



# Филотранскриптомный анализ генных сетей сахарного диабета 2 типа

**Выполнила:** Мартюшева Татьяна Андреевна, студент кафедры информационной биологии ФЕН НГУ, группы 17410

**Научный руководитель:** Лашин Сергей Александрович, к. б. н., в.н.с. сектора компьютерного анализа и моделирования биологических систем

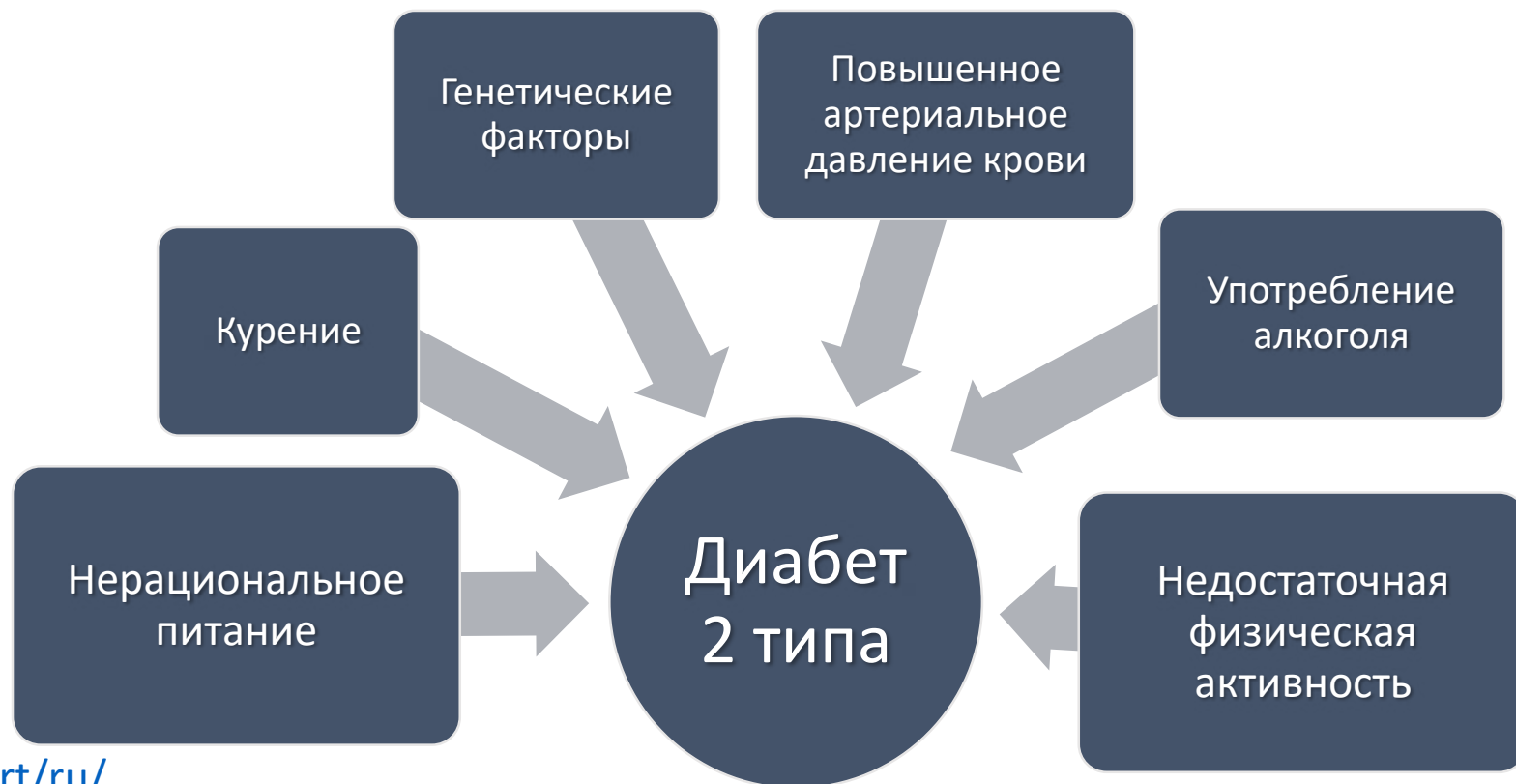
**Соруководитель:** Мустафин Захар Сергеевич м.н.с сектора компьютерного анализа и моделирования биологических систем

**Рецензент:** Букин Юрий Сергеевич, к.б.н., с.н.с лаб. геносистематики Лимнологического института СО РАН

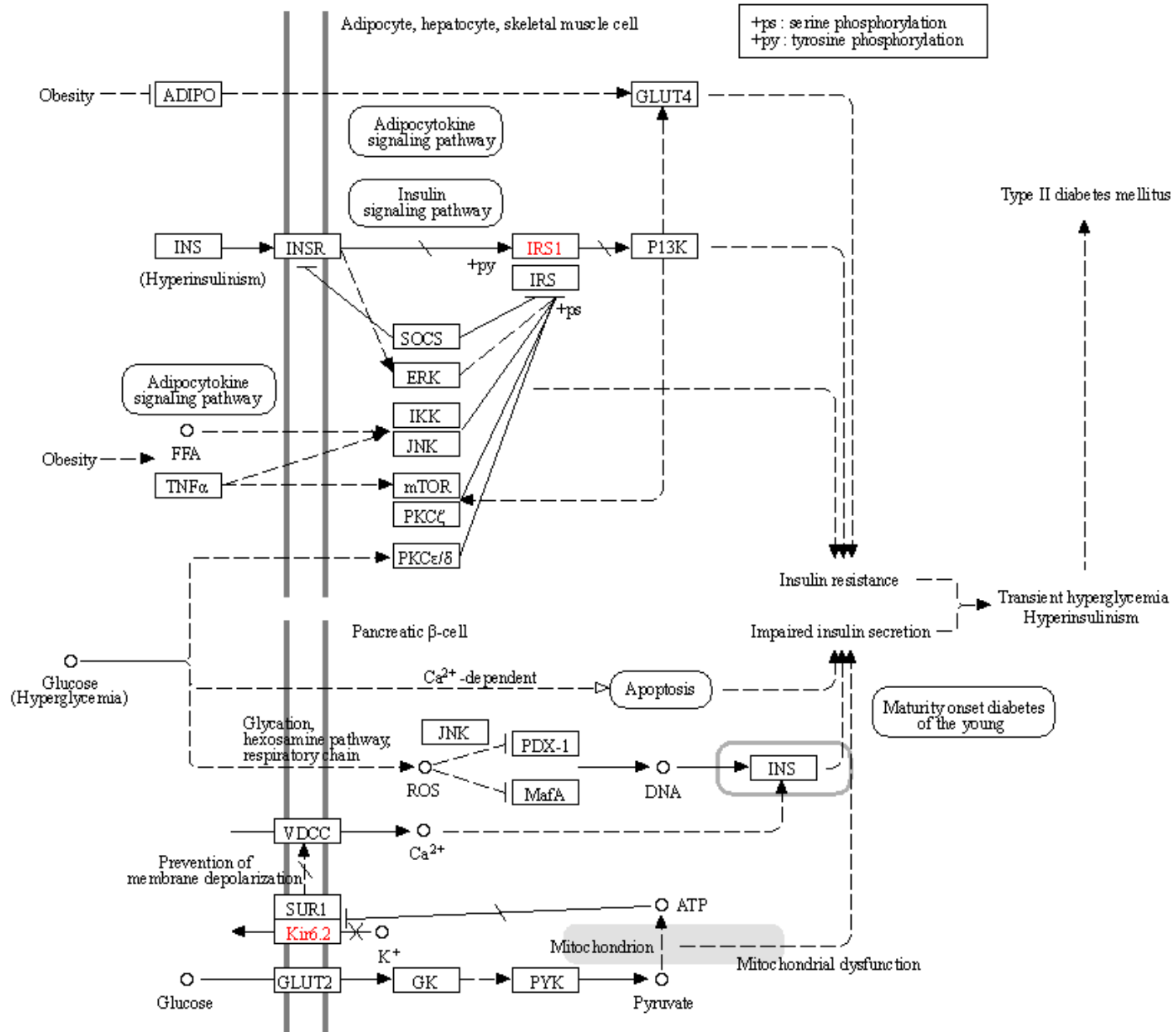
# Сахарный диабет

- **Сахарный диабет 1 типа** – (инсулинозависимый диабет) обычно развивается в детском возрасте, в результате разрушения  $\beta$ -клеток поджелудочной железы.

- **Сахарный диабет 2 типа** - развивается в результате нарушения взаимодействия инсулина с клетками тканей.

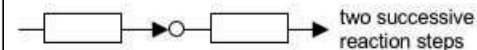


# Диабет 2 типа: основные молекулярные механизмы

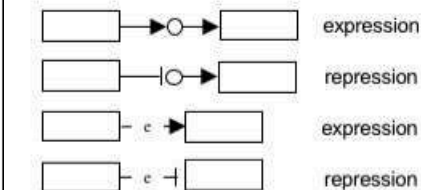


## Условные обозначения:

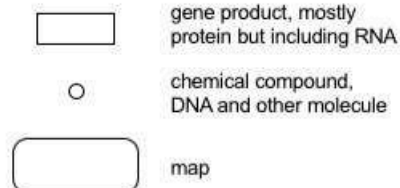
### Enzyme-enzyme relations



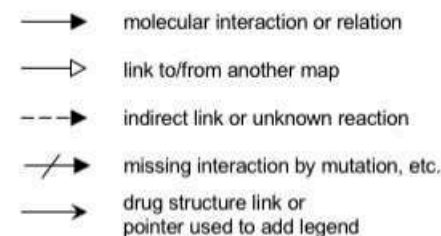
### Gene expression relations



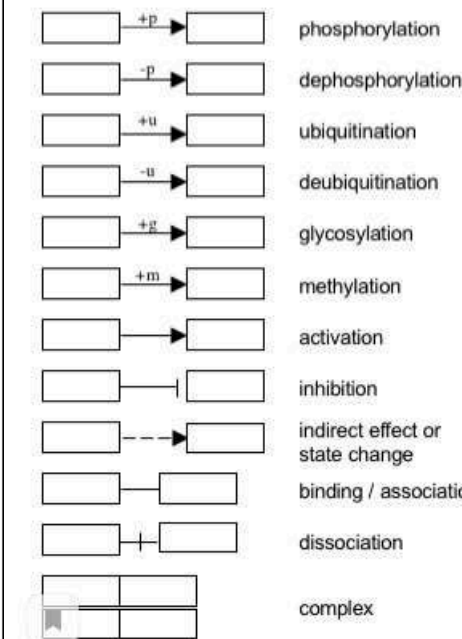
### Objects



### Arrows



### Protein-protein interactions



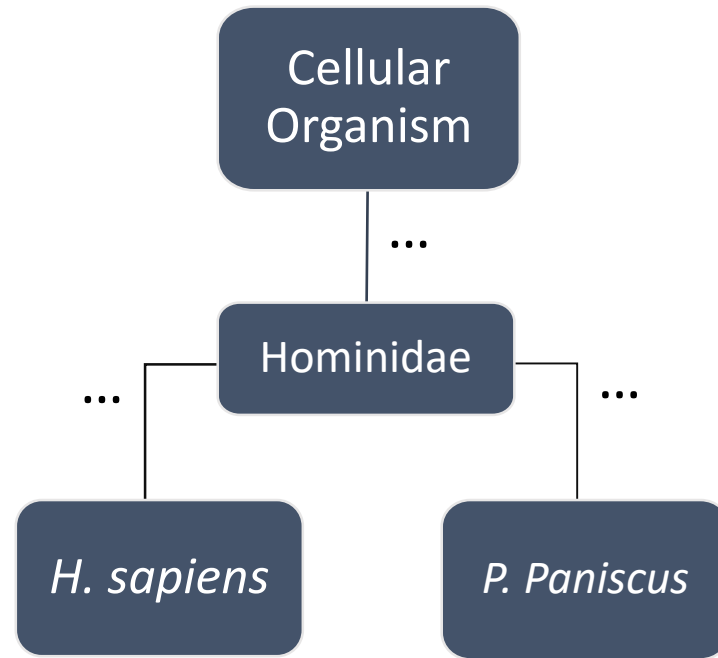
### Red coloring in disease pathway maps



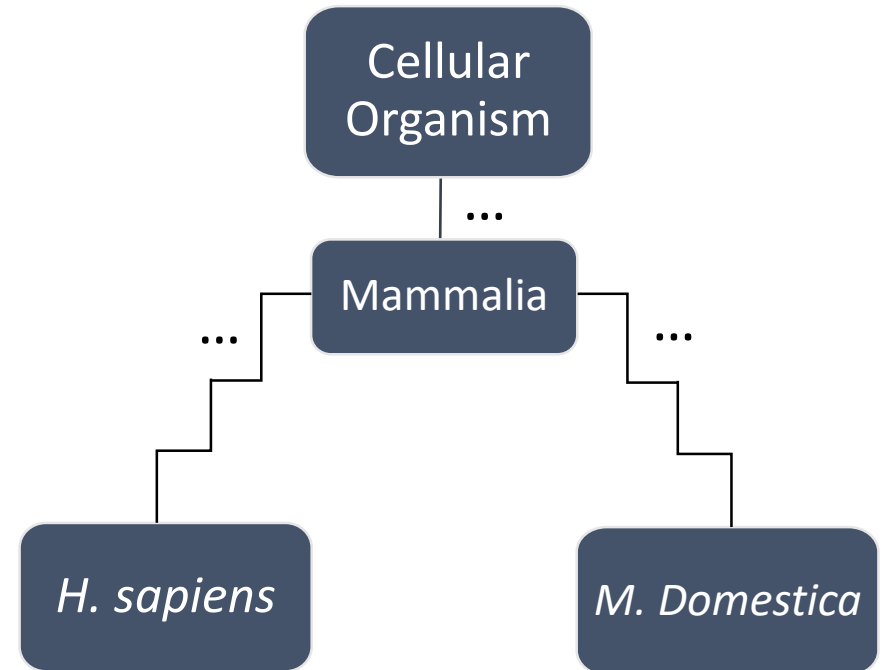
# Филостратиграфический анализ

PAI	Таксон
0	Cellular Organisms
1	Eukaryota
2	Metazoa
3	Chordata
4	Craniata
5	Vertebrata
6	Euteleostomi
7	Mammalia
8	Eutheria
9	Euarchotheria
10	Primates
11	Haplorrhini
12	Catarrhini
13	Hominidae
14	Homo
15	<i>H. sapiens</i>

**PAI** – Филостратиграфический индекс гена, рассчитывается как порядковый номер наиболее удаленного (от корня филостратиграфического дерева) таксона, на котором начинаются расхождения филогенетических рядов гена и найденных его ортологов.



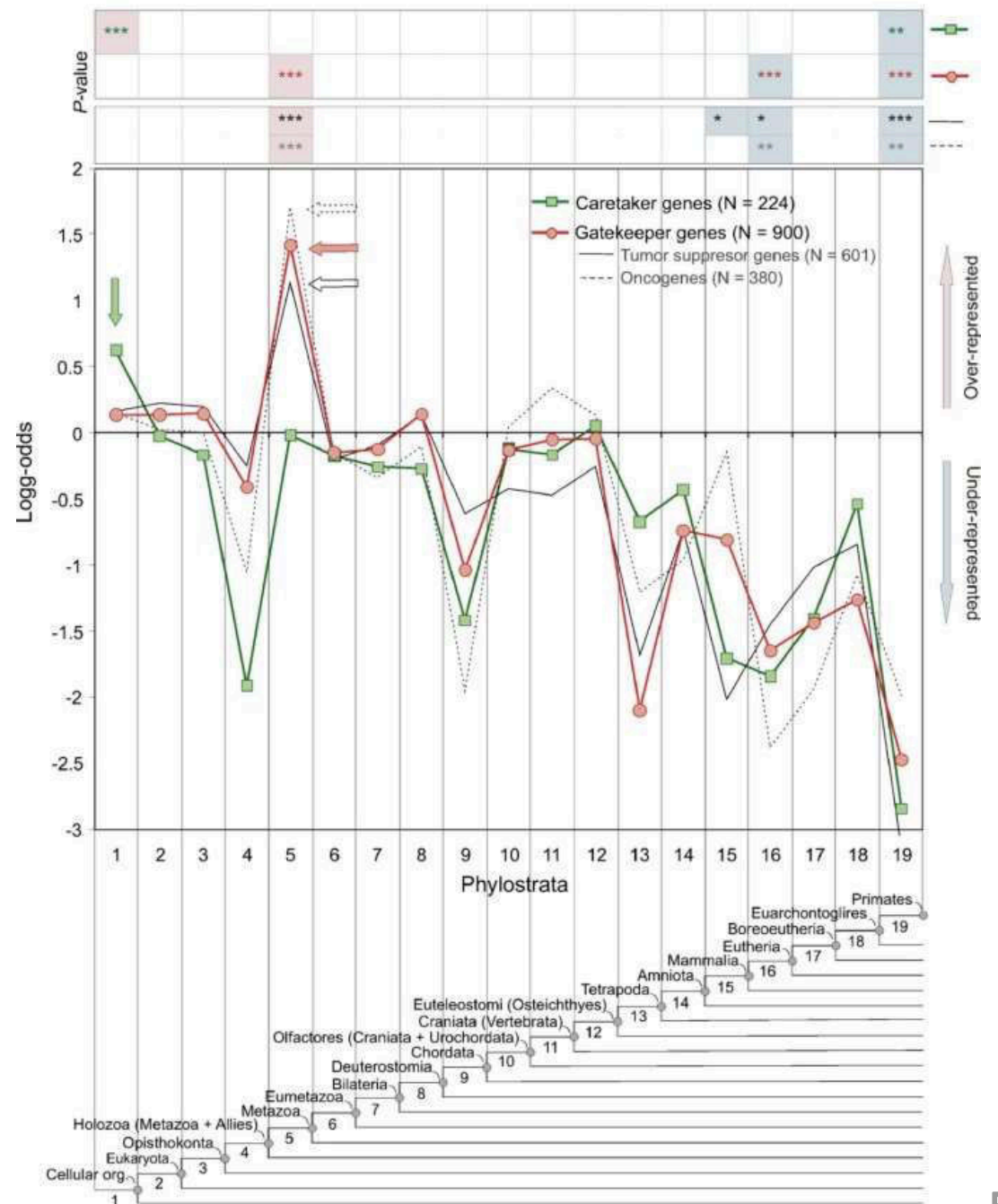
- hsa:1029 – ингибитор циклинзависимой киназы 2A.
- Эволюционно молодой ген
- PAI = 13
- Общий узел для *H. sapiens* и *P. paniscus* - Hominidae



- hsa:1030 – ингибитор циклинзависимой киназы 2B
- Эволюционно древний ген
- PAI = 7
- Общий узел для *H. sapiens* и *M. domestica* - Mammalia

# Филостратиграфический анализ генов ассоциированных с раком показывает связь с возникновением многоклеточности у Metazoa

Domazet-Lošo, T., Tautz, D. Phylostratigraphic tracking of cancer genes suggests a link to the emergence of multicellularity in metazoa. *BMC Biol* 8, 66 (2010). <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-66>



# Филотранскриптомный анализ

- $TAI_s = \frac{\sum_{i=1}^n p_{si} e_i}{\sum_{i=1}^n e_i}$  - индекс

возраста транскриптома

- $p_{si}$  - филостратиграфический индекс

- $e_i$  - уровень экспрессии гена

- $TDI_s = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{K_a}{K_s}\right) e_i}{\sum_{i=1}^n e_i}$  - индекс

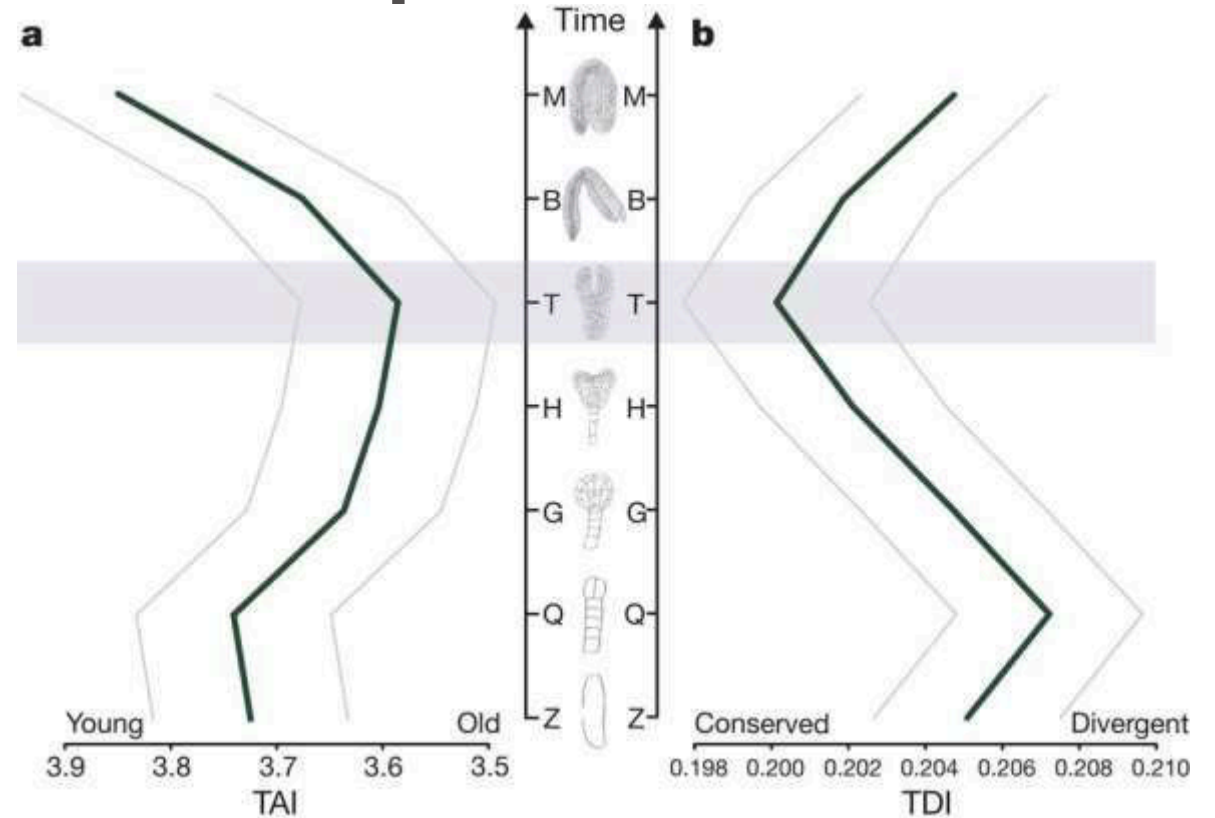
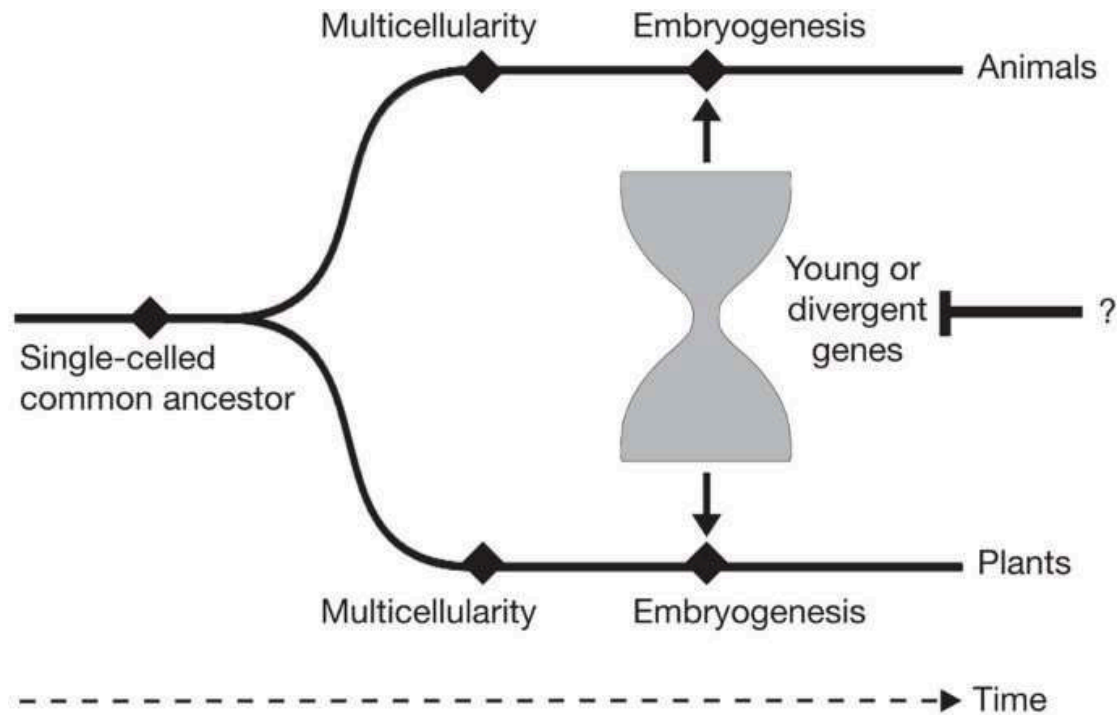
дивергенции транскриптома

- $\frac{K_a}{K_s}$  - индекс дивергенции генов

- $K_a$  - число несинонимичных замен

- $K_s$  - число синонимичных замен

# Результат филогенетического анализа - паттерн “песочных часов” в эмбриогенезе растений



Quint, M., Drost, HG., Gabel, A. *et al.* A transcriptomic hourglass in plant embryogenesis. *Nature* 490, 98-101 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature11394>

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

**Задачи:**

1. Сформировать выборку транскриптомных данных, относящихся к разным тканям для больных и здоровых людей
2. Провести филостратиграфический и филотранскриптомный анализы генов, а также выявить особенности распределения филотранскриптомов, в зависимости от тканей
3. Провести анализ генных сетей сахарного диабета 2 типа

# GEO DataSets NCBI

## Экспрессионные данные:

### Microarray

- $\beta$ -клетки поджелудочной железы (GSE20966)
- Клетки жировой ткани (GSE27949)
- Клетки сердечно-сосудистой системы (GSM346560)
- Клетки печени (GSE15653)
- Клетки скелетной мускулатуры (GSE25462)

### RNA-seq

- Лечение больных сахарным диабетом препаратом метформин (GSE153792)

# Использованные средства

## 1. Cytoscape:

- Orthoscape
- KEGG parser

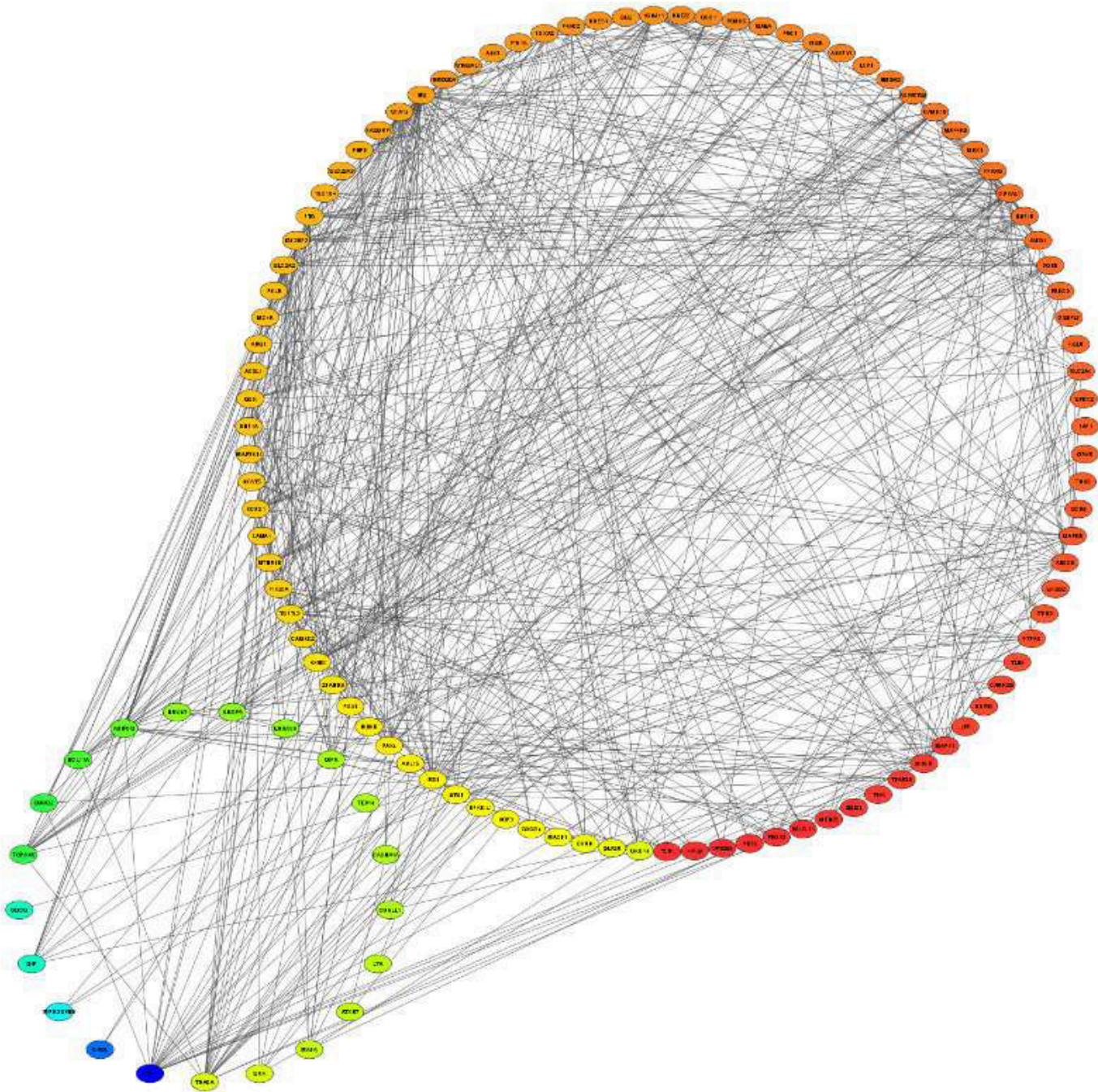
## 2. STRING

## Написанные программы на языке Python:

- Pandas
- Biopython
- Стандартные библиотеки

# Анализ полногеномных данных из разных тканей

	TAI		TDI	
	Здоровые	Больные	Здоровые	Больные
Клетки жировой ткани	2.47	2.48	0.311	0.311
$\beta$ -клетки поджелудочной железы	2.36	2.37	0.299	0.300
Клетки скелетной мускулатуры	2.46	2.45	0.313	0.313
Клетки сердечно-сосудистой системы	2.40	2.39	0.307	0.307
Клетки печени	2.46	2.46	0.309	0.308



Индекс дивергенции (DI) для генов ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа

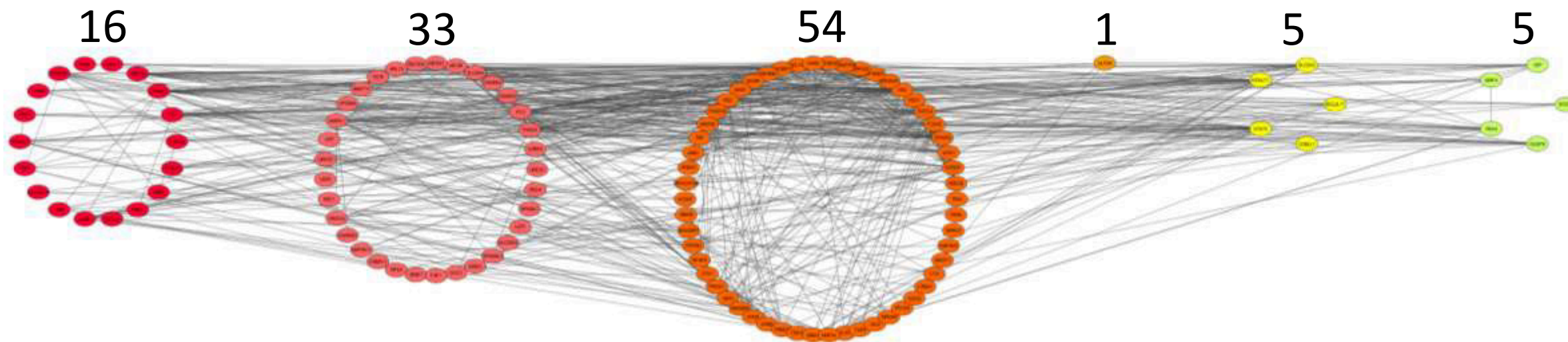


0.00

Значение DI

1.55

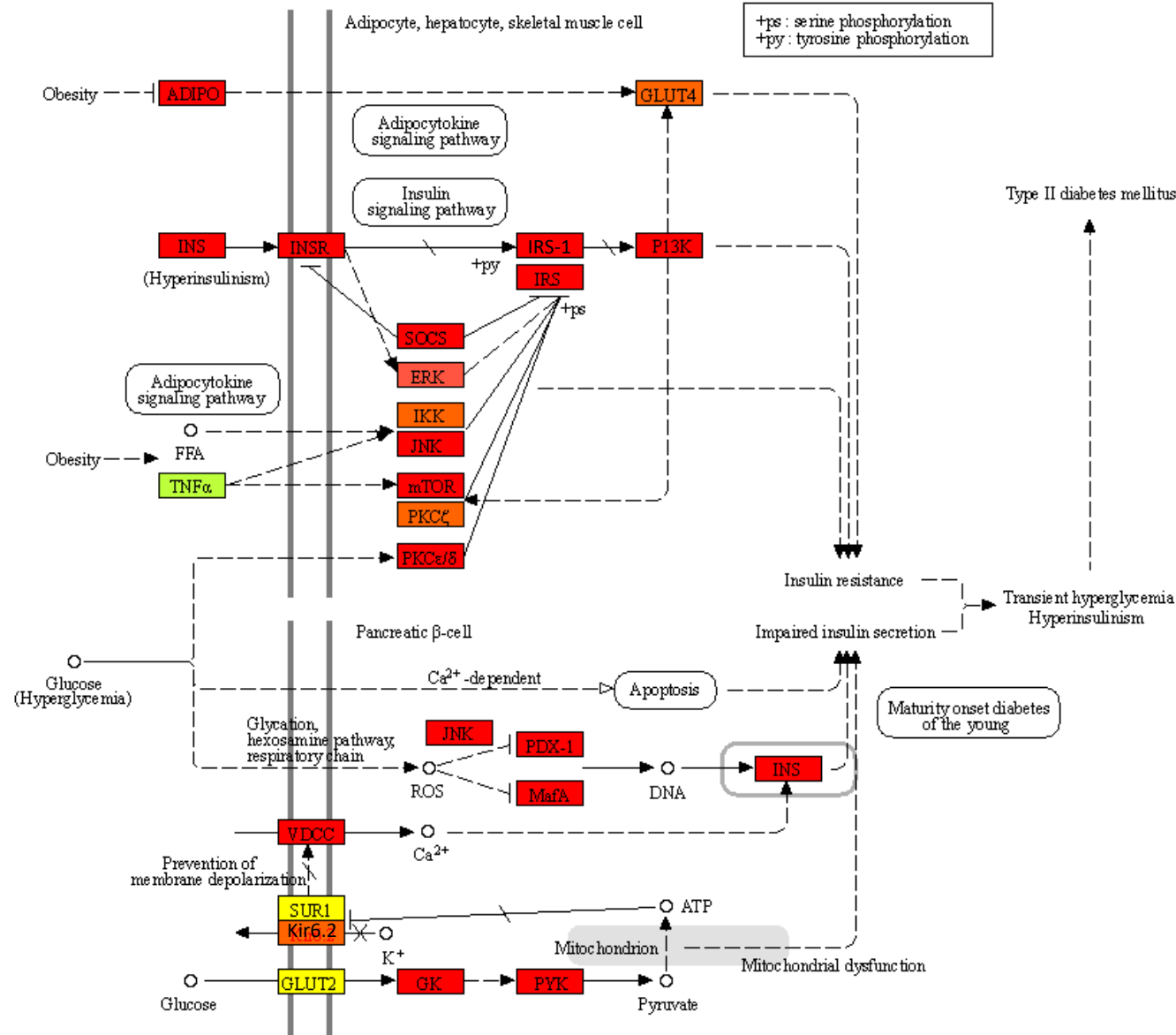
# РАI для ассоциированных с сахарным диабетом 2 типа генов



	TAI	TDI
Клетки жировой ткани	1.64	0.291
$\beta$ -клетки поджелудочной железы	1.52	0.274
Клетки скелетной мускулатуры	1.64	0.287
Клетки сердечно-сосудистой системы	1.61	0.282
Клетки печени	1.58	0.284

Цвет	РАI	Таксоны	
0	0	Клеточные организмы	Cellular organism
1	1	Эукариоты	Eukaryota
2	2	Многочлеточные организмы	Metazoa
3	3	Хордовые	Chordata
4	4	Плеченогие	Craniata
5	5	Позвоночные	Vertebrata
6	6	Челюстноротые	Euteleostomi
7	7	Млекопитающие	Mammalia
8	8	Плацентарные	Eutheria
9	9	Грызунообразные+эуроходнты	Euarchontoglires
10	10	Приматы	Primates
11	11	Обезьяны	Haplorrhini
12	12	Узконосые обезьяны	Catarrhini
13	13	Гоминиды	Hominidae
14	14	Люди	Homo
15	15	Человек разумный	Homo sapiens

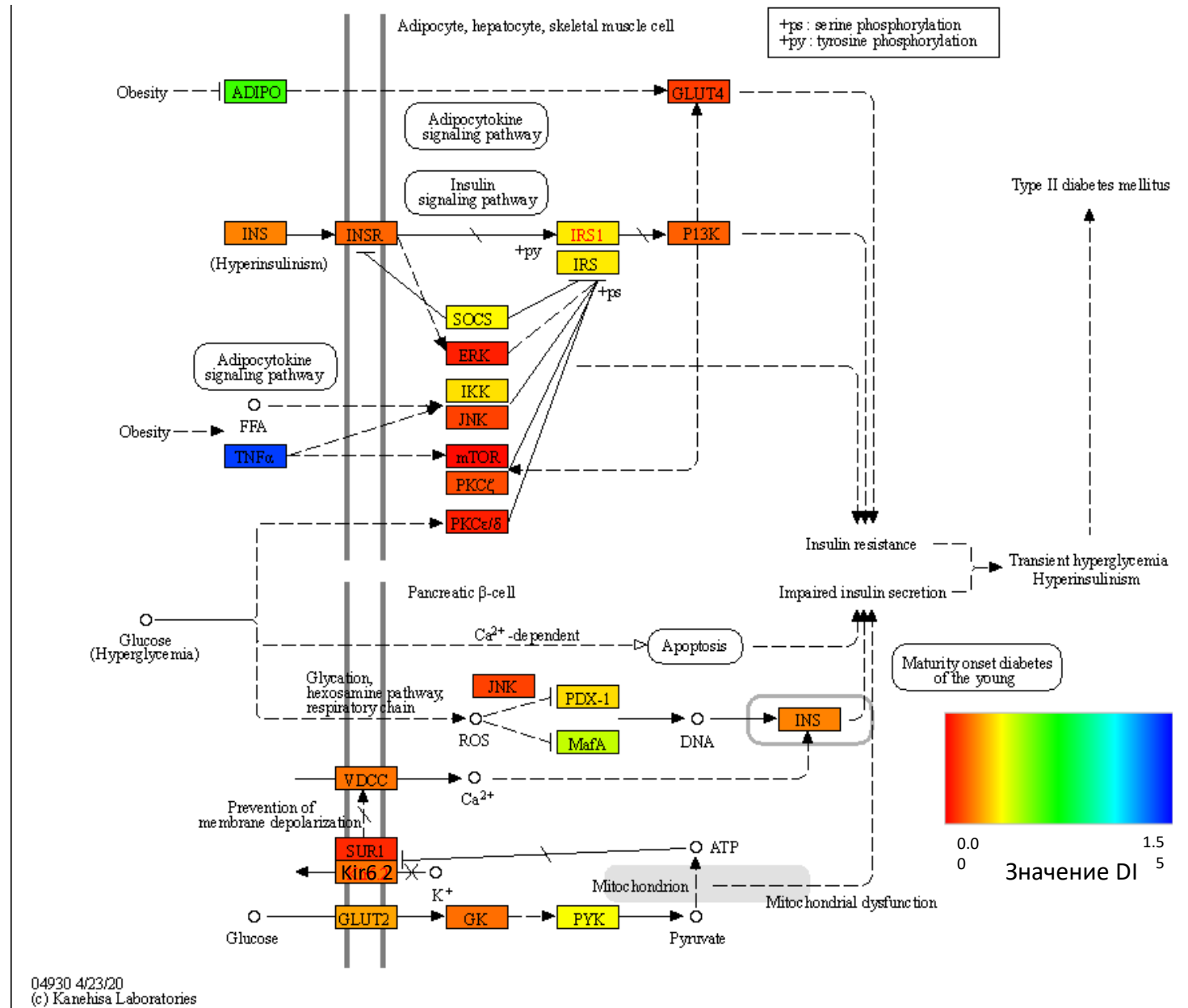
# TYPE II DIABETES MELLITUS



# Значения PAI для генов из метаболической сети

Цвет	PAI	Таксоны	
Red	0	Клеточные организмы	Cellular organism
Light Red	1	Эукариоты	Eukaryota
Orange	2	Многочлеточные организмы	Metazoa
Light Orange	3	Хордовые	Chordata
Yellow-Orange	4	Плеченогие	Craniata
Yellow	5	Позвоночные	Vertebrata
Light Green	6	Челюстноротые	Euteleostomi
Green	7	Млекопитающие	Mammalia
Light Green-Cyan	8	Плацентарные	Eutheria
Cyan	9	Грызунообразные+эурахонты	Euarchontoglires
Light Cyan	10	Приматы	Primates
Light Blue	11	Обезьяны	Haplorrhini
Blue	12	Узконосые обезьяны	Catarrhini
Light Blue	13	Гоминиды	Hominidae
Blue-Purple	14	Люди	Homo
Purple	15	Человек разумный	Homo sapiens

# Значения DI для генов из метаболической сети

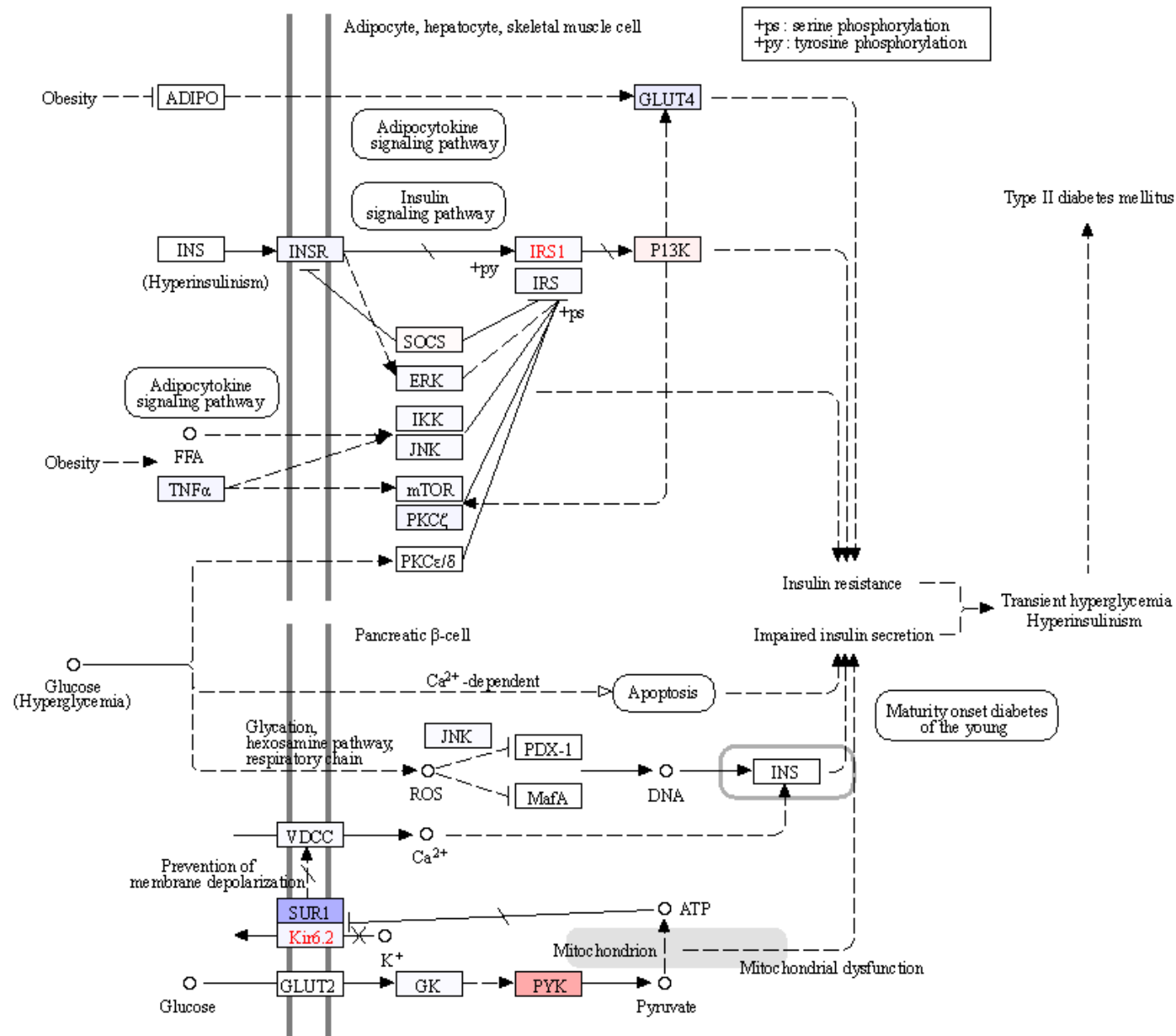


Ткань	Уровень экспрессии ниже у больных людей	Уровень экспрессии выше у больных людей
Клетки жировой ткани	<i>TNF<math>\alpha</math></i> (-0.12)	<i>PKC<math>\zeta</math></i> (0.014)
$\beta$ -клетки поджелудочной железы	<i>GLUT2</i> (-0.23) <i>JNK</i> (-0.06)	<i>PDX-1</i> (0.05) <i>ABCC8</i> (0.08)
Клетки скелетной мускулатуры	<i>ADIPO</i> (-0.09) <i>GLUT4</i> (-0.07)	<i>PKC<math>\zeta</math></i> (0.08) <i>PKC<math>\delta/\epsilon</math></i> (0.06)
Клетки сердечно-сосудистой системы	<i>IRS1</i> (-0.11)	<i>ADIPO</i> (0.43) <i>PKLR</i> (0.08)
Клетки печени	<i>ADIPO</i> (-0.07)	<i>mTOR</i> (0.07) <i>IKK</i> (0.12)

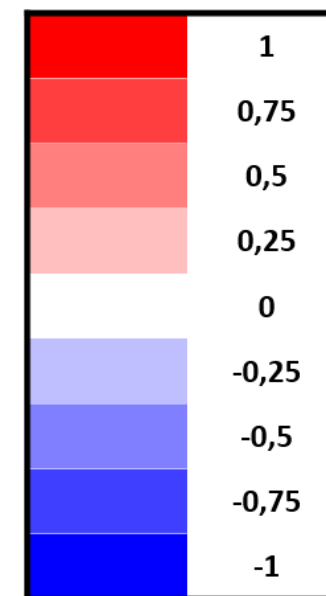
# Анализ данных от людей на разных стадиях лечения

	TAI	TDI
До лечения	2.37	0.296
После 3 месяцев лечения	2.37	0.296

# Изменение экспрессии до и после лечения



До лечения		После 3 месяцев лечения	
TAI	TDI	TAI	TDI
1.300	0.276	1.297	0.276



# 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 проведен филостратиграфический и филотранскриптомный анализы, по результатам которых выявлено, что все ткани имеют эволюционно консервативный транскриптом и преобладает экспрессия древних генов.
3. В  $\beta$  - клетках поджелудочной железы экспрессируются более древние и эволюционно консервативные гены, по сравнению с клетками из других тканей.

# Выводы

4. Для генов, представленных в метаболической сети, взятой из базы данных KEGG PATHWAY, уровень экспрессии в разных тканях для данных от больных и здоровых людей отличается для генов TNF $\alpha$ , ADIPO, mTOR, GLUT2, GLUT4, IRS, INSR, INS, SOCS, PKC $\zeta$ , PDX-1 и SUR1.
5. Результаты анализа данных для людей, проходящих лечение, до и после 3 месяцев лечения не показали отличий возраста транскриптома и степени давления отбора на гены.
6. Для генов, представленных в метаболической сети, взятой из базы данных KEGG PATHWAY, сравнение данных по уровню экспрессии генов у людей до лечения препаратом метформин и после трех месяцев лечения выявило повышение уровня экспрессии генов SUR1, GLUT4 и понижение уровня экспрессии гена PУК.

# Публикации

1. T Martusheva, Z Mustafin, S Lashin, Phylostratigraphic approach in evolutionary analysis: comparison of methods // BGRS/SB-2020, pp 223, July 2020 DOI:10.18699/BGRS/SB-2020-141
2. Мартюшева Т.А., Филотранскриптомный анализ генных сетей сахарного диабета 2 типа // Биология: Материалы 59-й Международ. Науч. Студ. Конф. 12-23 апреля 2021. – Новосибирск, стр. 16
3. Мартюшева Т.А., Мустафин З.С., Климонтов В.В., Лашин С.А., Филотранскриптомный анализ генных сетей сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет – 2021: от мониторинга к управлению. Материалы IV Российской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, 26-27 мая 2021г. – Новосибирск, стр. 118-121