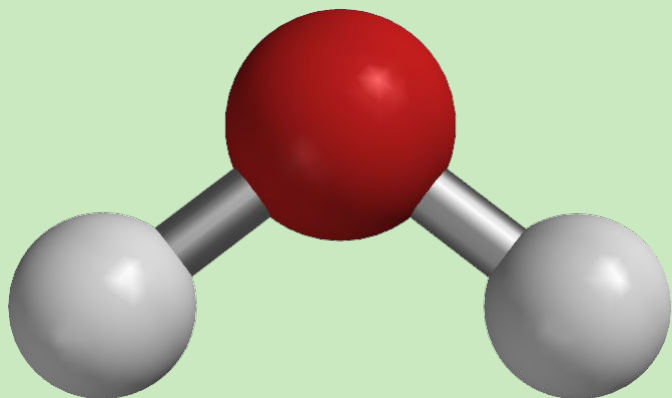




Приволжский исследовательский
медицинский университет

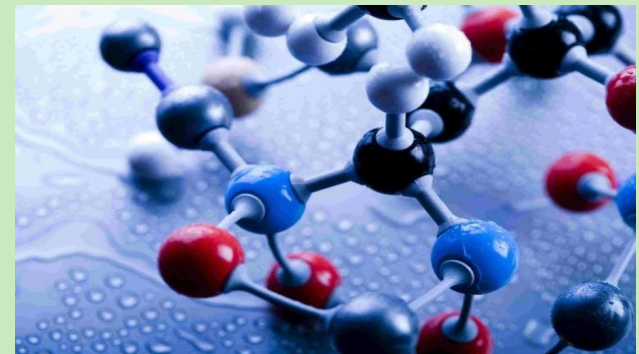
«Сухая» биохимия: применение биоинформатики для протеомики.



Выполнили: студентки 219 группы
педиатрического факультета
Москвенкова А. А. и Разинова К. М.
Руководитель: ассистент кафедры
биохимии Французова В. П

Введение

Современные методы диагностики и исследований приводят к росту количества научных данных, которые вручную обрабатывать очень трудно. В этом случае на помощь ученым приходит **биоинформатика**. Биоинформационный подход к изучению белков (протеомике) позволяет систематизировать данные, анализировать их и использовать для моделирования/предсказания структуры и свойств белков, особенностей белков клетки при различных патологиях.

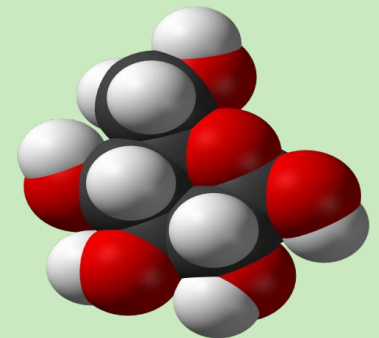


Задачи

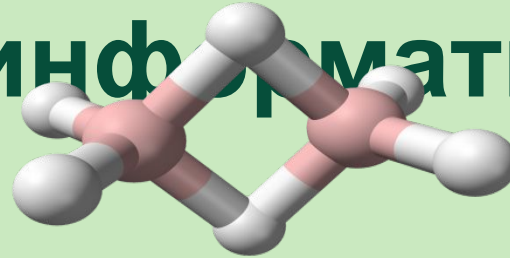
1. Дать определение «сухой» биохимии, найти отличия ее от классической биохимии. Роль биоинформатики в биохимии, в т.ч. протеомике.

2. Научиться строить белковые сети используя базу данных **UniProt**.

3. Построить сеть белок-белковых взаимодействий на примере белков глиомы. Найти белки, участвующие в регуляции апоптоза и пролиферации клеток.

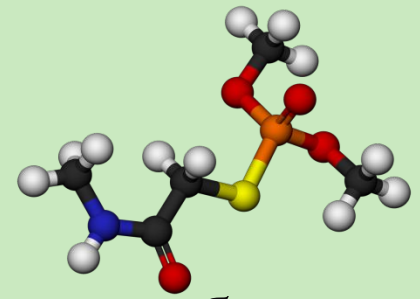


Что же значит «сухая» биохимия и биоинформатика?



Биоинформатика - это междисциплинарная область науки, которая образовалась во второй половине XX века. Биоинформатики в биохимии решают те же задачи, что и «классические биохимики», но эксперименты проводят не в пробирках («мокрая биохимия»), а с помощью вычислительной, компьютерной техники, программ («сухая биохимия»). Их инструмент – это компьютер, специализированное ПО и базы данных.

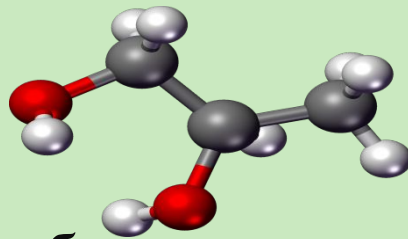
Протеомика



Протеомика изучает белковый состав организма, белок-белковые взаимодействия, вовлечения в метаболические пути внутри клетки. Всего чуть больше 10 лет назад мы начали инвентаризировать гены, сейчас мы можем инвентаризировать белки. Самое главное то, что мы можем прямо в патологически измененных тканях видеть диспропорцию между белками, нарушение функций белков и их влияние на данную ткань.

Задачей протеомики является анализ аминокислотной последовательности белковой молекулы, установление пространственной структуры нативного белка, сбор данных о модификациях белков и создание баз данных для хранения этой информации.

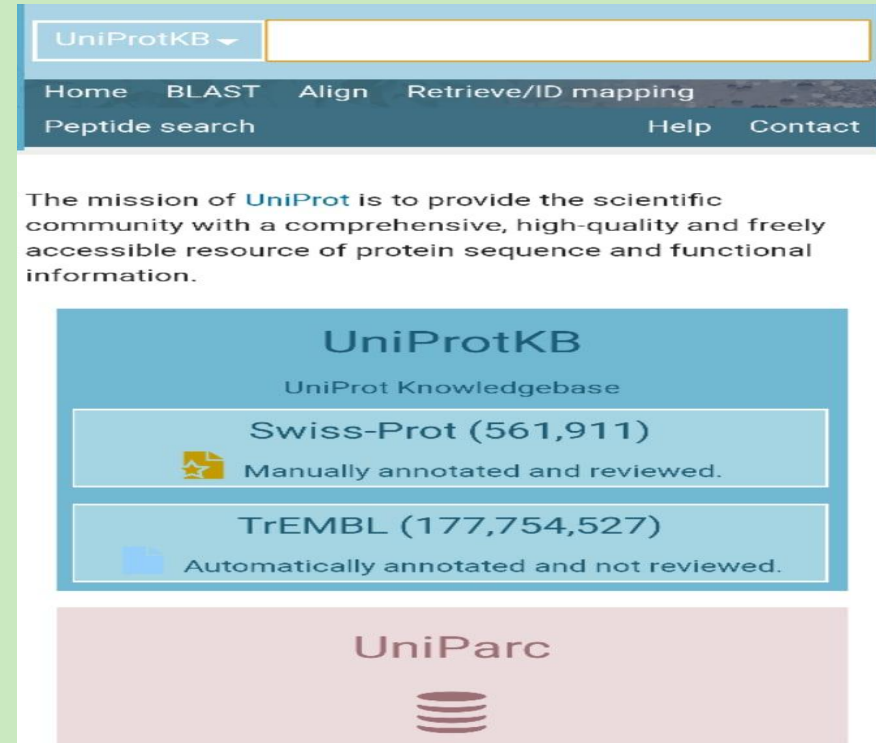
UniProt



Для работы с белками мы
использовал сайт

<https://www.uniprot.org/>.

Это открытая база данных последовательностей белков. Кроме того, база данных UniProt содержит большое количество информации о биологических функциях белков, полученной из научной литературы. Данная база помогла нам в анализе белков, которые имеют отношение к такому заболеванию, как глиома.



UniProtKB

UniProt Knowledgebase

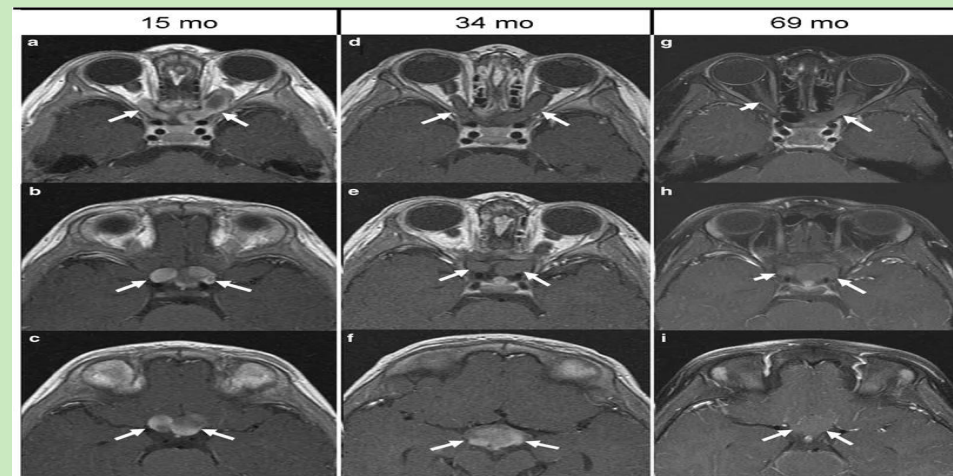
Swiss-Prot (561,911)
Manually annotated and reviewed.

TrEMBL (177,754,527)
Automatically annotated and not reviewed.

UniParc

Глиомы

Глиома — опухоль, входящая в гетерогенную группу и имеющая нейроэктодермальное происхождение. Глиома головного мозга встречается в 60% случаев опухолей головного мозга. Эта опухоль развивается из глиальной ткани, окружающей нейроны головного мозга и обеспечивающей их нормальное функционирование. Глиома головного мозга может локализоваться в стенке желудочка мозга или в области хиазмы. В более редких случаях глиома располагается в нервных стволах. Прорастание глиомы головного мозга в мозговые оболочки или кости черепа наблюдается лишь в исключительных случаях.

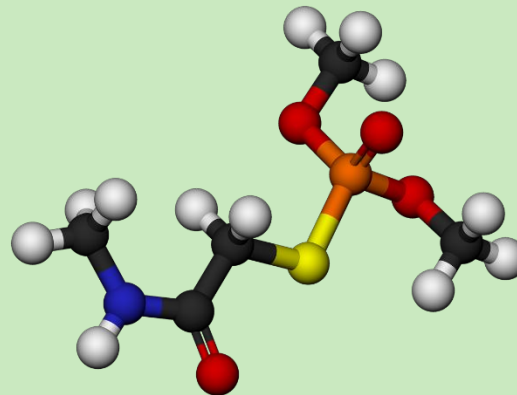


Причины и факторы риска

Глиомы возникают в результате неконтролируемого роста и деления незрелых клеток, входящих в состав нейроглии.

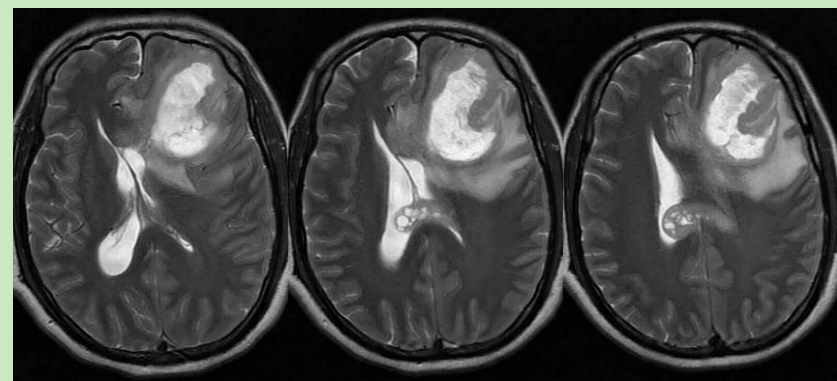
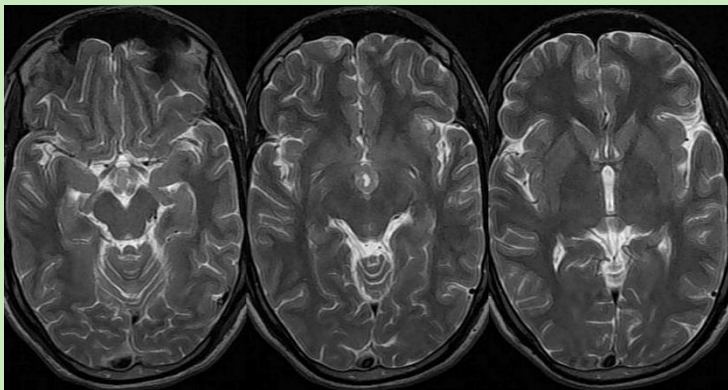
Факторы, повышающие риск развития глиомы:

- **Возраст.** Заболевание встречается у людей любого возраста, но наиболее подвержены ему люди старше 60 лет.
- **Радиация.** Существуют данные о том, что перенесенная ранее лучевая терапия способствует увеличению риска развития глиомы.
- **Генетическая предрасположенность.** Вероятность возникновения глиомы значительно возрастает у людей, имеющих мутации в генах *PDXDC1*, *NOMO1*, *WDR1*, *DRD5* и *TP53*.



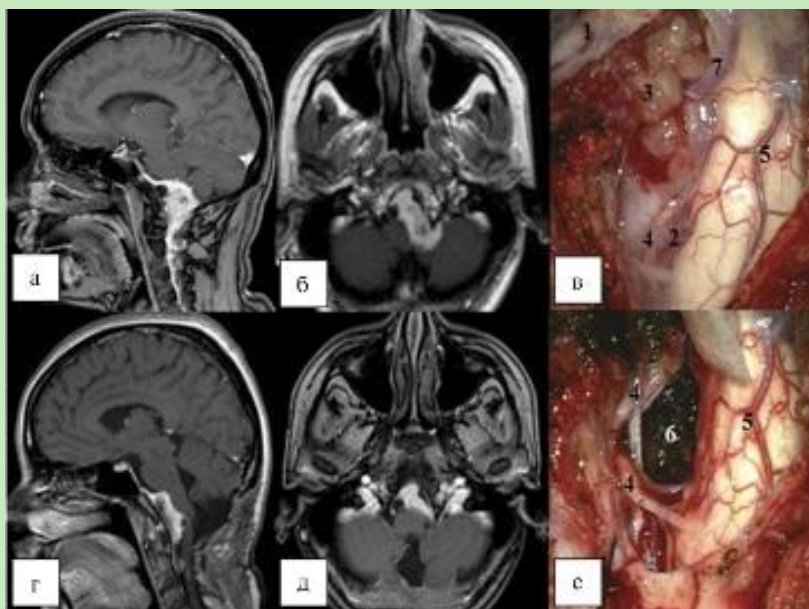
Формы заболевания

Глиомы характеризуются высокими уровнями рецидивирования и смертности. Глиомы по морфологии подразделяют на астроцитомы, олигодендроглиомы и смешанные олиго-астроцитомы. Но важное медицинское значение имеет классификация глиом по степени злокачественности (I- IV), глиомы дифференцируют на следующие группы: I (пилоцитарные астроцитомы), II (глиомы низкой степени злокачественности), III (глиомы высокой степени), IV (глиобластомы).

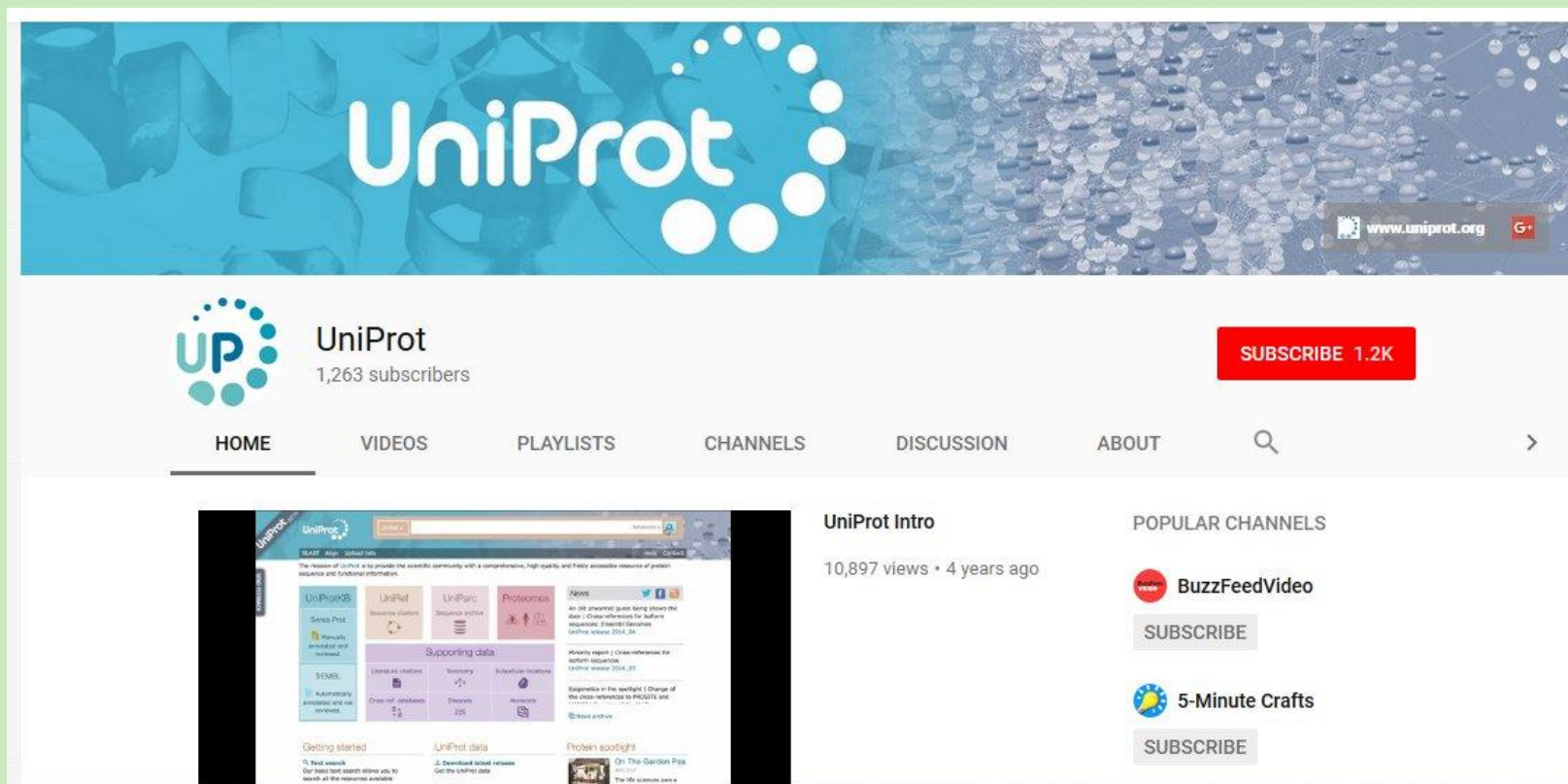


Прогноз

При высокой степени злокачественности 50% пациентов погибают в течение первого года с момента постановки диагноза, лишь 25% живут более двух лет. После хирургического удаления глиом I степени злокачественности при условии минимальных послеоперационных неврологических осложнений свыше пяти лет живут около 80% пациентов.

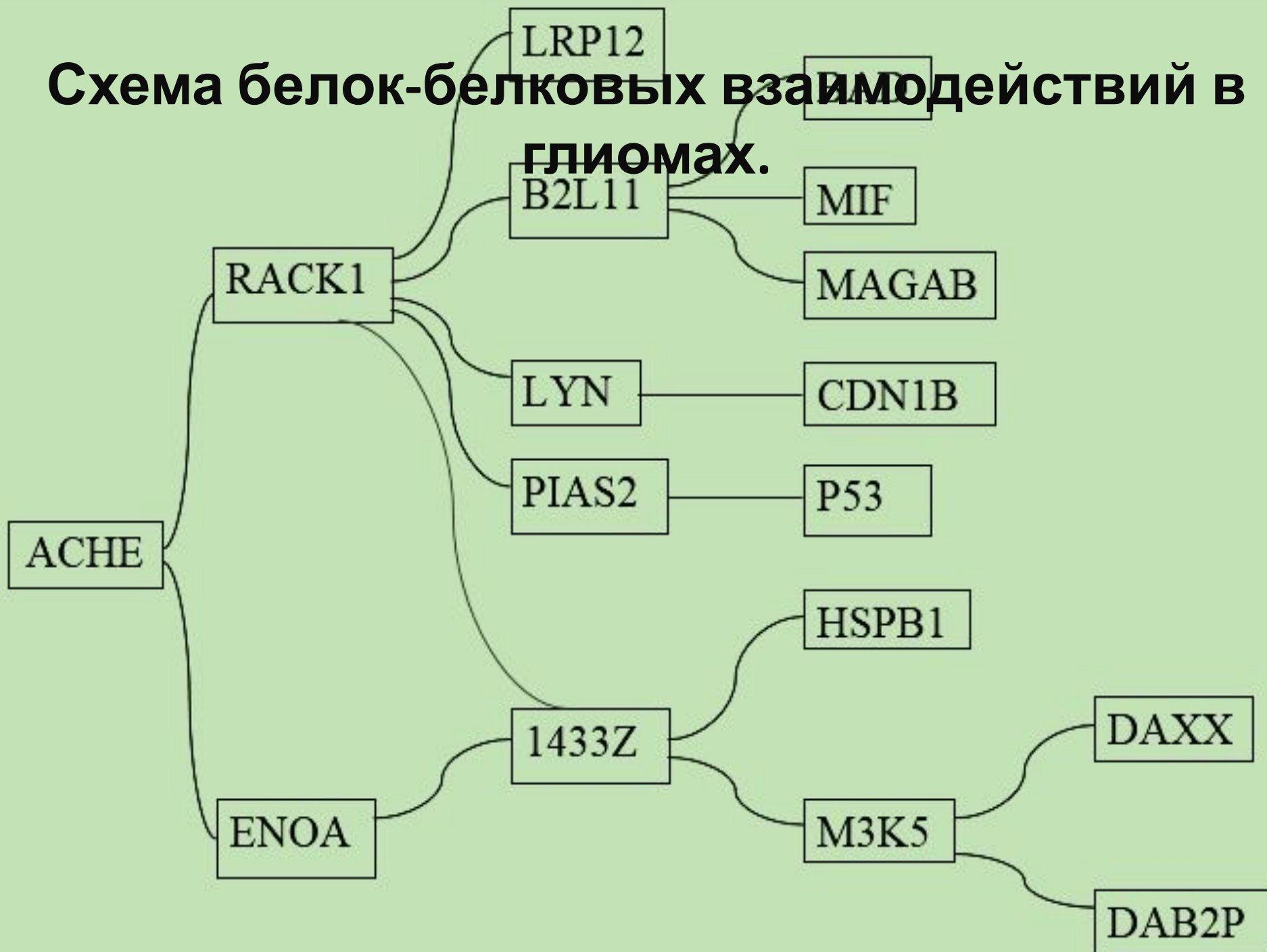


Теперь мы попытаемся разобраться, какие белки могут участвовать в развитии данного заболевания с помощью «сухой» биохимии, а конкретно используя базу данных белков **UniProt**. С ее помощью мы рассмотрим глиомы на молекулярном уровне. Определим белки, которые контролируют пролиферацию и апоптоз в глиомах.



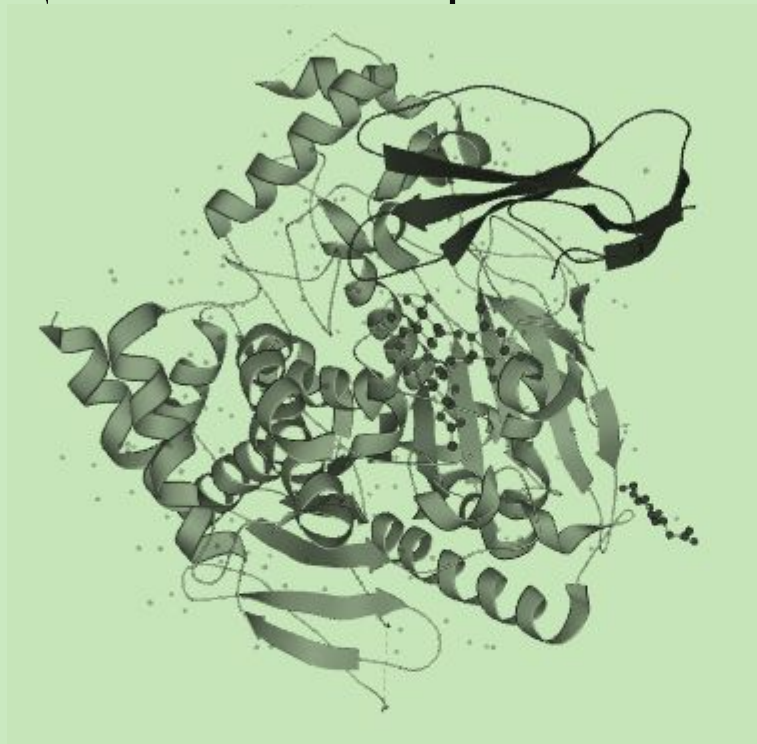
The image shows the YouTube channel page for UniProt. At the top, there is a blue banner with the UniProt logo and the text "UniProt" in white. Below the banner, the channel name "UniProt" is displayed with "1,263 subscribers" and a red "SUBSCRIBE 1.2K" button. The navigation menu includes "HOME", "VIDEOS", "PLAYLISTS", "CHANNELS", "DISCUSSION", and "ABOUT". The main content area features a video titled "UniProt Intro" with 10,897 views and a "4 years ago" timestamp. To the right, there is a "POPULAR CHANNELS" section with "BuzzFeedVideo" and "5-Minute Crafts" listed, each with a "SUBSCRIBE" button.

Схема белок-белковых взаимодействий в глиомах.



АСНЕ (Acetylcholinesterase)

Данный белок катализирует гидролиз ацетилхолина, который играет роль ростового фактора в тканях. Ацетилхолинэстераза играет роль в



RACK1 (Receptor of activated protein C kinase 1)

Участвует в сборке и / или регуляции различных сигнальных молекул. Взаимодействует с широким спектром белков и играет роль во многих клеточных процессах. Компонент рибосомной субъединицы 40S, участвующий в трансляционной репрессии.

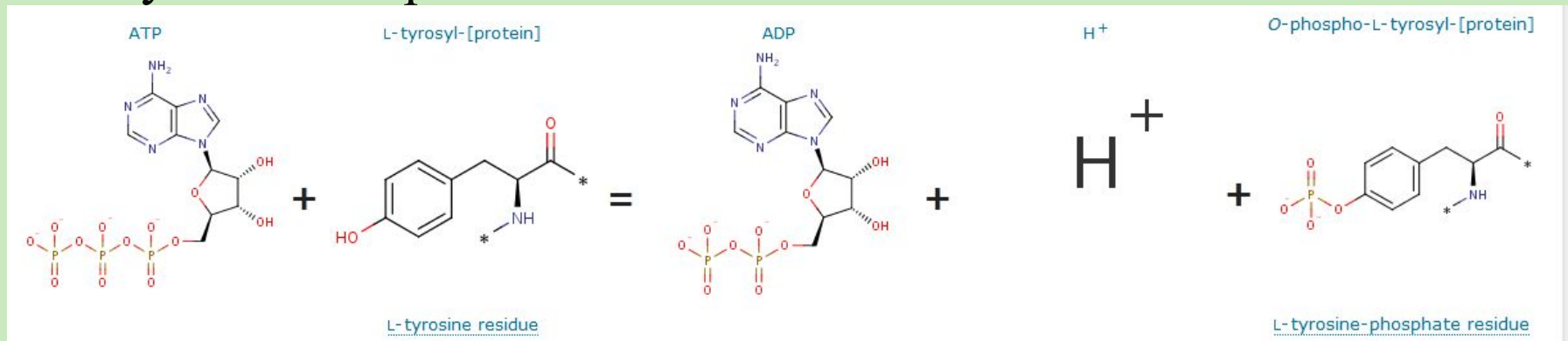


LRP12 и B2L11

- LRP12 (**Low-density lipoprotein receptor-related protein 12**)
Возможен рецептор, который может участвовать в интернализации липофильных молекул и / или передаче сигнала. Может действовать как супрессор опухолей.
- B2L11 (**Bcl-2-like protein 11**)
Индукцирует апоптоз и анойкис.

LYN (Tyrosine-protein kinase Lyn)

Нерецепторная тирозин-протеинкиназа, которая передает сигналы от рецепторов клеточной поверхности и играет важную роль в регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций, гемопоэза, ответов на факторы роста и цитокинов, передачи сигналов интегрина, а также ответов на повреждение ДНК и генотоксических агентов. Играет важную роль в регуляции дифференцировки, пролиферации, выживания и апоптоза В-клеток и играет важную роль в иммунной толерантности.

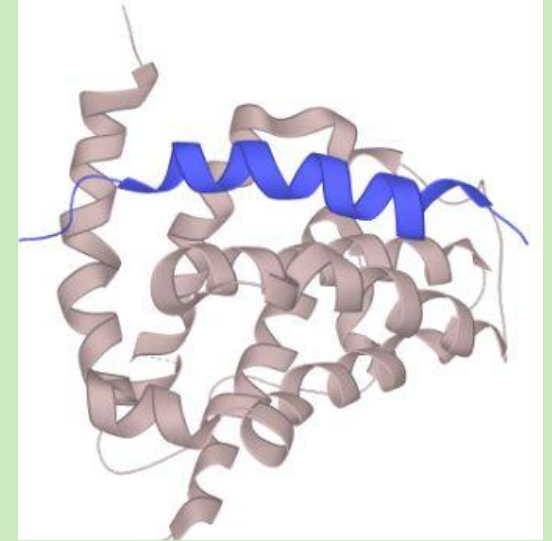


PIAS2 (E3 SUMO-protein ligase PIAS2)

Белок функционирует как малая убиквитиноподобная модификатор (SUMO) типа E3, стабилизируя взаимодействие между UBE2I и субстратом, а также как фактор связывания SUMO. Играет ключевую роль транскрипционного корегулятора в различных клеточных путях, включая путь STAT, путь p53 и путь передачи сигналов стероидных гормонов. Эффект этой транскрипционной корегуляции, трансактивации или сайленсинга может варьироваться в зависимости от биологического контекста и изученной изоформы PIAS2.

BAD (Bcl2-associated agonist of cell death)

Способствует гибели клеток (апоптозу). Может полностью изменить активность репрессора смерти Bcl-X (L). Действует как связующее звено между сигнальными путями рецептора фактора роста и апоптозом.



MIF (Macrophage migration inhibitory factor)

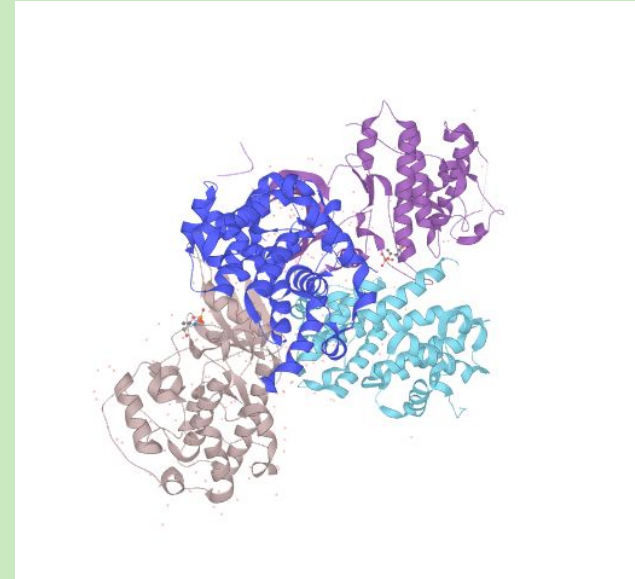
Провоспалительный цитокин. Участвует в врожденном иммунном ответе на бактериальные патогены. Экспрессия MIF в местах воспаления предполагает роль медиатора в регуляции функции макрофагов в защите хозяина. Противостоит противовоспалительной активности глюкокортикоидов.

MAGAB (Melanoma-associated antigen 11)

Выступает в роли корегулятора андрогенных рецепторов, который повышает активность рецепторов андрогенов, модулируя междоменное взаимодействие рецепторов. Играет роль в эмбриональном развитии и трансформации опухоли и в прогрессировании опухоли.

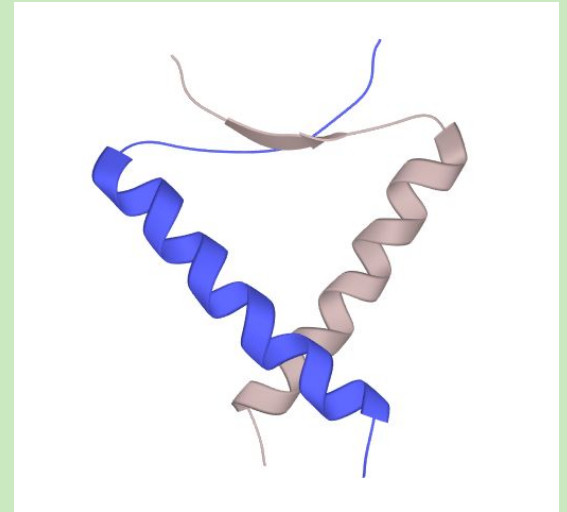
CDN1B (Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B)

Важный регулятор клеточного цикла. Участвует в остановке фазы G1 клеточного цикла. Снижение уровня этого белка характерно для различных эпителиальных опухолях, происходящих из легких, молочной железы, толстой кишки, яичника, пищевода, щитовидной железы и простаты.



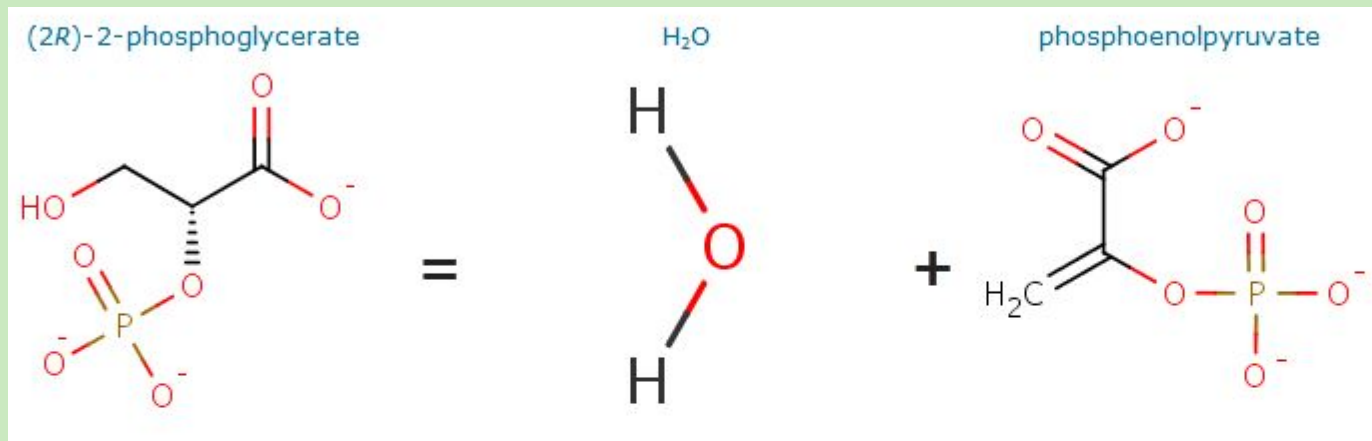
P53 (Cellular tumor antigen p53)

Действует как опухолевый супрессор во многих типах опухолей; вызывает остановку роста или апоптоз в зависимости от физиологических условий и типа клеток. Вовлечен в регуляцию клеточного цикла в качестве транс-активатора, который действует негативно на клеточное деление, контролируя набор генов, необходимых для этого процесса.



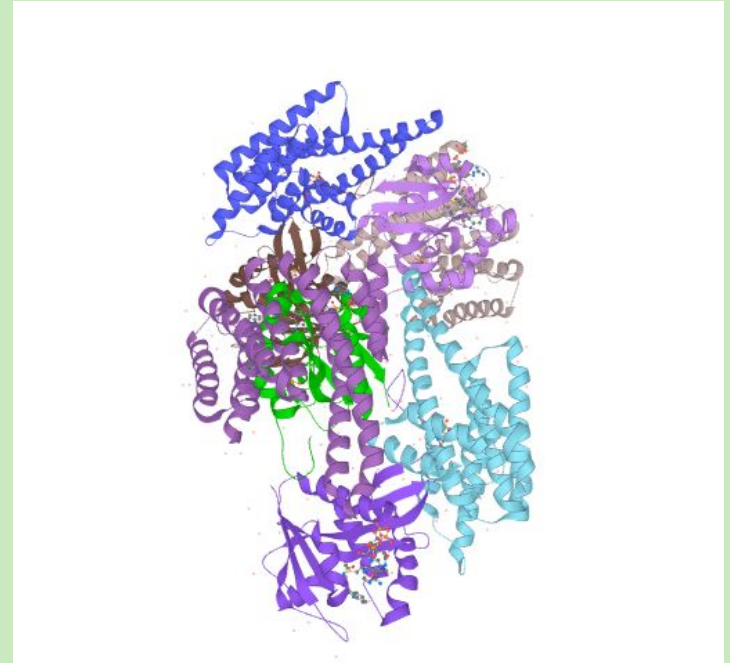
ENOA (Alpha-enolase)

Помимо гликолиза, участвует в различных процессах, таких как контроль роста, толерантность к гипоксии и аллергические реакции. Может также функционировать во внутрисосудистой и перичеселлюлярной фибринолитической системе благодаря своей способности служить рецептором и активатором плазминогена на клеточной поверхности нескольких типов клеток, таких как лейкоциты и нейроны. Стимулирует выработку иммуноглобулина.



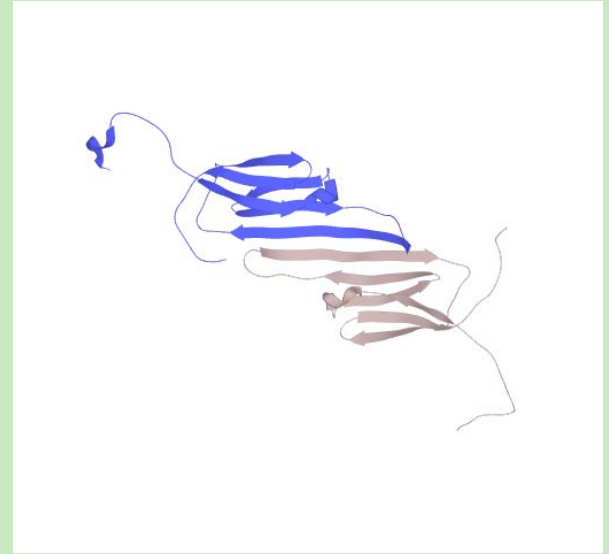
1433Z (14-3-3 protein zeta/delta)

Белок-адаптер участвует в регуляции большого спектра как общих, так и специализированных сигнальных путей.



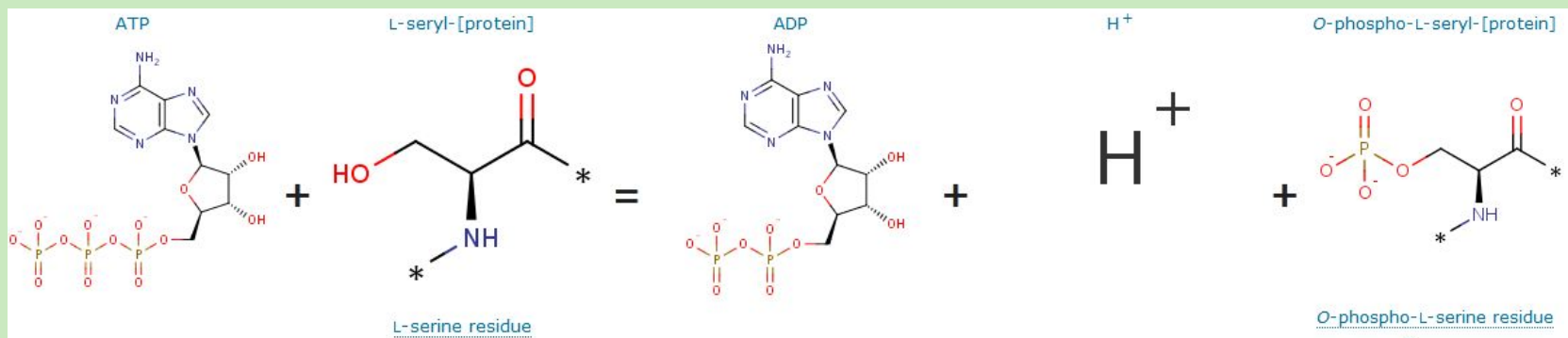
HSPB1 (Heat shock protein beta-1)

Небольшой белок теплового шока, который функционирует как молекулярный шаперон, вероятно, поддерживает денатурированные белки в состоянии, способном к свертыванию. Играет роль в стрессоустойчивости и организации актина. Благодаря своей молекулярной активности шаперон может регулировать многочисленные биологические процессы, включая фосфорилирование и аксональный транспорт белков нейрофиламентов.



M3K5 (Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5)

Играет важную роль в каскадах клеточных реакций, вызванных изменениями в окружающей среде. Опосредует передачу сигналов для определения судьбы клеток, таких как дифференцировка и выживание. Играет решающую роль в пути передачи сигнала апоптоза через митохондриально-зависимую активацию каспазы. MAP3K5 / ASK1 необходим для врожденного иммунного ответа, который необходим для защиты хозяина от широкого спектра патогенов.



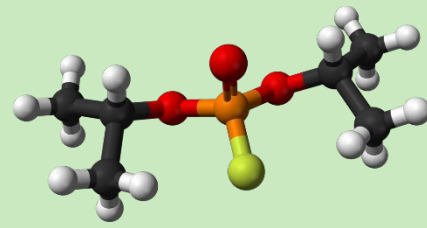
DAXX (Death domain-associated protein 6)

Известно, что транскрипционный корепрессор подавляет транскрипционный потенциал нескольких сумоилированных транскрипционных факторов. Замедляет скорость транскрипции.



DAB2P (Disabled homolog 2-interacting protein)

Функции в качестве белка-каркаса участвуют в регуляции широкого спектра как общих, так и специализированных сигнальных путей. Участвует в нескольких процессах, таких как врожденный иммунный ответ, воспаление и ингибирование роста клеток, апоптоз, выживание клеток, ангиогенез, миграция и созревание клеток. Играет также роль в контроле контрольных точек клеточного цикла; снижает уровень циклина фазы G1, что приводит к остановке клеточного цикла G0 / G1. Опосредует передачу сигнала с помощью рецептор-опосредованных воспалительных сигналов, таких как фактор некроза опухоли (TNF), интерферон (IFN) или липополисахарид (LPS).

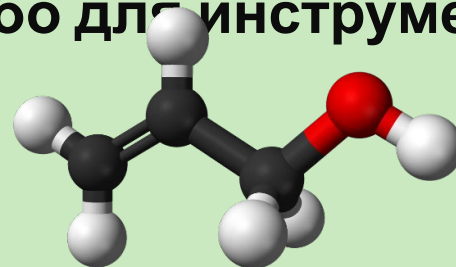
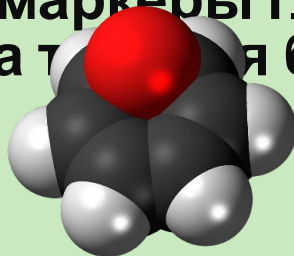


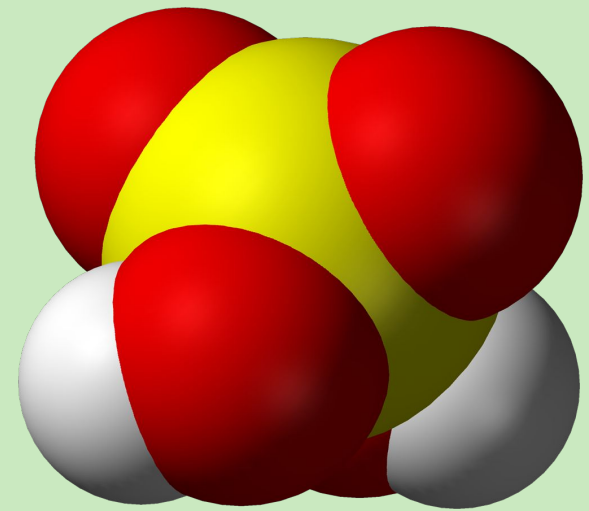
Выводы

1. «Сухая» Биохимия играет важную роль в научном мире. Именно она способствует пониманию биологических процессов протекающих в отдельной клетке на молекулярном уровне или в организме в целом. В протеомике бионформатика помогает нам найти взаимосвязь белков, их значение и роль при разных заболеваниях, что способствует открытию новых лекарственных препаратов, и созданию современных методов лечения и диагностики в области медицины.

2. База данных **UniProt** содержит информацию о всех известных белковых молекулах. Используя **UniProt**, научились строить сети из белков (белок-белковые взаимодействия) по определенным критериям.

3. Построена схема белок-белковых взаимодействий в глиомах. Данные белки представляют ценность как **возможные маркеры глиом либо для инструмент мониторинга течения болезни.**





Спасибо за внимание!

