СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра медицинской и биологической кибернетики

Дипломная работа

БИОИНФОРМАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ АССОЦИАЦИИ ШИЗОФРЕНИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Выполнил: студент 6 курса, группы 4307
Смирнов Дмитрий Васильевич

Научный руководитель: профессор, д.м.н.
Часовских Наталия Юрьевна

Томск, 2019

Актуальность исследования

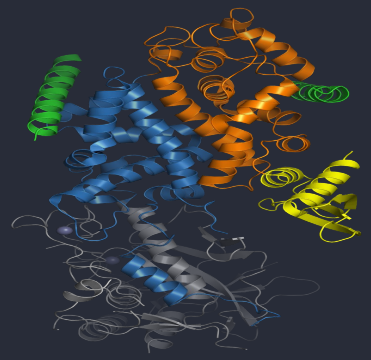
Мультифакториальные заболевания

«Внешняя среда»

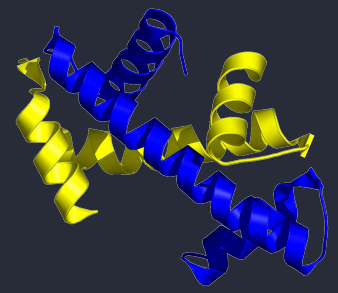
Генетическая предрасположенность

Генетическая предрасположенность мультифакториальных заболеваний

SNP



miRNA



Гистоны

Метилирование ДНК

Распространенность шизофрении и болезни Альцгеймера

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), за последние 10 лет частота встречаемости пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера, увеличилась с 0,38 % до 0,44 %, а шизофренией с 0,4% до 0,7% (4—7 случаев на 1000 человек, по различным группам мирового населения).

Коморбидность шизофрении и болезни Альцгеймера

«Шизофрения и риск деменции: мета-анализ»
(«Schizophrenia and risk of dementia: a meta-analysis study», L. Cai и J. Huang, 2018):

6 исследований, 5 063 316 людей, из которых 206 694 случая деменции.

Результат: пациенты с шизофренией имеют повышенный риск развития деменции, особенно люди пожилого возраста.

Цель исследования

Выявить молекулярно–генетические механизмы совместного развития шизофрении и болезни Альцгеймера на основе биоинформационного анализа.

Задачи исследования:

1. Определить группы генов, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера и оценить наличие общих генов.
2. Оценить наличие генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера, сцепленных с полом.
3. Провести анализ обогащения исследуемыми генами сигнальных и метаболических путей.
4. Провести функциональный анализ генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера.

Задачи исследования:

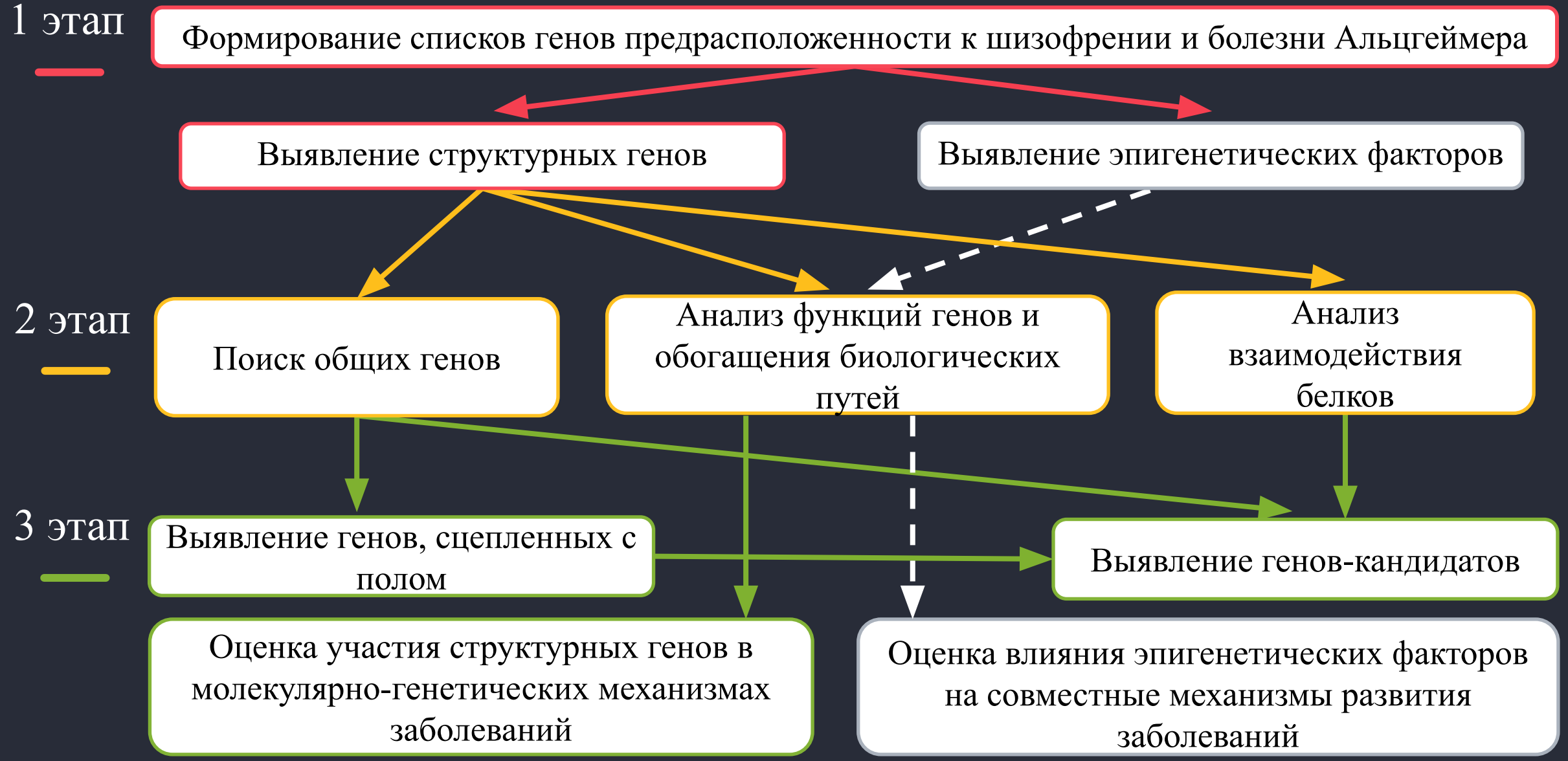
5. Оценить влияние эпигенетических факторов на совместные механизмы развития шизофрении и болезни Альцгеймера.

6. Сформировать и проанализировать сеть белок–белковых взаимодействий продуктов генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера.

7. Охарактеризовать вовлеченность молекулярно–генетических факторов совместного развития исследуемых заболеваний в реализацию биологических эффектов внутри- и межклеточных процессов.

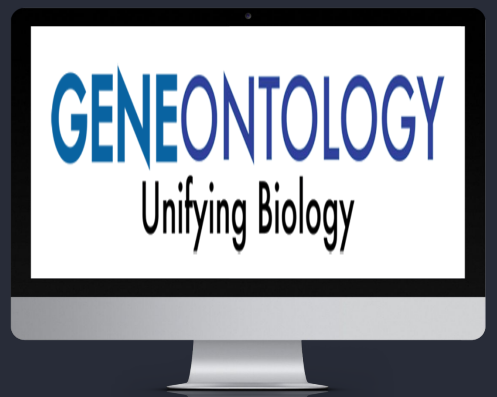
Материал и методы

Дизайн исследования



Базы данных

GWAS (DNA microarray) + данные мета-анализов локальных клинические исследования (ПЦР)



Результаты и обсуждение

Гены предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера

2406 кодирующих генов, ассоциированных с шизофренией

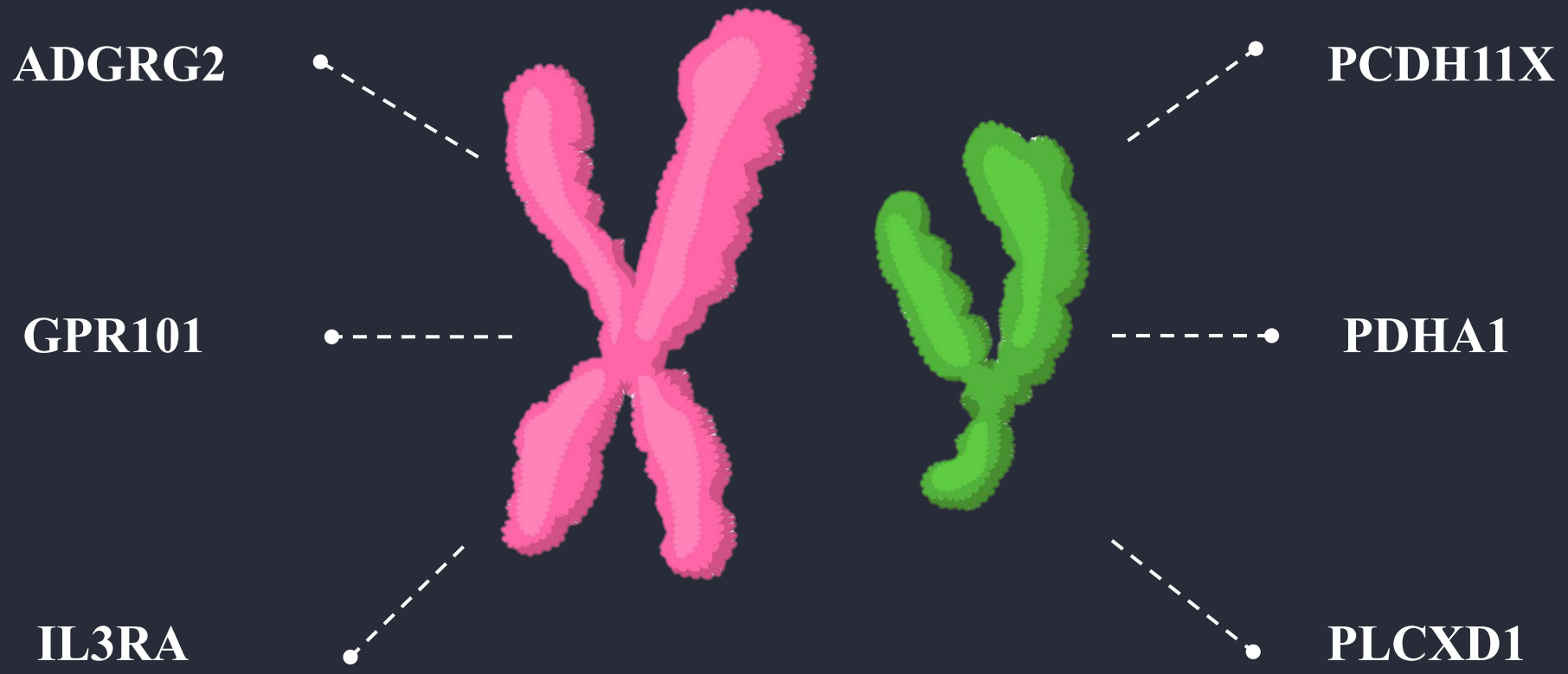
1297 кодирующих генов предрасположенности к болезни Альцгеймера

617 общих генов

496 псевдогенов и **1736** РНК-генов, ассоциированных с шизофренией

231 псевдоген и **908** РНК-генов, ассоциированных с болезнью Альцгеймера

Гены, сцепленные с полом



Эпигенетические факторы

Псевдогены

CHCHD2P9

GGTA2P

HSP90AA2P

РНК-гены

DLEU1

H19

MSH5-SAPCD1

PVT1

RNY3

TERC

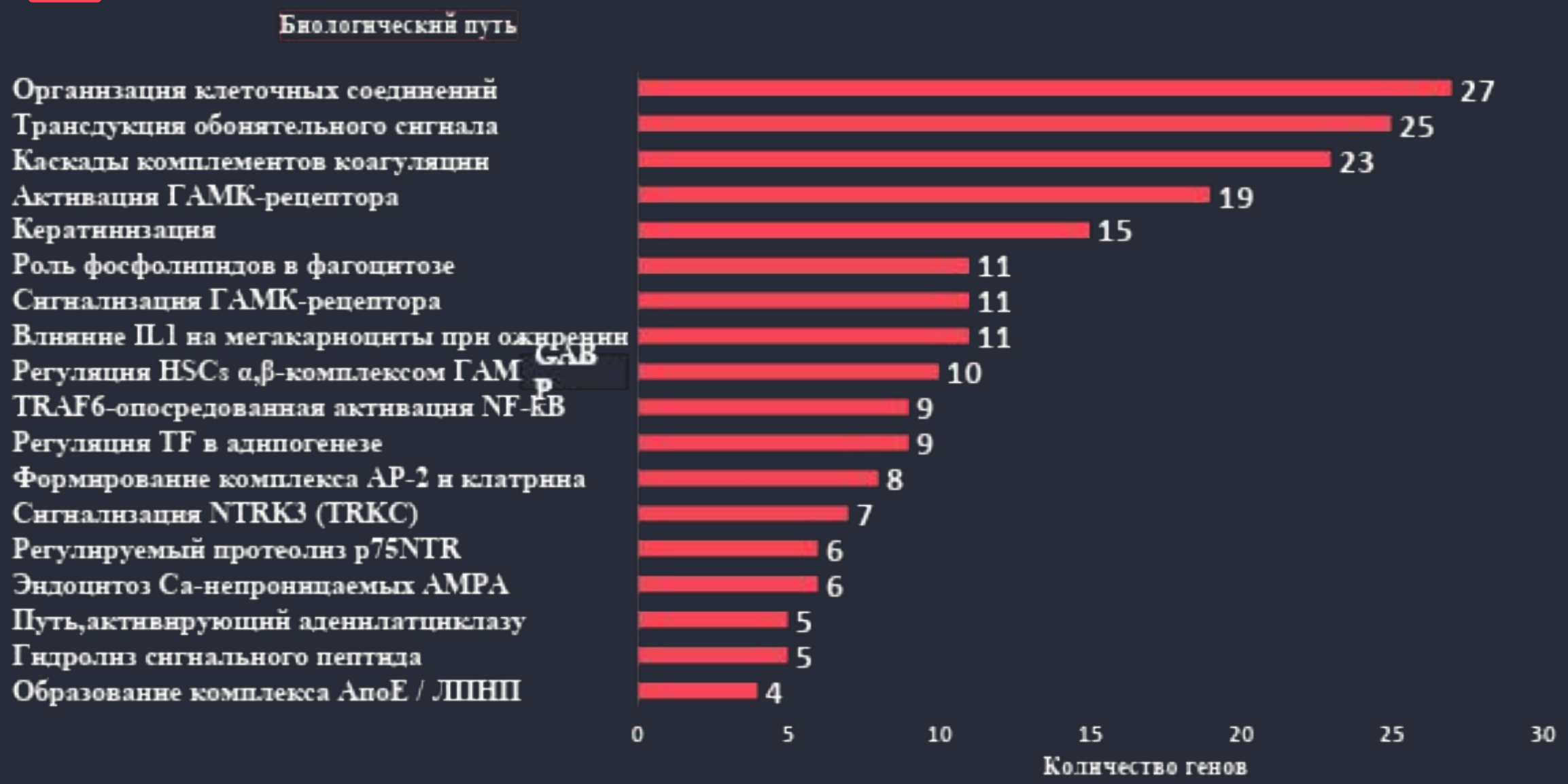
TSNAX-DISC1

MIR129-2

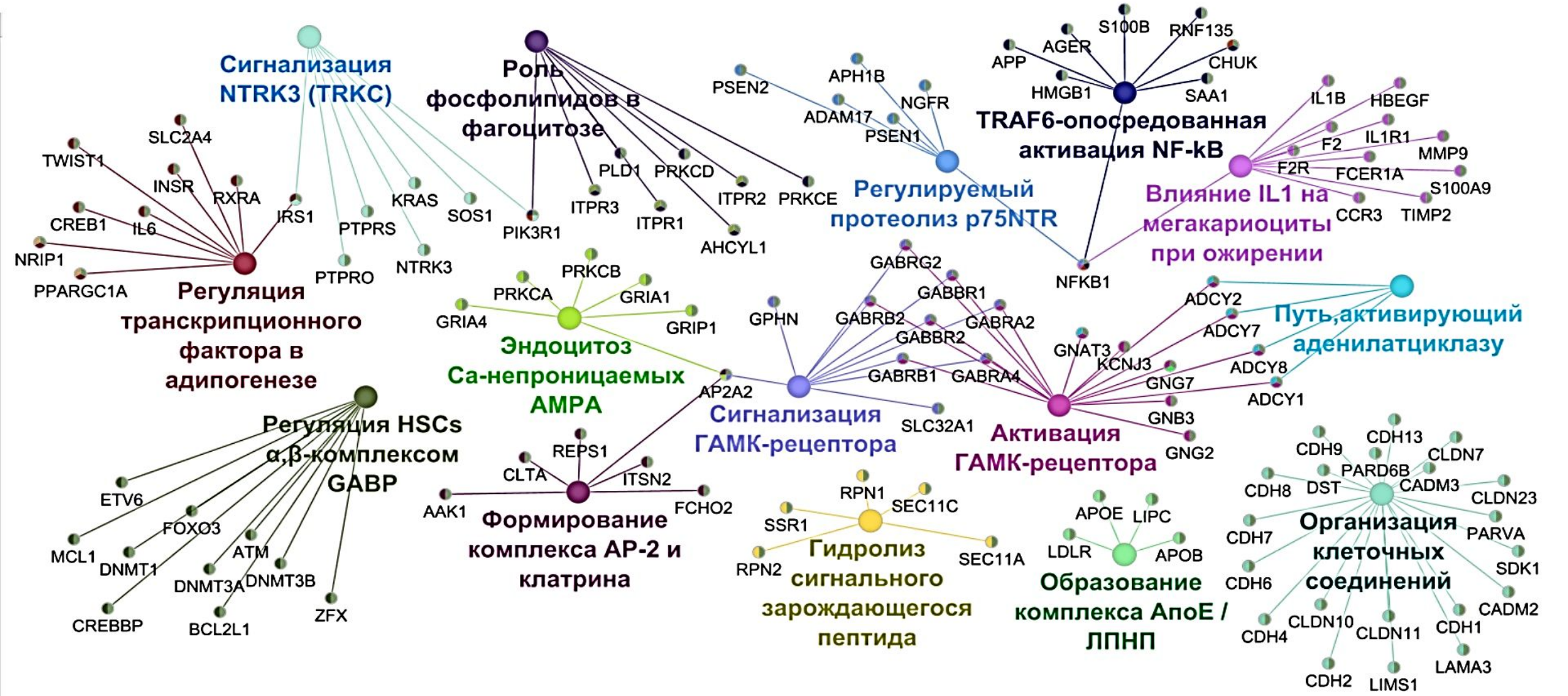
LINC00461

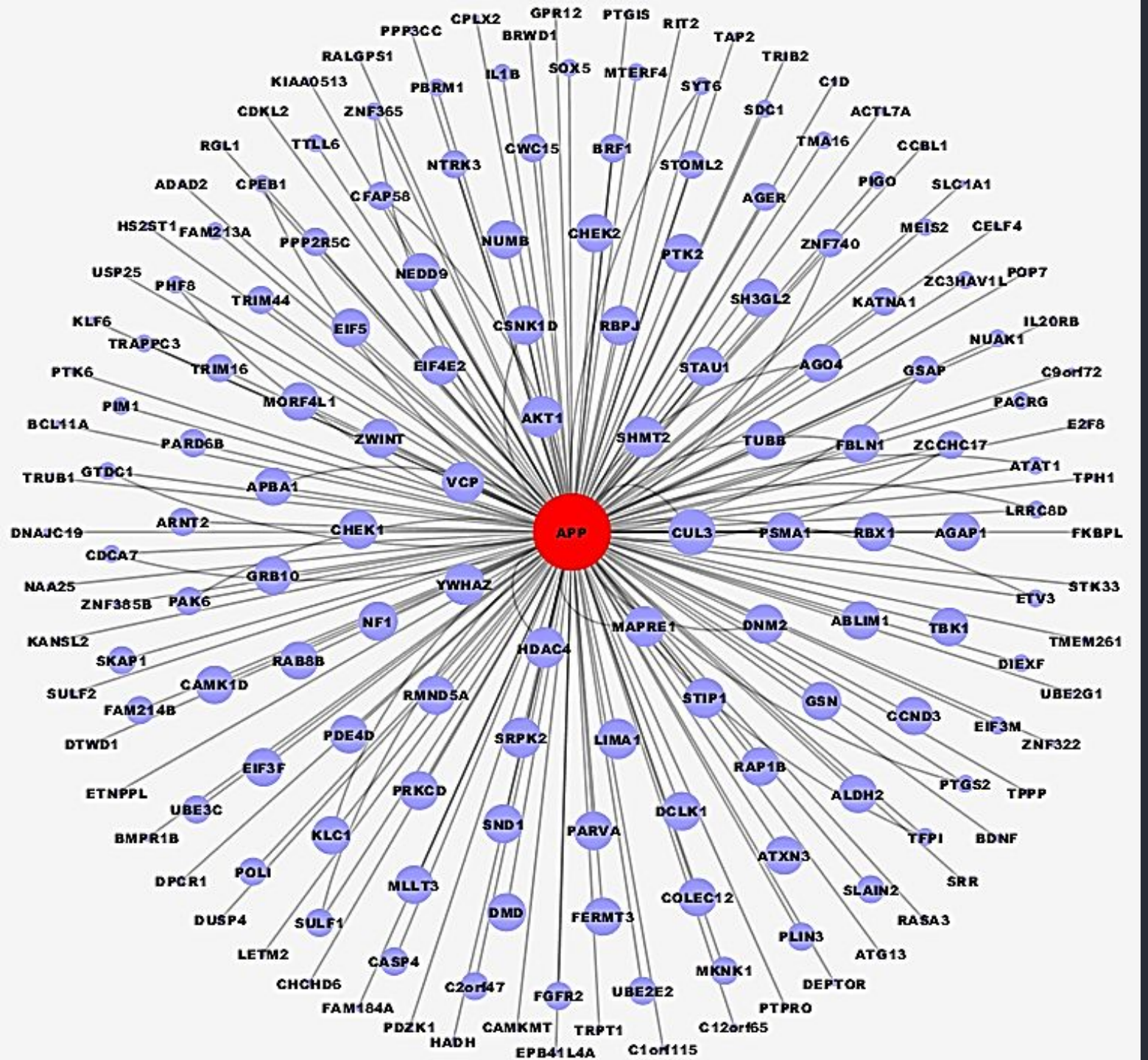
Результаты функционального анализа

Результаты анализа обогащения биологических путей



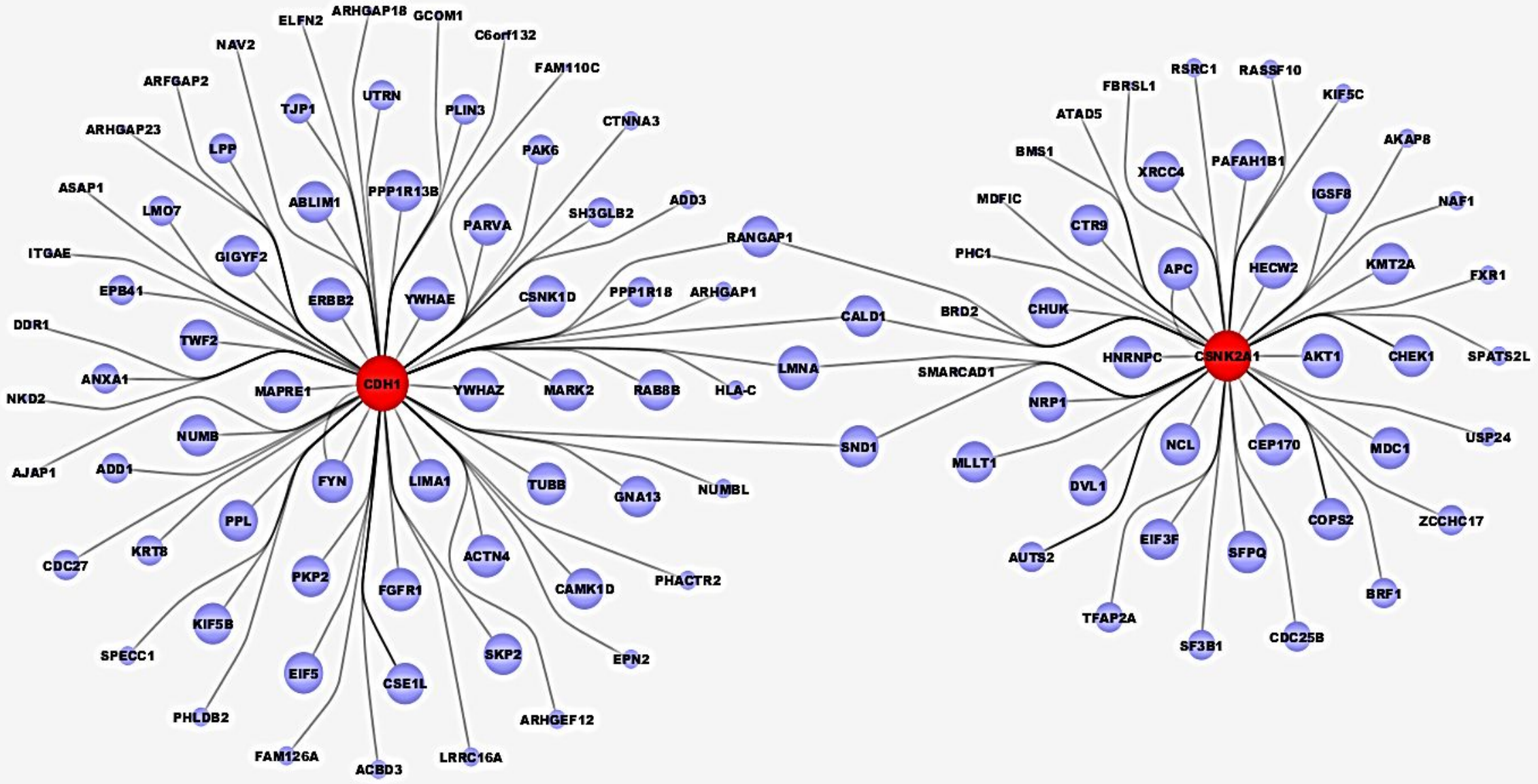
Сеть общих биологических путей с генами предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера



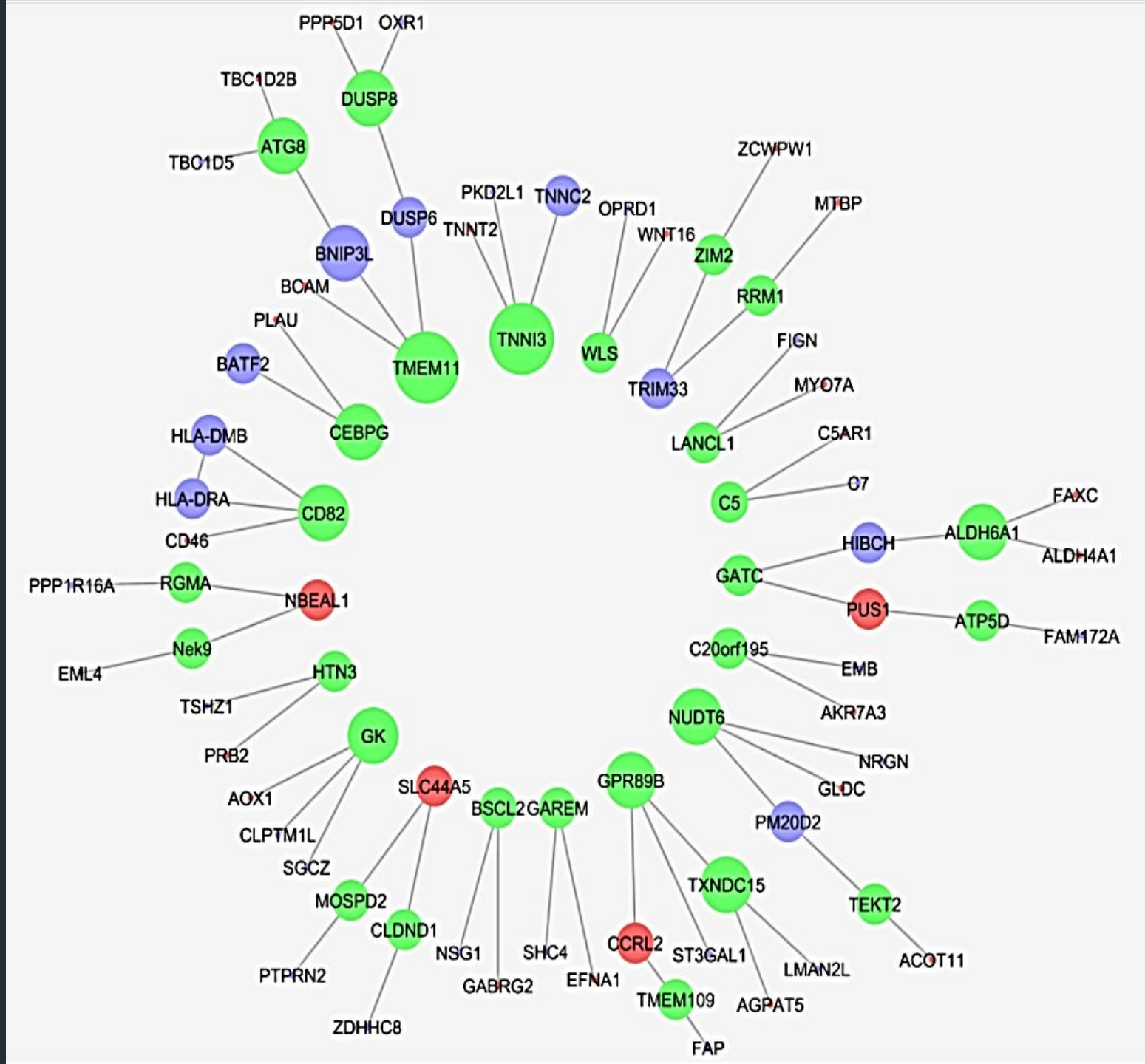


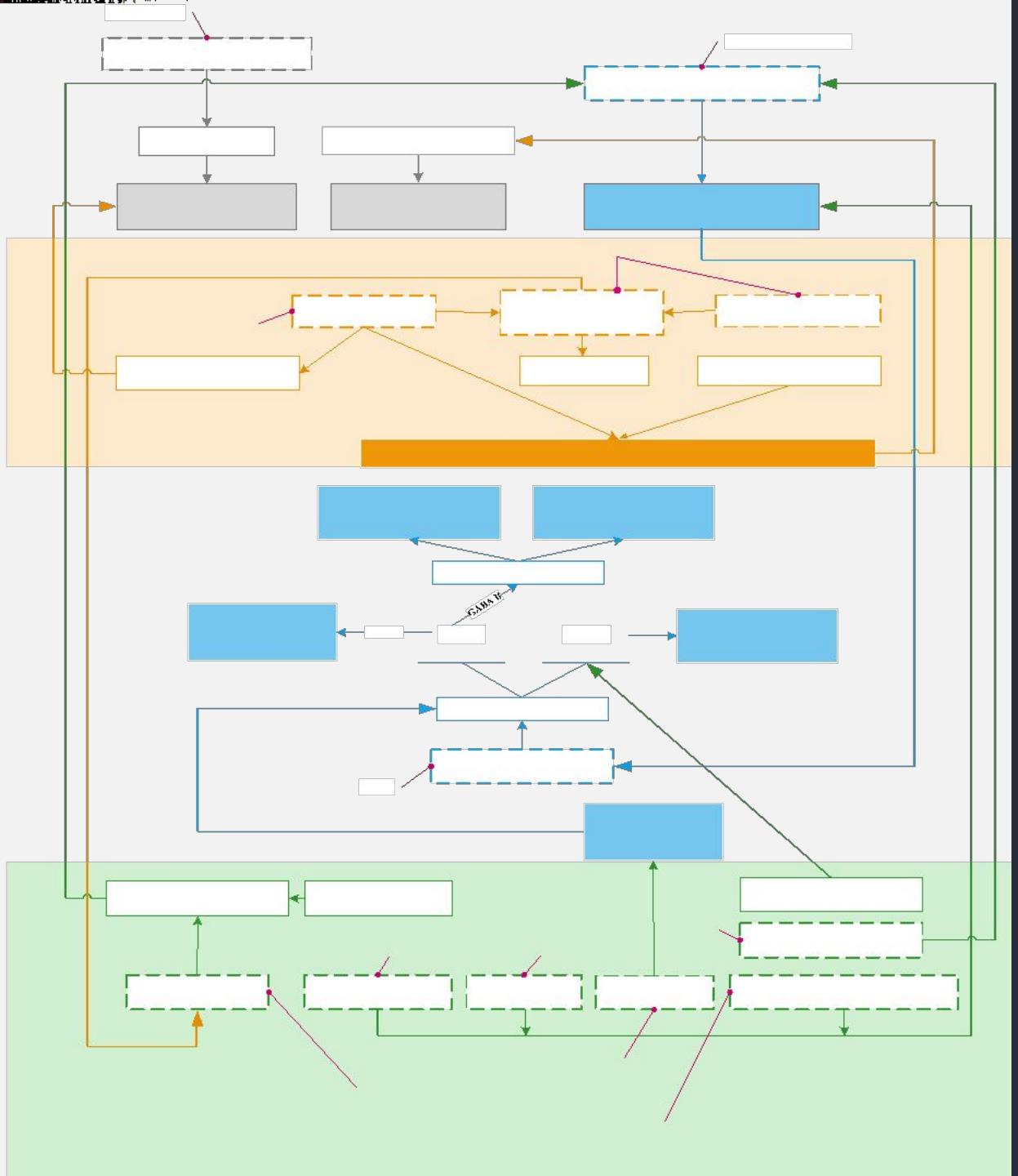
Сеть взаимодействий APP, ассоциированного с болезнью Альцгеймера, с белками генов предрасположенности к шизофрении (узлы синего цвета)

Сеть взаимодействий CDH1 и CSNK2A1 с белками генов предрасположенности к шизофрении (узлы синего цвета) и болезни Альцгеймера (узлы красного цвета)



Сеть взаимодействий белков генов предрасположенности к шизофрении (узлы синего цвета) и болезни Альцгеймера (узлы красного цвета) с белками генов-кандидатов (узлы зеленого цвета)

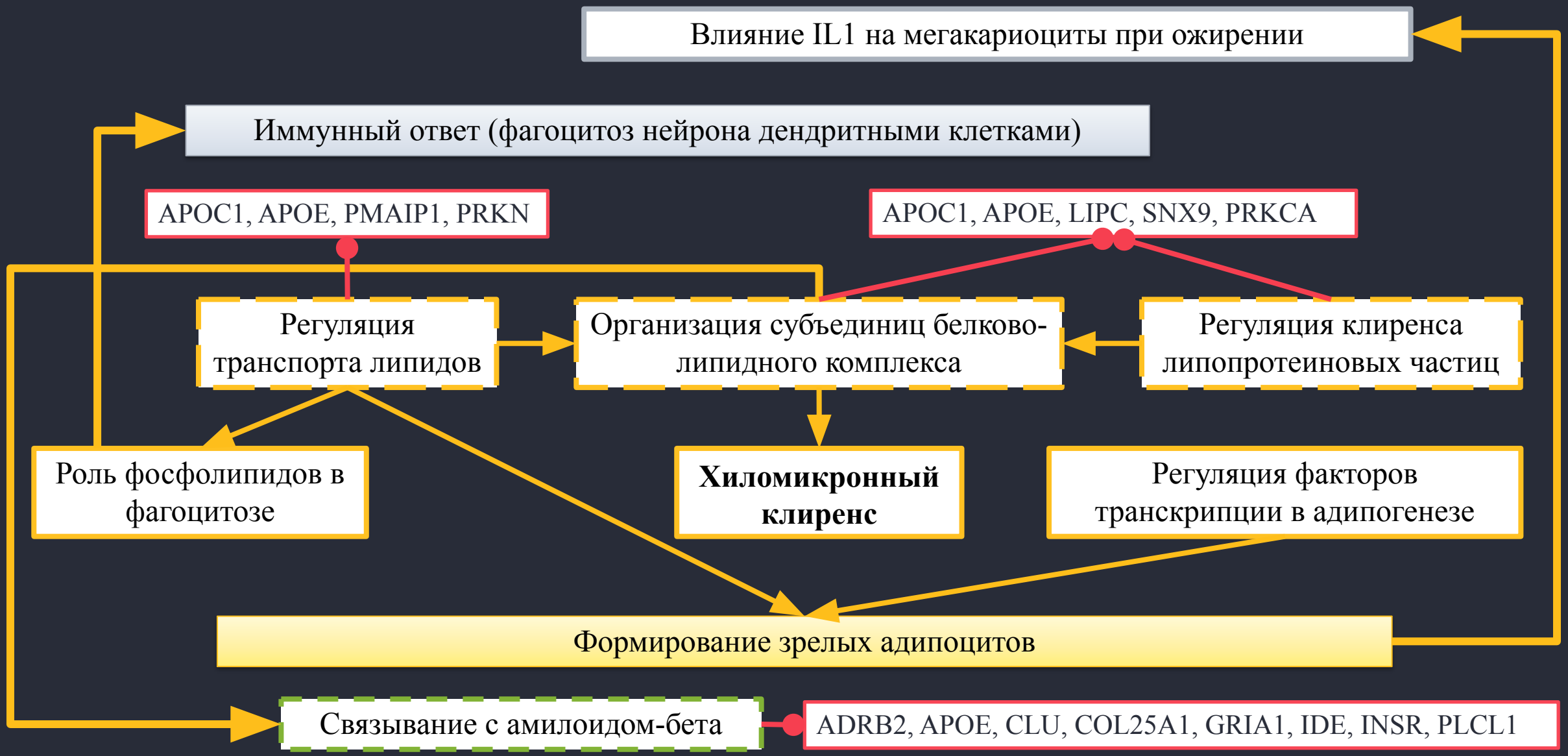




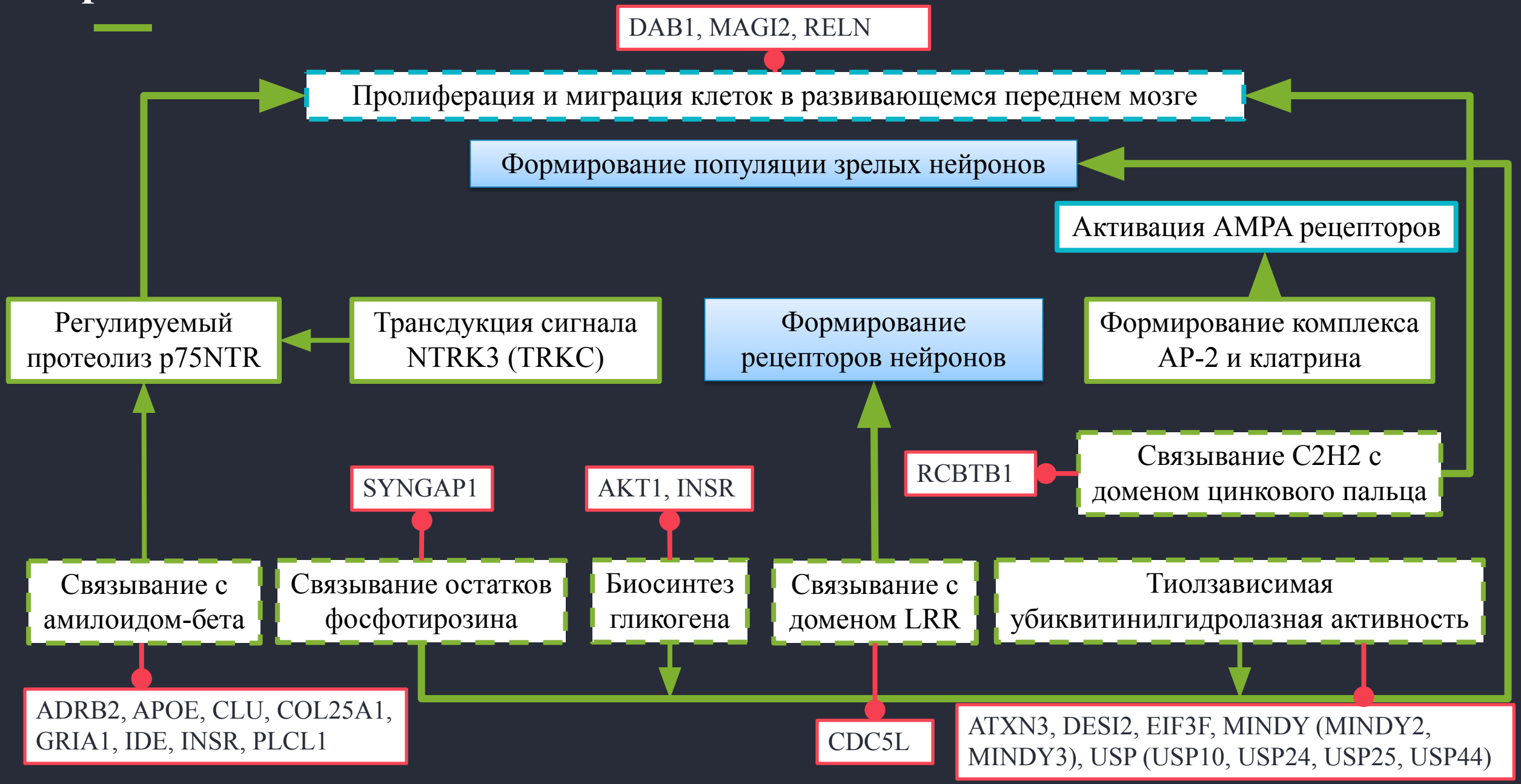
Результаты биоинформационного исследования

- Обмен липидов
- Обмен белков
- Другие внутри- и межклеточные процессы
- Процессы нейротрансмиссии

Процессы обмена липидов



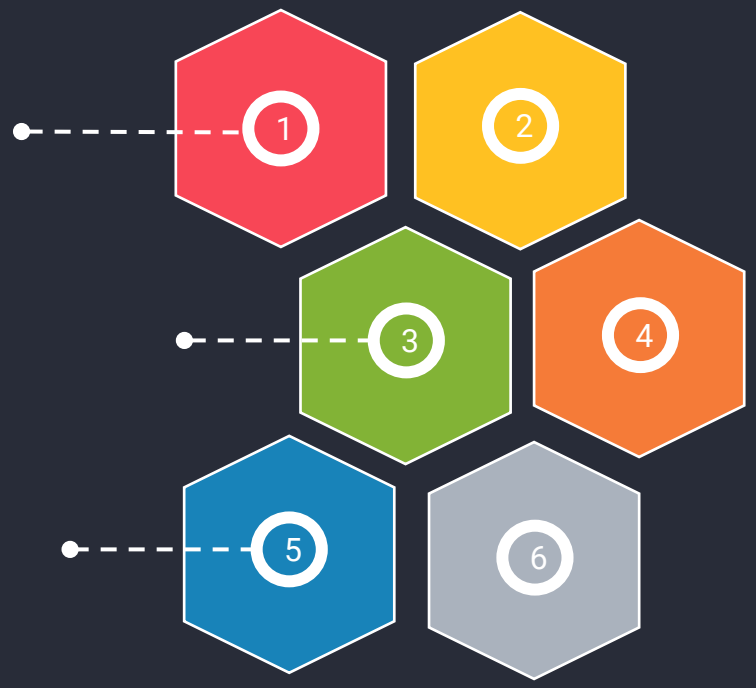
Процессы обмена белков



Другие внутри- и межклеточные процессы

Процессы нейротрансмиссии

Выводы



1. В сформированных группах генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера выявлено 617 общих генов, кодирующих белок, 3 псевдогена (CHCHD2P9, GGTA2P, HSP90AA2P) и 9 РНК-генов (DLEU1, H19, MSH5-SAPCD1, PVT1, RNY3, TERC, TSNAX-DISC1, MIR129-2, LINC00461).

2. Идентифицировано 6 генов (ADGRG2, GPR101, IL3RA, PCDH11X, PDHA1, PLCXD1) предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера, сцепленных с половыми хромосомами.

3. Выявлено 36 общих функций генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера, среди которых функции, связанные с организацией и регуляцией обмена белково-липидного комплекса, поглощением нейромедиатора синаптическими везикулами, биосинтезом гликогена, пролиферацией и миграцией клеток в развивающейся коре головного мозга, а также с активацией и дифференцировкой иммунокомпетентных дендритных клеток.

4. Выявлено 18 общих биологических путей, среди которых сигнальные и метаболические пути, связанные с активацией и сигнализацией ГАМК-рецепторов, активацией аденилатциклазы, эндоцитозом Са-непроницаемых AMPA, регуляцией TF в адипогенезе, образованием комплекса АпоЕ/ЛНП, ролью фосфолипидов в фагоцитозе, гидролизом сигнальных пептидов, формированием комплекса AP-2 и клатрина, регулируемым протеолизом p75N, сигнализацией NTRK3 (TRKC), влиянием IL1 на мегакариоциты, TRAF6-опосредованной активацией NF-kB и регуляцией HSCs α, β-комплексом GABP.

5

Идентифицированные 3 псевдогена (CHCHD2P9, GGTA2P, HSP90AA2P) и 9 РНК-генов (DLEU1, H19, MSH5-SAPCD1, PVT1, RNY3, TERC, TSNAX-DISC1, MIR129-2, LINC00461) ассоциированы как с шизофренией, так и с болезнью Альцгеймера и предположительно вовлечены в обмен белков, процессы функционирования внутри- и межклеточной сигнализации, а также онкогенез и канцерогенез путем регуляции экспрессии структурных генов предрасположенности к исследуемым заболеваниям.

6

Анализ сети белок-белковых взаимодействий продуктов генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера выявил 31 ген-кандидат, среди которых 3 гена (APP, CDH1 и CSNK2A1), ассоциированных с болезнью Альцгеймера, непосредственно связаны с генами предрасположенности к шизофрении. Из 28 кандидатов - ближайших соседей для генов предрасположенности к исследуемым заболеваниям 8 генов (ALDH6A1, ATG8, CD82, DUSP8, GK, NUDT6, TMEM11, TNNI3) с высоким плейотропным эффектом могут потенциально участвовать в механизмах ассоциации шизофрении и болезни Альцгеймера.

7

Выявленные молекулярно–генетические факторы ассоциации шизофрении и болезни Альцгеймера вовлечены в процессы обмена липидов, белков и регуляции функций клеток нервной системы.

Апробация результатов работы

Смирнов, Д. В. Функциональный анализ генов, ассоциированных с шизофренией и болезнью Альцгеймера / Д. В. Смирнов, А. Ю. Гречишникова, Н. Ю. Часовских // Актуальные проблемы медико-биологических дисциплин: сб. науч. тр. IV Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых, аспирантов, студентов / под ред. Л. В. Матвеевой. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та, 2019. – С. 156.

Смирнов, Д. В. Функциональный анализ генов предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера / Д. В. Смирнов, А. Ю. Гречишникова, Н. Ю. Часовских /Актуальные вопросы медицинской науки: 3-ей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященная 75-летию Ярославского государственного медицинского университета.— Ярославль, издательство «Аверс ПЛЮС», 2019. – С. 107.

Гречишникова, А. Ю. Функциональный анализ генов предрасположенности к болезни Альцгеймера / А. Ю. Гречишникова, Д. В. Смирнов, Н. Ю. Часовских // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VOLGAMEDSCIENCE»: материалы конференции. – Н. Новгород: Издательство ПИМУ, 2019. – С. 410 - 412.

Смирнов, Д. В. Анализ обогащения биологических путей генами предрасположенности к шизофрении и болезни Альцгеймера / Д. В. Смирнов, А. Ю. Гречишникова, Н. Ю. Часовских // FORCIPE. – 2019. – Т. 2. – С. 577.

Спасибо за внимание!!