

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ

Охас Іңкәр Мырзаханқызы

• Докторант 3 курса кафедры биофизики, биомедицины и нейронауки, НАО «КазНУ им. аль-Фараби»

1

АКТУАЛЬНОСТЬ

Метаболический синдром (МС) — сочетание абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена, повышающее риск сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Современные представления о МС включают хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, в патогенезе которого участвуют врождённые и адаптивные иммунные механизмы. Особое значение имеют изменения Т-клеточного ответа и связанных с ним сигнальных путей, способные связывать метаболический стресс с развитием инсулинорезистентности и воспаления. Системный анализ транскриптомных данных позволяет выявлять иммунорегуляторные гены и сигнальные пути, ассоциированные с МС, что определяет актуальность биоинформационного исследования.

2

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идентификация ключевых генов и сигнальных путей, ассоциированных с метаболическим синдромом, на основе биоинформационного анализа транскриптомных данных мононуклеарных клеток периферической крови (РВМС).

40

образцов РВМС
(20 МС / 20 контроль)

12 863

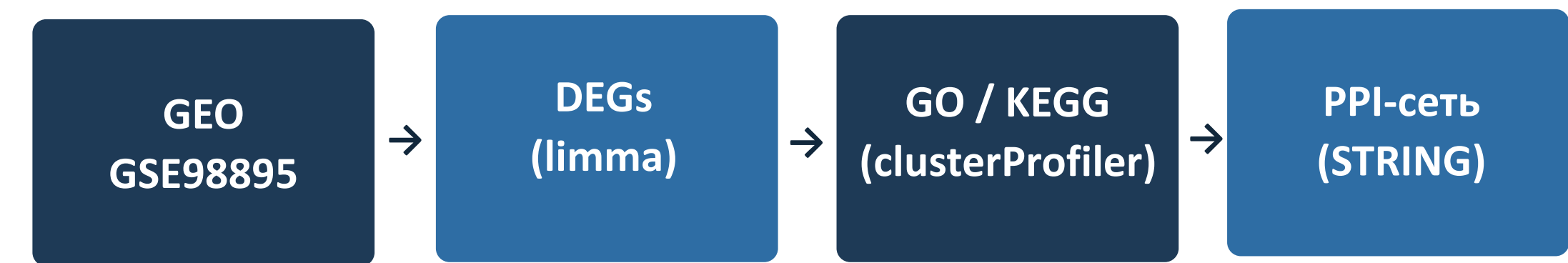
проанализированных
генов

10

хаб-генов
PPI-сети (MCC)

3

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ



Выборка: 40 образцов РВМС — 20 пациентов с МС и 20 здоровых лиц; платформа GPL6947 Illumina HumanHT-12 V3.0 Expression BeadChip.

DEGs: пакет limma; линейная модель с эмпирическим байесовским оцениванием; коррекция Benjamini–Hochberg; $\text{adj.p} < 0,05$, $|\log_2\text{FC}| \geq 1$.

Функциональное обогащение: GO (BP/CC/MF) и KEGG раздельно для up- и down-регулируемых генов; пакет clusterProfiler.

PPI-сеть: STRING (confidence $\geq 0,4$); хаб-гены — топ-10 по алгоритму MCC, с оценкой Degree, Betweenness и Closeness.

4

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И СТРУКТУРА ДАННЫХ

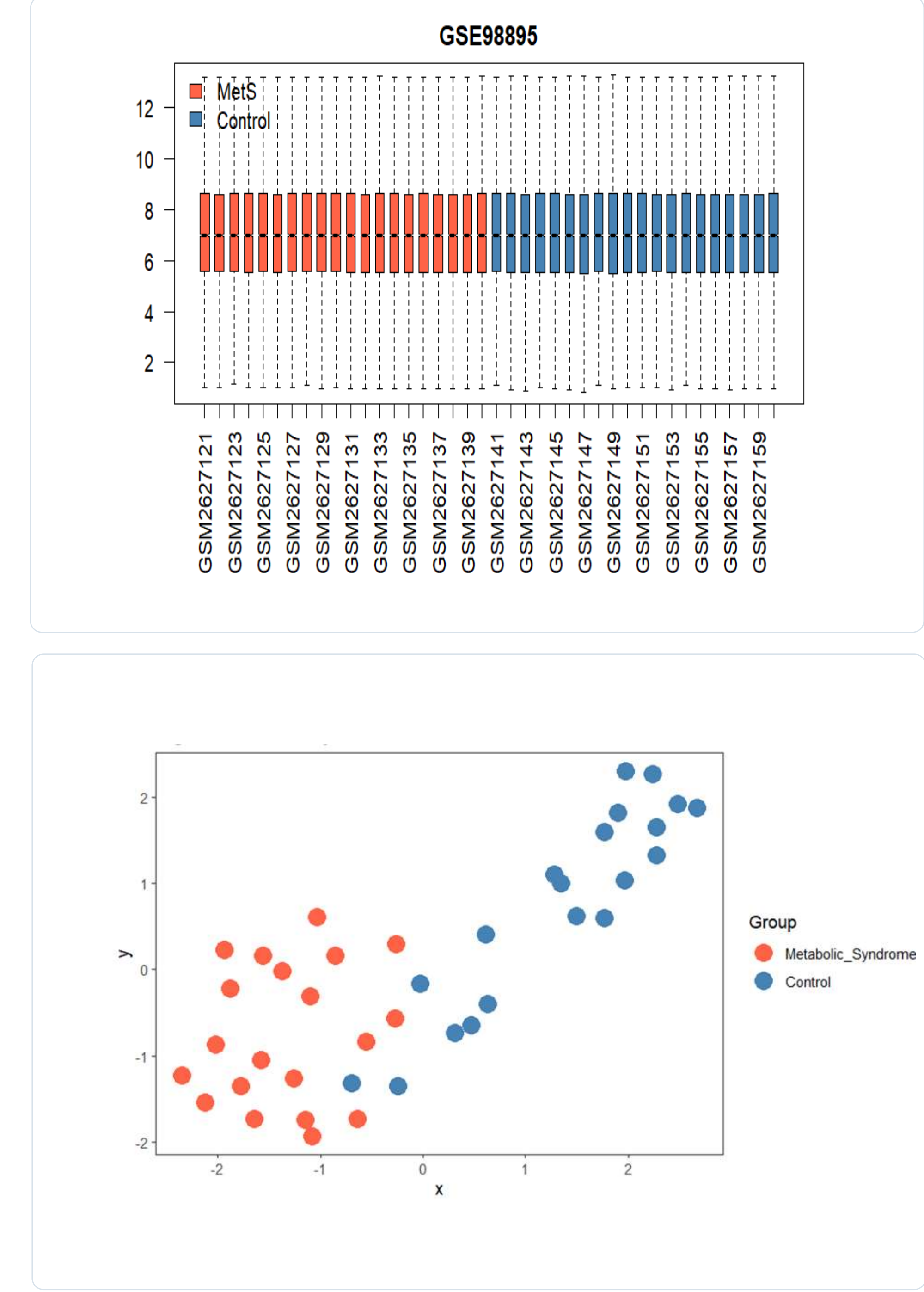


Рис. 1–2. Распределение экспрессии генов и UMAP-кластеризация образцов МС и контроля.

Boxplot показал сопоставимые распределения экспрессии между образцами после нормализации. UMAP продемонстрировал разделение образцов МС и контроля, указывающее на наличие системных транскриптомных различий между группами.

5

РЕЗУЛЬТАТЫ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ

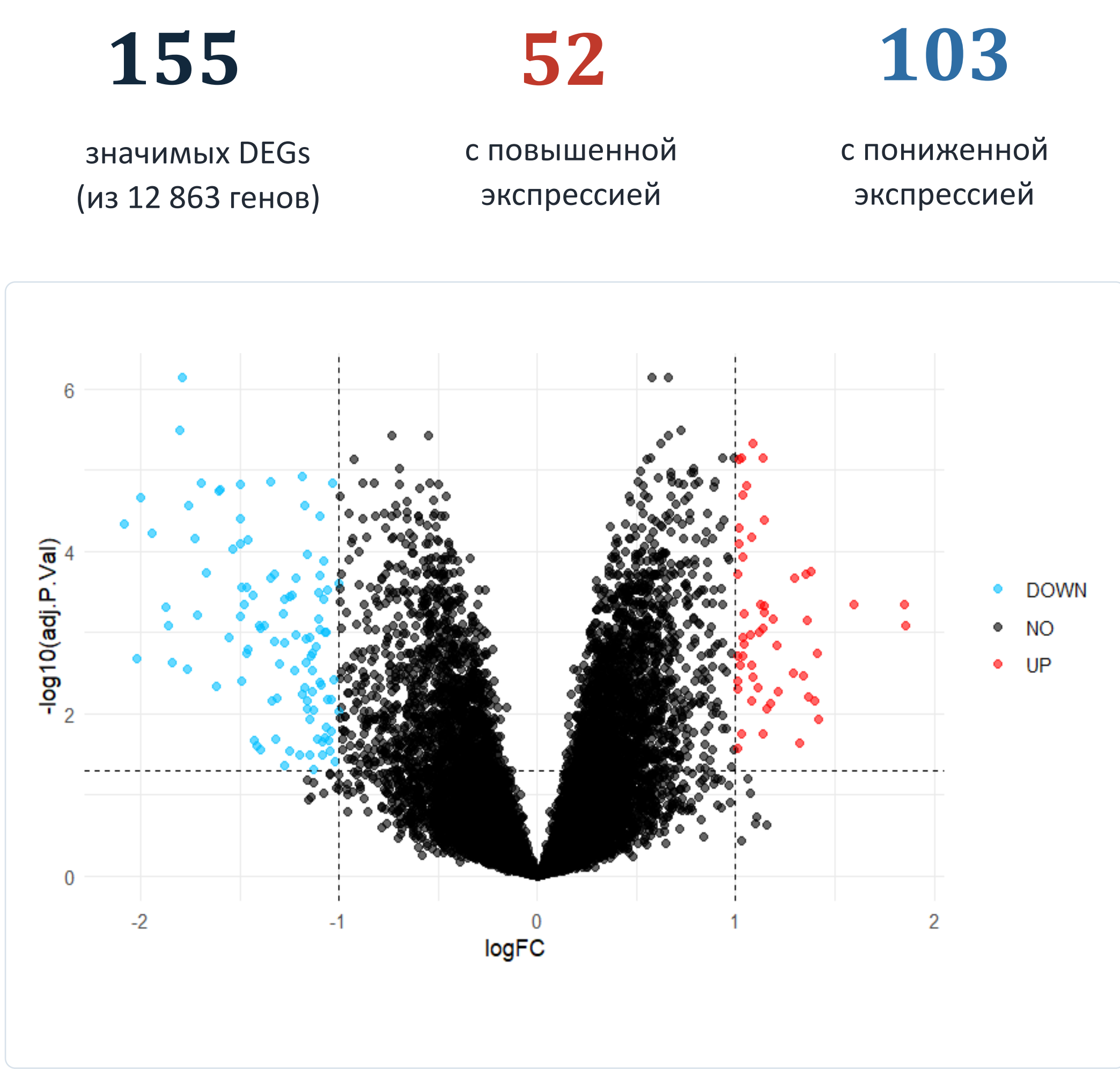


Рис. 3. Вулкано-плот: гены с повышенной (красный) и пониженной (голубой) экспрессией при МС ($\text{adj.p} < 0,05$, $|\log_2\text{FC}| \geq 1$).

6

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБОГАЩЕНИЕ (GO)

Down-гены: регуляция хемотаксиса, миграция лейкоцитов и мононуклеарных клеток; активность хемокиновых рецепторов.

Up-гены: обогащение процессов иммунного ответа, иммунологического синапса и мембранных микродоменов; тирозинкиназная активность и транскрипционная регуляция.

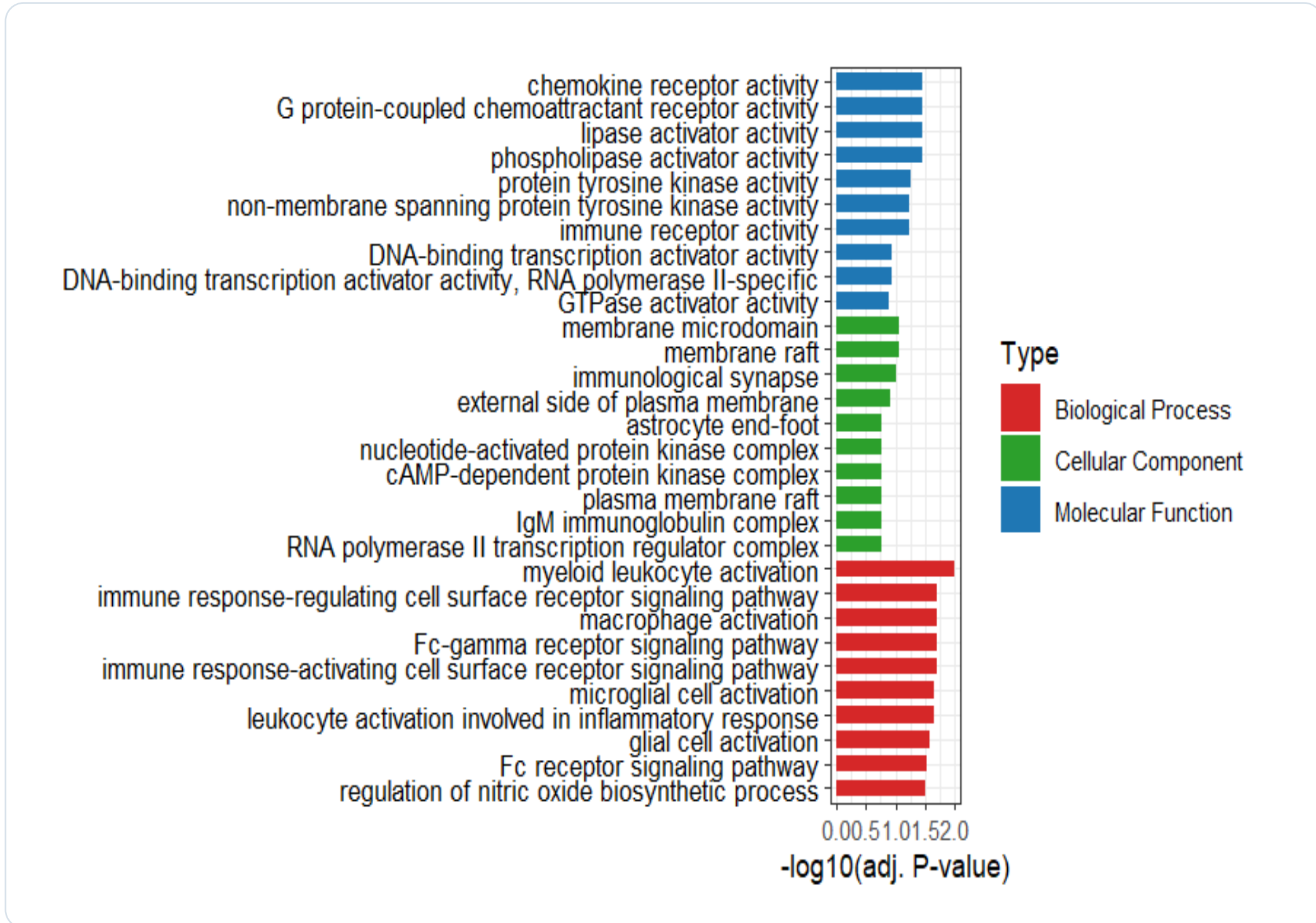


Рис. 4. Анализ обогащения GO для генов с повышенной экспрессией.

7

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ KEGG

Для генов с повышенной экспрессией выявлено значимое обогащение путей PD-1/PD-L1, дифференцировки Th1/Th2 и Th17, сигналинга IL-17 и Т-клеточного рецептора, что указывает на вовлечение адаптивного иммунного ответа. Для генов со сниженной экспрессией значимого обогащения KEGG-путей после коррекции не выявлено.

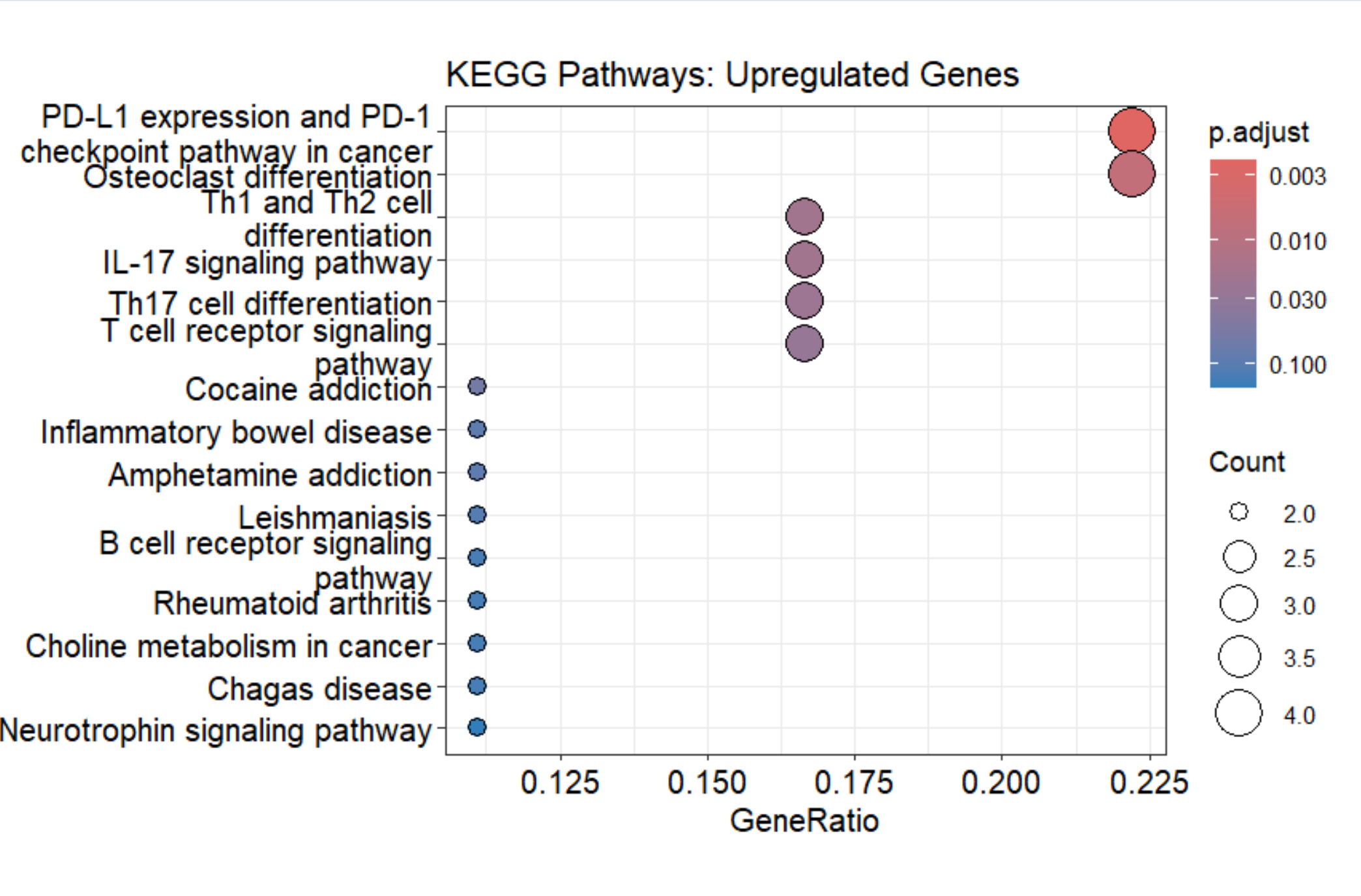


Рис. 5. Обогащение сигнальных путей KEGG для генов с повышенной экспрессией.

GO- и KEGG-анализ выявили вовлечение иммунно-воспалительных процессов и путей адаптивного иммунного ответа при МС. Эти результаты согласуются с выделением IFNG, JUN и BATF как наиболее центральных хаб-генов PPI-сети.

8

PPI-СЕТЬ И ХАБ-ГЕНЫ

PPI-сеть на основе STRING выявила кластер взаимосвязанных белков, преимущественно связанных с иммунной регуляцией. Алгоритм MCC выделил 10 наиболее центральных хаб-генов; IFNG, BATF и JUN вошли в число наиболее центральных узлов PPI-сети.

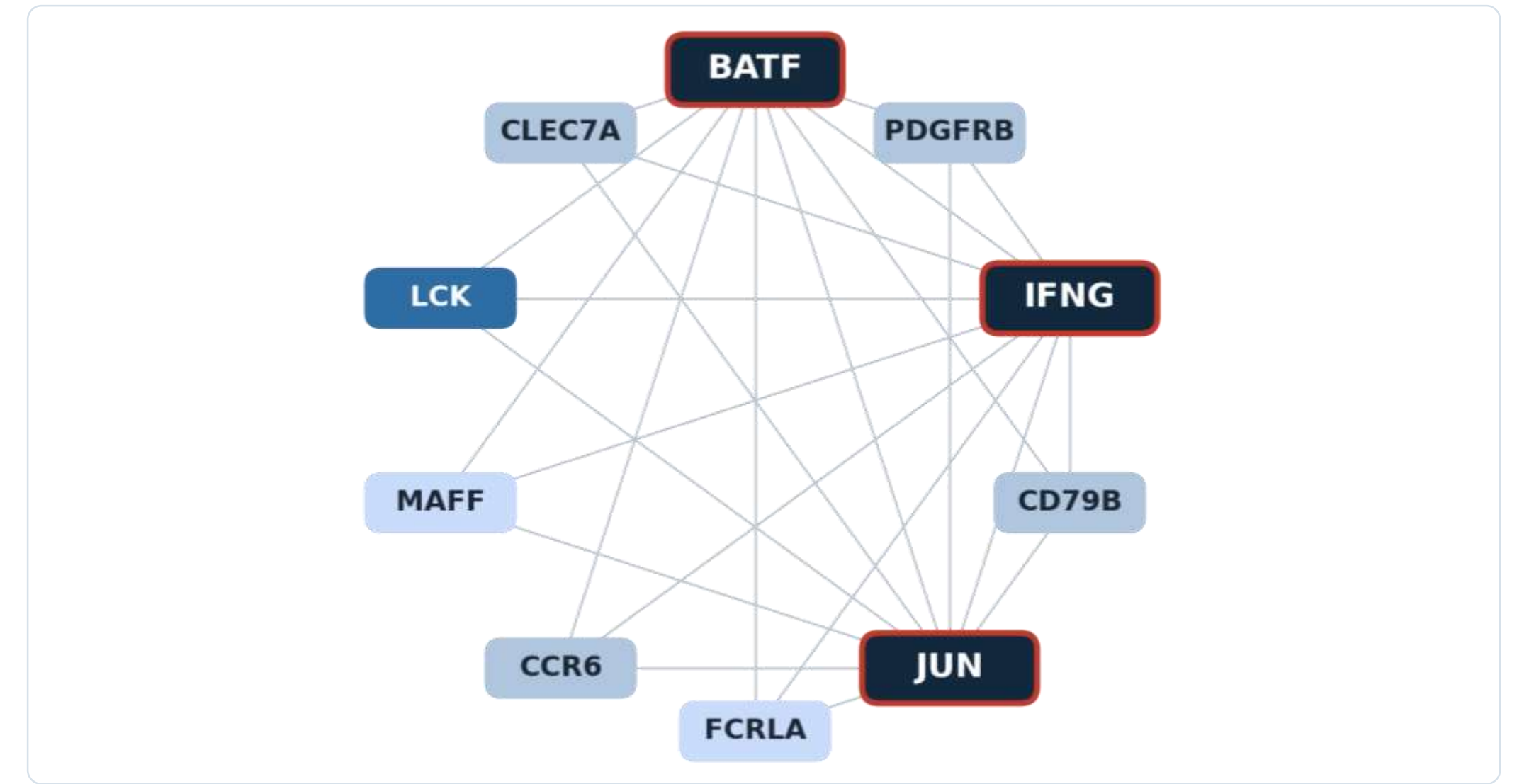


Рис. 6. Топ-10 генов-концентраторов PPI-сети (метод MCC).

Ген	Degree	Betweenness	Closeness
IFNG	11	0.1740	0.5532
JUN	9	0.1711	0.5306
BATF	7	0.0665	0.5000
LCK	6	0.1337	0.5098
PDGFRB	4	0.0089	0.4561
CLEC7A	4	0.0026	0.3824
CCR6	4	0.0313	0.3881
CD79B	4	0.0848	0.3714
MAFF	3	0.0585	0.3768
FCRLA	3	0.0006	0.2796

Таблица 1. Топологические характеристики топ-10 хаб-генов PPI-сети (выделены три наиболее центральных гена).

9

КАНДИДАТНАЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНАЯ ОСЬ IFNG–BATF–JUN

Три наиболее центральных хаб-гена PPI-сети — IFNG, BATF и JUN — связаны с процессами адаптивного иммунного ответа. Их совместное выделение позволяет предложить IFNG–BATF–JUN как кандидатную иммунорегуляторную ось, ассоциированную с транскрипционными изменениями при МС.

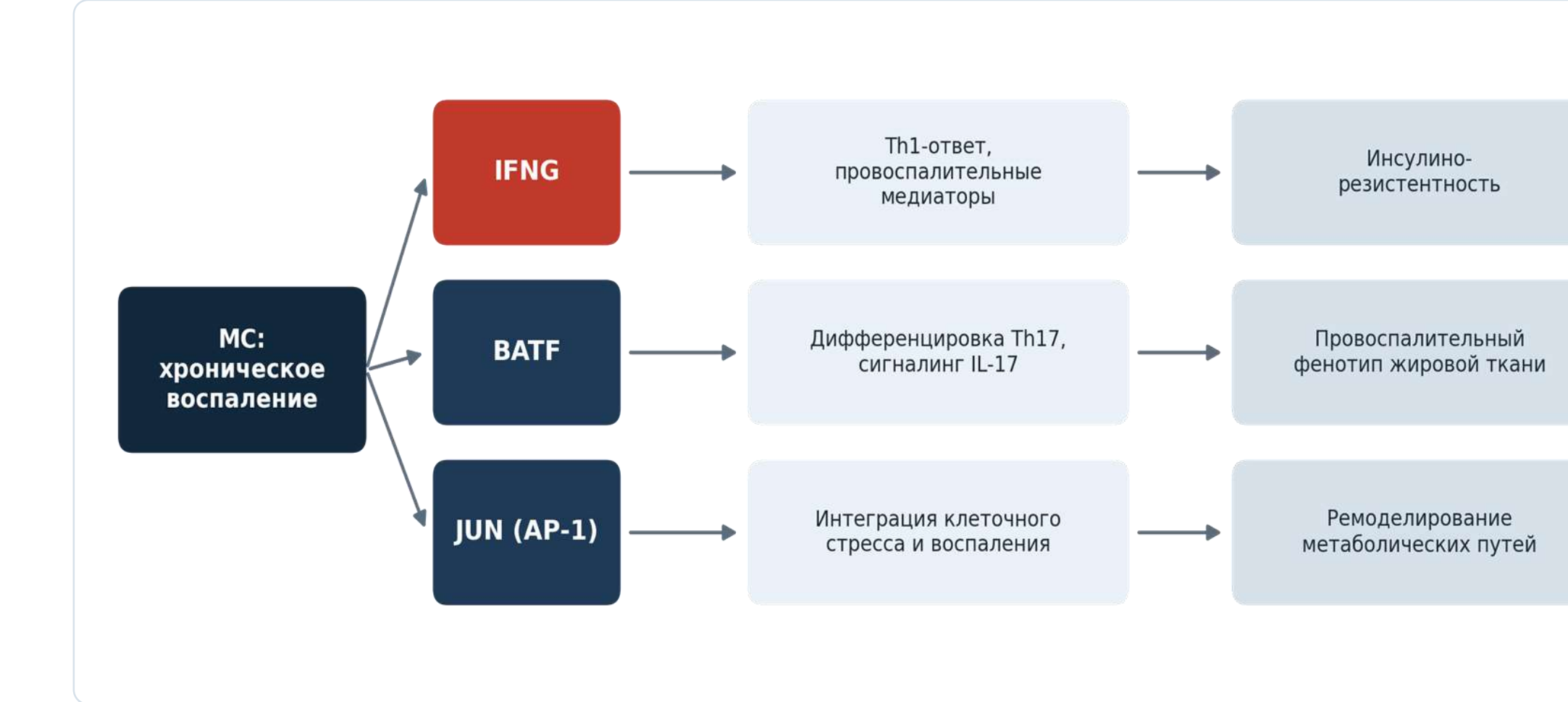


Рис. 7. Концептуальная модель кандидатной иммунорегуляторной оси IFNG–BATF–JUN, сформированная на основе результатов PPI и функционального обогащения. Схема отражает предполагаемые функциональные связи и не доказывает причинно-следственную регуляцию.

10

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Транскриптомные изменения РВМС при МС сопровождались обогащением иммунных процессов и сигнальных путей, связанных с Th1/Th2-, Th17-, IL-17- и TCR-сигналингом. IFNG, BATF и JUN вошли в число наиболее центральных хаб-генов PPI-сети, что позволяет рассматривать их как кандидатов для дальнейшего изучения иммунорегуляторных механизмов МС. Полученные данные согласуются с представлением о вовлечении адаптивного иммунного ответа в метаболическую дисфункцию, однако отражают ассоциации на уровне транскриптома и не доказывают причинно-следственные связи.

IFNG, BATF и JUN определены среди наиболее центральных хаб-генов PPI-сети и рассматриваются как кандидаты иммунорегуляторных узлов, ассоциированных с транскрипционными изменениями при МС. Полученные результаты формируют основу для дальнейшей независимой валидации этих генов и кандидатной оси IFNG–BATF–JUN.

ОГРАНИЧЕНИЯ: Анализ выполнен на одном наборе данных GEO (GSE98895); транскриптомные данные РВМС, полученные на уровне общей клеточной популяции, не позволяют оценить вклад отдельных клеточных субпопуляций; необходима независимая и функциональная валидация выявленных кандидатов.