

федеральное государственное автономное образовательное учреждение Высшего образования
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ имени И.М. СЕЧЕНОВА
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Институт фармации им. А.П. Нелюбина
Кафедра биотехнологии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

«Исследование генных сетей, ассоциированных с
семейной гиперхолестеринемией, с помощью онлайн-
инструментов биоинформатики»

Специальность: 06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика

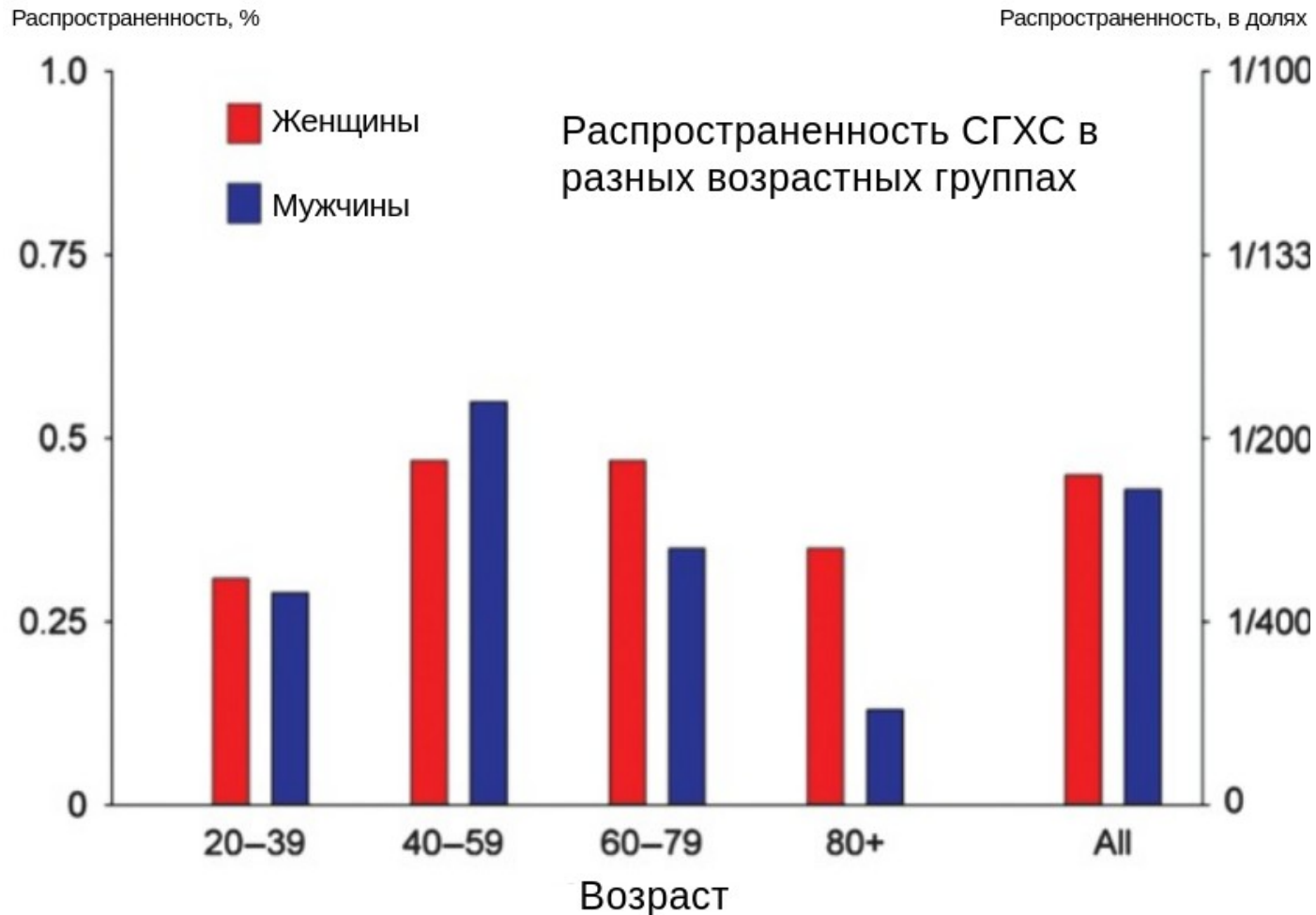
Гориченко Иван Вадимович

Научный руководитель:
д.б.н., профессор РАН Орлов Ю.Л.

Кафедра информационных и интернет
технологий (КИИТ) Института
цифровой медицины
ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М.
Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

Москва, 2023

Актуальность семейной гиперхолестеринемии в качестве выбранного заболевания



- Актуальность предоставленной работы определена:
 - Высокой вероятностью развития СГХС
 - Высокой вероятностью развития инфаркта миокарда и ишемической болезни сердца на фоне СГХС
 - Высокая смертность при гомозиготном развитии заболевания
 - Текущие протоколы лечения, включая терапию статинами, эзетимибом, секвестрантами и плазмаферез, являются симптомальными методами лечения

Рисунок 1. Статистика диагностики семейной гиперхолестеринемии

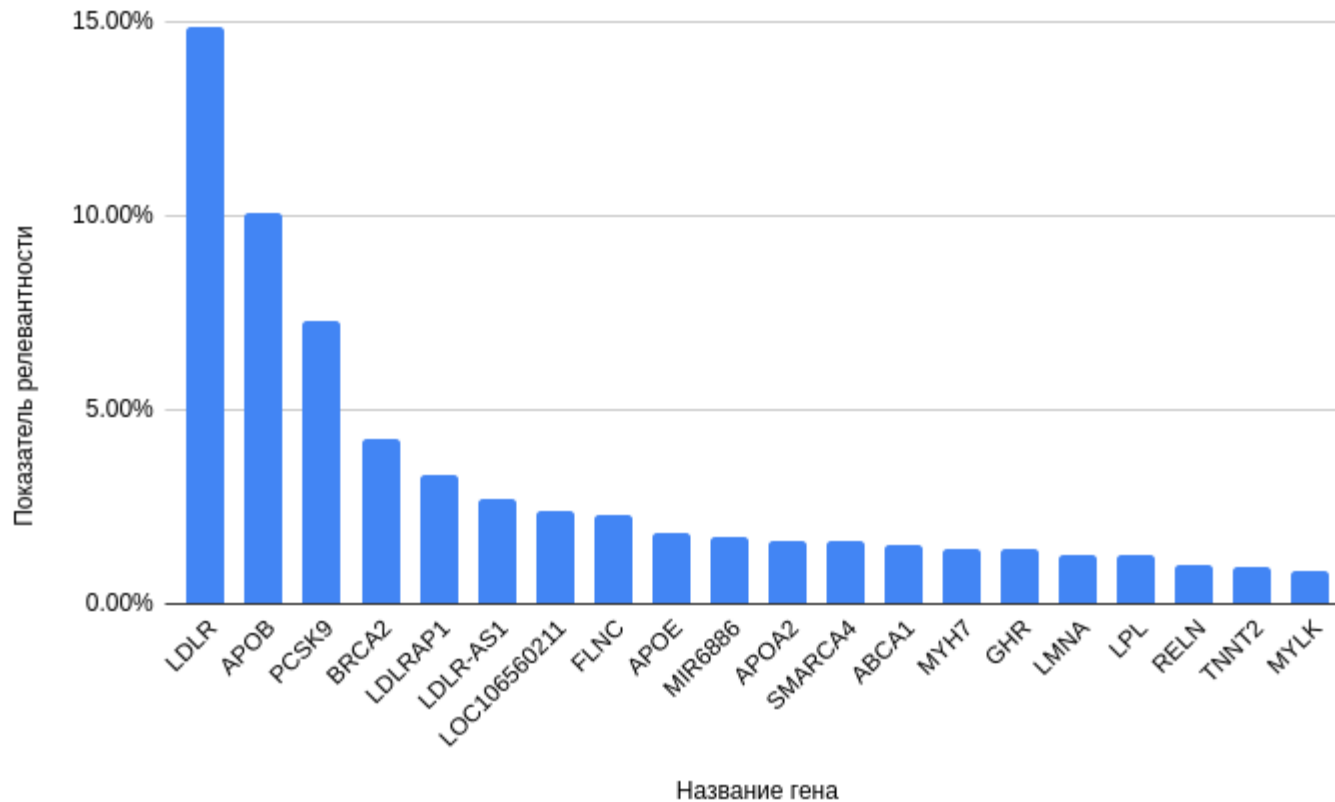
Цель исследования

Определить список генов, ассоциированных с развитием семейной гиперхолестеринемии по генетическим базам данных, провести компьютерную реконструкцию и визуализацию генных сетей для анализа заболевания с целью поиска перспективных генов-мишеней для диагностики и терапии.

Задачи исследования

- 1) Изучение литературных данных по теме исследования;
- 2) Построение списка генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией по интернет-доступным базам данных;
- 3) Составление таблиц представленности категорий генных онтологий сетей;
- 4) Компьютерная реконструкция генной сети генов СГХС, ее визуализация, статистический анализ и сопоставление с генными сетями сопутствующих заболеваний;
- 5) Анализ полученных результатов, оценка связи полученных результатов с клиническими и литературными данными, обсуждение перспективных генов в качестве мишеней для терапевтического воздействия;

Построение списка генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией



- Используя, информационную базу данных «GeneCards», был сгенерирован список 1,620 генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией.
- С помощью ресурса “OMIM” был получен список из 1,784.

Рисунок 2. Распределение наиболее часто мутирующих генов

Расчет категорий генных онтологий

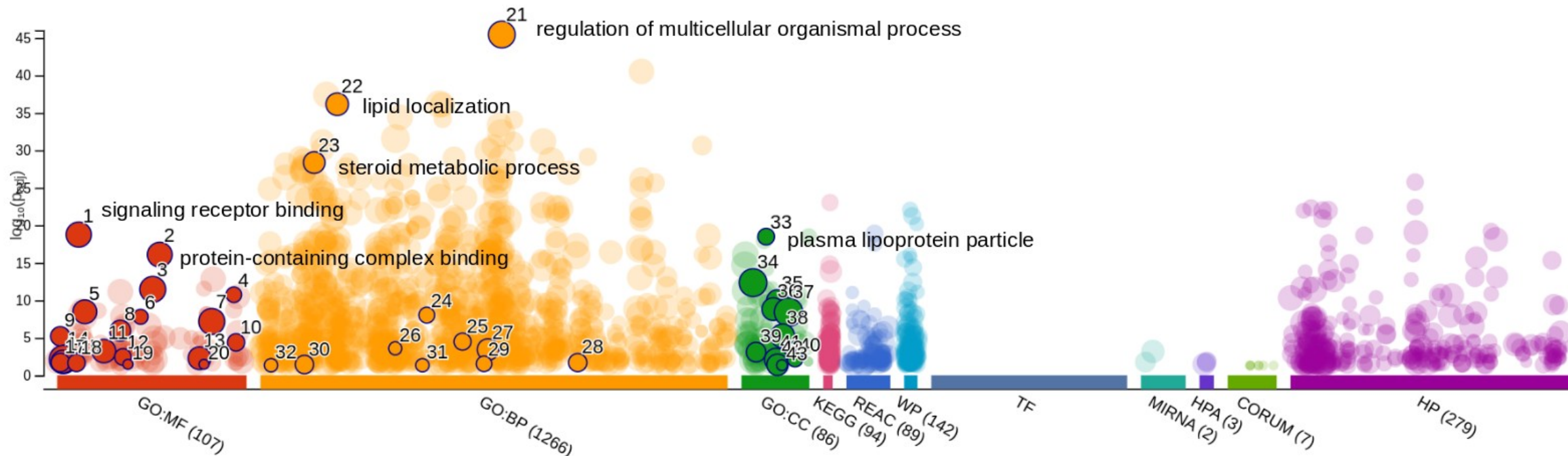


Рисунок 3. График статистической значимости найденных категорий генных

На основе проведенного анализа, можно отметить связь развития семейной гиперхолестеринемии с нарушением транспорта липидов, возникающих при синтезе молекул переносчиков холестерина и связывании с клеточными рецепторами.

Реконструкция генной сети генов СГХС

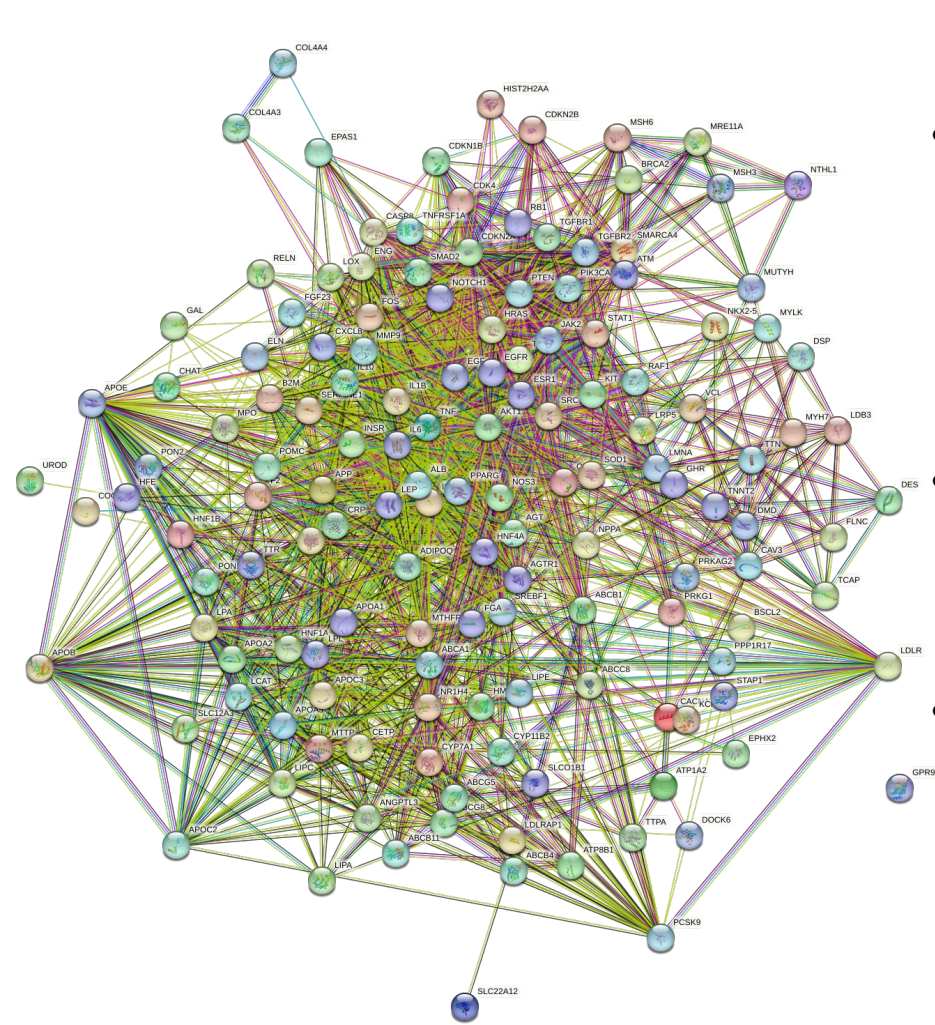


Рисунок 4. Генная сеть для генов СГХС

- С помощью STRING-DB была реконструирована генная сеть генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией.
- Были выявлены центральные гены сети: LDLR, APOB, PCSK и APOE.
- Полученная сеть была итеративно реконструирована

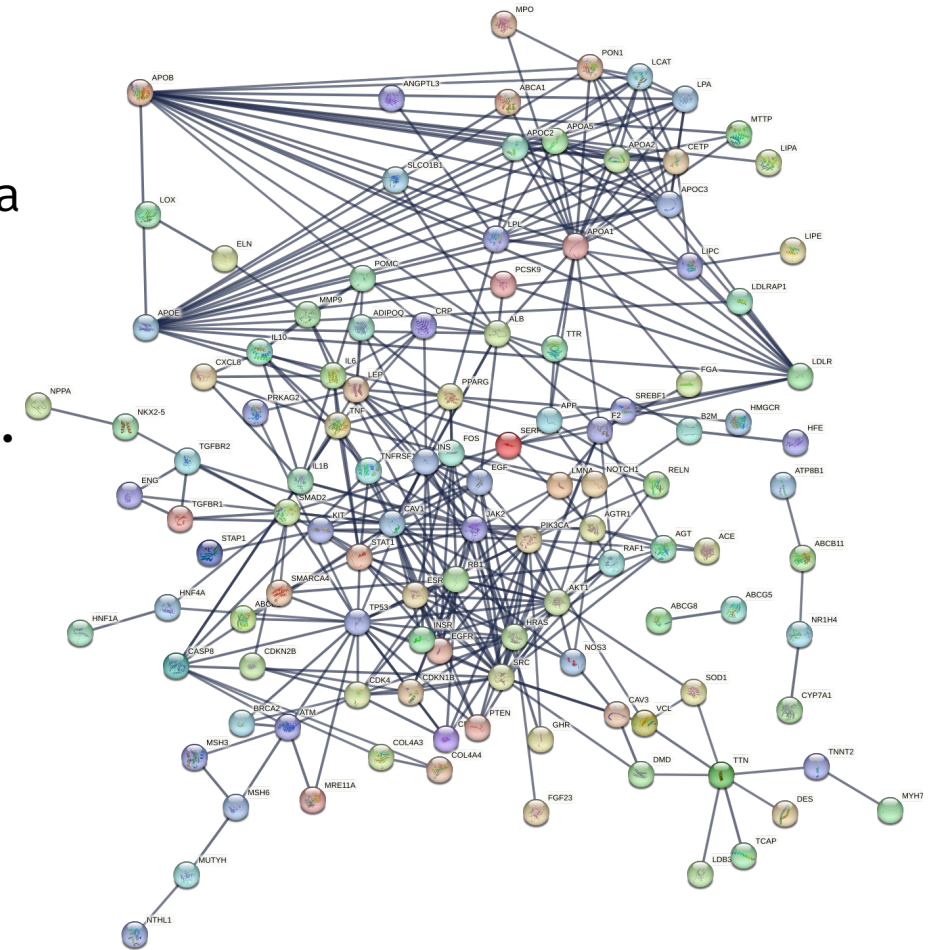
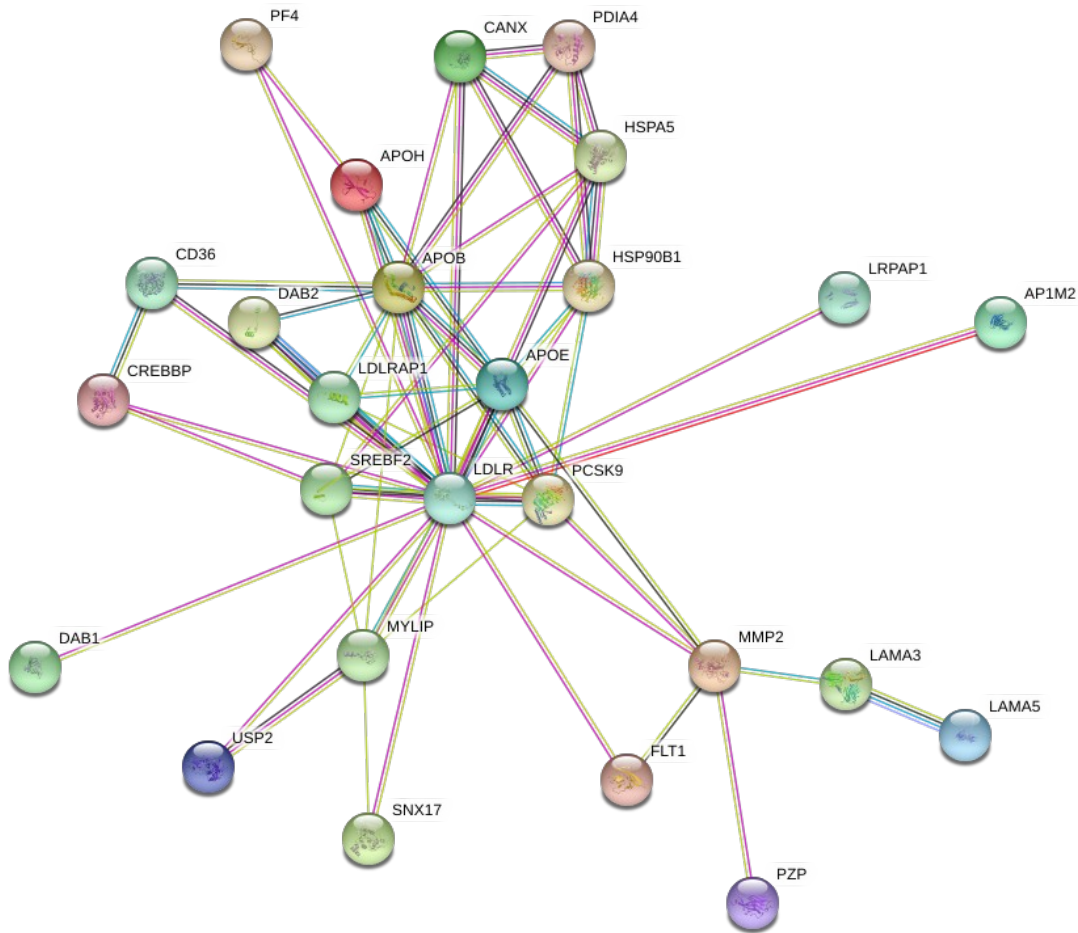


Рисунок 5. Итеративно перестроенная генная сеть для генов СГХС

Реконструкция генной сети генов СГХС



- С помощью использования генных сетей (сконструированных с помощью веб-инструмента STRING.db), отобраны гены с наибольшим количеством взаимодействий и с соответствующими максимальными ранговыми значениями.
- Отобраны наиболее значимые гены для аннотации.

Рисунок 6. Генная сеть наиболее значимых генов СГХС

Детальный анализ генов

LDLR - рецептор липопротеинов низкой плотности.

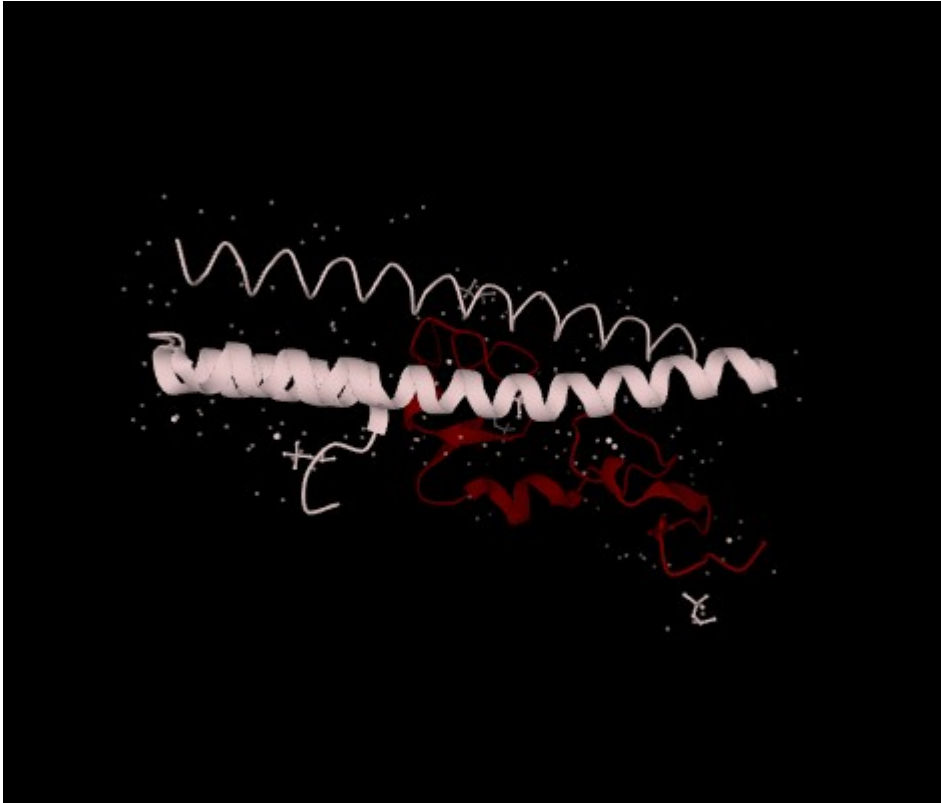
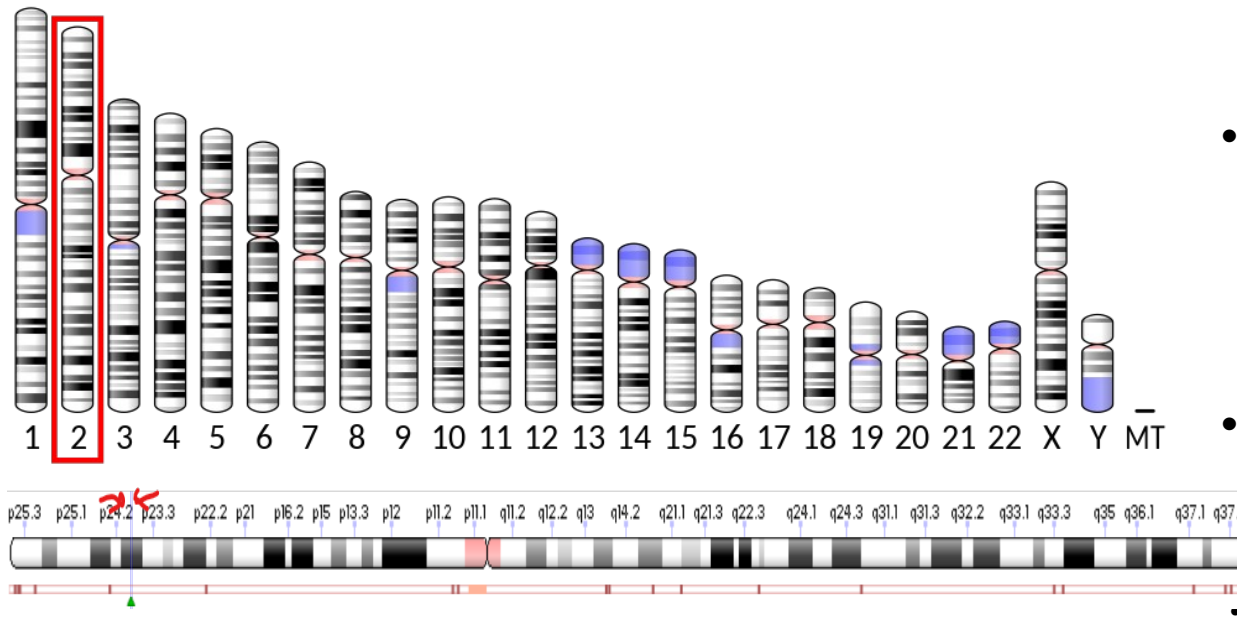


Рисунок 7. Структура белка LDLR

- Функция:
 - связывает ЛПНП, несущий холестерин, и транспортирует его в клетки путем эндоцитоза, сначала лиганд с рецептором объединяются, а затем погружаются в клетку.
- Заболевания:
 - семейная гиперхолестеринемия, гиперлипидемия 1-ого типа.

Детальный анализ генов

АРОВ – аполипопротеин Б.



- Функция:
 - кодируемый белок является основным аполипопротеином хиломикронов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также лигандом для рецептора ЛПНП.
- Заболевания:
 - гипобеталипопротеинемия, семейная гиперхолестеринемия.

Рисунок 8. Локализация гена АРОВ

Детальный анализ генов

PCSK9 – Протеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9.



- Функция:
 - фермент, кодируемый геном, связывается с рецептором ЛПНП во внеклеточной жидкости и разрушает его.
- Заболевания:
 - семейная гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца.

Рисунок 9. Структура гена PCSK9

ВЫВОДЫ

1. Изучена имеющаяся актуальная научная литература по заболеванию семейная гиперхолестеринемия. Несмотря на то, что исследуемое заболевание имеет относительно большую распространенность и в некоторых случаях тяжелое течение болезни, СГХС считается неизлечимым заболеванием, от которого имеется только симптомальное лечение, неспособное устранить полностью причину заболевания.
2. Построен список генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией по интернет-доступным базам данных.
3. Составлены таблицы представленности категорий генных онтологий сетей по полученному списку генов семейной гиперхолестеринемии с использованием инструментов биоинформатики. Среди наиболее значимых категорий генных онтологий оказались категории, связанные с нарушением транспорта липидов, а также категории взаимодействий клеточных рецепторов.
4. Проведена компьютерная реконструкция генной сети генов семейной гиперхолестеринемии, ее визуализация, статистический анализ и сопоставление с генными сетями сопутствующих заболеваний.
5. Проведен анализ выявленных центральных генов, ассоциированных с семейной гиперхолестеринемией: LDLR, APOB и PCSK9 – которые могут использоваться для таргетной терапии, а также в качестве маркерных генов для диагностики заболевания.