

Филотранскриптомный анализ генных сетей сахарного диабета 2 типа

Мартюшева Т.А.^{1,2}, Мустафин З.С.^{1,2}, Климонтов В.В.³, Лашин С.А.^{1,2}

¹ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия;

²Новосибирский государственный университет г. Новосибирск, Россия;

³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

Цель – провести филотранскриптомный анализ для генных сетей сахарного диабета 2 типа

Материалы:

Экспрессионные данные:

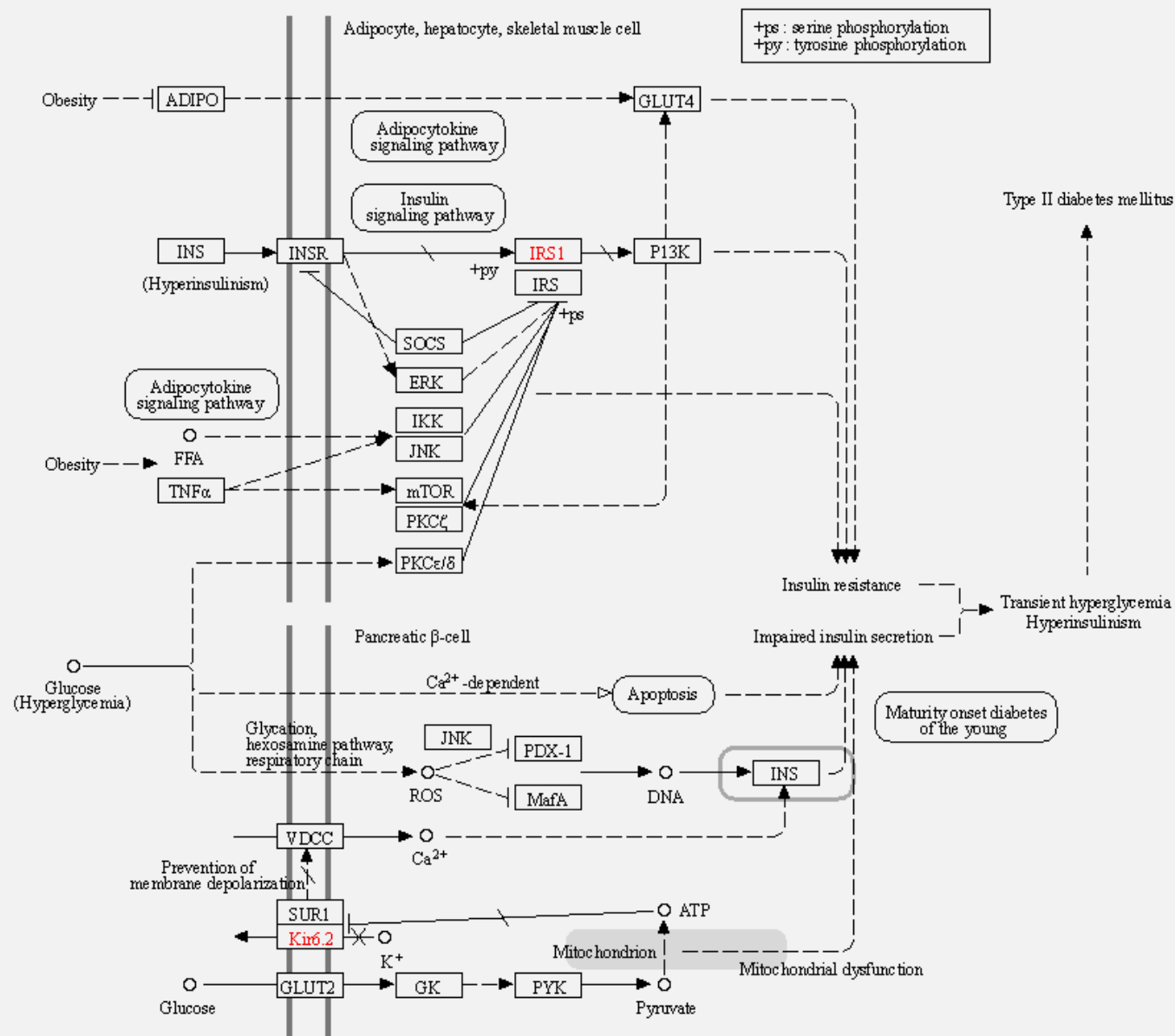
Microarray

- β -клетки поджелудочной железы (GSE20966)
- Клетки жировой ткани (GSE64567)
- Клетки сердечно-сосудистой системы (GSM346560)
- Клетки печени (GSE15653)
- Клетки скелетной мускулатуры (GSE25462)

RNA-seq

- Лечение больных сахарным диабетом препаратом метформин (GSE153792)

Диабет 2 типа: основные молекулярные механизмы



Филостратиграфический анализ – это анализ макроэволюционных особенностей, основанный на оценке распределения ортологичных генов в геномах организмов из разных таксономических групп

Orthoscape

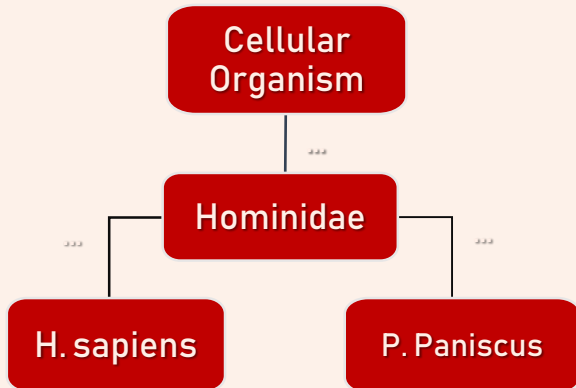
PAI – Филостратиграфический индекс гена

Отражает эволюционный возраст генов.

Рассчитывается как порядковый номер наиболее удаленного (от корня дерева) таксона, на котором начинаются расхождения филогенетических рядов гена и его ортологов.

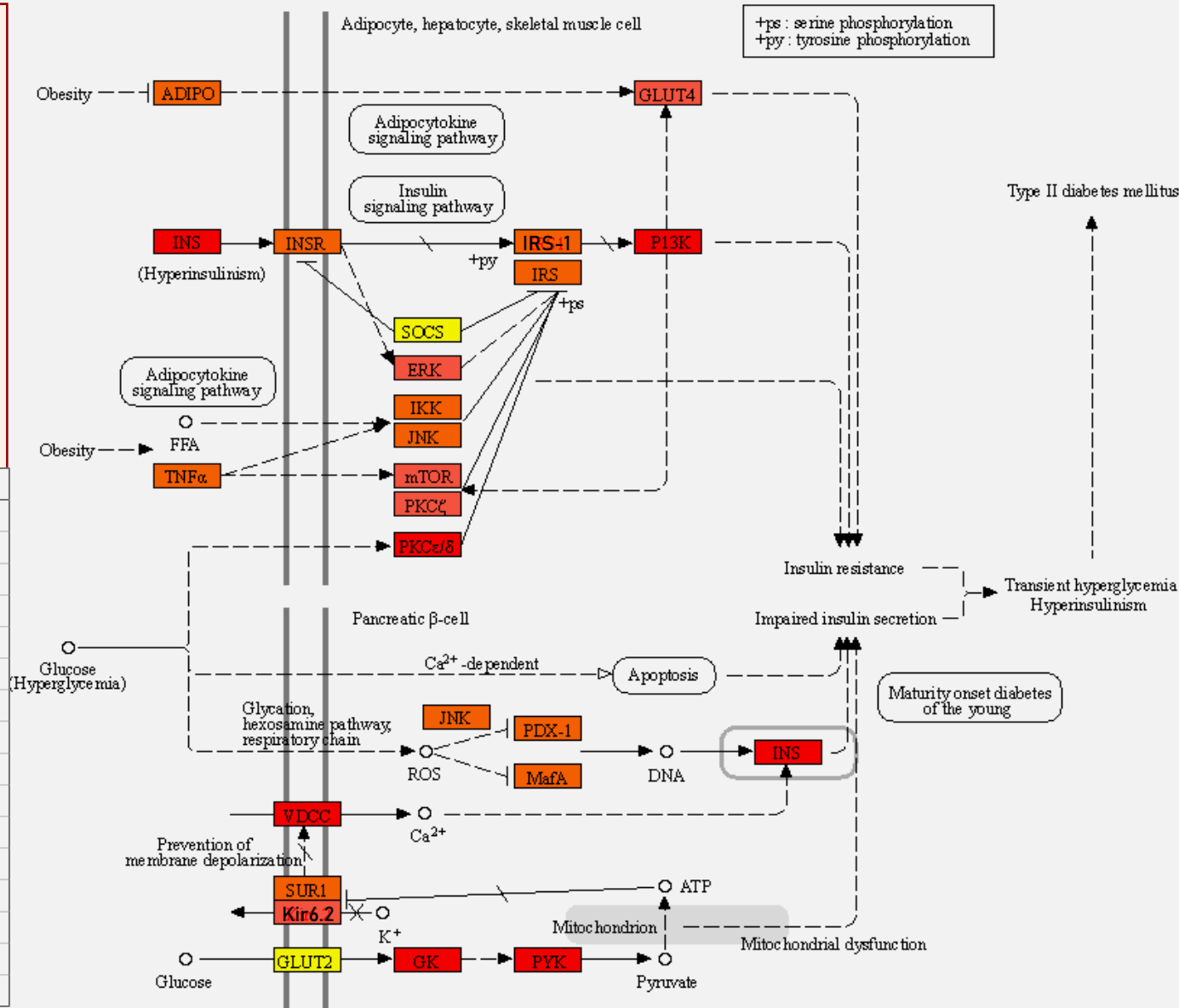
Пример: hsa:1029 – ингибитор циклинзависимой киназы 2A.

- Эволюционно молодой ген
- PAI = 13
- Общий узел для *H. sapiens* и *P. paniscus* – Hominidae



Mustafin Z. S., Lashin S. A., Matushkin Y. G. Phylostratigraphic analysis of gene networks of human diseases // Vavilov J. Genet. Breed. 2021. T. 25. № 1. С. 46–56.

Цвет	PAI	Таксоны
Red	0	Cellular organism
Red-Orange	1	Eukaryota
Orange	2	Metazoa
Orange-Yellow	3	Chordata
Yellow	4	Craniata
Yellow-Green	5	Vertebrata
Light Green	6	Euteleostomi
Green	7	Mammalia
Light Green-Cyan	8	Eutheria
Cyan	9	Euarchontoglires
Light Blue	10	Primates
Blue	11	Haplorrhini
Dark Blue	12	Catarrhini
Very Dark Blue	13	Hominidae
Black	14	Homo
Black	15	Homo sapiens



Mustafin, Z. S., Lashin, S. A., Matushkin, Y. G., Gunbin, K. V., & Afonnikov, D. A. (2017). Orthoscape: a cytoscape application for grouping and visualization KEGG based gene networks by taxonomy and homology principles. *BMC Bioinformatics*, 18(S1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12859-016-1427-5>

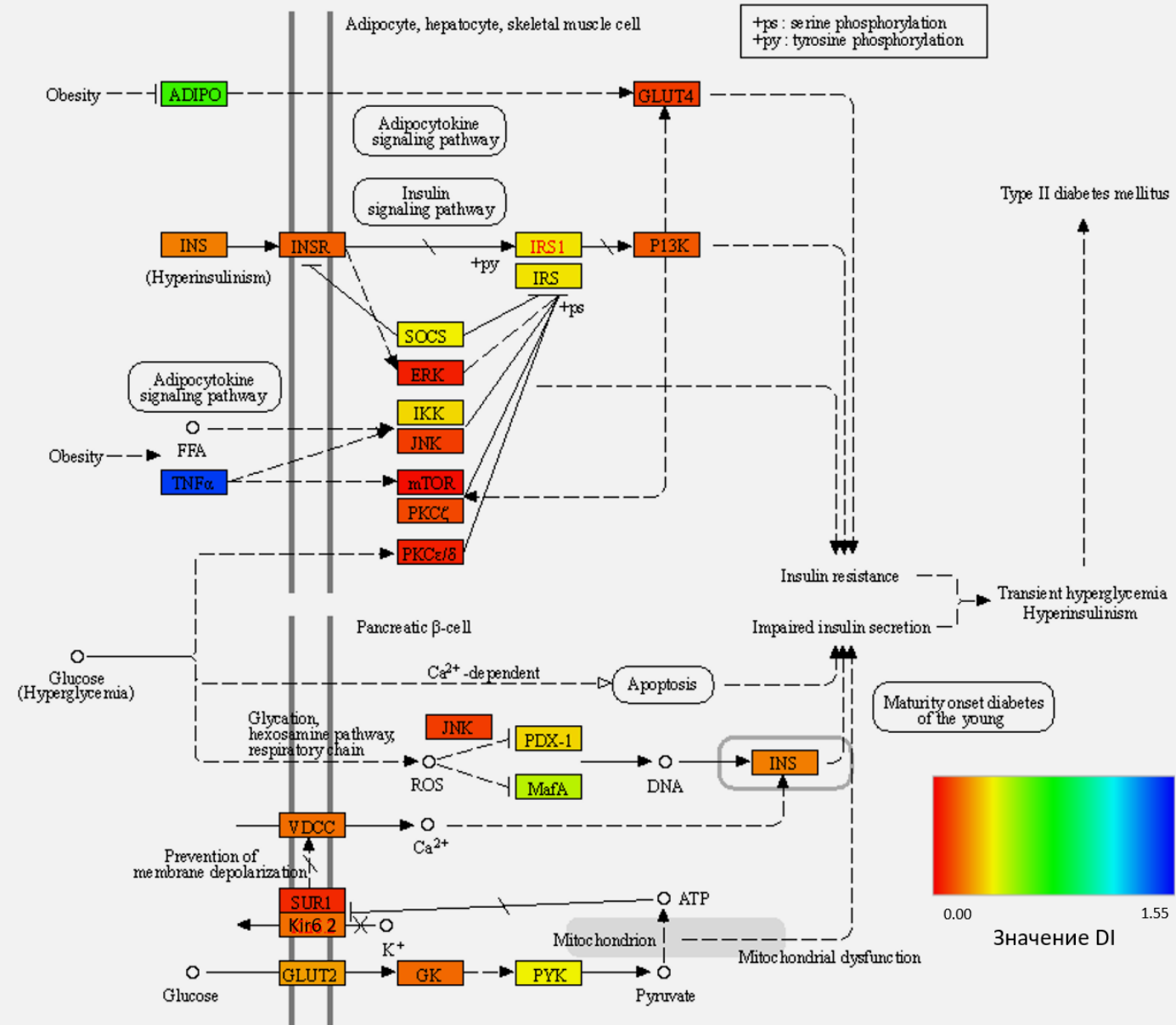
DI – индекс дивергенции генов

Orthoscape

Отражает уровень эволюционной изменчивости генов.

$$DI = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{dN}{dS}\right)_i}{n}$$

- dN – число несинонимичных замен
- dS – число синонимичных замен
- n – число видов, ортологи которых были рассмотрены.
- $(dN/dS)_i$ – значение dN/dS для сравнения с последовательностью i -го ортологичного гена



Филотранскриптомный анализ

Индекс возраста транскриптома

$$TAI_s = \frac{\sum_{i=1}^n ps_i e_i}{\sum_{i=1}^n e_i}$$

- ps_i – филостратиграфический индекс
- e_i – уровень экспрессии гена

Индекс дивергенции транскриптома

$$TDI_s = \frac{\sum_{i=1}^n DI_i e_i}{\sum_{i=1}^n e_i}$$

- DI_i – индекс дивергенции генов
- e_i – уровень экспрессии гена

Анализ данных из разных тканей человека

	TAI	TDI
Клетки жировой ткани	5.61	0.31
β-клетки поджелудочной железы	5.49	0.30
Клетки скелетной мускулатуры	5.54	0.31
Клетки сердечно-сосудистой системы	5.57	0.31
Клетки печени	5.58	0.31

Анализ данных от людей на разных стадиях лечения

	TAI	TDI
До лечения	2.37	0.30
После 3 месяцев лечения	2.37	0.30

Выводы

1. Были найдены данные по экспрессии генов из 5 различных тканей людей, больных сахарным диабетом 2 типа, и данные по экспрессии генов у людей, больных сахарным диабетом 2 типа, проходящих лечение.
2. Для найденных данных проведены филостратиграфический и филотранскриптомный анализы, по результатам которых выявлено, что все ткани имеют эволюционно консервативный транскриптом и преобладает экспрессия древних генов.
3. В β - клетках поджелудочной железы экспрессируются более древние и эволюционно консервативные гены, по сравнению с клетками из других тканей.
4. Результаты анализа данных для людей, до лечения препаратом метформин и после 3 месяцев лечения не показали отличий возраста транскриптома и степени давления отбора на гены.