

Characterization of drug-induced transcriptional modules

刻画药物诱导的转录模块

报告人：李伟明

2013.11.6

Background

- 随着人们对更有效和更安全药物需求的增加，研究和开发高效低毒的创新药物，尤其是针对国内常见病和多发病的药物显得十分重要和迫切。药物筛选是发现新药主要方法之一，而建立高效和特异的筛选药物的方法是其中的关键。
- 了解人体对药物治疗的复杂反应是至关重要，因为在药物开发的后期去解决药物的有效性和安全性问题,从而,减少在临床试验高的损耗率。这个目标最根本的挑战在于为各种各样的药物筛选项目选择一个周密的表征模型系统，这种模型系统能准确的概括人体生理对药物的反应。

Introduction

- 一种从模块系统中获取大量准确无误的解析资料的方式：对各种药物作用的转录应答的全基因组表达谱进行分析。(Feng et al,2009; Iskar et al, 2011)
 - 已首次在模式生物中进行了系统探索，例如酿酒酵母，目的是为了阐明药物诱导的作用机制（MOA），依据他们的转录效果。(Hughes et al,2000; Ihmels et al, 2002; di Bernardo et al, 2005)
 - 本研究中用到了biclustering approach（聚类方法），这种方法很适用于展示药物引起转录应答的模块化组织，因为聚合了协同调节基因和这些基因应答的药物。(Ihmels et al, 2002; Prelic et al, 2006)
- 注：Technically, each bicluster consists of both a gene and a drug subset.

提出问题：

- 比较药物诱导三个不同人的细胞系和一个鼠肝脏各自产生的转录模块，可以使我们在组织类型和生物机体上来评价他们的保守性。
- 已经证明：由于不同的生长环境，压力或者疾病下，发展轨迹中伴随着独有的转录变化保持在不同的物种间，但是这里也有一个未解决的问题：**组织和生物机体中转录组的模块化组织是如何保全的？**

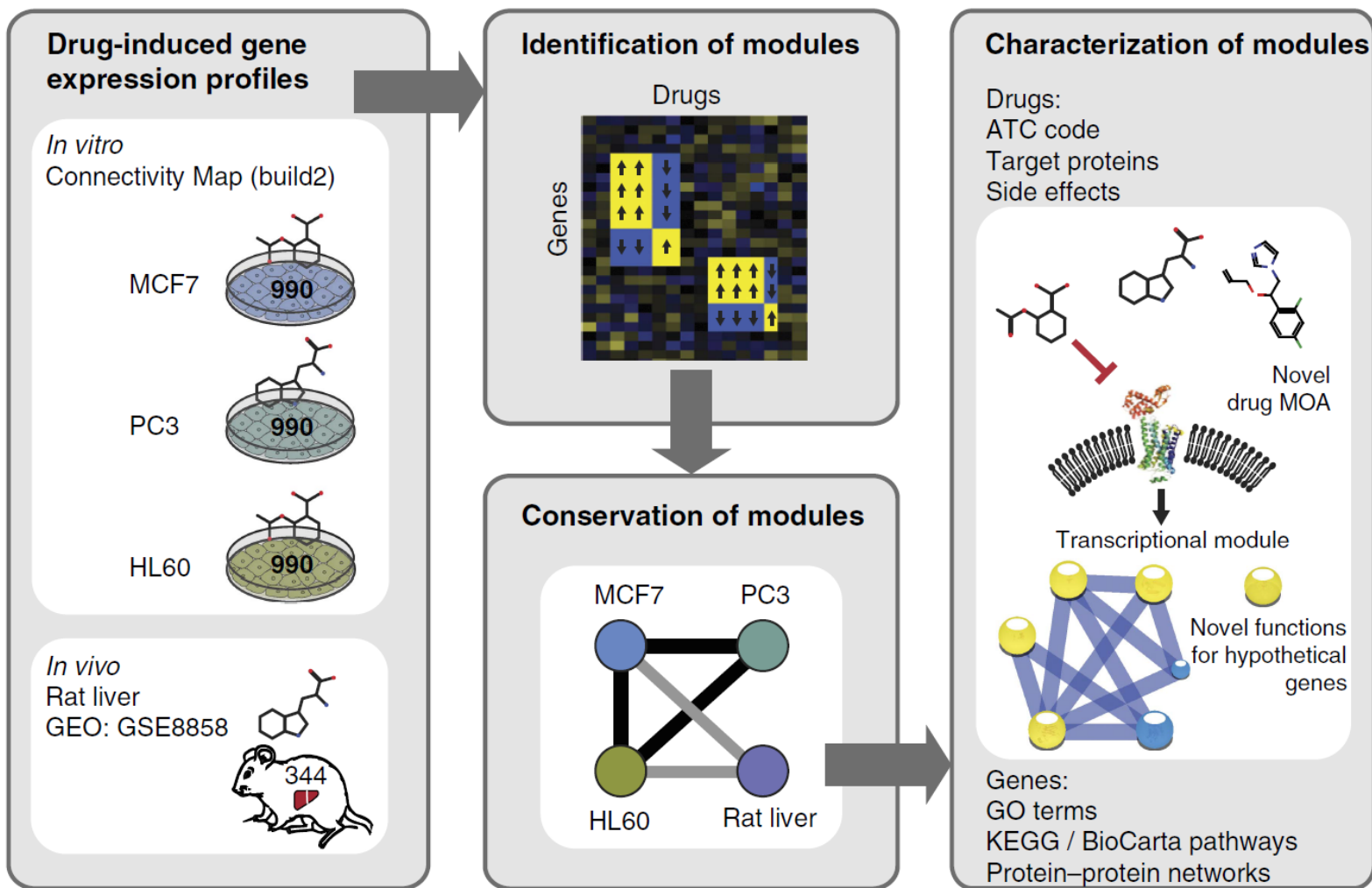
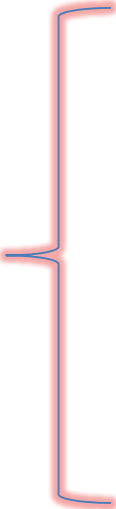


Figure 1 Overview of the method. Workflow to identify and characterize drug-induced transcriptional modules across four microarray data sets from three human cancer cell lines and rat liver. Drug and gene sets of conserved drug-induced transcriptional modules (**CODIMs**) were characterized in detail using several annotation resources. These reliable **CODIMs** allow us to propose new **MOA** (作用机制) for marketed drugs and novel biological roles for poorly characterized genes which were validated experimentally.

模块的特性描述:

两个方面的内容



Drugs:
ATC代码
靶蛋白
副作用

Genes:
基因本体地位
KEGG途径
蛋白质互作网络

药品ATC的结构和原理：

解剖学治疗学化学（ATC）的分类系统时根据活性物质的治疗学，药理学和化学性质在人体器官或系统上的作用，被分成了不同的类。药品分类为五个级别层次。药品分为十四个大类（第一级），根据药理学/治疗学分成亚类（第二级），第三和第四级是化学/药理/治疗小类，第五级是化学物质。第二，第三和第四水平通常用来确定药理分类，优先于的治疗或化学分类。

以二甲双胍的完整分类为例说明代码的结构：

A	消化系统及新陈代谢 (第一级, 解剖大类)
A10	糖尿病用药 (第二级, 治疗学亚类)
A10B	降血糖药物, 不含胰岛素 (第三级, 药理学次亚类)
A10BA	双胍类 (第四级, 化学小类)
A10BA02	二甲双胍 (第五级, 化学物质)

因此, 在 ATC 系统的所有普通二甲双胍制剂的代码为 A10BA02

Results

✓ Identification of drug-induced modules in human cell lines and rat liver.

在老鼠肝脏和人类细胞系中识别药物引起的转录模块

✓ Conservation of drug-induced modules across cell types and organisms.

细胞类型和生物体的药物诱导模块的保持

✓ Characterization of gene and drug members of drug-induced modules.

药物诱导模块中基因和药物成员的描述

✓ Functional discovery within drug-induced modules.

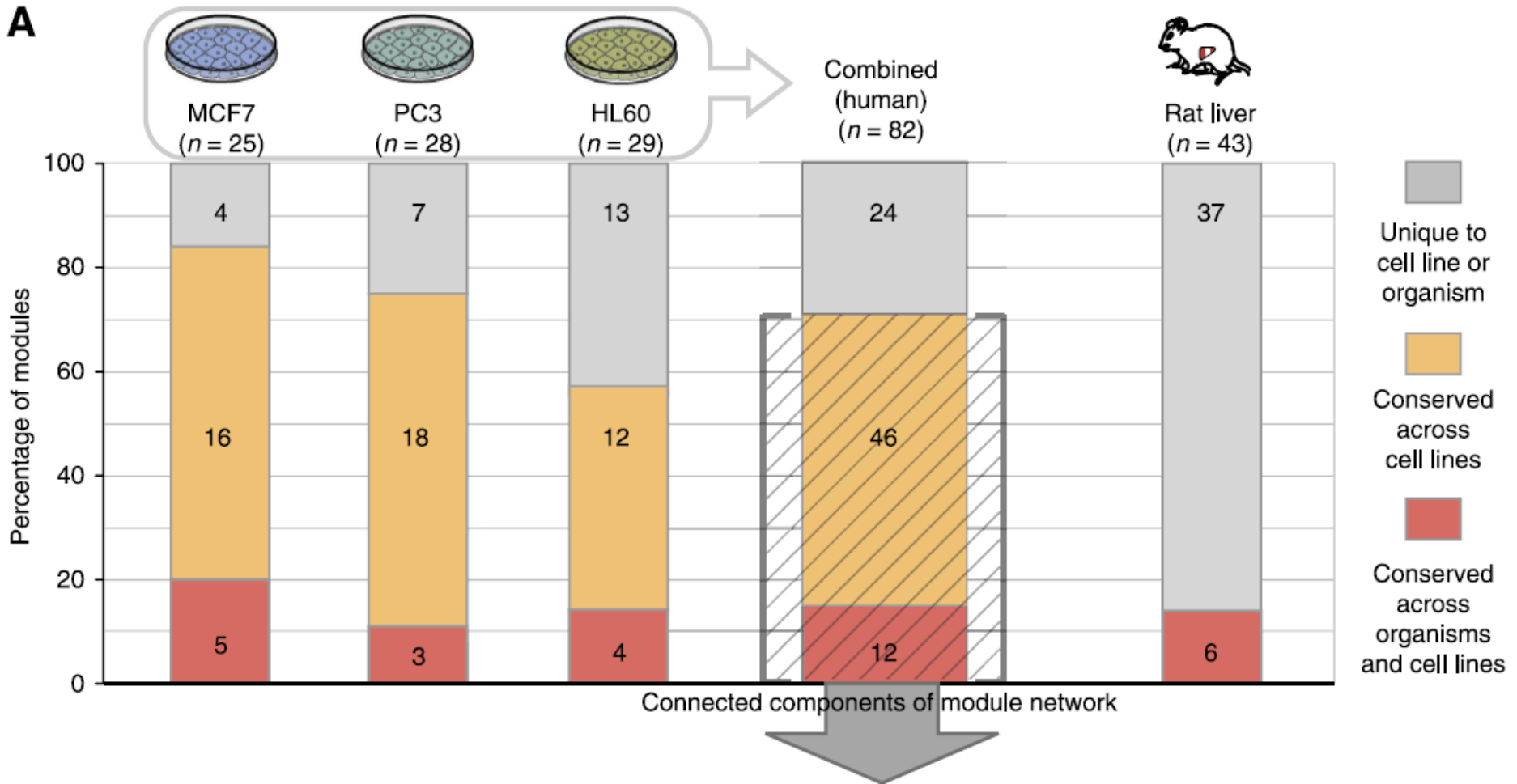
在药物诱导模块中发现的功能

✓ Towards drug repositioning from drug-induced modules.

从药物诱导模块中对药物的重新定位

✓ Inferring context-dependent MOAs using cell-types-specific modules.

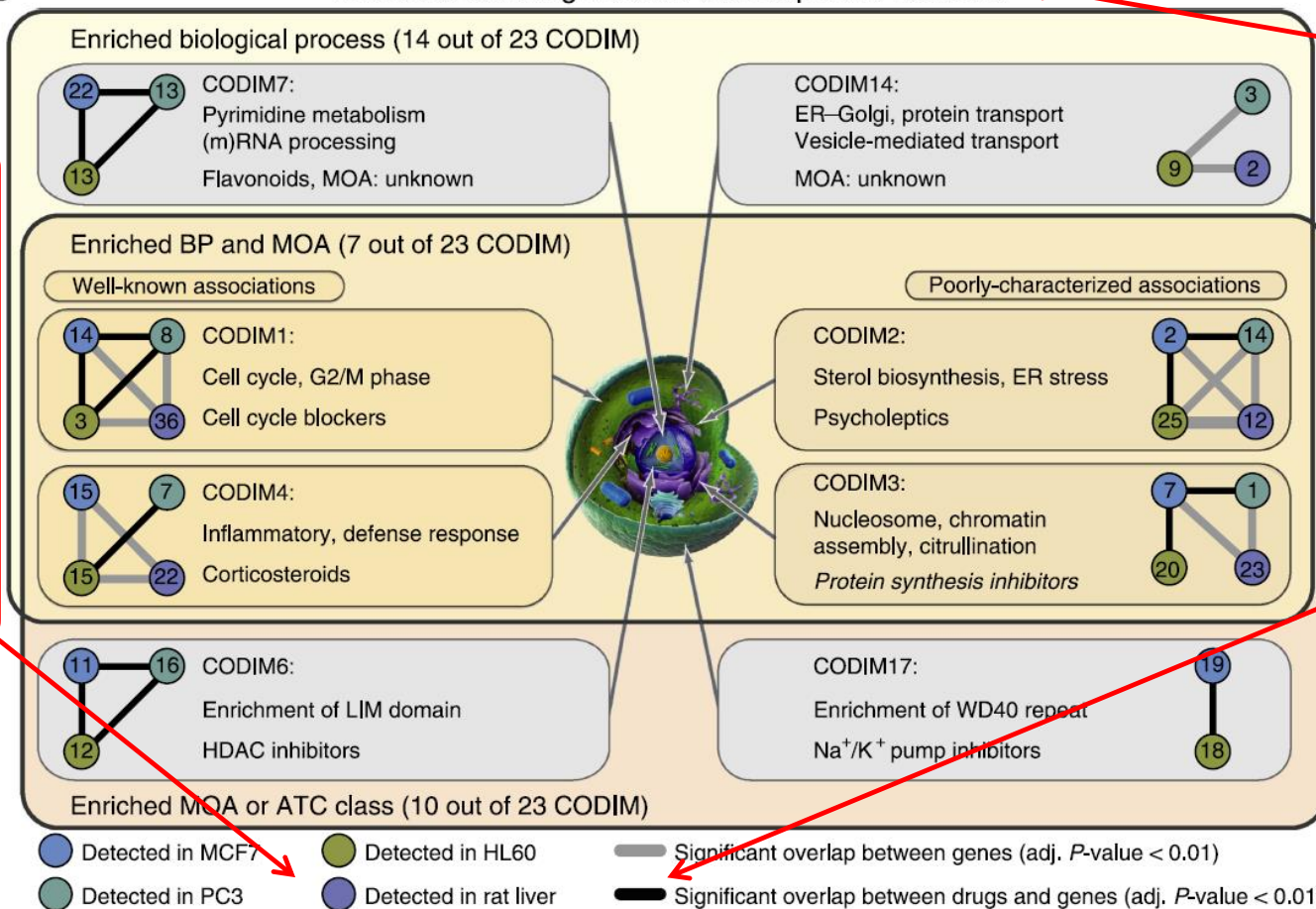
用特殊的细胞类型模块推理上下文相关的作用机制

A

(A) The number and proportion of transcriptional modules identified separately in each human cell line and rat liver that are codetected in multiple cell lines and/or organisms (gene overlap of modules were deemed significant with Fisher's exact test, FDR-corrected P-value ≤ 0.01). Twenty-three CODIMs were defined from the connected components of the module network (using reciprocal best-hits only).

B

23 conserved drug-induced transcriptional modules



即：
(CODIM)
保守的药物
诱导转录模
块

四种颜色
分别代表
三种不同
的人类细
胞和鼠肝
脏细胞中
的转录模
块

颜色不同
的两条线
分别代表
两个模块
中药物或
者基因有
明显重叠
的部分

(B)保守的药物诱导转录模块的功能描述。相连通的模块，丰富的生物学过程 (in yellow set, 61% of CODIM) 和挑选出典型的化合物作用机制的CODIMs (in red set, 44% of CODIM, in italics) (BP, biological process; HDAC, histone deacetylase (脱乙酰化酶); WD40 repeat, β - transducin repeat).

Figure 2 Conservation of drug-induced transcriptional modules.

1、药物诱导模块中基因和药物成员的描述

First:

用功能协同网络比较人类和老鼠的基因成员，这种网络由STRING提供。(Szklarczyk et al, 2011)

Result:

发现23个CODIMs（保守的药物诱导转录模块）中有的12个模块中含有丰富的功能相关性基因。这个结果与共表达模块功能分析的结果是一致的(Oldham et al, 2008)。

Indicate:

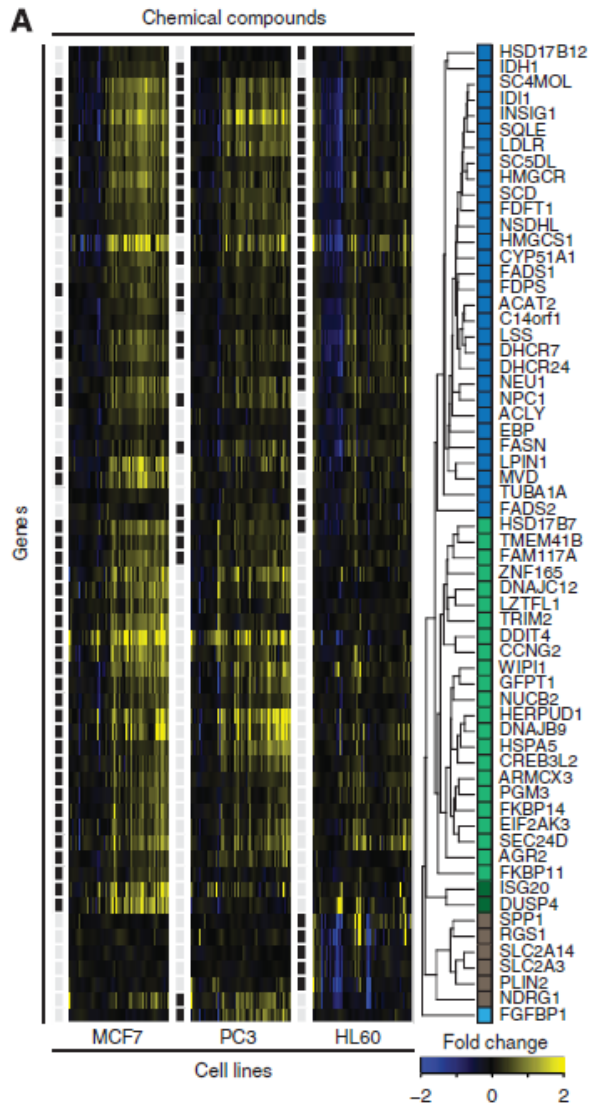
药物诱导的模块对推断基因的功能很有作用。

Further:

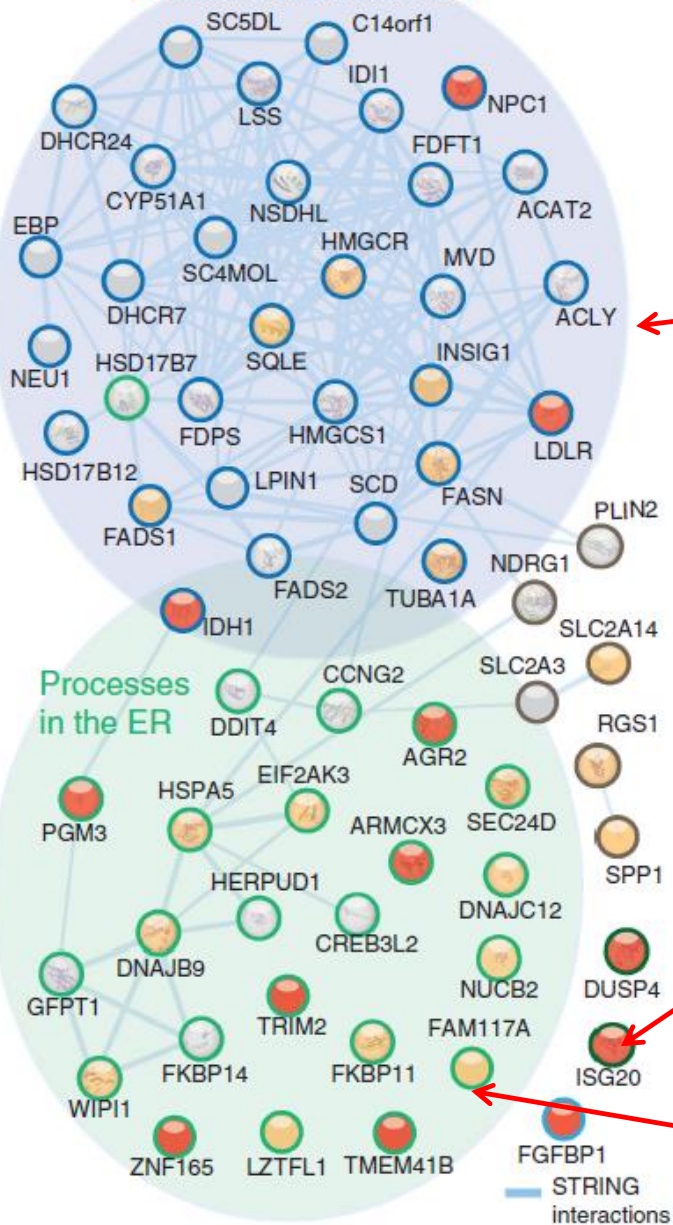
刻画保守的药物诱导转录模块：包括基因成员的功能注释和各种相关药物对生物学过程影响，之后评价基因注释和药物适应症是否一致。

2、在药物诱导模块中发现的功能

用层次聚类法对CODIM2的基因表达模式进行分组，结果显示两个主要的子模块。（Figure 3A）



(A) Heatmap of drug-induced gene expression changes (fold change) of CODIM2. Black boxes indicate gene membership of cell-line-specific modules. Hierarchical clustering of genes from CODIM2 shows **two major components** (labeled in blue and green) and three smaller groups (dark green, brown, light blue).

B**Cholesterol metabolism**

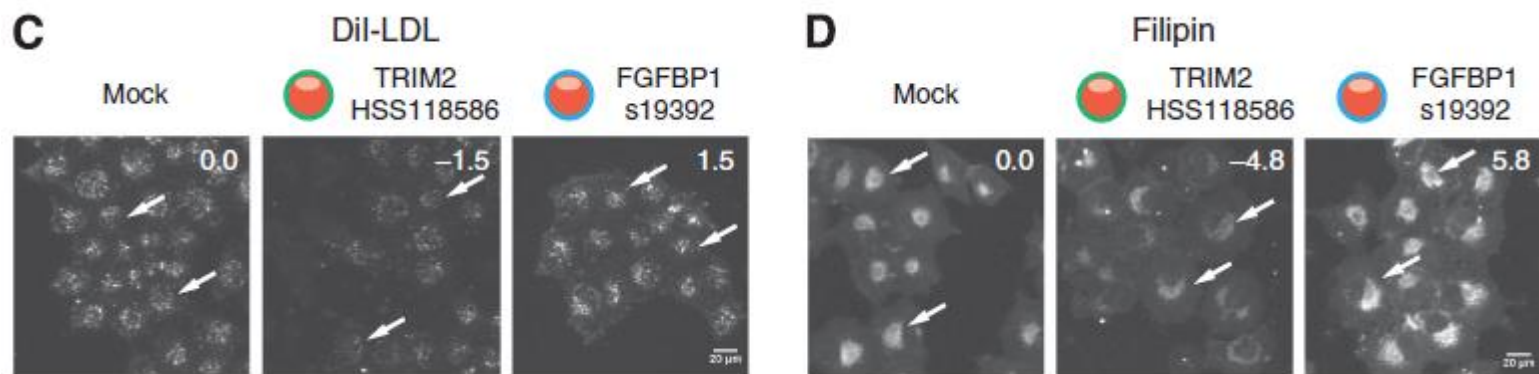
胆固醇代谢途径：

高密度的蛋白互作网络

在DiI-LDL摄取过程中或者菲律宾菌素对RNA干扰屏障中，作为功能调节者的基因已经被确认

经过测试没有确认作为功能调节者的基因

- Genes validated as functional regulators in DiI-LDL uptake and/or filipin RNAi screens
- Tested and not validated as a functional regulator



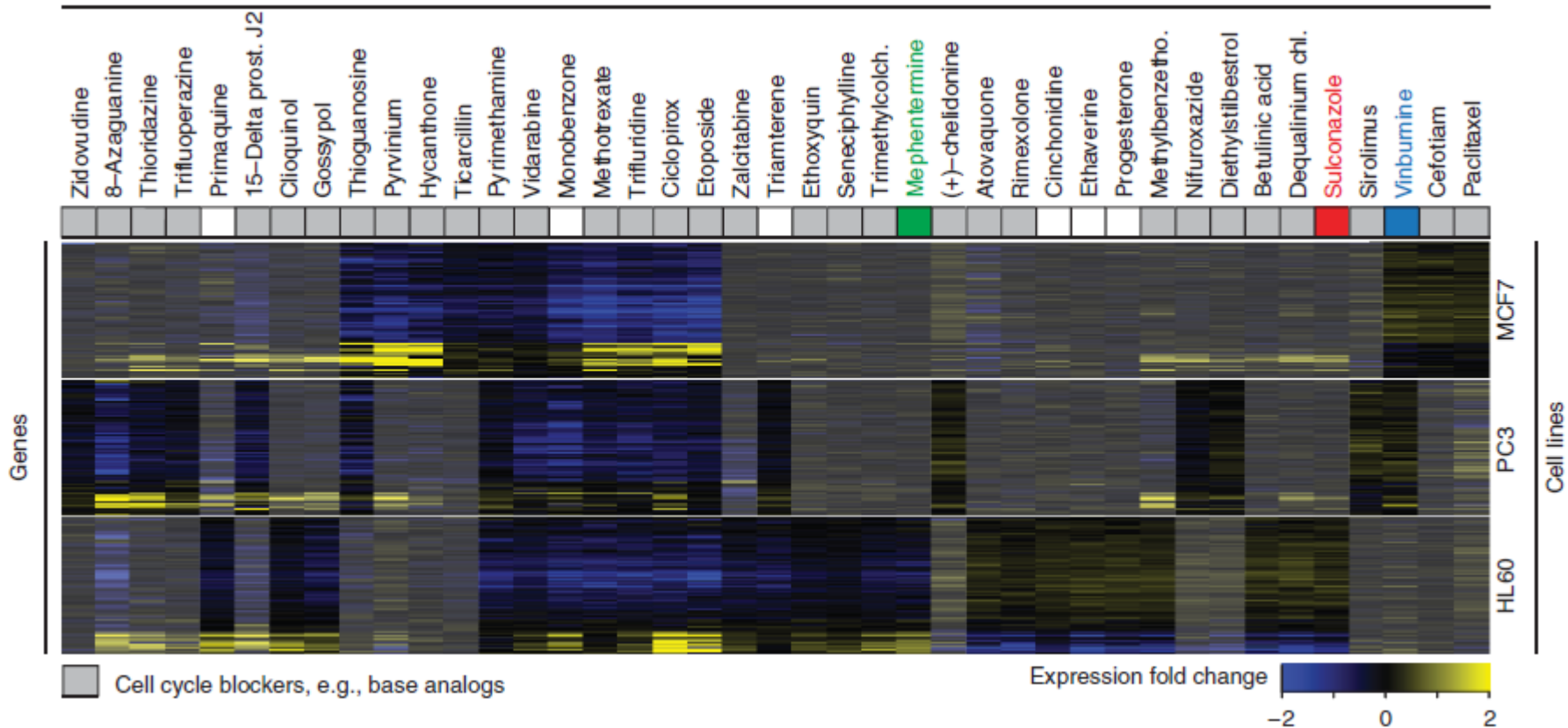
(C) 荧光标记的LDL（低密度脂蛋白）摄入试验。
(D) 胆固醇结合的染料菲律宾菌素实验。

3、从药物诱导模块中对药物的重新定位

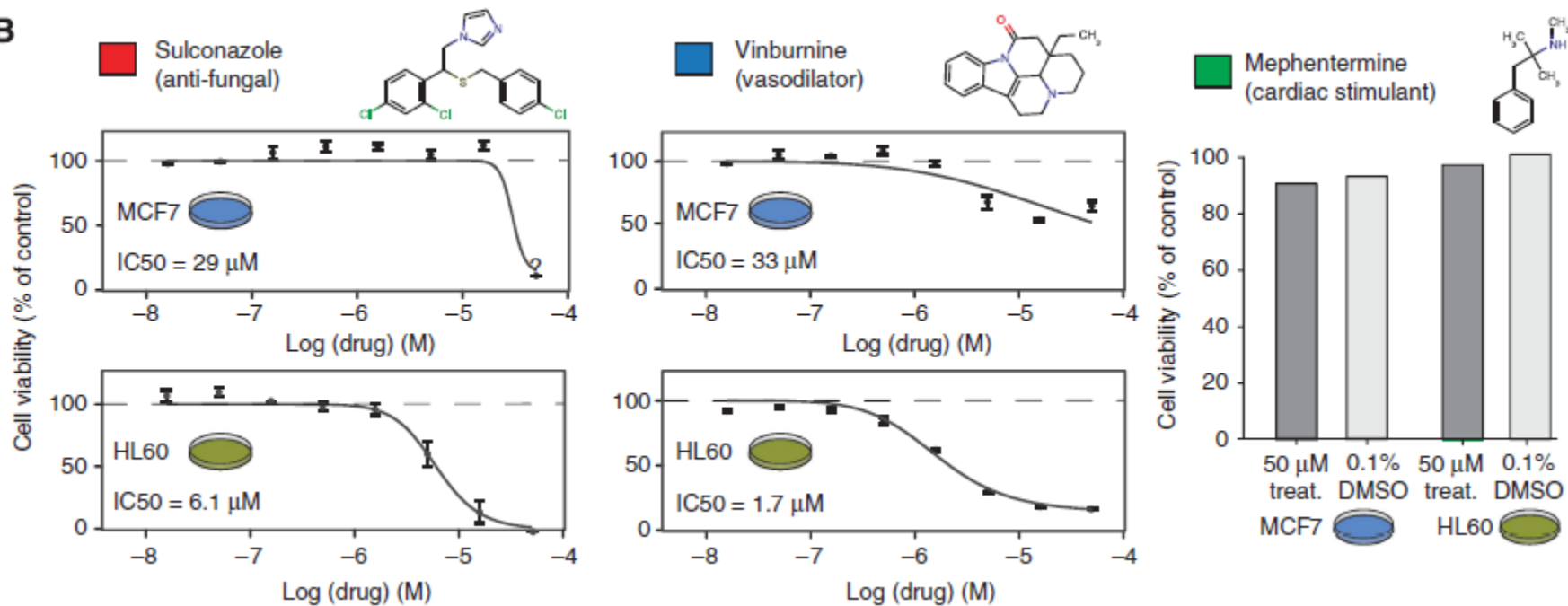
根据计算机预测和实验验证，药物诱导转录模块提供了丰富的资源来重新定位药品，可以应用现存的药物到新的适用症。

概念验证：CODIM1 Cell cycle ,Cell cycle blockers

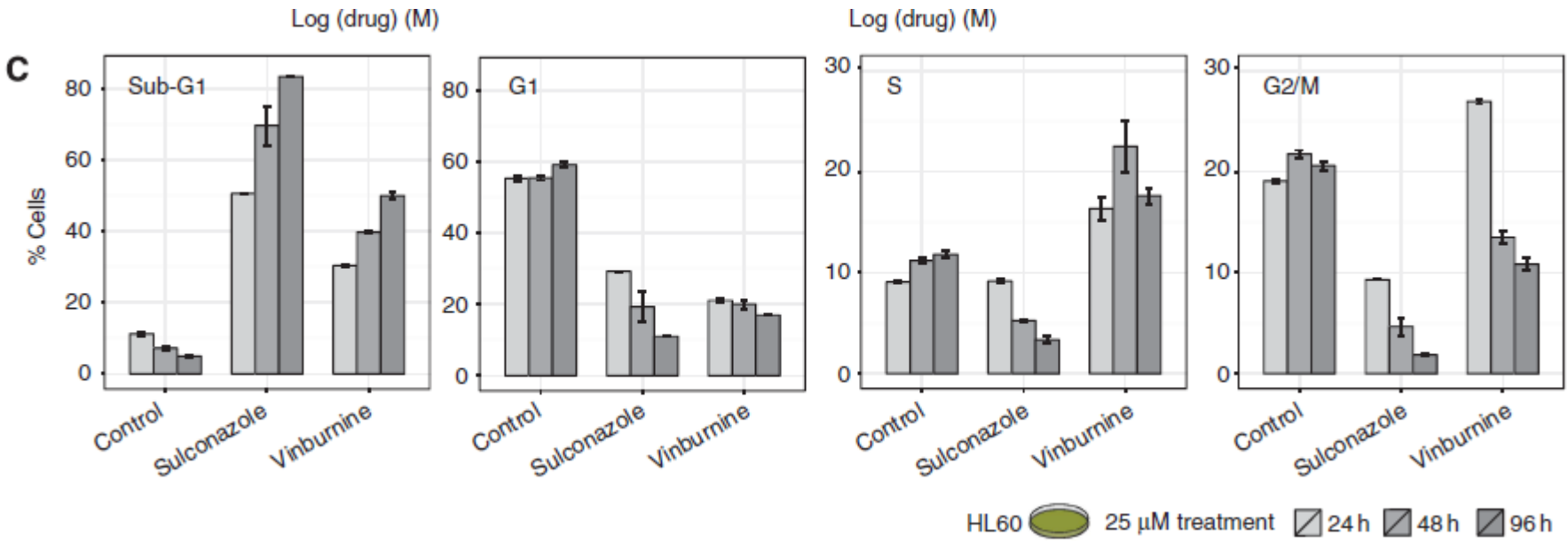
A Chemical compounds



(A) 热图：阴影部分表示三个细胞系中基因的表达倍数。灰色：在细胞周期中起到作用的化合物。图中看出：虽然在6个熟知的细胞周期阻断剂被发现在所有的细胞系中描绘了模块的核心，但是作为CODIM1中的26个额外的细胞周期阻断剂却被仅仅发现在一个或者两个细胞系中（阴影网格）。

B

(B)三种事先未知是否是细胞周期阻断剂的化合物来进行细胞活力和细胞增殖试验。



(C)控制和三种药物处理HL60细胞系，分别在四个不同的阶段，处理时间为24h，48h，96h。

Conclusions

- 这些药物诱导的转录模块不仅揭示特殊细胞类型的转录应答，但也导出一个下限保护药物引起的转录模块在细胞系和有机体。先前的研究主要是根据完整的表达谱研究药物之间的关系，而我们刻画了基因应答药物干扰的生物学作用。

- 随着大规模细密的化学基因组数据的产生，现在模块会变的更加强大，将会产生更加精确的转录模块。

Thank You !