

Реконструкция генных сетей комплексных ментальных расстройств

Минасазова А.Р.¹, Братчикова М.С.¹, Волков И.А.¹, Савина Е.А.^{1, 2*}, Орлов Ю.Л.^{1, 3*}

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

³ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

* kaparos@list.ru, orlov@bionet.nsc.ru

Ключевые слова: медицинская информатика; медицинская генетика; онкология; комплексные заболевания; генные онтологии; генные сети; образование

Мотивация и цель: Исследование генных сетей комплексных заболеваний является важной задачей биомедицины, требующей интеграции данных.

Представлен научный проект исследования комплексных заболеваний, в которых сложно выделить генетические компоненты, в том числе ментальные расстройства, шизофрению, болезнь Паркинсона [1]. Шизофрения – тяжелое полиморфное расстройство психики (или группа психических расстройств), для которого характерен распад процессов мышления и эмоциональных реакций [2, 3]. По данным Global Health Data Exchange (GHDx) за 2019 г., шизофренией страдают примерно 0.32 % человек во всем мире, среди взрослых этот показатель составляет 0.45 %. Шизофрения является плохо изученным заболеванием с многообразием симптомов, характерных для иных патологических состояний, и сложной диагностикой без однозначного лечения. Активный исследовательский интерес к данной патологии обусловлен ее неуклонным ростом: распространение заболевания выросло почти в два раза, с 13.1 миллиона (1990 г.) до 20.9 миллионов (2016 г.) [4]. Для поиска генов-мишеней терапии необходима реконструкция генной сети шизофрении – комплекса взаимодействующих макромолекул, функционально связанных с заболеванием. Дальнейший анализ предполагает кластеризацию генов в сети, выявление ключевых генов, обладающих наибольшим числом контактов в сети, нахождение категорий генных онтологий.

Методы и алгоритмы: Собраны имеющиеся программные инструменты, подготовлен конвейер обработки данных по созданию списков генов. Составление списков генов выполнялось на основе запросов к базам данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GeneCards, MalaCards. Анализ генных онтологий для списка генов был выполнен с помощью ресурса PANTHER (Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships) (<http://pantherdb.org/>). Для реконструкции сети использовались инструменты STRING-DB, GeneMANIA, приложения Cytoscape. С помощью онлайн-инструментов биоинформатики OMIM, PANTHER и DAVID, GeneMANIA и STRING-DB, GeneCards был проанализирован актуальный массив данных, связанных с шизофренией, рассчитаны категории генных онтологий для списка из 200 генов, включая биологические процессы, молекулярные функции, и клеточные компоненты.

Результаты: В качестве основных примеров приложений рассмотрены задачи анализа генных сетей ряда ментальных расстройств, таких как шизофрения, болезнь Паркинсона [1]. При этом отработана методика анализа сети, оценки ее структуры и кластеризации [5]. Значимые категории генных онтологий отражают влияние шизофрении на передачу нейронных импульсов, экспрессию генов в тканях мозга. Визуализированы и построены генные сети, содержащие выявленные ключевые объекты и их взаимосвязи, позволяющие выявить взаимодействия генов; выделен сильно связанный кластер, включающий гены BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C, CHRM1, SRC, AKT, YWHAЕ, DISC1, DRD2, COMT, NDEL1, NOS1, CAMK28.

При анализе реконструированной генной сети можно сделать вывод, что наибольшее количество связей имеет ген DISC1. Мутации, возникающие в данном гене, связаны как с шизофренией, так и с другими психическими расстройствами, например, биполярным расстройством. Также можно выделить несколько кластеров, самый большой из которых включает гены BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C. В целом представленные гены участвуют в регуляции передачи синаптических сигналов и в передаче межклеточных сигналов при помощи нейромедиаторов. Генами с самой большой оценкой релевантности для шизофрении являются COMT, DISC1, HTR2A, NRXN1.

С использованием инструментов биоинформатики описаны функции этих генов. COMT – катехол-О-метилтрансфераза – катализирует перенос метильной группы с S-аденозилметионина на катехоламины, включая нейротрансмиттеры допамин, эпинефрин и норэпинефрин. Это О-метилирование приводит к одному из основных путей деградации катехоламиновых трансмисмиттеров. DISC1 участвует в регуляции многочисленных аспектов эмбрионального и взрослого нейрогенеза [6]. Ген необходим для пролиферации нейронных предшественников в вентрикулярной/субвентрикулярной зоне во время эмбрионального развития мозга и в зубчатой извилине гиппокампа у взрослых. Участвует в Wnt-опосредованной пролиферации нейронных предшественников в качестве положительного регулятора, играет роль модулятора сигнального пути AKT-mTOR, контролирующего темп процесса интеграции новорожденных нейронов в ходе взрослого нейрогенеза, включая позиционирование нейронов, развитие дендритов и формирование синапсов. HTR2A кодирует один из рецепторов для серотонина. Мутации в этом гене связаны с предрасположенностью к шизофрении и обсессивно-компульсивному расстройству, а также с ответом на антидепрессант циталопрам у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР). У пациентов с БДР, имеющих мутацию в интроне 2 этого гена, значительно снижен ответ на циталопрам, поскольку данный антидепрессант снижает экспрессию гена. NRXN1 кодирует однопроводный мембранный белок типа I, принадлежащий к семейству нейрексинов. Нейрексыны – это рецепторы клеточной поверхности, которые связывают нейролигины, комплексы нейрексин/нейролигин в синапсах центральной нервной системы. Этот комплекс необходим для эффективной нейротрансмиссии и участвует в формировании синаптических контактов. Мутации в этом гене связаны с синдромом Питта-Хопкинса-2 и могут способствовать предрасположенности к шизофрении.

Выводы: Представлена методика биоинформационного исследования генных сетей ментальных расстройств. На примере шизофрении определены наиболее релевантные гены. Анализ генов, связанных с шизофренией, определение их положения в генной сети (связанности) позволяют установить взаимосвязи, установить,

какие гены и их продукты являются ключевыми при протекании болезни, оценить их перспективность в качестве генов-мишеней для лекарственных воздействий. Практическое использование полученных результатов остается сложной задачей, так как шизофрения является генетически комплексной болезнью с большой расходимостью причин и условий возникновения.

Финансирование: Исследование поддержано РНФ (грант 24-24-00563, «Разработка цифровых образовательных программ в биомедицине»).

Reconstruction of gene networks of complex mental disorders

Minasazova A.R.¹, Bratchikova M.S.¹, Volkov I.A.¹, Savina E.A.^{1, 2*}, Orlov Y.L.^{1, 3*}

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Ministry of Health*

(Sechenov University), Moscow, Russia

² *Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia*

³ *Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia*

* *kaparos@list.ru, orlov@bionet.nsc.ru*

Key words: medical informatics; medical genetics; oncology; complex diseases; gene ontologies; gene networks; education

Motivation and Aim: The study of gene networks of complex diseases is an important biomedical task that requires data integration.

A scientific project investigating complex diseases in which it is difficult to identify genetic components is presented, including mental disorders, schizophrenia, and Parkinson's disease [1]. Schizophrenia is a severe polymorphic mental disorder (or group of mental disorders) characterised by a breakdown of thought processes and emotional reactions [2, 3]. According to the Global Health Data Exchange (GHDx) 2019 data, schizophrenia affects approximately 0.32 % of people worldwide; among adults, the prevalence is 0.45 %. Schizophrenia is a poorly understood disorder with a variety of symptoms characteristic of other pathological conditions and a difficult diagnosis without unequivocal treatment. The active research interest in this pathology is due to its steady increase (the prevalence of the disease has almost doubled, from 13.1 million (1990) to 20.9 million (2016) [4]). In order to search for target genes for therapy, it is necessary to reconstruct the schizophrenia gene network – a complex of interacting macromolecules functionally related to the disease. Further analysis involves clustering the genes in the network, identifying the key genes with the highest number of contacts in the network, and finding categories of gene ontologies.

Methods and Algorithms: Available software tools were assembled, and a data processing pipeline for creating gene lists was prepared. The list of genes was compiled based on current queries to the OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), GeneCards, and MalaCards databases. Gene ontologies for the gene list were analysed using the PANTHER (Protein ANALysis THrough Evolutionary Relationships) resource (<http://pantherdb.org/>). STRING-DB, GeneMANIA, and Cytoscape tools were used for network reconstruction. Using the online bioinformatics tools OMIM, PANTHER and DAVID, GeneMANIA and STRING-DB, GeneCards analysed an up-to-date dataset related to schizophrenia, calculating gene ontology categories for a list of 200 genes, including biological processes, molecular functions, and cellular components.

Results: As the main examples of applications are the analysis of gene networks of a number of mental disorders, such as schizophrenia and Parkinson's disease [1]. At the same time, the methodology of network analysis, evaluation of its structure, and clustering has been worked out [5]. Significant categories of gene ontologies reflect the impact of schizophrenia on neural impulse transmission, gene expression in brain tissue. Gene networks containing the identified key sites and their interconnections were visualised and constructed to reveal gene interactions; a highly connected cluster including the genes BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C, CHRM1, SRC, AKT, YWHAE, DISC1, DRD2, COMT, NDEL1, NOS1, CAMK28 was identified.

When analysing the reconstructed gene network, it can be concluded that the DISC1 gene has the highest number of connections. Mutations occurring in this gene are associated with both schizophrenia and other mental disorders, such as bipolar disorder. Several clusters can also be identified, the largest of which includes the genes BDNF, SLC6A4, HTR2A, HTR2C. In general, the presented genes are involved in the regulation of synaptic signal transmission and in the transmission of intercellular signals by means of neurotransmitters. The genes with the highest relevance score for schizophrenia are COMT, DISC1, HTR2A, NRXN1.

Using bioinformatics tools, the functions of these genes are described. COMT – Catechol-O-methyltransferase catalyses the transfer of a methyl group from S-adenosylmethionine to catecholamines, including the neurotransmitters dopamine, epinephrine and norepinephrine. This O-methylation leads to one of the major degradation pathways of catecholamine transmitters. DISC1 is involved in the regulation of numerous aspects of embryonic and adult neurogenesis [6]. The gene is required for proliferation of neural precursors in the ventricular/subventricular zone during embryonic brain development and in the dentate gyrus of the hippocampus in adults. It participates in Wnt-mediated proliferation of neural progenitors as a positive regulator, and plays a role as a modulator of the AKT-mTOR signalling pathway that controls the rate of integration of newborn neurons during adult neurogenesis, including neuronal positioning, dendrite development and synapse formation. HTR2A encodes one of the receptors for serotonin. Mutations in this gene are associated with predisposition to schizophrenia and obsessive-compulsive disorder, as well as response to the antidepressant citalopram in patients with major depressive disorder (MDD). MDD patients with a mutation in intron 2 of this gene have a significantly reduced response to citalopram because this antidepressant reduces the expression of this gene. NRXN1 encodes a type I single-pass membrane protein belonging to the neurexin family. Neurexins are cell surface receptors that bind neuroligins, neurexin/neuroligin complexes at synapses in the central nervous system. This complex is required for efficient neurotransmission and is involved in the formation of synaptic contacts. Mutations in this gene are associated with Pitt-Hopkins syndrome-2 and may contribute to a predisposition to schizophrenia.

Conclusion: The technique of bioinformatics study of gene networks of mental disorders is presented. Using schizophrenia as an example, the most relevant genes are identified. The analysis of genes related to schizophrenia, determination of their position in the gene network (connectivity) allows to establish interrelationships, to determine which genes and their products are key in the course of the disease, to assess their prospects as target genes for drug interventions. The practical use of the results obtained remains a difficult task, since schizophrenia is a genetically complex disease with a large divergence of causes and conditions of occurrence.

Funding: The study was supported by the Russian Science Foundation (grant 24-24-00563).

Список литературы/References

1. Орлов Ю.Л., Галиева А.Г., Орлова Н.Г., Иванова Е.Н., Мозылева Ю.А., Анашкина А.А. Реконструкция генной сети болезни Паркинсона для поиска генов-мишеней. *Биомед. химия*. 2021;67(3):222-230
[Orlov Y.L., Galieva A.G., Orlova N.G. et al. Reconstruction of gene network associated with Parkinson disease for gene targets search. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(3):222-230. doi 10.18097/pbmc20216703222 (in Russian)]
2. Charlson F.J., Ferrari A.J., Santomauro D.F., Diminic S., Stockings E., Scott J.G., McGrath J.J., Whiteford H.A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195-1203. doi 10.1093/schbul/sby058
3. Дохоян А.Ю., Глущенко М.В., Орлов Ю.Л. Реконструкция генной сети шизофрении для поиска генов-мишеней. *Ульяновский мед.-биол. журн.* 2022;3:6-22. doi 10.34014/2227-1848-2022-3-6-22
[Dokhoyan A.Y., Glushchenko M.V., Orlov Y.L. Reconstruction of schizophrenia gene network in search for target genes. *Ul'yanovskiy Mediko-Biologicheskii Zhurnal*. 2022;3:6-22. doi 10.34014/2227-1848-2022-3-6-22 (in Russian)]
4. Owen M.J., Sawa A., Mortensen P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 2016;388(10039):86-97. doi 10.1016/S0140-6736(15)01121-6
5. Turkina V.A., Orlova N.G., Orlov Y.L. Biophysics education section and computational training discussion at VII Congress of Russian Biophysicists. *Biophys. Rev.* 2023;15:807-809. doi 10.1007/s12551-023-01147-5
6. Mao Y., Ge X., Frank C.L., Madison J.M., Koehler A.N., Doud M.K., Tassa C., Berry E.M., Soda T., Singh K.K., Biechele T., Petryshen T.L., Moon R.T., Haggarty S.J., Tsai L.H. Disrupted in schizophrenia 1 regulates neuronal progenitor proliferation via modulation of GSK3beta/beta-catenin signaling. *Cell*. 2009;136(6):1017-31. doi 10.1016/j.cell.2008.12.044