

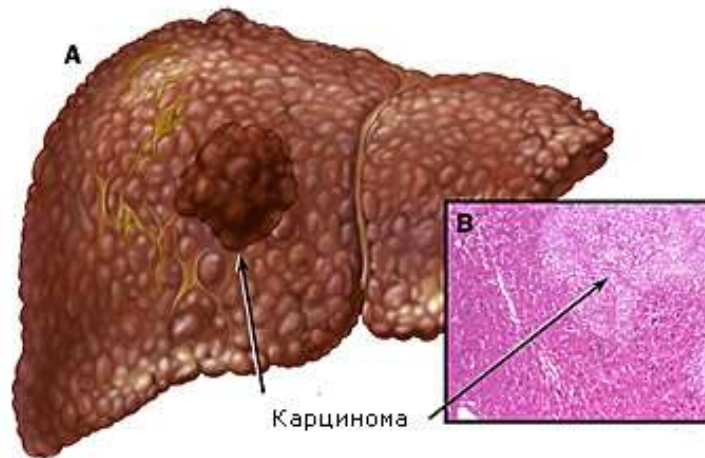
Новосибирский государственный университет
Факультет Естественных Наук
Кафедра информационной биологии

Генная сеть гепатоцеллюлярной карциномы в условиях механического стресса клетки

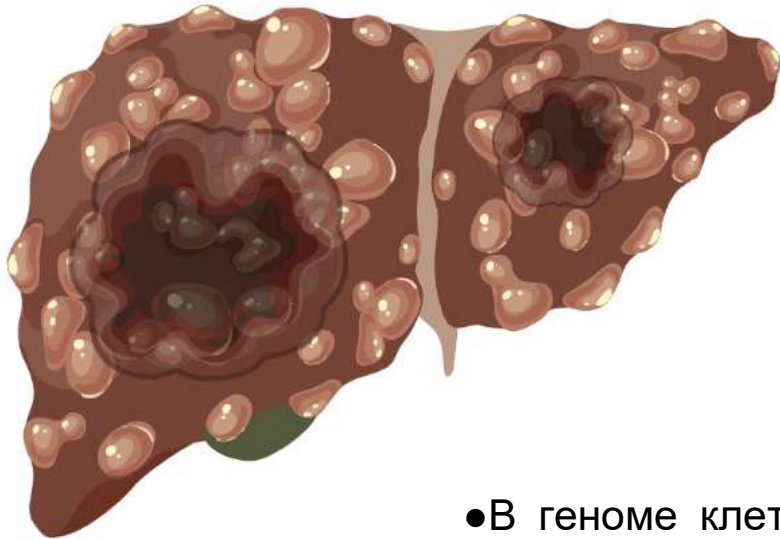
Выполнила: Ревва Полина Михайловна
Руководитель: к.т.н. Деменков Павел Сергеевич, ИЦиГ СО РАН
Новосибирск, 2022 г.

Гепатоцеллюлярная карцинома

- Рак печени занимает 6-е место по распространенности, а среди причин смертности онкологических больных ГЦК занимает 4-е место.



Причины развития гепатоцеллюлярной карциномы

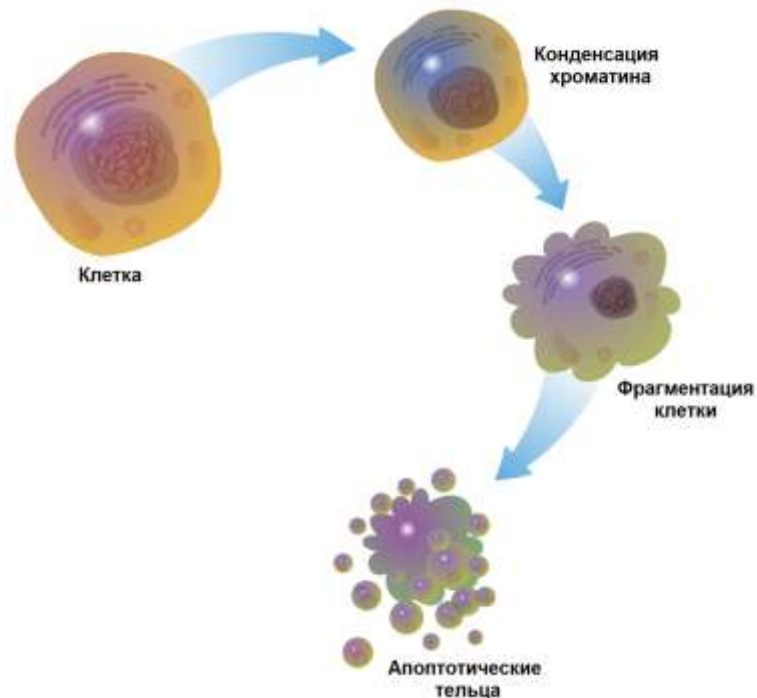


- вирус гепатита В;
- цирроз печени;
- вирус гепатита С;
- заболевания печени, вызванные употреблением алкоголя;
- воздействием афлатоксинов;
- сахарный диабет;
- избыточный вес;
- курение.

● В геноме клеток рака печени были выявлены различные генетические изменения, включая амплификации ДНК, гомозиготные делеции, а также соматические мутации в различных генах.

Апоптоз

- **Апоптоз** — контролируемый процесс программируемой клеточной гибели.
- **Внешний путь** реализуется через взаимодействие белков **FADD**, **cFLIP** и **прокаспазы 8**, ведущее к формированию макромолекулярного комплекса смерти индуцирующего сигнального комплекса DISC.



Механический стресс

- Механические сигналы играют важную роль в принятии решений о судьбе клеток, касающихся пролиферации, выживания, дифференцировки, процессов регенерации тканей, заживления ран, а также в индукции апоптоза.
- Давление интерстициальной жидкости, возникающее в результате накопления жидкости в растущей опухоли, является механическим стрессом для раковой клетки.

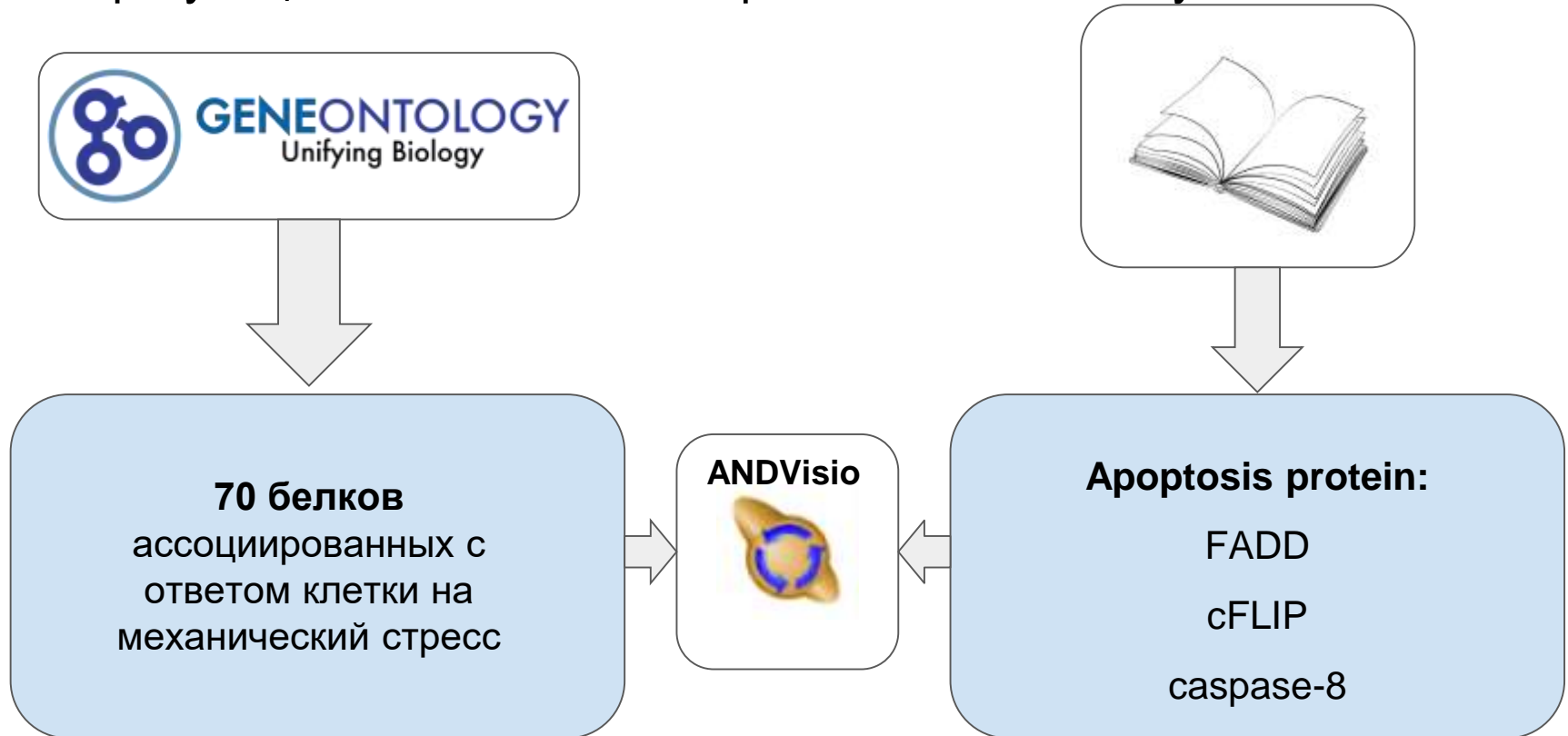
Цель

- Реконструкция генной сети гепатоцеллюлярной карциномы при механическом стрессе и анализ ее связи с ключевыми компонентами внешнего пути апоптоза.

Задачи

1. Реконструировать генную сеть гепатоцеллюлярной карциномы на основе данных о полиморфизмах (SNP) у человека и расширить ее за счет сторонних взаимодействий генов сети, выявленных при анализе научных публикаций с помощью компьютерной системы ANDSystem;
2. Реконструировать молекулярно-генетические пути регуляции внешнего пути апоптоза в условиях механического стресса с использованием системы ANDSystem;
3. Построить и проанализировать структурно-функциональные особенности регуляторных путей, включающих компоненты (белки/гены) внешнего пути апоптоза, механического стресса и гены, ассоциированные с ГЦК;
4. Выявить белки, которые одновременно задействованы в трех процессах: являются компонентами генной сети ГЦК, сигнального пути ответа на механический стресс и связаны с маркерами рецептор-индуцированного апоптоза.

Исходные данные для построения молекулярно-генетических путей регуляции механическим стрессом внешнего пути апоптоза



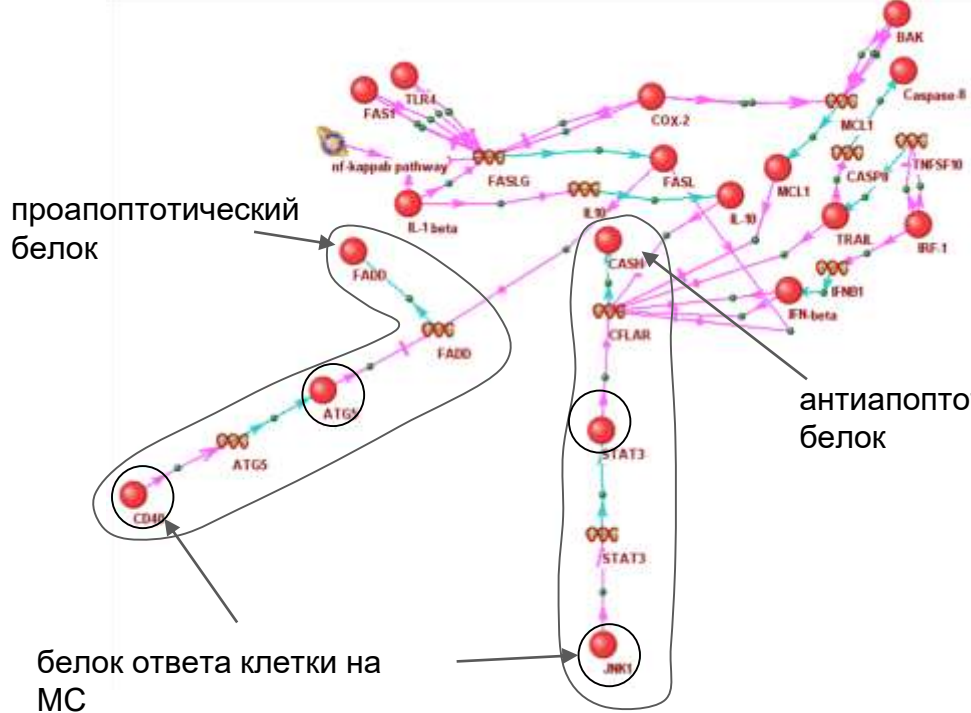
Путь регуляции апоптоза через белок JNK1



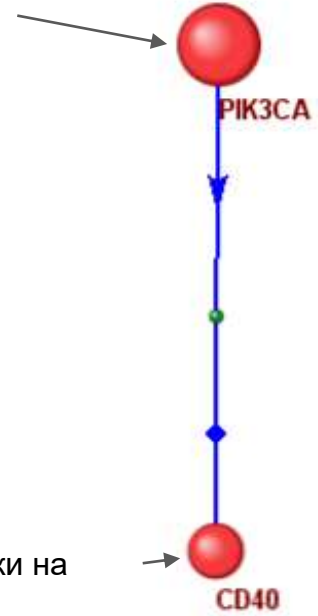
Из ГС по шаблону: **Белок ответа клетки на механический стресс** (регуляция активации, регуляция деградации, регуляция экспрессии, регуляция транспорта, катализ, расщепление) → **Ген апоптоза**

Из геной сети ГЦК

Пути регуляции апоптоза через белки JNK1, STAT3, CD40 и ATG5



белок, ассоциированный с ГЦК

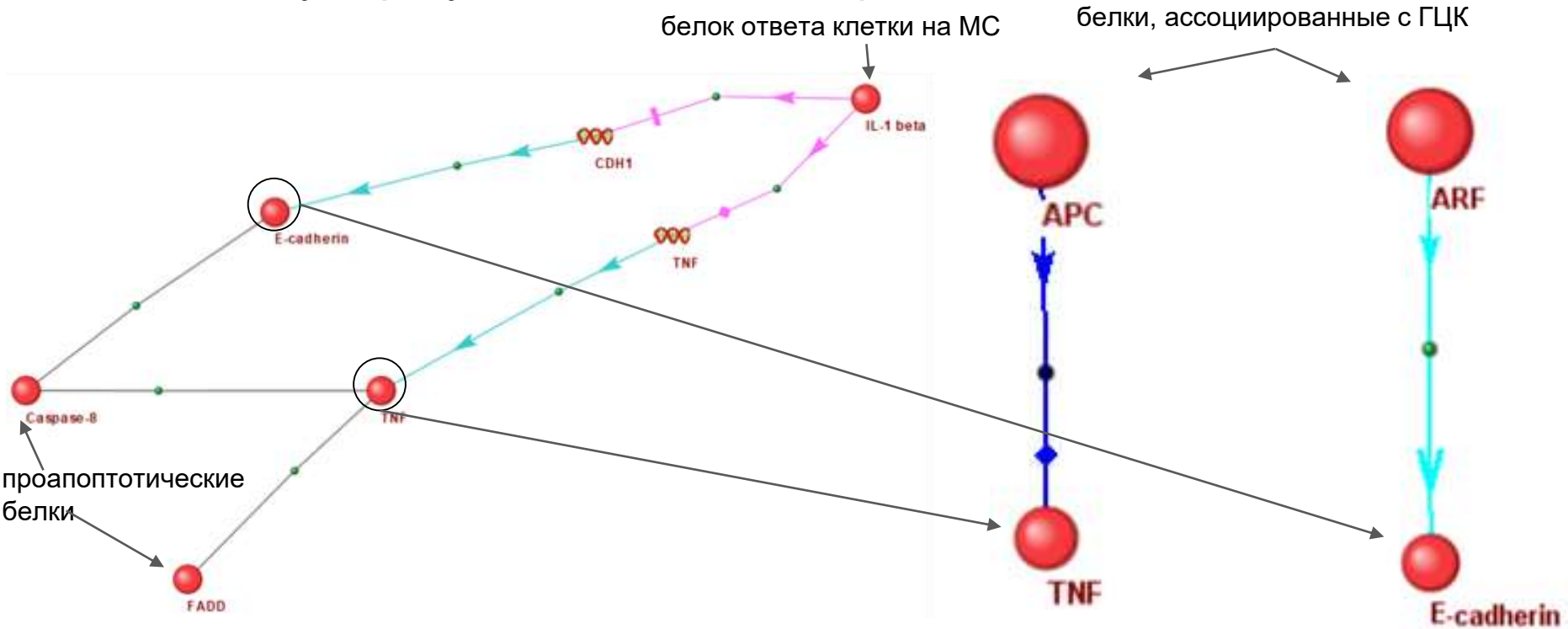


белок ответа клетки на МС

Из генной сети ГЦК

Из ГС по шаблону: **Белок ответа клетки на механический стресс** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок человека** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок апоптоза**

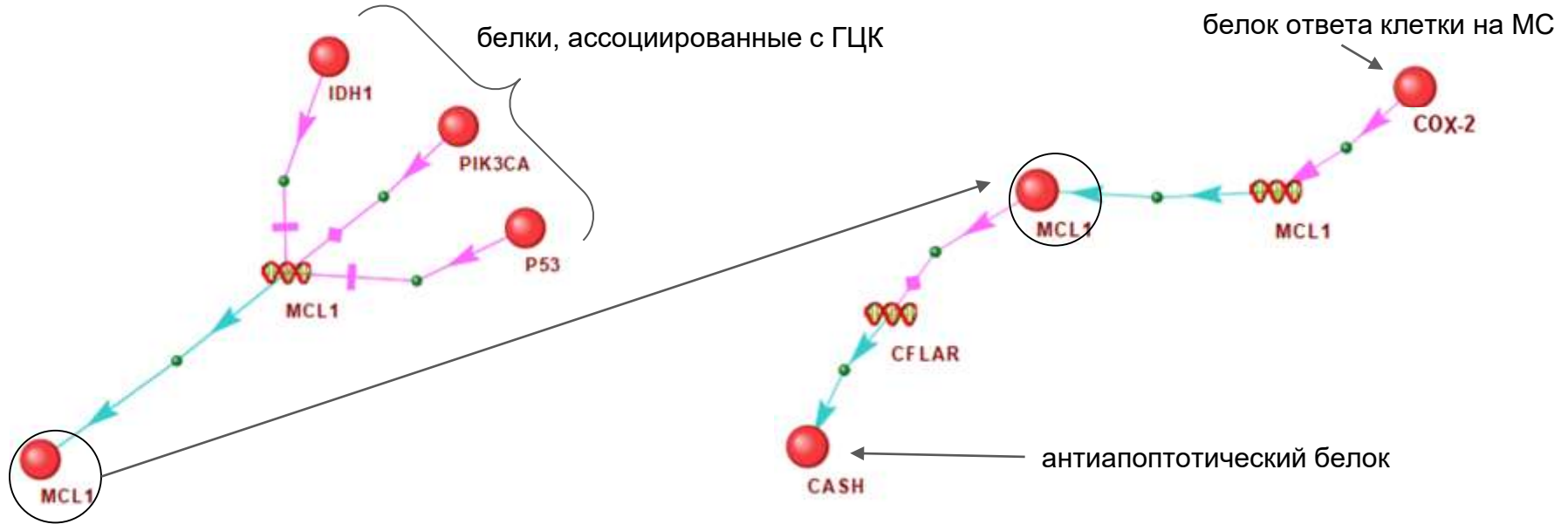
Пути регуляции апоптоза через белки TNF и E-cadherin



Из генной сети ГЦК

Из ГС по шаблону: **Белок ответа клетки на механический стресс**
 (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок человека**
 (белок-белковые взаимодействия) ↔ **Белок апоптоза**

Путь регуляции апоптоза через белок MCL1



Из ГС по шаблону: **Белок, ассоциированный с гепатоцеллюлярной карциномой** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок ранее построенных путей**

Из ГС по шаблону: **Белок ответа клетки на механический стресс** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок человека** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок апоптоза**

Путь регуляции апоптоза через ингибитор циклин-зависимых киназ белок p21

антиапоптотический белок



Из ГС по шаблону: **Белок, ассоциированный с гепатоцеллюлярной карциномой** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок человека** (регуляция экспрессии) → **Ген человека** (экспрессия) → **Белок ранее построенных генных сетей**

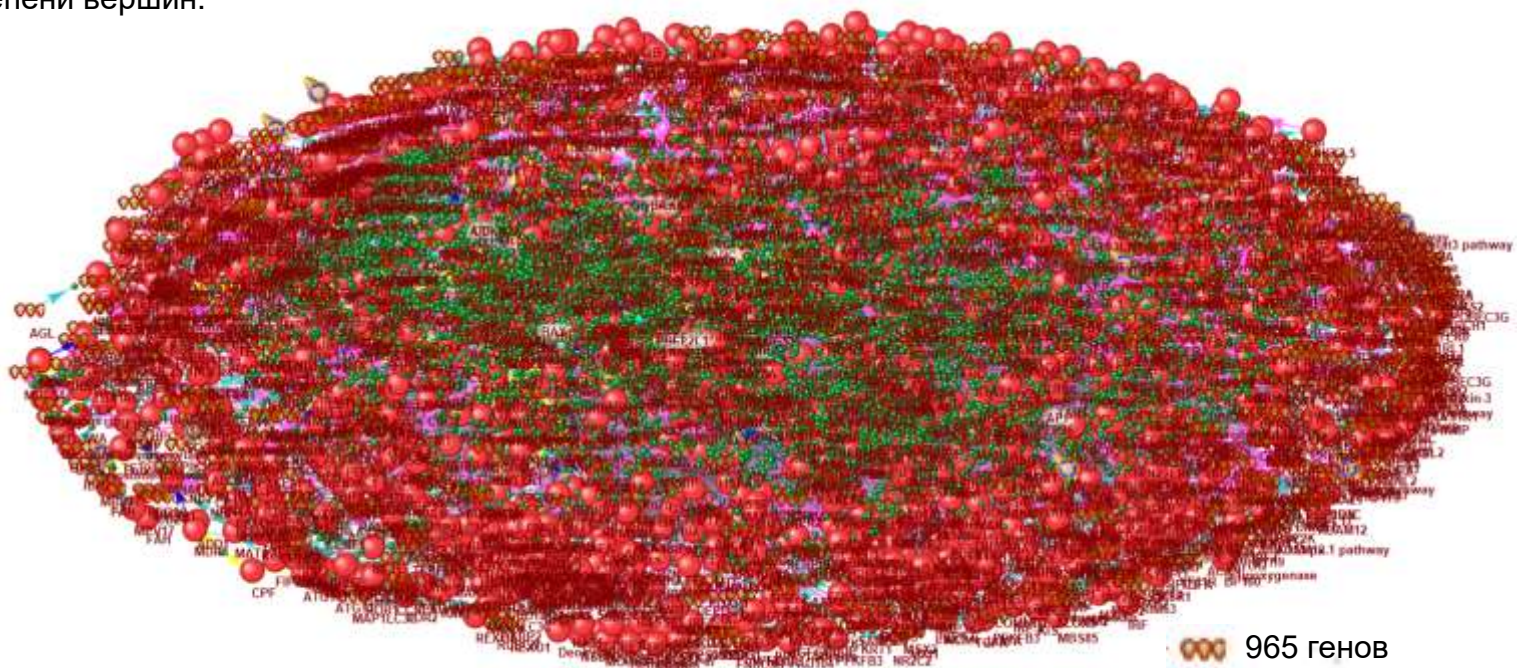
Построение объединения всех РМГП и генной сети

Центральность по степени вершин:

- p53
- TNF
- STAT3
- APP
- HUR

Центральность по посредничеству:

- p53
- TNF
- STAT3
- APP
- HUR



● 965 генов

● 1273 белков

8369 связей

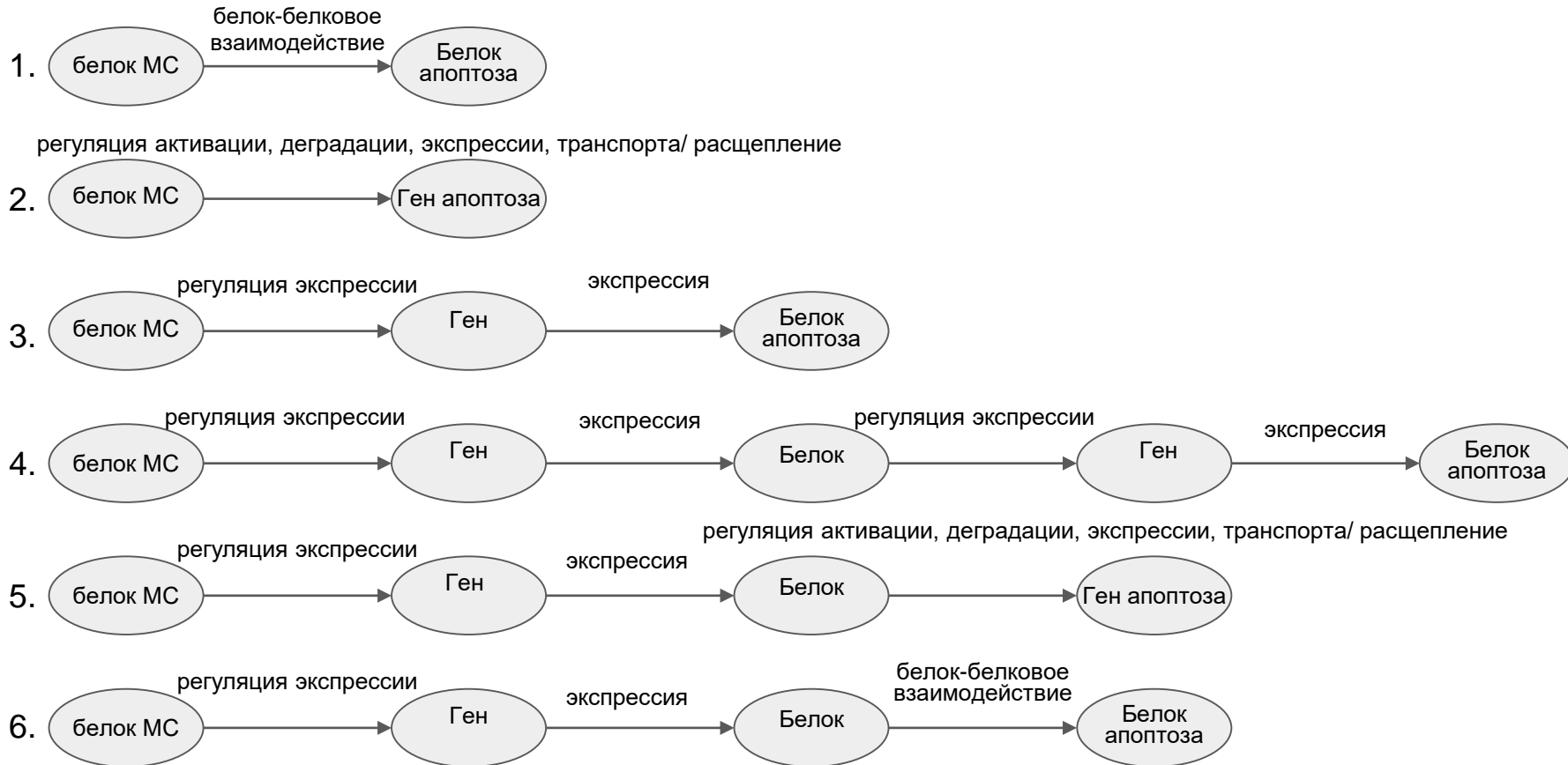
Выводы

1. С использованием программно-информационной системы ANDSystem реконструирована геновая сеть ГЦК на основе двухэтапного подхода, включающего построение ядра геновой сети по данным SNP, ассоциированными с ГЦК, и дальнейшего расширения сети, путем добавления генов, связанных через взаимодействия с генами ядра. Результирующая геновая сеть включала 214 генов и 279 белков, соединенных между собой 2002 взаимодействиями.
2. С использованием средств ANDSystem в геновой сети человека выявлены потенциальные РМГП, описывающие регуляцию внешнего пути апоптоза при ответе на механический стресс. Были найдены молекулярно-генетические пути, включающие от одного до двух посредников между белками, задействованными в ответе на механический стресс и тремя ключевыми белками апоптоза (FADD, cFLIP, Caspase-8). Среди белков ответа на механический стресс оказались JNK1, CD40, среди белков-посредников: STAT3, ATG5, E-cadherin, TNF, MCL1, p21.

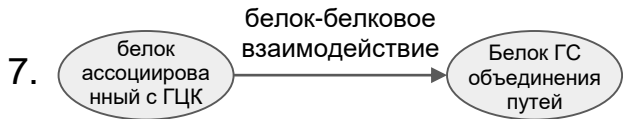
Выводы

3. Выявлены потенциальные регуляторные молекулярно-генетические пути в геномной сети человека, связывающие геномную сеть ГЦК и РМГП ответа клетки на механический стресс, посредством которых возможно влияние ГЦК на функцию внешнего пути апоптоза. Среди белков геномной сети ГЦК были выделены p53, PIK3CA, IL-1, ARF, APC, IDH1, а среди регулируемых ими белков отобраны JNK1, CD40, STAT3, ATG5, E-cadherin, TNF, MCL1, p21.
4. Проведена интеграция геномной сети ГЦК и регуляторных молекулярно-генетических путей. Результирующая геномная сеть включала 965 генов и 1273 белков, соединенных между собой 8369 взаимодействиями. Анализ топологических свойств геномной сети показал, что белки p53, STAT3, TNF, APP, HUR обладают наибольшей величиной центральности по посредничеству, белки p53, STAT3, TNF, APP, HUR – центральность по степени. Среди белков регуляторных молекулярно-генетических путей, наибольшей центральностью обладали APP, HUR.

Шаблоны регуляторных молекулярно-генетических путей



Шаблоны регуляторных молекулярно-генетических путей



регуляция активации, деградации, экспрессии, транспорта/ расщепление

