

## База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований

Пономаренко М.<sup>1\*</sup>, Чадаева И.<sup>1</sup>, Филонов С.<sup>1</sup>, Золотарева К.<sup>1</sup>, Кожемякина Р.<sup>1</sup>, Подколодный Н.<sup>1,3</sup>, Хандаев Б.<sup>1,2</sup>, Рассказов Д.<sup>1</sup>, Кондратюк Е.<sup>1,4,5</sup>, Климова Н.<sup>1</sup>, Федосеева Л.<sup>1</sup>, Богомолов А.<sup>1,2</sup>, Кожевникова О.<sup>1</sup>, Шихевич С.<sup>1</sup>, Рязанова М.<sup>1</sup>, Ощепков Д.<sup>1,2</sup>, Ершов Н.<sup>1</sup>, Редина О.<sup>1</sup>, Стефанова Н.<sup>1</sup>, Колосова Н.<sup>1</sup>, Маркель А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Институт вычислительной математики и математической геофизики СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН, Краснообск, Новосибирская область, Россия

\* pon@bionet.nsc.ru

**Ключевые слова:** база знаний; ДЭГ; крысы *Rattus norvegicus*; животные модели болезней человека; RNA-seq; ПЦР; микрочипы

**Мотивация и цель:** Животные модели, используемые в биомедицинских исследованиях, в настоящее время охватывают практически весь известный спектр заболеваний человека. Они необходимы для понимания физиологических, генетических и эпигенетических механизмов, регулирующих эволюционно закрепленные фенотипические признаки организма, должны максимально повторять симптомы изучаемой патологии и соответствовать строгим критериям [1]. Чаще всего в этих исследованиях используют крыс и мышей, лабораторные линии которых насчитывают на сегодняшний день десятки тысяч [2].

**Методы и алгоритмы:** Нами создана база знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам (ДЭГ) крысы в качестве одного из модельных объектов в биомедицинских исследованиях, которая представляет собой коллекцию ранее опубликованных экспериментальных данных по экспрессии генов у крыс разных линий, предназначенных для изучения артериальной гипертензии, возрастных нарушений, психопатологических состояний и других заболеваний человека.

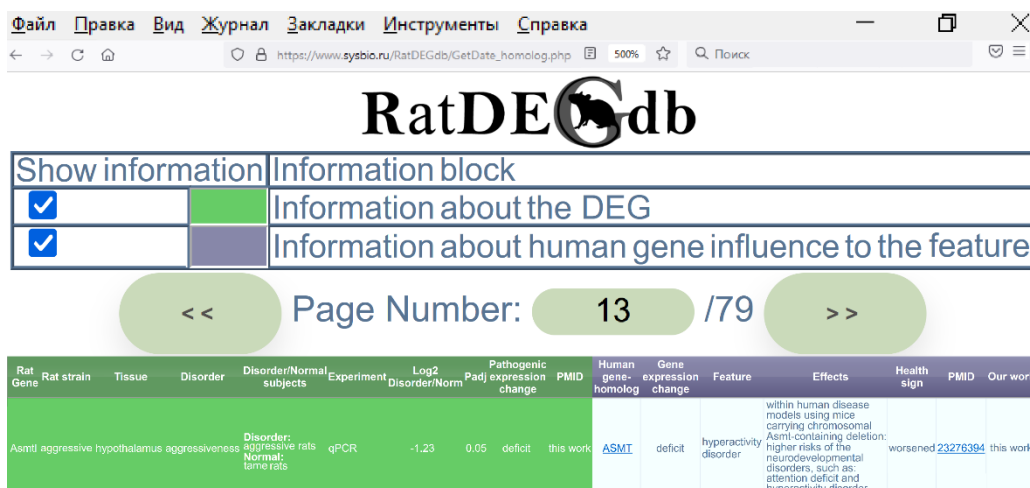
**Результаты:** Текущий выпуск RatDEGdb содержит 25 101 ДЭГ, представляющих 14 320 уникальных генов крысы, которые изменяют уровень транскрипции в 21 ткани 10 генетических линий крысы в качестве моделей 11 заболеваний человека согласно 45 оригинальным научным статьям, как это охарактеризовано в табл. 1. Новшество RatDEGdb по сравнению с другими биомедицинскими базами данных – это курируемая аннотации отклонений ДЭГ крысы как модельного объекта с использованием независимых клинических данных об однонаправленных изменениях экспрессии гомологичных генов, выявленных у людей при различных патологиях. Собранные ДЭГ крыс были аннотированы однонаправленными изменениями экспрессии гомологичных им генов человека у

больных в сравнении со здоровыми. Текущий выпуск RatDEGdb содержит 94 873 такие аннотации для 321 гена человека при 836 заболеваниях согласно 959 оригинальным научным статьям, найденным в текущем выпуске базы данных PubMed [3].

**Таблица 1.** Примеры дифференциально экспрессируемых генов (ДЭГ) крысы как модельных животных в биомедицине, которые были выявлены с использованием технологий ПЦР, RNA-Seq или микрочипов, после чего их публикации были документированы в базе знаний RatDEGdb (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>)

| №   | Линия       | Ткань               | Синдром                           | Модель                            | Норма          | N     | тип       | [Лит] |
|-----|-------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------|-------|-----------|-------|
| 1   | Агрессивные | гипоталамус         | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 1     | ПЦР       | [4]   |
| 2   |             | лобная кора         | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 1     |           | [5]   |
| 3   |             | средний мозг        | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 1     |           | [6]   |
| 4   | SD          | мозг                | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 5     | ПЦР       | [7]   |
| 5   | Ручные      | гиппокамп           | Агрессия                          | метил-богатая диета матери        | норма          | 3     |           | [8]   |
| ... | ...         | ...                 | ...                               | ...                               | ...            | ...   |           | ...   |
| 25  | ГК          | средний мозг        | Кататония                         | ГК                                | WAG            | 1     |           | [9]   |
| 26  | НИСАГ       | Почка               | гипертония                        | НИСАГ                             | WAG            | 1     | RNA-seq   | [10]  |
| 27  | OXYs        | Сетчатка            | возрастная макулярная дегенерация | OXYs                              | Wistar         | 5     |           | [11]  |
| 28  | Агрессивные | лобная кора         | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 24    |           | [12]  |
| 29  |             | гипоталамус         | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 46    |           | [13]  |
| 30  |             | гиппокамп           | Агрессия                          | Агрессивные                       | Ручные         | 42    |           | [14]  |
| ... | ...         | ...                 | ...                               | ...                               | ...            | ...   |           | ...   |
| 63  | НИСАГ       | надпочечник         | гипертония                        | НИСАГ                             | WAG            | 1020  | микро чип | [15]  |
| 64  | OXYs        | префронтальная кора | болезнь Альцгеймера               | возраст 5 месяцев                 | возраст 20 дне | 52    |           | [16]  |
| 65  | Wistar      | надпочечник         | гипертония                        | дексаметазон, инъекция беременной | норма          | 93    | микро чип | [17]  |
| ... | ...         | ...                 | ...                               | ...                               | ...            | ...   |           | ...   |
| 73  | SHRSP       | мозг                | инсульт                           | SHRSP, 3 недели                   | SHR 3 недели   | 17    |           | [18]  |
| Σ   | 10 линий    | 21 ткань            | 11 синдромов                      | 73 модели заболеваний             |                | 25101 | 45 статей |       |

Примечание. N – количество ДЭГ; линии крыс: ГК – генетическая кататония; НИСАГ – наследственная стресс-индуцируемая артериальная гипертония; OXYs – уникальная селекционная модель преждевременного старения и связанных с ним заболеваний; SD – Sprague Dawley; SHR – спонтанная гипертония; SHRSP – спонтанная гипертония с склонностью к инсульту; Wistar – самая первая инбредная линия одомашненных лабораторных крыс, созданная в Институте Вистар (США) в 1906 г., WAG – дочерняя линия Wistar Albino Glaxo; Σ – ИТОГО.



**Рис. 1.** Пример записи в базе знаний RatDEGdb, созданной в этой работе, документирующей экспериментальные данные о пониженном уровне экспрессии гена *Asmtl* в гипоталамусе крыс агрессивной линии в сравнении с ручной линией в качестве биомедицинской модели агрессивности как симптома заболеваний человека [4] вместе с их аннотацией (см. табл. 1, строка 1) с использованием независимых данных о низкой экспрессии гомологичного гена *ASMT* человека у больных с гиперактивностью в согласии с биомедицинской моделью этого заболевания с использованием мышей, несущих делецию гена *Asmt*, описанной в работе [19], индексированной в базе данных PubMed [3]: PMID: 23276394

**Выводы:** Представленная база знаний может быть интересна в первую очередь специалистам по генетике человека, молекулярным биологам, клиницистам и генетическим консультантам, а также специалистам в области биофармацевтики, биоинформатики и персонализированной геномики. RatDEGdb является свободно доступной (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>), как показано на рис. 1.

**Финансирование:** Работа поддержана бюджетным проектом FWNR-2022-0020.

## RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research

Ponomarenko M.<sup>1\*</sup>, Chadaeva I.<sup>1</sup>, Filonov S.<sup>1,2</sup>, Zolotareva K.<sup>1</sup>, Kozhemyakina R.<sup>1</sup>, Podkolodnyy N.<sup>1,3</sup>, Khandaev B.<sup>1,2</sup>, Rasskazov D.<sup>1</sup>, Kondratyuk E.<sup>1,4,5</sup>, Klimova N.<sup>1</sup>, Fedoseeva L.<sup>1</sup>, Bogomolov A.<sup>1,2</sup>, Kozhevnikova O.<sup>1</sup>, Shikhevich S.<sup>1</sup>, Ryazanova M.<sup>1</sup>, Oshchepkov D.<sup>1,2</sup>, Ershov N.<sup>1</sup>, Redina O.<sup>1</sup>, Stefanova N.<sup>1</sup>, Kolosova N.<sup>1</sup>, Markel A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Institute of Computational Mathematics and Mathematical Geophysics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup> Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies, RAS, Krasnoobsk, Novosibirsk Region, Russia

\* [pon@bionet.nsc.ru](mailto:pon@bionet.nsc.ru)

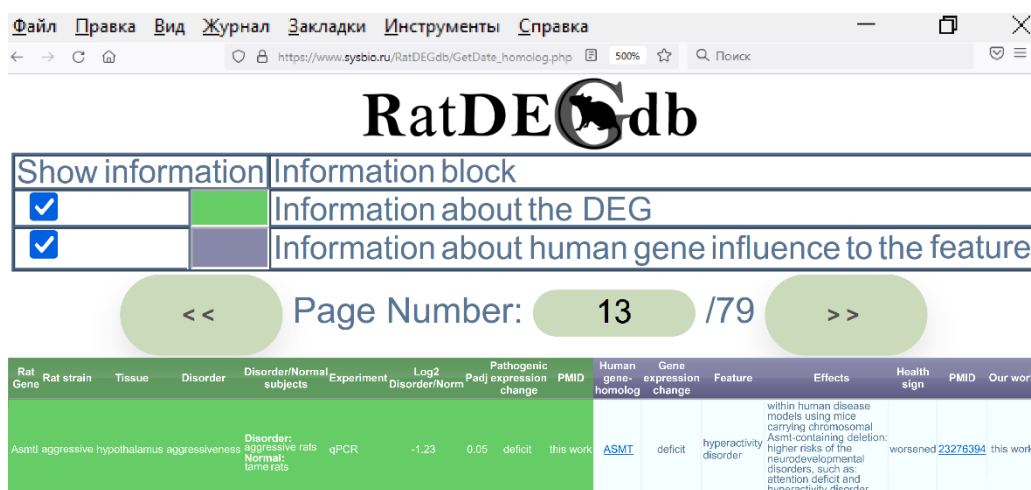
**Key words:** knowledge base; DEG; *Rattus norvegicus*; animal models of human diseases; RNA-seq; PCR; microarrays

*Motivation and Aim:* The animal models used in biomedical research cover virtually every human disease. The animal models required for understanding the physiological, genetic and epigenetic mechanisms regulating evolutionarily fixed phenotypic traits of an organism are supposed to perfectly mimic the symptoms of the pathology being studied and to conform to strict criteria [1]. The most popular animal models are rats and mice, with dozens of thousands of laboratory strains in use [2].

**Table 1.** Examples of differentially expressed genes (DEGs) of the rat as a biomedical model animal that were identified using qPCR, RNA-Seq or microarray technologies, and then their publications were documented in the knowledge base RatDEGdb presented in this work, which is public available (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>)

| #   | Strain          | Tissue               | Syndrome                               | Model                                           | Norm           | N     | Mea-<br>sure   | [Ref]       |
|-----|-----------------|----------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------|-------|----------------|-------------|
| 1   | Aggres-<br>sive | hypothalamus         | aggression                             | aggressive                                      | tame           | 1     | qPCR           | [4]         |
| 2   |                 | frontal cortex       | aggression                             | aggressive                                      | tame           | 1     |                | [5]         |
| 3   |                 | midbrain             | aggression                             | aggressive                                      | tame           | 1     |                | [6]         |
| 4   | SD              | brain                | aggression                             | aggressive                                      | tame           | 5     |                | [7]         |
| 5   | Tame            | hippocampus          | aggression                             | maternal methyl-<br>rich diet                   | norm           | 3     |                | [8]         |
| ... | ...             | ...                  | ...                                    | ...                                             | ...            | ...   |                | ...         |
| 25  | GK              | midbrain             | catatonia                              | GK                                              | WAG            | 1     |                | [9]         |
| 26  | ISIAH           | kidney               | hypertension                           | ISIAH                                           | WAG            | 1     |                | [10]        |
| 27  | OXYS            | retina               | age-related<br>macular<br>degeneration | OXYS                                            | Wistar         | 5     |                | [11]        |
| 28  | Aggres-<br>sive | frontal cortex       | aggression                             | Aggressive                                      | Tame           | 24    | RNA-<br>seq    | [12]        |
| 29  |                 | hypothalamus         | aggression                             | Aggressive                                      | Tame           | 46    |                | [13]        |
| 30  |                 | hippocampus          | aggression                             | Aggressive                                      | Tame           | 42    |                | [14]        |
| ... | ...             | ...                  | ...                                    | ...                                             | ...            | ...   |                | ...         |
| 63  | ISIAH           | adrenal gland        | hypertension                           | ISIAH                                           | WAG            | 1020  |                | [15]        |
| 64  | OXYS            | prefrontal<br>cortex | Alzheimer's<br>disease                 | 5 months old                                    | 20 days<br>old | 52    |                | [16]        |
| 65  | Wistar          | adrenal gland        | hypertension                           | dexamethasone<br>injection for<br>pregnant rats | norm           | 93    | micro<br>array | [17]        |
| ... | ...             | ...                  | ...                                    | ...                                             | ...            | ...   |                | ...         |
| 73  | SHRSP           | brain                | stroke                                 | SHRSP                                           | SHR            | 17    |                | [18]        |
| Σ   | 10 strains      | 21 tissues           | 11 diseases                            | 73 biomedical models                            |                | 25101 |                | 45 articles |

Note. N – amount of DEGs; rat strains: GC – genetic catatonia; ISIAH – hereditary stress-induced arterial hypertension; OXYS – unique selection-based model of premature ageing and associated diseases; SD – Sprague Dawley; SHR – spontaneous hypertension; SHRSP – spontaneous hypertension with stroke tendency; Wistar – the very first inbred line of domesticated laboratory rats, which was created in 1906 at the Wistar Institute (USA), WAG is a daughter line of Wistar Albino Glaxo; Σ – TOTAL.



**Fig. 1.** A sample entry in RatDEGdb documents experimental data on *Asmtl* expression in the hypothalamus of aggressive rats compared to the tame rats as a biomedical model of aggressive behavior in human diseases [4] along with their annotation (Table 1: row #1) using independent data on deficit of its human homolog *ASMT* in patients with hyperactivity in line with an *Asmt*-null mouse model of this disease, as described by the article [19] indexed by the database PubMed [3]; PMID: 23276394)

**Methods and Algorithms:** We have created RatDEGdb, a knowledge base of the differentially expressed genes (DEGs) of the rat as a model object in biomedical research is a collection of published data on gene expression in rat strains simulating arterial hypertension, age-related disorders, psychopathological conditions and other diseases.

**Results:** The current release contains information on 25,101 DEGs representing 14,320 unique rat genes that change transcription levels in 21 tissues of 10 genetic rat strains used as models of 11 human diseases based on 45 original scientific papers, as described in the Table. RatDEGdb is novel in that, unlike any other biomedical database, it offers the manually curated annotations of DEGs in model rats with the use of independent clinical data on equal changes in the expression of homologous genes revealed in people with pathologies. The rat DEGs put in RatDEGdb were annotated with equal changes in the expression of their human homologs in affected people. In its current release, RatDEGdb contains 94,873 such annotations for 321 human genes in 836 diseases based on 959 original scientific papers found in the current PubMed [3].

**Conclusion:** RatDEGdb may be interesting to human geneticists, molecular biologists, clinicians, genetic advisors as well as experts in bioinformatics, personalized genomics and pharmaceuticals. RatDEGdb is freely available (<https://www.sysbio.ru/RatDEGdb>), as shown on the Fig. 1.

**Funding:** The study is supported by the Government Budget Project FWNR-2022-0020.

### Список литературы/References

1. Gryksa K. et al. Selective breeding of rats for high (HAB) and low (LAB) anxiety-related behaviour: a unique model for comorbid depression and social dysfunctions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023;152:105292
2. Гайдай Е.А., Гайдай Д.С. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2019;4:78-85

- [Gajdaj E.A., Gajdaj D.S. Genetic diversity of experimental mice and rats: history of origin, methods of production and control. *Laboratory Animals for Scientific Research*. 2019;4:78-85 (in Russian)]
3. Lu Z. PubMed and beyond: a survey of web tools for searching biomedical literature. *Database (Oxford)*. 2011;2011:baq036
  4. Чадаева И. и др. База знаний RatDEGdb по дифференциально экспрессирующимся генам крысы как модельного объекта биомедицинских исследований. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(7):794-806  
[Chadaeva I. et al. RatDEGdb: a knowledge base of differentially expressed genes in the rat as a model object in biomedical research. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):794-806 (in Russian)]
  5. Naumenko V. et al. Expression of serotonin transporter gene and startle response in rats with genetically determined fear-induced aggression. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(1):81-83
  6. Popova N. et al. Involvement of brain serotonin 5-HT1A receptors in genetic predisposition to aggressive behavior. *Neurosci Behav Physiol*. 2007;37(6):631-635
  7. Suzuki H. et al. Increased 5-HT1B receptor density in the basolateral amygdala of passive observer rats exposed to aggression. *Brain Res Bull*. 2010;83(1-2):38-43
  8. Herbeck Yu. et al. Effects of maternal methyl-supplemented diet on hippocampal glucocorticoid receptor mRNA expression in rats selected for behavior. *Cytol Genet (Kyiv)*. 2010;44(2):108-113
  9. Рязанова М. и др. Экспрессия генов системы катехоламинов в среднем мозге и реакция претимпульного торможения у крыс с генетической кататонией. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2017;21(7):798-803  
[Ryazanova M. et al. Expression of catecholaminergic genes in the midbrain and prepulse inhibition in rats with a genetic catatonia. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2017;21(7):798-803 (in Russian)]
  10. Fedoseeva L. et al. Renin system of the kidney in ISIAH rats with inherited stress-induced arterial hypertension. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(2):177-180
  11. Perepechaeva M. et al. The mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 downregulates aryl hydrocarbon receptor-dependent genes in the retina of OXYS rats with AMD-like retinopathy. *J Ophthalmol* 2014;2014:530943
  12. Albert F. et al. A comparison of brain gene expression levels in domesticated and wild animals. *PLoS Genet*. 2012;8(9):e1002962
  13. Chadaeva I. et al. Domestication explains two-thirds of differential-gene-expression variance between domestic and wild animals; the remaining one-third reflects intraspecific and interspecific variation. *Animals*. 2021;11(9):2667
  14. Oshchepkov D. et al. Stress reactivity, susceptibility to hypertension, and differential expression of genes in hypertensive compared to normotensive patients. *Int J Mol Sci*. 2022a;23(5):2835
  15. Fedoseeva L. et al. Molecular determinants of the adrenal gland functioning related to stress-sensitive hypertension in ISIAH rats. *BMC Genomics*. 2016;17(Suppl. 14):989
  16. Stefanova N.A. et al. The rat prefrontal-cortex transcriptome: effects of aging and sporadic Alzheimer's disease-like pathology. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(1):33-43
  17. Tharmalingam S. et al. Whole transcriptome analysis of adrenal glands from prenatal glucocorticoid programmed hypertensive rodents. *Sci Rep*. 2020;10(1):18755
  18. Yoshida M. et al. Analysis of genes causing hypertension and stroke in spontaneously hypertensive rats: gene expression profiles in the brain. *Int J Mol Med*. 2014;33(4):887-896
  19. Trent S. et al. Biological mechanisms associated with increased perseveration and hyperactivity in a genetic mouse model of neurodevelopmental disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(8):1370-1380