Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.41; No.3; 2017

An *in silico* method to identify key proteins involved in the development of gastric cancer

Mohammad Saberi[1], Zarrin Minuchehr[1*], Mohsen Shahlaei[2], Samira Kheitan[1]

1. Department of Systems Biotechnology, Industry and Environment Biotechnology Research Institute, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

2. Department of Medicinal Chemistry,Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

(Received: 2016/01/17 Accept: 2017/06/12)

Abstract

Background*: Gastric cancer is the first most common cancer death in Iran. There have been many efforts in finding the most effective proteins in this cancer. Using the proteins identified in gastric cancer, combined with advanced computational tools in analyzing biological networks, we have developed a rational method in order to identify candidate proteins associated with this cancer.*

Materials and Methods: *In this study, The analytical procedure is performed with quantitative view. At the beginning, we extracted the available studied proteins using a comprehensive literature search, Important proteins in gastric cancer were extracted from the available scientific articles, then the protein interaction databases were searched using Cytoscape MiMI plugin in order to draw the interaction network. Using the Centiscape plugin more key nodes were identified and the Degree, Stress, Betweenness and Closeness were examined. We next added the available expression data and recalculated the parameters.*

Findings: *Our beginning list was 72 known proteins involved in gastric cancer, after creating a comprehensive network using the earlier mentioned tools and databases a network with 1673 nodes was created. Examining the GO term using the BINGO plugin most of the proteins were involved in the regulatory processes (65007, 50789, and 50794). Results in the network core index showed that HNF4A and TAF1 were the major key proteins in the protein interaction network, which can be greatly involved in the development of gastric cancer.*

Conclusion: *The proteins identified in this study can be used as diagnostic markers and therapeutic targets used in gastric cancer. The process presented in this study can be used to identify key targets in other diseases as well.*

Keywords: *Stomach Neoplasm, Systems Biology, Biological Networks, Protein-Protein Interaction*

**Corresponding author: Zarrin Minuchehr*
Email: minuchehr@nigeb.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

پژوهش در پزشکی

فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی

مقاله پژوهشی

دوره ۴۱، شماره ۳، ۱۳۹۶، صفحات ۱۹۹ تا ۲۰۹

شناسایی پروتئین‌های کلیدی درگیر در بروز سرطان معده به روش *In silico*

محمد صابری انوار[۱]، دکتر زرین مینوچهر[۱*]، دکتر محسن شهلایی[۲]، سمیرا خیطان[۱]

۱. گروه زیست‌فناوری سامانه‌ای، پژوهشکده زیست‌فناوری صنعت و محیط‌زیست، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری، تهران، ایران

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۲/۰۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۵/۱۸

چکیده:

سابقه و هدف: *سرطان معده اولین عامل مرگ میر ناشی از سرطان در ایران است. مطالعات بسیاری در خصوص یافتن پروتئین‌های تأثیرگذار به‌جهت اهمیت بر روی سرطان معده صورت گرفته است. با استفاده از پروتئین‌های شناسایی‌شده در خصوص سرطان معده و ابزارهای محاسباتی طراحی‌شده برای مطالعه شبکه‌های پیچیده، می‌توان راهی ارزان و منطقی برای شناسایی کاندیدهای پروتئینی درگیر در این بیماری معرفی نمود.*

مواد و روش بررسی: *در این مطالعه که به روش تحلیلی با نگرش کمی انجام شده است، به منظور بررسی شبکه میانکنشی پروتئین های شناسایی شده درگیر در سرطان معده، ابتدا پروتئین‌ها از مقالات استخراج شدند سپس با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape و افزونه MiMI در پایگاه داده‌های میان کنشی پروتئین‌ها مورد جستجو قرار گرفتند و شبکه میان کنشی رسم شد. با استفاده از افزونه Centiscape شاخص‌های مرکزی (Degree, Stress, Betweenness, Closeness) موردبررسی قرار گرفتند و گره‌های کلیدی‌تر شناسایی شدند. پس از افزودن داده‌های بیانی نیز مجدد این محاسبات صورت پذیرفت.*

یافته‌ها: *از مقالات، فهرستی مشتمل بر ۷۲ پروتئین استخراج شد و به کمک آن‌ها شبکه‌ای متشکل از ۱۶۷۳ گره ایجاد گردید. ارتباطات عمل کردی بین گره‌های موجود در زیر شبکه‌ها مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که اکثر پروتئین‌ها در فرایندهای تنظیمی دخیل هستند نتیجه بررسی شاخص‌های مرکزی در این شبکه نشان داد که HNF4A و TAF1 به دلیل داشتن میان کنش‌های زیاد و ایجاد ارتباط بین بخش‌های مختلف شبکه به‌عنوان گره‌های کلیدی در شبکه میان کنشی پروتئین‌های درگیر در بروز سرطان معده هستند.*

نتیجه‌گیری: *از پروتئین‌های معرفی‌شده در این مطالعه می‌توان به‌عنوان مارکرهای تشخیصی و اهداف درمانی در سرطان معده استفاده نمود. از طرفی از روند ارائه‌شده در این مطالعه می‌توان در شناسایی اهداف کلیدی در سایر بیماری‌های پیچیده نیز استفاده نمود.*

واژگان کلیدی: *سرطان معده، زیست‌شناسی سامانه‌ای، شبکه‌های زیستی، میان کنش پروتئین-پروتئین*

* **نویسنده مسئول:** زرین مینوچهر

پست الکترونیک: *minuchehr@nigeb.ac.ir*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه:

سرطان معده یکی از ۵ سرطان کشنده در جهان و اولین عامل مرگ ناشی از سرطان در ایران است. در بروز انواع مختلف سرطان ازجمله سرطان معده عوامل مشابهی دخالت دارند که ازجمله می‌توان به مصرف سیگار، مصرف الکل، رژیم غذایی نامناسب، عدم تحرک فیزیکی، برخی از بیماری‌های ویروسی و استرس اشاره نمود (۱–۶)

مطالعات بسیاری در خصوص دلایل و عوامل ابتلا به سرطان معده انجام شده است و پروتئین‌های مؤثر بسیاری در بروز این سرطان شناسایی شده است. برخی از این پروتئین‌ها مانند ERBB2 (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2) در سرطان معده دچار افزایش بیان می‌شوند (۷, ۸). پروتئین P53 (Cellular tumor antigen p53) که در تنظیم سرعت تقسیم سلولی نقش دارد، این پروتئین در بیشتر سرطان‌ها دچار انواع مختلف تغییرات می‌شود (۹–۱۳). پروتئین GKN1 (Gastrokine-1) که مشخص‌شده است با کاهش بیان مسیر سیگنال دهی gastrin-CCKBR می‌تواند به پیشگیری از بروز سرطان در بافت معده کمک نماید (۱۴–۱۷) و از طریق مهار و غیرفعال کردن مسیر NF-kappaB مانع از تهاجم سلول های سرطانی به سایر بافت‌ها می‌شود (۱۸)، در سرطان معده به‌طور خاص با کاهش بیان روبه‌رو می‌شود. علاوه بر پروتئین‌های ذکرشده، پروتئین‌ها و مولکول‌های زیستی دیگری نیز شناسایی شده است که در بروز سرطان معده نقش بازی می‌کنند مانند miR-145 (microRNA-145) (۱۹). با توجه به موارد مطرح شده و مطالعات انجام‌شده می‌توان انتظار داشت مولکول‌های زیستی بسیاری در بروز این بیماری دخیل باشند که هر یک در بروز این بیماری نقشی را بازی می‌کنند.

از آنجا که پروتئین‌ها واحدهای عمل‌کننده درون سلول هستند و در اکثر موارد برای بروز عملکرد خود نیازمند میان کنش با سایر مولکول‌های زیستی از جمله پروتئین‌های دیگر می‌باشند (۲۰)، از این رو مطالعه میان کنش‌های بین پروتئین‌ها و شبکه‌های پروتئینی حاصل از آن‌ها به‌وسیله ابزارهای موجود یکی از تعیین کننده‌ترین مکانیسم‌های سلولی و مولکولی سلول‌های زیستی می‌باشند و میان کنش‌های بین آن‌ها است که بیماری یا سلامت یک ارگانیسم را تعیین می‌نماید، درنتیجه ایجاد و مطالعه شبکه‌هایی این‌چنینی می‌تواند درک ما را از مکانیسم‌های فیزیولوژیک در شرایط سلامتی و پاتولوژی در زمان بروز بیماری بهبود بخشد (۲۱، ۲۲). از طرفی نیز در مطالعات مختلف مشخص شده است که پروتئین هایی که در بروز بیماری‌ها دخیل هستند در شبکه میانکنشی دارای بیشترین ارتباط با سایر پروتئینها بوده و به طور مستقیم با یکدیگر ارتباط دارند (۲۳، ۲۴).

در روش متعارف بر پایه فن‌های با برون ده (High throuthput screening technology) ژن‌هایی توجه می‌شود که دچار افزایش یا کاهش بیان قابل توجهی شده باشند که لزوماً این شاخص‌ها نمی‌تواند تعیین‌کننده باشد، چراکه در ژن‌ها یا پروتئین‌هایی مانند برخی از انواع کینازها تغییر بیان چندانی صورت نمی‌گیرد درحالی‌که تأثیرگذار بودن آن‌ها در بروز انواع مختلف سرطان ها به تأیید رسیده است (۲۵) و از طرفی نیز برخی ژن‌ها هستند که به دلیل افزایش نیازهای فیزیولوژیک در سلول دچار افزایش بیان می‌شوند و این افزایش بیان لزوماً از دلایل پیدایش سرطان نیستند بلکه می‌توانند درنتیجه تغییرات درون سلول سرطانی دچار افزایش بیان شده باشند (۲۶). پس در روش‌های فوق به دلیل قرار دادن حدود آستانه برای داده‌های خروجی یک سری از پروتئین‌های مهم از روند مطالعه خارج می‌شوند و یک سری از پروتئین‌ها که از اهمیت کمتری برخوردار هستند به مطالعه اضافه می‌شوند. در این مطالعه ما سعی کرده‌ایم تا با نگرشی جدید بتوانیم روشی را معرفی نماییم که بتوان تا حدودی بر این مسائل محدودکننده فائق شد. ازاین‌رو در مرحله ابتدایی پروتئین‌هایی که تأثیرگذار بودن آن‌ها در بروز سرطان معده اثبات رسیده است از مقالات استخراج شدند و سپس با استفاده از پایگاه داده‌های میان کنشی معتبر موجود، میان کنش‌های بین آن‌ها تعیین شدند و در مرحله بعد با استفاده از روش‌های معرفی‌شده تحلیل شبکه‌های پیچیده، گره‌هایی که دارای میان کنش بیشتری با سایر گره‌های موجود در شبکه و درنتیجه بیشترین اثرگذاری در شبکه را دارا می‌باشند، شناسایی نماییم.

فرض ما در این مطالعه این است که پروتئین‌هایی مؤثری که در جریان سرطان معده دچار تغییر می‌شوند در بخش محدودی از مسیرهای سیگنال دهی درون‌سلولی متمرکز شده‌اند و بقیه تغییرات که در پروتئین‌های داخل سلول مشاهده می‌شود به دنبال این تغییرات اولیه رخ می دهند، درنتیجه در این مطالعه سعی شده است تا با گردآوری اطلاعات به دست آمده در رابطه با پروتئین‌هایی که نقش آن‌ها در بروز سرطان معده به اثبات رسیده است و با استفاده از پایگاه داده‌های معتبری مانند Reactome (۲۷، ۲۸)، KEGG (۲۹) و BIND (۳۰) که دربرگیرنده داده‌های میان کنشی بین این پروتئین‌ها هستند و رسم شبکه میان کنشی بین آن‌ها بتوان شناخت بیشتری از مسیرهای درگیر در بروز این بیماری دست یافت و با استفاده از الگوریتم‌های موجود، پروتئین‌های مهم‌تر و مؤثرتر موجود در این شبکه میان کنشی را شناسایی نمود تا بتوان در مراحل بعدی از آن‌ها به‌عنوان اهداف بالقوه درمانی و یا مارکرهای تشخیصی استفاده نمود.

مواد و روشها:

تعیین پروتئین‌های درگیر در سرطان معده:

به منظور شناسایی پروتئین‌های درگیر در بروز سرطان معده جستجویی در پایگاه داده NCBI با کلیدواژه‌های Gastric Cancer و پالایه‌های محدود به عنوان مقاله و حذف موارد (Case Report) انجام شد و از مجموع مقالات استخراج‌شده از این جستجو، مقالات منتشرشده از ابتدای سال ۲۰۱۴ مورد بررسی قرار گرفت و پروتئین‌های معرفی‌شده در این مقالات جمع‌آوری شدند.

رسم شبکه میان کنشی:

پس از جمع‌آوری اسامی پروتئین‌های معرفی شده در مقالات، برای تعیین پروتئین‌های کلیدی، مسیرهای بیوشیمیایی و سیگنال دهی درگیر لازم است تا میان کنش‌های بین آن‌ها را مشخص نماییم. با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape 2.8.3 (۳۱) و افزونهٔ MiMI Module (Molecular interactions from Michigan Molecular Interactions 3.11)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

(۳۲) این کار انجام شد. این افزونه با تلفیق اطلاعات پایگاه داده‌های BIND, DIP, HPRD, IP, KEGG, Reactome, ... و به کمک نرم‌افزار Cytoscape این میان کنش‌ها را به‌صورت شبکه‌ای نشان می‌دهد. برای انجام این کار معیارهای پیش‌فرض افزونه MiMI مورد قبول قرار گرفت فقط بخش Molecular Type از All به Protein تغییر داده شد و شبکه میان کنشی بین پروتئین‌های ورودی رسم شد.

تعیین زیر شبکه‌ها:

شبکه میان کنشی که از مرحله قبل حاصل شده است، حاوی میان کنش های بسیاری بود و امکان بررسی معنی‌دار ارتباطات عمل کردی و بیولوژیک بین گره‌ها (Nodes) وجود نداشت، از طرفی لازم است که مشخص شود این شبکه از چه زیر شبکه‌های مستقلی تشکیل‌شده است. به همین منظور از افزونه AllegroMCODE (2.1) (Molecular Complex Detection) که برای نرم‌افزار Cytoscape (2.8.3) طراحی‌شده است استفاده نمودیم (۳۳). برای انجام این مرحله تنظیمات به قرار زیر انجام شد: Degree cutoff برابر با ۲، Node score cutoff برابر با ۰/۲، K-score برابر با ۲ و Max. Depth برابر با ۱۰۰ قرار داده شد.

تعیین داده‌های ریزآرایه و افزودن به شبکه:

به منظور افزودن داده‌های بیانی به پروتئین‌های موجود در شبکه، داده‌های ریزآرایه موجود در پایگاه داده Arrayexpress مستقر در EBI با استفاده از کلمات کلیدی "Gastric Cancer" و محدود کردن آن به "Human" جستجو گردید و درنهایت مجموعه داده موردنظر برگزیده شد. برای بررسی کیفیت داده‌های ریزآرایه داده منتخب از سایت Arrayexpress دانلود شد و در نرم‌افزار برخط ArrayAnalysis (۳۴) بارگذاری گردید و درنهایت مورد ارزیابی کیفی قرار گرفت و موارد دارای خطا از مجموعه موردمطالعه حذف شد.

برای آنالیز داده‌های حاصل (نرمال‌سازی، آنالیزهای آماری، تصحیح p-value و افزودن شرح نویسی) از نرم‌افزار GEO2R استفاده شد. بعد از انجام محاسبات، این اطلاعات به شبکه میان کنشی رسم شده افزوده شد و برای تعیین زیر شبکه‌ها بر اساس تغییرات بیانی از افزونه jActiveModules 3.1 استفاده شد (۳۵). با استفاده از این افزونه می توان زیر شبکه‌هایی که هم گره‌های تأثیرگذار در آن وجود دارند و هم دچار تغییر بیانی شده‌اند شناسایی نمود (۳۶).

بررسی محتوای عملکردی زیر شبکه‌ها:

ارتباط عمل کردی بین گره‌های موجود در زیر شبکه‌های میان کنشی تعیین شده در مرحله قبل که به‌وسیله افزونهAllegro MCODE رسم شد، توسط افزونه BiNGO 3.0.3 (A biological Network Gene Ontology tool) (۳۷) مورد بررسی قرار گرفت. از این افزونه برای تعیین دسته‌بندی‌های GO (Gene Ontology) بر روی ژن‌ها یا زیرگروه‌هایی از شبکه که به طور آماری بیشتر بیان شده‌اند استفاده می‌شود. این افزونه موضوعات عمل کردی غالب را در مجموعه ژنی داده شده بر اساس روابط سلسله مراتبی موجود در GO رسم کرده و به‌صورت شبکه‌ای در Cytoscape نشان می‌دهد. برای اجرای این افزونه تنظیمات عبارت بودند از significance level=0.05، ontology file= Biological process، Organism/Annotation= *Homo sapiens*، discard the following evidence=IEA. بقیه تنظیمات بر طبق پیش‌فرض تأیید شد.

بررسی شاخص‌های شبکه:

بعد از مشخص شدن ارتباطات زیستی (Biological process) بین پروتئین‌های موجود در شبکه (۳۸). در مرحله بعد برای تعیین گره‌های شاخص و کلیدی در شبکه فوق الذکر از افزونه Centiscape 2.1 (۳۹) نصب شده بر روی Cytoscape 3.2.1 استفاده شد و شاخص‌های مرکزی شبکه (Degree، Closeness و Betweenness) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج:

جمع‌آوری پروتئین‌های درگیر در سرطان معده:

درنتیجه جستجوی انجام‌شده در NCBI بر اساس معیارهای تعریف شده، از بین بیش از ۳۵۰۰ مقاله استخراج شده حدود ۶۰۰ مقاله اخیراً چاپ شده مورد مطالعه قرار گرفت که از این بین ۶۰ مقاله یافت گردید که در آن‌ها به ۷۲ پروتئین مختلف درگیر در بروز سرطان معده اشاره شده است. پروتئین های استخراج شده از مقالات در جدول یک آورده شده است.

رسم شبکه میان کنشی:

به منظور یافتن پروتئین‌هایی که در سرطان معده مؤثرتر و فعال‌تر (دارای میان کنش بیشتری هستند) درگیر می‌باشند، لازم بود تا شبکه میان کنشی بین آن‌ها رسم شود. روش‌های متنوعی برای این منظور در نرم‌افزار Cytoscape تعبیه شده است ولی با در نظر گرفتن جامعیت پایگاه داده های مورد بررسی و در نظر گرفتن این‌که ارتباطات میان کنشی بین همه پروتئین‌ها اعم از پروتئین‌های ورودی و پروتئین‌هایی که توسط نرم‌افزار تعیین می‌شود نیز موردبررسی قرار گیرد از افزونه MiMI استفاده شد. با استفاده از ۷۲ پروتئینی که در جستجوی مقالات به دست آمد با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape و افزونه MiMI شبکه میان کنشی با ۱۶۷۳ گره (پروتئین) و ۲۱۵۴۸ یال (میان کنش) ایجاد شد.

تعیین زیر شبکه‌ها:

بعد از رسم شبکه میان کنشی لازم بود تا شبکه بزرگ ایجاد شده به زیر شبکه‌هایی تقسیم شود تا بتوان از یک سو محل‌های تجمع پروتئین‌ها که بیانگر شبکه‌هایی با ارتباط نزدیک‌تر به یکدیگر هستند یافت شود و از طرف دیگر توان محاسباتی سخت‌افزار مورد استفاده امکان محاسبات بعدی فراهم شود. به این منظور با از افزونه Allegro MCODE که از اصول محاسبات MCODE (۳۳) با استفاده کمتر از منابع سخت‌افزاری برای تعیین زیر شبکه‌ها استفاده می‌نماید محاسبات انجام شد که نتیجه آن ۲۹ زیر شبکه با امتیازاتی در محدوده ۱۸،۸۵۳ تا ۱ بود (جدول دو نتایج مربوط به کلاستر یک).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱. کدهای Uniprot پروتئین‌های استخراج‌شده از منابع.

O00716	P08069	P21926	P41221	P60484	Q13283	Q92743	Q9Y251	P37059
O00762	P08581	P24941	P42336	P61586	Q13761	Q96EB6	Q9Y6X2	P37275
O43399	P09429	P27695	P42345	P78536	Q14511	Q99626	P04637	P50616
O43915	P10145	P29350	P46013	P98177	Q15063	Q9GZV4	P07992	P51679
P01116	P10635	P30990	P46527	Q00534	Q15554	Q9HBM0	P16220	Q7L099
P04626	P14210	P31749	P46531	Q00653	Q15672	Q9NRD0	P20248	Q8NF37
P05451	P14780	P31751	P49767	Q03135	Q16665	Q9NS71	Q12829	Q9NZQ7
P07737	P16070	P35716	P50281	Q12778	Q6VUC0	Q9NYB0	Q13153	Q9UII2

داده‌های ریزآرایه و بارگذاری در شبکه:

در مرحله ابتدایی جستجو در پایگاه داده Arrayexpress بیش از 280 مجموعه داده شناسایی شد که با اعمال شاخص‌های انتخابی تنها دو دیتاست به دست آمد، E-GEOD-19826 و E-TABM-424. دیتاست E-TABM-424 به علت کم بودن تعداد نمونه‌های مورد بررسی (دو نمونه، یک نمونه توموری یک نمونه نرمال) کنار گذاشته شد بعد از بررسی های کیفی دیتاست E-GEOD-19826 در نرم‌افزار بر خط Arrayanalysis مشخص شد که ۷ اسلاید (GSM495053 به علت داشتن لکه رنگ بر روی اسلاید و GSM495051، GSM495057، GSM495063، GSM495071، GSM495072 و GSM495073 به علت آلودگی با سلول‌های بافت دیگر) فاقد شاخص‌های لازم برای استفاده در آنالیزهای آماری هستند درنتیجه از مجموعه بررسی خارج شدند و مابقی اسلایدها با استفاده از نرم‌افزار GEO2R تعبیه‌شده در GEO مورد بررسی (نرمال‌سازی، آزمون‌های آماری، تصحیح P.value و افزودن شرح نویسی) قرار گرفتند.

بعد از افزودن داده‌های بیانی به گره‌های موجود در شبکه و انجام محاسبات رده‌بندی توسط افزونه jActiveModules با در نظر گرفتن مقادیر adj.P.Val، ۵ زیر شبکه در شبکه اصلی شناسایی شد که زیر شبکه یک آن از ۶۶۳ گره و ۳۵۶۵ یال تشکیل‌شده بود و زیر شبکه دو حاصل از این شبکه شامل ۳۸۶ گره و ۴۱۵۷ یال بود.

بررسی ارتباط عمل کردی بین گره‌ها و تعیین گره‌های کلیدی:

بعد از این‌که مشخص شد در شبکه اصلی قبل و بعد از افزودن داده‌های بیانی چه زیر شبکه‌هایی شناسایی می‌شود لازم بود تا ارتباط عمل کردی و بیولوژیک بین گره‌های موجود در این زیر شبکه‌ها را نیز تعیین نماییم. درنتیجه به‌منظور تعیین ارتباطات بیولوژیک بین گره‌های موجود در زیر شبکه‌ها از افزونه BiNGO استفاده شد که نتیجه اجرای آن بر روی گره‌های موجود در زیر شبکه اول حاصل از jActivemodules در شکل یک آورده شده است (۳۷).

به علت بزرگ بودن شبکه حاصل از BiNGO با تنظیمات پیش‌فرض، سطح معنی‌داری محاسبات به ۰/۰۰۰۱ تغییر داده شد و پس از اجرای BiNGO مشخص شد که این زیر شبکه بیشتر در مسیرهای بیولوژیکی مانند فرایندهای تنظیمی بیولوژیک، انتقال سیگنال، تنظیم فرایندهای سلول و تنظیم مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نقش دارند.

بررسی شاخص‌های شبکه:

هدف از انجام این مرحله این بود که مشخص شود در هر زیر شبکه و در شبکه اصلی کدام گره یا گره‌ها نقش کلیدی را بر عهده‌دارند تا در مراحل بعد بتوان از آن‌ها به‌عنوان مارکرهای تشخیصی استفاده کرد و یا برای آن‌ها ترکیبات شیمیایی با خواص دارویی را پیشنهاد نمود.در بررسی که بر روی معیارهای مرکزی شبکه Degree، Closeness و Betweenness توسط Centiscape انجام گردید نشان داده شد که در شبکه اصلی (با ۱۶۷۳ گره و ۲۱۵۴۸ یال) بالاترین مقادیر این شاخص‌ها به ترتیب برابر هستند با ۴۱۲، ۰/۰۰۰۳۲۴ و ۴۱۷۸۸۸/۲۵۶ که به پروتئین TAF1 اختصاص دارند و با انجام کلاسه‌بندی قبل از افزودن داده بیانی توسط افزونه AllegroMCODE و بعد از افزودن داده بیانی با استفاده از افزونه jActiveModules این محاسبات مجدد انجام شد که درنتیجه آن در زیر شبکه یک حاصل از AllegroMCODE با ۲۱۷ گره، نتایج شاخص های مرکزی به ترتیب برابر بودند با ۷۴، ۰/۰۰۳، ۲۲۶۴۱ و در زیر شبکه دو حاصل از jActiveModules با ۳۸۶ گره، این نتایج برابر بودند با ۱۵۲، ۰/۰۰۱۵۴ و ۶۶۰۸۷/۷۱۹ که همگی به پروتئین TAF1 اختصاص دارند. در بررسی ارتباطات بیولوژیکی و عمل کردی که توسط BiNGO انجام شد مشخص گردید که این پروتئین دارای توانایی اتصال به‌توالی اختصاصی DNA و عمل کرد فاکتور رونویسی است. با بررسی داده بیانی E-GEOD-19826 مشخص شد که این پروتئین در سلول‌های سرطان معده دچار کاهش بیان شده است.

این محاسبات بر روی زیر شبکه یک حاصل از افزونه jActiveModules نیز انجام شد که درنتیجه آن مشخص شد پروتئین HNF4A (Hepatocyte nuclear factor 4, alpha) دارای بالاترین Closeness که نشان‌دهنده بیشترین میزان ارتباط با سایر گره‌های موجود در شبکه و درنتیجه اثرگذاری متقابل این گره است و بالاترین Betweenness که نشان‌دهنده نقش ارتباط دهندگی این گره بین زیر شبکه‌های موجود در شبکه است و درنتیجه نشان‌دهنده نقش تنظیمی این

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۲. نتایج حاصل از AllegroMCODE مربوط به کلاستر یک.

Gene name	cluster ID	Gene chromosome	Network Distance	Node Density	Node Score	Node score Ratio
TAF1	۱	X	۱	۰.۰۱۶۳۹۲۱۹۳	۱۱.۹۵۸۹۸۴۴	۰.۶۰۰۹۱۶۷۰۹
CDK2	۱	۱۲	۰	۰.۰۶۲۵۵۴۱۰۴	۱۳.۵۱۷۲۴۱۴	۰.۶۷۹۲۱۶۲۲۳
VAV1	۱	۱۹	۱	۰.۱۲۵۸۶۶۷۹۱	۱۲.۲۵۵۹۸۳۴	۰.۶۱۵۸۴۰۳۵۴
SOS1	۱	۲	۱	۰.۱۳۴۵۲۸	۱۱.۷۵	۰.۵۹۰۴۱۵۶۳۳
CDK7	۱	۵	۱	۰.۱۴۰۶۴۴۷۲۷	۱۱	۰.۵۵۲۷۲۹۵۲۹
MNAT1	۱	۱۴	۱	۰.۱۴۶۵۱۹۲۰۴	۱۱	۰.۵۵۲۷۲۹۵۲۹
ARHGDIA	۱	۱۷	۱	۰.۱۹۴۰۱۵۷۷۵	۱۳.۶۹۷۲۳۱۸	۰.۶۸۸۲۶۰۴۰۹
ARHGEF7	۱	۱۳	۱	۰.۱۶۸۶۶۱۰۱۸	۱۱.۷۵	۰.۵۹۰۴۱۵۶۳۳
CCNH	۱	۵	۱	۰.۱۵۱۹۲۷۴۳۸	۱۱	۰.۵۵۲۷۲۹۵۲۹
PCNA	۱	۲۰	۱	۰.۱۱۲۵۳۷۹۸۶	۱۳.۵۱۷۲۴۱۴	۰.۶۷۹۲۱۶۲۲۳
AKAP13	۱	۱۵	۱	۰.۱۷۳۷۰۸۴۶	۱۱.۲۴۳۷۵۷۴	۰.۵۶۴۹۷۷۸۸۶
ITSN1	۱	۲۱	۱	۰.۱۸۲۵۳۱۱۲۴	۱۱.۷۵	۰.۵۹۰۴۱۵۶۳۳
VAV3	۱	۱	۱	۰.۱۷۹۷	۱۱.۲۴۳۷۵۷۴	۰.۵۶۴۹۷۷۸۸۶
BCR	۱	۲۲	۱	۰.۱۴۴۰۶۶۹۳۲	۱۳.۰۱۷۸۵۷۱	۰.۶۵۴۱۲۳۰۹۵
TIAM1	۱	۲۱	۱	۰.۱۸۰۰۸۳۶۶۵	۱۱.۲۴۳۷۵۷۴	۰.۵۶۴۹۷۷۸۸۶
VAV2	۱	۹	۱	۰.۱۸۲۲۲۶۳۰۳	۱۱.۲۴۳۷۵۷۴	۰.۵۶۴۹۷۷۸۸۶
ARHGEF6	۱	X	۱	۰.۱۹۶۴۸۰۶۳۳	۱۱.۷۵	۰.۵۹۰۴۱۵۶۳۳
GDI1	۱	X	۱	۰.۲۲۳۸۲۸۲۵	۱۳.۲۶۷۲۱۷۶	۰.۶۶۶۶۵۲۹۹۵
RASGRF1	۱	۱۵	۱	۰.۱۹۰۵۳۸۱۹۴	۱۱.۲۴۳۷۵۷۴	۰.۵۶۴۹۷۷۸۸۶

*به علت تعداد زیاد پروتئین‌های بررسی‌شده، فقط نتیجه ۲۰ پروتئین ابتدایی بعد از طبقه‌بندی نتایج بر اساس cluster ID آورده شده

است.

گره بر روی سایر زیر شبکه‌ها است، نشان می‌دهد این پروتئین نقش کلیدی تری را در این زیر شبکه بازی می‌کند. با بررسی داده بیانی فوق مشخص شد که این پروتئین نیز در سلول‌های سرطانی معده در مقایسه با سلول‌های طبیعی کاهش بیان می‌یابد. نتیجه این بررسی برای شبکه اصلی در جدول سه گزارش‌شده است، نتیجه این محاسبات نشان داد که پروتئین TAF1 در شبکه میان کنشی بدون در نظر گرفتن داده‌های بیانی و HNF4A همراه با TAF1 با در نظر گرفتن داده‌های بیانی از امتیاز بالاتری نسبت به سایر گره‌ها برخوردار هستند.

بحث:

به منظور تعیین پروتئین‌های دارای بیشترین میان کنش و ارتباط دهنده‌ترین پروتئین در شبکه میان کنشی که حاصل از ۷۲ پروتئین به دست‌آمده از بررسی منابع ایجاد شد مشخص گردید که پروتئین TAF1 و HNF4A دارای بیشترین نقش می‌باشند هر یک از این پروتئین‌ها دارای عملکردهای مولکولی و بیولوژیکی متنوعی می‌باشند که بیانگر نقش اثرگذار آن‌ها در فرایندهای مختلف زیستی است. Kimura و همکاران نشان دادند که پروتئین TAF1 از طریق پروتئین P27 می‌تواند باعث القا آپوپتوز شود از آنجا که در انواع مختلف سرطان مانند سرطان معده پروتئین P27 با کاهش بیان همراه می‌شود که آن را به‌عنوان یکی از دلایل فرار سلول‌های سرطانی از القا آپوپتوز توسط ترکیبات ضد سرطان می‌دانند (۴۰, ۴۱)، این کاهش بیان را می‌توان نتیجه سیگنال‌های تحریک‌کننده رشدی دانست که از سایر مسیرهای متأثر از سرطان در جهت تحریک تقسیم سلول القا شده‌اند که منجر به کاهش رونویسی این پروتئین در مرحله G1 می‌شوند (۴۲). Yong و همکاران نشان دادند که در ابتدای تخریب DNA که غلظت ATP پایین است، پروتئین P53 فعال‌شده و پروتئین‌های بیان شونده وابسته به P53 مانند P21 را بیان می‌کند ولی در انتهای شرایط تخریب DNA که غلظت ATP افزایش می‌یابد، TAF1 این افزایش غلظت را حس کرده و با فسفریله کردن P53 باعث غیرفعال شدن آن شده و پروتئین‌هایی که بیان شدنشان وابسته به P53 است نیز بیان نمی‌شوند

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۳. نتایج حاصل از centiscape مربوط به شبکه اصلی.

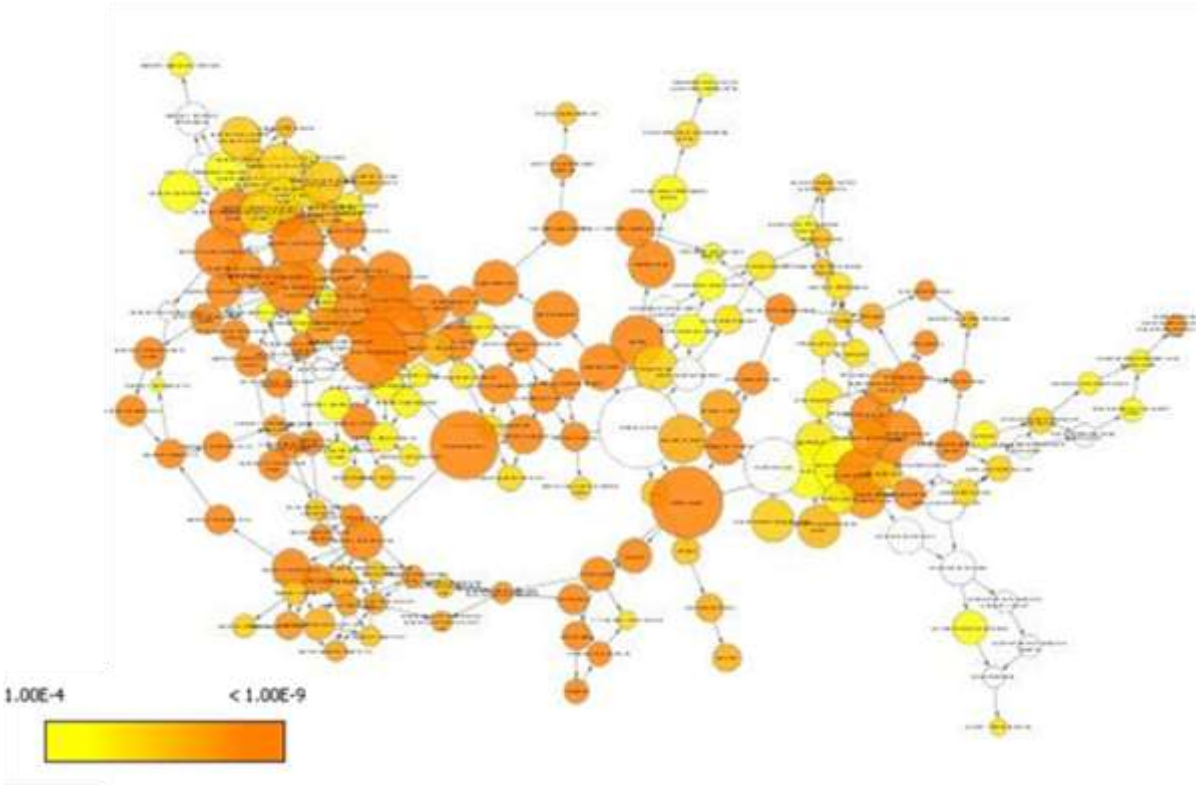
Gene.name	Betweenness unDir	Closeness unDir	Degree unDir
TAF1	۴۱۸۸۷۸.۲۵۶	۰.۰۰۰۳۲۴	۴۱۲
CDK2	۷۹۵۶۵.۰۰۲۹۱	۰.۰۰۰۲۷۰	۱۶۲
VAV1	۲۰۲۲۲.۶۳۹۹۷	۰.۰۰۰۲۴۴	۱۳۰
SOS1	۱۶۶۱۱.۷۲۹۴۸	۰.۰۰۰۲۴۲	۱۲۴
CDK7	۱۳۸۴۹.۴۷۰۳۶	۰.۰۰۰۲۶۰	۱۰۸
MNAT1	۸۵۱۲.۱۱۰۶۱۸	۰.۰۰۰۲۵۹	۱۰۷
ARHGDIA	۶۹۴۹.۳۹۴۱۳۹	۰.۰۰۰۲۳۱	۱۰۷
ARHGEF7	۱۴۴۷۱.۶۸۴۶۶	۰.۰۰۰۲۵۳	۱۰۶
CCNH	۷۹۵۲.۲۱۱۳۵۸	۰.۰۰۰۲۶۰	۱۰۴
PCNA	۱۵۱۷۲.۹۷۲۳۸	۰.۰۰۰۲۵۴	۱۰۰
AKAP13	۱۲۷۲۳.۳۵۰۸۹	۰.۰۰۰۲۴۰	۱۰۰
ITSN1	۶۹۸۴.۴۷۴۰۶۳	۰.۰۰۰۲۴۳	۱۰۰
VAV3	۴۷۲۳.۳۶۳۳۹	۰.۰۰۰۲۲۴	۹۹
BCR	۱۷۷۷۳.۶۴۲۲۱	۰.۰۰۰۲۵۴	۹۸
TIAM1	۸۹۵۸.۷۴۲۴۶۱	۰.۰۰۰۲۳۹	۹۸
VAV2	۴۰۵۹.۶۰۳۱۴۶	۰.۰۰۰۲۲۵	۹۸
ARHGEF6	۳۱۶۹.۷۷۶۰۸۵	۰.۰۰۰۲۲۶	۹۷
GDI1	۶۸۲۷.۲۵۴۱۰۳	۰.۰۰۰۲۳۸	۹۶
RASGRF1	۸۵۶۹.۹۲۴۳۶۳	۰.۰۰۰۲۳۷	۹۵

*به علت تعداد زیاد پروتئین‌های بررسی شده، فقط نتیجه ۲۰ پروتئین ابتدایی بعد از طبقه‌بندی نتایج بر اساس Degree unDir آورده شده است.

(۴۳)، این‌گونه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که در سلول‌های سرطانی به علت وجود این مکانیسم با وجود اینکه خسارت همچنان باقی است، P53 طبیعی غیرفعال شده و امکان ایجاد خسارت‌های بیشتر افزایش می‌یابد و از طرف دیگر با کاهش P27 امکان القا آپوپتوز نیز کاهش می‌یابد (۴۰, ۴۴-۴۶). که تمامی این رویدادها در کنترل TAF1 می باشد پس می توان اثرگذاری این پروتئین در پیشرفت سرطان را به وضوح مشاهد نمود، ولی از آنجا که این پروتئین یکی از فاکتورهای عمومی رونویسی می باشد در نتیجه مهار دارویی یا سرکوب رونویسی آن منجر به مرگ سلولی در همه سلول ها خواهد شد، درنتیجه نمی تواند هدف درمانی و یا مارکر تشخیصی مناسبی باشد.

بعد از افزودن داده‌های بیانی به شبکه موردبررسی و انجام کلاسه بندی توسط افزونه jActiveModules ۵ زیر شبکه حاصل شد که بعد از بررسی شاخص‌های مرکزی در زیر شبکه یک، پروتئین HFN4A (Hepatocyte nuclear factore 4 alpha) که یکی از پروتئین‌های اختصاصی اکثر بافت‌های دستگاه گوارش است و این پروتئین همراه با پروتئین‌هایی مانند IFABP، HNF1β، albumin، surfactant protein C، gastric H+/K+ ATPase در تمایز نهایی بافت اندودرم جنینی به بافت معده نقش بازی می‌کنند (۴۷)، به عنوان پروتئین کلیدی شناسایی شد. walesky و همکاران نشان دادند که در صورت حذف mRNA این ژن در سلول‌های کبدی میزان تقسیم این سلول‌ها افزایش یافته و این سلول‌ها در صورت مجاورت با دی اتیل نیتروزآمین (diethylnitrosamine) مستعد توموری شدن می‌شوند (۴۸). Bolotin و همکاران نیز نشان داد که در صورت حذف mRNA ژن HNF4A توسط siRNA در رده سلولی HepG2 بیان بیش از ۲۴۰ ژن که در فرایندهای مختلفی مانند انتقال پیام، پاسخ ایمنی، پاسخ استرس، آپوپتوز، ساختار سلولی و مسیرهای وابسته به سرطان نقش دارند تحت تأثیر قرار می گیرد (۴۹). Jung و همکاران نشان دادند که پروتئین HNF4A در رده های سلول‌های سرطانی که با متفورمین تیمار شده بودند از طریق مسیر سیگنال دهی Wnt و پروتئین‌های AMPK و LKB1 که در اثر مجاورت با متفورمین دچار افزایش بیان می‌شوند، کاهش بیان یافته و درنتیجه آن

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]



شکل ۱ نتیجه حاصل از BiNGO انجام‌شده بر روی زیر شبکه یک حاصل از jactivemodule. اندازه دوایر بیانگر تعداد نسبی پروتئین درگیر در عملکرد مشخص‌شده است. شدت رنگ مقدار p.value محاسبه شده برای آن عملکرد را بیان می‌نماید که در دامنه مقیاس مشخص شده قرار دارد. دوایر سفیدرنگ بیانگر p.value با مقادیر کمتر از آستانه پایین این مقیاس می‌باشند.

سرعت رشد تومور کاهش می‌یابد (۵۰). David و همکاران نیز نشان دادند که پروتئین HFN4A که در مسیر کنترل متابولیسم نقش دارد توسط مسیر سیگنال دهی AMPK/LKB1 سرکوب می‌شود (۵۱).

بررسی ساختار ژنی این پروتئین (NG_009818.1) نشان داد که در اینترون شماره پنج آن یک miRNA وجود دارد که در مطالعات اخیر به اثرگذاری آن در بروز سرطان معده اشاره شده است (۵۲, ۵۳). از نتایج به دست آمده در مطالعات بیان شده می توان این طور نتیجه گرفت که این پروتئین در سطح بیان دارای اثر مهار کنندگی سرطان بوده ولی در سطح پروتئین دارای اثر فعال کنندگی سرطان می باشد در نتیجه مهار این پروتئین در سطح پروتئین می تواند یک هدف مناسب برای کنترل رشد در سلول های سرطانی معده باشد. در مطالعه‌ای که بر روی داده بیانی مرتبط با سرطان معده استخراج شده از GEO انجام شد نشان داده شد که این پروتئین در سرطان معده در سطح بیان ژن با مقدار کمی کاهش مواجه می‌شود.

از آنجا که سلول‌های سرطانی به منظور تأمین نیازهای تکثیری شان به مقادیر بالایی از انرژی احتیاج دارند و گلوکز به‌عنوان سریع‌ترین منبع انرژی در دسترس این سلول‌ها محسوب می‌شود، به علت متابولیسم بالا غلظت اکسیژن در این سلول‌ها کاهش‌یافته درنتیجه گلوکز جذب شده را در مسیر گلیکولیز استفاده می‌کنند (۵۴). Graham و همکاران نیز نشان دادند که در صورت ایجاد فقر گلوکز برای سلول‌های سرطانی می‌توان باعث مرگ آن‌ها شد (۵۵)، که این امر نتیجه افزایش میزان مصرف انرژی در سلول های سرطانی است پس می‌توان نتیجه گرفت که این تغییر درنتیجه سرطانی شدن سلول‌های طبیعی ایجاد می‌شود درنتیجه اگر بتوان مسیر کاهش بیان این پروتئین و یا مهار شدن آن از مسیر AMPK را القا کرد (مکانیسم اثر متفورمین) می‌توان انتظار داشت تولید گلوکز در سلول‌های کبدی و متعاقب آن در پلاسمای خون کاهش‌یافته درنتیجه گلوکز کمتری در اختیار سلول‌های سرطانی قرارگرفته و انرژی لازم موجود در اختیار این سلول‌ها کاهش یابد که از یک طرف باعث افزایش اثرگذاری داروهای ضد سرطانی شده و از طرف دیگر سرعت رشد این سلول‌ها را کاهش دهد و یا باعث مرگ آن ها شود و همان‌طور که اشاره شد TAF1 با تشخیص افزایش غلظت ATP باعث غیرفعال شدن P53 می‌شود که در صورت مهار HNF4A و کاهش تولید گلوکز این فرایند در زمان طولانی‌تری رخ‌داده و سلول زمان بیشتری برای ترمیم یا آپوپتوز خواهد داشت.

در مطالعه‌ای که توسط Green و همکاران انجام شد نشان داد که پروتئین های HNF4A از طریق سه پروتئین TAF9، TAF6 و TBP دارای نقش تنظیمی مثبت بر روی TAF1 است (۵۶). در مطالعه Alpern و همکاران نشان داده شد که در سلول‌های کبدی HNF4A و TAF4 برای بلوغ سلول‌های جنینی به سلول‌های کبدی ضروری هستند (۵۷). در

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

مطالعه‌ای که Shen و همکاران بر روی سلول‌های کارسینومای کبدی (Hepatocellular carcinoma) انجام دادند نشان داده شد که در این رده از سلول‌ها بیان HNF4A کاهش یافته که این امر مسئول متاستاز این رده از سلول‌ها است (۵۸، ۵۹). TAF1 و TAF4 به همراه ۱۴ پروتئین دیگر ساختمان TFIID را در کمپلکس شروع رونویسی تشکیل می‌دهند. در سلول‌های بافت طبیعی معده نیز این میان کنش وجود دارد که نقش آن در تکامل این بافت است ولی در بافت سرطانی کاهش بیان HNF4A باعث کاهش تکامل و تمایز سلول‌های توموری بافت معده و از طرفی کاهش آپوپتوز این سلول‌ها می‌شود که در صورت بیان شدن اشتباه سایر پروتئین‌هایی که در تمایز به سایر رده‌های سلولی نقش دارند می‌توانند منجر به ایجاد شرایط مناسب برای متاستاز این سلول‌ها به سایر بافت‌ها شوند.

مقایسه بررسی صورت گرفته با مطالعات مشابه (۶۰-۶۲) نشان می دهد که الگوریتم طراحی شده دارای اختصاصیت بالایی است چرا که از یک طرف از ورود ژن های بسیار زیاد غیر مرتبط به مطالعه جلوگیری کرده و از طرف دیگر دید جامعی نسبت به موضوع مورد بررسی در اختیار ما قرار می دهد.

نتیجه‌گیری:

در این مطالعه سعی شده است بر پایه یافته‌های تحقیقاتی و سیستمهای محاسباتی، الگوریتمی جهت تعیین پروتئین‌های کلیدی و بررسی میان کنش‌های مؤثر بین آن‌ها در انواع بیماری های پیچیده طراحی شود.

در این بررسی سرطان معده، که مثالی از بیماریهایی با الگوی ژنتیکی نامشخص است، در نظر گرفته شده و با رسم شبکه میانکنشی پروتیینها در این بیماری، گره های شاخص معرفی و نقش و تأثیر احتمالی آن‌ها در این بیماری تعیین شد.

پروتیین *HNF4A* به عنوان هدف درمانی در این بیماری شناخته شد و با توجه به نقش اساسی این پروتیین در بیان بیش از ۲۴۰ ژن که در فرایندهای مختلفی از جمله انتقال پیام، پاسخ ایمنی، پاسخ استرس، آپوپتوز، ساختار سلولی و مسیرهای وابسته به سرطان نقش دارند، انتظار میرود که مهار این پروتیین بتواند در کنترل تقسیم یا رشد سلولهای سرطانی مثمر ثمر باشد .

با توجه به حساسیت بالای این روش در خصوص معرفی کاندیدهای پروتئینی ویژه، امید است گشایش راهی باشد در رسیدن به اهداف درمانی اختصاصی‌تر و معرفی مارکرهای تشخیصی بالقوه در جهت درمان بیماریهای صعب العلاجی چون سرطان.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان از مسئولین بخش بیوانفورماتیک پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری به جهت در اختیار گذاشتن امکانات این بخش قدردانی به عمل می‌آورند.

منابع:

1.Cancer IAfRo. World cancer report 2014. Geneva: WHO 2014.
2.Compare D, Rocco A, Nardone G. Risk factors in gastric cancer. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010;14(4): 302-308.
3.Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. Journal of surgical oncology 2013; 107(3): 230-236.
4.Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World journal of gastroenterology: WJG 2006; 12(3): 354-362.
5.Wroblewski LE, Peek RM, Wilson KT. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clinical microbiology reviews. 2010;23(4):713-39.
6.John R, Ross H. The global economic cost of cancer. American Cancer Society 2010.
7.Saito T, Kondo C, Shitara K, Ito Y, Saito N, Ikehara Y, et al. Comparison of intratumoral heterogeneity of HER2 expression between primary tumor and multiple organ metastases in gastric cancer: Clinicopathological study of three autopsy cases and one resected case. Pathology international 2015.
8.Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Modern Pathology. 2012;25(5):637-50.
9.Starzynska T, Bromley M, Ghosh A, Stern PL. Prognostic significance of p53 overexpression in gastric and colorectal carcinoma. British journal of cancer 1992; 66(3): 558.
10.Fenoglio-Preiser C, Wang J, Stemmermann G, Noffsinger A. TP53 and gastric carcinoma: a review. Human mutation 2003; 21(3): 258-270.
11.Azarhoush R, Keshtkar AA, Amiriani T, Kazemi-Nejad V. Relationship between p53 expression and gastric cancers in cardia and antrum. Arch Iran Med 2008; 11(5): 502-506.
12.Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use. Cold Spring Harbor perspectives in biology 2010; 2(1): a001008.
13.Muller PA, Vousden KH. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities. Cancer cell 2014; 25(3): 304-317.
14.Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. Science 2015; 347(6220): 1260419.
15.Kim O, Yoon JH, Choi WS, Ashktorab H, Smoot DT, Nam SW, et al. Gastrokine 1 inhibits gastrin-induced cell proliferation. Gastric Cancer 2015: 1-11.
16.Mao W, Chen J, Peng T-L, Yin X-F, Chen L-Z, Chen M-H. Role of trefoil factor 1 in gastric cancer and relationship between trefoil factor 1 and gastrokine 1. Oncology reports 2012; 28(4): 1257-1262.
17.Choi BJ, Yoon JH, Choi WS, Kim O, Nam SW, Lee JY, et al. GKN1 and miR-185 are associated with CpG

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

island methylator phenotype in gastric cancers. Molecular & Cellular Toxicology 2013; 9(3): 227-233.
18.Xing R, Li W-M, Cui J-T, Xia N, Lu Y-Y. GKN1 Inhibits Cell Invasion in Gastric Cancer by Inactivating the NF-kappa B Pathway. Discovery medicine 2015; 19(103): 65-71.
19.Chang S, Gao L, Yang Y, Tong D, Guo B, Liu L, et al. miR-145 mediates the antiproliferative and gene regulatory effects of vitamin D3 by directly targeting E2F3 in gastric cancer cells. Oncotarget 2015; 6(10): 7675-785.
20.Gonzalez MW, Kann MG. Chapter 4: Protein interactions and disease. PLoS Comput Biol 2012; 8(12): 002819.
21.Kann MG. Protein interactions and disease: computational approaches to uncover the etiology of diseases. Briefings in bioinformatics 2007; 8(5): 333-346.
22.Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei-Tavirani M, Goliaei B, Peyvandi AA. Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench 2014; 7(1): 17.
23.Zhou X, Menche J, Barabási A-L, Sharma A. Human symptoms–disease network. Nature communications 2014; 5.
24.Barabási A-L, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. Nature Reviews Genetics 2011; 12(1): 56-68.
25.Lin W-c, Kao H-W, Robinson D, Kung H-J, Wu C-W, Chen H-C. Tyrosine kinases and gastric cancer. Oncogene 2000; 19(49): 5680-5689.
26.Gottlieb E, Tomlinson IP. Mitochondrial tumour suppressors: a genetic and biochemical update. Nature Reviews Cancer 2005; 5(11): 857-866.
27.Milacic M, Haw R, Rothfels K, Wu G, Croft D, Hermjakob H, et al. Annotating cancer variants and anti-cancer therapeutics in reactome. Cancers 2012; 4(4): 1180-1211.
28.Croft D, Mundo AF, Haw R, Milacic M, Weiser J, Wu G, et al. The Reactome pathway knowledgebase. Nucleic acids research 2014; 42(D1): 472-477.
29.Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic acids research 2000; 28(1): 27-30.
30.Bader GD, Betel D, Hogue CW. BIND: the biomolecular interaction network database. Nucleic acids research 2003; 31(1): 248-250.
31. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome research. 2003;13(11):2498-504.
32.Gao J, Ade AS, Tarcea VG, Weymouth TE, Mirel BR, Jagadish H. Integrating and annotating the interactome using the MiMI plugin for cytoscape. Bioinformatics 2009; 25(1): 137-138.
33.Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. BMC bioinformatics 2003; 4(1): 2.
34.Eijssen LM, Jaillard M, Adriaens ME, Gaj S, de Groot PJ, Müller M, et al. User-friendly solutions for microarray quality control and pre-processing on ArrayAnalysis. org. Nucleic acids research 2013; 41(W1): W71-W6.
35.Ideker T, Ozier O, Schwikowski B, Siegel AF. Discovering regulatory and signalling circuits in molecular interaction networks. Bioinformatics. 2002;18(suppl 1):S233-S40.
36.Saito R, Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, Wang P-L, Lotia S, et al. A travel guide to Cytoscape plugins. Nature methods 2012; 9(11): 1069-1076.
37.Maere S, Heymans K, Kuiper M. BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of gene ontology categories in biological networks. Bioinformatics 2005; 21(16): 3448-3449.
38.Wu G, Feng X, Stein L. Research a human functional protein interaction network and its application to cancer data analysis. Genome Biol 2010;11:R53.
39.Scardoni G, Petterlini M, Laudanna C. Analyzing biological network parameters with CentiScaPe. Bioinformatics 2009; 25(21): 2857-2859.
40.Wiksten J-P, Lundin J, Nordling S, Kokkola A, von Boguslawski K, Haglund C. The prognostic value of p27 in gastric cancer. Oncology 2002; 63(2):180-184.
41.Kimura J, Nguyen ST, Liu H, Taira N, Miki Y, Yoshida K. A functional genome-wide RNAi screen identifies TAF1 as a regulator for apoptosis in response to genotoxic stress. Nucleic acids research 2008; 36(16): 5250-5259.
42.Sa G, Stacey DW. P27 expression is regulated by separate signaling pathways, downstream of Ras, in each cell cycle phase. Experimental cell research 2004; 300(2): 427-439.
43.Wu Y, Lin JC, Piluso LG, Dhahbi JM, Bobadilla S, Spindler SR, et al. Phosphorylation of p53 by TAF1 inactivates p53-dependent transcription in the DNA damage response. Molecular cell 2014; 53(1): 63-74.
44.Nacusi LP, Sheaff RJ. Akt1 sequentially phosphorylates p27kip1 within a conserved but non-canonical region. Cell division 2006; 1(1): 11.
45.Wander SA, Zhao D, Slingerland JM. p27: a barometer of signaling deregulation and potential predictor of response to targeted therapies. Clinical Cancer Research 2011; 17(1): 12-18.
46.Calik M, Demirci E, Altun E, Calik I. Clinicopathological importance of Ki-67, p27, and p53 expression in gastric cancer. Turkish journal of medical sciences 2015; 45(1): 118-128.
47.Grapin-Botton A. Endoderm specification. In: Schier AF, editor. StemBook, ed: The Stem Cell Research Communit 2008.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]

48.Walesky C, Edwards G, Borude P, Gunewardena S, O'Neil M, Yoo B, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 alpha deletion promotes diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rodents. Hepatology 2013; 57(6): 2480-2490.
49.Bolotin E, Liao H, Ta TC, Yang C, Hwang-Verslues W, Evans JR, et al. Integrated approach for the identification of human hepatocyte nuclear factor 4α target genes using protein binding microarrays. Hepatology 2010; 51(2): 642-653.
50.Jung HR, Chang HR, Seo H-H, Lemos R, Park HS, Liang H, et al. Metformin increases AMPK {alpha} activity by inhibition of AMPK {alpha} and cell cycle proliferation in Asian gastric cancer. Cancer Research 2013; 73(8 Supplement): 5534.
51.Shackelford DB, Shaw RJ. The LKB1–AMPK pathway: metabolism and growth control in tumour suppression. Nature Reviews Cancer 2009; 9(8): 563-575.
52.Caldeira J, Simões-Correia J, Paredes J, Pinto MT, Sousa S, Corso G, et al. CPEB1, a novel gene silenced in gastric cancer: a Drosophila approach. Gut 2012; 61(8): 1115-1123.
53.Pei L, Zhou M, Tang Z, Zhou E, Xie P, Yi W. MicroRNA-3646 promotes cell proliferation, migration and invasion by targeting RhoA in breast cancer. Int J Clin Exp Pathol 2017; 10(1): 61-71.
54.Annibaldi A, Widmann C. Glucose metabolism in cancer cells. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care 2010; 13(4): 466-470.
55.Graham NA, Tahmasian M, Kohli B, Komisopoulou E, Zhu M, Vivanco I, et al. Glucose deprivation activates a metabolic and signaling amplification loop leading to cell death. Molecular systems biology 2012; 8(1): 589.
56.Green VJ, Kokkotou E, Ladias JA. Critical structural elements and multitarget protein interactions of the transcriptional activator AF-1 of hepatocyte nuclear factor 4. Journal of Biological Chemistry 1998; 273(45): 29950-29957.
57.Alpern D, Langer D, Ballester B, Le Gras S, Romier C, Mengus G, et al. TAF4, a subunit of transcription factor II D, directs promoter occupancy of nuclear receptor HNF4A during post-natal hepatocyte differentiation. Elife 2014; 3: e03613.
58.Shen H, Zhong F, Zhang Y, Yu H, Liu Y, Qin L, et al. Transcriptome and proteome of human hepatocellular carcinoma reveal shared metastatic pathways with significant genes. Proteomics. 2015.
59.Hao N-B, Tang B, Wang G-Z, Xie R, Hu C-J, Wang S-M, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) upregulates heparanase expression via the PI3K/Akt/NF-κB signaling pathway for gastric cancer metastasis. Cancer letters 2015; 361(1): 57-66.
60.Hu K, Chen F. Identification of significant pathways in gastric cancer based on protein-protein interaction networks and cluster analysis. Genetics and molecular biology 2012; 35(3): 701-708.
61.Jiang B, Li S, Jiang Z, Shao P. Gastric Cancer Associated Genes Identified by an Integrative Analysis of Gene Expression Data. BioMed Research International 2017; 2017.
62.Attarha S, Andersson S, Mints M, Souchelnytskyi S. Individualised proteome profiling of human endometrial tumours improves detection of new prognostic markers. British journal of cancer 2013; 109(3): 704-713.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-16]