



# Гены сигнального пути IL-6, ассоциированные с диабетической ретинопатией и вариабельностью гликемии

Сайк О.В., Климонтов В.В.

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ — ФИЛИАЛ ФИЦ ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СО РАН,

Г. НОВОСИБИРСК, РОССИЯ

### Введение

**Диабетическая ретинопатия (ДР)** — одно из осложнений диабета, которое является ведущей причиной слепоты у пациентов молодого и среднего возраста, в развитии которой важную роль играет вариабельности гликемии (ВГ).

- □ На данный момент молекулярные механизмы эффекта ВГ при ДР до конца не изучены. Однако, известно, что как гипергликемия, так и гипогликемия могут активировать IL-6, а IL-6-зависимый сигнальный путь может играть важную роль в патогенезе ДР.
- □ Анализ генных сетей может пролить свет на механизм влияния колебаний уровня глюкозы на развитие ДР на уровне генов/белков.

**Цель работы**: Выявление участников IL-6-зависимого пути передачи сигнала, который инициируется ВГ и участвует в патогенезе ДР.

ВГ оказывает негативное воздействие на стенки сосудов, связанное с усилением окислительного стресса и активацией воспалительных путей.



## Построение и анализ генных сетей проводились системой ANDSystem

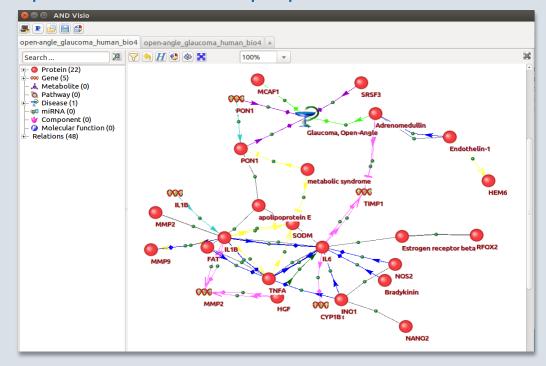
#### ANDSystem включает:

- модуль автоматического извлечения знаний с помощью семантических шаблонов,
- базу знаний ANDCell,
- программу <u>ANDVisio</u>.

**ANDVisio** обеспечивает доступ к базе знаний, анализ и визуализацию результатов запроса.

ANDCell содержит более 4 млн фактов о молекулярно-генетических и каталитических взаимодействиях между белками, генами, метаболитами и т.д., извлеченных из более 26 млн абстрактов научных статей, представленных в базе данных PubMed.

Интерфейс системы ANDSystem для автоматической реконструкции ассоциативных генных сетей, реализованный в программе ANDVisio.

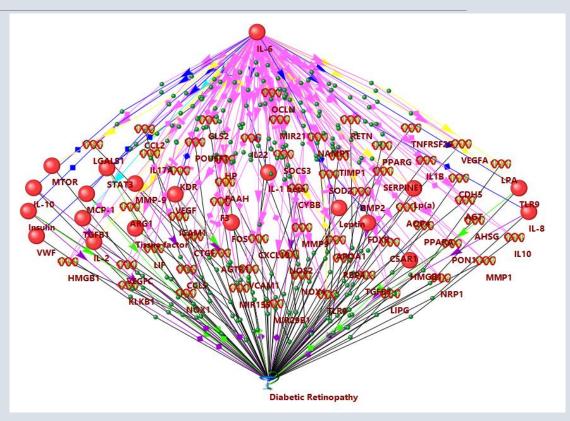


### Участники IL-6-зависимого сигнального пути, ассоциированные с ДР, выявленные в ходе анализа генных сетей ВГ и ДР

- □Используя инструмент Pathway Wizard системы ANDSystem, было обнаружено, что IL-6 регулирует 73 гена/белка, ассоциированных с ДР.
- □ Среди 73 генов/белков оказались цитокины, хемокины, факторы роста, гормоны, ферменты, рецепторы, связывающие белки, микроРНК и другие.



Биологические процессы, наиболее перепредставленные для набора выявленных 73 генов



Генная сеть, описывающая IL-6-зависимый сигнальный путь, ассоциированный с ДР

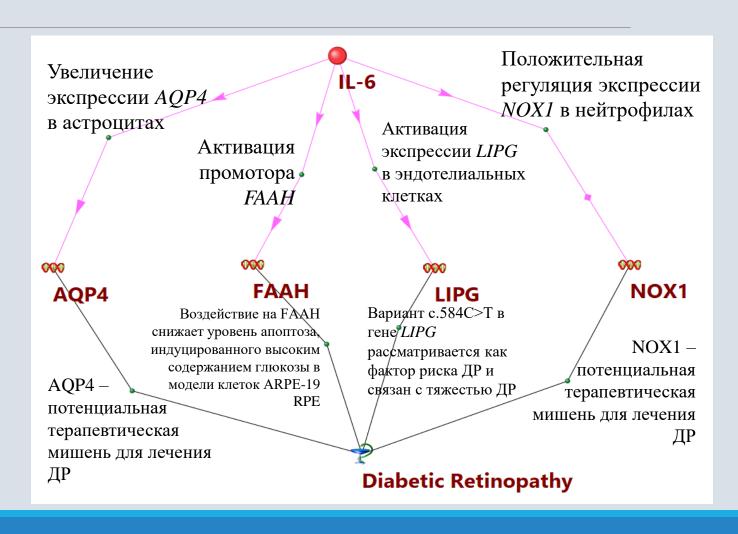
# Согласно показателю специфичности CTS (cross-talk specificity), рассчитанному с помощью ANDSystem, наиболее тесно с ДР при высокой ВГ связаны гены *FAAH*, *LIPG*, *AQP4* и *NOX1*

Pасчет специфичности CTS осуществляется программой ANDSystem по формуле:

$$CTS_i = N_i/K_i$$

где  $N_i$  — число связей і-го гена с участниками изучаемой генной сети, а  $K_i$  — общее число связей і-го гена в глобальной сети человека ANDSystem.

Гены с большим значением показателя СТS имеют относительно большое количество связей в рассматриваемой генной сети ДР и ВГ, и при этом малое количество связей в глобальной генной сети человека. Такие гены потенциально могут быть высокоспецифичными для патогенеза ДР в условиях высокой ВГ.



### Выводы

Результаты биоинформационного анализа генных сетей, проведенного с помощью инструментов ANDSystem, свидетельствуют, что IL-6 можно рассматривать как один из важнейших участников патогенеза ДР в условиях высокой ВГ.

Идентифицированы 73 гена/белка, ассоциированные с ДР, которые регулируются IL-6. Согласно показателю специфичности СТS, наиболее тесно с ДР связаны гены *FAAH*, *LIPG*, *AQP4* и *NOX1*.

Полученные результаты могут быть полезны для понимания механизма прогрессирования ДР в условиях нестабильного гликемического контроля.

Работа выполнена за счет средств гранта РНФ №20-15-00057.