وجود ندارد.

References

1. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009;20(3):556-63. doi: 10.1093/annonc/mdn642

2. Biglu MH, Somi MH, Ghojazadeh M, Tabatabaei S, Alikhah H. Reflection of gastrointestinal cancers on Iranian scientific publications indexed in international databases (MEDLINE & Scopus). Terapevticheskii Arkhiv 2015;87(15):200-8.

3. Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi MA. Epidemiology of esophageal cancer in the high-risk population of Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2006;7(3):375-80.

4. Semnani S, Besharat S, Abdolahi N, Keshtkar A, Kabir M, Fazel A, et al. Factors Associated with Esophageal Cancer in the Southeast Part of the Caspian Sea. Journal of Guilan University of Medical Sciences 2005; 13(52) :24-8. [In Persain]

5. Sanei MH, Saneie B, Mahzouni P, Chehrei A. Comparison of histopathologic findings of non-tumoral gastric mucus of patients with gastric cancer and patients with chronic gastritis. J Shahrekord Univ Med Sci 2007; 8(4):15-20. [In Persain]

6. Erkasap N, Özyurt R, Özkurt M, Yaşar F, Erkasap S, Ihtiyar E. The role of JAK/STAT signaling pathway and TNF-α crosstalk in human colorectal cancer. Gene Reports 2016;3:1-4. https://doi.org/10.1016/j.genrep.2016.01.002

7. Are C, Rajaram S, Are M, Raj H, Anderson BO, Chaluvarya Swamy R, et al. A review of global cancer burden: trends, challenges, strategies, and a role for surgeons. J Surg Oncol 2013;107(2):221-6. doi: 10.1002/jso.23248

8. Saberi M, Minuchehr Z, Shahlaei M, Kheitan S. An in silico method to identify key proteins involved in the development of gastric cancer. Research in Medicine 2017;41(3):199-209. [In Persian]

9. Cheshomi H, Matin M, Bahrami AR, Ghaffarzadeghan K, Sharifi D, Rassouli F, et al. Human esophageal squamous cell carcinoma using immunohistochemistry. 17th National & 5th International Iranian Biology Conference; 2012 Sep 4; Kerman: Shahid Bahonar University of Kerman; 2012. [In Persian]

10. Saito T, Kondo C, Shitara K, Ito Y, Saito N, Ikehara Y, Yatabe Y, et al. Comparison of intratumoral heterogeneity of HER2 expression between primary tumor and multiple organ metastases in gastric cancer: Clinicopathological study of three autopsy cases and one resected case. Pathol Int 2015;65(6):309-17. doi: 10.1111/pin.12290

11. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Mod Pathol 2012;25(5):637-50. doi: 10.1038/modpathol.2011.198

12. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, Sivertsson Å, Kampf C, Sjöstedt E, Asplund A, Olsson I. Tissue-based map of the human proteome. Science 2015;347(6220). doi: 10.1126/science.1260419

13. Kim O, Yoon JH, Choi WS, Ashktorab H, Smoot DT, Nam SW, et al. Gastrokine 1 inhibits gastrin-induced cell proliferation. Gastric Cancer 2016; 19(2): 381–91. doi: 10.1007/s10120-015-0483-2

14. Mao W, Chen J, Peng TL, Yin XF, Chen LZ, Chen MH. Role of trefoil factor 1 in gastric cancer and relationship between trefoil factor 1 and gastrokine 1. Oncol Rep 2012;28(4):1257-62. doi: 10.3892/or.2012.1939

15. Xing R, Li WM, Cui JT, Xia N, Lu YY. GKN1 inhibits cell invasion in gastric cancer by inactivating the NF-kappaB pathway. Discov Med 2015;19(103):65-71.

16. Parsa N. Molecular and Cellular Basis of Human Cancer. Journal of Cell & Tissue 2012; 2(4): 365-76. [In Persian]

17. Gonzalez MW, Kann MG. Protein interactions and disease. PLoS Comput Biol 2012;8(12):e1002819. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002819

18. Kann MG. Protein interactions and disease: computational approaches to uncover the etiology of diseases. Brief Bioinform 2007;8(5):333-46. doi: 10.1093/bib/bbm031

19. Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei-Tavirani M, Goliaei B, Peyvandi AA. Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2014;7(1):17-31.

20. Zhou X, Menche J, Barabási AL, Sharma A. Human symptoms–disease network. Nat Commun

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

2014;5:4212. doi: 10.1038/ncomms5212
21. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nat Rev Genet 2011; 12(1): 56–68. doi: 10.1038/nrg2918
22. Lin WC, Kao HW, Robinson D, Kung HJ, Wu CW, Chen HC. Tyrosine kinases and gastric cancer. Oncogene. 2000;19(49):5680-9. doi: 10.1038/sj.onc.1203924
23. Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. Nat Rev Cancer 2005;5(11):857-66. doi: 10.1038/nrc1737
24. Pavlopoulou A, Spandidos DA, Michalopoulos I. Human cancer databases. Oncol Rep 2015;33(1):3-18. doi: 10.3892/or.2014.3579
25. UniProt Consortium. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge. Nucleic Acids Res 2019;47(D1):D506-D15. doi: 10.1093/nar/gky1049
26. 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. doi: 10.1101/gr.1239303
27. Wu G, Feng X, Stein L. A human functional protein interaction network and its application to cancer data analysis. Genome Biol 2010;11(5):R53. doi: 10.1186/gb-2010-11-5-r53
28. Chin CH, Chen SH, Wu HH, Ho CW, Ko MT, Lin CY. cytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. BMC Syst Biol 2014;8 Suppl 4(Suppl 4):S11. doi: 10.1186/1752-0509-8-S4-S11
29. Schivo S, Scholma J, Wanders B, Camacho RA, Van der Vet PE, Karperien M, et al. Modeling biological pathway dynamics with timed automata. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics. 2013;18(3):832-9. doi:10.1109/JBHI.2013.2292880
30. Petryszak R, Keays M, Tang YA, Fonseca NA, Barrera E, Burdett T, et al. Expression Atlas update—an integrated database of gene and protein expression in humans, animals and plants. Nucleic Acids Res 2016;44(D1):D746-52. doi: 10.1093/nar/gkv1045
31. Pracharova J, Saltarella T, Radosova Muchova T, Scintilla S, Novohradsky V, et al. Novel antitumor cisplatin and transplatin derivatives containing 1-methyl-7-azaindole: synthesis, characterization, and cellular responses. J Med Chem 2015;58(2):847-59. doi: 10.1021/jm501420k
32. Dominguez-Brauer C, Thu KL, Mason JM, Blaser H, Bray MR, Mak TW. Targeting mitosis in cancer: emerging strategies. Mol Cell 2015;60(4):524-36. doi: 10.1016/j.molcel.2015.11.006
33. Patterson JC, Joughin BA, Prota AE, Mühlethaler T, Jonas OH, Whitman MA, et al. VISAGE reveals a targetable mitotic spindle vulnerability in cancer cells. Cell Syst 2019; 9(1): 74–92.e8. doi: 10.1016/j.cels.2019.05.009
34. Elia AE, Cantley LC, Yaffe MB. Proteomic screen finds pSer/pThr-binding domain localizing Plk1 to mitotic substrates. Science 2003;299(5610):1228-31. doi: 10.1126/science.1079079
35. Elia AE, Rellos P, Haire LF, Chao JW, Ivins FJ, Hoepker K, et al. The molecular basis for phosphodependent substrate targeting and regulation of Plks by the Polo-box domain. Cell 2003;115(1):83-95. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00725-6
36. Alexander J, Lim D, Joughin BA, Hegemann B, Hutchins JR, Ehrenberger T, et al. Spatial exclusivity combined with positive and negative selection of phosphorylation motifs is the basis for context-dependent mitotic signaling. Sci Signal 2011; 4(179): ra42. doi: 10.1126/scisignal.2001796
37. Archambault V, Glover DM. Polo-like kinases: conservation and divergence in their functions and regulation. Nat Rev Mol Cell Biol 2009;10(4):265-75. doi: 10.1038/nrm2653
38. Bruinsma W, Raaijmakers JA, Medema RH. Switching Polo-like kinase-1 on and off in time and space. Trends Biochem Sci 2012;37(12):534-42. doi: 10.1016/j.tibs.2012.09.005
39. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. Blood 2014;124(9):1426-33. doi: 10.1182/blood-2014-03-560557
40. Dohner H, Symeonidis A, Sanz MA, Deeren D, Demeter J, Anagnostopoulos A, et al. Phase III Randomized Trial of Volasertib Plus Low-Dose Cytarabine (Ldac) Versus Placebo Plus Ldac In Patients Aged ≥65 Years With Previously Untreated Aml, Ineligible For Intensive Therapy. 21st Congress of the European Hematology Association; 2016 Jun 9 - 12; Copenhagen, Denmark: Haematologica; 2016. p. 185-6.
41. Weiß LM, Hugle M, Romero S, Fulda S. Synergistic induction of apoptosis by a polo-like kinase 1 inhibitor and microtubule-interfering drugs in E wing sarcoma cells. Int J Cancer 2016;138(2):497-506. doi: 10.1002/ijc.29725
42. Hemmerich J, Noack S, Wiechert W, Oldiges M. Microbioreactor systems for accelerated bioprocess development. Biotechnol J 2018;13(4):e1700141. doi: 10.1002/biot.201700141
43. Czaplinski S, Hugle M, Stiehl V, Fulda S. Polo-like kinase 1 inhibition sensitizes neuroblastoma cells for vinca alkaloid-induced apoptosis. Oncotarget 2016;7(8):8700. doi: 10.18632/oncotarget.3901
44. Grosstessner-Hain K, Hegemann B, Novatchkova M, Rameseder J, Joughin BA, Hudecz O, et al. Quantitative phospho-proteomics to investigate the polo-like kinase 1-dependent phospho-proteome. Mol Cell Proteomics 2011;10(11):M111.008540. doi: 10.1074/mcp.M111.008540
45. Santamaria A, Wang B, Elowe S, Malik R, Zhang F, Bauer M, et al. The Plk1-dependent phosphoproteome of the early mitotic spindle. Mol Cell Proteomics 2011; 10(1): M110.004457. doi: 10.1074/mcp.M110.004457
46. Wynne DJ, Funabiki H. Kinetochore function is controlled by a phospho-dependent coexpansion of inner and outer components. J Cell Biol 2015; 210(6): 899–916. doi: 10.1083/jcb.201506020

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

47. Bairoch A, Apweiler R, Wu CH, Barker WC, Boeckmann B, Ferro S, et al. Nucleic Acids Res. 2005;33(Database issue):D154-9. doi: 10.1093/nar/gki070
48. Zhuang L, Yang Z, Meng Z. Upregulation of BUB1B, CCNB1, CDC7, CDC20, and MCM3 in Tumor Tissues Predicted Worse Overall Survival and Disease-Free Survival in Hepatocellular Carcinoma Patients. Biomed Res Int 2018;2018:7897346. doi: 10.1155/2018/7897346
49. Ding Y, Hubert CG, Herman J, Corrin P, Toledo CM, Skutt-Kakaria K, et al. Cancer-Specific requirement for BUB1B/BUBR1 in human brain tumor isolates and genetically transformed cells. Cancer Discov 2013;3(2):198-211. doi: 10.1158/2159-8290.CD-12-0353
50. Fu X, Chen G, Cai ZD, Wang C, Liu ZZ, Lin ZY, et al. Overexpression of BUB1B contributes to progression of prostate cancer and predicts poor outcome in patients with prostate cancer. Onco Targets Ther 2016;9:2211-20. doi: 10.2147/OTT.S101994
51. Santamaría D, Barrière C, Cerqueira A, Hunt S, Tardy C, Newton K, et al. Cdk1 is sufficient to drive the mammalian cell cycle. Nature 2007;448(7155):811-5. doi: 10.1038/nature06046
52. Fang Y, Yu H, Liang X, Xu J, Cai X. Chk1-induced CCNB1 overexpression promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer. Cancer Biol Ther 2014;15(9):1268-79. doi: 10.4161/cbt.29691
53. Hayward D, Alfonso-Pérez T, Cundell MJ, Hopkins M, Holder J, Bancroft J, et al. CDK1-CCNB1 creates a spindle checkpoint–permissive state by enabling MPS1 kinetochore localization. J Cell Biol 2019;218(4):1182-99. doi: 10.1083/jcb.201808014
54. Dong S, Huang F, Zhang H, Chen Q. Overexpression of BUB1B, CCNA2, CDC20, and CDK1 in tumor tissues predicts poor survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. Biosci Rep 2019; 39(2): BSR20182306. doi: 10.1042/BSR20182306
55. Crncec A, Hochegger H. Triggering mitosis. FEBS Lett 2019;593(20):2868-88. doi: 10.1002/1873-3468.13635

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2021; 7(4):453-465

Investigation of Network of Proteins Effective in Esophageal, Gastric and Colon Cancers and Determination of Key Common Proteins Using In Silico Method

Allahyari Fard Najaf[1]*, Davari Afrooz[2], Karbalaei Atiye[3], Zamani Mohammad Reza[4]

• **Received:** 2 Jan 2020 • **Accepted:** 2 Mar 2020

Introduction: The prevalence of gastrointestinal cancers, especially gastric and colorectal cancers, is increasing. Gastric cancer is the most common gastrointestinal cancer in Iran and the age of esophageal and colon cancers onset has decreased in Iran. Therefore, it is important to study the factors and proteins involved in these cancers. Use of computational tools is an effective way to study protein networks and identify the important proteins involved in these diseases.

Method: At first identified proteins from esophageal, gastric and colon cancers were extracted from relevant databases and articles; then, the Protein-Protein Interaction (PPI) networks were mapped and analyzed for cross-linking and determination of key proteins using servers and software such as STRING 11.0, Cytoscape 3.7.3, NDEx 2.4.3, and UniProt. The CentiScaPe 2.2 plugin was used by examining the centrality indices (Betweenness, Closeness, Degree) and the CytoHubba plugin was used by different centrality indices for determination of the key nodes and the central common proteins. Finally, after investigation of the expression profiles of proteins with high centrality indices using GTEx v8, Expression Atlas, and GEPIA2, the final common proteins were determined in all three cancers.

Results: The results showed that PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, and CDK1 proteins are the central common proteins in all three tissues. These proteins are highly correlated (R => 0.8) with each other and have significant expression differences in normal and cancerous tissues.

Conclusion: PLK1, CCNB1, CCNA2, BUB1B, and CDK1 proteins can be used as diagnostic and therapeutic markers for esophageal, gastric, and colon cancers. Further studies on these proteins will have a bright future for the treatment of various types of gastrointestinal cancer.

Keywords: Esophageal Cancer, Gastric Cancer, Colon Cancer, Interactive Protein Network, Central Protein, Systems Biology

• **Citation:** Allahyari Fard N, Davari A, Karbalaei A, Zamani MR. Investigation of Network of Proteins Effective in Esophageal, Gastric and Colon Cancers and Determination of Key Common Proteins Using In Silico Method. Journal of Health and Biomedical Informatics 2021; 7(4): 453-65. [In Persian]

1. Ph.D. in Biology-Molecular Genetics, Assistant Professor, Systems Biotechnology Dept., National Institute of Genetic Engineering & Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
2. M. Sc. in Biology, NourDanesh Institute of Higher Education, Meymeh, Esfahan, Iran
3. M.Sc. in Biotechnology, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
4. Ph.D. in Molecular Genetics, Professor, Plant Molecular Biotechnology Dept., National Institute of Genetic Engineering & Biotechnology (NIGEB), Tehran, Iran
***Corresponding Author:** Najaf Allahyari Fard
Address: National Institute of Genetic Engineering & Biotechnology (NIGEB), Pajoohesh Blvd., West Hemmat Highway, Tehran, Iran
• **Tel:** 009821-44787471 • **Email:** allahyar@nigeb.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-20]