



جامعة الموصل

كلية العلوم

معلوماتية حياتية : تأثير الإصابة بفيروسات الحليمات البشرية

في نمط التعبير الجيني

رسالة تقدمت بها الطالبة

آمنة ذنون حامد الدباغ

إلى

مجلس كلية العلوم في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات

درجة الماجستير / في اختصاص

علوم الحياة / الأحياء المجهرية

بإشراف

الدكتور عبدالرحيم ذنون يونس الغزال

Abstract الخلاصة

يعد علم المعلوماتية الحياتية حقلاً علمياً مهماً لفهم العلاقة بين علوم الحياة والعلوم الأخرى ذات الصلة ثم ربط هذه العلوم معاً مع علم الحاسوب وشبكة المعلومات الدولية (Internet) للحصول على معلومات ذات معنى بايولوجي (حيوي) هادف نستنتج منه نتائج جديدة غير مسبوقة يمكن تطبيقها بشكل أفضل ويفاد منها للتنبؤ بحلول جديدة غير منظورة سابقاً. إن فايروس الحليمات البشرية يعد من أكثر الفيروسات المنتقل عن طريق الجنس في جميع أنحاء العالم و يعد فايروس الحليمات البشرية من الفايروسات المهمة جداً في المجال الطبي لارتباطها بإصابات مختلفة الشدة تتراوح بين آفات جلدية (الثآليل) حميدة إلى حالات خطيرة متمثلة بسرطان عنق الرحم. إذ تمت دراسة تأثير هذه الفايروسات في نمط التعبير الجيني للجينات المناعية (90 جيناً مناعياً) باستخدام تحليلات تقانية Real Time PCR-Array، ثم بيان تأثير هذه الجينات في المواقع النوعية داخل المسارات المناعية الرئيسية في الإنسان باستخدام برامج التنبؤ الجيني (Gene Ontology). تم جمع ثلاث مجاميع من الجينات المناعية الالتهابية التي يتغير تعبيرها الجيني (بالزيادة أو النقصان) بعد إصابة الإنسان بفايروس الحليمات البشرية في الدراسات السابقة المختلفة. اظهرت النتائج ان انواع فايروسات الحليمات البشرية خاصة السرطانية منها قد سببت زيادة في التعبير الجيني ل 25 جيناً مناعياً التهابياً وتراوح مدى الزيادة في التعبير الجيني بين 6.47 ضعفاً في الجين *CCL18* و 79.22 ضعفاً في الجين *IL1RN*. كما أدت الإصابة إلى نقصان في التعبير الجيني ل 6 جينات مناعية وتراوح معدل هذا النقصان بين 0.16 في الجين *CCL3* و 0.55 في الجين *CCL1*. أما نمط التعبير الجيني المناعي بعد الإصابة بهذه الفايروسات فهو 25 زيادة : 6 نقصان كما أثرت الإصابة بهذه الفايروسات في 9 من أهم المسارات المناعية الرئيسية في الإنسان ، وتم تحديد نوع الجينات والمناطق التي أثرت فيها هذه الجينات ضمن هذه المسارات من خلال برنامج التنبؤ الجيني.

ففي مسار Cytokine- Cytokine Receptor Interaction pathway تأثر بفعل 18 جيناً مناعياً وهم *IL-8 , CXCL9 , CXCL11 , CCL20 , CCL17 , CCL19 , CCL21 , CCL2 , CCL7 , CCR7 , CCL18 , INF-α , IL-10 , IL-10RA , CD40LG , TNF , IL-1A , IL-1B*. أما مسار Chemokine signaling pathway فقد تأثر بفعل جينين وهما chemokine و chemokineR . ومسار Toll-like receptors signaling pathway ظهر فيه تأثير ستة جينات من مجموع 25 جين ويلاحظ هذا التأثير في المراحل الاخيرة من المسار هذه الجينات تتمثل بـ *TNF-α , IL-1B , IL-8 , INF-α , MIG , CXCL11(I-TAG)* .

أما مسار NOD-like receptor signaling pathway تأثر بفعل اربعة جينات أثرت في مواقع مختلفة وهي *IL-1B* , *TNF- α* , *CCL2* , *IL-8* . و بالنسبة لمسار Asthma signaling pathway فقد تأثر بفعل ثلاث جينات مناعية وهي *TNF- α* , *CD10L* , *IL-10* . ومسار Graft-versus-host disease pathway تأثر بفعل اثنين من الجينات المناعية بمواقع مختلفة في المسار وهذه الجينات هي *TNF- α* , *IL-10* . كما إن مسار Rig-1-like receptor signaling pathway فقد ظهر تأثير جينين من الجينات المناعية في المراحل الاخيرة من هذا المسار وهذه الجينات هي *IL-8* , *INF- α* . و مسار Apoptosis pathway تأثر بفعل جينين هما *IL-10* , *TNF- α* . وأخيرا مسار T-cell receptor signaling pathway فقد ظهر فيه تأثير ثلاث جينات هي *CD40LG* , *IL-10* , *TNF- α* .

University of Mosul
College of Science



Bioinformatics: Effect of Human Papilloma Viruses Infection on Gene Expression Profile

M.Sc Thesis Submitted By

Amina Thanoon Hamid AL-Dabbagh

To

Council of college of science University of Mosul in partial

fulfillment of the requirement for the degree of

Master's degree

in

Biology / Microbiology

Supervised by

Dr. Abdulrhem Thoonon Younis AL-Ghazal

1438 A.H

2017 A.D

Abstract

Bioinformatics is a new important scientific field used to understand the nature of relationship between biology and other scientific fields then connect these fields with computer and net sites to get new information with biological sense and conclude new and unprecedented results. Human papilloma virus (HPV) is one of the most common causes of sexually transmitted disease in both men and women worldwide. HPVs are associated with a variety of clinical conditions that range from innocuous lesions to cervix cancer. Three groups of up regulated immune-inflammatory genes (25 genes with 3 replicates) that affected by human papilloma virus especially types 16, 18, 31, and 45 were subjected to this study. Bioinformatics is an emerging scientific discipline used in this study as new technology to organize, analyze, and distribute biological information of genes affected by HPVs. Data analysis of Real-time-reverse transcription PCR-array (RT-PCR-array) is one of the most sensitive and reliable method used to analyze the effect of HPV on the expression of 84 human immune genes. Gene ontology is a new bioinformatics method mainly provides typical batch annotation and gene analysis used to highlight the most important functions of up regulated genes after HPV infections. Results revealed that HPV infections up regulated 25 immune genes ranged between 6.47 fold change with CCL18 gene and 79.22 fold change with IL1RN gene. Infections with HPVs also caused down regulation of expression of 6 genes ranged between 0.16 fold change with CCL3 and 0.55 fold change with CCL1 gene. The immune-inflammatory gene expression profile for host affected with HPV was 25 up regulated genes: 6 down regulated genes. The infection with HPVs has impact on 9 key immunological pathways. Using Gene Ontology the sites affected (up and down regulated genes) by HPVs were determined on immunological pathways.

In Cytokine- Cytokine Receptor Interaction pathway 18 immune gene effected in this pathway *IL-8* , *CXCL9* ,*CXCL11*, *CCL20* , *CCL17* , *CCL19* ,*CCL21* ,*CCL2* ,*CCL7* ,*CCR7* ,*CCL18* ,*INF- α* ,*IL-10* ,*IL-10RA* .*CD40LG* ,*TNF* ,*IL-1A* , *IL-1B*. and Chemokine signaling pathway effected by 2 genes chemokine and chemokineR While Toll-like receptors signaling pathway effected by 6 genes in the end of this pathway *TNF- α* , *IL-1B* ,*IL-8* *INF- α* , *MIG* ,*CXCL11(I-TAC)* .The NOD-like receptor signaling pathway shows the effect on 4 genes *IL-8* , *CCL2* , *TNF- α* ,*IL-1B*. and Asthma signaling pathway effected by 3 genes *TNF- α* , *IL-10* , *CD10L* .while Graft-versus-host disease pathway effected by 2 genes *IL-10* , *TNF- α* . and Rig-1-like receptor signaling

pathway shows the effected on 3 genes also *INF- α* , *IL-8*. Apoptosis pathway effected by 2 genes *TNF- α* , *IL-10* .finally T-cell receptor signaling pathway effected by 3 genes *TNF- α*, *IL-10* , *CD40LG*.