

Федеральное государственное бюджетное автономное образовательное учреждение высшего образования “Новосибирский национальный исследовательский государственный университет”

Институт цитологии и генетики СО РАН

Генная сеть регуляции внешнего пути апоптоза при вирусном гепатите С

Выполнила: Адамовская Анна Валентиновна,
студентка ФЕН НГУ, гр. 18410

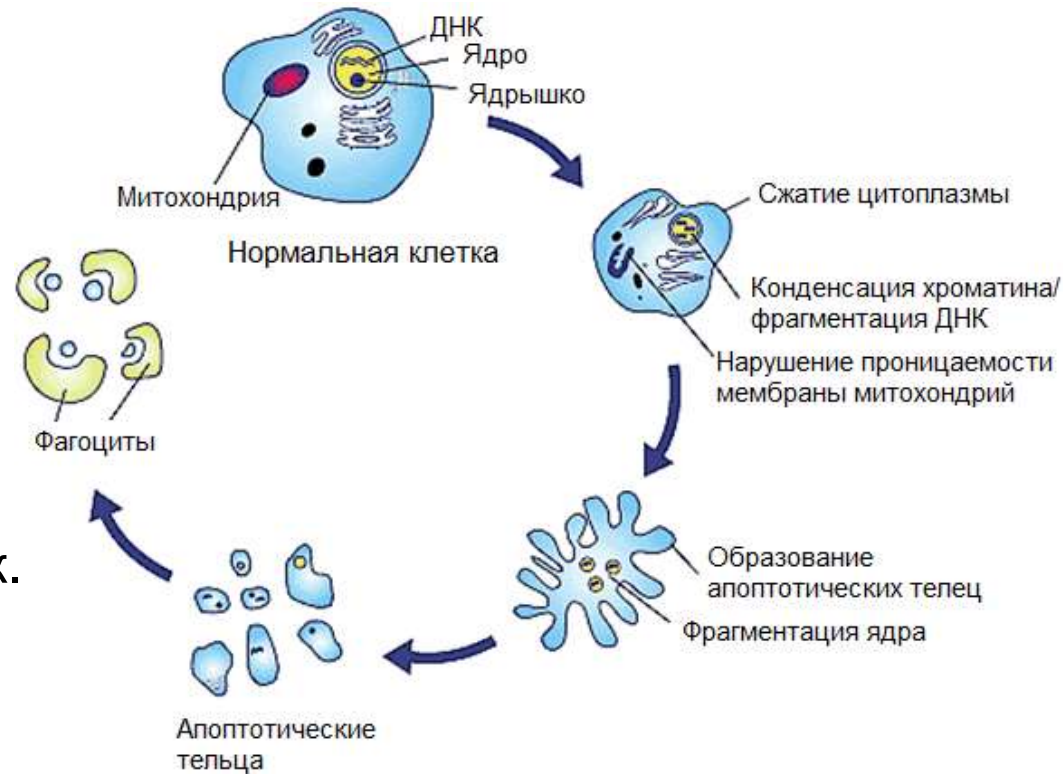
Научный руководитель: к.б.н., доц. Иванисенко В.А.

Апоптоз

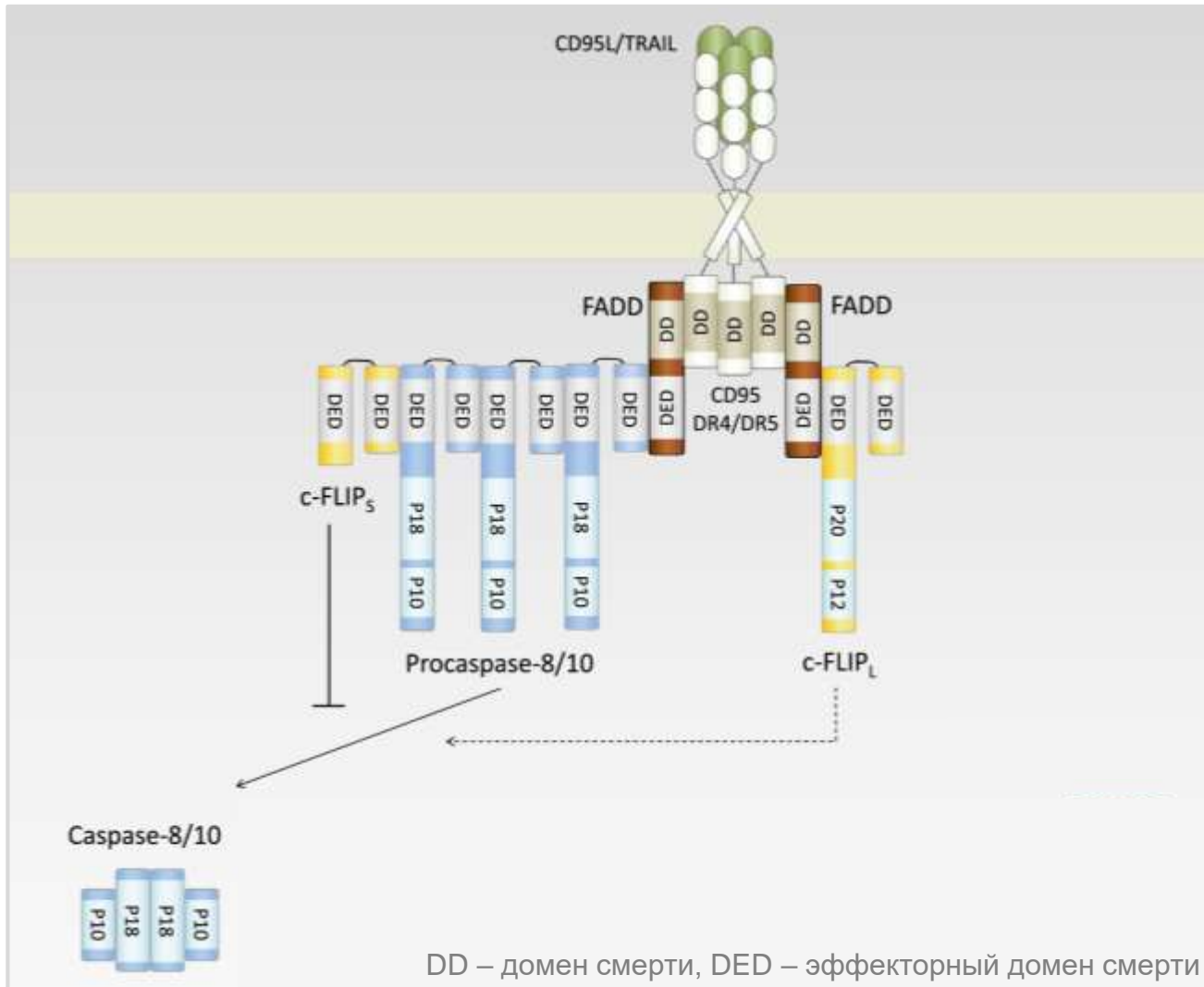
Это регулируемый процесс программируемой клеточной гибели.

Апоптоз играет важную роль в развитии и гомеостазе организма. Одна из его основных функций – уничтожение дефектных клеток.

Нарушения апоптоза - причина серьезных патологий.



Внешний путь апоптоза

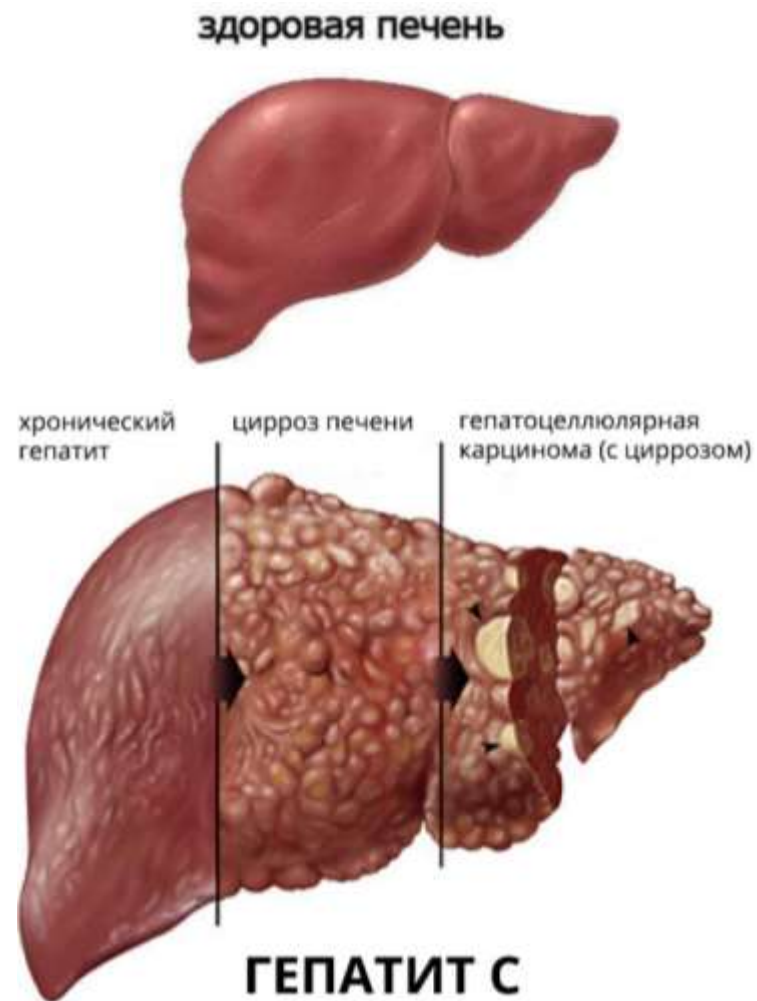


Вирусный гепатит С

Вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано около 71 миллиона человек.

У 3–10% инфицированных в течение примерно 20 лет может развиваться цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома.

ВГС оказывает регулирующее воздействие на апоптоз.



Цель и задачи

Цель: Реконструкция и анализ молекулярно-генетических механизмов регуляции внешнего пути апоптоза при вирусном гепатите С с использованием компьютерной системы ANDSystem

Задачи:

1. Реконструкция генной сети внешнего пути апоптоза;
2. Реконструкция генной сети вирусного гепатита С;
3. Построение и анализ молекулярно-генетических путей, описывающих регуляцию внешнего пути апоптоза белками ВГС через белки FADD, CASP8, CFLAR;
4. Реконструкция и анализ структурно-функциональной организации ассоциативной генной сети;
5. Идентификация генов/белков - потенциальных мишеней, посредством которых вирус гепатита С может оказывать регулирующее воздействие на внешний путь апоптоза

ANDSystem

Система ANDSystem

Тексты из Pubmed
(статьи и патенты)

Анализ более 30
млн научных
публикаций

Text-
mining

Словари названий
объектов:
белки, гены, микроРНК,
метаболиты, лекарства,
заболевания и т.д.
Онтология
взаимодействий:
активация, транспорт,
катализ и т.д.

Программа
ANDVisio

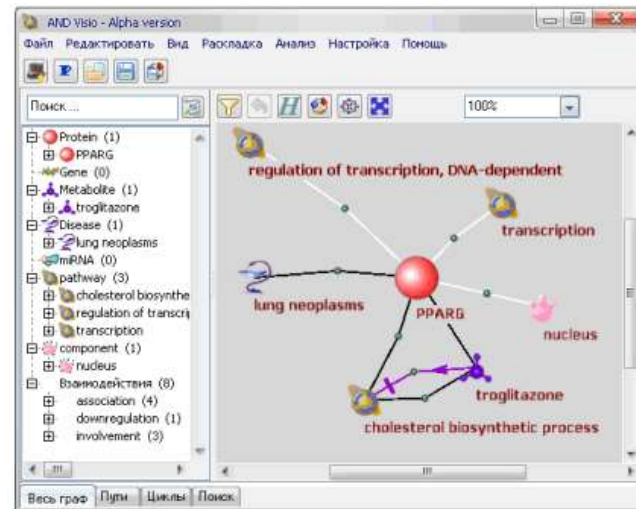


База знаний
ANDCell

Data-
mining

Базы данных по
взаимодействиям
биологических
объектов:
более 80 баз (InAct,
NCBI GENE, TRRD,
KEGG и т.д.)

Интерфейс модуля
визуализации ANDVisio

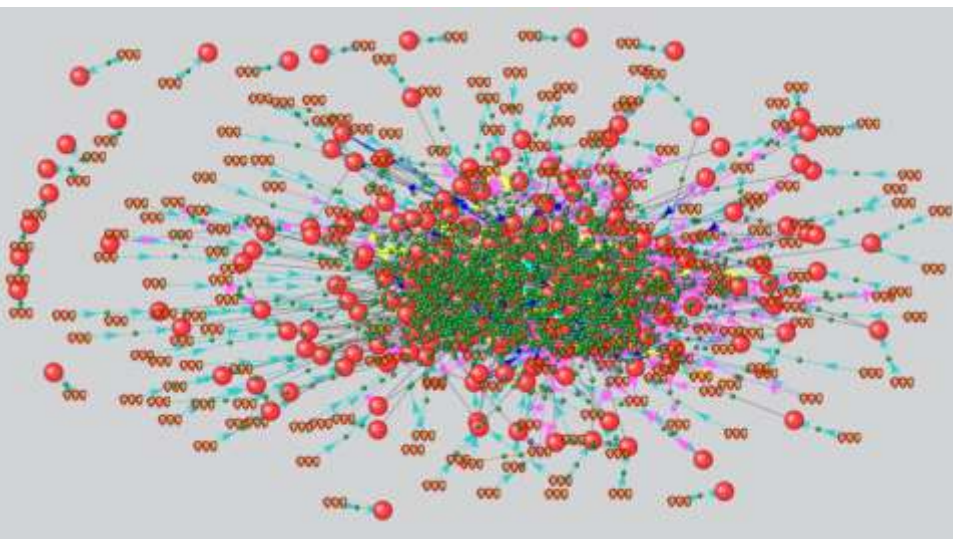


Реконструкция генных сетей



ANDVisio

Генная сеть внешнего пути апоптоза



218 генов



219 белков

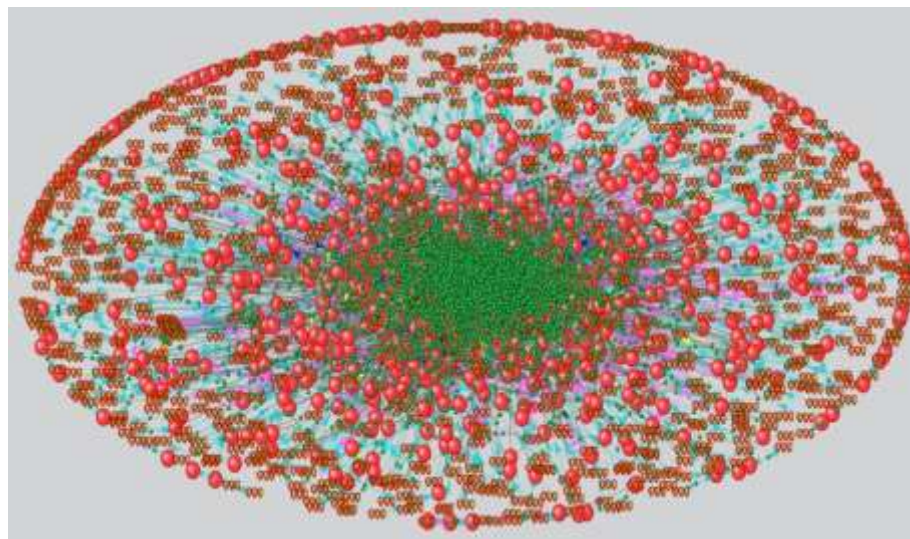


2038 связей



ANDVisio

Генная сеть вирусного гепатита С



740 генов

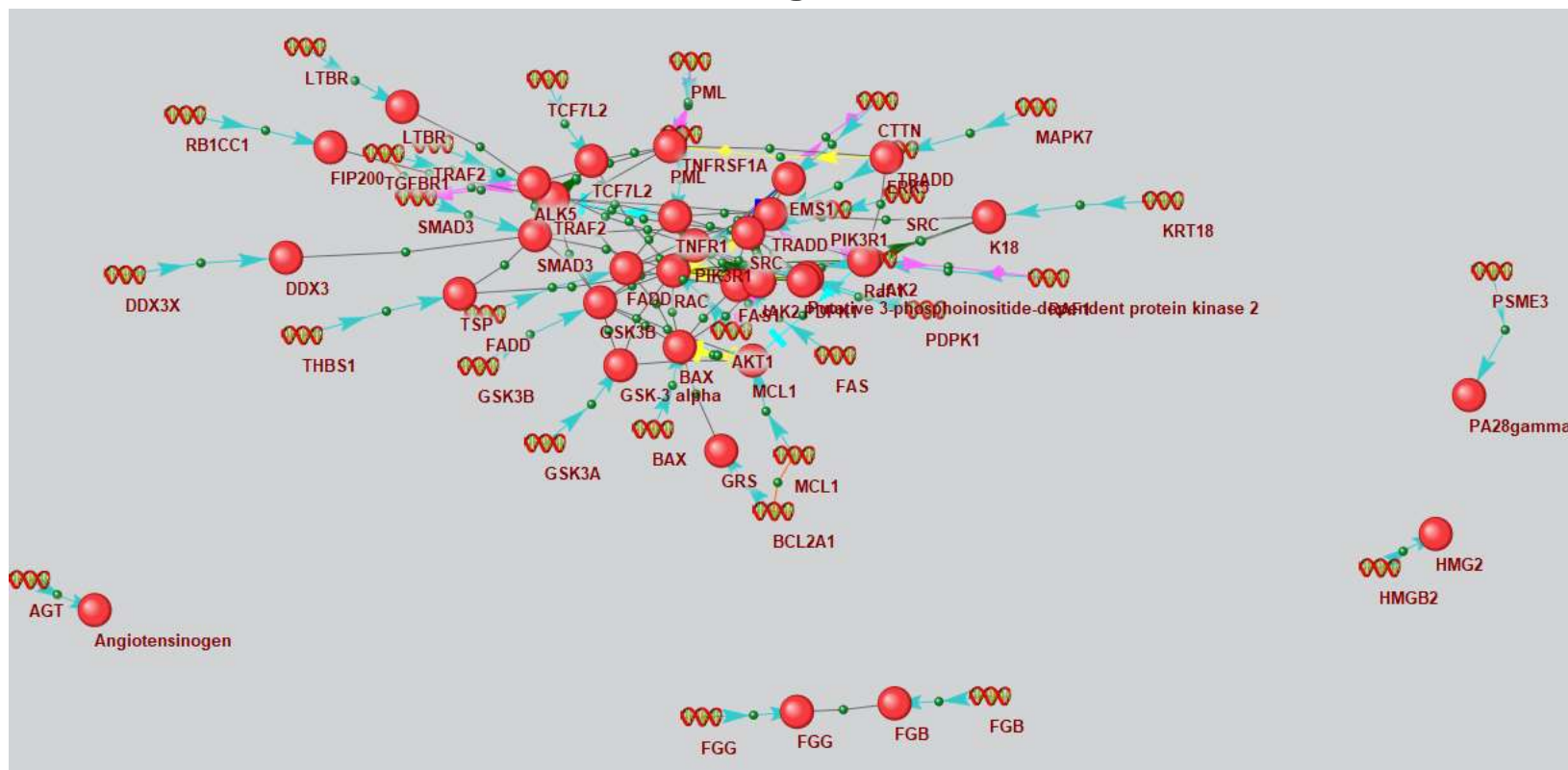





741 белок



6222 связи

Пересечение генных сетей внешнего пути апоптоза и вирусного гепатита С



-  32 гена
-  33 белка
-  125 связей

В результате пересечения генных сетей внешнего пути апоптоза и вирусного гепатита С было показано, что белки ВГС могут напрямую взаимодействовать с 33 белками внешнего пути апоптоза.

Построение генных сетей, описывающих пути регуляции апоптоза вирусными белками

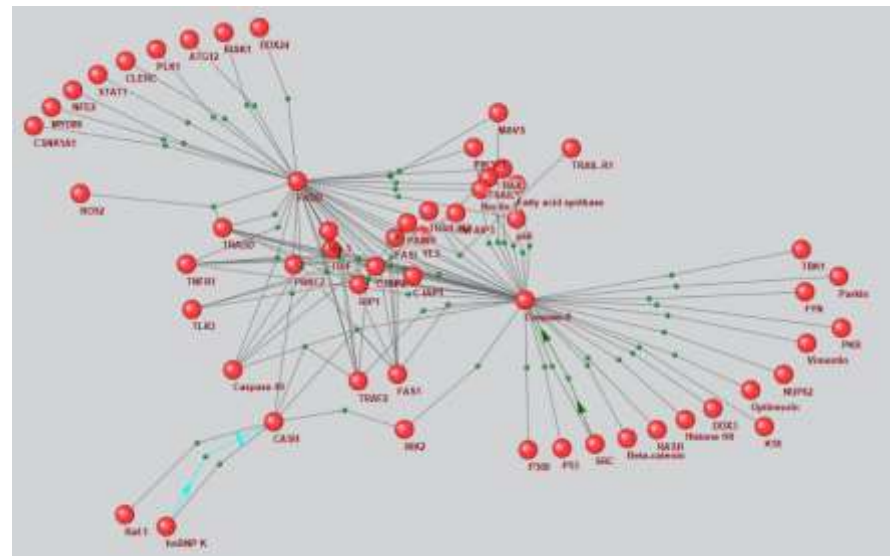
Создаем шаблоны регуляторных путей 3х типов:

1 тип:

Список из 741 белка человека, взаимодействующего с белками ВГС

регуляция активности/деградации/транспорта модификация

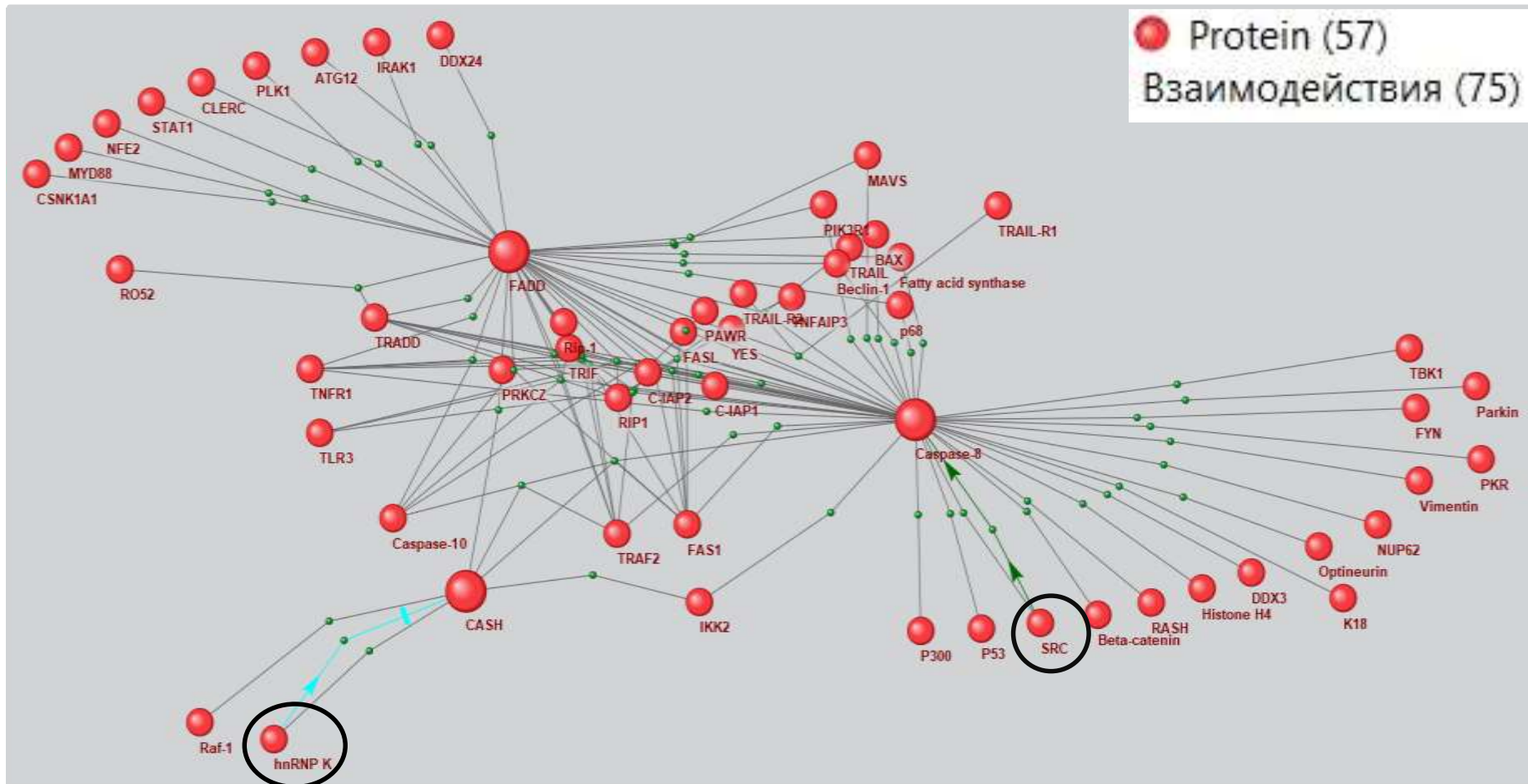
Список из трёх белков человека, относящихся к внешнему пути апоптоза: FADD, CASP8 и CFLAR



⊕ Protein (57)

⊕ Взаимодействия (75)

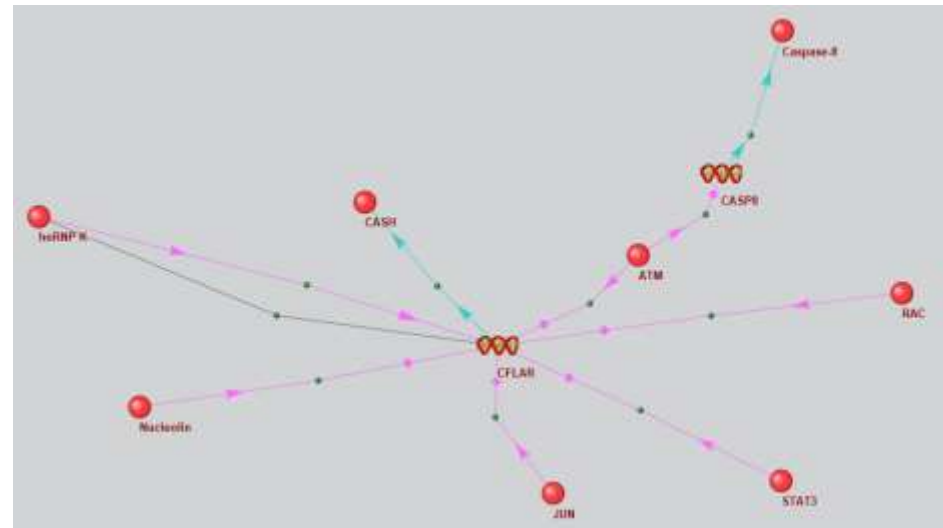
Генная сеть белок-белковых взаимодействий, согласно шаблону первого типа



- Белок **hnRNP K** подавляет деградацию **c-FLIP**
- Белок **Src** фосфорилирует **каспазу-8** и предотвращает её расщепление, ингибируя таким образом индукцию апоптоза

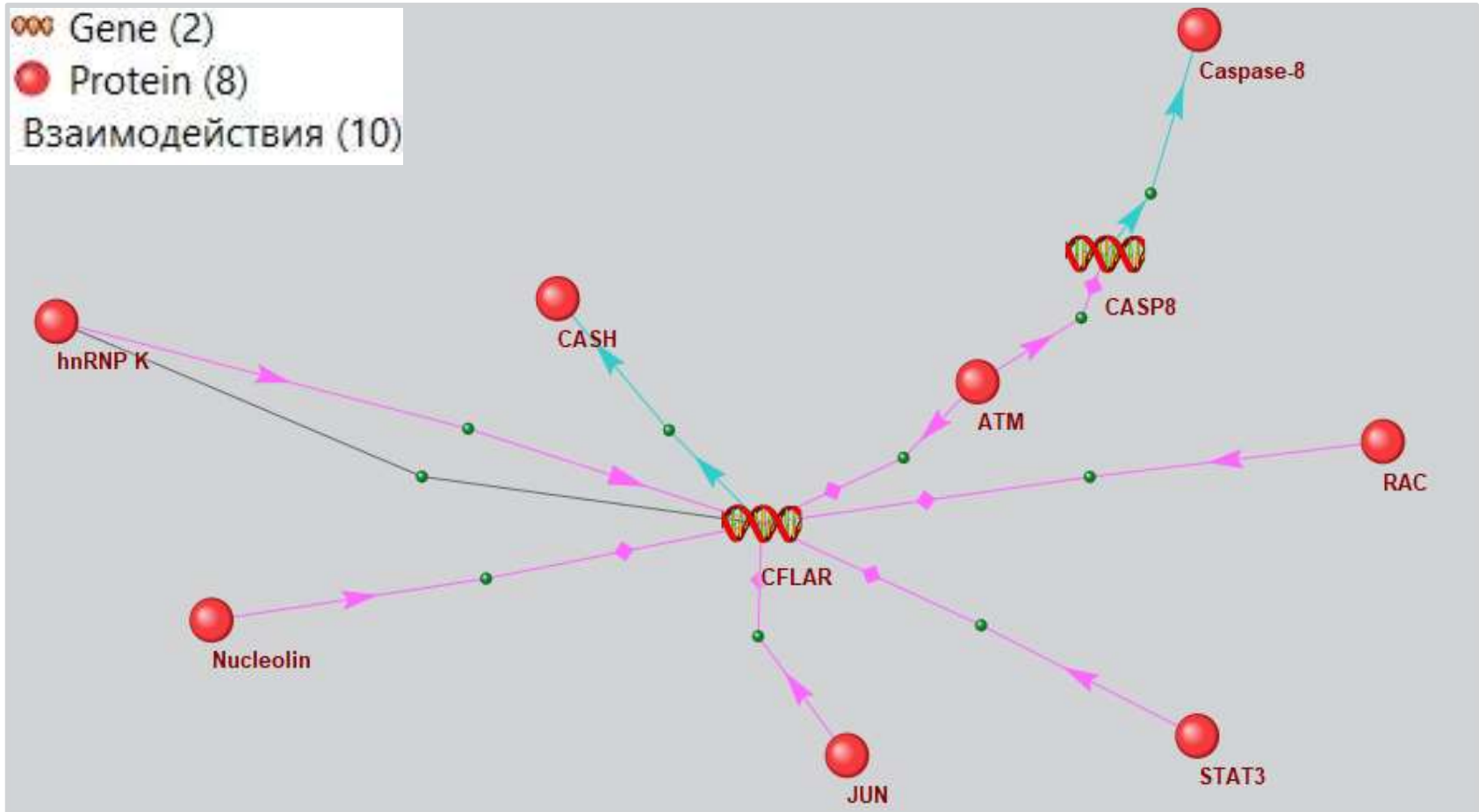
Построение генных сетей, описывающих пути регуляции апоптоза вирусными белками

Шаблон 2-го типа:



- + Gene (2)
- + Protein (8)
- + Взаимодействия (10)

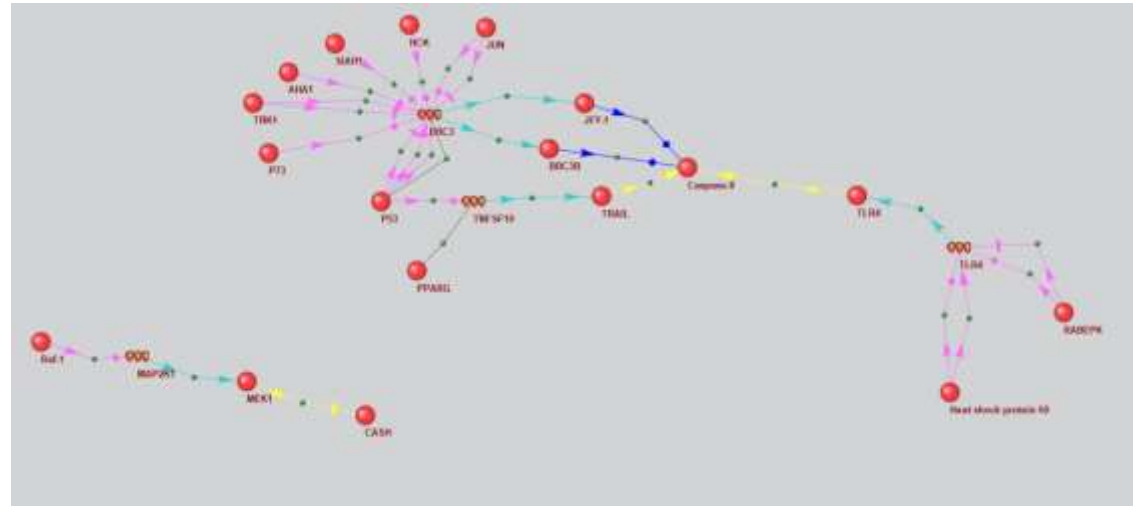
Генная сеть молекулярно-генетических взаимодействий, согласно шаблону второго типа



- **ATM** участвует в регуляции экспрессии как гена **CASP8**, так и гена **CFLAR**
- **hnRNP K** связывается с промотором гена **CFLAR**, активируя его экспрессию

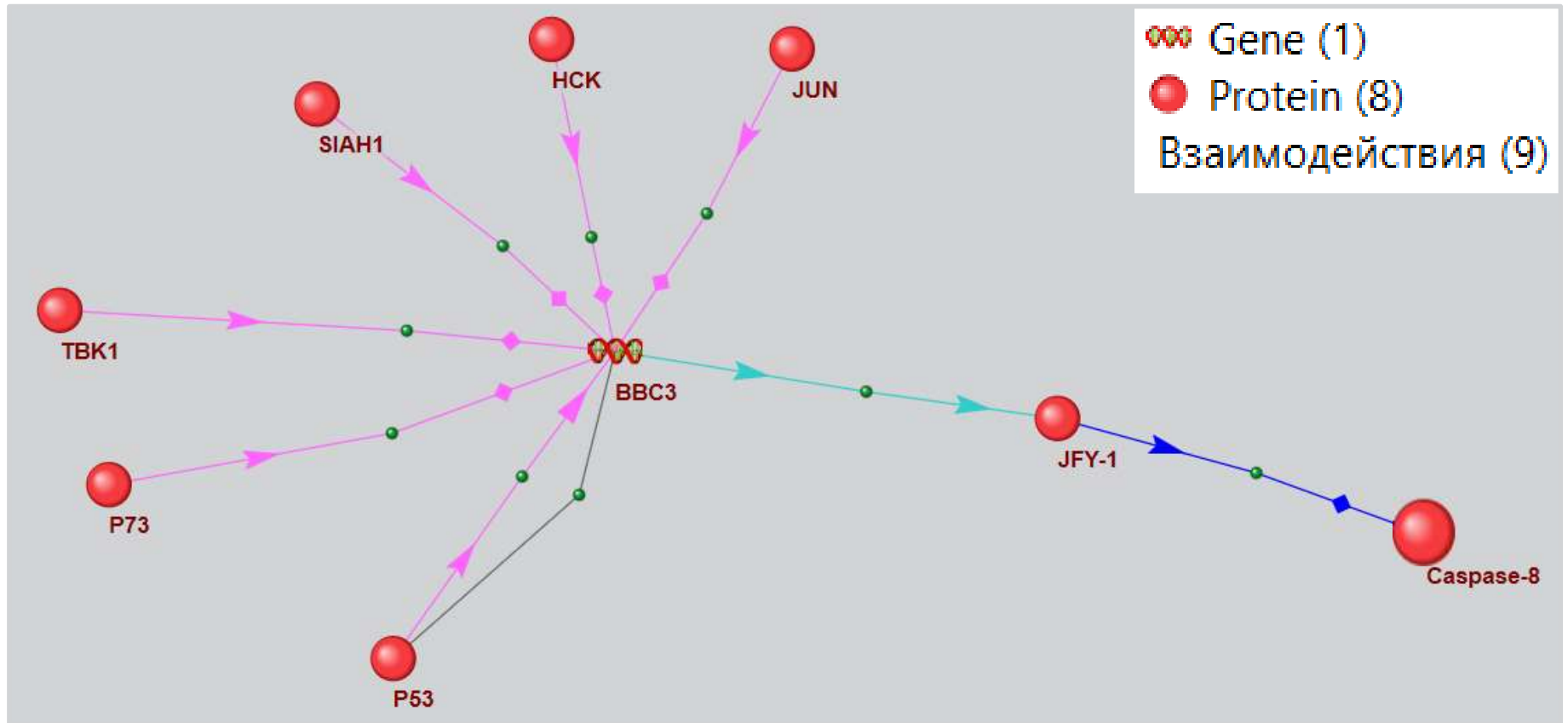
Построение генных сетей, описывающих пути регуляции апоптоза вирусными белками

Шаблон 3-го типа:



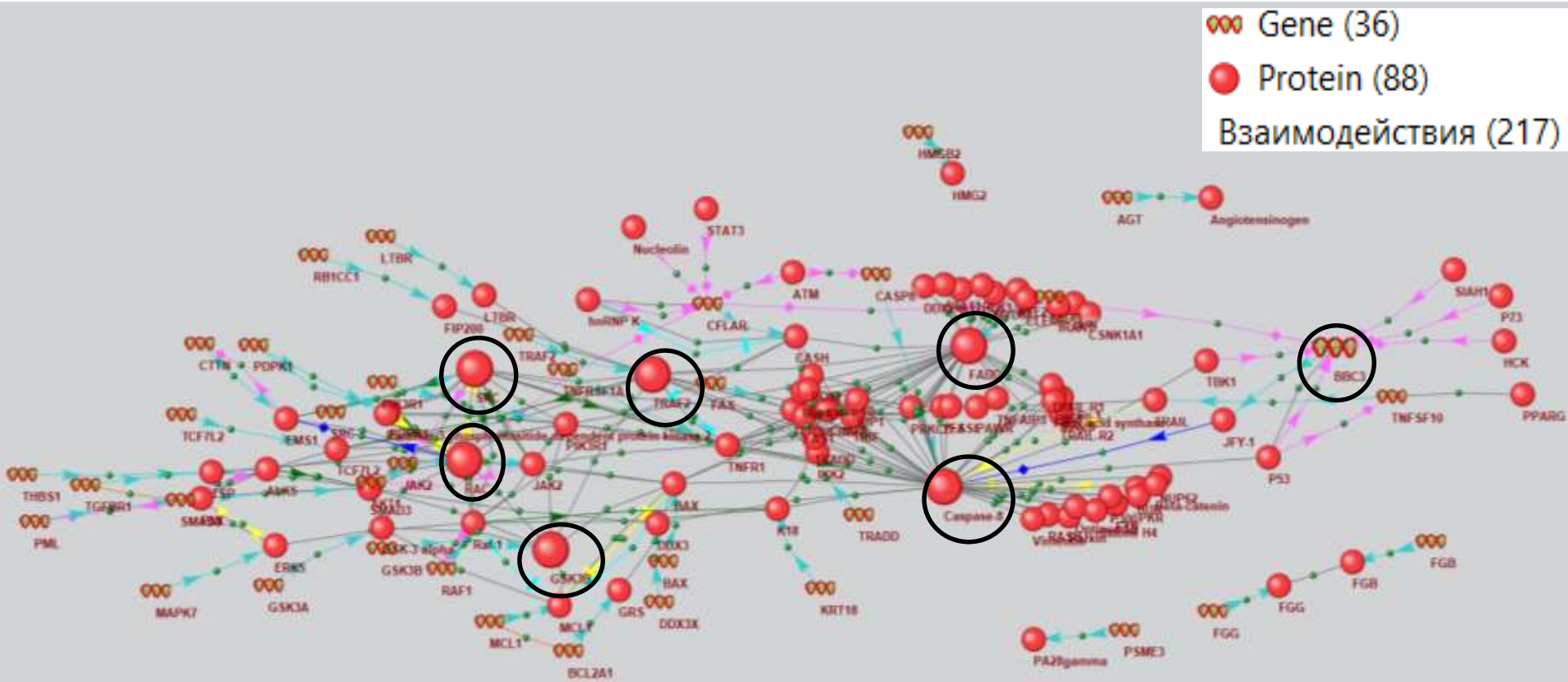
- + Gene (4)
- + Protein (18)
- + Взаимодействия (29)

Генная сеть молекулярно-генетических взаимодействий, согласно шаблону третьего типа



- Белок ***JFY-1 (PUMA)*** способен высвободить **каспазу-8** из её комплекса с **ARC**, так как обладает большей аффинностью связывания с данным белком

Ассоциативная генная сеть регуляции внешнего пути апоптоза при вирусном гепатите С



Наибольшими показателями центральности по посредничеству обладают: белки Caspase-8, FADD, RAC, TRAF2, SRC и ген *BBC3*
По степени: белки Caspase-8, FADD, RAC, TRAF2, SRC, GSK3 β

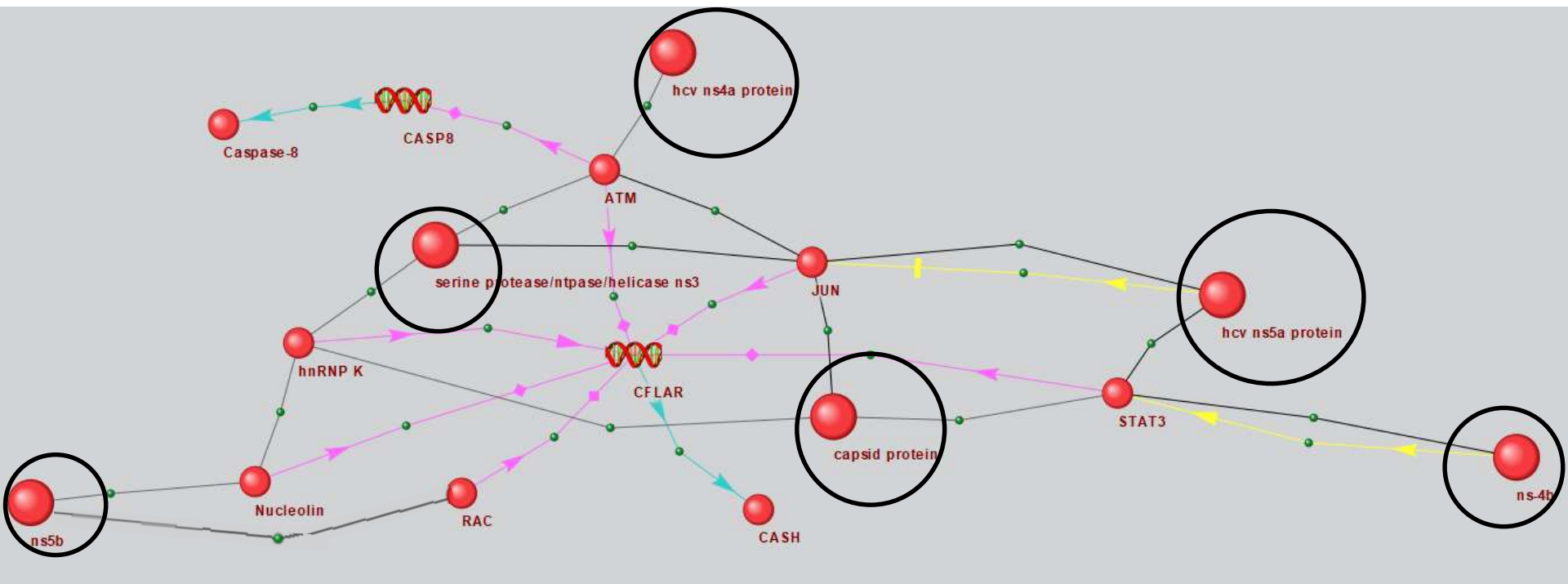
Выводы

1. С использованием программно-информационной системы ANDSystem реконструирована генная сеть внешнего пути апоптоза, включающая 218 генов, 219 белков и 2038 взаимодействий между ними.
2. Реконструирована генная сеть вирусного гепатита С, включающая 740 генов и 741 белок, соединенные между собой 6222 взаимодействиями.
3. С использованием средств ANDSystem в генной сети человека выявлены потенциальные регуляторные молекулярно-генетические пути, описывающие регуляцию внешнего пути апоптоза при вирусном гепатите С. Были найдены молекулярно-генетические пути, включающие от одного до трёх посредников между белками ВГС и тремя ключевыми белками апоптоза (FADD, c-FLIP, Caspase-8). Среди белков-посредников оказались: p53, c-Jun, ATM, hnRNPK, Nucleolin, STAT3.

Выводы

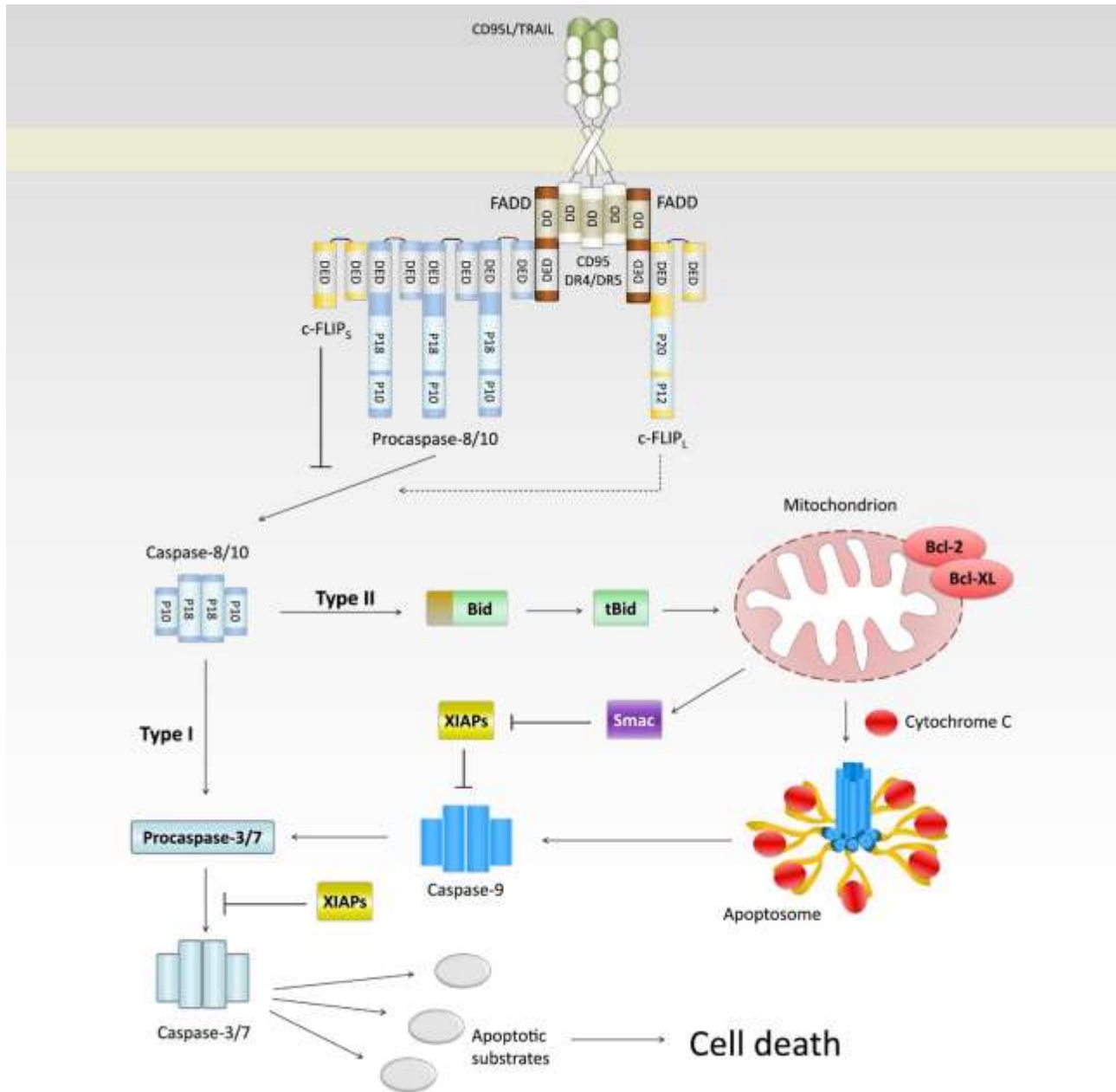
4. Построена ассоциативная генная сеть, описывающая различные механизмы регуляции внешнего пути апоптоза вирусными белками. Она включала 36 генов и 88 белков, соединенных между собой 217 взаимодействиями. Анализ топологических свойств генной сети показал, что белки Caspase-8, FADD, RAC, TRAF2, SRC, GSK3 β и ген *BBC3* обладают наибольшей величиной центральности.

Генная сеть молекулярно-генетических взаимодействий, согласно шаблону второго типа, с учётом влияния вирусных белков

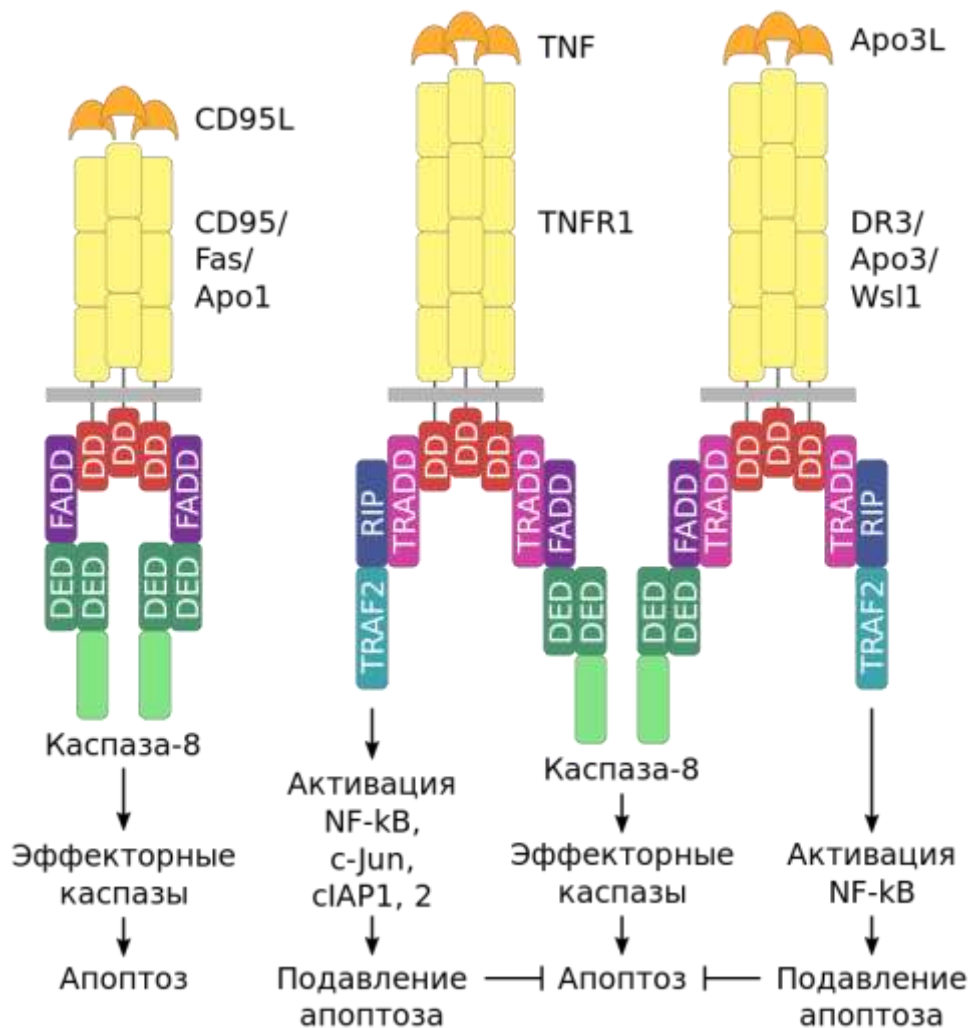


- Белковый комплексом **NS3/4A** ВГС взаимодействует с **ATM**, предотвращая репарацию ДНК
- При инфекции ВГС с **hnRNP K** взаимодействует белок **NS3** и ядерный белок вируса, в результате чего многочисленные функции hnRNP K могут быть нарушены
- **STAT3** связывается с тремя белками ВГС: ядерным белком и белками **NS4B**, **NS5A**. Эти белки ВГС участвуют в активации STAT3.

Αποπτο3

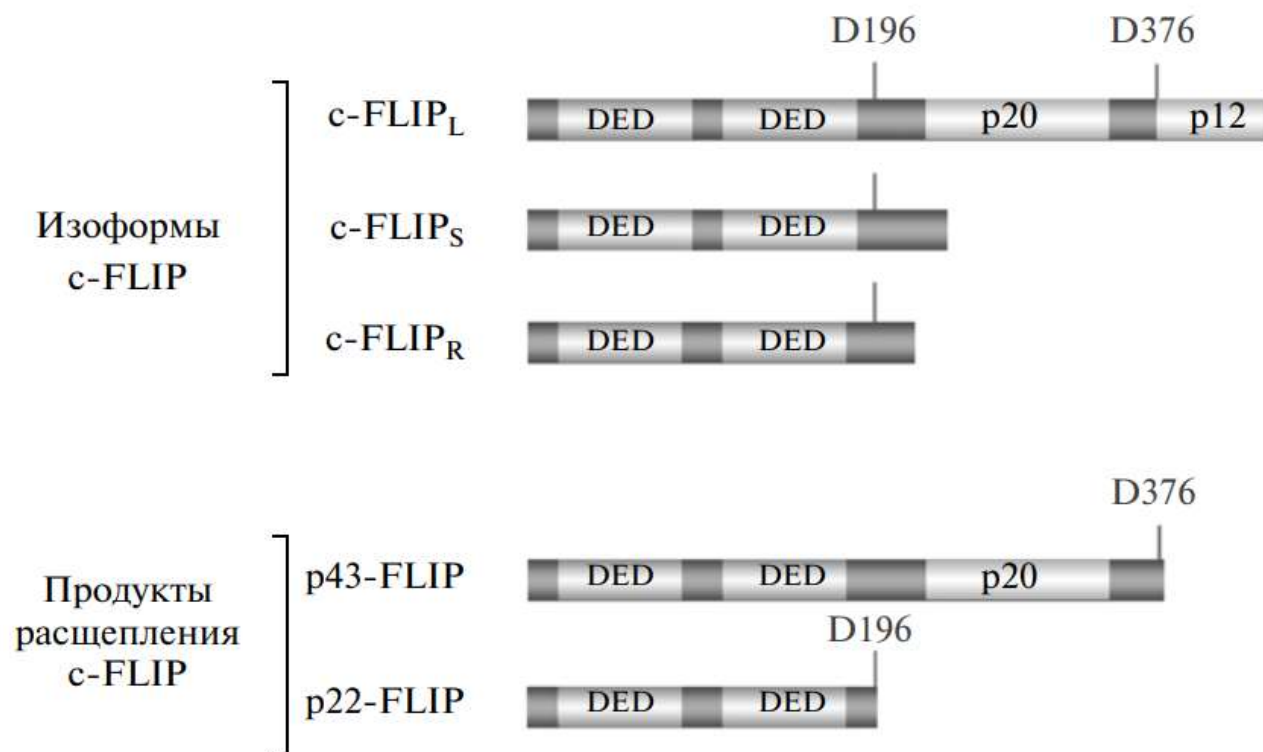


Внешний путь апоптоза



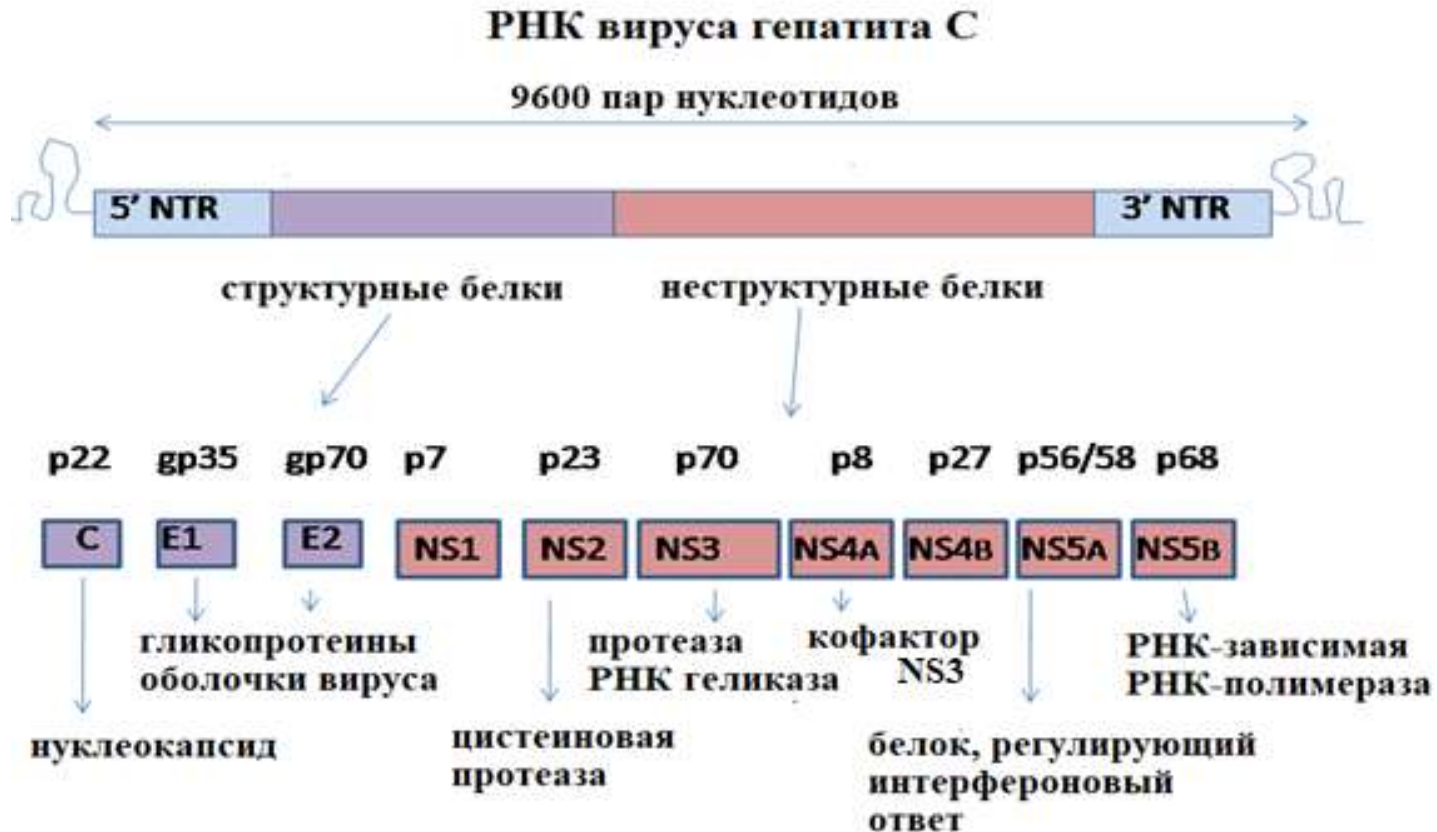
DD – домен смерти, DED – эффекторный домен смерти

Схематическое изображение белков c-FLIP

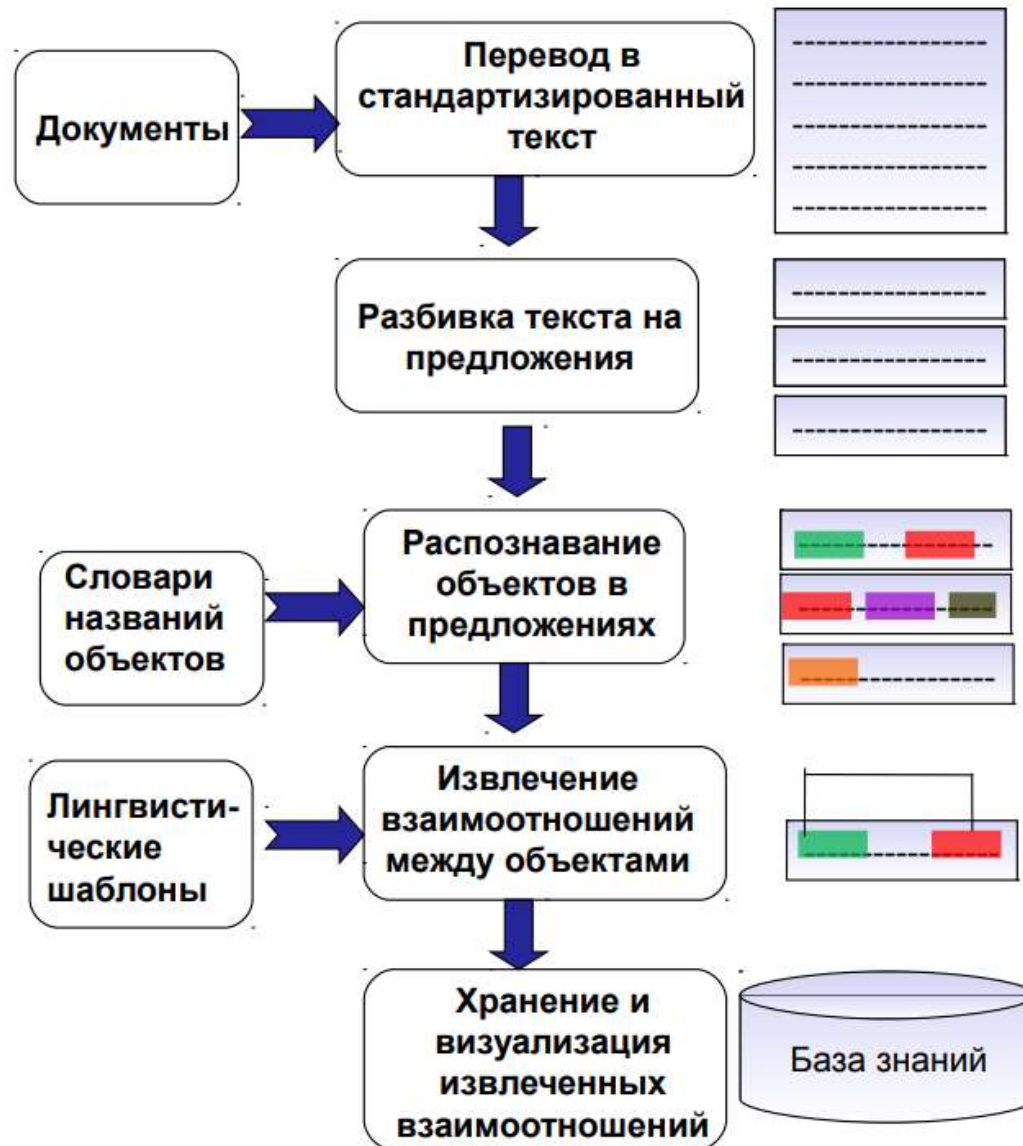


Вирус гепатита С

ВГС представляет собой РНК-вирус семейства *Flaviviridae*.



Text-mining. Система ANDSystem



Анализ сверхпредставленности биологических процессов

Name	Links	NetworkConnectivity	MaxNetworkConnect	GlobalCon	TotalGlobal	P-Value	Adjusted P-Value
apoptosis	GO:GO:0097194	112	124	10790	80942	1.7215673951028891E-83	1.216287364640191E-80
RNA interference	GO:GO:0016246	100	124	7249	80942	2.5068831019166421E-81	9.642725851522363E-79
regulation of apoptosis	GO:GO:0042981717	54	124	895	80942	1.2028271452844053E-71	3.5615552667751492E-69
pathogenesis	GO:GO:0009405	96	124	8311	80942	1.9760261042803394E-69	5.1102270820188123E-67
Inflammation	GO:GO:0006954240	89	124	6764	80942	3.023385748272828E-67	6.0177596757506319E-65
cell proliferation	GO:GO:0008283	99	124	9845	80942	7.3757251534243995E-67	1.2973398828752709E-64
NF-kappaB activation	GO:GO:0051092	42	124	564	80942	7.2960854136067057E-59	8.9286786069840126E-57
extrinsic apoptotic pathway	GO:GO:0097191	36	124	246	80942	2.8521998821088105E-61	3.8723919141745966E-59
oncogenesis	GO:GO:0007048	41	124	1524	80942	2.7688159484629995E-39	1.9575205644880307E-37
necroptosis	GO:GO:0097528	34	124	303	80942	1.1693259140089612E-53	1.2255408562228345E-51

Среди наиболее значимых биологических процессов присутствуют такие как: апоптоз, РНК-интерференция, регуляция апоптоза, патогенез, воспаление, клеточная пролиферация, путь выживания клетки NF-карраВ, внешний путь апоптоза, онкогенез, некроптоз