



Выявление генов, ассоциированных одновременно с ожирением и лимфедемой, с помощью системы ANDSystem

^{1, 2*} Сайк О.В., ² Деменков П.С., ² Иванисенко В.А., ¹ Нимаев В.В.

¹Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии
– филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия;

²ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

Цель работы: с помощью биоинформатических подходов, связанных с анализом молекулярно-генетических сетей, реконструированных системой ANDSystem, провести поиск генов, вовлеченных как в патогенез ожирения, так и лимфедемы.

- Генетические особенности могут увеличивать риск развития вторичной лимфедемы при ожирении.
- Реконструкция и анализ молекулярно-генетических сетей является широко используемым подходом к изучению механизмов функционирования и взаимодействия между собой комплексных биологических процессов, включая формирование патологий.
- В ИЦИГ СО РАН (Новосибирск) была разработана система ANDSystem для автоматической реконструкции и анализа молекулярно-генетических сетей, описывающих биологические процессы как в норме, так и при различных заболеваниях. Система основана на методах автоматического анализа текстов (text-mining).
- Анализ генных сетей и выявление генов, ассоциированных одновременно с ожирением и лимфедемой, а также последующая экспериментальная идентификация генетических вариантов в них позволит приблизиться к решению задачи поиска генетических маркеров риска лимфедемы при ожирении.

Построение и анализ генных сетей проводились системой ANDSystem.

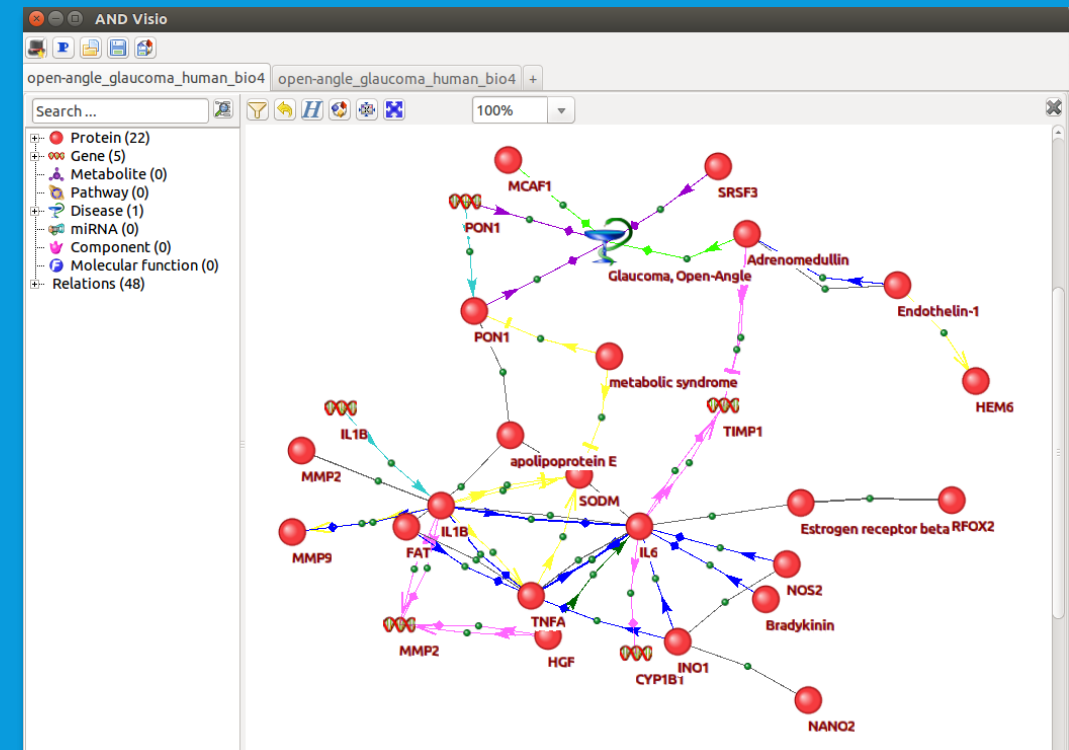
ANDSystem включает:

- модуль автоматического извлечения знаний с помощью семантических шаблонов,
- базу знаний ANDCell,
- программу ANDVisio.

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

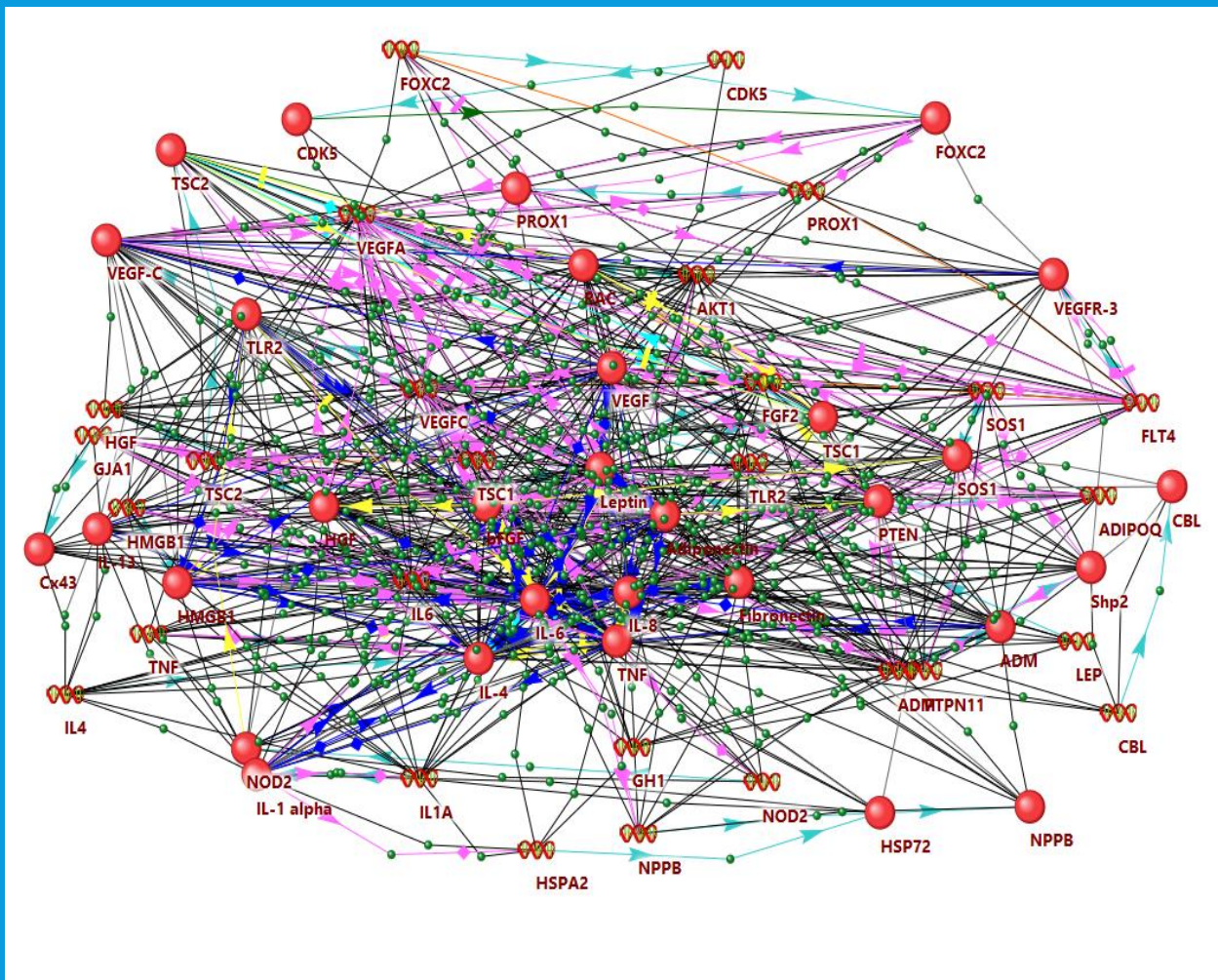
ANDCell содержит более 4 млн фактов о молекулярно-генетических и каталитических взаимодействиях между белками, генами, метаболитами и т.д., извлеченных из более 26 млн абстрактов научных статей, представленных в базе данных PubMed.

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



Генная сеть, описывающая взаимодействия генов, ассоциированных одновременно с лимфедемой и ожирением

- С помощью системы ANDSystem были реконструированы генные сети лимфедемы и ожирения, включавшие 87 и 1728 генов, соответственно.
- Было найдено пересечение этих двух генных сетей.
- В пересечении оказались 32 гена:
 - интерлейкины IL1A, IL13, IL4 и IL6;
 - цитокин TNF;
 - факторы роста FGF2, HGF, VEGFA, VEGFC;
 - гормоны ADIPOQ, ADM, GH1, LEP, NPPB;
 - киназы AKT1, CDK5, FLT4; прото-онкоген CBL;
 - фибронектин FN1 и
 - другие гены (CXCL8, FOXC2, GJA1, HSPA2, HMGB1, NOD2, PTEN, PROX1, PTPN11, SOS1, TLR2, TSC2).

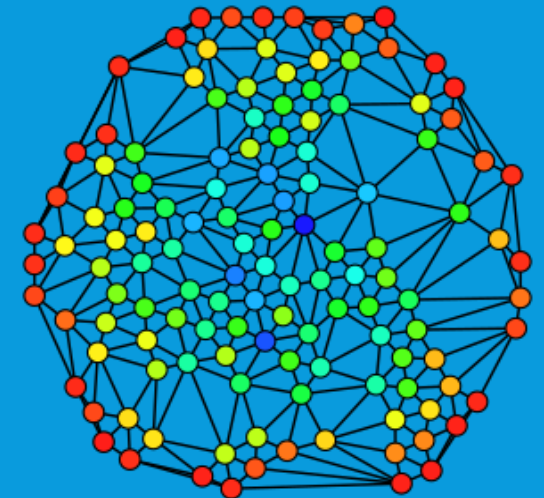


Выявление ключевых генов в генной сети, ассоциированной одновременно с лимфедемой и ожирением

Структурный анализ генных сетей может быть применен в фармакологии. На его основе проводят поиск белков-мишеней для создания новых лекарственных препаратов. При этом в качестве потенциальных мишеней выявляются ключевые узлы сети с высокой центральностью. Воздействие на такие центральные узлы сети может эффективно влиять на поведении всей системы в целом.

Одним из широко используемых показателей в структурном анализе сетей является центральность по посредничеству (betweenness centrality), который отражает сколько кратчайших путей между всеми вершинами сети проходит через рассматриваемую вершину.

- Согласно показателю центральности по посредничеству ключевые позиции в анализируемой генной сети занимают гены ***IL6, TNF, VEGF, IL8*** и ***LEP***.
- Данные гены могут рассматриваться, как кандидаты для первоочередного генетического тестирования.



Пример: Синие вершины имеют максимальный показатель центральности по посредничеству, а красные – минимальный.



Таким образом, были построены и проанализированы генные сети лимфедемы и ожирения, были выявлены 32 гена, участвующие одновременно в этих двух генных сетях. Среди данных генов *IL6*, *TNF*, *VEGF*, *IL8* и *LEP* являются ключевыми участниками. Требуется дальнейшая экспериментальная проверка роли выявленных генов в развитии лимфедемы при ожирении.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ