

Birden Çok Genom Sekanslama Verisinin Analizine İlişkin Metodolojik Bir Uygulama: Bipolar Davranış Bozukluğunun Kalıtsal Temellerinin SNP ve Gen Seviyesinde İncelenmesi

Özgür TOSUN^a, Mehmet Kemal SAMUR^a, Uğur BİLGE^a

^a Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD, Akdeniz Üniversitesi, Antalya

A Methodological Approach for Analysing Several Genome Sequencing Data: Investigating the Hereditary Basis of Bipolar Disorder at SNP and Gene Level

Abstract: About 100,000 to 1 Million SNPs are genotyped and analysed in Genome Wide Association Studies (GWAS), and the differences of allele or genotype frequencies are investigated between patient and control groups. In order to analyse the large data produced with GWAS, high computational power and specialized bioinformatics methods are required.

Numerous different SNPs in different researches can reported to be associated with a specific disease. In most studies, reported SNPs generally have Odds Ratios about 1.2 to 1.5. This is an indicator that no single SNP or gene is responsible for a disease; it is more likely that multiple SNPs, genes or protein pathways are playing role in occurrence of the diseases. In addition, any SNP or gene that is replicated in more than one GWAS means that those SNPs or genes are powerful candidates for disease association.

In our study, we used three different bipolar disorder datasets and tried to see if any SNPs or genes are associated with disease in each dataset. In the first step, GWAS analysis were carried out with PLINK software and p values for the SNPs were calculated. These p values were then used to calculate gene-based p values with online VEGAS tool. In the last step, using R statistics package, SNPs or genes those may found to be associated with bipolar disorder in each dataset were investigated based on their p values.

Interferon beta 1, fibroblast (IFNB1) gene is found to be significantly associated with bipolar disorder in each three studies. This gene appears to be an important candidate gene and further research focusing on the SNPs of IFNB1 or the genes those are known to be interacting with IFNB1 are required to understand the heritability of bipolar disorder. It would also be essential to understand the protein pathways in which IFNB1 plays role.

Key Words: GWAS; Bipolar Disorder; SNP; Gene; Bioinformatics; Genetics

Özet: Genom Çapında İlişki Çalışmaları (GWAS), tüm genom üzerinde genellikle 100.000 – 1 Milyon SNP'e ait genotipleme yapılarak hasta ve kontrol grupları arasında genotip ve allel frekanslarının istatistiksel farklılığının araştırıldığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda üretilen verilerin çözümlenmesi için yüksek bilgisayar gücü ve özelleşmiş yöntemler gerektiren biyoinformatik uygulamalarına ihtiyaç vardır. Farklı çalışmalarda farklı SNP'ler hastalıklarla ilişkilendirilebilmektedir. Bu SNP'lere ait Odds Oranları ise sıklıkla 1,2 - 1,5 arasında hesaplanmaktadır. Bu da hastalıkların kalıtsal nedenlerinin tek bir SNP veya genden çok birden çok SNP, gen veya protein yolağından etkilendiğini düşündürmektedir. Ek olarak, herhangi bir

çalışmada önemli bulunan SNP veya genlerin aynı hastalıkla ilgili diğer çalışmalarda da replike edilmesi, bulgunun gücünü artırır.

Çalışmamızda bipolar davranış bozukluğunun kalıtsallığını inceleyen üç farklı GWAS verisi kullanılarak, her üç veride ortak SNP veya genlerin varlığı araştırılmıştır. Bu amaçla her veri için PLINK yazılımı kullanılarak GWAS analizleri yapılmış, SNP'lere ait p değerleri hesaplanmıştır. Ardından VEGAS isimli çevrimiçi biyoinformatik yazılımı yardımıyla SNP'lere ait p değerleri kullanılarak gen düzeyinde p değerleri hesaplanmıştır. Son aşamada ise R yazılımı yardımıyla üç çalışmada da anlamlı bulunan ($p < 0,05$) SNP ve genlerin varlığı incelenmiştir.

Çalışmamızın en önemli bulgusu, dokuzuncu kromozom üzerindeki interferon beta 1, fibroblast (IFNB1) geninin her üç çalışmada da bipolar davranış bozukluğu ile ilgili olduğunun ortaya konmasıdır. Bu genin bipolar davranış bozukluğu için önemli bir aday gen olduğu, gelecekteki çalışmalarda bu gene ait SNP'lerin veya etkileşimde olduğu diğer genlerin incelenmesi gerektiği görülmüştür. Ayrıca IFNB1 geninin görev aldığı protein yollarının da incelenmesi, bipolar bozukluk başta olmak üzere birçok mental hastalığın genetiğinin anlaşılması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: GWAS; Bipolar Davranış Bozukluğu; SNP; Gen; Biyoinformatik; Genetik

Sorumlu Yazarın Adresi

Özgür TOSUN, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, otosun@akdeniz.edu.tr