

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

Sadegh Azimzadeh^{1*}, Jafar Salimian², Ali Ahmadi³

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.

مدل سازی الگوی ترنسکریپتوم سلول های اپیتلیال راه هوایی مؤثر در پیشرفت بیماری انسداد مزمن ریوی

صادق عظیم زاده^{۱*}، جعفر سلیمیان^۲، علی احمدی^۳

۱. مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات ویروس شناسی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله الاعظم (عج)، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات بیولوژی مولکولی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) یک بیماری ریوی پیشرونده است که بر سلامت جامعه تأثیر مهمی می گذارد. سلول های اپیتلیال راه هوایی، به عنوان سد دفاعی در برابر تهدیدهای خارجی، نقش مهمی در حفظ سلامت راه هوایی ایفا می کنند. در این مطالعه، با استفاده از مدل سازی داده ترانسکریپتوم، ژن های مرتبط با بیماری COPD در سلول های هوایی اپیتلیال شناسایی شده اند. هدف اصلی این مطالعه، شناسایی خوشه های عملکردی مرتبط با COPD در این سلول ها می باشد. **مواد و روش ها:** در این مطالعه، نقش سلول های اپیتلیال در COPD با استفاده از مدل سازی داده ترانسکریپتوم بررسی شد. نمونه های ترانسکریپتوم از گروه های غیرسیگاری و بیماران در مراحل مختلف بیماری تحلیل شد و با استفاده از روش ترسیم درخت های فراگیر و شبکه تنظیم بیان ژن، خوشه های عملکردی شناسایی شدند.

یافته ها: در این مطالعه، یک خوشه عملکردی شناسایی شد که نقش فرآیندهای زیستی سمیت زدایی از سلول ها و رگ زایی را پُررنگ تر از سایر فرآیندهای زیستی نشان می دهد. ژن های *TLR5*، *MUCL1*، *ME1*، *CYP4Z1*، *PLG1* دارای بالاترین شاخص های مرکزی و ژن های *CABYR*، *GLI3*، *SLITRK6*، *PLG1*، *CYP4Z1* دارای بالاترین درجه در شبکه به دست آمده از خوشه های عملکردی بودند.

نتیجه گیری: شناخت بهتر از مکانیسم های زیستی و عوامل مؤثر در COPD می تواند به توسعه روش های جدید در تشخیص، پیشگیری و درمان این بیماری کمک کند. با ادامه تحقیق ها و آزمایش های بیشتر، می توان نقش سلول های هوایی اپیتلیال در COPD را بهبود داده و به توسعه روش های نوین و کارآمدتر در مقابله با این بیماری کمک نمود.

واژگان کلیدی: انسداد مزمن ریوی، اپیتلیال، مدل سازی شبکه تنظیمی، ترنسکریپتوم.

مقدمه

ریه ها به عنوان مهم ترین قسمت دستگاه تنفسی در تبادل گازهای تنفسی جهت تأمین اکسیژن بافت های مختلف بدن و دفع دی اکسید کربن نقش دارند. هر ساله افراد زیادی به بیماری های مختلف ریوی مبتلا می شوند که باعث کاهش سطح عملکرد فرد در فعالیت های روزمره می گردد. بیماری های انسدادی ریوی^۱ (COPD) در بین این بیماری -

ها از اهمیت ویژه ای برخوردار بوده و یکی از عوامل مهم مرگ و میر افراد در سراسر جهان است (۱). این بیماری ها، موجب انسداد مجاری هوایی نایژه ها، مجاری آلوئولی و آلوئول ها می شوند و بروز مقاومت به عبور جریان هوا در راه هوایی^۲ می گردد (۲). از میان انواع بیماری های انسداد ریوی، بیماری انسداد مزمن ریوی و آسم شیوع بیشتری دارند (۳، ۴). افزایش پیوسته شیوع، ناخوشی و مرگ و میر ناشی از بیماری انسداد مزمن ریوی یکی از چالش های درجه اول جهانی در مراقبت های بهداشتی محسوب می شود (۵)، (۶). اهمیت پزشکی، اقتصادی و اجتماعی بالای این بیماری سبب شده است که علاقه جهانی فراوانی برای یافتن روش های تشخیصی، دسته بندی و درمانی در راستای

ریه ها به عنوان مهم ترین قسمت دستگاه تنفسی در تبادل گازهای تنفسی جهت تأمین اکسیژن بافت های مختلف بدن و دفع دی اکسید کربن نقش دارند. هر ساله افراد زیادی به بیماری های مختلف ریوی مبتلا می شوند که باعث کاهش سطح عملکرد فرد در فعالیت های روزمره می گردد. بیماری های انسدادی ریوی^۱ (COPD) در بین این بیماری -

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی، انستیتو سیستم بیولوژی و مسمومیت ها، 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

مختلف ترسیم شود و ارتباط تنظیمی بین ژن‌های مختلف که فنوتیپ‌های متفاوت سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند بررسی گردد. سپس ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری انسداد مزمن ریوی مدل‌سازی شده و نتایج با هم ادغام شود. برای این مقصود، با استفاده از الگوریتم درخت فراگیر (MST)، کمینه ژن‌هایی که در طول پیشروی بیماری تغییرات تدریجی دارند شناسایی شده و سپس نتایج آن در شبکه تنظیمی به دست آمده ادغام و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است.

روش پژوهش

جمع‌آوری داده‌ها

در مطالعه حاضر، مرور منابع در مقالات منتشر شده در پایگاه داده PubMed انجام شد و سپس جست‌وجوی تکمیلی از طریق پایگاه داده Google Scholar صورت گرفت. کلیدواژه‌های مختلف (COPD, chronic) گرفت. کلیدواژه‌های مختلف (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 مورد مطالعه قرار گرفتند. علاوه بر این با استفاده از کلیدواژه‌های اشاره شده در پایگاه‌های داده حاوی داده‌های حجم بالا همچون GEO و ArrayExpress نیز استفاده شد.

آنالیز داده ریز آرایه

آنالیز بیان ژن با استفاده از بسته‌های نرم‌افزاری مختلفی تحت برنامه 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 داده بیان با نرم‌افزار Genefilter (۲۲) و تعدیل اثر بچ با نرم‌افزار SVA (۲۳) انجام شد. آلودگی‌ها، لکه‌های میکروارای و توزیع مونوتون از طریق ترسیم نمودارهای مختلف MA plot، Box plot و هیستوگرام توزیع بیان، مورد بررسی قرار گرفته و تراشه‌های دارای داده بیانی پرت یا معیوب حذف گردید. مرحله پیش‌پردازش شامل سه مرحله تصحیح رنگ زمینه، نرمال‌سازی و خلاصه‌سازی با استفاده از روش RMA^۱ انجام شد (۲۰). در آزمون‌های مقایسه‌ای چندگانه^۲ که به‌طور هم‌زمان چندین

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 معرفی شده است اما تنها ۲۵ درصد از افراد سیگاری به این بیماری مبتلا می‌شوند که می‌تواند به دلیل اختلافات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی باشد (۷، ۸). سبک ناپه‌نجان 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 جامعه آن‌ها در سال‌های آتی افزایش خواهد یافت (۹-۱۱)؛ به عبارت دیگر، اگرچه عامل اصلی 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). در حال حاضر، این بیماری با بیش از ۳/۲۳ میلیون مرگ‌ومیر در سال ۲۰۱۹، در رتبه سوم عوامل مرگ‌ومیر در جهان قرار دارد (۱۷).

در دهه‌های اخیر مطالعات فراوانی برای بیان نقش و اهمیت سلول‌های اپیتلیال در سلامت ریه انسان انجام شده‌است. برخلاف دیدگاه‌های اولیه که این شبکه به هم پیوسته 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 ایمنی ذاتی و سلول‌های اپیتلیال و ماکروفاژ آغاز شده و به‌واسطه سلول‌های دندریتیک، سامانه ایمنی سازگاری فراخوان و التهاب تشدید می‌شود. مطالعات اخیر نشان‌دهنده نقش کلیدی و مهم سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بروز و پیشروی بیماری انسداد مزمن ریوی است (۱۸، ۱۹). در پژوهش حاضر، سعی شده‌است در قدم اول شبکه تنظیمی با استفاده از داده ترنسکریپتومیکس سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی در شدت‌های

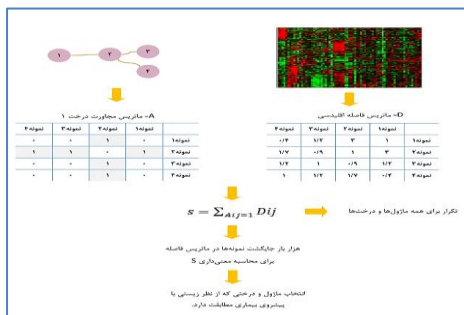
² Multiple Comparison

¹ Robust Multichip Average

در تجزیه و تحلیل شبکه استفاده شد. متغیر مرکزیت بینابینی عددی بین صفر و یک است که نشان‌دهنده تأثیر یک رأس بر روی رأس‌های دیگر است (۲۸). مرکزیت نزدیکی نیز شاخص دیگری است که بین صفر و یک بوده و نشان‌دهنده میزان نزدیکی رأسی به رأس‌های دیگر است. این متغیر نشان‌دهنده 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 مینیمم استفاده شده است تا هم‌زمان پیشروی بین نمونه‌های مجهول و ژن‌های مربوط به پیشروی بیماری در هر خوشه به دست آید. برای حد آستانه، حداقل ژن در هر خوشه ابتدا از عدد ۱۰ و در صورت عدم دریافت 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 فاصله اقلیدسی^۷ ژن‌ها خوشه‌بندی می‌شوند. سپس درخت فراگیر مینیمال برای هر خوشه ژنی به دست آمده و ترسیم می‌شود. برای ترسیم این درخت از الگوریتم بروفاکا^۸ استفاده می‌شود که در آن ترسیم گراف به صورت تصادفی از یک رأس شروع شده 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 فاصله اقلیدسی بین سطح بیان ژن‌های آن خوشه را نشان می‌دهد. در مرحله بعد، مطابقت آماری^۹ بین همه خوشه‌ها و درخت‌های فراگیر مینیمال رسم شده و بررسی می‌شود (شکل ۱).



شکل ۱- نحوه محاسبه انطباق آماری بین خوشه‌ها و درخت‌های فراگیر مینیمال

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^۱ (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 داده ژنی GO^۲ و با استفاده از افزونه 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 داده مختلف همچون GO^۳، KEGG^۳، WikiPathways و Reactome بررسی می‌کند.

شبکه تنظیمی آراکنه

برای درک فیزیولوژی سلول‌های اپیتلیال در فازهای مختلف، مهندسی معکوس شبکه‌های ژنتیکی انجام شد. هدف این روش‌ها تولید گرافی است که بتواند شبکه سلولی را با صحت بالایی ساخته و نمایش دهد که در آن ژن‌ها به‌عنوان رأس و یال‌ها به‌عنوان ارتباط تنظیمی در نظر گرفته شده‌اند. در این مطالعه از بسته نرم‌افزاری minet (۲۵) در R و نرم‌افزار geWorkbench (۲۶) برای به دست آوردن شبکه تنظیمی آراکنه استفاده شد. شبکه ساخته شده در ادامه در نرم‌افزار سایتواسکیپ تصویرسازی شده و آنالیز شد. با توجه به بالا بودن تعداد پروب‌های موجود در تراشه 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 ($r \geq 0.7$) و سطح معنی‌داری $p\text{-value} \geq 0.01$ برای ترسیم شبکه تنظیمی آراکنه انتخاب شده و همچنین شبکه مربوط به پیشروی بیماری استفاده شد. آراکنه^۴ الگوریتمی است که با استفاده از داده بیان ریزآرایه می‌تواند شبکه تنظیمی بیان را استخراج کند (۲۷).

ترسیم و آنالیز گراف

در این مطالعه از درجه‌های ورودی و خروجی، مرکزیت نزدیکی^۵ و مرکزیت بینابینی^۶ به‌عنوان متغیرهای مختلف

⁶ Betweenness Centralities

⁷ Euclidean

⁸ Boruka

⁹ Statistical Concordance

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

این مرحله، مرحله‌ای کلیدی در این مدل‌سازی است. برای این کار به روش زیر عمل می‌شود:
 ا. ماتریس فاصله اقلیدسی براساس فاصله ژن‌های خوشه انتخاب شده در کل نمونه‌ها محاسبه می‌شود.
 ب. درخت‌های حداقل فراگیر به ماتریس مجاورت تبدیل می‌شوند.

$$s = \sum_{A_{ij}=1} D_{ij}$$

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

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

د. با استفاده از هزار بار جایگشت دادن نمونه‌ها در ماتریس فاصله، معنی داری آماری با حد آستانه 0.002 محاسبه می‌شود. اگر دو خوشه ژنی دارای یک درخت فراگیر مینیمال مشترک باشند، به این معنی است که این دو خوشه به یک نحو در پیشروی بیماری دخالت دارند و برای کاهش خطا می‌توان آن دو را با یکدیگر ادغام نموده و درخت فراگیر حداقل جدیدی را به نام درخت فراگیر کل ترسیم نمود. این خوشه‌ها هر چند 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 به دست آمده از شبکه تنظیمی آراکنه، ب) خوشه‌های به دست آمده از ترسیم درخت‌های فراگیر مینیمال و ج) نتایج مربوط به آنالیز بیان افتراقی بین فازهای مختلف بیماری، با یکدیگر ادغام شدند. سپس آنالیز شبکه ادغام شده 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 به ترتیب مربوط به خوشه‌های ۲۴۲، ۱۱۹ و ۳۲۴ استفاده شد. سپس آنالیزهای شبکه بر روی این خوشه عملکردی انجام شدند. همسایگی اول رأس‌های مهم شناسایی شده براساس سه شاخص مرکزیت بینابینی، مرکزیت نزدیکی و درجه بررسی شد.

نتایج و یافته‌ها

جمع‌آوری داده و مقایسه بین گروهی

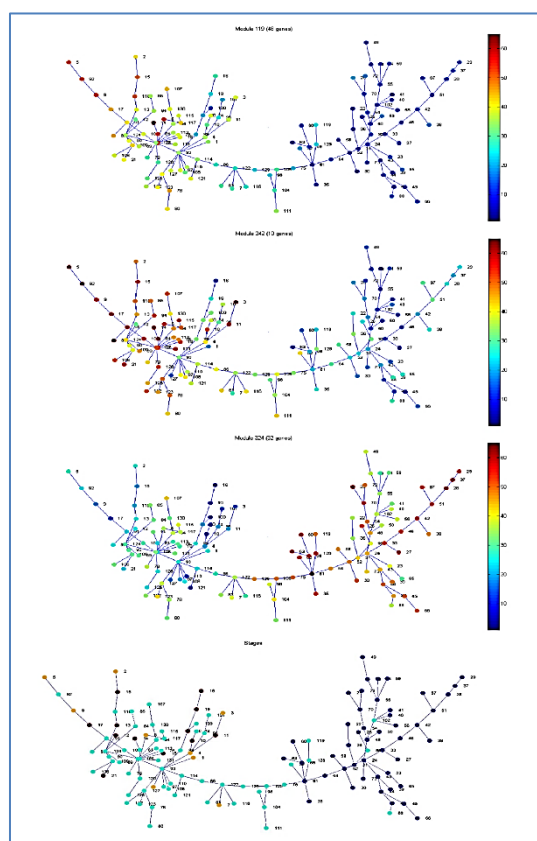
برای سلول‌های اپیتلیال دسته داده‌های GSE37147، GSE5058، GSE994، GSE5060، GSE4115، GSE10135، GSE4635، GSE17913، GSE19407، GSE20257 مورد بررسی قرار گرفتند که از بین آن‌ها دسته داده GSE20257 که دارای بیش‌ترین فراوانی نمونه‌ها، مراحل مختلف بیماری و همچنین مربوط به بررسی اپیتلیال راه هوایی بود، برای مطالعه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

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

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

ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری

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



شکل ۲- ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری و درخت‌های فراگیر مینیمال به دست‌آمده از الگوریتم SPD در سلول‌های اپیتلیال.

ادغام نتایج

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

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

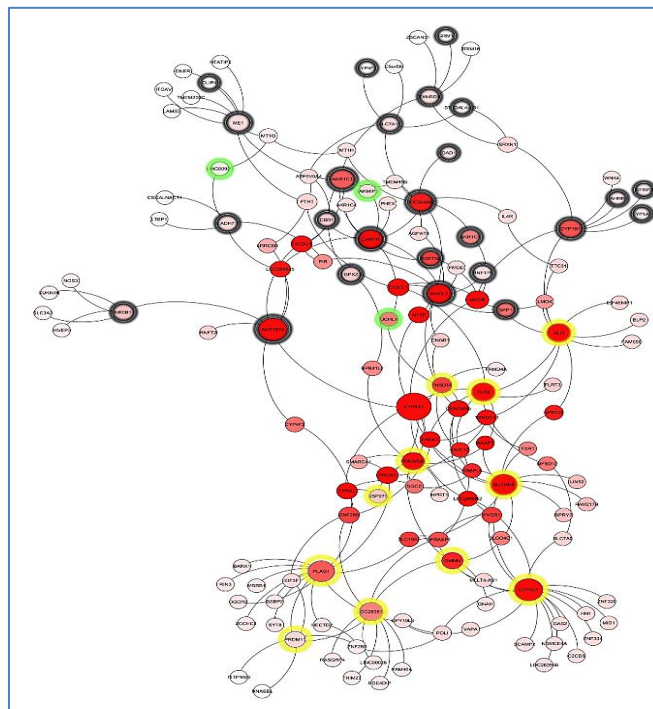
آراکنه حضور داشته و هاب بودند به‌عنوان ژن‌های مهم تنظیمی دخیل در پیشروی بیماری انتخاب شدند (جدول ۲). نتیجه به‌دست‌آمده از ژن‌های خوشه ۱۱۹ نشان می‌دهد که مسیر پاسخ به زنبیوتیک‌ها و عامل رونویسی مهم این مسیر، *NRF2*، با پیشروی بیماری فعال‌تر می‌شود. برخی ژن‌های هدف عامل رونویسی *NRF2* نیز در این جدول ۲ وجود دارند که نشان‌دهنده اهمیت این ژن‌ها در پیشروی بیماری هستند. این مسیر در آنالیز تلفیقی ژن‌ها نیز جزو مسیرهای مهم غنی‌شده بود. چهار مسیر مهم پاسخ به زنبیوتیک‌ها نیز تأییدکننده این نتیجه است. فهرست ژن‌های هاب و ژن‌های دارای بالاترین شاخص‌های مرکزیت در جدول ۲ نیز خلاصه شده‌است.

متصل شده‌اند. در شکل ۴ ژن‌های هاب و همسایگی اول آن‌ها نمایش داده شده 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 تنظیمی ژن‌ها را می‌توان در همسایگی‌های اول بررسی نمود. هرچند در مواردی ژن‌های قرار گرفته در همسایگی اول ژن‌های هاب غیراتراقی هستند، اما اکثر آن‌ها دارای افزایش و یا کاهش بیان هستند.

ژن‌هایی که در شبکه آراکنه ۵ هستند و یا بیش از ۵ یال داشتند به‌عنوان رأس‌های هاب در نظر گرفته شدند. از بین ژن‌های به‌دست آمده در سه خوشه SPD که در شبکه

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

نام ژن	خوشه	درجه	مرکزیت نزدیکی	مرکزیت بینابینی
<i>PLAG1</i>	۳۲۴	۱۳	۰/۲۰۴۷۹۳۸	۰/۰۰۱۷۲۴۸
<i>CYP4Z1</i>	۳۲۴	۱۷	۰/۱۹۹۶۰۳۹	۰/۰۰۱۲۴۱۸
<i>ME1</i>	۱۱۹	۹	۰/۱۷۰۶۸۹۸	۰/۰۰۱۲۳۶۷
<i>MUCL1</i>	۱۱۹	۹	۰/۱۶۸۲۶۱۸	۰/۰۰۱۱۸۹۲
<i>TLR5</i>	۳۲۴	۸	۰/۱۸۸۱۵۱۴	۰/۰۰۱۱۱۳۲
<i>SLITRK6</i>	۳۲۴	۱۲	۰/۱۹۴۵۴۹۲	۰/۰۰۱۰۷۰۲
<i>GLI3</i>	۳۲۴	۱۰	۰/۱۷۸۲۱۹۳	۰/۰۰۱۰۵۹۹
<i>AKR1B10</i>	۱۱۹	۷	۰/۱۷۱۰۱۱۳	۰/۰۰۰۷۹۴۵
<i>CYP1B1</i>	۱۱۹	۷	۰/۱۶۰۹۱۶۸	۰/۰۰۰۷۱۱
<i>PRKAR2B</i>	۳۲۴	۸	۰/۱۸۴۰۲۰۶	۰/۰۰۰۶۴۳۷
<i>LOC344887</i>	۱۱۹	۷	۰/۱۵۹۸۴۹۶	۰/۰۰۰۶۲۳۸
<i>LOC285812</i>	۳۲۴	۹	۰/۱۹۷۵۹۴۷	۰/۰۰۰۵۹۰۱
<i>AKRIC3</i>	۱۱۹	۶	۰/۱۵۵۷۲۰۸	۰/۰۰۰۵۰۳۳
<i>CABYR</i>	۱۱۹	۱۰	۰/۱۵۲۸۷۳۲	۰/۰۰۰۴۸۹۶
<i>THSD7A</i>	۳۲۴	۶	۰/۱۷۲۹۹۹۲	۰/۰۰۰۴۶۴۳
<i>SLC7A11</i>	۱۱۹	۵	۰/۱۴۸۵۴۵۸	۰/۰۰۰۳۸۶۹
<i>NR0B1</i>	۱۱۹	۵	۰/۱۷۶۵۸۶۶	۰/۰۰۰۳۸۳۳
<i>ADH7</i>	۱۱۹	۵	۰/۱۴۶۱۲۷۳	۰/۰۰۰۳۶۲
<i>TXNRD1</i>	۱۱۹	۵	۰/۱۴۷۵۱۳۴	۰/۰۰۰۳۴۶۴
<i>PRDM11</i>	۳۲۴	۶	۰/۱۹۰۵۴۳۵	۰/۰۰۰۲۳۵۹
<i>GMNN</i>	۳۲۴	۵	۰/۱۸۵۲۴۳۱	۰/۰۰۰۱۲۸۷



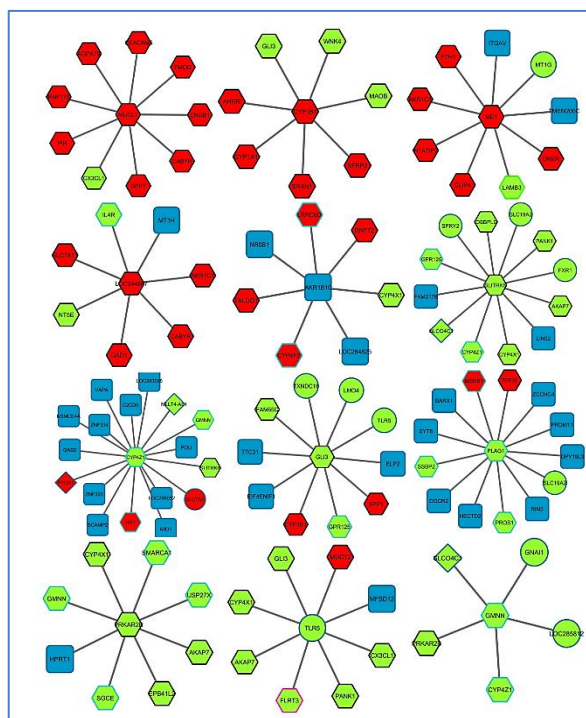
شکل ۳- زیر شبکه در سلول اپیتلیال.

به ترتیب مربوط به خوشه‌های ۲۴۲، ۱۱۹ و ۳۲۴ هستند. همراه با پیشروی بیماری بیان‌ژن‌های دو خوشه ۲۴۲ و ۱۱۹ افزایش و ژن‌های خوشه ۳۲۴ کاهش بیان نشان می‌دهند.

اندازه رأس‌ها بر اساس مرکزیت بینابینی (اندازه بزرگ‌تر یعنی مرکزیت بیشتر) و رنگ بر اساس شاخص مرکزیت نزدیکی است (رنگ بیشتر مرکزیت بیشتر). هاله‌های نورانی اطراف رأس‌ها به ترتیب سه خوشه مختلف به دست آمده از شبکه SPD را نشان می‌دهند. هاله‌های سیاه، سبز و زرد

شکل ۴- هاب‌های به دست آمده از تلفیق اطلاعات درخت‌های SPD و شبکه تنظیمی آراکنه به همراه تلفیق اطلاعات ژن‌های افتراق یافته در این شکل نشان داده شده است.

به ترتیب [مربع = غیرافتراقی]، [دایره = افتراقی تنها در مرحله ۲]، [مثلث = افتراقی تنها در سیگاری‌ها]، [لوزی = افتراقی تنها در مرحله ۱]، [شش ضلعی = مشترک حداقل بین دو تا از مقایسه‌ها] و رنگ‌ها به ترتیب نشان‌دهنده [رنگ سیاه دور شکل = مشترک بین تمام مقایسه‌ها و در طول بیماری]، [رنگ آبی پر رنگ دور شکل = مشترک بین مرحله ۱ و ۲]، [رنگ آبی کم‌رنگ دور شکل = مشترک بین سیگاری‌ها و مرحله ۱] و [رنگ بنفش دور شکل = مشترک بین سیگاری‌ها و مرحله ۲] می‌باشند.



بحث

شد. نتایج طراحی شبکه تنظیمی آراکنه و ادغام نتایج آن با خوشه‌های به‌دست‌آمده از SPD نیز موردتحلیل نشان می‌دهد که دو مسیر پاسخ به زنبیوتیک‌ها و رگ‌زایی در طول بیماری اهمیت ویژه‌ای دارند. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، ژن‌های افتراق‌یافته‌ای که در شبکه تنظیمی آراکنه‌ها بوده و همچنین در پیشروی بیماری نیز دخالت دارند احتمالاً اهمیت بالایی در آسیب‌زایی بیماری نیز داشته باشند. بررسی همسایگی اول این ژن‌ها در شبکه 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 سمی و رگ‌زایی نیز غنی شده‌اند. بایستی توجه داشت که اکثر پروتئین‌های پاسخ‌دهنده به مواد سمی درون سلولی هستند. به عبارتی سلول اپیتلیال با استفاده از این مولکول‌ها در حال خنثی نمودن مواد سمی و علی‌الخصوص اکساینده‌های تولید شده است و این فرآیند در طول بیماری همچنان فعال است. همان‌طور که گزارش شده در بیماری انسداد مزمن ریوی، میزان بیان پروتئین‌های دخیل در تنظیم سیستم ردوکس به شدت دچار تغییرات می‌شود. گزارش‌های متعددی در این رابطه وجود دارد که بیش‌ببانی 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، ترشحي 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 گیرنده 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 (ریمودیلینگ) 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

در این مطالعه نیز سعی شد تا با استفاده از داده بیان ژن، فعالیت سلول‌های اپیتلیال راه هوایی در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی در طول بیماری مطالعه شده و علاوه بر مسیرهای مهم، ژن‌های دخیل در پیشروی 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 ترتیب زیستی نمونه‌ها را شناسایی و ژن‌های مجهول دخیل در پیشروی بیماری را معرفی کند؛ بنابراین از مدل SPD^۱ 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 نقطه نامعلوم در پیشروی بیماری درنظر گرفته می‌شود. فرض می‌شود پیشروی بیماری در نمونه‌ها از طریق فرآیندهای زیستی خاص و نامعلومی اتفاق می‌افتد. علاوه بر بررسی چینش نمونه‌ها طبق پیشروی بیماری، ژن‌هایی که در پیشروی بیماری دخیل هستند نیز معرفی می‌شوند. به‌عبارتی انتظار می‌رود چنانچه ۱۰ ژن در پیشروی سرطان نقش دارند این روش بتواند ترتیب چینش نمونه‌ها را طبق پیشروی بیماری و آن ۱۰ ژن شناسایی کند. این روش برخلاف روش‌های دیگر به دانش پیشین وابسته نبوده و تنها از اطلاعات بیان استفاده می‌کند. علاوه بر 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). ایده اصلی این مدل از بازسازی ترتیب اشیای نامرتب در علوم کامپیوتری و در پردازش تصویر جهت انطباق و ساخت تصاویر چندجهته^۲ گرفته شده است (۳۴). اساس این روش‌ها شناسایی نقاط مشترک و ثابت بین تصاویر مختلف است. در ژنتیک نیز درخت‌های فراگیر برای یافتن نقشه پیوستگی ژنتیکی جهت مرتب نمودن ترتیب نشانگرهای ژنتیکی مورداستفاده قرار گرفته است. با استفاده از ژن‌های کاندیدشده در پیشروی سرطان، از ترسیم درخت فیلوژنتیکی برای بررسی پیشروی سرطان استفاده شده است (۳۲، ۳۵).

علاوه بر این، شبکه تنظیمی در این سلول‌ها با استفاده از روش آراکنه به‌صورت مهندسی معکوس بازسازی و بررسی

² Multi-View¹ Sample Progression Discovery (SPD)

چهار مسیر ترسیم‌شده در این شبکه نشان می‌دهند که دود سیگار عامل تحریک‌کننده‌ای است که سبب فعالیت مستمر مسیرهای متابولیزه‌کننده این مواد می‌شود. عامل *AhR* یک عامل رونویسی وابسته به لیگاند است که نقش کلیدی در سازگاری متابولیکی و حفظ فیزیولوژی طبیعی سلول از طریق کاهش سمیت مواد سمی دارد. این آنزیم‌ها در دو مرحله فعال می‌شوند. در مرحله اول، آنزیم‌های *CYP* میتوکندری فعال شده و سپس در مرحله دوم آنزیم‌های وابسته به *NRF2* فعال می‌شوند. آنزیم‌های مرحله اول در ارتباط مستقیم با مواد سمی بوده و پس از شناسایی سبب کاهش سمیت آن‌ها از طریق متابولیزه نمودن آن‌ها به موادی با سمیت کمتر می‌شوند. در ادامه، مواد سمی ثانویه تولید شده توسط آنزیم‌های مرحله دوم و تحت تنظیم عامل رونویسی *NRF2* شامل *ADH7*، *ALDH3A1*، *UGTA*، *GSTA*، *ME1*، *GPX2*، *CBR1* و *TXNRD1* که به‌طور عمده فعالیت پاداکسایشی دارند متابولیزه و خنثی می‌شوند. به عبارتی در مرحله اول مواد اکساینده‌ای تولید یا وارد سلول می‌شوند که در مرحله بعد بایستی خنثی شوند (۳۸). در صورتی که حجم مواد اکساینده بسیار بالا و یا فعالیت آنزیم‌های مرحله دوم کافی نباشند، تنش اکسایشی اتفاق می‌افتد به‌طوری که 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 سمی است.

ژن‌های *SLIT2*، *SRPX2*، *PPP1R16B*، *C3*، *CCL2*، *IL1B* و *CX3CL1* پروتئین‌های ترشخی و پروتئین‌های *ADM* و *SFRP* پروتئین‌های درون‌سلولی هستند که در مسیر رگ‌زایی غنی شدند؛ بنابراین علاوه بر خود سلول اپیتلیال که به‌صورت اتوکراین ممکن است تحت تأثیر این پروتئین‌ها قرار گیرد، سایر سلول‌های دارای گیرنده این پروتئین‌ها نیز به‌صورت پاراکراین تحت تأثیر 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 سمیت این مواد می‌گردد که در ادامه به افزایش میزان اکساینده‌ها در سلول می‌انجامد. به‌نظر می‌رسد در ادامه باید میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان افزایش یابد که البته این

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

ژن‌های *ME1*، *ADH7*، *AKR1C3*، *TXNRD1*، *CABYR*، *SLC7A11* و *AKR1B10* ژن‌های مهمی هستند که علاوه بر 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 سمی 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 کندبازگشتی همچون *CXCL1* در مسیر مربوط به رگ‌زایی بوده و برخی نیز غیرقابل بازگشت هستند که می‌توانند در ایجاد تغییرات ساختاری و ریمودلینگ بافت ریه نقش داشته باشند که آسیبی بازگشت‌ناپذیر است. انطباق شبکه آراکنه با ژن‌های دخیل در پیشروی بیماری و ژن‌های افتراقی و استخراج شبکه 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 نشان‌دهنده اهمیت مسیرهای پاسخ به زنبیوتیک از طریق مسیر *NRF2* و همچنین متابولیسم چربی‌هاست که در داده خلط نیز گزارش شده‌است (۳۷).

فرآیندهای *Metabolism xenobiotic glucuronidation of xenobiotics by cytochrome P450* response to xenobiotic stimulus به‌عنوان مسیرهای پاسخ به زنبیوتیک‌ها (مواد شیمیایی سمی با منشا خارج از بدن) غنی شدند. بررسی این مسیرها در پایگاه داده KEGG نشان می‌دهند که مسیرهای پاسخ به بنزوپیرن، دی‌متیل بنزواتراسین، تری کلرواتیلن و نیکوتین فعال شده‌اند. بررسی ما نشان می‌دهد که مسیرهای متابولیکی تجزیه‌کننده و پیام‌رسان مرتبط با این مواد سمی در طول پیشروی بیماری همواره فعال هستند. ژن‌هایی که توسط عامل رونویسی *NRF2* تنظیم می‌شوند افزایش بیان داشته‌اند درحالی‌که خود این عامل تغییر بیان نداشته است. هر

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، آکساینده‌های موجود در سیگار و آلاینده‌ها خود موجب تشدید این مسیر می‌گردند. اگرچه داده بیان ریزآرایه به‌تنهایی نمی‌تواند نماینده 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 بیان ژن می‌باشد.

نتیجه‌گیری

ژن‌های *ME1*, *ADH7*, *AKRIC3*, *TXNRD1*, *CABYR* 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 زنبیوتیک‌ها نیز در طول پیشروی 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 سمی 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 مسیرهای پاسخ به زنبیوتیک‌ها و رگ‌زایی نقش دارند. به‌طور 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 می‌دارند تعارض منافی وجود ندارد.

سپاسگزاری

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

1. Baum GL, Crapo J, Celli B, Karlinisky 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 Lorgier 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 Boel 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-\(copd\)](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.

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.bbali.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



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

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

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

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

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

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

۳۴

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

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

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

۳۷

جدول پیوست ۲

KEGG:00062	KEGG_21.03.2014	Fatty acid elongation	[-1]	[Group 2]	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]	[Group 2]	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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	organ or tissue specific immune response	[3]	[Group 4]	3	9.090909	0.001757477	0.035149546	{Group4=0.0017574772938766527}	{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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	T cell activation involved in immune response	[5, 6, 7]	[Group 3]	3	4.166667	0.015646298	0.031292597	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	alpha-beta T cell activation involved in immune response	[6, 7, 8]	[Group 3]	3	7.692308	0.002851828	0.042777427	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	T cell differentiation involved in immune response	[6, 7, 8, 9, 10, 11]	[Group 3]	3	7.317073	0.003291479	0.046080712	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	alpha-beta T cell differentiation involved in immune response	[7, 8, 9, 10, 11, 12]	[Group 3]	3	7.692308	0.002851828	0.042777427	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation involved in immune response	[8, 9, 10, 11, 12, 13]	[Group 3]	3	8.108109	0.002450415	0.039206635	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	mucosal immune response	[4]	[Group 4]	3	9.67742	0.001463349	0.032193684	{Group4=0.0017574772938766527}	{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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	positive regulation of adaptive immune response	[4, 5, 6]	[Group 5]	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, 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_BiologicalProcesses_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]	[Group 5]	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, PPARC, 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]	[Group 3]	3	4.347826	0.013962724	0.041888171	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	iron ion transport	[7, 8, 9]	[Group 0]	3	5.55555	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, SCAR5, SFXN1, SLC11A1, SLC11A2, SLC25A37, SLC40A1, STEAP3, TCIRG1, TF, TFR2, TFR3, TTYH1]	FALSE
GO:0010595	GO_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	positive regulation of endothelial cell migration	[5, 6, 7, 8, 9, 10]	[Group 1]	3	5	0.009559946	0.057359675	{Group1=0.0033012469471175596}	{Group1=0.013204987788470238}	[AMOTL1, GATA3, THBS1]	[AAMP, AGT, AGXT, AKT1, ALOX12, AMOT, AMOTL1, ANGPT1, ANGPT4, ANXA3, BCAR1, BMP4, BMPR2, CCB1, CIB1, EDN1, ETS1, FGF13, FGF2, FLT4, FOXC2, GATA3, GPLD1, GPR124, HDAC7, HDAC9, HSPB1, ITGB1BP1, ITGB3, KDR, MAPK14, MET, NELL1, NELL2, NRP1, NRP2, PDGFR3, PDGFR4, PLCG1, PPAP2B, PRKCA, PRKD1, PRKD2, PROX1, PTGS2, PTK2B, RNM1, SASH1, SCARB1, SEMA5A, SRPX2, TDGF1, TDGF1P3, TEK, TGFB1, THBS1, VEGFA, VEGFC, WNT5A, ZNF580]	FALSE
GO:0010812	GO_BiologicalProcesses_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, APIAR, 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, TACS2, TBCD, THBS1, TNDM, WNT1]	TRUE
GO:0015698	GO_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	inorganic anion transport	[5, 6, 7]	[None]	4	4.123711	0.005528121	0.049753091	{None=NaN}	{None=NaN}	[ANOS, 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, FXYP1, FXYP3, 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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	interferon-gamma production	[4]	[Group 3]	4	4.597701	0.003754344	0.04880647	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[GATA3, IL12B, IL18R1, PDE4D]	[AVPR2, AXL, BCL3, BTN3A1, BTN3A2, C19orf10, C1QBP, CCR2, CCR7, CD2, CD276, CD3E, CEBPG, EB13, 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

												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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	regulation of interferon-gamma production	[4, 5]	[Group 3]	4	5.194805	0.002413257	0.041025373	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	positive regulation of interferon-gamma production	[4, 5, 6]	[Group 3]	3	8.108109	0.002450415	0.039206635	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	response to tumor necrosis factor	[5]	[Group 1]	5	4.032258	0.002139504	0.03851108	{Group1=0.0033012469471175596}	{Group1=0.013204987788470238}	[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, CH13L1, CHUK, CIB1, COMMD7, CRHBP, CXCL16, CYBA, CYP11A1, DAB2IP, DCSTAMP, EDA2R, EDN1, ENDG, 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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	CD4-positive, alpha-beta T cell activation	[6, 8]	[Group 3]	3	5.769231	0.006439199	0.05151359	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_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=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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, TGFB1R1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9, TMEM173, TNF, TNFSF14, TPR, TRIM28, TRIP6, UACA, UBR5, WNT3A, ZIC1, ZNF268, ZPR1]	FALSE
GO:0043367	GO_BiologicalProcesses_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=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	alpha-beta T cell differentiation	[6, 8, 9, 10, 11]	[Group 3]	3	4.054054	0.016829481	0.016829481	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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, TGFB2, TNFSF4, TNFSF8, TXK, ZAP70, ZFPM1]	TRUE
GO:0046824	GO_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	positive regulation of nucleocytoplasmic transport	[4, 5, 6, 7, 8]	[Group 3]	4	4.301076	0.004763053	0.052393578	{Group3=0.01983452841093698}	{Group3=0.01983452841093698}	[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, PRKCA, PRKCA, PTGS2, RBCK1, RBPMS, REXO2, RHOA, SEMA5A, SFN, SFRP2, SHH, SMAD3, SMAD4, SMN1, SMO, SMOX, SPHK1, TCF7L2, TGFB1, TGFB3, TGFB1R1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR9, TMEM173, TNF, TNFSF14, TPR, TRIM28, TRIP6, UACA, UBR5, WNT3A, XPO4, ZIC1, ZNF268, ZPR1]	FALSE
GO:0046916	GO_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	cellular transition metal ion homeostasis	[8, 9]	[Group 0]	4	4.123711	0.005528121	0.049753091	{Group0=0.008044514699742475}	{Group0=0.024133544099227425}	[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, TFR3, TTC7A]	TRUE
GO:0071356	GO_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	cellular response to tumor necrosis factor	[6]	[Group 1]	5	4.901961	8.98E-04	0.020664721	{Group1=0.0033012469471175596}	{Group1=0.013204987788470238}	[GATA3, GPD1, KLF2, NFE2L2, THBS1]	[ADAMTS12, ADAMTS7, ADIPOQ, AIM2, ANKRD1, APOA1, APOB, ARHGEF2, BAG4, CACTIN, CAMP, CARD14, CCL2, CCL3, CCL5, CD58, CDIP1, CHAMP1, CH13L1, 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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	endothelial cell apoptotic process	[7]	[Group 1]	3	8.823529	0.001917373	0.036430087	{Group1=0.0033012469471175596}	{Group1=0.013204987788470238}	[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_BiologicalProcesses_09.06.2014_15h00	regulation of endothelial cell apoptotic process	[6, 7, 8]	[Group 1]	3	9.67742	0.001463349	0.032193684	{Group1=0.0033012469471175596}	{Group1=0.013204987788470238}	[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

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 centrality
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

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			