

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

**Avaliação das assinaturas de expressão gênica em
hepatócitos AML-12 após infecção pelo *Dengue virus* e
tratamento com Acetaminofen**

Por
Jorge Gomes Goulart Ferreira

Belo Horizonte
2019

TESE/DCS-IRR

J.G.G FERREIRA

2019

Jorge Gomes Goulart Ferreira

Avaliação das assinaturas de expressão gênica em hepatócitos AML-12 após infecção pelo *Dengue virus* e tratamento com Acetaminofen

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde - área de concentração Biologia Celular e Molecular

Orientação: Dr. Carlos Eduardo Calzavara Silva

Coorientação: Dra. Erica Alessandra R. Alves

Dr. Gustavo Batista de Menezes

Belo Horizonte

2019

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB / 6 1975

F383a Ferreira, Jorge Gomes Goulart.
2019

Avaliação das assinaturas de expressão gênica em hepatócitos AML-12 após infecção pelo Dengue virus e tratamento com Acetaminofen/Jorge Gomes Goulart Ferreira. – Belo Horizonte, 2019.

XVI, 333 f.: 118 il.; 210 x 297mm.

Bibliografia: f. 103 - 117

Dissertação ou Tese (mestrado ou doutorado) –
Dissertação ou Tese para obtenção do título de Mestre ou
Doutor(a) em Ciências pelo Programa de Pós - Graduação
em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou. Área de
concentração: Biologia Celular e Molecular

1. *Dengue*/tratamento farmacológico 2.
Acetaminofen/efeitos adversos 3. Hepatócitos. I. Título. II.
Silva, Carlos Eduardo Calzavara (Orientação). III. Alves,
Erica Alessandra Rocha (Coorientação) IV. Menezes,
Gustavo Batista de (Coorientação).

CDD – 22. ed. – 616.918 52

Jorge Gomes Goulart Ferreira

Avaliação das assinaturas de expressão gênica em hepatócitos AML-12 após infecção pelo *Dengue virus* e tratamento com Acetaminofen

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde - área de concentração Biologia Celular e Molecular

Orientação: Dr. Carlos Eduardo Calzavara Silva

Coorientação: Dra. Erica Alessandra R. Alves

Dr. Gustavo Batista de Menezes

Banca examinadora:

| | |
|---|--------------------------|
| Prof. Dr. Carlos Eduardo Calzavara Silva | IRR/FIOCRUZ (Presidente) |
| Prof. Dr. Pedro Augusto Alves | IRR/FIOCRUZ |
| Prof. Dr. Alexandre de Magalhães Vieira Machado | IRR/FIOCRUZ |
| Prof. Dr. André Gustavo de Oliveira | ICB/UFMG |
| Prof. Dr. Renato Santana Aguiar | ICB/UFMG |

Dissertação ou tese defendida e aprovada em: 29/11/2019

Dedico este trabalho a Deus que até aqui tem me sustentado; aos meus pais e avó, por todo amor e dedicação e a minha amada esposa por sempre estar ao meu lado independentemente das dificuldades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus! Somente o Senhor conhece as batalhas que enfrentei e os momentos de desespero que guardei para mim, mas o Senhor sempre esteve presente me sustentando e guiando os meus passos no caminho correto. Toda honra e glória a ti, Senhor!

Agradeço à minha família. Aos meus amados pais, Jorge e Denise, pois sei que meus desafios não foram nada perto do que enfrentaram para que eu chegasse até aqui. Meus pais, meu espelho. Vocês são a base de tudo! Obrigado a minha Avó Lurdes por sempre fazer de tudo para me ver feliz, por cada oração e cada conselho, cada conversa que me possibilitou refletir sobre os caminhos da vida, contribuindo para meu crescimento. Agradeço também a minha avó Dina, que apesar de não estar mais entre nós continua viva em meu coração! Agradeço do fundo do meu coração ao meu melhor amigo e presente, meu irmão Fernando. Obrigado por ser a pessoa mais bondosa e especial que existe em minha vida e por todos os momentos em que você foi minha força para prosseguir. Obrigado também a minha irmã Carolina, por todo apoio nos momentos difíceis e por sempre estar pronta a me ajudar.

Agradeço também à família que estou construindo. Primeiramente à minha esposa, meu grande amor e a pessoa que deu novo sentido a minha vida. Khadine, você não faz ideia do quanto agradeço à Deus todos os dias por ter você ao meu lado! Você é meu porto seguro, meu lar, meu motivo para acordar todos os dias querendo ser uma pessoa melhor. Muito obrigado também aos meus queridos filhotes Shachor, Rashi e Namer. De fato, não existe um dia ruim quando você recebe o amor de um cão ou gato.

Agradeço à Rose, Júlio e Laurinha, minha nova família. Enfrentamos muitas coisas juntos, e nos despedir do Juliano foi sem dúvida a mais difícil. Entender os planos de Deus as vezes não é fácil, mas eu sei que tudo acontece com um propósito maior. A dor dessa despedida nos aprimorou e hoje eu entendo o significado de entregar, confiar, aceitar e agradecer. Juliano, continuarei me esforçando para cuidar de todos e te agradeço eternamente por ter me dado uma família tão maravilhosa.

Obrigado aos meus amigos que me apoiaram em minhas escolhas e entenderam minha ausência. Marcus, Moisés, Camila, Lidiane, Priscila e Jeniffer,

vocês são os amigos que me mostraram que amizade verdadeira é aquela que o tempo e a distância não são capazes de destruir.

Agradeço muito aos meus queridos amigos do grupo de pesquisa em imunologia celular e molecular. Ao Dr. Carlos Eduardo (Kdu), que nestes 8 anos em que convivemos me ensinou a ser muito mais que um pesquisador, me mostrou que a vida não se adapta as nossas necessidades, e que para vencer é preciso ser forte. Obrigado Kdu, por ter me dado esta oportunidade, por ter me escutado tantas vezes e por ter se tornado um grande amigo! A Dra. Jaqueline Germano, meu muito obrigado por ser uma das pessoas mais incríveis que conheci em minha vida, sua inteligência é admirável e sua bondade uma inspiração. Agradeço ao Dr. Rodrigo pela oportunidade de ser aluno no ICM. A Dra. Soraya Torres, que de forma efetiva me auxiliou no meu doutorado e muito contribuiu para meu crescimento profissional. A Dra Érica Alessandra Rocha, que sempre mostrou boa vontade em sanar minhas dúvidas e me ajudar no que fosse preciso. Um agradecimento especial aos meus amigos queridos Anna, Izabella, Stella, Emerson e Vitor nossa amizade ultrapassou as paredes do René Rachou, e hoje sei que irei carregar essa amizade por toda vida. Compartilhar todos esses anos de ICM, foi uma das coisas mais maravilhosas que aconteceu comigo. Obrigado também à Clari, que se tornou uma das pessoas que mais amo. Meu muito obrigado à Luciana Lisboa pela amizade e por toda boa vontade (exceto nas segundas-feiras) e por garantir a qualidade dos trabalhos realizados no ICM. Gratidão à nova geração de pesquisadores, minhas queridas amigas da iniciação científica, Larissa, Tamiris, Bruna, Karol, Cibele, Michelle e Sarah. Vocês são incríveis meninas, tenho certeza que terão um futuro brilhante. Obrigado por me fazerem tão bem! Gratidão aos demais alunos e pesquisadores do ICM Eneida, Camila, Jacqueline, Adriana, Heloisa, Roberta, Estela, Fernanda e muitos outros que fizeram parte desta equipe e que foram muito importantes para meu crescimento pessoal e profissional. Obrigado por fazerem tanto por mim!

Agradeço a todos os meus amigos do Center for Gastrointestinal Biology (CGB), do Instituto de Ciências Biológicas em especial ao Dr. Gustavo que tanto contribuiu para minha formação com seu conhecimento e amizade.

Agradeço aos pesquisadores Dra. Sandra Grossi Gava, Marina de Moraes Mourão e Gabriel da Rocha Fernandes pelo auxílio durante o desenvolvimento do trabalho. Sem a ajuda de vocês não seria possível atingir os meus objetivos.

Agradeço também a todos os alunos que tive ao longo de minha trajetória como professor. Vocês me ensinam muito! Obrigado por me fazerem acreditar que eu posso continuar indo cada vez mais longe.

Agradeço à plataforma de sequenciamento de Instituto René Rachou, em especial à Dra Anna Christina de Matos Salim, que tanto se dedicou para geração de meus dados.

Enfim, agradeço a todos que de forma direta ou indireta contribuíram ao longo de minha vida para que eu pudesse chegar até aqui. Como grãos de areia que compõem imensas dunas; como pequenas gotas que formam as chuvas, os gestos de compreensão, ternura e respeito de cada um de vocês foi parte de uma obra muito grandiosa em minha vida. Muito obrigado!

RESUMO

A dengue é uma doença viral aguda causada pelo *Dengue virus* (DENV), disseminado principalmente por mosquitos do gênero *Aedes*, sendo atualmente a arbovirose mais comum em todo o mundo. As características clínicas da dengue podem variar de um quadro assintomático até complicações graves, como febre hemorrágica, choque e acometimento grave de órgãos, sendo o fígado o mais comumente afetado. Não existem tratamentos específicos para dengue, portanto o tratamento é paliativo com objetivo de evitar a desidratação e aliviar os sintomas. O Acetaminofen (APAP) é a droga mais utilizada no tratamento sintomático da doença. O APAP é considerado uma droga segura e eficaz, porém, pode desencadear o desenvolvimento de distúrbios hepáticos se utilizada em doses maiores que as recomendadas. Devido ao fato de que a infecção por DENV frequentemente causa importantes alterações hepáticas, é necessário investigar os efeitos da associação da infecção pelo DENV e o uso de APAP durante o período sintomático da dengue sobre a homeostase de hepatócitos. Este trabalho teve o objetivo de avaliar as alterações moleculares e celulares em hepatócitos decorrentes da associação entre a infecção pelo DENV e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP. Para alcançar o objetivo proposto, foi padronizado um modelo experimental *in vitro* de hepatócitos infectados por DENV-2 e tratados com APAP em concentrações próximas àquelas observadas em lesões hepáticas humanas. Utilizando este modelo, foi realizada a avaliação da influência da associação entre o vírus e o fármaco sobre o transcriptoma destes hepatócitos utilizando a metodologia de sequenciamento de RNA (RNAseq). Os dados gerados por RNAseq foram utilizados para identificação e correlação entre os perfis de expressão gênica e as possíveis alterações em processos biológicos importantes para homeostase celular. A associação entre o vírus e a droga foi capaz de induzir alterações no perfil de expressão gênica de células AML-12, regulando negativamente a expressão de genes envolvidos com o processo de mitose e positivamente genes pró-apoptóticos. Além disso, essa associação apresenta efeitos contraditórios na expressão de genes envolvidos com processos bioenergéticos, normalizando alguns genes importantes para cadeia respiratória, mas causando a subexpressão de outros genes que participam deste mesmo processo.

Palavras chaves: *Dengue virus*, Acetaminofen, Hepatócitos.

ABSTRACT

Dengue is an acute viral disease caused by *Dengue virus* (DENV), transmitted mainly by *Aedes* mosquitoes, being considered the most common arbovirus worldwide. The clinical characteristics of dengue may vary from asymptomatic to severe complications such as hemorrhagic fever, shock and severe organ involvement, with the liver being the most commonly affected. There are no specific treatments for dengue, so the treatment is palliative, aiming to prevent dehydration and relieve symptoms, with acetaminophen (APAP) being the most used drug. APAP is a safe and effective drug, but, as in dengue, can trigger the development of liver disorders. Combining the fact that DENV infection and APAP treatment can cause liver changes, the fact that APAP is the most commonly used drug to treat dengue symptoms, it is necessary to investigate the effects of combining these two factors on hepatocyte homeostasis. Therefore, this study aimed to evaluate the molecular and cellular changes in hepatocytes, resulting from the association between DENV infection and treatment with sub-toxic APAP concentrations. To achieve the proposed objective, an *in vitro* experimental model of DENV-2 infected hepatocytes treated with APAP was standardized at concentrations similar to those observed in human liver lesions. Using this model, we evaluated the influence of the virus-drug association on the transcriptome of these hepatocytes using the RNA sequencing (RNAseq). Data generated by RNAseq were used to identify and correlate gene expression profiles with possible changes in important biological processes for cellular homeostasis. The association between virus and drug was able to induce changes in the gene expression profile of AML-12 cells, the expression of genes involved with the mitosis process were downregulated and pro-apoptotic genes were upregulated. Moreover, this association has contradictory effects on the expression of genes involved with bioenergetic processes, normalizing some important genes for the respiratory chain, but causing the downregulation of other genes that participate in this process.

Keywords: *Dengue virus*, Acetaminophen, Hepatocytes.

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Principais sinais de alarme em pacientes com dengue..... | 26 |
|--|----|

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Estrutura do víron do <i>Dengue virus</i> por Cryogenic electron microscopy (CryoEM)..... | 18 |
| Figura 2: Representação esquemática do genoma do <i>Dengue virus</i> | 19 |
| Figura 3: Representação esquemática do ciclo de multiplicação do DENV no interior de uma célula hospedeira humana..... | 21 |
| Figura 4: Número médio de casos de dengue em todo o mundo, reportados entre os anos de 2010 e 2016..... | 22 |
| Figura 5: Representação esquemática do tempo de surgimento e manutenção dos biomarcadores utilizados na detecção de dengue, no plasma de pacientes com infecções primárias e secundárias..... | 32 |
| Figura 6: Fórmula estrutural completa do Acetaminofen (APAP)..... | 33 |
| Figura 7: Representação esquemática das vias de metabolismo do Acetaminofen (APAP)..... | 37 |
| Figura 8: Representação esquemática do fluxo projetado para investigar os efeitos da associação entre a infecção pelo <i>Dengue virus</i> e o tratamento com concentrações sub-tóxicas de APAP em hepatócitos..... | 44 |
| Figura 9: Determinação da concentração sub-tóxica de APAP em células AML-12..... | 66 |
| Figura 10: Ensaio de unidades formadoras de placa (PFU – plaque forming unit assay) para titulação de amostras de DENV-2..... | 67 |
| Figura 11: Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 a infecção por DENV-2 pelo método de imunocitoquímica..... | 68 |
| Figura 12: Avaliação de RNA de DENV pelo método de RT-PCR em células AML-12 infectadas por DENV-2..... | 69 |
| Figura 13: Avaliação da cinética de concentração de RNA de DENV-2 em de células AML-12 pelo método de RT-qPCR..... | 70 |
| Figura 14: Determinação da multiplicidade de infecção viral (MOI) de DENV-2 em células AML-12 por ensaio de MTT..... | 71 |
| Figura 15: Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV e/ou tratadas com APAP, através de ensaio de MTT..... | 72 |
| Figura 16: Avaliação da viabilidade de células AML-12 infectadas com DENV | |

| | |
|--|----|
| e/ou tratadas com APAP por dosagem de alanina transaminase no sobrenadante de cultura..... | 73 |
| Figura 17: Avaliação dos níveis de óxido nítrico em sobrenadante de células AML-12 infectadas com DENV e/ou tratadas com APAP..... | 74 |
| Figura 18: Avaliação da infecção por DENV-2 em células AML-12, após o tratamento com APAP..... | 75 |
| Figura 19: Gráfico de escalonamento multidimensional das bibliotecas de sequenciamento de células AML-12 infectadas por DENV-2 e/ou tratadas com APAP..... | 77 |
| Figura 20: Gráfico de pontos (<i>Dotplot</i>) de resumos hierárquicos de termos GO enriquecidos em genes diferencialmente expressos em células AML-12 após infecção por DENV-2 e/ou tratamento com APAP..... | 80 |
| Figura 21: Padrões de expressão gênica de GDE em células AML-12 infectados com DENV e tratados com APAP..... | 82 |
| Figura 22: Representação gráfica da rede de genes diferencialmente expressos (GDE) em células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP..... | 84 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DENV - *Dengue virus*
GDE - Gene diferencialmente expresso
YFV - *Yellow Fever virus*
CryoEM - *Cryogenic electron microscopy*
ORF - *Open Reading Frame*
UTR - *Untranslated regions*
RE - Retículo endoplasmático
OMS - Organização Mundial de Saúde
RSPA - Repartição Sanitária Pan-Americana
AST - Aspartato aminotransferase
ALT - Alanina aminotransferase
G-GT - Gama-glutamil transpeptidase
TRAIL - *TNF-related apoptosis-inducing ligand*
IL - Interleucina
TNF - Fator de necrose tumoral
IFN - Interferon
APAP - Acetaminofen
CYP - Citocromo P450
NAPQI - N-acetil-1,4-benzoquinona imina
NQO1 - NAD(P)H/quinona oxirredutase
TGF α - Fator de crescimento transformante alfa
MTT - Brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium
MOI. - Multiplicidade de infecção (*multiplicity of infection*)
CMC - Carboximetilcelulose
SFB - Soro fetal bovino
PFU - Unidades formadoras de placa
DMSO - Dimetilsulfóxido
CGB - *Center for Gastrointestinal Biology*
ICB - Instituto de Ciências Biológicas
UFMG - Universidade Federal de Minas Gerais
RNASeq - Sequenciamento de RNA
CC50 - Concentração citotóxica para 50% das células

qPCR - PCR quantitativa

LTC - Linfócitos T citotóxicos

NK - Células natural killer

GrB - Granzima B

NO - Óxido nítrico

SUMÁRIO

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA | 17 |
| 1.1. | Dengue: A mais importante arbovirose humana | 17 |
| 1.2. | Biologia do <i>Dengue virus</i> | 17 |
| 1.3. | Mecanismos de replicação do DENV | 19 |
| 1.4. | Aspectos epidemiológicos da dengue | 22 |
| 1.5. | O quadro clínico da dengue | 25 |
| 1.6. | Dengue e seus efeitos sobre o fígado | 27 |
| 1.7. | Diagnóstico e tratamento da dengue | 30 |
| 1.8. | Acetaminofen (APAP) | 33 |
| 1.9. | Metabolismo do APAP | 35 |
| 1.10. | A hepatotoxicidade induzida por APAP | 37 |
| 1.11. | Risco potencial da associação entre APAP e DENV | 38 |
| 1.12. | Justificativa | 40 |
| 2. | OBJETIVOS | 41 |
| 2.1. | Objetivo Geral | 41 |
| 2.2. | Objetivos Específicos | 41 |
| 3. | METODOLOGIA | 42 |
| 3.2. | Obtenção das amostras celulares e viral | 45 |
| 3.2.1. | Linhagens celulares BHK-21, C6/36 e AML-12 | 45 |
| 3.2.2. | <i>Dengue virus</i> sorotipo 2 (DENV-2) | 46 |
| 3.3. | Padronização de um modelo experimental <i>in vitro</i> de hepatócitos infectados por DENV-2 e tratados com APAP em concentrações subtóxicas | 48 |
| 3.3.1. | Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 tratadas com APAP em diferentes concentrações | 49 |
| 3.3.2. | Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 à infecção por DENV-2 através de imunocitoquímica | 49 |
| 3.3.3. | Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 à infecção por DENV-2 por RT-PCR | 51 |
| 3.3.4. | Avaliação da permissividade de células AML-12 à infecção por DENV-2 por RT-qPCR | 54 |
| 3.3.5. | Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV-2 | 56 |
| 3.4. | Avaliação da influência da associação entre a infecção por DENV-2 e o tratamento com APAP sobre a atividade mitocondrial de hepatócitos, marcadores bioquímicos de lesão hepática e de estresse oxidativo | 57 |
| 3.4.1. | Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP | 58 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 3.4.2. | Dosagem de ALT e Óxido Nítrico do sobrenadante de células AML-12 infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP..... | 59 |
| 3.5. | Avaliação da influência da associação de DENV-2 e APAP sobre o transcriptoma de células AML-12..... | 61 |
| 3.5.1. | Infecção por DENV-2 e tratamento com APAP em células AML-12..... | 61 |
| 3.5.2. | Extração, avaliação e quantificação do RNA total extraído..... | 62 |
| 3.5.3. | Construção das bibliotecas e sequenciamento do RNA mensageiro..... | 63 |
| 3.5.4. | Análise de expressão diferencial..... | 64 |
| 3.5.5. | Análise de enriquecimento de Ontologia genética (GO) | 64 |
| 4. | RESULTADOS | 66 |
| 4.1. | Células AML-12 tratadas com APAP 1 mM continuam viáveis após 24 horas de cultura..... | 66 |
| 4.2. | Células AML12 são susceptíveis a infecção por DENV-2..... | 67 |
| 4.3. | DENV-2 se multiplica em células AML-12, com pico de multiplicação em 48 horas após infecção quando em uma MOI=1..... | 69 |
| 4.4. | Células AML-12 infectadas com DENV-2 em uma MOI=1 continuam viáveis após 48 horas de infecção..... | 71 |
| 4.5. | Células AML-12 infectadas com DENV-2 (MOI=1) por 48 horas e tratadas com APAP 1mM por 24 horas continuam viáveis..... | 71 |
| 4.6. | O tratamento com APAP não inviabiliza a infecção de células AML-12 por DENV-2..... | 74 |
| 4.7. | O perfil de expressão gênica e análise GO demonstra alterações em 151 genes e 16 termos GO exclusivamente em células infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP..... | 75 |
| 4.8. | A associação entre infecção por DENV e o tratamento com APAP é capaz de induzir alterações nos níveis de expressão de genes envolvidos com importantes processos da homeostase celular..... | 83 |
| 5. | DISCUSSÃO DOS RESULTADOS | 85 |
| 6. | CONCLUSÃO | 102 |
| 7. | REFERÊNCIAS..... | 103 |
| 8. | APÊNDICES..... | 118 |

1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

1.1. Dengue: A mais importante arbovirose humana

A dengue é uma arbovirose reemergente causada pelo *Dengue virus* (DENV), um vírus de RNA fita única e senso positiva. O DENV possui quatro sorotipos distintos (DENV-1 a -4) e pertencente ao gênero *Flavivirus*. A sua transmissão para o homem ocorre principalmente através da picada de mosquitos fêmeas do gênero *Aedes* (Hasan *et al.*, 2016).

A dengue é uma doença de amplo espectro clínico. A infecção muitas vezes é assintomática, mas pode se manifestar na forma de uma doença febril autolimitante com sintomas semelhantes aos de gripe, ou evoluir para casos mais graves com complicações potencialmente letais (WHO, 2019). A grande maioria das infecções não evoluem para o quadro grave, porém quando isso ocorre, a taxa de mortalidade pode chegar a 2,5% mesmo em pacientes que recebem o tratamento disponível (Bäck; Lundkvist, 2013).

Atualmente a dengue é a arbovirose mais comum em todo o mundo, com aumento de incidência de aproximadamente 30 vezes nos últimos 50 anos. Estima-se que aproximadamente 100 milhões de infecções ocorram anualmente. Além disso, estima-se que cerca de 3,9 bilhões de pessoas, distribuídas em 128 países vivem sob o risco de infecção por DENV (WHO, 2019).

1.2. Biologia do *Dengue virus*

O DENV, é um vírus pertencente à família *Flaviviridae* e gênero *Flavivirus*. O nome *Flavivirus* vem da palavra *Flavus* que em latim significa amarelo, e foi utilizado para nomear este gênero devido ao quadro icterico induzido pelo *Yellow Fever virus* (YFV), o primeiro vírus deste grupo descrito. Além do DENV e do YFV, muitos outros vírus de importância médica estão incluídos dentro do gênero *Flavivirus*, como por exemplo: *Japanese encephalitis virus*, *West Nile virus* e *Zika virus* (Kuhn *et al.*, 2002; Qi; Zhang; Chi, 2008).

O DENV possui vírions envelopados de aproximadamente 50 nm de diâmetro e formato esférico. O seu capsídeo é composto por uma única proteína chamada de proteína do capsídeo (C), e o envelope contém duas proteínas de membrana que são codificadas pelo genoma viral. Estas proteínas de membrana

podem ter dois arranjos distintos de acordo com o nível de maturação da partícula. Em partículas imaturas o envelope viral é formado pelas proteínas prM e E, que formam estruturas em forma de espículas, enquanto que partículas maduras são compostas por proteínas M e E, fazendo com que o vírion apresente uma estrutura mais lisa. A proteína prM é clivada durante o processo de maturação que ocorre no momento em que o vírus deixa a célula hospedeira, e ao passar pelo complexo de Golgi sofre ação de uma enzima chamada furina. A furina cliva a proteína prM em M, que se rearranja com a proteína E, deixando o envelope em uma forma mais fluida (Figura 1) (Stadler *et al.*, 1997; Kostyuchenko *et al.*, 2013; Bäck; Lundkvist, 2013).

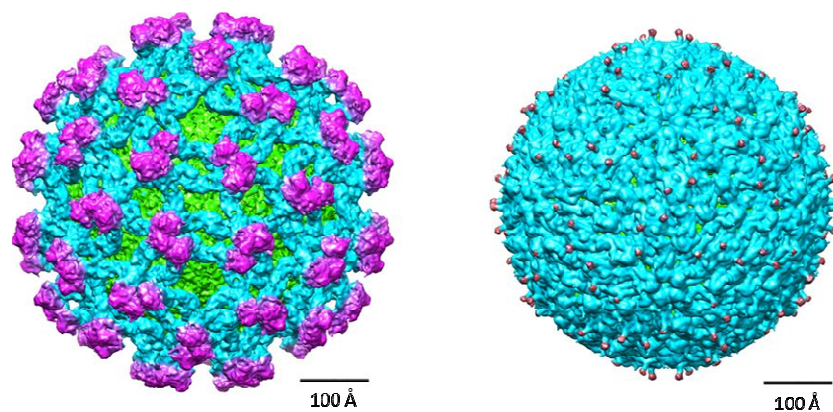


Figura 1: Estrutura do vírion do *Dengue virus* por *Cryogenic electron microscopy* (CryoEM). Partículas imaturas (esquerda), que foram recém-formadas apresentam uma estrutura contendo espículas, devido as proteínas prM e E que compõem o envelope viral. Estas partículas normalmente são não infecciosas. O envelope de partículas maduras (direita), apresentam um envelope de aspecto liso e mais fluído, devido a clivagem proteolítica das moléculas virais prM em pr e M. (Adaptado de Kostyuchenko *et al.*, 2013).

O genoma do DENV é composto por uma molécula de RNA senso-positivo de aproximadamente 10,7 kb. Esta molécula apresenta uma sequência de fase de leitura aberta (*Open Reading Frame* - ORF) que está localizada entre duas regiões não traduzidas, uma região 5'-UTR (*untranslated regions*) que possui cerca de 96 nucleotídeos e uma região 3'-UTR, com cerca de 451 nucleotídeos. A sequência traduzida codifica uma poliproteína de aproximadamente 3.411 aminoácidos. Essa poliproteína é clivada e processada por proteases virais e do hospedeiro, dando origem a três proteínas estruturais que irão compor a partícula viral (C, prM e E) e sete proteínas não estruturais, que participam da replicação do genoma do vírus (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) (Perera; Kuhn, 2008) (Figura 2). Uma particularidade no genoma dos vírus pertencentes ao gênero *Flavivirus*, consiste na

presença de uma base metilada, na extremidade 5' da molécula de RNA, conhecida como estrutura Cap tipo I ($m^7GpppAmp$), que é seguida por uma sequência 5' AG 3' altamente conservada (Liu *et al.*, 2010; ICTV, 2018).

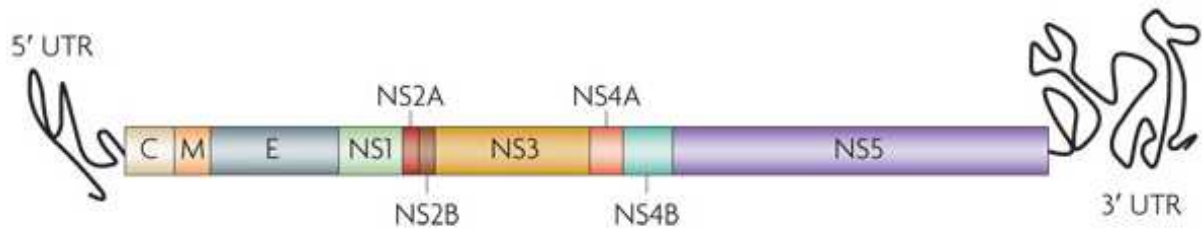


Figura 2: Representação esquemática do genoma do *Dengue vírus*: Da esquerda para direita, pode ser observado a região não traduzida 5'-UTR (*untranslated regions*), seguido das regiões que codificam as proteínas estruturais (C, M e E), as regiões que codificam as sete proteínas não estruturais (NS1, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) e a região não traduzida 3'-UTR. (Guzman *et al.*, 2010).

O DENV pode ser dividido em quatro sorotipos distintos, que são classificados em DENV-1, -2, -3 e -4, e dentro de um único sorotipo podem existir múltiplos genótipos. Os sorotipos e genótipos de DENV podem diferir em relação a virulência e capacidade epidêmica (Katzelnick; Coloma; Harris, 2017). Normalmente, a infecção por um sorotipo de DENV, confere imunidade adaptativa duradoura contra este sorotipo, independentemente do genótipo (Weaver; Vasilakis, 2009). Porém, a imunidade prévia em relação à segunda cepa infectante pode afetar o resultado da infecção e a gravidade da doença (Katzelnick; Coloma; Harris, 2017). Ressalta-se que, a infecção com um sorotipo de DENV não gera imunidade específica contra sorotipos heterólogos (Weaver; Vasilakis, 2009).

1.3. Mecanismos de replicação do DENV

O DENV é capaz de infectar uma grande variedade celular através de um mecanismo conhecido como endocitose mediada por receptores (Rodenhuis-Zybert; Wilschut; Smit, 2010). O ciclo de infecção do DENV inicia-se com a ligação do vírus à célula alvo através da interação entre proteínas de superfície viral e moléculas da superfície celular. Os receptores de membrana ao qual o DENV se liga ainda não foram devidamente identificados, porém existem alguns candidatos estudados, como glicoproteínas, DC-SIGN e receptores de manose. Existe um consenso geral de que

a glicoproteína E viral possui grande importância na ligação do vírus ao receptor da célula hospedeira (Bäck; Lundkvist, 2013).

Após adsorção, a partícula viral pode ser internalizada por endocitose mediada por clatrina ou por vias não clássicas de endocitose que independem de clatrina. Estas vias de endocitose são influenciadas por aspectos relacionados ao hospedeiro celular, bem como ao sorotipo ou genótipo do vírus (Cruz-Oliveira *et al.*, 2015).

Após endocitose, no endossomo celular ocorre a fusão entre o envelope do DENV e a membrana endossômica, através da ação da glicoproteína do envelope E. Na partícula viral madura, os peptídeos de fusão da glicoproteína E inicialmente se encontram inacessíveis, porém após a internalização, o pH ácido do endossomo desencadeia uma alteração conformacional desta proteína, expondo o peptídeo de fusão. O peptídeo de fusão se insere na membrana do endossomo, mediando a fusão das membranas endossomal e viral, permitindo então, a liberação do nucleocapsídeo no citoplasma da célula hospedeira. Este processo é conhecido como desnudamento (Harrison; 2008).

Após o desnudamento o genoma viral é liberado no citoplasma celular e o primeiro evento a ocorrer após este processo é a tradução do genoma. A tradução e a replicação do DENV ocorrem em associação com membranas derivadas do retículo endoplasmático (RE). O RNA viral recruta um mecanismo de tradução e é traduzido em uma poliproteína viral que é clivada co- e pós-traducionalmente em três proteínas estruturais (C, prM e E) e sete proteínas não estruturais (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5), através da ação de proteases celular e viral. Após a tradução, é gerado um complexo de RNA replicase viral, e o genoma do DENV atua, como fita molde para replicação. A replicação começa com a produção de RNA viral, que envolve a síntese de uma fita de RNA senso-negativa intermediária que serve de molde para a síntese de novas fitas de RNA genômico. Por fim, o genoma viral é encapsidado pela proteína C e os nucleocapsídeos formados se acumulam no RE granular, que em seguida, são liberadas por brotamento. Durante a liberação as partículas virais adquirem a membrana lipídica. A progênie viral é então transportada para o sistema de Golgi, onde ocorre a maturação das partículas virais. Neste estágio, a proteína prM é clivada por furinas, o que resulta em um rearranjo das proteínas M e E na superfície da partícula viral expondo o domínio de ligação ao receptor. O peptídeo “pr” clivado permanece na partícula madura associado à proteína E até que a partícula viral seja liberada no pH neutro do ambiente

extracelular (Figura 3) (Clyde; Kyle; Harris, 2006; Li *et al.*, 2008; Lindenbach; Murray; Rice, 2013).

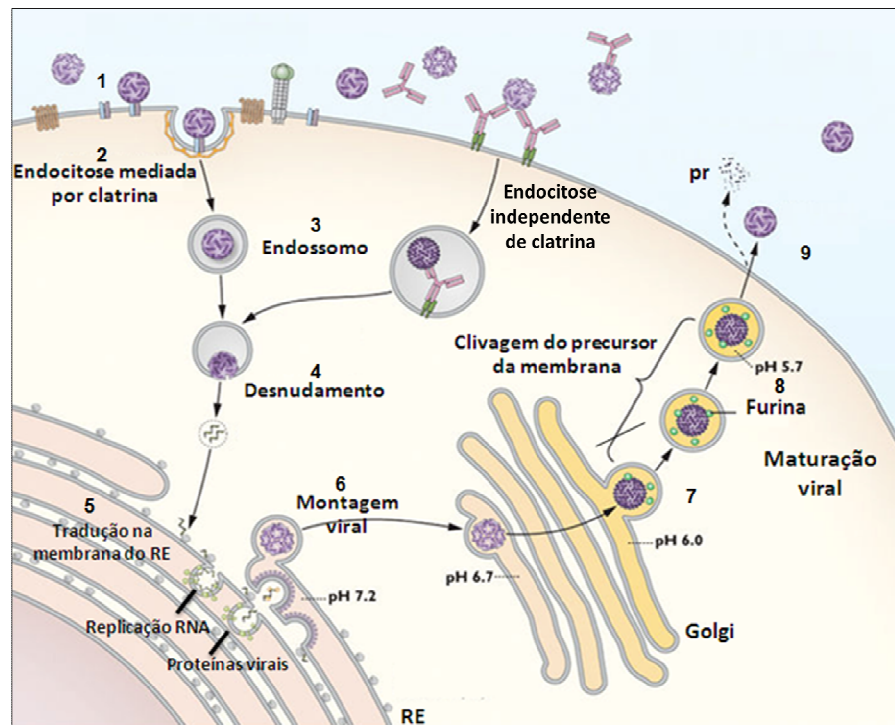


Figura 3: Representação esquemática do ciclo de multiplicação do DENV no interior de uma célula hospedeira humana. A multiplicação do DENV se inicia com a adsorção do vírus através da ligação da proteína viral com receptores presentes na superfície das células do hospedeiro (1). Após a adsorção, a partícula viral é internalizada através de endocitose mediada por clatrina (2) ou por vias não clássicas independentes de clatrina. A acidificação dos endossomos (3) promove mudanças conformacionais em E que resultam na sua trimerização e, conseqüente, exposição do peptídeo de fusão, que permite a fusão das membranas viral e celular e a liberação do nucleocapsídeo no citoplasma (4). O RNA viral, quando no citoplasma, é traduzido em uma poliproteína por ribossomos associados à membrana do retículo endoplasmático granular. Essa poliproteína é processada por proteases celular e viral, produzindo proteínas estruturais e não estruturais. Após a tradução, a replicação se inicia com a síntese de uma fita de senso negativo complementar ao RNA genômico que serve como molde para a síntese de novas moléculas de RNA viral (5). O genoma viral é encapsidado pela proteína C e os nucleocapsídeos formados se acumulam no RE Granular, e através de brotamento migram para o Golgi (6). As partículas virais são maturadas através da ação proteolítica da Furina, que cliva a prM em M, a proteína E sofre um rearranjo, resultando na partícula madura (7 e 8), que é então liberada no meio extracelular (9). Fonte: adaptado de Fields Virology 6ª edição (Lindenbach; Murray; Rice, 2013).

1.4. Aspectos epidemiológicos da dengue

A dengue é difundida globalmente, variando sua incidência de acordo com fatores ambientais como precipitação de chuvas, temperatura, umidade relativa e grau de urbanização; e fatores humanos como qualidade dos serviços de controle de vetores em áreas urbanas e condições socioeconômicas. Atualmente a dengue é endêmica em mais de 100 países nas regiões da África, Américas, Mediterrâneo Oriental, Sudeste da Ásia e Pacífico Ocidental, sendo as regiões das Américas, Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental as mais afetadas por essa doença (Figura 4). Os últimos dados indicam que aproximadamente 390 milhões de pessoas são infectadas por dengue a cada ano, sendo que dessas, 96 milhões apresentam alguma manifestação clínica da doença. Apesar desses dados, sabe-se que o número real de casos de dengue é subnotificado, principalmente devido à falta de recursos e negligência na conduta diagnóstica (WHO; 2019).

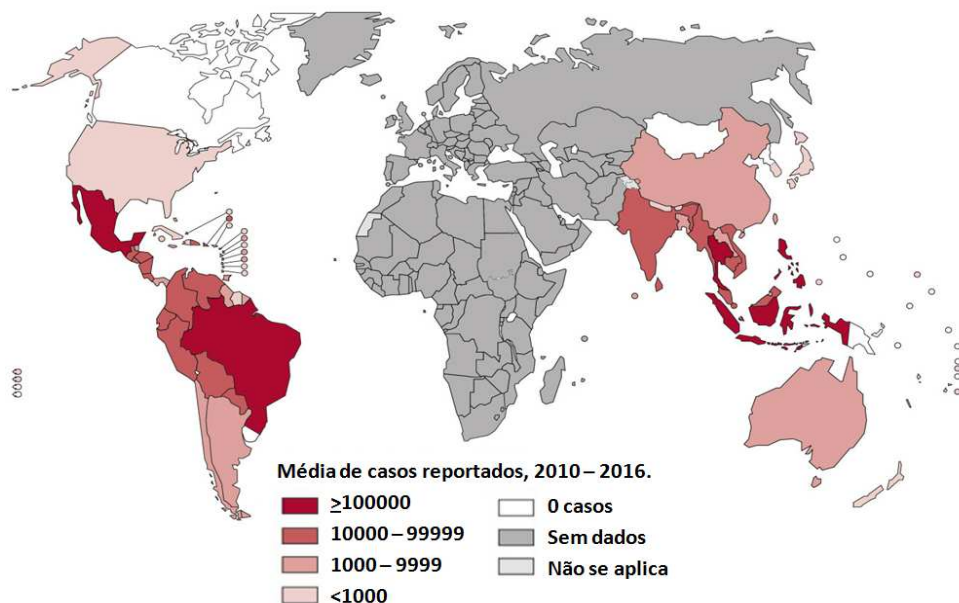


Figura 4: Número médio de casos de dengue em todo o mundo, reportados entre os anos de 2010 e 2016. O mapa mostra a distribuição do número médio de casos suspeitos ou confirmados de dengue, que foram informados à Organização Mundial de Saúde (OMS) entre os anos de 2010–2016. As cores representam o número médio de casos neste período, e a faixa de cores varia de branco (0 casos) a vinho (≥ 100.000). Regiões que não possuem dados registrados foram coradas em cinza escuro, enquanto que regiões em que os dados não se aplicam foram coradas em cinza claro. Adaptado de: WHO. Dengue Control | Epidemioloy. 2016.

O aumento global da dengue facilitou a circulação de múltiplos sorotipos do DENV e também o surgimento de quadros graves da doença. A primeira epidemia ocorreu entre os anos de 1953 e 1954 nas Filipinas e se espalhou pelo Sudeste Asiático, sendo a principal responsável pela hospitalização e morte de crianças e tornando-se um grave problema de saúde pública na Ásia (Gubler; 1998).

A epidemia de dengue atingiu as Américas, onde se manteve até início do século XX (Barreto; Teixeira, 2008), quando em 1947 foi implementado o Plano Continental para a Erradicação do *Aedes aegypti*, uma campanha hemisférica conduzida pela Repartição Sanitária Pan-Americana (RSPA), que intensamente promoveu campanhas em países afetados pela dengue, estabelecendo acordos de apoio cooperativo e fornecendo pessoal e material para a execução do programa. Dessa forma, em 1962, 18 países continentais e ilhas do Caribe conseguiram erradicar o *Aedes aegypti* (Brathwaite *et al.*, 2012).

Apesar dos esforços realizados ao longo de 15 anos pelo Plano Continental para a Erradicação do *Aedes aegypti*, a eliminação do vetor da dengue durou pouco tempo. Os programas de vigilância epidemiológica da dengue foram reduzindo gradualmente sua atividade o que impossibilitou a identificação de pequenos focos da doença. Além disso, a estrutura centralizada do programa resultava em uma resposta lenta aos casos de reinfestações de *Aedes*. Estes fatores somados ao crescimento dos centros urbanos, expansão de viagens domésticas e internacionais, desenvolvimento de vetores resistentes a inseticidas, os elevados custos do programa e a participação comunitária insuficiente, levaram a degradação dos resultados alcançados com o programa e a reintrodução dos surtos de dengue em vários países das Américas, incluindo o Brasil (Brathwaite *et al.*, 2012).

No Brasil, epidemias de dengue ocorrem desde 1982. Neste período um estudo sorológico realizado na cidade de Boa Vista em Rondônia, revelou que 11 mil pessoas haviam sido infectadas pelo DENV, sendo isolados os sorotipos DENV-1 e -4 neste episódio. Essa epidemia foi contida com o combate do vetor e a dispersão do vírus não se estendeu a outras regiões. Porém, quatro anos depois, em 1986, novos quadros de dengue ocorreram no Rio de Janeiro, onde foi isolado o sorotipo DENV-1. A partir desse momento a dengue se disseminou para cidades vizinhas, chegando aos Estados do Ceará e Alagoas, e após um ano a epidemia atingiu Pernambuco. Nos anos de 1989 e 1990 houve redução do número de casos de dengue, porém em 1990 este número voltou a crescer, com a circulação do sorotipo DENV-1 e introdução do sorotipo DENV-2, que trouxe também os primeiros quadros

hemorrágicos da doença. Nos anos seguintes a circulação do vírus se expandiu para outras regiões do Brasil, e em 2001 foi confirmada a introdução do sorotipo DENV-3, responsável pela epidemia em 2002 onde foram notificados aproximadamente 800 mil casos (80% dos casos registrados no continente americano neste ano) (Barreto; Teixeira, 2008).

Atualmente todos os estados brasileiros estão sob o risco de dengue, e os números de casos têm aumentado gradativamente. Uma análise retrospectiva mostra que no ano de 2016, no Brasil foram registrados 1.483.623 casos prováveis de dengue, sendo que destes, 861 casos foram considerados graves e 642 pessoas infectadas foram a óbito (Brasil, 2017). Em 2017 observou-se uma redução no número de casos, com 252.054 casos prováveis de dengue, 271 casos de dengue grave e 141 óbitos (Brasil, 2018a). Em 2018 estes números sofreram pouca alteração com 265.934 casos prováveis de dengue, 321 casos de dengue grave e 155 óbitos (Brasil, 2018b). Porém, em 2019, até o dia 24 de agosto (Semana epidemiológica 34), foram registrados 1.439.471 casos prováveis de dengue, com 1.111 casos de dengue grave e 591 óbitos confirmados (Brasil, 2019).

A necessidade de novas intervenções para redução do número de casos de dengue faz com que muitas estratégias sejam propostas, e atualmente, o controle vetorial é a principal abordagem estudada na prevenção da dengue. Duas novas abordagens de controle vetorial foram recentemente testadas (Dorigatti *et al.*, 2018). Uma destas estratégias consiste na liberação de mosquitos machos geneticamente modificados que carregam um gene letal dominante (Carvalho *et al.*, 2015). Esta estratégia é capaz de suprimir as populações de mosquitos, mas necessita da liberação contínua de um grande número de mosquitos transgênicos (Huang; Higgs; Vanlandingham, 2017). Outra abordagem envolve a liberação de mosquitos transfectados com *Wolbachia*, uma bactéria intracelular verticalmente transmitida, capaz de suprimir a replicação de arbovírus em mosquitos (Ferguson *et al.*, 2015).

Apesar de todos os esforços para tentar controlar a doença no Brasil, as condições associadas a fatores ambientais, socioeconômicos, políticos e sociais, somadas as características biológicas do vírus, do vetor e das pessoas afetadas, têm favorecido para a dispersão da doença, o que faz com que a dengue seja considerada a mais importante arbovirose no País (San Martin; Brathwaiter-Dick, 2007; Brasil, 2017; Brasil, 2018a; Brasil 2018b; Brasil 2019).

1.5. O quadro clínico da dengue

No homem, após infecção o DENV circula no sangue por um período que varia de dois a sete dias, podendo ser transmitido principalmente por mosquitos do gênero *Aedes* logo após o aparecimento dos primeiros sintomas. A infecção e multiplicação do DENV em células hospedeiras humanas pode ser assintomática ou apresentar uma doença sistêmica e dinâmica de amplo espectro clínico, variando desde formas oligossintomáticas até quadros graves, que podem evoluir para óbito (WHO, 2019).

No quadro sintomático da dengue, podem ocorrer três fases clínicas, classificadas como: febril, crítica e de recuperação. Na fase febril, observa-se um quadro de febre alta (39-40°C) que pode durar até sete dias, associada à fraqueza muscular, cefaleia, mialgias, artralguas, dor retroorbitária, exantema com ou sem prurido, anorexia, náuseas e vômitos. Após a fase febril, grande parte dos pacientes evoluem para cura, porém, parte dos acometidos pela dengue podem evoluir para fase crítica, que tem início entre o terceiro e o sétimo dia da doença. Nesta fase ocorre a defervescência, que em alguns casos pode ser acompanhada por sinais de alarme. Os sinais de alarme são decorrentes, principalmente do aumento da permeabilidade vascular, e marcam o início do agravamento do quadro clínico do paciente (Quadro 1). Quando evolui para o quadro grave os pacientes podem apresentar extravasamento de plasma, choque, acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou comprometimento de órgãos como coração, pulmões, rins, fígado e sistema nervoso central, e muitas vezes, a dengue grave evolui para o óbito do paciente. Os indivíduos que passaram pela fase crítica, entram na fase de recuperação com progressiva melhora clínica (Brasil, 2016).

Quadro 1: Principais sinais de alarme em pacientes com dengue.

| Sinais de alarme na dengue |
|---|
| A) Dor abdominal intensa (referida ou à palpação) e contínua. |
| B) Vômitos persistentes. |
| C) Acúmulo de líquido (ascite, derrame pleural, derrame pericárdico). |
| D) Hipotensão postural e/ou lipotimia. |
| E) Hepatomegalia maior do que 2 cm abaixo do rebordo costal. |
| F) Sangramento de mucosa. |
| G) Letargia e/ou irritabilidade. |
| H) Aumento progressivo do hematócrito. |

FONTE: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico]/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. – 5. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/janeiro/14/dengue-manejo-adulto-crianca-5d.pdf>. Acesso em 03 de setembro de 2019.

As formas graves da dengue geralmente se manifestam com extravasamento de plasma, levando ao choque ou acúmulo de líquidos com desconforto respiratório, sangramento grave ou sinais de disfunção orgânica. O choque na dengue é de rápida instalação e apresenta curta duração, e ocorre devido ao extravasamento crítico de plasma entre os dias três a sete de doença, sendo normalmente precedido por algum sinal de alarme. O choque prolongado resulta no comprometimento progressivo de órgãos, acidose metabólica e coagulação intravascular disseminada, causando hemorragias graves, que agravam o choque. Em alguns casos a dengue pode causar quadros de hemorragia massiva sem choque prolongado e este sangramento massivo é critério de dengue grave (Brasil, 2016).

O comprometimento grave de órgãos como coração, fígado e sistema nervoso central (SNC), pode ocorrer independentemente do extravasamento de plasma ou choque. As miocardites por dengue são expressas principalmente por alterações do ritmo cardíaco, podendo ter elevação das enzimas cardíacas. Elevação de enzimas hepáticas ocorre em até 50% dos pacientes, podendo nas formas graves evoluir para comprometimento grave das funções hepáticas expressas por elevação de aminotransferases em até 10 vezes o valor máximo de referência, associado à elevação do valor do tempo de protrombina. Alguns pacientes podem ainda apresentar manifestações neurológicas, como convulsões e irritabilidade. Além disso, o acometimento grave do sistema nervoso pode ocorrer

em diferentes formas clínicas, como meningite, encefalite, síndrome de Guillain-Barré e encefalite (Brasil, 2016).

1.6. Dengue e seus efeitos sobre o fígado

O DENV é capaz de infectar diferentes tipos celulares causando efeitos clínicos e patológicos diversos. As principais alterações causadas pela dengue, estão relacionadas aos sistemas vascular, muscular e hematológico (Seneviratne; Malavige; Silva, 2006). Porém, em quadros graves de dengue, muitas vezes observa-se o acometimento de órgãos como: cérebro, fígado, pulmões, rins e baço (Schaefer; Wolford 2019; Póvoa *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2017).

Dentre os órgãos acometidos na infecção por DENV, o fígado comumente é o mais afetado (Samanta; Sharma 2015). A dengue normalmente é associada a diferentes graus de lesão hepática, sendo observado níveis alterados de marcadores bioquímicos de lesão hepática (principalmente Aspartato aminotransferase [AST] e alanina aminotransferase [ALT]) em todos os estágios da doença, e inclusive em indivíduos assintomáticos (Singh *et al.*, 2017). Apesar de raros, casos graves de insuficiência hepática podem ocorrer em infecções por DENV, e têm sido associados a complicações como encefalopatia, sangramento grave, insuficiência renal, acidose metabólica, o que conseqüentemente, contribui para a taxa de mortalidade da dengue (Malavige *et al.*, 2007; Fernando *et al.*, 2016).

Muitos estudos clínicos ao longo dos últimos 30 anos, evidenciaram o acometimento hepático nas infecções por DENV. Estudo realizado em 1992, avaliou o impacto da dengue na função hepática através da análise de testes bioquímicos de 170 pacientes do sexo masculino diagnosticados com esta doença. Níveis anormais dos marcadores de função hepática AST, ALT e gama-glutamil transpeptidase (G-GT) foram observadas em mais de 80% dos pacientes avaliados, indicando que a dengue pode causar lesão hepática e elevação dos níveis de transaminases (Kuo *et al.*, 1992).

Em 2000 foi realizado um estudo prospectivo das funções hepáticas de 61 crianças infectadas com dengue. A amostragem incluía 37 casos de dengue, 16 casos de febre hemorrágica da dengue e oito casos de síndrome do choque da dengue (classificação dos quadros clínicos da dengue anteriormente utilizada pela WHO). Os resultados mostraram que 74% dos infectados com dengue apresentaram

quadros de hepatomegalia e destes, 96% apresentaram níveis elevados dos marcadores de lesão hepática AST e ALT (Mohan; Patwari; Anand, 2000).

Wahid *et al.*, 2000, na Malásia, avaliaram o impacto da dengue na função hepática de cinquenta casos de dengue confirmados sorologicamente. Vinte e cinco pacientes apresentavam quadro de dengue clássica e os outros 25 apresentaram formas graves da doença. A análise do perfil hepático mostrou que a disfunção hepática era mais comum em pacientes com a forma grave, sugerindo que o grau de comprometimento hepático pode estar relacionado à gravidade da dengue.

Estudo prospectivo realizado Tailândia, correlacionou os níveis de marcadores bioquímicos de função hepática com a gravidade da dengue em crianças. Foi observado que em quadros graves da dengue, os níveis séricos de foram significativamente elevados, enquanto que o de globulina significativamente inferior aos observados em quadros clássicos de dengue, indicando o acometimento hepático na dengue grave (Pancharoen; Rungsarannont; Thisyakorn, 2002).

No Brasil um estudo realizou a análise de 1.585 casos de dengue confirmados sorologicamente, que foram decorrentes de uma epidemia ocorrida em 2002 no estado do Rio de Janeiro. Alguns pacientes, apresentavam uma forma atípica de dengue, com aumento dos níveis de aminotransferase e um quadro de hepatite aguda. Os autores avaliaram os graus de lesão hepática dos pacientes, e observaram, que 44,5% dos casos de dengue confirmados, apresentavam alterações nos níveis de pelo menos uma classe de aminotransferase; 16,9% exibiram comprometimento hepático com níveis de pelo menos uma das enzimas aminotransferase, aumentados acima de três vezes o valor de referência, e que 3,8% dos pacientes evoluíram para hepatite aguda (níveis de aminotransferase aumentados para pelo menos 10 vezes seus valores normais). Estes resultados mostram uma correlação entre lesão hepática, elevação de aminotransferases e hepatite como uma complicação comum da infecção pelo vírus da dengue nos pacientes avaliados (Souza *et al.*, 2004).

Além de estudos clínicos, relatos de casos disponíveis na literatura, reforçam o envolvimento do fígado em casos de dengue grave. Como por exemplo, o caso descrito em 2010, por Oliveira; *et al.*: paciente do sexo feminino com hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo DENV. A paciente apresentou quadro hemorrágico, com icterícia e alterações da coagulação e os exames laboratoriais demonstraram plaquetopenia, neutrofilia e um aumento significativo de AST e ALT. A confirmação de infecção por dengue foi realizada através da presença de

anticorpos IgM anti-DENV, associando a infecção por DENV a um quadro de hepatite com importante comprometimento da função hepática (Oliveira *et al.*, 2010).

Relato de caso publicado em 2017, descreve complicações do quadro clínico de paciente de 63 anos que durante uma viagem da Índia para Reino Unido desenvolveu episódios de diarreia, vômito, febre e choque hipovolêmico. Exames laboratoriais indicaram baixa contagem de plaquetas, alterações em marcadores de função hepática e em fatores de coagulação. Exames de laparoscopia, confirmaram que o fígado e intestino apresentavam aparência isquêmica e, em sorologia para dengue, o paciente apresentou positividade para anticorpos IgM e IgG anti-DENV. O quadro do paciente evoluiu para falência múltipla de órgãos, e mesmo após suporte intensivo, evoluiu para óbito. Os exames *post mortem* indicaram que o paciente apresentava insuficiência hepática fulminante e necrose tubular aguda dos rins (Abdulrahman; Ahmed; Ramage, 2017).

Singh *et al.*, 2017, apresentou o caso de uma criança do sexo masculino, com três meses de idade e com quadro de dengue grave, que faleceu por insuficiência hepática fulminante. A criança não tinha histórico de problemas hepáticos crônicos, mas após a infecção por DENV, apresentou quadro de coagulopatia, que não foi corrigido após os procedimentos de suporte, levando a criança a óbito devido à hemorragia intensa e um quadro de insuficiência hepática fulminante.

Os estudos supracitados evidenciam o envolvimento da dengue em quadros de lesão hepática de gravidade variada, podendo ir desde níveis assintomáticos, porém elevados, de transaminases até quadros de insuficiência hepática fulminante (Kuo *et al.*, 1992; Mohan; Patwari; Anand, 2000; Wahid *et al.*, 2000; Pancharoen; Rungsarannont; Thisyakorn, 2002; Souza *et al.*, 2004; Oliveira *et al.*, 2010; Abdulrahman; Ahmed; Ramage, 2017; Singh *et al.*, 2017).

No fígado os principais alvos do DENV são os hepatócitos e células de Kupffer (Seneviratne; Malavige; Silva, 2006; Marianneau *et al.*, 1999), e a infecção viral é capaz de induzir diferentes alterações histológicas hepáticas, como por exemplo, esteatose microvesicular, necrose de hepatócitos, hiperplasia e destruição de células de Kupffer, Corpúsculos de Councilman-Rocha Lima e infiltrados de células mononucleares no trato portal (Samanta; Sharma 2015). Estas alterações hepáticas observadas na dengue, se relacionam aos efeitos da multiplicação do vírus sobre as células e/ou decorrem de efeitos adversos da resposta imune do hospedeiro contra o DENV (Seneviratne; Malavige; Silva, 2006).

Couvelard & Marianneau descrevem a apoptose como um processo importante na lesão hepática decorrente da infecção de hepatócitos pelo DENV. A ativação de apoptose neste contexto pode ser ativada por diferentes vias, como por exemplo a citopatia viral, disfunção mitocondrial, mecanismos de resposta imune, estresse reticular endoplasmático acelerado, expressão do ligante indutor de apoptose relacionado ao fator de necrose tumoral (TRAIL - *TNF-related apoptosis-inducing ligand*) induzida pelo DENV e sinalização via TNF- α e Fas (Couvelard; Marianneau, 1999).

A variabilidade dos quadros de lesão hepática, e os diferentes mecanismos pelos quais este processo se inicia na infecção por DENV, tornam o envolvimento hepático um grande desafio no manejo clínico de pacientes com dengue, principalmente em relação ao tratamento, que muitas vezes é baseado no uso de drogas metabolizadas pelo fígado (de Souza; *et al.*, 2007, Samanta; Sharma 2015).

1.7. Diagnóstico e tratamento da dengue

Embora a maioria das infecções por DENV seja assintomática, a infecção com qualquer um dos sorotipos de DENV, pode resultar em uma gama diversificada de sintomas, que variam desde febre indiferenciada e leve até quadros mais graves como por exemplo, febre hemorrágica e choque com risco de morte (WHO, 2019). Dado a grande variabilidade de sintomas clínicos provocados pela dengue, o diagnóstico laboratorial precoce e preciso é essencial para o manejo adequado do paciente (Muller; Depelsenair; Young, 2017).

O diagnóstico clínico da dengue é um grande desafio e depende principalmente do estágio da infecção. Nos estágios iniciais, a dengue pode se apresentar como uma febre indiferenciada e leve, com sintomas semelhantes aos de influenza (WHO, 2009). Em seguida, o quadro febril pode ser seguido de cefaleia, mialgia, prostração, artralgia, anorexia, astenia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, exantema e prurido cutâneo, e em alguns casos pode ocorrer hepatomegalia dolorosa (Brasil, 2002). Muitas vezes estes sinais clínicos podem ser confundidos, pois, de acordo com a localização geográfica do paciente, podem haver outros agravos de saúde que apresentam quadro clínico semelhante aos observados na dengue (Muller; Depelsenair; Young, 2017). O diagnóstico clínico diferencial, durante a fase febril da dengue, inclui infecções arbovirais como zika e chikungunya, além de sarampo, rubéola, infecções por enterovírus, infecções por adenovírus,

influenza, febre tifóide, malária, leptospirose, hepatite viral, doenças rickettsiais e sepsis bacteriana (Simmons *et al.*, 2012). A variabilidade de sintomas clínicos da dengue e a semelhança com outras doenças torna o diagnóstico clínico preciso um grande desafio. Dessa forma, é essencial que o diagnóstico laboratorial seja utilizado em conjunto com a avaliação clínica do paciente (Muller; Depelsenaire; Young, 2017).

Atualmente os métodos laboratoriais utilizados para o diagnóstico da dengue são baseados na detecção direta do DENV (isolamento viral em cultura ou mosquitos ou detecção direta do RNA genômico viral), de produtos virais (captura e detecção da proteína NS1 secretada) ou de anticorpos produzidos pelo hospedeiro em resposta à infecção pelo DENV (através da detecção de imunoglobulina M [IgM] e imunoglobulina G [IgG] específica para o DENV). A fase da infecção e a duração destes biomarcadores no sangue do paciente são fatores determinantes na escolha do alvo diagnóstico (Peeling *et al.*, 2010; Nisalak, 2015; Muller; Depelsenaire; Young, 2017). O tipo de infecção (primária ou secundária), a fase de infecção e o tempo de disponibilidade dos biomarcadores, são fatores que influenciam de forma significativa nos níveis de sensibilidade e especificidade do método utilizado (Muller; Depelsenaire; Young, 2017) (Figura 5).

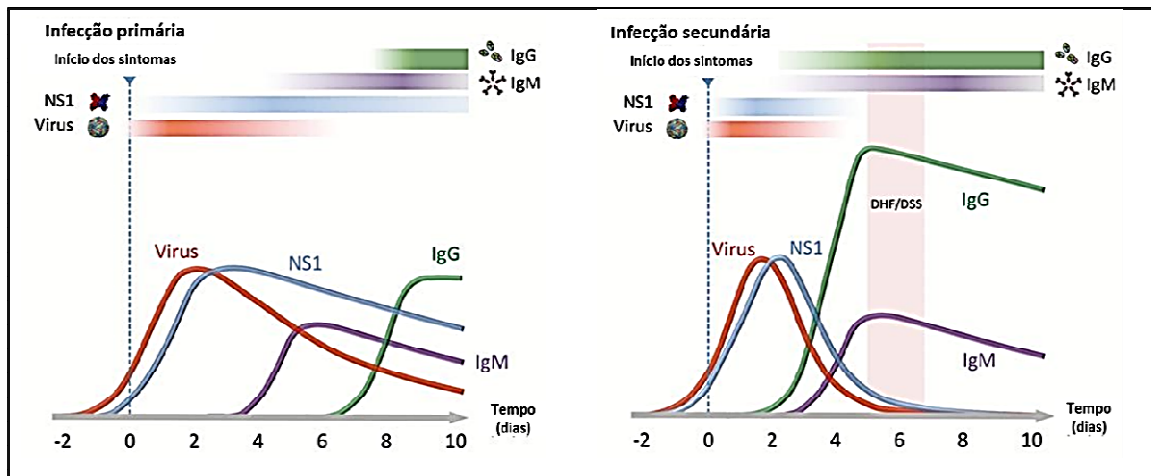


Figura 5: Representação esquemática do tempo de surgimento e manutenção dos biomarcadores utilizados na detecção de dengue, no plasma de pacientes com infecções primárias e secundárias. Em infecções primárias (Esquerda), O *Dengue virus* (DENV) (Linha vermelha) e suas proteínas não estrutural 1 (NS1) (Linha azul), podem ser detectados logo no início do aparecimento dos sintomas, porém observa-se redução do vírus após o dia seis. A imunoglobulina M (IgM) (Linha roxa) começa a ser produzida por volta do dia 3 após o aparecimento dos sintomas e a imunoglobulina G (IgG) (Linha verde) aparecendo após o dia 6. Nas infecções secundárias (Direita) o DENV (Linha vermelha) e NS1 (Linha azul) também podem ser detectados junto com o aparecimento dos sintomas, mas com menor duração, porém, pode ser observado a presença de IgG (Linha verde) logo no início dos sintomas. As barras acima representam as concentrações dos biomarcadores ao longo do tempo.

FONTE: Adaptado de Muller DA, Depelsenaire AC, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. J Infect Dis. 2017; 215(suppl_2):S89-S95.

O diagnóstico laboratorial precoce e preciso da infecção por DENV é fundamental para o gerenciamento do paciente e como atualmente não existem antivirais eficazes para o tratamento de infecções por DENV, o manejo do paciente é baseado em medidas para alívio dos sintomas e gerenciamento cuidadoso dos fluidos (WHO, 2019).

Pacientes com dengue que não apresentam sinais de gravidade da doença podem realizar a manutenção dos fluidos através da ingestão de líquidos por via oral e podem permanecer em casa, sob a instrução de retornar ao hospital em casos de sangramento ou algum sinal de alarme da doença (Quadro 1). O desenvolvimento de qualquer sinal de alarme indica a necessidade de hospitalização e observação cuidadosa do paciente (Simmons *et al.*, 2012).

O manejo clínico para redução dos sintomas causados pela dengue é realizado através do uso de analgésicos não esteroides e anti-inflamatórios que não possuem em sua composição o ácido acetilsalicílico, devido ao maior risco de

complicações hemorrágicas oferecidos por esse composto. Desta forma, aproximadamente 90% dos casos de dengue são tratados com Acetaminofen (APAP) (Pandejpong *et al.*, 2015). O APAP, mais conhecido como Paracetamol, é um medicamento não-opioide e não-esteróide, amplamente consumido em todo o mundo, usado principalmente para redução da febre e alívio temporário de sintomas de dores leves (ANVISA, 2010; Raffa *et al.*, 2014; Chiam; Weinberg; Bellomo, 2015).

1.8. Acetaminofen (APAP)

A N-(4-Hidroxifenil)acetamida também chamada de Acetaminofen (APAP), é uma substância de fórmula molecular $C_8H_9NO_2$ (Figura 6) e pertencente a classe terapêutica dos analgésicos e antipiréticos (ANVISA 2010). Atualmente, é considerado o medicamento não-opioide e anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) mais comumente utilizado em todo o mundo (ANVISA, 2010; Raffa *et al.*, 2014; Chiam; Weinberg; Bellomo, 2015).

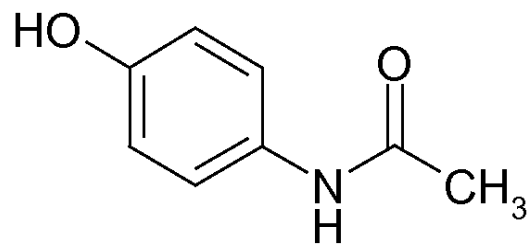


Figura 6: Fórmula estrutural completa do Acetaminofen (APAP). O APAP ($C_8H_9NO_2$) é um pó cristalino branco, inodoro, com leve sabor amargo, e que possui peso molecular igual a 151,163 g/mol (ANVISA, 2010).

O APAP é comumente utilizado para redução de febre e alívio temporário de dores leves ou moderadas, promovendo seu efeito de analgesia através da elevação do limiar da dor, e o de antipirese através da ação no centro hipotalâmico que regula a temperatura (Brasil, 2013; MEDLEY, 2014).

Apesar de ser um medicamento amplamente utilizado, o mecanismo de ação analgésica do APAP ainda não foi totalmente determinado. Sabe-se, porém, que o mecanismo de ação é complexo e inclui os efeitos dos processos de antinocicepção periférica e central (Józwiak-Bebenista; Nowak, 2014).

Embora seja considerado como um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE), o APAP se difere da maioria dos AINEs devido ao seu baixo potencial anti-inflamatório (Ouellet; Percival, 2001). Os AINE possuem efeito analgésico,

antitérmico e anti-inflamatório, decorrentes do mecanismo de inibição das enzimas ciclo-oxigenases (COXs), responsáveis pela síntese das prostaglandinas e tromboxano. Os AINE são capazes de inibir tanto a síntese de COX 1 (Constitutiva) quanto a COX 2 (Induzida por mediadores inflamatórios). Uma terceira forma de COX, a COX3, tem maior expressão no sistema nervoso central. Já está bem estabelecido uma ação inibitória preferencial do APAP sobre essa isoforma sugerindo um efeito mais central do que periférico para o APAP. Desta forma, devido a ação central, o APAP apresenta grande efeito antitérmico e analgésico e uma baixa ação anti-inflamatória (Chandrasekharan *et al.*, 2002).

Além da inibição das COX, outros alvos moleculares foram mostrados como importantes nos efeitos analgésico e antipirético do APAP (Rezende *et al.*, 2008). Estes efeitos são decorrentes da ação de metabólitos do APAP. O APAP é metabolizado, essencialmente no fígado e ao sofrer conjugação intracelular com o ácido aracdônico é biotransformado em N-araquidonoil-fenolamina (AM404). O metabólito ativo AM404 inibe o transportador celular pré-sináptico de anandamida induzindo um aumento das concentrações desse endocanabinóide, o que potencializa seus efeitos fisiológicos (Józwiak-Bebenista; Nowak, 2014).

O mecanismo antitérmico depende da ação inibidora da enzima COX3 hipotalâmica, reduzindo a produção de prostaglandinas no hipotálamo anterior (Józwiak-Bebenista; Nowak, 2014) e também o aumento dos níveis do endocanabinóide anandamida, que atua sobre receptores canabinóides tipo 1, que promovem ação antitérmica ao inibir a síntese de prostaglandinas (Bonfont *et al.*, 2005).

O APAP pode apresentar fórmula farmacêutica em comprimido ou solução oral. Comumente chamado de Paracetamol, é amplamente disponível como medicamento de componente único e também como componente de uma variedade de medicamentos de venda livre, como por exemplo Abidor®, Dorfen®, Cimegripe®, Sonridor®, Tylenol®, Resfenol Thermus®, Coristina Termus®, Vick Pyrena®, Unigrip®, Dorfenol® e muitos outros (Brasil, 2013).

A dose terapêutica máxima recomendada de APAP é de 4.000 mg por dia para adultos, que devem ser administrados em doses fracionadas que não excedam 1.000 mg por dose. Em crianças, a dose máxima recomendada é de 50-75 mg/kg/dia (Brasil, 2013; Mazaleuskaya, 2016). Apesar de seguro em doses terapêuticas, quando utilizado em concentrações acima das recomendadas, o APAP pode ter efeitos potencialmente fatais para o usuário (Hodgman; Garrard, 2012). A

overdose de APAP é causa mais comum de toxicidade relacionada ao uso de medicamentos relatada aos centros de intoxicação e, nos Estados Unidos, o uso excessivo de APAP é considerado a principal causa de insuficiência hepática aguda (Mazaleuskaya *et al.*, 2016).

A toxicidade induzida por APAP pode ser consequência de uma overdose aguda ou pela frequência de ingestão de doses supraterapêuticas. Além disso, toxicidade não intencional também pode ocorrer devido ao uso simultâneo de medicamentos diferentes que possuem APAP em sua formulação (Hodgman; Garrard, 2012).

Os principais efeitos relacionados à toxicidade por APAP envolvem suas implicações sobre o fígado, pois este é o principal órgão envolvido no metabolismo deste medicamento. No processo de metabolização, pequenas concentrações de um metabólito tóxico (N-acetil-1,4-benzoquinona imina) são produzidas e podem ser neutralizado pelo fígado. Entretanto, a produção elevada do metabólito devido ao consumo excessivo de APAP inviabiliza a neutralização e eliminação, induz a um acúmulo do mesmo e um quadro de lesão hepatocelular (Mazaleuskaya *et al.*, 2016; Hodgman; Garrard, 2012).

Embora a ingestão tóxica seja o mecanismo mais comum envolvido na hepatotoxicidade por APAP, um número crescente de notificações de lesões hepáticas induzidas por doses de APAP consideradas seguras têm surgido. É possível que muitos dos pacientes dos casos notificados, possuam fatores de risco específicos associados, principalmente alterações no metabolismo de APAP em níveis mitocondrial e molecular (Yoon *et al.*, 2016).

1.9. Metabolismo do APAP

O APAP é um ácido fraco e no ambiente fisiológico seu pH apresenta valores próximos da neutralidade, permitindo que seja rapidamente absorvido no duodeno (Heading *et al.*, 1973). Em seres humanos, quando ingerido em dose terapêutica, o APAP apresenta cinética de metabolismo de primeira ordem, com meia-vida média de duas horas, podendo variar entre uma hora e meia e três horas (Nelson; Morioka, 1963).

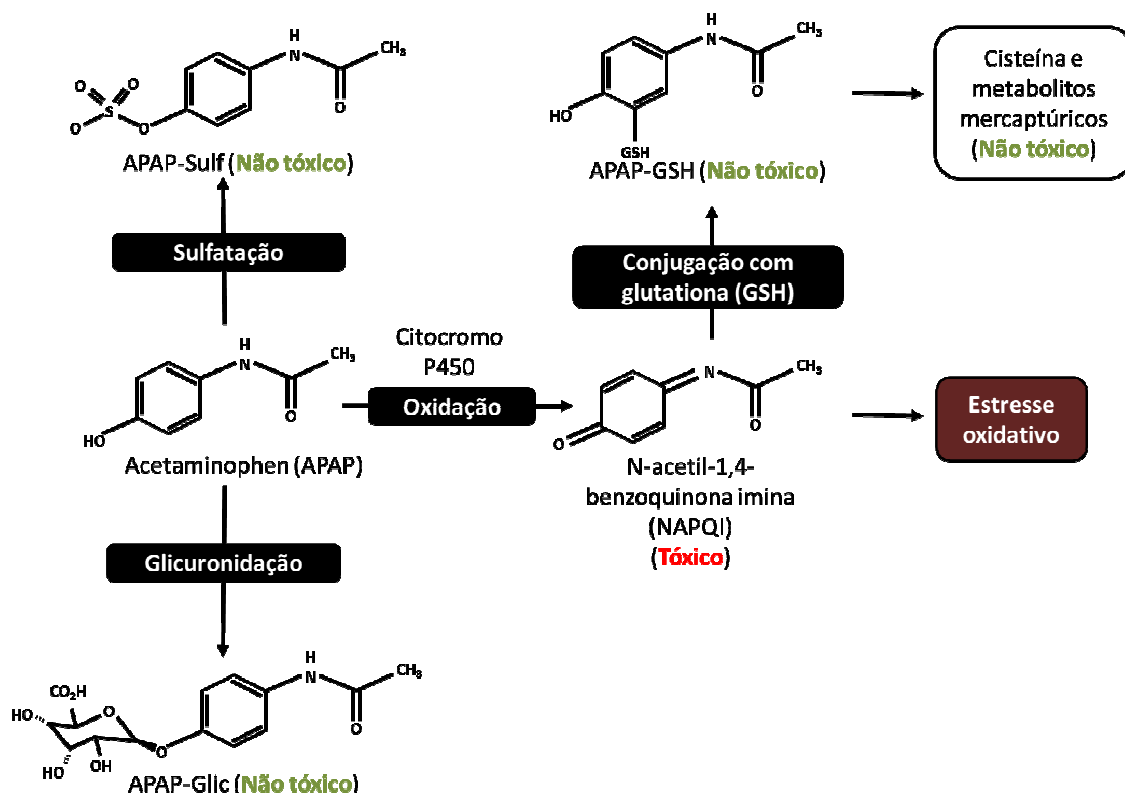
Após absorção, o metabolismo do APAP ocorre essencialmente no fígado, através de três principais reações bioquímicas: glicuronidação, sulfatação e oxidação (Figura 7). A maior parte do APAP é glicuronidada ou sulfatada e depois

excretada na urina. As vias de glicuronidação e sulfatação são reações de biotransformação de fase II, e convertem o APAP em compostos mais polares. O processo de oxidação é considerado uma reação de biotransformação de fase I, e é a via responsável pela formação do metabólico tóxico. Em doses terapêuticas e em condições fisiológicas normais, cerca de 90% do metabolismo do APAP ocorre através das reações de fase II. O restante é metabolizado por oxidação, através da ação de enzimas da superfamília do citocromo P450 (CYP), sendo convertido no intermediário reativo N-acetil-1,4-benzoquinona imina (NAPQI) (McGill; Jaeschke, 2013).

Quando produzido em baixas concentrações, o NAPQI é rapidamente desintoxicado pela ação da Glutathione S-transferase pi (GSTPI), além disso parte do NAPQI pode ser reduzido enzimaticamente para forma de APAP, através da ação da NAD(P)H/quinona oxirredutase (NQO1) (Moffit *et al.*, 2007). O NAPQI não conjugado forma metabólitos inertes de cisteína e mercaptúrico, altamente tóxicos, sendo o principal responsável pela hepatotoxicidade induzida por APAP (Lancaster; Hiatt; Zarrinpar, 2014).

Figura 7: Representação esquemática das vias de metabolismo do Acetaminofen (APAP).

Depois de ser absorvido, o APAP sofre reações de biotransformação de fase I e II. As reações da fase II consistem em glicuronidação e sulfatação e são as vias predominantes no metabolismo da APAP. A glicuronidação é catalisada pelas (UDP)-glucuronosil transferase (UGT), as UGT tornam a molécula APAP mais solúvel em água, transferindo o grupo glucuronosil do ácido UDP-glucurônico. A sulfatação é catalisada por sulfotransferases, que transferem um grupo sulfo para a APAP. Os produtos resultantes dessas reações de fase II são inertes e excretados na urina. As reações da fase I são mediadas pelo sistema do citocromo P450, mediando a formação do metabólito tóxico, a N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI). Em doses terapêuticas, a formação de NAPQI ocorre em baixas concentrações e em seguida é conjugada com glutathiona (GSH). Além disso, o NAPQI pode ser revertido em APAP através de uma reação de redução realizada pela NAD(P)H desidrogenase quinona 1 (NQO1). O NAPQI se liga ao grupo tiol da GSH, formando ácido mercaptúrico ou um conjugado de cisteína, que sofre excreção na bile e eliminação renal. Essa reação pode ocorrer espontaneamente ou pela ação das glutathiona-S-transferases. Altas concentrações de NAPQI podem causar o esgotamento das reservas de GSH, fazendo com que o NAPQI se acumule em grandes quantidades no fígado, alterando a homeostase celular.



1.10. A hepatotoxicidade induzida por APAP

Lesões hepáticas causadas pelo metabolismo do APAP podem ser induzidas por três mecanismos principais, que ocorrem de maneira independente ou

associada. O mecanismo mais comum é “*overdose*”, que consiste na ingestão de doses superiores a 10 g de APAP em adultos e até 150 mg/kg de APAP em crianças. Outro mecanismo corresponde à ativação excessiva do sistema citocromo P450 (CYP), que pode ocorrer, por exemplo, por indivíduos que utilizam medicamentos indutores enzimáticos ou que fazem o uso crônico de álcool. O terceiro mecanismo ocorre através da depleção dos níveis de glutathione (Lopes; Matheus, 2012).

A interação de NAPQI com proteínas mitocondriais e a formação de adutos de proteínas mitocondriais são os principais mecanismos relacionados a hepatotoxicidade do APAP (Ramachandran; Jaeschke, 2017).

A ligação de NAPQI às proteínas mitocondriais do fígado, induzem o processo de estresse oxidativo, alteração da homeostase do Ca^{2+} , colapso da membrana mitocondrial, aumento da peroxidação lipídica, oxidação enzimática, dano ao DNA, lesão mitocondrial e necrose centrolobular. Além disso, embora ainda não esteja bem descrito, sabe-se que associado aos eventos que culminam no aumento do estresse oxidativo, há também a participação de mediadores inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, que podem interferir no curso da indução de APAP toxicidade. (Hinson; Roberts; James, 2010).

1.11. Risco potencial da associação entre APAP e DENV

Em mais de 90% dos casos de dengue o APAP é utilizado, e geralmente, os pacientes utilizam doses significativas durante o tratamento dos sintomas, podendo alcançar até 30 g de APAP durante todo período de viremia (Pandejpong *et al.*, 2015).

Uma vez que o APAP é metabolizado essencialmente no fígado (Mazaleuskaya *et al.*, 2016), e que a infecção por DENV perturba a homeostase hepática (Samanta; Sharma, 2015), alguns estudos investigaram as consequências da interação da infecção por DENV com o metabolismo do APAP no fígado e sua contribuição para a disfunção hepática (Mourão; Lacerda; Bastos, 2004; Abeysekera *et al.*, 2012; Gan *et al.*, 2013; Pandejpong *et al.*, 2015).

Mourão, Lacerda e Bastos 2004, em um relato de caso, descreve o quadro clínico de um paciente com histórico de uso crônico de álcool e de infecção por dengue, três anos antes da internação. O paciente apresentou, cinco dias antes da admissão, febre, dor de cabeça, calafrios, mialgias e artalgias, e se automedicou

com APAP em doses recomendadas. No quarto dia de sintomas o paciente apresentava dor abdominal difusa, vômitos repetidos, hematemesis, epistaxe e diarreia. Durante avaliação clínica, foram observadas lesões petequiais e o aumento do fígado. O paciente foi hospitalizado e foi confirmado a infecção por DENV através de sorologia. O quadro clínico do paciente sugere que a ingestão oral de paracetamol, podem ter favorecido o quadro de lesão hepática (Mourão; Lacerda; Bastos, 2004).

Abeysekera *et al.*, (2012) descrevem uma paciente diagnosticada com quadro grave de dengue hemorrágica que fazia uso de APAP e, que apresentou insuficiência hepática aguda e encefalopatia hepática. A paciente foi tratada com N-acetilcisteína (NAC), e se recuperou completamente.

Gan *et al.*, (2013) relatam o caso de uma criança de oito meses de idade com quadro de dengue grave, que recebeu doses repetidas de APAP e desenvolveu um quadro de insuficiência hepática fulminante com encefalopatia, hemorragia gastrointestinal e coagulopatia grave, destacando o risco potencial da associação de doses terapêuticas repetidas de APAP em casos de dengue grave em crianças.

Estudo prospectivo realizado por Pandejpong, *et al.*, avaliou amostras de sangue de 77 voluntários com dengue, quantificando e correlacionando os níveis séricos de transaminases e paracetamol. Os dados demonstraram que os pacientes com dengue apresentavam elevação nos níveis de transaminases, e que em pacientes que utilizaram doses superiores a 8 g de APAP por via oral durante a infecção, o aumento de transaminases era três vezes superior aos limites normais, sugerindo uma correspondência entre lesão hepática, APAP e infecção por DENV (Pandejpong *et al.*, 2015).

Apesar do envolvimento hepático na dengue estar bem estabelecido (Samanta; Sharma, 2015), existe a possibilidade de que em alguns casos, a lesão hepática na dengue, não esteja associado somente a ação do DENV, mas também a outros fatores, por exemplo, o uso de APAP. Dessa forma, é possível que a combinação entre a infecção por DENV e o tratamento com APAP, possa representar um risco potencial para os hepatócitos, contribuindo para o desenvolvimento ou agravamento de lesões no fígado.

1.12. Justificativa

Em pacientes com dengue, o fígado é o órgão mais comumente afetado, sendo que alguns pacientes podem evoluir para um quadro de insuficiência hepática aguda. Como ainda não existem métodos específicos para tratamento da dengue, recomenda-se repouso e hidratação, e em casos de febre alta, o uso de antitérmico (Singh *et al.*, 2017; WHO 2019). O medicamento mais utilizado para reduzir a febre e o desconforto causado pela dengue é o APAP (Pandejpong *et al.*, 2015). Apesar de o APAP ser seguro em doses terapêuticas, existem algumas condições que influenciam diretamente o metabolismo desta droga pelo fígado humano e que conseqüentemente, podem induzir disfunção hepática (Yoon *et al.*, 2016).

Como o DENV perturba a homeostase hepática (Samanta & Sharma 2015, Garcia *et al.*, 2006; Souza *et al.*, 2008), alguns estudos investigaram a interação da infecção por DENV com o metabolismo do APAP no fígado, e sua relação com quadros de lesão hepática (Mourão, Lacerda, Bastos 2004; Abeysekera *et al.*, 2012; Gan *et al.*, 2013; Pandejpong *et al.*, 2015). No entanto, esses trabalhos se limitam a descrever as observações clínicas dos pacientes, não avaliando os mecanismos que poderiam estar envolvidos na disfunção hepática causada pela associação entre a infecção por DENV e o tratamento com APAP. Além disso, não há descrições do impacto do uso contínuo, mas dentro do limite máximo, em hepatócitos.

Compreender as alterações moleculares causadas pela infecção por DENV em conjunto com o tratamento com APAP, é uma etapa determinante na elucidação dos eventos que influenciam na homeostase dos hepatócitos. Desta forma, a identificação de genes diferencialmente expressos em células infectadas com DENV e tratadas com APAP, irá contribuir de forma significativa para compreensão das vias associadas à esta associação, gerando conhecimentos que irão cooperar para melhoria do tratamento e manejo de pacientes com dengue.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Avaliar *in vitro*, se a infecção por DENV e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP resultam em alterações celulares e moleculares em hepatócitos AML-12.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Padronizar um modelo experimental *in vitro* de hepatócitos infectados por DENV, e tratados com APAP;
- ✓ Avaliar *in vitro*, a influência da associação da infecção por DENV e APAP sobre a atividade mitocondrial de hepatócitos, marcadores bioquímicos de lesão hepática e de estresse oxidativo;
- ✓ Avaliar *in vitro* as possíveis alterações transcricionais em hepatócitos AML-12, decorrentes da associação entre a infecção pelo Dengue virus e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP;
- ✓ Identificar os perfis de expressão gênica, em hepatócitos infectados com DENV e tratados com APAP e correlacionar com as alterações na homeostase celular.

3. METODOLOGIA

3.1. Delineamento geral do estudo

Para avaliar *in vitro*, se a associação entre a infecção por DENV e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP resultam em alterações celulares e moleculares em hepatócitos AML-12, este trabalho foi dividido em quatro objetivos específicos.

O primeiro objetivo teve como meta padronizar um modelo experimental *in vitro* de hepatócitos infectados por DENV-2, e tratados com APAP em concentrações próximas àquelas observadas em lesões hepáticas humanas. Foi testado o modelo de células AML-12 [Hepatócitos transgênicos que expressam o fator de crescimento transformante alfa (TGF α) humano]. Foi avaliada a viabilidade celular desta linhagem celular após o tratamento com APAP em diferentes concentrações e tempos de cultivo, através do ensaio colorimétrico de redução do MTT {brometo de (3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolium)}. Também foram avaliados a susceptibilidade e permissividade da linhagem celular AML-12 à infecção por DENV-2, utilizando os métodos de imunocitoquímica, RT-PCR e qPCR; e também a viabilidade desta linhagem celular após diferentes tempos de infecção, utilizando o ensaio de MTT.

Uma vez que o modelo experimental *in vitro* foi estabelecido, o segundo objetivo foi avaliar *in vitro*, a influência da associação da infecção por DENV-2 e APAP sobre marcadores bioquímicos de lesão hepática, estresse oxidativo e atividade mitocondrial em hepatócitos. Portanto, o sobrenadante de cultura de hepatócitos infectados com DENV e tratados com APAP, foi coletado para avaliação dos efeitos da associação entre DENV e APAP sobre a viabilidade de hepatócitos murinos por ensaio de MTT, bem como dos níveis de ALT e de óxido nítrico (NO) através de ensaios colorimétricos quantificados em espectrofotometria.

Em seguida, para cumprir o terceiro objetivo específico, foi feita a análise das possíveis alterações transcricionais em hepatócitos AML-12, decorrentes da associação entre a infecção pelo Dengue virus e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP. Os hepatócitos foram separados em quatro grupos de tratamento: (1) um grupo de células incubadas com DENV-2 (MOI = 1) por 48 horas (denominadas *Células infectadas por DENV*); (2) células tratadas com 1 mM de APAP por 24 horas após 24 horas adicionais de cultura (denominadas *Células*

tratadas com APAP); (3) células incubadas com DENV-2 (MOI = 1) por 24 horas e tratadas com 1 mM de APAP por 24 horas (denominadas *Células infectadas por DENV e tratadas com APAP*) e (4) um grupo controle de células não infectadas com DENV e não tratadas com APAP e cultivadas para 48 horas (denominadas *Controle*). Após um período total de 72 horas de cultura foi realizado a extração de RNA, seguida da construção da biblioteca e do sequenciamento. Os dados obtidos no sequenciamento foram tratados, avaliados e utilizados para comparação dos níveis de expressão gênica entre os grupos.

Os dados gerados foram utilizados para execução do quarto e último objetivo específico: identificar e correlacionar os perfis de expressão gênica, em hepatócitos infectados com DENV e tratados com APAP, avaliando sua relação com as alterações na homeostase celular.

As estratégias e fluxo de trabalho utilizados em todas as etapas, estão representados na Figura 8. Os protocolos detalhados utilizados serão descritos nos sub-itens seguintes.

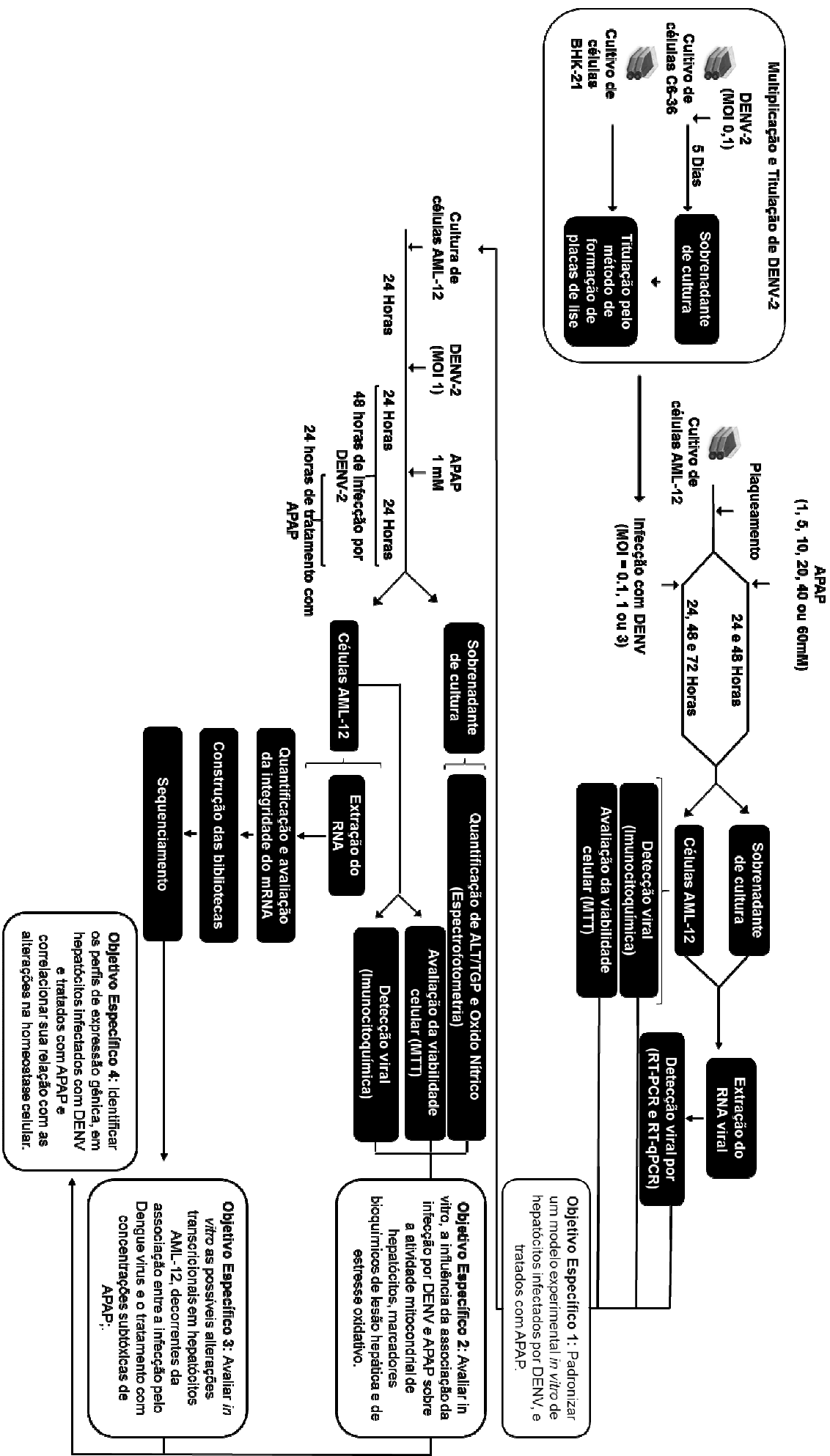


Figura 8: Representação esquemática do fluxo projetado para investigar os efeitos da associação entre a infecção pelo *Dengue virus* e o tratamento com concentrações subtóxicas de APAP em hepatócitos.

3.2. Obtenção das amostras celulares e viral

3.2.1. Linhagens celulares BHK-21, C6/36 e AML-12

As linhagens celulares BHK-21 (BCRJ *code*: 0050), C6/36 (BCRJ *code*: 0343), AML-12 (BCRJ *code*: 0354) foram compradas do Banco de Células do Rio de Janeiro (BCRJ) e expandidas em cultura de acordo com o protocolo descrito pelo fornecedor, em meio específico suplementado com 5% de soro fetal bovino (SFB) inativado por calor (Cultilab, Brasil) e com solução de antibiótico-antimicótico a 1% (Sigma-Aldrich, EUA). Células BHK-21 foram cultivadas em meio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Thermo Fisher Scientific, EUA) e incubado a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂. Células C6/36 foram cultivadas em meio Leibowitz 15 (L-15) (Cultilab, Brasil) e incubadas a 28 °C. As células AML-12 foram cultivadas em DMEM mais Ham F12 (1: 1) (Sigma-Aldrich, EUA) suplementado com 0,005 mg/mL de insulina, 0,005 mg/mL de transferrina, 5 ng/mL de selênio (Sigma-Aldrich, EUA), 40 ng/mL de dexametasona (Sigma-Aldrich, EUA), 5% de SFB inativado por calor (Cultilab, Brasil) e com solução de antibiótico-antimicótico 1% (Sigma-Aldrich, EUA), que a partir de agora será chamado de meio DMEM/HamF12. As células foram incubadas a 37 °C em uma atmosfera de 5% de CO₂.

Após verificar confluência de 90%, as linhagens celulares BHK-21, C6/36 e AML-12 foram lavadas com solução tampão fosfato-salino (PBS - *phosphate buffered saline*), e em seguida foi adicionado 1 mL de solução tripsina 2,5 g/L e EDTA 250 mg/L (Cultilab, Brasil). As células foram incubadas em estufa com atmosfera de 5 % de CO₂, a 37°C, por um período de 2 minutos. Após dissociação das células, foram adicionados 5 mL do meio de cultura específico de acordo com a linhagem celular, suplementado com 5% de SFB (Cultilab, Brasil). As células foram homogeneizadas formando uma suspensão celular, que foi transferida para um tubo de polipropileno de fundo cônico e capacidade de 50 mL (Sarstedt, Alemanha) e foram adicionados 20 mL de meio de cultura. A suspensão foi centrifugada em centrífuga 5810R, Rotor A-4-62 (Eppendorf, Alemanha) por um período de 10 minutos a 400 x g e temperatura de 4°C. O sobrenadante foi descartado e o precipitado contendo as células foi ressuspensionado em 5 mL de meio de cultura. As células foram contadas, coletando 10 µL da suspensão celular e os transferindo para um microtubo de 0,6 mL (Eppendorf, Alemanha) contendo 190 µL de solução de azul de Trypan (Sigma-Aldrich, EUA), obtendo uma diluição de 1:20. Dez microlitros

desta solução foram transferidos para câmara de Neubauer e após 2 minutos foi realizada a contagem de células em microscópio óptico, contando as células distribuídas nos quatro quadrantes da extremidade da câmara.

Para obter a quantidade de células presentes nas amostras, foi realizado o seguinte cálculo: média do valor obtido nos quatro quadrantes contados, multiplicado pelo fator de diluição (20), multiplicado pelo volume final em mL (10^3), multiplicado pelo fator de correção da câmara de Neubauer (10^1) e pelo volume da suspensão celular (5).

$$\text{N}^\circ \text{ de células/mL} = (\text{Número de células contadas}/4) \times 20 \times 10^3 \times 10^1 \times 5$$

Após a contagem, a concentração de células foi ajustada 2×10^7 células/mL. A este volume de suspensão celular foram adicionados lentamente, em banho de gelo e sobre homogeneização, volume igual de solução de congelamento celular 2X [1:1 SFB (Cultilab, Brasil) /Dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma-Aldrich, EUA)], atingindo concentração celular igual a 1×10^7 células/mL. Após a adição da solução de congelamento, foram distribuídos 1 mL de suspensão celular em tubos para congelamento de células CryoPure Tube 1,6 mL (Sarstedt, Alemanha). Os tubos foram transferidos para recipiente de congelamento (Nalgene, EUA), e armazenados em freezer a -80°C . Após 48 horas, os tubos contendo as células foram transferidos para tanques de nitrogênio líquido.

3.2.2. *Dengue virus* sorotipo 2 (DENV-2)

A amostra de DENV-2 utilizada neste trabalho é originada do isolamento viral de paciente com dengue do município de Ribeirão Preto no Estado de São Paulo. O isolado foi multiplicado em cérebro de camundongo neonato e em seguida em células C6/36. A amostra foi gentilmente cedida pela Dra. Erna Geessien Kroon.

A amostra de DENV-2 foi multiplicada em células C6/36, que foram previamente cultivadas até atingirem confluência de 90%. A amostra de DENV-2 foi diluída em meio L-15 (Cultilab, Brasil), suplementado com 2% de SFB (Cultilab, Brasil) e 1% Antibiótico-Antimicótico (Sigma-Aldrich, EUA), para obter uma multiplicidade de infecção (MOI) igual a 0,1 (um vírion para cada dez células). Em seguida a amostra diluída foi inoculada em garrafas de cultura de 150 cm^2 (TPP, Suíça) contendo a monocamada de células C6/36. A amostra viral foi distribuída de

forma homogênea, cobrindo toda a monocamada celular, e para adsorção viral, as células foram incubadas por um período de 1 hora a 28°C, sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada a cada 10 minutos. Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e em seguida foram adicionados 25 mL de meio L-15 (Cultilab, Brasil), suplementado com 2% de SFB (Cultilab, Brasil) e 1% Antibiótico-Antimicótico (Sigma-Aldrich, EUA). As células infectadas foram incubadas em estufa a 28°C por 5 dias.

As células infectadas foram monitoradas diariamente ao microscópio óptico, verificando a presença de efeito citopático caracterizado pela formação de sincícios (células multinucleadas) causado pelo DENV-2. No terceiro dia de incubação foram acrescentados 7,5 mL de meio L-15 (Cultilab, Brasil), suplementado com 2% de SFB (Cultilab, Brasil) e 1% Antibiótico-Antimicótico (Sigma-Aldrich, EUA), para evitar a falta de nutrientes e consequente morte celular. No quarto dia de incubação, foram adicionados 3 mL de SFB para obtenção de uma concentração final próxima de 10% de SFB no meio de cultura, favorecendo a manutenção do título do vírus.

No quinto dia, após confirmação da formação de sincícios em 90% da monocamada celular, o sobrenadante foi recolhido e transferido para tubos cônicos de polipropileno de 50 mL, e estes foram centrifugados por 10 minutos a 1800 x g, 4°C em centrífuga Legend RT, Sorvall, rotor RT-6000B (Thermo Fisher Scientific, EUA) para clarificação da suspensão viral. O sobrenadante contendo a suspensão viral clarificada foi distribuído em microtubos estéreis (Eppendorf, Alemanha) em alíquotas de 1 mL e foram armazenados a -80°C.

Para determinar a quantidade de vírions obtidos na multiplicação viral, foi realizada, em duplicata, a titulação de DENV-2 através do método de formação de placas de lise, descrito por Dulbecco e Vogt em 1953. Células BHK-21 foram previamente cultivadas em placas de cultura de 6 poços (Sarstedt, Alemanha) contendo 2 mL de meio DMEM (Thermo Fisher Scientific, EUA) suplementado com 5% de SFB (Cultilab, Brasil) e 1% de antibiótico-antimicótico (Sigma-Aldrich, EUA), em uma quantidade de 4×10^5 células/poço. As placas foram incubadas por 24 horas em atmosfera de 5 % CO₂ a 37°C.

Uma das amostras de DENV-2 multiplicadas, foi descongelada e serialmente diluída (10^{-3} a 10^{-7}). O sobrenadante de cultura das células BHK-21 foi descartado e 500 µL de cada uma das diluições foram adicionados em poços devidamente identificados. Um dos poços de cada placa recebeu apenas meio de cultura, e foi utilizado como controle de células não infectadas.

Para ocorrer a adsorção viral, as placas foram incubadas a 37°C durante 1 hora, sendo homogeneizadas delicadamente a cada 10 minutos para melhor distribuição da suspensão viral. Em seguida, o sobrenadante foi desprezado e foram adicionados 5 mL por poço de meio DMEM acrescido de 1,5 % de carboximetilcelulose (CMC) (Sigma-Aldrich, EUA), 1,5% de SFB (Cultilab, Brasil) e 1% de antibiótico-antimicótico (Sigma-Aldrich, EUA). A placa foi incubada em estufa a 37°C, com atmosfera de 5 % de CO₂ durante 5 dias.

Após o período de incubação, foram adicionados 10 mL de solução de formaldeído a 3,7% (ICM, Brasil) por poço e as placas foram incubadas por 30 minutos à 23 °C. As placas foram lavadas abundantemente com água e em seguida foram coradas com cristal violeta (Synth, Brasil) a 1% (p/v) diluído em solução hidroalcoólica 30%, durante 5 minutos.

O título da solução viral foi calculado pelo número de placas de lise contadas a olho nu, no poço em que a diluição apresentou entre 30 e 300 placas. Para obter o título viral foi realizado o seguinte cálculo:

Número de placas de lise (n), multiplicado pelo fator de correção (FC) que equivale ao número pelo qual o valor do inóculo utilizado deve ser multiplicado para que se obtenha 1 mL, multiplicado pelo fator de diluição em que as placas foram contadas (10*).

$$\text{PFU/mL} = n \times \text{FC} \times 10^*$$

O título é definido em unidades formadoras de placa (PFU) por mL de suspensão viral.

3.3. Padronização de um modelo experimental *in vitro* de hepatócitos infectados por DENV-2 e tratados com APAP em concentrações subtóxicas.

Para determinar a concentração de APAP utilizada neste estudo, foram testados *in vitro*, concentrações próximas às concentrações plasmáticas de APAP observadas em pacientes que desenvolveram lesão hepática por uso excessivo de APAP (James *et al.*, 2009), e selecionada a concentração máxima tolerada por hepatócitos murinos. Além disso, foi avaliado a susceptibilidade e permissividade dos hepatócitos à amostra de DENV-2 utilizada neste estudo, bem como a viabilidade destas células após infecção.

3.3.1. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 tratadas com APAP em diferentes concentrações.

O número de células AML-12 foi ajustado para 10^5 células/mL em meio DMEM/HamF12, e as células foram distribuídas em uma placa de 24 poços (Falcon, EUA), 10^5 células por poço (1 mL). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 , por 24 horas, atingindo confluência de 90%.

Após o período de incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado 2mL de novo meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB.

A placa foi dividida em sete grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células incubadas com a adição de APAP (Sigma-Aldrich, EUA) 1 mM; (2) Células incubadas com a adição de APAP 5 mM; (3) Células incubadas com a adição de APAP 10 mM; (4) Células incubadas com a adição de APAP 20 mM; (5) Células incubadas com a adição de APAP 40 mM; (6) Células incubadas com a adição de APAP 60 mM. (7) Grupo controle de células não tratadas com APAP. As células foram incubadas por 24 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 .

Após incubação, os sobrenadantes de cultura foram retirados, e foi distribuído em cada poço, 2 mL de novo meio DMEM/HamF12 sem SFB e acrescido de MTT 0,5 mg/mL (Sigma-Aldrich, EUA). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 , por uma hora, e após este período o sobrenadante foi retirado e em seguida foi adicionado 1 mL de DMSO (Sigma-Aldrich, EUA) em cada poço, homogeneizando vagarosamente. Para realizar a leitura da absorbância, 200 μL de cada amostra, foram transferidos em triplicata, para uma placa de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em 595 nm em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA).

Os dados de densidade óptica (DO), foram utilizados para determinar a atividade mitocondrial em porcentagem (%). Estes dados foram analisados com o auxílio do programa Microsoft Excel[®] 2013 (Microsoft, EUA), considerando a DO obtida no grupo controle de células não tratadas, de acordo com os tempos de incubação, como 100% de atividade mitocondrial, e a partir deste valor foram calculadas as atividades mitocondriais dos demais grupos.

3.3.2. Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 à infecção por DENV-2 através de imunocitoquímica.

Células AML-12 foram distribuídas 10^5 células por poço (1 mL) em uma placa de 24 poços (Falcon, EUA), contendo em cada um dos poços lâmina de vidro circular (Knittel Glass, Alemanha) disposta no fundo dos poços. As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 , por 24 horas.

Após o período de incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado 2 mL meio de cultura DMEM/HamF12.

A placa foi dividida em dois grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com $\text{MOI}=3$; (2) Grupo controle de células não infectadas.

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4×10^7 PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12, obtendo título viral igual a 3×10^5 PFU/100 μL . A solução contendo partículas virais foi distribuída de forma homogênea, cobrindo toda a monocamada celular, e para adsorção viral, as células foram incubadas a 37°C e 5% de CO_2 , por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, e a placa foi incubada por 48 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO_2 .

Após o período de incubação, as células foram submetidas a imunocitoquímica, utilizando o kit Novolink™ Polymer Detection System (Leica Biosystems, Alemanha), de acordo com as recomendações do fabricante.

Inicialmente, o meio de cultura foi retirado e as células foram lavadas três vezes com 1 mL de PBS (ICM, Brasil), e em seguida as células foram cobertas com 1 mL de solução de paraformaldeído 4%, e incubadas a temperatura de 28°C por 5 minutos. As células foram lavadas por três vezes, com 1 mL de PBS (ICM, Brasil), e em seguida, foi adicionado 1 mL de PBS (ICM, Brasil) acrescido de Triton X-100 (Sigma-Aldrich, EUA) a 0,1%, e as células foram incubadas a temperatura de 28°C por 5 minutos. Em seguida as células foram lavadas, por três vezes, com 1 mL de PBS (ICM, Brasil), e foram adicionados 100 μL de reagente bloqueador de peroxidase (*Peroxidase Block*), sobre as células, que foram incubadas a temperatura de 28°C por 5 minutos. As células foram lavadas, por três vezes, com 1 mL de PBS (ICM, Brasil) e foram adicionados 100 μL de bloqueador de proteínas (*Protein block*) e as células foram incubadas a temperatura de 28°C por 5 minutos. Em seguida as células foram lavadas, por três vezes, com 1 mL de PBS (ICM, Brasil).

Amostras foram divididas em dois grupos: (1) Amostra infectada com DENV-2 e amostra não infectada incubadas com anticorpo primário anti-flavivirus (4G2), nomeadas de *Anti-Env (4G2)*; (2) Amostra infectada com DENV-2 e amostra controle incubadas sem o anticorpo primário 4G2, nomeadas de *Controle de marcação inespecífica*. Anticorpo 4G2, produzido no Instituto René Rachou a partir de células D1-4G2-4-15 (BCRJ, Brasil), foi diluído na proporção de 1:10, e foram adicionados 50 µL da diluição sobre as células do grupo *Anti-Env (4G2)*, e as amostras *Controle de marcação inespecífica* receberam 50 µL de PBS. As amostras foram incubadas a 28°C por 2 horas. As células foram lavadas três vezes, com 1 mL de PBS. Foram adicionados 100 µL de anticorpo pós-primário [*Post Primary (Rabbit anti Mouse IgG)*] sobre as amostras do grupo *Anti-Env (4G2)* e do grupo *Controle de marcação inespecífica*. As amostras foram incubadas a 28°C por 30 minutos. As amostras foram lavadas três vezes, com 1 mL de PBS e foram adicionados 100 µL de anticorpo secundário (*NovolinkTM Polymer*) sobre todas as amostras, que foram incubadas a 28°C por 30 minutos e em seguida lavadas, por três vezes, com 1 mL de PBS. Após este período, foram adicionados 250 µL solução de trabalho DAB (1 mL de *Substrate Buffer* + 50 µL de *NovolinkTM DAB Chromogen*), sobre todos os grupos, e as amostras foram incubadas a 28°C por 4 minutos. As amostras foram lavadas com água tipo 1, e em seguida contrastadas adicionando 500 µL de Hematoxilina (*Hematoxylin*) e incubando as amostras a 28°C por 3 minutos. As amostras foram enxaguadas em água por 5 minutos, e secadas a 28°C por 1 hora. As seções foram montadas fixando as lamínulas em lâminas para microscopia 25,4 x 76,2 mm (Global Glass, Brasil), utilizando o fixador Entellan (Sigma-Aldrich, EUA). As células foram analisadas usando um microscópio Axio Observer A1 (Zeiss, Alemanha) com ampliação de 100x e 400x e as imagens foram capturadas usando uma câmera AxioCam MRc (Zeiss, Alemanha).

3.3.3. Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 à infecção por DENV-2 por RT-PCR.

Células AML-12 foram ajustadas para 10^5 células/mL em meio DMEM/HamF12. Foram distribuídas 10^5 células por poço (1 mL) em uma placa de 24 poços (Falcon, EUA). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por 24 horas.

A placa foi dividida em três grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1; (2) Células infectadas com DENV-2 com MOI=3 (3) Grupo controle de células não infectadas.

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4×10^7 PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, obtendo amostras virais com título igual a 1×10^5 PFU/100 μ L para as infecções com MOI=1 e 3×10^5 PFU/100 μ L para as infecções com MOI=3. O volume de 100 μ L das amostras diluídas foram adicionadas nas placas contendo a monocamada de células AML-12, de acordo com os respectivos grupos. A amostra viral foi distribuída de forma homogênea, cobrindo toda a monocamada celular, e para adsorção viral, as células foram incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, e a placa foi incubada por 48 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Para extração do RNA total das células AML-12, foi adicionado 1 mL de TRIzol[®] Reagent (Life Technologies Corporation, EUA) sobre a monocamada e realizada a extração do RNA conforme as recomendações do fabricante. As amostras contendo TRIzol foram transferidas para microtubos de 1,5 mL (Eppendorf, Alemanha) e incubadas por 5 minutos à temperatura de 28°C. Foram adicionados 200 μ L de clorofórmio (Sigma-Aldrich, EUA) e os tubos agitados vigorosamente por 15 segundos. Em seguida, as amostras foram incubadas à 28°C por 3 minutos. As amostras foram centrifugadas a 12.000 x g em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) durante 15 minutos a 28°C. A fase superior e aquosa de cada tubo, foi transferida para novos microtubos com volume de 1,5 mL (Eppendorf, Alemanha), evitando a movimentação da interfase para que não houvesse contaminação do RNA com moléculas presentes na fase inferior. Foram adicionados 500 μ L de isopropanol (Synth, Brasil), homogeneizado por 15 segundos, e incubando em seguida, por 10 minutos à 28°C. As amostras foram centrifugadas em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 12.000 x g, por 10 minutos. Os sobrenadantes foram descartados e ao precipitado foi adicionado 1 mL de solução hidroalcoólica a 75% e então, as amostras foram homogeneizadas por 15 segundos e centrifugadas em seguida, em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 7500 x g por 5 minutos. Os sobrenadantes foram descartados e as amostras

incubadas a 28°C, em fluxo laminar, e com a tampa aberta por 10 minutos, para que ocorresse a eliminação de todo etanol. Os precipitados de RNA foram ressuspensos em 20 µL de água livre de RNase, incubando-os em seguida, em banho-maria a 60°C por 10 minutos. O RNA obtido foi dosado em NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA), e armazenado em freezer a -80 °C.

O RNA extraído das amostras foi utilizado para síntese de cDNA, utilizando o kit RT-PCR: GoScript™ Reverse Transcriptase (Promega, EUA) de acordo com as recomendações do fabricante.

Em tubo de 0,6 mL (Eppendorf, Alemanha), foram adicionados 3 µg/reação de RNA; 0,5 µg/reação de *Random Primer* e *Nuclease-Free Water*, em quantidade suficiente para completar o volume de cada reação para 5 µL. Os tubos foram incubados em termociclador Eppendorf AG 5331 (Eppendorf, Alemanha) a 70°C por 5 minutos, e imediatamente transferidos para banho de gelo.

Em seguida, foram adicionados a cada tubo: 4,0 µl de *GoScript™ 5X Reaction Buffer*, 2 µl de MgCl₂ (2,5 mM), 1 µl de *PCR Nucleotide Mix* (0.5 mM), 1 µl de *GoScript™ Reverse Transcriptase* e 7 µl de *Nuclease-Free Water*. As amostras foram colocadas em termociclador Eppendorf AG 5331 (Eppendorf, Alemanha) a 25°C por 5 minutos, 42 °C por 60 minutos e 70 °C por 15 minutos.

As amostras de cDNA obtidas foram utilizadas para detecção de genoma viral por PCR, usando o método descrito por Lanciotti (1992) e modificado por Pereira (2005). Foram incluídos como controles positivos da reação, cDNA sintetizado a partir de RNA extraído de amostra de DENV-2 e um vetor de clonagem pUC-57 (Promega, EUA) contendo sequência projetada para reconhecimento dos iniciadores. Também foi incluído um controle negativo da reação, contendo todos os componentes da reação, sem a adição de RNA.

Para PCR, foi utilizado o kit GoTaq® Master Mixes (Promega, EUA). Para cada reação foram adicionados a um microtubo de 0,6 mL (Eppendorf, Alemanha), 12,5 µL de GoTaq® *Colorless Master Mix, 2X*, 2,5 µL de iniciador D1 (1 µM) (5'-TCAATATGCTGAAACGCGCGAGAAACCG₃'), 2,5 µL de iniciador D2 (1 µM) (5'-TTGCACCAACAGTCAATGTCTTCAGGTTC₃'), 5,5 µL de *Nuclease-Free Water* e 2 µL de cDNA. As amostras foram colocadas em termociclador Eppendorf AG 5331 (Eppendorf, Alemanha) e as reações ocorreram nas seguintes condições: 94 °C por 3 minutos, seguido de 35 ciclos nas temperaturas de 94 °C por 30 segundos, 55 °C por 1 minuto e 72 °C por 2 minutos.

As amostras foram submetidas eletroforese em gel de Agarose 1%. O gel de agarose foi preparado com 0,3 g de agarose (Sigma-Aldrich, EUA) dissolvidos em 30 mL de TAE (Tris-acetate [Sigma-Aldrich, EUA] 20 mM e EDTA [Sigma-Aldrich, EUA] 0,5 mM). A solução foi aquecida até a completa dissolução da agarose, e em seguida foram adicionados 1,5 µL de SYBR® Safe DNA Gel Stain (Life Technologies Corporation, EUA). O gel foi transferido para cuba de eletroforese, e coberto totalmente com solução TAE. Foi utilizado o padrão de peso molecular *1 Kb Plus DNA Ladder* (Thermo Fisher Scientific, EUA). O gel contendo as amostras foi submetido a eletroforese em sistema Mupid-exU Systeme (Advance, Japão) em voltagem de 100 V por um período de 1 hora. As amostras foram visualizadas em transluminador, Safe Imager™ 2.0 Blue Light Transilluminator (Invitrogen, EUA). A positividade da reação é evidenciada por um fragmento de 511 pares de bases (pb).

3.3.4. Avaliação da permissividade de células AML-12 à infecção por DENV-2 por RT-qPCR.

Células AML-12 foram ajustadas para 10^5 células/mL em meio DMEM/HamF12. Foram distribuídas 10^5 células por poço (1 mL) em três placas de 24 poços (Falcon, EUA). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por 24 horas.

Cada uma das placas foi dividida em quatro grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=0,1; (2) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=3 (4) Grupo controle de células não infectadas.

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4×10^7 PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, obtendo amostras virais com título igual a 1×10^4 PFU/100 µL para as infecções com MOI=0,1; 1×10^5 PFU/100 µL para as infecções com MOI=1 e 3×10^5 PFU/100 µL para as infecções com MOI=3. O volume de 100 µL das amostras diluídas foram adicionadas nas placas contendo a monocamada de células AML-12, de acordo com os respectivos grupos. A amostra viral foi distribuída de forma homogênea, cobrindo toda a monocamada celular, e para adsorção viral, as células foram incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, e as placas foram incubadas por 24, 48 e 72 horas, respectivamente, em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Após os períodos de incubação de cada placa, o RNA total da monocamada celular foi extraído utilizando TRIzol[®] Reagent (Life Technologies Corporation, EUA) de acordo com o protocolo descrito anteriormente e a extração do RNA viral do sobrenadante de cultura, foi feito utilizando o kit comercial *Viral RNA Isolation Kit: QIAamp Viral RNA Mini Kit* (Qiagen, Alemanha), seguindo o protocolo descrito pelo fabricante.

Em microtubo de 1,5 mL (Eppendorf, Alemanha), foram adicionados 560 µL de tampão AVL contendo o carreador de RNA (10 ng/µL). Em seguida foram adicionados 140 µL de sobrenadante de cultura, que foram homogeneizados por 15 segundos e incubados a 28°C por 10 minutos. Foram adicionados 560 µL de Etanol 98% (Sigma-Aldrich, EUA) e homogeneizados por 15 segundos. Em seguida, 630 µL da solução foi transferida para coluna (*QIAamp Mini column*), previamente sobreposta sobre um tubo coletor (2 ml *collection tube*). As amostras foram tampadas e centrifugadas a 6000 x g por 1 minuto. A coluna foi retirada e colocada em novo tubo coletor e o volume restante das soluções foram transferidos para coluna, e centrifugadas em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 6000 x g por 1 minuto. Foram adicionados 500 µL do tampão AW1 (*Buffer AW1*) e as amostras foram centrifugadas em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 6000 x g por 1 minuto. O filtrado presente no tubo coletor foi descartado, foram adicionados 500 µL do tampão AW2 (*Buffer AW2*) e as amostras foram centrifugadas em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 20.000 x g por 3 minutos. O tubo coletor contendo o filtrado foi descartado, e a coluna foi colocada sobre um microtubo de 1,5 mL (Eppendorf, Alemanha). Foram adicionados 60 µL do tampão AVE e as amostras foram incubadas à 28°C por 1 minuto. Em seguida as amostras foram centrifugadas em microcentrífuga 5415C (Eppendorf, Alemanha) a 6000 x g por 1 minuto, obtendo uma solução contendo o RNA do sobrenadante. O RNA obtido foi dosado em NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, EUA), e armazenado em freezer a -80 °C.

As amostras de RNA foram então processadas no *Thermal Cycler Veriti* (Thermo Fisher Scientific, EUA), a 56 °C durante 5 minutos e 98 ° C durante 15 minutos. As amostras foram utilizadas para verificar a carga viral DENV (número de

cópias de RNA de DENV por mL de sobrenadante). A quantificação foi feita utilizando o equipamento LightCycler[®]96 (Roche, Alemanha) utilizando os seguintes iniciadores e sonda: DENV-F: 5'AAGGACTAGAGGTTAGAGGAGACCC3', DENV-R: 5'CGTTCTGTGCCTGGAATGATG3' e a DENV-Probe: 5'/TEX615/AACAGCATATTGACGCTGGGA GAGACCAGA/3IAbRQSp/3' (Pacidônio *et al.*, 2017). As reações foram realizadas em triplicata e incluíram 2,5 µL de ácidos nucleicos, 0,25 µL de cada iniciador, 0,1 µL de sonda, 2,5 µL de *TaqMan Fast Virus 1-Step Master Mix* e *Nuclease-Free Water* (ThermoFisher Scientific, EUA), em quantidade suficiente para completar o volume final para 10 µL. Controles negativos foram incluídos, contendo todos os componentes da reação, com exceção do RNA. Para a transcrição reversa e PCR foram utilizadas as seguintes condições de termociclagem: 50°C por 5 minutos, 95°C por 20 segundos, 40 ciclos de 95°C por 3 segundos e 60°C por 30 segundos.

Para fins de quantificação, as sequências dos amplicons de DENV (30 UTR), clonados em plasmídeo pGEMT-Easy (Promega, EUA) foram amplificadas e diluídos em série gerando uma curva padrão, de acordo como descrito por Richardson *et al.*, (2006).

3.3.5. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV-2.

Células AML-12 foram ajustadas para 10⁵ células/mL em meio DMEM/HamF12. Foram distribuídas em duas placas de 24 poços (Falcon, EUA), 10⁵ células por poço (1 mL). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por 24 horas.

Após o período de incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB (Sigma-Aldrich, EUA).

Cada uma das duas placas foi dividida em quatro grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=0,1; (2) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1; (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=3; (4) Células não infectadas.

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4 x 10⁷ PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, obtendo amostras virais com título igual a 1 x 10⁴ PFU/100 µL para as infecções com MOI=0,1; 1 x 10⁵ PFU/100 µL para as infecções com MOI=1 e 3 x 10⁵ PFU/100 µL

para as infecções com MOI=3. 100 µL das amostras diluídas foram adicionadas nas placas contendo a monocamada de células AML-12, de acordo com os respectivos grupos. A amostra viral foi distribuída de forma homogênea, cobrindo toda a monocamada celular, e para adsorção viral, as células foram incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, e uma das placas foi incubada por 24 horas e outra por 48 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Após incubação, os sobrenadantes de cultura foram retirados, e foi distribuído em cada poço, DMEM/HamF12 sem SFB e acrescido de MTT 0,5mg/mL (Sigma-Aldrich, EUA). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por uma hora, e após este período o sobrenadante foi retirado e em seguida foi adicionado 1 mL de DMSO (Sigma-Aldrich, EUA) em cada poço, homogeneizando vagorosamente. Para realizar a leitura da absorbância, 200 µL de cada amostra, foram transferidos em triplicata, para uma placa de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em 595 nm em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA). Os dados de DO analisados conforme descrito anteriormente no item: *3.3.1. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 tratadas com APAP em diferentes concentrações.*

3.4. Avaliação da influência da associação entre a infecção por DENV-2 e o tratamento com APAP sobre a atividade mitocondrial de hepatócitos, marcadores bioquímicos de lesão hepática e de estresse oxidativo.

Foi estabelecido como modelo experimental *in vitro* para este trabalho, hepatócitos AML-12 infectadas com DENV-2 com uma MOI=1 por 48 horas e tratados com APAP 1 mM por 24 Horas. Em sequência, foram avaliados os efeitos da associação entre a infecção por DENV e o tratamento com APAP sobre o dano celular.

Para avaliar a viabilidade e dano celular após a infecção com DENV-2, tratamento com APAP ou o efeito combinado da infecção por DENV-2 seguido pelo tratamento com APAP, foram quantificados os níveis de atividade mitocondrial, e de ALT das culturas celulares. Alternativamente, também foram quantificados os níveis

de NO, um importante radical livre reativo, que possui papel importante na lesão hepática (Chen *et al.*, 2003).

3.4.1. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP.

Células AML-12 foram ajustadas para 10^5 células/mL em meio DMEM mais Ham F12 (1:1) (Sigma-Aldrich, EUA) suplementado com 0,005 mg/mL de insulina, 0,005 mg/mL de transferrina, 5 ng/mL de selênio (Sigma-Aldrich, EUA), 40 ng/mL de dexametasona (Sigma-Aldrich, EUA), 5% de SFB inativado por calor (Cultilab, Brasil) e com solução de antibiótico-antimicótico a 1% (Sigma-Aldrich, EUA). Foram distribuídas em uma placa de 24 poços (Falcon, EUA), 10^5 células por poço (1 mL). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por 24 horas.

Após o período de incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado novo meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB.

A placa foi dividida em cinco grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1; (2) Células tratadas com APAP 1mM; (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM; (4) Células controle (5) Células tratadas com APAP 20 mM (Concentração definida como CC50 nos experimentos anteriores - Controle CC50).

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4×10^7 PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB. Cem microlitros das amostras diluídas foram adicionadas sobre as células dos grupos (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM. As células pertencentes aos grupos (2) Células tratadas com APAP 1mM e (4) Células controle receberam 100 µL de PBS. As células foram incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, e as células foram incubadas por 24 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Após incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado novo meio de cultura DMEM mais Ham F12 (1:1) (Sigma-Aldrich, EUA) suplementado com 0,005 mg/mL de insulina, 0,005 mg/mL de transferrina, 5 ng/mL de selênio (Sigma-Aldrich,

EUA), 40 ng/mL de dexametasona (Sigma-Aldrich, EUA), e solução de antibiótico-antimicótico a 1% (Sigma-Aldrich, EUA). Os grupos (2) Células tratadas com APAP 1mM e (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM, receberam adição de APAP (Sigma-Aldrich, EUA) 1 mM, e o grupo (5) de Células tratadas com APAP 20 mM (Controle CC50), recebeu adição de APAP 20 mM. As células foram incubadas por 24 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Após incubação, os sobrenadantes de cultura foram retirados e armazenados em -80°C para posterior dosagem de ALT e NO. Em cada poço foi distribuído, DMEM/HamF12 sem adição de SFB e acrescido de MTT 0,5mg/mL (Sigma-Aldrich, EUA). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por uma hora, e após este período o sobrenadante foi retirado e em seguida foi adicionado 1 mL de DMSO (Sigma-Aldrich, EUA) em cada poço, homogeneizando vagarosamente. Para realizar a leitura da absorbância, 200 µL de cada amostra, foram transferidos em triplicata, para uma placa de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em 595 nm em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA). Os dados de DO analisados conforme descrito anteriormente no item: *3.3.1. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 tratadas com APAP em diferentes concentrações.*

3.4.2. Dosagem de ALT e Óxido Nítrico do sobrenadante de células AML-12 infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP.

A dosagem de ALT foi feita, utilizando o kit Transaminase ALT/TGP - K035 (Bioclin, Brasil), segundo todos os passos descritos pelo fabricante no protocolo. Resumidamente, foi realizado o preparo do hidróxido de sódio (0,4 N), transferindo 40 mL do conteúdo do frasco contendo Hidróxido de Sódio 5 M, para um balão volumétrico de 500 mL, completando o volume para 500 mL com água tipo I. A solução foi homogeneizada e armazenada em frasco plástico.

Em seguida foram preparadas as diluições do padrão [Piruvato de Sódio 2,53 mM (22 mg/dL de Piruvato), Tampão Fosfato 0,1 mM (pH 7,4) e Azida Sódica 7,7 mM/L], utilizadas para curva de calibração. O padrão foi diluído nas proporções de 1:3, 1:4, 1:6 e 1:12. Foi adicionado a cada diluição 1,0 mL de Reagente de Cor Nº 2 (2,4-Dinitrofenilhidrazina 1,0 mM e Ácido Clorídrico 1,0 M). As soluções foram homogeneizadas e deixados em repouso por 20 minutos à 28°C. Em seguida foram adicionados 10,0 mL de hidróxido de sódio de uso (0,4 N), as soluções foram

homogeneizadas e deixadas em repouso por 5 minutos à 28°C. Para realizar a leitura da absorbância, 200 µL de cada diluição, foram transferidos em triplicata, para uma placa de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em 505 nm em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA), acertando o zero com água tipo I. A curva de calibração, foi traçada colocando na ordenada os valores de absorbância, e na abcissa, os valores de U/mL.

Para quantificar a concentração de ALT das amostras, foram transferidos para tubos de para um tubo de polipropileno de fundo cônico e capacidade de 15 mL (Sarstedt, Alemanha), 250 µL de reagente N° 1 [Tampão Fosfato 0,1 M (pH 7,4), L-Alanina 0,2 M, Ácido Alfa Cetoglutárico 2 mM e Azida Sódica 7,7 mM], que em seguida foram incubados a 37 °C por 3 minutos. Em seguida, para cada um dos tubos, foram transferidos 50 µL de uma amostra, e estes foram incubados a 37 °C por 30 minutos. Após o período de incubação, 250 µL de reagente N° 2 foi adicionado em cada tubo, e as soluções foram mantidas em repouso a 28 °C por 20 minutos. Em sequência, foram adicionados 2,5 mL de solução de hidróxido de sódio de uso (0,4 N) em cada um dos tubos, que foram homogeneizados por inversão e deixados em repouso por 5 minutos, à temperatura ambiente. Para realizar a leitura da absorbância, 200 µL de cada amostra, foram transferidos em triplicata, para uma placa de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foi realizada a leitura da absorbância em 505 nm em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA). Os dados de DO, foram utilizados para determinar a concentração de ALT em U/mL. Estes dados foram analisados com o auxílio do programa Microsoft Excel[®] 2013 (Microsoft, EUA).

A produção do NO foi avaliada pela quantificação do nitrito contido nos sobrenadantes das culturas. Para dosagem, 100 µL dos sobrenadantes de cultura foram distribuídos em triplicatas, em placas de 96 poços (Falcon, EUA) e em seguida foram acrescentados, volume igual de reagente de Griess-Saltzman (2% de sulfanilamida, 2% de Dicloridrato de N-(1-naftil)-etilenodiamina e 5% de ácido fosfórico) (Green *et al.*, 1981). As amostras foram incubadas a 28°C por 10 minutos. Em seguida, foi feita leitura da absorbância em 540 nm, em leitor de microplacas Spectra-Max[®] Plus 384 (Molecular Devices, EUA). Para determinação da concentração de nitrito contida em cada poço, foi feita, paralelamente, uma curva padrão com nitrito diluído em RPMI completo nas concentrações de 100 µM, 50 µM, 25 µM, 12,5 µM, 6,25 µM, 3,12 µM e 1,56 µM. Os dados de DO analisados conorme

descrito anteriormente no item: *3.3.1. Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 tratadas com APAP em diferentes concentrações.*

3.5. Avaliação da influência da associação de DENV-2 e APAP sobre o transcriptoma de células AML-12.

3.5.1. Infecção por DENV-2 e tratamento com APAP em células AML-12

Células AML-12 foram ajustadas para 10^5 células/mL em meio DMEM/HamF12. Foram distribuídas em uma placa de 24 poços (Falcon, EUA), 10^5 células por poço (1 mL). As células foram incubadas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂, por 24 horas.

Após o período de incubação, o meio de cultura foi retirado e adicionado novo meio DMEM/HamF12 sem adição de SFB e a placa foi dividida em quatro grupos (cada grupo em triplicata): (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1; (2) Células tratadas com APAP 1mM; (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM; (4) Células controle.

Para realizar as infecções, amostra de DENV-2 com título = 4×10^7 PFU/mL, foi diluída em meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB, obtendo amostras virais com título igual a 1×10^5 PFU/100 µL. Cem microlitros das amostras diluídas foram adicionadas sobre as células dos grupos (1) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM. As células pertencentes aos grupos (2) Células tratadas com APAP 1mM e (4) Grupo controle receberam 100 µL de PBS (ICM, Brasil). As células foram incubadas a 37°C e 5% de CO₂, por 2 horas. Na primeira hora de infecção, as células foram mantidas sob homogeneização delicada do sobrenadante sobre a monocamada.

Após o período de incubação, o sobrenadante foi descartado e foram adicionados 2 mL de meio de cultura DMEM/HamF12 sem adição de SFB e as células foram incubadas por 24 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

O meio de cultura foi retirado e adicionado novo meio de cultura DMEM/HamF12. Os grupos (2) Células tratadas com APAP 1mM e (3) Células infectadas com DENV-2 com MOI=1 e tratadas com APAP 1 mM, receberam adição de APAP (Sigma-Aldrich, EUA) 1 mM. As células foram incubadas por 24 horas em estufa úmida a 37°C e 5% de CO₂.

Para certificar que as células AML-12 foram infectadas com DENV-2, paralelamente, culturas e tratamentos de células AML-12 foram realizados como descrito anteriormente, exceto pela inserção de uma lamínula de vidro circular (Knittel Glass, Alemanha) disposta no fundo de cada poço das placas de cultura. Após o período total de incubação, as células foram submetidas a imunocitoquímica como descrito. As células foram analisadas usando um microscópio Axio Observer A1 (Zeiss, Alemanha) com ampliação de 100x, 400x e 1000x e as imagens foram capturadas usando uma câmera AxioCam MRc (Zeiss, Alemanha).

3.5.2. Extração, avaliação e quantificação do RNA total extraído.

Após o período de incubação, o RNA total das células AML-12 infectadas ou não com DENV-2 e/ou tratadas ou não com APAP, foram extraídos utilizando TRIzol[®] Reagent (Life Technologies Corporation, EUA) de acordo com o protocolo descrito.

A concentração do RNA total obtido, foi feita utilizando o Qubit[™] RNA HS Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, EUA), de acordo com as recomendações do fabricante, e lida em fluorômetro Qubit[®] 2.0 (Thermo Fisher Scientific, EUA).

Resumidamente, a solução de trabalho foi preparada diluindo o reagente *Qubit[®] RNA HS Reagent* (1:200) em *Qubit[®] RNA HS Buffer* em um tubo de polipropileno de fundo cônico de 50 mL (Sarstedt, Alemanha). Os padrões para calibração do fluorômetro Qubit[®] 2.0, foram preparados em tubos de 0,5 mL Qubit[®] (Thermo Fisher Scientific, EUA). Foram adicionados 190 µL de solução de trabalho a cada um dos tubos utilizados para os padrões e em seguida adicionados 10 µL de cada padrão ao seu respectivo tubo, homogeneizando-os em vortex por 3 segundos.

Em seguida, foram adicionados 199 µL de solução trabalho a tubos de 0,5 mL Qubit[®] (Thermo Fisher Scientific, EUA), e a cada tubo, foi adicionado 1 µL de amostra, os tubos foram incubados a 28°C por 2 minutos, e em seguida foi realizado a leitura das amostras em fluorômetro Qubit[®] 2.0 (Thermo Fisher Scientific, EUA).

A pureza e a integridade das amostras de RNA foram determinadas em sistema Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, EUA), utilizando o Agilent RNA 6000 Pico Kit (Agilent Technologies, EUA) de acordo com o protocolo estabelecido pelo fabricante. Esta etapa foi realizada na Plataforma de sequenciamento de DNA do Instituto René Rachou.

3.5.3. Construção das bibliotecas e sequenciamento do RNA mensageiro

Todos os passos descritos neste tópico foram realizados na Plataforma de sequenciamento de DNA do Instituto René Rachou. As bibliotecas de RNAseq *paired-end* foram geradas usando o TruSeq Stranded mRNA Library Preparation Kit (Illumina, EUA), que utiliza um sistema de captura de RNA mensageiro, baseado em esferas oligo-dT para captura de caudas poli-A.

Resumidamente, a construção das bibliotecas tem início com a purificação dos RNAm contendo cauda poli-A, através de esferas magnéticas ligadas a oligo-dT. Em seguida, ocorre a fragmentação dessas moléculas em pequenos pedaços usando cátions bivalentes sob temperatura elevada. A síntese da primeira fita de cDNA, é realizada através da transcrição reversa dos fragmentos de RNA clivados, utilizando iniciadores hexâmeros aleatórios, e em seguida é feita a síntese da segunda fita de cDNA, com a retirada do molde de RNA e síntese de uma fita cDNA. As esferas magnéticas separam o cDNA dupla fita, e o resultado é um *pool* de cDNA com extremidades cegas. A adenilação 3' é realizada com a adição de um único nucleotídeo adenina às extremidades 3' dos fragmentos sintetizados, essa ação impede que eles se liguem um ao outro durante a reação de ligação do adaptador da etapa seguinte. Os adaptadores de indexação são então ligados às extremidades dos fragmentos de cDNA dupla fita, para hibridação em célula de fluxo. Após este processo, é feito o enriquecimento das amostras de cDNA através de qPCR, utilizando os iniciadores fornecidos no TruSeq Stranded mRNA Library Preparation Kit (Illumina, EUA), esse processo usa a PCR para enriquecer seletivamente os fragmentos de DNA que possuem moléculas adaptadoras nas duas extremidades.

Finalizadas a construção das bibliotecas, foi realizada a quantificação das mesmas utilizando o kit Qubit dsDNA BR (Thermo Fisher Scientific, EUA) e equipamento Qubit 2.0 Fluorometer (Thermo Fisher Scientific, EUA). Os tamanhos das bibliotecas geradas foram determinados em sistema Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies, EUA), utilizando o Agilent DNA 1000 Kit (Agilent Technologies, EUA) de acordo com o protocolo estabelecido pelo fabricante. Em seguida as bibliotecas são quantificadas através do método de qPCR e o kit KAPA Library Quantification (Illumina, EUA), em equipamento ViiA 7 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, EUA). Foram utilizadas as condições de termociclagem de: 95°C por 5 minutos, 35 ciclos de 95°C por 30 segundos, 60°C por 45 segundos.

O sequenciamento das amostras foi realizado com o NextSeq® 500/550 High Kit de saída v2 (75 ciclos) (Illumina, EUA) em um sistema de sequenciamento NextSeq® 550 (Illumina, EUA), de acordo com o protocolo estabelecido pelo fabricante. Os dados foram pré-processados usando o modelo de processamento padrão da Illumina para segregar leituras multiplexadas de cada amostra.

3.5.4. Análise de expressão diferencial.

O processamento inicial de bioinformática foi realizado usando o Trimmomatic (Bolger, Lohse, Usadel 2014) para remover regiões de baixa qualidade das leituras brutas, especificando o parâmetro SLIDINGWINDOW 4:15 para remover regiões com média de qualidade abaixo do Phred Quality Score 15 ($Q \geq 15$), em intervalos de quatro bases. Leituras menores que 50 bases foram excluídas. As leituras filtradas foram mapeadas para o genoma da versão de *Mus musculus* GRCm38.p5, disponível em Ensembl (Zerbino *et al.*, 2018), usando o programa STAR (Dobin *et al.*, 2013). As leituras de mapeamento para genes foram contadas usando a função multiBamCov do Bedtools v2.28.0. As leituras mapeadas para mais de um locus foram excluídas. As leituras brutas estão disponíveis no banco de dados SRA sob o número de acesso PRJNA558685.

A expressão diferencial de genes foi realizada usando o método de testes F de quase-probabilidade do pacote edgeR (v3.24.3) (Robinson *et al.*, 2010) implementado em R (v3.5.1) (R Development Core Team, 2011). Os dados foram filtrados usando o pacote HSTFilter (v1.22.1) (Rau *et al.*, 2013) e os genes diferencialmente expressos (GED) foram identificados usando os seguintes limites: valor de $p < 0,01$ e $|\log_{2}FC| > \log_{2}(1,5)$. O gráfico de escalonamento multidimensional das distâncias entre os perfis de expressão gênica foi realizado usando a função plotMDS do pacote limma (v3.38.3) (Ritchie *et al.*, 2015). Os mapas de calor foram gerados usando o pacote pheatmap (v1.0.12) (Kolde, 2019).

3.5.5. Análise de enriquecimento de Ontologia genética (GO)

Para identificar as categorias de Ontologia genética [*Gene ontology* (GO)] enriquecidas (Ashburner *et al.*, 2000; The Gene Ontology Consortium 2019), as classificações funcionais dos Genes diferencialmente expressos (GED) foram avaliadas usando a função richGO do pacote clusterProfiler (Yu *et al.*, 2012)

utilizando o método de Benjamini-Hochberg (BH) para ajuste do valor p (*p.adjust*; cutoff <0,05). As ontologias obtidas com o enriGO foram então incluídas na ferramenta REVIGO (Supek *et al.*, 2011) para produzir resumos não hierárquicos das categorias de GO enriquecidas. Gráficos de pontos (*Dotplots*) foram gerados usando o pacote ggplot2 (3.2.0) (Wickham, 2016).

4. RESULTADOS

4.1. Células AML-12 tratadas com APAP 1 mM continuam viáveis após 24 horas de cultura.

Com o intuito de avaliar a concentração sub-tóxica de APAP em células AML-12, as concentrações de APAP entre 1 e 60 mM, foram usadas para tratar hepatócitos por um período de 24 horas e a viabilidade celular após tratamento foram avaliadas através de ensaios de MTT.

As células AML-12 tratadas com APAP 1mM por um período de 24 horas mantiveram sua atividade mitocondrial inalterada quando comparadas às células não tratadas e, dessa forma, a concentração de 1mM de APAP foi estabelecida como a concentração sub-tóxica para os ensaios futuros. A concentração de APAP 20 mM foi estabelecida como concentração citotóxica para 50% das células (CC50). As demais concentrações de APAP testadas, induziram redução significativa da viabilidade celular após 24 horas de tratamento (Figura 9).

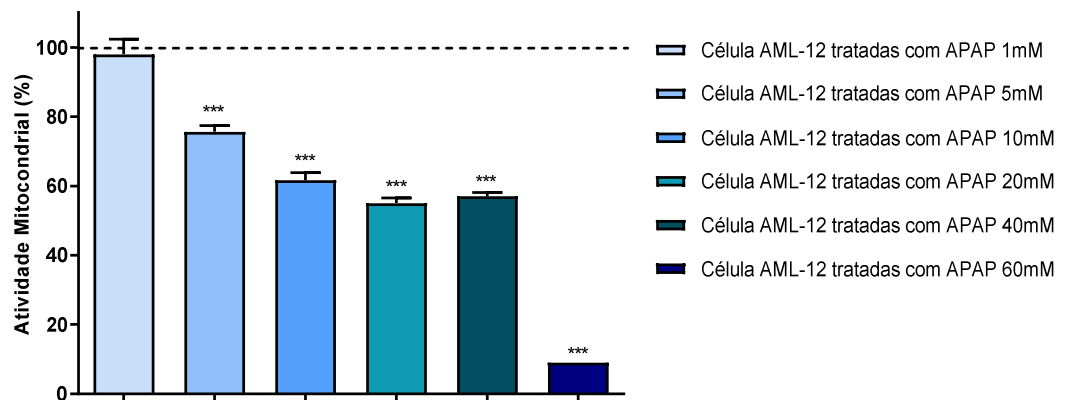


Figura 9: Determinação da concentração sub-tóxica de APAP em células AML-12. As células AML-12 foram cultivadas por 24 horas e posteriormente tratadas com APAP (1, 5, 10, 20, 40 ou 60 mM) durante 24 horas (três repetições biológicas, cada uma com três réplicas técnicas). Após esse período a atividade mitocondrial foi quantificada pelo método de MTT e os resultados dos grupos experimentais foram comparados com a atividade mitocondrial de células não tratadas com APAP (representado pela linha pontilhada). Os valores foram expressos em %, e representam as médias de triplicatas, cada uma com três repetições de leitura. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (*) $p < 0,05$. As células tratadas com APAP 1 mM mantiveram sua atividade mitocondrial inalterada quando comparadas às células não tratadas com APAP; concentrações iguais ou superiores a 5 mM reduziram progressivamente a atividade mitocondrial dos hepatócitos.

4.2. Células AML12 são susceptíveis a infecção por DENV-2

Para verificar a suscetibilidade das células AML-12 à infecção por DENV-2 foram realizados ensaios de imunocitoquímica e RT-PCR.

Para infecção de células AML-12, foram multiplicadas e quantificadas amostras de DENV-2. A quantificação do título viral dos estoques de vírus foi obtida através do ensaio de unidades formadoras de placa (PFU – *plaque forming unit assay*). Para calcular o título viral foi escolhida a diluição 10^{-6} , pois apresentou um número de focos de infecção que permitiu a contagem das placas de lise (Figura 10). O resultado obtido para suspensão viral de dengue produzida foi de $4,6 \times 10^7$ PFU/mL.

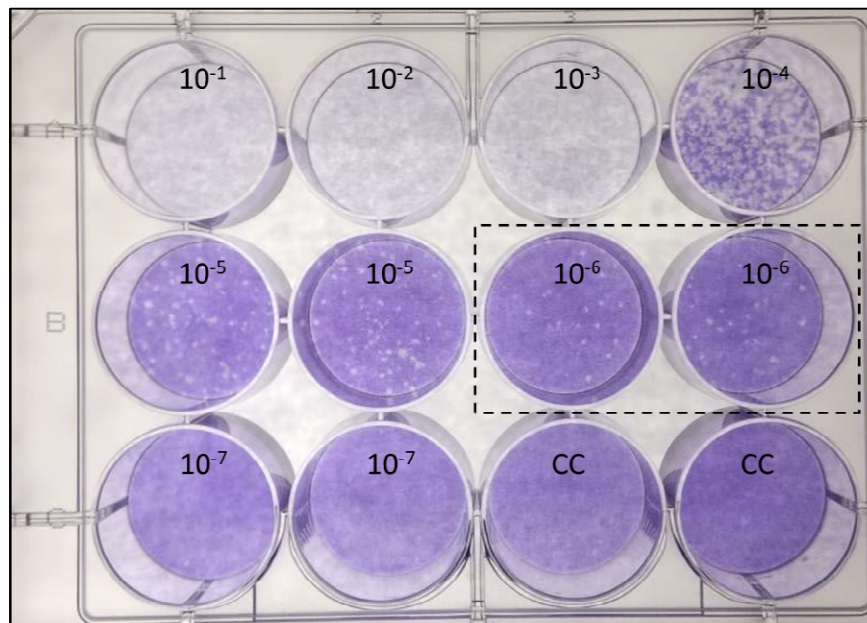


Figura 10: Ensaio de unidades formadoras de placa (PFU – *plaque forming unit assay*) para titulação de amostras de DENV-2. Células BHK-21 foram previamente cultivadas em placas de cultura de 12 poços e infectadas com diferentes diluições de amostra viral (10^{-1} a 10^{-4} em unicata) e (10^{-6} a 10^{-7} em duplicata), além de uma duplicata de controle não infectado chamado de controle de células (CC). A contagem do das placas de lise, visíveis contra a camada de células BHK-21 fixadas e coradas. Nos poços onde foram adicionadas as diluições de suspensão viral na ordem de 10^{-6} (quadro tracejado), é possível contar 19 e 27 placas de lise, respectivamente.

Após infecção por DENV-2, a suscetibilidade das células AML-12 ao DENV foi avaliada por imunocitoquímica. Os dados observados na Figura 11 mostram que células AML-12 infectadas por 48 horas, apresentaram positividade na marcação

com o anticorpo monoclonal 4G2 indicando a presença de DENV-2 no citoplasma celular após 48 horas de incubação.

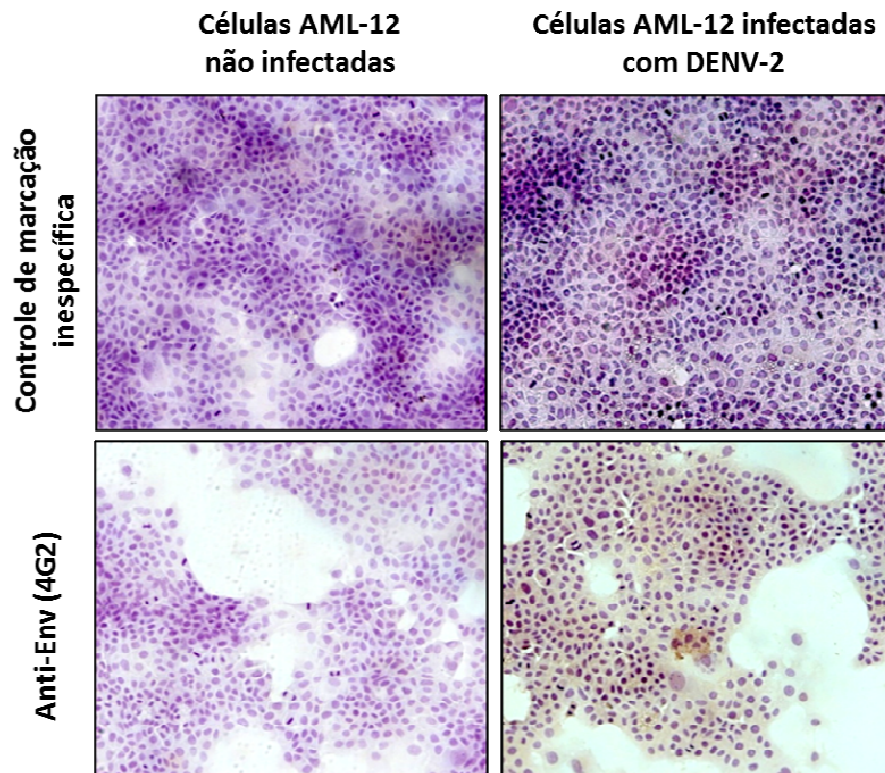


Figura 11: Avaliação da susceptibilidade de células AML-12 a infecção por DENV-2 pelo método de imunocitoquímica. A presença de DENV-2 nas células foi verificada por imunocitoquímica, utilizando o anticorpo monoclonal recombinante para o antígeno do grupo *Flavivirus*, produzidos por hibridoma D1-4G2-4-15 (4G2), diluído 1:10 e corado pelo Novolink™ Polymer Detection System. As imagens são mostradas com ampliação de 100X. A coloração marrom indica a presença de DENV-2 no citoplasma celular. *Controle de marcação inespecífica*: células incubadas apenas com anticorpo conjugado à peroxidase. *Anti-Env (4G2)*: células marcadas com anticorpo de proteína do envelope anti-flavivírus de camundongo (4G2) e anticorpo conjugado à peroxidase. *Células AML-12 não infectadas*: grupo controle de células não infectadas cultivadas por 48 horas; *Células AML-12 infectadas por DENV-2*: células incubadas por 48 horas com DENV-2 (MOI = 3).

O teste molecular confirmou a presença do RNA viral de DENV no citoplasma de células AML-12, reforçando a informação de que células AML-12 são susceptíveis a infecção por DENV-2 (Figura 12).

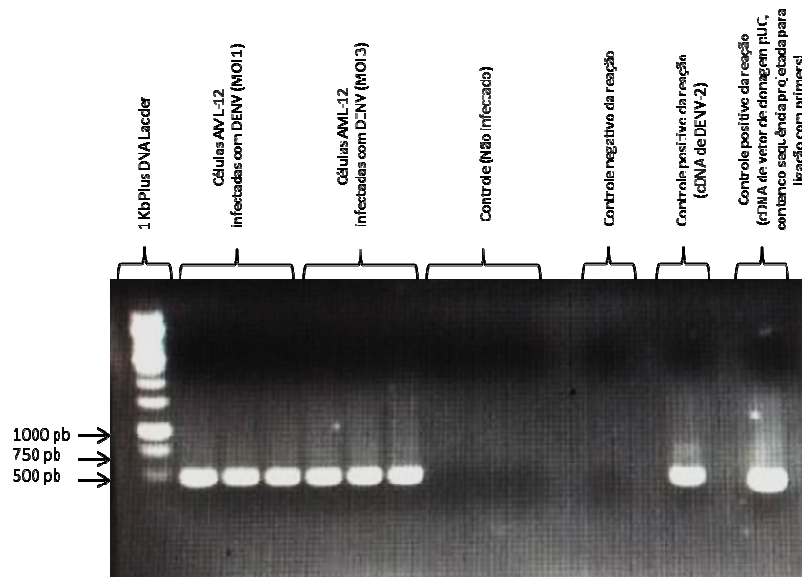


Figura 12: Avaliação de RNA de DENV pelo método de RT-PCR em células AML-12 infectadas por DENV-2. O RNA total extraído de células AML-12 foi submetido a RT-PCR para detecção de DENV de acordo com protocolo descrito por Lanciotti (1992) e modificado por Pereira (2005). Os produtos de PCR foram processados em gel de agarose a 1%. A presença do RNA de DENV nas amostras é evidenciada pelo fragmento de 511 pb. Foi inserido um controle negativo da reação, que contém todos os componentes da RT-PCR, exceto amostra de RNA. Além disso, RNA extraído de uma amostra de DENV-2 e um vetor de clonagem pUC-57, contendo uma sequência projetada para reconhecimento dos *primers* foram utilizados como controle positivo da reação. Células AML-12 infectadas com DENV-2 com MOI=1 e 3, foram positivas para detecção de genoma de DENV.

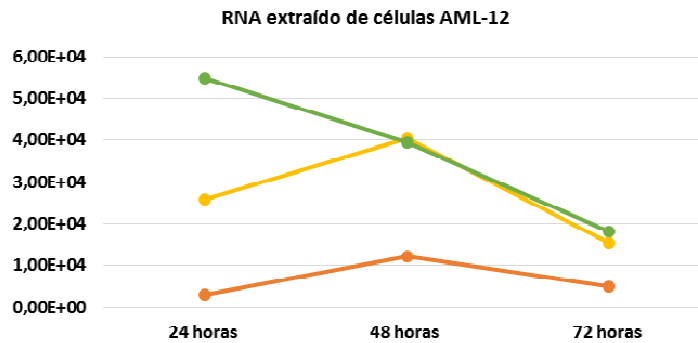
4.3. DENV-2 se multiplica em células AML-12, com pico de multiplicação em 48 horas após infecção quando em uma MOI=1

A replicação de DENV em células AML-12 foi avaliada por ensaio de RT-qPCR. A concentração de RNA viral encontrada nas amostras é convertida em número de partículas virais por mL, utilizando a curva padrão. Os resultados permitem observar que em células AML-12 infectadas com uma MOI=0,1 ou 1, ocorre um aumento do número de partículas virais no citoplasma da célula, entre os tempos de 24 e 48 horas após infecção. No tempo de 72 horas é observado declínio no número de partículas virais. Quando a infecção é realizada com uma MOI=3, o número de partículas virais no citoplasma celular reduz ao longo dos tempos testados, indicando que esse número de vírions por célula é inviável para avaliação dos efeitos da multiplicação do DENV-2 sobre o transcriptoma de células AML-12 (Figura 13a).

Também foi identificado aumento da concentração de RNA viral no sobrenadante de cultura em todas as MOI utilizadas, entre os tempos de 24 e 48

horas. E após 48 horas de cultura a concentração de RNA no sobrenadante se estabilizou (Figura 13b). O pico de multiplicação viral para infecções com MOI=0,1 e 1 ocorrem no tempo de 48 horas após infecção.

A)



B)

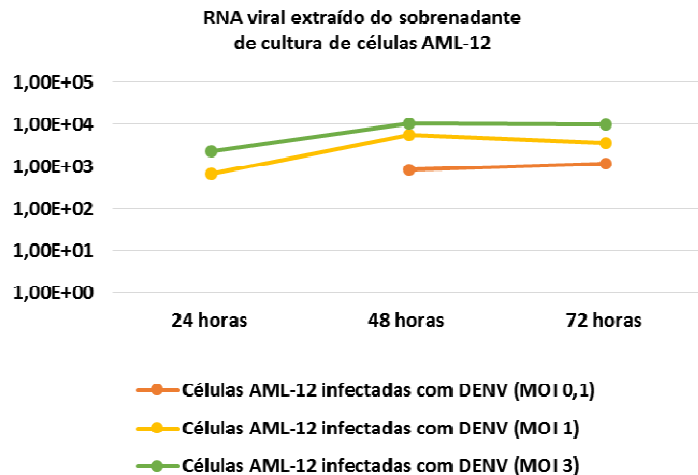


Figura 13: Avaliação da cinética de concentração de RNA de DENV-2 em de células AML-12 pelo método de RT-qPCR. Células AML-12 foram cultivadas por 24 horas, e em seguida, infectadas com DENV-2 em MOI=0,1, 1 ou 3 e incubadas por 24, 48 ou 72 horas. O RNA total das células AML-12 e o RNA viral do sobrenadante de cultura foram extraídos e submetidos a RT-qPCR, para quantificação de RNA viral e determinação do número de partículas virais. O número de partículas virais é determinado a partir da curva padrão estabelecida de acordo como descrito por Richardson *et al.*, (2006). Os Valores foram expressos em número de partículas virais em potência de base 10 e representam as médias de triplicatas técnicas. (A) Quantificação do número de partículas virais do RNA extraído de células AML-12 infectadas com DENV-2. Os resultados sugerem que o número de partículas virais cresce em células AML-12 infectadas com MOI=0,1 e 1, entre os tempos de 24 e 48 horas, sofrendo redução no tempo de 72 horas. Infecções com MOI=3 não foram produtivas. (B) Quantificação do número de partículas virais do RNA extraído de sobrenadante de cultura de células AML-12 infectadas com DENV-2. Observa-se pico de partículas virais no sobrenadante no tempo de 48 horas.

4.4. Células AML-12 infectadas com DENV-2 em uma MOI=1 continuam viáveis após 48 horas de infecção.

Para verificar a viabilidade das células AML-12 após diferentes tempos de infecção com DENV-2, a atividade mitocondrial das células foi quantificada por ensaio de MTT. Células AML-12 infectadas com DENV-2 em uma MOI=0,1 foram viáveis em todos os tempos testados. Quando as células AML-12 foram infectadas com DENV-2 com MOI=1, as células foram viáveis até 48 horas de cultura. Células infectadas com MOI=3 apresentaram redução significativa da viabilidade celular quando comparadas ao grupo controle, no tempo de 24 horas de cultura (Figura 14).

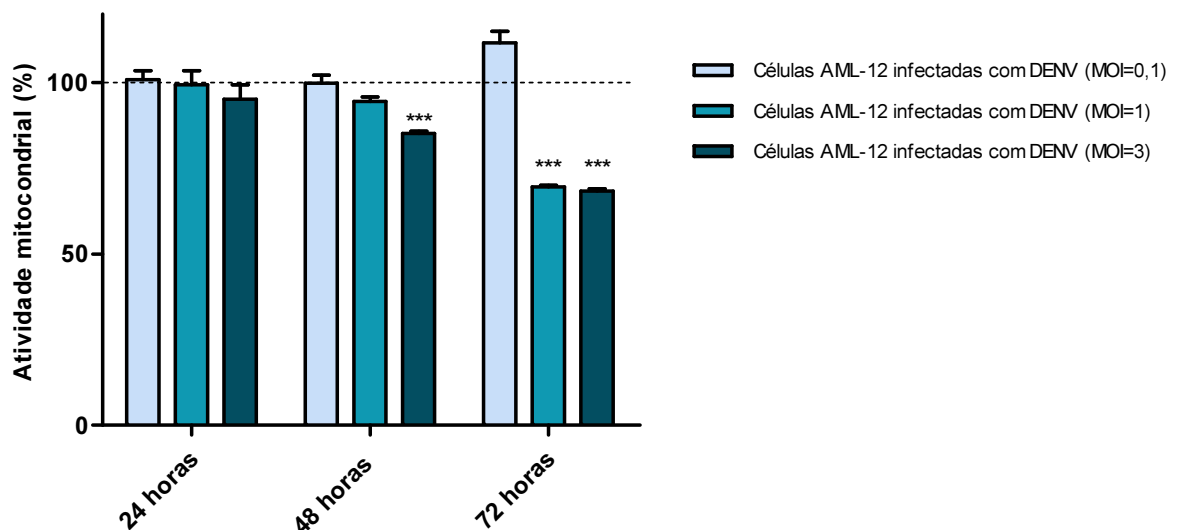


Figura 14: Determinação da multiplicidade de infecção viral (MOI) de DENV-2 em células AML-12 por ensaio de MTT. Células AML-12 foram cultivadas por 24 horas e posteriormente infectadas com DENV-2 (MOI = 0,1, 1 e 3) durante 24, 48 ou 72 horas (três repetições biológicas, cada uma com três repetições técnicas). Após esse período a atividade mitocondrial foi quantificada pelo método de MTT e os resultados dos grupos experimentais foram comparados com a atividade mitocondrial de células não infectadas com DENV (representado pela linha pontilhada). Os Valores foram expressos em %, e representam as médias de triplicatas, cada uma com três repetições de leitura. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (*) $p < 0,05$. Células AML-12 infectadas com DENV-2 em uma $MO \leq 1$, continuam viáveis até 48 horas após infecção.

4.5. Células AML-12 infectadas com DENV-2 (MOI=1) por 48 horas e tratadas com APAP 1mM por 24 horas continuam viáveis.

Os níveis de ALT e atividade mitocondrial foram avaliados para estimar a viabilidade e dano celular em células AML-12 após exposição ao efeito combinado da infecção por DENV-2 seguido pelo tratamento com APAP.

A avaliação de atividade mitocondrial das células AML-12 infectadas com DENV-2 em uma MOI=1 por 48 horas e/ou tratadas com APAP 1 mM por 24 horas, permite observar que não houve redução significativa nos níveis de atividade mitocondrial, em nenhum dos tratamentos realizados (Figura 15).

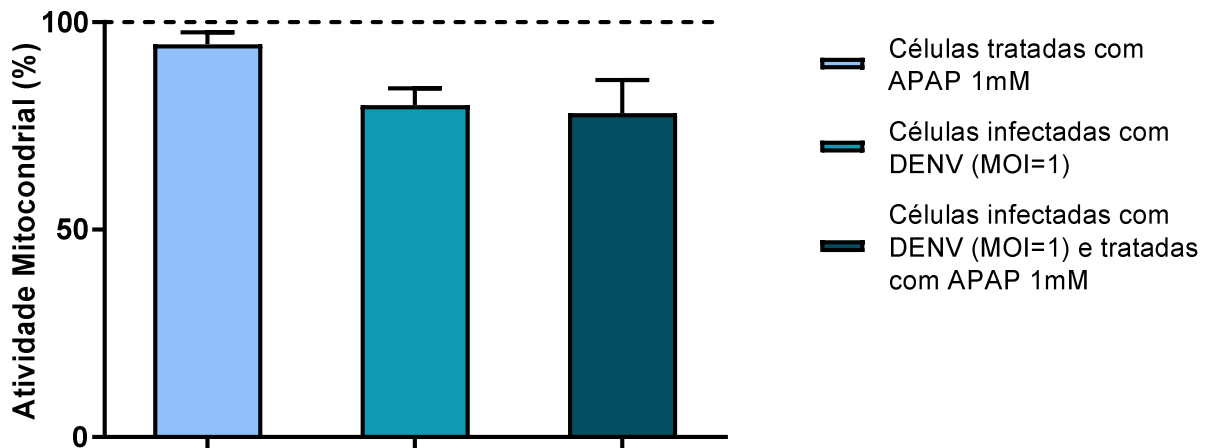


Figura 15: Avaliação da atividade mitocondrial em células AML-12 infectadas com DENV e/ou tratadas com APAP, através de ensaio de MTT. Células AML-12 foram cultivadas por 24 horas, e em seguida infectadas ou não com DENV-2 (MOI=1) por 24 horas e depois tratadas ou não com APAP 1 mM por 24 horas (três repetições biológicas, cada uma com três repetições técnicas). Após esse período a atividade mitocondrial foi quantificada pelo método de MTT e os resultados dos grupos experimentais foram comparados com a atividade mitocondrial do grupo controle (representado pela linha pontilhada). Os Valores foram expressos em %, e representam as médias de triplicatas, cada uma com três repetições de leitura. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (*) $p < 0,05$. Células AML-12 infectadas com DENV-2 (MOI=1) por 48 horas e tratadas com APAP 1mM por 24 horas não apresentaram alteração significativa nos níveis de atividade mitocondrial.

Alternativamente, também foram avaliados os níveis do marcador bioquímico de lesão hepática ALT, nos sobrenadantes de cultura de células AML-12 após a exposição à infecção por DENV-2, tratamento com APAP ou o efeito combinado da infecção por DENV-2 seguido pelo tratamento com APAP.

Os níveis de ALT foram indetectáveis em células AML-12 tratadas com APAP (1mM); infectadas por DENV-2 (MOI = 1); infectadas por DENV-2 e tratadas com APAP (1mM), bem como no grupo controle. Níveis de ALT de 3,5 U/mL foram detectados somente em células AML-12 tratadas com APAP 20 mM (CC50) (Figura 16).

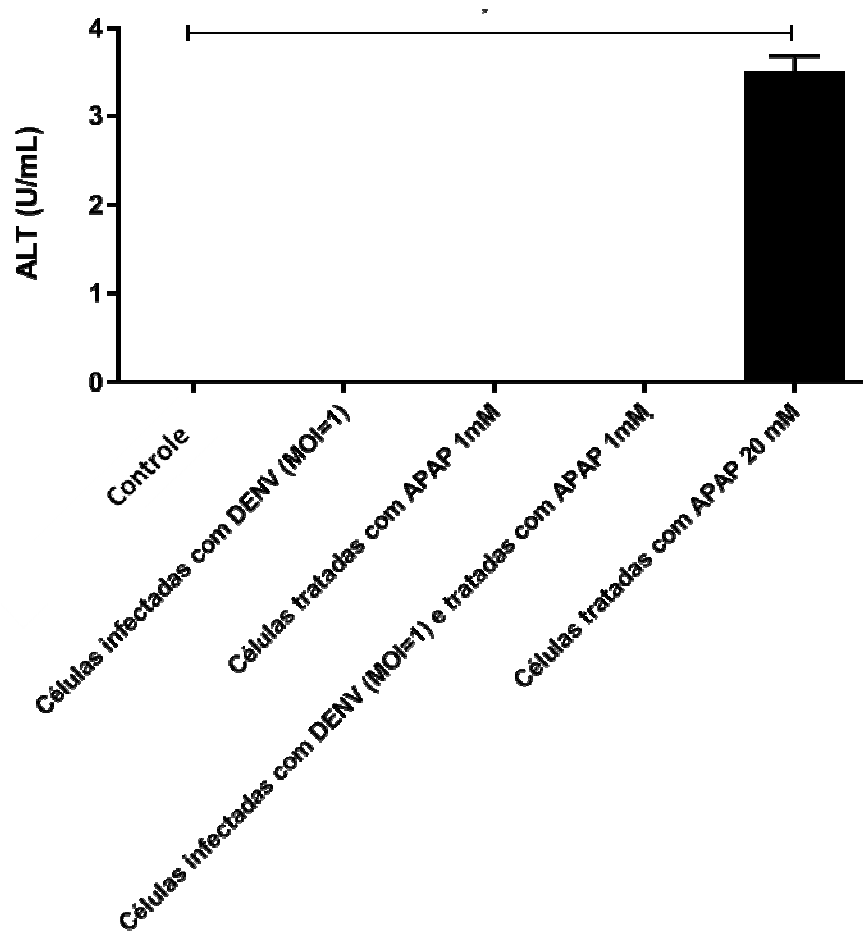


Figura 16: Avaliação da viabilidade de células AML-12 infectadas com DENV e/ou tratadas com APAP por dosagem de alanina transaminase no sobrenadante de cultura. Células AML-12 foram multiplicadas por 24 horas e em seguida infectadas ou não com DENV-2 (MOI = 1) por 24 horas e depois tratadas ou não com APAP 1 mM ou 20 mM por 24 horas (três repetições biológicas, cada uma com três réplicas técnicas). Após esse período, a viabilidade celular foi avaliada através dos níveis de ALT nos sobrenadantes de cultura celular. Os Valores foram expressos em Unidades por mL (U/mL) e representam as médias de triplicatas, cada uma com três repetições de leitura. Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão. (*) $p < 0,05$. Os níveis de ALT foram indetectáveis em no grupo Controle; Células infectadas por DENV; Células tratadas com APAP 1 mM e células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Os níveis de ALT foram detectados apenas (3,5 U/mL) em células AML-12 tratadas com APAP 20 mM (concentração citotóxica 50% - CC50).

Para verificar o dano celular, também avaliamos os níveis de NO produzido pelas células AML-12 após infecção por DENV e/ou tratamento com APAP. Não houve diferenças estatísticas nos níveis de NO entre os grupos testados (Figura 17).

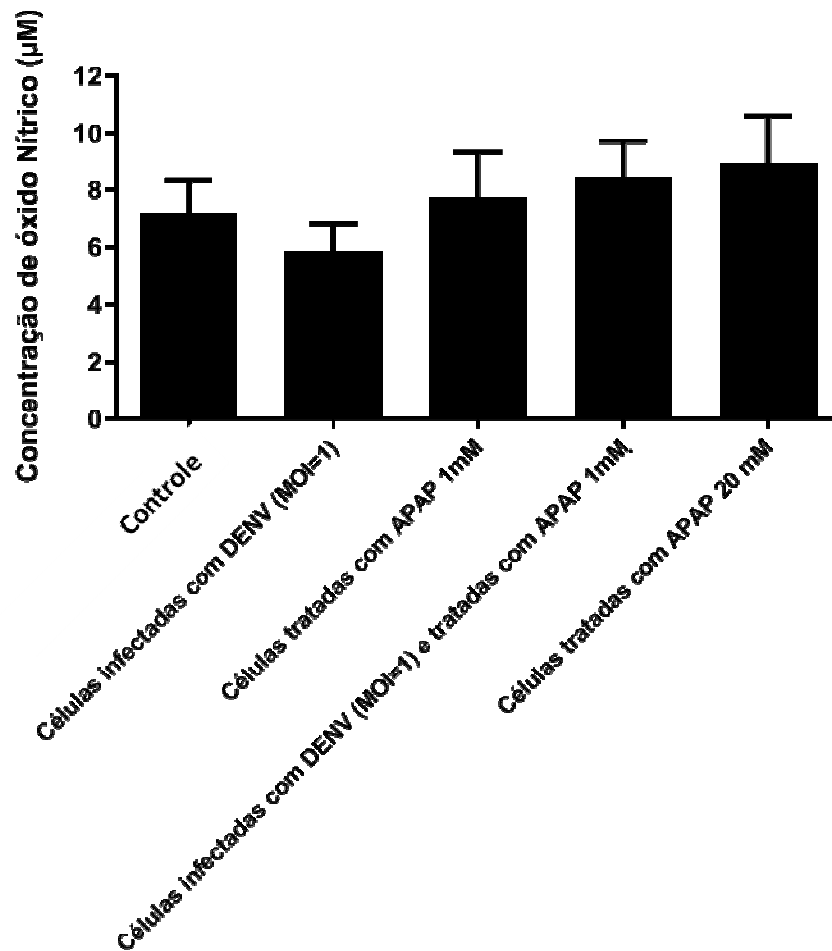


Figura 17: Avaliação dos níveis de óxido nítrico em sobrenadante de células AML-12 infectadas com DENV e/ou tratadas com APAP. Células AML-12 foram multiplicadas por 24 horas e em seguida infectadas ou não com DENV-2 (MOI = 1) por 24 horas e depois tratadas ou não com APAP 1 mM ou 20 mM por 24 horas (três repetições biológicas, cada uma com três réplicas técnicas). Após esse período, a produção do óxido nítrico foi avaliada pela quantificação do nitrito contido nos sobrenadantes das culturas. Os Valores foram expressos em (µM) e representam as médias de triplicatas, cada uma com três repetições de leitura. Os dados são apresentados como média ± desvio padrão. (*) $p < 0,05$. Não houve diferenças estatísticas nos níveis de óxido nítrico entre os grupos testados.

4.6. O tratamento com APAP não inviabiliza a infecção de células AML-12 por DENV-2

A susceptibilidade das células AML-12 à infecção por DENV-2 foi avaliada por imunocitoquímica e as células infectadas com DENV-2 foram marcadas positivamente na presença de anticorpo monoclonal anti-flavivírus recombinante mesmo após o tratamento com APAP (Figura 18).

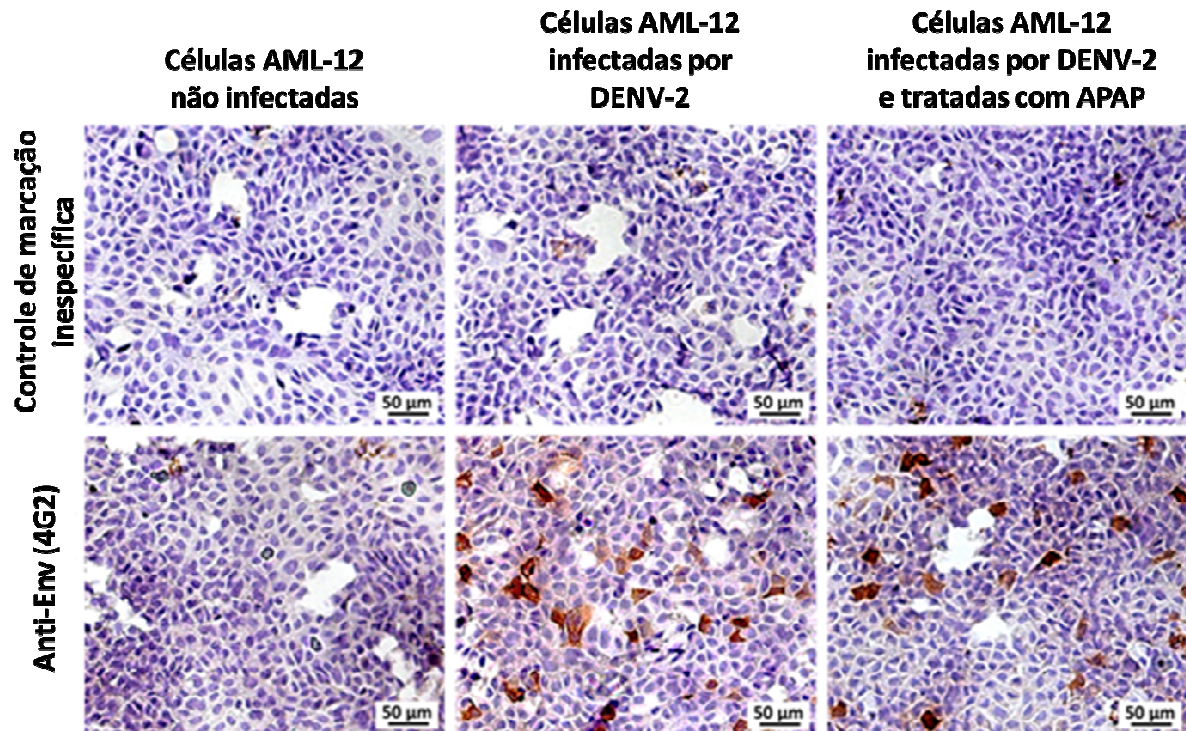


Figura 18: Avaliação da infecção por DENV-2 em células AML-12, após o tratamento com APAP. A presença de DENV-2 nas células após o tratamento com APAP foi verificada por imunocitoquímica, utilizando o anticorpo monoclonal recombinante para o antígeno do grupo *Flavivirus*, produzidos por hibridoma D1-4G2-4-15 (4G2), diluído 1:10 e corado pelo Novolink™ Polymer Detection System. As imagens são mostradas com ampliação de 100X. A coloração marrom indica a presença de DENV-2 no citoplasma celular. *Controle de marcação inespecífica*: células incubadas apenas com anticorpo conjugado à peroxidase. *Anti-Env (4G2)*: células marcadas com anticorpo de proteína do envelope anti-flavivírus de camundongo (4G2) e anticorpo conjugado à peroxidase. *Células AML-12 não infectadas*: grupo controle de células não infectadas cultivadas por 48 horas; *Células AML-12 infectadas por DENV-2*: células incubadas por 48 horas com DENV-2 (MOI = 3). *Células AML-12 infectadas por DENV-2 e tratadas com APAP 1mM*: células incubadas por 48 horas com DENV-2 (MOI = 3) e tratadas com APAP 1mM por 24 horas.

4.7. O perfil de expressão gênica e análise GO demonstra alterações em 151 genes e 16 termos GO exclusivamente em células infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP.

Com objetivo de compreender influência da associação entre DENV-2 e APAP sobre as células AML-12, foi realizado a extração do RNA total, de células infectadas ou não com DENV e tratadas ou não com APAP, para análise de alterações no transcriptoma celular decorrentes destes tratamentos. A avaliação da integridade das amostras de RNA foi verificada pela determinação do índice de

integridade (*RNA Integrity Number* - RIN). Todas as amostras de RNA utilizadas apresentaram valor de RIN igual ou superior a 8,9.

Para avaliar as alterações transcricionais resultantes da associação entre a infecção por DENV e o tratamento com APAP 1mM em células AML-12, foram gerados dados de RNASeq para quatro grupos experimentais feitos em três repetições biológicas: (1) células infectadas por DENV; (2) células tratadas com APAP; (3) células infectadas com DENV e tratadas com APAP e (4) células não tratadas com APAP e não infectadas com DENV (Controle). Esses grupos geraram 12 bibliotecas de RNAseq *paired-end*, produzindo um total de 56 a 70 milhões de *reads paired-end* por amostra. O mapeamento de sequências no genoma de referência *Mus musculus* (versão GRCm38.p5) resultou em *reads* de mapeamento único variando de 80,53% a 84,24%.

Uma análise geral dos resultados foi realizada por meio de um gráfico de escala multidimensional projetado para indicar similaridade no relacionamento da amostra. A análise de escala multidimensional demonstrou que a infecção por DENV-2 é determinante para separar esse grupo do grupo controle e tratado com APAP. Além disso, os níveis de expressão do gene AML-12 não sofreram alterações suficientes para separar o grupo não tratado das células tratadas com APAP (Figura 19).

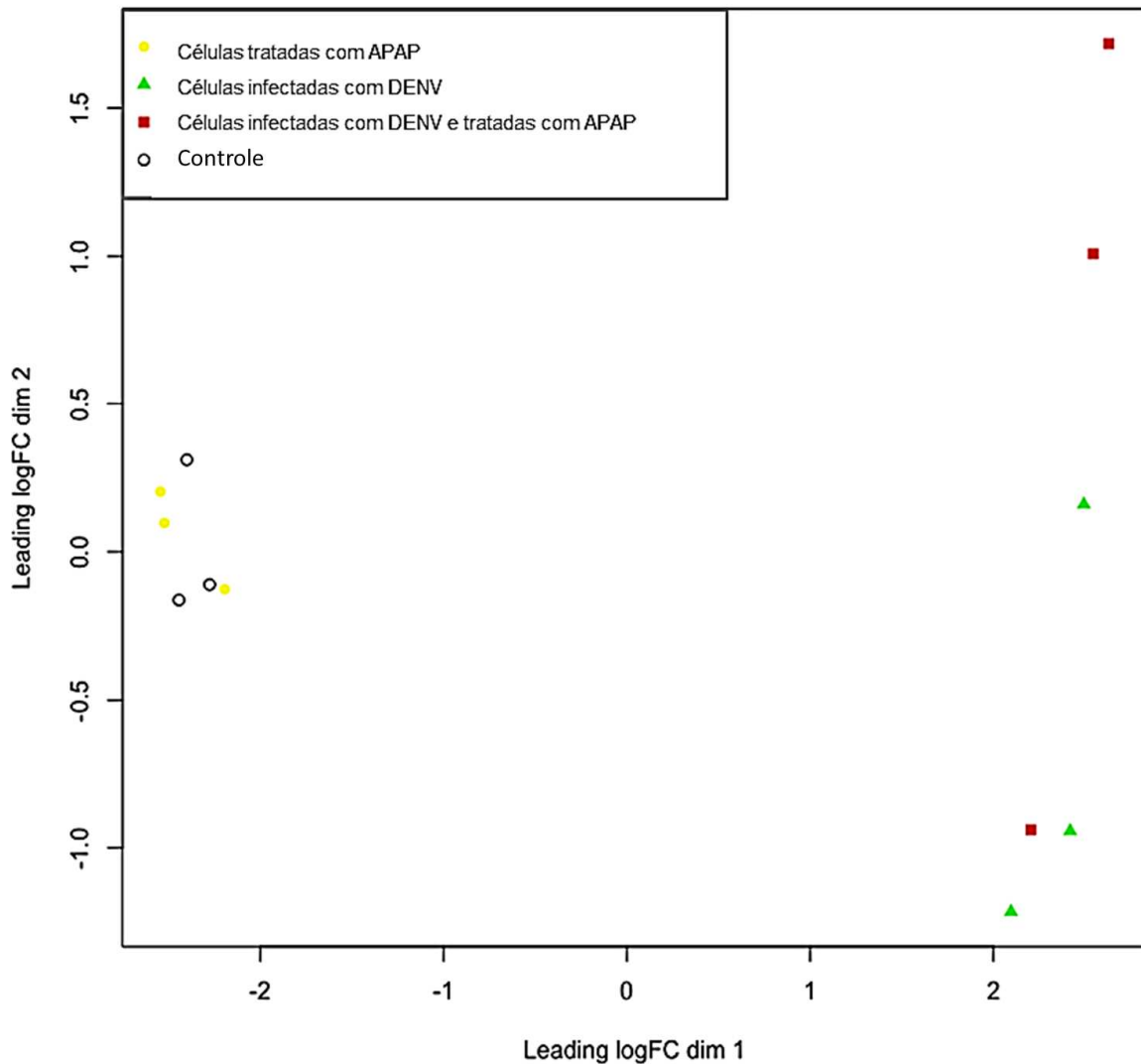


Figura 19: Gráfico de escalonamento multidimensional das bibliotecas de sequenciamento de células AML-12 infectadas por DENV-2 e/ou tratadas com APAP. O gráfico de escalonamento multidimensional é criado com base nas distâncias entre o perfil de expressão gênica entre células AML-12 infectadas por DENV-2 e/ou tratadas com APAP comparadas em pares. No eixo x, é possível observar a separação de células que foram infectadas com DENV-2 (células infectadas com DENV e infectadas com DENV e tratadas com APAP) dos grupos não infectados (controle e tratadas com APAP). Células infectadas por DENV: células incubadas por 48 horas com DENV-2 (MOI = 1); Células tratadas com APAP: células cultivadas por 24 horas e em seguida tratadas com APAP 1mM por 24 horas; Células infectadas por DENV e tratadas com APAP: células incubadas por 24 horas com DENV-2 (MOI = 1) e posteriormente tratadas com APAP 1mM por 24 horas; Controle: células não infectadas com DENV e não tratadas com APAP cultivadas por 48 horas.

O tratamento de células AML-12 com 1 mM de APAP por um período de 24 horas em comparação com o controle não tratado, resultou em 86 Genes diferencialmente expressos (GDE) quando comparado ao grupo controle. Desses, 72 genes foram subexpressos e 14 genes superexpressos. A infecção das células AML-12 pelo DENV-2 por um período de 48 horas, quando comparada ao controle,

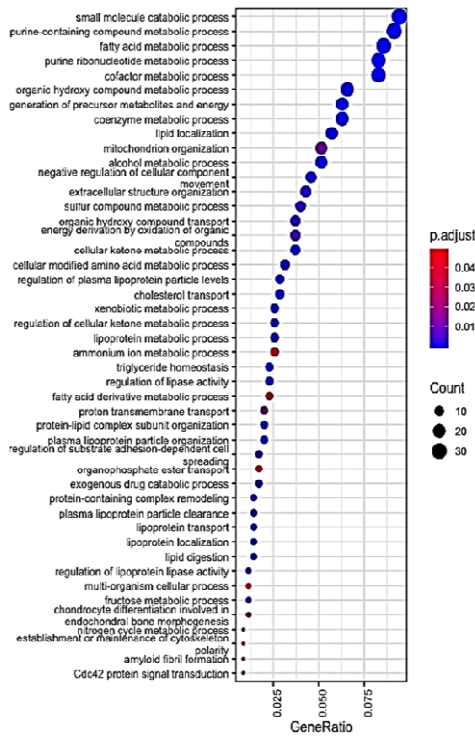
induziu alterações nos níveis de expressão de 1.536 genes, resultando em 466 genes subexpressos e 1.070 superexpressos. O perfil do transcriptoma dos hepatócitos AML-12 infectados por DENV-2 por 48 horas e tratados com APAP por 24 horas, em comparação com as outras condições (células não tratadas, tratadas com APAP ou infectadas com DENV-2), resultou em 151 GED, sendo 49 subexpressos e 102 genes superexpressos (Apêndice 1).

A interpretação dos dados obtidos na análise diferencial da expressão gênica foi realizada por meio da análise de enriquecimento GO, focada em categoria de Processo Biológico, analisando genes sub e superexpressos separadamente (Apêndice 2).

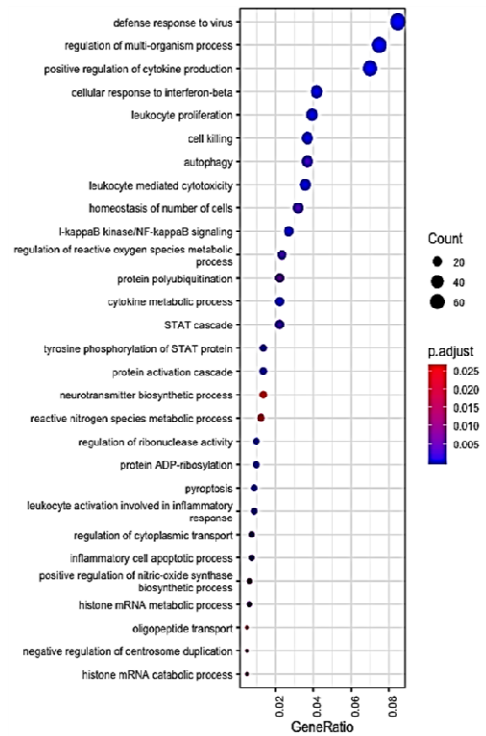
Após resumir os termos GO enriquecidos, os termos GO não redundantes resultantes foram ordenados de acordo com o valor da exclusividade. Para o conjunto de dados obtidos em células infectadas com DENV-2, foram encontrados 46 termos GO enriquecidos significativamente entre os genes subexpressos, e 29 termos GO significativamente enriquecidos entre os genes superexpressos (Figura 20A e 20B). As células tratadas com APAP apresentaram sete termos de GO significativamente enriquecidos entre os genes subexpressos e 17 termos de GO significativamente enriquecidos entre os genes superexpressos (Figura 20C e 20D). Além disso, na comparação do conjunto de dados gerados a partir das células do grupo AML-12 infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP, seis termos GO foram significativamente enriquecidos entre os genes subexpressos e 10 termos GO significativamente enriquecidos entre os genes superexpressos (Figura 20E e 20F).

Células não tratadas vs células infectadas com DENV

A) Genes subexpressos

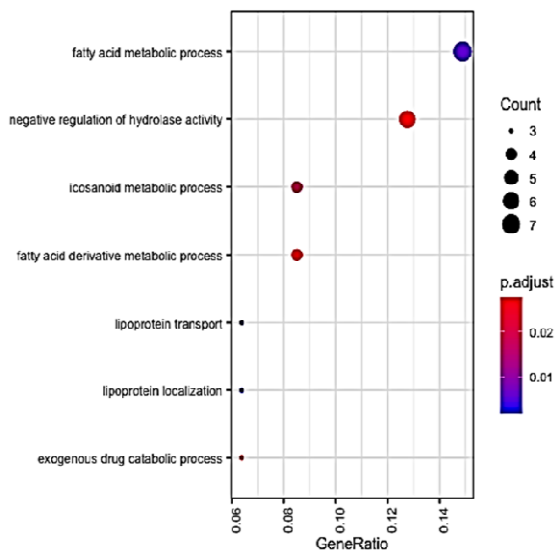


B) Genes superexpressos

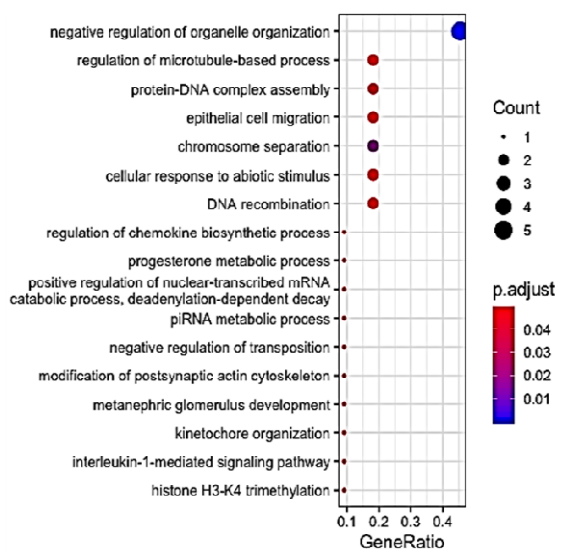


Células não tratadas vs células tratadas com APAP

C) Genes subexpressos



D) Genes superexpressos



Células não tratadas vs células infectadas com DENV e tratadas com APAP

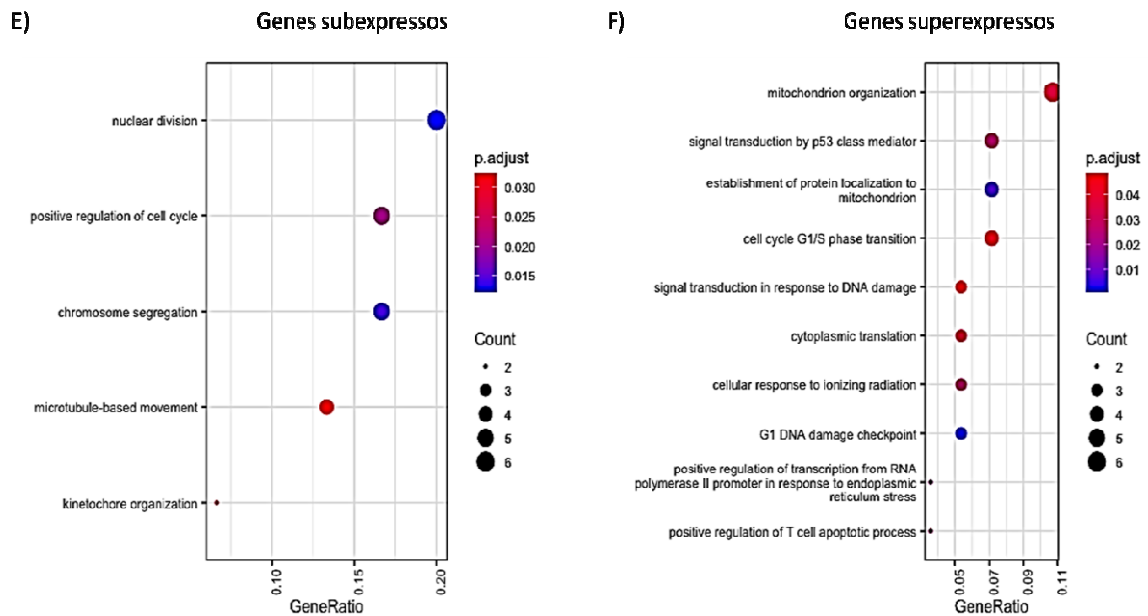


Figura 20: Gráfico de pontos (Dotplot) de resumos hierárquicos de termos GO enriquecidos em genes diferencialmente expressos em células AML-12 após infecção por DENV-2 e/ou tratamento com APAP. Os dados foram obtidos a partir da análise dos termos de GO que foram significativamente enriquecidos na categoria Processo Biológico ($p.adjust < 0.05$) entre os GDE de cada comparação. Os pontos representam os termos GO enriquecidos, após a retirada de termos redundantes com a ferramenta REVIGO. A cor dos pontos representa os valores de $p.adjust$ após aplicação do teste de significância de Benjamini-Hochberg (BH). O tamanho dos pontos, representa a contagem (count.), e está relacionado à quantidade de GDE associados ao termo GO. A posição dos pontos no eixo X (GeneRatio) representa o número de GDE relacionados ao número de genes associados a um termo GO dentro do genoma de *Mus musculus*.

Para identificar as principais diferenças e semelhanças na resposta transcricional dos hepatócitos AML-12 após a infecção pelo DENV-2 e/ou tratamento com APAP, foi realizado um agrupamento hierárquico dos GDE com padrões de expressão semelhantes, onde os GDE foram agrupados de acordo com os valores médios de expressão gênica. Na Figura 21 é possível observar um total de seis grupos de GDE.

O primeiro agrupamento consiste em 5 genes, superexpressos quando as células são infectadas com DENV-2. Quando as células infectadas com DENV-2 são tratadas com 1 mM de APAP, a superexpressão induzida pela infecção por DENV-2 sofre redução.

O segundo agrupamento chama a atenção para o aumento nos níveis de expressão de 30 genes nas células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Nas células tratadas com APAP, esses genes foram subexpressos. No entanto, a infecção por DENV e o tratamento com APAP foi capaz de induzir uma superexpressão amplificada desses genes agrupados.

No terceiro agrupamento, 30 genes foram subexpressos em todas as condições em comparação com as células não tratadas. A redução nos níveis de expressão gênica foi mais pronunciada nas células infectadas com DENV. No entanto, nas células infectadas com DENV e tratadas com APAP, a presença do fármaco parece reverter levemente a ação da infecção por DENV nesses genes, inclinando o padrão de expressão para o observado nos hepatócitos tratados apenas com APAP.

O quarto agrupamento contém 43 genes. Nota-se que os hepatócitos infectados com DENV e tratados com APAP causam individualmente uma redução nos níveis de expressão gênica. No entanto, quando DENV e APAP são combinados, eles induzem níveis de expressão gênica semelhantes aos apresentados por células não tratadas.

Trinta e um genes foram inseridos no quinto agrupamento. Os genes foram superexpressos em células AML-12 tratadas com APAP. No entanto, quando os hepatócitos são infectados com DENV e tratados com APAP, esses genes foram subexpressos, sugerindo que a presença do vírus suprime a expressão de genes ativados por APAP. Padrões de expressão semelhantes em células infectadas com DENV e tratados com APAP foram observados no sexto agrupamento, que é constituído por 12 genes; no entanto, o perfil de expressão gênica de células infectadas por DENV foi de superexpressão.

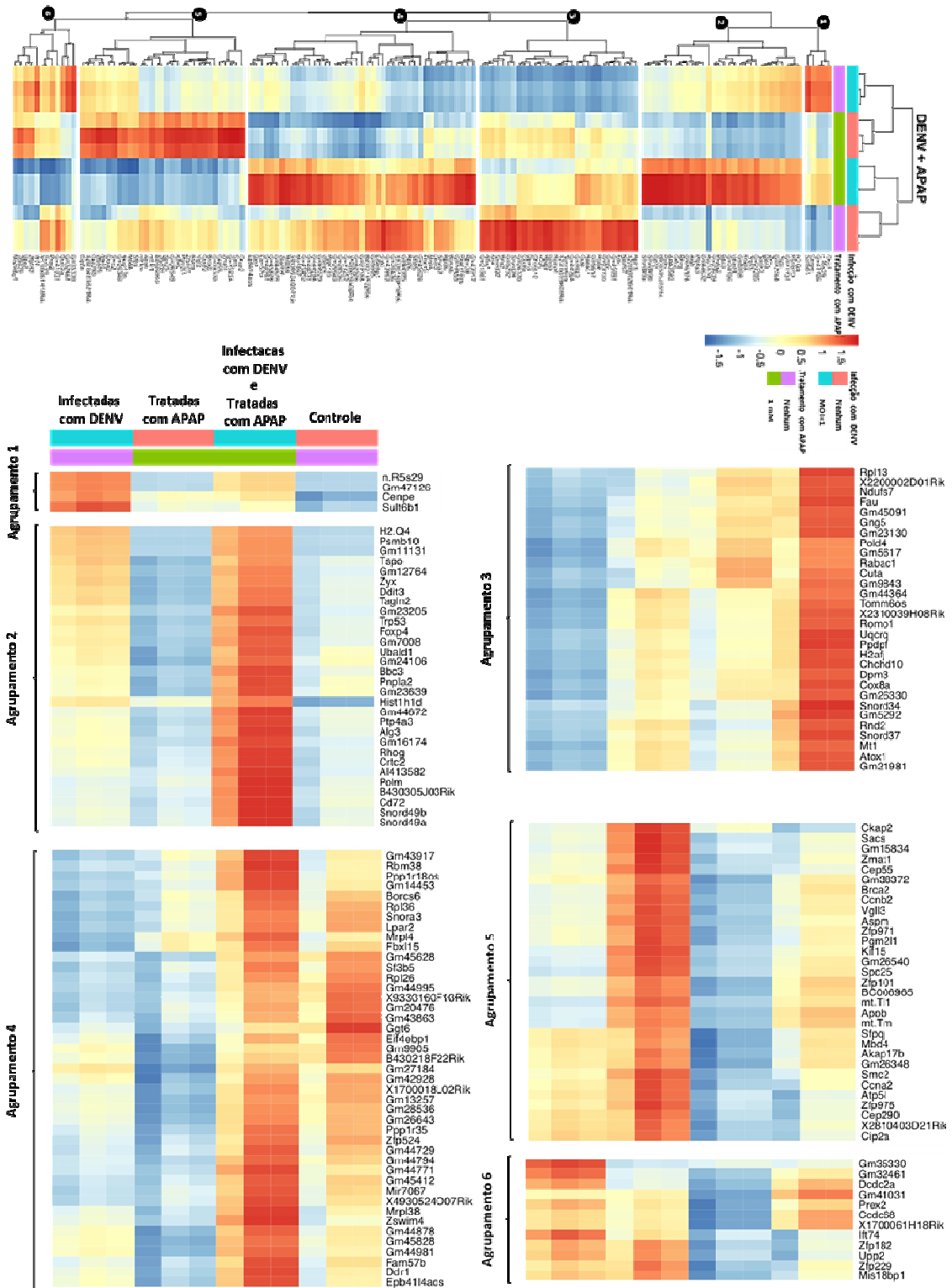


Figura 21: Padrões de expressão gênica de GDE em células AML-12 infectados com DENV e tratados com APAP. A) Agrupamento hierárquico dos 151 genes diferencialmente expressos de forma significativa em células AML-12 infectados com DENV e tratados com APAP com valor $p < 0,01$ e *fold-change cutoff* de $\log_2(1.5)$ (variação de cor de azul à vermelho). As transcrições com regulação positiva são coloridas em vermelho, enquanto as com regulação negativa são coloridas em azul. As linhas representam os nomes de genes e as colunas representam cada uma das amostras. As cores das barras laterais da linha indicam as condições experimentais: células não infectadas (laranja), células infectadas por DENV (azul), células não tratadas (roxo) e células tratadas com APAP (verde).

4.8. A associação entre infecção por DENV e o tratamento com APAP é capaz de induzir alterações nos níveis de expressão de genes envolvidos com importantes processos da homeostase celular.

Para tentar compreender a dinâmica da resposta transcricional dos hepatócitos à infecção por DENV seguida do tratamento com APAP, foi feita a correlação dos perfis de expressão gênica obtidos com as possíveis alterações na homeostase celular, de acordo com os processos biológicos desempenhados por alguns dos genes diferencialmente expressos. A rede foi construída a partir do agrupamento hierárquico dos 151 genes diferencialmente expressos de forma significativa em células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP e foram incluídos genes capazes de realizar ao menos uma interação, totalizando 49 genes.

O gene *Cenpe* foi superexpresso em células infectadas com DENV-2 e também em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Os genes *Hist1h1d*, *Trp53*, *Psmb10*, *Ddit3*, *Polm*, *Rhog*, *Tspo*, *Pnpla2* e *Alg3* foram subexpressos em células tratadas com APAP e superexpressos em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Os genes *H2afj*, *Fau*, *Rpl13*, *Pold4*, *Gm9843*, *Rabac1*, *Romo1*, *Atp5l*, *Uqcrcq*, *Cox8a*, *Ndufs7*, *Pgm2l1*, *Gng5*, *Dpm3*, *Mt1* e *Atox1* foram subexpressos em células infectadas com DENV, em células tratadas com APAP e em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Os genes *Eif4ebp1*, *Rbm38*, *Rpl26*, *Rpl36*, *Mrpl4*, *Mrpl38* e *Lpar2* foram subexpressos em células infectadas com DENV e em células tratadas com APAP, mas que tiveram níveis de expressão gênica semelhante ao controle não tratado em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Os genes *Cep290*, *Kif15*, *Smc2*, *Ccnb2*, *Ccna2*, *Cep55*, *Spc25*, *Kiaa1524*, *Ckap2*, *Brca2*, *Aspm*, *Bbc3* e *Apob* foram superexpressos em células AML-12 tratadas com APAP, e subexpresso em células infectadas com DENV e tratados com APAP. Os genes *ift74*, *Mis18bp1* e *Prex2* foram superexpressos em células AML-12 infectadas com DENV, e subexpresso em células infectadas com DENV e tratados com APAP. Foram avaliados os principais processos biológicos relacionados a expressão e interação destes genes e foram identificados os processos de mitose, vias dependentes de p53 incluindo apoptose, cadeia respiratória mitocondrial, controle bioenergético e de estrutura mitocondrial e metabolismo de lipídeos (Figura 22).

O processo de mitose possui o maior número de genes diferencialmente expressos (12 genes), com grande número de interações entre si. Foram inseridos cinco genes no processo de vias dependentes de p53, sendo o gene *Trp53* o único que com todos os genes deste grupo. O processo de cadeia respiratória mitocondrial apresenta seis genes que interagem de forma complexa entre si. No controle bioenergético e estrutural mitocondrial, foram encontrados cinco genes que interagem entre si de forma mais simples. O processo biológico de metabolismo de lipídeos foi o que apresentou o menor número de genes onde apenas *Apob* e *Pnpla2* foram inseridos.

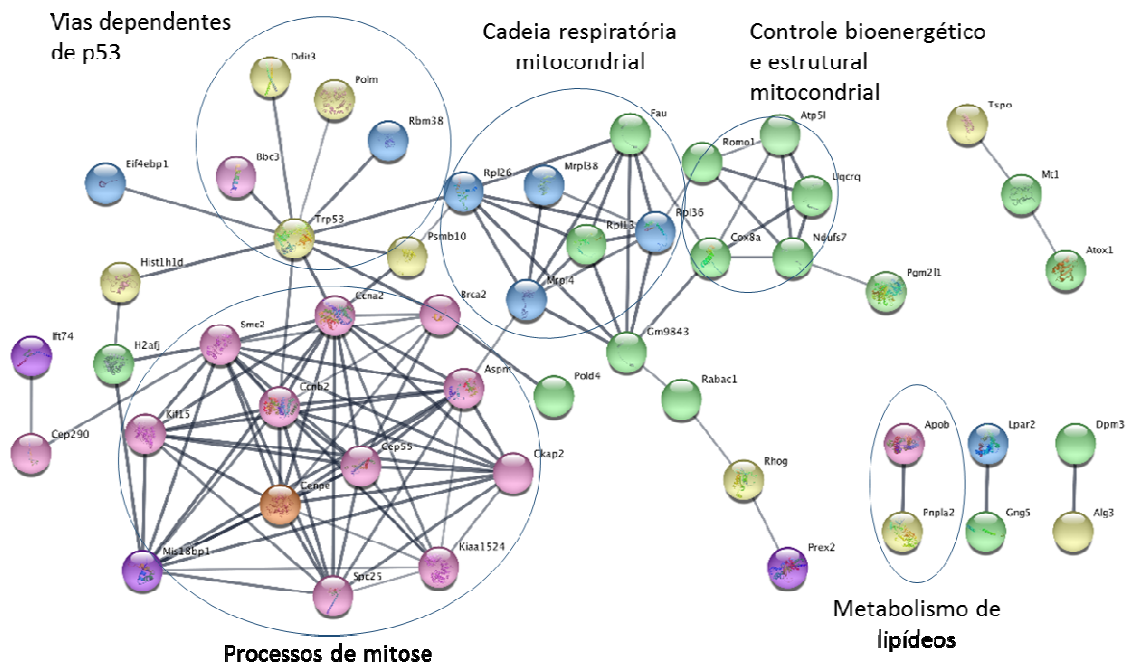


Figura 22: Representação gráfica da rede de genes diferencialmente expressos (GDE) em células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP. A rede compreende 49 genes (nós) dos 151 GDE encontrados em células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP com valor $p < 0,01$ e $fold-change\ cutoff$ de $\log_2(1.5)$. A cor de cada nó representa o agrupamento no qual esse gene foi incluído no agrupamento hierárquico. A cor **laranja** corresponde ao gene superexpresso em células infectadas com DENV-2 com ou sem APAP. A cor **amarela** representa genes subexpressos em células tratadas com APAP e superexpressos em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. A cor **verde**, representa genes que foram subexpressos em todas as condições em comparação como controle. A cor **azul** representa genes que foram subexpressos em células infectadas com DENV ou tratadas com APAP, mas que tiveram níveis de expressão gênica semelhante ao controle não tratado em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. A cor **rosa** representa genes foram superexpressos em células AML-12 tratadas com APAP, e subexpresso em células infectadas com DENV e tratados com APAP. A cor **roxa** representa genes foram superexpressos em células AML-12 infectadas com DENV, e subexpresso em células infectadas com DENV e tratados com APAP. Os círculos destacam agrupamentos de interação gênica, identificados de acordo com um dos possíveis processos biológicos regulados por esses genes.

5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A dengue é a febre hemorrágica viral mais comum em todo o mundo e é frequentemente associada a graus variados de danos hepáticos (Dissanayake; Seneviratne, 2018). Devido à ausência de um tratamento específico para a dengue, o manejo clínico do paciente é baseado em repouso, hidratação e uso de analgésicos, sendo mais comumente utilizado o APAP (Pandejpong *et al.*, 2015). Embora o APAP seja considerado seguro, o seu uso pode levar ao desenvolvimento de distúrbios hepáticos graves, mesmo quando utilizando em doses consideradas seguras (Samanta; Sharma, 2015, Dissanayake; Seneviratne, 2018; Larson, 2007; Yoon, *et al.*, 2016).

O fato de que tanto a infecção por DENV quanto o tratamento com APAP são capazes de causar distúrbios hepáticos graves (Samanta; Sharma, 2015; Dissanayake; Seneviratne, 2018; Larson, 2007; Yoon *et al.*, 2016), associado ao fato de que o APAP é o medicamento mais comumente utilizado no tratamento dos sintomas da dengue (Pandejpong *et al.*, 2015), gera a hipótese de que pacientes com dengue e que fazem uso de APAP apresentam risco aumentado de desenvolvimento de insuficiência hepática. Esta proposição, fez com que muitos estudos avaliassem os danos hepáticos decorrentes da associação entre o DENV e o APAP, porém apesar das evidências que sugerem que esta associação pode levar a quadros graves de insuficiência hepática, ainda não foram realizados estudos que avaliam os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na resposta de hepatócitos à associação entre DENV e APAP (Mourão; Lacerda; Bastos, 2004; Abeysekera *et al.*, 2012; Gan *et al.*, 2013; Pandejpong *et al.*, 2015). Desta forma, este estudo realizou a avaliação das alterações transcricionais em hepatócitos, decorrentes da associação entre DENV e APAP, e os possíveis efeitos destas alterações sobre os mecanismos moleculares e celulares que influenciam a homeostase celular.

Para atingir o objetivo proposto, inicialmente foi padronizado um modelo experimental capaz de metabolizar o APAP de forma semelhante à observada em hepatócitos humanos, e que seja susceptível e permissivo à infecção por DENV. Como os mecanismos moleculares decorrentes da ação conjunta entre a infecção por DENV e o tratamento com APAP ainda são completamente desconhecidos, neste trabalho foi proposto o uso de um modelo *in vitro* garantindo resultados da

resposta celular em condições mais controladas, com maior precisão e mais facilmente replicadas.

Os modelos *in vitro* mais comumente utilizados em estudos que avaliam a hepatotoxicidade induzida por APAP são os hepatócitos primários e as linhagens celulares de hepatoma. Estes modelos apresentam diferenças significativas em relação aos mecanismos de lesão e morte celular decorrentes do efeito do APAP. Em hepatócitos primários de camundongos ou humanos, a lesão hepática induzida por APAP envolve dano mitocondrial, estresse oxidativo, ativação de quinase c-Jun N-terminal (JNK) e fragmentação do DNA nuclear, enquanto que em células derivadas de hepatoma o mecanismo de morte celular é quase sempre devido apoptose. Dessa forma, hepatomas não refletem os mecanismos observados *in vivo*, sendo demonstrado que os melhores modelos para o estudo da toxicidade de APAP *in vitro* são camundongos e hepatócitos humanos em cultura primária (Jaeschke; Xie; McGill, 2014).

O modelo de lesão hepática induzida por APAP em camundongos é extremamente adequado para o estudo de funções metabólicas ou reações imunológicas após a overdose de APAP e é um modelo diretamente transferível para a patogênese da doença humana (Mossanen; Tacke, 2015). Porém o estudo utilizando hepatócitos de camundongos em cultura primária apresenta desvantagens significativas, como por exemplo, sofrem rápidas alterações na regulação da expressão gênica e progressiva redução da viabilidade celular, o que muitas vezes contribui para resultados inconclusivos ou enviesados (Severgnini *et al.*, 2012).

Uma vez que o uso de uma linhagem celular continua resulta em condições simplificadas e constantes, que minimizam as chances de resultados equivocados (Kubitschek 1970), optamos por utilizar uma linhagem celular de hepatócitos, não derivada de hepatoma, mas de linhagem continua. Células AML-12 são hepatócitos transgênicos que superexpressam o fator de crescimento transformante alfa (TGF α) humano. O TGF α regula o crescimento de tecidos epiteliais, sendo expresso no fígado durante embriogênese e tendo sua produção aumentada durante regeneração do fígado. Estas células possuem grande estabilidade, podendo ser cultivadas por longos períodos e são consideradas hepatócitos normais de *Mus musculus* (Sandgren *et al.*, 1990; Wu; Merlino; Fausto, 1994).

Células AML-12 apresentaram grande potencial como modelo experimental para este estudo, porém, embora já tenham sido realizados trabalhos utilizando estas células como modelo experimental de hepatócitos para infecção por DENV,

dados em relação à susceptibilidade de células AML-12 à infecção por este vírus ainda são incipientes (Marques *et al.*, 2018). Sendo assim, a susceptibilidade e permissividade de células AML-12 à infecção por DENV-2, foram verificadas através dos métodos de imunocitoquímica, PCR e qPCR. Além disso, a multiplicidade subletal de DENV e a concentração sub-tóxica de APAP para células AML-12 foram determinadas.

Após determinar a MOI de DENV-2 e a concentração de APAP, foi feita a avaliação dos danos causados pela associação destes fatores em células AML-12, uma vez que a morte precoce dos hepatócitos poderia gerar resultados incorretos. A viabilidade do modelo *in vitro* foi avaliada dosando os níveis de ALT e NO no sobrenadante da cultura, e realizando o ensaio de MTT. Os níveis de ALT refletem danos causados à hepatócitos e são considerados um biomarcador altamente sensível e específico para hepatotoxicidade (Ozer *et al.*, 2008). O NO é um radical livre instável que no fígado realiza muitas ações que contribuem para regulação fisiológica, porém, em determinadas concentrações pode contribuir para o desenvolvimento de lesão tecidual (Wang *et al.*, 2018). O ensaio de MTT utiliza um método colorimétrico que mensura a viabilidade, proliferação e estado de ativação das células através dos níveis de formação de cristais de formazan, que é diretamente proporcional à quantidade de células vivas no experimento (Andrighetti-Frohner *et al.*, 2003). Nossos resultados mostraram que nenhum dano significativo ocorreu a ponto de influenciar os níveis de ALT, NO ou atividade mitocondrial dos hepatócitos. Em conjunto, os dados gerados nos experimentos de padronização permitiram estabelecer o uso de células AML-12 infectadas com DENV-2 por 48 horas e tratadas com APAP 1 mM por 24 horas, como modelo experimental *in vitro*, para os ensaios de *RNASeq*.

Os dados obtidos nos ensaios de *RNAseq* foram avaliados de forma geral, inicialmente por gráfico de escala multidimensional, nesse caso, quanto maior a dissimilaridade entre os níveis de expressão gênica de duas amostras, mais distantes são os pontos que os representam na imagem (Chen; Meltzer, 2005). Apesar de induzir alterações nos níveis de expressão gênica, o tratamento com APAP 1mM não interferiu no perfil celular a ponto de separar este grupo do controle não tratado. Enquanto que a infecção com DENV-2 (MOI=1), altera de forma significativa os níveis de expressão gênica separando de forma evidente o perfil de expressão gênica de células infectadas dos controles com ou sem tratamento com APAP. A literatura dispõe de muitos trabalhos que avaliam os efeitos da infecção por

DENV sobre o transcriptoma de hepatócitos (Wang *et al.*, 2017; Ekkapongpisit *et al.*, 2007; Conceição *et al.*, 2010; Fink *et al.*, 2007), e também, como mostrado no artigo de revisão publicado por Toska *et al.*, 2014, há muitos trabalhos demonstrando as alterações nos níveis de expressão gênica de hepatócitos tratados com APAP. Porém, não foram encontrados trabalhos que compararam os níveis de expressão gênica de células infectadas com DENV e tratadas com APAP, com células apenas infectadas com DENV, apenas tratadas com APAP e não tratadas.

Estudos que elucidaram o mecanismo de hepatotoxicidade induzida pelo APAP, contribuíram de forma significativa para o desenvolvimento de métodos de diagnóstico e tratamento para insuficiência hepática aguda induzida por esta droga (Toska *et al.*, 2014). Porém, a maioria destes estudos utilizaram doses de APAP superiores as doses hepatotóxicas aceitáveis para um humano adulto em um período de 24 horas, que é de 150 mg/kg (equivalente a 1 mM) (Kienhuis *et al.*, 2009). Desta forma, a análise transcriptômica de células expostas a superdoses de APAP elucidava exclusivamente, os processos envolvidos no mecanismo de toxicidade por overdose, não levando em consideração os mecanismos moleculares alterados em concentrações sub-tóxicas da droga. Como a lesão hepática induzida por APAP, pode estar associada a fatores de risco relacionados ao paciente (idade, doenças crônicas, genética, sistema imunológico, metabolismo etc.) e ao ambiente (dieta, hábitos, infecções, etc.) (Fontana, 2014), compreender os mecanismos moleculares alterados em doses sub-tóxicas de APAP é de extrema importância para compreensão destes fatores de risco específicos. Heinloth *et al.*, robustecem esta informação, ao demonstrar uma separação evidente no perfil de expressão gênica de camundongos que receberam doses sub-tóxicas (50 ou 150 mg/kg) dos que receberam doses tóxicas (1.500 ou 2.000 mg/kg) de APAP, demonstrando que as vias moleculares relacionadas ao dano hepático por overdose de APAP é diferente às ativadas na patogênese idiossincrática induzida por APAP (Heinloth *et al.*, 2007).

Neste contexto, foi realizada a análise das alterações transcriptômicas em células AML-12, decorrentes do tratamento com concentração sub-tóxicas de APAP (1 mM). Foram identificadas alterações nos níveis de expressão de genes que participam de processos biológicos como: *Processo catabólico de drogas exógenas*; *Processo metabólico de ácidos graxos*; *Processo metabólico de eicosanóide* e *Processo metabólico de ácidos graxos insaturados*. Dentre estes genes, podem ser citados os genes *Cyp2c68*, *Cyp2c55*, *Cyp2c65* e *Fabp5*.

Os genes *Cyp2c68*, *Cyp2c55*, *Cyp2c65* pertencem à subfamília CYP2C que está incluída na superfamília do citocromo P450 (Graves *et al.*, 2017). A superfamília do citocromo P450 apresenta importante papel na via de oxidação do metabolismo do APAP. O metabolismo do APAP através de três vias: glicuronidação, sulfatação e oxidação. Menos de 10% do APAP é metabolizado por oxidação através da ação do sistema do citocromo P450, sendo convertido em um intermediário reativo chamado N-acetil-p-benzoquinona (NAPQI). O NAPQI é altamente tóxico e é o principal responsável pela hepatotoxicidade induzida pelo APAP (Lancaster; Hiatt; Zarrinpar, 2014). Em algumas situações o acúmulo de NAPQI faz com que esse metabolito se ligue às proteínas do fígado, induzindo estresse oxidativo, alteração da homeostase do íon Ca^{2+} , colapso da membrana mitocondrial, aumento da peroxidação lipídica, oxidação enzimática, destruição do DNA, lesão mitocondrial e necrose centrolobular (Ghosh; Sil, 2009; Polaniak *et al.*, 2012). A contribuição da isoforma CYP na oxidação do APAP depende principalmente da concentração do fármaco, no entanto, sabe-se que em hepatócitos as isoformas CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A4 são as mais importantes na bioativação dos níveis tóxicos de APAP (Raucy *et al.*, 1989; Thummel *et al.*, 1993; Patten *et al.*, 1993, Laine *et al.*, 2009).

Além de desempenhar papel importante no metabolismo de substratos xenobióticos (Manikandan; Nagini, 2018), a maioria dos genes das famílias CYP codificam enzimas que participam do metabolismo de lipídeos (Bishop-Bailey *et al.*, 2014). As proteínas CYP2C, incluindo aquelas codificadas pelos genes *Cyp2c68*, *Cyp2c55*, *Cyp2c65* metabolizam lipídios endógenos, como o ácido araquidônico, em eicosanóides bioativos. (Graves *et al.*, 2017; Makowski; Hotamisligil, 2005). O gene *Fabp5* também foi subexpresso em células AML-12 tratadas com APAP, e está envolvido com o metabolismo de lipídeos. Este gene codifica uma proteína de ligação a ácidos graxos (FABP), envolvida com o transporte de lipídios para os compartimentos celulares para armazenamento de gotículas lipídicas, tráfico e síntese de membranas e regulação transcricional (Furuhashi; Hotamisligil, 2008). Foi demonstrado que a lesão hepática induzida por overdose de APAP está diretamente relacionada ao metabolismo lipídico e ao envolvimento de eicosanóides nos eventos de sinalização que levam aos danos hepáticos (Suciu *et al.*, 2015). É possível que a subexpressão de genes envolvidos no metabolismo lipídico e de eicosanóides, em células AML-12 tratadas com concentrações subtóxicas de APAP, ocorram como mecanismo de compensação para reduzir os efeitos causados pelo APAP.

Também foram subexpressos em hepatócitos tratados com APAP 1 mM, genes envolvidos na regulação negativa da atividade da hidrolase, como *Serpina9b*, *Serpina7*. Os genes *Serpina9b* e *Serpina7* fazem parte da família Serpin, a maior e mais diversa família de inibidores de proteases (Heit *et al.*, 2013). O gene *Serpina9b* codifica o inibidor de protease intracelular (PI-9) (SERPINB9), a única proteína descrita capaz de inibir especificamente a granzima B (GrB) (Stout-Delgado *et al.*, 2007) principal mediador molecular de apoptose por linfócitos T citotóxicos (LTC) e células *natural killer* (NK) (Shi *et al.*, 2000). Nas infecções virais, a regulação da função dos linfócitos citotóxicos no fígado, mediada por SERPINB9, desempenha um papel importante na eliminação de patógenos virais e também na proteção contra a lesão hepática induzida pela resposta imune (Stout-Delgado *et al.*, 2007). A redução dos níveis de transcrição de *Serpina9b* nos hepatócitos tratados com APAP pode ser um indicador de que essas células podem se tornar mais suscetíveis à ação do GrB e, portanto, ao dano hepático induzido pela ação citotóxica dos linfócitos pelo processo inflamatório.

Outros processos biológicos envolvidos com o metabolismo lipídico, que também foram enriquecidos por genes subexpressos, foram os de transporte e localização de lipoproteínas. Dentro desses processos, destacam-se os genes *Apobec1*, *Pparg* e *Apoc2*. *Apobec1* participa da regulação pós-transcricional da IL-6, que por sua vez funciona como parte de uma rede elaborada para orquestrar a fase inicial da regeneração hepática (Blanc *et al.*, 2010). O gene *Pparg* pertence aos receptores ativados por proliferadores de peroxissomo (PPAR) que regulam a adipogênese e inibem a fibrogênese nas células estreladas hepáticas (CEH), contribuindo para a manutenção das CEH na fase quiescente. A expressão reduzida de PPAR em CEH induz a progressão da fibrose hepática e aumento da produção de colágeno (Zardi *et al.*, 2013). O ApoC2 humano é um importante ativador da lipoproteína lipase (LPL) e é necessário para a lipólise eficiente de lipoproteínas ricas em triglicerídeos na circulação. A ausência total de ApoC2 ou defeitos em sua estrutura dificulta severamente a lipólise de lipoproteínas ricas em triglicerídeos mediada por LPL, resultando em níveis fortemente elevados de triglicerídeos (TG) plasmáticos. Em contraste, demonstrou-se que o excesso de ApoC2 na partícula de lipoproteína inibe a hidrólise de TG mediada por LPL (Miek *et al.*, 1999). Nossos resultados sugerem que a diminuição da expressão de genes envolvidos no transporte de lipoproteínas e na localização de lipoproteínas promovida pelo tratamento com APAP poderia interferir nas taxas de regeneração de hepatócitos,

bem como no aumento da progressão da fibrose hepática e modificações do metabolismo de triglicerídeos.

Também foram identificados genes superexpressos em células AML-12 tratadas com APAP 1 mM. Estes genes participam principalmente de processos biológicos relacionados ao metabolismo e divisão celular. Dentro destes processos está inserido o gene *Egr1*. O *Egr1* é um fator de transcrição precoce imediato do dedo de zinco (*zinc finger*) que atua como coordenador da complexa resposta ao estresse celular, é induzido durante lesão hepática e controla a expressão de uma ampla gama de genes envolvidos no metabolismo, proliferação celular e inflamação (Magee & Zhang 2017). Já foi demonstrado através de análise genômica e proteômica em quadro de toxicidade induzida por APAP no fígado de camundongos, aumento significativo nos níveis de *Egr1* (Ruepp *et al.*, 2002). O *Egr1* tem um papel importante na hepatotoxicidade e na fibrose hepática induzida por APAP, mas não há consenso sobre se esse gene atuaria como indutor ou protetor contra lesão hepática induzida por APAP (Magee; Zhang, 2017). Em camundongos tratados com ácido cafeico, houve um bloqueio na ativação transcricional de *Egr1* induzida por APAP, reduzindo a hepatotoxicidade (Pang *et al.*, 2016). No entanto, outro estudo mostrou que camundongos com deleção de *Egr1* são mais sensíveis à fibrose hepática induzida por APAP (Bai *et al.*, 2017). Além disso, o *Egr1* tem sido indicado como potencial para diagnóstico, avaliação de risco ou como biomarcador terapêutico, uma vez que é um gene essencial e está relacionado ao metabolismo da APAP (Shortt *et al.*, 2019). Assim, embora os dados disponíveis na literatura sejam insuficientes para determinar o papel da expressão de *Egr1* na hepatotoxicidade do APAP, a regulação positiva desse gene observada em células AML-12 tratadas com doses subtóxicas de APAP, reforça seu papel na resposta celular ao APAP.

Os genes *Gen1*, *Hist1h1d*, *Mybl1* e *Cenpe* relacionados com o processo de divisão celular (Lee *et al.*, 2015; Th'ng *et al.*, 2005; Trauth *et al.*, 1994; Thrower *et al.* 1995) também foram superexpressos em células AML-12 tratadas com APAP. Sabe-se que, em doses mais baixas de APAP, a lesão hepática aguda é seguida por regeneração hepática compensatória. Hepatócitos viáveis próximos à área lesionada, passam por processo de mitose e substituem as células mortas, promovendo a recuperação do tecido (Bhushan; Aptey, 2019). É possível que a superexpressão de genes que participam do processo de mitose esteja relacionada a indução deste processo como mecanismo de regeneração tecidual.

Também foi avaliado a dinâmica da resposta transcricional de células AML-12 à infecção por DENV-2. Foram identificados genes subexpressos envolvidos com o metabolismo lipídico, entre eles, genes da família das apolipoproteínas: *Apoa*, *Apoa1*, *ApoE*, *Apoc3* e *Apoc2*. As apolipoproteínas e seus receptores são os principais controladores do metabolismo lipídico (Ribalta *et al.*, 2003), e dentre suas funções pode-se citar: papel estrutural, ligantes para receptores de lipoproteínas, síntese de lipoproteínas e ativadores ou inibidores de enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas (Feingold; Grunfeld, 2018). O efluxo de colesterol para os receptores lipídicos extracelulares é um componente essencial da homeostase celular do colesterol e representa o primeiro passo no transporte reverso do colesterol, pelo qual o excesso de colesterol é removido dos tecidos periféricos e entregue ao fígado para secreção na bile. As lipoproteínas de alta densidade (HDL), bem como as apolipoproteínas, desempenham um papel importante nesse processo (Rothblat *et al.*, 1999).

Estudos demonstraram que a infecção por DENV induz o processamento de corpúsculos lipídicos e triglicerídeos, manipulando o metabolismo lipídico para aumentar a produção viral. A indução da autofagia é o mecanismo pelo qual o DENV causa essas alterações no metabolismo lipídico celular, estimulando a β -oxidação, necessária para a replicação viral (Heaton; Randall, 2010; Melo *et al.*, 2018). No processo de autofagia, as estruturas de membrana chamadas fagóforos envolvem os alvos, formam autofagossomos, amadurecem e consomem seu conteúdo (Randall, 2018). O processo de regulação do metabolismo lipídico celular através da autofagia ocorre com a modificação de corpúsculos lipídicos, que atuam como reservas celulares de triglicerídeos e ésteres de colesterol (Mizushima, 2007). Os triglicerídeos são hidrolisados por lipases que liberam ácidos graxos, que são importados para as mitocôndrias onde sofrem β -oxidação, para eventual produção de ATP (Jormakka; Byrne; Iwata, 2003). As células infectadas com DENV apresentam reduções na área de corpúsculos lipídicos e nos níveis de triglicerídeos e aumento dos níveis de β -oxidação (Heaton; Randall, 2010; Melo *et al.*, 2018). Dessa forma, é possível que a regulação negativa dos genes envolvidos no metabolismo lipídico dos hepatócitos (*Apoa*, *Apoa1*, *ApoE*, *Apoc3* e *Apoc2*) atue como uma estratégia do DENV para prevenir o efluxo lipídico intracelular, garantindo subsídios ao DENV para aumento da replicação viral.

Os genes *Cyp2c55*, *Cyp2c65*, *Cyp2d26* e *Cyp2c67* também foram subexpressos em células AML-12 após a infecção por DENV-2. Esses genes foram

incluídos em termos relacionados ao *metabolismo de drogas*, mas, como descrito anteriormente, são muito importantes para a síntese de eicosanoides (Graves *et al.*, 2017). Corpúsculos lipídicos são organelas induzíveis que participam da sinalização celular, regulação do metabolismo lipídico, tráfego de membranas e controle da síntese e secreção de mediadores inflamatórios, e nessas estruturas ocorre a síntese de eicosanoides durante os processos inflamatórios (Bozza; Viola, 2010). Na infecção por DENV, o vírus controla o metabolismo lipídico da célula hospedeira devido à necessidade de uma demanda bioenergética adicional para o processo de replicação viral, promovendo a mobilização e o recrutamento de corpúsculos lipídicos responsáveis pelo estoque celular de triglicerídeos e ésteres de colesterol (Melo *et al.*, 2018). É possível que a subexpressão de enzimas envolvidas na síntese de eicosanoides, que consumiriam os substratos presentes nos corpúsculos lipídicos, é um mecanismo para preservar os corpúsculos lipídicos, para que sejam utilizados principalmente para potencializar a multiplicação viral do DENV.

O gene *Nr1i2* (PXR) também foi subexpresso em células AML-12 infectadas com DENV. No fígado, o *Nr1i2* regula a expressão de genes envolvidos no metabolismo do colesterol, lipídios, lipoproteínas e glicose (Zhou, 2016). O produto desse gene é uma proteína que regula a transcrição do gene CYP3A4 (Hu *et al.*, 2019). O CYP3A4 é responsável pelo metabolismo de aproximadamente 60% dos fármacos (Kumar; Surapaneni, 2001) e é a principal enzima CYP do fígado humano, envolvida com a oxidação do APAP em NAPQI, além de ter a maior capacidade de bioativação (Laine *et al.*, 2009). O *Nr1i2* também pode funcionar como um mediador negativo da inflamação e imunidade (Wahli, 2008). Portanto, é possível que a regulação negativa de *Nr1i2* em células infectadas com DENV, ocorra como um mecanismo para redução da resposta imune contra o DENV, podendo também interferir em vias metabólicas da enzima CYP3A4, sugerindo que quando as células infectadas com DENV forem tratadas com APAP, a via metabólica de oxidação desta droga poderá ser menos ativada.

Muitos genes foram superexpressos em células AML-12 infectadas com DENV, principalmente genes relacionados à resposta imune antiviral, como: *Resposta celular ao dsRNA*; *Resposta celular ao interferon alfa*; *Resposta celular ao interferon-beta*; *Regulação da resposta imune do tipo 2*; *Processo apoptótico de células inflamatórias*; *Processo biossintético de espécies reativas de oxigênio*. De fato, a resposta imune inata contra o DENV é induzida principalmente pelos receptores RIG-I e MDA5, que reconhecem dsRNA, detectam a replicação viral no

citoplasma e constituem uma parte essencial da resposta imune inata contra o vírus (Uno & Ross 2018). Esse processo desencadeia a ativação de vias imunológicas inatas, que incluem principalmente a síntese de interferon tipo I, ativam o sistema do complemento, apoptose e autofagia (Murphy; Whitehead 2011).

Muitos genes superexpressos em células AML-12 infectadas com DENV, estão relacionados ao processo de piroptose, como por exemplo o gene *Aim2*. A piroptose é uma resposta inflamatória desencadeada pela infecção por patógenos intracelulares e papel fundamental no processo de morte celular programada (Man; Karki; Kanneganti, 2017). O gene *Aim2* é um dos principais ativadores do gene *Casp1*, em resposta ao dsDNA citoplasmático (Fernandes-Alnemri *et al.*, 2009).

Os genes *Casp1* e *Casp4* também foram superexpressos por células AML-12 infectadas com DENV. O gene *Casp1* codifica a caspase-1 responsável pela indução da via do inflamassoma canônico e é ativado por sensores citoplasmáticos, como os *NOD-like Receptors* (NLR). O gene *Casp4* está relacionado a uma via inflamatória não canônica que é estimulada por ativadores do sistema imunológico, como lipopolissacarídeo (LPS) (Yuan *et al.*, 2018). Sinais externos induzem a montagem do inflamassoma ativando caspases, que processam pró-IL-1 β e pró-IL-18 em citocinas maduras e induzem piroptose (Wu; Chen; Hsieh, 2013). A morte celular por piroptose é um processo descrito como tendo importante envolvimento nas infecções por DENV (Cheng *et al.*, 2016; Castillo; Urcuqui-Inchima, 2018), dessa forma os resultados sugerem que os genes *Casp1* e *Casp4*, apresentam papel importante na ativação de piroptose pelo DENV.

Os genes *Naip2*, *Naip5*, *Naip6*, também estão envolvidos com o processo de piroptose, e também foram superexpressos em células AML-12 infectadas com DENV. Inúmeros ativadores de inflamassomas e várias vias de ativação diferentes foram descritos, sendo que destes, o NLRP3 foi reconhecido como tendo papel importante no reconhecimento de RNA e DNA virais (Horvath *et al.*, 2011), sendo fundamental na ativação do inflamassoma na infecção por DENV (Wu; Chen; Hsieh, 2013). Os genes *Naip2*, *Naip5*, *Naip6* codificam proteínas que também são constituintes importantes dos inflamassomas e essenciais para o sistema imune inato (Abadía-Molina *et al.*, 2017), no entanto, os receptores NAIP são descritos como receptores importantes na resposta imune antibacteriana, com o *Naip2* expressando uma proteína capaz de detectar os sistemas de secreção do tipo III (T3SS), enquanto que *Naip5* e *Naip6* detectam a flagelina bacteriana (Tenthorey *et al.*, 2014). Embora a relação desses receptores com a resposta contra o DENV

ainda não tenha sido descrita na literatura, a superexpressão destes genes observados em células AML-12 infectadas com DENV, abre a possibilidade de que esses receptores possam reconhecer componentes do DENV, induzir a ativação de piroptose e contribuindo para uma resposta antiviral em hepatócitos.

A análise do transcriptoma de células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP, apresentou alterações nos níveis de expressão gênica de genes, que não haviam sido modificados em células apenas infectadas com DENV ou apenas tratadas com APAP, sugerindo que a associação entre o vírus e a droga, ativam vias não ativadas pela infecção e tratamento isolados.

Muitos dos GDE encontrados em células AML-12 infectadas com DENV e tratadas com APAP, estão envolvidos no processo de divisão celular (*Kif15*, *Cep55*, *Spc25*, *Ckap2*, *Ccnb2*, *Aspm*, *Cip2a*, *Ccna2*, *Smc2* e *Brca2*). Estes genes tiveram sua expressão aumentada em células tratadas com APAP, enquanto que em células infectadas por DENV a expressão desses genes apresentou perfil semelhante ao do controle. Em células infectadas com DENV e tratadas com APAP, o vírus age de forma antagônica, causando redução na expressão desses genes para níveis inferiores aos observados no grupo controle e em células infectadas por DENV, o que pode ocasionar a redução do processo de mitose.

O nível de expressão do gene *Cenpe*, também importante para o processo de divisão celular, em células infectadas com DENV, é notavelmente aumentado, porém, a associação da infecção por DENV ao tratamento com APAP não causa alteração nos níveis de expressão desse gene em relação aos já observados nas células tratadas com APAP. O *Cenpe* codifica a proteína E associada ao centrômero (*Cenpe*), uma proteína motora do tipo cinesina, que é expressa exclusivamente durante a fase mitótica, e que se acumula na fase G2 do ciclo celular para mediar etapas importantes na mitose (Wood *et al.*, 2008). A proliferação celular que ocorre durante a regeneração hepática após lesão tecidual, é um processo controlável de recuperação de órgãos e reconstrução da função hepática. Esses processos são rigorosamente regulados por uma série de vias de sinalização celular, resultando na expressão de genes necessários para que a regeneração hepática possa prosseguir normalmente (Enkhbold *et al.*, 2015; Yin *et al.*, 2018). A regeneração hepática após lesão induzida por toxicidade por APAP é um processo que desempenha um papel fundamental no resultado da lesão (Schmidt; Dalhoff, 2005; Hu; Colletti, 2008; Apte *et al.*, 2009; Donahower *et al.*, 2010), e que aumenta proporcionalmente à lesão, mas apenas até um determinado limite. Níveis muito elevados de APAP podem inibir

a progressão do ciclo celular e interferir na regeneração tecidual, o que resulta na progressão da lesão hepática (Bhushan *et al.*, 2014). É possível que a presença do vírus reduza a tolerância dos hepatócitos aos efeitos de APAP, fazendo com que, mesmo em concentrações subtóxicas de APAP, ocorra a inibição dos estímulos de multiplicação celular, o que poderia contribuir com os mecanismos de desenvolvimento e/ou aumento da lesão hepática.

Também foram observados que alguns genes subexpressos na infecção por DENV e superexpressos em no tratamento com APAP foram marcadamente superexpressos em células AML-12 infectadas por DENV e tratadas com APAP. Alguns desses genes como *Trp53*, *Bbc3* e *Ddit3* desempenham papel importante na resposta a danos no DNA, regulando processos como a apoptose.

O gene *Bbc3* tem sua expressão induzida por p53 e codifica uma proteína contendo o domínio BH3 que possui forte atividade pró-apoptótica (Nakano; Vousden, 2001), enquanto que o gene *Ddit3* desempenha função importante em resposta ao estresse celular, codificando uma proteína que induz a parada do ciclo celular e/ou apoptose, induzida por estresse do retículo endoplasmático (Xu; Bailly-Maitre; Reed, 2005; Follis *et al.*, 2013). O gene *Trp53* codifica a proteína p53, uma proteína supressora de tumor envolvida na regulação de um grande número de vias de sinalização que garantem a homeostase celular, incluindo vias que regulam o ciclo celular, homeostase redox, replicação e reparo do DNA, apoptose e autofagia (Beyfuss; Hood, 2018).

Apesar de ser subexpressa em células AML-12 infectadas com DENV, a proteína p53 foi descrita como envolvida em mecanismos de resposta antivirais, realizando atividade pleiotrópica que contribui para o estabelecimento da homeostase e ativação da imunidade inata. Seu papel está relacionado ao aumento da síntese de IFN por células infectadas e à atividade antiviral dependente de IFN (Muñoz-Fontela *et al.*, 2008). Além disso, em fases tardias da infecção viral, a apoptose induzida pela p53 desempenha papel vital na eliminação de células infectadas, interrompendo a multiplicação viral (Mehrbod *et al.*, 2019). Em hepatócitos HepG2 a infecção por DENV induz a apoptose por vias independentes de p53, mas que células incapazes de expressar p53 sofreram muito mais com os efeitos da multiplicação viral, sugerindo que a p53 também participa da restrição da multiplicação viral (Thongtan; Panyim; Smith, 2004). Nasirudeen, Wang e Liu, conduziram um estudo sugerindo que uma via de apoptose dependente de mitocôndria e p53 pode desempenhar papel importante no processo de morte celular

induzida por DENV (Nasirudeen; Wang; Liu, 2008), e um estudo mais recente em células HepG2 infectadas com DENV mostrou que a multiplicação viral foi inibida pela p53, por um mecanismo não relacionado à apoptose, mas à sua capacidade de induzir efeitos antivirais através da ativação de interferon tipo I (Huo *et al.*, 2017).

Na lesão hepática induzida por APAP, a proteína p53 desempenha um papel protetor inibindo a via de morte celular dependente de JNK (Huo *et al.*, 2017), além de regular a expressão de enzimas relacionadas à desintoxicação e eliminação de APAP (Sun *et al.*, 2018). Também já foi demonstrado que a expressão de p53 é importante para prevenção da progressão da hepatotoxicidade induzida por APAP, mas que a expressão sustentada de p53 pode afetar a regeneração e recuperação do fígado (Borude *et al.*, 2018).

Desta forma, segundo a literatura, tanto na infecção por DENV quanto no tratamento com APAP, a p53 apresenta papel protetor, contribuindo para eliminação do vírus e prevenção da hepatotoxicidade induzida por APAP. Os resultados obtidos neste estudo são insuficientes para determinar se o aumento nos níveis de expressão de p53 em células infectadas com DENV e tratadas com APAP, apresenta efeito benéfico aos hepatócitos AML-12. Porém, é possível que o DENV e o APAP atuem em sinergismo, potencializando as vias dependentes de p53, contribuindo assim com a resposta celular antiviral e com a redução da hepatotoxicidade induzida por APAP ou que ative a via de apoptose dependente de p53.

Foi observado também, que os genes *Rpl26* e *Rpl36* foram regulados positivamente em células infectadas com DENV e tratadas com APAP, e no controle. Estes mesmos genes foram regulados negativamente em células infectadas com DENV e em células tratadas com APAP. *Rpl26* e *Rpl36* são responsáveis por codificar componentes da subunidade 60S de proteínas ribossômicas que desempenham papéis importantes na regulação de apoptose, resistência a drogas e carcinogênese (Zhang & Berger 2004). A ligação da proteína RPL26 nas regiões não traduzidas (UTR) da p53 induz um aumento da conversão da p53, resultando em níveis mais elevados desta proteína e um aumento da ativação de apoptose mediada por p53 (Towers *et al.*, 2015). O fato de que os níveis de *Rpl26* e *Rpl36* em células infectadas com DENV e tratadas com APAP são semelhantes aos níveis observados em células não tratadas, mas diferente dos baixos níveis de expressão observados em células infectadas com DENV ou tratadas com APAP, sugere que tanto a infecção viral, quanto o tratamento com a droga inibem essa via de apoptose,

que de forma surpreendente volta a ser ativada quando a célula é infectada com o DENV e tratada com APAP de forma consecutiva, o que reforça a hipótese da ativação de apoptose por via p53.

Os genes *Mrpl4* e *Mrpl38* em células infectadas com DENV e tratadas com APAP também apresentaram níveis de expressão semelhantes ao do grupo controle, mas níveis elevados quando comparados aos grupos infectados com DENV ou tratados com APAP. Esses genes codificam proteínas ribossômicas mitocondriais de mamíferos e auxiliam na síntese de outras proteínas mitocondriais (Kenmochi *et al.*, 2001). Sabe-se que níveis alterados na expressão de proteínas ribossômicas mitocondrial estão envolvidos com distúrbios da cadeia respiratória, que compreendem uma grande coleção de síndromes frequentemente devastadoras (Rackham; Filipovska, 2014). Por exemplo, *Mrpl38* parece ser importante em alguns tipos de câncer e é considerado um importante biomarcador no câncer de fígado (Sultana *et al.*, 2019), e também está superexpresso na leucemia linfoblástica de células T (Lin & Aplan 2007). Dessa forma, este resultado sugere que tanto a infecção por DENV, quanto o tratamento com a APAP inibem a expressão de *Mrpl4* e *Mrpl38* e conseqüentemente interferem na cadeia respiratória, porém em conjunto, DENV e APAP, não alteram os níveis de expressão destes genes. Elucidar o papel dos genes *Mrpl4* e *Mrpl38* em hepatócitos infectados com DENV e tratados com APAP pode ser uma etapa importante para entender a resposta de hepatócitos à associação entre o vírus e droga.

Os níveis de expressão de dois genes envolvidos no metabolismo lipídico também se destacaram. O gene *Apob*, superexpresso em células tratadas com APAP, foi subexpresso no grupo de células infectadas com DENV e tratadas com APAP. Enquanto que, o gene *Pnpla2* foi subexpresso no grupo de células tratadas com APAP, mas superexpresso em células infectadas com DENV e tratadas com APAP. As apolipoproteínas e seus receptores, são os principais controladores do metabolismo lipídico (Ribalta *et al.*, 2003). O produto gênico de *Apob* é a Apolipoproteína B, principal apolipoproteína de quilomícrons e lipoproteínas de baixa densidade. Esta proteína desempenha um papel indispensável na montagem e secreção de lipídios, incluindo triglicerídeos e colesterol, e também no transporte intravascular, captação e entrega mediada por receptores de distintas classes de lipoproteínas (Davidson; Shelness, 2000). As apolipoproteínas B desempenham papel significativo na determinação do efluxo de colesterol, uma vez que a maioria dos ésteres de colesterol é removida do plasma através do catabolismo destas

proteínas (Chan *et al.*, 2012). O gene *Pnpla2* codifica uma proteína que catalisa o passo inicial na hidrólise de triglicerídeos em corpúsculos lipídicos adipócitos e não adipócitos (Zimmermann *et al.*, 2004).

Como descrito anteriormente, a infecção por DENV induz o processamento de gotículas lipídicas e triglicerídeos, manipulando o metabolismo lipídico para aumentar a produção viral (Melo *et al.*, 2018). Os Mecanismos moleculares envolvidos no metabolismo de doses subtóxicas de APAP ainda não foram descritos, mas sabe-se que a overdose de APAP interrompe o metabolismo lipídico e aumenta os níveis plasmáticos e hepáticos de triglicerídeos, e os hepatócitos afetados acumulam lipídios em seu citoplasma, iniciando o processo que culmina com esteatose (Xiong *et al.*, 2014).

Os resultados demonstraram que células AML-12 tratadas com APAP 1 mM sofrem redução nos níveis de expressão de *Pnpla2* e aumentam os níveis de expressão de *ApoB*. Este dado pode estar relacionado ao fato de que esse mecanismo reduz a hidrólise de triglicerídeos nos hepatócitos, que são então transportados para fora da célula via apolipoproteína B, impedindo o acúmulo de triglicerídeos, prevenindo um quadro de esteatose hepática. No entanto, esse mecanismo ocorre inversamente quando o APAP é adicionado às células infectadas com DENV e parece contribuir para os mecanismos de replicação viral. O acúmulo de triglicerídeos e ésteres de colesterol no citoplasma celular seria uma vantagem para a replicação viral e, portanto, a regulação negativa de *ApoB* reduziria o efluxo dessas moléculas, garantindo maior disponibilidade desses lipídios no citoplasma celular. Além disso, o aumento da expressão de *Pnpla2* poderia contribuir para a hidrólise desses triglicerídeos, liberando mais ácidos graxos que seriam utilizados na síntese de ATP, aumentando os níveis de replicação viral.

Além disso, em todos os tratamentos, os níveis de expressão dos genes envolvidos na organização mitocondrial e no processo metabólico do ATP (*Ndufs7* e *Uqcrcq*) foram inferiores aos níveis encontrados no grupo controle, esta redução foi ainda mais marcante em células infectadas com DENV. O gene *Ndufs7* codifica uma das mais de 40 subunidades do complexo I (NADH ubiquinona oxidoreductase), um dos complexos que formam a cadeia respiratória mitocondrial. Esse complexo participa da transferência de elétrons do NADH para a cadeia respiratória (Rhein *et al.*, 2016). As deficiências no complexo I estão relacionadas a diferentes doenças mitocondriais (Bugiani *et al.*, 2004). Além disso, o gene *Uqcrcq* codifica uma proteína de ligação à ubiquinona de baixo peso molecular. Essa proteína é uma subunidade

do complexo III de ubiquinol-citocromo c redutase, que também faz parte da cadeia respiratória mitocondrial, essa subunidade, juntamente com o Citocromo B, liga-se à ubiquinona. Alterações na expressão desse gene também estão relacionadas a distúrbios da cadeia respiratória mitocondrial, resultando em um fenótipo altamente variável (Barel *et al.*, 2008). A infecção por DENV induz a disfunção mitocondrial e bioenergética, contribuindo para a replicação viral (El-Bacha *et al.*, 2007). Durante a infecção por DENV, a proteína viral NS4B promove o alongamento mitocondrial e esse processo promove o contato da membrana mitocondrial com as membranas contorcidas (estruturas citoplasmáticas derivadas do retículo endoplasmático, onde o DENV se replica). Esse processo compromete a integridade das membranas associadas às mitocôndrias, um local extremamente importante para a sinalização imune inata, reduzindo a resposta ao DENV dependente de RIG-I (Chatel-Chaix *et al.*, 2016; Barbier *et al.*, 2017). É possível que a associação do APAP durante a infecção por DENV, impeça a ação do DENV sobre esses genes, contribuindo para redução da disfunção morfológica da mitocôndria induzida pelo vírus e contribuindo para o reconhecimento do DENV por RIG-I.

O gene *Atp5l* foi subexpresso em células infectadas com DENV e tratadas com APAP enquanto que nos grupos infectados com DENV ou tratados com APAP, a expressão destes genes foi aumentada. A morfogênese mitocondrial é um processo muito importante da fisiologia celular, que garante a função bioenergética mitocondrial. A superfície interna da membrana mitocondrial é maior que a da membrana externa e se organiza para formar estruturas chamadas cristas. Os sulcos são influenciados pelo estado energético das mitocôndrias e a enzima ATP sintase da membrana mitocondrial é uma enzima importante nesse processo. As sintases de ATP são capazes de formar dímeros, que podem ser montados em oligômeros, e as subunidades ATP5I e ATP5L estão envolvidas nessa organização (Habersetzer *et al.*, 2013). O comprometimento na organização molecular da ATP sintase tem consequências funcionais na cadeia respiratória, levando a uma diminuição no sistema de fosforilação oxidativa mitocondrial e, conseqüentemente, na geração e regulação de bioenergéticos celulares (Paumard *et al.*, 2002). Sendo assim, a associação entre DENV e APAP ao inibir a expressão de *Atp5l* comprometendo a cadeia respiratória, e os mecanismos bioenergéticos celulares.

Um epítome dos resultados obtidos permite descrever que em células AML-12 tratadas com APAP 1 mM ocorre a redução dos níveis de expressão de genes envolvidos com o metabolismo lipídico, síntese de eicosanóides, transporte e

localização de lipoproteínas e regulação da atividade da hidrolase, enquanto que genes envolvidos no processo de mitose tiveram sua expressão aumentada. Dessa forma, o APAP, mesmo em concentração sub-tóxica, parece interferir no metabolismo lipídico, reduzindo a regeneração e contribuindo para lesão hepática induzida pelo processo inflamatório, sendo necessário a ativação de mitose para regeneração. Em células infectadas com DENV, também se observa a redução nos níveis de expressão de genes envolvidos com o metabolismo lipídico, o que poderia causar redução do efluxo lipídico intracelular e aumentar os corpúsculos lipídicos para que sejam utilizados na multiplicação viral. Genes envolvidos com a resposta celular antiviral, foram superexpressos, provavelmente, para mediar uma resposta contra o DENV. Quando associados, DENV e APAP foram capazes de modificar vias que não são alteradas individualmente pelo vírus ou pela droga. Houve redução nos níveis de expressão de genes envolvidos com divisão celular e aumento nos níveis de expressão de genes relacionados com o processo de apoptose. Alguns genes importantes para cadeia respiratória que foram subexpressos pelo DENV e pelo APAP tiveram sua expressão normalizada diante da associação do vírus e da droga, além de contribuir para redução da disfunção morfológica mitocondrial induzida pelo DENV e conseqüentemente para o reconhecimento do vírus por mecanismos do sistema imune. Porém, a associação entre DENV e APAP também causou a redução dos níveis de expressão de genes que participam dos mecanismos bioenergéticos celulares. Desta forma, existe a necessidade de mais estudos para verificar se os níveis de expressão observados em células AML-12 após infecção por DENV e tratamento por APAP, seriam suficientes para mudanças significativas no perfil fenotípico das células

6. CONCLUSÃO

Em conclusão, esses resultados fornecem um panorama geral dos efeitos da infecção por DENV-2, tratamento com APAP e da interação entre a infecção por DENV-2 e o tratamento com APAP em hepatócitos AML-12. A associação entre o vírus e a droga foi capaz de induzir alterações no perfil de expressão gênica de células AML-12 que divergem em muitos aspectos da infecção pelo DENV ou do tratamento com a APAP isoladamente, regulando negativamente a expressão de genes envolvidos com mitose e positivamente genes pró-apoptóticos. Além disso, essa associação apresenta efeitos contraditórios na expressão de genes envolvidos com processos bioenergéticos normalizando alguns genes importantes para cadeia respiratória, mas causando a subexpressão de outros genes que participam deste mesmo processo. Mais estudos são necessários para compreender os efeitos da associação entre DENV e APAP sobre o transcriptoma e metabolismo, bem como suas consequências para a homeostase dos hepatócitos. O entendimento destes mecanismos irá contribuir para melhor compreensão dos efeitos do APAP sobre o fígado de pacientes com dengue, garantindo o manejo assertivo, seguro e eficiente de pacientes com dengue.

7. REFERÊNCIAS

1. ABADÍA-MOLINA, F. *et al.* Neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) localizes to the cytokinetic machinery during cell division. **Sci Rep**, v. 7, p. 39981, 2017.
2. ABDULRAHMAN, B.; AHMED, M. H.; RAMAGE, J. Acute Liver Failure in a Patient Travelling From Asia: The Other Face of the Coin of Infectious Disease. **Gastroenterology Res**, v. 10, n. 4, p. 268-270, 2017.
3. ABEYSEKERA, R. A. *et al.* Successful use of intravenous N-acetylcysteine in dengue haemorrhagic fever with acute liver failure. **Ceylon Med J**, v. 57, n. 4, p. 166-167, 2012.
4. ANDRIGHETTI-FRÖHNER, C. R. *et al.* Cytotoxicity and potential antiviral evaluation of violacein produced by *Chromobacterium violaceum*. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 6, p. 843-848, 2003.
5. ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, volume 2. 5ª Ed. Brasília, 2010.
6. APTE, U. *et al.* Beta-catenin activation promotes liver regeneration after acetaminophen-induced injury. **Am J Pathol**, v. 175, n. 3, p. 1056-1065, 2009.
7. BÄCK, A. T.; LUNDKVIST, A. Dengue viruses - an overview. **Infect Ecol Epidemiol**, v. 3, 2013.
8. BAI, Q. *et al.* Long-term acetaminophen treatment induced liver fibrosis in mice and the involvement of Egr-1. **Toxicology**, v. 382, p. 47-58, 2017.
9. BARBIER, V. *et al.* Dengue virus induces mitochondrial elongation through impairment of Drp1-triggered mitochondrial fission. **Virology**, v. 500, p. 149-160, 2017.
10. BAREL, O. *et al.* Mitochondrial complex III deficiency associated with a homozygous mutation in UQCRQ. **Am J Hum Genet**, v. 82, n. 5, p. 1211-1216, 2008.
11. BARRETO, M L.; TEIXEIRA, M. G. Dengue in Brazil: epidemiological situation and contribution to a research agenda. **Estud. Av.**, v. 22, n. 64, p. 53-72, 2008.
12. BEYFUSS, K.; HOOD, D. A. A systematic review of p53 regulation of oxidative stress in skeletal muscle. **Redox Rep**, v. 23, n. 1, p. 100-117, 2018.
13. BHUSHAN, B. *et al.* Pro-regenerative signaling after acetaminophen-induced acute liver injury in mice identified using a novel incremental dose model. **Am J**

- Pathol**, v. 184, n. 11, p. 3013-3025, 2014.
14. BLANC, V. *et al.* Apobec-1 complementation factor modulates liver regeneration by post-transcriptional regulation of interleukin-6 mRNA stability. **J Biol Chem**, v. 285, n. 25, p. 19184-19192, 2010.
 15. BORUDE, P. *et al.* Pleiotropic Role of p53 in Injury and Liver Regeneration after Acetaminophen Overdose. **Am J Pathol**, v. 188, n. 6, p. 1406-1418, 2018.
 16. BOZZA, P. T.; VIOLA, J. P. Lipid droplets in inflammation and cancer. **Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids**, v. 82, n. 4-6, p. 243-250, 2010
 17. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2016. Boletim epidemiológico, v. 48, n. 3. 2017.
 18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e febre pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 52, 2017. Boletim epidemiológico, v. 49, n. 2. 2018a.
 19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de dengue, febre de chikungunya e doença aguda pelo vírus Zika até a Semana Epidemiológica 45 de 2018. Boletim epidemiológico, v. 49, n. 53. 2018b.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Dengue: aspectos epidemiológicos, diagnóstico e tratamento. Normas e Manuais Técnicos, v. 1, n. 176. 2002.
 21. BRASIL. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica N° 346/2013 Princípio Ativo: Paracetamol. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/17/Paracetamol.pdf>. Acesso em: 20 de julho de 2019
 22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança. Normas e Manuais Técnicos, v. 1, n. 5. 2016.
 23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas transmitidas pelo Aedes (dengue, chikungunya e Zika) até a Semana Epidemiológica 12 de 2019 e

- Levantamento Rápido de Índices para *Aedes aegypti* (LIRAA). Boletim epidemiológico, v. 50, n. 13. 2019
24. BRATHWAITE D. *et al.* The history of dengue outbreaks in the Americas. **Am J Trop Med Hyg**, v. 87, n. 4, p. 584-593, 2012.
 25. BUGIANI, M. *et al.* Clinical and molecular findings in children with complex I deficiency. **Biochim Biophys Acta**, v. 1659, n. 2-3, p. 136-147, 2004.
 26. CARVALHO, D. *et al.* Suppression of a Field Population of *Aedes aegypti* in Brazil by Sustained Release of Transgenic Male Mosquitoes. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 9, n. 7, p. e0003864, 2015.
 27. CASTILLO, J. A.; URCUQUI-INCHIMA, S. Mechanisms of monocyte cell death triggered by dengue virus infection. **Apoptosis**, v. 23, n. 11-12, p. 576-586, 2018.
 28. CHAN, D. C. *et al.* Apolipoprotein B-100 and apoA-II kinetics as determinants of cellular cholesterol efflux. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 9, p. E1658-1666, 2012.
 29. CHATEL-CHAIX, L. *et al.* Dengue Virus Perturbs Mitochondrial Morphodynamics to Dampen Innate Immune Responses. **Cell Host Microbe**, v. 20, n. 3, p. 342-356, 2016.
 30. CHEN, T. *et al.* Role of nitric oxide in liver injury. **Curr Mol Med**, v. 3, n. 6, p. 519-526, 2003.
 31. CHENG, Yi-Lin; *et al.*, Activation of Nrf2 by the dengue virus causes an increase in CLEC5A, which enhances TNF- α production by mononuclear phagocytes. **Sci Rep**. v. 6, n. 32000, p. 1-15, 2006.
 32. CHIAM, E.; WEINBERG, L.; BELLOMO, R. Paracetamol: a review with specific focus on the haemodynamic effects of intravenous administration. **Heart Lung Vessel**, v. 7, n. 2, p. 121-132, 2015.
 33. CLETON, N. *et al.* Come fly with me: review of clinically important arboviruses for global travelers. **J Clin Virol**, v. 55, n. 3, p. 191-203, 2012.
 34. CLYDE, K.; KYLE, J. L.; HARRIS, E. Recent advances in deciphering viral and host determinants of dengue virus replication and pathogenesis. **J Virol**, v. 80, n. 23, p. 11418-11431, 2006.
 35. CONCEIÇÃO, T. M. *et al.* Gene expression analysis during dengue virus infection in HepG2 cells reveals virus control of innate immune response. **J Infect**, v. 60, n. 1, p. 65-75, 2010.
 36. COUVELARD, A. *et al.* Report of a fatal case of dengue infection with hepatitis:

- demonstration of dengue antigens in hepatocytes and liver apoptosis. **Hum Pathol**, v. 30, n. 9, p. 1106-1110, 1999.
37. CRUZ-OLIVEIRA, C. *et al.* Receptors and routes of dengue virus entry into the host cells. **FEMS Microbiol Rev**, v.39, n. 2, p. 155-170, 2015.
 38. DAVIDSON, N. O.; SHELNESS, G. S. APOLIPOPROTEIN B: mRNA editing, lipoprotein assembly, and presecretory degradation. **Annu Rev Nutr**, v. 20, p. 169-193, 2000.
 39. DE SOUZA, L. J. *et al.* The impact of dengue on liver function as evaluated by aminotransferase levels. **Braz J Infect Dis**, v. 11, n. 4, p. 407-410, 2007.
 40. DOBIN, A. *et al.* STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. **Bioinformatics**, v. 29, n. 1, p. 15-21, 2013.
 41. DONAHOWER, B. C. *et al.* Human recombinant vascular endothelial growth factor reduces necrosis and enhances hepatocyte regeneration in a mouse model of acetaminophen toxicity. **J Pharmacol Exp Ther**, v. 334, n. 1, p. 33-43, 2010.
 42. DORIGATTI, I.; MCCORMACK, C.; NEDJATI-GILANI, G.; FERGUSON, N. M. Using Wolbachia for Dengue Control: Insights from Modelling. **Trends Parasitol**, v. 34, n. 2, p. 102-113, 2018.
 43. EKKAPONGPISIT, M. *et al.* cDNA-AFLP analysis of differential gene expression in human hepatoma cells (HepG2) upon dengue virus infection. **J Med Virol**, v. 79, n. 5, p. 552-561, 2007.
 44. EL-BACHA, T. *et al.* Mitochondrial and bioenergetic dysfunction in human hepatic cells infected with dengue 2 virus. **Biochim Biophys Acta**, v. 1772, n. 10, p. 1158-1166, 2007.
 45. ENKHBOLD, C. *et al.* Dysfunction of liver regeneration in aged liver after partial hepatectomy. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 30, n. 7, p. 1217-1224, Jul 2015.
 46. FEINGOLD, K. R.; ANAWALT, B.; BOYCE, A.; CHROUSOS, G. *et al.* Endotext. *In*, 2000. Disponível em: [Endotext - PubMed - NCBI](#). Acesso em: 9 de Outubro de 2019.
 47. FERGUSON, N. M. *et al.* Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of *Aedes aegypti*. **Sci Transl Med**, v. 7, n. 279, p. 279ra237, 2015.
 48. FERNANDES-ALNEMRI, T. *et al.* AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. **Nature**, v. 458, n. 7237, p. 509-513, 2009.

49. FERNANDO, S. *et al.* Patterns and causes of liver involvement in acute dengue infection. **BMC Infect Dis**, v. 16, p. 319, 2016.
50. FINK, J. *et al.* Host gene expression profiling of dengue virus infection in cell lines and patients. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 1, n. 2, p. e86, 2007.
51. FOLLIS, A. V. *et al.* PUMA binding induces partial unfolding within BCL-xL to disrupt p53 binding and promote apoptosis. **Nat Chem Biol**, v. 9, n. 3, p. 163-168, Mar 2013.
52. FONTANA, R. J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. **Gastroenterology**, v. 146, n. 4, p. 914-928, 2014.
53. FURUHASHI, M.; HOTAMISLIGIL, G. S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. **Nat Rev Drug Discov**, v. 7, n. 6, p. 489-503, 2008.
54. GAN, C. S. *et al.* Regular paracetamol in severe dengue: a lethal combination? **Singapore Med J**, v. 54, n. 2, p. e35-37, 2013.
55. GARCIA, J. H. *et al.* Dengue shock syndrome in a liver transplant recipient. **Transplantation**, v. 82, n. 6, p. 850-851, 2006.
56. GHOSH, A.; SIL, P. C. Protection of acetaminophen induced mitochondrial dysfunctions and hepatic necrosis via Akt-NF-kappaB pathway: role of a novel plant protein. **Chem Biol Interact**, v. 177, n. 2, p. 96-106, 2009.
57. GRAVES, J. P. *et al.* Characterization of the Tissue Distribution of the Mouse. **Drug Metab Dispos**, v. 45, n. 7, p. 807-816, 2017.
58. GUBLER, D. J. Dengue and dengue hemorrhagic fever. **Clin Microbiol Rev**, v. 11, n. 3, p. 480-496, 1998.
59. GUBLER, D. J. Human arbovirus infections worldwide. **Ann N Y Acad Sci**, v. 951, p. 13-24, 2001.
60. GUZMAN, M. G. *et al.* Dengue: a continuing global threat. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S7-16, 2010.
61. HABERSETZER, J. *et al.* Human F1F0 ATP synthase, mitochondrial ultrastructure and OXPHOS impairment: a (super) complex matter? **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e75429, 2013.
62. HARRISON, S. C. The pH sensor for flavivirus membrane fusion. **J Cell Biol**, v. 183, n. 2, p. 177-179, Oct 2008.
63. HASAN, S. *et al.* Dengue virus: A global human threat: Review of literature. **J Int Soc Prev Community Dent**, v. 6, n. 1, p. 1-6, 2016.
64. HEADING, R. C. *et al.* The dependence of paracetamol absorption on the rate

- of gastric emptying. **Br J Pharmacol**, v. 47, n. 2, p. 415-421, 1973.
65. HEATON, N. S.; RANDALL, G. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. **Cell Host Microbe**, v. 8, n. 5, p. 422-432, 2010.
66. HEINLOTH, A. N. *et al.* Gene expression analysis offers unique advantages to histopathology in liver biopsy evaluations. **Toxicol Pathol**, v. 35, n. 2, p. 276-283, 2007.
67. HEIT, C. *et al.* Update of the human and mouse SERPIN gene superfamily. **Hum Genomics**, v. 7, p. 22, 2013.
68. HINSON, J. A.; ROBERTS, D. W.; JAMES, L. P. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. **Handb Exp Pharmacol**, v. 196, p. 369-405, 2010.
69. HODGMAN, M. J.; GARRARD, A. R. A review of acetaminophen poisoning. **Crit Care Clin**, v. 28, n. 4, p. 499-516, 2012.
70. HORVATH, G. L. *et al.* Intracellular sensing of microbes and danger signals by the inflammasomes. **Immunol Rev**, v. 243, n. 1, p. 119-135, 2011.
71. HU, Q. *et al.* Constitutive androstane receptor weakens the induction of panaxytriol on CYP3A4 by repressing the activation of pregnane X receptor. **Biochem Pharmacol**, v. 159, p. 32-39, 2019.
72. HU, Y. L. *et al.* The inhibiting effect of the transcription factor p53 on dengue virus infection by activating the type I interferon. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 25151-25157, 2017.
73. HUANG, Y. S.; HIGGS, S.; VANLANDINGHAM, D. L. Biological Control Strategies for Mosquito Vectors of Arboviruses. **Insects**, v. 8, n. 1, 2017.
74. HUO, Y. *et al.* Protective role of p53 in acetaminophen hepatotoxicity. **Free Radic Biol Med**, v. 106, p. 111-117, 2017.
75. ICTV Virus Taxonomy. Flaviviridae Genus: Flavivirus. Copyright © 2017, International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Disponível em: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/positive-sense-rna-viruses/w/flaviviridae/360/genus-flavivirus. Acesso em: 17 de setembro 2019.
76. JAESCHKE, H.; XIE, Y.; MCGILL, M. R. Acetaminophen-induced Liver Injury: from Animal Models to Humans. **J Clin Transl Hepatol**, v. 2, n. 3, p. 153-161, 2014.
77. JAMES, L. P. *et al.* Pharmacokinetics of acetaminophen-protein adducts in adults with acetaminophen overdose and acute liver failure. **Drug Metab Dispos**, v. 37, n. 8, p. 1779-1784, 2009.

78. JONG, M. C. *et al.* Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 19, n. 3, p. 472-484, 1999.
79. JORMAKKA, M.; BYRNE, B.; IWATA, S. Protonmotive force generation by a redox loop mechanism. **FEBS Lett**, v. 545, n. 1, p. 25-30, 2003.
80. KENMOCHI, N. *et al.* The human mitochondrial ribosomal protein genes: mapping of 54 genes to the chromosomes and implications for human disorders. **Genomics**, v. 77, n. 1-2, p. 65-70, 2001.
81. KIENHUIS, A. S. *et al.* Parallelogram approach using rat-human in vitro and rat in vivo toxicogenomics predicts acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans. **Toxicol Sci**, v. 107, n. 2, p. 544-552, 2009.
82. KOLDE Raivo. pheatmap: Pretty Heatmaps. R package version 1.0.12. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>. Acesso em: 18 de outubro 2019.
83. KOSTYUCHENKO, V. A. *et al.* Immature and mature dengue serotype 1 virus structures provide insight into the maturation process. **J Virol**, v. 87, n. 13, p. 7700-7707, 2013.
84. KUBITSCHKEK, H. E. Evidence for the generality of linear cell growth. **J Theor Biol**, v. 28, n. 1, p. 15-29, 1970.
85. KUHN, R. J. *et al.* Structure of dengue virus: implications for flavivirus organization, maturation, and fusion. **Cell**, v. 108, n. 5, p. 717-725, 2002.
86. KUMAR, G. N.; SURAPANENI, S. Role of drug metabolism in drug discovery and development. **Med Res Rev**, v. 21, n. 5, p. 397-411, 2001.
87. KUO, C. H. *et al.* Liver biochemical tests and dengue fever. **Am J Trop Med Hyg**, v. 47, n. 3, p. 265-270, 1992.
88. LAINE, J. E. *et al.* Acetaminophen bioactivation by human cytochrome P450 enzymes and animal microsomes. **Xenobiotica**, v. 39, n. 1, p. 11-21, 2009.
89. LANCASTER, E. M.; HIATT, J. R.; ZARRINPAR, A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. **Arch Toxicol**, v. 89, n. 2, p. 193-199, 2015.
90. LEE, S. H. *et al.* Human Holliday junction resolvase GEN1 uses a chromodomain for efficient DNA recognition and cleavage. **Elife**, v. 4, 2015.
91. LI, G. H. *et al.* Neurological Manifestations of Dengue Infection. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 7, p. 449, 2017.
92. LI, L. *et al.* The flavivirus precursor membrane-envelope protein complex: structure and maturation. **Science**, v. 319, n. 5871, p. 1830-1834, 2008.

93. LIN, Y. W.; APLAN, P. D. Gene expression profiling of precursor T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma identifies oncogenic pathways that are potential therapeutic targets. **Leukemia**, v. 21, n. 6, p. 1276-1284, 2007.
94. LINDENBACH, BD; MURRAY, CL; RICE, CM, Flaviviridae, in Fields Virology, D.M.a.H. Knipe, P.M., Editor. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2013; 6:712-746.
95. LIU, L. J. *et al.* Flavivirus RNA cap methyltransferase: structure, function, and inhibition. **Front Biol (Beijing)**, v. 5, n. 4, p. 286-303, 2010.
96. LOPES J.; MATHEUS M.E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem). **Rev. Bras. Farm.** V. 93 n. 4, p. 411-414. 2012.
97. MAGEE, N.; ZHANG, Y. Role of early growth response 1 in liver metabolism and liver cancer. **Hepatoma Res**, v. 3, p. 268-277, 2017.
98. MAKOWSKI, L.; HOTAMISLIGIL, G. S. The role of fatty acid binding proteins in metabolic syndrome and atherosclerosis. **Curr Opin Lipidol**, v. 16, n. 5, p. 543-548, 2005.
99. MALAVIGE, G. N. *et al.* Dengue viral infections as a cause of encephalopathy. **Indian J Med Microbiol**, v. 25, n. 2, p. 143-145, 2007.
100. MANIKANDAN, P.; NAGINI, S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. **Curr Drug Targets**, v. 19, n. 1, p. 38-54, 2018.
101. MARIANNEAU, P. *et al.* Infection of primary cultures of human Kupffer cells by Dengue virus: no viral progeny synthesis, but cytokine production is evident. **J Virol**, v. 73, n. 6, p. 5201-5206, 1999.
102. MARQUES, R. E. *et al.* Interleukin-33 contributes to disease severity in Dengue virus infection in mice. **Immunology**, v. 155, n. 4, p. 477-490, 2018.
103. MAZALEUSKAYA, L. L. *et al.* PharmGKB summary: pathways of acetaminophen metabolism at the therapeutic versus toxic doses. **Pharmacogenet Genomics**, v. 25, n. 8, p. 416-426, 2015.
104. MCGILL, M. R.; JAESCHKE, H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. **Pharm Res**, v. 30, n. 9, p. 2174-2187, 2013.
105. MEDLEY FARMACÊUTICA LTDA. Paracetamol. Responsável técnico Dra. Tatiana de Campos. São Paulo: 2014. Bula de remédio. Disponível em: <https://www.farmagora.com.br/BACKOFFICE/Uploads/Bula/Paracetamol%20Medley%20Gotas.pdf>. Acesso em: 12 de outubro de 2019.
106. MEHRBOD, P. *et al.* The roles of apoptosis, autophagy and unfolded protein

- response in arbovirus, influenza virus, and HIV infections. **Virulence**, v. 10, n. 1, p. 376-413, 2019.
107. MELO, C. F. O. R. *et al.* The role of lipids in the inception, maintenance and complications of dengue virus infection. **Sci Rep**, v. 8, n. 1, p. 11826, 2018.
108. MIZUSHIMA, N. Autophagy: process and function. **Genes Dev**, v. 21, n. 22, p. 2861-2873, 2007.
109. MOFFIT, J. S. *et al.* Role of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 in clofibrate-mediated hepatoprotection from acetaminophen. **Toxicology**, v. 230, n. 2-3, p. 197-206, 2007.
110. MOHAN, B.; PATWARI, A. K.; ANAND, V. K. Hepatic dysfunction in childhood dengue infection. **J Trop Pediatr**, v. 46, n. 1, p. 40-43, 2000.
111. MOSSANEN, J. C.; TACKE, F. Acetaminophen-induced acute liver injury in mice. **Lab Anim**, v. 49, n. 1 Suppl, p. 30-36, 2015.
112. MOURÃO, M. P. *et al.* Dengue hemorrhagic fever and acute hepatitis: a case report. **Braz J Infect Dis**, v. 8, n. 6, p. 461-464, 2004.
113. MULLER, D. A.; DEPELSENAIRE, A. C.; YOUNG, P. R. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. **J Infect Dis**, v. 215, n. suppl_2, p. S89-S95, 2017.
114. MUÑOZ-FONTELA, C. *et al.* Transcriptional role of p53 in interferon-mediated antiviral immunity. **J Exp Med**, v. 205, n. 8, p. 1929-1938, 2008.
115. MURPHY, B. R.; WHITEHEAD, S. S. Immune response to dengue virus and prospects for a vaccine. **Annu Rev Immunol**, v. 29, p. 587-619, 2011.
116. NASIRUDEEN, A. M.; WANG, L.; LIU, D. X. Induction of p53-dependent and mitochondria-mediated cell death pathway by dengue virus infection of human and animal cells. **Microbes Infect**, v. 10, n. 10-11, p. 1124-1132, 2008
117. NELSON, E.; MORIOKA, T. Kinetics of the metabolism of acetaminophen by humans. **J Pharm Sci**, v. 52, p. 864-868, 1963.
118. NISALAK, A. Laboratory diagnosis of dengue virus infections. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 46 Suppl 1, p. 55-76, 2015.
119. OLIVEIRA, G.S. S. de *et al.* Hepatite grave e icterícia durante a evolução de infecção pelo vírus da dengue: relato de caso. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 43, n. 3, p. 339-341, 2010.
120. OZER, J.; *et al.* The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity. **Toxicology**, v. 245, n. 3, p. 194-205, 2008.
121. PACIDÔNIO, E. C. *et al.* The impact of Wolbachia infection on the rate of

- vertical transmission of dengue virus in Brazilian *Aedes aegypti*. **Parasit Vectors**, v. 10, n. 1, p. 296, 2017.
122. PANCHAROEN, C.; RUNGSARANNONT, A.; THISYAKORN, U. Hepatic dysfunction in dengue patients with various severity. **J Med Assoc Thai**, v. 85 Suppl 1, p. S298-301, Jun 2002.
123. PANDEJPONG, D.; *et al.* Is excessive acetaminophen intake associated with transaminitis in adult patients with dengue fever? **Intern Med J**, v. 45, n. 6, p. 653-658, 2015.
124. PANG, C. *et al.* Caffeic acid attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting ERK1/2-mediated early growth response-1 transcriptional activation. **Chem Biol Interact**, v. 260, p. 186-195, 2016.
125. PATTEN, C. J. *et al.* Cytochrome P450 enzymes involved in acetaminophen activation by rat and human liver microsomes and their kinetics. **Chem Res Toxicol**, v. 6, n. 4, p. 511-518, 1993 .
126. PAUMARD, P. *et al.* The ATP synthase is involved in generating mitochondrial cristae morphology. **EMBO J**, v. 21, n. 3, p. 221-230, 2002.
127. PEELING, R. W. *et al.* Evaluation of diagnostic tests: dengue. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, n. 12 Suppl, p. S30-38, 2010.
128. POLANIAK, R. *et al.* The role of paracetamol in transition reactions of alpha-nitrogen and oxidative stress in the liver. **Pol Merkur Lekarski**, v. 33, n. 198, p. 346-348, 2012.
129. PÓVOA, T. F. *et al.* The pathology of severe dengue in multiple organs of human fatal cases: histopathology, ultrastructure and virus replication. **PLoS One**, v. 9, n. 4, p. e83386, 2014.
130. QI, R. F.; ZHANG, L.; CHI, C. W. Biological characteristics of dengue virus and potential targets for drug design. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**, v. 40, n. 2, p. 91-101, 2008.
131. RACKHAM, O.; FILIPOVSKA, A. Supernumerary proteins of mitochondrial ribosomes. **Biochim Biophys Acta**, v. 1840, n. 4, p. 1227-1232, 2014.
132. RAFFA, R. B. *et al.* Acetaminophen (paracetamol) oral absorption and clinical influences. **Pain Pract**, v. 14, n. 7, p. 668-677, 2014.
133. RAMACHANDRAN, A.; JAESCHKE, H. Mechanisms of acetaminophen hepatotoxicity and their translation to the human pathophysiology. **J Clin Transl Res**, v. 3, n. Suppl 1, p. 157-169, 2017.
134. RANDALL, G. Lipid Droplet Metabolism during Dengue Virus Infection. **Trends**

- Microbiol**, v. 26, n. 8, p. 640-642, 2018.
135. RAU, A. . *et al.* . Data-based filtering for replicated high-throughput transcriptome sequencing experiments. **Bioinformatics**, v. 29, n. 17, p. 2146-2152, 2013.
 136. RAUCY, J. L. *et al.* Acetaminophen activation by human liver cytochromes P450IIE1 and P450IA2. **Arch Biochem Biophys**, v. 271, n. 2, p. 270-283, 1989.
 137. RIBALTA, J. *et al.* Apolipoprotein and apolipoprotein receptor genes, blood lipids and disease. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, v. 6, n. 2, p. 177-187, 2003.
 138. RICHARDSON, J. *et al.* Quantitative analysis of dengue-2 virus RNA during the extrinsic incubation period in individual *Aedes aegypti*. **Am J Trop Med Hyg**, v. 74, n. 1, p. 132-141, 2006.
 139. RITCHIE, M. E. *et al.* limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. **Nucleic Acids Res**, v. 43, n. 7, p. e47, 2015.
 140. ROBINSON, M. D.; MCCARTHY, D. J.; SMYTH, G. K. edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. **Bioinformatics**, v. 26, n. 1, p. 139-140, Jan 2010.
 141. RODENHUIS-ZYBERT, I. A.; WILSCHUT, J.; SMIT, J. M. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. **Cell Mol Life Sci**, v. 67, n. 16, p. 2773-2786, 2010.
 142. ROTHBLAT, G. H. *et al.* Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. **J Lipid Res**, v. 40, n. 5, p. 781-796, 1999.
 143. RUEPP, S. U. *et al.* Genomics and proteomics analysis of acetaminophen toxicity in mouse liver. **Toxicol Sci**, v. 65, n. 1, p. 135-150, 2002.
 144. SAMANTA, J.; SHARMA, V. Dengue and its effects on liver. **World J Clin Cases**, v. 3, n. 2, p. 125-131, Feb 2015.
 145. SCHAEFER, TJ, WOLFORD, RW. Dengue Fever. [Updated 2019 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/>
 146. SCHMIDT, L. E.; DALHOFF, K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. **Hepatology**, v. 41, n. 1, p. 26-31, 2005.
 147. SENEVIRATNE, S. L.; MALAVIGE, G. N.; DE SILVA, H. J. Pathogenesis of liver involvement during dengue viral infections. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v.

- 100, n. 7, p. 608-614, 2006.
148. SEVERGNINI, M. *et al.* A rapid two-step method for isolation of functional primary mouse hepatocytes: cell characterization and asialoglycoprotein receptor based assay development. **Cytotechnology**, v. 64, n. 2, p. 187-195, Mar 2012.
 149. SHI, L.; YANG, X.; FROELICH, C. J.; GREENBERG, A. H. Purification and use of granzyme B. **Methods Enzymol**, v. 322, p. 125-143, 2000.
 150. SHORTT, K. *et al.* Identification of Novel Regulatory Genes in APAP Induced Hepatocyte Toxicity by a Genome-Wide CRISPR-Cas9 Screen. **Sci Rep**, v. 9, n. 1, p. 1396, 2019.
 151. SIMMONS, C. P.; FARRAR, J. J.; NGUYEN, V.; WILLS, B. Dengue. **N Engl J Med**, 366, n. 15, p. 1423-1432, 2012.
 152. SINGH, L. *et al.* Is dengue emerging as important cause of acute liver failure in endemic regions? **World J Clin Cases**, v. 5, n. 7, p. 303-306, Jul 2017.
 153. SOUZA, L. J. *et al.* Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases. **Braz J Infect Dis**, v. 8, n. 2, p. 156-163, 2004.
 154. STADLER, K. *et al.* Proteolytic activation of tick-borne encephalitis virus by furin. **J Virol**, v. 71, n. 11, p. 8475-8481, 1997.
 155. STOUT-DELGADO, H. W. *et al.* The role of serpinb9/serine protease inhibitor 6 in preventing granzyme B-dependent hepatotoxicity. **Hepatology**, v. 46, n. 5, p. 1530-1540, 2007.
 156. SUCIU, M. *et al.* Acetaminophen-induced liver injury: Implications for temporal homeostasis of lipid metabolism and eicosanoid signaling pathway. **Chem Biol Interact**, v. 242, p. 335-344, 2015.
 157. SULTANA, N. *et al.* A novel knowledge-derived data potentizing method revealed unique liver cancer-associated genetic variants. **Hum Genomics**, v. 13, n. 1, p. 30, 2019.
 158. SUN, J. *et al.* p53 attenuates acetaminophen-induced hepatotoxicity by regulating drug-metabolizing enzymes and transporter expression. **Cell Death Dis**, v. 9, n. 5, p. 536, 2018.
 159. SUPEK, F. *et al.* REVIGO summarizes and visualizes long lists of gene ontology terms. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e21800, 2011.
 160. TENTHOREY, J. L. *et al.* Molecular basis for specific recognition of bacterial ligands by NAIP/NLRC4 inflammasomes. **Mol Cell**, v. 54, n. 1, p. 17-29, 2014.

161. TH'NG, J. P. *et al.* H1 family histones in the nucleus. Control of binding and localization by the C-terminal domain. **J Biol Chem**, v. 280, n. 30, p. 27809-27814, 2005.
162. THONGTAN, T.; PANYIM, S.; SMITH, D. R. Apoptosis in dengue virus infected liver cell lines HepG2 and Hep3B. **J Med Virol**, v. 72, n. 3, p. 436-444, 2004.
163. THROWER, D. A. *et al.* Mitotic HeLa cells contain a CENP-E-associated minus end-directed microtubule motor. **EMBO J**, v. 14, n. 5, p. 918-926, 1995.
164. THUMMEL, K. E. *et al.* Oxidation of acetaminophen to N-acetyl-p-aminobenzoquinone imine by human CYP3A4. **Biochem Pharmacol**, v. 45, n. 8, p. 1563-1569, 1993.
165. TOSKA, E. *et al.* Transcriptomic studies on liver toxicity of acetaminophen. **Drug Dev Res**, v. 75, n. 6, p. 419-423, 2014.
166. TOWERS, C. G. *et al.* The Six1 oncoprotein downregulates p53 via concomitant regulation of RPL26 and microRNA-27a-3p. **Nat Commun**, v. 6, p. 10077, 2015.
167. TRAUTH, K. *et al.* Mouse A-myb encodes a trans-activator and is expressed in mitotically active cells of the developing central nervous system, adult testis and B lymphocytes. **EMBO J**, v. 13, n. 24, p. 5994-6005, 1994.
168. UNO, N.; ROSS, T. M. Dengue virus and the host innate immune response. **Emerg Microbes Infect**, v. 7, n. 1, p. 167, 2018.
169. WAHID, S. F. *et al.* A comparison of the pattern of liver involvement in dengue hemorrhagic fever with classic dengue fever. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**, v. 31, n. 2, p. 259-263, 2000.
170. WAHLI, W. A gut feeling of the PXR, PPAR and NF-kappaB connection. **J Intern Med**, v. 263, n. 6, p. 613-619, 2008.
171. WANG, X. J. *et al.* The Differential Expression and Possible Function of Long Noncoding RNAs in Liver Cells Infected by Dengue Virus. **Am J Trop Med Hyg**, v. 97, n. 6, p. 1904-1912, 2017.
172. WANG, Y. Y. *et al.* Role of Reduced Nitric Oxide in Liver Cell Apoptosis Inhibition During Liver Damage. **Arch Med Res**, v. 49, n. 4, p. 219-225, 2018.
173. WEAVER, S. C.; VASILAKIS, N. Molecular evolution of dengue viruses: contributions of phylogenetics to understanding the history and epidemiology of the preeminent arboviral disease. **Infect Genet Evol**, v. 9, n. 4, p. 523-540, 2009.

174. WICKHAM H. *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York, 2016.
175. WOOD, K. W. *et al.* Centromere-associated protein E: a motor that puts the brakes on the mitotic checkpoint. **Clin Cancer Res**, v. 14, n. 23, p. 7588-7592, 2008.
176. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue and severe dengue. 2019. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. Acesso em: 21 de setembro 2019.
177. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue Control | Epidemiology. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>. Acesso em: 21 de setembro 2019.
178. WU, M. F.; CHEN, S. T.; HSIEH, S. L. Distinct regulation of dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophage subsets. **J Biomed Sci**, v. 20, p. 36, Jun 2013.
179. XIONG, Y. H. *et al.* . Gas chromatography-mass spectrometry-based profiling of serum fatty acids in acetaminophen-induced liver injured rats. **J Appl Toxicol**, v. 34, n. 2, p. 149-157, 2014.
180. XU, C.; BAILLY-MAITRE, B.; REED, J. C. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. **J Clin Invest**, v. 115, n. 10, p. 2656-2664, 2005.
181. YACOUB, S.; WILLS, B. Predicting outcome from dengue. **BMC Med**, v. 12, p. 147, 2014.
182. YIN, L. *et al.* Comparison of gene expression in liver regeneration and hepatocellular carcinoma formation. **Cancer Manag Res**, v. 10, p. 5691-5708, 2018.
183. YOON, E. *et al.* Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. **J Clin Transl Hepatol**, v. 4, n. 2, p. 131-142, 2016.
184. YU, G. . *et al.* . clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. **OMICS**, v. 16, n. 5, p. 284-287, 2012.
185. YUAN, Y. Y. . *et al.* . Inflammatory caspase-related pyroptosis: mechanism, regulation and therapeutic potential for inflammatory bowel disease. **Gastroenterol Rep (Oxf)**, v. 6, n. 3, p. 167-176, 2018.
186. ZARDI, E. M. *et al.* Hepatic PPARs: their role in liver physiology, fibrosis and treatment. **Curr Med Chem**, v. 20, n. 27, p. 3370-3396, 2013.
187. ZERBINO, D. R. *et al.* Ensembl 2018. **Nucleic Acids Res**, v. 46, n. D1, p. D754-D761, 2018.

188. ZHANG, Y.; BERGER, S. A. Increased calcium influx and ribosomal content correlate with resistance to endoplasmic reticulum stress-induced cell death in mutant leukemia cell lines. **J Biol Chem**, v. 279, n. 8, p. 6507-6516, 2004.
189. ZHOU, C. Novel functions of PXR in cardiometabolic disease. **Biochim Biophys Acta**, v. 1859, n. 9, p. 1112-1120, 2016.
190. ZIMMERMANN, R. *et al.* Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. **Science**, v. 306, n. 5700, p. 1383-1386, 2004.

8 APÊNDICES

Apêndice 1: Tabela dos genes diferencialmente expressos identificados em células de hepatócitos AML-12 após infecção por DENV-2 e/ou tratamento com APAP, quando comparadas ao grupo controle de células não infectadas com DENV-2 e não tratadas com APAP.

| Genes expressos diferencialmente em células infectadas por DENV-2 comparado ao controle de células não tratadas | | | | | |
|--|--------------|---------------|----------|---------------|------------|
| Gene | logFC | logCPM | F | PValue | FDR |
| Hsd17b4 | -9,91E-01 | 7,29E+00 | 1,82E+02 | 4,42E-21 | 1,75E-19 |
| Gnmt | -1,12E+00 | 4,24E+00 | 1,74E+02 | 1,41E-20 | 5,49E-19 |
| Pccb | -9,62E-01 | 5,56E+00 | 1,72E+02 | 2,04E-20 | 7,80E-19 |
| Acot12 | -1,42E+00 | 3,35E+00 | 1,81E+02 | 2,30E-20 | 8,75E-19 |
| Kifc2 | -1,15E+00 | 4,20E+00 | 1,72E+02 | 2,44E-20 | 9,22E-19 |
| Acad11 | -9,21E-01 | 6,67E+00 | 1,58E+02 | 1,49E-19 | 5,43E-18 |
| Uroc1 | -1,45E+00 | 2,97E+00 | 1,55E+02 | 2,31E-19 | 8,28E-18 |
| Acaa1b | -1,73E+00 | 4,83E+00 | 3,60E+02 | 5,75E-19 | 2,00E-17 |
| Mturn | -1,30E+00 | 6,76E+00 | 2,52E+02 | 1,07E-18 | 3,69E-17 |
| Ackr4 | -8,93E-01 | 5,60E+00 | 1,43E+02 | 1,67E-18 | 5,66E-17 |
| Aldh1a7 | -1,08E+00 | 8,45E+00 | 1,79E+02 | 2,56E-18 | 8,59E-17 |
| Tpmt | -1,17E+00 | 4,45E+00 | 1,84E+02 | 1,17E-17 | 3,82E-16 |
| mt,Tl1 | -1,03E+00 | 4,71E+00 | 1,56E+02 | 1,21E-17 | 3,95E-16 |
| S100a13 | -9,16E-01 | 4,21E+00 | 1,31E+02 | 1,26E-17 | 4,08E-16 |
| Epas1 | -1,05E+00 | 3,87E+00 | 1,30E+02 | 1,59E-17 | 5,01E-16 |
| Hist2h2be | -1,10E+00 | 3,41E+00 | 1,28E+02 | 1,96E-17 | 6,11E-16 |
| X4930486I03Rik | -9,02E-01 | 4,57E+00 | 1,26E+02 | 2,94E-17 | 9,09E-16 |
| Cyp2c55 | -1,40E+00 | 3,80E+00 | 1,94E+02 | 3,33E-17 | 1,03E-15 |
| Ces2a | -9,62E-01 | 4,22E+00 | 1,26E+02 | 3,70E-17 | 1,13E-15 |
| Dbi | -8,32E-01 | 8,95E+00 | 1,23E+02 | 4,88E-17 | 1,48E-15 |
| Mt1 | -8,58E-01 | 1,01E+01 | 1,19E+02 | 1,04E-16 | 3,09E-15 |
| Uqcr11 | -7,74E-01 | 6,09E+00 | 1,17E+02 | 1,69E-16 | 4,89E-15 |
| Eif4b | -8,08E-01 | 9,67E+00 | 1,16E+02 | 2,09E-16 | 6,00E-15 |
| Ndufs2 | -7,63E-01 | 7,35E+00 | 1,15E+02 | 2,18E-16 | 6,24E-15 |
| Mrpl34 | -1,03E+00 | 3,43E+00 | 1,14E+02 | 2,81E-16 | 7,96E-15 |
| Tkfc | -7,63E-01 | 5,77E+00 | 1,13E+02 | 3,49E-16 | 9,78E-15 |
| Klhl13 | -8,55E-01 | 4,35E+00 | 1,12E+02 | 3,79E-16 | 1,06E-14 |
| Vat1 | -7,33E-01 | 5,53E+00 | 1,11E+02 | 5,37E-16 | 1,49E-14 |
| Matn2 | -8,05E-01 | 4,91E+00 | 1,10E+02 | 5,47E-16 | 1,51E-14 |
| Gcdh | -7,44E-01 | 5,67E+00 | 1,10E+02 | 5,98E-16 | 1,65E-14 |

| | | | | | |
|----------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Cth | -8,24E-01 | 4,92E+00 | 1,10E+02 | 6,27E-16 | 1,72E-14 |
| Sord | -8,17E-01 | 4,59E+00 | 1,10E+02 | 6,53E-16 | 1,79E-14 |
| Cisd3 | -8,00E-01 | 4,60E+00 | 1,09E+02 | 6,81E-16 | 1,86E-14 |
| Nop10 | -7,84E-01 | 4,89E+00 | 1,09E+02 | 6,87E-16 | 1,87E-14 |
| Abcc6 | -1,08E+00 | 3,19E+00 | 1,07E+02 | 1,16E-15 | 3,12E-14 |
| Snord37 | -7,92E-01 | 4,92E+00 | 1,06E+02 | 1,20E-15 | 3,21E-14 |
| Apob | -8,11E-01 | 9,96E+00 | 1,05E+02 | 1,52E-15 | 4,03E-14 |
| Fras1 | -9,82E-01 | 3,52E+00 | 1,05E+02 | 1,52E-15 | 4,04E-14 |
| Atox1 | -7,99E-01 | 5,94E+00 | 1,10E+02 | 1,91E-15 | 5,04E-14 |
| Cmc2 | -1,18E+00 | 2,80E+00 | 1,03E+02 | 2,23E-15 | 5,82E-14 |
| Ndufb11 | -7,25E-01 | 7,86E+00 | 1,02E+02 | 3,15E-15 | 8,17E-14 |
| Pcca | -7,42E-01 | 7,61E+00 | 1,01E+02 | 3,52E-15 | 9,05E-14 |
| Ttc38 | -7,45E-01 | 6,94E+00 | 1,01E+02 | 3,75E-15 | 9,62E-14 |
| Otc | -1,50E+00 | 3,14E+00 | 1,55E+02 | 3,82E-15 | 9,78E-14 |
| Eif3l | -7,17E-01 | 7,26E+00 | 1,01E+02 | 3,91E-15 | 9,99E-14 |
| Cnih1 | -7,12E-01 | 5,51E+00 | 1,00E+02 | 4,05E-15 | 1,03E-13 |
| Dhrs1 | -7,24E-01 | 5,25E+00 | 1,00E+02 | 4,28E-15 | 1,09E-13 |
| Defb1 | -1,38E+00 | 2,34E+00 | 1,00E+02 | 4,42E-15 | 1,12E-13 |
| Sdr42e1 | -8,19E-01 | 4,12E+00 | 9,94E+01 | 5,01E-15 | 1,26E-13 |
| Pkhd1 | -7,89E-01 | 8,09E+00 | 1,03E+02 | 5,53E-15 | 1,38E-13 |
| Magix | -1,77E+00 | 1,28E+00 | 9,72E+01 | 7,95E-15 | 1,96E-13 |
| Cmb1 | -7,10E-01 | 6,82E+00 | 9,72E+01 | 8,01E-15 | 1,97E-13 |
| Npnt | -1,57E+00 | 5,01E+00 | 2,71E+02 | 1,05E-14 | 2,55E-13 |
| Rbp1 | -7,35E-01 | 7,51E+00 | 9,54E+01 | 1,17E-14 | 2,83E-13 |
| Abca5 | -8,10E-01 | 4,37E+00 | 9,54E+01 | 1,18E-14 | 2,85E-13 |
| Pabpc4 | -7,23E-01 | 4,78E+00 | 9,43E+01 | 1,49E-14 | 3,53E-13 |
| L2hgdh | -7,40E-01 | 4,37E+00 | 9,43E+01 | 1,49E-14 | 3,53E-13 |
| Rrm2 | -7,39E-01 | 6,65E+00 | 9,53E+01 | 1,54E-14 | 3,65E-13 |
| Entpd5 | -7,44E-01 | 4,98E+00 | 9,40E+01 | 1,57E-14 | 3,70E-13 |
| Cox7a2l | -6,99E-01 | 6,18E+00 | 9,35E+01 | 1,76E-14 | 4,16E-13 |
| Nnt | -6,80E-01 | 6,66E+00 | 9,32E+01 | 1,88E-14 | 4,41E-13 |
| Nnt,1 | -6,80E-01 | 6,66E+00 | 9,32E+01 | 1,88E-14 | 4,41E-13 |
| Fat1 | -6,97E-01 | 7,12E+00 | 9,26E+01 | 2,15E-14 | 4,98E-13 |
| Pgap1 | -1,01E+00 | 3,23E+00 | 9,20E+01 | 2,46E-14 | 5,68E-13 |
| Gm42109 | -7,49E-01 | 4,32E+00 | 9,18E+01 | 2,57E-14 | 5,92E-13 |
| Slc25a10 | -8,18E-01 | 5,37E+00 | 1,07E+02 | 2,77E-14 | 6,36E-13 |
| Ss18l2 | -8,35E-01 | 3,76E+00 | 9,09E+01 | 3,12E-14 | 7,12E-13 |
| Ddt | -7,00E-01 | 5,59E+00 | 8,99E+01 | 3,88E-14 | 8,82E-13 |
| Kyat1 | -7,56E-01 | 4,64E+00 | 8,96E+01 | 4,13E-14 | 9,36E-13 |
| Micos13 | -6,75E-01 | 6,08E+00 | 8,91E+01 | 4,63E-14 | 1,05E-12 |
| Rnd2 | -1,04E+00 | 3,04E+00 | 8,86E+01 | 5,10E-14 | 1,15E-12 |
| Cisd1 | -6,81E-01 | 5,56E+00 | 8,67E+01 | 7,75E-14 | 1,73E-12 |
| Elovl6 | -7,66E-01 | 4,25E+00 | 8,62E+01 | 8,77E-14 | 1,95E-12 |
| Nipsnap1 | -6,79E-01 | 7,13E+00 | 8,60E+01 | 9,19E-14 | 2,03E-12 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Mien1 | -6,86E-01 | 5,58E+00 | 8,53E+01 | 1,07E-13 | 2,36E-12 |
| Ggact | -6,68E-01 | 5,76E+00 | 8,44E+01 | 1,33E-13 | 2,91E-12 |
| Atp5k | -6,69E-01 | 5,27E+00 | 8,43E+01 | 1,34E-13 | 2,92E-12 |
| Scd2 | -7,26E-01 | 1,09E+01 | 8,39E+01 | 1,48E-13 | 3,23E-12 |
| Acy1 | -7,05E-01 | 5,09E+00 | 8,32E+01 | 1,73E-13 | 3,76E-12 |
| Rogdi | -7,76E-01 | 4,08E+00 | 8,28E+01 | 1,91E-13 | 4,13E-12 |
| Ndr3 | -6,57E-01 | 5,54E+00 | 8,28E+01 | 1,92E-13 | 4,14E-12 |
| Gm42477 | -7,76E-01 | 4,08E+00 | 8,26E+01 | 1,99E-13 | 4,28E-12 |
| Afm | -7,77E-01 | 7,58E+00 | 9,67E+01 | 2,15E-13 | 4,61E-12 |
| Gm36738 | -6,91E-01 | 4,55E+00 | 8,21E+01 | 2,23E-13 | 4,76E-12 |
| Gcat,1 | -7,89E-01 | 3,95E+00 | 8,21E+01 | 2,26E-13 | 4,82E-12 |
| Spp2 | -1,40E+00 | 3,66E+00 | 1,59E+02 | 2,35E-13 | 4,98E-12 |
| Pbld2 | -8,06E-01 | 3,86E+00 | 8,18E+01 | 2,41E-13 | 5,12E-12 |
| Tmie | -8,91E-01 | 3,69E+00 | 8,48E+01 | 2,52E-13 | 5,34E-12 |
| Acsl1 | -6,79E-01 | 6,83E+00 | 8,15E+01 | 2,56E-13 | 5,41E-12 |
| Ppp1r3c | -7,05E-01 | 4,44E+00 | 8,15E+01 | 2,59E-13 | 5,47E-12 |
| Acat2 | -6,88E-01 | 4,54E+00 | 8,12E+01 | 2,74E-13 | 5,78E-12 |
| Gcat | -7,82E-01 | 3,93E+00 | 8,06E+01 | 3,14E-13 | 6,57E-12 |
| X2310039H08Rik | -7,29E-01 | 4,33E+00 | 8,04E+01 | 3,35E-13 | 6,98E-12 |
| Ctse | -7,62E-01 | 5,02E+00 | 8,97E+01 | 3,92E-13 | 8,11E-12 |
| Tmem256 | -7,03E-01 | 4,89E+00 | 7,96E+01 | 3,96E-13 | 8,19E-12 |
| Gcsh | -6,74E-01 | 4,80E+00 | 7,95E+01 | 4,08E-13 | 8,40E-12 |
| Fmo5 | -7,92E-01 | 7,38E+00 | 9,84E+01 | 4,79E-13 | 9,82E-12 |
| Gm12999 | -6,49E-01 | 5,76E+00 | 7,88E+01 | 4,81E-13 | 9,84E-12 |
| Sardhos | -8,35E-01 | 3,97E+00 | 8,36E+01 | 5,17E-13 | 1,05E-11 |
| Hebp1 | -6,37E-01 | 5,31E+00 | 7,68E+01 | 7,84E-13 | 1,58E-11 |
| Smox | -6,52E-01 | 5,42E+00 | 7,65E+01 | 8,45E-13 | 1,69E-11 |
| Hmgcs2 | -6,70E-01 | 9,44E+00 | 7,65E+01 | 8,47E-13 | 1,69E-11 |
| Hyal1 | -7,16E-01 | 4,22E+00 | 7,64E+01 | 8,68E-13 | 1,73E-11 |
| Myzap | -8,73E-01 | 3,67E+00 | 8,05E+01 | 8,78E-13 | 1,74E-11 |
| Pcyt2 | -7,01E-01 | 6,71E+00 | 8,29E+01 | 8,91E-13 | 1,77E-11 |
| Padi2 | -9,05E-01 | 3,28E+00 | 7,61E+01 | 9,18E-13 | 1,82E-11 |
| Polr3g | -8,60E-01 | 3,39E+00 | 7,59E+01 | 9,59E-13 | 1,89E-11 |
| Cox7a1 | -7,94E-01 | 3,91E+00 | 7,59E+01 | 9,69E-13 | 1,90E-11 |
| Nudt8 | -6,94E-01 | 4,26E+00 | 7,54E+01 | 1,09E-12 | 2,13E-11 |
| Dclk3 | -8,49E-01 | 3,78E+00 | 7,97E+01 | 1,18E-12 | 2,30E-11 |
| Atp5g1 | -6,65E-01 | 5,17E+00 | 7,50E+01 | 1,20E-12 | 2,33E-11 |
| Ivd | -6,45E-01 | 6,77E+00 | 7,45E+01 | 1,37E-12 | 2,66E-11 |
| Coq8a | -6,94E-01 | 5,33E+00 | 7,90E+01 | 1,64E-12 | 3,17E-11 |
| Tm2d2 | -6,39E-01 | 5,78E+00 | 7,35E+01 | 1,72E-12 | 3,31E-11 |
| Phyhd1 | -6,14E-01 | 6,51E+00 | 7,35E+01 | 1,73E-12 | 3,33E-11 |
| Tm6sf2 | -1,09E+00 | 2,66E+00 | 7,34E+01 | 1,77E-12 | 3,38E-11 |
| Ndufc1 | -6,75E-01 | 5,05E+00 | 7,42E+01 | 1,95E-12 | 3,72E-11 |
| C2cd2l | -6,91E-01 | 4,35E+00 | 7,29E+01 | 2,03E-12 | 3,86E-11 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Ildr2 | -6,53E-01 | 6,55E+00 | 7,42E+01 | 2,28E-12 | 4,30E-11 |
| Sh2b2 | -9,59E-01 | 3,26E+00 | 7,83E+01 | 2,45E-12 | 4,60E-11 |
| X0610005C13Rik | -1,40E+00 | 1,78E+00 | 7,20E+01 | 2,51E-12 | 4,71E-11 |
| H2afj | -6,68E-01 | 5,45E+00 | 7,47E+01 | 2,92E-12 | 5,44E-11 |
| Ndufa1 | -6,03E-01 | 5,81E+00 | 7,11E+01 | 3,16E-12 | 5,86E-11 |
| Acaa2 | -6,29E-01 | 8,38E+00 | 7,10E+01 | 3,25E-12 | 6,02E-11 |
| X4932702P03Rik | -7,87E-01 | 3,70E+00 | 7,09E+01 | 3,31E-12 | 6,12E-11 |
| Gm15788 | -6,34E-01 | 4,66E+00 | 7,07E+01 | 3,50E-12 | 6,46E-11 |
| Dqx1 | -8,19E-01 | 3,43E+00 | 7,04E+01 | 3,74E-12 | 6,89E-11 |
| Apoe | -6,32E-01 | 7,88E+00 | 7,04E+01 | 3,80E-12 | 7,00E-11 |
| Aldh5a1 | -7,41E-01 | 4,01E+00 | 6,99E+01 | 4,24E-12 | 7,77E-11 |
| Aadac | -1,28E+00 | 1,82E+00 | 6,99E+01 | 4,30E-12 | 7,86E-11 |
| Mgat3 | -8,17E-01 | 3,25E+00 | 6,96E+01 | 4,59E-12 | 8,36E-11 |
| X2810408A11Rik | -9,35E-01 | 2,84E+00 | 6,94E+01 | 4,86E-12 | 8,83E-11 |
| Hook1 | -6,10E-01 | 5,46E+00 | 6,94E+01 | 4,88E-12 | 8,86E-11 |
| Gm21974 | -6,46E-01 | 5,16E+00 | 6,92E+01 | 5,05E-12 | 9,15E-11 |
| Mir324 | -8,91E-01 | 3,15E+00 | 6,91E+01 | 5,16E-12 | 9,33E-11 |
| Gamt | -9,51E-01 | 3,62E+00 | 8,60E+01 | 5,20E-12 | 9,40E-11 |
| Pcx | -6,46E-01 | 5,70E+00 | 7,16E+01 | 6,31E-12 | 1,13E-10 |
| Mettl26 | -6,09E-01 | 6,19E+00 | 6,80E+01 | 6,96E-12 | 1,24E-10 |
| Gpr155 | -9,23E-01 | 2,95E+00 | 6,75E+01 | 7,81E-12 | 1,39E-10 |
| Atpif1 | -5,90E-01 | 6,77E+00 | 6,75E+01 | 7,84E-12 | 1,39E-10 |
| Syce2 | -6,38E-01 | 4,61E+00 | 6,71E+01 | 8,78E-12 | 1,55E-10 |
| Srgap3 | -7,94E-01 | 3,46E+00 | 6,61E+01 | 1,13E-11 | 1,97E-10 |
| Acadm | -6,20E-01 | 8,80E+00 | 6,61E+01 | 1,14E-11 | 1,99E-10 |
| Gm16343 | -6,33E-01 | 5,07E+00 | 6,59E+01 | 1,19E-11 | 2,06E-10 |
| Vkorc1 | -6,28E-01 | 5,06E+00 | 6,58E+01 | 1,21E-11 | 2,11E-10 |
| Adra1a | -1,35E+00 | 1,47E+00 | 6,58E+01 | 1,22E-11 | 2,12E-10 |
| X9430015G10Rik | -6,45E-01 | 4,21E+00 | 6,58E+01 | 1,23E-11 | 2,12E-10 |
| Anxa13 | -5,94E-01 | 7,21E+00 | 6,58E+01 | 1,23E-11 | 2,12E-10 |
| Rps17 | -6,08E-01 | 7,90E+00 | 6,56E+01 | 1,28E-11 | 2,21E-10 |
| Dcxr | -6,18E-01 | 4,61E+00 | 6,55E+01 | 1,32E-11 | 2,26E-10 |
| Psat1 | -6,19E-01 | 1,06E+01 | 6,54E+01 | 1,37E-11 | 2,35E-10 |
| Slc17a5 | -5,86E-01 | 4,88E+00 | 6,53E+01 | 1,38E-11 | 2,36E-10 |
| Gm44364 | -6,49E-01 | 4,41E+00 | 6,47E+01 | 1,63E-11 | 2,77E-10 |
| Arhgap4 | -5,97E-01 | 4,99E+00 | 6,45E+01 | 1,69E-11 | 2,87E-10 |
| Nudt21 | -6,41E-01 | 4,60E+00 | 6,44E+01 | 1,73E-11 | 2,93E-10 |
| Naa10 | -5,96E-01 | 4,94E+00 | 6,41E+01 | 1,88E-11 | 3,15E-10 |
| Timm17b | -6,84E-01 | 4,14E+00 | 6,40E+01 | 1,97E-11 | 3,31E-10 |
| Agl | -5,97E-01 | 8,21E+00 | 6,39E+01 | 1,99E-11 | 3,33E-10 |
| Tmem184c | -6,28E-01 | 4,45E+00 | 6,37E+01 | 2,12E-11 | 3,53E-10 |
| Rab4a | -7,07E-01 | 4,20E+00 | 6,65E+01 | 2,13E-11 | 3,55E-10 |
| Rbp2 | -1,02E+00 | 8,70E+00 | 1,24E+02 | 2,51E-11 | 4,14E-10 |
| Atp5mpl | -6,37E-01 | 5,46E+00 | 6,70E+01 | 3,17E-11 | 5,19E-10 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| AV356131 | -1,42E+00 | 1,45E+00 | 6,21E+01 | 3,24E-11 | 5,30E-10 |
| Nr1i2 | -6,19E-01 | 4,83E+00 | 6,20E+01 | 3,31E-11 | 5,41E-10 |
| Entpd8 | -8,98E-01 | 2,89E+00 | 6,20E+01 | 3,33E-11 | 5,44E-10 |
| Glud1 | -5,86E-01 | 8,73E+00 | 6,20E+01 | 3,36E-11 | 5,48E-10 |
| Bzw2 | -5,85E-01 | 4,96E+00 | 6,16E+01 | 3,66E-11 | 5,94E-10 |
| Bcat2 | -1,35E+00 | 1,46E+00 | 6,11E+01 | 4,17E-11 | 6,74E-10 |
| Eno3 | -8,11E-01 | 5,09E+00 | 8,96E+01 | 4,35E-11 | 7,01E-10 |
| Gm18807 | -1,33E+00 | 1,65E+00 | 6,10E+01 | 4,37E-11 | 7,02E-10 |
| Apoa4 | -9,27E-01 | 4,21E+00 | 9,42E+01 | 4,40E-11 | 7,06E-10 |
| X9530053A07Rik | -8,17E-01 | 3,07E+00 | 6,07E+01 | 4,71E-11 | 7,50E-10 |
| Sec14l2 | -1,21E+00 | 1,82E+00 | 5,95E+01 | 6,52E-11 | 1,02E-09 |
| Reep6 | -9,82E-01 | 4,74E+00 | 1,10E+02 | 7,07E-11 | 1,10E-09 |
| P3h4 | -8,38E-01 | 3,09E+00 | 5,91E+01 | 7,24E-11 | 1,13E-09 |
| Fbxo2 | -8,77E-01 | 2,95E+00 | 5,91E+01 | 7,32E-11 | 1,14E-09 |
| Mttp | -6,92E-01 | 3,87E+00 | 5,91E+01 | 7,35E-11 | 1,14E-09 |
| Shpk | -6,02E-01 | 4,28E+00 | 5,78E+01 | 1,03E-10 | 1,57E-09 |
| Abcb6 | -6,28E-01 | 4,09E+00 | 5,77E+01 | 1,08E-10 | 1,64E-09 |
| Lrp1 | -5,87E-01 | 5,06E+00 | 5,75E+01 | 1,15E-10 | 1,74E-09 |
| Hacl1 | -6,91E-01 | 3,70E+00 | 5,74E+01 | 1,17E-10 | 1,77E-09 |
| Gm49387 | -6,89E-01 | 3,69E+00 | 5,67E+01 | 1,43E-10 | 2,12E-09 |
| Il12rb2 | -9,71E-01 | 2,50E+00 | 5,66E+01 | 1,44E-10 | 2,14E-09 |
| Fam83b | -7,16E-01 | 3,45E+00 | 5,62E+01 | 1,64E-10 | 2,41E-09 |
| Sardh | -8,02E-01 | 4,81E+00 | 8,26E+01 | 1,89E-10 | 2,76E-09 |
| Dlg2 | -1,08E+00 | 2,11E+00 | 5,55E+01 | 1,97E-10 | 2,87E-09 |
| Paxx | -7,11E-01 | 3,55E+00 | 5,54E+01 | 2,02E-10 | 2,94E-09 |
| Cox20 | -7,90E-01 | 3,11E+00 | 5,51E+01 | 2,20E-10 | 3,19E-09 |
| Gm10680 | -9,18E-01 | 3,41E+00 | 7,11E+01 | 2,34E-10 | 3,37E-09 |
| Alb | -8,69E-01 | 1,17E+01 | 8,67E+01 | 3,83E-10 | 5,42E-09 |
| Pipox | -6,74E-01 | 6,56E+00 | 6,85E+01 | 4,40E-10 | 6,17E-09 |
| Naa80 | -5,95E-01 | 4,75E+00 | 5,46E+01 | 4,59E-10 | 6,42E-09 |
| Col7a1 | -6,64E-01 | 3,68E+00 | 5,24E+01 | 4,80E-10 | 6,71E-09 |
| Gm49260 | -8,91E-01 | 2,55E+00 | 5,21E+01 | 5,24E-10 | 7,31E-09 |
| Spink4 | -1,07E+00 | 2,04E+00 | 5,20E+01 | 5,42E-10 | 7,53E-09 |
| X2510046G10Rik | -1,03E+00 | 2,19E+00 | 5,16E+01 | 6,13E-10 | 8,43E-09 |
| Snord83b | -6,40E-01 | 5,09E+00 | 6,11E+01 | 6,16E-10 | 8,46E-09 |
| Soat2 | -5,86E-01 | 4,34E+00 | 5,13E+01 | 6,63E-10 | 9,06E-09 |
| Gm44430 | -8,32E-01 | 3,65E+00 | 6,43E+01 | 7,34E-10 | 9,95E-09 |
| Slc9a3r2 | -6,46E-01 | 5,11E+00 | 6,13E+01 | 9,30E-10 | 1,23E-08 |
| Crat | -5,95E-01 | 5,62E+00 | 5,70E+01 | 1,03E-09 | 1,35E-08 |
| Slc10a5 | -1,30E+00 | 1,08E+00 | 4,95E+01 | 1,11E-09 | 1,45E-08 |
| Snapc5 | -7,22E-01 | 3,16E+00 | 4,93E+01 | 1,19E-09 | 1,55E-08 |
| Cenpx | -6,40E-01 | 3,63E+00 | 4,90E+01 | 1,32E-09 | 1,71E-08 |
| Chrn1 | -6,38E-01 | 3,79E+00 | 4,86E+01 | 1,49E-09 | 1,90E-08 |
| Gm47528 | -1,09E+00 | 1,92E+00 | 4,84E+01 | 1,55E-09 | 1,97E-08 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Aqp1 | -1,57E+00 | 3,79E+00 | 1,46E+02 | 1,67E-09 | 2,11E-08 |
| Slc25a23 | -6,49E-01 | 6,16E+00 | 6,27E+01 | 1,71E-09 | 2,15E-08 |
| Shisa4 | -6,78E-01 | 3,31E+00 | 4,81E+01 | 1,72E-09 | 2,16E-08 |
| Ftcd | -9,33E-01 | 2,49E+00 | 4,79E+01 | 1,84E-09 | 2,31E-08 |
| X2810410L24Rik | -8,12E-01 | 2,79E+00 | 4,77E+01 | 1,91E-09 | 2,38E-08 |
| Gfra1 | -6,94E-01 | 3,16E+00 | 4,73E+01 | 2,15E-09 | 2,66E-08 |
| Grb14 | -6,82E-01 | 3,29E+00 | 4,66E+01 | 2,71E-09 | 3,31E-08 |
| Dlec1 | -9,64E-01 | 2,19E+00 | 4,63E+01 | 2,93E-09 | 3,55E-08 |
| Gm13031 | -8,59E-01 | 2,65E+00 | 4,63E+01 | 2,99E-09 | 3,61E-08 |
| Nt5dc2 | -1,07E+00 | 4,69E+00 | 1,06E+02 | 3,64E-09 | 4,35E-08 |
| Cd36 | -1,19E+00 | 1,57E+00 | 4,63E+01 | 3,81E-09 | 4,53E-08 |
| Nme3 | -6,75E-01 | 3,25E+00 | 4,50E+01 | 4,35E-09 | 5,14E-08 |
| Cyp2d10 | -9,93E-01 | 2,11E+00 | 4,47E+01 | 4,78E-09 | 5,58E-08 |
| Fn3k | -6,49E-01 | 3,36E+00 | 4,47E+01 | 4,88E-09 | 5,68E-08 |
| Sec16b | -9,66E-01 | 2,06E+00 | 4,40E+01 | 6,06E-09 | 6,97E-08 |
| Pank1 | -7,12E-01 | 5,53E+00 | 6,66E+01 | 6,09E-09 | 6,99E-08 |
| Gm49259 | -9,22E-01 | 2,26E+00 | 4,35E+01 | 7,01E-09 | 7,96E-08 |
| Gmnn | -6,21E-01 | 3,50E+00 | 4,30E+01 | 8,21E-09 | 9,20E-08 |
| Gm14764 | -6,78E-01 | 3,26E+00 | 4,26E+01 | 9,36E-09 | 1,04E-07 |
| Snord34 | -6,21E-01 | 5,66E+00 | 5,57E+01 | 1,10E-08 | 1,21E-07 |
| Romo1 | -7,29E-01 | 5,20E+00 | 6,50E+01 | 1,35E-08 | 1,45E-07 |
| Gm12352 | -8,00E-01 | 4,26E+00 | 6,49E+01 | 1,37E-08 | 1,48E-07 |
| Mapt | -6,12E-01 | 3,76E+00 | 4,19E+01 | 1,46E-08 | 1,56E-07 |
| Gm28402 | -1,12E+00 | 1,29E+00 | 4,06E+01 | 1,76E-08 | 1,87E-07 |
| Enpp3 | -9,62E-01 | 1,76E+00 | 4,02E+01 | 2,05E-08 | 2,14E-07 |
| C030014I23Rik | -7,38E-01 | 2,72E+00 | 3,98E+01 | 2,28E-08 | 2,38E-07 |
| Ugt2b35 | -7,73E-01 | 2,70E+00 | 3,97E+01 | 2,39E-08 | 2,47E-07 |
| Cpm | -7,28E-01 | 2,91E+00 | 3,96E+01 | 2,44E-08 | 2,52E-07 |
| Ctnnal1 | -9,45E-01 | 1,89E+00 | 3,89E+01 | 3,04E-08 | 3,11E-07 |
| Atp1b1 | -6,04E-01 | 6,88E+00 | 5,17E+01 | 3,15E-08 | 3,21E-07 |
| Rdh9 | -9,84E-01 | 1,96E+00 | 3,88E+01 | 3,22E-08 | 3,27E-07 |
| Nectin1 | -6,19E-01 | 3,36E+00 | 3,88E+01 | 3,22E-08 | 3,28E-07 |
| Myorg | -8,44E-01 | 2,45E+00 | 3,87E+01 | 3,33E-08 | 3,38E-07 |
| Izumo4 | -7,17E-01 | 2,81E+00 | 3,83E+01 | 3,76E-08 | 3,76E-07 |
| Dpm3 | -5,92E-01 | 3,59E+00 | 3,82E+01 | 3,88E-08 | 3,87E-07 |
| Dab2 | -7,93E-01 | 2,64E+00 | 3,81E+01 | 3,97E-08 | 3,96E-07 |
| Apoc1 | -6,84E-01 | 3,72E+00 | 4,57E+01 | 4,02E-08 | 4,00E-07 |
| mt,Tm | -8,60E-01 | 2,38E+00 | 3,79E+01 | 4,24E-08 | 4,20E-07 |
| Snrnp25 | -6,22E-01 | 3,15E+00 | 3,79E+01 | 4,29E-08 | 4,24E-07 |
| Sucnr1 | -2,01E+00 | 1,28E+00 | 7,06E+01 | 4,60E-08 | 4,53E-07 |
| Snora41 | -6,04E-01 | 6,68E+00 | 5,09E+01 | 4,72E-08 | 4,63E-07 |
| Gal3st2b | -7,93E-01 | 2,99E+00 | 4,25E+01 | 4,79E-08 | 4,69E-07 |
| Taf13 | -6,14E-01 | 3,29E+00 | 3,74E+01 | 5,00E-08 | 4,89E-07 |
| Scrn2 | -6,29E-01 | 3,32E+00 | 3,74E+01 | 5,01E-08 | 4,90E-07 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Fndc10 | -7,38E-01 | 2,73E+00 | 3,72E+01 | 5,42E-08 | 5,27E-07 |
| Cyp17a1 | -7,65E-01 | 2,57E+00 | 3,72E+01 | 5,46E-08 | 5,30E-07 |
| Apoc3 | -1,08E+00 | 3,86E+00 | 7,90E+01 | 5,56E-08 | 5,38E-07 |
| Chn2 | -6,19E-01 | 3,13E+00 | 3,69E+01 | 5,99E-08 | 5,76E-07 |
| Gm47204 | -8,23E-01 | 2,29E+00 | 3,67E+01 | 6,48E-08 | 6,21E-07 |
| Hyal2 | -9,07E-01 | 4,32E+00 | 7,14E+01 | 6,55E-08 | 6,27E-07 |
| Aldob | -6,04E-01 | 9,11E+00 | 4,81E+01 | 7,15E-08 | 6,81E-07 |
| Fbp2 | -8,09E-01 | 2,34E+00 | 3,61E+01 | 7,79E-08 | 7,38E-07 |
| Nrp1 | -8,86E-01 | 1,99E+00 | 3,61E+01 | 7,88E-08 | 7,45E-07 |
| Gm22574 | -6,98E-01 | 3,56E+00 | 4,34E+01 | 8,36E-08 | 7,88E-07 |
| Tmem125 | -9,34E-01 | 1,86E+00 | 3,59E+01 | 8,41E-08 | 7,92E-07 |
| Cpn2 | -9,35E-01 | 1,84E+00 | 3,58E+01 | 8,64E-08 | 8,10E-07 |
| Clic6 | -1,15E+00 | 2,16E+00 | 4,65E+01 | 8,81E-08 | 8,25E-07 |
| Gm5292 | -1,16E+00 | 1,09E+00 | 3,52E+01 | 1,07E-07 | 9,86E-07 |
| B230217O12Rik | -8,24E-01 | 2,21E+00 | 3,51E+01 | 1,10E-07 | 1,01E-06 |
| Apoc2 | -9,60E-01 | 5,09E+00 | 8,05E+01 | 1,28E-07 | 1,17E-06 |
| Gm26372 | -6,70E-01 | 2,96E+00 | 3,46E+01 | 1,31E-07 | 1,19E-06 |
| Gm10501 | -7,84E-01 | 2,49E+00 | 3,43E+01 | 1,44E-07 | 1,30E-06 |
| Plin5 | -1,05E+00 | 4,69E+00 | 8,58E+01 | 1,45E-07 | 1,30E-06 |
| Dbn1 | -9,62E-01 | 1,48E+00 | 3,43E+01 | 1,45E-07 | 1,30E-06 |
| Stmn1 | -8,38E-01 | 2,32E+00 | 3,42E+01 | 1,47E-07 | 1,32E-06 |
| Serpina1a | -8,16E-01 | 2,37E+00 | 3,41E+01 | 1,52E-07 | 1,36E-06 |
| Cyp4f15 | -8,17E-01 | 2,42E+00 | 3,42E+01 | 1,59E-07 | 1,42E-06 |
| Gm17251 | -7,94E-01 | 2,33E+00 | 3,37E+01 | 1,75E-07 | 1,55E-06 |
| Grk4 | -8,99E-01 | 1,79E+00 | 3,35E+01 | 1,87E-07 | 1,64E-06 |
| Gm43189 | -6,81E-01 | 3,09E+00 | 3,52E+01 | 2,14E-07 | 1,86E-06 |
| Gm4032 | -9,16E-01 | 1,77E+00 | 3,31E+01 | 2,16E-07 | 1,88E-06 |
| Gm44805 | -9,14E-01 | 5,30E+00 | 7,45E+01 | 2,26E-07 | 1,95E-06 |
| Cadm4 | -8,57E-01 | 1,95E+00 | 3,29E+01 | 2,37E-07 | 2,04E-06 |
| D830044D21Rik | -8,54E-01 | 1,86E+00 | 3,27E+01 | 2,46E-07 | 2,11E-06 |
| BC028777 | -6,27E-01 | 2,89E+00 | 3,21E+01 | 3,09E-07 | 2,58E-06 |
| Rdh16f1 | -8,30E-01 | 2,22E+00 | 3,20E+01 | 3,17E-07 | 2,66E-06 |
| Col27a1 | -6,10E-01 | 8,25E+00 | 4,60E+01 | 3,22E-07 | 2,70E-06 |
| Plekhg6 | -8,66E-01 | 2,09E+00 | 3,18E+01 | 3,41E-07 | 2,84E-06 |
| Dnajc28 | -6,16E-01 | 3,35E+00 | 3,39E+01 | 3,42E-07 | 2,84E-06 |
| Ctxn1 | -8,00E-01 | 2,33E+00 | 3,17E+01 | 3,58E-07 | 2,96E-06 |
| Pcsk4 | -7,43E-01 | 2,49E+00 | 3,16E+01 | 3,65E-07 | 3,02E-06 |
| Serpinf1 | -8,99E-01 | 1,82E+00 | 3,16E+01 | 3,75E-07 | 3,09E-06 |
| X5330438I03Rik | -6,99E-01 | 2,69E+00 | 3,15E+01 | 3,88E-07 | 3,19E-06 |
| Tedc2 | -6,22E-01 | 2,87E+00 | 3,14E+01 | 4,00E-07 | 3,27E-06 |
| X1700003F12Rik | -9,30E-01 | 1,50E+00 | 3,13E+01 | 4,08E-07 | 3,33E-06 |
| Gm21981 | -6,90E-01 | 4,92E+00 | 5,06E+01 | 4,12E-07 | 3,36E-06 |
| Cyp2d26 | -7,50E-01 | 2,31E+00 | 3,11E+01 | 4,48E-07 | 3,63E-06 |
| Slc22a30 | -1,01E+00 | 1,31E+00 | 3,08E+01 | 4,87E-07 | 3,91E-06 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Slc9a9 | -5,96E-01 | 3,25E+00 | 3,12E+01 | 5,05E-07 | 4,05E-06 |
| Ropn1l | -6,78E-01 | 2,64E+00 | 3,06E+01 | 5,17E-07 | 4,13E-06 |
| Cyp2c67 | -8,44E-01 | 1,69E+00 | 3,02E+01 | 6,18E-07 | 4,87E-06 |
| Sort1 | -8,11E-01 | 1,95E+00 | 3,00E+01 | 6,49E-07 | 5,10E-06 |
| Gm15775 | -5,97E-01 | 2,98E+00 | 2,99E+01 | 6,66E-07 | 5,22E-06 |
| Fancm | -6,02E-01 | 2,95E+00 | 2,99E+01 | 6,68E-07 | 5,23E-06 |
| Akr7a5 | -9,15E-01 | 5,03E+00 | 6,74E+01 | 7,53E-07 | 5,83E-06 |
| Dmpk | -9,95E-01 | 4,18E+00 | 6,62E+01 | 7,64E-07 | 5,91E-06 |
| Pcyox1l | -6,21E-01 | 3,31E+00 | 3,25E+01 | 7,77E-07 | 6,00E-06 |
| Mir7046 | -7,56E-01 | 2,29E+00 | 2,93E+01 | 8,31E-07 | 6,39E-06 |
| Gm10039 | -6,66E-01 | 3,99E+00 | 4,06E+01 | 8,38E-07 | 6,43E-06 |
| X2500004C02Rik | -7,69E-01 | 2,37E+00 | 2,92E+01 | 8,60E-07 | 6,58E-06 |
| Mir6397 | -7,06E-01 | 2,46E+00 | 2,87E+01 | 1,04E-06 | 7,79E-06 |
| Gm49188 | -6,60E-01 | 2,61E+00 | 2,85E+01 | 1,11E-06 | 8,26E-06 |
| Mrps21 | -6,15E-01 | 4,54E+00 | 4,12E+01 | 1,12E-06 | 8,32E-06 |
| X9330102E08Rik | -7,23E-01 | 2,36E+00 | 2,84E+01 | 1,15E-06 | 8,54E-06 |
| Tmem38a | -7,41E-01 | 2,33E+00 | 2,82E+01 | 1,25E-06 | 9,16E-06 |
| X4930480K23Rik | -7,52E-01 | 2,16E+00 | 2,82E+01 | 1,27E-06 | 9,29E-06 |
| Cbln3 | -8,54E-01 | 4,83E+00 | 5,92E+01 | 1,43E-06 | 1,03E-05 |
| X9130019P16Rik | -6,20E-01 | 2,70E+00 | 2,76E+01 | 1,55E-06 | 1,11E-05 |
| Gm44816 | -7,99E-01 | 2,09E+00 | 2,75E+01 | 1,61E-06 | 1,16E-05 |
| Ihh | -7,15E-01 | 2,38E+00 | 2,75E+01 | 1,65E-06 | 1,18E-05 |
| Necab3 | -8,23E-01 | 1,70E+00 | 2,74E+01 | 1,69E-06 | 1,21E-05 |
| Gm37113 | -1,40E+00 | 4,88E+00 | 9,98E+01 | 1,76E-06 | 1,26E-05 |
| Kank1 | -7,13E-01 | 2,99E+00 | 3,22E+01 | 1,82E-06 | 1,29E-05 |
| Gm43691 | -8,14E-01 | 1,76E+00 | 2,71E+01 | 1,87E-06 | 1,32E-05 |
| Fam81a | -7,78E-01 | 2,04E+00 | 2,68E+01 | 2,09E-06 | 1,47E-05 |
| Rab26os | -8,32E-01 | 1,57E+00 | 2,65E+01 | 2,34E-06 | 1,62E-05 |
| Gpt | -9,36E-01 | 5,68E+00 | 6,59E+01 | 2,36E-06 | 1,64E-05 |
| Tomm6os | -7,88E-01 | 3,83E+00 | 4,34E+01 | 2,64E-06 | 1,81E-05 |
| Sds | -8,51E-01 | 1,51E+00 | 2,61E+01 | 2,69E-06 | 1,84E-05 |
| mt,Cytb | -1,96E+00 | 1,21E+01 | 1,23E+02 | 2,69E-06 | 1,84E-05 |
| Suox | -7,42E-01 | 3,27E+00 | 3,58E+01 | 2,79E-06 | 1,91E-05 |
| Rpusd3 | -6,16E-01 | 2,62E+00 | 2,59E+01 | 2,96E-06 | 2,01E-05 |
| Cda | -9,44E-01 | 1,17E+00 | 2,58E+01 | 3,04E-06 | 2,06E-05 |
| Camsap3 | -5,85E-01 | 3,00E+00 | 2,59E+01 | 3,14E-06 | 2,12E-05 |
| Gm9512 | -8,70E-01 | 1,40E+00 | 2,56E+01 | 3,29E-06 | 2,21E-05 |
| Cops9 | -7,32E-01 | 5,46E+00 | 4,86E+01 | 3,42E-06 | 2,29E-05 |
| Itga7 | -8,51E-01 | 1,57E+00 | 2,54E+01 | 3,54E-06 | 2,36E-05 |
| Scnn1a | -6,10E-01 | 3,24E+00 | 2,89E+01 | 3,73E-06 | 2,47E-05 |
| Nradd | -7,57E-01 | 2,26E+00 | 2,58E+01 | 3,86E-06 | 2,55E-05 |
| Tomm6 | -6,84E-01 | 4,85E+00 | 4,32E+01 | 3,92E-06 | 2,58E-05 |
| Ndrg2 | -5,92E-01 | 6,28E+00 | 3,89E+01 | 4,14E-06 | 2,72E-05 |
| Chchd10 | -6,67E-01 | 3,77E+00 | 3,50E+01 | 4,37E-06 | 2,86E-05 |

| | | | | | |
|---------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Ddit4l | -7,37E-01 | 2,11E+00 | 2,46E+01 | 4,87E-06 | 3,15E-05 |
| Gm10010 | -7,53E-01 | 1,82E+00 | 2,45E+01 | 5,06E-06 | 3,26E-05 |
| Pbld1 | -7,44E-01 | 2,02E+00 | 2,44E+01 | 5,13E-06 | 3,30E-05 |
| Fgf11 | -8,10E-01 | 1,85E+00 | 2,45E+01 | 5,15E-06 | 3,32E-05 |
| Fgf1 | -5,99E-01 | 6,68E+00 | 3,87E+01 | 5,29E-06 | 3,39E-05 |
| Gm8130 | -8,06E-01 | 2,30E+00 | 2,71E+01 | 5,68E-06 | 3,63E-05 |
| Ass1 | -7,96E-01 | 5,22E+00 | 4,98E+01 | 6,30E-06 | 3,99E-05 |
| Gm18609 | -7,33E-01 | 1,86E+00 | 2,36E+01 | 6,97E-06 | 4,38E-05 |
| Gm25788 | -7,40E-01 | 1,87E+00 | 2,36E+01 | 7,14E-06 | 4,48E-05 |
| Wdhd1 | -5,88E-01 | 2,71E+00 | 2,36E+01 | 7,23E-06 | 4,53E-05 |
| Gm10644 | -5,93E-01 | 2,78E+00 | 2,35E+01 | 7,28E-06 | 4,56E-05 |
| Tmem45a | -6,54E-01 | 2,36E+00 | 2,33E+01 | 8,12E-06 | 5,03E-05 |
| E130208F15Rik | -6,31E-01 | 3,16E+00 | 2,74E+01 | 8,17E-06 | 5,05E-05 |
| Pnmt | -7,73E-01 | 1,61E+00 | 2,32E+01 | 8,19E-06 | 5,06E-05 |
| Ankrd9 | -6,89E-01 | 2,27E+00 | 2,31E+01 | 8,56E-06 | 5,27E-05 |
| Hspa1l | -8,22E-01 | 1,50E+00 | 2,28E+01 | 9,73E-06 | 5,90E-05 |
| A730063M14Rik | -6,52E-01 | 2,38E+00 | 2,27E+01 | 1,01E-05 | 6,13E-05 |
| Cd63,ps | -6,58E-01 | 2,34E+00 | 2,26E+01 | 1,06E-05 | 6,39E-05 |
| Gm14372 | -6,50E-01 | 2,42E+00 | 2,26E+01 | 1,06E-05 | 6,40E-05 |
| Endou | -7,64E-01 | 1,73E+00 | 2,25E+01 | 1,08E-05 | 6,49E-05 |
| Hykk | -8,36E-01 | 1,37E+00 | 2,25E+01 | 1,09E-05 | 6,52E-05 |
| Cracr2b | -6,89E-01 | 1,97E+00 | 2,24E+01 | 1,12E-05 | 6,68E-05 |
| Hnf4aos | -8,23E-01 | 1,55E+00 | 2,24E+01 | 1,18E-05 | 7,00E-05 |
| Itih3 | -6,80E-01 | 2,10E+00 | 2,22E+01 | 1,21E-05 | 7,15E-05 |
| Pthr1 | -6,10E-01 | 2,47E+00 | 2,22E+01 | 1,25E-05 | 7,33E-05 |
| Gm47163 | -5,95E-01 | 2,59E+00 | 2,21E+01 | 1,26E-05 | 7,40E-05 |
| Fabp1 | -1,76E+00 | 5,10E+00 | 8,61E+01 | 1,26E-05 | 7,43E-05 |
| Dbn1dd1 | -6,42E-01 | 2,45E+00 | 2,17E+01 | 1,48E-05 | 8,59E-05 |
| mt,Nd4 | -1,35E+00 | 1,04E+01 | 7,33E+01 | 1,50E-05 | 8,74E-05 |
| Gm2366 | -6,56E-01 | 2,14E+00 | 2,16E+01 | 1,57E-05 | 9,08E-05 |
| Rap1gapos | -6,74E-01 | 2,23E+00 | 2,15E+01 | 1,62E-05 | 9,34E-05 |
| Tmc4 | -7,15E-01 | 1,78E+00 | 2,15E+01 | 1,63E-05 | 9,37E-05 |
| Slc25a34 | -1,07E+00 | 2,58E+00 | 3,56E+01 | 1,70E-05 | 9,75E-05 |
| Adam12 | -6,55E-01 | 2,06E+00 | 2,13E+01 | 1,74E-05 | 9,93E-05 |
| Tmprss11f | -6,33E-01 | 2,36E+00 | 2,12E+01 | 1,85E-05 | 1,05E-04 |
| Cyp3a11 | -7,89E-01 | 1,47E+00 | 2,09E+01 | 2,06E-05 | 1,16E-04 |
| Apoc4 | -6,31E-01 | 2,47E+00 | 2,11E+01 | 2,10E-05 | 1,17E-04 |
| Gm45091 | -8,36E-01 | 1,19E+00 | 2,07E+01 | 2,19E-05 | 1,22E-04 |
| Prodh2 | -1,08E+00 | 6,38E+00 | 6,06E+01 | 2,20E-05 | 1,22E-04 |
| Rab26 | -7,02E-01 | 1,76E+00 | 2,07E+01 | 2,25E-05 | 1,25E-04 |
| Rfc4 | -5,94E-01 | 2,41E+00 | 2,04E+01 | 2,55E-05 | 1,40E-04 |
| Mcm2dc2 | -6,91E-01 | 1,78E+00 | 2,03E+01 | 2,61E-05 | 1,43E-04 |
| Rab3il1 | -8,45E-01 | 2,29E+00 | 2,52E+01 | 2,62E-05 | 1,43E-04 |
| Gm44280 | -6,30E-01 | 2,10E+00 | 2,01E+01 | 2,83E-05 | 1,53E-04 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| X1810044D09Rik | -7,56E-01 | 1,48E+00 | 2,00E+01 | 2,97E-05 | 1,60E-04 |
| Mir1960 | -6,40E-01 | 2,12E+00 | 1,99E+01 | 3,12E-05 | 1,67E-04 |
| Krt10 | -7,06E-01 | 1,62E+00 | 1,98E+01 | 3,17E-05 | 1,70E-04 |
| mt,Tt | -1,42E+00 | 2,31E+00 | 3,99E+01 | 3,21E-05 | 1,72E-04 |
| Gm11266 | -6,69E-01 | 2,05E+00 | 1,98E+01 | 3,22E-05 | 1,72E-04 |
| Fndc4 | -6,37E-01 | 2,49E+00 | 2,07E+01 | 3,24E-05 | 1,73E-04 |
| Gm44704 | -6,75E-01 | 1,81E+00 | 1,97E+01 | 3,38E-05 | 1,80E-04 |
| Vash2 | -6,59E-01 | 1,98E+00 | 1,96E+01 | 3,51E-05 | 1,87E-04 |
| Gm35853 | -7,46E-01 | 1,43E+00 | 1,95E+01 | 3,55E-05 | 1,89E-04 |
| Pfn2 | -5,90E-01 | 2,39E+00 | 1,93E+01 | 3,99E-05 | 2,09E-04 |
| Pxmp2 | -9,02E-01 | 4,48E+00 | 4,46E+01 | 4,00E-05 | 2,10E-04 |
| Metrn | -7,72E-01 | 2,02E+00 | 2,12E+01 | 4,28E-05 | 2,23E-04 |
| Cyp3a16 | -7,21E-01 | 1,49E+00 | 1,91E+01 | 4,32E-05 | 2,25E-04 |
| Lbh | -6,86E-01 | 1,89E+00 | 1,91E+01 | 4,34E-05 | 2,25E-04 |
| Gm14767 | -7,30E-01 | 1,41E+00 | 1,89E+01 | 4,68E-05 | 2,42E-04 |
| Tnfaip8l1 | -6,40E-01 | 1,93E+00 | 1,88E+01 | 4,74E-05 | 2,44E-04 |
| Apoa1 | -7,92E-01 | 1,09E+01 | 3,88E+01 | 5,04E-05 | 2,57E-04 |
| X1700042O10Rik | -6,68E-01 | 2,03E+00 | 1,87E+01 | 5,08E-05 | 2,59E-04 |
| Gm23547 | -5,86E-01 | 2,44E+00 | 1,86E+01 | 5,21E-05 | 2,65E-04 |
| Sdhaf1 | -5,96E-01 | 3,85E+00 | 2,60E+01 | 5,54E-05 | 2,80E-04 |
| Mospd3 | -5,92E-01 | 2,45E+00 | 1,83E+01 | 5,91E-05 | 2,96E-04 |
| Plcb1 | -6,93E-01 | 1,77E+00 | 1,83E+01 | 5,93E-05 | 2,97E-04 |
| Ajm1 | -6,84E-01 | 1,79E+00 | 1,81E+01 | 6,51E-05 | 3,24E-04 |
| Mir6900 | -6,25E-01 | 2,01E+00 | 1,79E+01 | 6,91E-05 | 3,41E-04 |
| G0s2 | -7,03E-01 | 4,52E+00 | 3,34E+01 | 6,93E-05 | 3,42E-04 |
| Extl1 | -6,38E-01 | 1,85E+00 | 1,75E+01 | 8,23E-05 | 3,99E-04 |
| Cyp4a10 | -6,68E-01 | 1,61E+00 | 1,74E+01 | 8,55E-05 | 4,14E-04 |
| Gm26702 | -6,70E-01 | 1,79E+00 | 1,73E+01 | 9,02E-05 | 4,34E-04 |
| Gm12043 | -6,20E-01 | 2,16E+00 | 1,72E+01 | 9,51E-05 | 4,55E-04 |
| Sept1 | -7,16E-01 | 1,28E+00 | 1,71E+01 | 9,67E-05 | 4,62E-04 |
| Gm17168 | -6,42E-01 | 5,30E+00 | 3,03E+01 | 1,10E-04 | 5,22E-04 |
| A330069K06Rik | -7,02E-01 | 1,94E+00 | 1,78E+01 | 1,24E-04 | 5,83E-04 |
| Cand2 | -7,40E-01 | 5,69E+00 | 3,42E+01 | 1,32E-04 | 6,16E-04 |
| Tmem25 | -6,39E-01 | 3,21E+00 | 2,22E+01 | 1,34E-04 | 6,22E-04 |
| Zfp457 | -6,27E-01 | 1,86E+00 | 1,63E+01 | 1,38E-04 | 6,38E-04 |
| Pde4d | -6,10E-01 | 1,85E+00 | 1,63E+01 | 1,39E-04 | 6,42E-04 |
| C630043F03Rik | -6,75E-01 | 1,39E+00 | 1,62E+01 | 1,44E-04 | 6,62E-04 |
| Efcab11 | -5,89E-01 | 2,00E+00 | 1,61E+01 | 1,51E-04 | 6,91E-04 |
| Gm28151 | -6,79E-01 | 1,43E+00 | 1,59E+01 | 1,66E-04 | 7,52E-04 |
| Ppp2r2b | -7,30E-01 | 1,31E+00 | 1,58E+01 | 1,68E-04 | 7,62E-04 |
| Csdc2 | -6,57E-01 | 2,48E+00 | 1,82E+01 | 1,77E-04 | 7,98E-04 |
| Dancr | -6,30E-01 | 1,74E+00 | 1,56E+01 | 1,83E-04 | 8,23E-04 |
| Gckr | -6,11E-01 | 1,60E+00 | 1,53E+01 | 2,08E-04 | 9,23E-04 |
| Ddc | -6,58E-01 | 3,88E+00 | 2,47E+01 | 2,11E-04 | 9,33E-04 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Car1 | -9,83E-01 | 1,70E+00 | 2,07E+01 | 2,24E-04 | 9,80E-04 |
| Gm6598 | -6,78E-01 | 1,29E+00 | 1,51E+01 | 2,27E-04 | 9,93E-04 |
| Gm14226 | -6,34E-01 | 1,56E+00 | 1,51E+01 | 2,27E-04 | 9,93E-04 |
| Gm6297 | -6,00E-01 | 1,71E+00 | 1,51E+01 | 2,29E-04 | 9,98E-04 |
| X9630028H03Rik | -6,83E-01 | 1,27E+00 | 1,50E+01 | 2,44E-04 | 1,06E-03 |
| Rgn | -9,81E-01 | 3,64E+00 | 3,13E+01 | 2,83E-04 | 1,20E-03 |
| Postn | -6,88E-01 | 5,61E+00 | 2,85E+01 | 2,98E-04 | 1,25E-03 |
| Gm42984 | -5,92E-01 | 1,84E+00 | 1,43E+01 | 3,23E-04 | 1,35E-03 |
| Milr1 | -6,00E-01 | 1,52E+00 | 1,42E+01 | 3,45E-04 | 1,43E-03 |
| Fzd4 | -6,35E-01 | 5,85E+00 | 2,60E+01 | 3,63E-04 | 1,49E-03 |
| Rps10,ps2 | -8,30E-01 | 1,44E+00 | 1,64E+01 | 3,68E-04 | 1,51E-03 |
| Serpinf2 | -7,40E-01 | 5,88E+00 | 2,73E+01 | 5,23E-04 | 2,07E-03 |
| Cyp2c65 | -6,51E-01 | 1,27E+00 | 1,32E+01 | 5,31E-04 | 2,10E-03 |
| Hnf4a | -6,18E-01 | 7,76E+00 | 2,36E+01 | 5,51E-04 | 2,16E-03 |
| X1500026H17Rik | -6,33E-01 | 1,19E+00 | 1,27E+01 | 6,74E-04 | 2,58E-03 |
| Slc38a3 | -7,05E-01 | 6,66E+00 | 2,48E+01 | 7,42E-04 | 2,81E-03 |
| Gm45767 | -6,11E-01 | 1,29E+00 | 1,24E+01 | 7,68E-04 | 2,89E-03 |
| Foxo6 | -6,00E-01 | 1,92E+00 | 1,29E+01 | 7,83E-04 | 2,94E-03 |
| Scarf1 | -7,03E-01 | 1,68E+00 | 1,38E+01 | 8,23E-04 | 3,08E-03 |
| D030055H07Rik | -8,64E-01 | 4,05E+00 | 2,40E+01 | 9,59E-04 | 3,52E-03 |
| X1810019D21Rik | -1,23E+00 | 3,15E+00 | 2,49E+01 | 9,71E-04 | 3,55E-03 |
| D930028M14Rik | -7,43E-01 | 2,62E+00 | 1,66E+01 | 1,01E-03 | 3,68E-03 |
| S100b | -8,24E-01 | 1,25E+00 | 1,37E+01 | 1,19E-03 | 4,22E-03 |
| Glyctk | -8,67E-01 | 4,04E+00 | 2,26E+01 | 1,22E-03 | 4,31E-03 |
| Gm3222 | -6,42E-01 | 1,03E+00 | 1,14E+01 | 1,22E-03 | 4,32E-03 |
| Rpl7a,ps12 | -7,10E-01 | 3,74E+00 | 1,94E+01 | 1,24E-03 | 4,39E-03 |
| Pou2f2 | -7,26E-01 | 2,66E+00 | 1,59E+01 | 1,27E-03 | 4,46E-03 |
| Gm6472 | -7,10E-01 | 3,74E+00 | 1,90E+01 | 1,39E-03 | 4,81E-03 |
| Gm12258 | -5,92E-01 | 3,05E+00 | 1,48E+01 | 1,41E-03 | 4,88E-03 |
| Gm22980 | -6,35E-01 | 6,34E+00 | 2,02E+01 | 1,46E-03 | 5,04E-03 |
| Nrep | -1,89E+00 | 2,54E+00 | 2,18E+01 | 1,51E-03 | 5,17E-03 |
| Mir5114 | -7,86E-01 | 5,65E+00 | 2,08E+01 | 1,71E-03 | 5,77E-03 |
| Tm4sf20 | -6,01E-01 | 2,97E+00 | 1,42E+01 | 1,78E-03 | 5,96E-03 |
| Brca1 | -6,95E-01 | 4,23E+00 | 1,85E+01 | 1,98E-03 | 6,51E-03 |
| Gm25745 | -6,13E-01 | 2,24E+00 | 1,18E+01 | 2,24E-03 | 7,24E-03 |
| Hr | -6,15E-01 | 2,04E+00 | 1,12E+01 | 2,63E-03 | 8,32E-03 |
| mt,Nd6 | -9,59E-01 | 1,01E+01 | 1,80E+01 | 2,72E-03 | 8,53E-03 |
| mt,Nd5 | -1,09E+00 | 1,16E+01 | 1,79E+01 | 2,74E-03 | 8,58E-03 |
| Gm48914 | -5,99E-01 | 9,03E-01 | 9,64E+00 | 2,76E-03 | 8,65E-03 |
| Gm47467 | -6,66E-01 | 1,25E+00 | 1,04E+01 | 2,80E-03 | 8,74E-03 |
| Gm12185 | 8,36E+00 | 8,29E+00 | 6,21E+03 | 1,50E-69 | 1,58E-65 |
| Tgtp1 | 8,50E+00 | 8,24E+00 | 6,12E+03 | 2,59E-69 | 1,58E-65 |
| Olf1r56 | 8,19E+00 | 8,34E+00 | 6,06E+03 | 3,51E-69 | 1,58E-65 |
| Oas3 | 8,25E+00 | 8,42E+00 | 5,86E+03 | 1,14E-68 | 3,85E-65 |

| | | | | | |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Mx2 | 7,32E+00 | 7,92E+00 | 5,47E+03 | 1,22E-67 | 2,83E-64 |
| Irf7 | 7,92E+00 | 8,95E+00 | 5,46E+03 | 1,26E-67 | 2,83E-64 |
| Usp18 | 7,31E+00 | 8,50E+00 | 5,29E+03 | 3,62E-67 | 6,99E-64 |
| Gm44148 | 7,27E+00 | 8,27E+00 | 5,03E+03 | 2,05E-66 | 3,46E-63 |
| Psmb8 | 6,31E+00 | 6,81E+00 | 4,66E+03 | 2,74E-65 | 4,12E-62 |
| Stat1 | 6,17E+00 | 9,78E+00 | 4,61E+03 | 3,96E-65 | 5,35E-62 |
| Gm28177 | 6,26E+00 | 9,50E+00 | 4,52E+03 | 7,82E-65 | 9,62E-62 |
| Ifitm3 | 8,38E+00 | 7,29E+00 | 5,57E+03 | 1,30E-64 | 1,44E-61 |
| Gm20496 | 6,12E+00 | 6,69E+00 | 4,45E+03 | 1,39E-64 | 1,44E-61 |
| Dhx58 | 6,29E+00 | 6,93E+00 | 4,34E+03 | 3,13E-64 | 3,02E-61 |
| Ifi211 | 6,33E+00 | 5,99E+00 | 4,25E+03 | 6,57E-64 | 5,93E-61 |
| Ifi202b | 6,44E+00 | 9,50E+00 | 4,20E+03 | 9,45E-64 | 7,99E-61 |
| Gm43802 | 8,29E+00 | 4,65E+00 | 4,10E+03 | 2,22E-63 | 1,77E-60 |
| Irgm2 | 5,62E+00 | 9,22E+00 | 3,55E+03 | 3,14E-61 | 2,36E-58 |
| Tor3a | 5,04E+00 | 7,89E+00 | 3,28E+03 | 4,47E-60 | 3,18E-57 |
| Ifih1 | 4,84E+00 | 7,27E+00 | 3,16E+03 | 1,58E-59 | 1,07E-56 |
| Parp12 | 4,70E+00 | 7,50E+00 | 3,11E+03 | 2,66E-59 | 1,71E-56 |
| Parp14 | 4,99E+00 | 7,97E+00 | 3,07E+03 | 4,19E-59 | 2,58E-56 |
| Psmb9 | 4,58E+00 | 5,66E+00 | 2,91E+03 | 2,62E-58 | 1,54E-55 |
| Dtx3l | 4,30E+00 | 7,69E+00 | 2,81E+03 | 8,79E-58 | 4,96E-55 |
| X9930111J21Rik2 | 7,89E+00 | 3,64E+00 | 2,80E+03 | 9,49E-58 | 5,14E-55 |
| Tap1 | 4,69E+00 | 5,94E+00 | 2,78E+03 | 1,24E-57 | 6,43E-55 |
| Bst2 | 4,57E+00 | 8,39E+00 | 2,77E+03 | 1,32E-57 | 6,63E-55 |
| Gm45193 | 4,56E+00 | 7,49E+00 | 2,76E+03 | 1,50E-57 | 7,26E-55 |
| Tap2 | 4,64E+00 | 6,76E+00 | 2,73E+03 | 2,09E-57 | 9,76E-55 |
| Dhx58os | 6,22E+00 | 5,45E+00 | 3,61E+03 | 3,42E-57 | 1,54E-54 |
| Gm5431 | 7,72E+00 | 3,56E+00 | 2,60E+03 | 1,10E-56 | 4,79E-54 |
| Parp9 | 4,07E+00 | 7,69E+00 | 2,58E+03 | 1,49E-56 | 6,29E-54 |
| H2,Q4 | 4,56E+00 | 6,23E+00 | 2,61E+03 | 3,10E-56 | 1,27E-53 |
| Trim34a | 4,47E+00 | 4,43E+00 | 2,24E+03 | 1,63E-54 | 6,50E-52 |
| Stat2 | 3,89E+00 | 7,60E+00 | 2,22E+03 | 2,37E-54 | 9,15E-52 |
| A930037H05Rik | 3,93E+00 | 9,63E+00 | 2,12E+03 | 1,04E-53 | 3,92E-51 |
| Znfx1 | 3,74E+00 | 8,49E+00 | 2,05E+03 | 3,15E-53 | 1,15E-50 |
| Uba7 | 3,67E+00 | 6,73E+00 | 2,04E+03 | 3,98E-53 | 1,42E-50 |
| Samhd1 | 3,62E+00 | 7,68E+00 | 1,98E+03 | 1,17E-52 | 4,05E-50 |
| Gm26797 | 4,71E+00 | 4,03E+00 | 1,93E+03 | 2,53E-52 | 8,55E-50 |
| H2,K1 | 3,62E+00 | 9,49E+00 | 1,90E+03 | 4,45E-52 | 1,47E-49 |
| Igtp | 5,98E+00 | 8,24E+00 | 3,67E+03 | 7,17E-52 | 2,31E-49 |
| H2,D1 | 3,54E+00 | 9,23E+00 | 1,82E+03 | 1,75E-51 | 5,51E-49 |
| Trafd1 | 3,43E+00 | 7,28E+00 | 1,81E+03 | 2,02E-51 | 6,22E-49 |
| Apol9b | 9,46E+00 | 6,05E+00 | 5,16E+03 | 2,20E-51 | 6,62E-49 |
| Parp11 | 3,40E+00 | 6,11E+00 | 1,79E+03 | 3,08E-51 | 9,05E-49 |
| Pcdh17 | 5,05E+00 | 4,51E+00 | 2,45E+03 | 3,74E-51 | 1,08E-48 |
| Ddx58 | 3,19E+00 | 7,55E+00 | 1,78E+03 | 4,14E-51 | 1,17E-48 |

| | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Mkl1 | 3,40E+00 | 6,02E+00 | 1,76E+03 | 5,34E-51 | 1,47E-48 |
| Spats2l | 3,17E+00 | 7,35E+00 | 1,71E+03 | 1,58E-50 | 4,28E-48 |
| Eif2ak2 | 3,18E+00 | 7,82E+00 | 1,69E+03 | 2,06E-50 | 5,46E-48 |
| Oas1b | 6,34E+00 | 6,59E+00 | 3,86E+03 | 3,45E-50 | 8,99E-48 |
| Daxx | 3,16E+00 | 6,16E+00 | 1,66E+03 | 3,68E-50 | 9,39E-48 |
| Gm43197 | 3,81E+00 | 5,17E+00 | 1,85E+03 | 8,98E-50 | 2,25E-47 |
| Trim21 | 3,15E+00 | 6,00E+00 | 1,61E+03 | 1,08E-49 | 2,67E-47 |
| Mir6381 | 6,99E+00 | 3,50E+00 | 2,06E+03 | 2,49E-49 | 6,01E-47 |
| Gm19244 | 6,86E+00 | 2,82E+00 | 1,55E+03 | 3,54E-49 | 8,41E-47 |
| Xdh | 3,33E+00 | 9,62E+00 | 1,53E+03 | 6,11E-49 | 1,43E-46 |
| Ifi27 | 3,76E+00 | 4,09E+00 | 1,50E+03 | 1,02E-48 | 2,33E-46 |
| A930015D03Rik | 3,14E+00 | 5,50E+00 | 1,46E+03 | 2,98E-48 | 6,72E-46 |
| Nmi | 2,98E+00 | 5,36E+00 | 1,45E+03 | 3,30E-48 | 7,31E-46 |
| Trim34b | 4,23E+00 | 3,64E+00 | 1,39E+03 | 1,37E-47 | 2,99E-45 |
| Irf9 | 2,80E+00 | 6,01E+00 | 1,38E+03 | 1,65E-47 | 3,54E-45 |
| Slfn2 | 4,08E+00 | 3,64E+00 | 1,38E+03 | 1,93E-47 | 4,02E-45 |
| Gm20234 | 4,08E+00 | 3,64E+00 | 1,38E+03 | 1,93E-47 | 4,02E-45 |
| H2,T,ps | 3,80E+00 | 3,92E+00 | 1,37E+03 | 2,13E-47 | 4,36E-45 |
| Tapbp | 2,86E+00 | 8,14E+00 | 1,34E+03 | 5,04E-47 | 1,02E-44 |
| Rbm43 | 2,70E+00 | 5,52E+00 | 1,28E+03 | 2,06E-46 | 4,09E-44 |
| Lgals3bp | 2,95E+00 | 9,86E+00 | 1,27E+03 | 2,51E-46 | 4,92E-44 |
| Shisa5 | 2,82E+00 | 7,60E+00 | 1,26E+03 | 3,42E-46 | 6,62E-44 |
| Ifi35 | 2,67E+00 | 7,05E+00 | 1,23E+03 | 6,91E-46 | 1,32E-43 |
| Adar | 2,70E+00 | 7,17E+00 | 1,18E+03 | 3,25E-45 | 6,11E-43 |
| Parp10 | 2,60E+00 | 6,65E+00 | 1,17E+03 | 3,60E-45 | 6,68E-43 |
| Rtp4 | 3,94E+00 | 5,97E+00 | 2,00E+03 | 1,24E-44 | 2,26E-42 |
| Psmb10 | 2,62E+00 | 5,89E+00 | 1,12E+03 | 1,60E-44 | 2,89E-42 |
| Nt5c3 | 2,58E+00 | 7,45E+00 | 1,11E+03 | 2,40E-44 | 4,28E-42 |
| Rasa4 | 5,40E+00 | 3,38E+00 | 1,54E+03 | 2,96E-44 | 5,19E-42 |
| Tdrd7 | 2,43E+00 | 6,65E+00 | 1,10E+03 | 3,23E-44 | 5,61E-42 |
| Gm11626 | 2,69E+00 | 4,93E+00 | 1,08E+03 | 5,55E-44 | 9,51E-42 |
| Gm38316 | 2,46E+00 | 6,91E+00 | 1,07E+03 | 7,19E-44 | 1,22E-41 |
| Pnpt1 | 2,52E+00 | 7,38E+00 | 1,06E+03 | 8,96E-44 | 1,50E-41 |
| Gm49342 | 2,49E+00 | 7,60E+00 | 1,06E+03 | 1,11E-43 | 1,84E-41 |
| Pnp | 2,49E+00 | 7,64E+00 | 1,05E+03 | 1,27E-43 | 2,06E-41 |
| Mov10 | 2,63E+00 | 5,36E+00 | 1,04E+03 | 2,05E-43 | 3,30E-41 |
| Apobec1 | 3,35E+00 | 3,72E+00 | 1,03E+03 | 2,33E-43 | 3,70E-41 |
| Gm20661 | 3,67E+00 | 3,84E+00 | 1,17E+03 | 4,06E-43 | 6,39E-41 |
| Pml | 2,51E+00 | 6,90E+00 | 1,01E+03 | 4,68E-43 | 7,27E-41 |
| Helz2 | 2,90E+00 | 8,18E+00 | 1,21E+03 | 5,23E-43 | 8,03E-41 |
| Gm38050 | 5,85E+00 | 2,46E+00 | 1,01E+03 | 5,33E-43 | 8,11E-41 |
| B2m | 2,45E+00 | 1,05E+01 | 9,93E+02 | 8,44E-43 | 1,27E-40 |
| Patl2 | 2,45E+00 | 1,05E+01 | 9,92E+02 | 8,76E-43 | 1,30E-40 |
| Zc3hav1 | 2,31E+00 | 7,54E+00 | 9,90E+02 | 9,28E-43 | 1,36E-40 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C2 | 2,40E+00 | 8,62E+00 | 9,90E+02 | 9,37E-43 | 1,36E-40 |
| Gm45418 | 1,20E+01 | 1,89E+00 | 1,02E+03 | 1,99E-42 | 2,87E-40 |
| Ifnb1 | 1,24E+01 | 2,43E+00 | 1,29E+03 | 2,22E-42 | 3,17E-40 |
| Gm43198 | 3,71E+00 | 3,21E+00 | 9,34E+02 | 6,18E-42 | 8,72E-40 |
| Chrn2 | 2,33E+00 | 6,14E+00 | 9,18E+02 | 1,07E-41 | 1,49E-39 |
| Btc | 3,09E+00 | 3,76E+00 | 9,16E+02 | 1,14E-41 | 1,58E-39 |
| Trim25 | 2,35E+00 | 8,00E+00 | 9,12E+02 | 1,33E-41 | 1,82E-39 |
| Serpinb6b | 2,39E+00 | 7,20E+00 | 9,11E+02 | 1,37E-41 | 1,85E-39 |
| Arel1 | 2,21E+00 | 6,65E+00 | 8,98E+02 | 2,15E-41 | 2,88E-39 |
| Rnf135 | 2,30E+00 | 5,98E+00 | 8,92E+02 | 2,70E-41 | 3,58E-39 |
| Gm19412 | 2,96E+00 | 5,46E+00 | 1,23E+03 | 2,86E-41 | 3,75E-39 |
| Gm7030 | 2,58E+00 | 6,05E+00 | 1,02E+03 | 8,93E-41 | 1,16E-38 |
| Aida | 2,21E+00 | 7,09E+00 | 8,34E+02 | 2,34E-40 | 3,02E-38 |
| Mitd1 | 2,05E+00 | 6,64E+00 | 7,92E+02 | 1,22E-39 | 1,56E-37 |
| X9330175E14Rik | 6,87E+00 | 1,83E+00 | 7,87E+02 | 1,52E-39 | 1,92E-37 |
| Tmem140 | 2,08E+00 | 6,28E+00 | 7,49E+02 | 7,17E-39 | 8,98E-37 |
| Lgals9 | 2,09E+00 | 9,34E+00 | 7,41E+02 | 1,03E-38 | 1,28E-36 |
| Gm20559 | 3,88E+00 | 7,34E+00 | 1,87E+03 | 1,36E-38 | 1,68E-36 |
| Gm49730 | 4,95E+00 | 2,13E+00 | 7,32E+02 | 1,50E-38 | 1,83E-36 |
| H2,T23 | 3,62E+00 | 4,92E+00 | 1,53E+03 | 1,72E-38 | 2,07E-36 |
| Rasgef1b | 1,96E+00 | 6,01E+00 | 7,21E+02 | 2,38E-38 | 2,86E-36 |
| Rnf31 | 2,03E+00 | 5,55E+00 | 7,20E+02 | 2,50E-38 | 2,97E-36 |
| Gm17139 | 2,20E+00 | 4,36E+00 | 7,17E+02 | 2,84E-38 | 3,34E-36 |
| Setdb2 | 1,98E+00 | 5,67E+00 | 6,97E+02 | 7,00E-38 | 8,16E-36 |
| Zbtb12 | 1,97E+00 | 6,08E+00 | 6,76E+02 | 1,87E-37 | 2,17E-35 |
| n,R5s29 | 3,31E+00 | 2,95E+00 | 6,57E+02 | 4,50E-37 | 5,15E-35 |
| Gm16156 | 1,91E+00 | 6,26E+00 | 6,57E+02 | 4,53E-37 | 5,15E-35 |
| Rbl1 | 2,13E+00 | 4,41E+00 | 6,53E+02 | 5,47E-37 | 6,16E-35 |
| Mill2 | 3,74E+00 | 3,52E+00 | 1,03E+03 | 9,16E-37 | 1,02E-34 |
| H2,T10 | 2,39E+00 | 5,74E+00 | 8,71E+02 | 1,22E-36 | 1,35E-34 |
| Ogfr | 1,81E+00 | 6,82E+00 | 6,36E+02 | 1,23E-36 | 1,35E-34 |
| Psme1 | 1,86E+00 | 7,21E+00 | 6,33E+02 | 1,41E-36 | 1,54E-34 |
| Plac8 | 1,85E+00 | 7,95E+00 | 6,29E+02 | 1,78E-36 | 1,92E-34 |
| Ppm1k | 1,98E+00 | 5,00E+00 | 6,19E+02 | 2,84E-36 | 3,05E-34 |
| Gm16464 | 6,28E+00 | 1,52E+00 | 6,10E+02 | 4,52E-36 | 4,82E-34 |
| Tmem184b | 1,88E+00 | 6,78E+00 | 6,08E+02 | 5,09E-36 | 5,38E-34 |
| Tuba8 | 3,53E+00 | 2,65E+00 | 6,04E+02 | 6,23E-36 | 6,54E-34 |
| Xaf1 | 6,96E+00 | 7,30E+00 | 3,81E+03 | 6,99E-36 | 7,28E-34 |
| Rnf213 | 3,87E+00 | 1,06E+01 | 1,67E+03 | 7,77E-36 | 8,03E-34 |
| Trim12c | 2,34E+00 | 3,66E+00 | 5,98E+02 | 8,56E-36 | 8,78E-34 |
| Tent4a | 1,83E+00 | 5,38E+00 | 5,87E+02 | 1,52E-35 | 1,55E-33 |
| Trim30e,ps1 | 7,19E+00 | 1,06E+00 | 5,83E+02 | 1,83E-35 | 1,84E-33 |
| Trim26 | 1,74E+00 | 6,47E+00 | 5,82E+02 | 1,95E-35 | 1,95E-33 |
| H2,T22 | 2,08E+00 | 4,23E+00 | 5,81E+02 | 2,07E-35 | 2,06E-33 |

| | | | | | |
|-----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Unc93b1 | 2,52E+00 | 4,87E+00 | 8,60E+02 | 2,38E-35 | 2,36E-33 |
| Gm47126 | 4,92E+00 | 1,75E+00 | 5,75E+02 | 2,83E-35 | 2,78E-33 |
| H2,M3 | 2,39E+00 | 3,42E+00 | 5,69E+02 | 4,03E-35 | 3,92E-33 |
| Naa20 | 1,74E+00 | 5,85E+00 | 5,67E+02 | 4,50E-35 | 4,35E-33 |
| Psme2 | 1,80E+00 | 7,25E+00 | 5,67E+02 | 4,54E-35 | 4,35E-33 |
| Ascc3 | 1,74E+00 | 6,70E+00 | 5,66E+02 | 4,75E-35 | 4,53E-33 |
| Cyren | 1,84E+00 | 6,00E+00 | 5,64E+02 | 5,34E-35 | 5,05E-33 |
| Stoml1 | 1,80E+00 | 5,18E+00 | 5,50E+02 | 1,11E-34 | 1,04E-32 |
| AU020206 | 2,20E+00 | 3,89E+00 | 5,49E+02 | 1,21E-34 | 1,13E-32 |
| Ifna4 | 1,11E+01 | 1,00E+00 | 6,12E+02 | 1,34E-34 | 1,24E-32 |
| Gm11131 | 4,65E+00 | 4,40E+00 | 1,82E+03 | 1,49E-34 | 1,37E-32 |
| Gm8909 | 3,31E+00 | 2,70E+00 | 5,43E+02 | 1,66E-34 | 1,52E-32 |
| Elf1 | 1,64E+00 | 6,95E+00 | 5,43E+02 | 1,71E-34 | 1,55E-32 |
| A230050P20Rik | 2,66E+00 | 4,11E+00 | 7,67E+02 | 2,73E-34 | 2,46E-32 |
| Ccnd2 | 1,67E+00 | 6,44E+00 | 5,34E+02 | 2,85E-34 | 2,56E-32 |
| Car13 | 1,74E+00 | 5,16E+00 | 5,29E+02 | 3,66E-34 | 3,26E-32 |
| Atrip | 1,86E+00 | 5,98E+00 | 5,63E+02 | 4,59E-34 | 4,06E-32 |
| Usp42 | 1,68E+00 | 5,01E+00 | 5,18E+02 | 7,09E-34 | 6,23E-32 |
| Atm | 1,69E+00 | 7,16E+00 | 5,17E+02 | 7,50E-34 | 6,55E-32 |
| Cdca7l | 2,24E+00 | 3,58E+00 | 5,09E+02 | 1,23E-33 | 1,07E-31 |
| Casp7 | 1,66E+00 | 5,45E+00 | 5,02E+02 | 1,91E-33 | 1,65E-31 |
| Grn | 2,01E+00 | 8,43E+00 | 6,16E+02 | 1,95E-33 | 1,67E-31 |
| Mafk | 1,70E+00 | 5,59E+00 | 5,00E+02 | 2,14E-33 | 1,82E-31 |
| Trim5 | 2,37E+00 | 3,41E+00 | 4,98E+02 | 2,45E-33 | 2,08E-31 |
| Tlr3 | 3,93E+00 | 7,64E+00 | 1,78E+03 | 3,00E-33 | 2,52E-31 |
| Lgals8 | 1,59E+00 | 7,12E+00 | 4,94E+02 | 3,10E-33 | 2,59E-31 |
| Tor1aip1 | 1,60E+00 | 7,48E+00 | 4,93E+02 | 3,24E-33 | 2,69E-31 |
| Gm20663 | 1,07E+01 | 4,66E-01 | 5,36E+02 | 3,48E-33 | 2,87E-31 |
| Gm42917 | 3,02E+00 | 2,64E+00 | 4,91E+02 | 3,76E-33 | 3,09E-31 |
| Gm43068 | 8,82E+00 | 6,28E-01 | 5,09E+02 | 4,33E-33 | 3,53E-31 |
| Apof | 4,07E+00 | 1,94E+00 | 4,87E+02 | 4,73E-33 | 3,83E-31 |
| Gm8979 | 1,06E+01 | 4,05E-01 | 5,24E+02 | 6,93E-33 | 5,58E-31 |
| Ehd4 | 1,57E+00 | 6,07E+00 | 4,77E+02 | 8,95E-33 | 7,16E-31 |
| Pcgf5 | 1,63E+00 | 6,45E+00 | 4,76E+02 | 9,18E-33 | 7,30E-31 |
| Tgtp2 | 8,66E+00 | 4,82E-01 | 4,88E+02 | 1,55E-32 | 1,22E-30 |
| Asb13 | 1,64E+00 | 5,47E+00 | 4,64E+02 | 2,06E-32 | 1,62E-30 |
| Gm5970 | 8,77E+00 | 3,74E-01 | 4,79E+02 | 2,56E-32 | 2,01E-30 |
| X9930111J21Rik1 | 7,16E+00 | 1,02E+00 | 5,00E+02 | 2,60E-32 | 2,02E-30 |
| Flt4 | 1,92E+00 | 5,82E+00 | 5,85E+02 | 3,37E-32 | 2,61E-30 |
| Asah2 | 1,60E+00 | 6,44E+00 | 4,54E+02 | 3,84E-32 | 2,95E-30 |
| Fbn1 | 6,21E+00 | 5,60E-01 | 4,51E+02 | 4,64E-32 | 3,54E-30 |
| Cmtr1 | 1,53E+00 | 7,36E+00 | 4,50E+02 | 5,29E-32 | 4,02E-30 |
| Crybg1 | 1,63E+00 | 5,10E+00 | 4,49E+02 | 5,43E-32 | 4,11E-30 |
| Trim6 | 2,22E+00 | 4,72E+00 | 6,70E+02 | 5,59E-32 | 4,20E-30 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gm12216 | 2,83E+00 | 2,73E+00 | 4,47E+02 | 6,30E-32 | 4,71E-30 |
| Elmod2 | 1,68E+00 | 6,03E+00 | 4,69E+02 | 6,70E-32 | 4,98E-30 |
| Phf11c | 1,91E+00 | 4,13E+00 | 4,49E+02 | 1,19E-31 | 8,78E-30 |
| X4933412E12Rik | 2,13E+00 | 3,44E+00 | 4,34E+02 | 1,47E-31 | 1,08E-29 |
| Inpp1 | 2,59E+00 | 5,82E+00 | 9,36E+02 | 1,59E-31 | 1,16E-29 |
| Pnp2 | 2,62E+00 | 2,76E+00 | 4,33E+02 | 1,67E-31 | 1,21E-29 |
| Gm13822 | 4,33E+00 | 1,24E+00 | 4,30E+02 | 1,94E-31 | 1,41E-29 |
| Usp25 | 1,50E+00 | 7,44E+00 | 4,27E+02 | 2,43E-31 | 1,75E-29 |
| Pla1a | 1,49E+00 | 6,84E+00 | 4,24E+02 | 3,11E-31 | 2,23E-29 |
| Gm17234 | 3,08E+00 | 2,25E+00 | 4,15E+02 | 5,70E-31 | 4,06E-29 |
| Isg20 | 1,57E+00 | 7,79E+00 | 4,14E+02 | 6,43E-31 | 4,55E-29 |
| Apobec3 | 1,58E+00 | 5,39E+00 | 4,12E+02 | 7,29E-31 | 5,14E-29 |
| Rnasel | 3,10E+00 | 2,29E+00 | 3,99E+02 | 1,79E-30 | 1,26E-28 |
| Gm43126 | 1,78E+00 | 3,89E+00 | 3,99E+02 | 1,90E-30 | 1,32E-28 |
| Herc6 | 7,32E+00 | 8,36E+00 | 3,70E+03 | 2,48E-30 | 1,72E-28 |
| Gm10136 | 4,50E+00 | 1,30E+00 | 3,88E+02 | 4,18E-30 | 2,89E-28 |
| Zfp365 | 2,43E+00 | 2,80E+00 | 3,86E+02 | 5,10E-30 | 3,50E-28 |
| N4bp1 | 1,42E+00 | 6,45E+00 | 3,86E+02 | 5,11E-30 | 3,50E-28 |
| Gm45712 | 3,68E+00 | 1,62E+00 | 3,85E+02 | 5,38E-30 | 3,66E-28 |
| AW011738 | 3,64E+00 | 2,66E+00 | 5,68E+02 | 8,31E-30 | 5,62E-28 |
| Ccdc167 | 1,40E+00 | 6,85E+00 | 3,76E+02 | 1,04E-29 | 7,02E-28 |
| Naip6 | 2,15E+00 | 3,15E+00 | 3,75E+02 | 1,14E-29 | 7,66E-28 |
| Naip2 | 1,42E+00 | 5,57E+00 | 3,74E+02 | 1,25E-29 | 8,33E-28 |
| Clec2d | 1,40E+00 | 5,94E+00 | 3,71E+02 | 1,59E-29 | 1,05E-27 |
| Ptprh | 4,29E+00 | 1,68E+00 | 4,46E+02 | 1,82E-29 | 1,20E-27 |
| Gm18068 | 3,49E+00 | 3,82E+00 | 9,56E+02 | 1,91E-29 | 1,25E-27 |
| Ankfy1 | 1,37E+00 | 8,07E+00 | 3,64E+02 | 2,78E-29 | 1,82E-27 |
| Gm15701 | 5,09E+00 | 8,15E-01 | 3,60E+02 | 3,76E-29 | 2,44E-27 |
| Rnf114 | 1,36E+00 | 7,18E+00 | 3,59E+02 | 4,02E-29 | 2,60E-27 |
| Tbrg1 | 1,39E+00 | 7,38E+00 | 3,52E+02 | 7,37E-29 | 4,75E-27 |
| Arap2 | 1,37E+00 | 6,66E+00 | 3,51E+02 | 7,91E-29 | 5,07E-27 |
| Gm28043 | 1,34E+00 | 7,48E+00 | 3,51E+02 | 8,10E-29 | 5,17E-27 |
| Trim14 | 1,43E+00 | 6,01E+00 | 3,50E+02 | 8,64E-29 | 5,49E-27 |
| Dll1 | 3,15E+00 | 1,84E+00 | 3,44E+02 | 1,36E-28 | 8,63E-27 |
| G3bp2 | 1,36E+00 | 8,09E+00 | 3,39E+02 | 2,22E-28 | 1,39E-26 |
| Tent5a | 3,12E+00 | 5,34E+00 | 1,15E+03 | 2,61E-28 | 1,64E-26 |
| Erap1 | 1,40E+00 | 7,18E+00 | 3,37E+02 | 2,68E-28 | 1,67E-26 |
| Ifit2 | 8,72E+00 | 1,08E+01 | 4,17E+03 | 3,55E-28 | 2,20E-26 |
| Gm12186 | 4,27E+00 | 7,15E-01 | 3,32E+02 | 3,81E-28 | 2,35E-26 |
| Gm43196 | 3,96E+00 | 2,88E+00 | 7,16E+02 | 3,88E-28 | 2,38E-26 |
| Gm10271 | 2,13E+00 | 3,00E+00 | 3,31E+02 | 4,32E-28 | 2,65E-26 |
| Vwa5a | 1,38E+00 | 7,67E+00 | 3,30E+02 | 4,64E-28 | 2,83E-26 |
| X9230109A22Rik | 4,58E+00 | 6,40E-01 | 3,28E+02 | 5,36E-28 | 3,25E-26 |
| Nampt | 1,50E+00 | 7,91E+00 | 3,64E+02 | 6,34E-28 | 3,83E-26 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Cenpj | 1,43E+00 | 4,35E+00 | 3,24E+02 | 7,69E-28 | 4,63E-26 |
| Tapbpl | 2,36E+00 | 5,21E+00 | 7,30E+02 | 9,80E-28 | 5,87E-26 |
| Ifi27l2b | 3,09E+00 | 1,81E+00 | 3,16E+02 | 1,59E-27 | 9,46E-26 |
| Rnf19b | 1,51E+00 | 4,31E+00 | 3,12E+02 | 2,28E-27 | 1,35E-25 |
| Il12rb1 | 4,07E+00 | 9,87E-01 | 3,12E+02 | 2,29E-27 | 1,35E-25 |
| Adamts6 | 1,82E+00 | 4,98E+00 | 4,72E+02 | 2,78E-27 | 1,63E-25 |
| Olf1372,ps1 | 2,25E+00 | 6,41E+00 | 7,10E+02 | 2,97E-27 | 1,74E-25 |
| Pla2g4a | 2,02E+00 | 2,89E+00 | 3,08E+02 | 3,25E-27 | 1,90E-25 |
| Arhgap45 | 1,76E+00 | 3,41E+00 | 3,07E+02 | 3,83E-27 | 2,22E-25 |
| Nsmaf | 1,26E+00 | 5,31E+00 | 3,06E+02 | 4,10E-27 | 2,37E-25 |
| Usb1 | 1,29E+00 | 5,13E+00 | 3,03E+02 | 5,20E-27 | 3,00E-25 |
| Zcchc2 | 1,22E+00 | 6,44E+00 | 3,01E+02 | 6,58E-27 | 3,77E-25 |
| Gm17017 | 3,68E+00 | 1,31E+00 | 3,00E+02 | 6,83E-27 | 3,90E-25 |
| Axl | 1,35E+00 | 9,64E+00 | 2,99E+02 | 7,52E-27 | 4,27E-25 |
| Eef1akmt4 | 1,99E+00 | 3,29E+00 | 3,26E+02 | 7,99E-27 | 4,52E-25 |
| H2,Q1 | 3,41E+00 | 2,12E+00 | 3,68E+02 | 1,02E-26 | 5,75E-25 |
| Tcf4 | 1,30E+00 | 4,83E+00 | 2,92E+02 | 1,54E-26 | 8,64E-25 |
| Prkce | 1,52E+00 | 3,69E+00 | 2,89E+02 | 1,97E-26 | 1,10E-24 |
| Rbms2 | 1,24E+00 | 5,64E+00 | 2,86E+02 | 2,64E-26 | 1,47E-24 |
| Cox18 | 1,26E+00 | 4,66E+00 | 2,86E+02 | 2,69E-26 | 1,49E-24 |
| Serpinb9b | 1,33E+00 | 5,00E+00 | 2,86E+02 | 2,82E-26 | 1,56E-24 |
| Rfx5 | 1,32E+00 | 4,90E+00 | 2,85E+02 | 2,90E-26 | 1,59E-24 |
| Gm15856 | 3,60E+00 | 1,05E+00 | 2,84E+02 | 3,16E-26 | 1,73E-24 |
| Ly6c1 | 4,84E+00 | 1,45E+00 | 4,46E+02 | 3,24E-26 | 1,77E-24 |
| Vamp1 | 1,27E+00 | 5,90E+00 | 2,84E+02 | 3,42E-26 | 1,86E-24 |
| X1700126G02Rik | 1,41E+00 | 8,23E+00 | 3,20E+02 | 3,69E-26 | 2,00E-24 |
| Trex1 | 2,92E+00 | 5,52E+00 | 1,01E+03 | 4,48E-26 | 2,41E-24 |
| Serping1 | 3,02E+00 | 2,18E+00 | 3,21E+02 | 4,55E-26 | 2,44E-24 |
| Gm44075 | 3,57E+00 | 1,16E+00 | 2,80E+02 | 5,10E-26 | 2,73E-24 |
| Mocos | 1,31E+00 | 4,56E+00 | 2,79E+02 | 5,35E-26 | 2,85E-24 |
| Skap1 | 4,25E+00 | 5,43E-01 | 2,79E+02 | 5,50E-26 | 2,92E-24 |
| Nudt13 | 1,27E+00 | 4,67E+00 | 2,79E+02 | 5,62E-26 | 2,97E-24 |
| Gm20478 | 3,03E+00 | 2,07E+00 | 3,02E+02 | 8,56E-26 | 4,51E-24 |
| Cntnap5a | 1,43E+00 | 3,99E+00 | 2,74E+02 | 9,42E-26 | 4,94E-24 |
| H2,Q7 | 3,12E+00 | 3,12E+00 | 5,61E+02 | 9,74E-26 | 5,09E-24 |
| Slfn5 | 1,09E+01 | 8,77E-01 | 5,16E+02 | 1,33E-25 | 6,92E-24 |
| Enpp5 | 1,19E+00 | 6,69E+00 | 2,69E+02 | 1,44E-25 | 7,45E-24 |
| Akt3 | 1,19E+00 | 6,65E+00 | 2,68E+02 | 1,66E-25 | 8,55E-24 |
| Ogfrl1 | 1,40E+00 | 4,26E+00 | 2,68E+02 | 1,69E-25 | 8,69E-24 |
| Rhoc | 1,17E+00 | 6,57E+00 | 2,67E+02 | 1,85E-25 | 9,50E-24 |
| Tut7 | 1,16E+00 | 7,84E+00 | 2,66E+02 | 2,04E-25 | 1,04E-23 |
| Plekha4 | 2,14E+00 | 2,72E+00 | 2,64E+02 | 2,38E-25 | 1,21E-23 |
| Gm15821 | 4,62E+00 | 4,89E+00 | 1,69E+03 | 3,15E-25 | 1,60E-23 |
| Gch1 | 1,23E+00 | 6,09E+00 | 2,61E+02 | 4,19E-25 | 2,11E-23 |

| | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Sftpd | 6,58E+00 | 4,10E+00 | 1,96E+03 | 6,00E-25 | 3,02E-23 |
| B230398E01Rik | 1,39E+00 | 4,05E+00 | 2,55E+02 | 6,53E-25 | 3,27E-23 |
| Pla2g16 | 1,21E+00 | 4,61E+00 | 2,55E+02 | 6,60E-25 | 3,29E-23 |
| Plgrkt | 1,11E+00 | 6,27E+00 | 2,53E+02 | 8,37E-25 | 4,16E-23 |
| March5 | 1,27E+00 | 4,62E+00 | 2,49E+02 | 1,28E-24 | 6,34E-23 |
| Fbxw17 | 3,01E+00 | 4,45E+00 | 9,04E+02 | 1,82E-24 | 9,00E-23 |
| Ifi44 | 8,31E+00 | 7,82E+00 | 3,62E+03 | 2,85E-24 | 1,40E-22 |
| Napsa | 1,18E+00 | 5,21E+00 | 2,39E+02 | 3,74E-24 | 1,83E-22 |
| Lima1 | 1,10E+00 | 6,02E+00 | 2,38E+02 | 4,00E-24 | 1,95E-22 |
| Gm15396 | 1,18E+00 | 5,20E+00 | 2,37E+02 | 4,50E-24 | 2,19E-22 |
| Ap3m2 | 1,24E+00 | 4,68E+00 | 2,37E+02 | 4,60E-24 | 2,23E-22 |
| Taok3 | 1,08E+00 | 5,84E+00 | 2,36E+02 | 5,18E-24 | 2,51E-22 |
| Car2 | 1,36E+00 | 3,93E+00 | 2,34E+02 | 6,62E-24 | 3,19E-22 |
| Triobp | 1,16E+00 | 5,20E+00 | 2,32E+02 | 7,99E-24 | 3,84E-22 |
| Gcnt2 | 1,29E+00 | 6,37E+00 | 2,75E+02 | 8,03E-24 | 3,84E-22 |
| Ifi208 | 8,52E+00 | 9,56E-01 | 4,88E+02 | 1,05E-23 | 5,00E-22 |
| Rrbp1 | 1,12E+00 | 8,81E+00 | 2,30E+02 | 1,06E-23 | 5,03E-22 |
| Hist1h1d | 2,04E+00 | 2,64E+00 | 2,30E+02 | 1,08E-23 | 5,09E-22 |
| Socs1 | 5,82E+00 | 1,11E+00 | 3,73E+02 | 1,23E-23 | 5,78E-22 |
| Abi3bp | 3,36E+00 | 6,38E-01 | 2,27E+02 | 1,42E-23 | 6,66E-22 |
| Etohd2 | 1,09E+00 | 5,25E+00 | 2,27E+02 | 1,45E-23 | 6,77E-22 |
| Vcpip1 | 1,12E+00 | 7,23E+00 | 2,25E+02 | 1,80E-23 | 8,39E-22 |
| Ppa1 | 1,06E+00 | 5,85E+00 | 2,25E+02 | 1,96E-23 | 9,11E-22 |
| Gm19684 | 3,51E+00 | 6,61E-01 | 2,24E+02 | 2,06E-23 | 9,53E-22 |
| Ccdc6 | 1,06E+00 | 6,21E+00 | 2,22E+02 | 2,72E-23 | 1,26E-21 |
| Gm8739 | 2,99E+00 | 4,48E+00 | 8,78E+02 | 3,32E-23 | 1,53E-21 |
| Naip5 | 2,32E+00 | 1,89E+00 | 2,20E+02 | 3,45E-23 | 1,58E-21 |
| Casp2 | 1,07E+00 | 5,80E+00 | 2,20E+02 | 3,45E-23 | 1,58E-21 |
| Gm10865 | 1,23E+00 | 4,23E+00 | 2,19E+02 | 4,04E-23 | 1,84E-21 |
| Apol7a | 2,64E+00 | 3,63E+00 | 5,46E+02 | 4,10E-23 | 1,86E-21 |
| Gm10499 | 2,30E+00 | 1,94E+00 | 2,17E+02 | 4,70E-23 | 2,13E-21 |
| B230307C23Rik | 1,68E+00 | 4,87E+00 | 3,84E+02 | 4,71E-23 | 2,13E-21 |
| Vars | 1,10E+00 | 7,39E+00 | 2,16E+02 | 5,31E-23 | 2,39E-21 |
| Usp12 | 1,03E+00 | 5,88E+00 | 2,16E+02 | 5,37E-23 | 2,41E-21 |
| Phc3 | 1,28E+00 | 7,15E+00 | 2,65E+02 | 6,42E-23 | 2,87E-21 |
| Etnk1 | 1,45E+00 | 8,68E+00 | 3,13E+02 | 6,82E-23 | 3,03E-21 |
| Grid2 | 2,87E+00 | 1,32E+00 | 2,13E+02 | 7,88E-23 | 3,50E-21 |
| Pttg1 | 2,38E+00 | 1,91E+00 | 2,12E+02 | 8,69E-23 | 3,84E-21 |
| Gm17058 | 1,06E+00 | 5,52E+00 | 2,12E+02 | 9,10E-23 | 4,01E-21 |
| Tasor2 | 1,07E+00 | 6,70E+00 | 2,11E+02 | 1,00E-22 | 4,40E-21 |
| Wdfy1 | 1,02E+00 | 6,38E+00 | 2,11E+02 | 1,04E-22 | 4,56E-21 |
| Ly6e | 2,02E+00 | 9,45E+00 | 5,15E+02 | 1,24E-22 | 5,42E-21 |
| Gm7160 | 1,28E+00 | 3,91E+00 | 2,09E+02 | 1,37E-22 | 5,95E-21 |
| C130026I21Rik | 3,12E+00 | 2,18E+00 | 3,21E+02 | 1,38E-22 | 6,00E-21 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Tmem192 | 1,11E+00 | 4,58E+00 | 2,08E+02 | 1,54E-22 | 6,65E-21 |
| Zdhhc18 | 1,24E+00 | 4,09E+00 | 2,05E+02 | 2,17E-22 | 9,34E-21 |
| Upp1 | 2,32E+00 | 2,56E+00 | 2,58E+02 | 2,42E-22 | 1,04E-20 |
| Emp2 | 1,49E+00 | 3,19E+00 | 2,04E+02 | 2,54E-22 | 1,09E-20 |
| Lmo2 | 6,09E+00 | 5,59E-01 | 3,45E+02 | 3,01E-22 | 1,29E-20 |
| Fer | 1,04E+00 | 4,94E+00 | 2,00E+02 | 4,05E-22 | 1,72E-20 |
| Optn | 1,34E+00 | 6,28E+00 | 2,84E+02 | 4,06E-22 | 1,72E-20 |
| Pigr | 2,65E+00 | 1,33E+00 | 2,00E+02 | 4,22E-22 | 1,78E-20 |
| Gm26637 | 1,95E+00 | 2,40E+00 | 1,98E+02 | 5,18E-22 | 2,19E-20 |
| Smpdl3a | 1,42E+00 | 3,33E+00 | 1,96E+02 | 6,78E-22 | 2,85E-20 |
| Gm26582 | 1,42E+00 | 7,61E+00 | 3,04E+02 | 7,06E-22 | 2,96E-20 |
| Trim56 | 1,00E+00 | 7,11E+00 | 1,95E+02 | 7,63E-22 | 3,19E-20 |
| Apol10b | 4,26E+00 | 2,82E+00 | 6,64E+02 | 7,86E-22 | 3,27E-20 |
| X0610043K17Rik | 2,42E+00 | 1,50E+00 | 1,95E+02 | 8,08E-22 | 3,35E-20 |
| D530033B14Rik | 1,04E+00 | 6,27E+00 | 1,95E+02 | 8,38E-22 | 3,47E-20 |
| Gm49354 | 9,91E-01 | 6,10E+00 | 1,93E+02 | 1,03E-21 | 4,27E-20 |
| Fndc3a | 1,18E+00 | 7,16E+00 | 2,28E+02 | 1,22E-21 | 5,02E-20 |
| Pxk | 9,90E-01 | 7,23E+00 | 1,91E+02 | 1,42E-21 | 5,84E-20 |
| Ttc39b | 1,05E+00 | 4,93E+00 | 1,90E+02 | 1,65E-21 | 6,73E-20 |
| Tor1aip2 | 9,95E-01 | 9,38E+00 | 1,89E+02 | 1,80E-21 | 7,33E-20 |
| X1600014C10Rik | 1,02E+00 | 6,37E+00 | 1,88E+02 | 2,00E-21 | 8,12E-20 |
| Gm43069 | 2,67E+00 | 4,57E+00 | 7,18E+02 | 2,71E-21 | 1,10E-19 |
| Arid5a | 3,70E+00 | 2,73E+00 | 5,00E+02 | 2,90E-21 | 1,17E-19 |
| Rad51 | 1,03E+00 | 5,59E+00 | 1,85E+02 | 3,09E-21 | 1,25E-19 |
| Klf4 | 1,28E+00 | 3,76E+00 | 1,84E+02 | 3,57E-21 | 1,43E-19 |
| Ccdc25 | 9,87E-01 | 5,40E+00 | 1,83E+02 | 3,85E-21 | 1,54E-19 |
| Rnf139 | 1,00E+00 | 6,75E+00 | 1,83E+02 | 3,87E-21 | 1,55E-19 |
| Myd88 | 1,63E+00 | 5,06E+00 | 3,57E+02 | 4,15E-21 | 1,65E-19 |
| Vps54 | 1,06E+00 | 6,99E+00 | 1,90E+02 | 4,28E-21 | 1,70E-19 |
| Zfp296 | 2,18E+00 | 1,91E+00 | 1,82E+02 | 4,64E-21 | 1,83E-19 |
| Rmdn3 | 1,02E+00 | 5,98E+00 | 1,82E+02 | 4,86E-21 | 1,91E-19 |
| Ilrun | 9,67E-01 | 7,77E+00 | 1,81E+02 | 5,34E-21 | 2,09E-19 |
| Il18 | 1,49E+00 | 3,05E+00 | 1,80E+02 | 5,77E-21 | 2,26E-19 |
| Sertad4 | 1,28E+00 | 3,65E+00 | 1,75E+02 | 1,30E-20 | 5,06E-19 |
| Ano2 | 3,39E+00 | 5,66E+00 | 1,11E+03 | 1,32E-20 | 5,12E-19 |
| Rfc3 | 1,52E+00 | 2,91E+00 | 1,74E+02 | 1,48E-20 | 5,72E-19 |
| Tmem209 | 9,49E-01 | 6,32E+00 | 1,73E+02 | 1,65E-20 | 6,36E-19 |
| Irf2 | 9,88E-01 | 5,70E+00 | 1,72E+02 | 1,89E-20 | 7,26E-19 |
| Efhb | 2,74E+00 | 9,15E-01 | 1,71E+02 | 2,11E-20 | 8,07E-19 |
| Pon3 | 9,50E-01 | 5,47E+00 | 1,71E+02 | 2,17E-20 | 8,29E-19 |
| Sgms2 | 2,07E+00 | 1,94E+00 | 1,70E+02 | 2,38E-20 | 9,03E-19 |
| Tmem67 | 1,20E+00 | 3,59E+00 | 1,68E+02 | 3,36E-20 | 1,27E-18 |
| Cd47 | 1,82E+00 | 8,02E+00 | 4,27E+02 | 3,68E-20 | 1,38E-18 |
| A730081D07Rik | 1,30E+00 | 5,93E+00 | 2,60E+02 | 4,59E-20 | 1,72E-18 |

| | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Anxa10 | 3,94E+00 | 2,34E-01 | 2,23E+02 | 4,86E-20 | 1,82E-18 |
| Mir6385 | 2,32E+00 | 1,34E+00 | 1,64E+02 | 5,75E-20 | 2,14E-18 |
| Pgap2 | 9,39E-01 | 5,01E+00 | 1,64E+02 | 6,04E-20 | 2,24E-18 |
| Rnf14 | 1,05E+00 | 7,41E+00 | 1,81E+02 | 7,27E-20 | 2,70E-18 |
| Nemp1 | 9,97E-01 | 4,24E+00 | 1,62E+02 | 8,02E-20 | 2,96E-18 |
| Gm28052 | 8,91E-01 | 6,20E+00 | 1,62E+02 | 8,30E-20 | 3,06E-18 |
| Parp3 | 9,47E-01 | 5,28E+00 | 1,62E+02 | 8,53E-20 | 3,14E-18 |
| BC051226 | 2,20E+00 | 1,58E+00 | 1,61E+02 | 9,47E-20 | 3,47E-18 |
| Gm17193 | 2,13E+00 | 1,68E+00 | 1,60E+02 | 1,15E-19 | 4,22E-18 |
| Gm49333 | 1,77E+00 | 3,44E+00 | 2,56E+02 | 1,60E-19 | 5,82E-18 |
| Aim2 | 3,26E+00 | 5,26E-01 | 1,82E+02 | 1,65E-19 | 5,97E-18 |
| Gm6904 | 2,73E+00 | 8,27E-01 | 1,57E+02 | 1,72E-19 | 6,22E-18 |
| Myc | 9,25E-01 | 6,19E+00 | 1,56E+02 | 2,08E-19 | 7,52E-18 |
| Naa25 | 9,13E-01 | 6,44E+00 | 1,56E+02 | 2,12E-19 | 7,63E-18 |
| A630089N07Rik | 1,39E+00 | 5,63E+00 | 2,82E+02 | 2,36E-19 | 8,45E-18 |
| Akr1b3 | 9,52E-01 | 5,03E+00 | 1,55E+02 | 2,47E-19 | 8,83E-18 |
| Gm14546 | 9,51E-01 | 5,03E+00 | 1,54E+02 | 2,64E-19 | 9,41E-18 |
| Heatr1 | 8,91E-01 | 6,00E+00 | 1,54E+02 | 2,78E-19 | 9,88E-18 |
| Stambpl1 | 9,41E-01 | 4,77E+00 | 1,53E+02 | 3,21E-19 | 1,14E-17 |
| Phc2 | 8,99E-01 | 5,53E+00 | 1,53E+02 | 3,44E-19 | 1,22E-17 |
| Gm6548 | 2,22E+00 | 4,21E+00 | 4,62E+02 | 3,47E-19 | 1,22E-17 |
| F11 | 1,73E+00 | 2,25E+00 | 1,53E+02 | 3,47E-19 | 1,22E-17 |
| Col9a3 | 1,81E+00 | 2,22E+00 | 1,53E+02 | 3,50E-19 | 1,23E-17 |
| Zup1 | 2,70E+00 | 5,40E+00 | 7,42E+02 | 5,02E-19 | 1,76E-17 |
| Sptlc2 | 8,56E-01 | 7,14E+00 | 1,49E+02 | 6,64E-19 | 2,31E-17 |
| Lama3 | 2,26E+00 | 1,23E+00 | 1,48E+02 | 7,78E-19 | 2,70E-17 |
| Ifi204 | 6,81E+00 | 8,23E+00 | 2,44E+03 | 8,43E-19 | 2,92E-17 |
| Fnbp4 | 8,54E-01 | 6,82E+00 | 1,47E+02 | 8,50E-19 | 2,93E-17 |
| Pold3 | 8,47E-01 | 5,45E+00 | 1,45E+02 | 1,15E-18 | 3,95E-17 |
| Gm45698 | 1,57E+00 | 2,63E+00 | 1,45E+02 | 1,22E-18 | 4,19E-17 |
| Rab5c | 8,59E-01 | 7,62E+00 | 1,44E+02 | 1,45E-18 | 4,95E-17 |
| Gca | 1,08E+00 | 5,31E+00 | 1,80E+02 | 1,54E-18 | 5,24E-17 |
| Ppp1r12a | 8,77E-01 | 8,23E+00 | 1,43E+02 | 1,63E-18 | 5,54E-17 |
| Zfhx4 | 1,02E+00 | 6,22E+00 | 1,71E+02 | 1,76E-18 | 5,95E-17 |
| Gdap10 | 1,39E+00 | 2,79E+00 | 1,41E+02 | 2,30E-18 | 7,76E-17 |
| Nub1 | 8,73E-01 | 7,91E+00 | 1,41E+02 | 2,38E-18 | 8,02E-17 |
| Plekha7 | 9,97E-01 | 6,51E+00 | 1,65E+02 | 2,39E-18 | 8,03E-17 |
| Esyt1 | 9,06E-01 | 4,69E+00 | 1,38E+02 | 3,65E-18 | 1,22E-16 |
| Lrrc51 | 9,05E-01 | 5,01E+00 | 1,37E+02 | 4,16E-18 | 1,39E-16 |
| Gsdmd | 1,45E+00 | 7,22E+00 | 2,88E+02 | 4,28E-18 | 1,42E-16 |
| Kat2a | 9,38E-01 | 5,17E+00 | 1,43E+02 | 4,44E-18 | 1,47E-16 |
| Chic1 | 1,39E+00 | 3,46E+00 | 1,73E+02 | 4,94E-18 | 1,63E-16 |
| Hip1r | 8,30E-01 | 7,03E+00 | 1,36E+02 | 5,68E-18 | 1,88E-16 |
| Sppl2a | 1,21E+00 | 7,63E+00 | 2,17E+02 | 6,52E-18 | 2,15E-16 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Mrpl27 | 9,04E-01 | 4,44E+00 | 1,33E+02 | 8,24E-18 | 2,71E-16 |
| Msn | 8,24E-01 | 7,79E+00 | 1,33E+02 | 8,61E-18 | 2,82E-16 |
| E230025N22Rik | 1,81E+00 | 2,12E+00 | 1,33E+02 | 9,24E-18 | 3,02E-16 |
| Gm22728 | 1,29E+00 | 2,91E+00 | 1,31E+02 | 1,23E-17 | 4,00E-16 |
| Zfpm2 | 2,41E+00 | 9,74E-01 | 1,31E+02 | 1,30E-17 | 4,18E-16 |
| Capn5 | 8,25E-01 | 6,00E+00 | 1,31E+02 | 1,35E-17 | 4,35E-16 |
| Trmt1l | 8,13E-01 | 6,17E+00 | 1,30E+02 | 1,39E-17 | 4,48E-16 |
| Rnpep | 8,25E-01 | 5,63E+00 | 1,30E+02 | 1,45E-17 | 4,64E-16 |
| X2610002M06Rik | 9,02E-01 | 4,71E+00 | 1,30E+02 | 1,52E-17 | 4,86E-16 |
| Dnah11 | 2,05E+00 | 1,42E+00 | 1,30E+02 | 1,52E-17 | 4,86E-16 |
| Tmco4 | 1,05E+00 | 3,49E+00 | 1,30E+02 | 1,55E-17 | 4,95E-16 |
| Kdelc2 | 8,49E-01 | 4,58E+00 | 1,30E+02 | 1,56E-17 | 4,97E-16 |
| Jade2 | 8,43E-01 | 6,61E+00 | 1,30E+02 | 1,57E-17 | 4,98E-16 |
| Slc25a28 | 8,34E-01 | 6,03E+00 | 1,30E+02 | 1,58E-17 | 5,01E-16 |
| Hsd11b1 | 2,07E+00 | 1,27E+00 | 1,29E+02 | 1,68E-17 | 5,30E-16 |
| H2,Q6 | 3,97E+00 | 4,15E+00 | 9,15E+02 | 1,87E-17 | 5,86E-16 |
| Bbx | 8,29E-01 | 6,66E+00 | 1,29E+02 | 1,92E-17 | 6,01E-16 |
| Iqgap2 | 9,95E-01 | 3,84E+00 | 1,29E+02 | 1,94E-17 | 6,06E-16 |
| Atp1b3 | 8,08E-01 | 6,45E+00 | 1,28E+02 | 2,06E-17 | 6,40E-16 |
| Gcnt1 | 8,37E-01 | 4,93E+00 | 1,27E+02 | 2,53E-17 | 7,86E-16 |
| Gm44250 | 8,04E-01 | 5,83E+00 | 1,26E+02 | 3,02E-17 | 9,33E-16 |
| Il1rap | 1,18E+00 | 3,28E+00 | 1,25E+02 | 3,61E-17 | 1,11E-15 |
| Npc2 | 8,44E-01 | 8,19E+00 | 1,25E+02 | 3,69E-17 | 1,13E-15 |
| Resf1 | 8,21E-01 | 7,02E+00 | 1,24E+02 | 4,14E-17 | 1,26E-15 |
| Capza2 | 8,32E-01 | 8,58E+00 | 1,24E+02 | 4,31E-17 | 1,31E-15 |
| Fam84b | 7,97E-01 | 5,63E+00 | 1,24E+02 | 4,37E-17 | 1,33E-15 |
| Isoc1 | 8,12E-01 | 5,96E+00 | 1,24E+02 | 4,63E-17 | 1,41E-15 |
| Specc1 | 8,19E-01 | 5,88E+00 | 1,23E+02 | 5,07E-17 | 1,53E-15 |
| Efcab14 | 7,84E-01 | 6,87E+00 | 1,23E+02 | 5,27E-17 | 1,59E-15 |
| Ddx24 | 7,96E-01 | 6,50E+00 | 1,23E+02 | 5,47E-17 | 1,64E-15 |
| X4930453N24Rik | 8,24E-01 | 4,73E+00 | 1,23E+02 | 5,54E-17 | 1,66E-15 |
| Azi2 | 7,86E-01 | 7,55E+00 | 1,21E+02 | 7,22E-17 | 2,16E-15 |
| Gm26648 | 9,01E-01 | 6,88E+00 | 1,36E+02 | 8,71E-17 | 2,60E-15 |
| Cdh17 | 8,14E-01 | 5,67E+00 | 1,20E+02 | 9,09E-17 | 2,71E-15 |
| Adgrg2 | 7,94E-01 | 5,77E+00 | 1,19E+02 | 9,96E-17 | 2,96E-15 |
| Grina | 9,08E-01 | 7,29E+00 | 1,36E+02 | 1,04E-16 | 3,09E-15 |
| Smg7 | 7,69E-01 | 7,02E+00 | 1,19E+02 | 1,12E-16 | 3,31E-15 |
| Ddx60 | 1,06E+01 | 6,23E+00 | 2,71E+03 | 1,30E-16 | 3,82E-15 |
| Xrn1 | 7,87E-01 | 6,86E+00 | 1,18E+02 | 1,37E-16 | 4,03E-15 |
| Wdtdc1 | 8,11E-01 | 5,11E+00 | 1,18E+02 | 1,37E-16 | 4,03E-15 |
| X4930551O13Rik | 1,32E+00 | 2,76E+00 | 1,18E+02 | 1,41E-16 | 4,14E-15 |
| Ubc | 8,34E-01 | 5,01E+00 | 1,17E+02 | 1,46E-16 | 4,27E-15 |
| Gm42047 | 1,06E+00 | 3,45E+00 | 1,17E+02 | 1,46E-16 | 4,27E-15 |
| Pi4k2a | 7,56E-01 | 6,61E+00 | 1,17E+02 | 1,59E-16 | 4,63E-15 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Laptm4a | 7,69E-01 | 8,32E+00 | 1,17E+02 | 1,69E-16 | 4,89E-15 |
| mt,Rnr1 | 2,69E+00 | 9,87E+00 | 6,41E+02 | 1,73E-16 | 4,99E-15 |
| ldnk | 7,76E-01 | 5,21E+00 | 1,16E+02 | 1,84E-16 | 5,30E-15 |
| Fbxo42 | 8,48E-01 | 4,65E+00 | 1,16E+02 | 2,08E-16 | 5,98E-15 |
| D5Ertd579e | 7,77E-01 | 7,89E+00 | 1,15E+02 | 2,18E-16 | 6,24E-15 |
| Epsti1 | 7,67E+00 | 1,35E+00 | 4,39E+02 | 2,26E-16 | 6,45E-15 |
| Ifi205 | 8,43E+00 | 2,30E+00 | 6,88E+02 | 2,66E-16 | 7,56E-15 |
| Gm42936 | 7,66E-01 | 6,97E+00 | 1,14E+02 | 2,68E-16 | 7,62E-15 |
| Keap1 | 7,68E-01 | 6,76E+00 | 1,14E+02 | 2,87E-16 | 8,13E-15 |
| Aftph | 7,72E-01 | 7,71E+00 | 1,14E+02 | 2,88E-16 | 8,14E-15 |
| E130102H24Rik | 1,17E+00 | 2,97E+00 | 1,14E+02 | 3,06E-16 | 8,62E-15 |
| Dnajc10 | 8,13E-01 | 7,92E+00 | 1,13E+02 | 3,07E-16 | 8,63E-15 |
| Smim3 | 8,45E-01 | 4,34E+00 | 1,13E+02 | 3,14E-16 | 8,82E-15 |
| Tbc1d8 | 7,74E-01 | 5,19E+00 | 1,12E+02 | 3,94E-16 | 1,10E-14 |
| Selenow | 7,65E-01 | 6,90E+00 | 1,11E+02 | 4,52E-16 | 1,26E-14 |
| X4930570N18Rik | 2,16E+00 | 4,56E-01 | 1,11E+02 | 4,95E-16 | 1,38E-14 |
| St6galnac4 | 1,62E+00 | 1,87E+00 | 1,10E+02 | 5,77E-16 | 1,59E-14 |
| Nedd9 | 7,55E-01 | 5,52E+00 | 1,10E+02 | 6,53E-16 | 1,79E-14 |
| Nlrc5 | 6,91E+00 | 5,50E+00 | 1,92E+03 | 7,25E-16 | 1,97E-14 |
| Psmf1 | 7,71E-01 | 5,61E+00 | 1,09E+02 | 7,34E-16 | 1,99E-14 |
| Pik3ip1 | 8,03E-01 | 5,13E+00 | 1,08E+02 | 8,62E-16 | 2,34E-14 |
| Leprotl1 | 7,85E-01 | 5,23E+00 | 1,08E+02 | 8,65E-16 | 2,34E-14 |
| Clcn5 | 7,26E-01 | 5,94E+00 | 1,08E+02 | 8,91E-16 | 2,41E-14 |
| Tatdn1 | 7,58E-01 | 7,07E+00 | 1,08E+02 | 9,76E-16 | 2,63E-14 |
| Cutc | 8,04E-01 | 4,87E+00 | 1,07E+02 | 1,12E-15 | 3,01E-14 |
| Wars | 7,88E-01 | 5,43E+00 | 1,07E+02 | 1,18E-15 | 3,16E-14 |
| Gnl1 | 7,57E-01 | 4,84E+00 | 1,06E+02 | 1,22E-15 | 3,27E-14 |
| Slfn9 | 6,24E+00 | 4,99E+00 | 1,63E+03 | 1,39E-15 | 3,70E-14 |
| Brd2 | 7,12E-01 | 7,10E+00 | 1,05E+02 | 1,53E-15 | 4,04E-14 |
| Agrn | 7,66E-01 | 9,40E+00 | 1,05E+02 | 1,70E-15 | 4,50E-14 |
| Dcbld1 | 8,14E-01 | 4,39E+00 | 1,04E+02 | 1,89E-15 | 4,98E-14 |
| Lamp2 | 8,14E-01 | 9,96E+00 | 1,05E+02 | 1,92E-15 | 5,04E-14 |
| Pmepa1 | 7,77E-01 | 4,52E+00 | 1,04E+02 | 2,11E-15 | 5,54E-14 |
| Dbnl | 7,17E-01 | 6,60E+00 | 1,03E+02 | 2,30E-15 | 6,00E-14 |
| Wdr43 | 7,46E-01 | 6,78E+00 | 1,03E+02 | 2,54E-15 | 6,61E-14 |
| Ifi209 | 9,47E+00 | 1,13E+00 | 4,08E+02 | 2,65E-15 | 6,90E-14 |
| Ubr4 | 7,56E-01 | 8,18E+00 | 1,02E+02 | 2,90E-15 | 7,53E-14 |
| Gm49721 | 1,40E+00 | 2,28E+00 | 1,02E+02 | 3,24E-15 | 8,38E-14 |
| Dtx4 | 7,15E-01 | 5,96E+00 | 1,01E+02 | 3,41E-15 | 8,80E-14 |
| Gm16754 | 7,27E-01 | 6,25E+00 | 1,01E+02 | 3,43E-15 | 8,84E-14 |
| Whamm | 1,25E+00 | 6,04E+00 | 2,10E+02 | 4,05E-15 | 1,03E-13 |
| Plekhf2 | 7,96E-01 | 4,30E+00 | 1,00E+02 | 4,19E-15 | 1,07E-13 |
| M6pr | 7,03E-01 | 8,09E+00 | 1,00E+02 | 4,40E-15 | 1,12E-13 |
| Wfdc2 | 7,52E-01 | 5,32E+00 | 1,00E+02 | 4,44E-15 | 1,12E-13 |

| | | | | | |
|---------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Rnaset2b | 1,40E+00 | 2,28E+00 | 1,00E+02 | 4,46E-15 | 1,12E-13 |
| Dapp1 | 1,18E+00 | 2,93E+00 | 9,97E+01 | 4,82E-15 | 1,21E-13 |
| Crim1 | 7,52E-01 | 5,38E+00 | 9,93E+01 | 5,17E-15 | 1,30E-13 |
| F530104D19Rik | 1,61E+00 | 1,75E+00 | 9,93E+01 | 5,20E-15 | 1,30E-13 |
| Mrpl30 | 7,16E-01 | 6,88E+00 | 9,89E+01 | 5,59E-15 | 1,39E-13 |
| Gm15241 | 8,05E-01 | 4,72E+00 | 1,01E+02 | 5,99E-15 | 1,49E-13 |
| Gm18445 | 8,50E+00 | 1,53E+00 | 4,56E+02 | 6,77E-15 | 1,68E-13 |
| Cenpl | 1,01E+00 | 3,17E+00 | 9,80E+01 | 6,84E-15 | 1,70E-13 |
| Sec22a | 7,60E-01 | 4,75E+00 | 9,76E+01 | 7,33E-15 | 1,81E-13 |
| Il18bp | 3,59E+00 | 5,15E+00 | 8,68E+02 | 8,01E-15 | 1,97E-13 |
| Xrn2 | 7,08E-01 | 7,47E+00 | 9,72E+01 | 8,05E-15 | 1,98E-13 |
| Minpp1 | 6,91E-01 | 5,91E+00 | 9,69E+01 | 8,54E-15 | 2,09E-13 |
| Tmem229b | 1,75E+00 | 2,01E+00 | 1,13E+02 | 9,11E-15 | 2,23E-13 |
| Gm36099 | 1,30E+00 | 2,50E+00 | 9,63E+01 | 9,62E-15 | 2,35E-13 |
| Platr22 | 1,66E+00 | 1,70E+00 | 9,59E+01 | 1,05E-14 | 2,56E-13 |
| Jpt2 | 1,16E+00 | 5,65E+00 | 1,83E+02 | 1,10E-14 | 2,67E-13 |
| Map2k1 | 6,87E-01 | 7,59E+00 | 9,56E+01 | 1,12E-14 | 2,72E-13 |
| Thbs1 | 1,72E+00 | 1,48E+00 | 9,55E+01 | 1,15E-14 | 2,78E-13 |
| Misp | 4,82E+00 | 3,13E+00 | 6,80E+02 | 1,17E-14 | 2,83E-13 |
| H2,Q5 | 3,54E+00 | 2,63E+00 | 3,58E+02 | 1,20E-14 | 2,88E-13 |
| Irgm1 | 4,04E+00 | 6,52E+00 | 1,06E+03 | 1,23E-14 | 2,94E-13 |
| Kat6a | 6,81E-01 | 6,85E+00 | 9,52E+01 | 1,23E-14 | 2,95E-13 |
| Cd93 | 5,74E+00 | 4,46E-01 | 2,62E+02 | 1,31E-14 | 3,13E-13 |
| H2,K2 | 3,64E+00 | 3,27E+00 | 5,07E+02 | 1,32E-14 | 3,15E-13 |
| Flt3l | 1,41E+00 | 2,34E+00 | 9,46E+01 | 1,39E-14 | 3,30E-13 |
| Ifit1bl2 | 1,93E+00 | 3,39E+00 | 2,42E+02 | 1,51E-14 | 3,57E-13 |
| Fhl2 | 7,76E-01 | 4,46E+00 | 9,33E+01 | 1,82E-14 | 4,28E-13 |
| Anxa7 | 6,75E-01 | 6,86E+00 | 9,31E+01 | 1,92E-14 | 4,50E-13 |
| Slc35f5 | 6,77E-01 | 7,15E+00 | 9,28E+01 | 2,04E-14 | 4,76E-13 |
| Gm45542 | 1,69E+00 | 1,29E+00 | 9,28E+01 | 2,04E-14 | 4,76E-13 |
| Gm8750 | 3,44E+00 | 2,60E+00 | 3,35E+02 | 2,05E-14 | 4,76E-13 |
| Gm45753 | 1,12E+00 | 3,07E+00 | 9,54E+01 | 2,14E-14 | 4,98E-13 |
| Zbtb5 | 8,78E-01 | 3,72E+00 | 9,25E+01 | 2,17E-14 | 5,04E-13 |
| Mir1943 | 1,82E+00 | 1,09E+00 | 9,19E+01 | 2,50E-14 | 5,77E-13 |
| Gm17057 | 1,03E+00 | 3,10E+00 | 9,15E+01 | 2,69E-14 | 6,19E-13 |
| G430095P16Rik | 1,35E+00 | 2,44E+00 | 9,18E+01 | 2,69E-14 | 6,19E-13 |
| Ttc9c | 6,73E-01 | 6,27E+00 | 9,10E+01 | 3,02E-14 | 6,92E-13 |
| Stard5 | 7,32E-01 | 4,87E+00 | 9,07E+01 | 3,23E-14 | 7,36E-13 |
| Otud5 | 6,73E-01 | 7,83E+00 | 9,07E+01 | 3,26E-14 | 7,42E-13 |
| Nck2 | 7,01E-01 | 5,90E+00 | 9,06E+01 | 3,27E-14 | 7,44E-13 |
| Dtwd1 | 7,94E-01 | 3,96E+00 | 8,94E+01 | 4,29E-14 | 9,70E-13 |
| Chmp4b | 6,70E-01 | 7,33E+00 | 8,86E+01 | 5,10E-14 | 1,15E-12 |
| Pitpnc1 | 7,20E-01 | 4,63E+00 | 8,86E+01 | 5,17E-14 | 1,16E-12 |
| Tspo | 6,77E-01 | 7,08E+00 | 8,79E+01 | 5,95E-14 | 1,33E-12 |

| | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Trim30d | 8,07E+00 | 7,26E+00 | 2,07E+03 | 6,66E-14 | 1,49E-12 |
| Kat2b | 6,75E-01 | 6,19E+00 | 8,70E+01 | 7,30E-14 | 1,63E-12 |
| Ankmy1 | 1,51E+00 | 1,70E+00 | 8,68E+01 | 7,58E-14 | 1,69E-12 |
| Prune2 | 9,10E-01 | 3,39E+00 | 8,68E+01 | 7,68E-14 | 1,71E-12 |
| Orm3 | 1,52E+00 | 1,71E+00 | 8,63E+01 | 8,59E-14 | 1,91E-12 |
| Syvn1 | 6,68E-01 | 5,87E+00 | 8,60E+01 | 9,23E-14 | 2,04E-12 |
| C1ra | 2,04E+00 | 4,84E+00 | 3,69E+02 | 1,02E-13 | 2,24E-12 |
| Cct3 | 6,78E-01 | 7,85E+00 | 8,55E+01 | 1,03E-13 | 2,27E-12 |
| Tpst1 | 3,60E+00 | 3,66E+00 | 5,68E+02 | 1,07E-13 | 2,35E-12 |
| Tmem185a | 6,79E-01 | 5,45E+00 | 8,52E+01 | 1,09E-13 | 2,39E-12 |
| Zeb1 | 7,23E-01 | 5,88E+00 | 8,94E+01 | 1,27E-13 | 2,79E-12 |
| Uts2b | 7,17E-01 | 5,23E+00 | 8,59E+01 | 1,50E-13 | 3,27E-12 |
| Cyth1 | 6,62E-01 | 6,19E+00 | 8,36E+01 | 1,57E-13 | 3,41E-12 |
| Larp1 | 6,50E-01 | 7,30E+00 | 8,28E+01 | 1,92E-13 | 4,14E-12 |
| Tgif1 | 6,89E-01 | 5,32E+00 | 8,25E+01 | 2,04E-13 | 4,40E-12 |
| Ms4a4d | 6,25E+00 | 2,44E+00 | 5,34E+02 | 2,09E-13 | 4,49E-12 |
| Cpsf2 | 6,58E-01 | 5,80E+00 | 8,23E+01 | 2,15E-13 | 4,61E-12 |
| Bcl9 | 6,92E-01 | 5,37E+00 | 8,23E+01 | 2,16E-13 | 4,61E-12 |
| C1s2 | 1,70E+00 | 1,00E+00 | 8,19E+01 | 2,34E-13 | 4,98E-12 |
| Nfix | 1,84E+00 | 6,10E+00 | 3,35E+02 | 2,62E-13 | 5,52E-12 |
| Cenpe | 1,40E+00 | 2,47E+00 | 9,34E+01 | 2,76E-13 | 5,80E-12 |
| Gm3086 | 6,43E-01 | 5,58E+00 | 8,12E+01 | 2,77E-13 | 5,82E-12 |
| Txn1 | 6,31E-01 | 6,39E+00 | 8,11E+01 | 2,82E-13 | 5,91E-12 |
| C1qtnf1 | 1,64E+00 | 1,34E+00 | 8,06E+01 | 3,20E-13 | 6,68E-12 |
| Dzip1l | 6,52E-01 | 5,89E+00 | 8,02E+01 | 3,50E-13 | 7,27E-12 |
| Ythdf1 | 6,27E-01 | 6,22E+00 | 8,00E+01 | 3,62E-13 | 7,53E-12 |
| Gab2 | 6,77E-01 | 4,89E+00 | 8,00E+01 | 3,63E-13 | 7,54E-12 |
| Serpinb9 | 3,51E+00 | 7,69E+00 | 7,87E+02 | 3,79E-13 | 7,86E-12 |
| Pdia5 | 1,30E+00 | 2,09E+00 | 7,96E+01 | 3,99E-13 | 8,22E-12 |
| Tbk1 | 1,11E+00 | 6,75E+00 | 1,59E+02 | 4,53E-13 | 9,32E-12 |
| BC023719 | 8,59E-01 | 3,59E+00 | 7,90E+01 | 4,61E-13 | 9,47E-12 |
| Ankrd17 | 6,44E-01 | 8,37E+00 | 7,88E+01 | 4,89E-13 | 9,99E-12 |
| Apbb2 | 6,48E-01 | 5,62E+00 | 7,87E+01 | 4,91E-13 | 1,00E-11 |
| Gm11747 | 1,50E+00 | 1,61E+00 | 7,82E+01 | 5,54E-13 | 1,13E-11 |
| Plod3 | 6,33E-01 | 5,62E+00 | 7,81E+01 | 5,73E-13 | 1,16E-11 |
| Gfod2 | 9,54E-01 | 3,01E+00 | 7,79E+01 | 5,98E-13 | 1,21E-11 |
| Fyco1 | 6,29E-01 | 7,05E+00 | 7,77E+01 | 6,36E-13 | 1,29E-11 |
| Ptptr | 9,84E-01 | 2,93E+00 | 7,76E+01 | 6,48E-13 | 1,31E-11 |
| Tnfrsf14 | 1,34E+00 | 1,94E+00 | 7,72E+01 | 7,12E-13 | 1,44E-11 |
| Sav1 | 6,27E-01 | 6,68E+00 | 7,70E+01 | 7,44E-13 | 1,50E-11 |
| Bmpr1a | 6,23E-01 | 7,19E+00 | 7,67E+01 | 7,97E-13 | 1,60E-11 |
| Psmg4 | 8,17E-01 | 3,61E+00 | 7,67E+01 | 8,05E-13 | 1,62E-11 |
| Stat3 | 6,36E-01 | 7,08E+00 | 7,66E+01 | 8,16E-13 | 1,64E-11 |
| Cpq | 6,04E-01 | 6,85E+00 | 7,64E+01 | 8,49E-13 | 1,70E-11 |

| | | | | | |
|------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Oas1c | 2,63E+00 | 5,17E+00 | 5,05E+02 | 8,72E-13 | 1,74E-11 |
| Ipo4 | 6,47E-01 | 5,14E+00 | 7,61E+01 | 9,13E-13 | 1,81E-11 |
| Fam167a | 9,37E-01 | 3,09E+00 | 7,60E+01 | 9,37E-13 | 1,85E-11 |
| Abhd5 | 6,29E-01 | 4,98E+00 | 7,60E+01 | 9,53E-13 | 1,88E-11 |
| Sorbs1 | 6,22E-01 | 5,82E+00 | 7,59E+01 | 9,62E-13 | 1,89E-11 |
| AC139579,1 | 8,88E-01 | 3,30E+00 | 7,59E+01 | 9,74E-13 | 1,91E-11 |
| Gla | 6,58E-01 | 4,51E+00 | 7,56E+01 | 1,05E-12 | 2,06E-11 |
| Orm1 | 1,05E+00 | 2,89E+00 | 7,63E+01 | 1,17E-12 | 2,28E-11 |
| Fcf1 | 6,37E-01 | 4,69E+00 | 7,51E+01 | 1,19E-12 | 2,31E-11 |
| Tbc1d31 | 6,39E-01 | 5,21E+00 | 7,43E+01 | 1,43E-12 | 2,77E-11 |
| Zfp217 | 7,06E-01 | 5,41E+00 | 8,13E+01 | 1,51E-12 | 2,91E-11 |
| Gm49134 | 1,44E+00 | 2,40E+00 | 9,22E+01 | 1,57E-12 | 3,04E-11 |
| Gm23201 | 7,92E-01 | 4,31E+00 | 8,36E+01 | 1,68E-12 | 3,23E-11 |
| Psd4 | 1,63E+00 | 9,55E-01 | 7,35E+01 | 1,72E-12 | 3,31E-11 |
| Gm27857 | 1,47E+00 | 1,41E+00 | 7,34E+01 | 1,79E-12 | 3,42E-11 |
| Mvb12a | 6,30E-01 | 5,80E+00 | 7,32E+01 | 1,87E-12 | 3,57E-11 |
| H2,T24 | 5,39E+00 | 2,74E+00 | 5,23E+02 | 2,00E-12 | 3,81E-11 |
| Max | 6,14E-01 | 5,18E+00 | 7,28E+01 | 2,07E-12 | 3,94E-11 |
| Gm16042 | 1,66E+00 | 1,02E+00 | 7,27E+01 | 2,11E-12 | 4,00E-11 |
| Atp11b | 6,23E-01 | 6,54E+00 | 7,26E+01 | 2,16E-12 | 4,10E-11 |
| Mpc1 | 6,50E-01 | 5,33E+00 | 7,26E+01 | 2,19E-12 | 4,14E-11 |
| Ccn5 | 1,71E+00 | 1,05E+00 | 7,25E+01 | 2,22E-12 | 4,20E-11 |
| Gda | 8,08E-01 | 5,16E+00 | 9,55E+01 | 2,24E-12 | 4,23E-11 |
| Gm6545 | 4,79E+00 | 3,69E+00 | 7,13E+02 | 2,37E-12 | 4,45E-11 |
| Mcur1 | 6,10E-01 | 5,72E+00 | 7,19E+01 | 2,58E-12 | 4,84E-11 |
| Rbck1 | 6,35E-01 | 6,16E+00 | 7,18E+01 | 2,68E-12 | 5,01E-11 |
| Lmo4 | 6,65E-01 | 4,56E+00 | 7,16E+01 | 2,79E-12 | 5,22E-11 |
| Rnf122 | 1,27E+00 | 1,99E+00 | 7,15E+01 | 2,83E-12 | 5,29E-11 |
| Dgke | 9,60E-01 | 2,86E+00 | 7,15E+01 | 2,86E-12 | 5,33E-11 |
| Gemin5 | 6,11E-01 | 5,90E+00 | 7,12E+01 | 3,05E-12 | 5,66E-11 |
| Arl6ip1 | 5,94E-01 | 7,75E+00 | 7,10E+01 | 3,23E-12 | 5,99E-11 |
| Gm12248 | 1,17E+00 | 2,34E+00 | 7,00E+01 | 4,20E-12 | 7,70E-11 |
| Mfsd12 | 6,52E-01 | 4,65E+00 | 6,99E+01 | 4,26E-12 | 7,79E-11 |
| Kars | 6,04E-01 | 7,00E+00 | 6,97E+01 | 4,44E-12 | 8,11E-11 |
| Irf2bpl | 6,47E-01 | 4,82E+00 | 6,97E+01 | 4,46E-12 | 8,13E-11 |
| C4bp | 8,27E-01 | 5,53E+00 | 9,99E+01 | 5,01E-12 | 9,08E-11 |
| Jun | 6,30E-01 | 5,86E+00 | 6,93E+01 | 5,28E-12 | 9,52E-11 |
| Sfmbt1 | 6,09E-01 | 4,66E+00 | 6,85E+01 | 6,01E-12 | 1,08E-10 |
| Ccdc171 | 7,76E-01 | 3,48E+00 | 6,84E+01 | 6,30E-12 | 1,13E-10 |
| Gm28085 | 8,08E-01 | 3,31E+00 | 6,82E+01 | 6,57E-12 | 1,18E-10 |
| Nod1 | 1,07E+00 | 5,45E+00 | 1,41E+02 | 6,59E-12 | 1,18E-10 |
| Gm15337 | 1,27E+00 | 3,74E+00 | 1,32E+02 | 6,62E-12 | 1,18E-10 |
| Ii7 | 1,87E+00 | 3,60E+00 | 2,12E+02 | 7,11E-12 | 1,27E-10 |
| Plagl2 | 6,53E-01 | 4,29E+00 | 6,78E+01 | 7,35E-12 | 1,31E-10 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Vcan | 1,16E+00 | 2,39E+00 | 6,76E+01 | 7,62E-12 | 1,36E-10 |
| Rtn4ip1 | 6,42E-01 | 4,26E+00 | 6,72E+01 | 8,39E-12 | 1,49E-10 |
| Ube2v1 | 6,54E-01 | 4,29E+00 | 6,71E+01 | 8,70E-12 | 1,54E-10 |
| Sp110 | 8,25E+00 | 8,44E-01 | 2,82E+02 | 9,38E-12 | 1,65E-10 |
| Fut10 | 1,07E+00 | 2,39E+00 | 6,65E+01 | 1,03E-11 | 1,80E-10 |
| Uvrag | 6,00E-01 | 5,69E+00 | 6,64E+01 | 1,05E-11 | 1,84E-10 |
| Gbp2 | 7,29E+00 | 8,05E+00 | 1,50E+03 | 1,06E-11 | 1,86E-10 |
| Vrk2 | 6,28E-01 | 4,34E+00 | 6,59E+01 | 1,17E-11 | 2,04E-10 |
| Prkd2 | 7,69E-01 | 3,48E+00 | 6,56E+01 | 1,29E-11 | 2,22E-10 |
| Tcirg1 | 2,10E+00 | 7,83E+00 | 3,47E+02 | 1,39E-11 | 2,38E-10 |
| Pgghg | 6,62E-01 | 5,06E+00 | 6,96E+01 | 1,40E-11 | 2,39E-10 |
| Cmpk2 | 9,31E+00 | 7,38E+00 | 1,72E+03 | 1,43E-11 | 2,45E-10 |
| Spryd7 | 6,55E-01 | 4,31E+00 | 6,51E+01 | 1,48E-11 | 2,52E-10 |
| Bcar3 | 6,17E-01 | 4,54E+00 | 6,50E+01 | 1,50E-11 | 2,56E-10 |
| X4931422A03Rik | 1,53E+00 | 1,50E+00 | 6,98E+01 | 1,54E-11 | 2,62E-10 |
| Tmem171 | 2,12E+00 | 9,77E-01 | 8,93E+01 | 1,71E-11 | 2,90E-10 |
| Tubb2a | 5,96E-01 | 5,11E+00 | 6,45E+01 | 1,72E-11 | 2,90E-10 |
| Gm4951 | 8,90E+00 | 5,30E+00 | 1,44E+03 | 1,75E-11 | 2,96E-10 |
| Arsb | 5,97E-01 | 4,81E+00 | 6,43E+01 | 1,82E-11 | 3,07E-10 |
| Msantd2 | 6,07E-01 | 4,90E+00 | 6,42E+01 | 1,84E-11 | 3,10E-10 |
| Mpdz | 8,55E-01 | 3,21E+00 | 6,40E+01 | 1,94E-11 | 3,25E-10 |
| Akr1c14 | 6,01E-01 | 6,06E+00 | 6,39E+01 | 2,02E-11 | 3,36E-10 |
| Ephb6 | 1,27E+00 | 1,96E+00 | 6,39E+01 | 2,02E-11 | 3,36E-10 |
| Zfp90 | 6,44E-01 | 4,27E+00 | 6,37E+01 | 2,12E-11 | 3,53E-10 |
| Plekhm3 | 7,57E-01 | 3,34E+00 | 6,35E+01 | 2,21E-11 | 3,67E-10 |
| Gm26799 | 8,03E-01 | 3,31E+00 | 6,34E+01 | 2,29E-11 | 3,80E-10 |
| Tnfsf10 | 8,04E+00 | 5,52E+00 | 1,36E+03 | 2,33E-11 | 3,87E-10 |
| Ttc26 | 6,85E-01 | 4,09E+00 | 6,33E+01 | 2,35E-11 | 3,88E-10 |
| Dcp2 | 1,85E+00 | 6,46E+00 | 2,91E+02 | 2,67E-11 | 4,39E-10 |
| Gm26527 | 7,44E-01 | 3,59E+00 | 6,28E+01 | 2,67E-11 | 4,39E-10 |
| Slc10a7 | 6,22E-01 | 4,83E+00 | 6,22E+01 | 3,11E-11 | 5,10E-10 |
| Trib1 | 7,12E-01 | 3,53E+00 | 6,19E+01 | 3,37E-11 | 5,49E-10 |
| Washc4 | 8,10E-01 | 7,07E+00 | 9,28E+01 | 3,55E-11 | 5,78E-10 |
| Sh3glb1 | 6,98E-01 | 7,35E+00 | 7,58E+01 | 3,57E-11 | 5,80E-10 |
| Avl9 | 7,97E-01 | 6,83E+00 | 9,09E+01 | 3,79E-11 | 6,13E-10 |
| Thbs3 | 1,44E+00 | 1,18E+00 | 6,12E+01 | 4,14E-11 | 6,69E-10 |
| Nr3c2 | 6,24E-01 | 4,21E+00 | 6,09E+01 | 4,42E-11 | 7,09E-10 |
| Nat2 | 6,85E-01 | 4,27E+00 | 6,40E+01 | 4,48E-11 | 7,18E-10 |
| Ovol1 | 1,30E+00 | 1,49E+00 | 6,08E+01 | 4,54E-11 | 7,26E-10 |
| Bco2 | 1,35E+00 | 1,94E+00 | 6,70E+01 | 4,57E-11 | 7,31E-10 |
| Phf11a | 9,10E+00 | 1,58E+00 | 3,59E+02 | 5,73E-11 | 9,05E-10 |
| Gm16675 | 1,56E+00 | 3,22E+00 | 1,35E+02 | 6,60E-11 | 1,04E-09 |
| Apol9a | 9,02E+00 | 6,13E+00 | 1,40E+03 | 7,01E-11 | 1,10E-09 |
| Gm35330 | 1,17E+00 | 2,51E+00 | 6,85E+01 | 7,48E-11 | 1,16E-09 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gm11842 | 1,41E+00 | 1,16E+00 | 5,90E+01 | 7,52E-11 | 1,17E-09 |
| Gm20489 | 6,50E-01 | 4,89E+00 | 6,47E+01 | 7,94E-11 | 1,23E-09 |
| Tmem106a | 2,85E+00 | 4,44E+00 | 4,33E+02 | 8,08E-11 | 1,25E-09 |
| Fanca | 1,02E+00 | 4,18E+00 | 1,03E+02 | 8,39E-11 | 1,30E-09 |
| Tbc1d9 | 7,00E-01 | 3,64E+00 | 5,85E+01 | 8,56E-11 | 1,32E-09 |
| Samd9l | 3,64E+00 | 9,58E+00 | 6,27E+02 | 9,26E-11 | 1,43E-09 |
| Il2rg | 6,45E-01 | 4,87E+00 | 6,37E+01 | 9,45E-11 | 1,45E-09 |
| Pitpnm1 | 6,54E-01 | 3,89E+00 | 5,77E+01 | 1,08E-10 | 1,64E-09 |
| Gm20319 | 1,21E+00 | 2,48E+00 | 6,86E+01 | 1,19E-10 | 1,80E-09 |
| Gm12250 | 8,04E+00 | 5,72E+00 | 1,24E+03 | 1,20E-10 | 1,82E-09 |
| Lrrc32 | 1,24E+00 | 1,67E+00 | 5,72E+01 | 1,23E-10 | 1,86E-09 |
| Spty2d1 | 7,11E-01 | 6,28E+00 | 7,59E+01 | 1,26E-10 | 1,89E-09 |
| Pmf1 | 8,40E-01 | 2,96E+00 | 5,68E+01 | 1,36E-10 | 2,03E-09 |
| Nlgn2 | 2,46E+00 | 6,36E+00 | 3,96E+02 | 1,38E-10 | 2,06E-09 |
| Phf11d | 9,55E+00 | 6,29E+00 | 1,33E+03 | 1,42E-10 | 2,11E-09 |
| Ecscr | 1,26E+00 | 1,63E+00 | 5,65E+01 | 1,50E-10 | 2,23E-09 |
| Mndal | 8,18E+00 | 9,60E+00 | 1,30E+03 | 1,58E-10 | 2,34E-09 |
| Sdc3 | 1,11E+00 | 2,01E+00 | 5,61E+01 | 1,68E-10 | 2,48E-09 |
| Trim46 | 7,22E-01 | 3,46E+00 | 5,60E+01 | 1,74E-10 | 2,54E-09 |
| Akr1c20 | 4,74E+00 | 3,50E+00 | 5,43E+02 | 1,86E-10 | 2,72E-09 |
| Zfas1 | 7,84E-01 | 6,87E+00 | 8,50E+01 | 1,97E-10 | 2,87E-09 |
| Emc9 | 6,66E-01 | 3,88E+00 | 5,53E+01 | 2,10E-10 | 3,05E-09 |
| Vrk1 | 6,58E-01 | 3,85E+00 | 5,51E+01 | 2,23E-10 | 3,23E-09 |
| Nrg1 | 8,24E-01 | 3,69E+00 | 6,62E+01 | 2,59E-10 | 3,72E-09 |
| B4galt5 | 7,24E-01 | 5,02E+00 | 7,27E+01 | 2,81E-10 | 4,03E-09 |
| Ube2l6 | 6,94E+00 | 6,11E+00 | 1,07E+03 | 2,87E-10 | 4,12E-09 |
| Slco3a1 | 9,57E-01 | 8,11E+00 | 1,06E+02 | 2,97E-10 | 4,24E-09 |
| Tent5d | 1,00E+00 | 2,28E+00 | 5,37E+01 | 3,35E-10 | 4,77E-09 |
| X4930404N11Rik | 6,48E-01 | 3,87E+00 | 5,36E+01 | 3,37E-10 | 4,80E-09 |
| Enkur | 1,33E+00 | 1,18E+00 | 5,32E+01 | 3,79E-10 | 5,37E-09 |
| F11r | 7,54E-01 | 7,55E+00 | 7,83E+01 | 3,87E-10 | 5,48E-09 |
| Gbp7 | 8,21E+00 | 7,54E+00 | 1,11E+03 | 4,41E-10 | 6,19E-09 |
| Zfp74 | 5,96E-01 | 4,08E+00 | 5,25E+01 | 4,65E-10 | 6,51E-09 |
| Ifi207 | 8,60E+00 | 7,22E+00 | 1,08E+03 | 5,30E-10 | 7,38E-09 |
| Sp100 | 1,16E+01 | 4,57E+00 | 9,93E+02 | 5,33E-10 | 7,41E-09 |
| lsg15 | 8,85E+00 | 7,91E+00 | 1,08E+03 | 5,44E-10 | 7,55E-09 |
| C4b | 3,46E+00 | 8,24E+00 | 5,45E+02 | 5,64E-10 | 7,80E-09 |
| Gm48194 | 1,06E+00 | 2,07E+00 | 5,17E+01 | 5,84E-10 | 8,06E-09 |
| Dhrs9 | 8,13E-01 | 2,95E+00 | 5,17E+01 | 5,93E-10 | 8,18E-09 |
| Cd274 | 5,76E+00 | 6,29E+00 | 8,77E+02 | 6,46E-10 | 8,85E-09 |
| Ly6a | 6,78E+00 | 6,86E+00 | 9,74E+02 | 6,77E-10 | 9,22E-09 |
| Gm2619 | 7,10E+00 | 1,32E+00 | 2,63E+02 | 7,35E-10 | 9,95E-09 |
| Asgr2 | 7,88E-01 | 2,97E+00 | 5,09E+01 | 7,41E-10 | 1,00E-08 |
| Atp10a | 3,45E+00 | 4,54E+00 | 4,88E+02 | 7,51E-10 | 1,01E-08 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| A730011C13Rik | 7,21E-01 | 3,26E+00 | 5,07E+01 | 7,86E-10 | 1,06E-08 |
| Fam49b | 6,01E-01 | 5,78E+00 | 5,81E+01 | 8,04E-10 | 1,08E-08 |
| Gbp10 | 8,36E+00 | 6,98E+00 | 9,75E+02 | 8,30E-10 | 1,11E-08 |
| Zfyve26 | 7,47E-01 | 4,50E+00 | 7,01E+01 | 8,48E-10 | 1,13E-08 |
| Gna13 | 6,16E-01 | 6,93E+00 | 5,97E+01 | 9,26E-10 | 1,23E-08 |
| Gm47248 | 4,77E+00 | 3,49E+00 | 4,83E+02 | 9,30E-10 | 1,23E-08 |
| Gm10701 | 6,19E-01 | 4,22E+00 | 5,16E+01 | 9,74E-10 | 1,29E-08 |
| Mpeg1 | 8,59E+00 | 7,51E+00 | 9,38E+02 | 1,00E-09 | 1,32E-08 |
| Casp12 | 2,89E+00 | 3,88E+00 | 3,29E+02 | 1,00E-09 | 1,32E-08 |
| Gm17111 | 7,78E-01 | 3,09E+00 | 4,98E+01 | 1,04E-09 | 1,37E-08 |
| Gm16549 | 1,01E+00 | 2,21E+00 | 4,95E+01 | 1,13E-09 | 1,48E-08 |
| Zfp324 | 6,35E-01 | 3,94E+00 | 4,94E+01 | 1,15E-09 | 1,50E-08 |
| Rusc1 | 6,52E-01 | 3,46E+00 | 4,92E+01 | 1,22E-09 | 1,59E-08 |
| X9930014A18Rik | 6,70E-01 | 3,67E+00 | 4,92E+01 | 1,24E-09 | 1,61E-08 |
| Ifit1 | 9,81E+00 | 1,05E+01 | 8,87E+02 | 1,27E-09 | 1,65E-08 |
| Ccl5 | 1,01E+01 | 4,53E+00 | 8,37E+02 | 1,31E-09 | 1,70E-08 |
| Oas2 | 1,14E+01 | 6,13E+00 | 8,74E+02 | 1,34E-09 | 1,74E-08 |
| BC064078 | 1,02E+00 | 2,11E+00 | 4,89E+01 | 1,37E-09 | 1,77E-08 |
| X1700066B19Rik | 1,13E+00 | 1,80E+00 | 4,87E+01 | 1,44E-09 | 1,84E-08 |
| Tmem170b | 7,92E-01 | 4,25E+00 | 6,93E+01 | 1,48E-09 | 1,89E-08 |
| Fmr1 | 9,30E-01 | 6,87E+00 | 9,90E+01 | 1,53E-09 | 1,95E-08 |
| Zfp455 | 1,00E+00 | 2,19E+00 | 4,84E+01 | 1,59E-09 | 2,02E-08 |
| Syt7 | 1,60E+00 | 2,52E+00 | 9,09E+01 | 1,61E-09 | 2,05E-08 |
| Zbp1 | 9,73E+00 | 6,67E+00 | 8,25E+02 | 1,70E-09 | 2,14E-08 |
| Gm43302 | 7,19E+00 | 7,90E+00 | 8,18E+02 | 1,72E-09 | 2,16E-08 |
| Klf2 | 1,34E+00 | 9,62E-01 | 4,79E+01 | 1,82E-09 | 2,28E-08 |
| Ifi203 | 8,48E+00 | 9,08E+00 | 8,03E+02 | 1,90E-09 | 2,37E-08 |
| Gbp3 | 1,11E+01 | 6,78E+00 | 8,02E+02 | 1,91E-09 | 2,38E-08 |
| Gbp11 | 7,72E+00 | 5,22E+00 | 7,87E+02 | 1,92E-09 | 2,39E-08 |
| X1700034P13Rik | 6,76E-01 | 3,49E+00 | 4,77E+01 | 1,94E-09 | 2,41E-08 |
| Ccnyl1 | 6,24E-01 | 4,29E+00 | 5,17E+01 | 2,69E-09 | 3,29E-08 |
| Arl6 | 6,44E-01 | 3,64E+00 | 4,66E+01 | 2,73E-09 | 3,33E-08 |
| C4a | 9,77E-01 | 2,22E+00 | 4,61E+01 | 3,19E-09 | 3,85E-08 |
| ligp1 | 9,34E+00 | 8,41E+00 | 7,06E+02 | 3,20E-09 | 3,86E-08 |
| Ifit1bl1 | 8,17E+00 | 5,67E+00 | 6,97E+02 | 3,36E-09 | 4,04E-08 |
| Ifit3 | 1,03E+01 | 9,13E+00 | 6,97E+02 | 3,36E-09 | 4,04E-08 |
| Oasl1 | 6,47E+00 | 6,91E+00 | 6,94E+02 | 3,39E-09 | 4,06E-08 |
| Hap1 | 6,45E+00 | 4,88E+00 | 6,71E+02 | 3,55E-09 | 4,25E-08 |
| Gm20547 | 2,14E+00 | 1,02E+01 | 2,61E+02 | 3,64E-09 | 4,35E-08 |
| Rps2,ps9 | 9,11E-01 | 2,29E+00 | 4,55E+01 | 3,77E-09 | 4,48E-08 |
| Zyx | 6,19E-01 | 6,55E+00 | 5,77E+01 | 3,91E-09 | 4,64E-08 |
| Zc3h7a | 6,31E-01 | 6,92E+00 | 5,87E+01 | 4,15E-09 | 4,92E-08 |
| Oas1g | 1,15E+01 | 5,52E+00 | 6,56E+02 | 4,29E-09 | 5,08E-08 |
| Cnot6l | 1,04E+00 | 7,05E+00 | 1,09E+02 | 4,49E-09 | 5,27E-08 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Ap5b1 | 7,36E-01 | 3,15E+00 | 4,47E+01 | 4,83E-09 | 5,63E-08 |
| Oasl2 | 9,85E+00 | 8,00E+00 | 6,34E+02 | 4,95E-09 | 5,75E-08 |
| Ifi203,ps | 9,71E+00 | 5,50E+00 | 6,30E+02 | 5,07E-09 | 5,88E-08 |
| Gadd45g | 7,79E-01 | 5,07E+00 | 7,24E+01 | 5,34E-09 | 6,18E-08 |
| Oasl1a | 1,11E+01 | 6,20E+00 | 6,21E+02 | 5,36E-09 | 6,19E-08 |
| Cyp4v3 | 1,12E+00 | 4,20E+00 | 1,01E+02 | 5,55E-09 | 6,42E-08 |
| Gbp8 | 5,17E+00 | 9,35E+00 | 5,96E+02 | 5,75E-09 | 6,62E-08 |
| Angptl6 | 8,13E-01 | 2,66E+00 | 4,39E+01 | 6,26E-09 | 7,17E-08 |
| Gbp6 | 6,48E+00 | 6,83E+00 | 5,92E+02 | 6,49E-09 | 7,39E-08 |
| Gm12764 | 8,77E-01 | 2,48E+00 | 4,37E+01 | 6,60E-09 | 7,52E-08 |
| Rnaset2a | 6,87E-01 | 3,23E+00 | 4,34E+01 | 7,35E-09 | 8,33E-08 |
| Rnf152 | 8,54E-01 | 3,91E+00 | 6,62E+01 | 7,36E-09 | 8,33E-08 |
| Gm49673 | 6,87E-01 | 3,23E+00 | 4,32E+01 | 7,63E-09 | 8,63E-08 |
| Gm37893 | 8,44E-01 | 2,63E+00 | 4,32E+01 | 7,68E-09 | 8,66E-08 |
| Mx1 | 1,03E+01 | 8,08E+00 | 5,65E+02 | 7,84E-09 | 8,83E-08 |
| Meiob | 2,96E+00 | 4,64E+00 | 3,56E+02 | 8,17E-09 | 9,17E-08 |
| Lrrk1 | 5,87E-01 | 5,97E+00 | 5,27E+01 | 8,30E-09 | 9,29E-08 |
| Gbp9 | 5,28E+00 | 9,15E+00 | 5,44E+02 | 8,94E-09 | 9,98E-08 |
| Phf11b | 1,00E+01 | 3,69E+00 | 5,27E+02 | 9,82E-09 | 1,09E-07 |
| Gm31718 | 9,30E-01 | 2,16E+00 | 4,22E+01 | 1,05E-08 | 1,15E-07 |
| Stc2 | 5,92E-01 | 3,77E+00 | 4,19E+01 | 1,18E-08 | 1,29E-07 |
| X9330179D12Rik | 7,70E-01 | 2,78E+00 | 4,17E+01 | 1,23E-08 | 1,34E-07 |
| Casp1 | 3,48E+00 | 9,78E-01 | 1,21E+02 | 1,26E-08 | 1,37E-07 |
| Tsacc | 8,64E-01 | 4,16E+00 | 6,99E+01 | 1,27E-08 | 1,38E-07 |
| Ifit3b | 1,07E+01 | 9,89E+00 | 4,98E+02 | 1,30E-08 | 1,41E-07 |
| Trim30a | 1,04E+01 | 8,61E+00 | 4,94E+02 | 1,35E-08 | 1,45E-07 |
| Rttn | 6,07E-01 | 3,38E+00 | 4,12E+01 | 1,45E-08 | 1,55E-07 |
| Gm4841 | 1,24E+01 | 4,11E+00 | 4,84E+02 | 1,47E-08 | 1,57E-07 |
| Sult6b1 | 1,10E+00 | 1,58E+00 | 4,09E+01 | 1,60E-08 | 1,70E-07 |
| Wdpcp | 5,90E-01 | 3,62E+00 | 4,07E+01 | 1,72E-08 | 1,82E-07 |
| BC023105 | 1,05E+01 | 2,92E+00 | 4,21E+02 | 1,82E-08 | 1,92E-07 |
| Tmem236 | 1,21E+00 | 1,39E+00 | 4,31E+01 | 1,98E-08 | 2,08E-07 |
| Gm38392 | 7,83E-01 | 4,26E+00 | 6,23E+01 | 2,04E-08 | 2,13E-07 |
| Scn8a | 7,61E-01 | 2,68E+00 | 4,01E+01 | 2,07E-08 | 2,17E-07 |
| Rbm41 | 6,41E-01 | 4,06E+00 | 4,69E+01 | 2,16E-08 | 2,25E-07 |
| Igsf8 | 6,43E-01 | 5,95E+00 | 5,64E+01 | 2,33E-08 | 2,42E-07 |
| Rnf150 | 6,39E-01 | 3,12E+00 | 3,95E+01 | 2,50E-08 | 2,58E-07 |
| A330040F15Rik | 3,76E+00 | 5,46E+00 | 4,04E+02 | 2,53E-08 | 2,61E-07 |
| Gm19918 | 5,89E-01 | 3,53E+00 | 3,93E+01 | 2,69E-08 | 2,77E-07 |
| Mkx | 7,74E-01 | 2,66E+00 | 3,92E+01 | 2,75E-08 | 2,83E-07 |
| Gm8995 | 1,22E+01 | 4,56E+00 | 4,12E+02 | 2,79E-08 | 2,86E-07 |
| Rpe | 6,42E-01 | 6,87E+00 | 5,58E+01 | 2,91E-08 | 2,98E-07 |
| Gm28809 | 8,92E-01 | 2,13E+00 | 3,87E+01 | 3,29E-08 | 3,34E-07 |
| Rab21 | 8,36E-01 | 6,51E+00 | 7,58E+01 | 3,49E-08 | 3,51E-07 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Rgl1 | 8,13E-01 | 2,63E+00 | 3,87E+01 | 3,51E-08 | 3,54E-07 |
| Snord12 | 8,29E-01 | 5,40E+00 | 7,35E+01 | 3,72E-08 | 3,73E-07 |
| Rab29 | 6,66E-01 | 3,19E+00 | 3,81E+01 | 4,06E-08 | 4,03E-07 |
| X2700069I18Rik | 1,16E+00 | 1,02E+00 | 3,81E+01 | 4,06E-08 | 4,03E-07 |
| Zfp976 | 6,34E-01 | 3,36E+00 | 3,81E+01 | 4,42E-08 | 4,36E-07 |
| Gbp2b | 8,69E+00 | 4,26E+00 | 3,53E+02 | 5,22E-08 | 5,09E-07 |
| Zgrf1 | 9,69E-01 | 1,68E+00 | 3,73E+01 | 5,26E-08 | 5,12E-07 |
| Gbp4 | 6,98E+00 | 7,29E+00 | 3,47E+02 | 5,58E-08 | 5,40E-07 |
| Gm4117 | 6,16E-01 | 3,27E+00 | 3,67E+01 | 6,47E-08 | 6,21E-07 |
| X1700039E22Rik | 1,09E+00 | 2,06E+00 | 4,31E+01 | 6,77E-08 | 6,46E-07 |
| Cybb | 3,75E+00 | 7,88E+00 | 3,26E+02 | 7,06E-08 | 6,73E-07 |
| Pdp1 | 6,66E-01 | 2,89E+00 | 3,62E+01 | 7,49E-08 | 7,11E-07 |
| Mvp | 6,15E-01 | 6,78E+00 | 5,10E+01 | 7,51E-08 | 7,12E-07 |
| Mfhas1 | 6,61E-01 | 3,74E+00 | 4,24E+01 | 8,94E-08 | 8,35E-07 |
| Tmem184a | 6,78E-01 | 2,80E+00 | 3,56E+01 | 9,33E-08 | 8,68E-07 |
| Gm19144 | 8,99E-01 | 1,84E+00 | 3,51E+01 | 1,09E-07 | 1,00E-06 |
| Gm17089 | 1,04E+00 | 1,38E+00 | 3,50E+01 | 1,12E-07 | 1,03E-06 |
| C130074G19Rik | 6,97E-01 | 7,25E+00 | 5,70E+01 | 1,22E-07 | 1,11E-06 |
| Gm19221 | 6,41E-01 | 3,01E+00 | 3,44E+01 | 1,37E-07 | 1,24E-06 |
| A730085K08Rik | 6,65E-01 | 2,81E+00 | 3,44E+01 | 1,39E-07 | 1,26E-06 |
| Mtcp1 | 6,44E-01 | 4,25E+00 | 4,53E+01 | 1,58E-07 | 1,41E-06 |
| Cd276 | 5,85E-01 | 3,34E+00 | 3,39E+01 | 1,68E-07 | 1,49E-06 |
| Fut8 | 5,95E-01 | 3,15E+00 | 3,37E+01 | 1,75E-07 | 1,55E-06 |
| Slc7a11 | 1,38E+00 | 1,26E+00 | 4,30E+01 | 1,80E-07 | 1,59E-06 |
| Cxcl10 | 1,13E+01 | 8,78E+00 | 2,52E+02 | 2,00E-07 | 1,75E-06 |
| Riox2 | 6,88E-01 | 2,67E+00 | 3,33E+01 | 2,03E-07 | 1,79E-06 |
| Sp140 | 2,81E+00 | 2,53E+00 | 1,34E+02 | 2,20E-07 | 1,90E-06 |
| Rsad2 | 1,26E+01 | 9,37E+00 | 2,45E+02 | 2,24E-07 | 1,93E-06 |
| Slc25a22 | 1,42E+00 | 5,87E+00 | 1,27E+02 | 2,28E-07 | 1,96E-06 |
| Map3k1 | 6,31E-01 | 6,68E+00 | 4,96E+01 | 2,31E-07 | 1,99E-06 |
| Enpp4 | 3,24E+00 | 7,11E+00 | 2,40E+02 | 2,39E-07 | 2,05E-06 |
| Mppe1 | 6,01E-01 | 4,79E+00 | 4,46E+01 | 2,40E-07 | 2,06E-06 |
| Trp53inp1 | 1,03E+00 | 8,55E+00 | 8,46E+01 | 2,41E-07 | 2,07E-06 |
| Ii34 | 5,99E-01 | 3,04E+00 | 3,27E+01 | 2,50E-07 | 2,14E-06 |
| Ccdc88a | 5,92E-01 | 5,42E+00 | 4,52E+01 | 2,73E-07 | 2,32E-06 |
| Enox1 | 8,23E-01 | 2,07E+00 | 3,24E+01 | 2,76E-07 | 2,35E-06 |
| Art3 | 1,11E+01 | 9,08E+00 | 2,32E+02 | 2,78E-07 | 2,36E-06 |
| Acss2os | 6,74E-01 | 2,75E+00 | 3,23E+01 | 2,87E-07 | 2,42E-06 |
| Aqp9 | 1,04E+00 | 1,11E+00 | 3,23E+01 | 2,87E-07 | 2,42E-06 |
| Stxbp1 | 1,70E+00 | 5,19E+00 | 1,47E+02 | 3,26E-07 | 2,73E-06 |
| X1700016L21Rik | 1,30E+00 | 5,71E-01 | 3,55E+01 | 3,53E-07 | 2,92E-06 |
| Gm47260 | 7,91E-01 | 2,23E+00 | 3,14E+01 | 3,96E-07 | 3,24E-06 |
| Glrp1 | 2,14E+00 | 3,21E+00 | 1,26E+02 | 4,20E-07 | 3,42E-06 |
| Exp5 | 1,40E+00 | 2,79E+00 | 6,70E+01 | 4,34E-07 | 3,54E-06 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Stk40 | 6,69E-01 | 4,21E+00 | 4,43E+01 | 4,49E-07 | 3,63E-06 |
| F830016B08Rik | 8,93E+00 | 2,56E+00 | 2,01E+02 | 4,85E-07 | 3,89E-06 |
| Gm28347 | 6,35E+00 | 4,72E-01 | 1,22E+02 | 5,36E-07 | 4,27E-06 |
| Ltbp1 | 7,08E-01 | 2,51E+00 | 3,05E+01 | 5,36E-07 | 4,27E-06 |
| Glcci1 | 1,56E+00 | 3,09E+00 | 8,24E+01 | 5,87E-07 | 4,65E-06 |
| Cfh | 8,91E-01 | 2,29E+00 | 3,38E+01 | 5,91E-07 | 4,68E-06 |
| D16Ert472e | 9,98E-01 | 1,16E+00 | 3,00E+01 | 6,45E-07 | 5,07E-06 |
| Sinhcaf | 6,46E-01 | 2,87E+00 | 2,99E+01 | 6,78E-07 | 5,30E-06 |
| Socs6 | 6,88E-01 | 5,72E+00 | 5,08E+01 | 7,81E-07 | 6,03E-06 |
| Arhgap10 | 6,75E-01 | 2,57E+00 | 2,94E+01 | 8,19E-07 | 6,31E-06 |
| Cnm4 | 5,95E-01 | 2,91E+00 | 2,92E+01 | 8,78E-07 | 6,70E-06 |
| G630064G18Rik | 7,02E-01 | 2,44E+00 | 2,91E+01 | 9,09E-07 | 6,92E-06 |
| Ccdc173 | 6,17E-01 | 2,81E+00 | 2,90E+01 | 9,28E-07 | 7,05E-06 |
| AI429214 | 7,08E-01 | 2,40E+00 | 2,89E+01 | 9,80E-07 | 7,40E-06 |
| Il17ra | 6,29E-01 | 2,77E+00 | 2,87E+01 | 1,04E-06 | 7,82E-06 |
| Iqck | 5,89E-01 | 3,01E+00 | 2,87E+01 | 1,05E-06 | 7,87E-06 |
| Ly96 | 9,55E-01 | 1,64E+00 | 3,00E+01 | 1,11E-06 | 8,27E-06 |
| AW112010 | 3,76E+00 | 8,18E+00 | 1,62E+02 | 1,14E-06 | 8,47E-06 |
| Atf3 | 2,70E+00 | 4,30E+00 | 1,59E+02 | 1,17E-06 | 8,64E-06 |
| Fbxo33 | 6,87E-01 | 3,89E+00 | 4,01E+01 | 1,17E-06 | 8,64E-06 |
| Ext1 | 1,32E+00 | 7,16E+00 | 1,02E+02 | 1,18E-06 | 8,70E-06 |
| Mir17hg | 6,51E-01 | 2,64E+00 | 2,83E+01 | 1,19E-06 | 8,78E-06 |
| Sfxn2 | 1,21E+00 | 6,65E+00 | 9,28E+01 | 1,21E-06 | 8,87E-06 |
| Tead4 | 6,93E-01 | 4,30E+00 | 4,46E+01 | 1,22E-06 | 8,95E-06 |
| Hnmt | 7,33E-01 | 2,40E+00 | 2,81E+01 | 1,29E-06 | 9,44E-06 |
| Tut4 | 1,12E+00 | 6,53E+00 | 8,49E+01 | 1,30E-06 | 9,52E-06 |
| Gm31166 | 6,76E-01 | 2,40E+00 | 2,79E+01 | 1,41E-06 | 1,02E-05 |
| X9530082P21Rik | 1,96E+00 | 5,01E+00 | 1,40E+02 | 1,43E-06 | 1,03E-05 |
| Marcksl1 | 5,92E-01 | 3,29E+00 | 2,99E+01 | 1,43E-06 | 1,04E-05 |
| Asap3 | 2,80E+00 | 4,06E+00 | 1,42E+02 | 1,89E-06 | 1,34E-05 |
| Lrrc49 | 7,30E-01 | 2,17E+00 | 2,70E+01 | 1,93E-06 | 1,37E-05 |
| Cxcl11 | 1,08E+01 | 6,59E+00 | 1,40E+02 | 2,02E-06 | 1,42E-05 |
| Gm45857 | 7,53E-01 | 2,04E+00 | 2,65E+01 | 2,35E-06 | 1,63E-05 |
| Tbc1d1 | 1,24E+00 | 5,81E+00 | 8,95E+01 | 2,36E-06 | 1,64E-05 |
| Gm24718 | 7,42E-01 | 2,03E+00 | 2,64E+01 | 2,42E-06 | 1,67E-05 |
| Gins1 | 7,99E-01 | 1,70E+00 | 2,64E+01 | 2,44E-06 | 1,69E-05 |
| Ccl2 | 8,78E+00 | 4,53E+00 | 1,31E+02 | 2,61E-06 | 1,80E-05 |
| Traf5 | 6,40E-01 | 2,53E+00 | 2,58E+01 | 3,03E-06 | 2,06E-05 |
| Rbms1 | 7,73E-01 | 6,47E+00 | 5,26E+01 | 3,05E-06 | 2,06E-05 |
| H2,Q10 | 2,82E+00 | 3,17E+00 | 1,19E+02 | 3,12E-06 | 2,11E-05 |
| Dnah7b | 6,47E-01 | 2,43E+00 | 2,57E+01 | 3,17E-06 | 2,14E-05 |
| Gm2350 | 8,11E-01 | 1,69E+00 | 2,54E+01 | 3,51E-06 | 2,34E-05 |
| Cxcl9 | 8,73E+00 | 6,48E+00 | 1,21E+02 | 3,58E-06 | 2,38E-05 |
| Gm45449 | 7,11E-01 | 2,06E+00 | 2,54E+01 | 3,61E-06 | 2,40E-05 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Gm37116 | 8,59E-01 | 1,31E+00 | 2,53E+01 | 3,71E-06 | 2,46E-05 |
| Pax3 | 6,77E-01 | 2,34E+00 | 2,53E+01 | 3,71E-06 | 2,46E-05 |
| Pi4k2b | 7,33E-01 | 6,21E+00 | 4,89E+01 | 3,76E-06 | 2,49E-05 |
| Ap1s3 | 7,29E-01 | 2,09E+00 | 2,52E+01 | 3,81E-06 | 2,52E-05 |
| Gm9869 | 5,67E+00 | 8,29E-01 | 1,02E+02 | 3,95E-06 | 2,60E-05 |
| Hmga1 | 9,68E-01 | 4,81E+00 | 6,17E+01 | 4,12E-06 | 2,71E-05 |
| Gm48427 | 1,73E+00 | 1,47E+00 | 4,81E+01 | 4,24E-06 | 2,78E-05 |
| X4930471E19Rik | 8,21E-01 | 1,49E+00 | 2,48E+01 | 4,40E-06 | 2,87E-05 |
| X1200007C13Rik | 1,15E+00 | 1,17E+00 | 2,95E+01 | 4,90E-06 | 3,17E-05 |
| Lmcd1 | 7,68E-01 | 1,88E+00 | 2,42E+01 | 5,64E-06 | 3,61E-05 |
| Il33 | 7,20E-01 | 3,83E+00 | 3,77E+01 | 5,90E-06 | 3,76E-05 |
| Cyp4a12a | 2,26E+00 | 3,07E+00 | 9,28E+01 | 6,72E-06 | 4,23E-05 |
| Gm15564 | 2,63E+00 | 6,67E+00 | 1,02E+02 | 6,74E-06 | 4,24E-05 |
| Ccnf | 7,68E-01 | 1,79E+00 | 2,34E+01 | 7,55E-06 | 4,71E-05 |
| C78334 | 6,16E-01 | 2,54E+00 | 2,34E+01 | 7,66E-06 | 4,77E-05 |
| Adap1 | 6,71E-01 | 2,63E+00 | 2,49E+01 | 7,81E-06 | 4,85E-05 |
| Arhgap8 | 2,06E+00 | 3,22E+00 | 8,69E+01 | 7,89E-06 | 4,90E-05 |
| Mir6972 | 2,17E+00 | 5,40E+00 | 9,69E+01 | 8,24E-06 | 5,08E-05 |
| Cfap47 | 7,97E-01 | 1,66E+00 | 2,31E+01 | 8,61E-06 | 5,30E-05 |
| Nav1 | 5,97E-01 | 2,75E+00 | 2,30E+01 | 8,93E-06 | 5,47E-05 |
| Gm42507 | 6,26E-01 | 2,51E+00 | 2,30E+01 | 9,08E-06 | 5,55E-05 |
| Cmc4 | 6,11E-01 | 4,86E+00 | 3,60E+01 | 9,30E-06 | 5,67E-05 |
| Cfb | 1,97E+00 | 9,67E+00 | 9,35E+01 | 9,37E-06 | 5,71E-05 |
| Gm33782 | 1,86E+00 | 1,58E+00 | 4,92E+01 | 9,58E-06 | 5,83E-05 |
| Vnn1 | 3,31E+00 | 4,35E+00 | 9,27E+01 | 9,74E-06 | 5,91E-05 |
| Hist1h1c | 7,16E-01 | 6,13E+00 | 4,39E+01 | 9,87E-06 | 5,98E-05 |
| Gm45481 | 8,98E-01 | 1,07E+00 | 2,27E+01 | 9,95E-06 | 6,02E-05 |
| Pde4a | 5,97E-01 | 2,59E+00 | 2,26E+01 | 1,05E-05 | 6,32E-05 |
| Gm35876 | 6,60E-01 | 2,25E+00 | 2,25E+01 | 1,08E-05 | 6,51E-05 |
| Crybg3 | 7,20E-01 | 1,79E+00 | 2,24E+01 | 1,14E-05 | 6,80E-05 |
| Rapgef5 | 1,20E+00 | 5,65E+00 | 7,22E+01 | 1,14E-05 | 6,82E-05 |
| Nab1 | 9,93E-01 | 6,12E+00 | 6,01E+01 | 1,21E-05 | 7,16E-05 |
| Gm22858 | 8,35E-01 | 1,23E+00 | 2,20E+01 | 1,35E-05 | 7,91E-05 |
| Mastl | 5,90E-01 | 2,58E+00 | 2,19E+01 | 1,35E-05 | 7,92E-05 |
| Rassf9 | 6,21E-01 | 5,66E+00 | 3,71E+01 | 1,37E-05 | 8,04E-05 |
| Gbp5 | 1,02E+01 | 5,61E+00 | 8,43E+01 | 1,39E-05 | 8,14E-05 |
| X2310001H17Rik | 1,19E+00 | 5,53E+00 | 6,92E+01 | 1,43E-05 | 8,35E-05 |
| Vnn3 | 5,42E+00 | 4,15E+00 | 8,14E+01 | 1,59E-05 | 9,17E-05 |
| Daam1 | 1,18E+00 | 4,89E+00 | 6,53E+01 | 1,63E-05 | 9,40E-05 |
| Il13ra1 | 1,09E+00 | 7,38E+00 | 6,28E+01 | 1,65E-05 | 9,49E-05 |
| Ppp1r15a | 1,83E+00 | 5,77E+00 | 7,97E+01 | 1,72E-05 | 9,86E-05 |
| Brip1 | 8,10E-01 | 1,48E+00 | 2,13E+01 | 1,72E-05 | 9,87E-05 |
| Npr3 | 8,12E-01 | 1,26E+00 | 2,13E+01 | 1,76E-05 | 1,00E-04 |
| Hcar2 | 8,01E+00 | 1,95E+00 | 7,82E+01 | 1,84E-05 | 1,05E-04 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Osmr | 2,92E+00 | 5,39E+00 | 7,82E+01 | 1,85E-05 | 1,05E-04 |
| Ms4a4b | 3,59E+00 | 2,38E+00 | 7,75E+01 | 1,90E-05 | 1,08E-04 |
| Rgs19 | 8,28E-01 | 1,23E+00 | 2,09E+01 | 2,04E-05 | 1,14E-04 |
| Gm43980 | 6,90E-01 | 3,28E+00 | 2,89E+01 | 2,08E-05 | 1,16E-04 |
| Gm20470 | 7,78E-01 | 3,68E+00 | 3,51E+01 | 2,13E-05 | 1,19E-04 |
| Ccl7 | 6,19E+00 | 2,32E+00 | 7,49E+01 | 2,17E-05 | 1,21E-04 |
| Gm25405 | 9,44E+00 | 2,39E+00 | 1,31E+02 | 2,21E-05 | 1,23E-04 |
| Acod1 | 7,40E+00 | 3,15E+00 | 7,43E+01 | 2,24E-05 | 1,24E-04 |
| Csrp1 | 1,19E+00 | 6,56E+00 | 6,54E+01 | 2,26E-05 | 1,25E-04 |
| Il3ra | 5,94E-01 | 2,52E+00 | 2,06E+01 | 2,34E-05 | 1,29E-04 |
| Gm26574 | 6,39E-01 | 2,17E+00 | 2,04E+01 | 2,48E-05 | 1,37E-04 |
| Mansc1 | 8,24E-01 | 1,21E+00 | 2,04E+01 | 2,51E-05 | 1,38E-04 |
| Dusp28 | 1,04E+00 | 4,25E+00 | 5,13E+01 | 2,58E-05 | 1,41E-04 |
| Etv6 | 9,75E-01 | 6,18E+00 | 5,39E+01 | 2,62E-05 | 1,43E-04 |
| Gm43791 | 7,28E-01 | 1,75E+00 | 2,02E+01 | 2,67E-05 | 1,46E-04 |
| Eml6 | 6,56E-01 | 1,99E+00 | 2,02E+01 | 2,72E-05 | 1,48E-04 |
| X4930592A05Rik | 8,53E-01 | 4,85E+00 | 4,53E+01 | 2,72E-05 | 1,48E-04 |
| Ubd | 4,30E+00 | 2,75E+00 | 7,02E+01 | 2,76E-05 | 1,50E-04 |
| BE692007 | 5,42E+00 | 1,14E+00 | 6,85E+01 | 3,01E-05 | 1,62E-04 |
| Zeb2 | 1,15E+00 | 1,72E+00 | 2,87E+01 | 3,10E-05 | 1,66E-04 |
| Gm8369 | 5,86E+00 | 1,12E+00 | 6,68E+01 | 3,31E-05 | 1,77E-04 |
| Mir3473g | 7,72E-01 | 1,31E+00 | 1,97E+01 | 3,31E-05 | 1,77E-04 |
| Mir6953 | 7,01E-01 | 1,86E+00 | 1,95E+01 | 3,57E-05 | 1,90E-04 |
| Itpkb | 7,47E-01 | 2,10E+00 | 2,12E+01 | 3,62E-05 | 1,92E-04 |
| Xkr9 | 9,45E-01 | 5,72E+00 | 5,00E+01 | 3,80E-05 | 2,00E-04 |
| Irf1 | 2,13E+00 | 7,97E+00 | 6,41E+01 | 3,87E-05 | 2,03E-04 |
| Garnl3 | 7,79E-01 | 1,28E+00 | 1,91E+01 | 4,24E-05 | 2,21E-04 |
| Ms4a6c | 5,56E+00 | 8,79E-01 | 6,24E+01 | 4,26E-05 | 2,22E-04 |
| Nemp2 | 6,72E-01 | 1,91E+00 | 1,90E+01 | 4,36E-05 | 2,26E-04 |
| Eif5a2 | 7,53E-01 | 1,31E+00 | 1,89E+01 | 4,65E-05 | 2,41E-04 |
| Pax2 | 1,16E+00 | 5,48E+00 | 5,55E+01 | 5,09E-05 | 2,60E-04 |
| Gm6627 | 6,60E-01 | 1,80E+00 | 1,86E+01 | 5,22E-05 | 2,66E-04 |
| Gm2164 | 1,66E+00 | 3,34E+00 | 5,64E+01 | 5,37E-05 | 2,72E-04 |
| Myom3 | 7,39E-01 | 2,37E+00 | 2,16E+01 | 5,48E-05 | 2,78E-04 |
| Lrmda | 6,47E-01 | 1,92E+00 | 1,84E+01 | 5,61E-05 | 2,83E-04 |
| Hhat | 7,13E-01 | 1,37E+00 | 1,84E+01 | 5,75E-05 | 2,89E-04 |
| mt,Rnr2 | 8,37E-01 | 9,82E+00 | 4,05E+01 | 6,14E-05 | 3,07E-04 |
| Nucb2 | 1,04E+00 | 5,23E+00 | 4,90E+01 | 6,56E-05 | 3,26E-04 |
| Uaca | 2,59E+00 | 5,65E+00 | 5,51E+01 | 6,67E-05 | 3,30E-04 |
| Ifrd1 | 6,19E-01 | 5,54E+00 | 3,13E+01 | 7,01E-05 | 3,45E-04 |
| Gm26538 | 5,86E-01 | 2,20E+00 | 1,79E+01 | 7,13E-05 | 3,51E-04 |
| Casp4 | 4,92E+00 | 3,87E+00 | 5,36E+01 | 7,38E-05 | 3,62E-04 |
| Trdmt1 | 6,13E-01 | 2,10E+00 | 1,77E+01 | 7,50E-05 | 3,67E-04 |
| Rgs17 | 6,71E-01 | 1,61E+00 | 1,77E+01 | 7,58E-05 | 3,71E-04 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| X2810457G06Rik | 8,14E-01 | 9,81E-01 | 1,75E+01 | 8,22E-05 | 3,99E-04 |
| Nupr1 | 1,32E+00 | 2,33E+00 | 3,42E+01 | 8,24E-05 | 4,00E-04 |
| Alpk1 | 1,47E+00 | 4,06E+00 | 5,11E+01 | 8,50E-05 | 4,12E-04 |
| Gm23205 | 7,12E-01 | 1,42E+00 | 1,74E+01 | 8,54E-05 | 4,14E-04 |
| Gm25878 | 7,21E-01 | 1,91E+00 | 1,82E+01 | 9,91E-05 | 4,72E-04 |
| Gm47015 | 6,80E-01 | 1,51E+00 | 1,66E+01 | 1,22E-04 | 5,72E-04 |
| Kansl1l | 6,52E-01 | 6,67E+00 | 3,07E+01 | 1,28E-04 | 6,00E-04 |
| Brinp3 | 1,65E+00 | 2,05E+00 | 3,56E+01 | 1,36E-04 | 6,30E-04 |
| Il1rn | 3,00E+00 | 9,24E-01 | 4,36E+01 | 1,37E-04 | 6,35E-04 |
| Cchcr1 | 5,90E-01 | 3,33E+00 | 2,13E+01 | 1,42E-04 | 6,54E-04 |
| Acnat2 | 6,82E-01 | 1,49E+00 | 1,62E+01 | 1,42E-04 | 6,55E-04 |
| Otud1 | 6,25E-01 | 1,90E+00 | 1,62E+01 | 1,46E-04 | 6,71E-04 |
| Tlr2 | 5,87E+00 | 5,54E+00 | 4,38E+01 | 1,51E-04 | 6,92E-04 |
| Mier1 | 7,13E-01 | 6,02E+00 | 3,24E+01 | 1,55E-04 | 7,06E-04 |
| Ank1 | 7,39E-01 | 1,28E+00 | 1,60E+01 | 1,56E-04 | 7,13E-04 |
| Plekhs1 | 3,28E+00 | 2,46E+00 | 4,34E+01 | 1,57E-04 | 7,14E-04 |
| Gm47218 | 7,03E-01 | 1,33E+00 | 1,60E+01 | 1,58E-04 | 7,22E-04 |
| Ldb3 | 6,29E-01 | 1,63E+00 | 1,59E+01 | 1,65E-04 | 7,49E-04 |
| Arhgap24 | 1,01E+00 | 4,57E+00 | 3,98E+01 | 1,67E-04 | 7,55E-04 |
| Snx10 | 8,64E-01 | 7,07E+00 | 3,68E+01 | 1,78E-04 | 8,01E-04 |
| C430019N01Rik | 6,30E-01 | 1,82E+00 | 1,56E+01 | 1,83E-04 | 8,23E-04 |
| Ssc4d | 7,50E-01 | 2,02E+00 | 1,82E+01 | 1,85E-04 | 8,29E-04 |
| Lpar6 | 6,77E-01 | 5,73E+00 | 3,00E+01 | 1,95E-04 | 8,69E-04 |
| Mok | 6,69E-01 | 1,48E+00 | 1,54E+01 | 2,01E-04 | 8,92E-04 |
| Zfp945 | 1,36E+00 | 5,22E+00 | 3,97E+01 | 2,12E-04 | 9,39E-04 |
| Peg10 | 6,86E-01 | 1,32E+00 | 1,52E+01 | 2,23E-04 | 9,79E-04 |
| Gm17334 | 2,05E+00 | 3,49E+00 | 3,91E+01 | 2,25E-04 | 9,85E-04 |
| Gm16567 | 7,75E-01 | 2,17E+00 | 1,87E+01 | 2,28E-04 | 9,96E-04 |
| Slc10a2 | 1,06E+00 | 6,29E+00 | 3,83E+01 | 2,33E-04 | 1,01E-03 |
| Gm44867 | 4,60E+00 | 1,82E+00 | 3,78E+01 | 2,52E-04 | 1,08E-03 |
| Clic4 | 1,11E+00 | 7,08E+00 | 3,76E+01 | 2,53E-04 | 1,09E-03 |
| Myliip | 7,04E-01 | 1,15E+00 | 1,48E+01 | 2,60E-04 | 1,11E-03 |
| Gm49392 | 7,03E-01 | 1,00E+00 | 1,48E+01 | 2,67E-04 | 1,14E-03 |
| Snai2 | 1,26E+00 | 3,25E+00 | 3,46E+01 | 2,76E-04 | 1,17E-03 |
| Gdf15 | 1,28E+00 | 3,37E+00 | 3,51E+01 | 2,83E-04 | 1,20E-03 |
| Col11a2 | 7,27E-01 | 3,58E+00 | 2,42E+01 | 2,92E-04 | 1,23E-03 |
| C1s1 | 7,97E-01 | 2,40E+00 | 1,94E+01 | 3,13E-04 | 1,31E-03 |
| Katna1 | 7,33E-01 | 4,17E+00 | 2,67E+01 | 3,17E-04 | 1,33E-03 |
| Plscr2 | 9,49E-01 | 8,71E+00 | 3,30E+01 | 3,67E-04 | 1,51E-03 |
| Abtb2 | 1,35E+00 | 3,82E+00 | 3,35E+01 | 3,79E-04 | 1,55E-03 |
| Il5ra | 6,32E-01 | 5,31E+00 | 2,53E+01 | 3,89E-04 | 1,59E-03 |
| Dusp22 | 1,18E+00 | 5,10E+00 | 3,27E+01 | 4,11E-04 | 1,67E-03 |
| Creb5 | 1,24E+00 | 3,26E+00 | 3,14E+01 | 4,16E-04 | 1,69E-03 |
| Gm13212 | 1,28E+00 | 2,39E+00 | 2,67E+01 | 4,18E-04 | 1,69E-03 |

| | | | | | |
|------------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| Il15 | 1,88E+00 | 3,51E+00 | 3,25E+01 | 4,19E-04 | 1,70E-03 |
| Epha7 | 1,02E+00 | 4,70E+00 | 3,22E+01 | 4,21E-04 | 1,70E-03 |
| Runx2 | 6,17E-01 | 5,03E+00 | 2,35E+01 | 5,15E-04 | 2,04E-03 |
| Csf1 | 2,55E+00 | 7,33E+00 | 2,99E+01 | 5,55E-04 | 2,18E-03 |
| Ch25h | 6,58E+00 | 9,25E-01 | 2,98E+01 | 5,60E-04 | 2,19E-03 |
| Ube2e1 | 7,53E-01 | 5,46E+00 | 2,70E+01 | 5,64E-04 | 2,20E-03 |
| Spdl1 | 6,38E-01 | 1,54E+00 | 1,29E+01 | 6,78E-04 | 2,60E-03 |
| Egr1 | 1,47E+00 | 6,12E+00 | 2,80E+01 | 6,89E-04 | 2,63E-03 |
| Gprc5b | 6,15E-01 | 5,05E+00 | 2,22E+01 | 7,09E-04 | 2,70E-03 |
| Dock11 | 1,18E+00 | 1,05E+00 | 1,80E+01 | 7,50E-04 | 2,83E-03 |
| Cd2ap | 5,96E-01 | 8,63E+00 | 2,16E+01 | 7,54E-04 | 2,85E-03 |
| Gm20512 | 8,40E-01 | 4,38E+00 | 2,55E+01 | 8,00E-04 | 3,00E-03 |
| Atxn7l1os2 | 6,86E-01 | 3,38E+00 | 1,93E+01 | 8,01E-04 | 3,00E-03 |
| Kpna3 | 8,18E-01 | 6,62E+00 | 2,58E+01 | 8,34E-04 | 3,11E-03 |
| Gm26763 | 1,29E+00 | 2,29E+00 | 2,31E+01 | 8,43E-04 | 3,13E-03 |
| Gm7340 | 7,15E-01 | 1,29E+00 | 1,28E+01 | 9,34E-04 | 3,44E-03 |
| Anxa6 | 6,50E-01 | 6,81E+00 | 2,23E+01 | 9,74E-04 | 3,56E-03 |
| Atxn7l1 | 8,60E-01 | 3,90E+00 | 2,31E+01 | 1,03E-03 | 3,74E-03 |
| Gem | 3,75E+00 | -8,94E-02 | 2,43E+01 | 1,07E-03 | 3,87E-03 |
| Map3k8 | 3,01E+00 | 2,41E+00 | 2,42E+01 | 1,10E-03 | 3,95E-03 |
| Neurl3 | 3,48E+00 | 6,16E+00 | 2,37E+01 | 1,17E-03 | 4,17E-03 |
| Fos | 2,65E+00 | 2,94E+00 | 2,37E+01 | 1,17E-03 | 4,17E-03 |
| Tnfaip8 | 1,31E+00 | 2,52E+00 | 2,23E+01 | 1,24E-03 | 4,38E-03 |
| Hpx | 7,27E-01 | 7,37E+00 | 2,23E+01 | 1,25E-03 | 4,40E-03 |
| Jak2 | 1,14E+00 | 8,12E+00 | 2,32E+01 | 1,25E-03 | 4,40E-03 |
| Ptbp3 | 6,71E-01 | 7,40E+00 | 2,13E+01 | 1,29E-03 | 4,53E-03 |
| Ccl2 | 3,94E+00 | 8,69E+00 | 2,29E+01 | 1,30E-03 | 4,57E-03 |
| Gm17268 | 3,93E+00 | 8,69E+00 | 2,29E+01 | 1,31E-03 | 4,57E-03 |
| Ccnd3 | 7,31E-01 | 7,01E+00 | 2,15E+01 | 1,46E-03 | 5,03E-03 |
| Ly75 | 1,37E+00 | 4,90E+00 | 2,19E+01 | 1,49E-03 | 5,10E-03 |
| Glpr2 | 1,11E+00 | 5,58E+00 | 2,18E+01 | 1,51E-03 | 5,16E-03 |
| Gm10371 | 8,47E-01 | 3,89E+00 | 2,06E+01 | 1,61E-03 | 5,47E-03 |
| Zbtb10 | 8,80E-01 | 4,84E+00 | 2,11E+01 | 1,67E-03 | 5,65E-03 |
| Nectin2 | 1,02E+00 | 5,72E+00 | 2,09E+01 | 1,72E-03 | 5,78E-03 |
| Diaph2 | 6,93E-01 | 5,68E+00 | 1,99E+01 | 1,84E-03 | 6,13E-03 |
| Ntn1 | 1,58E+00 | 2,08E+00 | 2,01E+01 | 1,89E-03 | 6,25E-03 |
| Gls | 7,14E-01 | 7,01E+00 | 1,98E+01 | 1,93E-03 | 6,36E-03 |
| Saa3 | 8,05E+00 | 6,21E+00 | 2,01E+01 | 1,93E-03 | 6,36E-03 |
| Gm26669 | 8,80E-01 | 6,05E+00 | 2,01E+01 | 1,93E-03 | 6,37E-03 |
| Serpinb8 | 7,88E-01 | 4,53E+00 | 1,98E+01 | 1,96E-03 | 6,45E-03 |
| Zfp36l1 | 8,83E-01 | 6,20E+00 | 1,99E+01 | 2,01E-03 | 6,59E-03 |
| Mxd1 | 1,94E+00 | 4,83E+00 | 1,98E+01 | 2,04E-03 | 6,69E-03 |
| Cd109 | 5,92E-01 | 1,26E+00 | 1,02E+01 | 2,08E-03 | 6,79E-03 |
| Nos2 | 1,02E+01 | 5,48E+00 | 1,94E+01 | 2,15E-03 | 7,01E-03 |

| | | | | | |
|-----------|----------|-----------|----------|----------|----------|
| Tnfrsf1b | 1,54E+00 | 4,56E+00 | 1,86E+01 | 2,44E-03 | 7,81E-03 |
| Klf6 | 1,05E+00 | 7,49E+00 | 1,84E+01 | 2,51E-03 | 8,00E-03 |
| Mir155hg | 2,21E+00 | 2,55E+00 | 1,83E+01 | 2,55E-03 | 8,11E-03 |
| Il6 | 4,67E+00 | -1,07E-01 | 1,82E+01 | 2,62E-03 | 8,29E-03 |
| Tmem30a | 6,71E-01 | 7,75E+00 | 1,77E+01 | 2,63E-03 | 8,32E-03 |
| Gng12 | 6,64E-01 | 8,11E+00 | 1,73E+01 | 2,81E-03 | 8,78E-03 |
| Serpina3f | 6,14E+00 | 3,82E-01 | 1,77E+01 | 2,81E-03 | 8,78E-03 |
| Csrnp1 | 9,01E-01 | 4,55E+00 | 1,75E+01 | 2,93E-03 | 9,09E-03 |
| Skil | 6,58E-01 | 6,51E+00 | 1,71E+01 | 2,97E-03 | 9,20E-03 |
| Raph1 | 1,09E+00 | 6,21E+00 | 1,71E+01 | 3,14E-03 | 9,68E-03 |

Genes expressos diferencialmente em células tratadas com APAP 1mM comparado ao controle de células não tratadas

| Gene | logFC | logCPM | F | PValue | FDR |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Serpinb9b | -8,06E-01 | 5,00E+00 | 1,02E+02 | 2,89E-15 | 1,95E-11 |
| Akr1b7 | -7,38E-01 | 7,09E+00 | 9,63E+01 | 9,65E-15 | 4,35E-11 |
| Gm13857 | -7,23E-01 | 6,17E+00 | 9,19E+01 | 2,49E-14 | 8,44E-11 |
| Azgp1 | -6,57E-01 | 4,62E+00 | 7,30E+01 | 1,97E-12 | 5,33E-09 |
| Eno3 | -8,67E-01 | 5,09E+00 | 1,02E+02 | 8,23E-12 | 1,86E-08 |
| Arhgap36 | -6,62E-01 | 4,39E+00 | 6,55E+01 | 1,31E-11 | 2,52E-08 |
| Crip1 | -7,95E-01 | 6,01E+00 | 9,02E+01 | 5,10E-11 | 7,67E-08 |
| Serpina7 | -1,35E+00 | 1,41E+00 | 5,79E+01 | 1,01E-10 | 1,37E-07 |
| Cyp2c68 | -7,04E-01 | 3,67E+00 | 5,52E+01 | 2,18E-10 | 2,46E-07 |
| Cyp2c55 | -7,56E-01 | 3,80E+00 | 5,92E+01 | 1,68E-09 | 1,62E-06 |
| Gm48702 | -6,29E-01 | 4,78E+00 | 5,64E+01 | 2,40E-09 | 2,17E-06 |
| Lamc2 | -6,10E-01 | 3,87E+00 | 4,42E+01 | 5,71E-09 | 4,16E-06 |
| Ttc36 | -6,23E-01 | 4,81E+00 | 5,37E+01 | 7,92E-09 | 5,36E-06 |
| Spink4 | -9,64E-01 | 2,04E+00 | 4,28E+01 | 8,74E-09 | 5,63E-06 |
| Gm36099 | -8,80E-01 | 2,50E+00 | 4,10E+01 | 1,57E-08 | 8,49E-06 |
| Wnk2 | -1,12E+00 | 1,40E+00 | 4,02E+01 | 2,03E-08 | 1,02E-05 |
| Pax8 | -5,99E-01 | 3,54E+00 | 3,92E+01 | 2,81E-08 | 1,36E-05 |
| Fabp5 | -5,86E-01 | 3,65E+00 | 3,86E+01 | 3,42E-08 | 1,60E-05 |
| Apol7a | -7,87E-01 | 3,63E+00 | 4,46E+01 | 9,38E-08 | 3,73E-05 |
| Asgr2 | -6,70E-01 | 2,97E+00 | 3,51E+01 | 1,10E-07 | 3,83E-05 |
| Apobec1 | -6,44E-01 | 3,72E+00 | 3,36E+01 | 1,84E-07 | 5,40E-05 |
| Hsf2bp | -5,90E-01 | 2,95E+00 | 2,95E+01 | 7,90E-07 | 1,77E-04 |
| X2010204K13Rik | -9,25E-01 | 1,34E+00 | 2,94E+01 | 7,97E-07 | 1,77E-04 |
| Ifi27l2b | -1,01E+00 | 1,81E+00 | 2,72E+01 | 1,80E-06 | 3,21E-04 |
| Tekt4 | -6,39E-01 | 2,77E+00 | 2,72E+01 | 1,84E-06 | 3,23E-04 |
| Gm42603 | -6,37E-01 | 2,79E+00 | 2,69E+01 | 1,99E-06 | 3,31E-04 |
| Orm1 | -6,39E-01 | 2,89E+00 | 2,69E+01 | 2,15E-06 | 3,51E-04 |
| Gm6093 | -9,77E-01 | 9,68E-01 | 2,66E+01 | 2,26E-06 | 3,60E-04 |
| B230322F03Rik | -8,51E-01 | 1,87E+00 | 2,70E+01 | 2,42E-06 | 3,76E-04 |
| Sorbs3 | -6,04E-01 | 2,72E+00 | 2,60E+01 | 2,86E-06 | 4,30E-04 |
| Apof | -1,20E+00 | 1,94E+00 | 2,81E+01 | 3,79E-06 | 5,13E-04 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Dbn1 | -8,03E-01 | 1,48E+00 | 2,42E+01 | 5,62E-06 | 6,93E-04 |
| Ltbp1 | -6,34E-01 | 2,51E+00 | 2,34E+01 | 7,56E-06 | 8,05E-04 |
| Ltbp4 | -6,90E-01 | 3,09E+00 | 2,86E+01 | 1,05E-05 | 9,60E-04 |
| Gm27184 | -8,07E-01 | 1,38E+00 | 2,21E+01 | 1,27E-05 | 1,12E-03 |
| Gm13257 | -6,37E-01 | 2,44E+00 | 2,06E+01 | 2,46E-05 | 1,76E-03 |
| Gm9905 | -7,13E-01 | 2,01E+00 | 2,05E+01 | 2,58E-05 | 1,82E-03 |
| Plxnb3 | -6,41E-01 | 2,27E+00 | 2,02E+01 | 2,72E-05 | 1,88E-03 |
| BC064078 | -6,76E-01 | 2,11E+00 | 2,02E+01 | 2,78E-05 | 1,90E-03 |
| Muc5b | -6,52E-01 | 2,99E+00 | 2,47E+01 | 2,80E-05 | 1,91E-03 |
| Fbp2 | -5,94E-01 | 2,34E+00 | 1,98E+01 | 3,26E-05 | 2,11E-03 |
| Hrct1 | -6,20E-01 | 2,22E+00 | 1,96E+01 | 3,51E-05 | 2,22E-03 |
| Pparg | -6,76E-01 | 1,76E+00 | 1,95E+01 | 3,59E-05 | 2,26E-03 |
| Cym | -8,38E-01 | 1,13E+00 | 1,94E+01 | 3,72E-05 | 2,31E-03 |
| Apoc2 | -5,89E-01 | 5,09E+00 | 3,09E+01 | 4,47E-05 | 2,64E-03 |
| X2310040G24Rik | -6,17E-01 | 2,59E+00 | 2,02E+01 | 4,85E-05 | 2,81E-03 |
| Gm8130 | -6,93E-01 | 2,30E+00 | 2,02E+01 | 5,59E-05 | 3,06E-03 |
| A730090N16Rik | -6,52E-01 | 1,83E+00 | 1,84E+01 | 5,61E-05 | 3,06E-03 |
| Gm47577 | -7,52E-01 | 1,38E+00 | 1,84E+01 | 5,73E-05 | 3,10E-03 |
| Atp6v0a4 | -6,46E-01 | 1,71E+00 | 1,81E+01 | 6,36E-05 | 3,33E-03 |
| Orm3 | -7,26E-01 | 1,71E+00 | 1,80E+01 | 6,64E-05 | 3,42E-03 |
| Cbln3 | -6,01E-01 | 4,83E+00 | 2,96E+01 | 6,92E-05 | 3,45E-03 |
| Tmprss6 | -6,61E-01 | 4,52E+00 | 3,15E+01 | 7,04E-05 | 3,47E-03 |
| Cyp2c65 | -7,53E-01 | 1,27E+00 | 1,76E+01 | 7,99E-05 | 3,77E-03 |
| X9130230N09Rik | -7,11E-01 | 1,56E+00 | 1,73E+01 | 8,84E-05 | 3,97E-03 |
| Lmcd1 | -6,54E-01 | 1,88E+00 | 1,66E+01 | 1,19E-04 | 4,74E-03 |
| Crb2 | -7,26E-01 | 1,28E+00 | 1,65E+01 | 1,28E-04 | 4,95E-03 |
| Ifi204 | -6,13E-01 | 8,23E+00 | 2,50E+01 | 1,33E-04 | 5,09E-03 |
| B430218F22Rik | -8,43E-01 | 1,78E+00 | 1,95E+01 | 1,42E-04 | 5,33E-03 |
| Gm47528 | -6,13E-01 | 1,92E+00 | 1,58E+01 | 1,72E-04 | 6,09E-03 |
| X4930471E19Rik | -6,69E-01 | 1,49E+00 | 1,55E+01 | 1,92E-04 | 6,53E-03 |
| Tmem236 | -7,67E-01 | 1,39E+00 | 1,59E+01 | 2,00E-04 | 6,75E-03 |
| Gm28536 | -6,43E-01 | 2,05E+00 | 1,60E+01 | 2,06E-04 | 6,88E-03 |
| Gm36033 | -7,41E-01 | 1,10E+00 | 1,53E+01 | 2,09E-04 | 6,95E-03 |
| Gjb4 | -7,30E-01 | 1,81E+00 | 1,69E+01 | 2,10E-04 | 6,95E-03 |
| Acnat2 | -6,75E-01 | 1,49E+00 | 1,51E+01 | 2,35E-04 | 7,49E-03 |
| Pnmt | -6,18E-01 | 1,61E+00 | 1,50E+01 | 2,41E-04 | 7,61E-03 |
| Dctd | -6,78E-01 | 1,32E+00 | 1,48E+01 | 2,63E-04 | 8,14E-03 |
| Gm35853 | -6,39E-01 | 1,43E+00 | 1,44E+01 | 3,07E-04 | 9,12E-03 |
| X1200007C13Rik | -9,04E-01 | 1,17E+00 | 1,61E+01 | 3,14E-04 | 9,28E-03 |
| Hpx | -8,96E-01 | 7,37E+00 | 3,35E+01 | 3,21E-04 | 9,39E-03 |
| Gm19935 | -6,44E-01 | 1,37E+00 | 1,43E+01 | 3,26E-04 | 9,44E-03 |
| Hist1h1d | 1,54E+00 | 2,64E+00 | 1,32E+02 | 1,13E-17 | 1,53E-13 |
| Mphosph9 | 5,91E-01 | 4,27E+00 | 4,81E+01 | 2,94E-09 | 2,48E-06 |
| Ckap2 | 1,10E+00 | 1,93E+00 | 4,57E+01 | 5,84E-09 | 4,16E-06 |

| | | | | | |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Casc4 | 6,57E-01 | 3,09E+00 | 3,61E+01 | 7,78E-08 | 3,19E-05 |
| Cenpe | 8,54E-01 | 2,47E+00 | 3,51E+01 | 2,42E-07 | 6,85E-05 |
| Pfn2 | 7,23E-01 | 2,39E+00 | 3,02E+01 | 6,07E-07 | 1,42E-04 |
| Gm15834 | 6,19E-01 | 2,91E+00 | 2,79E+01 | 1,42E-06 | 2,78E-04 |
| Gen1 | 9,29E-01 | 1,17E+00 | 2,67E+01 | 2,20E-06 | 3,54E-04 |
| Nanos1 | 7,49E-01 | 2,04E+00 | 2,64E+01 | 2,49E-06 | 3,83E-04 |
| Kif15 | 6,44E-01 | 2,08E+00 | 2,00E+01 | 2,92E-05 | 1,95E-03 |
| Gm47572 | 6,39E-01 | 1,71E+00 | 1,73E+01 | 9,17E-05 | 4,03E-03 |
| Mybl1 | 6,32E-01 | 2,13E+00 | 1,71E+01 | 9,80E-05 | 4,14E-03 |
| Gm16042 | 7,80E-01 | 1,02E+00 | 1,58E+01 | 1,74E-04 | 6,10E-03 |
| Egr1 | 1,69E+00 | 6,12E+00 | 3,69E+01 | 2,74E-04 | 8,35E-03 |

Genes expressos diferencialmente em células infectadas com DENV-2 e tratadas com APAP 1 mM comparado ao controle de células não tratadas, Células infectadas com DENV e Células tratadas com APAP

| Gene | logFC | logCPM | F | PValue | FDR |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| mt,Tl1 | -8,97E-01 | 4,71E+00 | 5,94E+01 | 2,73E-10 | 3,70E-06 |
| Apob | -7,51E-01 | 9,96E+00 | 4,56E+01 | 3,65E-09 | 1,24E-05 |
| Sacs | -7,17E-01 | 4,37E+00 | 4,13E+01 | 1,39E-08 | 1,76E-05 |
| Hist1h1d | -1,05E+00 | 2,64E+00 | 3,37E+01 | 1,80E-07 | 1,10E-04 |
| Cep290 | -6,34E-01 | 5,16E+00 | 3,17E+01 | 7,00E-07 | 2,56E-04 |
| Prex2 | -6,93E-01 | 3,97E+00 | 2,96E+01 | 7,57E-07 | 2,70E-04 |
| Sfpq | -6,59E-01 | 7,24E+00 | 3,34E+01 | 8,50E-07 | 2,74E-04 |
| Cenpe | -1,09E+00 | 2,47E+00 | 2,96E+01 | 1,39E-06 | 3,76E-04 |
| Gm38372 | -9,24E-01 | 2,74E+00 | 2,69E+01 | 2,27E-06 | 5,11E-04 |
| Zfp182 | -6,60E-01 | 4,59E+00 | 2,88E+01 | 4,58E-06 | 7,57E-04 |
| Gm32461 | -1,03E+00 | 2,01E+00 | 2,39E+01 | 6,33E-06 | 9,24E-04 |
| Zmat1 | -6,48E-01 | 4,26E+00 | 2,62E+01 | 6,66E-06 | 9,49E-04 |
| Akap17b | -5,96E-01 | 4,14E+00 | 2,38E+01 | 6,66E-06 | 9,49E-04 |
| Ccdc68 | -5,97E-01 | 3,72E+00 | 2,15E+01 | 1,62E-05 | 1,67E-03 |
| Zfp971 | -6,51E-01 | 3,27E+00 | 2,11E+01 | 1,91E-05 | 1,80E-03 |
| Aspm | -1,59E+00 | 9,94E-01 | 2,51E+01 | 1,99E-05 | 1,82E-03 |
| Zfp101 | -6,43E-01 | 3,54E+00 | 2,11E+01 | 2,00E-05 | 1,82E-03 |
| lft74 | -6,02E-01 | 4,39E+00 | 2,28E+01 | 2,69E-05 | 2,15E-03 |
| X1700061H18Rik | -5,99E-01 | 3,45E+00 | 1,99E+01 | 3,12E-05 | 2,27E-03 |
| n,R5s29 | -7,58E-01 | 2,95E+00 | 1,92E+01 | 4,15E-05 | 2,75E-03 |
| Gm26540 | -6,31E-01 | 3,24E+00 | 1,86E+01 | 5,34E-05 | 3,09E-03 |
| Smc2 | -8,37E-01 | 2,91E+00 | 2,06E+01 | 6,52E-05 | 3,46E-03 |
| Gm41031 | -9,57E-01 | 1,96E+00 | 1,81E+01 | 6,52E-05 | 3,46E-03 |
| X2810403D21Rik | -6,73E-01 | 2,99E+00 | 1,79E+01 | 7,15E-05 | 3,66E-03 |
| Kif15 | -8,68E-01 | 2,08E+00 | 1,77E+01 | 7,55E-05 | 3,78E-03 |
| Ckap2 | -9,47E-01 | 1,93E+00 | 1,73E+01 | 1,02E-04 | 4,56E-03 |
| Upp2 | -7,16E-01 | 2,65E+00 | 1,69E+01 | 1,05E-04 | 4,57E-03 |
| Pgm2l1 | -5,85E-01 | 5,85E+00 | 2,12E+01 | 1,10E-04 | 4,69E-03 |
| Chic1 | -6,12E-01 | 3,46E+00 | 1,73E+01 | 1,22E-04 | 5,05E-03 |

| | | | | | |
|----------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| Gm15834 | -6,72E-01 | 2,91E+00 | 1,63E+01 | 1,35E-04 | 5,32E-03 |
| Ccna2 | -6,07E-01 | 3,45E+00 | 1,70E+01 | 1,45E-04 | 5,52E-03 |
| mt,Tm | -7,91E-01 | 2,38E+00 | 1,59E+01 | 1,61E-04 | 5,88E-03 |
| Dcdc2a | -6,00E-01 | 5,97E+00 | 2,00E+01 | 2,25E-04 | 7,21E-03 |
| Brca2 | -5,88E-01 | 3,13E+00 | 1,51E+01 | 2,27E-04 | 7,24E-03 |
| Gm26348 | -7,46E-01 | 2,27E+00 | 1,51E+01 | 2,30E-04 | 7,29E-03 |
| Atp5l | -6,36E-01 | 2,91E+00 | 1,50E+01 | 2,44E-04 | 7,47E-03 |
| Gm35330 | -7,91E-01 | 2,51E+00 | 1,56E+01 | 2,51E-04 | 7,54E-03 |
| Sult6b1 | -9,23E-01 | 1,58E+00 | 1,47E+01 | 2,76E-04 | 7,96E-03 |
| Zfp229 | -5,96E-01 | 3,32E+00 | 1,52E+01 | 3,03E-04 | 8,47E-03 |
| Mis18bp1 | -9,45E-01 | 1,45E+00 | 1,45E+01 | 3,06E-04 | 8,50E-03 |
| Gm47126 | -1,06E+00 | 1,75E+00 | 1,42E+01 | 3,40E-04 | 9,08E-03 |
| Mbd4 | -6,09E-01 | 2,99E+00 | 1,41E+01 | 3,52E-04 | 9,19E-03 |
| BC006965 | -7,29E-01 | 2,84E+00 | 1,54E+01 | 3,64E-04 | 9,30E-03 |
| Zfp975 | -6,07E-01 | 2,99E+00 | 1,41E+01 | 3,64E-04 | 9,30E-03 |
| Cep55 | -1,23E+00 | 1,75E+00 | 1,78E+01 | 3,76E-04 | 9,49E-03 |
| Ccnb2 | -9,49E-01 | 1,41E+00 | 1,40E+01 | 3,77E-04 | 9,51E-03 |
| Vgll3 | -6,27E-01 | 2,70E+00 | 1,39E+01 | 3,92E-04 | 9,67E-03 |
| Spc25 | -6,29E-01 | 2,98E+00 | 1,42E+01 | 3,95E-04 | 9,71E-03 |
| Cip2a | -8,25E-01 | 2,65E+00 | 1,59E+01 | 4,00E-04 | 9,80E-03 |
| Psemb10 | 7,18E-01 | 5,89E+00 | 4,63E+01 | 2,97E-09 | 1,24E-05 |
| Rabac1 | 7,99E-01 | 5,84E+00 | 5,18E+01 | 3,59E-09 | 1,24E-05 |
| Mrpl4 | 7,26E-01 | 4,65E+00 | 4,45E+01 | 5,19E-09 | 1,40E-05 |
| Pnpla2 | 6,86E-01 | 6,25E+00 | 4,35E+01 | 7,14E-09 | 1,48E-05 |
| Mir7067 | 7,32E-01 | 6,16E+00 | 4,56E+01 | 7,65E-09 | 1,48E-05 |
| Rhog | 7,28E-01 | 4,78E+00 | 4,22E+01 | 1,12E-08 | 1,76E-05 |
| Snora3 | 7,47E-01 | 5,98E+00 | 4,59E+01 | 1,22E-08 | 1,76E-05 |
| Mt1 | 7,10E-01 | 1,01E+01 | 4,13E+01 | 1,43E-08 | 1,76E-05 |
| Fau | 7,79E-01 | 7,91E+00 | 4,67E+01 | 1,91E-08 | 2,15E-05 |
| Snord37 | 6,74E-01 | 4,92E+00 | 3,89E+01 | 3,10E-08 | 3,22E-05 |
| Tspo | 6,32E-01 | 7,08E+00 | 3,85E+01 | 3,53E-08 | 3,41E-05 |
| X2200002D01Rik | 8,53E-01 | 4,33E+00 | 4,58E+01 | 3,84E-08 | 3,47E-05 |
| X2310039H08Rik | 6,94E-01 | 4,33E+00 | 3,68E+01 | 6,11E-08 | 5,17E-05 |
| Ddr1 | 6,21E-01 | 6,91E+00 | 3,62E+01 | 7,48E-08 | 5,95E-05 |
| Bbc3 | 9,84E-01 | 3,06E+00 | 3,71E+01 | 7,95E-08 | 5,98E-05 |
| Rpl36 | 6,35E-01 | 6,19E+00 | 3,51E+01 | 1,39E-07 | 9,42E-05 |
| H2afj | 6,46E-01 | 5,45E+00 | 3,53E+01 | 1,39E-07 | 9,42E-05 |
| Fam57b | 6,02E-01 | 7,74E+00 | 3,41E+01 | 1,56E-07 | 1,00E-04 |
| H2,Q4 | 6,60E-01 | 6,23E+00 | 3,32E+01 | 2,18E-07 | 1,21E-04 |
| Foxp4 | 6,26E-01 | 4,89E+00 | 3,29E+01 | 2,31E-07 | 1,21E-04 |
| Atox1 | 6,23E-01 | 5,94E+00 | 3,36E+01 | 2,32E-07 | 1,21E-04 |
| Sf3b5 | 6,46E-01 | 4,32E+00 | 3,14E+01 | 3,89E-07 | 1,88E-04 |
| Uqcrq | 5,93E-01 | 6,83E+00 | 3,12E+01 | 4,30E-07 | 1,94E-04 |
| Gm44729 | 6,31E-01 | 6,08E+00 | 3,30E+01 | 4,73E-07 | 2,00E-04 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Cox8a | 6,02E-01 | 8,38E+00 | 3,03E+01 | 6,51E-07 | 2,56E-04 |
| Gng5 | 7,76E-01 | 4,18E+00 | 3,47E+01 | 8,38E-07 | 2,74E-04 |
| Eif4ebp1 | 6,04E-01 | 6,13E+00 | 3,06E+01 | 8,98E-07 | 2,82E-04 |
| Gm26330 | 6,74E-01 | 5,46E+00 | 3,37E+01 | 1,01E-06 | 3,10E-04 |
| Ppp1r18os | 9,80E-01 | 2,59E+00 | 2,84E+01 | 1,17E-06 | 3,44E-04 |
| Gm44364 | 6,01E-01 | 4,41E+00 | 2,79E+01 | 1,38E-06 | 3,76E-04 |
| Ubal1 | 6,34E-01 | 3,94E+00 | 2,74E+01 | 1,69E-06 | 4,39E-04 |
| Cuta | 6,10E-01 | 4,28E+00 | 2,68E+01 | 2,09E-06 | 4,96E-04 |
| Gm13257 | 1,02E+00 | 2,44E+00 | 2,70E+01 | 2,19E-06 | 5,11E-04 |
| Mrpl38 | 6,09E-01 | 6,22E+00 | 2,89E+01 | 3,09E-06 | 6,43E-04 |
| Zyx | 6,24E-01 | 6,55E+00 | 2,94E+01 | 3,53E-06 | 6,73E-04 |
| Gm9843 | 8,16E-01 | 2,81E+00 | 2,54E+01 | 3,60E-06 | 6,76E-04 |
| Ppp1r35 | 8,02E-01 | 2,89E+00 | 2,51E+01 | 3,95E-06 | 7,12E-04 |
| Gm44995 | 1,19E+00 | 1,83E+00 | 2,60E+01 | 4,01E-06 | 7,12E-04 |
| Gm44771 | 1,15E+00 | 1,80E+00 | 2,50E+01 | 4,07E-06 | 7,12E-04 |
| Rpl13 | 6,03E-01 | 7,26E+00 | 2,76E+01 | 5,19E-06 | 8,16E-04 |
| Rpl26 | 8,15E-01 | 3,12E+00 | 2,57E+01 | 5,25E-06 | 8,17E-04 |
| X1700018L02Rik | 8,40E-01 | 2,82E+00 | 2,43E+01 | 5,33E-06 | 8,20E-04 |
| Dpm3 | 6,63E-01 | 3,59E+00 | 2,41E+01 | 5,86E-06 | 8,71E-04 |
| Trp53 | 6,20E-01 | 5,46E+00 | 2,78E+01 | 6,35E-06 | 9,24E-04 |
| Ndufs7 | 7,42E-01 | 5,57E+00 | 3,27E+01 | 8,04E-06 | 1,08E-03 |
| Ptp4a3 | 9,04E-01 | 2,59E+00 | 2,32E+01 | 9,10E-06 | 1,15E-03 |
| B430305J03Rik | 8,61E-01 | 2,64E+00 | 2,28E+01 | 9,76E-06 | 1,20E-03 |
| Snord34 | 5,95E-01 | 5,66E+00 | 2,57E+01 | 1,37E-05 | 1,50E-03 |
| Gm20476 | 6,49E-01 | 7,03E+00 | 2,75E+01 | 1,58E-05 | 1,66E-03 |
| Ddit3 | 6,16E-01 | 5,17E+00 | 2,55E+01 | 1,65E-05 | 1,69E-03 |
| Romo1 | 6,67E-01 | 5,20E+00 | 2,74E+01 | 1,70E-05 | 1,72E-03 |
| Gm14453 | 9,62E-01 | 1,98E+00 | 2,13E+01 | 1,74E-05 | 1,72E-03 |
| Gm28536 | 1,06E+00 | 2,05E+00 | 2,18E+01 | 2,20E-05 | 1,94E-03 |
| Polm | 6,47E-01 | 3,47E+00 | 2,06E+01 | 2,63E-05 | 2,12E-03 |
| Gm11131 | 7,24E-01 | 4,40E+00 | 2,24E+01 | 2,82E-05 | 2,21E-03 |
| Gm44672 | 1,08E+00 | 1,51E+00 | 1,99E+01 | 3,08E-05 | 2,26E-03 |
| Ggt6 | 7,21E-01 | 3,01E+00 | 1,99E+01 | 3,23E-05 | 2,32E-03 |
| Zfp524 | 6,34E-01 | 3,20E+00 | 1,95E+01 | 3,61E-05 | 2,52E-03 |
| Zswim4 | 7,96E-01 | 3,66E+00 | 2,46E+01 | 4,08E-05 | 2,73E-03 |
| Gm45091 | 1,13E+00 | 1,19E+00 | 1,91E+01 | 4,28E-05 | 2,80E-03 |
| Pold4 | 6,08E-01 | 3,48E+00 | 1,90E+01 | 4,47E-05 | 2,87E-03 |
| Gm5617 | 6,50E-01 | 3,75E+00 | 2,08E+01 | 4,62E-05 | 2,91E-03 |
| Crtc2 | 6,22E-01 | 4,78E+00 | 2,32E+01 | 4,77E-05 | 2,97E-03 |
| Gm43863 | 5,96E-01 | 3,74E+00 | 1,92E+01 | 5,24E-05 | 3,09E-03 |
| Gm44794 | 1,09E+00 | 1,17E+00 | 1,82E+01 | 6,15E-05 | 3,33E-03 |
| Gm45828 | 1,21E+00 | 1,02E+00 | 1,84E+01 | 6,37E-05 | 3,42E-03 |
| Rbm38 | 7,53E-01 | 2,57E+00 | 1,79E+01 | 7,13E-05 | 3,66E-03 |
| Gm45628 | 1,24E+00 | 1,19E+00 | 1,92E+01 | 7,40E-05 | 3,75E-03 |

| | | | | | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Epb41l4aos | 6,41E-01 | 3,36E+00 | 1,84E+01 | 7,70E-05 | 3,83E-03 |
| Ppdpf | 5,97E-01 | 3,61E+00 | 1,81E+01 | 8,09E-05 | 3,97E-03 |
| Tagln2 | 5,97E-01 | 7,59E+00 | 2,20E+01 | 8,36E-05 | 4,04E-03 |
| Gm45412 | 8,43E-01 | 2,20E+00 | 1,75E+01 | 8,41E-05 | 4,05E-03 |
| Snord49b | 6,70E-01 | 4,11E+00 | 2,12E+01 | 9,72E-05 | 4,43E-03 |
| Gm27184 | 9,89E-01 | 1,38E+00 | 1,71E+01 | 9,92E-05 | 4,49E-03 |
| Fbxl15 | 6,12E-01 | 3,09E+00 | 1,70E+01 | 1,03E-04 | 4,56E-03 |
| Gm26643 | 1,04E+00 | 1,25E+00 | 1,66E+01 | 1,23E-04 | 5,06E-03 |
| Gm23639 | 9,68E-01 | 1,56E+00 | 1,65E+01 | 1,28E-04 | 5,15E-03 |
| X9330160F10Rik | 8,96E-01 | 1,72E+00 | 1,64E+01 | 1,32E-04 | 5,25E-03 |
| Chchd10 | 7,17E-01 | 3,77E+00 | 2,04E+01 | 1,45E-04 | 5,52E-03 |
| Borcs6 | 6,32E-01 | 2,98E+00 | 1,61E+01 | 1,47E-04 | 5,53E-03 |
| Lpar2 | 7,29E-01 | 3,10E+00 | 1,80E+01 | 1,48E-04 | 5,53E-03 |
| Gm23205 | 9,55E-01 | 1,42E+00 | 1,57E+01 | 1,76E-04 | 6,29E-03 |
| Gm43917 | 6,47E-01 | 5,95E+00 | 2,18E+01 | 1,81E-04 | 6,39E-03 |
| Snord49a | 6,16E-01 | 3,29E+00 | 1,62E+01 | 1,95E-04 | 6,71E-03 |
| Gm44981 | 1,02E+00 | 1,42E+00 | 1,58E+01 | 1,96E-04 | 6,71E-03 |
| Gm23130 | 7,38E-01 | 5,53E+00 | 2,39E+01 | 2,03E-04 | 6,86E-03 |
| Gm5292 | 1,08E+00 | 1,09E+00 | 1,54E+01 | 2,07E-04 | 6,93E-03 |
| Rnd2 | 6,09E-01 | 3,04E+00 | 1,53E+01 | 2,07E-04 | 6,93E-03 |
| Gm44878 | 7,71E-01 | 2,26E+00 | 1,51E+01 | 2,34E-04 | 7,33E-03 |
| Gm12764 | 7,27E-01 | 2,48E+00 | 1,50E+01 | 2,38E-04 | 7,42E-03 |
| Gm7008 | 9,22E-01 | 1,39E+00 | 1,50E+01 | 2,40E-04 | 7,43E-03 |
| Al413582 | 9,11E-01 | 3,02E+00 | 1,98E+01 | 2,46E-04 | 7,48E-03 |
| Gm9905 | 8,58E-01 | 2,01E+00 | 1,50E+01 | 2,47E-04 | 7,48E-03 |
| Tomm6os | 7,55E-01 | 3,83E+00 | 2,02E+01 | 2,51E-04 | 7,54E-03 |
| X4930524O07Rik | 7,87E-01 | 2,46E+00 | 1,54E+01 | 2,59E-04 | 7,70E-03 |
| B430218F22Rik | 1,12E+00 | 1,78E+00 | 1,74E+01 | 2,70E-04 | 7,87E-03 |
| Gm24106 | 8,85E-01 | 1,57E+00 | 1,47E+01 | 2,76E-04 | 7,96E-03 |
| Gm21981 | 5,91E-01 | 4,92E+00 | 1,87E+01 | 2,76E-04 | 7,96E-03 |
| Gm16174 | 1,55E+00 | 2,53E-01 | 1,72E+01 | 2,96E-04 | 8,35E-03 |
| Cd72 | 8,39E-01 | 1,73E+00 | 1,43E+01 | 3,32E-04 | 8,91E-03 |
| Gm42928 | 6,17E-01 | 2,97E+00 | 1,43E+01 | 3,32E-04 | 8,91E-03 |
| Alg3 | 6,75E-01 | 2,86E+00 | 1,46E+01 | 3,83E-04 | 9,56E-03 |

Apêndice 2: Tabela de categorias de processos biológicos de ontologia gênica (GO) significativamente enriquecidas para as listas de genes diferencialmente expressos (GDE) em hepatócitos AML-12 após infecção por DENV-2 e/ou tratamento com APAP.

| Termos GO significativamente enriquecidos por genes subexpressos | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------|----------|---|----------|
| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
| GO:0044282 | small molecule catabolic process | 33/350 | 2,68E-14 | ENSMUSG00000024507/EN NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000034456/ENS MUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000027227/ENS MUSG00000031173/ENS MUSG00000116378/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG00000034424/ENS MUSG00000010051/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG00000010047/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000024579/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000028755/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000036892 | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|-----------------------------------|--------|----------|--|----------|
| GO:0016054 | organic acid catabolic process | 28/350 | 2,68E-14 | ENSMUSG00000024507/EN NSMUSG000000090150/EN SMUSG000000034456/ENS MUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000031173/ENS MUSG00000116378/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG00000034424/ENS MUSG00000010051/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG00000010047/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000024579/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000036892 | 2,80E+01 |
| GO:0046395 | carboxylic acid catabolic process | 28/350 | 2,68E-14 | ENSMUSG00000024507/EN NSMUSG000000090150/EN SMUSG000000034456/ENS MUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000031173/ENS MUSG00000116378/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG00000034424/ENS MUSG00000010051/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG00000010047/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000024579/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000036892 | 2,80E+01 |
| GO:0006631 | fatty acid metabolic process | 30/350 | 7,30E-10 | ENSMUSG00000024507/EN NSMUSG00000021620/EN SMUSG000000090150/ENS | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000010651/ENS MUSG00000025002/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000041220/ENS MUSG00000025203/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000026853/ENS MUSG0000002944/ENS MUSG00000094806/ENS MUSG0000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000066072/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000067231/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | |
| GO:0072521 | purine-containing compound metabolic process | 32/350 | 9,95E-09 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000002769/EN SMUSG00000021620/ENS MUSG00000013593/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000020150/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000021699/ENS MUSG00000059434/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000064367 | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| GO:1901605 | alpha-amino acid metabolic process | 21/350 | 1,06E-08 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG000000034456/EN SMUSG000000028179/ENS MUSG000000031173/ENS MUSG000000039648/ENS MUSG000000116378/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG000000034424/ENS MUSG000000027332/ENS MUSG000000035936/ENS MUSG000000020150/ENS MUSG000000024640/ENS MUSG000000021794/ENS MUSG000000030826/ENS MUSG000000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG000000029597/ENS MUSG000000076441/ENS MUSG000000036892/ENS MUSG000000017950 | 2,10E+01 |
| GO:0006520 | cellular amino acid metabolic process | 24/350 | 1,06E-08 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG000000034456/EN SMUSG000000028179/ENS MUSG000000031173/ENS MUSG000000039648/ENS MUSG000000023262/ENS MUSG000000116378/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG000000034424/ENS MUSG000000027332/ENS MUSG000000035936/ENS MUSG000000020150/ENS MUSG000000024640/ENS MUSG000000021794/ENS MUSG000000030826/ENS MUSG000000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG000000024579/ENS MUSG000000029597/ENS MUSG000000076441/ENS MUSG000000036892/ENS MUSG000000020182/ENS MUSG000000017950 | 2,40E+01 |
| GO:0009063 | cellular amino acid catabolic process | 15/350 | 1,06E-08 | ENSMUSG000000034456/E NSMUSG000000031173/EN SMUSG000000116378/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG000000034424/ENS MUSG000000027332/ENS MUSG000000035936/ENS MUSG000000021794/ENS MUSG000000030826/ENS MUSG000000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG000000024579/ENS MUSG000000029597/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|-------------------|--|---------------|-----------------|---|-----------------|
| <p>GO:0019693</p> | <p>ribose phosphate metabolic process</p> | <p>30/350</p> | <p>1,10E-08</p> | <p>MUSG00000036892 ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000013593/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG0000005951/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000021699/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000064367</p> | <p>3,00E+01</p> |
| <p>GO:0009150</p> | <p>purine ribonucleotide metabolic process</p> | <p>29/350</p> | <p>1,10E-08</p> | <p>ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000013593/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000021699/ENS MUSG00000017950/ENS</p> | <p>2,90E+01</p> |

| | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| GO:0044242 | cellular lipid catabolic process | 20/350 | 1,65E-08 | MUSG00000064367 ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000020609/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177 | 2,00E+01 |
| GO:0009259 | ribonucleotide metabolic process | 29/350 | 1,65E-08 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000013593/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000021699/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000064367 | 2,90E+01 |
| GO:0006163 | purine nucleotide metabolic process | 29/350 | 3,79E-08 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000013593/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS | 2,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000027875/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000021699/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000064367 | |
| GO:0046889 | positive regulation of lipid biosynthetic process | 14/350 | 6,26E-08 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000024892/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 1,40E+01 |
| GO:1901606 | alpha-amino acid catabolic process | 13/350 | 8,91E-08 | ENSMUSG00000034456/E NSMUSG00000031173/EN SMUSG00000116378/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG00000034424/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000001155/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000036892 | 1,30E+01 |
| GO:0045834 | positive regulation of lipid metabolic process | 17/350 | 1,23E-07 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000027761/ENS MUSG00000024892/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS | 1,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000036585/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | |
| GO:0006641 | triglyceride metabolic process | 14/350 | 1,44E-07 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000018796/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070 | 1,40E+01 |
| GO:0051186 | cofactor metabolic process | 29/350 | 3,95E-07 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000002769/EN SMUSG00000021620/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000028179/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000025453/ENS MUSG000000116207/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000042770/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000026489/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000020150/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000039450/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000005951/ENS MUSG00000026198/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000028743/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 2,90E+01 |
| GO:0019433 | triglyceride catabolic process | 8/350 | 5,32E-07 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0019395 | fatty acid oxidation | 13/350 | 1,11E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG000000090150/EN SMUSG00000010651/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | |
| GO:0034440 | lipid oxidation | 13/350 | 1,36E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | 1,30E+01 |
| GO:0006635 | fatty acid beta-oxidation | 11/350 | 1,80E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | 1,10E+01 |
| GO:0006732 | coenzyme metabolic process | 22/350 | 1,80E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000002769/EN SMUSG00000021620/ENS MUSG00000034371/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000025453/ENS MUSG000000116207/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000026489/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000020150/ENS MUSG00000039450/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000005951/ENS MUSG00000009614/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 2,20E+01 |
| GO:0006639 | acylglycerol metabolic process | 14/350 | 1,80E-06 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000018796/ENS | 1,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG0000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070 | |
| GO:0046890 | regulation of lipid biosynthetic process | 16/350 | 1,80E-06 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000024892/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 1,60E+01 |
| GO:0062012 | regulation of small molecule metabolic process | 23/350 | 1,80E-06 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG00000026385/EN SMUSG00000020609/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000028755/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000059434/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 2,30E+01 |
| GO:0046394 | carboxylic acid biosynthetic process | 23/350 | 1,83E-06 | ENSMUSG00000021620/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000028179/ENS MUSG00000031173/ENS MUSG00000046402/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000041220/ENS MUSG00000025203/ENS MUSG00000010051/ENS | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000020150/ENS MUSG00000024640/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000056148/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000076441/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | |
| GO:0016053 | organic acid biosynthetic process | 23/350 | 1,86E-06 | ENSMUSG00000021620/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000028179/ENS MUSG00000031173/ENS MUSG00000046402/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000041220/ENS MUSG00000025203/ENS MUSG00000010051/ENS MUSG00000020150/ENS MUSG00000024640/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000056148/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000076441/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 2,30E+01 |
| GO:0006638 | neutral lipid metabolic process | 14/350 | 1,97E-06 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000018796/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070 | 1,40E+01 |
| GO:0072329 | monocarboxylic acid catabolic process | 13/350 | 4,38E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | |
| GO:0009062 | fatty acid catabolic process | 12/350 | 4,75E-06 | ENSMUSG00000024507/ENS NSMUSG00000090150/ENS SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | 1,20E+01 |
| GO:0009205 | purine ribonucleoside triphosphate metabolic process | 19/350 | 4,79E-06 | ENSMUSG00000013593/ENS NSMUSG00000034371/ENS SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 1,90E+01 |
| GO:0046034 | ATP metabolic process | 18/350 | 4,79E-06 | ENSMUSG00000013593/ENS NSMUSG00000034371/ENS SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 1,80E+01 |
| GO:0046461 | neutral lipid catabolic process | 8/350 | 4,79E-06 | ENSMUSG00000020609/ENS NSMUSG00000002985/ENS SMUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000032081/ENS | 8,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000002992/ENS MUSG000000011305/ENS MUSG000000032083 | |
| GO:0046464 | acylglycerol catabolic process | 8/350 | 4,79E-06 | ENSMUSG000000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG000000027761/ENS MUSG000000032080/ENS MUSG000000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG000000011305/ENS MUSG000000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0009199 | ribonucleosid e triphosphate metabolic process | 19/350 | 5,63E-06 | ENSMUSG000000013593/E NSMUSG000000034371/EN SMUSG000000021236/ENS MUSG000000024248/ENS MUSG000000050856/ENS MUSG000000074218/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG000000054428/ENS MUSG000000060600/ENS MUSG000000046329/ENS MUSG000000073435/ENS MUSG000000019989/ENS MUSG000000026576/ENS MUSG000000032081/ENS MUSG000000028307/ENS MUSG000000064370/ENS MUSG000000049422/ENS MUSG000000064363/ENS MUSG000000064367 | 1,90E+01 |
| GO:0055090 | acylglycerol homeostasis | 8/350 | 5,68E-06 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG000000032080/EN SMUSG000000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG000000074336/ENS MUSG000000032083/ENS MUSG000000059434/ENS MUSG000000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0070328 | triglyceride homeostasis | 8/350 | 5,68E-06 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG000000032080/EN SMUSG000000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG000000074336/ENS MUSG000000032083/ENS MUSG000000059434/ENS MUSG000000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0097006 | regulation of plasma lipoprotein particle levels | 10/350 | 5,83E-06 | ENSMUSG000000020609/E NSMUSG000000018800/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG000000032080/ENS MUSG000000028158/ENS MUSG000000023045/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG000000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG000000032083 | 1,00E+01 |
| GO:0009144 | purine nucleoside | 19/350 | 6,47E-06 | ENSMUSG000000013593/E NSMUSG000000034371/EN | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | triphosphate metabolic process | | | SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | |
| GO:0016042 | lipid catabolic process | 20/350 | 9,28E-06 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000020609/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177 | 2,00E+01 |
| GO:0009123 | nucleoside monophosphate metabolic process | 19/350 | 9,36E-06 | ENSMUSG00000013593/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000036813/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 1,90E+01 |
| GO:0046503 | glycerolipid catabolic process | 9/350 | 1,06E-05 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000027761/ENS | 9,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000032080/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177 | |
| GO:0030258 | lipid modification | 17/350 | 1,06E-05 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000090150/EN SMUSG00000010651/ENS MUSG00000026385/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000027332/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000021884/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083 | 1,70E+01 |
| GO:0090208 | positive regulation of triglyceride metabolic process | 7/350 | 1,19E-05 | ENSMUSG00000027761/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000002944/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000023070 | 7,00E+00 |
| GO:0006091 | generation of precursor metabolites and energy | 22/350 | 1,20E-05 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG00000013593/EN SMUSG00000034371/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000037710/ENS MUSG00000067279/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000033400/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000026500/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000084897/ENS MUSG00000033208/ENS MUSG00000064367 | 2,20E+01 |
| GO:0009141 | nucleoside triphosphate metabolic process | 19/350 | 1,40E-05 | ENSMUSG00000013593/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | |
| GO:0009167 | purine ribonucleosid e monophospha te metabolic process | 18/350 | 1,67E-05 | ENSMUSG00000013593/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 1,80E+01 |
| GO:0009126 | purine nucleoside monophospha te metabolic process | 18/350 | 1,74E-05 | ENSMUSG00000013593/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000019989/ENS MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 1,80E+01 |
| GO:0009161 | ribonucleosid e monophospha te metabolic process | 18/350 | 2,03E-05 | ENSMUSG00000013593/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000024248/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000074218/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000019989/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000026576/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | |
| GO:0033344 | cholesterol efflux | 8/350 | 2,97E-05 | ENSMUSG00000020609/EN NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0090207 | regulation of triglyceride metabolic process | 8/350 | 3,51E-05 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000027761/EN SMUSG00000032080/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000023070 | 8,00E+00 |
| GO:0008203 | cholesterol metabolic process | 12/350 | 3,58E-05 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | 1,20E+01 |
| GO:0015918 | sterol transport | 10/350 | 3,82E-05 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000023832/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 1,00E+01 |
| GO:0030301 | cholesterol transport | 10/350 | 3,82E-05 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000023832/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 1,00E+01 |
| GO:0019216 | regulation of lipid metabolic | 20/350 | 3,90E-05 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000036151/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | process | | | MUSG0000002985/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000024892/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | |
| GO:1902652 | secondary alcohol metabolic process | 12/350 | 4,79E-05 | ENSMUSG00000020609/ENS NSMUSG00000027875/ENS SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | 1,20E+01 |
| GO:0071827 | plasma lipoprotein particle organization | 7/350 | 5,41E-05 | ENSMUSG00000020609/ENS NSMUSG00000018800/ENS SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0010896 | regulation of triglyceride catabolic process | 5/350 | 7,80E-05 | ENSMUSG00000027761/ENS NSMUSG00000032080/ENS SMUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305 | 5,00E+00 |
| GO:0045940 | positive regulation of steroid metabolic process | 7/350 | 7,90E-05 | ENSMUSG00000002985/ENS NSMUSG00000032080/ENS SMUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0006066 | alcohol metabolic process | 18/350 | 7,90E-05 | ENSMUSG00000034371/ENS NSMUSG00000027227/ENS SMUSG00000020609/ENS MUSG00000046402/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000022150/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028743/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177 | |
| GO:0016125 | sterol metabolic process | 12/350 | 8,05E-05 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | 1,20E+01 |
| GO:0071825 | protein-lipid complex subunit organization | 7/350 | 1,13E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:1901615 | organic hydroxy compound metabolic process | 23/350 | 1,19E-04 | ENSMUSG00000024140/E NSMUSG00000034371/EN SMUSG00000027227/ENS MUSG00000020609/ENS MUSG00000046402/ENS MUSG00000001666/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000028743/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000038216/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177/ENS MUSG00000020182/ENS MUSG00000084897 | 2,30E+01 |
| GO:0006869 | lipid transport | 19/350 | 1,19E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000018796/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000032120/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG0000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000074336/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000049791 | |
| GO:0055088 | lipid homeostasis | 12/350 | 1,33E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000046402/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000074336/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000059434/ENS MUSG00000017950 | 1,20E+01 |
| GO:0042953 | lipoprotein transport | 5/350 | 1,52E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000028158/EN SMUSG00000002944/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992 | 5,00E+00 |
| GO:0044241 | lipid digestion | 5/350 | 1,52E-04 | ENSMUSG00000023832/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000004655/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0044872 | lipoprotein localization | 5/350 | 1,52E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000028158/EN SMUSG00000002944/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992 | 5,00E+00 |
| GO:0010876 | lipid localization | 20/350 | 1,55E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000018796/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000032120/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000074336/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000049791 | 2,00E+01 |
| GO:0006695 | cholesterol biosynthetic | 7/350 | 2,42E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000027875/EN | 7,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | process | | | SMUSG00000002985/ENS MUSG000000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG000000036585/ENS MUSG000000032083 | |
| GO:0009066 | aspartate family amino acid metabolic process | 7/350 | 2,42E-04 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG000000028179/EN SMUSG000000116378/ENS MUSG00000006378/ENS MUSG000000017453/ENS MUSG000000029597/ENS MUSG000000076441 | 7,00E+00 |
| GO:1902653 | secondary alcohol biosynthetic process | 7/350 | 2,81E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG000000036585/ENS MUSG000000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0046486 | glycerolipid metabolic process | 18/350 | 4,07E-04 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG000000073678/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG000000035936/ENS MUSG00000027761/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000042737/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000051177/ENS MUSG00000023070 | 1,80E+01 |
| GO:0042180 | cellular ketone metabolic process | 13/350 | 5,69E-04 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000039648/EN SMUSG00000026489/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000028743/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 1,30E+01 |
| GO:0006000 | fructose metabolic process | 4/350 | 6,21E-04 | ENSMUSG000000034371/E NSMUSG000000027227/EN SMUSG000000028307/ENS MUSG000000021456 | 4,00E+00 |
| GO:0072330 | monocarboxylic acid biosynthetic process | 15/350 | 6,30E-04 | ENSMUSG000000021620/E NSMUSG000000034371/EN SMUSG000000046402/ENS MUSG000000021236/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000041220/ENS MUSG00000025203/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000056148/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | |
| GO:0034368 | protein-lipid complex remodeling | 5/350 | 6,30E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0034369 | plasma lipoprotein particle remodeling | 5/350 | 6,30E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0034377 | plasma lipoprotein particle assembly | 5/350 | 6,30E-04 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0016126 | sterol biosynthetic process | 7/350 | 7,11E-04 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0033539 | fatty acid beta-oxidation using acyl-CoA dehydrogenase | 4/350 | 8,82E-04 | ENSMUSG000000090150/E NSMUSG00000003809/EN SMUSG00000027332/ENS MUSG00000062908 | 4,00E+00 |
| GO:0033700 | phospholipid efflux | 4/350 | 8,82E-04 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0001676 | long-chain fatty acid metabolic process | 9/350 | 9,42E-04 | ENSMUSG00000021620/E NSMUSG00000025002/EN SMUSG00000041220/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000094806/ENS MUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000067231 | 9,00E+00 |
| GO:0008202 | steroid metabolic process | 16/350 | 9,42E-04 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000034308/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS | 1,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000028158/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | |
| GO:0034367 | protein-containing complex remodeling | 5/350 | 9,69E-04 | ENSMUSG00000020609/ENS NSMUSG00000018800/ENS SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0006119 | oxidative phosphorylation | 9/350 | 9,95E-04 | ENSMUSG00000013593/ENS NSMUSG00000024248/ENS SMUSG00000074218/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000064367 | 9,00E+00 |
| GO:1905952 | regulation of lipid localization | 11/350 | 1,02E-03 | ENSMUSG00000020609/ENS NSMUSG00000023832/ENS SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000074336/ENS MUSG00000032083 | 1,10E+01 |
| GO:0060191 | regulation of lipase activity | 8/350 | 1,02E-03 | ENSMUSG00000045875/ENS NSMUSG00000032080/ENS SMUSG00000040249/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000068747/ENS MUSG00000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0050994 | regulation of lipid catabolic process | 7/350 | 1,07E-03 | ENSMUSG00000026385/ENS NSMUSG00000027761/ENS SMUSG00000032080/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422 | 7,00E+00 |
| GO:0033865 | nucleoside bisphosphate metabolic process | 9/350 | 1,30E-03 | ENSMUSG00000024507/ENS NSMUSG00000021620/ENS SMUSG00000003809/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000017950 | 9,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|-------|----------|--|----------|
| GO:0033875 | ribonucleoside bisphosphate metabolic process | 9/350 | 1,30E-03 | ENSMUSG00000024507/ENSMUSG00000021620/ENSMUSG00000003809/ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000027875/ENSMUSG00000036880/ENSMUSG00000017453/ENSMUSG00000033610/ENSMUSG00000017950 | 9,00E+00 |
| GO:0034032 | purine nucleoside bisphosphate metabolic process | 9/350 | 1,30E-03 | ENSMUSG00000024507/ENSMUSG00000021620/ENSMUSG00000003809/ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000027875/ENSMUSG00000036880/ENSMUSG00000017453/ENSMUSG00000033610/ENSMUSG00000017950 | 9,00E+00 |
| GO:0065005 | protein-lipid complex assembly | 5/350 | 1,39E-03 | ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000028158/ENSMUSG00000023045/ENSMUSG00000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0006805 | xenobiotic metabolic process | 9/350 | 1,49E-03 | ENSMUSG00000010651/ENSMUSG00000025002/ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000022809/ENSMUSG00000094806/ENSMUSG00000022445/ENSMUSG00000062624/ENSMUSG00000067231/ENSMUSG00000017950 | 9,00E+00 |
| GO:0009068 | aspartate family amino acid catabolic process | 4/350 | 1,57E-03 | ENSMUSG000000116378/ENSMUSG00000006378/ENSMUSG00000017453/ENSMUSG00000029597 | 4,00E+00 |
| GO:0030299 | intestinal cholesterol absorption | 4/350 | 1,57E-03 | ENSMUSG00000023832/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000002944/ENSMUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0043691 | reverse cholesterol transport | 4/350 | 1,57E-03 | ENSMUSG00000018800/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0045923 | positive regulation of fatty acid metabolic process | 6/350 | 1,57E-03 | ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000002992/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000054422/ENSMUSG00000023070/ENSMUSG00000017950 | 6,00E+00 |
| GO:0050996 | positive regulation of lipid catabolic process | 5/350 | 1,61E-03 | ENSMUSG00000027761/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000002992/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000054422 | 5,00E+00 |
| GO:0046364 | monosaccharide biosynthetic | 8/350 | 1,61E-03 | ENSMUSG00000002769/ENSMUSG00000027227/ENSMUSG00000024892/ENS | 8,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | process | | | MUSG00000062908/ENS MUSG00000021456/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | |
| GO:1901617 | organic hydroxy compound biosynthetic process | 13/350 | 1,85E-03 | ENSMUSG00000024140/E NSMUSG00000020609/EN SMUSG00000001666/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000038216/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000020182/ENS MUSG000000084897 | 1,30E+01 |
| GO:1901607 | alpha-amino acid biosynthetic process | 7/350 | 1,85E-03 | ENSMUSG00000028179/E NSMUSG00000031173/EN SMUSG00000020150/ENS MUSG00000024640/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000076441 | 7,00E+00 |
| GO:0006637 | acyl-CoA metabolic process | 8/350 | 1,85E-03 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000003809/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0035383 | thioester metabolic process | 8/350 | 1,85E-03 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000021620/EN SMUSG00000003809/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0019217 | regulation of fatty acid metabolic process | 8/350 | 1,94E-03 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 8,00E+00 |
| GO:0034433 | steroid esterification | 4/350 | 1,94E-03 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0034434 | sterol esterification | 4/350 | 1,94E-03 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0034435 | cholesterol | 4/350 | 1,94E-03 | ENSMUSG00000002985/E | 4,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | esterification | | | NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000023045/ENS MUSG00000032083 | |
| GO:0051004 | regulation of lipoprotein lipase activity | 4/350 | 1,94E-03 | ENSMUSG00000032080/E NSMUSG00000032081/EN SMUSG00000002992/ENS MUSG00000068747 | 4,00E+00 |
| GO:0051271 | negative regulation of cellular component movement | 16/350 | 2,05E-03 | ENSMUSG00000001666/E NSMUSG00000028927/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000030257/ENS MUSG00000031389/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000010047/ENS MUSG00000025810/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000000753/ENS MUSG00000032702/ENS MUSG000000112129/ENS MUSG00000027805/ENS MUSG00000051177/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 1,60E+01 |
| GO:0042632 | cholesterol homeostasis | 8/350 | 2,07E-03 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0032371 | regulation of sterol transport | 6/350 | 2,08E-03 | ENSMUSG00000023832/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 6,00E+00 |
| GO:0032374 | regulation of cholesterol transport | 6/350 | 2,08E-03 | ENSMUSG00000023832/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 6,00E+00 |
| GO:0055092 | sterol homeostasis | 8/350 | 2,19E-03 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000017950 | 8,00E+00 |
| GO:0008652 | cellular amino acid biosynthetic process | 7/350 | 2,29E-03 | ENSMUSG00000028179/E NSMUSG00000031173/EN SMUSG00000020150/ENS MUSG00000024640/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000030826/ENS MUSG00000076441 | 7,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| GO:0060192 | negative regulation of lipase activity | 4/350 | 2,42E-03 | ENSMUSG00000032081/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000068747/ENSMUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0098856 | intestinal lipid absorption | 4/350 | 2,42E-03 | ENSMUSG00000023832/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000002944/ENSMUSG00000032083 | 4,00E+00 |
| GO:0019318 | hexose metabolic process | 13/350 | 2,42E-03 | ENSMUSG00000002769/ENSMUSG00000034371/ENSMUSG00000027227/ENSMUSG00000035936/ENSMUSG00000024892/ENSMUSG00000062908/ENSMUSG00000039450/ENSMUSG00000028307/ENSMUSG00000021456/ENSMUSG00000029597/ENSMUSG00000059434/ENSMUSG00000023070/ENSMUSG00000017950 | 1,30E+01 |
| GO:0006575 | cellular modified amino acid metabolic process | 11/350 | 2,77E-03 | ENSMUSG00000002769/ENSMUSG00000028179/ENSMUSG00000039648/ENSMUSG00000035936/ENSMUSG00000020150/ENSMUSG00000062908/ENSMUSG00000009614/ENSMUSG00000017453/ENSMUSG00000026853/ENSMUSG00000024579/ENSMUSG00000076441 | 1,10E+01 |
| GO:1905954 | positive regulation of lipid localization | 8/350 | 2,90E-03 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG00000023832/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000040249/ENSMUSG00000002944/ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000074336 | 8,00E+00 |
| GO:0045540 | regulation of cholesterol biosynthetic process | 4/350 | 3,07E-03 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000003585/ENSMUSG00000036585 | 4,00E+00 |
| GO:0106118 | regulation of sterol biosynthetic process | 4/350 | 3,07E-03 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000003585/ENSMUSG00000036585 | 4,00E+00 |
| GO:0043062 | extracellular structure organization | 15/350 | 3,25E-03 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG00000040998/ENSMUSG00000018800/ENSMUSG00000010051/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000006931/ENSMUSG00000028158/ENSMUSG00000023045/ENSMUSG00000002944/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000045672/ENS MUSG00000006538/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000027750/ENS MUSG00000038224 | |
| GO:0040013 | negative regulation of locomotion | 16/350 | 3,38E-03 | ENSMUSG00000001666/E NSMUSG00000028927/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000030257/ENS MUSG00000031389/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000010047/ENS MUSG00000025810/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000000753/ENS MUSG00000032702/ENS MUSG00000112129/ENS MUSG00000027805/ENS MUSG00000051177/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 1,60E+01 |
| GO:0006790 | sulfur compound metabolic process | 14/350 | 3,86E-03 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000002769/EN SMUSG00000021620/ENS MUSG00000003809/ENS MUSG00000028179/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000036880/ENS MUSG00000035936/ENS MUSG00000020150/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000024579/ENS MUSG00000049858/ENS MUSG00000017950 | 1,40E+01 |
| GO:0062013 | positive regulation of small molecule metabolic process | 10/350 | 4,25E-03 | ENSMUSG00000021236/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000036585/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 1,00E+01 |
| GO:0071466 | cellular response to xenobiotic stimulus | 10/350 | 4,25E-03 | ENSMUSG00000010651/E NSMUSG00000025002/EN SMUSG00000018796/ENS MUSG00000022809/ENS MUSG00000004655/ENS MUSG00000094806/ENS MUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000067231/ENS MUSG00000017950 | 1,00E+01 |
| GO:0010565 | regulation of cellular ketone metabolic | 9/350 | 4,25E-03 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000022150/ENS MUSG00000002992/ENS | 9,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | process | | | MUSG00000011305/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | |
| GO:0042157 | lipoprotein metabolic process | 9/350 | 4,78E-03 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000073678/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000028158/ENS MUSG00000042737/ENS MUSG00000040564/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000032083 | 9,00E+00 |
| GO:0015850 | organic hydroxy compound transport | 13/350 | 4,78E-03 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000018800/EN SMUSG00000073678/ENS MUSG00000023832/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000040249/ENS MUSG00000023045/ENS MUSG00000004655/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 1,30E+01 |
| GO:0019319 | hexose biosynthetic process | 7/350 | 5,13E-03 | ENSMUSG00000002769/E NSMUSG00000027227/EN SMUSG00000024892/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000021456/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000017950 | 7,00E+00 |
| GO:0042737 | drug catabolic process | 10/350 | 5,13E-03 | ENSMUSG00000025002/E NSMUSG00000034424/EN SMUSG00000027333/ENS MUSG00000022809/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000017453/ENS MUSG00000094806/ENS MUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000067231 | 1,00E+01 |
| GO:1900024 | regulation of substrate adhesion- dependent cell spreading | 6/350 | 5,21E-03 | ENSMUSG00000022150/E NSMUSG00000025810/EN SMUSG00000034675/ENS MUSG00000032702/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000027750 | 6,00E+00 |
| GO:0006694 | steroid biosynthetic process | 10/350 | 5,62E-03 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000034308/EN SMUSG00000027875/ENS MUSG00000002985/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS | 1,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000036585/ENS MUSG00000032083 | |
| GO:2000146 | negative regulation of cell motility | 14/350 | 5,65E-03 | ENSMUSG00000001666/E NSMUSG000000028927/EN SMUSG00000002985/ENS MUSG000000030257/ENS MUSG000000031389/ENS MUSG000000040249/ENS MUSG000000010047/ENS MUSG00000000753/ENS MUSG000000032702/ENS MUSG000000112129/ENS MUSG000000027805/ENS MUSG000000051177/ENS MUSG000000023070/ENS MUSG000000017950 | 1,40E+01 |
| GO:0042738 | exogenous drug catabolic process | 6/350 | 5,67E-03 | ENSMUSG00000025002/E NSMUSG000000022809/EN SMUSG000000094806/ENS MUSG000000022445/ENS MUSG000000062624/ENS MUSG000000067231 | 6,00E+00 |
| GO:0019218 | regulation of steroid metabolic process | 8/350 | 6,64E-03 | ENSMUSG000000020609/E NSMUSG000000002985/EN SMUSG000000032080/ENS MUSG000000003585/ENS MUSG000000022150/ENS MUSG000000003555/ENS MUSG000000036585/ENS MUSG000000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0005996 | monosaccharide metabolic process | 13/350 | 6,98E-03 | ENSMUSG000000002769/E NSMUSG000000034371/EN SMUSG000000027227/ENS MUSG000000035936/ENS MUSG000000024892/ENS MUSG000000062908/ENS MUSG000000039450/ENS MUSG000000028307/ENS MUSG000000021456/ENS MUSG000000029597/ENS MUSG000000059434/ENS MUSG000000023070/ENS MUSG000000017950 | 1,30E+01 |
| GO:0034381 | plasma lipoprotein particle clearance | 5/350 | 6,99E-03 | ENSMUSG000000020609/E NSMUSG000000002985/EN SMUSG000000002944/ENS MUSG000000032081/ENS MUSG000000002992 | 5,00E+00 |
| GO:0050892 | intestinal absorption | 5/350 | 6,99E-03 | ENSMUSG000000023832/E NSMUSG000000032080/EN SMUSG000000002944/ENS MUSG000000054422/ENS MUSG000000032083 | 5,00E+00 |
| GO:0015980 | energy derivation by oxidation of organic compounds | 13/350 | 7,38E-03 | ENSMUSG000000002769/E NSMUSG000000013593/EN SMUSG000000037710/ENS MUSG000000067279/ENS MUSG000000035936/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000062908/ENS MUSG00000033400/ENS MUSG00000026500/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000033208/ENS MUSG00000064367 | |
| GO:0051346 | negative regulation of hydrolase activity | 17/350 | 8,06E-03 | ENSMUSG00000054428/ENS NSMUSG00000052572/ENS SMUSG00000025650/ENS MUSG00000028415/ENS MUSG0000004655/ENS MUSG00000032081/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000066366/ENS MUSG00000000753/ENS MUSG00000068747/ENS MUSG00000044433/ENS MUSG0000006522/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000038224 | 1,70E+01 |
| GO:0042304 | regulation of fatty acid biosynthetic process | 5/350 | 8,84E-03 | ENSMUSG00000032080/ENS NSMUSG00000002992/ENS SMUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 5,00E+00 |
| GO:0090407 | organophosphate biosynthetic process | 19/350 | 8,84E-03 | ENSMUSG00000034371/ENS NSMUSG00000003809/ENS SMUSG00000020649/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000073678/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000027875/ENS MUSG00000025137/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000024892/ENS MUSG00000036813/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000042737/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422/ENS MUSG00000032083 | 1,90E+01 |
| GO:0043462 | regulation of ATPase activity | 6/350 | 9,56E-03 | ENSMUSG00000054428/ENS NSMUSG00000026576/ENS SMUSG00000028307/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000027805/ENS MUSG00000023070 | 6,00E+00 |
| GO:0045723 | positive regulation of fatty acid biosynthetic | 4/350 | 9,56E-03 | ENSMUSG00000032080/ENS NSMUSG00000002992/ENS SMUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | 4,00E+00 |

| | process | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| GO:0030336 | negative regulation of cell migration | 13/350 | 1,06E-02 | ENSMUSG00000001666/ENSMUSG000000028927/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG000000030257/ENSMUSG000000031389/ENSMUSG000000040249/ENSMUSG000000010047/ENSMUSG000000000753/ENSMUSG000000032702/ENSMUSG0000000112129/ENSMUSG000000027805/ENSMUSG000000051177/ENSMUSG000000017950 | 1,30E+01 |
| GO:0034380 | high-density lipoprotein particle assembly | 3/350 | 1,08E-02 | ENSMUSG00000002985/ENSMUSG000000032080/ENSMUSG000000032083 | 3,00E+00 |
| GO:0090209 | negative regulation of triglyceride metabolic process | 3/350 | 1,08E-02 | ENSMUSG00000002985/ENSMUSG000000032081/ENSMUSG000000011305 | 3,00E+00 |
| GO:0098754 | detoxification | 5/350 | 1,08E-02 | ENSMUSG000000010651/ENSMUSG000000031765/ENSMUSG000000032080/ENSMUSG00000002944/ENSMUSG000000023070 | 5,00E+00 |
| GO:0010884 | positive regulation of lipid storage | 4/350 | 1,10E-02 | ENSMUSG000000020609/ENSMUSG00000002944/ENSMUSG000000011305/ENSMUSG000000074336 | 4,00E+00 |
| GO:0009152 | purine ribonucleotide biosynthetic process | 11/350 | 1,25E-02 | ENSMUSG000000034371/ENSMUSG000000003809/ENSMUSG000000021236/ENSMUSG000000050856/ENSMUSG000000018796/ENSMUSG000000006057/ENSMUSG000000060600/ENSMUSG000000073435/ENSMUSG000000033610/ENSMUSG000000028307/ENSMUSG000000049422 | 1,10E+01 |
| GO:0007005 | mitochondrion organization | 18/350 | 1,27E-02 | ENSMUSG000000024140/ENSMUSG000000034993/ENSMUSG000000031059/ENSMUSG000000024248/ENSMUSG000000049760/ENSMUSG000000074218/ENSMUSG000000037152/ENSMUSG000000016427/ENSMUSG000000036880/ENSMUSG000000054428/ENSMUSG000000031158/ENSMUSG000000026500/ENSMUSG000000067847/ENSMUSG000000018411/ENSMUSG000000049422/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG0000007033/ENS MUSG00000074211/ENS MUSG00000024500 | |
| GO:0010872 | regulation of cholesterol esterification | 3/350 | 1,42E-02 | ENSMUSG0000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000032083 | 3,00E+00 |
| GO:0034375 | high-density lipoprotein particle remodeling | 3/350 | 1,42E-02 | ENSMUSG00000018800/E NSMUSG0000002985/EN SMUSG00000032083 | 3,00E+00 |
| GO:1901293 | nucleoside phosphate biosynthetic process | 13/350 | 1,47E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000020649/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000036813/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 1,30E+01 |
| GO:0034446 | substrate adhesion-dependent cell spreading | 7/350 | 1,64E-02 | ENSMUSG00000022150/E NSMUSG00000025810/EN SMUSG00000034675/ENS MUSG00000032702/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000027750/ENS MUSG00000049791 | 7,00E+00 |
| GO:1902600 | proton transmembrane transport | 7/350 | 1,64E-02 | ENSMUSG00000025453/E NSMUSG00000116207/EN SMUSG00000050856/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000064363/ENS MUSG00000051177 | 7,00E+00 |
| GO:0009260 | ribonucleotide biosynthetic process | 11/350 | 1,71E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 1,10E+01 |
| GO:0032488 | Cdc42 protein signal transduction | 3/350 | 1,80E-02 | ENSMUSG0000002985/E NSMUSG00000025810/EN SMUSG00000032083 | 3,00E+00 |
| GO:1904478 | regulation of intestinal absorption | 3/350 | 1,80E-02 | ENSMUSG00000023832/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000032083 | 3,00E+00 |
| GO:0010893 | positive regulation of steroid biosynthetic | 4/350 | 1,94E-02 | ENSMUSG00000003585/E NSMUSG00000022150/EN SMUSG00000003555/ENS MUSG00000036585 | 4,00E+00 |

| | process | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0046165 | alcohol biosynthetic process | 8/350 | 1,97E-02 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG00000027875/ENSMUSG0000002985/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG0000003585/ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000036585/ENSMUSG00000032083 | 8,00E+00 |
| GO:0019915 | lipid storage | 6/350 | 1,97E-02 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG0000002985/ENSMUSG0000002944/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000074336/ENSMUSG00000032083 | 6,00E+00 |
| GO:0006094 | gluconeogenesis | 6/350 | 2,11E-02 | ENSMUSG0000002769/ENSMUSG00000024892/ENSMUSG00000062908/ENSMUSG00000021456/ENSMUSG00000029597/ENSMUSG00000017950 | 6,00E+00 |
| GO:0046390 | ribose phosphate biosynthetic process | 11/350 | 2,13E-02 | ENSMUSG00000034371/ENSMUSG00000003809/ENSMUSG00000021236/ENSMUSG00000050856/ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000006057/ENSMUSG000000060600/ENSMUSG00000073435/ENSMUSG00000033610/ENSMUSG00000028307/ENSMUSG000000049422 | 1,10E+01 |
| GO:0002082 | regulation of oxidative phosphorylation | 4/350 | 2,14E-02 | ENSMUSG00000024248/ENSMUSG00000074218/ENSMUSG00000046329/ENSMUSG00000032081 | 4,00E+00 |
| GO:0003413 | chondrocyte differentiation involved in endochondral bone morphogenesis | 4/350 | 2,14E-02 | ENSMUSG00000022324/ENSMUSG00000025650/ENSMUSG00000045672/ENSMUSG00000006538 | 4,00E+00 |
| GO:0090181 | regulation of cholesterol metabolic process | 4/350 | 2,14E-02 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG0000002985/ENSMUSG00000003585/ENSMUSG00000036585 | 4,00E+00 |
| GO:1902930 | regulation of alcohol biosynthetic process | 5/350 | 2,22E-02 | ENSMUSG00000020609/ENSMUSG0000002985/ENSMUSG00000003585/ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000036585 | 5,00E+00 |
| GO:0006140 | regulation of nucleotide metabolic process | 7/350 | 2,22E-02 | ENSMUSG00000021236/ENSMUSG00000024248/ENSMUSG00000074218/ENSMUSG00000054428/ENSMUSG00000046329/ENSMUSG00000032081/ENS | 7,00E+00 |

| | | | | MUSG00000028755 | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| GO:0050810 | regulation of steroid biosynthetic process | 6/350 | 2,35E-02 | ENSMUSG00000020609/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000003585/ENS MUSG00000022150/ENS MUSG00000003555/ENS MUSG000000036585 | 6,00E+00 |
| GO:0006164 | purine nucleotide biosynthetic process | 11/350 | 2,37E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000003809/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 1,10E+01 |
| GO:0046189 | phenol-containing compound biosynthetic process | 5/350 | 2,38E-02 | ENSMUSG00000024140/E NSMUSG00000001666/EN SMUSG00000038216/ENS MUSG00000020182/ENS MUSG00000084897 | 5,00E+00 |
| GO:0009206 | purine ribonucleoside triphosphate biosynthetic process | 8/350 | 2,38E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000050856/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 8,00E+00 |
| GO:0010035 | response to inorganic substance | 18/350 | 2,40E-02 | ENSMUSG00000031765/E NSMUSG00000027227/EN SMUSG00000002580/ENS MUSG00000021794/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000052572/ENS MUSG00000004655/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000018411/ENS MUSG00000027762/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000076441/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000019761/ENS MUSG00000051177/ENS MUSG00000023070 | 1,80E+01 |
| GO:0009145 | purine nucleoside triphosphate biosynthetic process | 8/350 | 2,48E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000050856/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 8,00E+00 |
| GO:0006006 | glucose | 10/350 | 2,61E-02 | ENSMUSG00000002769/E | 1,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | metabolic process | | | NSMUSG00000035936/EN SMUSG00000024892/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000039450/ENS MUSG00000021456/ENS MUSG00000029597/ENS MUSG00000059434/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950 | |
| GO:0071941 | nitrogen cycle metabolic process | 3/350 | 2,61E-02 | ENSMUSG00000031173/E NSMUSG00000049858/EN SMUSG00000076441 | 3,00E+00 |
| GO:0006733 | oxidoreduction coenzyme metabolic process | 9/350 | 2,61E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000025453/ENS MUSG00000116207/ENS MUSG00000026489/ENS MUSG00000039450/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG0000005951/ENS MUSG00000028307 | 9,00E+00 |
| GO:0006633 | fatty acid biosynthetic process | 8/350 | 2,66E-02 | ENSMUSG00000021620/E NSMUSG00000041220/EN SMUSG00000025203/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000023070/ENS MUSG00000017950/ENS MUSG00000017146 | 8,00E+00 |
| GO:0009201 | ribonucleoside triphosphate biosynthetic process | 8/350 | 2,66E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000050856/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 8,00E+00 |
| GO:0072522 | purine-containing compound biosynthetic process | 11/350 | 2,68E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 1,10E+01 |
| GO:0051188 | cofactor biosynthetic process | 11/350 | 2,73E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000021236/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000026489/ENS MUSG00000054428/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000026198/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS | 1,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000023070 | |
| GO:0006090 | pyruvate metabolic process | 7/350 | 2,73E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000039648/ENS MUSG00000024892/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000029597 | 7,00E+00 |
| GO:1901568 | fatty acid derivative metabolic process | 8/350 | 2,73E-02 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG00000025002/EN SMUSG0000003809/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG00000094806/ENS MUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000067231 | 8,00E+00 |
| GO:0009165 | nucleotide biosynthetic process | 12/350 | 3,02E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000020649/ENS MUSG00000021236/ENS MUSG00000050856/ENS MUSG00000018796/ENS MUSG0000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000033610/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 1,20E+01 |
| GO:0009084 | glutamine family amino acid biosynthetic process | 3/350 | 3,02E-02 | ENSMUSG00000031173/E NSMUSG00000021794/EN SMUSG00000076441 | 3,00E+00 |
| GO:0016114 | terpenoid biosynthetic process | 3/350 | 3,02E-02 | ENSMUSG00000046402/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000056148 | 3,00E+00 |
| GO:0035337 | fatty-acyl-CoA metabolic process | 3/350 | 3,02E-02 | ENSMUSG00000024507/E NSMUSG0000003809/EN SMUSG00000018796 | 3,00E+00 |
| GO:1990000 | amyloid fibril formation | 3/350 | 3,02E-02 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000002944/EN SMUSG00000018411 | 3,00E+00 |
| GO:0006084 | acetyl-CoA metabolic process | 4/350 | 3,14E-02 | ENSMUSG00000021620/E NSMUSG00000027875/EN SMUSG00000036880/ENS MUSG00000017453 | 4,00E+00 |
| GO:0097164 | ammonium ion metabolic process | 9/350 | 3,14E-02 | ENSMUSG00000024140/E NSMUSG00000026385/EN SMUSG00000027333/ENS MUSG00000062908/ENS MUSG00000032080/ENS MUSG00000026853/ENS MUSG00000028743/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000020182 | 9,00E+00 |
| GO:1903578 | regulation of ATP metabolic process | 6/350 | 3,14E-02 | ENSMUSG00000021236/E NSMUSG00000024248/EN SMUSG00000074218/ENS | 6,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000054428/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000032081 | |
| GO:0010038 | response to metal ion | 12/350 | 3,14E-02 | ENSMUSG00000031765/E NSMUSG00000027227/EN SMUSG00000021794/ENS MUSG00000052572/ENS MUSG00000004655/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000018411/ENS MUSG00000027762/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000064370/ENS MUSG00000076441/ENS MUSG00000019761 | 1,20E+01 |
| GO:0022600 | digestive system process | 7/350 | 3,24E-02 | ENSMUSG00000023832/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000004655/ENS MUSG00000002944/ENS MUSG00000112129/ENS MUSG00000054422/ENS MUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0019682 | glyceraldehyde-3-phosphate metabolic process | 3/350 | 3,56E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000005951/EN SMUSG00000028307 | 3,00E+00 |
| GO:0015748 | organophosphate ester transport | 6/350 | 3,75E-02 | ENSMUSG00000002985/E NSMUSG00000032080/EN SMUSG00000028158/ENS MUSG00000046329/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000032083 | 6,00E+00 |
| GO:0019369 | arachidonic acid metabolic process | 5/350 | 3,81E-02 | ENSMUSG00000025002/E NSMUSG00000094806/EN SMUSG00000022445/ENS MUSG00000062624/ENS MUSG00000067231 | 5,00E+00 |
| GO:0009142 | nucleoside triphosphate biosynthetic process | 8/350 | 4,04E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000021236/EN SMUSG00000050856/ENS MUSG00000006057/ENS MUSG00000060600/ENS MUSG00000073435/ENS MUSG00000028307/ENS MUSG00000049422 | 8,00E+00 |
| GO:0010810 | regulation of cell-substrate adhesion | 10/350 | 4,12E-02 | ENSMUSG00000040998/E NSMUSG00000002944/EN SMUSG00000022150/ENS MUSG00000025810/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000032702/ENS MUSG00000044433/ENS MUSG00000032083/ENS MUSG00000027750/ENS MUSG00000049791 | 1,00E+01 |
| GO:0010867 | positive regulation of triglyceride | 3/350 | 4,12E-02 | ENSMUSG00000032081/E NSMUSG00000011305/EN SMUSG00000023070 | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|-------|----------|--|----------|
| | biosynthetic process | | | | |
| GO:0032780 | negative regulation of ATPase activity | 3/350 | 4,12E-02 | ENSMUSG00000054428/ENSMUSG00000034675/ENSMUSG00000023070 | 3,00E+00 |
| GO:0046496 | nicotinamide nucleotide metabolic process | 8/350 | 4,12E-02 | ENSMUSG00000034371/ENSMUSG00000021236/ENSMUSG00000025453/ENSMUSG00000116207/ENSMUSG00000039450/ENSMUSG00000060600/ENSMUSG0000005951/ENSMUSG00000028307 | 8,00E+00 |
| GO:0019432 | triglyceride biosynthetic process | 4/350 | 4,12E-02 | ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000032081/ENSMUSG00000011305/ENSMUSG00000023070 | 4,00E+00 |
| GO:0032368 | regulation of lipid transport | 7/350 | 4,21E-02 | ENSMUSG00000023832/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000032080/ENSMUSG00000040249/ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000002992/ENSMUSG00000032083 | 7,00E+00 |
| GO:0009108 | coenzyme biosynthetic process | 9/350 | 4,35E-02 | ENSMUSG00000034371/ENSMUSG00000003809/ENSMUSG00000021236/ENSMUSG00000018796/ENSMUSG00000026489/ENSMUSG00000060600/ENSMUSG00000033610/ENSMUSG00000028307/ENSMUSG00000023070 | 9,00E+00 |
| GO:0019362 | pyridine nucleotide metabolic process | 8/350 | 4,42E-02 | ENSMUSG00000034371/ENSMUSG00000021236/ENSMUSG00000025453/ENSMUSG00000116207/ENSMUSG00000039450/ENSMUSG00000060600/ENSMUSG0000005951/ENSMUSG00000028307 | 8,00E+00 |
| GO:0010770 | positive regulation of cell morphogenesis involved in differentiation | 9/350 | 4,45E-02 | ENSMUSG00000032526/ENSMUSG00000001313/ENSMUSG00000002985/ENSMUSG00000018411/ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000025810/ENSMUSG00000034675/ENSMUSG00000002274/ENSMUSG00000032083 | 9,00E+00 |
| GO:0006739 | NADP metabolic process | 4/350 | 4,45E-02 | ENSMUSG00000025453/ENSMUSG00000116207/ENSMUSG00000039450/ENSMUSG0000005951 | 4,00E+00 |
| GO:1900026 | positive regulation of substrate | 4/350 | 4,45E-02 | ENSMUSG00000022150/ENSMUSG00000025810/ENSMUSG00000034675/ENS | 4,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|-------|----------|---|----------|
| | adhesion-dependent cell spreading | | | MUSG00000032083 | |
| GO:0045833 | negative regulation of lipid metabolic process | 6/350 | 4,46E-02 | ENSMUSG00000026385/E NSMUSG00000002985/EN SMUSG00000032081/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG00000011305/ENS MUSG00000017146 | 6,00E+00 |
| GO:0030952 | establishment or maintenance of cytoskeleton polarity | 3/350 | 4,66E-02 | ENSMUSG00000001313/E NSMUSG00000004655/EN SMUSG00000044433 | 3,00E+00 |
| GO:0042219 | cellular modified amino acid catabolic process | 3/350 | 4,66E-02 | ENSMUSG00000041625/E NSMUSG00000009614/EN SMUSG00000024579 | 3,00E+00 |
| GO:0044764 | multi-organism cellular process | 4/350 | 4,83E-02 | ENSMUSG00000034371/E NSMUSG00000029368/EN SMUSG00000067847/ENS MUSG00000010047 | 4,00E+00 |

Termos GO significativamente enriquecidos por genes superexpresos

| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
|------------|---------------------------|-----------|----------|---|----------|
| GO:0051607 | defense response to virus | 69/815 | 4,58E-39 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000023341/EN SMUSG00000025498/ENS MUSG00000026104/ENS MUSG00000025492/ENS MUSG00000017830/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000049502/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000056144/ENS MUSG00000040033/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000033355/ENS MUSG00000029780/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000039236/ENS | 6,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|-------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG0000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000045932/ENS MUSG0000000791/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000031627/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000069793/ENS MUSG00000067297/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG0000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000034459/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000079339/ENS MUSG00000074896/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG0000000386/ENS MUSG00000062488/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0009615 | response to virus | 74/815 | 9,13E-39 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000023341/EN SMUSG00000025498/ENS MUSG00000026104/ENS MUSG00000025492/ENS MUSG00000017830/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000049502/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000056144/ENS MUSG00000040033/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000033355/ENS MUSG00000029780/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000036986/ENS | 7,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|-----------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000045932/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000031627/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000069793/ENS MUSG00000067297/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000034459/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000079339/ENS MUSG00000074896/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000000386/ENS MUSG00000062488/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0035456 | response to interferon-beta | 37/815 | 5,16E-33 | ENSMUSG00000048852/E NSMUSG00000078922/EN SMUSG00000026104/ENS MUSG00000025492/ENS MUSG00000026535/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000046718/ENS | 3,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000058163/ENS MUSG00000078853/ENS MUSG00000020464/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000040483/ENS MUSG00000078921/ENS MUSG00000069893/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000049734/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000073489/ENS MUSG00000054203/ENS MUSG00000043263/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000067297/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000073555/ENS MUSG00000034459/ENS MUSG00000039997/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000079339/ENS MUSG00000074896/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000062488/ENS MUSG00000068606/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000090942/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899 | |
| GO:0035458 | cellular response to interferon-beta | 34/815 | 3,28E-32 | ENSMUSG00000048852/E NSMUSG00000078922/EN SMUSG00000026104/ENS MUSG00000026535/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000058163/ENS MUSG00000078853/ENS MUSG00000020464/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000078921/ENS MUSG00000069893/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000049734/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000073489/ENS MUSG00000054203/ENS MUSG00000043263/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000067297/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000073555/ENS MUSG00000034459/ENS MUSG00000039997/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000079339/ENS MUSG00000074896/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000062488/ENS | 3,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000068606/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000090942/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899 | |
| GO:0034341 | response to interferon-gamma | 39/815 | 3,97E-20 | ENSMUSG00000078922/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000034422/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG000000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000034438/ENS MUSG000000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG000000105504/ENS MUSG00000035373/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826 | 3,90E+01 |
| GO:0043900 | regulation of multi-organism process | 61/815 | 1,03E-17 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000017830/ENS MUSG00000049502/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS | 6,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000020826 | |
| GO:0002697 | regulation of immune effector process | 61/815 | 1,69E-17 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000049502/ENS MUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000060802/ENS | 6,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG0000004508/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0048525 | negative regulation of viral process | 30/815 | 2,21E-17 | <p>ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS</p> | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000020641</p> | |
| GO:1903901 | negative regulation of viral life cycle | 27/815 | 1,72E-16 | <p>ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000025492/EN SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000020641</p> | 2,70E+01 |
| GO:0045088 | regulation of innate immune response | 47/815 | 2,25E-16 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000034422/ENS MUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000042726/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000027951/ENS</p> | 4,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0071346 | cellular response to interferon-gamma | 32/815 | 3,44E-16 | <p>ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000034438/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000035373/ENS</p> | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826 | |
| GO:0002483 | antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen | 19/815 | 1,04E-15 | ENSMUSG00000037321/ENS NSMUSG00000024339/ENS SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235 | 1,90E+01 |
| GO:0045071 | negative regulation of viral genome replication | 22/815 | 2,06E-15 | ENSMUSG00000032661/ENS NSMUSG00000025492/ENS SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000020641 | 2,20E+01 |
| GO:0044403 | symbiont process | 53/815 | 5,54E-15 | ENSMUSG00000032661/ENS NSMUSG00000026104/ENS SMUSG00000025492/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS | 5,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG000000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0019883 | antigen processing and presentation of endogenous antigen | 19/815 | 6,51E-15 | <p>ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS</p> | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235 | |
| GO:0002460 | adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains | 48/815 | 8,09E-15 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000024339/ENS SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000024371/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000070427/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000038521/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | 4,80E+01 |
| GO:1903900 | regulation of viral life cycle | 33/815 | 8,71E-15 | ENSMUSG00000032661/ENS NSMUSG00000025492/ENS SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0044419 | interspecies interaction between organisms | 56/815 | 1,67E-14 | <p>ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000069874/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035354/ENS</p> | 5,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000020826</p> | |
| GO:0002250 | adaptive immune response | 57/815 | 3,09E-14 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000037321/EN SMUSG00000024339/ENS MUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000024371/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000020476/ENS MUSG00000070427/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000045827/ENS</p> | 5,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000004040/ENS MUSG000000053835/ENS MUSG000000026405/ENS MUSG000000041187/ENS MUSG000000029869/ENS MUSG000000073418/ENS MUSG000000016496/ENS MUSG000000022378/ENS MUSG000000021453/ENS MUSG000000020641/ENS MUSG000000067235/ENS MUSG000000024810/ENS MUSG000000018899/ENS MUSG000000038521/ENS MUSG000000069255/ENS MUSG000000030895/ENS MUSG000000024789/ENS MUSG000000062300/ENS MUSG000000025746 | |
| GO:0019221 | cytokine-mediated signaling pathway | 50/815 | 3,20E-14 | ENSMUSG000000025498/E NSMUSG000000026104/EN SMUSG000000025492/ENS MUSG000000069874/ENS MUSG000000034422/ENS MUSG000000022906/ENS MUSG000000040033/ENS MUSG000000027639/ENS MUSG000000026946/ENS MUSG000000027951/ENS MUSG000000048806/ENS MUSG000000070904/ENS MUSG000000072244/ENS MUSG000000002602/ENS MUSG000000038037/ENS MUSG000000000127/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000037860/ENS MUSG000000022514/ENS MUSG000000074151/ENS MUSG000000046879/ENS MUSG000000004040/ENS MUSG000000031948/ENS MUSG000000040329/ENS MUSG000000064090/ENS MUSG000000035042/ENS MUSG000000032690/ENS MUSG000000027514/ENS MUSG000000054072/ENS MUSG000000025888/ENS MUSG000000034855/ENS MUSG000000034610/ENS MUSG000000060183/ENS MUSG000000029417/ENS MUSG000000017057/ENS MUSG000000022146/ENS MUSG000000035373/ENS MUSG000000068758/ENS MUSG000000018899/ENS | 5,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000033538/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000000078/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0043901 | negative regulation of multi-organism process | 36/815 | 3,20E-14 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000017830/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995 | 3,60E+01 |
| GO:0050792 | regulation of viral process | 36/815 | 3,20E-14 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS | 3,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0002711 | positive regulation of T cell mediated immunity | 23/815 | 5,14E-14 | <p>ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 2,30E+01 |
| GO:0043903 | regulation of symbiosis, encompassing mutualism through parasitism | 39/815 | 7,07E-14 | <p>ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS</p> | 3,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0001819 | positive regulation of cytokine production | 57/815 | 1,16E-13 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000017830/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020357/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000071203/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS</p> | 5,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|-----------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000040329/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0002456 | T cell mediated immunity | 30/815 | 1,87E-13 | <p>ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 3,00E+01 |
| GO:0002443 | leukocyte mediated immunity | 51/815 | 2,19E-13 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000037321/EN SMUSG00000024339/ENS MUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS</p> | 5,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000073411/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000024371/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG0000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000025178/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG0000004508/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038521/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0002449 | lymphocyte mediated immunity | 44/815 | 2,19E-13 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000037321/EN SMUSG00000024339/ENS MUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000024371/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS</p> | 4,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|-------------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000038521/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0019882 | antigen processing and presentation | 27/815 | 2,26E-13 | <p>ENSMUSG00000024338/E NSMUSG000000096727/EN SMUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000079197/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000038213/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000067235</p> | 2,70E+01 |
| GO:0001913 | T cell | 23/815 | 2,41E-13 | ENSMUSG00000024339/E | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | mediated cytotoxicity | | | NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0001916 | positive regulation of T cell mediated cytotoxicity | 19/815 | 2,76E-13 | ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000062300 | 1,90E+01 |
| GO:0002709 | regulation of T cell mediated immunity | 25/815 | 2,94E-13 | ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS | 2,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0019058 | viral life cycle | 36/815 | 4,55E-13 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000025492/EN SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG0000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000062300 | 3,60E+01 |
| GO:0002428 | antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class Ib | 16/815 | 5,22E-13 | ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235 | 1,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| GO:0002699 | positive regulation of immune effector process | 41/815 | 5,39E-13 | ENSMUSG00000017830/EN NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG0000004508/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | 4,10E+01 |
| GO:0001914 | regulation of T cell mediated cytotoxicity | 19/815 | 2,31E-12 | ENSMUSG00000024339/EN NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| GO:0048002 | antigen processing and presentation of peptide antigen | 21/815 | 3,59E-12 | MUSG00000062300 ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000038213/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235 | 2,10E+01 |
| GO:0001909 | leukocyte mediated cytotoxicity | 29/815 | 3,59E-12 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300 | 2,90E+01 |
| GO:0045069 | regulation of viral genome replication | 24/815 | 4,21E-12 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000025492/EN SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000029826/ENS | 2,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000048806/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000020641</p> | |
| GO:0002475 | antigen processing and presentation via MHC class Ib | 16/815 | 5,19E-12 | <p>ENSMUSG00000024339/ENS NSMUSG00000035929/ENS SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235</p> | 1,60E+01 |
| GO:0002476 | antigen processing and presentation of endogenous peptide antigen via MHC class Ib | 15/815 | 5,90E-12 | <p>ENSMUSG00000024339/ENS NSMUSG00000035929/ENS SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000067235</p> | 1,50E+01 |
| GO:0001910 | regulation of leukocyte mediated cytotoxicity | 25/815 | 9,26E-12 | <p>ENSMUSG00000037321/ENS NSMUSG00000024339/ENS SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS</p> | 2,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0031349 | positive regulation of defense response | 46/815 | 9,26E-12 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000056220/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 4,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0016032 | viral process | 41/815 | 9,26E-12 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000030966/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000062300 | 4,10E+01 |
| GO:0002831 | regulation of response to biotic stimulus | 29/815 | 2,16E-11 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000049502/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS | 2,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|----------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000038058/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0019079 | viral genome replication | 25/815 | 2,81E-11 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000025492/EN SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000029605/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000001166/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000020641 | 2,50E+01 |
| GO:0031341 | regulation of cell killing | 26/815 | 3,24E-11 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS | 2,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000020826 | |
| GO:0045089 | positive regulation of innate immune response | 35/815 | 5,15E-11 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG000000105504/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300 | 3,50E+01 |
| GO:0002703 | regulation of leukocyte mediated immunity | 37/815 | 6,06E-11 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS | 3,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG0000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0001906 | cell killing | 30/815 | 1,05E-10 | <p>ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000020826</p> | 3,00E+01 |
| GO:0002819 | regulation of adaptive immune response | 33/815 | 1,15E-10 | <p>ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS</p> | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000073402/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0002821 | positive regulation of adaptive immune response | 28/815 | 1,21E-10 | <p>ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 2,80E+01 |
| GO:0001912 | positive regulation of leukocyte mediated cytotoxicity | 21/815 | 1,33E-10 | <p>ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS</p> | 2,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300</p> | |
| GO:0002824 | <p>positive regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains</p> | 27/815 | 2,09E-10 | <p>ENSMUSG00000024339/ENS NSMUSG00000035929/ENS SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 2,70E+01 |
| GO:0031343 | <p>positive regulation of cell killing</p> | 22/815 | 3,03E-10 | <p>ENSMUSG00000024339/ENS NSMUSG00000035929/ENS SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000020826</p> | 2,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0002706 | regulation of lymphocyte mediated immunity | 31/815 | 3,69E-10 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000035929/ENS MUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | 3,10E+01 |
| GO:0002822 | regulation of adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains | 31/815 | 3,69E-10 | ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS | 3,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0060760 | positive regulation of response to cytokine stimulus | 17/815 | 4,09E-10 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000026896/ENS MUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000030895 | 1,70E+01 |
| GO:0034340 | response to type I interferon | 15/815 | 4,80E-10 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000040033/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000038884/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000027514 | 1,50E+01 |
| GO:0002253 | activation of immune response | 45/815 | 5,12E-10 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000024371/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000036461/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000029640/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000020115/ENS | 4,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000015451/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000090231/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038521/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0060759 | regulation of response to cytokine stimulus | 24/815 | 8,53E-10 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000026896/ENS MUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000064090/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000025746 | 2,40E+01 |
| GO:0002705 | positive regulation of leukocyte mediated immunity | 28/815 | 5,56E-09 | ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS | 2,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0002708 | positive regulation of lymphocyte mediated immunity | 25/815 | 6,73E-09 | <p>ENSMUSG00000024339/E NSMUSG00000035929/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000092243/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000079491/ENS MUSG00000056116/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000073402/ENS MUSG00000079507/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000073409/ENS MUSG00000053835/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000067235/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | 2,50E+01 |
| GO:0002474 | antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class I | 11/815 | 9,52E-09 | <p>ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000073411/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000021583/ENS MUSG00000038213/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000067235</p> | 1,10E+01 |
| GO:0060333 | interferon-gamma-mediated signaling pathway | 11/815 | 1,73E-08 | <p>ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000018899/ENS</p> | 1,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789 | |
| GO:0035455 | response to interferon-alpha | 11/815 | 3,04E-08 | ENSMUSG00000078922/E NSMUSG00000025492/EN SMUSG00000046718/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000045932/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000073489/ENS MUSG00000034459/ENS MUSG00000074896 | 1,10E+01 |
| GO:0050688 | regulation of defense response to virus | 18/815 | 3,31E-08 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000049502/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000035151/ENS MUSG00000009585/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000031712 | 1,80E+01 |
| GO:0001961 | positive regulation of cytokine-mediated signaling pathway | 14/815 | 5,67E-08 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000030895 | 1,40E+01 |
| GO:0045824 | negative regulation of innate immune response | 15/815 | 6,15E-08 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000042726/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000045827/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0032606 | type I interferon production | 18/815 | 9,62E-08 | MUSG00000022126 ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000017830/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000002325/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,80E+01 |
| GO:0060337 | type I interferon signaling pathway | 12/815 | 1,13E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000040033/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000027514 | 1,20E+01 |
| GO:0071357 | cellular response to type I interferon | 12/815 | 1,13E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000025492/ENS MUSG00000040033/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000027514 | 1,20E+01 |
| GO:0001959 | regulation of cytokine-mediated signaling pathway | 20/815 | 1,42E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000034422/ENS MUSG00000022906/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000064090/ENS MUSG00000027514/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000026981/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0002218 | activation of innate immune response | 24/815 | 1,65E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995 | 2,40E+01 |
| GO:0002221 | pattern recognition receptor signaling pathway | 22/815 | 2,45E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995 | 2,20E+01 |
| GO:0002758 | innate immune response-activating signal transduction | 22/815 | 3,26E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS | 2,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995 | |
| GO:0002237 | response to molecule of bacterial origin | 39/815 | 3,75E-07 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000024339/ENS MUSG00000024079/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG0000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG0000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG0000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000020638/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG000000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG000000104713/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000032372/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000036402 | 3,90E+01 |
| GO:0002764 | immune response-regulating signaling pathway | 36/815 | 4,04E-07 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000017830/EN SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG0000001123/ENS | 3,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|-------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000047098/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000036461/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000029640/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000026417/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0042110 | T cell activation | 47/815 | 4,58E-07 | ENSMUSG00000031897/E NSMUSG00000115338/EN SMUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS | 4,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|-------------------------------|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000035042/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000039153/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000034165/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0098586 | cellular response to virus | 13/815 | 9,64E-07 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000000838 | 1,30E+01 |
| GO:0042742 | defense response to bacterium | 32/815 | 1,35E-06 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000061232/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000029322/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000078942/ENS MUSG00000078945/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000071203/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG000000105096/ENS MUSG00000046805/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG000000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000040264/ENS | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000027995/ENS MUSG00000062210/ENS MUSG00000020826 | |
| GO:0060700 | regulation of ribonuclease activity | 8/815 | 1,41E-06 | ENSMUSG00000032661/E NSMUSG00000029605/EN SMUSG00000001166/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000041827/ENS MUSG00000066861/ENS MUSG00000029561/ENS MUSG00000052776 | 8,00E+00 |
| GO:0002683 | negative regulation of immune system process | 44/815 | 1,82E-06 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000042726/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG0000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000036461/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000038213/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000021127 | 4,40E+01 |
| GO:0050691 | regulation of defense response to virus by host | 12/815 | 2,94E-06 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000049502/EN SMUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS | 1,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000036986/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031712 | |
| GO:0032607 | interferon-alpha production | 10/815 | 4,04E-06 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000026104/ENS SMUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000079363 | 1,00E+01 |
| GO:0002757 | immune response-activating signal transduction | 33/815 | 4,25E-06 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000017830/ENS SMUSG00000069874/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000036461/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000029640/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000062300 | 3,30E+01 |
| GO:0002833 | positive regulation of response to biotic stimulus | 13/815 | 4,28E-06 | ENSMUSG00000017830/ENS NSMUSG00000029826/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000038058/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000016496/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0044406 | adhesion of symbiont to host | 8/815 | 4,63E-06 | ENSMUSG00000021795/E NSMUSG00000028270/EN SMUSG00000040253/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000062300 | 8,00E+00 |
| GO:0050663 | cytokine secretion | 28/815 | 5,35E-06 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000036986/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | 2,80E+01 |
| GO:0032496 | response to lipopolysaccharide | 35/815 | 7,85E-06 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000024079/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000020638/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000105096/ENS | 3,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000035042/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000032372/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000036402 | |
| GO:0050867 | positive regulation of cell activation | 34/815 | 9,90E-06 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746 | 3,40E+01 |
| GO:0002696 | positive regulation of leukocyte activation | 33/815 | 9,98E-06 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|----------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000038037/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000062300/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0022407 | regulation of cell-cell adhesion | 38/815 | 1,05E-05 | <p>ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000021360/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000017446/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS</p> | 3,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000028289/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0042832 | defense response to protozoan | 10/815 | 1,05E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000028270/EN SMUSG00000040253/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000025746 | 1,00E+01 |
| GO:1903037 | regulation of leukocyte cell- cell adhesion | 31/815 | 1,05E-05 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG0000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG0000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | 3,10E+01 |
| GO:0050863 | regulation of T cell activation | 32/815 | 1,21E-05 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG0000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000024238/ENS | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0032479 | regulation of type I interferon production | 15/815 | 1,24E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000017830/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,50E+01 |
| GO:0007159 | leukocyte cell-cell adhesion | 33/815 | 1,26E-05 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000038843/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746</p> | |
| GO:0071219 | cellular response to molecule of bacterial origin | 30/815 | 1,36E-05 | <p>ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000069874/ENS SMUSG00000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000020638/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000032372/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746</p> | 3,00E+01 |
| GO:1903708 | positive regulation of hemopoiesis | 25/815 | 1,71E-05 | <p>ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000115338/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000110206/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS</p> | 2,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0042089 | cytokine biosynthetic process | 18/815 | 1,76E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026946/EN SMUSG00000002325/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,80E+01 |
| GO:1902107 | positive regulation of leukocyte differentiation | 22/815 | 1,76E-05 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000016206/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000110206/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 2,20E+01 |
| GO:0032481 | positive regulation of type I interferon production | 12/815 | 1,87E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000017830/ENS MUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,20E+01 |
| GO:0071706 | tumor necrosis factor superfamily cytokine | 21/815 | 2,14E-05 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS | 2,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | production | | | MUSG00000031639/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | |
| GO:0031331 | positive regulation of cellular catabolic process | 34/815 | 2,14E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000049502/EN SMUSG00000030966/ENS MUSG00000020464/ENS MUSG0000002227/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037075/ENS MUSG00000049488/ENS MUSG00000060450/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000028954/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000032540/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000073599/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | 3,40E+01 |
| GO:0071222 | cellular response to lipopolysaccharide | 29/815 | 2,19E-05 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG00000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS | 2,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000028270/ENS MUSG00000020638/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000032372/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0001562 | response to protozoan | 10/815 | 2,36E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000028270/EN SMUSG00000040253/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000025746 | 1,00E+01 |
| GO:0009896 | positive regulation of catabolic process | 38/815 | 2,36E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000049502/EN SMUSG00000030966/ENS MUSG00000020464/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000042350/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000037075/ENS MUSG00000049488/ENS MUSG00000060450/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000028954/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG0000004936/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000032540/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000073599/ENS | 3,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG0000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038175/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:1903039 | positive regulation of leukocyte cell-cell adhesion | 24/815 | 2,72E-05 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | 2,40E+01 |
| GO:0032647 | regulation of interferon-alpha production | 9/815 | 2,83E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000079363 | 9,00E+00 |
| GO:0050870 | positive regulation of T cell activation | 23/815 | 3,48E-05 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000035914/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0042107 | cytokine metabolic process | 18/815 | 3,48E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026946/EN SMUSG00000002325/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,80E+01 |
| GO:0032635 | interleukin-6 production | 20/815 | 4,21E-05 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | 2,00E+01 |
| GO:0050777 | negative regulation of immune response | 20/815 | 4,21E-05 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000037321/ENS MUSG00000024339/ENS MUSG00000027639/ENS MUSG00000042726/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000027951/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000000127/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000074151/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | |
| GO:0051249 | regulation of lymphocyte activation | 38/815 | 5,09E-05 | ENSMUSG000000115338/ENS NSMUSG00000048806/ENS SMUSG00000027950/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 3,80E+01 |
| GO:0002230 | positive regulation of defense response to virus by host | 9/815 | 5,16E-05 | ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000049502/ENS SMUSG00000022906/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000035042 | 9,00E+00 |
| GO:0052548 | regulation of endopeptidase activity | 33/815 | 5,16E-05 | ENSMUSG00000024338/ENS NSMUSG00000026104/ENS SMUSG00000096727/ENS MUSG00000024066/ENS MUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | <p>MUSG00000042842/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000079197/ENS MUSG00000078945/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG0000004040/ENS MUSG00000030654/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG0000004231/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000028289/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000026315/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000066363</p> | |
| GO:0032760 | positive regulation of tumor necrosis factor production | 15/815 | 5,18E-05 | <p>ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385</p> | 1,50E+01 |
| GO:0070661 | leukocyte proliferation | 32/815 | 5,37E-05 | <p>ENSMUSG00000031897/E NSMUSG00000115338/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000027950/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000110206/ENS MUSG00000066877/ENS</p> | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000020115/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000022206/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000034165/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0032640 | tumor necrosis factor production | 20/815 | 5,48E-05 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | 2,00E+01 |
| GO:1903555 | regulation of tumor necrosis factor superfamily cytokine production | 20/815 | 5,48E-05 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | 2,00E+01 |
| GO:1903557 | positive regulation of tumor necrosis factor | 15/815 | 5,82E-05 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | superfamily cytokine production | | | MUSG00000031639/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | |
| GO:0071216 | cellular response to biotic stimulus | 30/815 | 6,10E-05 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000069874/EN SMUSG0000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037580/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000020638/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG000000105096/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG000000104713/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000032372/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746 | 3,00E+01 |
| GO:0002720 | positive regulation of cytokine production involved in immune response | 11/815 | 6,27E-05 | ENSMUSG00000040296/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0019884 | antigen processing and presentation of exogenous antigen | 9/815 | 6,50E-05 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000061232/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000036908/ENS | 9,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000016206/ENS MUSG00000079197 | |
| GO:0060330 | regulation of response to interferon-gamma | 7/815 | 6,50E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000022906/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000030895 | 7,00E+00 |
| GO:0060334 | regulation of interferon-gamma-mediated signaling pathway | 7/815 | 6,50E-05 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000022906/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000030895 | 7,00E+00 |
| GO:1903706 | regulation of hemopoiesis | 36/815 | 8,28E-05 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024079/EN SMUSG000000115338/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 3,60E+01 |
| GO:0032728 | positive regulation of interferon-beta production | 9/815 | 8,53E-05 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026896/EN SMUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020115/ENS | 9,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | |
| GO:0035457 | cellular response to interferon-alpha | 6/815 | 9,05E-05 | ENSMUSG00000045932/EN NSMUSG00000002602/EN SMUSG00000022346/ENS MUSG000000073489/ENS MUSG000000034459/ENS MUSG000000074896 | 6,00E+00 |
| GO:0043902 | positive regulation of multi-organism process | 21/815 | 1,07E-04 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000027951/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000031813/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000020826 | 2,10E+01 |
| GO:1902105 | regulation of leukocyte differentiation | 29/815 | 1,11E-04 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 2,90E+01 |
| GO:0032103 | positive | 29/815 | 1,18E-04 | ENSMUSG00000017830/E | 2,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | regulation of response to external stimulus | | | NSMUSG00000029826/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000056220/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG0000002897/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0043123 | positive regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling | 16/815 | 1,23E-04 | ENSMUSG00000029826/E NSMUSG00000000275/EN SMUSG00000047098/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000026637/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000008734 | 1,60E+01 |
| GO:0007249 | I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling | 22/815 | 1,24E-04 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000029826/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000026637/ENS | 2,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000035186/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000040026 | |
| GO:0050707 | regulation of cytokine secretion | 23/815 | 1,42E-04 | ENSMUSG00000026896/ENS NSMUSG00000040296/ENS SMUSG00000036986/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000025746 | 2,30E+01 |
| GO:0051251 | positive regulation of lymphocyte activation | 27/815 | 1,42E-04 | ENSMUSG000000115338/ENS NSMUSG00000027950/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | 2,70E+01 |
| GO:0032609 | interferon-gamma | 17/815 | 1,43E-04 | ENSMUSG00000001123/ENS NSMUSG00000016206/ENS | 1,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | production | | | SMUSG00000031639/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000024810 | |
| GO:0032680 | regulation of tumor necrosis factor production | 19/815 | 1,54E-04 | ENSMUSG00000026896/ENS NSMUSG00000040296/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG0000002602/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | 1,90E+01 |
| GO:0032608 | interferon-beta production | 11/815 | 1,57E-04 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000026896/ENS SMUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,10E+01 |
| GO:0022409 | positive regulation of cell-cell adhesion | 25/815 | 1,79E-04 | ENSMUSG000000115338/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000021360/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS | 2,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0002718 | regulation of cytokine production involved in immune response | 13/815 | 1,80E-04 | ENSMUSG00000040296/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0052547 | regulation of peptidase activity | 36/815 | 1,82E-04 | ENSMUSG00000024338/E NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000096727/ENS MUSG00000024066/ENS MUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000042842/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000079197/ENS MUSG00000078945/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000021403/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000017723/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000030654/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000028289/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000026315/ENS MUSG00000046186/ENS MUSG00000025746/ENS | 3,60E+01 |

| | | | | MUSG00000066363 | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| GO:0032069 | regulation of nuclease activity | 8/815 | 1,83E-04 | ENSMUSG00000032661/ENSMUSG00000029605/ENSMUSG00000001166/ENSMUSG00000032690/ENSMUSG00000041827/ENSMUSG00000066861/ENSMUSG00000029561/ENSMUSG000000052776 | 8,00E+00 |
| GO:0042116 | macrophage activation | 13/815 | 2,05E-04 | ENSMUSG00000048806/ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000034218/ENSMUSG00000031639/ENSMUSG00000020572/ENSMUSG00000045038/ENSMUSG00000040152/ENSMUSG00000031948/ENSMUSG00000052684/ENSMUSG00000025888/ENSMUSG00000070056/ENSMUSG00000024810/ENSMUSG00000027995 | 1,30E+01 |
| GO:0002274 | myeloid leukocyte activation | 22/815 | 2,28E-04 | ENSMUSG00000048806/ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000034218/ENSMUSG00000031639/ENSMUSG00000020572/ENSMUSG00000045038/ENSMUSG00000000127/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000025178/ENSMUSG00000040152/ENSMUSG000000110206/ENSMUSG00000004508/ENSMUSG00000031948/ENSMUSG00000052684/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000025888/ENSMUSG00000070056/ENSMUSG00000026797/ENSMUSG00000024810/ENSMUSG00000035186/ENSMUSG00000027995/ENSMUSG00000062300 | 2,20E+01 |
| GO:0045351 | type I interferon biosynthetic process | 6/815 | 2,43E-04 | ENSMUSG00000025498/ENSMUSG00000026946/ENSMUSG00000002325/ENSMUSG00000031639/ENSMUSG00000032508/ENSMUSG00000020115 | 6,00E+00 |
| GO:0045785 | positive regulation of cell adhesion | 35/815 | 2,70E-04 | ENSMUSG000000115338/ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000067212/ENSMUSG00000016206/ENSMUSG00000034218/ENSMUSG00000057554/ENSMUSG00000000791/ENSMUSG00000045038/ENSMUSG00000057058/ENS | 3,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000033088/ENS MUSG00000021360/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000035258/ENS MUSG00000022505/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000021365/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0032755 | positive regulation of interleukin-6 production | 14/815 | 2,79E-04 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000025746 | 1,40E+01 |
| GO:0030099 | myeloid cell differentiation | 34/815 | 3,31E-04 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000027951/EN SMUSG00000036986/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000031540/ENS MUSG0000004508/ENS MUSG0000004040/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000055148/ENS | 3,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|------------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | <p>MUSG00000015133/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000068758/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000031543/ENS MUSG00000038301/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028382/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000046186</p> | |
| GO:0032943 | mononuclear cell proliferation | 29/815 | 3,33E-04 | <p>ENSMUSG00000031897/E NSMUSG00000115338/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000027950/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000039285/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000034165/ENS MUSG00000025746</p> | 2,90E+01 |
| GO:0045862 | positive regulation of proteolysis | 30/815 | 3,66E-04 | <p>ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000079197/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000016495/ENS MUSG00000037075/ENS MUSG00000049488/ENS MUSG00000060450/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000028954/ENS</p> | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG0000000915/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000073599/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0032722 | positive regulation of chemokine production | 11/815 | 4,27E-04 | ENSMUSG00000024079/ENS NSMUSG0000001123/ENS SMUSG00000031639/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0006956 | complement activation | 10/815 | 4,53E-04 | ENSMUSG00000024371/ENS NSMUSG00000023224/ENS SMUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000015451/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000090231/ENS MUSG00000038521 | 1,00E+01 |
| GO:0007179 | transforming growth factor beta receptor signaling pathway | 19/815 | 5,16E-04 | ENSMUSG00000036986/ENS NSMUSG00000027204/ENS SMUSG00000021360/ENS MUSG00000038400/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000021065/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000001870/ENS MUSG00000092035/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000046186/ENS MUSG00000027660 | 1,90E+01 |
| GO:0050715 | positive regulation of cytokine secretion | 18/815 | 5,16E-04 | ENSMUSG00000026896/ENS NSMUSG00000040296/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995 | |
| GO:0032727 | positive regulation of interferon-alpha production | 7/815 | 5,38E-04 | ENSMUSG00000025498/EN NSMUSG00000026104/EN SMUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020115 | 7,00E+00 |
| GO:0070269 | pyroptosis | 7/815 | 5,38E-04 | ENSMUSG00000078942/EN NSMUSG00000078945/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538 | 7,00E+00 |
| GO:0002224 | toll-like receptor signaling pathway | 14/815 | 5,60E-04 | ENSMUSG00000025498/EN NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000036908/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000073643/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,40E+01 |
| GO:0032642 | regulation of chemokine production | 13/815 | 5,73E-04 | ENSMUSG00000024079/EN NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000031639/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0050830 | defense response to Gram-positive bacterium | 15/815 | 5,73E-04 | ENSMUSG00000067212/EN NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000022575/ENS MUSG00000020115/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000042333/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000028270/ENS MUSG00000040253/ENS MUSG00000105096/ENS MUSG00000028268/ENS MUSG00000104713/ENS MUSG00000029298/ENS MUSG00000040264/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000062210 | |
| GO:0032648 | regulation of interferon-beta production | 10/815 | 6,21E-04 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000026896/EN SMUSG00000040296/ENS MUSG00000026946/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000020707/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 1,00E+01 |
| GO:0032732 | positive regulation of interleukin-1 production | 10/815 | 6,21E-04 | ENSMUSG00000001123/E NSMUSG00000071203/EN SMUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789 | 1,00E+01 |
| GO:0010952 | positive regulation of peptidase activity | 19/815 | 6,33E-04 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000022216/ENS MUSG00000079197/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789 | 1,90E+01 |
| GO:0042267 | natural killer cell mediated cytotoxicity | 11/815 | 6,48E-04 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000039217/ENS | 1,10E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000045827/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0051092 | positive regulation of NF-kappaB transcription factor activity | 16/815 | 6,74E-04 | ENSMUSG00000024079/EN NSMUSG00000000275/EN SMUSG000000047098/ENS MUSG000000031639/ENS MUSG000000039853/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000037860/ENS MUSG000000022514/ENS MUSG000000027466/ENS MUSG000000038058/ENS MUSG000000078923/ENS MUSG000000041187/ENS MUSG000000026637/ENS MUSG000000027995 | 1,60E+01 |
| GO:0046651 | lymphocyte proliferation | 28/815 | 7,18E-04 | ENSMUSG000000031897/E NSMUSG000000115338/EN SMUSG000000048806/ENS MUSG000000027950/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG000000067212/ENS MUSG000000016206/ENS MUSG000000070904/ENS MUSG000000034218/ENS MUSG000000000791/ENS MUSG000000021795/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000031207/ENS MUSG000000039285/ENS MUSG000000066877/ENS MUSG000000020115/ENS MUSG000000042333/ENS MUSG000000040329/ENS MUSG000000029869/ENS MUSG000000090958/ENS MUSG000000016496/ENS MUSG000000035042/ENS MUSG000000035914/ENS MUSG000000018899/ENS MUSG000000031712/ENS MUSG000000034165/ENS MUSG000000025746 | 2,80E+01 |
| GO:0006471 | protein ADP-ribosylation | 8/815 | 7,99E-04 | ENSMUSG000000034422/E NSMUSG000000022906/EN SMUSG000000063268/ENS MUSG000000023249/ENS MUSG000000021266/ENS MUSG000000000708/ENS MUSG000000022722/ENS MUSG000000034842 | 8,00E+00 |
| GO:0032611 | interleukin-1 beta production | 12/815 | 8,01E-04 | ENSMUSG000000036986/E NSMUSG000000071203/EN SMUSG000000037860/ENS MUSG000000022575/ENS MUSG000000038058/ENS | 1,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000025888/ENS MUSG000000105504/ENS MUSG000000033538/ENS MUSG000000027995/ENS MUSG000000038418/ENS MUSG000000062210/ENS MUSG000000024789 | |
| GO:0032675 | regulation of interleukin-6 production | 17/815 | 8,23E-04 | ENSMUSG000000026896/ENS NSMUSG000000040296/ENS SMUSG000000001123/ENS MUSG000000036908/ENS MUSG000000031639/ENS MUSG000000037447/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000055447/ENS MUSG000000022514/ENS MUSG000000038058/ENS MUSG000000055148/ENS MUSG000000030921/ENS MUSG000000034610/ENS MUSG000000024810/ENS MUSG000000026981/ENS MUSG000000027995/ENS MUSG000000025746 | 1,70E+01 |
| GO:0002228 | natural killer cell mediated immunity | 11/815 | 8,47E-04 | ENSMUSG000000037321/ENS NSMUSG000000024339/ENS SMUSG000000001123/ENS MUSG000000067212/ENS MUSG000000040987/ENS MUSG000000016206/ENS MUSG000000030157/ENS MUSG000000028793/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000045827/ENS MUSG000000062300 | 1,10E+01 |
| GO:0072376 | protein activation cascade | 11/815 | 8,47E-04 | ENSMUSG000000024371/ENS NSMUSG000000023224/ENS SMUSG000000055172/ENS MUSG000000079343/ENS MUSG000000026405/ENS MUSG000000073418/ENS MUSG000000015451/ENS MUSG000000030681/ENS MUSG000000026365/ENS MUSG000000090231/ENS MUSG000000038521 | 1,10E+01 |
| GO:2000116 | regulation of cysteine-type endopeptidase activity | 23/815 | 8,66E-04 | ENSMUSG000000026104/ENS NSMUSG000000096727/ENS SMUSG000000024066/ENS MUSG000000064215/ENS MUSG000000036986/ENS MUSG000000078945/ENS MUSG000000021208/ENS MUSG000000003032/ENS MUSG000000037860/ENS MUSG000000022346/ENS MUSG000000000915/ENS MUSG000000040152/ENS MUSG000000030654/ENS | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000028289/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0032731 | positive regulation of interleukin-1 beta production | 9/815 | 8,68E-04 | ENSMUSG00000071203/ENS NSMUSG00000037860/ENS SMUSG00000022575/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789 | 9,00E+00 |
| GO:0032602 | chemokine production | 13/815 | 8,72E-04 | ENSMUSG00000024079/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000031639/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0098792 | xenophagy | 5/815 | 8,75E-04 | ENSMUSG00000057554/ENS NSMUSG00000026672/ENS SMUSG00000020115/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000027995 | 5,00E+00 |
| GO:0002478 | antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen | 7/815 | 8,79E-04 | ENSMUSG00000037321/ENS NSMUSG00000024339/ENS SMUSG00000061232/ENS MUSG00000024308/ENS MUSG00000060802/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000016206 | 7,00E+00 |
| GO:0046700 | heterocycle catabolic process | 36/815 | 8,91E-04 | ENSMUSG00000027639/ENS NSMUSG00000024066/ENS SMUSG00000020464/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000023960/ENS MUSG00000035248/ENS | 3,60E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000020407/ENS MUSG00000019872/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000029759/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000027433/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000095687/ENS MUSG00000023961/ENS MUSG00000026986/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0002702 | positive regulation of production of molecular mediator of immune response | 14/815 | 8,92E-04 | ENSMUSG00000040296/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000067212/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000025746 | 1,40E+01 |
| GO:0002262 | myeloid cell homeostasis | 19/815 | 9,52E-04 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000027951/EN SMUSG00000060802/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000027737/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000031543/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028382/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 1,90E+01 |
| GO:0010950 | positive regulation of endopeptidase activity | 18/815 | 9,93E-04 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000022216/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000079197/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789 | |
| GO:0045953 | negative regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity | 6/815 | 1,06E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827 | 6,00E+00 |
| GO:0043122 | regulation of I-kappaB kinase/NF-kappaB signaling | 18/815 | 1,16E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000029826/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000026637/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000028028/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000008734 | 1,80E+01 |
| GO:0030098 | lymphocyte differentiation | 32/815 | 1,30E-03 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000028217/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000021453/ENS | 3,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000020641/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000039153/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000031093/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0001781 | neutrophil apoptotic process | 5/815 | 1,38E-03 | ENSMUSG00000039217/ENS NSMUSG00000027737/ENS SMUSG00000045502/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000025746 | 5,00E+00 |
| GO:0051091 | positive regulation of DNA-binding transcription factor activity | 23/815 | 1,38E-03 | ENSMUSG00000040296/ENS NSMUSG00000024079/ENS SMUSG00000030966/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000021067/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000026637/ENS MUSG00000001627/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 2,30E+01 |
| GO:0044270 | cellular nitrogen compound catabolic process | 35/815 | 1,40E-03 | ENSMUSG00000027639/ENS NSMUSG00000024066/ENS SMUSG00000020464/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000023960/ENS MUSG00000035248/ENS MUSG00000020407/ENS MUSG00000019872/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS | 3,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000027433/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000095687/ENS MUSG00000023961/ENS MUSG00000026986/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0002753 | cytoplasmic pattern recognition receptor signaling pathway | 8/815 | 1,40E-03 | ENSMUSG00000017830/ENS NSMUSG00000069874/ENS SMUSG00000026896/ENS MUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000028028 | 8,00E+00 |
| GO:0043281 | regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process | 21/815 | 1,40E-03 | ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000024066/ENS SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000078945/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000030654/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000028289/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:0006401 | RNA catabolic process | 23/815 | 1,43E-03 | ENSMUSG00000020464/ENS NSMUSG00000002227/ENS SMUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000035248/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000024472/ENS | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000095687/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0002716 | negative regulation of natural killer cell mediated immunity | 6/815 | 1,43E-03 | ENSMUSG00000037321/ENS NSMUSG00000024339/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827 | 6,00E+00 |
| GO:0060338 | regulation of type I interferon-mediated signaling pathway | 6/815 | 1,43E-03 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000027639/ENS SMUSG00000027951/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000027514 | 6,00E+00 |
| GO:0051090 | regulation of DNA-binding transcription factor activity | 32/815 | 1,44E-03 | ENSMUSG00000040296/ENS NSMUSG00000024079/ENS SMUSG00000030966/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000039853/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000003308/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000031540/ENS MUSG00000021067/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000041187/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000026637/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000001627/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 3,20E+01 |
| GO:0006919 | activation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process | 12/815 | 1,53E-03 | ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000024066/ENS SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000038058/ENS | 1,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789 | |
| GO:0019439 | aromatic compound catabolic process | 36/815 | 1,53E-03 | ENSMUSG00000027639/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000020464/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000023960/ENS MUSG00000035248/ENS MUSG00000020407/ENS MUSG00000019872/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000029759/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000027433/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000095687/ENS MUSG00000023961/ENS MUSG00000026986/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | 3,60E+01 |
| GO:0032612 | interleukin-1 production | 13/815 | 1,58E-03 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000062210/ENS MUSG00000024789 | 1,30E+01 |
| GO:0045621 | positive regulation of lymphocyte differentiation | 14/815 | 1,72E-03 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000016206/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS | 1,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000110206/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0045619 | regulation of lymphocyte differentiation | 19/815 | 1,74E-03 | ENSMUSG00000115338/ENS NSMUSG00000048806/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000110206/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 1,90E+01 |
| GO:0045589 | regulation of regulatory T cell differentiation | 7/815 | 1,74E-03 | ENSMUSG00000001123/ENS NSMUSG00000016206/ENS SMUSG00000038037/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000018899 | 7,00E+00 |
| GO:0032649 | regulation of interferon-gamma production | 14/815 | 1,88E-03 | ENSMUSG00000001123/ENS NSMUSG00000016206/ENS SMUSG00000031639/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000060550/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000022378/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000024810 | 1,40E+01 |
| GO:0002367 | cytokine production involved in immune response | 13/815 | 1,92E-03 | ENSMUSG00000040296/ENS NSMUSG00000060802/ENS SMUSG00000048806/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG0000008734/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0001818 | negative regulation of cytokine production | 23/815 | 1,98E-03 | ENSMUSG00000017830/ENS NSMUSG00000026946/ENS SMUSG00000036986/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000079363/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000061665/ENS MUSG00000025746 | 2,30E+01 |
| GO:0046631 | alpha-beta T cell activation | 17/815 | 2,14E-03 | ENSMUSG000000115338/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | 1,70E+01 |
| GO:0006959 | humoral immune response | 20/815 | 2,20E-03 | ENSMUSG00000024371/ENS NSMUSG00000048806/ENS SMUSG00000067212/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000073418/ENS MUSG00000015451/ENS MUSG00000034855/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000060183/ENS MUSG00000029417/ENS MUSG00000090231/ENS MUSG00000022126/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000038521/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000035385 | |
| GO:0030217 | T cell differentiation | 24/815 | 2,28E-03 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000039153/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG000000025746 | 2,40E+01 |
| GO:1901361 | organic cyclic compound catabolic process | 37/815 | 2,39E-03 | ENSMUSG00000027639/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000020464/ENS MUSG000000115338/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000039236/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000023960/ENS MUSG00000035248/ENS MUSG00000020407/ENS MUSG00000019872/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000029759/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000016194/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000027433/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG000000095687/ENS | 3,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000023961/ENS MUSG00000026986/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0001780 | neutrophil homeostasis | 6/815 | 2,47E-03 | ENSMUSG00000002602/E NSMUSG00000039217/EN SMUSG00000027737/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:0071560 | cellular response to transforming growth factor beta stimulus | 20/815 | 2,48E-03 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000027204/EN SMUSG00000021360/ENS MUSG00000038400/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000021065/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000001870/ENS MUSG00000092035/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000046186/ENS MUSG00000027660 | 2,00E+01 |
| GO:0031663 | lipopolysaccharide-mediated signaling pathway | 9/815 | 2,51E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000045038/EN SMUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000022126 | 9,00E+00 |
| GO:0042269 | regulation of natural killer cell mediated cytotoxicity | 9/815 | 2,51E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0001774 | microglial cell activation | 7/815 | 2,63E-03 | ENSMUSG00000034218/E NSMUSG00000031639/EN SMUSG00000020572/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995 | 7,00E+00 |
| GO:0002269 | leukocyte activation | 7/815 | 2,63E-03 | ENSMUSG00000034218/E NSMUSG00000031639/EN | 7,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | involved in inflammatory response | | | SMUSG00000020572/ENS MUSG000000052684/ENS MUSG000000025888/ENS MUSG000000024810/ENS MUSG000000027995 | |
| GO:0034655 | nucleobase-containing compound catabolic process | 32/815 | 2,64E-03 | ENSMUSG000000027639/ENS NSMUSG000000020464/ENS SMUSG000000115338/ENS MUSG00000002227/ENS MUSG000000040613/ENS MUSG000000027580/ENS MUSG000000027233/ENS MUSG000000029826/ENS MUSG000000034575/ENS MUSG000000034218/ENS MUSG000000039236/ENS MUSG000000066800/ENS MUSG000000023960/ENS MUSG000000035248/ENS MUSG000000020407/ENS MUSG000000019872/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000022346/ENS MUSG000000042772/ENS MUSG000000032410/ENS MUSG000000027433/ENS MUSG000000037331/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG000000024472/ENS MUSG000000032690/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG000000034724/ENS MUSG000000095687/ENS MUSG000000023961/ENS MUSG000000034610/ENS MUSG000000021127/ENS MUSG000000028599 | 3,20E+01 |
| GO:0007260 | tyrosine phosphorylation of STAT protein | 11/815 | 2,70E-03 | ENSMUSG000000034422/ENS NSMUSG000000022906/ENS SMUSG000000038037/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000035042/ENS MUSG000000018899/ENS MUSG000000031712/ENS MUSG000000030895/ENS MUSG000000024789/ENS MUSG000000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0031348 | negative regulation of defense response | 20/815 | 2,75E-03 | ENSMUSG000000017830/ENS NSMUSG000000034422/ENS SMUSG000000037321/ENS MUSG000000024339/ENS MUSG000000027639/ENS MUSG000000042726/ENS MUSG000000026946/ENS MUSG000000027951/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG000000067212/ENS MUSG000000040987/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000030157/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000028599 | |
| GO:0010508 | positive regulation of autophagy | 14/815 | 2,84E-03 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000026672/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000027995 | 1,40E+01 |
| GO:0002715 | regulation of natural killer cell mediated immunity | 9/815 | 2,85E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0002700 | regulation of production of molecular mediator of immune response | 16/815 | 2,92E-03 | ENSMUSG00000040296/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000025746 | 1,60E+01 |
| GO:0001911 | negative regulation of leukocyte mediated cytotoxicity | 6/815 | 3,10E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827 | 6,00E+00 |
| GO:0039528 | cytoplasmic pattern recognition receptor signaling | 6/815 | 3,10E-03 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000026896/EN SMUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000037921/ENS | 6,00E+00 |

| | pathway in response to virus | | | MUSG00000055204 | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| GO:0045066 | regulatory T cell differentiation | 7/815 | 3,14E-03 | ENSMUSG00000001123/EN NSMUSG00000016206/EN SMUSG00000038037/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000018899 | 7,00E+00 |
| GO:0006914 | autophagy | 30/815 | 3,14E-03 | ENSMUSG00000069874/EN NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000034218/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000020572/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000054676/ENS MUSG00000056692/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000016534/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000021814/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000001750/ENS MUSG00000042082/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000006930/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000027995 | 3,00E+01 |
| GO:0061919 | process utilizing autophagic mechanism | 30/815 | 3,14E-03 | ENSMUSG00000069874/EN NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000034218/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000020572/ENS MUSG00000026672/ENS MUSG00000054676/ENS MUSG00000056692/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000016534/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000021814/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000035354/ENS MUSG00000001750/ENS MUSG00000042082/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000054072/ENS MUSG00000006930/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000027995 | |
| GO:0071559 | response to transforming growth factor beta | 20/815 | 3,22E-03 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000027204/EN SMUSG00000021360/ENS MUSG00000038400/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000021065/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000001870/ENS MUSG00000092035/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000046186/ENS MUSG00000027660 | 2,00E+01 |
| GO:0051701 | interaction with host | 14/815 | 3,28E-03 | ENSMUSG00000025492/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000036986/ENS MUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000062300 | 1,40E+01 |
| GO:0032651 | regulation of interleukin-1 beta production | 10/815 | 3,38E-03 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000071203/EN SMUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789 | 1,00E+01 |
| GO:0070663 | regulation of leukocyte proliferation | 22/815 | 3,51E-03 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS | 2,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0042098 | T cell proliferation | 20/815 | 3,61E-03 | ENSMUSG00000031897/E NSMUSG00000115338/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000029869/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000034165/ENS MUSG00000025746 | 2,00E+01 |
| GO:0016239 | positive regulation of macroautophagy | 10/815 | 3,80E-03 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000026672/EN SMUSG00000021036/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000027995 | 1,00E+01 |
| GO:0045655 | regulation of monocyte differentiation | 5/815 | 3,82E-03 | ENSMUSG00000022346/E NSMUSG00000052684/EN SMUSG00000031750/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021127 | 5,00E+00 |
| GO:0098581 | detection of external biotic stimulus | 6/815 | 3,86E-03 | ENSMUSG00000078942/E NSMUSG00000078945/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995 | 6,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| GO:0048872 | homeostasis of number of cells | 26/815 | 3,91E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG000000027951/EN SMUSG000000060802/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000019699/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000020128/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000110206/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000027737/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000031543/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000031093/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028382/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000027660 | 2,60E+01 |
| GO:0050714 | positive regulation of protein secretion | 25/815 | 3,94E-03 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 2,50E+01 |
| GO:2000377 | regulation of reactive oxygen species metabolic process | 19/815 | 3,99E-03 | ENSMUSG00000024066/E NSMUSG00000016206/EN SMUSG00000037580/ENS MUSG00000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000029759/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000041736/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000032066/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0045580 | regulation of T cell differentiation | 16/815 | 4,05E-03 | ENSMUSG00000115338/ENS NSMUSG00000048806/ENS SMUSG00000001123/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000020918/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | 1,60E+01 |
| GO:0046718 | viral entry into host cell | 9/815 | 4,13E-03 | ENSMUSG00000025492/ENS NSMUSG00000030966/ENS SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0097696 | STAT cascade | 18/815 | 4,14E-03 | ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000034422/ENS SMUSG00000022906/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000053141/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,80E+01 |
| GO:0046596 | regulation of viral entry into host cell | 7/815 | 4,44E-03 | ENSMUSG00000025492/ENS NSMUSG00000030966/ENS SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000043279/ENS | 7,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | |
| GO:0048661 | positive regulation of smooth muscle cell proliferation | 13/815 | 4,48E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000020572/EN SMUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0048660 | regulation of smooth muscle cell proliferation | 17/815 | 4,55E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000020572/EN SMUSG0000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000022206/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,70E+01 |
| GO:0032944 | regulation of mononuclear cell proliferation | 21/815 | 4,86E-03 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:0002707 | negative regulation of lymphocyte mediated immunity | 8/815 | 4,86E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS | 8,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000045827/ENS MUSG00000069255 | |
| GO:0016045 | detection of bacterium | 5/815 | 5,06E-03 | ENSMUSG00000078942/E NSMUSG00000078945/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000027995 | 5,00E+00 |
| GO:0098543 | detection of other organism | 5/815 | 5,06E-03 | ENSMUSG00000078942/E NSMUSG00000078945/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000027995 | 5,00E+00 |
| GO:1902187 | negative regulation of viral release from host cell | 5/815 | 5,06E-03 | ENSMUSG00000030966/E NSMUSG00000036986/EN SMUSG0000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000043279 | 5,00E+00 |
| GO:0050727 | regulation of inflammatory response | 26/815 | 5,77E-03 | ENSMUSG00000030107/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000034218/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000056220/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000032815/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000025746 | 2,60E+01 |
| GO:0032652 | regulation of interleukin-1 production | 11/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789 | 1,10E+01 |
| GO:0006925 | inflammatory cell apoptotic process | 6/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000039217/E NSMUSG00000035042/EN SMUSG00000027737/ENS MUSG00000045502/ENS | 6,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000038855/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0009595 | detection of biotic stimulus | 6/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000078942/E NSMUSG00000078945/EN SMUSG00000071203/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000025779/ENS MUSG00000027995 | 6,00E+00 |
| GO:0031342 | negative regulation of cell killing | 6/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827 | 6,00E+00 |
| GO:1903649 | regulation of cytoplasmic transport | 6/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000031207/E NSMUSG00000004936/EN SMUSG00000037062/ENS MUSG00000042766/ENS MUSG00000020132/ENS MUSG00000026433 | 6,00E+00 |
| GO:0030260 | entry into host cell | 9/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000025492/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0044409 | entry into host | 9/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000025492/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0051806 | entry into cell of other organism involved in symbiotic interaction | 9/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000025492/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0051828 | entry into other organism involved in symbiotic interaction | 9/815 | 5,83E-03 | ENSMUSG00000025492/E NSMUSG00000030966/EN SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000035354/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000062300 | 9,00E+00 |
| GO:0043280 | positive regulation of | 14/815 | 5,84E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024066/EN | 1,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process | | | SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789 | |
| GO:0048659 | smooth muscle cell proliferation | 17/815 | 6,06E-03 | ENSMUSG00000026104/ENS NSMUSG00000020572/ENS SMUSG0000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG0000001642/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000022206/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,70E+01 |
| GO:0042509 | regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein | 10/815 | 6,29E-03 | ENSMUSG00000034422/ENS NSMUSG00000022906/ENS SMUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,00E+01 |
| GO:000209 | protein polyubiquitination | 18/815 | 6,47E-03 | ENSMUSG00000049502/ENS NSMUSG00000030966/ENS SMUSG00000026946/ENS MUSG00000063268/ENS MUSG00000042350/ENS MUSG00000047098/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000028793/ENS MUSG00000023307/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000060450/ENS MUSG00000020387/ENS MUSG00000024807/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000078923/ENS MUSG00000041263/ENS MUSG00000047496/ENS MUSG00000021774 | 1,80E+01 |
| GO:0022408 | negative regulation of | 18/815 | 6,47E-03 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG00000001123/ENS | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | cell-cell adhesion | | | SMUSG00000016206/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG0000003032/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000017446/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000024789 | |
| GO:0008334 | histone mRNA metabolic process | 5/815 | 6,51E-03 | ENSMUSG00000034575/E NSMUSG00000034218/EN SMUSG00000032410/ENS MUSG00000041781/ENS MUSG00000024472 | 5,00E+00 |
| GO:0002698 | negative regulation of immune effector process | 14/815 | 6,73E-03 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000037321/EN SMUSG00000024339/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000040987/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000023224/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | 1,40E+01 |
| GO:2001056 | positive regulation of cysteine-type endopeptidase activity | 15/815 | 6,75E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000024066/EN SMUSG00000064215/ENS MUSG00000036986/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789 | 1,50E+01 |
| GO:0033029 | regulation of neutrophil apoptotic process | 4/815 | 6,95E-03 | ENSMUSG00000039217/E NSMUSG00000027737/EN SMUSG00000045502/ENS MUSG00000038855 | 4,00E+00 |
| GO:0006402 | mRNA catabolic process | 19/815 | 7,56E-03 | ENSMUSG00000020464/E NSMUSG00000002227/EN SMUSG00000040613/ENS MUSG00000027580/ENS MUSG00000027233/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000029826/ENS MUSG00000034575/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000066800/ENS MUSG00000035248/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000034610/ENS MUSG00000021127 | |
| GO:0007259 | JAK-STAT cascade | 17/815 | 8,21E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000034422/EN SMUSG00000022906/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG000000025746 | 1,70E+01 |
| GO:0034121 | regulation of toll-like receptor signaling pathway | 9/815 | 8,26E-03 | ENSMUSG00000025498/E NSMUSG00000031639/EN SMUSG00000073643/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995 | 9,00E+00 |
| GO:0044764 | multi-organism cellular process | 7/815 | 8,28E-03 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000026896/EN SMUSG00000040296/ENS MUSG00000029826/ENS MUSG00000037921/ENS MUSG00000055204/ENS MUSG00000062300 | 7,00E+00 |
| GO:0061900 | glial cell activation | 7/815 | 8,28E-03 | ENSMUSG00000034218/E NSMUSG00000031639/EN SMUSG00000020572/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995 | 7,00E+00 |
| GO:0002726 | positive regulation of T cell cytokine production | 5/815 | 8,37E-03 | ENSMUSG00000060802/E NSMUSG00000037447/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025746 | 5,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0032823 | regulation of natural killer cell differentiation | 5/815 | 8,37E-03 | ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000002602/ENSMUSG00000110206/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000031712 | 5,00E+00 |
| GO:0039529 | RIG-I signaling pathway | 5/815 | 8,37E-03 | ENSMUSG00000017830/ENSMUSG00000040296/ENSMUSG00000029826/ENSMUSG00000037921/ENSMUSG00000055204 | 5,00E+00 |
| GO:0002724 | regulation of T cell cytokine production | 6/815 | 8,37E-03 | ENSMUSG00000060802/ENSMUSG00000048806/ENSMUSG00000037447/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000020641/ENSMUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:2000778 | positive regulation of interleukin-6 secretion | 6/815 | 8,37E-03 | ENSMUSG00000026896/ENSMUSG00000040296/ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000036908/ENSMUSG00000037447/ENSMUSG00000022514 | 6,00E+00 |
| GO:0070665 | positive regulation of leukocyte proliferation | 15/815 | 8,70E-03 | ENSMUSG000000115338/ENSMUSG000000027950/ENSMUSG000000067212/ENSMUSG00000000791/ENSMUSG000000032508/ENSMUSG000000039217/ENSMUSG000000110206/ENSMUSG000000066877/ENSMUSG000000040329/ENSMUSG000000016496/ENSMUSG000000035042/ENSMUSG000000035914/ENSMUSG000000031712/ENSMUSG000000014599/ENSMUSG000000025746 | 1,50E+01 |
| GO:0006809 | nitric oxide biosynthetic process | 10/815 | 9,24E-03 | ENSMUSG00000016206/ENSMUSG00000003032/ENSMUSG000000055447/ENSMUSG000000041736/ENSMUSG000000031266/ENSMUSG000000055148/ENSMUSG000000027995/ENSMUSG000000024789/ENSMUSG000000020826/ENSMUSG000000025746 | 1,00E+01 |
| GO:0071347 | cellular response to interleukin-1 | 10/815 | 9,24E-03 | ENSMUSG000000064090/ENSMUSG000000035042/ENSMUSG000000035373/ENSMUSG000000022126/ENSMUSG000000018899/ENSMUSG000000026981/ENSMUSG000000038418/ENSMUSG000000035385/ENSMUSG000000040026/ENSMUSG000000025746 | 1,00E+01 |
| GO:0072604 | interleukin-6 | 7/815 | 9,46E-03 | ENSMUSG000000026896/E | 7,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | secretion | | | NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000020826 | |
| GO:0150076 | neuroinflammatory response | 7/815 | 9,46E-03 | ENSMUSG00000034218/E NSMUSG00000031639/EN SMUSG00000020572/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995 | 7,00E+00 |
| GO:0042035 | regulation of cytokine biosynthetic process | 12/815 | 9,67E-03 | ENSMUSG00000026946/E NSMUSG00000031639/EN SMUSG00000003032/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 1,20E+01 |
| GO:0018212 | peptidyl-tyrosine modification | 25/815 | 9,69E-03 | ENSMUSG00000034422/E NSMUSG00000022906/EN SMUSG00000027293/ENS MUSG00000020357/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000021365/ENS MUSG00000041936/ENS MUSG00000034118/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000062991/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000015133/ENS MUSG00000030681/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000028289/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 2,50E+01 |
| GO:0050670 | regulation of lymphocyte proliferation | 20/815 | 9,69E-03 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000032508/ENS | 2,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000039217/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0060340 | positive regulation of type I interferon-mediated signaling pathway | 4/815 | 9,87E-03 | ENSMUSG00000025498/ENS NSMUSG00000072244/ENS SMUSG00000074151/ENS MUSG00000027514 | 4,00E+00 |
| GO:0030224 | monocyte differentiation | 6/815 | 9,91E-03 | ENSMUSG00000022346/ENS NSMUSG00000052684/ENS SMUSG00000031750/ENS MUSG00000068758/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021127 | 6,00E+00 |
| GO:1903131 | mononuclear cell differentiation | 6/815 | 9,91E-03 | ENSMUSG00000022346/ENS NSMUSG00000052684/ENS SMUSG00000031750/ENS MUSG00000068758/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021127 | 6,00E+00 |
| GO:0007178 | transmembrane receptor protein serine/threonine kinase signaling pathway | 27/815 | 9,92E-03 | ENSMUSG00000036986/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000032333/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000021360/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000020387/ENS MUSG00000038400/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000024238/ENS MUSG00000047407/ENS MUSG00000021796/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000029860/ENS MUSG00000021065/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000001870/ENS MUSG00000092035/ENS MUSG00000038508/ENS MUSG00000069255/ENS MUSG00000039153/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000046186/ENS MUSG00000027660 | 2,70E+01 |
| GO:0002573 | myeloid leukocyte | 19/815 | 9,92E-03 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG00000027204/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | differentiation | | | SMUSG00000030157/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000015133/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000068758/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038301/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000046186 | |
| GO:0045637 | regulation of myeloid cell differentiation | 19/815 | 9,92E-03 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000060802/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000027204/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127 | 1,90E+01 |
| GO:0051770 | positive regulation of nitric-oxide synthase biosynthetic process | 5/815 | 1,04E-02 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000020572/EN SMUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | 5,00E+00 |
| GO:0070555 | response to interleukin-1 | 11/815 | 1,13E-02 | ENSMUSG00000032508/E NSMUSG00000064090/EN SMUSG00000035042/ENS MUSG00000035373/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000040026/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0046209 | nitric oxide metabolic process | 10/815 | 1,21E-02 | ENSMUSG00000016206/E NSMUSG00000003032/EN SMUSG00000055447/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000055148/ENS | 1,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---------------------------------|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0046633 | alpha-beta T cell proliferation | 7/815 | 1,25E-02 | ENSMUSG00000001123/ENS NSMUSG000000067212/ENS SMUSG000000039217/ENS MUSG000000042333/ENS MUSG000000016496/ENS MUSG000000018899/ENS MUSG000000031712 | 7,00E+00 |
| GO:0010506 | regulation of autophagy | 20/815 | 1,29E-02 | ENSMUSG000000069874/ENS NSMUSG000000030966/ENS SMUSG000000034218/ENS MUSG000000020572/ENS MUSG000000026672/ENS MUSG000000021036/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG000000046879/ENS MUSG000000038467/ENS MUSG000000041736/ENS MUSG000000037331/ENS MUSG000000020115/ENS MUSG000000025241/ENS MUSG000000038058/ENS MUSG000000037062/ENS MUSG000000054072/ENS MUSG000000047496/ENS MUSG000000025888/ENS MUSG000000028211/ENS MUSG000000027995 | 2,00E+01 |
| GO:0033002 | muscle cell proliferation | 20/815 | 1,29E-02 | ENSMUSG000000026104/ENS NSMUSG000000020572/ENS SMUSG000000003032/ENS MUSG000000032508/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000022346/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG000000022306/ENS MUSG000000040152/ENS MUSG000000021067/ENS MUSG000000021796/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG000000052684/ENS MUSG000000032501/ENS MUSG000000035042/ENS MUSG000000022206/ENS MUSG000000031712/ENS MUSG000000038418/ENS MUSG000000024789/ENS MUSG000000025746 | 2,00E+01 |
| GO:0050708 | regulation of protein secretion | 33/815 | 1,30E-02 | ENSMUSG000000026896/ENS NSMUSG000000040296/ENS SMUSG000000036986/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG000000067212/ENS MUSG000000036908/ENS MUSG000000072244/ENS MUSG000000045038/ENS | 3,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000038037/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000024743/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:1904951 | positive regulation of establishment of protein localization | 32/815 | 1,30E-02 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000064128/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000001416/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000032328 | 3,20E+01 |
| GO:0010759 | positive regulation of | 5/815 | 1,30E-02 | ENSMUSG00000040152/E NSMUSG00000031948/EN | 5,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | macrophage chemotaxis | | | SMUSG00000035042/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000035385 | |
| GO:0032616 | interleukin-13 production | 5/815 | 1,30E-02 | ENSMUSG00000067212/E NSMUSG00000039217/EN SMUSG00000022514/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810 | 5,00E+00 |
| GO:0002793 | positive regulation of peptide secretion | 25/815 | 1,31E-02 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 2,50E+01 |
| GO:0042108 | positive regulation of cytokine biosynthetic process | 9/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000040152/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000038418 | 9,00E+00 |
| GO:0010826 | negative regulation of centrosome duplication | 4/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000049488/E NSMUSG00000020918/EN SMUSG00000000708/ENS MUSG00000072082 | 4,00E+00 |
| GO:0032825 | positive regulation of natural killer cell differentiation | 4/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000002602/E NSMUSG000000110206/EN SMUSG00000018899/ENS MUSG00000031712 | 4,00E+00 |
| GO:0042033 | chemokine biosynthetic process | 4/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 4,00E+00 |
| GO:0045073 | regulation of chemokine biosynthetic | 4/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000038418/ENS | 4,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | process | | | MUSG00000025746 | |
| GO:0071044 | histone mRNA catabolic process | 4/815 | 1,33E-02 | ENSMUSG00000034575/ENSMUSG00000034218/ENSMUSG00000032410/ENSMUSG00000024472 | 4,00E+00 |
| GO:0006958 | complement activation, classical pathway | 6/815 | 1,36E-02 | ENSMUSG00000024371/ENSMUSG00000023224/ENSMUSG00000055172/ENSMUSG00000079343/ENSMUSG00000026405/ENSMUSG00000038521 | 6,00E+00 |
| GO:0032660 | regulation of interleukin-17 production | 6/815 | 1,36E-02 | ENSMUSG00000037447/ENSMUSG00000032508/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000031154/ENSMUSG00000027995/ENSMUSG00000031712 | 6,00E+00 |
| GO:0045428 | regulation of nitric oxide biosynthetic process | 9/815 | 1,46E-02 | ENSMUSG00000016206/ENSMUSG0000003032/ENSMUSG00000055447/ENSMUSG00000041736/ENSMUSG00000031266/ENSMUSG00000055148/ENSMUSG00000027995/ENSMUSG00000024789/ENSMUSG00000025746 | 9,00E+00 |
| GO:0050730 | regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation | 21/815 | 1,48E-02 | ENSMUSG00000034422/ENSMUSG00000022906/ENSMUSG00000027293/ENSMUSG00000045038/ENSMUSG00000038037/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000021365/ENSMUSG00000041936/ENSMUSG00000042333/ENSMUSG00000062991/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000015133/ENSMUSG00000030681/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000069255/ENSMUSG00000031712/ENSMUSG00000028289/ENSMUSG00000008734/ENSMUSG00000030895/ENSMUSG00000024789/ENSMUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:0032946 | positive regulation of mononuclear cell proliferation | 14/815 | 1,52E-02 | ENSMUSG000000115338/ENSMUSG00000027950/ENSMUSG00000067212/ENSMUSG0000000791/ENSMUSG00000032508/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000066877/ENSMUSG00000040329/ENSMUSG00000016496/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000035914/ENS | 1,40E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000031712/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0045582 | positive regulation of T cell differentiation | 11/815 | 1,52E-02 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000016206/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0050729 | positive regulation of inflammatory response | 13/815 | 1,57E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000056220/EN SMUSG00000032508/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG000000105504/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0071359 | cellular response to dsRNA | 5/815 | 1,57E-02 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000029826/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000031639 | 5,00E+00 |
| GO:0002704 | negative regulation of leukocyte mediated immunity | 8/815 | 1,57E-02 | ENSMUSG00000037321/E NSMUSG00000024339/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000030157/ENS MUSG00000045827/ENS MUSG00000069255 | 8,00E+00 |
| GO:0002440 | production of molecular mediator of immune response | 18/815 | 1,58E-02 | ENSMUSG00000027639/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000060802/ENS MUSG00000048806/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000025746 | 1,80E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0002828 | regulation of type 2 immune response | 6/815 | 1,58E-02 | ENSMUSG00000048806/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000020641/ENSMUSG00000024810/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:0032637 | interleukin-8 production | 9/815 | 1,58E-02 | ENSMUSG00000040296/ENSMUSG00000031639/ENSMUSG0000003032/ENSMUSG00000032508/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000038058/ENSMUSG00000041187/ENSMUSG00000027995/ENSMUSG00000020826 | 9,00E+00 |
| GO:0045639 | positive regulation of myeloid cell differentiation | 11/815 | 1,63E-02 | ENSMUSG00000026104/ENSMUSG00000027562/ENSMUSG0000004040/ENSMUSG00000052684/ENSMUSG00000032501/ENSMUSG00000035692/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000031750/ENSMUSG00000014599/ENSMUSG00000021250/ENSMUSG00000021127 | 1,10E+01 |
| GO:0018108 | peptidyl-tyrosine phosphorylation | 24/815 | 1,68E-02 | ENSMUSG00000034422/ENSMUSG00000022906/ENSMUSG00000027293/ENSMUSG00000020357/ENSMUSG0000000791/ENSMUSG00000045038/ENSMUSG00000038037/ENSMUSG00000000127/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000021365/ENSMUSG00000041936/ENSMUSG00000042333/ENSMUSG00000062991/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000015133/ENSMUSG00000030681/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000069255/ENSMUSG00000031712/ENSMUSG00000028289/ENSMUSG00000008734/ENSMUSG00000030895/ENSMUSG00000024789/ENSMUSG00000025746 | 2,40E+01 |
| GO:0042531 | positive regulation of tyrosine phosphorylation of STAT protein | 8/815 | 1,74E-02 | ENSMUSG00000034422/ENSMUSG00000022906/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000035042/ENSMUSG00000031712/ENSMUSG00000030895/ENSMUSG00000024789/ENSMUSG00000025746 | 8,00E+00 |
| GO:0097193 | intrinsic | 23/815 | 1,75E-02 | ENSMUSG00000025647/E | 2,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | apoptotic signaling pathway | | | NSMUSG00000115338/EN SMUSG00000036986/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000073489/ENS MUSG00000022564/ENS MUSG00000027006/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000024807/ENS MUSG00000051413/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000025887/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000030717/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000027660 | |
| GO:0035710 | CD4-positive, alpha-beta T cell activation | 11/815 | 1,75E-02 | ENSMUSG00000001123/E NSMUSG00000038037/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG000000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0002455 | humoral immune response mediated by circulating immunoglobulin | 7/815 | 1,76E-02 | ENSMUSG00000024371/E NSMUSG00000023224/EN SMUSG00000055172/ENS MUSG00000079343/ENS MUSG00000026405/ENS MUSG00000038521/ENS MUSG00000030895 | 7,00E+00 |
| GO:0042129 | regulation of T cell proliferation | 16/815 | 1,77E-02 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000067212/ENS MUSG00000016206/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG000000025746 | 1,60E+01 |
| GO:2001057 | reactive nitrogen species | 10/815 | 1,78E-02 | ENSMUSG00000016206/E NSMUSG00000003032/EN SMUSG00000055447/ENS | 1,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | metabolic process | | | MUSG00000041736/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0007050 | cell cycle arrest | 14/815 | 1,79E-02 | ENSMUSG00000020464/ENS NSMUSG00000036986/ENS SMUSG00000034218/ENS MUSG00000011114/ENS MUSG00000029863/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000045795/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000029207/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000035131/ENS MUSG00000027660 | 1,40E+01 |
| GO:0002366 | leukocyte activation involved in immune response | 21/815 | 1,79E-02 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000028217/ENS MUSG00000025178/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031093/ENS MUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:1902186 | regulation of viral release from host cell | 6/815 | 1,82E-02 | ENSMUSG00000030966/ENS NSMUSG00000036986/ENS SMUSG00000000275/ENS MUSG00000024457/ENS MUSG00000043279/ENS MUSG00000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0032897 | negative regulation of viral transcription | 5/815 | 1,87E-02 | ENSMUSG00000025492/ENS NSMUSG00000030966/ENS SMUSG00000039853/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000035042 | 5,00E+00 |
| GO:0035743 | CD4-positive, alpha-beta T cell cytokine production | 5/815 | 1,87E-02 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG00000037447/ENS SMUSG00000039217/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025746 | 5,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| GO:1903409 | reactive oxygen species biosynthetic process | 12/815 | 1,88E-02 | ENSMUSG00000016206/EN NSMUSG00000003032/EN SMUSG000000055447/ENS MUSG000000041736/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG000000031266/ENS MUSG000000055148/ENS MUSG000000015340/ENS MUSG000000027995/ENS MUSG000000024789/ENS MUSG000000020826/ENS MUSG000000025746 | 1,20E+01 |
| GO:0033674 | positive regulation of kinase activity | 32/815 | 1,91E-02 | ENSMUSG000000069874/EN NSMUSG000000012519/EN SMUSG000000024079/ENS MUSG00000002307/ENS MUSG00000000184/ENS MUSG000000061288/ENS MUSG000000038037/ENS MUSG000000022505/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000021365/ENS MUSG000000041936/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG000000040152/ENS MUSG000000045328/ENS MUSG000000028266/ENS MUSG000000031948/ENS MUSG000000037062/ENS MUSG000000062991/ENS MUSG000000070871/ENS MUSG000000021453/ENS MUSG000000010538/ENS MUSG000000021754/ENS MUSG000000032740/ENS MUSG000000026872/ENS MUSG000000026981/ENS MUSG000000038508/ENS MUSG000000014599/ENS MUSG000000038418/ENS MUSG000000008734/ENS MUSG000000024235/ENS MUSG000000024789/ENS MUSG000000034165 | 3,20E+01 |
| GO:0045860 | positive regulation of protein kinase activity | 30/815 | 2,01E-02 | ENSMUSG000000069874/EN NSMUSG000000012519/EN SMUSG000000024079/ENS MUSG00000002307/ENS MUSG00000000184/ENS MUSG000000061288/ENS MUSG000000038037/ENS MUSG000000022505/ENS MUSG000000039217/ENS MUSG000000021365/ENS MUSG000000041936/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG000000040152/ENS MUSG000000045328/ENS MUSG000000031948/ENS | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000062991/ENS MUSG00000070871/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000010538/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000032740/ENS MUSG00000026872/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000038508/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000008734/ENS MUSG00000024235/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000034165 | |
| GO:0002263 | cell activation involved in immune response | 21/815 | 2,11E-02 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG0000001123/ENS SMUSG00000016206/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000057554/ENS MUSG00000014773/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000028217/ENS MUSG00000025178/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031093/ENS MUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:0046427 | positive regulation of JAK-STAT cascade | 11/815 | 2,17E-02 | ENSMUSG00000034422/ENS NSMUSG00000022906/ENS SMUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:1905523 | positive regulation of macrophage migration | 5/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG00000040152/ENS NSMUSG00000031948/ENS SMUSG00000035042/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000035385 | 5,00E+00 |
| GO:0006857 | oligopeptide transport | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG00000027562/ENS NSMUSG00000028217/ENS SMUSG00000025790/ENS MUSG00000027737 | 4,00E+00 |
| GO:0032736 | positive regulation of interleukin-13 | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG00000067212/ENS NSMUSG00000022514/ENS SMUSG0000002897/ENS | 4,00E+00 |

| | production | | | MUSG00000024810 | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| GO:0045591 | positive regulation of regulatory T cell differentiation | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG00000001123/ENSMUSG000000016206/ENSMUSG000000038037/ENSMUSG000000031304 | 4,00E+00 |
| GO:0046606 | negative regulation of centrosome cycle | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG000000049488/ENSMUSG000000020918/ENSMUSG00000000708/ENSMUSG000000072082 | 4,00E+00 |
| GO:0050862 | positive regulation of T cell receptor signaling pathway | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG000000029640/ENSMUSG000000041187/ENSMUSG000000026433/ENSMUSG000000062300 | 4,00E+00 |
| GO:0070102 | interleukin-6-mediated signaling pathway | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG00000000127/ENSMUSG000000004040/ENSMUSG000000034610/ENSMUSG000000025746 | 4,00E+00 |
| GO:0071360 | cellular response to exogenous dsRNA | 4/815 | 2,25E-02 | ENSMUSG000000026896/ENSMUSG000000040296/ENSMUSG000000029826/ENSMUSG000000031639 | 4,00E+00 |
| GO:0019076 | viral release from host cell | 6/815 | 2,38E-02 | ENSMUSG000000030966/ENSMUSG000000036986/ENSMUSG00000000275/ENSMUSG000000024457/ENSMUSG000000043279/ENSMUSG000000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0035890 | exit from host | 6/815 | 2,38E-02 | ENSMUSG000000030966/ENSMUSG000000036986/ENSMUSG00000000275/ENSMUSG000000024457/ENSMUSG000000043279/ENSMUSG000000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0035891 | exit from host cell | 6/815 | 2,38E-02 | ENSMUSG000000030966/ENSMUSG000000036986/ENSMUSG00000000275/ENSMUSG000000024457/ENSMUSG000000043279/ENSMUSG000000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0052126 | movement in host environment | 6/815 | 2,38E-02 | ENSMUSG000000030966/ENSMUSG000000036986/ENSMUSG00000000275/ENSMUSG000000024457/ENSMUSG000000043279/ENSMUSG000000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0052192 | movement in environment of other organism involved in symbiotic interaction | 6/815 | 2,38E-02 | ENSMUSG000000030966/ENSMUSG000000036986/ENSMUSG00000000275/ENSMUSG000000024457/ENSMUSG000000043279/ENSMUSG000000038467 | 6,00E+00 |
| GO:0002526 | acute inflammatory response | 12/815 | 2,42E-02 | ENSMUSG000000023224/ENSMUSG000000045827/ENSMUSG000000004040/ENSMUSG000000039196/ENS | 1,20E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000029869/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000026365/ENS MUSG00000037440/ENS MUSG00000030717/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000040026/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0016241 | regulation of macroautophagy | 11/815 | 2,45E-02 | ENSMUSG00000069874/ENS NSMUSG00000026672/ENS SMUSG00000021036/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000027995 | 1,10E+01 |
| GO:2001235 | positive regulation of apoptotic signaling pathway | 16/815 | 2,46E-02 | ENSMUSG0000002307/ENS NSMUSG00000036986/ENS SMUSG00000048806/ENS MUSG00000029863/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000027466/ENS MUSG00000051413/ENS MUSG00000039304/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000026628/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000027660 | 1,60E+01 |
| GO:0042136 | neurotransmitter biosynthetic process | 11/815 | 2,62E-02 | ENSMUSG00000016206/ENS NSMUSG00000037580/ENS SMUSG00000003032/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0046634 | regulation of alpha-beta T cell activation | 11/815 | 2,62E-02 | ENSMUSG000000115338/ENS NSMUSG00000001123/ENS SMUSG00000067212/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:1903038 | negative regulation of | 13/815 | 2,62E-02 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG00000001123/ENS | 1,30E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | leukocyte cell-cell adhesion | | | SMUSG00000016206/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG0000003032/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | |
| GO:1904892 | regulation of STAT cascade | 15/815 | 2,69E-02 | ENSMUSG00000034422/E NSMUSG00000022906/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG0000001642/ENS MUSG00000053141/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,50E+01 |
| GO:0050702 | interleukin-1 beta secretion | 7/815 | 2,73E-02 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000037860/EN SMUSG00000022575/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG000000105504/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995 | 7,00E+00 |
| GO:0002763 | positive regulation of myeloid leukocyte differentiation | 8/815 | 2,77E-02 | ENSMUSG00000027562/E NSMUSG00000052684/EN SMUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127 | 8,00E+00 |
| GO:1904894 | positive regulation of STAT cascade | 11/815 | 2,80E-02 | ENSMUSG00000034422/E NSMUSG00000022906/EN SMUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG0000001642/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0032740 | positive regulation of interleukin-17 production | 4/815 | 2,82E-02 | ENSMUSG00000037447/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000031712 | 4,00E+00 |
| GO:0039535 | regulation of RIG-I signaling | 4/815 | 2,82E-02 | ENSMUSG00000017830/E NSMUSG00000029826/EN | 4,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | pathway | | | SMUSG00000037921/ENS MUSG00000055204 | |
| GO:0042095 | interferon-gamma biosynthetic process | 4/815 | 2,82E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000039217/EN SMUSG00000021453/ENS MUSG00000035914 | 4,00E+00 |
| GO:0042448 | progesterone metabolic process | 4/815 | 2,82E-02 | ENSMUSG00000033715/E NSMUSG00000054757/EN SMUSG00000027068/ENS MUSG00000038418 | 4,00E+00 |
| GO:0090398 | cellular senescence | 8/815 | 3,03E-02 | ENSMUSG00000020464/E NSMUSG00000036986/EN SMUSG00000027641/ENS MUSG00000020572/ENS MUSG00000019699/ENS MUSG00000004936/ENS MUSG00000031540/ENS MUSG00000021796 | 8,00E+00 |
| GO:0042088 | T-helper 1 type immune response | 7/815 | 3,03E-02 | ENSMUSG00000000791/E NSMUSG00000037447/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000070427/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899 | 7,00E+00 |
| GO:0051250 | negative regulation of lymphocyte activation | 14/815 | 3,04E-02 | ENSMUSG00000048806/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | 1,40E+01 |
| GO:0050868 | negative regulation of T cell activation | 12/815 | 3,06E-02 | ENSMUSG00000048806/E NSMUSG00000001123/EN SMUSG00000016206/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | 1,20E+01 |
| GO:0034123 | positive regulation of toll-like receptor signaling pathway | 5/815 | 3,06E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000073643/EN SMUSG00000070056/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000027995 | 5,00E+00 |
| GO:0051767 | nitric-oxide | 5/815 | 3,06E-02 | ENSMUSG00000026104/E | 5,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | synthase biosynthetic process | | | NSMUSG00000020572/EN SMUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | |
| GO:0051769 | regulation of nitric-oxide synthase biosynthetic process | 5/815 | 3,06E-02 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000020572/EN SMUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385 | 5,00E+00 |
| GO:1903532 | positive regulation of secretion by cell | 31/815 | 3,08E-02 | ENSMUSG00000026896/E NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000027950/ENS MUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000017446/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000024743/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000030659/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 3,10E+01 |
| GO:0043254 | regulation of protein complex assembly | 30/815 | 3,14E-02 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000024079/EN SMUSG00000027233/ENS MUSG00000040483/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000057058/ENS MUSG00000002233/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000021676/ENS MUSG00000015733/ENS MUSG00000028217/ENS MUSG00000021266/ENS MUSG00000016534/ENS MUSG00000038400/ENS MUSG00000045795/ENS | 3,00E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000066877/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000028266/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000026797/ENS MUSG00000105504/ENS MUSG00000027995 | |
| GO:0032874 | positive regulation of stress-activated MAPK cascade | 15/815 | 3,23E-02 | ENSMUSG00000012519/E NSMUSG00000024079/EN SMUSG00000024066/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020357/ENS MUSG00000061288/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000021453/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000026872/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000069255 | 1,50E+01 |
| GO:0034101 | erythrocyte homeostasis | 13/815 | 3,23E-02 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000027951/EN SMUSG00000060802/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000032698/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000035692/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000070056/ENS MUSG00000031543/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000028382/ENS MUSG00000021127 | 1,30E+01 |
| GO:0050671 | positive regulation of lymphocyte proliferation | 13/815 | 3,23E-02 | ENSMUSG000000115338/E NSMUSG00000027950/EN SMUSG00000067212/ENS MUSG00000000791/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000025746 | 1,30E+01 |
| GO:0060249 | anatomical structure homeostasis | 27/815 | 3,25E-02 | ENSMUSG00000036986/E NSMUSG00000034218/EN SMUSG00000037855/ENS MUSG00000056220/ENS MUSG00000019699/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000002204/ENS | 2,70E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000027562/ENS MUSG00000021360/ENS MUSG00000027323/ENS MUSG00000020128/ENS MUSG00000023249/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000042772/ENS MUSG00000032410/ENS MUSG00000016534/ENS MUSG000000110206/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000001416/ENS MUSG00000040329/ENS MUSG00000024472/ENS MUSG00000015133/ENS MUSG00000038301/ENS MUSG00000024330/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0046638 | positive regulation of alpha-beta T cell differentiation | 7/815 | 3,31E-02 | ENSMUSG00000115338/E NSMUSG00000038037/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000031304/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000025746 | 7,00E+00 |
| GO:0030316 | osteoclast differentiation | 11/815 | 3,33E-02 | ENSMUSG00000048806/E NSMUSG00000027204/EN SMUSG00000030157/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000004508/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000015133/ENS MUSG00000038301/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000046186 | 1,10E+01 |
| GO:2000379 | positive regulation of reactive oxygen species metabolic process | 11/815 | 3,33E-02 | ENSMUSG00000024066/E NSMUSG00000016206/EN SMUSG0000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0070304 | positive regulation of stress-activated protein kinase signaling cascade | 15/815 | 3,36E-02 | ENSMUSG00000012519/E NSMUSG00000024079/EN SMUSG00000024066/ENS MUSG00000031639/ENS MUSG00000020357/ENS MUSG00000061288/ENS MUSG00000032508/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000021453/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|--|----------|
| | | | | MUSG00000070056/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG00000026872/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000069255 | |
| GO:0002369 | T cell cytokine production | 6/815 | 3,38E-02 | ENSMUSG00000060802/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG00000037447/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000020641/ENS MUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:0032620 | interleukin-17 production | 6/815 | 3,38E-02 | ENSMUSG00000037447/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000031154/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000031712 | 6,00E+00 |
| GO:0033028 | myeloid cell apoptotic process | 6/815 | 3,38E-02 | ENSMUSG00000039217/E NSMUSG00000035042/EN SMUSG00000027737/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000038855/ENS MUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:0042092 | type 2 immune response | 6/815 | 3,38E-02 | ENSMUSG00000048806/E NSMUSG00000039217/EN SMUSG00000020641/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000025746 | 6,00E+00 |
| GO:0046640 | regulation of alpha-beta T cell proliferation | 6/815 | 3,38E-02 | ENSMUSG00000001123/E NSMUSG00000067212/EN SMUSG00000039217/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000018899 | 6,00E+00 |
| GO:0002830 | positive regulation of type 2 immune response | 4/815 | 3,41E-02 | ENSMUSG00000039217/E NSMUSG00000020641/EN SMUSG00000024810/ENS MUSG00000025746 | 4,00E+00 |
| GO:0032230 | positive regulation of synaptic transmission, GABAergic | 4/815 | 3,41E-02 | ENSMUSG00000045038/E NSMUSG00000027562/EN SMUSG00000051790/ENS MUSG00000006930 | 4,00E+00 |
| GO:0050755 | chemokine metabolic process | 4/815 | 3,41E-02 | ENSMUSG00000031639/E NSMUSG00000032508/EN SMUSG00000038418/ENS MUSG00000025746 | 4,00E+00 |
| GO:0031334 | positive regulation of protein complex assembly | 19/815 | 3,46E-02 | ENSMUSG00000034218/E NSMUSG00000045038/EN SMUSG00000057058/ENS MUSG00000002233/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000000915/ENS MUSG00000031207/ENS MUSG00000021676/ENS | 1,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000028217/ENS MUSG00000021266/ENS MUSG00000045795/ENS MUSG00000066877/ENS MUSG00000058624/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000034724/ENS MUSG00000021754/ENS MUSG000000105504 | |
| GO:0002761 | regulation of myeloid leukocyte differentiation | 12/815 | 3,56E-02 | ENSMUSG00000048806/E NSMUSG00000027204/EN SMUSG00000030157/ENS MUSG00000027562/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000052684/ENS MUSG00000032501/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000031750/ENS MUSG00000014599/ENS MUSG00000021250/ENS MUSG00000021127 | 1,20E+01 |
| GO:0072593 | reactive oxygen species metabolic process | 21/815 | 3,68E-02 | ENSMUSG00000024066/E NSMUSG00000016206/EN SMUSG00000037580/ENS MUSG0000003032/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000029759/ENS MUSG00000055447/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000032066/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000030921/ENS MUSG00000015340/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | 2,10E+01 |
| GO:0034612 | response to tumor necrosis factor | 15/815 | 3,84E-02 | ENSMUSG00000026104/E NSMUSG00000037580/EN SMUSG00000037860/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000035373/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000035186/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000021127/ENS MUSG00000025746 | 1,50E+01 |
| GO:0051222 | positive | 29/815 | 3,95E-02 | ENSMUSG00000026896/E | 2,90E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|--|----------|
| | regulation of protein transport | | | NSMUSG00000040296/EN SMUSG00000001123/ENS MUSG00000067212/ENS MUSG00000036908/ENS MUSG00000072244/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000037447/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022575/ENS MUSG00000022514/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000031948/ENS MUSG00000051790/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000025888/ENS MUSG00000026433/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000034584/ENS MUSG00000002897/ENS MUSG00000024810/ENS MUSG00000045502/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000033538/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000035385/ENS MUSG00000025746/ENS MUSG00000032328 | |
| GO:0060761 | negative regulation of response to cytokine stimulus | 7/815 | 3,99E-02 | ENSMUSG00000034422/E NSMUSG00000027639/EN SMUSG00000027951/ENS MUSG00000030302/ENS MUSG00000074151/ENS MUSG00000026981/ENS MUSG00000025746 | 7,00E+00 |
| GO:0036037 | CD8-positive, alpha-beta T cell activation | 5/815 | 4,08E-02 | ENSMUSG00000067212/E NSMUSG00000038037/EN SMUSG00000031154/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000018899 | 5,00E+00 |
| GO:0016236 | macroautophagy | 16/815 | 4,16E-02 | ENSMUSG00000069874/E NSMUSG00000057554/EN SMUSG00000026672/ENS MUSG00000056692/ENS MUSG00000021036/ENS MUSG00000016534/ENS MUSG00000046879/ENS MUSG00000038467/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000020115/ENS MUSG00000025241/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000001750/ENS MUSG00000037062/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000027995 | 1,60E+01 |
| GO:0060416 | response to growth hormone | 4/815 | 4,21E-02 | ENSMUSG00000004040/E NSMUSG00000018899/EN SMUSG00000038508/ENS | 4,00E+00 |

| | | | | MUSG00000024789 | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| GO:1904469 | positive regulation of tumor necrosis factor secretion | 4/815 | 4,21E-02 | ENSMUSG00000026896/ENSMUSG00000040296/ENSMUSG00000037447/ENSMUSG00000027995 | 4,00E+00 |
| GO:2001185 | regulation of CD8-positive, alpha-beta T cell activation | 4/815 | 4,21E-02 | ENSMUSG00000067212/ENSMUSG00000038037/ENSMUSG00000016496/ENSMUSG00000018899 | 4,00E+00 |
| GO:0046632 | alpha-beta T cell differentiation | 11/815 | 4,21E-02 | ENSMUSG00000115338/ENSMUSG00000038037/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000031154/ENSMUSG00000004040/ENSMUSG00000031304/ENSMUSG00000021453/ENSMUSG00000020641/ENSMUSG00000038855/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000025746 | 1,10E+01 |
| GO:0030218 | erythrocyte differentiation | 12/815 | 4,22E-02 | ENSMUSG00000026104/ENSMUSG00000027951/ENSMUSG00000060802/ENSMUSG00000032698/ENSMUSG00000004040/ENSMUSG00000035692/ENSMUSG00000055148/ENSMUSG00000070056/ENSMUSG00000031543/ENSMUSG00000024789/ENSMUSG00000028382/ENSMUSG00000021127 | 1,20E+01 |
| GO:0050856 | regulation of T cell receptor signaling pathway | 6/815 | 4,25E-02 | ENSMUSG00000036461/ENSMUSG00000029640/ENSMUSG00000041187/ENSMUSG00000026433/ENSMUSG00000069255/ENSMUSG00000062300 | 6,00E+00 |
| GO:0043367 | CD4-positive, alpha-beta T cell differentiation | 9/815 | 4,34E-02 | ENSMUSG00000038037/ENSMUSG00000039217/ENSMUSG00000031154/ENSMUSG00000004040/ENSMUSG00000031304/ENSMUSG00000021453/ENSMUSG00000020641/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000025746 | 9,00E+00 |
| GO:0032655 | regulation of interleukin-12 production | 7/815 | 4,35E-02 | ENSMUSG00000036908/ENSMUSG00000016206/ENSMUSG00000031639/ENSMUSG00000055447/ENSMUSG00000040152/ENSMUSG00000018899/ENSMUSG00000027995 | 7,00E+00 |
| GO:0002695 | negative regulation of leukocyte | 15/815 | 4,37E-02 | ENSMUSG00000048806/ENSMUSG00000001123/ENSMUSG00000016206/ENS | 1,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|--|--------|----------|---|----------|
| | activation | | | MUSG00000034218/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000000127/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | |
| GO:0046425 | regulation of JAK-STAT cascade | 14/815 | 4,64E-02 | ENSMUSG00000034422/E NSMUSG00000022906/EN SMUSG00000048806/ENS MUSG00000070904/ENS MUSG00000064128/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG00000039217/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000035042/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712/ENS MUSG00000030895/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,40E+01 |
| GO:1903426 | regulation of reactive oxygen species biosynthetic process | 10/815 | 4,64E-02 | ENSMUSG00000016206/E NSMUSG00000003032/EN SMUSG00000055447/ENS MUSG00000041736/ENS MUSG00000004040/ENS MUSG00000031266/ENS MUSG00000055148/ENS MUSG00000027995/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000025746 | 1,00E+01 |
| GO:0032816 | positive regulation of natural killer cell activation | 5/815 | 4,66E-02 | ENSMUSG00000002602/E NSMUSG00000039217/EN SMUSG00000110206/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000031712 | 5,00E+00 |
| GO:0035690 | cellular response to drug | 25/815 | 4,66E-02 | ENSMUSG00000002307/E NSMUSG00000048806/EN SMUSG00000027950/ENS MUSG00000002602/ENS MUSG00000045038/ENS MUSG00000022587/ENS MUSG00000027323/ENS MUSG00000037860/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000001642/ENS MUSG00000019907/ENS MUSG00000040152/ENS MUSG00000037331/ENS MUSG00000028367/ENS MUSG00000038058/ENS MUSG00000000838/ENS MUSG00000028211/ENS MUSG00000032177/ENS | 2,50E+01 |

| | | | | | |
|------------|---|--------|----------|---|----------|
| | | | | MUSG00000035373/ENS MUSG00000022126/ENS MUSG00000004231/ENS MUSG00000038418/ENS MUSG00000024789/ENS MUSG00000020826/ENS MUSG00000025746 | |
| GO:0050732 | negative regulation of peptidyl-tyrosine phosphorylation | 7/815 | 4,78E-02 | ENSMUSG00000034422/ENS NSMUSG00000038037/ENS SMUSG00000039217/ENS MUSG00000015133/ENS MUSG00000030681/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | 7,00E+00 |
| GO:0050866 | negative regulation of cell activation | 16/815 | 4,90E-02 | ENSMUSG00000048806/ENS NSMUSG0000001123/ENS SMUSG00000016206/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG0000002602/ENS MUSG00000021795/ENS MUSG00000038037/ENS MUSG0000000127/ENS MUSG00000017446/ENS MUSG00000042333/ENS MUSG00000090958/ENS MUSG00000016496/ENS MUSG00000035914/ENS MUSG00000056153/ENS MUSG00000018899/ENS MUSG00000069255 | 1,60E+01 |
| GO:0008630 | intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage | 11/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG00000025647/ENS NSMUSG00000115338/ENS SMUSG00000036986/ENS MUSG00000034218/ENS MUSG00000022346/ENS MUSG00000073489/ENS MUSG00000034485/ENS MUSG00000030717/ENS MUSG00000022676/ENS MUSG00000028599/ENS MUSG00000027660 | 1,10E+01 |
| GO:0002577 | regulation of antigen processing and presentation | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG00000024339/ENS NSMUSG00000038213/ENS SMUSG00000040152/ENS MUSG00000038058 | 4,00E+00 |
| GO:0016137 | glycoside metabolic process | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG00000001642/ENS NSMUSG000000031266/ENS SMUSG000000033715/ENS MUSG000000054757 | 4,00E+00 |
| GO:0032656 | regulation of interleukin-13 production | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG000000067212/ENS NSMUSG000000022514/ENS SMUSG00000002897/ENS MUSG000000024810 | 4,00E+00 |
| GO:0032674 | regulation of interleukin-5 production | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG000000022514/ENS NSMUSG00000002897/ENS SMUSG000000024810/ENS MUSG00000005364 | 4,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|-------|----------|---|----------|
| GO:0034138 | toll-like receptor 3 signaling pathway | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG00000001123/E NSMUSG000000036908/EN SMUSG000000031639/ENS MUSG000000073643 | 4,00E+00 |
| GO:0039531 | regulation of viral-induced cytoplasmic pattern recognition receptor signaling pathway | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG000000017830/E NSMUSG000000029826/EN SMUSG000000037921/ENS MUSG000000055204 | 4,00E+00 |
| GO:0043555 | regulation of translation in response to stress | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG000000024079/E NSMUSG000000036986/EN SMUSG000000066877/ENS MUSG000000040435 | 4,00E+00 |
| GO:2000641 | regulation of early endosome to late endosome transport | 4/815 | 4,98E-02 | ENSMUSG000000031207/E NSMUSG000000004936/EN SMUSG000000037062/ENS MUSG000000020132 | 4,00E+00 |

Termos GO significativamente enriquecidos por genes subexpresos

| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
|------------|--|-----------|----------|---|----------|
| GO:0042953 | lipoprotein transport | 3/47 | 2,43E-03 | ENSMUSG000000040613/E NSMUSG00000000440/EN SMUSG000000002992 | 3,00E+00 |
| GO:0044872 | lipoprotein localization | 3/47 | 2,43E-03 | ENSMUSG000000040613/E NSMUSG00000000440/EN SMUSG000000002992 | 3,00E+00 |
| GO:0006631 | fatty acid metabolic process | 7/47 | 5,82E-03 | ENSMUSG000000074882/E NSMUSG000000025002/EN SMUSG000000027533/ENS MUSG00000000440/ENS MUSG00000002992/ENS MUSG000000067231/ENS MUSG000000060317 | 7,00E+00 |
| GO:0019373 | epoxygenase P450 pathway | 3/47 | 1,17E-02 | ENSMUSG000000074882/E NSMUSG000000025002/EN SMUSG000000067231 | 3,00E+00 |
| GO:0033559 | unsaturated fatty acid metabolic process | 4/47 | 1,52E-02 | ENSMUSG000000074882/E NSMUSG000000025002/EN SMUSG000000027533/ENS MUSG000000067231 | 4,00E+00 |
| GO:0006690 | icosanoid metabolic process | 4/47 | 1,71E-02 | ENSMUSG000000074882/E NSMUSG000000025002/EN SMUSG000000027533/ENS MUSG000000067231 | 4,00E+00 |
| GO:1901568 | fatty acid derivative metabolic process | 4/47 | 2,72E-02 | ENSMUSG000000074882/E NSMUSG000000025002/EN SMUSG000000027533/ENS MUSG000000067231 | 4,00E+00 |
| GO:0042738 | exogenous | 3/47 | 2,72E-02 | ENSMUSG000000074882/E | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| | drug catabolic process | | | NSMUSG00000025002/EN SMUSG00000067231 | |
| GO:0051346 | negative regulation of hydrolase activity | 6/47 | 2,72E-02 | ENSMUSG00000021403/E NSMUSG00000031271/EN SMUSG00000028415/ENS MUSG00000034675/ENS MUSG00000031385/ENS MUSG00000035403 | 6,00E+00 |
| GO:0019369 | arachidonic acid metabolic process | 3/47 | 2,78E-02 | ENSMUSG00000074882/E NSMUSG00000025002/EN SMUSG00000067231 | 3,00E+00 |
| GO:0052547 | regulation of peptidase activity | 6/47 | 2,86E-02 | ENSMUSG00000021403/E NSMUSG00000031271/EN SMUSG00000028415/ENS MUSG00000021208/ENS MUSG0000000440/ENS MUSG00000035403 | 6,00E+00 |

Termos GO significativamente enriquecidos por genes superexpresos

| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
|------------|--|-----------|----------|--|----------|
| GO:0010639 | negative regulation of organelle organization | 5/11 | 4,18E-04 | ENSMUSG00000052565/E NSMUSG00000037725/EN SMUSG00000045328/ENS MUSG00000027805/ENS MUSG00000051235 | 5,00E+00 |
| GO:2001251 | negative regulation of chromosome organization | 3/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000052565/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000051235 | 3,00E+00 |
| GO:0007094 | mitotic spindle assembly checkpoint | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0071173 | spindle assembly checkpoint | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0071174 | mitotic spindle checkpoint | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0031577 | spindle checkpoint | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0045841 | negative regulation of mitotic metaphase/anaphase transition | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:2000816 | negative regulation of mitotic sister chromatid separation | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1902100 | negative regulation of metaphase/anaphase transition of cell cycle | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1905819 | negative | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E | 2,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| | regulation of chromosome separation | | | NSMUSG00000051235 | |
| GO:0033048 | negative regulation of mitotic sister chromatid segregation | 2/11 | 9,41E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0033046 | negative regulation of sister chromatid segregation | 2/11 | 9,44E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0051985 | negative regulation of chromosome segregation | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0030071 | regulation of mitotic metaphase/anaphase transition | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0045839 | negative regulation of mitotic nuclear division | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1902099 | regulation of metaphase/anaphase transition of cell cycle | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0007091 | metaphase/anaphase transition of mitotic cell cycle | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0010965 | regulation of mitotic sister chromatid separation | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0044784 | metaphase/anaphase transition of cell cycle | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0051306 | mitotic sister chromatid separation | 2/11 | 9,64E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1905818 | regulation of chromosome separation | 2/11 | 9,97E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0051784 | negative regulation of nuclear division | 2/11 | 9,97E-03 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0033047 | regulation of mitotic sister chromatid | 2/11 | 1,11E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|------|----------|--|----------|
| | segregation | | | | |
| GO:0033044 | regulation of chromosome organization | 3/11 | 1,25E-02 | ENSMUSG00000052565/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000051235 | 3,00E+00 |
| GO:0033045 | regulation of sister chromatid segregation | 2/11 | 1,47E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0051304 | chromosome separation | 2/11 | 1,74E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0000280 | nuclear division | 3/11 | 1,92E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235/EN SMUSG00000025912 | 3,00E+00 |
| GO:0051983 | regulation of chromosome segregation | 2/11 | 2,14E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0048285 | organelle fission | 3/11 | 2,45E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235/EN SMUSG00000025912 | 3,00E+00 |
| GO:0007093 | mitotic cell cycle checkpoint | 2/11 | 3,03E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1902904 | negative regulation of supramolecular fiber organization | 2/11 | 3,50E-02 | ENSMUSG00000037725/E NSMUSG00000027805 | 2,00E+00 |
| GO:1901991 | negative regulation of mitotic cell cycle phase transition | 2/11 | 3,50E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0000070 | mitotic sister chromatid segregation | 2/11 | 3,50E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0071478 | cellular response to radiation | 2/11 | 3,53E-02 | ENSMUSG00000051235/E NSMUSG00000038418 | 2,00E+00 |
| GO:0051494 | negative regulation of cytoskeleton organization | 2/11 | 3,53E-02 | ENSMUSG00000037725/E NSMUSG00000027805 | 2,00E+00 |
| GO:1901988 | negative regulation of cell cycle phase transition | 2/11 | 3,87E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0045931 | positive regulation of mitotic cell cycle | 2/11 | 3,87E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0065004 | protein-DNA complex assembly | 2/11 | 3,99E-02 | ENSMUSG00000052565/E NSMUSG00000045328 | 2,00E+00 |
| GO:0000075 | cell cycle checkpoint | 2/11 | 4,16E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0007088 | regulation of mitotic | 2/11 | 4,23E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|------|----------|---|----------|
| | nuclear division | | | | |
| GO:0000819 | sister chromatid segregation | 2/11 | 4,23E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0070507 | regulation of microtubule cytoskeleton organization | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000037725/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0071824 | protein-DNA complex subunit organization | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000052565/E NSMUSG000000045328 | 2,00E+00 |
| GO:0051783 | regulation of nuclear division | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000045328/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0072203 | cell proliferation involved in metanephros development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:1905820 | positive regulation of chromosome separation | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0072124 | regulation of glomerular mesangial cell proliferation | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0010948 | negative regulation of cell cycle process | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000045328/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0042033 | chemokine biosynthetic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0045073 | regulation of chemokine biosynthetic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0070914 | UV-damage excision repair | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000051235 | 1,00E+00 |
| GO:0072110 | glomerular mesangial cell proliferation | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0090193 | positive regulation of glomerulus development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0032886 | regulation of microtubule-based process | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000037725/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0045930 | negative regulation of mitotic cell cycle | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000045328/E NSMUSG000000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0061418 | regulation of transcription | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG000000038418 | 1,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| | from RNA polymerase II promoter in response to hypoxia | | | | |
| GO:0072216 | positive regulation of metanephros development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0090266 | regulation of mitotic cell cycle spindle assembly checkpoint | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000051235 | 1,00E+00 |
| GO:1903504 | regulation of mitotic spindle checkpoint | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000051235 | 1,00E+00 |
| GO:0090068 | positive regulation of cell cycle process | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0051315 | attachment of mitotic spindle microtubules to kinetochore | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0051988 | regulation of attachment of spindle microtubules to kinetochore | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0072224 | metanephric glomerulus development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0098813 | nuclear chromosome segregation | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:1901990 | regulation of mitotic cell cycle phase transition | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0042448 | progesterone metabolic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0051382 | kinetochore assembly | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0072109 | glomerular mesangium development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0090231 | regulation of spindle checkpoint | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000051235 | 1,00E+00 |
| GO:1901722 | regulation of cell proliferation involved in kidney | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| | development | | | | |
| GO:0007018 | microtubule-based movement | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000036768 | 2,00E+00 |
| GO:0006310 | DNA recombination | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000052565/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0010566 | regulation of ketone biosynthetic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0016584 | nucleosome positioning | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000052565 | 1,00E+00 |
| GO:0050755 | chemokine metabolic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0090192 | regulation of glomerulus development | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0098885 | modification of postsynaptic actin cytoskeleton | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000027805 | 1,00E+00 |
| GO:0140014 | mitotic nuclear division | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |
| GO:0006700 | C21-steroid hormone biosynthetic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:0062033 | positive regulation of mitotic sister chromatid segregation | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0080182 | histone H3-K4 trimethylation | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000052565 | 1,00E+00 |
| GO:0010631 | epithelial cell migration | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000027805/E NSMUSG00000072437 | 2,00E+00 |
| GO:0090132 | epithelium migration | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000027805/E NSMUSG00000072437 | 2,00E+00 |
| GO:0090130 | tissue migration | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000027805/E NSMUSG00000072437 | 2,00E+00 |
| GO:0034587 | piRNA metabolic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000025912 | 1,00E+00 |
| GO:0071214 | cellular response to abiotic stimulus | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000051235/E NSMUSG00000038418 | 2,00E+00 |
| GO:0104004 | cellular response to environmental stimulus | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000051235/E NSMUSG00000038418 | 2,00E+00 |
| GO:1901987 | regulation of cell cycle phase transition | 2/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000051235 | 2,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|------|----------|--------------------|----------|
| GO:0010529 | negative regulation of transposition | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000025912 | 1,00E+00 |
| GO:0031936 | negative regulation of chromatin silencing | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000052565 | 1,00E+00 |
| GO:0046886 | positive regulation of hormone biosynthetic process | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |
| GO:1900151 | regulation of nuclear-transcribed mRNA catabolic process, deadenylation-dependent decay | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000072437 | 1,00E+00 |
| GO:1900153 | positive regulation of nuclear-transcribed mRNA catabolic process, deadenylation-dependent decay | 1/11 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000072437 | 1,00E+00 |
| GO:0010528 | regulation of transposition | 1/11 | 4,85E-02 | ENSMUSG00000025912 | 1,00E+00 |
| GO:0051383 | kinetochore organization | 1/11 | 4,85E-02 | ENSMUSG00000045328 | 1,00E+00 |
| GO:0070498 | interleukin-1-mediated signaling pathway | 1/11 | 4,85E-02 | ENSMUSG00000038418 | 1,00E+00 |

Termos GO significativamente enriquecidos por genes subexpresos

| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
|------------|------------------|-----------|----------|---|----------|
| GO:0000280 | nuclear division | 6/30 | 1,26E-02 | ENSMUSG00000045328/ENSMUSG00000033952/ENSMUSG00000028312/ENSMUSG00000027715/ENSMUSG00000041147/ENSMUSG00000032218 | 6,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| GO:0048285 | organelle fission | 6/30 | 1,26E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000033952/EN SMUSG00000028312/ENS MUSG00000027715/ENS MUSG00000041147/ENS MUSG00000032218 | 6,00E+00 |
| GO:0007059 | chromosome segregation | 5/30 | 1,42E-02 | ENSMUSG00000028820/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000028312/ENS MUSG00000041147/ENS MUSG0000005233 | 5,00E+00 |
| GO:0045787 | positive regulation of cell cycle | 5/30 | 2,05E-02 | ENSMUSG00000028820/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000027715/ENS MUSG00000041147/ENS MUSG00000032218 | 5,00E+00 |
| GO:0000281 | mitotic cytokinesis | 3/30 | 2,41E-02 | ENSMUSG00000037725/E NSMUSG00000041147/EN SMUSG00000024989 | 3,00E+00 |
| GO:0061640 | cytoskeleton-dependent cytokinesis | 3/30 | 2,91E-02 | ENSMUSG00000037725/E NSMUSG00000041147/EN SMUSG00000024989 | 3,00E+00 |
| GO:0051383 | kinetochore organization | 2/30 | 2,95E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000028312 | 2,00E+00 |
| GO:0098813 | nuclear chromosome segregation | 4/30 | 3,19E-02 | ENSMUSG00000028820/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000028312/ENS MUSG00000041147 | 4,00E+00 |
| GO:0007018 | microtubule-based movement | 4/30 | 3,19E-02 | ENSMUSG00000028820/E NSMUSG00000045328/EN SMUSG00000028576/ENS MUSG00000036768 | 4,00E+00 |
| GO:0140014 | mitotic nuclear division | 4/30 | 3,40E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000028312/EN SMUSG00000027715/ENS MUSG00000032218 | 4,00E+00 |
| GO:0051984 | positive regulation of chromosome segregation | 2/30 | 3,98E-02 | ENSMUSG00000028820/E NSMUSG00000045328 | 2,00E+00 |
| GO:0008608 | attachment of spindle microtubules to kinetochore | 2/30 | 4,45E-02 | ENSMUSG00000045328/E NSMUSG00000041147 | 2,00E+00 |

Termos GO significativamente enriquecidos por genes superexpresos

| ID | Description | GeneRatio | p.adjust | geneID | Count |
|------------|---|-----------|----------|--|----------|
| GO:0006977 | DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator resulting in cell cycle arrest | 3/56 | 1,44E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0072431 | signal transduction involved in | 3/56 | 1,44E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|--|----------|
| | mitotic G1 DNA damage checkpoint | | | | |
| GO:1902400 | intracellular signal transduction involved in G1 DNA damage checkpoint | 3/56 | 1,44E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0072413 | signal transduction involved in mitotic cell cycle checkpoint | 3/56 | 1,48E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:1902402 | signal transduction involved in mitotic DNA damage checkpoint | 3/56 | 1,48E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:1902403 | signal transduction involved in mitotic DNA integrity checkpoint | 3/56 | 1,48E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0006978 | DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator resulting in transcription of p21 class mediator | 3/56 | 1,56E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0042772 | DNA damage response, signal transduction resulting in transcription | 3/56 | 1,65E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0031571 | mitotic G1 DNA damage checkpoint | 3/56 | 2,01E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0044783 | G1 DNA damage checkpoint | 3/56 | 2,01E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0044819 | mitotic G1/S transition checkpoint | 3/56 | 2,01E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0072395 | signal transduction involved in cell cycle checkpoint | 3/56 | 4,97E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0072401 | signal | 3/56 | 4,97E-03 | ENSMUSG00000060938/E | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|------|----------|---|----------|
| | transduction involved in DNA integrity checkpoint | | | NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | |
| GO:0072422 | signal transduction involved in DNA damage checkpoint | 3/56 | 4,97E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0072655 | establishment of protein localization to mitochondrion | 4/56 | 7,22E-03 | ENSMUSG00000041736/E NSMUSG0000002083/EN SMUSG00000025408/ENS MUSG00000067847 | 4,00E+00 |
| GO:0070585 | protein localization to mitochondrion | 4/56 | 8,70E-03 | ENSMUSG00000041736/E NSMUSG0000002083/EN SMUSG00000025408/ENS MUSG00000067847 | 4,00E+00 |
| GO:0071158 | positive regulation of cell cycle arrest | 3/56 | 9,28E-03 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0042771 | intrinsic apoptotic signaling pathway in response to DNA damage by p53 class mediator | 3/56 | 1,27E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552 | 3,00E+00 |
| GO:1990440 | positive regulation of transcription from RNA polymerase II promoter in response to endoplasmic reticulum stress | 2/56 | 2,22E-02 | ENSMUSG00000059552/E NSMUSG00000025408 | 2,00E+00 |
| GO:0072331 | signal transduction by p53 class mediator | 4/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552/ENS MUSG00000027510 | 4,00E+00 |
| GO:0044773 | mitotic DNA damage checkpoint | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0006983 | ER overload response | 2/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000059552/E NSMUSG00000025408 | 2,00E+00 |
| GO:0071156 | regulation of cell cycle arrest | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0007050 | cell cycle arrest | 4/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000025408/ENS MUSG00000027510 | 4,00E+00 |
| GO:0070059 | intrinsic apoptotic | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000059552/EN | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|--|------|----------|---|----------|
| | signaling pathway in response to endoplasmic reticulum stress | | | SMUSG00000025408 | |
| GO:0030330 | DNA damage response, signal transduction by p53 class mediator | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0071479 | cellular response to ionizing radiation | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552 | 3,00E+00 |
| GO:2000134 | negative regulation of G1/S transition of mitotic cell cycle | 3/56 | 2,53E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0070234 | positive regulation of T cell apoptotic process | 2/56 | 2,62E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000059552 | 2,00E+00 |
| GO:0044774 | mitotic DNA integrity checkpoint | 3/56 | 2,62E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:2001244 | positive regulation of intrinsic apoptotic signaling pathway | 3/56 | 2,62E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552 | 3,00E+00 |
| GO:1902807 | negative regulation of cell cycle G1/S phase transition | 3/56 | 2,77E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |
| GO:0070243 | regulation of thymocyte apoptotic process | 2/56 | 3,13E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000059552 | 2,00E+00 |
| GO:0002181 | cytoplasmic translation | 3/56 | 3,57E-02 | ENSMUSG00000057863/E NSMUSG00000031490/EN SMUSG00000060938 | 3,00E+00 |
| GO:0072332 | intrinsic apoptotic signaling pathway by p53 class mediator | 3/56 | 3,57E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552 | 3,00E+00 |
| GO:0000082 | G1/S transition of mitotic cell cycle | 4/56 | 3,57E-02 | ENSMUSG00000031490/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552/ENS MUSG00000027510 | 4,00E+00 |
| GO:0043525 | positive | 3/56 | 3,57E-02 | ENSMUSG0000002083/E | 3,00E+00 |

| | | | | | |
|------------|---|------|----------|---|----------|
| | regulation of neuron apoptotic process | | | NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000025408 | |
| GO:0007005 | mitochondrion organization | 6/56 | 3,65E-02 | ENSMUSG00000041736/E NSMUSG0000002083/EN SMUSG00000059552/EN MUSG00000020153/EN MUSG00000067847/EN MUSG00000049422 | 6,00E+00 |
| GO:0070230 | positive regulation of lymphocyte apoptotic process | 2/56 | 4,30E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000059552 | 2,00E+00 |
| GO:0070242 | thymocyte apoptotic process | 2/56 | 4,30E-02 | ENSMUSG0000002083/E NSMUSG00000059552 | 2,00E+00 |
| GO:0044843 | cell cycle G1/S phase transition | 4/56 | 4,30E-02 | ENSMUSG00000031490/E NSMUSG00000060938/EN SMUSG00000059552/EN MUSG00000027510 | 4,00E+00 |
| GO:0042770 | signal transduction in response to DNA damage | 3/56 | 4,75E-02 | ENSMUSG00000060938/E NSMUSG00000059552/EN SMUSG00000027510 | 3,00E+00 |