# Modeling the transcriptome pattern of airway epithelial cells effective in the progression of chronic obstructive pulmonary disease

**Sadegh Azimzadeh[1*], Jafar Salimian[2], Ali Ahmadi[3]**

1- Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Applied Virology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Molecular Biology Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

## Abstract

**Aim and Background:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive respiratory disease that has a significant impact on community health. Airway epithelial cells play a crucial role in maintaining airway health as a defensive barrier against external threats. In this study, using transcriptome data modeling, genes associated with COPD have been identified in airway epithelial cells. The main objective of this study was to identify functional modules related to COPD in these cells.

**Material and methods:** The role of airway epithelial cells in COPD was investigated in this study using transcriptome data modeling. Transcriptome samples from non-smoker groups and patients at different stages of the disease were analyzed, and functional modules were identified using gene co-expression network analysis and gene regulatory network plotting methods.

**Results:** The genes *PLAG1*, *CYP4Z1*, *ME1*, *MUCL1*, and *TLR5* have the highest betweenness centrality scores and the genes *CYP4Z1*, *PLAG1*, *SLITRK6*, *GLI3*, and *CABYR* have the highest degrees in the resulting functional cluster.

**Conclusion:** A better understanding of the biological mechanisms and contributing factors in COPD may help to develop to new approaches for diagnosis, prevention, and treatment of this disease. With further research and experimentation, the role of airway epithelial cells in COPD can be enhanced, leading to the development of novel and more effective strategies to combat this condition.

**Keywords:** COPD, epithelial, gene regulatory, network modeling, transcriptome.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

**Corresponding author:**
Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
**Email:** azimzadeh.jam.sadegh@gmail.com

# مدل‌سازی الگوی ترنسکریپتوم سلول‌های اپیتلیال راه هوایی مؤثر در پیشرفت بیماریِ انسداد مزمن ریوی

**صادق عظیم زاده[1*]، جعفر سلیمیان[2]، علی احمدی[3]**

۱. مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات ویروس‌شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله الاعظم (عج)، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران

## چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) یک بیماری ریویِ پیشرونده است که بر سلامت جامعه تأثیر مهمی می‌گذارد. سلول‌های اپیتلیال راه هوایی، به‌عنوان سد دفاعی در برابر تهدیدهای خارجی، نقش مهمی در حفظ سلامت راه هوایی ایفا می‌کنند. در این مطالعه، با استفاده از مدل‌سازی دادهٔ ترانسکریپتوم، ژن‌های مرتبط با بیماری COPD در سلول‌های هوایی اپیتلیال شناسایی شده‌اند. هدف اصلی این مطالعه، شناسایی خوشه‌های عملکردی مرتبط با COPD در این سلول‌ها می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه، نقش سلول‌های اپیتلیال در COPD با استفاده از مدل‌سازی دادهٔ ترانسکریپتوم بررسی شد. نمونه‌های ترانسکریپتوم از گروه‌های غیرسیگاری و بیماران در مراحل مختلف بیماری تحلیل شد و با استفاده از روش ترسیم درخت‌های فراگیر و شبکهٔ تنظیم بیان‌ژن، خوشه‌های عملکردی شناسایی‌شدند.

**یافته‌ها:** در این مطالعه، یک خوشهٔ عملکردی شناسایی شدکه نقش فرآیندهای زیستی سمیّت‌زدایی از سلول‌ها و رگ‌زایی را پُررنگ‌تر از سایر فرآیندهای زیستی نشان می‌دهد. ژن‌های *PLAG1*، *CYP4Z1*، *ME1*، *MUCL1* و *TLR5* دارای بالاترین شاخص‌های مرکزی و ژن‌های *CYP4Z1*، *PLAG1*، *SLITRK6*، *GLI3* و *CABYR* دارای بالاترین درجه در شبکهٔ به‌دست‌آمده از خوشه‌های عملکردی بودند.

**نتیجه‌گیری:** شناخت بهتر از مکانیسم‌های زیستی و عوامل مؤثر در COPD می‌تواند به توسعهٔ روش‌های جدید در تشخیص، پیشگیری و درمان این بیماری کمک کند. با ادامهٔ تحقیق‌ها و آزمایش‌های بیشتر، می‌توان نقش سلول‌های هوایی اپیتلیال در COPD را بهبود داده و به توسعهٔ روش‌های نوین و کارآمدتر در مقابله با این بیماری کمک نمود.

**واژگان کلیدی:** انسداد مزمن ریوی، اپیتلیال، مدل‌سازی شبکهٔ تنظیمی، ترنسکریپتوم.

## مقدمه

ریه‌ها به‌عنوان مهم‌ترین قسمت دستگاه تنفسی در تبادل گازهای تنفسی جهت تأمین اکسیژن بافت‌های مختلف بدن و دفع دی‌اکسید کربن نقش دارند. هر ساله افراد زیادی به بیماری‌های مختلف ریوی مبتلا می‌شوند که باعث کاهش سطح عملکرد فرد در فعالیت‌های روزمره می‌گردد. بیماری‌های انسدادی ریوی[1] (COPD) در بین این بیماری‌ها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده و یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر افراد در سراسر جهان است (۱). این بیماری‌ها، موجب انسداد مجاریِ هواییِ نایژه‌ها، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها می‌شوند و بروز مقاومت به عبور جریان هوا در راه هوایی[2] می‌گردد (۲). از میان انواع بیماری‌های انسداد ریوی، بیماری انسداد مزمنِ ریوی و آسم شیوع بیشتری دارند (۳، ۴). افزایش پیوستهٔ شیوع، ناخوشی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری انسداد مزمنِ ریوی یکی از چالش‌های درجهٔ اول جهانی در مراقبت‌های بهداشتی محسوب می‌شود (۵، ۶). اهمیت پزشکی، اقتصادی و اجتماعیِ بالای این بیماری سبب شده‌است که علاقهٔ جهانیِ فراوانی برای یافتن روش‌های تشخیصی، دسته‌بندی و درمانی در راستای

**نویسنده مسئول:**
مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
**پست الکترونیکی:**
azimzadeh.jam.sadegh@gmail.com
**تاریخ دریافت:** ۱۴۰۲/۱۱/۰۹
**تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۲/۱۲/۰۵

[1] Chronic Obstructive Pulmonary Disease
[2] Airway



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

مدیریت و پیشگیری این بیماری به‌وجود آید. به‌عنوان یک بیماری پیچیده و فراگیر، عوامل مختلفی در بروز این بیماری اثرگذار هستند. هرچند مصرف سیگار به‌عنوان یکی از عوامل پُرخطر برای ظهور این بیماری معرفی‌شده است اما تنها ۲۵ درصد از افراد سیگاری به این بیماری مبتلا می‌شوند که می‌تواند به‌دلیل اختلافات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی باشد (۷، ۸). سبک نابهنجار زندگی، افزایش آلاینده‌ها و کاهش سن استعمال دخانیات از جمله مواردی هستند که منجر به افزایش شیوع این بیماری در سراسر جهان می‌شود. به‌ویژه در کشورهایی که میانگین سن جامعهٔ آن‌ها در سال‌های آتی افزایش خواهد یافت (۱۱-۹)؛ به عبارت دیگر، اگرچه عامل اصلیِ بروز این بیماری استعمال دخانیات و یا قرار گرفتن در معرض مداوم دود آن، گردوغبار و آلودگی هوا، عفونت‌های مکرر تنفسی، حضور طولانی‌مدت در معادن زغال‌سنگ، طلا، مصرف سوخت‌های زیستی و جامد همچون فضولات حیوانی، چوب، زغال‌سنگ و کارخانه‌های نساجی و پنبه عنوان شده‌است؛ اما استعداد ژنتیکی و زندگی شهرنشینی ارتباط معنی‌داری با بروز این بیماری دارند (۱۵-۱۲). با افزایش آتی میانگین سن جمعیت و افزایش استعمال دخانیات در کشور، پیش‌بینی می‌شود که بروز این بیماری در جمعیت ایران نیز در سال‌های آینده بیشتر از گذشته باشد (۱۶). درحال‌حاضر، این بیماری با بیش از ۳/۲۳ میلیون مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۹، در رتبهٔ سوم عوامل مرگ‌ومیر در جهان قرار دارد (۱۷).

در دهه‌های اخیر مطالعات فراوانی برای بیان نقش و اهمیت سلول‌های اپیتلیال در سلامت ریهٔ انسان انجام شده‌است. برخلاف دیدگاه‌های اولیه که این شبکهٔ به هم پیوستهٔ سلولی را تنها لایه‌ای محافظتی و تبادلی می‌دانستند، امروزه این سلول‌ها به‌عنوان تنظیم‌گرهای مرکزی در ساختار، عملکرد، شروع و هدایت التهاب شناخته شده‌اند. از جمله مهم‌ترین این سلول‌ها، سلول‌های کلارا، ماکروفاژها و گابلت‌ها هستند که همگی با هم و با سلول‌های اپیتلیال در ارتباط مستمر هستند. در شرایط عفونی و یا آسیب سلول‌های بافت ریه، التهاب از طریق ایمنیِ ذاتی و سلول‌های اپیتلیال و ماکروفاژ آغاز شده و به‌واسطهٔ سلول‌های دندریتیک، سامانهٔ ایمنیِ سازگاری فراخوان و التهاب تشدید می‌شود. مطالعات اخیر نشان‌دهندهٔ نقش کلیدی و مهم سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بروز و پیشرویِ بیماری انسداد مزمن ریوی است (۱۸، ۱۹). در پژوهش حاضر، سعی شده‌است در قدم اول شبکهٔ تنظیمی با استفاده از دادهٔ ترنسکریپتومیکس سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی در شدت‌های مختلف ترسیم شود و ارتباط تنظیمی بین ژن‌های مختلف که فنوتیپ‌های متفاوت سلولی را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند بررسی گردد. سپس ژن‌های دخیل در پیشرویِ بیماری انسداد مزمن ریوی مدل‌سازی شده و نتایج باهم ادغام شود. برای این مقصود، با استفاده از الگوریتم درخت فراگیر (MST)، کمینهٔ ژن‌هایی که در طول پیشروی بیماری تغییرات تدریجی دارند شناسایی شده و سپس نتایج آن در شبکهٔ تنظیمی به‌دست‌آمده ادغام و مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفته است.

## روش پژوهش

### جمع‌آوری داده‌ها

در مطالعهٔ حاضر، مرور منابع در مقالات منتشر شده در پایگاه دادهٔ PubMed انجام شد و سپس جست‌وجوی تکمیلی از طریق پایگاه دادهٔ Google Scholar صورت گرفت. کلیدواژه‌های مختلف (COPD, chronic obstructive pulmonary disease, Emphysema) برای جمع‌آوری مقالات به چاپ رسیده در بیماری انسداد مزمن ریوی استفاده شد. از شروط (RNA-seq AND Epitheli* Transcriptom* OR RNAseq OR "RNA sequencing OR microarray OR "gene expression profil* OR) برای محدود و هدفمند نمودن جست‌وجو مطابق با هدف پژوهش حاضر استفاده شد. پس از غربالگری مقالات، مطالعات ترنسکریپتومیک انتخاب شده و موردمطالعه قرار گرفتند. علاوه‌بر این با استفاده از کلیدواژه‌های اشاره‌شده در پایگاه‌های داده حاوی داده‌های حجم بالا همچون GEO و ArrayExpress نیز استفاده شد.

### آنالیز دادهٔ ریزآرایه

آنالیز بیان‌ژن با استفاده از بسته‌های نرم‌افزاری مختلفی تحت برنامهٔ R و کنترل کیفی و نرمال‌سازی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Affy (۲۰)، مقایسه‌های آماری و جست‌وجوی ژن‌های افتراقی با نرم‌افزار Limma (۲۱)، غربال نمودن دادهٔ بیان با نرم‌افزار Genefilter (۲۲) و تعدیل اثر بچ با نرم‌افزار SVA (۲۳) انجام شد. آلودگی‌ها، لکه‌های میکرواری و توزیع مونوتون از طریق ترسیم نمودارهای مختلف MA plot، Box plot و هیستوگرام توزیع بیان، موردبررسی قرار گرفته و تراشه‌های دارای دادهٔ بیانی پرت یا معیوب حذف گردید. مرحلهٔ پیش‌پردازش شامل سه مرحلهٔ تصحیح رنگ زمینه، نرمال‌سازی و خلاصه‌سازی با استفاده از روش RMA[1] انجام شد (۲۰). در آزمون‌های مقایسه‌ایِ چندگانه[2] که به‌طور هم‌زمان چندین

[1] Robust Multichip Average

[2] Multiple Comparison



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

آزمون انجام می‌شود افزایش می‌یابد. برای ممانعت از افزایش خطای نوع اول این مشکل و حفظ تعادل بین خطای نوع اول و دوم از روش‌هایی همچون نرخ اکتشاف اشتباه[1] (FDR) استفاده می‌شود. برای بررسی ژن‌های افتراقی از شدت بیان بیش از دو برابر همراه با تعدیل معنی‌داری هر مقایسه (FDR<0.1) استفاده شد. مقایسه‌هایی بین مراحل مختلف بیماری انجام گردید.

## غنی‌سازی ژن‌های افتراقی

برای غنی‌سازی ژن‌های افتراقی در فرآیندهای زیستی از پایگاه دادهٔ ژنی GO[2] و با استفاده از افزونهٔ ClueGO وابسته به نرم‌افزار سایتواسکیپ انجام شد (۲۴). این افزونه ژن‌های موردبررسی را دریافت و معنی‌داری حضور آن‌ها را در مسیرهای مختلف پیام‌رسانی و متابولیکی در پایگاه‌های دادهٔ مختلف همچون GO، KEGG[3]، WikiPathways و Reactome بررسی می‌کند.

## شبکهٔ تنظیمی آراکنه

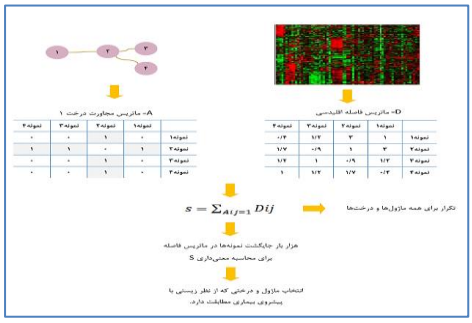
برای درک فیزیولوژی سلول‌های اپیتلیال در فازهای مختلف، مهندسیِ معکوس شبکه‌های ژنتیکی انجام شد. هدف این روش‌ها تولید گرافی است که بتواند شبکهٔ سلولی را با صحت بالایی ساخته و نمایش دهد که در آن ژن‌ها به‌عنوان رأس و یال‌ها به‌عنوان ارتباط تنظیمی درنظر گرفته شده‌اند. در این مطالعه از بستهٔ نرم‌افزاری minet (۲۵) در R و نرم‌افزار geWorkbench (۲۶) برای به‌دست آوردن شبکهٔ تنظیمی آراکنه استفاده شد. شبکهٔ ساخته‌شده در ادامه در نرم‌افزار سایتواسکیپ تصویرسازی شده و آنالیز شد. با توجه به بالا بودن تعداد پروب‌های موجود در تراشهٔ ریزآرایه برای ساخت این شبکه، ژن‌های تکراری، پروب‌های بدون تفسیر و پروب‌های مشترک برای یک ژن غربال شدند. ارتباط بین پروب‌ها با شاخص‌های همبستگی پیرسون ($r \geq ۰/۷$) و سطح معنی‌داری p-value $\geq 0.01$ برای ترسیم شبکهٔ تنظیمی آراکنه انتخاب شده و همچنین شبکهٔ مربوط به پیشروی بیماری استفاده شد. آراکنه[4] الگوریتمی است که با استفاده از دادهٔ بیان ریزآرایه می‌تواند شبکهٔ تنظیم بیان را استنتاج کند (۲۷).

## ترسیم و آنالیز گراف

در این مطالعه از درجه‌های ورودی و خروجی، مرکزیت نزدیکی[5] و مرکزیت بینابینی[6] به‌عنوان متغیرهای مختلف در تجزیه‌وتحلیل شبکه استفاده شد. متغیر مرکزیت بینابینی عددی بین صفر و یک است که نشان‌دهندهٔ تأثیر یک رأس بر روی رأس‌های دیگر است (۲۸). مرکزیت نزدیکی نیز شاخص دیگری است که بین صفر و یک بوده و نشان‌دهندهٔ میزان نزدیکی رأسی به رأس‌های دیگر است. این متغیر نشان‌دهندهٔ سرعت دسترسی و انتقال اطلاعات بین رأس‌های یک شبکه است (۲۹).

## شناسایی ژن‌های مهم در پیشروی بیماری

برای بررسی ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری از الگوریتم SPD استفاده شد. بر اساس این الگوریتم ژن‌هایی که در طول پیشروی بیماری تغییرات تدریجی دارند شناسایی شده و فرض می‌شود که این تغییرات از نظر زیستی معنی‌دار هستند؛ بنابراین در این روش از درخت فراگیر مینیمُم استفاده شده است تا هم‌زمان پیشروی بین نمونه‌های مجهول و ژن‌های مربوط به پیشروی بیماری در هر خوشه به‌دست آید. برای حد آستانه، حداقل ژن در هر خوشه ابتدا از عدد ۱۰ و در صورت عدم‌دریافت خروجی مناسب از عدد ۵ نیز استفاده شد. برای اجرای این روش، چهار مرحله طی می‌شود. ابتدا با استفاده از الگوریتم خوشه‌بندی Iterative k-means و براساس فاصلهٔ اقلیدسی[7] ژن‌ها خوشه‌بندی می‌شوند. سپس درخت فراگیر مینیمال برای هر خوشهٔ ژنی به‌دست‌آمده و ترسیم می‌شود. برای ترسیم این درخت از الگوریتم بروفکا[8] استفاده می‌شود که در آن ترسیم گراف به‌صورت تصادفی از یک رأس شروع‌شده و سپس در هر مرحله یالی که کمترین وزن را دارد انتخاب می‌شود. در این درخت، هر رأس مربوط به یک نمونه (ریزآرایه در این مطالعه) بوده و وزن یال‌ها فاصلهٔ اقلیدسی بین سطح بیان‌ژن‌های آن خوشه را نشان می‌دهد. در مرحلهٔ بعد، مطابقت آماری[9] بین همهٔ خوشه‌ها و درخت‌های فراگیر مینیمال رسم‌شده و بررسی می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱- نحوهٔ محاسبهٔ انطباق آماری بین خوشه‌ها و درخت‌های فراگیر مینیمال

[1] False Discovery Rate (Fdr)
[2] Gene Ontology
[3] Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)
[4] Algorithm for the Reconstruction of Accurate Cellular Networks (ARACNe)
[5] Closeness Centralities
[6] Betweenness Centralities
[7] Euclidean
[8] Boruka
[9] Statistical Concordance



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

این مرحله، مرحله‌ای کلیدی در این مدل‌سازی است. برای این کار به روش زیر عمل می‌شود:

أ. ماتریس فاصلهٔ اقلیدسی براساس فاصلهٔ ژن‌های خوشهٔ انتخاب‌شده در کل نمونه‌ها محاسبه می‌شود.

ب. درخت‌های حداقل فراگیر به ماتریس مجاورت تبدیل می‌شوند.

ج. عدد مطابقت با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌شود:

$$s = \sum_{Aij=1} Dij$$

که در آن s عدد مطابقت، A ماتریس مجاورت و D ماتریس فاصله است. اگر عدد مطابقت به‌دست آمده (s) کوچک باشد به معنی مطابقت خوشه و درخت است.

د. با استفاده از هزار بار جایگشت دادن نمونه‌ها در ماتریس فاصله، معنی‌داری آماری با حد آستانه ۰/۰۰۲ محاسبه می‌شود.اگر دو خوشهٔ ژنی دارای یک درخت فراگیر مینیمال مشترک باشند، به این معنی است که این دو خوشه به یک نحو در پیشرویِ بیماری دخالت دارند و برای کاهش خطا می‌توان آن دو را با یکدیگر ادغام نموده و درخت فراگیر حداقل جدیدی را به‌نام درخت فراگیر کل ترسیم نمود. این خوشه‌ها هرچند دارای یک درخت فراگیر حداقل مشترک هستند، اما ممکن است همبستگی نداشته باشند. درخت‌هایی از خوشه‌های ژنی که دارای بالاترین مطابقت هستند و برای ترسیم درخت فراگیر مینیمال کل استفاده می‌شوند.

**ادغام نتایج**

در این مرحله، نتایج بخش‌های قبل شامل الف) خوشه‌های به‌دست‌آمده از شبکهٔ تنظیمیِ آراکنه، ب) خوشه‌های به‌دست‌آمده از ترسیم درخت‌های فراگیر مینیمال و ج) نتایج مربوط به آنالیز بیان افتراقی بین فازهای مختلف بیماری، با یکدیگر ادغام شدند. سپس آنالیز شبکهٔ ادغام‌شده انجام شد. برای ادغام این دو شبکه، ابتدا برچسب‌گذاری ژن‌ها در شبکه برای ژن‌های مربوط به خوشه‌های ۲۴۲، ۱۱۹ و ۳۲۴ انجام شده و با استفاده از هاله‌های سیاه، سبز و زرد به‌ترتیب مربوط به خوشه‌های ۲۴۲، ۱۱۹ و ۳۲۴ استفاده شد. سپس آنالیزهای شبکه بر روی این خوشهٔ عملکردی انجام شدند. همسایگی اول رأس‌های مهم شناسایی‌شده براساس سه شاخص مرکزیت بینابینی، مرکزیت نزدیکی و درجه بررسی شد.

## نتایج و یافته‌ها

### جمع‌آوری داده و مقایسهٔ بین گروهی

برای سلول‌های اپیتلیال دستهٔ داده‌های GSE37147, GSE5058, GSE994, GSE5060, GSE4115, GSE10135, GSE4635, GSE17913, GSE19407, GSE20257, موردبررسی قرار گرفتند که از بین آن‌ها دستهٔ دادهٔ GSE20257 که دارای بیش‌ترین فراوانی نمونه‌ها، مراحل مختلف بیماری و همچنین مربوط به بررسی اپیتلیال راه هوایی بود، برای مطالعه انتخاب شد. پلتفرم (زیرساخت) مورداستفاده در این دسته داده Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array می‌باشد (جدول ۱) (۳۰).



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

جدول ۱- مشخصات دستهٔ داده‌های بررسی‌شده در مطالعه

| گروه‌بندی | سال | پلتفرم (زیرساخت) | تعداد نمونه | کد داده |
|---|---|---|---|---|
| **غیرسیگاری، سیگاری** | ۲۰۰۶ | GPL80 | ۳ | GSE5060 |
| **غیرسیگاری، سیگاری** | ۲۰۰۴ | GPL96 | ۷۵ | GSE994 |
| **سیگاری، انسداد مزمن ریوی** | ۲۰۰۶ | GPL70 | ۳۹ | GSE5058 |
| **غیرسیگاری، سیگاری، انسداد مزمن ریوی** | ۲۰۱۳ | GPL13243 | ۲۶۹ | GSE37147 |
| **غیرسیگاری، سیگاری** | ۲۰۱۰ | GPL570 | ۷۹ | GSE17913 |
| **غیرسیگاری، سیگاری، انسداد مزمن ریوی** | ۲۰۱۱ | GPL570 | ۱۲۷ | GSE19407 |
| **GOLD I, II, III** | ۲۰۱۱ | GPL570 | ۱۳۵ | GSE20257 |
| **سیگاری و ابتلا به سرطان** | ۲۰۰۶ | GPL96 | ۱۹۲ | GSE4115 |
| **سیگاری، غیرسیگاری** | ۲۰۰۹ | GPL570 | ۹۲ | GSE10135 |
| **سیگاری، غیرسیگاری** | ۲۰۰۹ | GPL96 | ۸ | GSE4635 |



از مجموع پروب‌های تراشهٔ ریزآرایه برای آنالیز افتراقی بیان‌ژن استفاده شد. نمونه‌ها از افراد غیرسیگاری (۵۲ نفر)، سیگاری (۵۸ نفر)، مرحلهٔ ۱ بیماری (۹ نمونه) و مرحلهٔ ۲ بیماری (۱۲ نمونه) در بررسی استفاده شدند. سه مقایسهٔ [غیرسیگاری:سیگاری]، [غیرسیگاری:مرحلهٔ ۱] و [غیرسیگاری:مرحلهٔ ۲] موردبررسی قرار گرفت. منظور از مرحلهٔ ۱ و ۲ به‌ترتیب GOLD-1 و GOLD-2 بیماری انسداد مزمن ریوی است. ژن‌های افتراقی در سه مقایسهٔ [غیرسیگاری:سیگاری]، [غیرسیگاری:مرحلهٔ ۱] و [غیرسیگاری:مرحلهٔ ۲] در پیوست شمارهٔ ۱ و نتایج غنی‌سازی آن‌ها نیز در پیوست شمارهٔ ۲ آورده شده‌است.

برای شناسایی و غنی‌سازیِ ژن‌های افتراقی تغییرات بیان بالای دو برابر درنظر گرفته شد. مقایسهٔ نتایج مربوط به غنی‌سازیِ ژن‌های افتراقی سلول‌های اپیتلیال نشان داد که مسیرهای مختلف پاسخ به زنوبیوتیک‌ها (چهار مسیر) و مسیرهای مربوط به رگ‌زایی در طول این بیماری و در این سلول‌ها نقش مهمی دارد؛ بنابراین مسیرهای مربوط به این دو فرآیند با استفاده از پایگاه‌های دادهٔ عمومی مربوط به مسیرهای پیام‌رسانی و متابولیکی استخراج‌شده و پس از مرور منابع تکمیلی، تلفیق داده و بر روی آن انجام گرفت. مسیر مربوط به پاسخ زنوبیوتیک‌ها از دو بخش پیام‌رسانی و متابولیکی تشکیل شده‌است.

### شبکهٔ تنظیمی آراکنه

پس از ترسیم مسیرهای مهم با استفاده از ژن‌های افتراقی، کل پروب‌های تراشه به‌منظور کاهش بُعد به تعداد ۲۰۰۹۷ پروب غربال شدند. دادهٔ بیان غربال‌شده برای ترسیم شبکهٔ آراکنه و SPD استفاده شد. شبکهٔ تنظیمی آراکنه با تعداد رأس ۱۲۸۸۹ و تعداد یال ۳۵۹۶۳ برای سلول‌های اپیتلیال به‌دست آمد. توزیع ژن‌های افتراقی در شبکهٔ آراکنه همراه

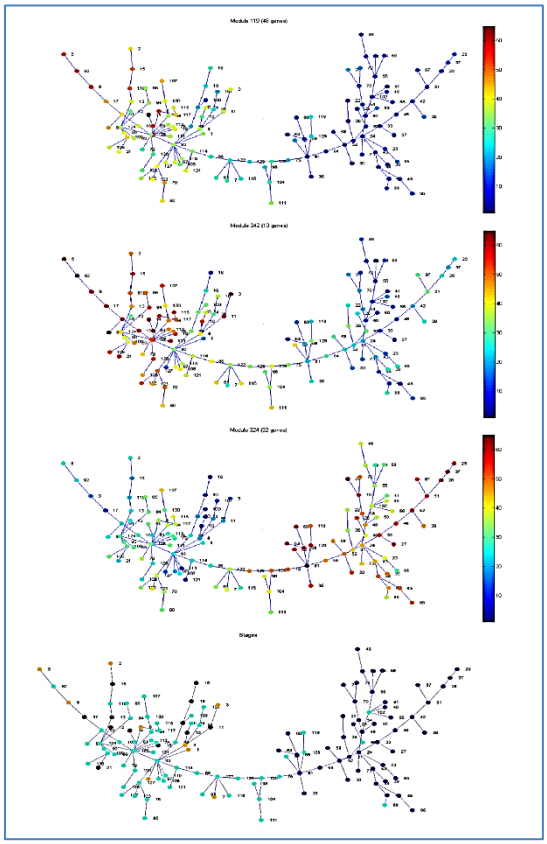
[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

با متغیرهای آنالیز شبکه در برنامهٔ سایتواسکیپ ترسیم و آنالیز شد.

### ژن‌های دخیل در پیشرویِ بیماری

با استفاده از الگوریتم SPD، ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری به‌دست‌آمد (پیوست ۳، جدول ۱). از بین ۵۷۶ خوشهٔ محاسبه‌شده، بیان‌ژن‌ها در سه خوشه (۱۱۹، ۳۲۴ و ۲۴۲) با پیشروی بیماری انطباق داشت. ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری در شبکهٔ تنظیمی آراکنه نیز بررسی شدند. درخت‌های فراگیر مینیمال به‌دست‌آمده از SPD در شکل ۲ نشان داده شده‌است. کل ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری در پیوست ۳ آورده شده‌اند.

بیان‌ژن‌های دو خوشهٔ ۲۴۲ و ۱۱۹ با پیشروی بیماری در سلول‌های اپیتلیال افزایش می‌یابد، اما بیان‌ژن‌های موجود در خوشهٔ ۳۲۴ با پیشروی بیماری کاهش بیان نشان می‌دهند. ژن‌های خوشهٔ ۱۱۹ در مسیرهای آراشیدونیک اسید، پاسخ به زنوبیوتیک‌ها، چربی‌ها، پروستاگلاندین‌ها و مسیر *NRF2* غنی شدند. ژن‌های خوشهٔ ۲۴۲ در هیچ مسیر یا فرآیند خاصی غنی نشدند. خوشهٔ ۳۲۴ نیز در مسیرهای پاسخ به انسولین، *FGFR*، *ERBB2*، *IP3*، کلسیم، هموستازی آب، پاسخ به گلوکاگن، پاسخ به عفونت *اشریشیاکلی* و مسیر اکسیداسیون سیتوکروم اکسیداز P450 غنی شدند.



شکل ۲- ژن‌های دخیل در پیشرویِ بیماری و درخت‌های فراگیر مینیمال به‌دست‌آمده از الگوریتم SPD در سلول‌های اپیتلیال.

سه شکل اول مربوط به بیان در سه خوشه معرفی شده‌است. شکل پایینی نشان‌دهندهٔ دسته‌بندی نمونه‌های ریزآرایه براساس مرحلهٔ بیماری است (آبی تیره= غیرسیگاری، آبی آسمانی = سیگاری، قهوه‌ای روشن= مرحلهٔ ۱ و قهوه‌ای تیره = مرحلهٔ ۲).

### ادغام نتایج

در ادامه برای بررسی دقیق‌تر رفتار ژن‌ها در سلول‌های اپیتلیال این بیماران، ریزشبکهٔ ژن‌های هاب (ژن‌های هاب و همسایگی اول آن‌ها) از شبکهٔ آراکنه استخراج شد. همان‌طورکه در شکل ۳ مشاهده می‌شود، ژن‌های هر خوشهٔ SPD در شبکهٔ آراکنه به همدیگر متصل هستند و ژن‌های خوشه‌های مختلف از طریق ژن‌های محدودی به یکدیگر



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

متصل شده‌اند. در شکل ۴ ژن‌های هاب و همسایگی اول آن‌ها نمایش داده‌شده و وضعیت بیانی (افزایش/کاهش) نیز بر روی آن تلفیق شده‌است. تغییرات بیان در ژن‌های اطراف هاب‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا که تغییرات مربوط به افزایش و یا کاهش بیان در اثر نقش تنظیمیِ ژن‌ها را می‌توان در همسایگی‌های اول بررسی نمود. هرچند در مواردی ژن‌های قرار گرفته در همسایگیِ اول ژن‌های هاب غیرافتراقی هستند، اما اکثر آن‌ها دارای افزایش و یا کاهش بیان هستند.

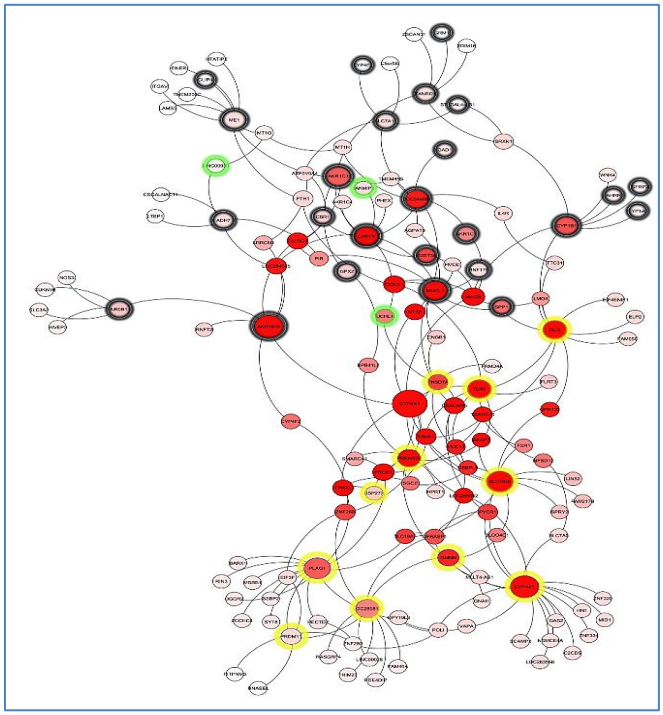
ژن‌هایی که در شبکهٔ آراکنهٔ ۵ هستند و یا بیش از ۵ یال داشتند به‌عنوان رأس‌های هاب درنظر گرفته شدند. از بین ژن‌های به‌دست آمده در سه خوشهٔ SPD که در شبکهٔ آراکنه حضور داشته و هاب بودند به‌عنوان ژن‌های مهم تنظیمیِ دخیل در پیشروی بیماری انتخاب شدند (جدول ۲). نتیجهٔ به‌دست‌آمده از ژن‌های خوشهٔ ۱۱۹ نشان می‌دهد که مسیر پاسخ به زنوبیوتیک‌ها و عامل رونویسی مهم این مسیر، *NRF2*، با پیشروی بیماری فعال‌تر می‌شود. برخی ژن‌های هدف عامل رونویسی *NRF2* نیز در این جدول ۲ وجود دارند که نشان‌دهندهٔ اهمیت این ژن‌ها در پیشرویِ بیماری هستند. این مسیر در آنالیز تلفیقی ژن‌ها نیز جزو مسیرهای مهم غنی‌شده بود. چهار مسیر مهم پاسخ به زنوبیوتیک‌ها نیز تأییدکنندهٔ این نتیجه است. فهرست ژن‌های هاب و ژن‌های دارای بالاترین شاخص‌های مرکزیت در جدول ۲ نیز خلاصه شده‌است.

جدول ۲- ژن‌های هاب به‌دست‌آمده از مقایسهٔ اطلاعات SPD و آراکنه:

| نام ژن | خوشه | درجه | مرکزیت نزدیکی | مرکزیت بینابینی |
|---|---|---|---|---|
| ***PLAG1*** | ۳۲۴ | ۱۳ | ۰/۲۰۴۷۹۳۸ | **۰/۰۰۱۷۲۴۸** |
| ***CYP4Z1*** | ۳۲۴ | ۱۷ | ۰/۱۹۹۶۰۳۹ | **۰/۰۰۱۲۴۱۸** |
| ***ME1*** | ۱۱۹ | ۹ | ۰/۱۷۰۶۸۹۸ | **۰/۰۰۱۲۳۶۷** |
| ***MUCL1*** | ۱۱۹ | ۹ | ۰/۱۶۸۲۶۱۸ | **۰/۰۰۱۱۸۹۲** |
| ***TLR5*** | ۳۲۴ | ۸ | ۰/۱۸۸۱۵۱۴ | **۰/۰۰۱۱۱۳۲** |
| ***SLITRK6*** | ۳۲۴ | ۱۲ | ۰/۱۹۴۵۴۹۲ | **۰/۰۰۱۰۷۰۲** |
| ***GLI3*** | ۳۲۴ | ۱۰ | ۰/۱۷۸۲۱۹۳ | **۰/۰۰۱۰۵۹۹** |
| ***AKR1B10*** | ۱۱۹ | ۷ | ۰/۱۷۱۰۱۱۳ | **۰/۰۰۰۷۹۴۵** |
| ***CYP1B1*** | ۱۱۹ | ۷ | ۰/۱۶۰۹۱۶۸ | **۰/۰۰۰۷۱۱** |
| ***PRKAR2B*** | ۳۲۴ | ۸ | ۰/۱۸۴۰۲۰۶ | **۰/۰۰۰۶۴۳۷** |
| ***LOC344887*** | ۱۱۹ | ۷ | ۰/۱۵۹۸۴۹۶ | **۰/۰۰۰۶۲۳۸** |
| ***LOC285812*** | ۳۲۴ | ۹ | ۰/۱۹۷۵۹۴۷ | **۰/۰۰۰۵۹۰۱** |
| ***AKR1C3*** | ۱۱۹ | ۶ | ۰/۱۵۵۷۲۰۸ | **۰/۰۰۰۵۰۳۳** |
| ***CABYR*** | ۱۱۹ | ۱۰ | ۰/۱۵۲۸۷۳۲ | **۰/۰۰۰۴۸۹۶** |
| ***THSD7A*** | ۳۲۴ | ۶ | ۰/۱۷۲۹۹۹۲ | **۰/۰۰۰۴۶۴۳** |
| ***SLC7A11*** | ۱۱۹ | ۵ | ۰/۱۴۸۵۴۵۸ | **۰/۰۰۰۳۸۶۹** |
| ***NR0B1*** | ۱۱۹ | ۵ | ۰/۱۷۶۵۸۶۶ | **۰/۰۰۰۳۸۳۳** |
| ***ADH7*** | ۱۱۹ | ۵ | ۰/۱۴۶۱۲۷۳ | **۰/۰۰۰۳۶۲** |
| ***TXNRD1*** | ۱۱۹ | ۵ | ۰/۱۴۷۵۱۳۴ | **۰/۰۰۰۳۴۶۴** |
| ***PRDM11*** | ۳۲۴ | ۶ | ۰/۱۹۰۵۴۳۵ | **۰/۰۰۰۲۳۵۹** |
| ***GMNN*** | ۳۲۴ | ۵ | ۰/۱۸۵۲۴۳۱ | **۰/۰۰۰۱۲۸۷** |

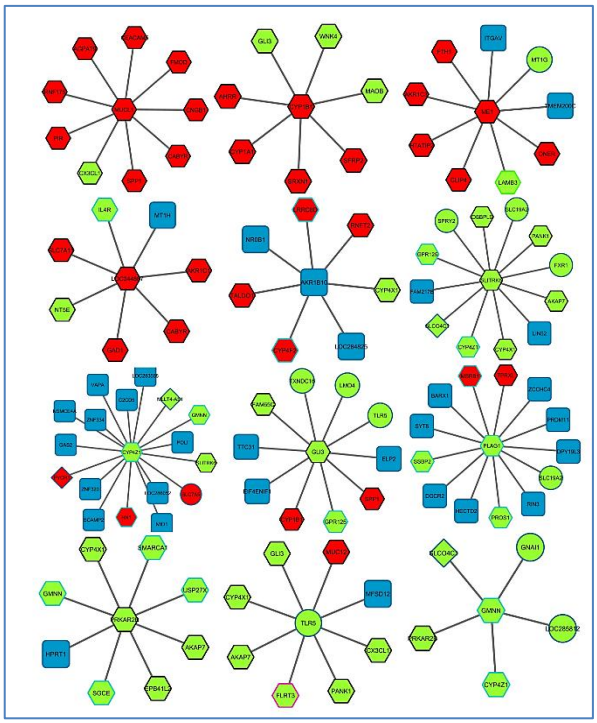


[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]



شکل ۳- زیرشبکه در سلول اپیتلیال.

اندازهٔ رأس‌ها بر اساس مرکزیت بینابینی (اندازهٔ بزرگ‌تر یعنی مرکزیت بیشتر) و رنگ بر اساس شاخص مرکزیت نزدیکی است (رنگ بیشتر مرکزیت بیشتر). هاله‌های نورانیِ اطراف رأس‌ها به‌ترتیب سه خوشهٔ مختلف به‌دست‌آمده از شبکهٔ SPD را نشان می‌دهند. هاله‌های سیاه، سبز و زرد به‌ترتیب مربوط به خوشه‌های ۲۴۲، ۱۱۹ و ۳۲۴ هستند. همراه با پیشرویِ بیماری بیان‌ژن‌های دو خوشهٔ ۲۴۲ و ۱۱۹ افزایش و ژن‌های خوشهٔ ۳۲۴ کاهش بیان نشان می‌دهند.



شکل ۴- هاب‌های به‌دست‌آمده از تلفیق اطلاعات درخت‌های SPD و شبکهٔ تنظیمی آراکنه به‌همراه تلفیق اطلاعات ژن‌های افتراق‌یافته در این شکل نشان داده شده‌است.

به‌ترتیب [مربع = غیرافتراقی]، [دایره = افتراقیِ تنها در مرحلهٔ ۲]، [مثلث = افتراقیِ تنها در سیگاری‌ها]، [لوزی = افتراقیِ تنها در مرحلهٔ ۱]، [شش‌ضلعی = مشترک حداقل بین دو تا از مقایسه‌ها] و رنگ‌ها به‌ترتیب نشان‌دهندهٔ [رنگ سیاه دور شکل = مشترک بین تمام مقایسه‌ها و در طول بیماری]، [رنگ آبیِ پُر رنگ دور شکل = مشترک بین مرحلهٔ ۱ و ۲]، [رنگ آبی کم‌رنگ دور شکل = مشترک بین سیگاری‌ها و مرحلهٔ ۱] و [رنگ بنفش دور شکل = مشترک بین سیگاری‌ها و مرحلهٔ ۲] می‌باشند.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

## بحث

در این مطالعه نیز سعی شد تا با استفاده از دادهٔ بیان‌ژن، فعالیت سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی در طول بیماری مطالعه شده و علاوه‌بر مسیرهای مهم، ژن‌های دخیل در پیشرویِ بیماری نیز موردتحقیق و بررسی قرار گیرند. برای دستیابی به این منظور، تلاش گردید تا الگوریتمی انتخاب شود که بدون درنظر گرفتن پیش‌فرض‌های زیستی و به‌صورت مجهول بتواند ترتیبِ زیستی نمونه‌ها را شناسایی و ژن‌های مجهول دخیل در پیشروی بیماری را معرفی کند؛ بنابراین از مدل SPD[1] که به‌دنبال شناسایی ژن‌هایی است که با استفاده از تغییرهای بیان آن‌ها بتوان ترتیب چینش نمونه‌ها را نیز به‌درستی شناسایی کند استفاده شد (۳۱). در مدل SPD، هر نمونه به‌عنوان یک نقطهٔ نامعلوم در پیشروی بیماری درنظر گرفته می‌شود. فرض می‌شود پیشروی بیماری در نمونه‌ها از طریق فرآیندهای زیستی خاص و نامعلومی اتفاق می‌افتد. علاوه‌بر بررسی چینش نمونه‌ها طبق پیشرویِ بیماری، ژن‌هایی که در پیشرویِ بیماری دخیل هستند نیز معرفی می‌شوند. به‌عبارتی انتظار می‌رود چنانچه ۱۰ ژن در پیشرویِ سرطان نقش دارند این روش بتواند ترتیب چینش نمونه‌ها را طبق پیشرویِ بیماری و آن ۱۰ ژن شناسایی کند. این روش برخلاف روش‌های دیگر به دانشِ پیشین وابسته نبوده و تنها از اطلاعات بیان استفاده می‌کند. علاوه‌بر این، مدل بیان‌شده برخلاف مدل‌های پیشین که تنها ترتیب خطی از نمونه‌ها می‌سازند می‌تواند انشعابات محتمل را نیز شناسایی کند که از جمله دیگر ویژگی‌های این روش است (۳۲، ۳۳). ایدهٔ اصلی این مدل از بازسازی ترتیب اشیای نامرتب در علوم کامپیوتری و در پردازش تصویر جهت انطباق و ساخت تصاویر چندجهته[2] گرفته شده‌است (۳۴). اساس این روش‌ها شناسایی نقاط مشترک و ثابت بین تصاویر مختلف است. در ژنتیک نیز درخت‌های فراگیر برای یافتن نقشهٔ پیوستگیِ ژنتیکی جهت مرتب نمودن ترتیب نشانگرهای ژنتیکی مورداستفاده قرار گرفته است. با استفاده از ژن‌های کاندیدشده در پیشرویِ سرطان، از ترسیم درخت فیلوژنتیکی برای بررسیِ پیشرویِ سرطان استفاده شده‌است (۳۲، ۳۵).

علاوه‌بر این، شبکهٔ تنظیمی در این سلول‌ها با استفاده از روش آراکنه به‌صورت مهندسیِ معکوس بازسازی و بررسی شد. نتایج طراحیِ شبکهٔ تنظیمیِ آراکنه و ادغام نتایج آن با خوشه‌های به‌دست‌آمده از SPD نیز موردتحلیل نشان می‌دهد که دو مسیر پاسخ به زنوبیوتیک‌ها و رگ‌زایی در طول بیماری اهمیت ویژه‌ای دارند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، ژن‌های افتراق‌یافته‌ای که در شبکهٔ تنظیمی آراکنهٔ هاب بوده و همچنین در پیشرویِ بیماری نیز دخالت دارند احتمالاً اهمیت بالایی در آسیب‌زایی بیماری نیز داشته باشند. بررسی همسایگی اول این ژن‌ها در شبکهٔ آراکنه نیز چنین نشان می‌دهد که همسایگی اول اکثر این پروتئین‌ها، پروتئین‌هایی هستند که بیان افتراقی دارند. جالب اینکه اکثر این پروتئین‌ها در مسیرهای پاسخ به مواد سمّی و رگ‌زایی نیز غنی شده‌اند. بایستی توجه داشت که اکثر پروتئین‌های پاسخ‌دهنده به مواد سمّی درون‌سلولی هستند. به عبارتی سلول اپیتلیال با استفاده از این مولکول‌ها در حال خنثی نمودن مواد سمّی و علی‌الخصوص اُکسایندهای تولید شده است و این فرآیند در طول بیماری همچنان فعال است. همان‌طورکه گزارش شده در بیماریِ انسداد مزمن ریوی، میزان بیان پروتئین‌های دخیل در تنظیم سیستم رِدوکس به شدت دچار تغییرات می‌شود. گزارش‌های متعددی در این رابطه وجود دارد که بیش‌بیانی و یا بیان طولانی‌مدت این ژن‌ها اثرهای جانبی مخربی می‌توانند برجای بگذارند. همچنین با بررسی بیشتر ژن‌های دخیل در مسیر رگ‌زایی، مشخص است که بیشتر ژن‌های غنی‌شده در این فرآیند زیستی، ترشحی هستند که برخی افزایش و برخی کاهش بیان نشان می‌دهند، و می‌تواند به این معنی باشد که سلول‌های اپیتلیال درحال ارسال پیام برای رگ‌زایی و یا مهار آن هستند و به احتمال زیاد سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اصلی هدف این پروتئین‌ها باشند. به‌عنوان مثال *CCL2* افزایش بیان داشته است. همچنین سلول‌هایی به این لیگاند پاسخ خواهند داد که حاوی گیرندهٔ آن یعنی *CCR2* باشند که عبارت‌اند از سلول‌های ماکروفاژ، اندوتلیال، فیبروبلاست، دندریتیک و سلول‌های T. اصولاً بر هم خوردن تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان و همچنین رگ‌زایی از جمله آسیب‌های اصلی در بیماری COPD هستند که منجر به تغییر ساختار (ریمودلینگ) و از دست رفتن عملکرد صحیح راه‌های هوایی می‌شوند. بر اساس گزارش‌های مربوط به این بیماری حضور این گیرنده و نقش ژن‌های پایین‌دست آن در هر سلول

[1] Sample Progression Discovery (SPD)

[2] Multi-View



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

متفاوت و متنوع است و اکثر این آسیب‌ها در این بیماران مشاهده می‌شود.

ژن‌های *CABYR*، *TXNRD1*، *AKR1C3*، *ADH7*، *ME1*، *SLC7A11*، *AKR1B10* و *CYP1B1* ژن‌های مهمی هستند که علاوه‌بر شناسایی آن‌ها در این مطالعه، دخالت آن‌ها در مطالعات پیشین نیز بررسی و اثبات شده‌است. این ژن‌ها، جزو ژن‌های مهم دخیل در پاسخ به استعمال سیگار بوده و بلافاصله پس از ترک سیگار و به سرعت، بیان این پروتئین‌ها به حالت عادی بازمی‌گردد (۳۶). آنالیز انجام‌شده در این مطالعه در رابطه با سلول‌های اپیتلیال نشان می‌دهد که اکثر ژن‌های بازگشت‌پذیر در مسیر مربوط به پاسخ به مواد سمّی دخیل هستند؛ و به این معنی است که اولین اقدام و بهترین کار برای ممانعت از پیشروی بیماری ترک سیگار است. ولی برخی از ژن‌های کُندبازگشتی همچون *CXCL1* در مسیر مربوط به رگ‌زایی بوده و برخی نیز غیرقابل‌بازگشت هستند که می‌توانند در ایجاد تغییرات ساختاری و ریمودلینگ بافت ریه نقش داشته باشند که آسیبی بازگشت‌ناپذیر است. انطباق شبکهٔ آراکنه با ژن‌های دخیل در پیشرویِ بیماری و ژن‌های افتراقی و استخراج شبکهٔ الحاقی آن‌ها نشان می‌دهد که ژن‌های دخیل در هر خوشه از SPD باهم در یک خوشه قرار گرفته‌اند که جالب توجه است. این ارتباط تنظیمی بین ژن‌های خوشه‌بندی‌شده در پیشروی بیماری می‌تواند از اهمیت درمانی بالایی برخوردار باشد. غنی‌سازی ژن‌های موجود در پیشروی بیماری در سلول‌های اپیتلیال نیز نشان‌دهندهٔ اهمیت مسیرهای پاسخ به زنوبیوتیک از طریق مسیر *NRF2* و همچنین متابولیسم چربی‌هاست که در دادهٔ خلط نیز گزارش شده‌است (۳۷).

فرآیندهای xenobiotic glucuronidation، Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 و cellular response to xenobiotic stimulus به‌عنوان مسیرهای پاسخ به زنوبیوتیک‌ها (مواد شیمیایی سمّی با منشا خارج از بدن) غنی شدند. بررسی این مسیرها در پایگاه دادهٔ KEGG نشان می‌دهند که مسیرهای پاسخ به بنزوپیرن، دی‌متیل بنزوآنتراسین، تری کلرواتیلن و نیکوتین فعال شده‌اند. بررسی ما نشان می‌دهد که مسیرهای متابولیکی تجزیه‌کننده و پیام‌رسان مرتبط با این مواد سمّی در طول پیشرویِ بیماری همواره فعال هستند. ژن‌هایی که توسط عامل رونویسی *NRF2* تنظیم می‌شوند افزایش بیان داشته‌اند درحالی‌که خود این عامل تغییر بیان نداشته است. هر چهار مسیر ترسیم‌شده در این شبکه نشان می‌دهند که دود سیگار عامل تحریک‌کننده‌ای است که سبب فعالیت مستمر مسیرهای متابولیزه‌کنندهٔ این مواد می‌شود. عامل *AhR* یک عامل رونویسی وابسته به لیگاند است که نقش کلیدی در سازگاری متابولیکی و حفظ فیزیولوژیِ طبیعی سلول از طریق کاهش سمیّت مواد سمِی دارد. این آنزیم‌ها در دو مرحله فعال می‌شوند. در مرحلهٔ اول، آنزیم‌های CYP در میتوکندری فعال شده و سپس در مرحلهٔ دوم آنزیم‌های وابسته به *NRF2* فعال می‌شوند. آنزیم‌های مرحلهٔ اول در ارتباط مستقیم با مواد سمّی بوده و پس از شناسایی سبب کاهش سمیّت آن‌ها از طریق متابولیزه نمودن آن‌ها به موادی با سمیّت کمتر می‌شوند. در ادامه، مواد سمّی ثانویهٔ تولید شده توسط آنزیم‌های مرحلهٔ دوم و تحت تنظیم عامل رونویسی NRF2 شامل ADH7، ALDH3A1، UGTA، GSTA، ME1، GPX2، CBR1 و TXNRD1 که به‌طور عمده فعالیت پاداُکسایشی دارند متابولیزه و خنثی می‌شوند. به عبارتی در مرحلهٔ اول مواد اُکساینده‌ای تولید یا وارد سلول می‌شوند که در مرحلهٔ بعد بایستی خنثی شوند (۳۸). درصورتی‌که حجم مواد اُکساینده بسیار بالا و یا فعالیت آنزیم‌های مرحلهٔ دوم کافی نباشند، تنش اُکسایشی اتفاق می‌افتد به‌طوری‌که نقص در فعالیت آنزیم‌های تحت تنظیم *NRF2* برای میزبان کشنده است. اکثر سلول‌های ریوی به‌ویژه سلول‌های اپیتلیال غنی از *AhR* هستند که نشان از حساسیت بالای این سلول‌ها به لیگاندهای *AhR* است (۳۹). بررسی مسیر ترسیم‌شده به‌همراه تلفیق ژن‌های افتراقی نشان از فعال بودن هر دو مرحله در مسیر پاسخ به مواد سمّی است.

ژن‌های *SLIT2*، *SRPX2*، *PPP1R16B*، *C3*، *CCL2*، *CX3CL1* و IL1B پروتئین‌های ترشحی و پروتئین‌های SFRP و ADM پروتئین‌های درون‌سلولی هستند که در مسیر رگ‌زایی غنی شدند؛ بنابراین علاوه‌بر خود سلول اپیتلیال که به‌صورت اتوکرین ممکن است تحت‌تأثیر این پروتئین‌ها قرار گیرد، سایر سلول‌های دارای گیرندهٔ این پروتئین‌ها نیز به‌صورت پاراکرین تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند. در مجموع، با آنالیز ترانسکریپتوم می‌توان گفت که ورود آلاینده‌ها به شکل طبیعی یا استعمال تنباکو و توتون موجب فعالیت آنزیم‌های داخل میتوکندری به‌منظور کاهش سمیّت این مواد می‌گردد که در ادامه به افزایش میزان اُکساینده‌ها در سلول می‌انجامد. به‌نظر می‌رسد در ادامه باید میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان افزایش یابد که البته این



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

سیستم نیز از تنظیم خارج و موجب صدمه به سلول می‌گردد. از طرفی بروز آسیب به سلول و بافت منجر به واکنش سلول اپیتلیالی و شروع التهاب شده که رگ‌زایی را می‌توان از عواقب آن دانست. از طرفی، اُکساینده‌های موجود در سیگار و آلاینده‌ها خود موجب تشدید این مسیر می‌گردند. اگرچه دادهٔ بیان ریزآرایه به‌تنهایی نمی‌تواند نمایندهٔ وضعیت کامل بیان در سطوح مختلف سلولی باشد و بررسی ژن‌ها و مسیرهای شناسایی‌شده ناشی از فعالیت سلول‌های اپیتلیال در این بیماری، نیازمند بررسی لایه‌های دیگر بیان‌ژن می‌باشد.

## نتیجه‌گیری

ژن‌های *CABYR*، *TXNRD1*، *AKR1C3*، *ADH7*، *ME1*، *SLC7A11*، *AKR1B10* و *CYP1B1* به‌عنوان ژن‌های مهمی شناخته شده‌اند که در پاسخ به استعمال سیگار و ترک آن نقش دارند. بیان این ژن‌ها در سلول‌های اپیتلیال به‌سرعت به حالت عادی بازمی‌گردد و برخی از آن‌ها در ایجاد تغییرات ساختاری و ریمودلینگ بافت ریه نقش دارند. مسیرهای پاسخ به زنوبیوتیک‌ها نیز در طول پیشرویِ بیماری همواره فعال هستند و نقش کلیدی در حفظ فیزیولوژی سلول دارند. همچنین، ژن‌های مرتبط با رگ‌زایی و ترشح نیز در مسیر پاسخ به مواد سمّی فعال هستند. این نتایج نشان می‌دهند که تنظیم و فعالیت این ژن‌ها و مسیرها می‌تواند در درمان بیماری‌های مرتبط با استعمال سیگار و ترک آن مؤثر باشد. به‌علاوه، در این مطالعه ژن‌های مهمی شناسایی شده‌است که در پاسخ به استعمال سیگار و ترک آن نقش دارند. این ژن‌ها ممکن است در تغییرات ساختاری و ریمودلینگ بافت ریه نقش داشته باشند و همچنین در مسیرهای پاسخ به زنوبیوتیک‌ها و رگ‌زایی نقش دارند. به طور کلی، فعالیت این ژن‌ها و مسیرها می‌تواند در درمان بیماری‌های مرتبط با استعمال سیگار و ترک آن مؤثر باشد.

### ملاحظات اخلاقی

ندارد.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می دارند تعارض منافعی وجود ندارد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از خانم دکتر پروین شریعتی، پژوهشگاه ملّی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری که ما را در انجام این تحقیق یاری کردند، صمیمانه تشکر می‌نماییم.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

# منابع

1.Baum GL, Crapo J, Celli B, Karlinsky J. Textbook of pulmonary diseases. Volume I: Lippincott-Raven Publishers; 1998.

2.Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. New England Journal of Medicine. 2004;350(26):2645-53.

3.Eze JI, Correia-Gomes C, Borobia-Belsue J, Tucker AW, Sparrow D, Strachan DW, et al. Comparison of Respiratory Disease Prevalence among Voluntary Monitoring Systems for Pig Health and Welfare in the UK. PloS one. 2015;10(5):e0128137. 10.1371/journal.pone.0128137. 4.O'Kelly S, Smith SM, Lane S, Teljeur C, O'Dowd T. Chronic respiratory disease and multimorbidity: prevalence and impact in a general practice setting. Respiratory medicine. 2011;105(2):236-42. 10.1016/j.rmed.2010.07.019

5.WHO At. 2014 [Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/en./

6.Report. Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality. American Lung Association, Epidemiology and Statistics Unit, Research and Health Education Division; March 2013.

7.Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. British medical journal. 1977;1(6077):1645-8.

8.Maio S, Sherrill DL, MacNee W, Lange P, Costabel U, Dahlen SE, et al. The European Respiratory Society spirometry tent: a unique form of screening for airway obstruction. The European respiratory journal. 2012;39(6):1458-67. 10.1183/09031936.00111910

9.de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, Bugiani M, et al. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. PloS one. 2013;8(5):e62985. 10.1371/journal.pone.0062985

10.Rabaeus M, Salen P, de Lorgeril M. Is it smoking or related lifestyle variables that increase metabolic syndrome risk? BMC medicine. 2013;11(1):196. 10.1186/1741-7015-11-196

11.Stewart KF, Meis JJ, van de Bool C, Janssen DJ, Kremers SP, Schols AM. Maintenance of a Physically Active Lifestyle After Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: A Qualitative Study Toward Motivational Factors. Journal of the American Medical Directors Association. 2014. 10.1016/j.jamda.2014.05.003

12.Yang L, Lu X, Deng J, Zhou Y, Huang D, Qiu F, et al. Risk factors shared by COPD and lung cancer and mediation effect of COPD: two center case-control studies. Cancer causes & control : CCC. 2015;26(1):11-24. 10.1007/s10552-014-0475-2

13.Llordes M, Jaen A, Almagro P, Heredia JL, Morera J, Soriano JB, et al. Prevalence, Risk Factors and Diagnostic Accuracy of COPD Among Smokers in Primary Care. Copd. 2015;12(4):404-12. 10.3109/15412555.2014.974736

14.Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Risk factors for and origins of COPD. Lancet. 2015;385(9979):1723-4. 10.1016/S0140-6736(15)60884-4

15.Doney B, Hnizdo E, Graziani M, Kullman G, Burchfiel C, Baron S, et al. Occupational risk factors for COPD phenotypes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Lung Study. Copd. 2014;11(4):368-80. 10.3109/15412555.2013.813448

16.Jamshidi Ardeshiri M, Moosazadeh M, Feizi Masouleh M, Feizi Masouleh M, Kiani A, Fakhri M. Prevalence of smoking in 15-64 years old population of north of Iran: meta-analysis of the results of non-communicable diseases risk factors surveillance system. Acta medica Iranica. 2013;51(7):494-500.

17.WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) 2022 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd).

18.Mostafaei S, Borna H, Emamvirdizadeh A, Arabfard M, Ahmadi A, Salimian J, et al. Causal Path of COPD Progression-Associated Genes in Different Biological Samples. Copd. 2022;19(1):290-9. 10.1080/15412555.2022.2081541

19.Mostafaei S ,Kazemnejad A, Azimzadeh Jamalkandi S, Amirhashchi S, Donnelly SC, Armstrong ME, et al. Identification of Novel Genes in Human Airway Epithelial Cells associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) using Machine-Based Learning Algorithms. Sci Rep. 2018;8(1):15775. 10.1038/s41598-018-33986-8

20.Gautier L., Cope L., Bolstad B. M., Irizarry R. A. Affy—analysis of Affymetrix GeneChip data at the probe level. Bioinformatics. 2004;20(3):307–15.

21.Diboun I, Wernisch L, Orengo CA, Koltzenburg M .Microarray analysis after RNA amplification can detect pronounced differences in gene expression using limma. BMC genomics. 2006;7:252. 10.1186/1471-2164-7-252

22.Gentleman R, Carey V, Huber W, F. H. genefilter: methods for filtering genes from high-throughput experiments. R package version 1.50.0.



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

23.Leek J. T., Johnson W. E., Parker H. S., Jaffe A. E., Storey J. D. sva: Surrogate Variable Analysis. R package version 3.10.0.

24.Bindea G, Mlecnik B, Hackl H, Charoentong P, Tosolini M, Kirilovsky A, et al. ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. Bioinformatics. 2009;25(8):1091-3. 10.1093/bioinformatics/btp101

25.Meyer PE, Lafitte F, Bontempi G. minet: A R/Bioconductor package for inferring large transcriptional networks using mutual information. BMC Bioinformatics. 2008;9:461. 10.1186/1471-2105-9-461

26.Floratos A, Smith K, Ji Z, Watkinson J, Califano A. geWorkbench: an open source platform for integrative genomics. Bioinformatics/۱۰,۱۰۹۳ .۸۰-۱۷۷۹:(۱۴)۲۶;۲۰۱۰ .bioinformatics/btq282

27.Margolin AA, Nemenman I, Basso K, Wiggins C, Stolovitzky G, Dalla Favera R, et al. ARACNE: an algorithm for the reconstruction of gene regulatory networks in a mammalian cellular context. BMC Bioinformatics. 2006;7 Suppl 1:S7. 10.1186/1471-2105-7-S1-S7

28.Junker BH, Schreiber F. Analysis of biological networks: John Wiley & Sons; 2011.

29.Newman ME, Girvan M. Finding and evaluating community structure in networks. Physical review E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics. 2004;69(2 Pt 2):026113.

30.Shaykhiev R, Otaki F, Bonsu P, Dang DT, Teater M, Strulovici-Barel Y, et al. Cigarette smoking reprograms apical junctional complex molecular architecture in the human airway epithelium in vivo .Cellular and molecular life sciences : CMLS. 2011;68(5):877-92. 10.1007/s00018-010-0500-x

31.Qiu P, Gentles AJ, Plevritis SK. Discovering biological progression underlying microarray samples. PLoS computational biology. 2011;7(4):e1001123. 10.1371/journal.pcbi.1001123

32.Magwene PM, Lizardi P, Kim J. Reconstructing the temporal ordering of biological samples using microarray data. Bioinformatics. 2003;19(7):842-50.

33.Xu Y, Olman V, Xu D. Clustering gene expression data using a graph-theoretic approach: an application of minimum spanning trees. Bioinformatics. 2002;18(4):536-45.

34.Schaffalitzky F, Zisserman A. Multi-view matching for unordered image sets, or "How do I organize my holiday snaps?". Computer Vision—ECCV 2002: Springer; 2002. p. 414.۳۱-

35.Gupta A, Bar-Joseph Z. Extracting dynamics from static cancer expression data. IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics / IEEE, ACM. 2008;5(2):172-82. 10.1109/TCBB.2007.70233

36.Miller MA, Danhorn T, Cruickshank-Quinn CI ,Leach SM, Jacobson S, Strand MJ, et al. Gene and metabolite time-course response to cigarette smoking in mouse lung and plasma. PloS one. 2017;12(6):e0178281. 10.1371/journal.pone.0178281

37.Azimzadeh Jamalkandi S, Mirzaie M, Jafari M, Mehrani H, Shariati P, Khodabandeh M. Signaling network of lipids as a comprehensive scaffold for omics data integration in sputum of COPD patients. Biochim Biophys Acta. 2015;1851(10):1383-93. 10.1016/j.bbalip.2015.07.005

38.Kohle C, Bock KW. Coordinate regulation of Phase I and II xenobiotic metabolisms by the Ah receptor and Nrf2. Biochemical pharmacology. 2007;73(12):1853-62. 10.1016/j.bcp.2007.01.009

39.Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the Arylhydrocarbon Receptor (AhR) in the Pathology of Asthma and COPD. Journal of allergy. 2012;2012:372384. 10.1155/2012/372384



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

## پیوست‌ها

جدول پیوست ۱

| NO DEGS | | |
|---|---|---|
| | | |
| **Probe_ID** | **Fold** | **Adjusted p-value** |
| 224590_at | -3.181023 | 0.9999031 |
| 214218_s_at | -2.958237 | 0.9999031 |
| 231592_at | -2.650984 | 0.9999031 |
| 227671_at | -2.643694 | 0.9999031 |
| 224588_at | -2.569942 | 0.9999031 |
| 221728_x_at | -2.534057 | 0.9999031 |
| 205871_at | -2.376951 | 0.9999031 |
| 235597_s_at | -2.353567 | 0.9999031 |
| 213831_at | -2.002789 | 0.9999031 |
| 209728_at | -1.948287 | 0.9999031 |
| 1555749_at | -1.920341 | 0.9999031 |
| 235446_at | -1.913744 | 0.9999031 |
| 210676_x_at | -1.835021 | 0.9999031 |
| 1558603_at | -1.831389 | 0.9999031 |
| 234032_at | -1.775875 | 0.9999031 |
| 215666_at | -1.77417 | 0.9999031 |
| 222282_at | -1.763827 | 0.9999031 |
| 1556821_x_at | -1.763621 | 0.9999031 |
| 224589_at | -1.760492 | 0.9999031 |
| 205048_s_at | -1.759727 | 0.9999031 |
| 239453_at | -1.747601 | 0.9999031 |
| 215761_at | -1.746399 | 0.9999031 |
| 214972_at | -1.742842 | 0.9999031 |
| 215555_at | -1.7374 | 0.9999031 |
| 1560263_at | -1.736339 | 0.9999031 |
| 230120_s_at | -1.735533 | 0.9999031 |
| 239448_at | -1.734171 | 0.9999031 |
| 244679_at | -1.727696 | 0.9999031 |
| 1567045_at | -1.719824 | 0.9999031 |
| 1556338_at | -1.672386 | 0.9999031 |
| 228919_at | -1.670426 | 0.9999031 |
| 1557238_s_at | -1.666804 | 0.9999031 |
| 243284_at | -1.665105 | 0.9999031 |
| 241275_at | -1.66331 | 0.9999031 |
| 233096_at | -1.662785 | 0.9999031 |
| 242343_x_at | -1.66186 | 0.9999031 |
| 228426_at | -1.659193 | 0.9999031 |
| 227943_at | -1.656615 | 0.9999031 |
| 235701_at | -1.653204 | 0.9999031 |
| 1559500_at | -1.649312 | 0.9999031 |
| 206702_at | -1.637804 | 0.9999031 |
| 235959_at | -1.631729 | 0.9999031 |
| 1560926_at | -1.628861 | 0.9999031 |
| 1556923_at | -1.627705 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 211459_at | -1.62256 | 0.9999031 |
| 207759_s_at | -1.614101 | 0.9999031 |
| 229773_at | -1.613666 | 0.9999031 |
| 237497_at | -1.611658 | 0.9999031 |
| 1558965_at | -1.611395 | 0.9999031 |
| 236781_at | -1.610033 | 0.9999031 |
| 242225_at | -1.603872 | 0.9999031 |
| 215175_at | -1.602329 | 0.9999031 |
| 1567044_s_at | -1.601655 | 0.9999031 |
| 213856_at | -1.601224 | 0.9999031 |
| 1564932_at | -1.600182 | 0.9999031 |
| 1569387_at | -1.59969 | 0.9999031 |
| 222316_at | -1.594629 | 0.9999031 |
| 243997_x_at | -1.59366 | 0.9999031 |
| 221874_at | -1.59341 | 0.9999031 |
| 230590_at | -1.591856 | 0.9999031 |
| 244803_at | -1.591749 | 0.9999031 |
| 241940_at | -1.591462 | 0.9999031 |
| 237891_at | -1.590319 | 0.9999031 |
| 220710_at | -1.58877 | 0.9999031 |
| 236552_at | -1.58735 | 0.9999031 |
| 239511_s_at | -1.585552 | 0.9999031 |
| 231366_at | -1.582349 | 0.9999031 |
| 230970_at | -1.575896 | 0.9999031 |
| 239629_at | -1.574807 | 0.9999031 |
| 241891_at | -1.570824 | 0.9999031 |
| 240271_at | -1.568164 | 0.9999031 |
| 202766_s_at | -1.56416 | 0.9999031 |
| 242886_at | -1.56291 | 0.9999031 |
| 236244_at | -1.562158 | 0.9999031 |
| 231109_at | -1.561466 | 0.9999031 |
| 235957_at | -1.560511 | 0.9999031 |
| 1557811_a_at | -1.558239 | 0.9999031 |
| 1556277_a_at | -1.556517 | 0.9999031 |
| 236883_at | -1.554772 | 0.9999031 |
| 231552_at | -1.554596 | 0.9999031 |
| 1557829_at | -1.554408 | 0.9999031 |
| 1565599_at | -1.553815 | 0.9999031 |
| 1555968_a_at | -1.553304 | 0.9999031 |
| 209936_at | -1.552126 | 0.9999031 |
| 1556820_a_at | -1.550612 | 0.9999031 |
| 220342_x_at | -1.549532 | 0.9999031 |
| 233239_at | -1.543995 | 0.9999031 |
| 214059_at | -1.543808 | 0.9999031 |
| 1558691_a_at | -1.542465 | 0.9999031 |
| 1557804_at | -1.539638 | 0.9999031 |
| 229422_at | -1.537465 | 0.9999031 |
| 244592_at | -1.537194 | 0.9999031 |
| 244023_at | -1.537053 | 0.9999031 |
| 243557_at | -1.5368 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 234778_at | -1.535469 | 0.9999031 |
| 1559023_a_at | -1.534623 | 0.9999031 |
| 238363_at | -1.532601 | 0.9999031 |
| 244356_at | -1.532318 | 0.9999031 |
| 1558504_at | -1.531136 | 0.9999031 |
| 223080_at | -1.530463 | 0.9999031 |
| 236696_at | -1.530171 | 0.9999031 |
| 239624_at | -1.529781 | 0.9999031 |
| 215558_at | -1.528417 | 0.9999031 |
| 230086_at | -1.528295 | 0.9999031 |
| 237803_x_at | -1.527294 | 0.9999031 |
| 236966_at | -1.526504 | 0.9999031 |
| 232633_at | -1.525337 | 0.9999031 |
| 235788_at | -1.52397 | 0.9999031 |
| 238651_at | -1.523339 | 0.9999031 |
| 206785_s_at | -1.52121 | 0.9999031 |
| 241245_at | -1.517715 | 0.9999031 |
| 230180_at | -1.517687 | 0.9999031 |
| 201668_x_at | -1.517345 | 0.9999031 |
| 238292_at | -1.516359 | 0.9999031 |
| 243088_at | -1.513503 | 0.9999031 |
| 1555882_at | -1.511104 | 0.9999031 |
| 232537_x_at | -1.510868 | 0.9999031 |
| 243847_at | -1.509636 | 0.9999031 |
| 227449_at | -1.506667 | 0.9999031 |
| 240481_at | -1.505961 | 0.9999031 |
| 235716_at | -1.504607 | 0.9999031 |
| 238040_at | -1.504287 | 0.9999031 |
| 242428_at | -1.502865 | 0.9999031 |
| 238851_at | -1.502624 | 0.9999031 |
| 242983_at | -1.502563 | 0.9999031 |
| 226663_at | -1.501797 | 0.9999031 |
| 244145_at | -1.500931 | 0.9999031 |
| 235493_at | -1.499574 | 0.9999031 |
| 215470_at | -1.499555 | 0.9999031 |
| 217659_at | -1.499264 | 0.9999031 |
| 237895_at | -1.49909 | 0.9999031 |
| 1568836_at | -1.497973 | 0.9999031 |
| 1570151_at | -1.49784 | 0.9999031 |
| 231005_at | -1.496701 | 0.9999031 |
| 1569142_at | -1.496116 | 0.9999031 |
| 202203_s_at | -1.496059 | 0.9999031 |
| 239973_at | -1.495395 | 0.9999031 |
| 235803_at | -1.495366 | 0.9999031 |
| 235220_at | -1.494899 | 0.9999031 |
| 238902_at | -1.493949 | 0.9999031 |
| 230742_at | -1.493544 | 0.9999031 |
| 239946_at | -1.490992 | 0.9999031 |
| 232872_at | -1.490827 | 0.9999031 |
| 207474_at | -1.489184 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 234011_at | -1.488067 | 0.9999031 |
| 241917_at | -1.488017 | 0.9999031 |
| 216682_s_at | -1.487963 | 0.9999031 |
| 241620_at | -1.487844 | 0.9999031 |
| 242576_x_at | -1.487535 | 0.9999031 |
| 238446_at | -1.486289 | 0.9999031 |
| 243031_at | -1.48583 | 0.9999031 |
| 242859_at | -1.484995 | 0.9999031 |
| 239979_at | -1.484504 | 0.9999031 |
| 219980_at | -1.484448 | 0.9999031 |
| 234322_at | -1.484342 | 0.9999031 |
| 1565915_at | -1.483775 | 0.9999031 |
| 243855_at | -1.483411 | 0.9999031 |
| 215902_at | -1.482755 | 0.9999031 |
| 236978_at | -1.482496 | 0.9999031 |
| 232522_at | -1.481725 | 0.9999031 |
| 238069_at | -1.481233 | 0.9999031 |
| 1563051_at | -1.480449 | 0.9999031 |
| 238185_at | -1.479837 | 0.9999031 |
| 1566271_x_at | -1.479829 | 0.9999031 |
| 219629_at | -1.479507 | 0.9999031 |
| 235547_at | -1.478708 | 0.9999031 |
| 226808_at | -1.477647 | 0.9999031 |
| 201294_s_at | -1.476946 | 0.9999031 |
| 1559119_at | -1.476873 | 0.9999031 |
| 242712_x_at | -1.475412 | 0.9999031 |
| 235868_at | -1.475213 | 0.9999031 |
| 239716_at | -1.475072 | 0.9999031 |
| 230387_at | -1.474929 | 0.9999031 |
| 242374_at | -1.474512 | 0.9999031 |
| 201295_s_at | -1.474356 | 0.9999031 |
| 222375_at | -1.473787 | 0.9999031 |
| 227074_at | -1.473771 | 0.9999031 |
| 241403_at | -1.473754 | 0.9999031 |
| 239274_at | -1.473633 | 0.9999031 |
| 233630_at | -1.472824 | 0.9999031 |
| 239251_at | -1.472706 | 0.9999031 |
| 1566269_at | -1.472101 | 0.9999031 |
| 234276_at | -1.47123 | 0.9999031 |
| 239654_at | -1.47112 | 0.9999031 |
| 237330_at | -1.470304 | 0.9999031 |
| 229765_at | -1.467261 | 0.9999031 |
| 1557261_at | -1.466956 | 0.9999031 |
| 238468_at | -1.466098 | 0.9999031 |
| 241623_at | -1.466013 | 0.9999031 |
| 241885_at | -1.465676 | 0.9999031 |
| 214925_s_at | -1.464295 | 0.9999031 |
| 215786_at | -1.463654 | 0.9999031 |
| 1557504_at | -1.463463 | 0.9999031 |
| 1553271_at | -1.463307 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 213908_at | -1.463169 | 0.9999031 |
| 1565913_at | -1.463043 | 0.9999031 |
| 241750_x_at | -1.462144 | 0.9999031 |
| 217534_at | -1.461821 | 0.9999031 |
| 232628_at | -1.461689 | 0.9999031 |
| 240168_at | -1.461159 | 0.9999031 |
| 240843_at | -1.460911 | 0.9999031 |
| 1563474_at | -1.460806 | 0.9999031 |
| 232135_at | -1.459687 | 0.9999031 |
| 244454_at | -1.458451 | 0.9999031 |
| 239384_at | -1.458197 | 0.9999031 |
| 1556812_a_at | -1.457641 | 0.9999031 |
| 1570108_at | -1.457413 | 0.9999031 |
| 233303_at | -1.457091 | 0.9999031 |
| 234151_at | -1.456415 | 0.9999031 |
| 214731_at | -1.455661 | 0.9999031 |
| 241079_at | -1.45554 | 0.9999031 |
| 1556204_a_at | -1.455395 | 0.9999031 |
| 1556933_at | -1.455374 | 0.9999031 |
| 215392_at | -1.45529 | 0.9999031 |
| 241889_at | -1.455188 | 0.9999031 |
| 1556202_at | -1.454873 | 0.9999031 |
| 240370_at | -1.454511 | 0.9999031 |
| 241965_at | -1.454071 | 0.9999031 |
| 236314_at | -1.45405 | 0.9999031 |
| 1565703_at | -1.45377 | 0.9999031 |
| 1562619_at | -1.453617 | 0.9999031 |
| 242379_at | -1.452757 | 0.9999031 |
| 242144_at | -1.452174 | 0.9999031 |
| 231949_at | -1.451762 | 0.9999031 |
| 240665_at | -1.450791 | 0.9999031 |
| 240221_at | -1.450654 | 0.9999031 |
| 226558_at | 1.450439 | 0.9999031 |
| 204667_at | 1.451935 | 0.9999031 |
| 219554_at | 1.452401 | 0.9999031 |
| 220664_at | 1.453182 | 0.9999031 |
| 1553454_at | 1.453802 | 0.9999031 |
| 237204_at | 1.455053 | 0.9999031 |
| 244631_at | 1.455163 | 0.9999031 |
| 231581_at | 1.45555 | 0.9999031 |
| 226646_at | 1.45563 | 0.9999031 |
| 235924_at | 1.455954 | 0.9999031 |
| 236385_at | 1.457114 | 0.9999031 |
| 238632_at | 1.457425 | 0.9999031 |
| 206165_s_at | 1.458042 | 0.9999031 |
| 211712_s_at | 1.458055 | 0.9999031 |
| 1556538_at | 1.458424 | 0.9999031 |
| 213611_at | 1.460867 | 0.9999031 |
| 204237_at | 1.461126 | 0.9999031 |
| 229518_at | 1.461321 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 224650_at | 1.462918 | 0.9999031 |
| 213929_at | 1.465207 | 0.9999031 |
| 217110_s_at | 1.465636 | 0.9999031 |
| 204135_at | 1.468144 | 0.9999031 |
| 202341_s_at | 1.470179 | 0.9999031 |
| 213032_at | 1.47029 | 0.9999031 |
| 235165_at | 1.470648 | 0.9999031 |
| 208303_s_at | 1.470965 | 0.9999031 |
| 238103_at | 1.472188 | 0.9999031 |
| 206453_s_at | 1.47521 | 0.9999031 |
| 214639_s_at | 1.477672 | 0.9999031 |
| 241011_at | 1.47821 | 0.9999031 |
| 218723_s_at | 1.478821 | 0.9999031 |
| 244734_at | 1.479325 | 0.9999031 |
| 224329_s_at | 1.48009 | 0.9999031 |
| 228492_at | 1.481968 | 0.9999031 |
| 207847_s_at | 1.483877 | 0.9999031 |
| 208747_s_at | 1.486722 | 0.9999031 |
| 1553602_at | 1.487371 | 0.9999031 |
| 225645_at | 1.488424 | 0.9999031 |
| 223645_s_at | 1.489318 | 0.9999031 |
| 202289_s_at | 1.489724 | 0.9999031 |
| 203549_s_at | 1.491027 | 0.9999031 |
| 228391_at | 1.491717 | 0.9999031 |
| 203892_at | 1.491901 | 0.9999031 |
| 215704_at | 1.491932 | 0.9999031 |
| 223075_s_at | 1.492046 | 0.9999031 |
| 203924_at | 1.493188 | 0.9999031 |
| 228425_at | 1.494386 | 0.9999031 |
| 206291_at | 1.496487 | 0.9999031 |
| 213693_s_at | 1.497577 | 0.9999031 |
| 232618_at | 1.498992 | 0.9999031 |
| 228873_at | 1.500988 | 0.9999031 |
| 1553212_at | 1.501275 | 0.9999031 |
| 225687_at | 1.502654 | 0.9999031 |
| 204284_at | 1.502721 | 0.9999031 |
| 226010_at | 1.503074 | 0.9999031 |
| 201289_at | 1.509731 | 0.9999031 |
| 228051_at | 1.511621 | 0.9999031 |
| 203180_at | 1.514168 | 0.9999031 |
| 224894_at | 1.514883 | 0.9999031 |
| 208004_at | 1.519081 | 0.9999031 |
| 230269_at | 1.519106 | 0.9999031 |
| 225301_s_at | 1.523848 | 0.9999031 |
| 220197_at | 1.524083 | 0.9999031 |
| 225846_at | 1.527213 | 0.9999031 |
| 221491_x_at | 1.527738 | 0.9999031 |
| 225792_at | 1.528741 | 0.9999031 |
| 202949_s_at | 1.529327 | 0.9999031 |
| 201215_at | 1.530953 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 243200_at | 1.53164 | 0.9999031 |
| 207276_at | 1.534648 | 0.9999031 |
| 207602_at | 1.536515 | 0.9999031 |
| 231470_at | 1.53669 | 0.9999031 |
| 214600_at | 1.537028 | 0.9999031 |
| 224955_at | 1.540346 | 0.9999031 |
| 216027_at | 1.543573 | 0.9999031 |
| 235651_at | 1.548462 | 0.9999031 |
| 1554906_a_at | 1.5495 | 0.9999031 |
| 203453_at | 1.550781 | 0.9999031 |
| 229152_at | 1.550932 | 0.9999031 |
| 229659_s_at | 1.553352 | 0.9999031 |
| 225864_at | 1.554199 | 0.9999031 |
| 219727_at | 1.55644 | 0.9999031 |
| 201693_s_at | 1.558997 | 0.9999031 |
| 239572_at | 1.563508 | 0.9999031 |
| 235144_at | 1.568424 | 0.9999031 |
| 205033_s_at | 1.569739 | 0.9999031 |
| 201860_s_at | 1.571264 | 0.9999031 |
| 1553213_a_at | 1.573442 | 0.9999031 |
| 227314_at | 1.582173 | 0.9999031 |
| 229546_at | 1.584214 | 0.9999031 |
| 225728_at | 1.584491 | 0.9999031 |
| 204679_at | 1.584988 | 0.9999031 |
| 234700_s_at | 1.58613 | 0.9999031 |
| 205286_at | 1.589315 | 0.9999031 |
| 211689_s_at | 1.591791 | 0.9999031 |
| 238689_at | 1.591826 | 0.9999031 |
| 227703_s_at | 1.593057 | 0.9999031 |
| 235229_at | 1.59988 | 0.9999031 |
| 207356_at | 1.601089 | 0.9999031 |
| 220620_at | 1.60298 | 0.9999031 |
| 223905_at | 1.607017 | 0.9999031 |
| 209719_x_at | 1.613206 | 0.9999031 |
| 209720_s_at | 1.614613 | 0.9999031 |
| 207738_s_at | 1.624991 | 0.9999031 |
| 212531_at | 1.625617 | 0.9999031 |
| 210135_s_at | 1.626759 | 0.9999031 |
| 233488_at | 1.633778 | 0.9999031 |
| 235102_x_at | 1.63615 | 0.9999031 |
| 203824_at | 1.637878 | 0.9999031 |
| 224496_s_at | 1.638076 | 0.9999031 |
| 209373_at | 1.63924 | 0.9999031 |
| 226960_at | 1.641114 | 0.9999031 |
| 226147_s_at | 1.644481 | 0.9999031 |
| 204472_at | 1.646817 | 0.9999031 |
| 212190_at | 1.653203 | 0.9999031 |
| 203002_at | 1.655017 | 0.9999031 |
| 209365_s_at | 1.661882 | 0.9999031 |
| 201650_at | 1.663694 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 1552797_s_at | 1.663778 | 0.9999031 |
| 238213_at | 1.664899 | 0.9999031 |
| 241898_at | 1.672529 | 0.9999031 |
| 227952_at | 1.67635 | 0.9999031 |
| 236489_at | 1.679949 | 0.9999031 |
| 212444_at | 1.687942 | 0.9999031 |
| 204602_at | 1.688745 | 0.9999031 |
| 224490_s_at | 1.689179 | 0.9999031 |
| 211149_at | 1.693511 | 0.9999031 |
| 244524_at | 1.69991 | 0.9999031 |
| 234699_at | 1.701527 | 0.9999031 |
| 205680_at | 1.70609 | 0.9999031 |
| 232397_at | 1.70686 | 0.9999031 |
| 213085_s_at | 1.708696 | 0.9999031 |
| 205319_at | 1.710733 | 0.9999031 |
| 202286_s_at | 1.712246 | 0.9999031 |
| 221667_s_at | 1.713654 | 0.9999031 |
| 231849_at | 1.718677 | 0.9999031 |
| 238017_at | 1.722103 | 0.9999031 |
| 217109_at | 1.722397 | 0.9999031 |
| 228865_at | 1.737007 | 0.9999031 |
| 220907_at | 1.742338 | 0.9999031 |
| 205943_at | 1.742743 | 0.9999031 |
| 214549_x_at | 1.744552 | 0.9999031 |
| 205185_at | 1.754615 | 0.9999031 |
| 226067_at | 1.757638 | 0.9999031 |
| 208168_s_at | 1.764128 | 0.9999031 |
| 211657_at | 1.765958 | 0.9999031 |
| 218990_s_at | 1.789719 | 0.9999031 |
| 204475_at | 1.791155 | 0.9999031 |
| 202342_s_at | 1.792162 | 0.9999031 |
| 203757_s_at | 1.798541 | 0.9999031 |
| 226553_at | 1.805568 | 0.9999031 |
| 214349_at | 1.806687 | 0.9999031 |
| 206932_at | 1.807486 | 0.9999031 |
| 209387_s_at | 1.809553 | 0.9999031 |
| 219508_at | 1.81579 | 0.9999031 |
| 235490_at | 1.822855 | 0.9999031 |
| 224489_at | 1.835523 | 0.9999031 |
| 220431_at | 1.864917 | 0.9999031 |
| 1554921_a_at | 1.908829 | 0.9999031 |
| 204410_at | 1.915293 | 0.9999031 |
| 219476_at | 1.923632 | 0.9999031 |
| 204777_s_at | 1.943979 | 0.9999031 |
| 218541_s_at | 1.945249 | 0.9999031 |
| 210297_s_at | 1.950046 | 0.9999031 |
| 205044_at | 1.955436 | 0.9999031 |
| 206700_s_at | 1.957361 | 0.9999031 |
| 207935_s_at | 1.960342 | 0.9999031 |
| 215729_s_at | 1.964495 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | |
|---|---|---|
| 227474_at | 1.967023 | 0.9999031 |
| 230760_at | 1.972299 | 0.9999031 |
| 227919_at | 1.99464 | 0.9999031 |
| 207430_s_at | 2.007458 | 0.9999031 |
| 209386_at | 2.011478 | 0.9999031 |
| 205064_at | 2.031518 | 0.9999031 |
| 220090_at | 2.034646 | 0.9999031 |
| 203108_at | 2.040392 | 0.9999031 |
| 232056_at | 2.042855 | 0.9999031 |
| 220267_at | 2.045737 | 0.9999031 |
| 203407_at | 2.06135 | 0.9999031 |
| 201884_at | 2.062466 | 0.9999031 |
| 223720_at | 2.06356 | 0.9999031 |
| 213796_at | 2.067483 | 0.9999031 |
| 215034_s_at | 2.069446 | 0.9999031 |
| 220026_at | 2.095963 | 0.9999031 |
| 209108_at | 2.115846 | 0.9999031 |
| 201909_at | 2.138594 | 0.9999031 |
| 205001_s_at | 2.155439 | 0.9999031 |
| 206884_s_at | 2.173636 | 0.9999031 |
| 205916_at | 2.180862 | 0.9999031 |
| 206835_at | 2.186923 | 0.9999031 |
| 207802_at | 2.192267 | 0.9999031 |
| 219795_at | 2.195447 | 0.9999031 |
| 203290_at | 2.201765 | 0.9999031 |
| 208539_x_at | 2.209707 | 0.9999031 |
| 1558048_x_at | 2.266204 | 0.9999031 |
| 232082_x_at | 2.305591 | 0.9999031 |
| 214399_s_at | 2.315171 | 0.9999031 |
| 209109_s_at | 2.32616 | 0.9999031 |
| 1560712_at | 2.384434 | 0.9999031 |
| 213240_s_at | 2.461532 | 0.9999031 |
| 204409_s_at | 2.476093 | 0.9999031 |
| 234335_s_at | 2.558363 | 0.9999031 |
| 205000_at | 2.671403 | 0.9999031 |
| 225667_s_at | 2.712934 | 0.9999031 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

جدول پیوست ۲

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| KEGG:00062 | KEGG_21.03.2014 | Fatty acid elongation | [-1] | [Group2] | 3 | 13.04348 | 6.02E-04 | 0.01443743 | {Group2=8.251219269406329E-5} | {Group2=4.950731561643798E-4} | [ACOT2, ACOT4, HADH] | [ACAA2, ACOT1, ACOT2, ACOT4, ACOT7, ECHS1, ELOVL1, ELOVL2, ELOVL3, ELOVL4, ELOVL5, ELOVL6, ELOVL7, HADH, HADHA, HADHB, HSD17B12, MECR, PPT1, PPT2, PTPLA, PTPLB, TECR] | FALSE |
| KEGG:01040 | KEGG_21.03.2014 | Biosynthesis of unsaturated fatty acids | [-1] | [Group2] | 3 | 14.28571 | 4.57E-04 | 0.011414835 | {Group2=8.251219269406329E-5} | {Group2=4.950731561643798E-4} | [ACOT2, ACOT4, SCD] | [ACAA1, ACOT1, ACOT2, ACOT4, ACOT7, ACOX1, ACOX3, BAAT, ELOVL2, ELOVL5, ELOVL6, FADS1, FADS2, HADHA, HSD17B12, PECR, PTPLA, PTPLB, SCD, SCD5, TECR] | TRUE |
| GO:0002251 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | organ or tissue specific immune response | [3] | [Group4] | 3 | 9.090909 | 0.001757477 | 0.035149546 | {Group4=0.001757472938766527} | {Group4=0.008787386469383264} | [DEFA1, LTF, TNFSF13] | [APOA4, BPIFB1, CAMP, CHAMP1, DEFA1, DEFA1A3, DEFA3, DEFB1, FAU, GCNT3, GP2, H2BFS, HIST1H2BC, HIST1H2BJ, HIST1H2BK, HIST2H2BE, IFNL2, IFNLR1, IL4, IL6, IL6R, LTF, NANOS2, NOD2, NOS2, OTUD7B, PIGR, PLA2G1B, RAB17, RNASE3, RPL39, TNFSF13, XCL1] | FALSE |
| GO:0002286 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | T cell activation involved in immune response | [5, 6, 7] | [Group3] | 3 | 4.166667 | 0.015646298 | 0.031292597 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD1C, CD46, CD80, CD86, EOMES, F2RL1, GATA3, HLX, ICAM1, IFNA1, IFNA10, IFNA13, IFNA14, IFNA16, IFNA17, IFNA21, IFNA4, IFNA5, IFNA6, IFNA7, IFNA8, IFNB1, IFNE, IFNG, IFNK, IFNL1, IFNW1, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, ITGAL, JAK3, LCP1, LEF1, LGALS3, LILRB1, MYB, PRKCZ, PSEN1, PSEN2, PTGER4, RAB27A, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, SEMA4A, SLC11A1, SOCS5, STAT6, STX11, TNFSF18, TNFSF4, TOX4, TP53, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0002287 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | alpha-beta T cell activation involved in immune response | [6, 7, 8] | [Group3] | 3 | 7.692308 | 0.002851828 | 0.042777427 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD80, CD86, EOMES, GATA3, HLX, IFNG, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, SEMA4A, SOCS5, STAT6, TNFSF4, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0002292 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | T cell differentiation involved in immune response | [6, 7, 8, 9, 10, 11] | [Group3] | 3 | 7.317073 | 0.003291479 | 0.046080712 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD46, CD80, CD86, EOMES, GATA3, HLX, IFNG, IFNL1, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, SEMA4A, SOCS5, STAT6, TNFSF4, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0002293 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | alpha-beta T cell differentiation involved in immune response | [7, 8, 9, 10, 11, 12] | [Group3] | 3 | 7.692308 | 0.002851828 | 0.042777427 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD80, CD86, EOMES, GATA3, HLX, IFNG, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, SEMA4A, SOCS5, STAT6, TNFSF4, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0002294 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation involved in immune response | [8, 9, 10, 11, 12, 13] | [Group3] | 3 | 8.108109 | 0.002450415 | 0.039206635 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD80, CD86, GATA3, HLX, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, SEMA4A, SOCS5, STAT6, TNFSF4, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0002385 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | mucosal immune response | [4] | [Group4] | 3 | 9.67742 | 0.001463349 | 0.032193684 | {Group4=0.001757472938766527} | {Group4=0.008787386469383264} | [DEFA1, LTF, TNFSF13] | [APOA4, BPIFB1, CAMP, CHAMP1, DEFA1, DEFA1A3, DEFA3, DEFB1, FAU, GCNT3, GP2, H2BFS, HIST1H2BC, HIST1H2BJ, HIST1H2BK, HIST2H2BE, IFNL2, IFNLR1, IL4, LTF, NANOS2, NOD2, NOS2, OTUD7B, PIGR, PLA2G1B, RAB17, RNASE3, RPL39, TNFSF13, XCL1] | TRUE |
| GO:0002821 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of adaptive immune response | [4, 5, 6] | [Group5] | 3 | 4.6875 | 0.011397857 | 0.045591427 | {Group5=0.011397856855036857} | {Group5=0.022795713710073714} | [HFE, IL12B, TNFSF13] | [ABCB9, ADA, AZGP1, B2M, C3, CCR2, CD226, FADD, FCER1A, FCER1G, FCER2, FOXP3, GIMAP5, HFE, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, HPX, HSPD1, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL1B, IL23A, IL23R, IL27RA, IL6ST, LTA, MALT1, MAP3K7, MR1, NLRP10, NOD2, PNKD, PRKCQ, PRKCZ, PTPRC, PVR, PVRL2, PYCARD, RIPK2, RSAD2, SASH3, SEC14L2, SEC14L3, SIRT1, SLC11A1, TANK, TAP1, TAP2, TNF, TNFRSF13C, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF4, TRAF2, TRAF6, XCL1, ZBTB1, ZP3] | TRUE |
| GO:0002824 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains | [5, 6, 7] | [Group5] | 3 | 4.918033 | 0.010001791 | 0.050008957 | {Group5=0.011397856855036857} | {Group5=0.022795713710073714} | [HFE, IL12B, TNFSF13] | [ABCB9, ADA, AZGP1, B2M, C3, CCR2, CD226, FADD, FCER1A, FCER1G, FCER2, FOXP3, GIMAP5, HFE, HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, HPX, HSPD1, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL1B, IL23A, IL23R, IL27RA, LTA, MALT1, MAP3K7, MR1, NLRP10, NOD2, PNKD, PRKCQ, PRKCZ, PTPRC, PVR, PVRL2, RIPK2, RSAD2, SASH3, SEC14L2, SEC14L3, SLC11A1, TANK, TAP1, TAP2, TNF, TNFRSF13C, TNFSF13, TNFSF13B, TNFSF4, TRAF2, TRAF6, XCL1, ZBTB1, ZP3] | FALSE |
| KEGG:03320 | KEGG_21.03.2014 | PPAR signaling pathway | [-1] | [None] | 4 | 5.797102 | 0.001612023 | 0.033852487 | {None=NaN} | {None=NaN} | [FABP4, ME1, MMP1, SCD] | [ACAA1, ACADL, ACADM, ACOX1, ACOX2, ACOX3, ACSBG1, ACSBG2, ACSL1, ACSL3, ACSL4, ACSL5, ACSL6, ADIPOQ, ANGPTL4, APOA1, APOA2, APOA5, APOC3, AQP7, CD36, CPT1A, CPT1B, CPT1C, CPT2, CYP27A1, CYP7A1, CYP8B1, DBI, EHHADH, FABP1, FABP2, FABP3, FABP4, FABP5, FABP6, FABP7, FADS2, GK, GK2, HMGCS2, ILK, LPL, ME1, MMP1, NR1H3, OLR1, PCK1, PCK2, PDPK1, PLIN1, PLTP, PPARA, PPARD, PPARG, RXRA, RXRB, RXRG, SCD, SCD5, SCP2, SLC27A1, SLC27A2, SLC27A4, SLC27A5, SLC27A6, SORBS1, UBC, UCP1] | TRUE |
| KEGG:05321 | KEGG_21.03.2014 | Inflammatory bowel disease (IBD) | [-1] | [Group3] | 3 | 4.347826 | 0.013962724 | 0.041888171 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [100507709, 100507714, FOXP3, GATA3, HLA-DMA, HLA-DMB, HLA-DOA, HLA-DOB, HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQA2, HLA-DQB1, HLA-DRA, HLA-DRB1, HLA-DRB3, HLA-DRB4, HLA-DRB5, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IL10, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL17A, IL17F, IL18, IL18R1, IL18RAP, IL1A, IL1B, IL2, IL21, IL21R, IL22, IL23A, IL23R, IL2RG, IL4, IL4R, IL5, IL6, JUN, LOC100509457, LOC101060835, MAF, NFATC1, NFKB1, NOD2, RELA, RORA, RORC, SMAD2, SMAD3, STAT1, STAT3, STAT4, STAT6, TBX21, TGFB1, TGFB2, TGFB3, TLR2, TLR4, TLR5, TNF] | FALSE |
| GO:0006826 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | iron ion transport | [7, 8, 9] | [Group0] | 3 | 5.555555 | 0.007151392 | 0.050059741 | {Group0=0.008044514699742475} | {Group0=0.024133544099227425} | [HFE, LTF, MFI2] | [ATP6V0A1, ATP6V0A2, ATP6V0A4, ATP6V0B, ATP6V0C, ATP6V0D1, ATP6V0D2, ATP6V0E1, ATP6V0E2, ATP6V1A, ATP6V1B1, ATP6V1B2, ATP6V1C1, ATP6V1C2, ATP6V1D, ATP6V1E1, ATP6V1E2, ATP6V1F, ATP6V1G1, ATP6V1G2, ATP6V1G3, ATP6V1H, CLTC, DNM2, F3, FTH1, FTH1P19, FTHL17, FTL, FTMT, HEPH, HFE, IREB2, LMTK2, LTF, MCOLN1, MFI2, PICALM, PVRL1, RAB11B, RAB43, REP15, SCARA5, SFXN1, SLC11A1, SLC11A2, SLC25A37, SLC40A1, STEAP3, TCIRG1, TF, TFR2, TFRC, TTYH1] | FALSE |
| GO:0010595 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of endothelial cell migration | [5, 6, 7, 8, 9, 10] | [Group1] | 3 | 5 | 0.009559946 | 0.057359675 | {Group1=0.00330124694711755596} | {Group1=0.013204987788470238} | [AMOTL1, GATA3, THBS1] | [AAMP, AGT, AGXT, AKT1, ALOX12, AMOT, AMOTL1, ANGPT1, ANGPT4, ANXA3, BCAR1, BMP4, BMPR2, CCBE1, CIB1, EDN1, ETS1, FGF13, FGF2, FLT4, FOXC2, GATA3, GPLD1, GPR124, HDAC7, HDAC9, HSPB1, ITGB1BP1, ITGB3, KDR, MAPK14, MET, NELL1, NELL2, NRP1, NRP2, PDCD6, PDGFB, PLCG1, PPAP2B, PRKCA, PRKD1, PRKD2, PROX1, PTGS2, PTK2B, RNMT, SASH1, SCARB1, SEMA5A, SRPX2, TDGF1, TDGF1P3, TEK, TGFB1, THBS1, VEGFA, VEGFC, WNT5A, ZNF580] | FALSE |
| GO:0010812 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | negative regulation of cell-substrate adhesion | [4, 5, 6] | [None] | 3 | 6.976744 | 0.003770479 | 0.045245751 | {None=NaN} | {None=NaN} | [KANK1, MFI2, THBS1] | [ACER2, ACVRL1, ANGPT2, AP1AR, APOD, ARHGAP6, BCL6, CASK, CDKN2A, COL1A1, DMTN, FZD4, FZD7, GCNT2, HOXA7, ITGB1BP1, KANK1, LGALS1, MFI2, MMP14, MUC22, MYOC, NF1, NF2, NOTCH1, PIK3R1, PLET1, PLG, PTEN, PTPRO, PTPRU, RASA1, RCC2, SEMA3E, SERPINE1, SPOCK1, SRC, SYNGAP1, TACSTD2, TBCD, THBS1, TNDM, WNT1] | TRUE |
| GO:0015698 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | inorganic anion transport | [5, 6, 7] | [None] | 4 | 4.123711 | 0.005528121 | 0.049753091 | {None=NaN} | {None=NaN} | [ANO5, CLCN4, ENPP3, TG] | [ADAMTS8, ANKH, ANO1, ANO10, ANO2, ANO4, ANO5, ANO6, ANO7, ANO8, ANO9, APOL1, AQP1, ASNA1, BEST1, BEST2, BSND, CFTR, CLCA1, CLCA2, CLCA4, CLCN1, CLCN3, CLCN4, CLCN5, CLCN6, CLCN7, CLIC1, CLIC2, CLIC3, CLIC4, CLIC5, CRY2, ENPP1, ENPP3, FGF23, FXYD1, FXYD3, GABRA2, GABRA5, GABRA6, GABRE, GABRG2, GABRG3, GLRA1, GLRA2, GLRB, IP6K2, NMUR1, NMUR2, P2RY4, P2RY6, RACGAP1, RHAG, RHBG, RHCG, ROS1, SFRP4, SLC11A1, SLC12A1, SLC12A2, SLC12A3, SLC12A4, SLC12A5, SLC12A6, SLC12A7, SLC12A9, SLC13A4, SLC17A1, SLC17A2, SLC17A3, SLC17A4, SLC17A7, SLC1A4, SLC20A1, SLC20A2, SLC25A3, SLC26A1, SLC26A11, SLC26A2, SLC26A3, SLC26A4, SLC26A6, SLC26A7, SLC26A8, SLC26A9, SLC34A1, SLC34A2, SLC34A3, SLC4A1, SLC4A10, SLC5A5, TG, TSPO, TTYH1, TTYH3, WNK4] | TRUE |
| GO:0032609 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | interferon-gamma production | [4] | [Group3] | 4 | 4.597701 | 0.003754344 | 0.04880647 | {Group3=0.019834528841093698} | {Group3=0.019834528841093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1, PDE4D] | [AVPR2, AXL, BCL3, BTN3A1, BTN3A2, C19orf10, C1QBP, CCR2, CCR7, CD2, CD276, CD3E, CEBPG, EBI3, EOMES, F2RL1, FADD, FOXP3, FZD5, GAS6, GATA3, GIMAP5, HLA-A, HLA-DRB1, HSPD1, IFNAR1, IFNL1, IL10, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17D, IL18, IL18R1, IL1B, IL1RL1, IL2, IL20RB, IL21, IL23A, IL23R, IL27, IL27RA, IL33, INHA, INHBA, IRF8, ISG15, ISL1, ITK, KLRK1, LILRB1, LTA, NOD2, PDE4B, PDE4D, PGLYRP1, PGLYRP2, | FALSE |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | | PGLYRP3, PGLYRP4, PRNP, PYCARD, RARA, RIPK2, RIPK3, RNF19B, RUNX3, SASH3, SCGB1A1, SLC11A1, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9, TNF, TNFRSF13C, TNFSF4, TNFSF9, TRIM27, TXK, VTCN1, WNT5A, XCL1, ZFPM1, ZP3] | |
| GO:0032649 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | regulation of interferon-gamma production | [4, 5] | [Group 3] | 4 | 5.194805 | 0.002413257 | 0.041025373 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1, PDE4D] | [AXL, BCL3, C19orf10, C1QBP, CCR2, CCR7, CD2, CD276, CD3E, CEBPG, EBI3, FADD, FOXP3, FZD5, GAS6, GATA3, GIMAP5, HLA-A, HLA-DRB1, HSPD1, IFNAR1, IFNL1, IL10, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17D, IL18, IL18R1, IL1B, IL1RL1, IL2, IL20RB, IL21, IL23A, IL23R, IL27, IL27RA, IL33, INHA, INHBA, IRF8, ISG15, ISL1, KLRK1, LILRB1, LTA, NOD2, PDE4B, PDE4D, PGLYRP1, PGLYRP2, PGLYRP3, PGLYRP4, PRNP, PYCARD, RARA, RIPK2, RIPK3, SASH3, SCGB1A1, SLC11A1, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9, TNF, TNFRSF13C, TNFSF4, TNFSF9, TXK, WNT5A, XCL1, ZFPM1, ZP3] | FALSE |
| GO:0032729 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of interferon-gamma production | [4, 5, 6] | [Group 3] | 3 | 8.108109 | 0.002450415 | 0.039206635 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [IL12B, IL18R1, PDE4D] | [BCL3, CCR2, CD3E, FADD, FZD5, HLA-A, HSPD1, IFNAR1, IFNL1, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL18, IL18R1, IL1B, IL2, IL23A, IL23R, IL27RA, IRF8, ISL1, KLRK1, LTA, PDE4B, PDE4D, PYCARD, RIPK2, SASH3, SLC11A1, TLR4, TNF, TNFSF4, TNFSF9, TXK, WNT5A, ZP3] | FALSE |
| GO:0034612 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | response to tumor necrosis factor | [5] | [Group 1] | 5 | 4.032258 | 0.002139504 | 0.03851108 | {Group1=0.003301246 9471175596} | {Group1=0.013204 987788470238} | [GATA3, GPD1, KLF2, NFE2L2, THBS1] | [ADAM10, ADAM9, ADAMTS12, ADAMTS13, ADAMTS7, ADIPOQ, AFF3, AIM2, ANKRD1, APOA1, APOB, ARHGEF2, BAG4, CACTIN, CAMP, CARD14, CASP3, CASP8, CCL2, CCL3, CCL5, CD14, CD58, CDIP1, CHAMP1, CHI3L1, CHUK, CIB1, COMMD7, CRHBP, CXCL16, CYBA, CYP11A1, DAB2IP, DCSTAMP, EDA2R, EDN1, ENDOG, EP300, F2RL1, GAS6, GATA3, GBA, GCH1, GPD1, GPER1, GSS, GSTP1, HAS2, HIPK1, HYAL1, HYAL2, HYAL3, ICAM1, IGBP1, IKBKB, IL18BP, IL8, INPP5K, IRG1, JAK2, KCNJ11, KLF2, KRT18, KRT8, LCN2, MAP4K3, MAPK9, NDUFA2, NFE2L2, NKX3-1, NPNT, NUB1, OCSTAMP, PELI3, PID1, PLVAP, PPARGC1A, PRNP, PTGS2, PTK2B, PTPN2, PYCARD, PYDC1, RELA, RFFL, RIPK1, RPS6KB1, SELE, SFRP1, SGMS1, SHARPIN, SIRT1, SLC11A2, SMPD4, SPAM1, SPHK1, STAT1, TANK, TDGF1, TDGF1P3, THBS1, TNF, TNFRSF11A, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF18, TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25, TNFRSF8, TNFSF11, TNFSF18, TRADD, TRAF2, TRAF3, TRIM32, TXNDC17, UBD, VCAM1, YBX3, ZFAND6, ZNF268, ZNF675] | FALSE |
| GO:0035710 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | CD4-positive, alpha-beta T cell activation | [6, 8] | [Group 3] | 3 | 5.769231 | 0.006439199 | 0.05151359 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD55, CD80, CD83, CD86, FOXP3, FUT7, GATA3, GIMAP5, HLX, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, NCKAP1L, NCOR1, NKX2-3, PAX1, PRKCQ, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, RSAD2, SASH3, SATB1, SEMA4A, SOCS5, STAT6, STOML2, TNFSF4, XCL1, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0042307 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of protein import into nucleus | [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11] | [Group 3] | 4 | 5.194805 | 0.002413257 | 0.041025373 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [BMPR1A, IL12B, IL18R1, KANK1] | [AKAP6, BAMBI, BMP4, BMPR1A, CCL19, CD27, CDH1, CHERP, CHP2, CSF3, DAB2, DACT1, DDX58, DMAP1, ECT2, EDA, EDAR, EGF, EGFR, ERBB4, FLNA, FZR1, GLI3, GREM1, HCLS1, HYAL2, IL12B, IL18, IL18R1, IL1B, IL23A, IL6, IPO5, JUP, KANK1, KPNA1, LACRT, LEP, MAPK14, MAVS, NLRP12, NODAL, PARP1, POU5F1, PTGS2, RBCK1, RBPMS, RHOA, SEMA5A, SFRP2, SHH, SMAD3, SMAD4, SMN1, SMO, SMOX, SPHK1, TGFB1, TGFB3, TGFBR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9, TMEM173, TNF, TNFSF14, TPR, TRIM28, TRIP6, UACA, UBR5, WNT3A, ZIC1, ZNF268, ZPR1] | FALSE |
| GO:0043367 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation | [7, 9, 10, 11, 12] | [Group 3] | 3 | 6.25 | 0.005146785 | 0.051467849 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ATP7A, BATF, BCL3, BCL6, C19orf10, CCL19, CD80, CD83, CD86, FOXP3, FUT7, GATA3, GIMAP5, HLX, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF4, JAK3, LEF1, MYB, NCKAP1L, NCOR1, NKX2-3, PAX1, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, RSAD2, SASH3, SATB1, SEMA4A, SOCS5, STAT6, TNFSF4, ZFPM1] | FALSE |
| GO:0046632 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | alpha-beta T cell differentiation | [6, 8, 9, 10, 11] | [Group 3] | 3 | 4.054054 | 0.016829481 | 0.016829481 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [GATA3, IL12B, IL18R1] | [ADA, ANXA1, AP3B1, AP3D1, ATP7A, BATF, BCL11B, BCL2, BCL3, BCL6, BLM, C19orf10, CCL19, CD80, CD83, CD86, EOMES, FOXP3, FUT7, GATA3, GIMAP5, GLI3, HLX, IFNG, IHH, IKZF1, IL12B, IL12RB1, IL17D, IL18R1, IL23A, IL23R, IL27, IL4, IL4R, IL6, IRF1, IRF4, ITK, ITPKB, JAK3, LEF1, MYB, NCKAP1L, NCOR1, NKAP, NKX2-3, PAX1, PNP, PPY, PRKCZ, PTGER4, RARA, RC3H1, RELB, RIPK2, RORA, RORC, RPL22, RSAD2, SASH3, SATB1, SEMA4A, SHH, SOCS5, STAT6, SYK, TCF7, TGFBR2, TNFSF4, TNFSF8, TXK, ZAP70, ZFPM1] | TRUE |
| GO:0046824 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | positive regulation of nucleocytoplasmic transport | [4, 5, 6, 7, 8] | [Group 3] | 4 | 4.301076 | 0.004763053 | 0.052393578 | {Group3=0.019834528 41093698} | {Group3=0.019834528 41093698} | [BMPR1A, IL12B, IL18R1, KANK1] | [AKAP6, ANP32B, BAMBI, BMP4, BMPR1A, CAMK1, CAMK4, CCL19, CD27, CDH1, CHERP, CHP2, CSF3, DAB2, DACT1, DDX58, DMAP1, ECT2, EDA, EDAR, EGF, EGFR, EMD, ERBB4, FLNA, FZR1, GAS6, GLI3, GREM1, GSK3B, HCLS1, HYAL2, IL12B, IL18, IL18R1, IL1B, IL23A, IL6, IPO5, JUP, KANK1, KHDRBS1, KPNA1, LACRT, LEP, MAPK14, MAVS, MDM2, NCBP2, NEDD4, NLRP12, NODAL, PARP1, POU5F1, PRKACA, PRKCA, PTGS2, RBCK1, RBPMS, REXO2, RHOA, SEMA5A, SFN, SFRP2, SHH, SMAD3, SMAD4, SMN1, SMO, SMOX, SPHK1, TCF7L2, TGFB1, TGFB3, TGFBR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9, TMEM173, TNF, TNFSF14, TPR, TRIM28, TRIP6, UACA, UBR5, WNT3A, XPO4, ZIC1, ZNF268, ZPR1] | FALSE |
| GO:0046916 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | cellular transition metal ion homeostasis | [8, 9] | [Group 0] | 4 | 4.123711 | 0.005528121 | 0.049753091 | {Group0=0.008044514 699742475} | {Group0=0.024133 544099227425} | [ACO1, HFE, LTF, MFI2] | [ABCB6, ABCB7, ABCG2, ACO1, ALAS2, AP3D1, APLP2, APP, ARF1, ARF1P1, ATOX1, ATP2C1, ATP6V0A1, ATP6V0A2, ATP6V0A4, ATP6V0B, ATP6V0C, ATP6V0D1, ATP6V0D2, ATP6V0E1, ATP6V0E2, ATP6V1A, ATP6V1B1, ATP6V1B2, ATP6V1C1, ATP6V1C2, ATP6V1D, ATP6V1E1, ATP6V1E2, ATP6V1F, ATP6V1G1, ATP6V1G2, ATP6V1G3, ATP6V1H, ATP7A, ATP7B, CP, CYBRD1, F3, FLVCR1, FTH1, FTH1P19, FTHL17, FTL, FTMT, FXN, GDF2, HAMP, HEPH, HFE, HIF1A, HMOX1, HMOX2, HPX, IREB2, LCK, LCN2, LTF, MCOLN1, MFI2, MT-RNR2, MT2A, MT3, MYC, NDFIP1, NUBP1, NUBP2, PRNP, S100A8, S100A9, SCARA5, SCO1, SCO2, SLC11A1, SLC11A2, SLC22A17, SLC30A1, SLC30A2, SLC30A3, SLC30A4, SLC30A5, SLC30A7, SLC30A8, SLC39A13, SLC39A14, SLC39A4, SLC39A6, SLC40A1, SLC46A1, SOD1, SRI, STEAP3, TCIRG1, TF, TFR2, TFRC, TTC7A] | TRUE |
| GO:0071356 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | cellular response to tumor necrosis factor | [6] | [Group 1] | 5 | 4.901961 | 8.98E-04 | 0.020664721 | {Group1=0.003301246 9471175596} | {Group1=0.013204 987788470238} | [GATA3, GPD1, KLF2, NFE2L2, THBS1] | [ADAMTS12, ADAMTS7, ADIPOQ, AIM2, ANKRD1, APOA1, APOB, ARHGEF2, BAG4, CACTIN, CAMP, CARD14, CCL2, CCL3, CCL5, CD58, CDIP1, CHAMP1, CHI3L1, CHUK, CIB1, COMMD7, CRHBP, CYBA, CYP11A1, DAB2IP, DCSTAMP, EDA2R, EDN1, F2RL1, GAS6, GATA3, GBA, GPD1, GPER1, GSTP1, HAS2, HIPK1, HYAL1, HYAL2, HYAL3, ICAM1, IKBKB, IL18BP, IL8, INPP5K, IRG1, JAK2, KCNJ11, KLF2, KRT18, KRT8, LCN2, MAPK9, NFE2L2, NKX3-1, NPNT, OCSTAMP, PELI3, PID1, PLVAP, PPARGC1A, PTK2B, PTPN2, PYCARD, PYDC1, RELA, RFFL, RIPK1, SFRP1, SGMS1, SHARPIN, SIRT1, SLC11A2, SMPD4, SPAM1, SPHK1, STAT1, TANK, TDGF1, TDGF1P3, THBS1, TNF, TNFRSF11A, TNFRSF14, TNFRSF17, TNFRSF18, TNFRSF19, TNFRSF21, TNFRSF25, TNFRSF8, TNFSF11, TNFSF18, TRADD, TRAF2, TRAF3, TXNDC17, VCAM1, YBX3, ZFAND6, ZNF268, ZNF675] | TRUE |
| GO:0072577 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | endothelial cell apoptotic process | [7] | [Group 1] | 3 | 8.823529 | 0.001917373 | 0.036430087 | {Group1=0.003301246 9471175596} | {Group1=0.013204 987788470238} | [GATA3, NFE2L2, THBS1] | [AKR1C3, ANGPT1, ANGPTL4, ANO6, CD248, CD40, CD40LG, COL18A1, COL4A3, DAB2IP, FASLG, FGA, FGB, FGG, GAS6, GATA3, GPER1, HIPK1, ICAM1, KDR, KRIT1, MAPK7, MEN1, NFE2L2, PRKCI, RAMP2, RGCC, SCG2, SEMA5A, SERPINE1, TEK, THBS1, TNFAIP3, TNIP2] | FALSE |
| GO:2000351 | GO_BiologicalProcess_09.06.2014_15h00 | regulation of endothelial cell apoptotic process | [6, 7, 8] | [Group 1] | 3 | 9.677419 | 0.001463349 | 0.032193684 | {Group1=0.003301246 9471175596} | {Group1=0.013204 987788470238} | [GATA3, NFE2L2, THBS1] | [AKR1C3, ANGPT1, ANGPTL4, ANO6, CD248, CD40, CD40LG, COL18A1, FASLG, FGA, FGB, FGG, GAS6, GATA3, GPER1, ICAM1, KDR, KRIT1, MAPK7, MEN1, NFE2L2, PRKCI, RAMP2, RGCC, SCG2, SEMA5A, SERPINE1, TEK, THBS1, TNFAIP3, TNIP2] | FALSE |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

جدول پیوست ۳

**اطلاعات مربوطه به ژن‌های دخیل در پیشرفت بیماری در سلول‌های اپیتلیال در جدول زیر آورده شده است:**

**ژن‌های دخیل در پیشرفت بیماری**

| Symbol | Module | Degree | Betweenness centrality | Closeness centrali |
|---|---|---|---|---|
| **CYP4Z1** | M-324 | 17 | 0.0012418 | 0.1996039 |
| **PLAG1** | M-324 | 13 | 0.0017248 | 0.2047938 |
| **SLITRK6** | M-324 | 12 | 0.0010702 | 0.1945492 |
| **CABYR** | M-119 | 10 | 0.0004896 | 0.1528732 |
| **GLI3** | M-324 | 10 | 0.0010599 | 0.1782193 |
| **ME1** | M-119 | 9 | 0.0012367 | 0.1706898 |
| **MUCL1** | M-119 | 9 | 0.0011892 | 0.1682618 |
| **LOC285812** | M-324 | 9 | 0.0005901 | 0.1975947 |
| **PRKAR2B** | M-324 | 8 | 0.0006437 | 0.1840206 |
| **TLR5** | M-324 | 8 | 0.0011132 | 0.1881514 |
| **CYP1B1** | M-119 | 7 | 0.000711 | 0.1609168 |
| **AKR1B10** | M-119 | 7 | 0.0007945 | 0.1710113 |
| **LOC344887** | M-119 | 7 | 0.0006238 | 0.1598496 |
| **AKR1C3** | M-119 | 6 | 0.0005033 | 0.1557208 |
| **THSD7A** | M-324 | 6 | 0.0004643 | 0.1729992 |
| **PRDM11** | M-324 | 6 | 0.0002359 | 0.1905435 |
| **TXNRD1** | M-119 | 5 | 0.0003464 | 0.1475134 |
| **ADH7** | M-119 | 5 | 0.000362 | 0.1461273 |
| **SLC7A11** | M-119 | 5 | 0.0003869 | 0.1485458 |
| **NR0B1** | M-119 | 5 | 0.0003833 | 0.1765866 |
| **GMNN** | M-324 | 5 | 0.0001287 | 0.1852431 |
| **CBR1** | M-119 | 4 | 0.0003085 | 0.1578798 |
| **EGF** | M-242 | 4 | 0.0001731 | 0.1494686 |
| **GPX2** | M-119 | 3 | 9.231E-05 | 0.1538878 |
| **ST3GAL4-AS1** | M-119 | 3 | 0.0004247 | 0.1625249 |
| **UCHL1** | M-242 | 3 | 0.0001562 | 0.149542 |
| **C6orf164** | M-242 | 3 | 0.0002955 | 0.1533917 |
| **AADAT** | M-324 | 3 | 0.0004683 | 0.1806544 |
| **ZNF211** | M-324 | 3 | 4.404E-05 | 0.1797183 |
| **SCGB1A1** | M-324 | 3 | 0.0001238 | 0.1386749 |
| **USP27X** | M-324 | 3 | 0.0001216 | 0.161769 |
| **KCNA1** | M-324 | 3 | 0.000165 | 0.1709337 |
| **CBR3** | M-119 | 2 | 0.0001129 | 0.1612655 |
| **CYP1A1** | M-119 | 2 | 0.0002083 | 0.1660547 |
| **CYP4F3** | M-119 | 2 | 2.231E-05 | 0.1296364 |
| **SPP1** | M-119 | 2 | 3.926E-05 | 0.15513 |
| **AKR1C1** | M-119 | 2 | 1.585E-05 | 0.1516541 |
| **HS3ST3A1** | M-119 | 2 | 4.292E-05 | 0.1512098 |
| **SFRP2** | M-119 | 2 | 0.0001563 | 0.1386163 |
| **LINC00930** | M-242 | 2 | 4.763E-05 | 0.1432713 |
| **JAKMIP3** | M-242 | 2 | 0.0000396 | 0.1505942 |
| **ZNF419** | M-324 | 2 | 0.0000704 | 0.1661539 |
| **SCGB3A1** | M-324 | 2 | 7.243E-05 | 0.1402323 |
| **GRM1** | M-119 | 1 | 0 | 0.1285518 |
| **ABCC3** | M-119 | 1 | 0 | 0.1441783 |
| **FTL** | M-119 | 1 | 0 | 0.1427249 |
| **LHX6** | M-119 | 1 | 0 | 0.1217422 |
| **AHRR** | M-119 | 1 | 0 | 0.1386133 |
| **GAD1** | M-119 | 1 | 0 | 0.1378208 |
| **FTH1P5** | M-119 | 1 | 0 | 0.1377036 |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **CLIP4** | M-119 | 1 | 0 | 0.1458044 |
| **RNF175** | M-119 | 1 | 0 | 0.1440291 |
| **DNHD1** | M-242 | 1 | 0 | 0.1414379 |
| **C4orf48** | M-242 | 1 | 0 | 0.1441783 |
| **PRKCA** | M-324 | 1 | 0 | 0.1492125 |
| **CYB5A** | M-324 | 1 | 0 | 0.1603202 |
| **PIEZO2** | M-324 | 1 | 0 | 0.1591599 |
| **LOC100507560** | M-324 | 1 | 0 | 0.1459823 |
| **PRDM16** | M-324 | 1 | 0 | 0.171642 |
| **NRG1** | M-119 | | | |
| **HTR2B** | M-119 | | | |
| **RPSA** | M-119 | | | |
| **LOC652993** | M-119 | | | |
| **LINC00639** | M-119 | | | |
| **LINC00942** | M-119 | | | |
| **CDRT1** | M-119 | | | |
| **TRIM9** | M-119 | | | |
| **ADD3-AS1** | M-119 | | | |
| **CACNA2D3** | M-119 | | | |
| **PLEKHA8P1** | M-119 | | | |
| **BACH2** | M-119 | | | |
| **SAMD5** | M-119 | | | |
| **ANKDD1A** | M-119 | | | |
| **LINC00589** | M-119 | | | |
| **TMCC3** | M-119 | | | |
| **RIMKLA** | M-119 | | | |
| **LOC100652994** | M-119 | | | |
| **REEP1** | M-242 | | | |
| **CLEC11A** | M-242 | | | |
| **TMEM74B** | M-242 | | | |
| **KANK1** | M-324 | | | |
| **ZSCAN4** | M-324 | | | |
| **LOC338667** | M-324 | | | |
| **NXN** | M-324 | | | |
| **GFOD1** | M-324 | | | |
| **THSD4** | M-324 | | | |
| **PAPLN** | M-324 | | | |
| **PRKAG2-AS1** | M-324 | | | |
| **GPR115** | M-324 | | | |
| **RASSF10** | M-324 | | | |



[ Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-29 ]