Задание по практике по биоинформатике

студента 4 курса группы 09-01 специальности «Биоинженерия и

биоинформатика» **Захарова Дениса Викторовича**

«Исследование генов, ассоциированных с заболеванием (сахарный диабет), и реконструкция генных сетей с помощью

онлайн-инструментов биоинформатики»

**Введение**

Рассмотрим проблему описания молекулярных механизмов возникновения и развития сахарного диабета на основе анализа доступных баз данных и научных публикаций.

Сахарный диабет второго типа (Сд) отличается от диабета у молодых людей (тем, что он полигенный) характеризуется взаимодействием генов и генной среды с началом в зрелом возрасте, обычно в возрасте от 40 до 60 лет, но иногда в подростковом возрасте, если человек страдает ожирением. Родословные редко бывают мультигенерационными. Пенетрация переменна. И варьирует от 10 до 40 %. Лица с сахарным диабетом 2 типа обычно имеют ожирение тела и проявления так называемого метаболического синдрома, который характеризуется сахарным диабетом инсулинорезистентностью, гипертонией и гипертриглицеридемией.

**Цели и задачи работы**

Поставлена задача построения (сбора) списка генов, ассоциированных с Сд, анализа категорий генных онтологий для такого списка и реконструкции генной сети. Для ключевых генов заболевания, полученных с помощью анализа структуры генной сети, будут рассмотрены варианты поиска лекарственных средств.

**Патогенез**

Piatti et al. (2000) сравнили резистентность к инсулин-опосредованной утилизации глюкозы и плазменным концентрациям оксида азота (NO) и цГМФ у 35 здоровых добровольцев с или 27 без, по крайней мере, 1 СИБ и 1 родителя с сахарным диабетом IIтипа. Средний индекс чувствительности к инсулину (ИСИ) был достоверно выше у лиц без семейного анамнеза по сравнению с недиабетическими добровольцами с семейным анамнезом сахарного диабета II типа независимо от того, имели ли они нормальную толерантность к глюкозе или нарушенную толерантность к глюкозе. Кроме того, происходила оценка с помощью измерения стабильности конечного продукта (например, нитриты и нитраты уровни, то No2-/No3-так) были достоверно выше. А уровень цГМФ, был значительно ниже у лиц с наследственной предрасположенностью, независимо от степени их толерантности к глюкозе, по сравнению со здоровыми добровольцами, без отягощённого семейного анамнеза II типа сахарного диабета. Кроме того, когда 62 добровольца были проанализированы как 1 группа, была обнаружена отрицательная корреляция между ISI и уровнями NO2-/NO3 - и положительная корреляция между ISI и уровнями цГМФ. Авторы пришли к выводу, что изменения пути NO/цГМФ, по-видимому, являются ранним проявлением улиц нре страдающих сахарным диабетом, но с семейным анамнезом диабета II типа и что эти изменения коррелируют со степенью резистентности к инсулину. Чтобы исследовать, как возникает резистентность к инсулину, Petersen et al. (2003) исследовали 16 здоровых, худощавых пожилых людей в возрасте от 61 до 84 лет и 13 молодых участников в возрасте от 18 до 39 лет, сопоставимых по мышечной массе тела (ИМТ менее 25) и жировой массе, оцененной с помощью DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) сканирования, а также уровню активности. Пожилые участники исследования были заметно инсулинорезистентны по сравнению с молодыми контрольными группами, и эта резистентность была обусловлена снижением метаболизма глюкозы в мышцах, стимулированного инсулином. Эти изменения были связаны с повышенным накоплением жира в мышечной и печеночной тканях, оцененным с помощью ЯМР-спектроскопии, и примерно на 40% снижением окислительной и фосфорилирующей активности митохондрий, измеренной с помощью ЯМР-спектроскопии in vivo. Petersen et al. (2003) пришли к выводу, что их данные подтверждают гипотезу о том, что возрастное снижение функции митохондрий способствует развитию инсулинорезистентности у пожилых людей.

Petersen et al. (2004) провели исследование выработки инсулина у здорового, молодого, худощавого, инсулинорезистентного потомства пациентов с сахарным диабетом II типа и чувствительные к инсулину испытуемые соответствовали по возрасту, росту, весу и физической активности. Стимулированная инсулином скорость метаболизма глюкозы мышцами была примерно на 60% ниже у инсулинорезистентных субъектов, чем в контроле (Р менее 0,001), и была связана с увеличением примерно на 80% внутримиоцеллюлярного содержания липидов (Р менее 0,005). Авторы связали последнее исследование с митохондриальной дисфункцией, отметив снижение примерно на 30% фосфорилирования митохондрий (Р = 0,01 по сравнению с контролем). Petersen et al. (2004) сделан вывод о том, что инсулинорезистентность в скелетных мышцах инсулинорезистентного потомства больных сахарным диабетом II типа связана с нарушением регуляции внутримиоцитарного метаболизма жирных кислот, возможно, из-за наследственного дефекта митохондриального окислительного фосфорилирования.

Do et al. (2005) оценили корреляцию между персистирующим диабетическим отеком и гемоглобином А1С. Пациенты с сахарным диабетом II типа и персистирующим клинически значимым макулярным отеком имели более высокий уровень HbA1c в момент заболевания, чем пациенты с разрешившимся макулярным отеком. Пациенты с двусторонним заболеванием имели более высокий уровень HbA1c, чем пациенты с односторонним заболеванием.

Foti et al. (2005) сообщили о 4 пациентах с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II типа, у которых были снижены рецепторы инсулина на клеточной поверхности и нарушена транскрипция гена INSR, хотя гены INSR были нормальными. У этих лиц экспрессия HMGA1 была заметно снижена; восстановление экспрессии белка HMGA1 в их клетках усиливало транскрипцию гена INSR и восстанавливало экспрессию белка рецептора инсулина на клеточной поверхности и способность связывать инсулин. Foti et al. (2005) сделан вывод, что дефекты HMGA1 могут вызывать снижение экспрессии рецепторов инсулина и индуцировать резистентность к инсулину.

Увеличение концентрации циркулирующей глюкозы активирует путь биосинтеза гексозамина и способствует о-гликозилированию белков о-гликозилтрансферазой. Dentin et al. (2008) показали, что OGT запускает печеночный глюконеогенез через O-гликозилирование преобразователя регулируемого цАМФ-ответа element-binding protein (CREB) 2 был о-гликозилирован в местах, которые обычно секвестрируют CRTC2 в цитоплазме через фосфорилированно -зависимый механизм. Уменьшение количества О-гликозилированного CRTC2 путем экспрессии дегликозилирующего фермента O -GlcNAcase блокировало влияние глюкозы на глюконеогенез, демонстрируя важность биосинтетического пути гексозамина в развитии непереносимости глюкозы.

**Получение списка генов, связанных с наследственной предрасположенностью к сахарному диабету.**

Генетическая гетерогенность предрасположенности к сахарному диабету 2 типа

Восприимчивость к T2D1 обусловлена вариацией гена кальпаина-10 на хромосоме 2q37. Локус T2D2 на хромосоме 12q был обнаружен в финской популяции. Локус T2D3 сопоставляется с хромосомой 20. Локус T2D4 соответствует хромосоме 5q34-q35. Восприимчивость к T2D5 обусловлена вариацией гена TBC1D4 на хромосоме 13q22.

Мутация наблюдалась в ядерном факторе гепатоцитов-4-Альфа во французской семье с поздним проявлением NIDDM. Мутации в гене NEUROD1 на хромосоме 2q32 были обнаружены, чтобы вызвать сахарный диабет типа II в 2 семьях. Мутация в транспортере глюкозы GLUT2 была связана с NIDDM у 1 пациента. Мутация в гене MAPK8IP1, кодирующем белок островок-мозг-1, была обнаружена в семье с диабетом II типа у лиц в 4 последовательных поколениях. Полиморфизм в гене KCNJ11 придает восприимчивость. Во французских белых семьях Vionnet et al. (2000) обнаружили доказательства наличия локуса восприимчивости к диабету II типа в 3q27-qter. Они подтвердили локус восприимчивости к диабету в 1q21-q24, описанный Elbein et al. (1999) у белых и Hanson et al. (1998) у индейцев Пима. Мутация в гене GPD2 на хромосоме 2q24.1, кодирующем митохондриальную глицерофосфатдегидрогеназу, была обнаружена у пациента с сахарным диабетом II типа и у его сводной сестры с непереносимостью глюкозы. Мутации в гене PAX4 были выявлены у пациентов со II типом диабет. Triggs-Raine et al. (2002) заявили, что в Oji-Cree изменение gly319-to-ser в HNF1-Альфа ведет себя как аллель восприимчивости к диабету II типа. Мутация в гене HNF1B была обнаружена у 2 японских пациентов с типичным поздним началом сахарного диабета II типа . Мутации в гене IRS1 были обнаружены у пациентов с сахарным диабетом II типа . Мисценс-мутация в гене AKT2 вызвала аутосомно-доминантный диабет II типа в 1 семье. A (однонуклеотидный полиморфизм) SNP в 3-простой нетранслируемой области гена резистина было связано с подверженностью к мочеизнурению и к связанной с инсулинорезистентностью гипертензии в китайской популяции. Восприимчивость к инсулинорезистентности была связана с полиморфизмом в генах TCF1. Полиморфизм K121Q гена ENPP1 ассоциирован с предрасположенностью к сахарному диабету II типа; гаплотип, определенный 3 SNPs этого гена, включая K121Q, ассоциирован с ожирением, непереносимостью глюкозы и сахарным диабетом II типа. SNP в промоторной области гена печеночной липазы предсказывает переход от нарушенной толерантности к глюкозе к диабету II типа. Установлено также, что варианты транскрипционного фактора 7-like-2, расположенные на 10q, повышают риск развития сахарного диабета II типа. Общий вариант последовательности, rs10811661, на хромосоме 9p21 рядом с генами CDKN2A и CDKN2B был связан с риском развития сахарного диабета II типа. Вариация гена PPARG была связана с риском развития сахарного диабета 2 типа. Полиморфизм промотора в гене IL6 связано с восприимчивостью к NIDDM. Изменение в гене KCNJ15 было связано с T2DM у постных азиатов. Изменение в гене SLC30A8 было связано с восприимчивостью к T2D. Вариация гена HMGA1 связана с повышенным риском развития сахарного диабета II типа. Мутация в гене MTNR1B связана с предрасположенностью к сахарному диабету 2типа.

**Наследование.**

В 3 семьях с MODY и 7 с "общим" сахарным диабетом типа II , O'Rahilly et al. (1992) исключили связь с локусом INS. Исключительная из менделевских форм NIDDM, представленная MODY, высокая частота сахарного диабета в определенных популяциях и среди родственников первой степени диабета II типа пациенты, а также высокая конкордантность у однояйцевых близнецов дают убедительные доказательства того, что генетические факторы лежат в основе восприимчивости к распространенной форме NIDDM, которая поражает до 6% населения Соединенных Штатов. Хотя дефект секреции инсулина и действия инсулина могут быть необходимы для проявления заболевания в группах с высоким уровнем заболеваемости ИНСД, таких как потомство тип II диабетиков родители и индейцев Пима, инсулинорезистентности и снижением метаболизма глюкозы может быть доказано предшествуют и предсказать начало диабета (Martin с соавт., 1992; Богардус и соавт., 1989В обеих этих группах, родственниках и индейцах племени Пима, имеются данные о семейной кластеризации чувствительности к инсулину. Таким образом, инсулинорезистентность, по-видимому, является центральным признаком NIDDM и может быть ранним и наследственным маркером этого расстройства.

Martinez-Marignac et al. (2007) проанализировали и обсудили использование картирования примесей генетических факторов риска диабета 2 типа в Мехико. Диабет 2 - го типа по меньшей мере в два раза чаще встречается в популяциях коренных американцев, чем в популяциях европейских предков. Авторы охарактеризовали пропорции примеси в выборке из 286 неродственных сахарных диабетов 2 типа пациенты и 275 контролей из Мехико. Пропорции примесей оценивали с использованием 69 аутосомно-информативных маркеров предков (AIMs). Средние доли примесей коренных американцев, европейцев и Западной Африки были оценены как 65%, 30% и 5% соответственно. Вклад предков коренных американцев в материнскую и отцовскую линии был оценен в 90% и 40% соответственно. В логистической модели с более высоким образовательным статусом в качестве зависимой переменной отношение шансов для более высокого образовательного статуса, связанного с увеличением от 0 до 1 в пропорциях Европейской примеси, составило 9,4. Эта ассоциация социально-экономического статуса с долей индивидуальных примесей показала, что генетическая стратификация в этой популяции идет параллельно и, возможно, поддерживается социально-экономической стратификацией. Эффективное число поколений, восходящих к несмешанным предкам, составило 6,7, из которых Martinez-Marignac et al. (2007) можно было бы оценить количество равномерно распределенных целей, необходимых для локализации генов, лежащих в основе риска заболевания, между популяциями европейского и индейского происхождения, то есть около 1400. Для выявления любого локуса, который вносит вклад в коэффициент риска предков, составляющий не менее 1,5, потребуется выборка размером около 2000 случаев. Kong et al. (2009) обнаружили 3 SNPs в 11p15, которые имели ассоциацию с диабетом 2 типа и специфическими эффектами родительского происхождения; это были rs2237892, rs231362и rs2334499. Для rs2334499 аллель, который делает риск при отцовском наследовании (T), является защитным при материнском наследовании.

**Реконструкция генных сетей для генов сахарного диабета**

Для реконструкции генной сети взаимодействий генов СД использовались ресурсы GeneMANIA (https://genemania.org/) (Warde-Farley et al., 2010) и STRING-DB (<https://string-db.org/>). На следующем рисунке представлена генная сеть генов сахарного диабета реконструированная с помощью GeneMANIA. Сеть достаточно связная межу собой, хотя связи выставлялись только по параметрам белок-белковые взаимодействия и ко-экспрессия.

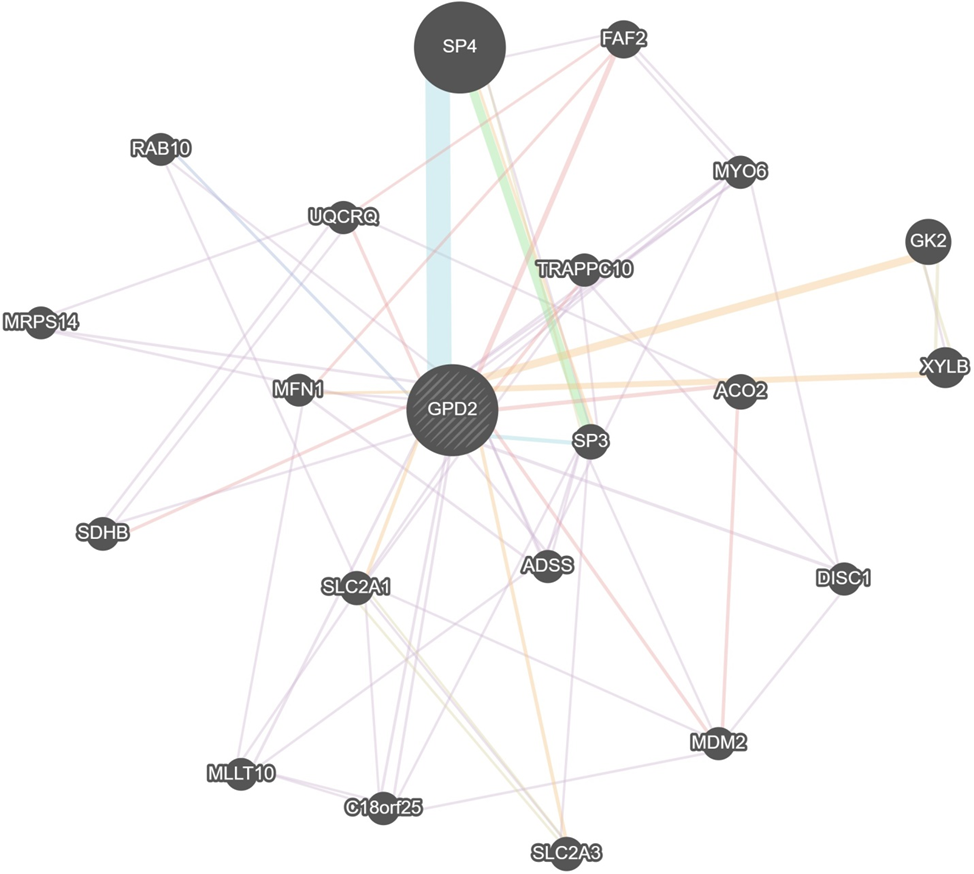


Рис. № 1. Реконструкция генных сетей для генов сахарного диабета

Рим № 2. Структура белков кодируемых генами, ответственными за возникновение сахарного диабета.



**Биохимические особенности сахарного диабета**.

Подгруппа пациентов с диагнозом сахарный диабет II типа имеет циркулирующие антитела к цитоплазматическим антигенам островковых клеток, чаще всего к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (см. GAD2; 138275). Среди 1122 пациентов с сахарным диабетом II типа Tuomi et al. (1999) обнаружили антитела к GAD в 9,3% случаев, что значительно выше, чем у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или в контроле. Пациенты с GADab+ имели более низкую концентрацию С-пептида натощак, более низкий инсулиновый ответ на пероральную глюкозу и более высокую частоту HLA-DQB1\*0201/0302 высокого риска (см. 604305) генотипа (хотя и значительно ниже, чем у больных сахарным диабетом I типа) по сравнению с GADab - пациентами. Tuomi et al. (1999) предложили обозначение латентного аутоиммунного сахарного диабета у взрослых (Лада) для определения подгруппы больных сахарным диабетом II типа с gadab-позитивностью (более 5 относительных единиц) и возрастом начала заболевания более 35 лет.

Как недостаточная секреция инсулина, так и инсулинорезистентность были зарегистрированы у родственников пациентов с NIDDM. Elbein et al. (1999) протестировали 120 членов 26 семей, содержащих пару niddm sib, с помощью модифицированного толбутамидом, часто проводимого внутривенного теста толерантности к глюкозе для определения индекса чувствительности к инсулину (SI) и острого ответа инсулина на глюкозу (AIRglucose). Как SI x AIRglucose, так и SI показали сильные отрицательные генетические корреляции с диабетом (-85 +/- 3% и -87 +/- 2%, соответственно, для всех членов семьи), тогда как Аэроглюкоза не коррелировала с диабетом. Авторы пришли к выводу, что секреция инсулина, измеренная с помощью SI x AIRglucose, снижается у недиабетических членов семейных видов NIDDM; что SI x AIRglucose в этих семьях высокого риска является высоко наследуемым; и что одни и те же полигены могут определять статус диабета и низкую SI x AIRglucose. Они также предположили, что секреция инсулина, выраженная в виде индекса, нормализованного для чувствительности к инсулину, является более семейной, чем только чувствительность к инсулину или секреция инсулина первой фазы, и может быть очень полезной чертой для выявления генетической предрасположенности к NIDDM.

**Корреляции генотипа и фенотипа.**

Li et al. (2001) оценили Распространенность семей с диабетом как I, так и II типа в Финляндии и изучили у пациентов с диабетом II типа связь между семейным анамнезом диабета 1 типа, антителами GAD (GADab) и генотипами HLA-DQB1 , ассоциированными с диабетом I типа. Кроме того, в смешанных семьях с диабетом типа I/типа II они исследовали, влияет ли совместное использование гаплотипа HLA с членом семьи с диабетом типа I на проявление диабета типа II . Среди 695 семей с более чем 1 пациентом с сахарным диабетом IIтипа 100 (14%) также имели членов с диабетом I типа. Больные сахарным диабетом II типа из смешанных семей чаще имели генотип GADab (18% vs 8%) и DQB1\*0302/X (25% vs 12%), чем больные из семей только с сахарным диабетом II типа; однако у них была более низкая частота генотипа DQB1 \* 02/0302 по сравнению с пациентами I типа с дебютом заболевания у взрослых (4% против 27%). В смешанных семьях инсулиновый ответ на пероральную нагрузку глюкозой был нарушен у пациентов, имеющих гаплотипы риска HLA II класса, либо DR3(17)-DQA1\*0501-DQB1\*02, либо DR4\*0401/4-DQA1\*0301-DQB1\*0302, по сравнению с пациентами без таких гаплотипов. Это открытие не зависело от присутствия Гадаба. Авторы пришли к выводу, что кластер сахарного диабета I и II типа находится в одних и тех же семьях. Общий генетический фон с пациентом с сахарным диабетом I типа предрасполагает к диабету II типа пациенты как к положительности аутоантител, так и, независимо от положительности антител, к нарушенной секреции инсулина. Их результаты также подтвердили возможное генетическое взаимодействие между диабетом I и II типа, опосредованное локусом HLA.

**Список литературы.**

Aeberli, I., Biebinger, R., Lehmann, R., I'Allemand, D., Spinas, G. A., Zimmermann, M. B. сывороточная концентрация ретинол-связывающего белка 4 и его отношение к сывороточному ретинолу связаны с компонентами ожирения и метаболического синдрома у детей. Джей Клин. Эндокр. Метаб. 92: 4359-4365, 2007.

Aljada, A., Garg, R., Ghanim, H., Mohanty, P., Hamouda, W., Assian, E., Dandona, P. Ядерный фактор-каппаб супрессивный и ингибитор-каппаб стимулирующий эффекты троглитазона у тучных пациентов с сахарным диабетом 2типа : доказательства противовоспалительного действия? Джей Клин. Эндокр. Метаб. 86: 3250-3256, 2001.

Альтшулер, Д. Хиршхорн, Ю. Н., Klannemark, М., Линдгрен, С. М., Vohl, М.-К., Немеш, Дж., Пер., С. Р., Шаффнера, С. Ф., Болка, С., Пивовар, С., Tuomi, Т. Годе, Д. Хадсона, Т. Дж., Дейли, М., Сравнительной Оценки, Л., Ландер, Е. С. Общие НПСР-гамма pro12ala полиморфизм ассоциирован со снижением риска возникновения 2 типа сахарного диабета. Природа Жене. 26: 76-80, 2000.

Бабенко, А. П., Полак, М., Кейв, Х., Бусия, К., Чернихов, П., Шарфман, Р., Брайан, Дж., Агилар-Брайан, Л., Ваксиллер, М., Фрогель, П. Активирующие мутации в гене ABCC8 при неонатальном сахарном диабете. New Eng. J. Med. 355: 456-466, 2006.

Bogardus, C., Lillioja, S., Nyomba, B. L., Zurlo, F., Swinburn, B., Esposito-Del Puente, A., Knowler, W. C., Ravussin, E., Mott, D. M., Bennett, P. H. распределение действия инсулина in vivo у индейцев Пима как смесь трех нормальных распределений. Диабет 38: 1423-1432, 1989.

Боннефонд, А., Клемент, Н., Фосетт, К., Йенго, л., Вайян, Э., Гийом, Ж.-Л., Дешом, А., Пейн, Ф., Руссель, Р., Чернихов, С., Херцберг, С., Хаджадж, с. и 16 других. Редкие варианты MTNR1B, нарушающие функцию рецептора мелатонина 1B, способствуют развитию диабета 2типа . Природа Генет. 44: 297-301, 2012.

Боннер, К., Керр-Конте, Дж., Гмыр, В., Квениат, Г., Моерман, Э., Тевене, Дж., Бокамп, К., Делалло, Н., Попеску, И., Малесс, У. Дж., Сенер, А., Депрез, Б., Абдеррахмани, А., Сталь, Б., Патту, Ф. Ингибирование транспортера глюкозы SGLT2 дапаглифлозином в Альфа-клетках поджелудочной железы запускает секрецию глюкагона. Nature Med. 21: 512-517, 2015.

Дентин р., Хедрик С., Се Дж., Йейтс Дж., III, Монминьи М. Печеночная глюкоза воспринимая через КОАКТИВАТОР CRTC2 CREB. Наука 319: 1402-1405, 2008.

Генетика диабета инициатива широкого Института Гарварда и Массачусетского технологического института, Лундского университета и институтов биомедицинских исследований Novartis. Геномно-ассоциативный анализ идентифицирует локусы для сахарного диабета типа 2 и уровня триглицеридов. Science 316: 1331-1336, 2007.

Фонсека, В. А., Валикветт, Т. Р., Хуан, С. М., Газзи, М. Н., Уиткомб, Р. У., Исследовательская Группа Троглитазона. Монотерапия троглитазоном улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа : рандомизированное контролируемое исследование. Джей Клин. Эндокр. Метаб. 83: 3169-3176, 1998.

Foti, D., Chiefari, E., Fedele, M., Iuliano, R., Brunetti, L., Paonessa, F., Manfioletti, G., Barbetti, F., Brunetti, A., Croce, C. M., Fusco, A., Brunetti, A. Lack of the architectural factor HMGA1 causes insulin resistance and diabetes in humans and mice. Nature Med. 11: 765-773, 2005.

Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., Ma, C., Fontanillas, P., Moutsianas, L., McCarthy, D. J., Rivas, M. A., Perry, J. R. B. и 289 других. Генетическая архитектура сахарного диабета 2 типа . Nature 536: 41-47, 2016.

Fuku, N., Park, K. S., Yamada, Y., Nishigaki, Y., Cho, Y. M., Matsuo, H., Segawa, T., Watanabe, S., Kato, K., Yokoi, K., Nozawa, Y., Lee, H. K., Tanaka, M. Митохондриальная гаплогруппа N9a придает азиатам устойчивость к диабету 2-го типа. Ам. Дж.Хум. Жене. 80: 407-415, 2007.

Грэм, Т. Э., Янг, К., Блюхер, М., Хаммарштедт, А., Чиаральди, Т. П., Генри, Р. Р., Уэйсон, К. Дж., Обербах, А., Янссон, П.-А., Смит, У., Кан, Б. Б. Ретинол-связывающий белок 4 и инсулинорезистентность у постных, тучных и диабетических субъектов. New Eng. J. Med. 354: 2552-2563, 2006.

Гудмундссон, й., Сулем, П., Стейнторсдоттир, В., Бергторссон, Й. Т., Торлейфссон, г., Манолеску, А., Рафнар, т., Гудбьярссон, Д., Агнарссон, Б. А., Бейкер, А., Сигурдссон, А., Бенедиктсдоттир, К. Р. и 63 других. Два варианта на хромосоме 17 придают риск развития рака предстательной железы, а один в TCF2 защищает от диабета 2-го типа . Природа Генет. 39: 977-983, 2007.

Halsall, D. J., McFarlane, I., Luan, J., Cox, T. M., Wareham, N. J. Типичный сахарный диабет типа 2 и мутации гена HFE: популяционное исследование случай-контроль. Гул. Молек. Жене. 12: 1361-1365, 2003.

Хансон Р. Л., Эм Г. М., Петит, Д. Я. Прохазка, М., Томпсон, Д. Б. Тимберлейк Д., Foroud, Т. Kobes Тоже, С., Байер, Л., Бернс, К. К. Алмаши, Л., Blangero Дж., Гарви, У. Т., Беннетт Р. Х., Knowler, В. С. Аутосомно-геномного сканирования для локусов связана с тип II диабет Сахарный и индекса массы тела в индейцев Пима. Ам. Дж.Хум. Genet. 63: 1130-1138, 1998.

Харт, А. У., Баэза, Н., Апелквист, А., Эдлунд, Х. Ослабление сигнала FGF в бета-клетках мыши приводит к развитию сахарного диабета. Nature 408: 864-868, 2000.

Хаттерсли, А. Т., Торанс, Б. Диабет 2 типа , ингибиторы SGLT2 и секреция глюкозы. New Eng. J. Med. 373: 974-976, 2015.