Advances in Cognitive Sciences
Vol 23, No. 2, Summer 2021
Research Article
Pages 85-102

Bioinformatics analysis of gene expression profile in women with major depressive disorder

Farnaz Esmaeili[1], Samaneh Zolghadri[2*]

1. MSc Student of Genetics, Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran
2. Assistant Professor of Biophysics, Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran

Recieved: 12 Dec. 2020
Revised: 12 Apr. 2021
Accepted: 26 Apr. 2021

Keywords
Major depressive disorder
Bioinformatics
Key genes
Gene expression
Microarray

Corresponding author
Samaneh Zolghadri, Department of Biology, Jahrom Branch, Islamic Azad University, Jahrom, Iran

Email: Szjahromi@yahoo.com

doi.org/10.30514/icss.23.2.7

Abstract

Introduction: Major depressive disorder (MDD) is a mental disorder occurring in women twice as much as men. In both sexes, the average age of people with MDD is roughly 25 years. Family, twin, and epidemiological studies all point to the multifactorial and polygenetic characteristics of the psychiatric traits of major depressive disorder. The present study aimed to screen genes related to the pathogenesis of major depressive disorder by bioinformatics.

Methods: Two hundred twenty-three different genes (DEGs) were expressed by comparing female patient samples with controls by TAC screening software using GSE98793 microarray data from the GEO database. Hub genes were screened via STRING and Cytoscape, followed by KEGG enrichment analysis.

Results: According to the obtained results, comparing female patients with control of 103 genes showed increased expression and 120 genes identified as decreased expression. The results of KEGG and panther pathway enrichment analysis comparing female patient samples with control showed that DEGs are mainly in the HIF-1 signaling pathway, FOXO signaling pathway, Th-17 cell differentiation pathway, pathway PI3K-Akt signaling, programmed cell death pathway (Ferptosis), and purine synthesis pathway were important. The results of this study revealed that IGF1R and ATM genes with increased expression and GMPS genes with decreased expression for women with this disease could also be beneficial for therapeutic purposes.

Conclusion: The key genes obtained by microarray analysis provide essential clues for revealing the molecular mechanism and could be suitable and new candidates for future studies on major depression as well as optimization of treatment methods.

Citation: Esmaeili F, Zolghadri S. Bioinformatics analysis of gene expression profile in women with major depressive disorder. Advances in Cognitive Sciences. 2021;23(2):85-103.

Extended Abstract

Introduction

Major depressive disorder (MDD) is a mental disorder occurring in women twice as much as men. In both sexes, the average age of people with MDD is about 25 years. Family, twin, and epidemiological studies all point to the multifactorial and polygenetic characteristics of the psychiatric traits of major depressive disorder. In recent years, many efforts have been made to identify biomarkers for diagnosing, preventing, and treating depression.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

Bioinformatics is a new science that uses computers, computer software, and databases to try to answer biological questions, especially in the cellular and molecular fields, proteins, and genes. In this way, biological networks analysis is widely used to calculate and model intracellular interactions to identify cellular mechanisms. A biological network is any type of network that can depict a biological system. Biological networks can be used at three levels of the genome, transcriptome and proteome, to identify biological markers associated with various diseases. In the present study, expression data related to major depressive disorder were extracted and used to identify key genes of the disease, gene networks, and related metabolic pathways of major depressive disorder by bioinformatics.

Methods

By referring to the GEO database (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) and searching for the expression profile of MDD-related data, the data were extracted with the access number GSE98793 and the platform number GPL570 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array) in CEL format. The DEGs were determined by using Affymetrix Transcriptome Analysis Console (TAC), following the software guidelines. The adjusted P-values (adj. P) and Benjamini and Hochberg false discovery rate were applied to balance between discoveries of statistically significant genes. Two hundred twenty-three different genes (DEGs) were expressed by comparing female patient samples with controls by TAC software. LogFC (fold change) >2 and adj. P-value <0.05 were considered statistically significant. In order to obtain the biological function and signaling pathways of DEGs, EnrichR (http://david.ncifcrf.gov) was used to GO annotation and KEGG pathways enrichment of DEGs. P<0.05 was considered statistically significant. The top 100 genes of DEGs were used for gene set enrichment analysis. EnrichR is a web-based gene function enrichment analysis software. It can provide a comprehensive set of functional annotation information of genes and proteins. GO annotation is a main bioinformatics tool to annotate genes and analyze the biological process of DEGs. KEGG is a database resource for understanding high-level functions and biological systems from large-scale molecular datasets generated by high-throughput experimental technologies.

The protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes http://string-db.org) online database alongside Cytoscape software, followed by identifying hub genes.

The STRING database was used to obtain the predicted interactions to gain the interaction between DEGs. The STRING database constructed the PPI network of DEGs in the current study. The interaction with a combined score >0.7 was considered statistically significant. The visualization of the PPI network was used by Cytoscape software and Gephi. Besides, Cytoscape software (version 3.6.1), which can display molecular interaction networks, is an open-source bioinformatics software platform. Accordingly, protein-protein interaction networks of key hub genes were obtained from Gephi software.

Results

According to the obtained results, comparing female patients with control of 103 genes showed increased expression, and 120 genes identified as decreased expression. In women with depressive disorder, ATM, IGF1R, BCBP2, VHL, and EIF4G2 genes were highly expressed hub genes of a gene network, GMPS, PPP2R1A LCK, and HSP90AB1 gene was as hub genes of low-expressed genes network. The results of KEGG and panther pathway enrichment analysis comparing female patient samples with control showed that DEGs are mainly in the HIF-1 signaling pathway, FOXO signaling pathway, Th-17 cell differentiation pathway, pathway PI3K-Akt signaling, programmed cell death pathway (Ferptosis), and

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

purine synthesis pathway were important.

Conclusion

According to the specific study of women with depression with healthy women and finding different differential genes and different pathways in this group, it can be concluded that for women with this disease, IGFIR and ATM gene with increased expression and GMPS gene. IGF1R gene encodes the insulin-like growth factor receptor. Increased expression of insulin-like growth factors has a direct effect on the development of major depression. The ATM gene is involved in the p53 signaling pathway. Due to the function of this gene in apoptosis, it can be indirectly associated with depression. GMP signaling cascade is also expressed in the brain. The activity of this pathway is involved in learning and memory processes. Further studies have shown that the cGMP cascade in the brain acts as an antidepressant. The HIF signaling pathway is one of the pathways that were jointly identified through both KEGG and Panther databases in relation to the increase in gene expression in depressed women compared to healthy women in this study. In the future, this pathway can be studied with more confidence in depression in women for diagnostic and therapeutic purposes. Therefore, regarding the key genes obtained by microarray analysis and MDD DEGs and interpretation of their function, some genes showed significant differences in expression in people with depression compared to healthy individuals that their association with major depression has not been reported in previous studies. The results of this study showed that IGF1R and ATM genes with increased expression and GMPS genes with decreased expression for women with this disease could also be a good option for therapeutic purposes. These genes could be suitable and new candidates for future studies on major depression, as well as the optimization of treatment methods. The effective pathways identified in the present study were primarily involved in the brain pathways. In addition, dysfunction of one part of the brain causes depression. The key genes involved in this disease are influential in several diseases, which leads to people with this disease have an increased risk of developing other diseases. Bioinformatics examines the link between these genes, depression, and other diseases. Accordingly, these genes provide essential clues for revealing the molecular mechanism and could be suitable and new candidates for future studies on major depression, as well as the optimization of treatment methods.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The authors of this research declared that there are no data fabrications and falsifications or data manipulation in their submitted article, and all authors have observed the research ethics. The authors have cited any source in this study.

Authors' contributions

Farzaneh Esmaeili planned and designed the experiments, performed them out, analyzed the data, produced figures, and tables contributed literature review, authored and reviewed drafts of the article, and approved the final manuscript. Samaneh Zolghadri is the corresponding author that reviewed drafts of the article and approved the final manuscript.

Funding

This research has no financial support and has been done at personal expense.

Acknowledgments

We are grateful to the Vice-Chancellor of the Islamic Azad University of Jahrom for conducting this research.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

مجله تازه‌های علوم شناختی
دوره ۲۳، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۰
مقاله پژوهشی
صفحات ۱۰۲-۸۵

تحلیل بیوانفورماتیکی نیم‌رخ بیان ژن در زنان دارای اختلال افسردگی اساسی

فرناز اسماعیلی[۱]، سمانه ذوالقدری[۲*]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد جهرم، فارس، ایران
۲. استادیار بیوفیزیک، گروه زیست‌شناسی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، فارس، ایران

دریافت: ۱۳۹۹/۰۹/۲۲
اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۰۱/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۰۶

واژه‌های کلیدی
اختلال افسردگی اساسی
بیوانفورماتیک
ژن‌های کلیدی
بیان ژن
ریزآرایه

نویسنده مسئول
سمانه ذوالقدری، استادیار بیوفیزیک، گروه زیست‌شناسی، واحد جهرم، دانشگاه آزاد اسلامی، جهرم، فارس، ایران
ایمیل: Szjahromi@yahoo.com

doi.org/10.30514/icss.23.2.7

چکیده

مقدمه: اختلال افسردگی اساسی، یک اختلال روانی است که در زنان دو برابر مردان رخ می‌دهد. در هر دو جنس، میانگین سن مبتلایان به اختلال افسردگی اساسی حدود ۲۵ سال است. مطالعات خانوادگی و دوقلویی و اپیدمیولوژیک همه به ویژگی‌های چندعاملی و چندژنی صفات روان‌پزشکی اختلال افسردگی اساسی اشاره دارند. هدف از این مطالعه، غربال‌گری ژن‌های مرتبط با بیماری‌زایی اختلال افسردگی اساسی توسط بیوانفورماتیک بود.

روش کار: با استفاده از داده‌های ریزآرایه GSE98793 از پایگاه داده GEO، ۲۲۳ ژن متفاوت بیان شده (DEGs) از مقایسه نمونه‌های زن بیمار با کنترل توسط نرم‌افزار TAC به دست آمد. ژن‌های Hub از طریق STRING و Cytoscape و سپس روش غنی‌سازی KEGG غربال‌گری شدند.

یافته‌ها: در مقایسه نمونه‌های زن بیمار با گروه کنترل ۱۰۳ ژن افزایش بیان و ۱۲۰ ژن کاهش بیان نشان دادند. نتایج تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مسیر KEGG و panther از مقایسه نمونه‌های زن بیمار با گروه کنترل نشان داد که DEGها عمدتاً در مسیر سیگنال‌رسانی HIF-1، مسیر سیگنال‌رسانی FOXO، مسیر تمایز سلول‌های Th-17، مسیر سیگنال‌رسانی PI3K-Akt، مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (فروپتوزیز) و مسیر سنتز پورین‌ها مهم بودند. نتایج این مطالعه نشان داد که ژن‌های IGF1R و ATM با افزایش بیان و ژن GMPS با کاهش بیان برای زنان این بیماری نیز می‌تواند گزینه مناسبی جهت اهداف درمانی باشند.

نتیجه‌گیری: ژن‌های کلیدی که با تجزیه و تحلیل داده‌های ریزآرایه در مطالعه حاضر به دست آمد، سرنخ‌های مهمی برای آشکار کردن ساز و کار مولکولی و درمان هدفمند بالینی افسردگی در زنان فراهم می‌کند.

مقدمه

افسردگی نوعی اختلال خلقی جدی همراه با علائمی شدید است که روی احساسات، افکار و زندگی روزانه شخص اثر می‌گذارد (۱). انواع مختلفی از افسردگی وجود دارد که افسردگی اساسی (Major Depressive Disorder) شایع‌ترین نوع افسردگی می‌باشد که با نام کوتاه MDD نیز شناخته می‌شود که با دوره‌های طولانی مدت از احساسات منفی، خلق پایین، احساس پوچی، بی‌ارزشی، ناامیدی و خستگی همراه است و می‌تواند زمینه‌ساز خودکشی شود (۲). اختلال افسردگی اساسی ۱۶/۱ درصد از افراد جهان را در بر می‌گیرد (۲)، که میزان شیوع این بیماری در خانم‌ها به نسبت مردان بیشتر است (۳).

بیوانفورماتیک (Bioinformatic) علم نوینی است که در آن با استفاده از رایانه، نرم‌افزارهای رایانه‌ای و بانک‌های اطلاعاتی سعی می‌گردد تا به مسائل بیولوژیکی به خصوص در زمینه‌های سلولی و ملکولی، پروتئین‌ها

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

و ژن‌ها پاسخ داده شود (۴). در این زمان با پیشرفت چشم‌گیر تکنولوژی اطلاعات و کاربرد آن در زمینه‌های مختلف، به نظر رسید که ادغام دو علم بیوانفورماتیک و ژنتیک می‌تواند راه‌گشا باشد. به این ترتیب، حدود اوایل سال ۱۹۷۵ بود که رشته بیوانفورماتیک با هدف استفاده از روش‌های مدیریت سیستم‌های «داده» در مطالعات بیولوژیک شکل گرفت. حجم بالای اطلاعات و پردازش آنها وجود رایانه‌های پیشرفته‌تر را می‌طلبید تحلیل داده‌ها و نتیجه‌گیری منطقی از آنها حضور علم آمار را در این رشته رقم زد. به این ترتیب علم بیوانفورماتیک به عنوان یک تخصص میان‌رشته‌ای با ادغام زیست‌شناسی، ریاضیات (به ویژه آمار)، علوم رایانه و فناوری اطلاعات ایجاد شد (۵).

با توجه به وراثت‌پذیری بالای این بیماری، خوش‌بینی وجود دارد که روش‌های ژنتیک مولکولی، ژن مرتبط را آشکار کند. متاسفانه، شناسایی ژن و شناسایی محل ژن روی کروموزوم، کار فشرده و سختی است (۶). اولین مطالعات در رابطه با نقش ژنتیک در اختلالات روانی بیش از ۷۰ سال پیش روی دوقلوهای همسان و ناهمسان با اختلالات روانی انجام شد (۶). در اولین پژوهش جامع برای پیدا کردن ریشه ژنتیکی این بیماری از روش Linkage استفاده شد (۷).

وقتی تنوع ژنتیکی در بیمار با سبک زندگی، عوامل محیطی مخلوط می‌شود با وجود مشکلات زیاد، علم ژنتیک روان‌پزشکی به سرعت در حال رشد و پیشرفت است و فن‌آوری‌های جدید تعیین توالی کل ژنوم بیماران مثل روش‌های Microarray، Real-time PCR و Seq RNA که با سکانس بیان ژن‌های موثر در بیماری به نتایجی با دقت بسیار بالا و خطای پایین دست‌یافته است (۸، ۹). فهم سیستم‌های پیچیده اغلب نیازمند تقسیم آن سیستم به اجزاء کوچکتر و بررسی ارتباط میان آنهاست. در بسیاری از موارد ترسیم شبکه می‌تواند ارتباط میان هزاران جزء یک سیستم را به خوبی نشان دهد. شبکه، ساختارهای ریاضی متشکل از نقاطی هستند که توسط خطوطی با یکدیگر در ارتباط هستند. به نقاط، گره (Node) و به خطوط بین گره‌ها، یال (Edge) گفته می‌شود (۱۰). در طول سال‌های اخیر، تلاش‌های بسیاری برای شناسایی مارکرهای زیستی جهت تشخیص، پیشگیری و درمان افسردگی صورت پذیرفته است. امروزه زیست‌شناسی شبکه به طور گسترده‌ای برای محاسبه و مدل‌سازی برهم‌کنش‌های درون سلولی جهت شناسایی مکانسیم‌های سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شبکه بیولوژیکی در واقع هر نوع شبکه‌ای است که بتواند یک سیستم بیولوژیکی را به تصویر بکشد. شبکه‌های بیولوژیکی را می‌توان در سه سطح ژنوم، ترانسکریپتوم و پروتئوم جهت شناسایی مارکرهای زیستی مرتبط با بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار داد (۱۱). در مطالعه حاضر داده‌های بیانی مرتبط با بیماری اختلال افسردگی اساسی (MDD) استخراج شده و به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی این بیماری، شبکه‌های ژنی و مسیرهای متابولیسمی مرتبط با آنها مورد استفاده قرار گرفت.

روش کار

دریافت مجموعه داده‌ها: ابتدا پروفایل بیانی سلول‌های مرتبط با MDD از پایگاه (Gene Expression Omnibus (GEO) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds) استخراج گردید. این پایگاه حاوی اطلاعات Microarray، تعیین توالی‌های نسل جدید (Next-generation sequencing) و دیگر اطلاعات مربوط به حوزه ژنومیکس عملکردی (Functional genomics) است. این پایگاه توسط مرکز ملی اطلاعات زیست فناوری (National Center for Biotechnology Information) طراحی شده و مدیریت می‌گردد (۱۲). با مراجعه به پایگاه GEO و جستجوی پروفایل بیانی داده‌های مرتبط با MDD، داده با شماره دسترسی GSE98793 و با شماره پلتفرم GPL570 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array) با فرمت CEL استخراج شد. داده GSE98793، حاوی اطلاعات مرتبط با بیان ژن در ۱۹۲ نمونه است که از این تعداد، ۶۴ مورد مرتبط با اطلاعات بیانی نمونه‌های کنترل یا سالم (۴۸ زن و ۱۶ مرد) بوده و ۱۲۸ مورد حاوی اطلاعات مرتبط با نمونه‌های بیماران مبتلا به MDD (۹۶ زن و ۳۲ مرد) است.

روش‌های تجزیه و تحلیل داده‌ها: داده‌های حاصل از روش ریزآرایه بعد از نرمال‌سازی با الگوریتم RMA به منظور شناسایی داده‌های دارای کیفیت و بررسی یک‌دست بودن داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت. برای شناسایی ژن‌ها با تفاوت بیان یک سری حد آستانه در نظر گرفته می‌شود. این حد آستانه‌ها شامل مقدار P-value و قدر مطلق لگاریتم Fold Chang یا LFC می‌باشد. در این تحقیق حد آستانه ۰/۰۵ برای P-value، LFC بالاتر از ۲ برای نسبت میانگین سطوح بیان ژنی برای نمونه‌ها در دو گروه مقایسه‌ای برای یک ژن مفروض می‌باشد. هر چه قدرمطلق LFC برای یک ژن عدد بزرگتری باشد، اختلاف بیان آن ژن در دوگروه چشمگیرتر می‌باشد (۱۳). ژن‌های متفاوت بیان شده از مقایسه نمونه‌های زن بیمار با کنترل توسط نرم‌افزار (Transcriptome Analysis Console (TAC) غربال‌گری شدند. نرم‌افزار TAC ابزاری است که به منظور به دست آوردن لیست ژن‌های دارای تفاوت بیان و نیز بررسی رویدادهای مرتبط با پیرایش

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

متناوب (Alternative splicing events) طراحی شده است. از این ابزار می‌توان جهت مشاهده ژن‌ها، اگزون‌ها، اتصالات اگزون_اینترون و رونوشت‌های مختلف نیز استفاده نمود (۱۴). به منظور شناسایی داده‌های دارای کیفیت، روش‌های بررسی کنترل کیفیت شامل ترسیم نمودار جعبه‌ای (Box Plot)، ترسیم Heat map و بررسی مولفه اصلی (Principal component analysis) انجام شد. ترسیم نمودار جعبه‌ای یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای بررسی نحوه توزیع داده‌های بیانی Microarray است و عموماً قبل و بعد از انجام نرمال‌سازی داده‌ها، به منظور کنترل کیفیت و بررسی یک‌دست بودن داده‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. ترسیم این نمودار در شناسایی نمونه‌های دارای مشکل کمک فراوانی می‌کند (۱۵). Heat map نموداری است که در آن هر کدام از مولفه‌های داده با رنگ نشان داده می‌شوند. برای ترسیم این نمودار ابتدا میزان همبستگی میان نمونه‌ها محاسبه شده و بر اساس طیف رنگی میزان همبستگی، نشان داده می‌شود (۱۶). بررسی مولفه اصلی، همان‌طور که از نامش پیداست می‌تواند مولفه‌های اصلی را شناسایی کند و به ما کمک می‌کند تا به جای این که تمامی ویژگی‌ها را مورد بررسی قرار دهیم، یک سری ویژگی‌هایی را که ارزش بیشتری دارند، تحلیل کنیم. در روش تحلیل PCA مرتبط با داده‌های Microarray، شرایط آزمایشگاهی به عنوان متغیر و مقدار بیان ژن به عنوان عامل مشاهده شده در نظر گرفته می‌شوند. انجام این بررسی به ما کمک می‌کند تا بفهمیم که بیان ژن‌ها در شرایط آزمایشگاهی مختلف چگونه تغییر می‌کند. در بررسی کنترل کیفیت، از این روش جهت مشخص نمودن میزان نزدیکی نمونه‌های تحت شرایط محیطی یکسان استفاده می‌شود (۱۷).

همچنین، به منظور ترسیم شبکه ارتباطی میان ژن‌های دارای تفاوت بیان در مقایسه‌ها بر اساس داده‌های استخراج شده از پایگاه String (https://string-db.org) برهم‌کنش بین پروتئین‌ها شناسایی شد. String یک پایگاه داده مرتبط با برهم‌کنش‌های پروتئین-پروتئین است. گزارش‌های مرتبط با برهم‌کنش‌های پروتئینی ارائه شده توسط این پایگاه می‌توانند حاصل بررسی‌های آزمایشگاهی (ارتباطات مستقیم و غیر مستقیم)، پیش‌گویی‌های رایانه‌ای، اطلاعات به دست آمده از مقایسه‌های بین ارگانیسم‌ها و نیز اطلاعات حاصل از پایگاه‌های داده اولیه باشند (۱۸). توسط نرم‌افزار Cytoscapes، صد ژن برتر درگیر در شبکه‌های ارتباطی مورد شناسایی قرار گرفتند و شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین آن رسم گردید (۱۹). به منظور یافتن ژن‌های کلیدی در هر کدام از گروه‌ها از دو معیار مرکزیت بینابینی (Betweenness) و درجه گره (Degree) در نرم‌افزار Gephi استفاده شد (۲۰). معیار مرکزیت بینابینی عبارت است از تعداد دفعاتی که یک گره یا یک یال، بر روی کوتاه‌ترین مسیر میان گره‌های مختلف یک گراف قرار می‌گیرد. در واقع بینابینی یک گره خاص در شبکه عبارت است از تعداد کوتاه‌ترین مسیرهای میان گرهی شبکه که از یک گره خاص رد می‌شوند. هرچه بینابینی یک گره بیشتر باشد، یعنی این که گره در مکان استراتژیک‌تری قرار گرفته است. درجه یک گره، تعداد گره‌هایی است که با آن گره در همسایگی مستقیم قرار دارد. هرچه درجه یک گره بیشتر باشد، اهمیت آن گره بیشتر می‌شود و به این ترتیب ژن‌های کلیدی مرتبط با هر مقایسه به دست آمد (۲۱). در مرحله بعد تفسیر لیست ژن‌های اصلی که از مرحله قبل به دست آمد برای شناسایی مسیرهای متابولیکی اصلی و فعالیت‌های مهم و غالب بیولوژیکی انجام شد. نتایج این بررسی یک دید جامع و کلی از مسیرهایی که در اختلال افسردگی اساسی دچار تغییر و تحول شده‌اند را ارائه می‌دهد. به منظور یافت مسیرهای سیگنال‌رسانی مرتبط با ژن‌های کلیدی دارای تفاوت بیان از سرور تحت وب (https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr) Enrichr استفاده شد. این پایگاه حاوی مجموعه‌ای از کتابخانه‌های ژنی متنوع است که قابل دسترسی و بررسی می‌باشند (۲۲).

یافته‌ها

در پایگاه GEO، ۷۲ سری بیانی مرتبط با بیماری MDD در انسان وجود دارد که از میان آنها، سری GSE98793، به دلیل همخوانی مناسب با فرضیه‌ها و اهداف پژوهش انتخاب شده و به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی بیماری اختلال افسردگی اساسی و مسیرهای متابولیسمی مرتبط با آنها مورد استفاده قرار گرفت.

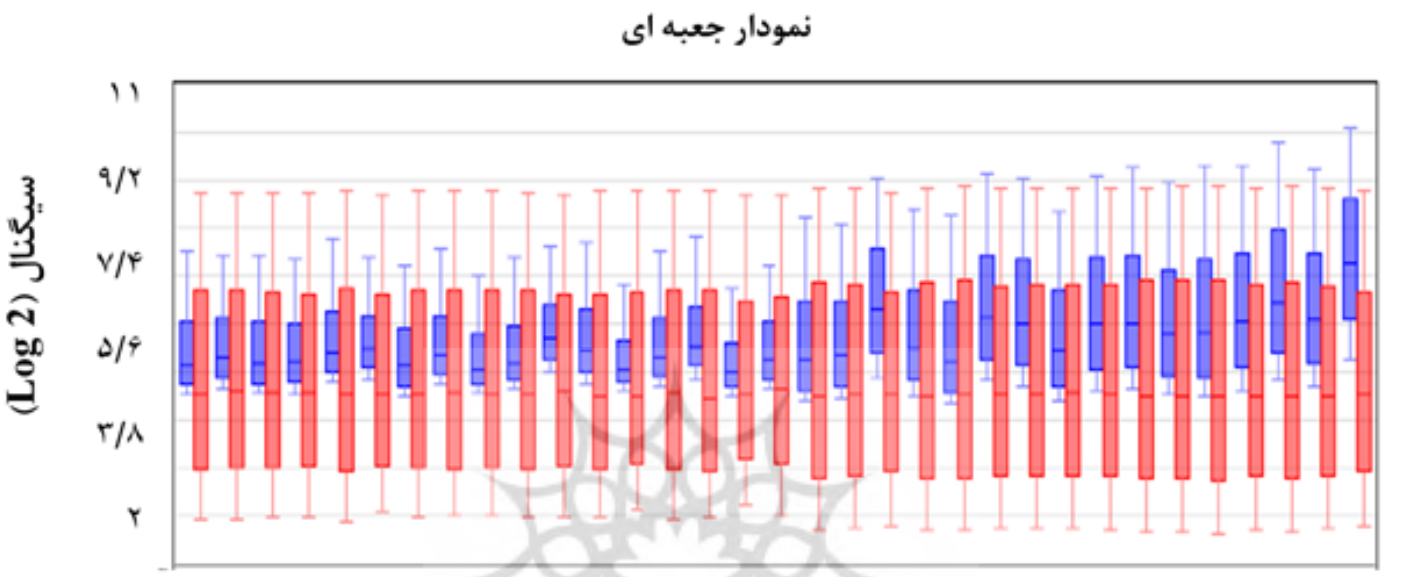
نرمال‌سازی داده‌های نمونه‌های زن بیمار (SF) و کنترل (CF) با ترسیم نمودار جعبه‌ای، ترسیم Heat map و آنالیز مؤلفه اصلی (PCA) با کمک نرم‌افزار TAC انجام شد که شکل ۱، نمودار جعبه‌ای را نشان می‌دهد که پس از نرمال‌سازی، چارک‌های اول، دوم، سوم و چهارم توزیع بیان داده‌ها (نمودارهای جعبه‌ای قرمز رنگ) تقریبا در یک سطح می‌باشند. بنابراین داده‌ها نرمال شده هستند و قابل مقایسه با یکدیگر می‌باشند. شکل ۲، قسمت الف بررسی مولفه اصلی (PCA) را نشان می‌دهد که گروه‌بندی نمونه‌ها بر اساس نوع سلول به خوبی صورت گرفته و این امر نشان می‌دهد که داده‌ها از کیفیت مناسب جهت انجام مطالعات بعد برخوردار می‌باشند.

در شکل ۲، قسمت ب تصویری از نمودار Heat map را نشان می‌دهد که به صورت دو بعدی ترسیم شده و میزان همبستگی میان داده‌ها را به صورت دو به دو نشان می‌دهد و بر اساس طیف رنگی میزان

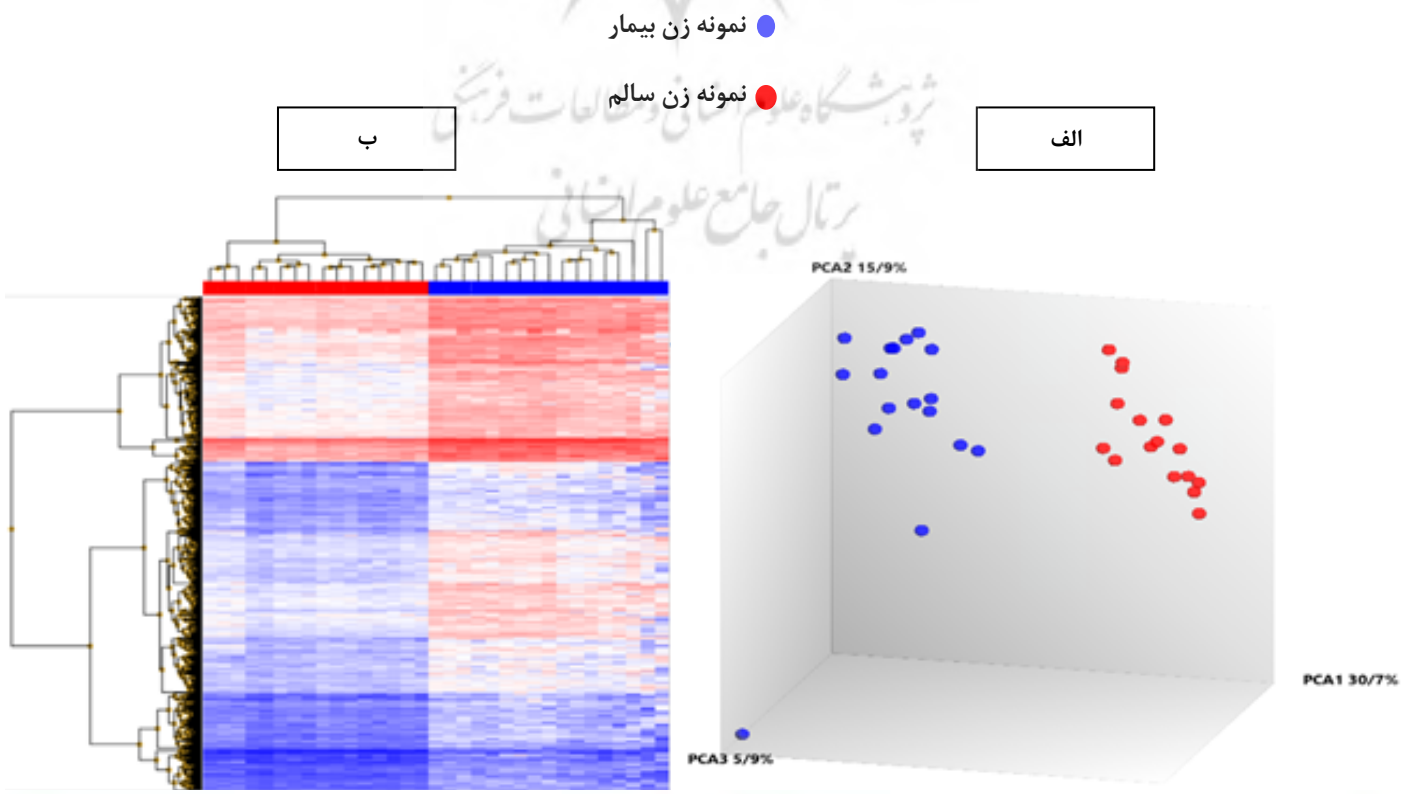
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

همبستگی نشان داده شده است. ژن‌های دارای تفاوت بیان در تمامی مقایسه‌های دو به دو با استفاده از مدل برازش خطی Limma، با حد آستانه ۰/۰۵ برای P-value و ۲ برای قدر مطلق (LFC) مورد شناسایی قرار گرفتند.

در مقایسه نمونه‌های زن مبتلا به MDD با نمونه‌های زن سالم، تعداد ۲۲۳ ژن بیان شده به صورت افتراقی شناسایی شد که از میان آنها ۱۰۳ ژن دارای افزایش بیان و ۱۲۰ ژن دارای کاهش بیان بودند. نمودار Scatter Plot و Volcano Plot مربوط به ژن‌های دارای افزایش و کاهش بیان در مقایسه نمونه‌های زن بیمار و کنترل در شکل ۲ قسمت ج نشان داده است.



شکل ۱. نمودار جعبه‌ای نشان‌دهنده توزیع بیان ژن‌ها قبل (جعبه‌های آبی رنگ) و بعد (جعبه‌های قرمز رنگ) از نرمال‌سازی داده‌های بیانی. پس از نرمال‌سازی، چارک‌های اول، دوم، سوم و چهارم توزیع بیان داده‌ها (نمودارهای جعبه‌ای قرمز رنگ) تقریبا در یک سطح می‌باشند. هر نمودار متعلق به یک نمونه است.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

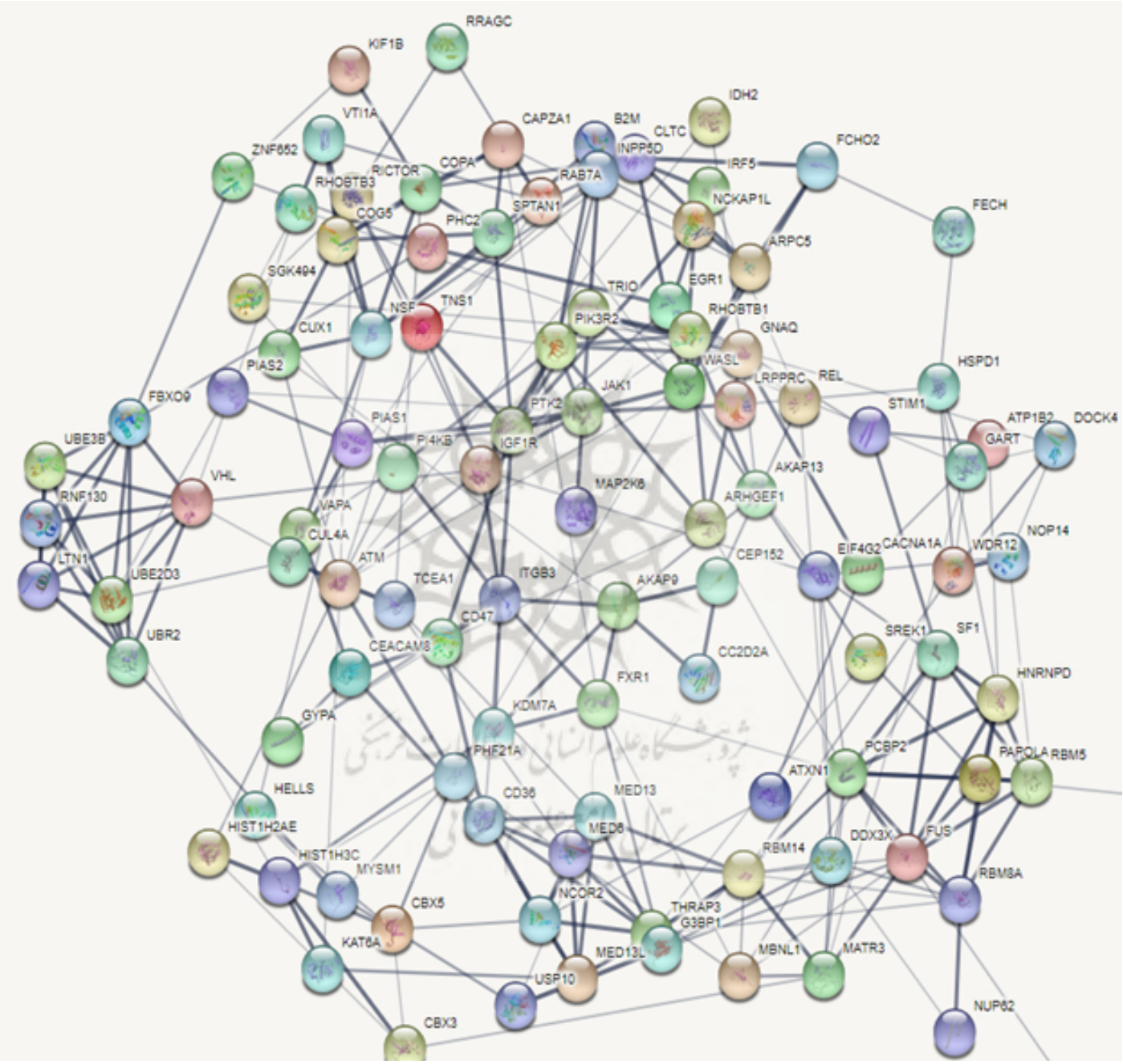
شکل ۲. الف) بررسی PCA مرتبط با داده‌های بیانی نمونه‌های زن بیمار (آبی) و سالم (قرمز) که توسط نرم‌افزار TAC ترسیم شده است. ب) تصویر حاصل از ترسیم Heat map برای نمونه‌های مورد بررسی که توسط نرم‌افزار TAC ترسیم شده است. ج) ژن‌های افتراقی بیان شده در گروه زنان مبتلا به MDD در مقایسه با زنان سالم که رنگ قرمز افزایش بیان و رنگ سبز کاهش بیان (Volcano Plot) را نشان می‌دهد.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

داده‌های نرمال شده برای ترسیم ژنی به نرم‌افزار String منتقل شدند. شکل ۳، شبکه‌های ژنی ترسیم شده توسط String برای ژن‌های دارای افزایش یا کاهش بیان در گروه‌های مقایسه شده را نشان می‌دهد. در مرحله بعد با استفاده از نرم افزار Cytoscape صد ژن برتر، از طریق تغییر دادن درجه‌های مرکزیت بینابینی و درجه گره تعیین گردید. نتایج حاصل از بررسی زنان سالم و بیمار و لیست ژن‌های برتر درگیر در شبکه‌های ارتباطی به دست آمده توسط نرم‌افزار Cytoscapes بر اساس دو پارامتر Degree و Betweenness که در شکل ۴ قسمت (الف) شبکه ژنی در زنان با افزایش بیان، Degree بین ۵ و ۱۹ و Betweenness بین ۰/۰۰۹ و ۱ که حاوی ۱۰۳ گره و ۲۸۶ یال می‌باشد و قسمت (ب) شبکه ژنی در زنان با کاهش بیان، Degree بین ۴ و ۱۹ و Betweenness بین ۰/۰۱ و ۰/۹۵۶ که حاوی ۱۲۰ گره و ۹۷۷ یال می‌باشد را نشان می‌دهد. صد ژن برتر مجددا به وب‌سایت String معرفی شدند. خروجی داده‌ها به نرم‌افزار Gephi جهت ترسیم شبکه ژنی بر اساس مرکزیت بینابینی و درجه گره منتقل شد. همان‌گونه که در شکل ۵ مشاهده می‌شود در زنان دارای اختلال افسردگی، ژن‌های افزایش بیان یافته ATM، IGF1R، BCBP2، VHL و EIF4G2 دارای بیشترین درجه بودند و به عنوان ژن‌های برتر (هاب‌های شبکه) عمل می‌کنند و ژن‌های کاهش بیان یافته GMPS، PPP2R1A، LCK و HSP90AB1 بیشترین درجه داشتند و هاب‌های شبکه بودند.

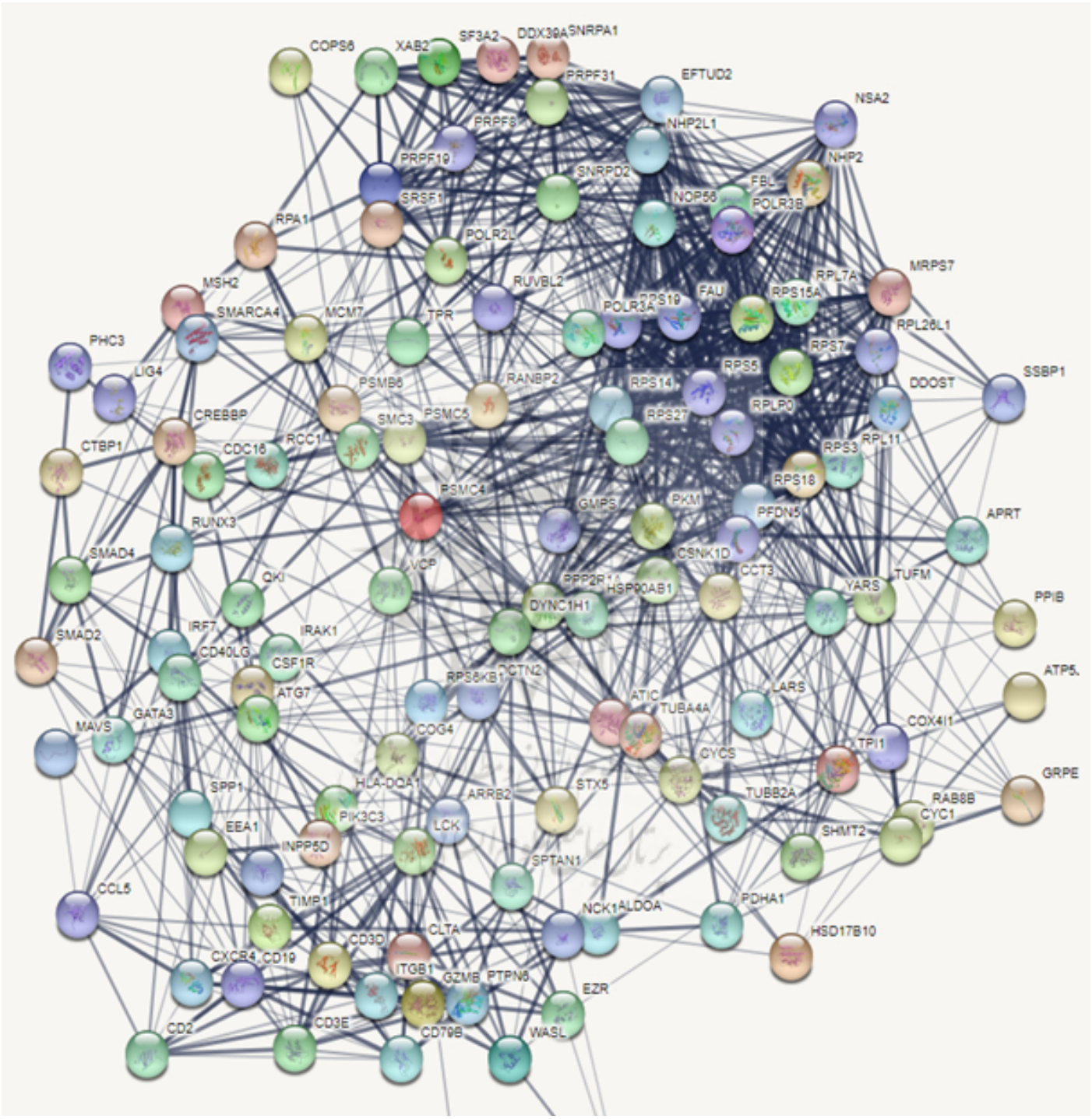
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

الف



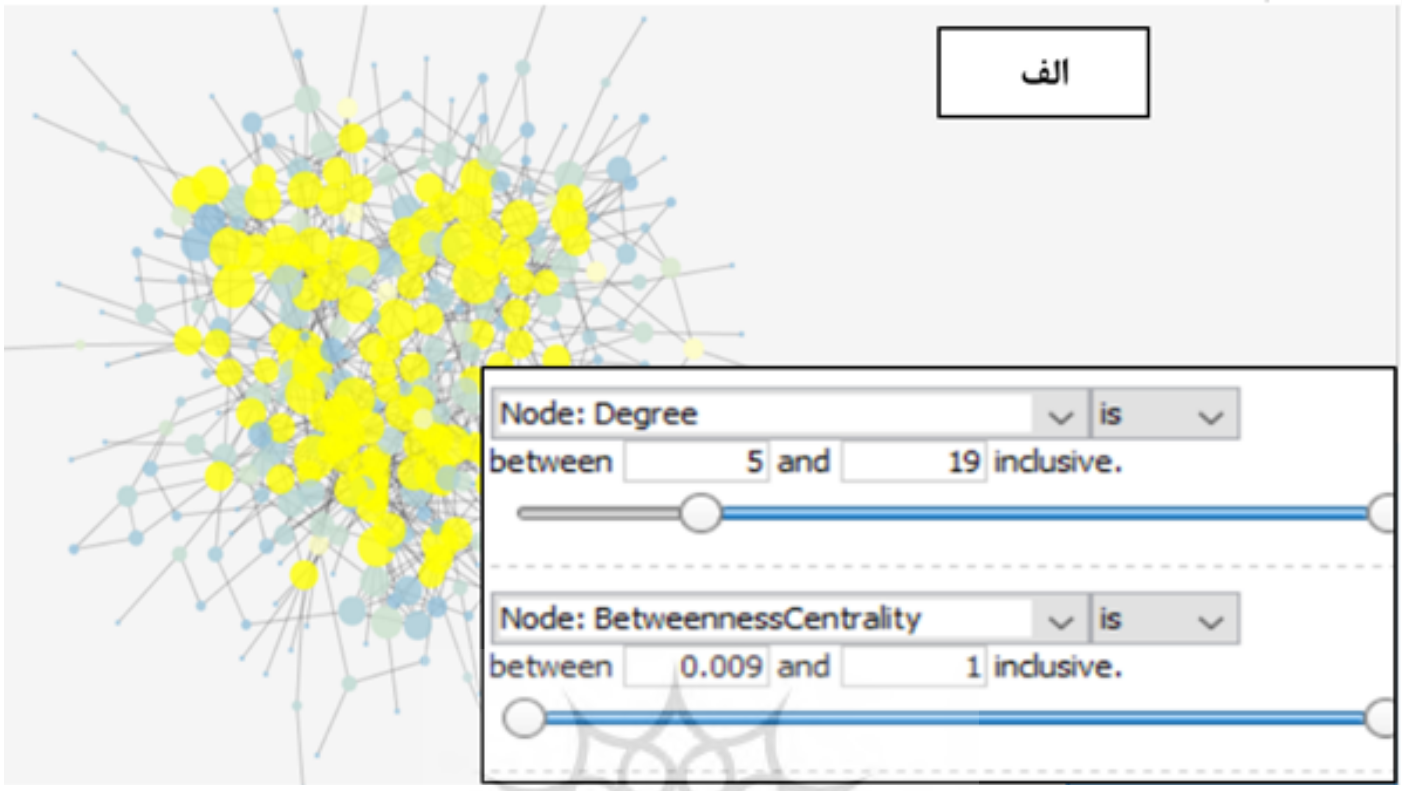
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

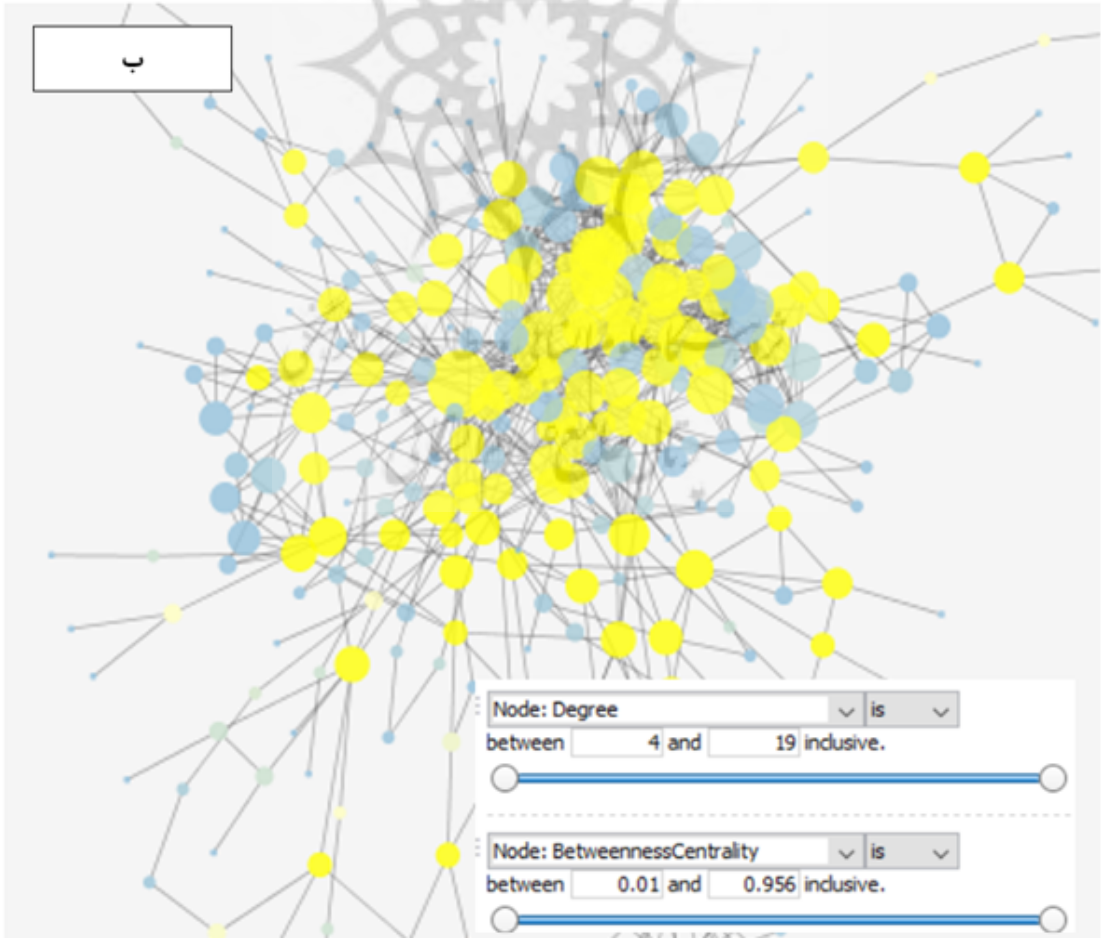
ب



شکل ۳. الف) شبکه ژنی ترسیم شده توسط String برای ژن‌های دارای افزایش بیان در زنان مبتلا به MDD (SF) در مقایسه با زنان سالم (CF). ب) برای ژن‌های دارای کاهش بیان در زنان مبتلا به MDD (SF) در مقایسه با زنان سالم (CF)

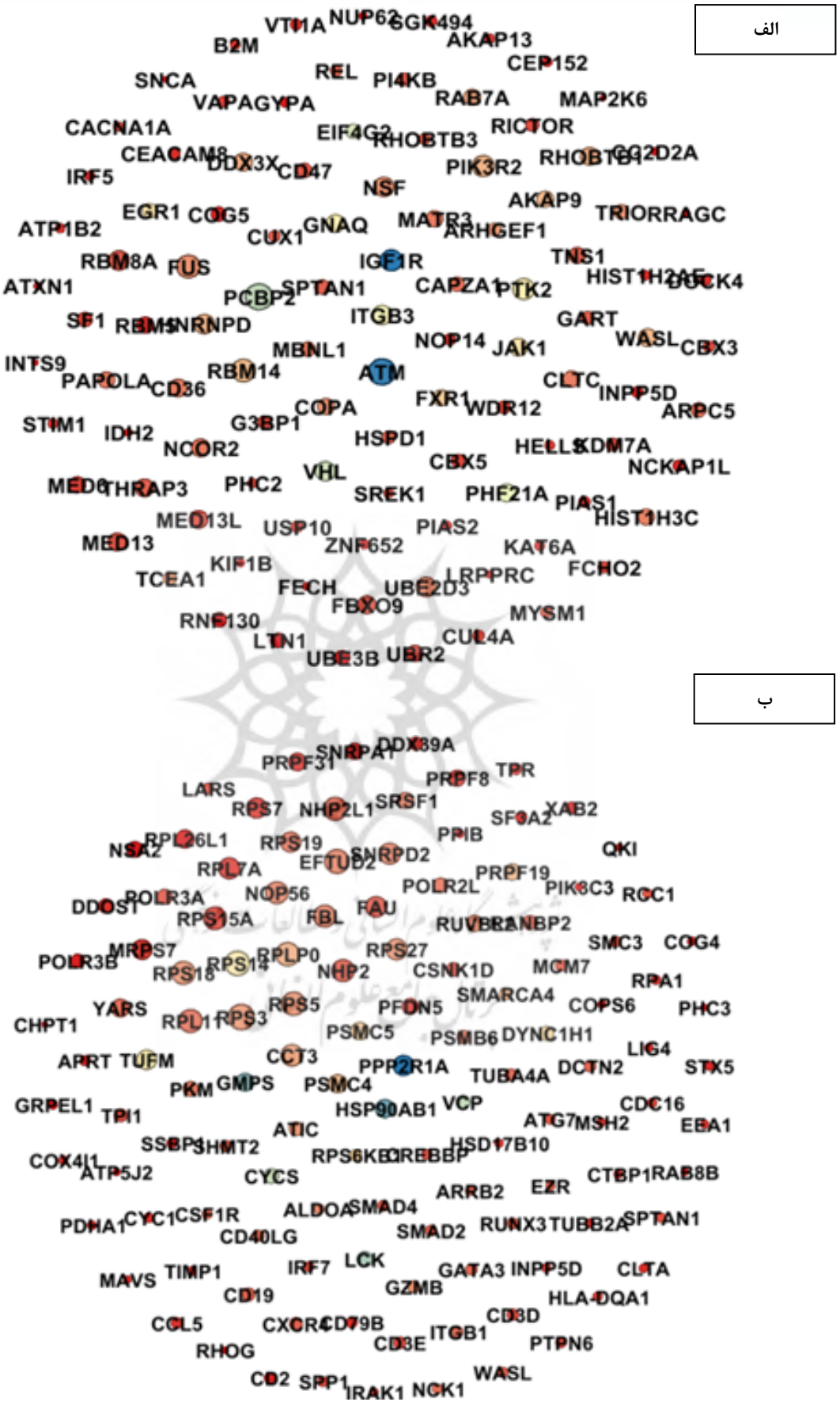
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License





شکل ۴. تنظیمات انتخاب صد ژن برتر درگیر در شبکه‌های مرتبط با ژن‌های دارای (الف) افزایش یا (ب) کاهش بیان در زنان مبتلا به MDD در مقایسه با زنان سالم توسط نرم‌افزار Cytoscapes

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License



شکل ۵. الف) ژن‌های کلیدی ایجاد شده با بیان بالا توسط Gephi در زنان مبتلا به MDD (SF) در مقایسه با زنان سالم (CF)، ب) ژن‌های کلیدی ایجاد شده با بیان پایین در زنان مبتلا به MDD (SF) در مقایسه با زنان سالم (CF)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

پس از پیدا کردن ژن‌های دارای تفاوت بیان در نمونه‌های مبتلا به افسردگی اساسی و نمونه‌های نرمال با استفاده از Enrichr مسیرهای مرتبط با این ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. به منظور شناسایی مسیرهای مرتبط با ژن‌های کلیدی هر گروه، از نتایج KEGG و Panther استفاده شد. لیست مسیرهای سیگنال‌رسانی، به همراه مقادیر Combined Score، Adjusted P-value، P-value و سایر اطلاعات مرتبط با بررسی‌های آماری پیشنهاد شده توسط KEGG برای ژن‌های دارای افزایش و کاهش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF نیز در جدول ۱ و ۲ آورده شده است. مطابق با اطلاعات این دو جدول، مسیر سیگنال‌رسانی HIF-1، مسیر سیگنال‌رسانی FoxO و مسیر فروپتوزیز مرتبط با ژن‌های دارای افزایش بیان در گروه مقایسه‌ای زنان مبتلا (SF) و زنان سالم (CF) هستند. همچنین مسیر تمایز سلول‌های Th17 و مسیر سیگنال‌رسانی PI3K-Akt نیز از مهمترین مسیرهای مرتبط با ژن‌های دارای کاهش بیان در این گروه هستند. لیست مسیرهای سیگنال‌رسانی توسط Panther برای ژن‌های دارای افزایش و کاهش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF نیز در جدول ۳ و ۴ آورده شده است.

جدول ۱. مسیرهای سیگنال‌رسانی و سایر اطلاعات مرتبط با بررسی‌های آماری پیشنهاد شده توسط KEGG برای ژن‌های دارای افزایش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF

نام مسیر	P-value	امتیاز ترکیبی	نام ژن
HIF-1 signaling pathway	۰/۰۰۰۴	۶۶۵/۱	VHL;IGF1R
FoxO signaling pathway	۰/۰۰۰۴	۴۷۰/۳	ATM;IGF1R
Transcriptional misregulation in cancer	۰/۰۰۰۸	۳۰۴/۴	ATM;IGF1R
Pathways in cancer	۰/۰۰۰۷	۷۵/۷	VHL;IGF1R
Ferroptosis	۰/۰۱	۴۶۰/۹	PCBP2
Homologous recombination	۰/۰۱	۴۴۷/۳	ATM
Ovarian steroidogenesis	۰/۰۱	۳۵۹/۷	IGF1R
Viral myocarditis	۰/۰۱۵	۲۸۶/۳	EIF4G2
Long-term depression	۰/۰۱۵	۲۸۰/۴	IGF1R
Renal cell carcinoma	۰/۰۲	۲۳۵/۷	VHL

جدول ۲. مسیرهای سیگنال‌رسانی و سایر اطلاعات مرتبط با بررسی‌های آماری پیشنهاد شده توسط KEGG برای ژن‌های دارای کاهش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF

نام مسیر	P-value	امتیاز ترکیبی	نام ژن
Th17 cell differentiation	۰/۰۰۰۱۷	۸۱۱/۷	HSP90AB1;LCK
PI3K-Akt signaling pathway	۰/۰۰۱۸	۱۷۸	HSP90AB1;PPP2R1A
Primary immunodeficiency	۰/۰۰۷	۶۶۳/۴	LCK
Long-term depression	۰/۰۱	۳۶۸/۹	PPP2R1A
Antigen processing and presentation	۰/۰۱۵	۲۷۱/۳	HSP90AB1
TGF-beta signaling pathway	۰/۰۲	۲۲۳/۵	PPP2R1A
mRNA surveillance pathway	۰/۰۲	۲۲۰/۵	PPP2R1A
Th1 and Th2 cell differentiation	۰/۰۲	۲۱۷/۳	LCK
IL-17 signaling pathway	۰/۰۲	۲۱۴/۴	HSP90AB1
NF-kappa B signaling pathway	۰/۰۲	۲۰۸/۹	LCK

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

جدول ۳. مسیرهای سیگنال‌رسانی و سایر اطلاعات مرتبط با بررسی‌های آماری پیشنهاد شده توسط Panther برای ژن‌های دارای افزایش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF

نام ژن	امتیاز ترکیبی	P-value	نام مسیر
VHL	۸۵۳/۱	۰/۰۰۵	**Hypoxia response via HIF activation_Homo sapiens_P00030**
IGF1R	۶۷۹/۹	۰/۰۰۷	**Insulin/IGF pathway-mitogen activated protein kinase kinase/MAP kinase cascade_Homo sapiens_P00032**
IGF1R	۵۶۱/۳	۰/۰۰۸	**Insulin/IGF pathway-protein kinase B signaling cascade_Homo sapiens_P00033**
ATM	۳۹۹/۳	۰/۰۱	**p53 pathway feedback loops 2_Homo sapiens_P04398**
ATM	۲۲۷/۵	۰/۰۲	**p53 pathway_Homo sapiens_P00059**

جدول ۴. مسیرهای سیگنال‌رسانی و سایر اطلاعات مرتبط با بررسی‌های آماری پیشنهاد شده توسط Panther برای ژن‌های دارای کاهش بیان در گروه مقایسه‌ای SF با CF

نام ژن	امتیاز ترکیبی	P-value	نام مسیر
VHL	۸۵۳/۱	۰/۰۰۵	**De novo purine biosynthesis_Homo sapiens_P02738**
IGF1R	۶۷۹/۹	۰/۰۰۷	**T cell activation_Homo sapiens_P00053**
IGF1R	۵۶۱/۳	۰/۰۰۸	**Parkinson disease_Homo sapiens_P00049**
ATM	۳۹۹/۳	۰/۰۱	**FGF signaling pathway_Homo sapiens_P00021**

بحث

در این مطالعه و تحلیل مبتنی بر شبکه بر روی ژن‌های تغییر بیان یافته در اختلال افسردگی اساسی که با آنالیز روش ریزآرایه به دست آمده بود انجام شد تا مکانیسم بیماری و مسیرهای درگیر و همچنین ژن‌های اصلی و مهم کاندیدای دارویی شناسایی شود. در این پژوهش شبکه‌های برهم‌کنش پروتئین-پروتئین (PPI) به وجود آمده توسط ژن‌های با بیان متفاوت با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی مورد بررسی قرار گرفت. آنالیز شبکه PPI اختلال افسردگی اساسی (MDD) با روش‌های آماری انجام شد. برای شناسایی پروتئین‌هایی با بیشترین برهم‌کنش که به آنها هاب‌های شبکه می‌گوییم، شبکه PPI حاوی ژن‌هایی با بیان متفاوت که از نرم‌افزار String به دست آمد، وارد نرم‌افزار Cytoscapes شد که در زنان با افزایش بیان شبکه حاوی ۱۰۳ گره و ۲۸۶ یال می‌باشد و در زنان با کاهش بیان شبکه حاوی ۱۲۰ گره و ۹۷۷ یال می‌باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که در بروز اختلال افسردگی اساسی دو دسته ژن با بیان افزایشی و کاهشی دخیل هستند. پروتئین‌های هاب همچنین در حفظ یکپارچگی شبکه و پایداری آن نقش مهمی دارند و حذف آنها باعث از هم‌پاشیدگی شبکه می‌گردد. بنابراین از واضح‌ترین کاندیدای دارویی این پروتئین‌ها هستند. شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین می‌تواند مکانیسم درگیر در بیماری و مسیرهای بیماری‌زایی را مشخص نماید که با شناخت ژن‌های مهم این مسیرها می‌تواند کمک به طراحی داروهای جدید برای درمان افسردگی اساسی نماید. مطابق با اطلاعات KEGG، مسیر سیگنال‌رسانی HIF1، مسیر سیگنال‌رسانی FoxO و فروپتوزیز مسیرهای مرتبط با افزایش بیان ژن در زنان افسرده نسبت به زنان سالم دیده می‌شوند. در بررسی‌هایی که در مطالعات گذشته دیگر پژوهشگران انجام شد، دانشمندان از طریق بررسی بیان HIF1 و ژن‌های هدف آن در سلول‌های خونی مبتلایان به افسردگی اساسی و دوقطبی، افزایش بیان HIF1 و ژن‌های هدف آن را در این بیماران نشان داده و پیشنهاد کرده‌اند که افزایش بیان این عامل در پاتوفیزیولوژی اختلال افسردگی اساسی نقش مهمی دارد (۲۳). ژن‌های اثرگذار در این مسیر عبارتند از: VHL و IGF1R که جهش در ژن VHL سبب ایجاد سندروم VHL می‌شود که علائم متنوعی دارد که یکی از آنها افسردگی می‌باشد (۲۴) و ژن IGF1R کدکننده گیرنده عامل رشد شبه انسولین می‌باشد. افزایش بیان عامل رشد شبه

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

انسولین تاثیر مستقیمی بر ایجاد افسردگی اساسی دارد. بر اساس این یافته‌ها، Kopczak و همکاران به این نتیجه رسیدند سیگنالینگ IGF-I می‌تواند در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش داشته باشد و احتمالاً می‌تواند در پاسخ به درمان ضد افسردگی تأثیرگذار باشد (۲۵). Leva و همکاران با هدف جمع‌بندی شواهد در مورد ناهنجاری‌های IGF-1 محیطی در بیماران MDD و ارزیابی یک نشان‌گر و نقش پیش‌بینی نوروتروفین برای اختلالات عاطفی و شناختی و اثربخشی درمان مطالعه کردند. از این مطالعه نتیجه گرفتند که در سطح IGF-1 در مبتلایان MDD اختلاف وجود دارد، اگرچه اکثریت سطح بالاتری از IGF-1 محیطی را در مقایسه با گروه شاهد سالم نشان می‌دهد. این اختلافات ممکن است از عوامل مختلفی مانند جنسیت، سن شروع، سیر بیماری، درمان مداوم، نقص شناختی و شرایط عمومی سلامتی ناشی شود. علاوه بر این، سطح محیطی IGF-1 ممکن است نقش پیش‌بینی‌کننده‌ای در بروز افسردگی داشته باشد، بنابراین سطح پایین IGF-1 در زنان و بالا در مردان توسعه MDD در جمعیت عمومی را پیش‌بینی می‌کند (۲۶). برخی مطالعات نشان می‌دهد که درمان ضد افسردگی باعث کاهش سطح IGF-1 می‌شود (۲۶). با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی و این پژوهش مشخص شد که ژن IGF1R در ارتباط با مسیر سیگنال‌رسانی HIF-I با اختلال افسردگی ارتباط مستقیمی دارد و پژوهش ما را تایید می‌کند. مسیر سیگنال‌رسانی FoxO گروهی از عوامل رونویسی می‌باشند که در مغز بیان می‌شوند و با تنظیم بیان ژن‌های پایین دست، بر روی ویژگی‌های رفتاری فرد تاثیر می‌گذارند (۲۶). ژن‌های اثرگذار در این مسیر عبارتند از: ATM و IGF1R. با توجه به مطالعات گذشته جهش در ژن ATM سبب ایجاد آتاکسی تلانژکتازی می‌گردد و این بیماری یک بیماری تخریب عصبی پیش‌رونده است که با حرکات غیرطبیعی چشم و تلانژکتازی پوستی، نقص ایمنی و پیری زودرس همراه است و ATM یک ژن پاسخی به آسیب DNA است که معمولاً در سرطان جهش‌یافته است. جهش ژرملاین در این ژن به حساسیت به سرطان پستان کمک می‌کند. با توجه به آنالیزهای آماری پیشنهاد شده توسط Panther در این مطالعه، ژن ATM در مسیر سیگنال‌دهی p53 نقش دارد. با توجه به عملکرد این ژن در آپوپتوز می‌تواند به طور غیر مستقیم با ایجاد افسردگی در ارتباط باشد (۲۷). مستندات رابطه بین افسردگی اساسی و اتاکسی تلانژکتازی را تایید می‌کنند که دلالت بر نقش ژن ATM در ایجاد اتاکسی تلانژکتازی دارد و از طرف دیگر این ژن با افسردگی مرتبط است. یافته‌های ما نشان می‌دهد که این ژن نقش کلیدی در اختلال افسردگی اساسی دارد. نتایج مطالعات قبل و یافته‌های آزمایشگاهی، پژوهش ما را تایید می‌کند.

مسیر فروپتوزیز، نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده وابسته به آهن در سلول می‌باشد که با تجمع لیپید پروکسی‌داز ایجاد می‌شود. این مسیر یکی از مسیرهای مرگ سلول‌های نورونی در بیماری‌های عصبی می‌باشد. ژن اثرگذار این مسیر PCBP2 است که ارتباط مستقیمی میان افزایش بیان این ژن و ایجاد افسردگی اساسی گزارش نشده است، اما در مطالعه‌ای با استفاده از روش تحلیل بیانی گسترده ژنوم، بیان این ژن در افراد مبتلا به دوقطبی و افسردگی گزارش شده است. بنابراین شناخت مکانیسم اثر آن در اختلال افسردگی در آینده می‌تواند در تشخیص و درمان این بیماری مفید باشد (۲۸).

مسیر تمایز سلول‌های Th17 و مسیر سیگنال‌رسانی PI3K-Akt در مسیرهای مرتبط با کاهش بیان ژن در زنان افسرده نسبت به زنان سالم دیده می‌شوند. مسیر PI3K-Akt شواهد بسیاری نقش این مسیر را در درمان بیماری‌های عصبی گزارش کرده‌اند (۲۹). ژن‌های اثرگذار این مسیر HSP90AB1 و PPP2R1A هستند. طبق مطالعات قبل، پروتئین PPP2R1A با بیماری عقب‌ماندگی ذهنی مرتبط است (۳۰) و پروتئین HSP90AB1 تغییر بیان این ژن در بیماران دچار سرطان کبد همراه با افسردگی دیده شده است (۳۱)، اما این دو پروتئین ارتباط مستقیمی با اختلال افسردگی ندارند. پروتئین LCK هم در مسیر تمایز سلول‌های Th17 اثر دارد که آنالیزهای آماری KEGG نشان دادند که اختلال در این ژن در مسیرهای مرتبط با سیستم ایمنی اختلال ایجاد می‌کند که ارتباط مستقیمی با افسردگی برای آن گزارش نشده است (۳۲). مسیر بیوسنتز پورین‌ها، از آنالیزهای آماری پایگاه Panther برای ژن‌های کاهش بیان به دست آمد و مطالعات نشان داده‌اند که در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی متابولیسم پورین‌ها تا حدی افزایش پیدا می‌کند این افزایش ممکن است به پاسخ بدن در برابر استرس اکسیداتیو ایجاد شده توسط افسردگی باشد. در مطالعه دیگر با بررسی سطح پورین‌ها در افراد دچار افسردگی اساسی نسبت به افراد سالم سطح پایین‌تر اینوزین و گوانوزین و سطح بالایی از گزانتین مشاهده شده است (۳۳) و ژن اثرگذار این مسیر GMPS می‌باشد. آبشار سیگنال‌دهی GMP نیز در مغز بیان شده و فعالیت این مسیر در فرآیندهای یادگیری و حافظه نقش دارد و مطالعات نشان داده است که آبشار cGMP در مغز به عنوان یک عامل ضد افسردگی عمل می‌کند (۳۴، ۳۵). با توجه به مشاهدات موجود به نظر می‌رسد که این مسیر نتیجه ابتلا به افسردگی باشد و در ایجاد افسردگی نقشی نداشته باشد. با توجه به نتیجه حاصل شده در مطالعه ما اختلال در مسیر سنتز پورین‌ها در فرایند افسردگی در زنان دارای اهمیت است.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعه و بررسی اختصاصی زنان مبتلا به افسردگی با زنان سالم و یافتن ژن‌های افتراقی متفاوت و نیز مسیرهای متفاوت در این گروه می‌توان نتیجه گرفت که برای زنان دچار این بیماری نیز ژن IGFIR و ATM با افزایش بیان و ژن GMPS با کاهش بیان می‌توانند از اهمیت ویژه‌ای برای تشخیص و درمان افسردگی اساسی مورد توجه قرار بگیرند.

از جمله مسیری که به طور مشترک از طریق هر دو پایگاه KEGG و Panther در ارتباط با افزایش بیان ژن‌ها در زنان مبتلا به افسردگی نسبت به زنان سالم در این پژوهش شناسایی شد، مسیر سیگنال‌رسانی HIF می‌باشد که با توجه به این که این دو پایگاه از الگوریتم‌های مختلفی جهت شناسایی شبکه میان ژن‌ها و مسیرهای سلولی استفاده می‌کنند در آینده با اطمینان بیشتر می‌توان این مسیر را در مورد افسردگی در زنان جهت اهداف تشخیصی و درمانی مورد مطالعه قرار داد.

ژن‌های به دست آمده در این پژوهش، می‌توانند گزینه‌های مناسب و جدیدی برای مطالعات آینده در مورد افسردگی اساسی و نیز بهینه‌سازی روش‌های درمانی باشند. مسیرهای اثرگذار شناسایی شده در تحقیق حاضر اکثرا در مغز نقش داشتند و نقص در عملکرد یک قسمت مغز باعث افسردگی می‌شود و ژن‌های کلیدی دخیل در این بیماری در چند بیماری اثرگذار هستند، که این امر موجب می‌شود در افراد مبتلا به این بیماری شانس ابتلا به دیگر بیماری‌ها نیز افزایش یابد. در پایان پیشنهادات زیر برای مطالعات آتی می‌تواند مفید باشد:

۱. بررسی بیان ژن‌های حاصل از این پژوهش در نمونه‌های بیماران مبتلا در جهت معرفی نشان‌گر بیماری

۲. بررسی ژن‌های مشترک و متفاوت این بیماری با سایر بیماری‌های روانی

۳. تعیین مهم‌ترین ژن‌های افتراقی به دست آمده در این مطالعه میان نمونه‌های بیمار و سالم و مطالعات In-vivo جهت تاثیر کنترل بیان این ژن‌ها بر درمان بیماری

۴. ساخت کیت تشخیصی برای اختلال افسردگی اختصاصی برای زنان و مردان بر پایه ژن‌های با تفاوت بیان شناخته شده.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق در پژوهش

نویسندگان این پژوهش از هیچ‌گونه اطلاعات ساختگی اعم از خام و یا پردازش شده در اثر ارسالی خود استفاده نکرده‌اند و صداقت علمی توسط همه نویسندگان رعایت شده است. هر گونه استفاده از منابع توسط نویسندگان در اثر با قید منبع ذکر شده است.

مشارکت نویسندگان

فرزانه اسماعیلی روش انجام مطالعه را برنامه‌ریزی، طراحی و اجرا نموده است، همچنین ترسیم اشکال و جداول، تجزیه و تحلیل داده‌ها و پیش‌نویس مقاله را تألیف و نسخه نهایی را تأیید کرد. سمانه ذوالقدری نویسنده مسئول است که پیش‌نویس مقاله را بررسی کرده و نسخه نهایی را تأیید کرده است.

منابع مالی

این پژوهش با هزینه شخصی انجام شده است.

تشکر و قدردانی

از معاونت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد جهرم در راستای انجام این تحقیق سپاس‌گزاری می‌گردد.

تعارض منافع

برای نویسندگان تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Canadian Journal of Psychiatry*. 2001;46(Suppl 1):38-58.

2. Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *The Lancet*. 2015;385(9969):735-743.

3. Entsuah AR, Huang H, Thase ME. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors or placebo. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62(11):869-877.

4. Saeys Y, Inza I, Larranaga P. A review of feature selection tech-

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

niques in bioinformatics. *Bioinformatics*. 2007;23(19):2507-2517.

5. Alon U, Barkai N, Notterman DA, Gish K, Ybarra S, Mack D, et al. Broad patterns of gene expression revealed by clustering analysis of tumor and normal colon tissues probed by oligonucleotide arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96(12):6745-6750.

6. Tsai SJ, Cheng CY, Yu YWY, Chen TJ, Hong CJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2003;123(1):19-22.

7. Holmans P, Weissman MM, Zubenko GS, Scheftner WA, Crowe RR, DePaulo J, et al. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): Final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*. 2007;164(2):248-258.

8. Hamilton SP, Fyer AJ, Durner M, Heiman GA, De Leon AB, Hodge SE, et al .Further genetic evidence for a panic disorder syndrome mapping to chromosome 13q. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(5):2550-2555.

9. Tsuang MT, Taylor L, Faraone SV. An overview of the genetics of psychotic mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*. 2004;38(1):3-15.

10. Wuchty S, Ravasz E, Barabasi AL. The architecture of biological networks. In: Deisboeck TS, Kresh JY, editors. Complex systems science in biomedicine. Boston, MA:Springer;2006. pp.165-181.

11. Yan W, Xue W, Chen J, Hu G. Biological networks for cancer candidate biomarkers discovery. *Cancer Informatics*. 2016;15(Suppl 3):1-7.

12. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: Archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Research*. 2012;41(D1):D991-D995.

13. Zhao B, Erwin A, Xue B. How many differentially expressed genes: A perspective from the comparison of genotypic and phenotypic distances. *Genomics*. 2018;110(1):67-73.

14. Barresi V, Trovato-Salinaro A, Spampinato G, Musso N, Castorina S, Rizzarelli E, et al. Transcriptome analysis of copper homeostasis genes reveals coordinated upregulation of SLC31A1, SCO1, and COX11 in colorectal cancer. *FEBS Open Bio*. 2016;6(8):794-806.

15. Zhang A. Advanced analysis of gene expression microarray data. Hackensack, NJ:World Scientific Publishing Company;2006.

16. Gehlenborg N, Wong B. Heat maps. *Nature Methods*. 2012;9(3):213.

17. Raychaudhuri S, Stuart JM, Altman RB. Principal components analysis to summarize microarray experiments: Application to sporulation time series. *Pacific Symposium on Biocomputing*. 2000;5:455-466.

18. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, Kuhn M, Wyder S, Simonovic M, et al. The STRING database in 2017: Quality-controlled protein–protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Research*. 2017;45(D1):D362-D368.

19. 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):2498-2504.

20. Bastian M, Heymann S, Jacomy M. Gephi: An open source software for exploring and manipulating networks. Proceedings of the Third International Conference on Weblogs and Social Media, ICWSM. 2009 May 17-20, California, USA;2009.

21. Seidman SB. Network structure and minimum degree. *Social Networks*. 1983;5(3):269-287.

22. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, et al. Enrichr: A comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(W1):W90-W97.

23. Shibata T, Yamagata H, Uchida S, Otsuki K, Hobara T, Higuchi F, et al. The alteration of hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) and its target genes in mood disorder patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2013;43:222-229.

24. Vaganovs P, Bokums K, Miklasevics E, Plonis J, Zarina L,

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License

Geldners I, et al. Von Hippel-Lindau syndrome: Diagnosis and management of hemangioblastoma and pheochromocytoma. *Case reports in Urology*. 2013;2013:1-5.

25. Kopczak A, Stalla GK, Uhr M, Lucae S, Hennings J, Ising M, et al. IGF-I in major depression and antidepressant treatment response. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(6):864-872.

26. Levada OA, Troyan AS. Insulin-like growth factor-1: A possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Annals of General Psychiatry*. 2017;16(38):1-9.

27. Polter A, Yang S, Zmijewska AA, Van Groen T, Paik JH, DePinho RA, et al. Forkhead box, class O transcription factors in brain: Regulation and behavioral manifestation. *Biological Psychiatry*. 2009;65(2):150-159.

28. Shelton R, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, Reddy R, Aschner M, Lewis D, et al. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression. *Molecular Psychiatry*. 2011;16(7):751-762.

29. Nakatani N, Hattori E, Ohnishi T, Dean B, Iwayama Y, Matsumoto I, et al. Genome-wide expression analysis detects eight genes with robust alterations specific to bipolar I disorder: Relevance to neuronal network perturbation. *Human Molecular Genetics*. 2006;15(12):1949-1962.

30. Matsuda S, Ikeda Y, Murakami M, Nakagawa Y, Tsuji A, Kitagishi Y. Roles of PI3K/AKT/GSK3 pathway involved in psychiatric illnesses. *Diseases*. 2019;7(1):22.

31. Zhou J, Pham HT, Ruediger R, Walter G. Characterization of the Aalpha and Abeta subunit isoforms of protein phosphatase 2A: Differences in expression, subunit interaction, and evolution. *Biochemical Journal*. 2003;369(2):387-398.

32. Xiang X, You XM, Li LQ. Expression of HSP90AA1/HSPA8 in hepatocellular carcinoma patients with depression. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:3013-3023.

33. Zhou J, Zhang Q, Henriquez JE, Crawford RB, Kaminski NE. Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (lck) is involved in the aryl hydrocarbon receptor-mediated impairment of immunoglobulin secretion in human primary b cells. *Toxicological Sciences*, 2018;165(2):322-334.

34. Ali-Sisto T, Tolmunen T, Toffol E, Viinamaki H, Mäntyselka P, Valkonen-Korhonen M, et al. Purine metabolism is dysregulated in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;70:25-32.

35. W Reierson G, Guo S, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. cGMP signaling, phosphodiesterases and major depressive disorder. *Current Neuropharmacology*. 2011;9(4):715-727.

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License