

NETWORK ANALYSIS OF PROTEINS ASSOCIATED WITH SCHIZOPHRENIA

Jana Musilová

Master Degree Programme (1), FEEC BUT

E-mail: xmusil57@stud.feec.vutbr.cz

Supervised by: Pavlína Koščová

E-mail: koscova@feec.vutbr.cz

Abstract: The aim of this study is a network analysis of proteins ADRA1A, DRD1, DRD2 and HTR2A associated with a schizophrenia disease. By random graph analysis, all researched proteins were evaluated as significant. Using Cytoscape software, significant DPI (drug-protein interactions), PPI (protein-protein interactions) and pathways were revealed. By historeceptomics analysis, significant regions in amygdala, smooth muscle or spinal cord and prefrontal cortex were identified. The acquired knowledge can contribute to further research in the development of multitarget drugs against schizophrenia disease.

Keywords: Network Analysis, PPI, Schizophrenia

1 ÚVOD

Schizofrenie—psychotické onemocnění—patří mezi choroby, které současná medicína neumí vyléčit a u kterých nedokáže ani určit jejich příčinu. Pravděpodobně se jedná o nemoc způsobenou více geny [1]. Analýza biologických sítí se jeví jako ideální prostředek pro výzkum schizofrenie, jelikož na organismus nahlíží jako na soustavu navzájem se ovlivňujících prvků. Popis vlastností proteinů, které jsou s nemocí úzce propojeny [2], by mohl napomoci k odhalení její příčiny a k navržení nového léku působícího na více cílů současně (tzv. multitarget drug). Tento výzkum proto zaměřujeme na zkoumání proteinů spjatých se schizofrenií. Zabýváme se interakcemi protein-proteinovými (PPI) a protein-lékovými (DPI). Dále identifikujeme významné biologické dráhy, do kterých jsou zmíněné proteiny zapojeny. Analýzou specifických tkáňových receptorů (angl. historeceptomics analysis) sledujeme tkáň, ve kterých proteiny působí nejvíce.

2 MATERIÁLY A METODY

2.1 SBĚR DAT

Analýzou léčiv užívaných při léčbě schizofrenie a jejich doprovodných příznaků [2] byly identifikovány proteiny, které se nejvýznamněji podílejí na nemoci schizofrenie či na její léčbě. Jsou to: ADRA1A, DRD1, DRD2, HTR2A.

Pro výzkum síťové analýzy interagujících proteinů a léčiv jsme získali 350 proteinových interakcí z databáze STRING (<https://string-db.org>) a 334 lékových interakcí z databáze DrugBank (<https://www.drugbank.ca>).

Pomocí KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>)—rozsáhlé databáze genů a genomů—jsme získali 30 biologických drah interagujících se zkoumanými proteiny.

Analýzu specifických tkáňových receptorů jsme provedli na základě údajů o biologické aktivitě cílů (K_i), které jsme získali z databáze The Binding Database (<https://www.bindingdb.org>) a úrovně exprese v jednotlivých tkáních získaných z datasetu „GeneAtlas U133A, germa“ (<http://biogps.org/dataset/GSE1133/geneatlas-u133a-germa/>).

2.2 SÍŤOVÁ ANALÝZA INTERAGUJÍCÍCH PROTEINŮ A LÉČIV

Významnost propojení cílových proteinů jsme určili výpočtem pravděpodobnosti hran v náhodných grafech [3]. K vytvoření náhodných grafů jsme použili nástroj Cytoscape a jeho plug-in NetworkRandomizer. Sestrojili jsme graf se zachovanými stupni podle sítě interagujících proteinů. Náhodný graf je tvořen stejným počtem uzlů jako reálná síť, ale výskyt hran je určen s pravděpodobností 0,5. Podobnost náhodného grafu s reálnou sítí jsme statisticky analyzovali dle hodnoty stupně centrality, čímž jsme určili i významnost cílů [3].

Pro síťovou analýzu proteinů/léčiv jsme vytvořili síť z analyzovaných čtyř proteinů a proteinů/léčiv s nimi interagujících. Poté jsme vytvořili síť z obou uvedených sítí pro ověření výsledků. Síť jsme vytvořili v nástroji Cytoscape, parametry vypočítali pomocí plug-inu NetworkAnalyzer. Nejvýznamnější interaktomy jsme určili následovně: stupeň centrality > 3, mezilehlost centrality > 0,01.

2.3 SÍŤOVÁ ANALÝZA BIOLOGICKÝCH DRAH

Nástrojem Cytoscape jsme vytvořili síť proteinů a interagujících drah. Provedli jsme její analýzu pomocí plug-inu ClueGO s nastavením skóre kappa na 0,3 a *p*-hodnoty na 0,05 pro určení významnosti hypergeometrickým testem s Benjamini-Hochbergovou korekcí [3].

2.4 ANALÝZA SPECIFICKÝCH TKÁŇOVÝCH RECEPTORŮ

Prvním krokem analýzy byla úprava dat. V datasetu „GeneAtlas U133A, grma“ se nachází tři subdatasety, které jsme normalizovali *z*-hodnotou a vybrali pouze data související s analyzovanými proteiny; z databáze jsme vybrali léčiva s nejvyšší bioaktivitou *Ki* pro každý protein [3].

Historeceptomické skóre *H* jsme vypočítali jako $H = \log_{10}(Ki) \times z\text{-hodnota}$. Pro každý protein jsme získali několik hodnot *H* (dle oblastí, kde daný protein působí), nejvýznamnější oblast působení jsme identifikovali dle nejvyšší hodnoty historeceptomického skóre [3].

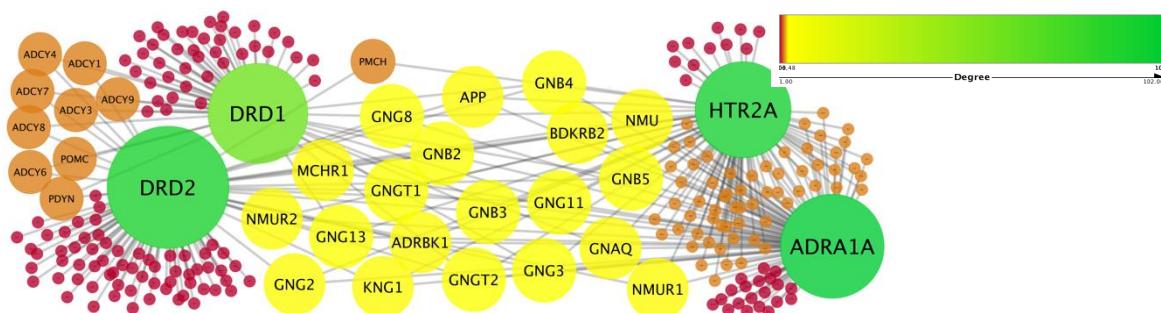
3 VÝSLEDKY

3.1 SÍŤOVÁ ANALÝZA INTERAGUJÍCÍCH PROTEINŮ A LÉČIV

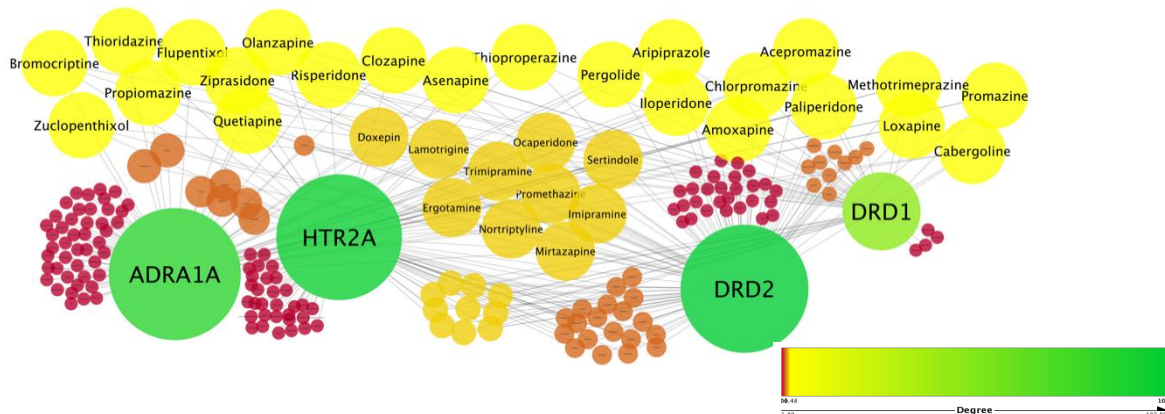
Analýzou sítě interagujících proteinů (viz obrázek 1) jsme získali 10 nejvýznamnější interagujících proteinů, analýzou sítě interagujících léčiv (viz obrázek 2 na následující straně) 23 nejvýznamnější interagujících léčiv. Interaktomy mají hodnotu stupně centrality 4 a mezilehlost centrality 0,03.

Interagující proteiny: PTH2, TAAR1, RAMP3, GPR25, SCT, GPR83, DRD5, PTH1R, PTH2R, GLP2R.

Interagující léčiva: Acepromazine, Amoxapine, Aripiprazole, Asenapine, Bromocriptine, Cabergoline, Chlorpromazine, Clozapine, Flupentixol, Iloperidone, Loxapine, Methotrimeprazine, Olanzapine, Paliperidone, Pergolide, Promazine, Propiomazine, Quetiapine, Risperidone, Thioproperazine, Thioridazine, Ziprasidone, Zuclopenthixol.



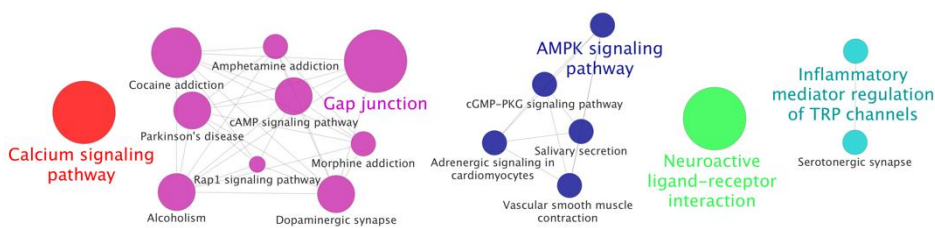
Obrázek 1: Síť interagujících proteinů; hodnoty mezilehlosti centrality jsou odlišeny velikostmi uzlů



Obrázek 2: Síť interagujících léčiv; hodnoty mezilehlosti centrality jsou odlišeny velikostmi uzlů

3.2 SÍŤOVÁ ANALÝZA BIOLOGICKÝCH DRAH

Analýzou biologických drah jsme získali celkem 18 drah (viz obrázek 3). Všechny analyzované proteiny současně se nacházejí v dráze „neuroaktivní interakce ligand-receptor“.



Obrázek 3: Znázornění biologických drah

3.3 HISTORECEPTOMICKÁ ANALÝZA

Historeceptomickou analýzou jsme získali nejvýznamnější oblasti, ve kterých dané proteiny působí.

ADRA1A nejvíce působí v míše (dle subdatasetů X211803_at, X211804_s_at), nebo v hladkém svalstvu (dle X204252_at); DRD1 a DRD2 v amygdale; HTR2A v prefrontálním kortexu.

4 ZÁVĚR

Na základně analýzy sítí jsme určili 10 nejvýznamněji interagujících proteinů, 23 léčiv a 18 biologických drah. Analýzou specifických tkáňových receptorů jsme odhalili nejvíce ovlivněné oblasti: hladká svalovina či mícha proteinem ADRA1A; amygdala proteiny DRD1 a DRD2; prefrontální kortex proteinem HTR2A.

Poznatky mohou vést k návržení nového léku pro léčbu schizofrenie působícího na více cílů (tzv. multitarget drug). Další studie jsou však nezbytné. Přínosným navázáním je porovnání výsledků s daty z dalších databází (např. Intomics) a analýza úrovně exprese antipsychotických genů, která nebyla uskutečnitelná kvůli možnému ovlivnění projektu nízkým počtem analyzovaných proteinů.

REFERENCE

- [1] Stahl, S.: Multifunctional Drugs: A Novel Concept for Psychopharmacology. CNS Spectrum, 14 (2), 71-73, 2009.
- [2] Musilová, J.: Interakce léčiv užívaných při léčbě schizofrenie a jejich doprovodných příznaků. Brno, 2017. Bakalářská práce. VUT v Brně, FEKT, Ústav biomedicínského inženýrství.
- [3] Ma Gao, L., et al.: A computational network analysis based on targets of antipsychotic agents. Schizophr. Res., 2017. Dostupné z: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.041](http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2017.07.041)