

doi:10.16018/j.cnki.cn32-1650/n.202102014

胰岛素受体底物1和2的氨基酸网络特征研究

苗孟君¹, 李云松¹, 张延义²

(1. 滁州职业技术学院 信息工程学院, 安徽 滁州 239000;
2. 滁州职业技术学院 教务处, 安徽 滁州 239000)

摘要:在胰岛素对脂质代谢的调控作用中,胰岛素受体底物2(IRS2)比胰岛素受体底物1(IRS1)发挥了更加重要的作用。为研究两者发挥作用的差异,分别选择IRS1、IRS2的4个结构数据,构建氨基酸相互作用网络,计算整体拓扑特征,分析网络的hub氨基酸差异,计算7种中心性特征。实验表明,IRS2氨基酸相互作用网络的平均度及聚类系数高于IRS1的1QQG、5U1M、6BNT;IRS2中的hub氨基酸ATP、LYS、ILE是IRS1所没有的;除子图中心性和特征向量中心性外,IRS2网络中节点的其他中心性特征均优于IRS1。结果表明,IRS2的氨基酸相互作用网络中,节点聚集程度较高,更容易形成模块,更容易到达其他节点,与其他节点发生通讯。可以推测:IRS2在胰岛素对肝脏的代谢调控中比IRS1发挥着更加重要的作用。

关键词:胰岛素受体底物1,2;氨基酸相互作用网络;拓扑特征;hub氨基酸;中心性特征

中图分类号:TP399

文献标志码:A

文章编号:1671-5322(2021)02-0066-08

胰岛素是一种蛋白激素,广泛存在于人和动物的胰脏中,它可以通过加速葡萄糖酵解、氧化,促进糖原合成,从而降低血糖,调节血糖浓度,也可以促使食物中的氨基酸进入组织细胞内,加速DNA和RNA的生成,使蛋白质合成增加,从而有利于细胞的生成、组织的修复和蛋白质合成。胰岛素因其在调节血糖浓度,促进蛋白质合成等方面的功能,被广泛应用于各种糖尿病和肥胖症等的治疗^[1-2]。

胰岛素受体底物蛋白是一种胞质衔接蛋白,是胰岛素信号通路和调控的关键下游分子^[3],在控制葡萄糖稳态,调节脂质、蛋白质和碳水化合物代谢,调节神经递质水平等方面具有重要作用^[4]。Lu等^[5]研究调节因子酪氨酸磷酸化调节激酶1A(DYRK1A)在胰岛β细胞功能紊乱和凋亡中的作用,发现DYRK1A直接与IRS2相互作用,能够促进IRS2磷酸化,从而导致IRS2蛋白酶降解,促使β细胞功能障碍和凋亡,这些结果提示DYRK1A是糖尿病潜在的药物靶点。吴洁

等^[6]利用生物信息学结合免疫印迹实验证实IRS1是miR-494-3p的靶分子,提示miR-494-3p通过下调IRS1能够降低糖尿病心肌细胞的胰岛素敏感性。

目前,研究者们广泛利用复杂网络理论,构建各种生物网络来研究生物学中的各种机制,如氨基酸相互作用网络、蛋白质相互作用网络等,已经成为科学研究的热门领域^[7]。Astl等^[8]通过构建300多种变构蛋白的氨基酸相互作用网络,发现变构抑制剂和变构激活剂可能对蛋白质系统的整体动力学和网络结构产生不同的影响,从而导致变构机制的多样性。Verkhiver^[9]发现突变热点位点往往对应于残基相互作用网络的高中心性介导中心,负责协调全局动态变化和变构信号。

Zhuo等^[10]从黄颡鱼中分离得到2组基因:IRS1和IRS2,通过实验发现IRS2对黄颡鱼肝脏胰岛素刺激的敏感性高于IRS1,从而表明IRS2在调节胰岛素对肝脏的代谢中起更重要的作用。氨基酸是构成蛋白质的基本单位,本文从复杂网

收稿日期:2020-07-19

基金项目:安徽省级教学研究项目(2018jyxm0833);校级自然科学研究项目(YJY-2020-24)。

作者简介:苗孟君(1991—),女,河南安阳人,助教,硕士,主要研究方向为生物信息及计算机应用。

络理论的角度^[11],以氨基酸为节点,氨基酸之间的相互作用为边,构建 IRS1 和 IRS2 的 8 个氨基酸相互作用网络,从网络的整体拓扑特征、hub 氨基酸、氨基酸的中心性特征等方面来研究两者在胰岛素对肝脏代谢调控作用上的差异。

1 数据集

1.1 数据来源

本文主要研究来源于人类的 IRS1 和 IRS2。从 RCSB PDB 数据库中获取 IRS1 的 4 个结构数据, PDB 号分别为 2Z8C、6BNT、1QQG、5U1M; IRS2 的 4 个结构数据, PDB 号分别是 3BU3、3BU5、3BU6、3FQX。

1.2 氨基酸相互作用网络的构建

根据从 RCSB PDB 数据库中获取的 IRS1 和 IRS2 的三维结构信息数据,利用残基相互作用网络生成器(RING)构建氨基酸相互作用网络,网络具体信息如表 1 所示。

表 1 IRS1、IRS2 的氨基酸相互作用网络信息
Table 1 Amino acid interaction network information of IRS1 and IRS2

胰岛素受体底物蛋白	PDB 号	节点数	边数
IRS1	1QQG	388	747
	2Z8C	274	635
	5U1M	108	193
	6BNT	228	370
	3BU3	285	669
IRS2	3BU5	283	707
	3BU6	288	678
	3FQX	364	834

2 方法

2.1 氨基酸相互作用网络的整体结构特征

本文通过分析 IRS1 和 IRS2 的氨基酸相互作用网络的平均度 $\bar{K}$ 、特征路径长度 L 以及聚类系数 $C^{[11]}$,研究两者氨基酸相互作用网络的整体结构差异。具体公式如下:

平均度

$$\bar{K} = \frac{\sum_i \sum_j a_{ij}}{N} \tag{1}$$

式中, a_{ij} 为氨基酸相互作用网络中氨基酸 i 与氨基酸 j 之间的边数, N 为网络中的节点数量。

特征路径长度

$$L = \frac{\sum_i \sum_j P_{ij}}{N(N-1)} \tag{2}$$

式中, P_{ij} 为氨基酸相互作用网络中氨基酸 i 与氨基酸 j 之间的最短路径。

聚类系数

$$C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{n_i}{\sum_j a_{ij} (\sum_j a_{ij} - 1) / 2} \tag{3}$$

式中, n_i 为与氨基酸 i 相邻的节点间的边数。

2.2 氨基酸相互作用网络的 hub 节点分析

氨基酸相互作用网络中,度比较大的节点称为 hub 节点^[12]。hub 节点在氨基酸相互作用网络中往往起着至关重要的作用。为研究 IRS1 的 4 个结构数据及 IRS2 的 4 个结构数据的重要氨基酸的差异,本文通过计算节点的度(Degree),研究 IRS1 及 IRS2 的 hub 节点,从细节分析两者的差异。氨基酸 i 的度为:

$$D_i = \sum_j a_{ij} \tag{4}$$

2.3 氨基酸相互作用网络的中心性特征分布

分析 IRS1 和 IRS2 氨基酸相互作用网络中氨基酸的 7 种中心性特征分布情况,包括介数中心性(Betweenness Centrality, BC),网络中心性(Network Centrality, NC),接近中心性(Closeness Centrality, CC),特征向量中心性(Eigenvector Centrality, EC),子图中心性(Subgraph Centrality, SC),信息中心性(Information Centrality, IC),局部平均连通性(Local Average Connectivity-based Centrality, LAC)^[13-14],从不同角度探究 IRS1 和 IRS2 的氨基酸相互作用网络中氨基酸中心性的差异。具体计算公式如下:

介数中心性(BC),节点 i (即氨基酸相互作用网络中的氨基酸 i) 的介数中心性

$$C_B(i) = \sum_{i \neq k \neq j} \frac{g_{jk}(i)}{g_{jk}} \tag{5}$$

式中, g_{jk} 为氨基酸 j 和 k 之间的最短路径的数目, $g_{jk}(i)$ 为通过氨基酸 i 的最短路径数目。

网络中心性(NC),节点 u 的网络中心性

$$C_N(u) = \sum_{v \in N_u} \frac{z_{u,v}}{\min(d_u - 1, d_v - 1)} \tag{6}$$

式中, N_u 是氨基酸 u 的所有邻居节点集, $z_{u,v}$ 表示包括氨基酸 u 和 v 之间边的三角形数量, d_u 表示氨基酸 u 的度, d_v 表示氨基酸 v 的度, $\min(d_u - 1, d_v - 1)$ 表示理论上包括氨基酸 u 和 v 之间边的最多的三角形数量。

特征向量中心性(EC),节点 i 的特征向量中心性

$$C_E(i) = a_{\max}(i) \tag{7}$$

式中, $a_{\max}$ 表示邻接矩阵 A 最大特征值对应的特征向量, $a_{\max}(i)$ 表示特征向量中的第 i 个元素。

子图中心性(SC), 节点 i 的子图中心性

$$C_S(i) = \sum_{t=0}^{\infty} \frac{\mu_t(i)}{t!}$$
$$\mu_t(i) = (A^t)_{ii} \tag{8}$$

式中, $(A^t)_{ii}$ 为氨基酸相互作用网络邻接矩阵 A 的 t 次方的第 i 个对角元素, $\mu_t(i)$ 为以氨基酸 i 起点经过 t 个连边回到氨基酸 i 的回路数量, 且回路路径长度越长, 其对节点子图中心性的作用越小。

信息中心性(IC), $C_I(i)$ 为节点 i 的信息中心性, 是测量氨基酸 i 终止于氨基酸 i 的调和平均路径长度。

$$C_I(i) = \left[\frac{1}{N} \sum_j \frac{1}{I_{ij}} \right]^{-1} \tag{9}$$

式中, $I_{ij} = (C_{i,i} + C_{j,j} - 2 \times C_{i,j})^{-1}$, $C_{i,j} = (D - A + J)^{-1}$ 。 $C = A$ 为氨基酸相互作用网络的邻接矩阵, D 为所有节点度的对角矩阵, J 为一个所有元素为 1 的矩阵。

局部平均连通性(LAC), 节点 i 的局部平均连通性

$$C_{LAC}(i) = \frac{\sum_{t \in N_i} d_{G_i}(t)}{|N_i|} \tag{10}$$

式中, N_i 为氨基酸 i 的邻居节点集。由 N_i 产生的子图 $G[N_i]$ 称为 G_i , 对于一个 G_i 在 G 中的氨基酸 t , 区别于其在 G 中的度为 $d(t)$, 它在 G_i 中的局部连通性设置为 $d_{G_i}(t)$ 。对于每个氨基酸 t (属于 N_i), 它的局部连通性 $d_{G_i}(t)$ 被定义为, 在 G_i 中, 有多少个氨基酸与其直接相连。

接近中心性(CC), 节点 i 的接近中心性

$$C_C(i) = \frac{N-1}{\sum_{j \in N, i \neq j} d(i,j)} = \frac{1}{d_i} \tag{11}$$

$$d_i = \frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N d_{ij}i, j = 1, 2, \dots, N \tag{12}$$

式中: N 为所有氨基酸的集合, d_i 为氨基酸 i 到其他氨基酸的测地距离, $d(i,j)$ 为氨基酸 i 和 j 之间边数最少的一条路径。

3 结果与讨论

3.1 IRS1 和 IRS2 氨基酸相互作用网络的整体结构特征

为研究 IRS1 和 IRS2 氨基酸相互作用网络的

整体结构差异, 本文计算 IRS1 及 IRS2 氨基酸相互作用网络的拓扑特征, 包括平均度、特征路径长度、聚类系数。其详细结果如表 2 和表 3 所示。

表 2 IRS1 氨基酸相互作用网络的网络特征

Table 2 Network characteristics of amino acid interaction network of IRS1

网络拓扑特征	PDB 号			
	2Z8C	6BNT	1QQG	5U1M
平均度	4.64	2.807	3.85	3.57
特征路径长度	5.457	8.746	11.273	4.888
聚类系数	0.157	0.093	0.113	0.145

表 3 IRS2 氨基酸相互作用网络的网络特征

Table 3 Network characteristics of amino acid interaction network of IRS2

网络拓扑特征	PDB 号			
	3BU3	3BU5	3BU6	3FQX
平均度	4.69	5.0	4.71	4.58
特征路径长度	6.341	5.136	5.958	7.314
聚类系数	0.149	0.183	0.176	0.161

从表 2 和表 3 中可以看出, IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络的平均度、聚类系数整体大于 IRS1 的 1QQG、5U1M、6BNT, 表明 IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸具有更多的相互作用, 网络中的节点之间联系更加紧密。根据网络拓扑特征分析, 从宏观层面可以推测, IRS2 可能比 IRS1 具有更丰富的功能。

3.2 hub 节点分析

分别计算 IRS1、IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络中节点的度, 将节点按度的值从大到小排列, 取前 5% 为 hub 节点, 具体数据如表 4 和表 5 所示。

从表 4 中可以看到, 1QQG 的 hub 氨基酸有 TYR、PHE、TYR、HIS、TRP、GLN、LEU、VAL、MET, 其中, PHE、TYR、TRP、LEU 占比较高; 2Z8C 的 hub 氨基酸有 S、PTR、TYR、PHE、MET、ASP、TRP、GLU, 其中, PHE 占比较高; 5U1M 的 hub 氨基酸有 PTR、PHE、MET、TYR, 其中, MET 占比较高; 6BNT 的 hub 氨基酸有 SEP、PHE、TRP、LEU、TYR, 其中, PHE、LEU 占比较高。

从表 5 中可以看出, 3BU3 中的 hub 氨基酸有 PTR、PHE、TRP、TYR、MET、LYS、HIS、ASP, 其中 PTR、PHE 占比较高; 3BU5 中的 hub 氨基酸有 ATP、PTR、MG、TYR、PHE、TRP、MET、ASP、ILE, 其中 PTR、PHE 占比较高; 3BU6 中的 hub 氨基酸有 PTR、TRP、TYR、PHE、MET、GLU、LYS, 其中

表 4 IRS1 氨基酸相互作用网络的 hub 节点
Table 4 Hub node of IRS1 amino acid interaction network

PDB 号	Hub 节点
1QQG	A:46:_,TYRA;29:_,PHE B:46:_,TYR A:250:_,HISB;29:_,PHE B:53:_,TRP B:87:_,TYR B:103:_,GLNB;208:_,LEUA;30:_,PHE A:87:_,TYR A:163:_,VALA;106:_,TRP A:208:_,LEU A:249:_,MET B:30:_,PHEB;106:_,TRP B:110:_,LEU B:102:_,GLU
2Z8C	A:1:_,S91 A:1163:_,PTR A:1162:_,PTR A:1122:_,TYRA;1044:_,PHE A:1120:_,MET A:1191:_,ASP A:1195:_,PHE A:1256:_,PHE A:1193:_,TRPA;1200:_,TRP A:1151:_,PHE A:1201:_,GLU
5U1M	B:1009:_,PTR A:194:_,PHE A:249:_,MET A:257:_,MET A:183:_,TYR
6BNT	B:616:_,SEP A:214:_,PHE A:272:_,PHE A:287:_,PHE A:421:_,TRP A:404:_,LEU A:173:_,LEU A:265:_,PHEA;390:_,PHE B:612:_,TYR A:175:_,LEU

表 5 IRS2 氨基酸相互作用网络的 hub 节点
Table 5 Hub node of IRS2 amino acid interaction network

PDB 号	Hub 节点
3BU3	A:1163:_,PTR A:1162:_,PTR A:1195:_,PHE A:1193:_,TRP A:1122:_,TYR A:1151:_,PHE A:1200:_,TRP A:1271:_,PHE A:1192:_,MET A:1085:_,LYS A:1158:_,PTR A:1130:_,HIS A:1191:_,ASP A:1259:_,ILE
3BU5	A:300:_,ATP A:1163:_,PTR A:1162:_,PTR A:301:_,MG A:1122:_,TYR A:1195:_,PHE A:1193:_,TRP A:1151:_,PHE A:1192:_,META;1200:_,TRP A:1271:_,PHE A:1191:_,ASP A:1158:_,PTR A:1116:_,ILE
3BU6	B:628:_,PTR A:1163:_,PTR A:1162:_,PTR A:1193:_,TRP A:1122:_,TYR A:1195:_,PHE A:1192:_,MET A:1200:_,TRP A:1271:_,PHEA;1201:_,GLU A:1085:_,LYS A:1158:_,PTR A:1044:_,PHE A:1128:_,PHE
3FQX	B:101:_,GOL A:281:_,GOL A:99:_,TYR A:33:_,PHE A:171:_,TYR B:61:_,PHE C:4:_,SEP A:147:_,TRP A:70:_,HIS A:280:_,MG A:74:_,HIS B:55:_,PHE A:67:_,VAL A:277:_,CD A:133:_,TRP A:9:_,PHE A:159:_,TYR A:60:_,TRP

PTR、PHE 占比较高;3FQX 中的 hub 氨基酸有 GOL、TYR、PHE、SEP、TRP、HIS、VAL 等,其中,PHE、TRP、TYR 占比较高。

比较表 4 和表 5 可以看出,IRS1 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络中的 hub 氨基酸中占比最高的是 PHE,其次是 LEU,而 IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络中的 hub 氨基酸中占比最高的是 PHE,其次是 PTR。PHE 在体内可与酪氨酸一起合成重要的神经递质和激素,参与机体糖代谢和脂肪代谢;PTR 可以激活下游效应物^[15];LEU 的主要作用是有益于运动或训练后的肌肉修复,并且可以控制血糖。此外,IRS2 中的 hub 氨基酸 ATP、LYS、ILE 是 IRS1 所没有的。

3.3 中心性特征分布情况

分别计算了 IRS1、IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络中节点的 7 种中心性特征,分析其分布情况,从不同角度研究 IRS1、IRS2 的网络结构差异。具体情况如图 1 至图 7 所示。

图 1 为氨基酸网络节点的介数中心性平均值。节点介数中心性描述的是该节点在网络中作为“桥梁”的重要程度,即经过该节点的最短路径

数目占有所有最短路径数目的比例。从图 1 中可以看出,IRS2 中 3BU3、3BU5、3BU6、3FQX 的氨基酸相互作用网络中,氨基酸的介数中心性平均值高于 IRS1 的 2Z8C、5U1M、6BNT,但低于 IRS1 的 1QQG。可以得出,除 IRS1 的 1QQG 外,IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络中的氨基酸更容易通向其他氨基酸,与其发生通讯。

图 2 为氨基酸网络节点的网络中心性分布情况。从图 2 中可以看出,IRS2 的 3BU5、3BU6、3FQX 的氨基酸相互作用网络中,氨基酸的网络中心性的上位数、上四分位数、中位数均大于 IRS1 的 1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT,表明 IRS2 的氨基酸相互作用网络中,氨基酸的网络中心性较好。

图 3 为氨基酸网络节点的特征向量中心性平均值。节点的特征向量中心性描述的是与重要节点连接的节点更重要,节点的特征向量中心性的值越高,表明该节点更重要。从图 3 中可以看出,1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT、3BU3、3BU5、3BU6、3FQX 的氨基酸网络节点特征向量中心性的平均值非常接近,ISR2 的特征向量中心性平均值略高

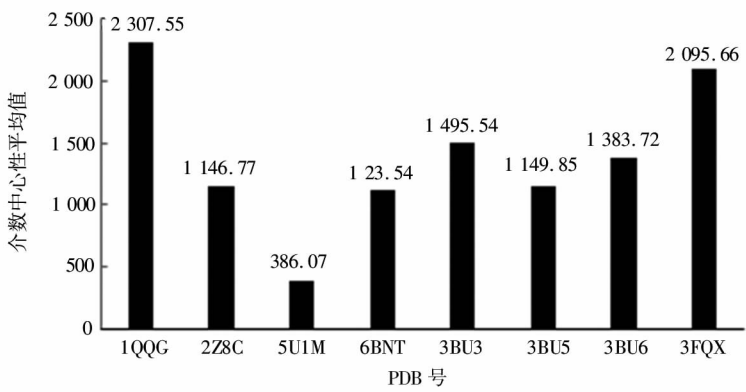


图 1 介数中心性
Fig 1 Betweenness centrality

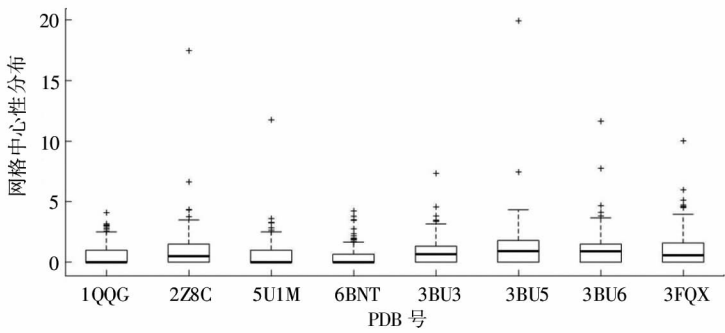


图 2 网络中心性
Fig 2 Network centrality

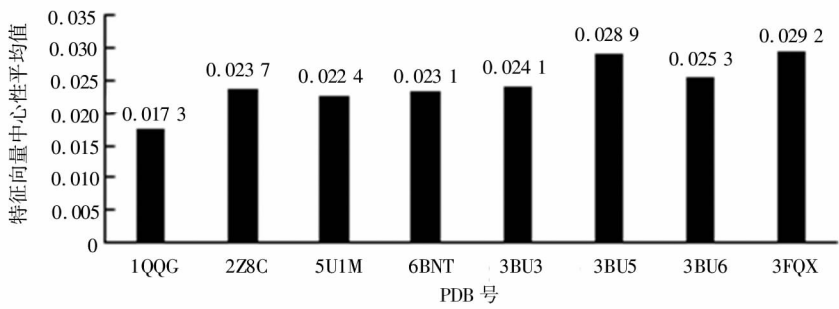


图 3 特征向量中心性
Fig 3 Eigenvector centrality

于 IRS1。

图 4 为氨基酸网络节点的子图中心性分布情况。子图中心性是根据节点对网络局部的参与程度来判定节点的重要性,节点的子图中心性值越大,表明节点的贡献越大。从图 4 中可以看出,1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT、3BU3、3BU5、3BU6、3FQX 的氨基酸网络节点子图中心性的值较为相近。

图 5 为氨基酸网络节点的信息中心性平均值。信息中心性描述的是通过从网络中移除某个节点及其边后,对网络造成影响的程度。从图 5

中可以看出,IRS2 中 3BU3、3BU5、3BU6、3FQX 的氨基酸网络节点的信息中心性高于 IRS1 的 1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT,表明 IRS2 氨基酸相互作用网络中的氨基酸信息中心性较好。

图 6 为氨基酸网络节点的局部平均连通性分布情况。节点的局部平均连通性描述的是在局部子图中,某节点与其邻居节点的连接情况,值越大,表明该节点在局部子图中的连通性越好。从图 6 中可以看出,IRS2 的 3BU3、3BU5、3FQX 的氨基酸相互作用网络中,氨基酸的局部平均连通性的最高值大于 1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT,并且,

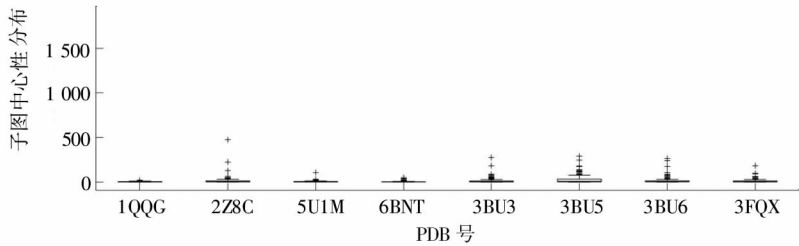


图 4 子图中心性
Fig 4 Subgraph centrality

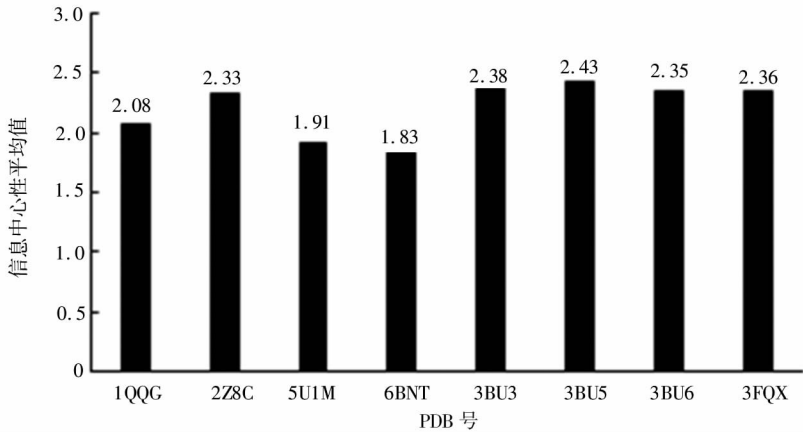


图 5 信息中心性
Fig 5 Information centrality

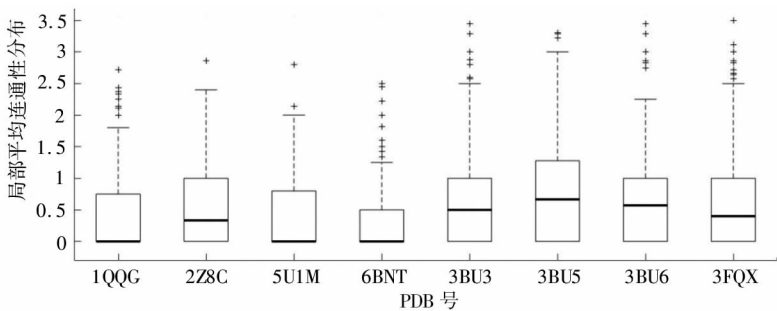


图 6 局部平均连通性
Fig 6 Local average connectivity

IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸局部平均连通性的中位数、上四分位数也高于 IRS1 的 4 个结构数据的氨基酸局部平均连通性的中位数,表明 IRS2 氨基酸相互作用网络中的氨基酸局部平均连通性较好。

图 7 为氨基酸网络节点的接近中心性平均值。节点的接近中心性描述的是该节点到其他节点最短路径的平均长度。如果节点的接近中心性越高,那么它的中心度越高。从图 7 中可以看出,IRS2 中 3BU3、3BU5、3BU6 的氨基酸相互作用网络中,氨基酸的接近中心性上高于 IRS1 的

1QQG、2Z8C、5U1M、6BNT,可以得出,IRS2 的 3BU3、3BU5、3BU6 的氨基酸相互作用网络中的氨基酸距离其他氨基酸较近,中心度较高。

4 总结

本文通过分别构建 IRS1 和 IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸相互作用网络,从复杂网络角度研究两者在胰岛素调控肝脏代谢中所起作用的差异。

首先计算氨基酸相互作用网络的整体拓扑特征,包括平均度、特征路径长度、聚类系数,发现 IRS2 的 4 个结构数据氨基酸相互作用网络的平

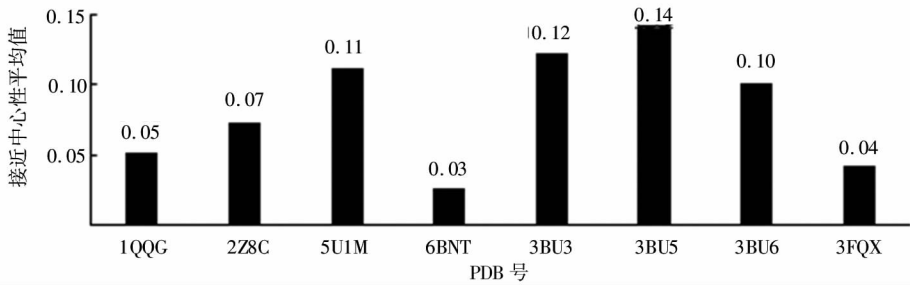


图 7 接近中心性
Fig 7 Closeness centrality

均度及聚类系数整体高于 IRS1 的 1QQG、5U1M、6BNT,表明 IRS2 的 4 个结构数据的氨基酸具有更多的相互作用,网络中节点之间联系更加紧密,节点的聚集程度较高,更加容易形成模块,从而发挥更大的作用。

其次,根据网络中节点的度,分析 IRS1 和 IRS2 氨基酸相互作用网络 hub 氨基酸的差异,发现 IRS2 中的 hub 氨基酸 ATP、LYS、ILE 是 IRS1 中所没有的。其中,ATP 可将所需物质送入细胞,并将废物、毒物排出细胞,促进机体新陈代谢;LYS 对于促进人体生长发育、抗病毒等方面具有至关重要的意义;ILE 是糖性氨基酸,在人类生命代谢中占有特别重要的地位^[16]。据此推测,IRS2

作为重要信号分子,在胰岛素对肝脏的代谢调控中起重要作用。

最后,通过计算节点的介数中心性、网络中心性、接近中心性、特征向量中心性、子图中心性、信息中心性和局部平均连通性,探究 IRS1 和 IRS2 氨基酸相互作用网络中氨基酸中心性的差异,发现除子图中心性和特征向量中心性外,IRS2 氨基酸相互作用网络中节点的其他中心性特征均优于 IRS1,表明,IRS2 氨基酸相互作用网络中的氨基酸更容易到达其他节点,与其他节点发生通讯,可以推测,相较于 IRS1,IRS2 作为信号传导的靶点,在胰岛素对肝脏的代谢调控中发挥着更加重要的作用。

参考文献:

[1] 黄曼萍,刘永源,江伟强,等. 1 例胰岛素自身免疫综合征的中医诊治及思考[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(2): 231-232.

[2] 王天歌,陆洁莉,毕宇芳,等. 中国糖尿病持续攀升新解:中年肥胖相关胰岛素抵抗成为主要威胁[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(3):198-200.

[3] 牛燕媚,刘彦辉,李慧阁,等. 胰岛素受体底物蛋白 1 及其丝氨酸磷酸化活性在胰岛素抵抗发生中的作用[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(2):136-140.

[4] 王竹晨,顾熊飞,杨冬梓,等. 脂肪组织中胰岛素受体底物 1 蛋白的表达及酪氨酸磷酸化在多囊卵巢综合征发病中的作用[J]. 中华妇产科杂志,2005,40(2):120-123.

[5] LU M, MA L, SHAN P Y, et al. DYRK1A aggravates β cell dysfunction and apoptosis by promoting the phosphorylation and degradation of IRS2[J]. Experimental Gerontology, 2019,125:110659.

[6] 吴洁,秦兴华,侯作旭,等. miR-494-3p 通过下调胰岛素受体底物-1 促糖尿病大鼠心肌细胞胰岛素抵抗[J]. 生理学报,2019,71(2):271-278.

[7] PRZULJ N. Biological network comparison using graphlet degree distribution[J]. Bioinformatics, 2007,23(2):e177-e183. DOI:10.1093/bioinformatics/btl301.

[8] ASTL L, VERKHIVKER G M. Data - driven computational analysis of allosteric proteins by exploring protein dynamics, residue coevolution and residue interaction networks[J/OL]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.07.008>.

[9] VERKHIVKER G M. Biophysical simulations and structure-based modeling of residue interaction networks in the tumor suppressor proteins reveal functional role of cancer mutation hotspots in molecular communication[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) -General Subjects, 2019,1863(1):210-225.

[10] ZHUO M Q, PAN Y X, WU K, et al. IRS1 and IRS2:molecular characterization, tissue expression and transcriptional regulation by insulin in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*[J]. *Fish Physiology and Biochemistry*, 2017,43(2):619-630.

[11] 汪小帆,李翔,陈关荣. 复杂网络理论及其应用[M]. 北京:清华大学出版社,2006.

[12] ZOTENKO E, MESTRE J, OLEARY D P, et al. Why do hubs in the yeast protein interaction network tend to be essential:reexamining the connection between the network topology and essentiality[J]. *PLoS Computational Biology*, 2008,4(8):e1000140.

[13] PENG W, WANG J X, CHENG Y J, et al. UDoNC: an algorithm for identifying essential proteins based on protein domains and protein-protein interaction networks[J]. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, 2015,12(2):276-288.

[14] TANG Y, LI M, WANG J X, et al. CytoNCA:a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks[J]. *Biosystems*,2015,127:67-72.

[15] MARASCO M, CARLOMAGNO T. Specificity and regulation of phosphotyrosine signaling through SH2 domains[J]. *Journal of Structural Biology*:X, 2020,4:100026.

[16] 郝水. 细胞生物学教程[M]. 北京:高等教育出版社,1983.

Study of Amino Acid Network Characteristics of Insulin Receptor Substrate 1 and 2

MIAO Mengjun¹, LI Yunsong¹, ZHANG Yanyi²

(1. School of Information Engineering, Chuzhou Polytechnic, Chuzhou Anhui 239000, China;)
(2. Office Educational Administration, Chuzhou Polytechnic, Chuzhou Anhui 239000, China)

Abstract: Insulin receptor substrate 2 (IRS2) plays a more important role than insulin receptor substrate 1 (IRS1) in the regulation of insulin on lipid metabolism. In order to study the difference of the two functions, four structural data of IRS1 and IRS2 were selected to construct the amino acid interaction network, calculate the overall topological characteristics, analyze the hub amino acid differences of the network, and calculate 7 kinds of central characteristics. The results showed that the average degree and clustering coefficient of IRS2 amino acid interaction network were higher than those of IRS1, such as 1QQG, 5U1M and 6BNT. The hub amino acids ATP, LYS and ILE in IRS2 were not found in IRS1. Except for subgraph centrality and eigenvector centrality, other centrality characteristics of nodes in IRS2 network are superior to IRS1. The results show that in the amino acid interaction network of IRS2, the nodes are more aggregated, easier to form modules, easier to reach other nodes and communicate with other nodes. It can be inferred that IRS2 plays a more important role than IRS1 in the metabolic regulation of insulin on liver.

Keywords: insulin receptor substrate 1, 2; amino acid interaction network; topological features; hub amino acids; central characteristic

(责任编辑:熊璐璐)