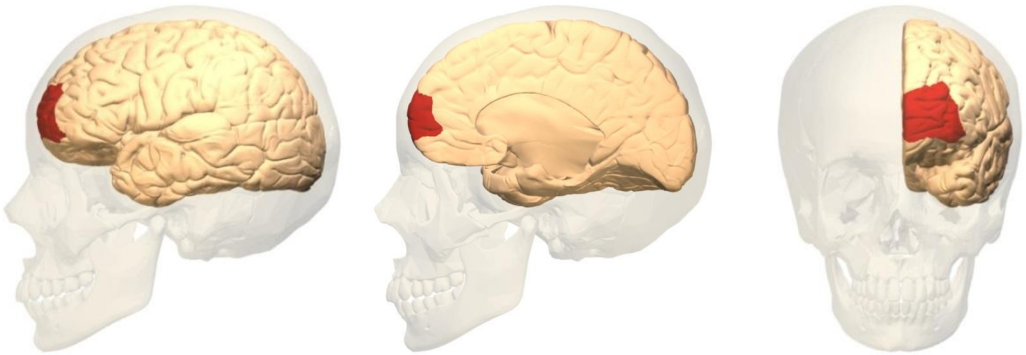
Анализ экспрессии генов в изучении асимметрии фронтополярной коры головного мозга человека

Ирина Долина

НИЦ «Курчатовский институт»

Лаборатория геномики и биоинформатики

10 зона Бродмана



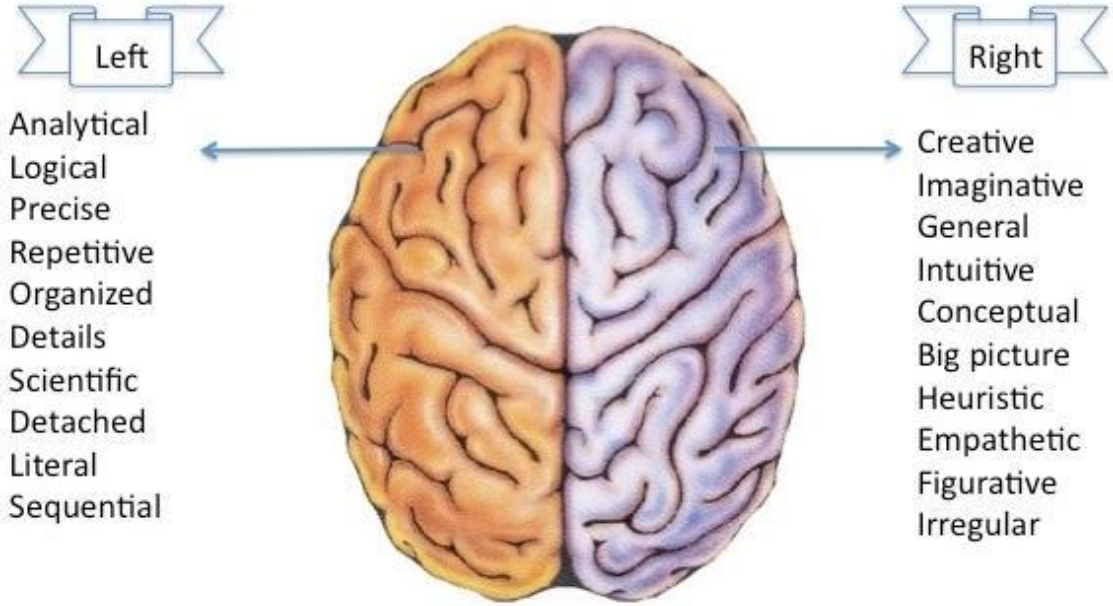
Передняя часть префронтальной коры

Высшие когнитивные функции:

- **планирование**
- **вызов воспоминаний**
- **принятие решений**
- **установление логических связей между явлениями**

Асимметрия/латерализация

Асимметрия полушарий



Латерализа-ция функций мозга

10 зона Бродмана: более быстрый рост правой области в антропогенезе и онтогенезе

Сравнение BA10R и BA10L

Методы

1 Получение образцов — **Постмортальные образцы тканей двух областей коры (BA10L и BA10R) 14 доноров (правши, от 20 до 59 лет)***

2 Экстракция РНК — **Реагент Trizol**

3 Приготовление библиотек — **mRNA-Seq Sample Prep Kit (Illumina)**

4 Секвенирование — **Illumina HiSeq1500**

5 Анализ данных

Картирование: программа TopHat

Анализ дифэкспрессии: программа Cufflinks (пакет Cuffdiff)

Анализ категорий генной онтологии: программа DAVID 6.8

*Получены с использованием ресурсов трёх организаций: партнерский Институт вычислительной биологии Китайской академии наук, Институт эволюционной антропологии Общества Макса Планка, NIH NeuroBioBank

Результаты:

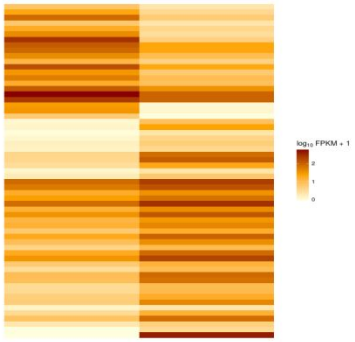
1 **Статистика картирования:**

18-30 млн чтений на образец
Доля картированных чтений: ≥ 90%

2 **Дифференциальная экспрессия:**

При сравнении BA10L и BA10R
был найден 61 дифференциально экспрессированный ген

BA10L
21 up-regulated genes



BA10R
40 up-regulated genes

Экспрессия генов повышена в BA10R по отношению к BA10L

BA10L
Экспрессия белок-кодирующих и не кодирующих генов на одном уровне

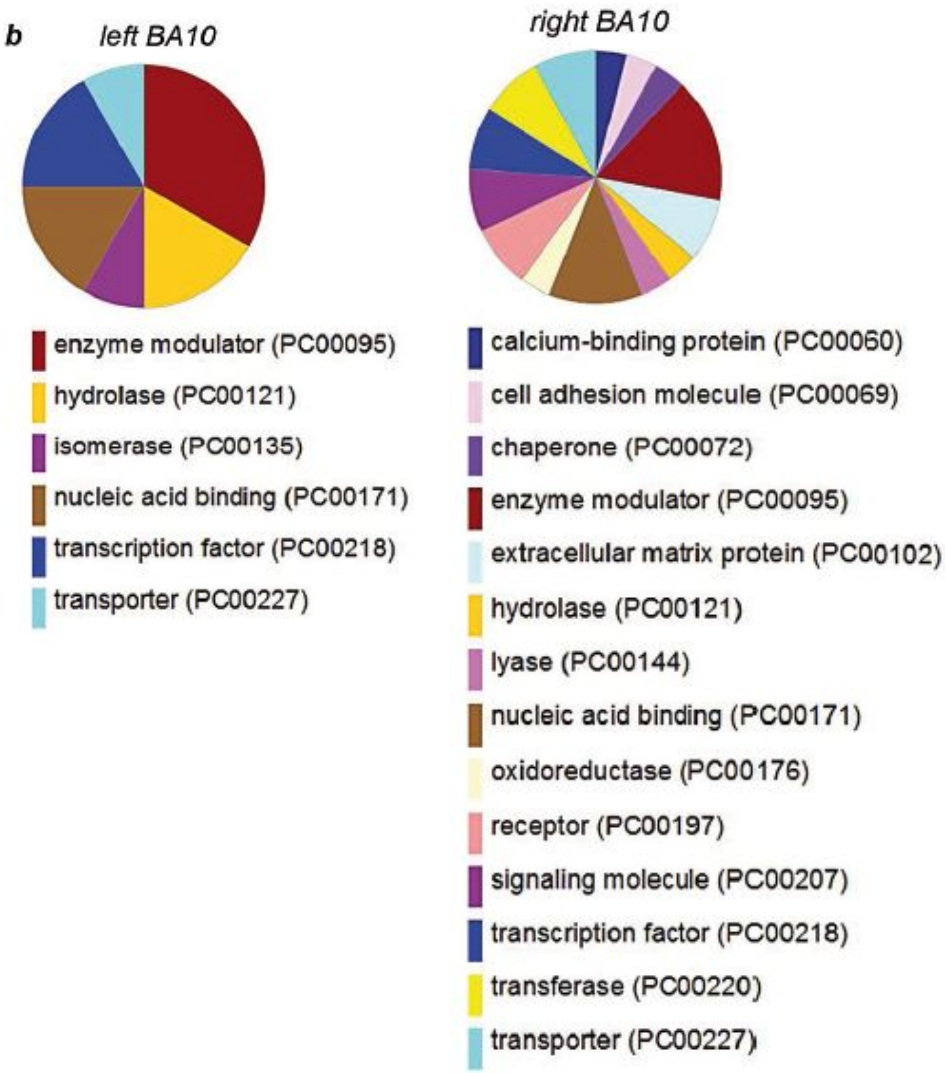
BA10R
В основном экспрессируются белок-кодирующие гены

! КАК КАЧЕСТВЕННЫЕ, ТАК И КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ BA10L И BA10R !

Результаты

3 Анализ категорий генной онтологии

Сравнение результатов ГО анализа для генов с повышенной экспрессией в BA10L и BA10R: асимметрия в классах белков

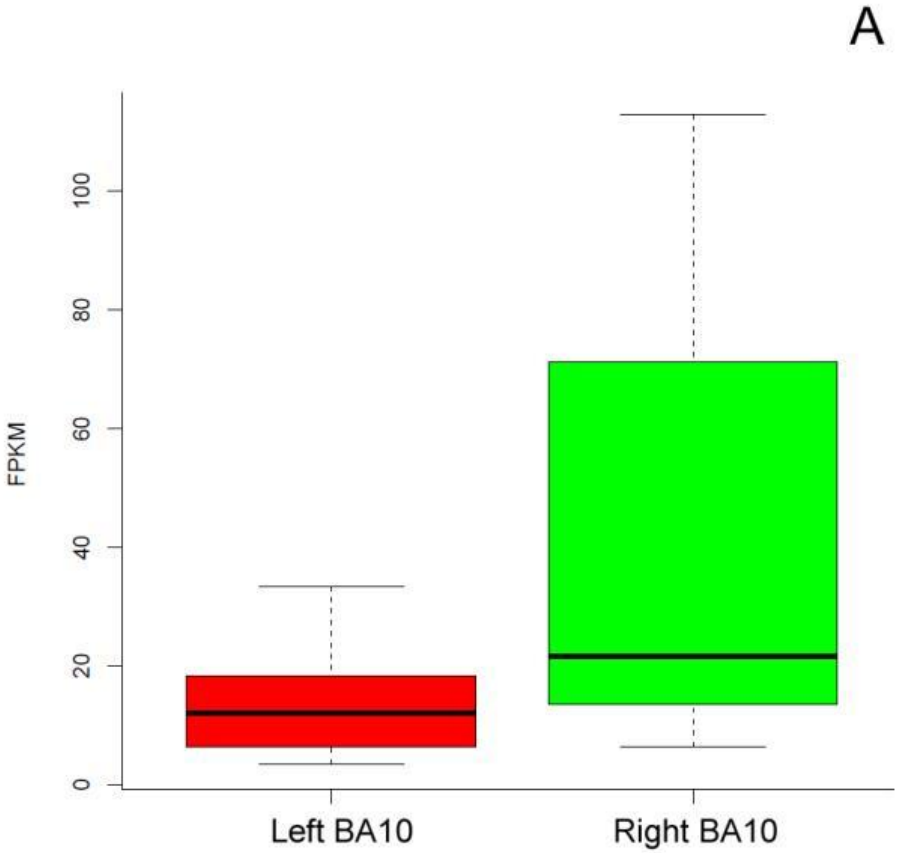


Результаты

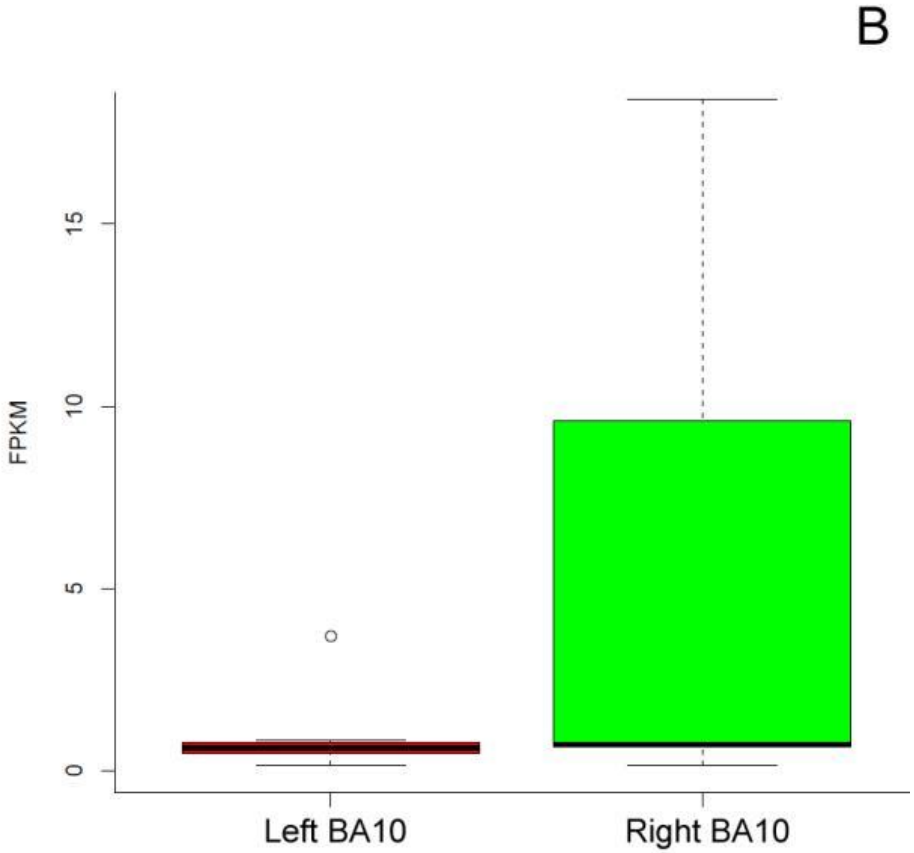
4

Примеры относительного повышения экспрессии в BA10R по сравнению с BA10L

C-FOS



NPAS4



Результаты

5 Мы обнаружили 30 генов, активность котор
нарушается при психических расстройств
(биполярное расстройство,
аутизм,
болезнь Альцгеймера,
болезнь Паркинсона,
синдром дефицита внимания и
гиперактивности)

Активность 24 из 30 генов нарушается при **шизофрении**

15 генов связаны с другими функциями, включая не психические расстройства мозга (глиома, моторная атаксия и т.д.)

Заключение

При сравнении правой и левой ФПК мы обнаружили 61 дифференциально экспрессирующийся ген. Дифференциальная экспрессия выражается не только в количестве генов, но и в их специализации.

Результаты исследования могут иметь клиническое значение, поскольку функционирование половины обнаруженных генов с латерализацией экспрессии в ФПК нарушено при психических расстройствах, в первую очередь, при шизофрении.

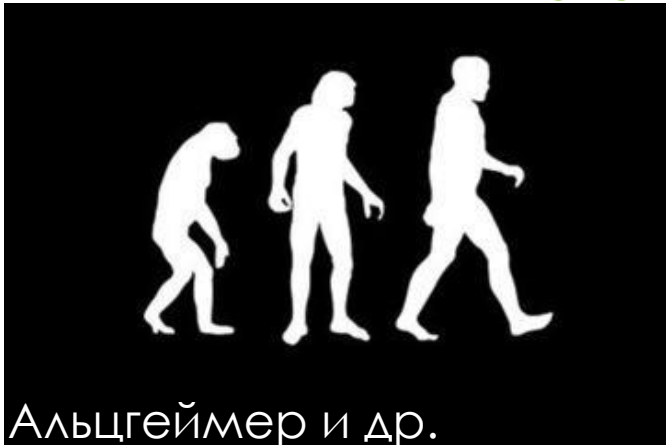
Спасибо за внимание!

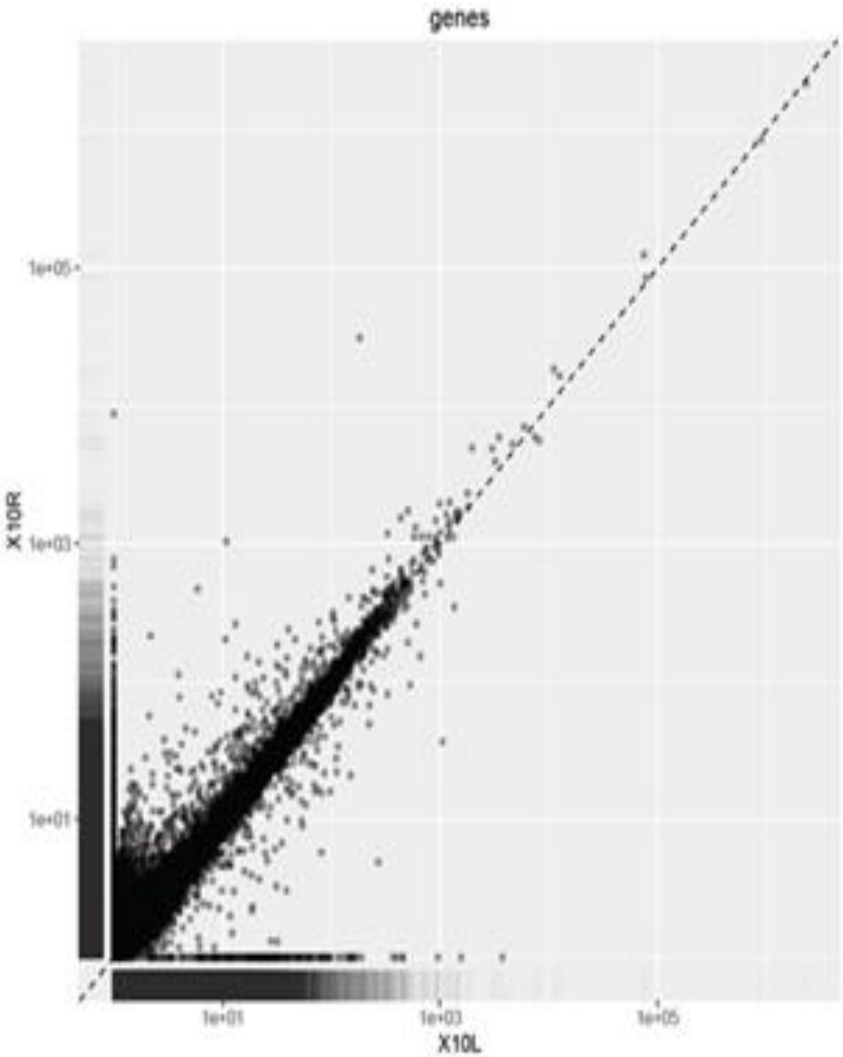
1

10 Brodmann area –
сознание –
выбор из множества
вариантов

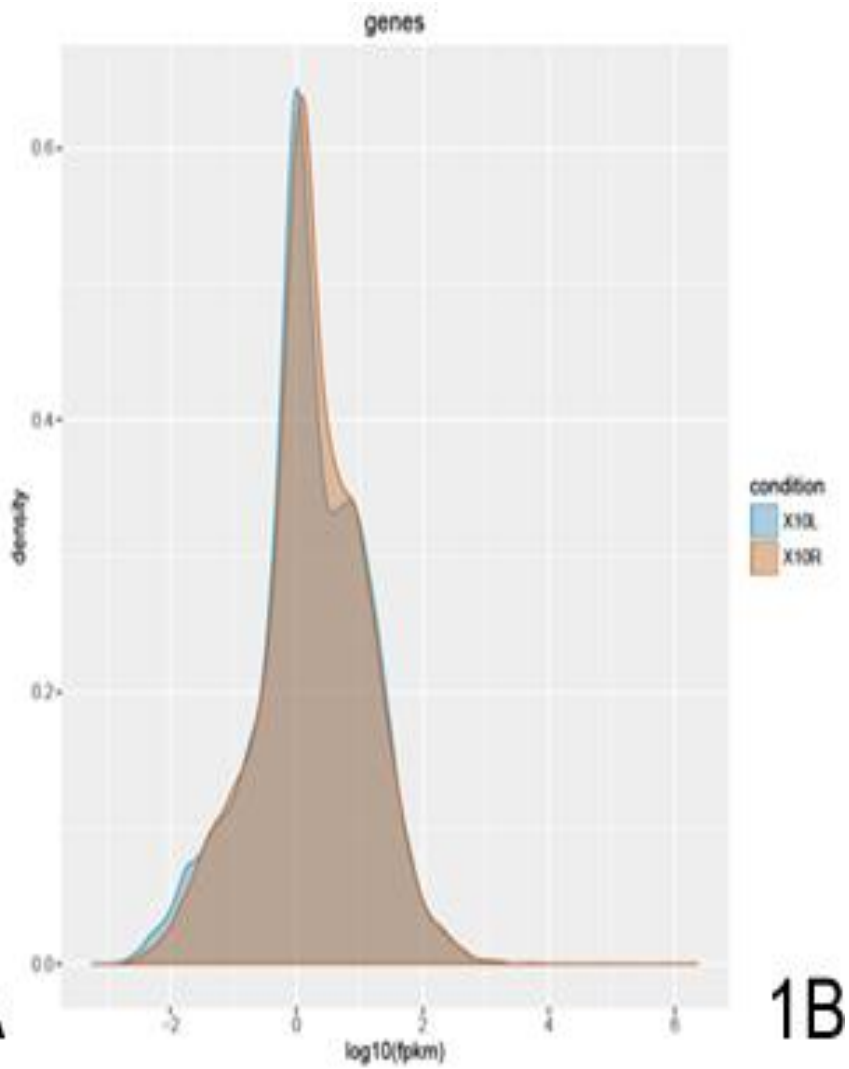
2

Эволюция приматов
– три организма
– человек, шимпанзе,
макака

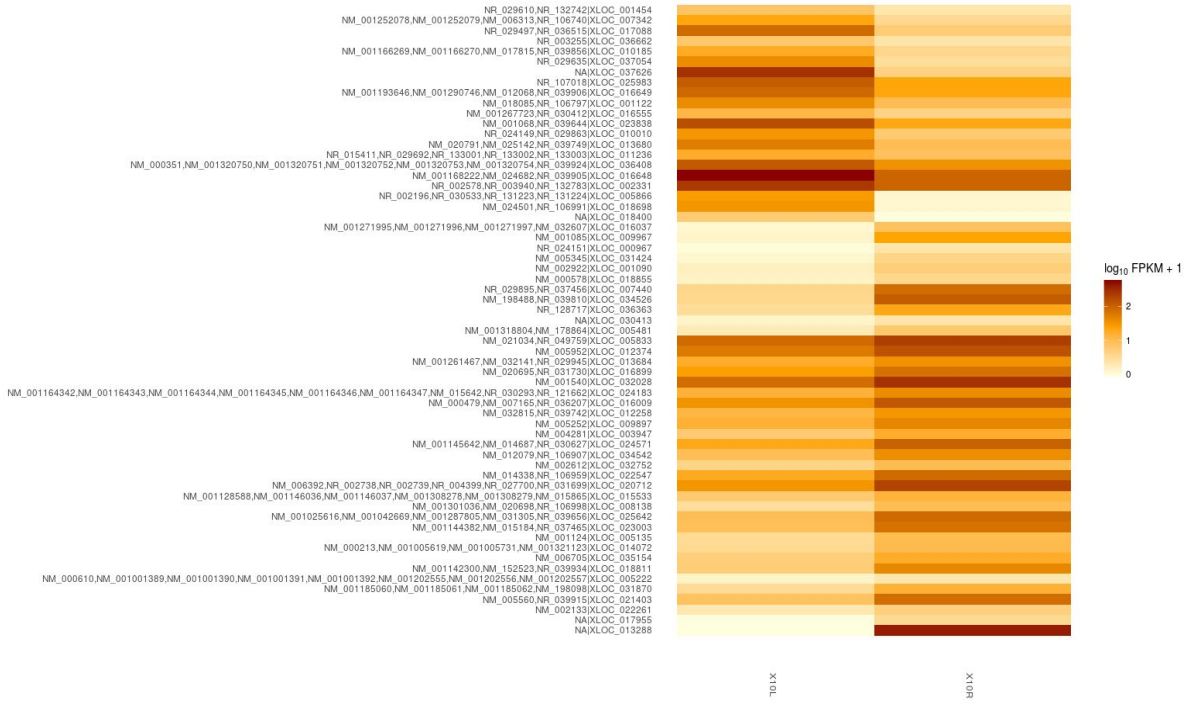



genes
X10R
X10L
1e+01
1e+03
1e+05

1A

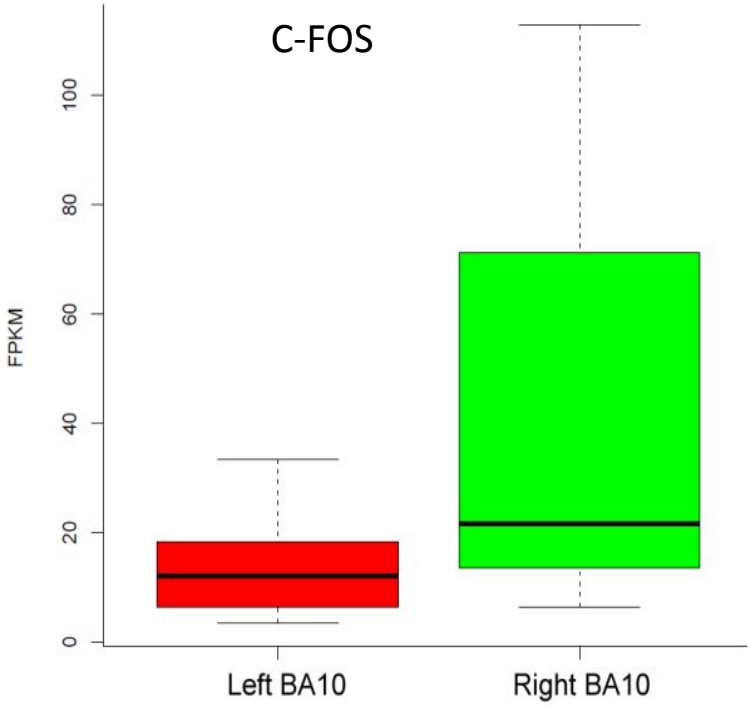

genes
density
log10(fpkm)
condition
X10L
X10R

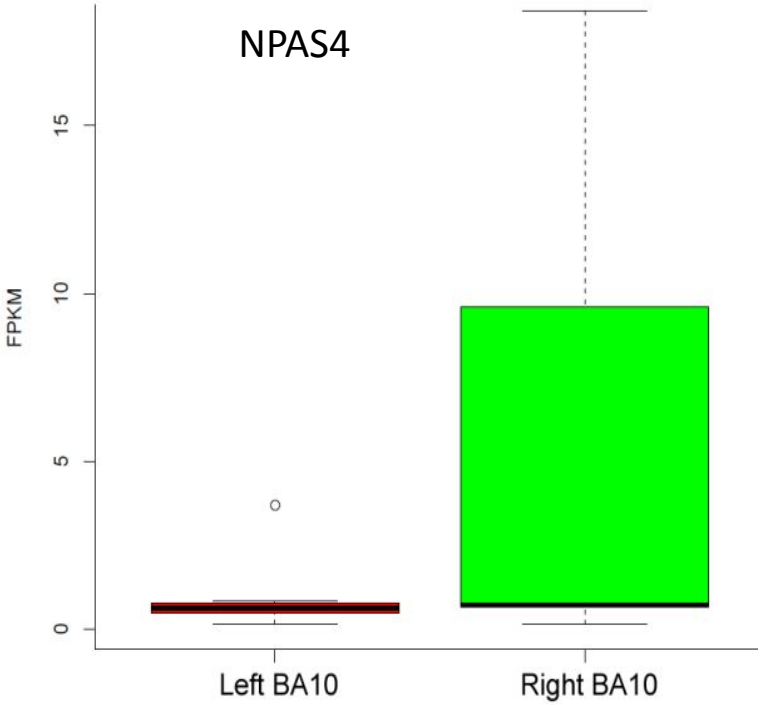
1B


NR_029610,NR_132742|XLOC_001454
NM_001252078,NM_001252079,NM_006313,NR_106740|XLOC_007342
NR_029497,NR_036515|XLOC_017088
NR_003255|XLOC_036662
NM_001166269,NM_001166270,NM_017815,NR_039856|XLOC_010185
NR_029635|XLOC_037054
NA|XLOC_037626
NR_107018|XLOC_025983
NM_001193646,NM_001290746,NM_012068,NR_039906|XLOC_016649
NM_018085,NR_106797|XLOC_001122
NM_001267723,NR_030412|XLOC_016555
NM_001068,NR_039644|XLOC_023838
NR_024149,NR_029863|XLOC_010010
NM_020791,NM_025142,NR_039749|XLOC_013680
NR_015411,NR_029692,NR_133001,NR_133002,NR_133003|XLOC_011236
NM_000351,NM_001320750,NM_001320751,NM_001320752,NM_001320753,NM_001320754,NR_039924|XLOC_036408
NM_001168222,NM_024682,NR_039905|XLOC_016648
NR_002578,NR_003940,NR_132783|XLOC_002331
NR_002196,NR_030533,NR_131223,NR_131224|XLOC_005866
NM_024501,NR_106991|XLOC_018698
NA|XLOC_018400
NM_001271995,NM_001271996,NM_001271997,NM_032607|XLOC_016037
NM_001085|XLOC_009967
NR_024151|XLOC_000967
NM_005345|XLOC_031424
NM_002922|XLOC_001090
NM_000578|XLOC_018855
NR_029895,NR_037456|XLOC_007440
NM_198488,NR_039810|XLOC_034526
NR_128717|XLOC_036363
NA|XLOC_030413
NM_001318804,NM_178864|XLOC_005481
NM_021034,NR_049759|XLOC_005833
NM_005952|XLOC_012374
NM_001261467,NM_032141,NR_029945|XLOC_013684
NM_020695,NR_031730|XLOC_016899
NM_001540|XLOC_032028
NM_001164342,NM_001164343,NM_001164344,NM_001164345,NM_001164346,NM_001164347,NM_015642,NR_030293,NR_121662|XLOC_024183
NM_000479,NM_007165,NR_036207|XLOC_016009
NM_032815,NR_039742|XLOC_012258
NM_005252|XLOC_009897
NM_004281|XLOC_003947
NM_001145642,NM_014687,NR_030627|XLOC_024571
NM_012079,NR_106907|XLOC_034542
NM_002612|XLOC_032752
NM_014338,NR_106959|XLOC_022547
NM_006392,NR_002738,NR_002739,NR_004399,NR_027700,NR_031699|XLOC_020712
NM_001128588,NM_001146036,NM_001146037,NM_001308278,NM_001308279,NM_015865|XLOC_015533
NM_001301036,NM_020698,NR_106998|XLOC_008138
NM_001025616,NM_001042669,NM_001287805,NM_031305,NR_039656|XLOC_025642
NM_001144382,NM_015184,NR_037465|XLOC_023003
NM_001124|XLOC_005135
NM_000213,NM_001005619,NM_001005731,NM_001321123|XLOC_014072
NM_006705|XLOC_035154
NM_001142300,NM_152523,NR_039934|XLOC_018811
NM_000610,NM_001001389,NM_001001390,NM_001001391,NM_001001392,NM_001202555,NM_001202556,NM_001202557|XLOC_005222
NM_001185060,NM_001185061,NM_001185062,NM_198098|XLOC_031870
NM_005560,NR_039915|XLOC_021403
NM_002133|XLOC_022261
NA|XLOC_017955
NA|XLOC_013288
X10L
X10R
log10 FPKM + 1
2
1
0

B

A


C-FOS
FPKM
0
20
40
60
80
100
Left BA10
Right BA10


NPAS4
FPKM
0
5
10
15
Left BA10
Right BA10

аутизм,

болезнь Альцгеймера болезнь Паркинсона синдром дефицита внимания и гиперактивности

C-FOS

NPAS4

шизофренией

Область мозга

Этап развития организма

Полушарие

Тип клеток (нейроны и различные клетки глии)

Клеточная асимметрия нейронов

Посттрансляционные модификации