بررسی شبکه پروتئینی پروتئین‌های دخیل در بیماری قلبی-عروقی

اکرم صفائی [۱](Ph.D)، مصطفی رضایی طاویرانی [۲*](Ph.D)، مونا زمانیان عضدی [۲](Ph.D)

۱- کمیته پژوهشی دانشجویان، مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

هدف: بیماری قلبی- عروقی (Cardiovascular disease) که قلب و رگ‌های قلبی را شامل می‌شود، جزء شایع‌ترین علل مرگ‌ها در جهان است و متاسفانه محدودیت در تشخیص زودرس بیماری وجود دارد. در این مطالعه، شبکه پروتئینی به منظورکشف بیومارکرهای اختصاصی برای تشخیص زودرس بیماری و معالجه به موقع بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، پروتئین‌های دخیل در بیماری قلبی-عروقی با استفاده از پایگاه‌های داده Polysearch, OMIM و Wiki pathway جمع‌آوری و سپس این پروتئین‌ها روی شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین منطبق شدند. آنالیز توپولوژیکی زیرشبکه توسط نرم‌افزار Cytoscape ۳.۳ انجام شد. پارامترهای درجه راس و betweenness برای معرفی مارکرهای کاندید در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها: پس از آنالیز توپولوژیکی شبکه، پروتئین‌های با درجه راس بالا به عنوان hub و پروتئین‌های با betweenness بالا به عنوان bottleneck شناخته شدند. ۳ پروتئین hub-bottleneck که مرکزیت بالا در شبکه داشتند، به عنوان مارکرهای کاندید معرفی شدند.

نتیجه‌گیری: کاندیداهای پروتئینی برای بیماری قلبی- عروقی IL6, MMP9 و AKT1 معرفی شدند که می‌توانند بیومارکرهای تشخیصی و یا اهداف دارویی برای این بیماری باشند. علاوه بر این، مسیرهای بیوشیمیایی برای پروتئین‌های زیر شبکه با بالاترین امتیاز شامل تنظیم منفی انتقال یون، سنتز کلاژن، تخریب پلاکت و فروپاشی ماتریکس خارج سلولی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: نقشه تعامل پروتئینی، بیماری قلبی عروقی، ژن آنتولوژی

مقدمه

بیماری قلبی- عروقی Cardiovascular disease (CVD) دسته‌ای از بیماری‌های مرگ‌زا است که قلب و رگ‌های قلبی را شامل می‌شود که انواع مختلفی دارد از قبیل شامل بیماری عروق کرونر، بیماری فشار خون بالا قلب، بیماری روماتیسمی قلب، کاردیومیوپاتی، آریتمی قلبی، بیماری مادرزادی قلبی، بیماری‌های دریچه قلب، کاردیت، آنوریسم آئورت، بیماری عروق محیطی می‌باشد [۱]. عوامل افزایش خطر ابتلا به بیماری قلبی- عروقی شامل جنس مذکر، غلظت‌های بالای چربی سرم، رژیم غذایی، افزایش سن، پرفشاری خون، کشیدن سیگار، بیماری قند یا حتی درجات خفیف عدم تحمل گلوکز و چاقی می‌باشد [۲]. از طرفی مصرف زیاد چربی‌های اشباع و کلسترول و دریافت کم چربی‌های غیراشباع چندگانه، سبب افزایش کلسترول سرم می‌شود. افزایش کلسترول سرم منجر به تشکیل پلاک‌های آتروم و تجمع این پلاک‌ها باعث تنگی عروق کرونر و در نهایت سبب سکته قلبی می‌شود [۴،۳] بیش

* نویسنده مسئول، تلفن: ۲۲۴۳۹۷۸۷ - ۰۲۱

Email: Tavirany@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۵/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۱۴

از ۵۰٪ از مرگ‌ها و ناتوانی‌ها ناشی از بیماری‌های قلبی و سکته‌ی مغزی می‌باشد [۵]. که با اقدامات ویژه جهت کنترل و افزایش طول عمر و بقای این بیماران می‌توان اقدام نمود [۶]. روش‌های تصویربرداری در حال حاضر برای شناسایی بیماری‌های قلبی- عروقی استفاده می‌شود از جمله سی تی اسکن قلب و magnetic resonance imaging (MRI) با وجود کاربرد بالای این روش‌ها در شناسایی بیماری در مراحل اولیه، محدودیت‌هایی نیز دارند. به عنوان مثال، سی تی اسکن قلب با استفاده از اشعه x بوده و هم‌چنین از ماده حاجب برای بالا بردن کیفیت تصویر استفاده می‌شود که گاهاً باعث ایجاد حساسیت در بیمار می‌گردد; از طرفی MRI که یک روش غیر تهاجمی است در مقایسه با سی تی اسکن قلب به زمان بیش‌تری نیاز دارد و هم‌چنین نسبت سیگنال به نویز پایین است که ممکن است روی آنالیز نتایج تاثیر بگذارد [۸،۷]. در حال حاضر c-reactive protein (CRP) که یک مارکر التهابی معمولی است در بیماران با ریسک CVD بالاست [۹]. از طرفی، کاردیاک ترومبین I و T و D-dimer از دیگر مارکرهای تشخیص بیماری قلبی استفاده می‌شود که البته این مارکرها مربوط به مرحله آخر بیماری می‌باشند [۱۱،۱۰]. مطالعات پروتیومیکی و آنالیز پروفایل پروتئینی روی این بیماری صورت گرفته و مارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده، تشخیصی و درمانی جدیدی معرفی شده است [۱۳،۱۲]. مارکرهای شناسایی بیماری قلبی در مطالعات پروتیومیکی، ۳ sFRP [۱۴] و میوپراکسیداز [۱۵] پیشنهاد شده است. پروتئین‌های شناسایی شده به طور متوسط در مسیرهای تعادل یونی (ion balance)، پروتئولیز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی دخالت داشتند [۱۶]. که به هر حال اختصاصی بیماری قلب و عروق نمی‌باشد و شناسایی مارکرهای اختصاصی با حساسیت بالا نیاز می‌باشد. یکی از مسیرها برای یافتن بیومارکرهای زیستی، بررسی شبکه‌های پروتینی می‌باشد [۱۷-۲۱]. این گونه شبکه‌ها اطلاعاتی در مورد عمل‌کرد و ارتباط پروتیین‌ها با یک‌دیگر فراهم می‌کند و از این طریق هدف‌های دارویی خاصی را معرفی می‌کند [۱۸،۲۰،۲۲-۲۴]. در شبکه‌های پروتئینی، ویژگی‌های توپولوژیکی مرکزی نظیر درجه راس، betweenneess، closeness centrality برای شناسایی پروتئین‌های عمل‌کردی مهم در شبکه مفید هستند. در شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین ندها با betweenness بالا را bottleneck و ندها با درجه راس بالا را hub و می‌نامند که نقش بسیار اساسی در شبکه دارند [۲۵]. از آن‌جا که محدودیت در تشخیص زودرس بیماری وجود دارد شبکه پروتئینی به منظور کشف بیومارکرهای اختصاصی با هدف تشخیص زودرس بیماری و معالجه به موقع آن بررسی گردید و پروتئین‌های hub و bottlenecks معرفی شدند. ۳ پروتئین که hub-bottleneck بودند، به عنوان کاندیداهای پروتئینی معرفی شدند و ارتباط آن‌ها با بیماری با توجه به سطح بیانشان در مقالات بررسی و شرح داده شد. این پروتئین‌ها می‌توانند به عنوان اهداف دارویی مورد بررسی بیش‌تری قرار بگیرند.

مواد و روش‌ها

در ابتدا داده‌های برهمکنش از سه پایگاه داده PolySearch, OMIM, WikiPathway دانلود و با یک‌دیگر ادغام شدند و پروتئین‌های مشترک حذف شدند. بعد از جستجوی کد پروتئین‌ها در پایگاه Uniprot (www.uniprot.org) (جدول شماره ۱ پیوست) برای تهیه شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین، از نرم‌افزار Cytoscape 3.3.0 [۲۶] لینک شده به STRING 9.1 [۲۷] استفاده گردید. ویژگی‌های توپولوژیکی شامل درجه (betweenness degree)، و ضریب خوشه‌بندی (clustering coefficient) کوتاه‌ترین طول مسیر (shortest pathlength) توسط نرم‌افزار Cytoscape آنالیز شدند. تعداد یال‌هایی که مرتبط با یک ند هستند "درجه" تعریف می‌شود و ندهای با بالاترین درجه در ارتباطات پروتئینی hub معرفی می‌شوند. علاوه بر این تعداد مسیرهای کوتاه که از هر ند می‌گذرد به عنوان betweenness و ندهایی که هر دو ویژگی (درجه و betweenness بالا) داشته باشند،

به عنوان hub-bottleneck شناخته می‌شوند. برای معرفی پروتئین‌های bottlenecks (گلوگاه) و هم‌چنین hub، پروتئین‌هایی که ۱۰٪ بالاترین امتیازهای betweenness و هم‌چنین درجه را داشتند، در نظر گرفته شدند. بعد از مشخص شدن پروتئین‌های کلیدی شبکه (hub-bottleneck)، مرحله تقسیم شبکه اصلی به زیر شبکه می‌باشد. یکی از روش‌ها برای تشخیص زیر شبکه در داده‌های بیولوژی الگوریتم Molecular COmplex Detection (MCODE) است که ندهایی که ارتباطات بالاتری با هم دارند را مشخص می‌کند و به آن کمپلکس پروتئینی بر اساس چگالی ندها در گراف نمره می‌دهد [۲۸]. پارامترهای cutoff:0.2, k-score:2 thredshold:2 برای هر زیرشبکه تعریف شد. سپس مسیرهای بیوشیمیایی پروتئین‌های زیرشبکه با بالاترین امتیاز بررسی گردید. ژن آنتولوژی (Gene Ontology) برای شناسایی مسیرهای بیوشیمیایی مشترک بین پروتئین‌ها استفاده شد [۲۹]. مسیرهای بیوشیمیایی Pvalue<۰/۰۵ برای زیرشبکه‌ها در نظر گرفته شد.

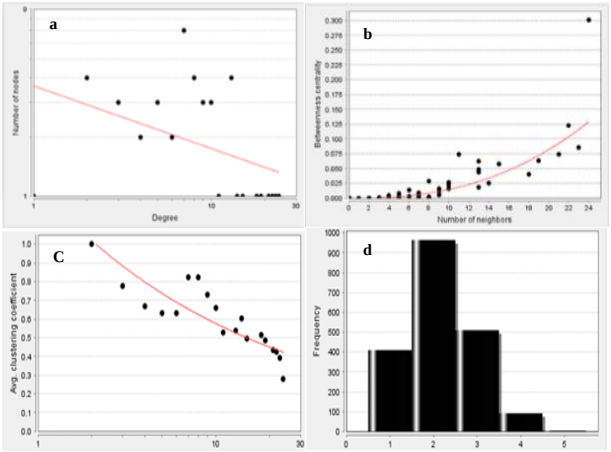
نتایج

آنالیز ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین. ویژگی‌های توپولوژیکی شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. دو ویژگی توپولوژیکی درجه راس و betweenness به منظور شناسایی پروتئین‌های مهم مورد بررسی بیش‌تر قرار گرفتند. پروتئین‌های hub و bottleneck برای شناسایی ژن‌های بیماری‌زا و اهداف دارویی جدید هدف‌گیری می‌شوند [۳۰].

جدول ۱. ویژگی های توپولوژیکی شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین

Topological parameters	Values
Number of nodes	۵۴
Number of edges	۲۰۵
Average degree	۷/۶
Average betweenness	۰/۰۱۴
Average closeness centrality	۰/۳۹۹
Average clustering coefficient	۰/۵۶
Average number of neighbors	۰/۷۶
Network density	۰/۱۴

در شبکه‌های برهمکنش پروتئین-پروتئین، درجه راس پروتئین‌ها از قانون Power-law ($P(k)=k^{-\gamma}$) پیروی می‌کند [۳۱]. میانگین درجه ندها در شبکه ۷/۶ می‌باشد. در شکل ۱ بیش‌ترین درجه متعلق به ندهای کم‌تری است. پارامتر betweenness تعداد کوتاه‌ترین مسیرهایی که از یک ند در شبکه می‌گذرد را اندازه می‌گیرد. که با توجه به شکل بین ۰/۰ و ۰/۰۲۵ می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، پروتئین‌ها ضرایب خوشه‌بندی‌اشان در فواصل (۱-۰) پراکنده شده‌اند با میانگین ۰/۵ (جدول ۱) که نشان‌دهنده تمایل نسبتاً خوب پروتئین‌ها به خوشه‌بندی است. کوتاه‌ترین طول مسیر دلالت بر ارتباطات نزدیک پروتئین‌ها دارد. دامنه کوتاه‌ترین طول مسیر پروتئین‌های شبکه بین ۳-۲ است.



شکل ۱: ویژگی های توپولوژیکی زیرشبکه برهمکنش پروتئین- پروتئین
a: درجه راس، b: betweenness، c: ضریب خوشه بندی، d: کوتاه ترین طول مسیر پروتئین های شبکه

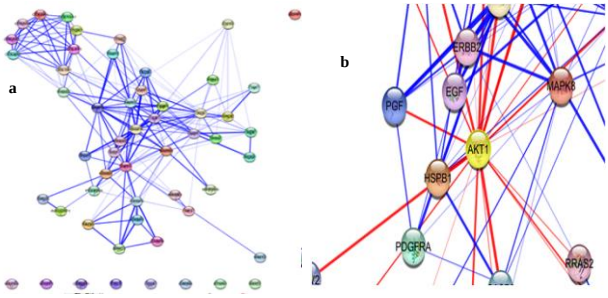
پروتئین‌های hub-bottleneck طبق روش ذکر شده در قسمت روش‌ها، تعیین شدند. نتایج در جدول ۲ ذکر شده است. هم‌چنین در شکل ۲ شماره، نمایی کلی از شبکه حاصل قابل مشاهده است.

معرفی پروتئین‌های کاندید بر اساس ویژگی‌های توپولوژیکی. برای شناسایی پروتئین‌های کاندید از دو ویژگی توپولوژیکی مهم پروتئین‌ها در شبکه استفاده شد. در واقع پروتئین‌هایی که هم hub و هم bottleneck، (hub-bottleneck) بودند، مشخص شده‌اند. ۱۰٪ بالای پروتئین‌های که بالاترین درجه را داشتند انتخاب شدند و همین‌طور ۱۰٪

بالاترین betweeness و در نهایت مشترکات که هم درجه راس و هم betweness بالا داشتند، انتخاب شدند. در مرحله بعد عملکرد پروتئین‌های کاندید در مقالات جستجو گردید و با توجه به سطح بیان ژن‌های مربوطه، ارتباط کاندیداها با بیماری قلبی- عروقی مورد بحث قرار گرفت [۳۲-۳۴].

جدول ۲. ندهای hub-bottleneck در بیماری های قلبی – عروقی

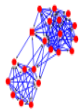
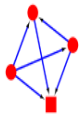
Gene Name	UniProt Code	degree	betweenees	Closeness centrality	Clustering coefficient
IL6	P05231	۲۱	۰,۰۷۴۳	۰,۶۱	۰,۴۳۳
MMP9	P14780	۲۲	۰,۱۲۲	۰,۶۵۶	۰,۴۲۴
AKT1	P31749	۲۴	۰,۳۰۱	۰,۶۶	۰,۲۷۸



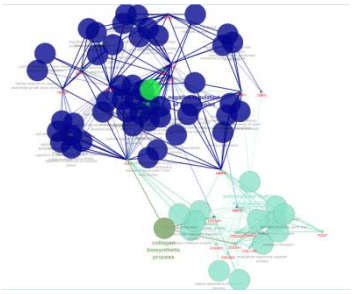
شکل ۲. a: شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین. پروتئین b:جایگاه AKT1 به عنوان بالاترین نمره hub-bottleneck در شبکه پروتئینی

بررسی مسیرهای بیوشیمیای زیرشبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین. یکی از روش‌ها برای تشخیص زیرشبکه در داده‌های بیولوژی الگوریتم Molecular Complex Detection (MCODE) می‌باشد. این الگوریتم از طریق وزن دادن به ندها تراکم ندهای مجاور را بررسی کرده و نقاط متراکم و پر چگال در شبکه را شناسایی می‌کند [۳۵]. در این مطالعه کمپلکس پروتئینی از طریق MCODE، آنالیز شد و دو زیرشبکه با نمره ۱۰/۱ و ۴ در جدول ۳ نشان داده شدند.

جدول ۳. آنالیز زیر شبکه پروتئینی با MCODE

Rank	Cluster	Details
1		Score: 10.1 Nodes: 21 Edges: 101
2		Score: 4 Nodes: 4 Edges: 6

گروه‌بندی شماره یک که نمره بالاتری (Score=10.1) داشت انتخاب شد و مسیرهای بیوشیمیایی پروتئین‌های زیر شبکه بررسی گردید (شکل ۳) مسیرهای بیوشیمیایی پروتئین‌های زیرشبکه و پروتئین‌های درگیر در هر مسیر در جدول ۴ خلاصه شده است.



شکل ۳. مسیر های بیوشیمیایی پروتئین های زیر شبکه با استفاده از CLUGO به صورت شماتیک

جدول ۴ : مسیر های بیوشیمیایی پروتئین های زیر شبکه و پروتئین های درگیر در هر مسیر

R	GO ID	GOTerm	Nu	Pvalue	Associated gene found
۱	GO:0043271	Negative regulation of ion transport	۱۲	۲/۰- E ۱۶	MMP2,MMP9,APOE,VEGFA,HSPB1,IL1B,AKT,1 AGT,TIMP2,TIMP1,IL6,COL1A1
۲	GO:0032964	Collagen biosynthetic process	۳	۱/۰- E ۵	IL6,COL5A1,COL1A1
۳	GO:0002576	Platelet degradation	۵	۴/۹- E ۶	VEGFA,IL6,VWF,TIMP1,VEGFA
۴	GO:0022617	Extra cellular matrix disassembly	۱۱	۳/۵- E ۱۱	MMP2,COL1A1,MMP9,COL5A2,COL4A2,ITGA7, COL5A3,COL5A1,COL4A1,TIMP2

بحث و نتیجه‌گیری

برای پیشبرد اهداف درمان برای بیماری قلبی- عروقی، شناسایی مسیرهای درگیر در بیماری و مارکرهای درمانی مورد نیاز هستند [۳۶]. روش‌های سیستم بیولوژی با فراهم آوردن میزان زیادی اطلاعات سبب بالا بردن اطلاعات در مورد مکانیسم‌های مولکولی پیچیده بیماری‌ها و شناسایی عناصر عملکردی می‌گردند [۳۷]. داده‌های برهمکنش پروتئین-پروتئین در شناسایی مسیرهای درگیر در بیماری، کشف بیومارکرهای جدید و تعیین اهداف دارویی می‌تواند کاربردی باشد [۳۸].

در این مطالعه، پروتئین‌های درگیر در بیماری با استفاده از پایگاه‌ای معتبر استخراج شد و شبکه پروتئینی بررسی گردید. با آنالیز ویژگی‌های توپولوژیکی، زیرشبکه پروتئین‌های مهم معرفی و ارتباط آن‌ها با بیماری توسط مقالات مورد بررسی قرار گرفت. مسیرهای بیوشیمیایی که پروتئین‌های زیرشبکه با نمره بالاتر در آن دخالت داشتند شامل تنظیم منفی انتقال یون، سنتز کلاژن، تخریب پلاکت و فروپاشی ماتریکس خارج سلولی می‌باشد (جدول ۴) که در مطالعات گذشته کم و بیش به آن اشاره شده است [۳۹-۴۱]. یکی از پروتئین‌های hub-bottleneck، اینترلوکین ۶ است که در مسیرهای بیوشیمیایی تنظیم منفی انتقال یون، سنتز کلاژن، تخریب پلاکت سیتوکین‌ها دخالت دارد (جدول ۴). اینترلوکین ۶ (IL6) یکی از انواع سایتوکاین می‌باشد که از T Cell و ماکروفاژ در پاسخ به آسیب‌های التهابی ترشح می‌شود [۴۳،۴۲]. در مطالعات گذشته نشان داده شده است که فاکتورهای التهابی با بیماری قلبی عروقی در ارتباط است [۴۴-۴۶]. یکی از فاکتورهای التهابی که نقش کلیدی در توسعه بیماری قلبی دارد، اینترلوکین ۶ معرفی شده است [۳۲]. افزایش اینترلوکین ۶ با افزایش ویسکوزیته‌ی خون مرتبط است و فعالیت اتوکرین و پاراکرین مونوسیت‌ها با IL6 در رگ‌های خونی منجر به رسوب فیبرینوژن می‌شود [۴۷]. اینترلوکین ۶ فعالیت و سطح لیپوپروتئین لیپاز را در پلاسما پایین می‌آورد که منجر به انباشت لیپید، چاقی و بیماری‌های مرتبط با کاهش عملکرد انسولین می‌شود [۴۸] که این عوامل با بیماری قلبی ارتباط معناداری دارند [۴۹].

یکی دیگر از hub-bottleneck در این مطالعه متالوپروتئیناز ماتریکس ۹ (MMP9) است که در تنظیم منفی انتقال یون و تخریب فضای خارج سلولی (جدول ۴) نقش دارد و مربوط به پروتئین‌های متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) می‌باشد. مطالعات نشان دادند MMP9 حل شده در خون می‌تواند به عنوان بیومارکر پیش‌آگهی‌دهنده حملات قلبی معرفی شود [۵۰-۵۲]. نقش MMP9 در تجمع پلاک‌ها و تصلب شراین اثبات شده است [۵۴،۵۳]. افزایش فعالیت MMPs که به عنوان تنظیم‌کننده پاسخ التهابی نیز معرفی شده‌اند [۵۵]، با افزایش حملات قلبی ارتباط دارد [۳۳]. در واقع، اکسیداتیو استرس که در ایجاد و توسعه بیماری‌های قلبی نقش دارد می‌تواند با فعالیت MMPs در ارتباط باشد [۵۴].

AKT1 (RAC-alpha serine/threonine-proteinkinase) که بالاترین درجه و betweeness را داراست و در تنظیم منفی انتقال یون (جدول ۴) نقش دارد، یک سرین ترئونین کیناز است. این پروتئین در رشد، بقا، متابولیسم گلوکز و مرگ سلول‌های قلبی نقش مهمی دارد به طوری که فعالیت آن باعث بقای سلول‌های قلبی می‌شود [۳۴]. ارتباط پروتئین- پروتئین AKT با اکتین و HSP90 موجب افزایش فعالیت این پروتئین می‌شود و از طریق تاثیر روی کاسپاز ۹ و BCL-2 روی بقای سلولی تاثیر می‌گذارد و رشد سلولی را هم از طریق MTOR1 القا می‌کند [۵۶]. اخیراً ثابت شده که افزایش بیان AKT در موش‌های ترانسژنیک، سلول‌های عضله قلب را از آیسکمی (کاهش خون‌رسانی) محافظت می‌کند [۵۷]. علاوه بر این، AKT1 از طریق تاثیر بر سیکل کلسیم (که بر روی القای استراحت سلول‌های قلبی تاثیر دارد) باعث بهبود فعالیت سلول‌های قلبی می‌شود [۳۴].

بررسی شبکه پروتئینی برای بیماری‌های قلبی-عروقی نشان داد که احتمال ابتلا به این بیماری با عملکردهای بیولوژیکی متنوعی از جمله تنظیم منفی انتقال یون، سنتز کلاژن، تخریب پلاکت و فروپاشی ماتریکس خارج سلولی

مرتبط است. در این مطالعه، یکی از پروتئین‌های مهم و کلیدی مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی، فاکتورهای دخیل در مسیرهای التهابی بودند که در تمام مسیرهای بیولوژیکی پروتئین‌های زیرشبکه با بالاترین امتیاز ارائه شده در جدول شماره ۴، نیز حضور دارند. ارتباط فاکتورهای التهابی با بیماری‌های قلبی- عروقی از طریق تاثیر بر لخته خون به عنوان عامل زمینه‌ساز در افزایش احتمال ابتلا به این بیماری ثابت شده است [۳۲]. علاو ه بر این، بر اساس نتایج این مطالعه، بررسی فرایندهای بیولوژیکی بیانگر تغییراتی در سنتز کلاژن و ساختار ماتریکس خارج سلولی می‌باشد. کلاژن بیش‌ترین پروتئین فیبری در ماتریکس خارج سلولی است و تغییر در کیفیت و کمیت شبکه کلاژن و ماتریکس خارج سلولی بر روی موقعیت سلول‌های قلب تاثیر می‌گذارد که این مساله نقش مهمی در افزایش خطر بیماری‌های قلبی ایفا می‌کند [۵۸]. به طور کلی، نتایج بررسی شبکه پروتئینی بیماری قلبی- عروقی در این مطالعه، بر ارتباط مسیرهای التهابی با این بیماری و اهمیت حفظ ساختار فضایی سلول‌های قلب اشاره دارد.

با بررسی شبکه پروتئینی، مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌زایی و هم‌چنین کاندیداهای پروتئینی برای بیماری قلبی- عروقی معرفی شدند که با شناخت پروتئین‌های مهم، بیومارکرهای تشخیصی و یا اهداف دارویی برای بیماری مذکور می‌تواند روشن شود. محدودیت در این مطالعه می‌تواند استفاده از پایگاه‌های ژنی جهت رسم شبکه برهم کنش پروتئین‌ها باشد که هم‌راستا با بررسی پروتئین‌های تغییر یافته در بیماری‌های قلبی- عروقی در مطالعات گذشته امکان کامل‌تر شدن آن وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح مصوب کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با شماره ثبت ۴۴۰۷۳/ص/۱۳۹۴ و تاریخ ثبت ۱۳۹۴/۱۲/۱۶ می‌باشد.

منابع

[1] Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 385: 117-171.

[2] Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. Circulation 1998; 97: 1876-1887.

[3] Grundy SM, Bilheimer CD, Blackburn H, Brown WV, Kwiterovich Jr PO, et al. Rationale of the diet-heart statement of the American heart association report of nutrition committee. Circulation 1982; 17: 16-20.

[4] Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. Atherosclerosis: Diet and Drugs: Springer; 2005; p. 195-213.

[5] Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D. Approach to the patient with cardiovascular disease: disorders of the cardiovascular system: Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; 2008; p. 442-450.

[6] Amani F, Hajizadeh E, Hoseinian F. Survival rate in MI patients. Koomesh 2008; 9: 131-138.

[7] Lubell DL. Drawbacks and limitations of computed tomography. Tex Heart Inst J 2005; 32: 250-255.

[8] Price AN, Cheung KK, Cleary JO, Campbell AE, Riegler J, Lythgoe MF. Cardiovascular magnetic resonance imaging in experimental models. Open Cardiovasc Med J 2010; 4: 278-292.

[9] Karakas M, Koenig W. CRP in cardiovascular disease. Herz 2009; 34: 607-613.

[10] Ridker PM. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. Clinic Chem 2009; 55: 209-215.

[11] Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the speedwell study are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 603-610.

[12] McGregor E, Dunn MJ. Proteomics of heart disease. Hum Mol Genet 2003; 12: 135-144.

[13] Sharma P, Cosme J, Gramolini AO. Recent proteomic advances in cardiac cells. J Proteomics 2013; 81: 3-10.

[14] Askevold ET, Gullestad L, Nymo S, Kjekshus J, Yndestad A, Latini R, et al. Ecreted frizzled related protein 3 in chronic heart failure: analysis from the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). PLoS One 2015; 10: e0133970.

[15] Hochholzer W, Morrow DA, Giugliano RP. Novel biomarkers in cardiovascular disease: update 2010. Am Heart J 2010; 160: 583-594.

[16] Deng N, Zhang J, Zong C, Wang Y, Lu H, Yang P, et al. Phosphoproteome analysis reveals regulatory sites in major pathways of cardiac mitochondria. Mol Cell Proteomics 2011; 10: 110-117.

[17] Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei-Tavirani M, Goliaei B, Peyvandi AA. Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2014; 7: 17-31.

[18] Safaei A, Tavirani MR, Oskouei AA, Azodi MZ, Mohebbi SR, Nikzamir AR. Protein-protein interaction network analysis of cirrhosis liver disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9: 114-123.

[19] Zamanian-Azodi M, Rezaei-Tavirani M, Rahmati-Rad S, Hasanzadeh H, Tavirani MR, Seyyedi SS. Protein-Protein Interaction Network could reveal the relationship between the breast and colon cancer. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2015; 8: 215-224.

[20] Rezaei-Tavirani M, Zamanian-Azodi M, Rajabi S, Masoudi-Nejad A, Rostami-Nejad M, Rahmatirad S. Protein clustering and interactome analysis in parkinson

and Alzheimer's diseases. Arch Iran Med 2016; 19: 101-109.

[21] Abad S, Alijani S, Kia H, Zali H, Karim S, Pashaie M. Bioinformatics analysis of E. coli causing mastitis in Holstein dairy cattle by using microarray data. Koomesh 2015; 17: 214-223.

[22] Re M, Mesiti M, Valentini G. A fast ranking algorithm for predicting gene functions in biomolecular networks. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform 2012; 9: 1812-1818.

[23] Mostafavi S, Ray D, Warde-Farley D, Grouios C, Morris Q. GeneMANIA: a real-time multiple association network integration algorithm for predicting gene function. Genome Biol 2008; 9: S4.

[24] Zali H, Tavirani MR. Meningioma protein-protein interaction network. Arch Iran Med 2014; 17: 262-272.

[25] Yu H, Kim PM, Sprecher E, Trifonov V, Gerstein M. The importance of bottlenecks in protein networks: correlation with gene essentiality and expression dynamics. PLoS Comput Biol 2007; 3: e59.

[26] Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res 2003; 13: 2498-2504.

[27] Franceschini A, Szklarczyk D, Frankild S, Kuhn M, Simonovic M, Roth A, Lin J, et al. STRING v9. 1: protein-protein interaction networks, with increased coverage and integration. Nucleic Acids Res 2013; 41: 808-815.

[28] Rivera CG, Vakil R, Bader JS. NeMo: network module identification in Cytoscape. BMC Bioinformatics 2010; 11: S61.

[29] Liu H, Hu ZZ, Wu CH. DynGO: a tool for visualizing and mining of Gene Ontology and its associations. BMC Bioinformatics 2005; 6: 201-209.

[30] Jeong H, Mason SP, Barabási A-L, Oltvai ZN. Lethality and centrality in protein networks. Nature 2001; 411: 41-42.

[31] Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. Nat Rev Genet 2004; 5: 101-113.

[32] Consortium I-RMRA. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet 2012; 379: 1214-1224.

[33] Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, Drozdov I, Yin X, Fernández-Caggiano M, et al. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury. Circulation 2012; 125: 789-802.

[34] Chaanine AH, Hajjar RJ. AKT signalling in the failing heart. Eur J Heart Fail 2011; 13: 825-829.

[35] Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. BMC Bioinformatics 2003; 4: 1-9.

[36] Chien KR. Molecular basis of cardiovascular disease: Saunders; 2004; p. 30-35.

[37] Guffanti A. Modeling molecular networks: a systems biology approach to gene function. Genome Biol 2002; 3: 4031.1-3.

[38] Bakail M, Ochsenbein F. Targeting protein–protein interactions, a wide open field for drug design. Curr Pharm Biotechnol 2016; 19: 19-27.

[39] Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure a role for de novo angiotensin II generation. Circulation 1997; 96: 4065-4082.

[40] Rodriguez-Feo J, Sluijter J, de Kleijn D, Pasterkamp G. Modulation of collagen turnover in cardiovascular disease. Curr Pharm Des 2005; 11: 2501-2514.

[41] Luneva O, Brazhe N, Maksimova N, Rodnenkov O, Parshina EY, Bryzgalova NY, et al. Ion transport, membrane fluidity and haemoglobin conformation in erythrocyte from patients with cardiovascular diseases: role of augmented plasma cholesterol. Pathophysiol 2007; 14: 41-46.

[42] Ferguson-Smith AC, Chen Y-F, Newman MS, May LT, Sehgal PB, Ruddle FH. Regional localization of the interferon-β2B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. Genomics 1988; 2: 203-208.

[43] van der Poll T, Keogh CV, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. J Infect Dis 1997; 176: 439-444.

[44] Luc G, Bard JM, Juhan-Vague I, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease The PRIME study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1255-1261.

[45] Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. Am J Med 2008; 121: 50-57.

[46] Lee JK, Bettencourt R, Brenner D, Le TA, Barrett-Connor E, Loomba R. Association between serum interleukin-6 concentrations and mortality in older adults: the Rancho Bernardo study. PLoS One 2012; 7: e34218.

[47] Van der Poll T, Levi M, Hack CE, Ten Cate H, Van Deventer S, Eerenberg A, et al. Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees. J Exp Med 1994; 179: 1253-1259.

[48] Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS. Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1690-1694.

[49] Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from framingham a statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. Circulation 1998; 97: 1876-1887.

[50] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. Circulation 2003; 107: 1579-1585.

[51] Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, et al. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. J Investig Med 2003; 51: 295-300.

[52] Hou Zh, Lu B, Gao Y, Cao Hl, Yu Ff, Jing N, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with nonobstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography. Acad Radio 2013; 20: 25-31.

[53] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. Physiol Rev 2005; 85: 1-31.

[54] Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. J Clin Invest 1996; 98: 2572-2579.

[55] Mohammed F, Smookler D, Khokha R. Metalloproteinases, inflammation, and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 43-47.

[56] Abeyrathna P, Su Y. The critical role of Akt in cardiovascular function. Vascul Pharmacol 2015; 74: 38-48.

[57] Shiraishi I, Melendez J, Ahn Y, Skavdahl M, Murphy E, Welch S, et al. Nuclear targeting of Akt enhances kinase activity and survival of cardiomyocytes. Circ Res 2004; 94: 884-891.

[58] López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. Circulation 2010; 12: 1645-1654.

Investigation of protein network of proteins in cardiovascular disease

Akram Safaei (Ph.D)[1], Mostafa rezaei tavirani (Ph.D)[*2], Mona Zamanian Azodi (Ph.D)[2]
1- Students' Research Committee, Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 18 Aug 2016; Accepted: 5 Aug 2017)

Introduction*:* Cardiovascular disease (CVD) that involved heart and vessels of heart, is one of the most common reasons of death in the world and unfortunately there are limitations in early diagnosis of this disease. In this study it has been survived the protein-protein interaction network in order to discover special biomarkers for early diagnosis of disease and timely treatment.

Materials and Methods*:* In this study, involved proteins in cardiovascular disease have been collected using OMIM, Poly search and Wiki pathway databases and then these proteins have been matched on protein-protein interaction network. Topological analysis of network has been done with Cytoscape 3.3.Meaningly, degree and betweeness parameters have been considered to introduce the candidate markers.

Results*:* After network topological analysis, proteins with higher degree have been recognized as hub and proteins with higher betweenness as bottleneck. It has been introduced 3 hub-bottleneck proteins as candidate biomarkers which have high centrality in network.

Conclusion*:* MMP9, IL6 and AKT1 have been introduced as candidate proteins for CVD which can be diagnostic biomarkers or drug targets for this disease. In addition to, biochemical pathways for proteins in highest score sub-network were negative regulation of ion transport, collagen biosynthetic process, platelete degradation and extra cellular matrix disassembly.

Keywords*:* Protein Interaction Mapping, Cardiovascular Disease, Gene Ontology

* Corresponding author. Tel: +98 21 22439787
Tavirany@yahoo.com