



Научно-исследовательская работа
«Исследование роли некодирующих РНК в
патологии COVID-19 на основе
реконструкции генных сетей»

Выполнил: студент группы № 20426 (магистратура) Отц В.Н.

Научный руководитель: к.б.н. доцент Иванисенко В.А.

Цель исследования:

Изучение роли некодирующих РНК в патологии COVID-19 на основе реконструкции ассоциативных генных сетей вируса.

Задачи исследования:

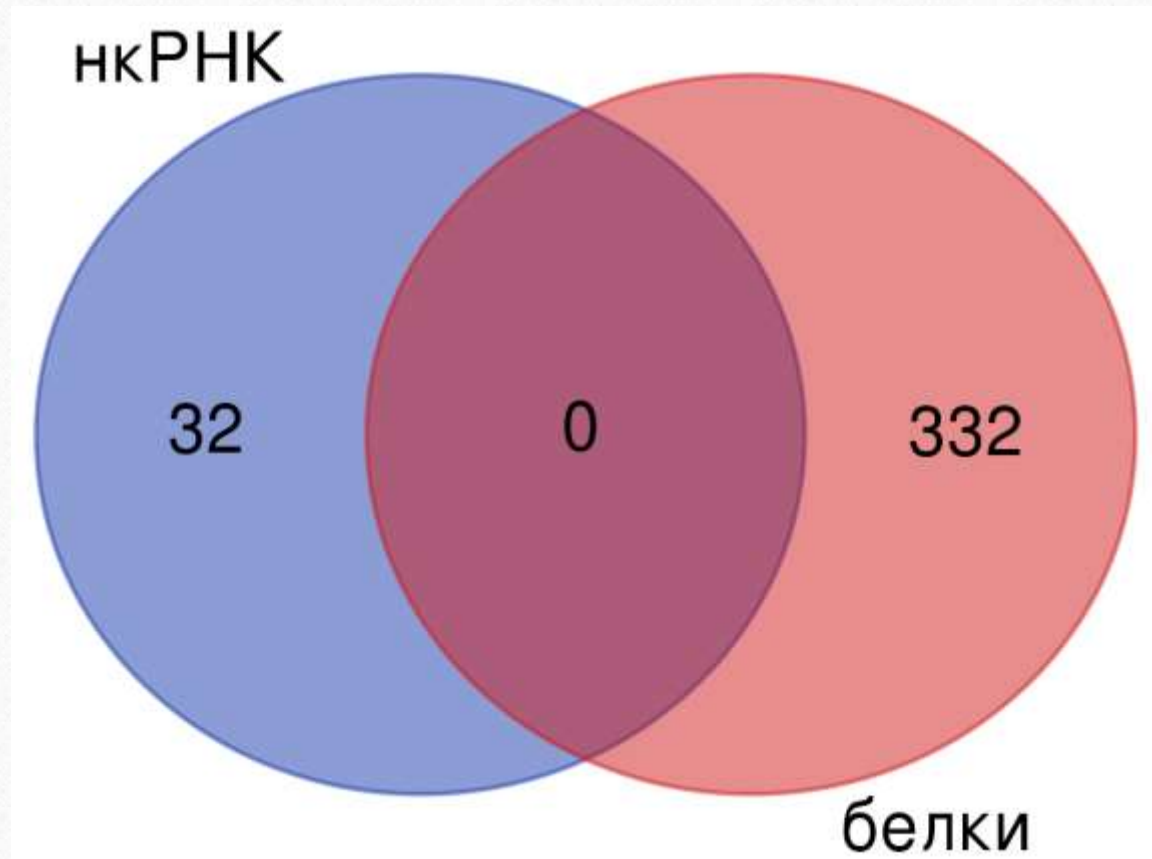
1. Сбор данных из научной литературы по взаимодействиям микроРНК вируса Sars-Cov-2 и белков вируса Sars-Cov-2 с мишенями в организме человека.
2. Реконструкция ассоциативных генных сетей.
 - 2.1. Реконструкция ассоциативной генной сети, содержащей взаимодействия между белками вируса Sars-Cov-2 и мишенями в организме человека.
 - 2.2. Реконструкция ассоциативной генной сети, содержащей взаимодействия между микроРНК вируса Sars-Cov-2 и мишенями в организме человека.
 - 2.3. Выявление функциональных модулей в генных сетях и структурно-важных вершин с использованием методов кластерного анализа, поиска хабов и бутылочных горлышек, оценки центральности вершин и т.д.
 - 2.4. Реконструкция ассоциативных генных сетей, описывающих связанные с деятельностью вируса патогенетические и патофизиологические процессы при COVID-19 (цитокиновый шторм).
3. Описание связи реконструированных генных сетей и их функциональных модулей с основными системами организма человека на основе анализа обогащения биологических процессов Gene ontology.
4. Сравнение мишеней для вирусных РНК и вирусных белков.

О микроРНК

МикроРНК вируса SARS-CoV-2 не имеют собственных генов и собираются из тех же субгеномных РНК, на которых собраны вирусные белки. При этом процессинг микроРНК должен был бы разрушить соответствующие субгеномные РНК, но этого не происходит. В научной литературе не находят здесь противоречий, предполагая, что SARS-CoV-2 действует по аналогии с другими РНК-вирусами, и использует менее 1% субгеномных РНК на сборку функциональных микроРНК. Т.е. практически не нарушает основные сборочные процессы.

Сравнение списков мишеней

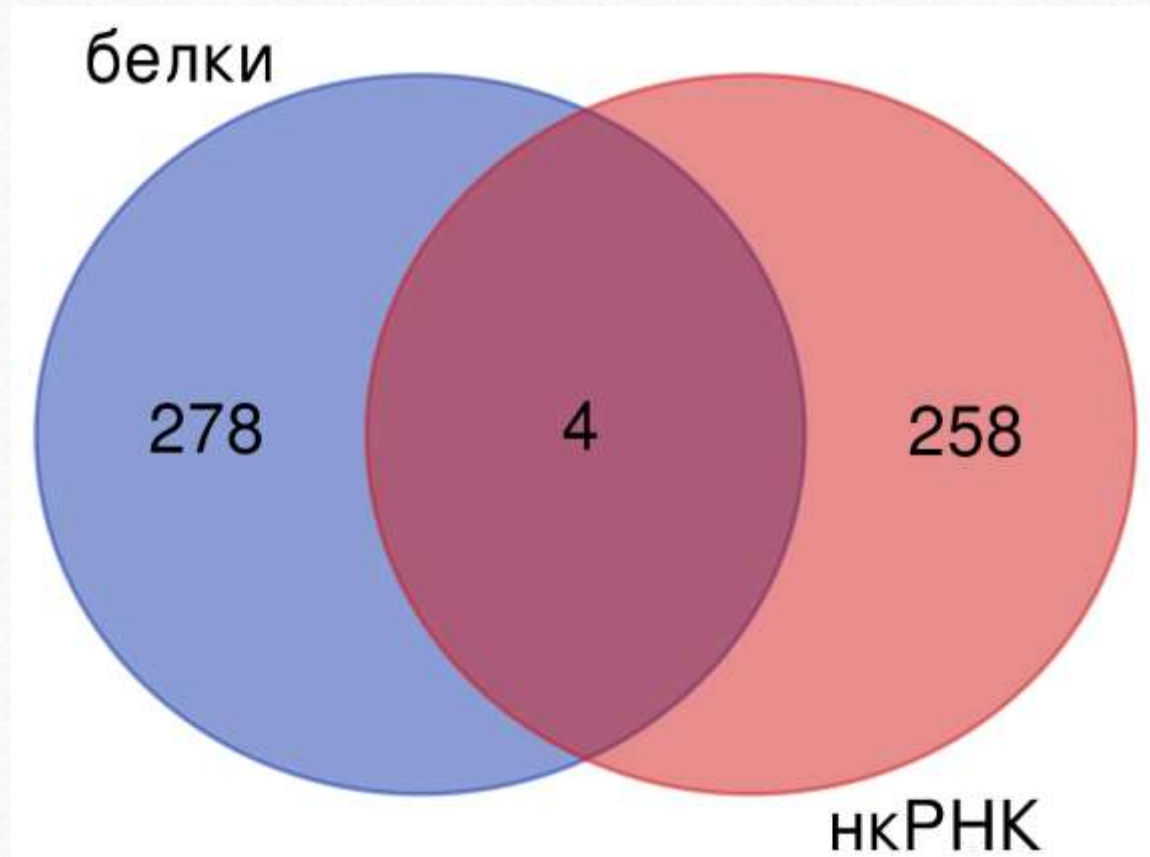
1. Вначале исследования сравним списки мишеней для вирусных белков и вирусных микроРНК с помощью диаграммы Венна. Как следует из рисунка, списки не имеют пересечений, т.е. вирусные белки и вирусные микроРНК ориентированы на разные мишени.



Сравнение списков значимо
перепредставленных
биологических процессов Gene
ontology, связанных с мишенями

2. Как видно на рисунке, мишени, контролируемые белками вируса ассоциируются (т.е. используем все виды взаимодействий) с 282 биологическими процессами. Мишени, контролируемые микроРНК вируса ассоциируются с 262 биологическими процессами.

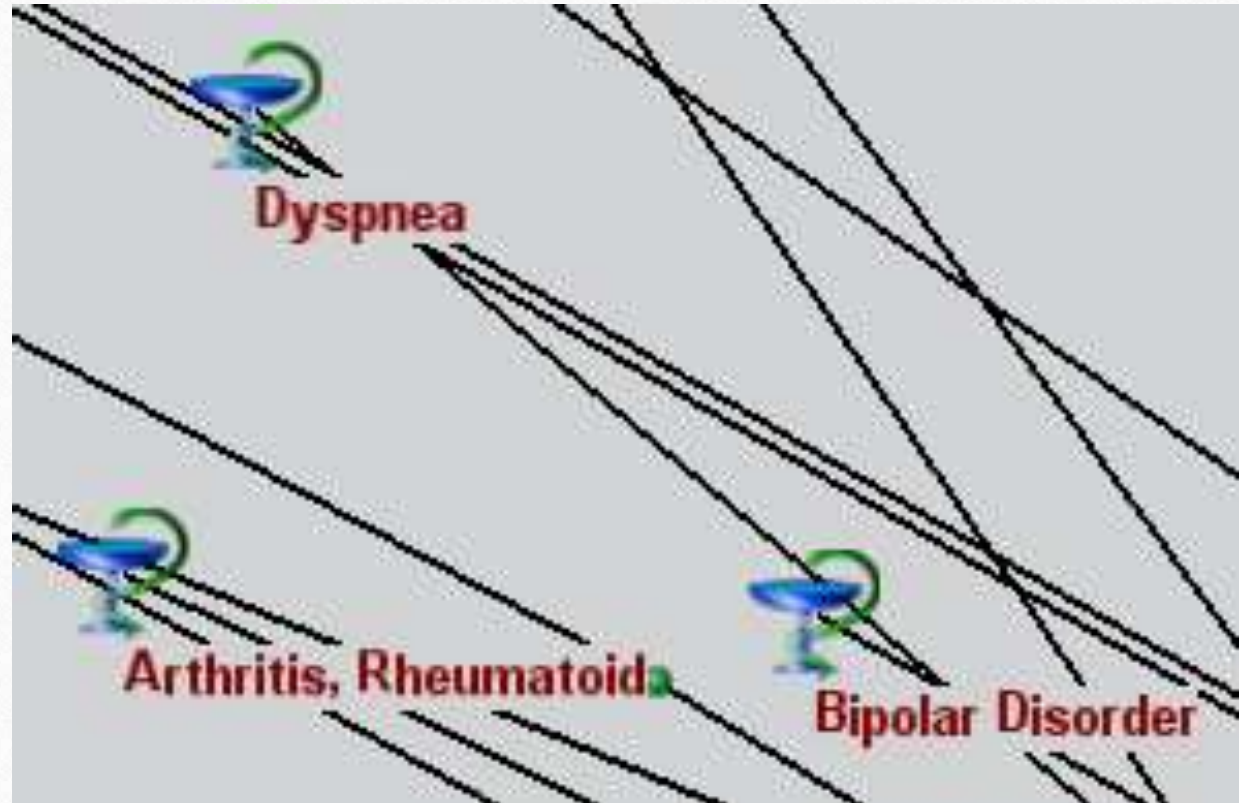
По 4 биологическим процессам есть пересечение: это такие процессы как миграция клеток, ядерный экспорт, нейропротекция и синтез ДНК.



Сравнение списков значимо
перепредставленных
заболеваний, связанных с
мишенями

3. Получилось так, что мишени, контролируемые белками вируса, не ассоциируются ни с одним заболеванием, имеющимся в БД ANDsystem.

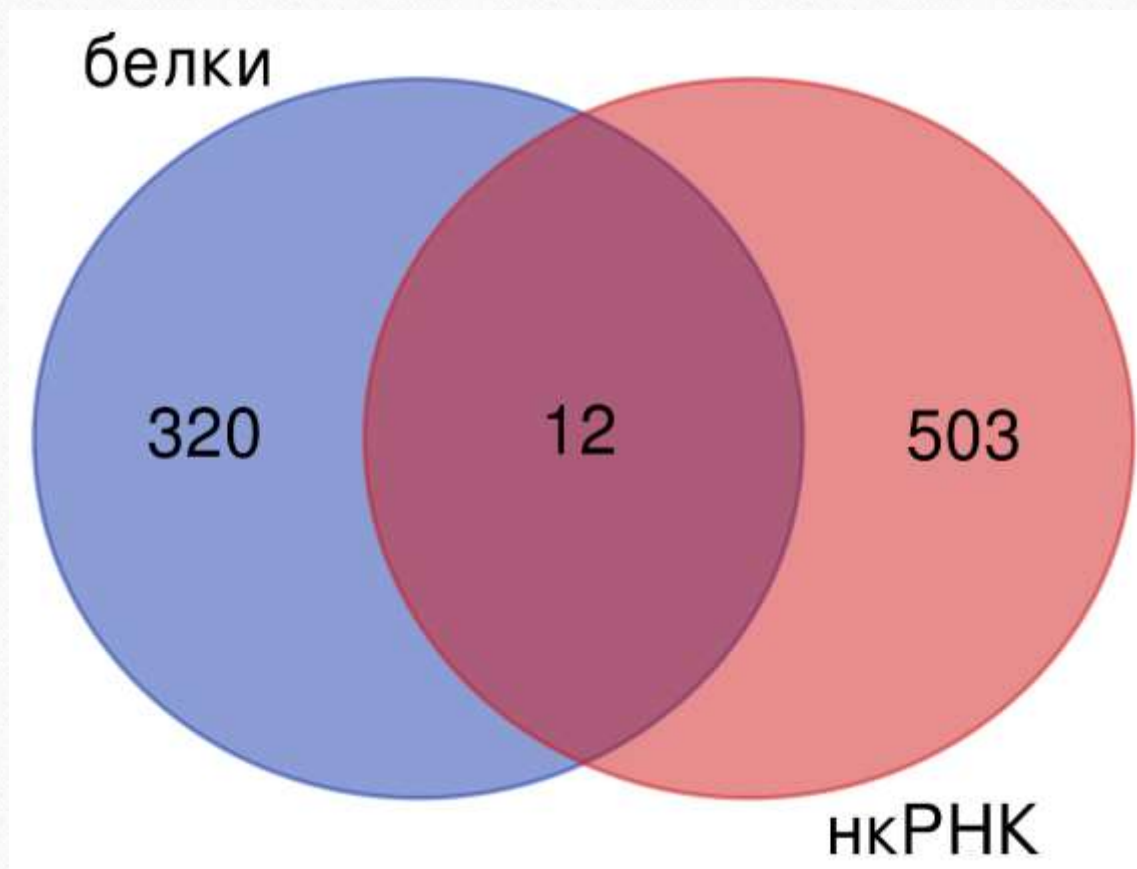
Для мишеней, контролируемых микроРНК: выявлено 192 связанных статистически значимых заболевания.



Сравнение состава мишень-
связанных ассоциативных генных
сетей, на которые ориентированы
вирусные белки и вирусные
микроРНК

4. Сравним состав сетей, контролируемых
вирусными белками и микроРНК. Как
следует из рисунка, генные сети почти не
пересекаются.

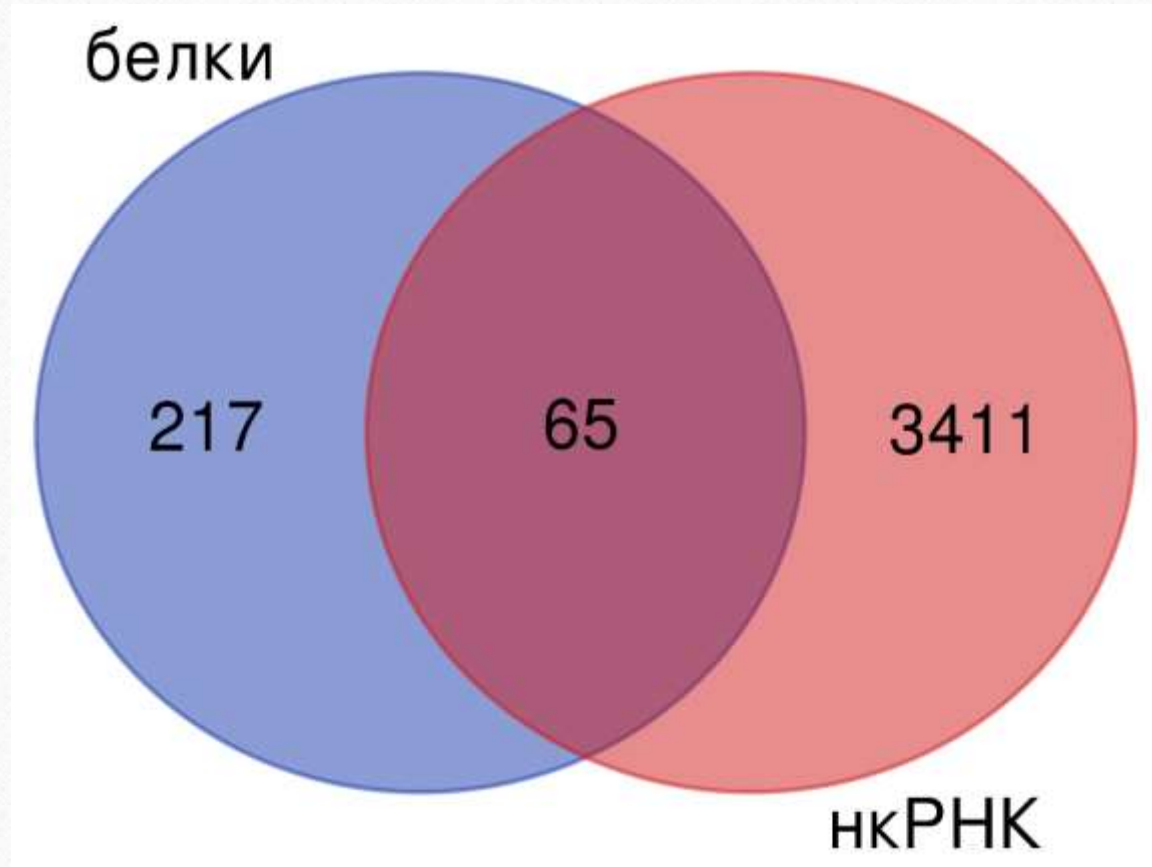
Тем не менее, 12 белков хозяина
вовлечены в обе сети: это NPTB, GDS1,
DNMT1, и другие.



Сравнение значимо
перепредставленных
биологических процессов Gene
ontology, связанных с сетями

5. Сравним списки значимо
перепредставленных биологических
процессов хозяина, связанных с генными
сетями.

Как следует из рисунка, сети,
контролируемые вирусными белками и
вирусными микроРНК, в основном
регулируют разные биологические
процессы. Тем не менее, 65 биологических
процессов вовлечены в обе сети: это
фолдинг белка, процессинг рибосомной
РНК, нейропротекция и другие.



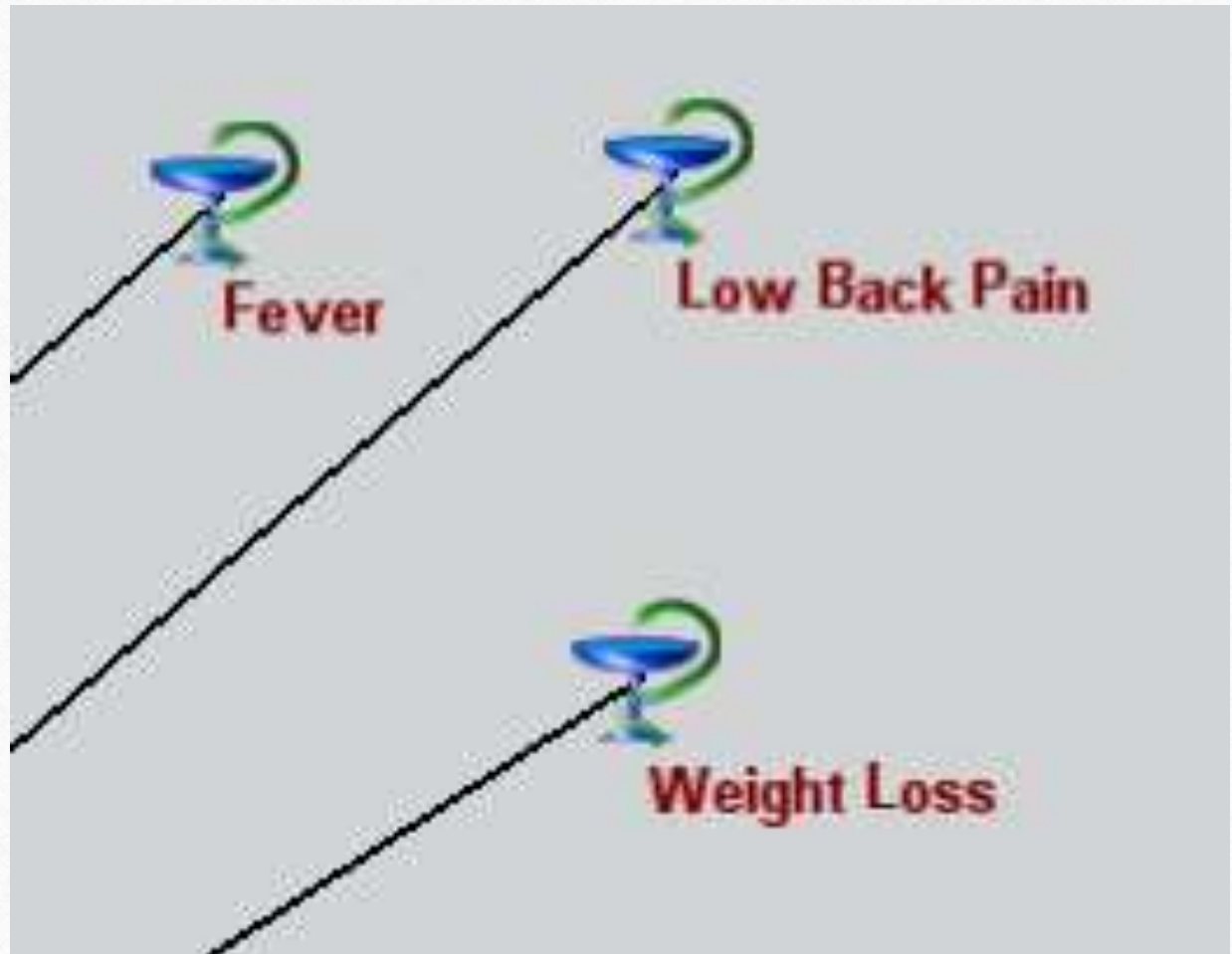
Сравнение значимо перепредставленных заболеваний, связанных с сетями

6. Сравним списки значимо перепредставленных заболеваний хозяина, связанных с генными сетями.

Как и в случае с мишенями, сети, контролируемые белками вируса, не ассоциируются ни с одним заболеванием.

Для сети, контролируемой микроРНК: выявлено 2347 связанных статистически значимых заболевания.

Диаграмму здесь также не строим, т.к. отсутствует один из двух списков.



Выводы

1. С использованием программно-информационной системы ANDSystem были реконструированы две генные сети, описывающие взаимодействие вируса SARS-CoV-2 с молекулярно-генетическими системами хозяина: (1) генная сеть, контролируемая белками вируса через белок-белковые взаимодействия, (2) генная сеть, контролируемая микроРНК вируса. Первая генная сеть содержит 332 вершины и 800 связей. Вторая генная сеть содержит 515 вершин и 8628 связей. Генные сети почти не пересекаются друг с другом по общим вершинам (12 пересечений, это 3,6% от площади меньшей по размеру сети).
2. Анализ топологических свойств генных сетей показал, что генные сети значительно отличаются по показателям центральности вершин. Согласно показателю центральности по степени, генная сеть, контролируемая микроРНК вируса, располагает вершинами со степенью порядка 100 связей и является на порядок более крупной, чем сеть, контролируемая белками вируса с вершинами порядка 10 связей. Центральными вершинами в генной сети, контролируемой белками вируса, оказались белки MOV10, GRASP65, CUL2, и другие (центральность по степени), а также MOV10, CUL2, C-Nap1, и другие (центральность по посредничеству – т.е. вершины, через которые проходит больше всего кратчайших путей между парами вершин), а в генной сети, контролируемой микроРНК вируса – белки NFkB1, IL-6, P53, и другие (центральность по степени) и E2F1, P53, NFkB1, и другие (центральность по посредничеству).
3. Анализ перепредставленности биологических процессов показал, что генные сети, регулируемые микроРНК и белками вируса, в основном связаны с разными биологическими процессами человека. Среди перепредставленных биологических процессов пересеклись 65 биологических процессов, что составляет 23,0% от наименьшего числа перепредставленных процессов.
4. В рамках текущего состояния базы данных PubMed нам не удалось найти статистически достоверных корреляций генной сети, контролируемой белками вируса SARS-CoV-2 (VSC2) с заболеваниями человека. В то же время, результатом анализа прямых мишеней микроРНК VSC2 (32 белка человека) и генной сети, контролируемой микроРНК VSC2, оказались 192 и 2347 значимо перепредставленных заболевания соответственно.

Спасибо за внимание

Состояние разрабатываемой проблемы

Не смотря на проводимые противоэпидемические мероприятия SARS-CoV-2 продолжает оставаться опасным вирусом, повлиявшим практически на все сферы деятельности человека начиная с 2019 года. Это предполагает продолжение наблюдений за свойствами и поведением вируса, не смотря на сообщения об успехах вакцинации.