

2.Евдокимова Е.Ю. Попова У.Ю. Ожирение у детей. Маркеры метаболического синдрома у детей//Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области.-2017.-т.1-№.2 (17).- С.16-19

3.Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы // Педиатрия, 2010, т. 89, № 2, С. 146–150

4.Намазова-Баранова Л.С. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномоментного исследования/К.А.Елецкая, Е.В. Кайтукова, С.Г. Макарова// Педиатрическая фармакология.- 2018.- 1/10.- С. 333-342

5.Петеркова В. А., Ремизов О. В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мальниченко. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство». 2006. С. 312–329

6.Ходжиева М.В. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей/ М.В. Ходжиева, В.А. Скворцова, Т.Э. Боровик, Л.С. Намазова-Баранова и др.//Педиатрическая фармакология.- 2015.-N 5.-С.573-578

7.Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В. Оценка риска развития прогрессирования метаболического синдрома // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7-3. – С. 610-615 URL: <http://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34496> (дата обращения: 21.02.2020).

8.Эра здоровья. Липидограмма — что показывает, нормы у детей и взрослых [Электронный ресурс] URL:<https://healthage.ru/polezno-znat/lipidogramma-chto-pokazyvaet-normy-u-detej-i-vzroslyx/> (дата обращения: 21.02.20).

УДК 577.218.

**Бабовская А.А., Трифонова Е.А., Зарубин А.А., Марков А.В., Степанов В.А.
ПОИСК КЛЮЧЕВЫХ ГЕНОВ ПРЕЭКЛАМПСИИ С ПОМОЩЬЮ
ИНТЕГРАТИВНОГО БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА**

Лаборатория эволюционной генетики

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского НИМЦ
Томск, Россия

**Babovskaya A.A., Trifonova E.A., Zarubin A.A., Markov A.V., Stepanov V.A.
IDENTIFICATION OF HUB GENES OF PREECLAMPSIA BY
INTEGRATED BIOINFORMATICS ANALYSIS**

Laboratory of Evolutionary Genetics
Research Institute of Medical Genetics
Tomsk, Russia

E-mail: anastasia.babovskaya@medgenetics.ru

Аннотация. Преэклампсия (ПЭ) - это многофакторное полиорганное заболевание, поражающее около 5 % беременных женщин, является основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Установлено, что плацента играет ключевую роль в развитии данной патологии беременности: некоторые исследования показывают, что ПЭ является результатом неполной инвазии трофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий, но точный молекулярный механизм ПЭ остается неясным. Высокопроизводительное секвенирование (NGS) и последующий анализ дифференциально-экспрессирующихся генов (ДЭГ) являются широко используемыми в настоящее время методиками генетического исследования ПЭ, однако все большую популярность набирает анализ генных сетей, так как он позволяет рассматривать гены в совокупности взаимодействий их белковых продуктов, а также выделять наиболее функционально-активные гены (hubgenes), которые можно рассматривать в качестве вероятных предикторов заболевания [8].

Annotation. Preeclampsia (PE) is a multi-factorial and multi-organ disease that affects about 5% of pregnant women. It is the main cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Some studies show that PE is the result of defects in trophoblast invasion and spiral artery remodeling, but the exact underlying molecular mechanism of PE remains unclear. Next generation sequencing (NGS) and analysis of differentially expressed genes (DEGs) are used for the genetic study of PE. Gene networks are an actual way of studies because biological data, we can be considered as probable predictors of the disease (hub genes).

Ключевые слова: коэкспрессия, транскриптом, плацента, преэклампсия.

Keywords: coexpression, transcriptome, placenta, preeclampsia.

Цель исследования – поиск ключевых генов ПЭ и аннотация их возможной роли в патогенезе ПЭ с использованием биоинформатических подходов.

Материалы и методы исследования

Был проведен полногеномный анализ экспрессии генов плацентарной ткани 24 русских и 23 якутских женщин с использованием микрочипов Illumina HumanHT-12 v3 Expression BeadChip. После объединения наших экспериментальных данных по экспрессии с ранее опубликованными данными GEO [9] (GSE25906, GSE30186, GSE35574, GSE44711, GSE60438, GSE6573, GSE73374, GSE94643), в общей сложности были проанализированы 53 образца плацентарной ткани пациенток с ПЭ и 76 образца из контрольной группы. Для получения кластеров коэкспрессирующихся генов использовался подход анализа взвешенных сетей коэкспрессии генов (WGCNA), функциональную интерпретацию осуществляли в базе DAVID [5], сеть межбелковых взаимодействий (PPI) была построена с использованием программного обеспечения STRING [11], центральные гены (со степенью узла (rank) < 5) для сети были идентифицированы с помощью анализа MCC плагина cytoHubba

программного обеспечения Cytoscape 3.7.2 [3], кроме того, в STRING отдельно для каждого кластера мы выделили центральные гены (hubgenes), имеющие $score \geq 0,7$.

Результаты исследования и их обсуждение

Используя анализ взвешенных сетей коэкспрессии (WGCNA), 3986 генов были распределены в 31 кластер генов для пациенток с ПЭ и 34 кластера генов для группы контроля. Для дальнейшего поиска потенциальных биомаркеров ПЭ были отобраны 86 генов, формирующих 6 кластеров, ассоциированных только с заболеванием. Взаимодействие белков определялось с помощью программного обеспечения STRING. В общей сложности в сети белок-белковых взаимодействий было задействовано 82 узла и 289 ребер, только четыре гена не вошли в общую сеть, что говорит о высокой степени связи между рассматриваемыми локусами. Внутрикластерный анализ выделил только три из шести кластеров (C1, C4, C5), которые характеризуются высоким коэффициентом корреляции между структурными элементами и, соответственно, имеют центральные гены ($score \geq 0,7$). В первый кластер (C1) вошли 12 генов (RAD21, YY1, ZFP30, GHR, LACC1, SEPT11, SHFM1, TMEM161A, TMEM258, UBQLN3, UBE2H, ZNF12). В результате аннотации по GO категориям, гены транскрипционного фактора YY1 и белка TMEM161A показали вовлеченность в процессы клеточного ответа на ультрафиолет ($p=0,021$), а гены YY1, SHFM1 принимают участие в процессах репарации двойных разрывов ($p=0,035$). Центральным геном кластера выступает RAD21 ($score=0,7$), известный как субъединица когезивного комплекса, удерживающего сестринские хроматиды вместе на поздней стадии клеточного деления, что играет решающую роль в клеточном цикле эукариот. Предполагается, что низкая экспрессия RAD21 может влиять на риск развития ПЭ посредством регуляции клеточного цикла, тормозя переход клетки из фазы S в G2[1, 2]. Наряду с RAD21, центральным геном в данном кластере является ген транскрипционного фактора YY1 ($score=0,7$). Экспериментально было показано, что YY1 высоко экспрессируется в ворсинках плаценты человека на ранних сроках беременности, особенно в клетках цитотрофобласта и вневорсинчатого трофобласта, тем самым регулируя процессы миграции и инвазии трофобласта [7]. Кластер (C4) включает 17 генов, вовлеченные в GO категории, связанные с иммунным ответом, как клеточного (GSTP1, CXCL10, B2M, RGS1, CXCL9 ($p=0,005$)), так и гуморального типа (IFI44L, IFI44, IFI1, CXCL10, CXCL9 ($p=0,01$)). Центральными в модуле выступают гены семейства хемокиновых рецепторов CXCL9 ($score=0,988$), CXCL10 ($score=0,869$), основными молекулярными функциями которых являются участие в реакциях иммунного ответа, положительная регуляция апоптоза и воспалительные реакции. Для CXCL9 показана пониженная экспрессия и развитие ангиостазного эффекта в случае ПЭ, по сравнению с физиологически протекающей беременностью [4]. Кроме того гены семейства интерферона IFI44 ($score=0,921$), IFI44L ($score=0,906$) являлись центральными в данном

кластере. Гены C5 кластера в результате аннотации по GO категориям относились к группе белок-связывающих молекул ($p=0,003$). По данным Reactome продукты генов CSGALNACT2, GPC4 участвуют в метаболизме хондроитинсульфата ($FDR= 0,039$), который, как известно, стимулирует инвазию клеток трофобласта [12]. Главными функционально-активными генами кластера являются GYPA, GYPB ($score=0,904$), которые относятся к компонентам эритроцитарных мембран и, по некоторым данным, являются опухолевыми супрессорами ($FDR=0,021$)[10].

Впоследствии топология сети была проанализирована с использованием плагина cytoHubba программного обеспечения Cytoscape. Для каждого узла (белка) сети была посчитана степень, учитывающая количество взаимодействий с соседними узлами, длину связи, а также тенденцию белков к образованию кластеров, в результате были отобраны 4 гена с самой высокой степенью ($rank < 5$; IFI1, IFI44L, IFI44, CXCL10) (рис.1). Основным центральным геном сети выступает IFI1 ($rank=1$), обеспечивающий сигнальный путь для создания MDA5-белка, который играет важную роль во врожденном иммунитете, а также неспецифическом ответе организма на РНК-патогены. По данным литературы для одного из вариантов данного гена отмечается протективный эффект в отношении развития артериальной гипертензии у пациенток с СД I [6]. Кроме того, центральными генами сети явились гены белков семейства интерферона IFI44L, IFI44 ($rank=2$), которые также участвуют в реакциях врожденного иммунитета, стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток лейкоцитарного ряда в костном мозге и селезенке. Ген хемокинового рецептора CXCL10 также выступил как наиболее функционально-активный в сети ($rank=4$), который участвует в хемоаттракции и пролиферации лимфоидных клеток, а также в процессе ангиогенеза. Известно, что нарушения в ангиогенезе являются одним из патогенетических компонентов ПЭ.

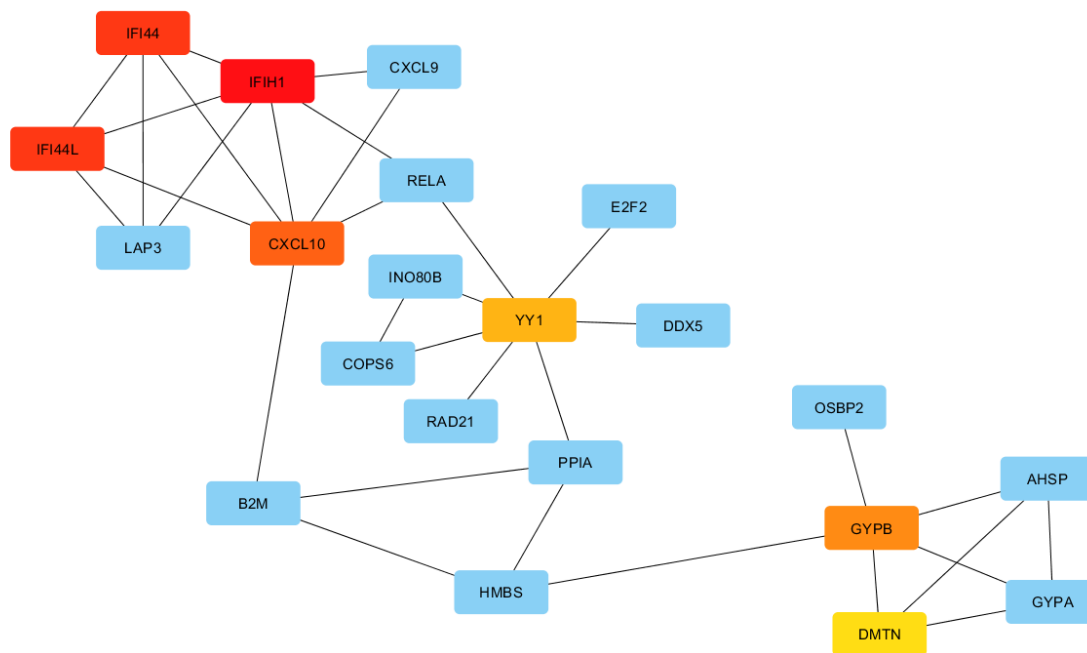


Рис. 1. Сеть взаимодействий генов/белков, ассоциированных с развитием ПЭ, автоматически реконструированная Cytoscape 3.7.2 в плагине cytoHub. Распределение цветов осуществляется от красного до желтого в зависимости от коэффициента узла rank, синим цветом показаны соседние гены. Красным обозначены гены, имеющие коэффициент rank 2 и выше (*IFIH1*, *IFI44L*, *IFI44*), оранжевым отмечен ген *CXCL10* (rank=4); генам *GYPB*, *YY1*, *DMTN* присвоен rank 5, 6 и 7 соответственно

Выводы

С помощью cytoHubba и сети белок-белковых взаимодействий было отобрано, в общей сложности, девять генов, которые могут играть важную роль в развитии и прогрессировании ПЭ (*IFIH1*, *IFI44L*, *IFI44*, *CXCL9*, *CXCL10*, *RAD21*, *YY1*, *GYPA*, *GYPB*). Данные гены вовлечены в процессы иммунного ответа, опухолеобразования, регуляции апоптоза, клеточного цикла ангиогенеза, и могут рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической мишени при лечении ПЭ. Тем не менее, необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, для подтверждения данных выводов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект №18-44-700007).

Список литературы:

1. Aienza J.M. Suppression of RAD21 gene expression decreases cell growth and enhances cytotoxicity of etoposide and bleomycin in human breast cancer cells/ R.B. Roth, C. Rosette, K.J. Smylie, S. Kammerer, J. Rehbock, J. Ekblom, M.F.Denissenko// Mol. Cancer Ther.- 2005.- Vol. 4(3).- P. 361-368

2. Chatterjee P. Do double-stranded RNA receptors play a role in preeclampsia?/ P.Chatterjee, L.E.Weaver, V.L.Chiasson, K.J.Young, B.M. Mitchell // Placenta.- 2011.- Vol. 32.- P. 201-205
3. Chia-Hao Chin. CytoHubba: identifying hub objects and sub-networks from complex interactome/ Chia-Hao Chin, Shu-Hwa Chen, Hsin-Hung Wu, Chin-Wen Ho, Ming-Tat // BMC Syst. Biol.- 2014.- Vol. 8 (Suppl 4): S11
4. Darakhshan S. CXCL9/CXCL10 angiostasis CXC-chemokines in parallel with the CXCL12 as an angiogenesis CXC-chemokine are variously expressed in preeclamptic-women and their neonates/ S.Darakhshan, G.Hassanshahi, Z.Mofidifar, B.Soltani, M.Karimabad // Pregnancy Hypertens.- 2019.- P.36-42
5. DAVID [Электронный ресурс]: DAVID Bioinformatics Resources 6.8: электрон. база. - URL: <https://david.ncifcrf.gov/> (дата обращения: 12.03.2020)
6. Fagerberg L. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics/ L.Fagerberg, B.M. Hallström, P. Oksvold, C. Kampf et al. // Mol. Cell Proteomics.- 2014.- Vol. 13(2).- P. 397-406
7. Fu-Ju Tian. The YY1/MMP2 axis promotes trophoblast invasion at the maternal–fetal interface/ Fu-Ju Tian, Yan-Xiang Cheng, Xiao-Cui Li, Fa Wang, Chuan-Mei Qin, Xiao-Ling Ma, Jing Yang// J.Pathol.- 2016.- Vol.239(1).- P. 36–47
8. Min Lin. The identification of the key genes and pathways in septic shock using an integrated bioinformatics analysis/ Min Lin, Wei Lin, Jianxin Chen // Int. J. Clin. Exp. Med. - 2019. - Vol. 12(10).-P. 12102-12112
9. NCBI [Электронный ресурс]: GeneExpressionOmnibus: электрон. база. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/> (дата обращения: 12.03.2020)
10. Padella A. Novel and Rare Fusion Transcripts Involving Transcription Factors and Tumor Suppressor Genes in Acute Myeloid Leukemia/ A. Padella, G. Simonetti // Cancers.- 2019.- Vol. 11(12).- P. 1951-1952
- 11.STRING [Электронный ресурс]: STRING: электрон. база. - URL: <https://string-db.org/> (дата обращения: 12.03.2020)
12. Van S.M. The chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG4) regulates human trophoblast function/ S.M. Van, C. Cuman, A.Winship, E.Menkhurst, E.Dimitriadis // Placenta. - 2013. - Vol. 34(10).- P. 907-912

УДК 61:612.01

Байкенова М.Б., Гетте И.Ф., Данилова И.Г.
ЛОКАЛИЗАЦИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ИНСУЛИНОПОЗИТИВНЫХ
КЛЕТОК В ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ

Кафедра медицинской биохимии и биофизики
Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.
Ельцина
Екатеринбург, Российская Федерация