[1 слайд]

Уважаемы члены государственной экзаменационной комиссии →

[2слайд]

Вероятность развития: гетерозиготы = 1:500, гомозиготы = 1:1 000 000.

По оценкам, в 5% случаев развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов моложе 60 лет и в 20% у пациентов моложе 45 лет связаны с семейной гиперхолестеринемией.

У мужчин с семейной гиперхолестеринемией вероятность развития ишемической болезни сердца к 50 годам составляет 50%, а у женщин с семейной гиперхолестеринемией вероятность развития ишемической болезни сердца к 60 годам составляет 30%.

Гомозиготная форма семейной гиперхолестеринемии, хотя и встречается редко, является особенно разрушительной. У пациентов с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии атеросклероз развивается в детстве, а ишемическая болезнь сердца может проявиться в возрасте до 20 лет.

[3 слайд]

Целью работы было ...

В соответствии с заданной целью были сформированы следующие задачи:

[4 слайд]

при этом явных отличий в списках генов не присутсвовало, а наиболее значимие гены были идентичны.

[5 слайд]

Список 150 наиболее значимых генов человека был загружен через интерфейс Gene Ontology для поиска значимых категорий генных онтологий для этой группы генов. В качестве референсного генома был выбран геном человека. Из списка генов все идентификаторы были распознаны. Для представления наиболее информативных результатов Было выполнено три аналогичных анализа для разных групп генных онтологий для биологических процессов, для молекулярных функций и для клеточных компартментов. Построены таблицы категорий генных онтологий (табл. 2-4).

К самым значимым категориям для данного списка генов можно отнести следующие онтологии:

1 Для группы категорий онтологий биологических процессов – внутриорганизменная ответная реакция на различного рода вещества и стимулы, процессы сигнализации и коммуникации клеток, транспорт липидов.

2 Для клеточных компартментов – внутри- и внеклеточное пространство и мембранные комплексы.

3 Для молекулярных функций – связывание макромолекул: белков, ферментов, липидов, сигнальных молекул.

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

Дополнительно, для визуализации генных онтологий был использован онлайн - инструмент GOST (http://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost). Тот же список генов был загружен через интерфейс инструмента. На рисунке 3 слайда представлен график поточечных значений категорий генных онтологий генов СГХС

[6 слайд]

При реконструировании генной сети всех 1620 генов, было распознано 1543 гена. Полученная сеть получилась слишком громоздкая и неподдающаяся адекватному анализу, из-за чего было принято решение, для реконструирования модели генной сети взять 150 генов, наиболее тесно связанных с семейной гиперхолестеринемией.

На рисунке №15 представлена генная сеть генов СГХС, реконструированная с помощью STRING-DB. Все гены были распознаны. Сеть плотно связная межу собой.

[7 слайд]

На рисунке можно видеть, что одними из центральных генов являются гены LDLR, APOB и PCSK, по которым был проведен детальный анализ

[8 слайд]

Рисунок бл взять с открытой онлайн базы данных Protein Data Bank.

Рецептор расположен на поверхности клеток многих тканей.

С геном ассоциированы такие заболевания как гиперлипидемия и семейная гиперхолестеринемия

[9 слайд]

Этот генный продукт является основным аполипопротеином хиломикронов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также лигандом для рецептора ЛПНП. Он присутствует в плазме крови в виде двух основных изоформ, APOB-48 и APOB-100: первая синтезируется исключительно в кишечнике, а вторая - в печени. Кишечная и печеночная формы апоВ кодируются одним геном из одной мРНК. Обе изоформы имеют общую N-концевую последовательность. Более короткий белок апоВ-48 образуется после РНК-редактирования транскрипта апоВ-100, что приводит к образованию стоп-кодона и раннему прекращению трансляции. Мутации в этом гене или его регуляторной области вызывают гипобеталипопротеинемию.

[10 слайд]

Это фермент семейства протеинконвертаз - белков, активирующих другие белки, отщепляя от них пептид, ингибирующий их каталитическую активность.

PCSK9 играет важную регуляторную роль в гомеостазе холестерина. Связывание PCSK9 с доменом рецептора липопротеинов низкой плотности приводит к деградации рецептора. Снижение уровня рецептора липопротеинов низкой плотности, в свою очередь, вызывает пониженный метаболизм липопротеинов низкой плотности, что может привести к гиперхолестеринемии.

Ген PCSK9 ассоцирован с повышенным риском развития СГХС и ишемической болезни сердца.

[11 слайд]

Выводы сделанные по результатам работы представлены на данном слайде. Разрешите их не зачитывать…

Спасибо за внимание.