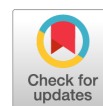


ДЛИННЫЕ НЕКОДИРУЮЩИЕ РНК — РЕГУЛЯТОРЫ КРАСНУШНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ПРОТИВОВИРУСНОГО ОТВЕТА



М.К. Гулимов, Н.О. Калюжная, Ю.И. Аммур, В.В. Зверев, О.А. Свитич

ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Вирус краснухи является РНК-содержащим вирусом, способным инфицировать клетки человека и вызывать инфекционное заболевание. Заражение беременных женщин вирусом краснухи может привести к выкидышу или синдрому врожденной краснухи (СВК) — набору долговременных врожденных дефектов, включая неполное развитие органов плода и умственную отсталость. Специфического лечения краснухи и СВК не существует. В настоящее время активно изучается регуляция противовирусного иммунного ответа и вирусной репродукции длинными некодирующими РНК. В данном исследовании проведена оценка изменения экспрессионного профиля длинных некодирующих РНК в эпителиальных клетках А549, инфицированных вирусом краснухи, методом РНК-секвенирования. *Материалы и методы.* Клетки А549 заражали диким вариантом лабораторного штамма С-77 вируса краснухи со множественностью инфекции 1,0 инфекционных единиц на клетку и инкубировали в течение 72 ч. Титры вируса определяли методом предельных разведений по ЦПД в чувствительной культуре клеток RK-13. Через 48 ч после заражения лизировали клеточный монослой, выделяли РНК и готовили библиотеки для секвенирования. Секвенирование проводили на платформе NextSeq500 (Illumina, США) в режиме парного чтения. Валидацию полученных данных РНК-секвенирования проводили с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени. *Результаты.* Репликация вируса краснухи влияет на продукцию некоторых длинных некодирующих РНК, изменяя их экспрессионный профиль. Так, при заражении эпителиальных клеток А549 вирусом краснухи было отмечено достоверное повышение экспрессии таких длинных некодирующих РНК, как GAS5, NEAT1, LUCAT1, MIR210HG, MEG3, EPB41L4A-AS1, ZFAS1, а также SNHG 1, 7, 12, 29, 32. Наиболее значимо экспрессия снижалась DANCER, IGFL2-AS1, MIR1915HG, а также SNHG14. Gene ontology (GO)-анализ показал, что длинные некодирующие РНК на разных уровнях вовлечены в механизмы иммунного ответа, в частности, процессинга РНК и метаболизма нуклеиновых кислот, следовательно, up- и down-регуляция данных молекул приводит к модуляции противовирусного иммунного ответа человека в ответ на заражением вирусом краснухи. *Выводы.* Таким образом, впервые показана регуляция продукции длинных некодирующих РНК вирусом краснухи. Дифференциально экспрессированные длинные некодирующие РНК могут быть использованы в качестве прогностических и диагностических биомаркеров вирусных заболеваний.

Ключевые слова: длинные некодирующие РНК, вирус краснухи, лабораторный штамм С-77, противовирусный ответ, РНК-секвенирование, дифференциальный анализ экспрессии генов.

Адрес для переписки:

Аммур Юлия Игоревна
115088, Россия, Москва, 1-я Дубровская ул., 15,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (968) 834-74-64.
E-mail: yulia.ammour@yahoo.fr

Contacts:

Yulia I. Ammour
115088, Russian Federation, Moscow, 1st Dubrovskaya str., 15,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (968) 834-74-64.
E-mail: yulia.ammour@yahoo.fr

Для цитирования:

Гулимов М.К., Калюжная Н.О., Аммур Ю.И., Зверев В.В., Свитич О.А.
Длинные некодирующие РНК — регуляторы краснушной вирусной
инфекции и противовирусного ответа // Инфекция и иммунитет. 2024.
Т. 14, № 3. С. 581–585. doi: 10.15789/2220-7619-LNR-16889

Citation:

Gulimov M.K., Kalyuzhnaya N.O., Ammour Yu.I., Zverev V.V., Svitich O.A.
Long non-coding RNAs — regulators of rubella virus infection and antiviral
response // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya
i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 581–585. doi: 10.15789/2220-7619-
LNR-16889

LONG NON-CODING RNAs — REGULATORS OF RUBELLA VIRUS INFECTION AND ANTIVIRAL RESPONSE

Gulimov M.K., Kalyuzhnaya N.O., Ammour Yu.I., Zverev V.V., Svitich O.A.

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. *Introduction.* Rubella virus is an RNA-containing virus capable of infecting human cells and causing infectious disease. Infection of pregnant women with rubella virus can lead to abortion or congenital rubella syndrome (CRS), a set of long-term birth defects including incomplete fetal organ development and mental retardation. There is no specific treatment for rubella and CRS. The regulation of antiviral immune response and viral reproduction by long non-coding RNAs is currently under active investigation. In this study, we evaluated the changes in the expression profile of long non-coding RNAs in rubella virus-infected A549 epithelial by RNA sequencing. *Materials and Methods.* A549 cells were infected with a wild-type variant of laboratory strain C-77 of rubella virus with a multiplicity of infection of 1.0 infectious units per cell and incubated for 72 hours. Virus titres were determined by the CCID method in the sensitive RK-13 cell culture. 48 h after infection, the cell monolayer was lysed, RNA was isolated, and libraries were prepared for sequencing. Sequencing was performed on the NextSeq500 platform (Illumina, USA) in paired-end reading mode. Validation of the obtained RNA sequencing data was performed using quantitative real-time PCR. *Results.* Rubella virus replication affects the production of some long non-coding RNAs by altering their expression profile. Thus, upon infection of A549 epithelial cells with rubella virus, there was a significant increase in the expression of such long non-coding RNAs as GAS5, NEAT1, LUCAT1, MIR210HG, MEG3, EPB41L4A-AS1, ZFAS1, and SNHG 1, 7, 12, 29, 32. DANCR, IGFL2-AS1, IGFL2-AS1, MIR1915HG, and SNHG14 were most significantly decreased in expression. Gene ontology (GO)-analysis revealed that long non-coding RNAs are involved at different levels in the mechanisms of immune response, in particular, RNA processing and nucleic acid metabolism; therefore, up- and down-regulation of these molecules leads to modulation of human antiviral immune response in response to rubella virus infection. *Conclusion.* Thus, the regulation of long non-coding RNA production by rubella virus has been shown for the first time. Differentially expressed long non-coding RNAs can be used as prognostic and diagnostic biomarkers of viral diseases.

Key words: long non-coding RNAs, rubella virus, C-77 laboratory strain, antiviral response, RNA-sequencing, differential gene expression analysis.

Введение

Вирус краснухи — один из трех представителей рода *Rubivirus* семейства *Matonavirus*, включающего вирусы, содержащие РНК положительной полярности и способные вызывать инфекционные заболевания. Вирус краснухи является антропонозом, инфицирование вирусом краснухи вызывает заболевание с легкой симптоматикой. Однако заражение беременных женщин вирусом краснухи может привести к выкидышу или синдрому врожденной краснухи (СВК) — набору долговременных врожденных дефектов, включая неполное развитие органов и умственную отсталость. Международные кампании по вакцинации привели к значительному сокращению количества случаев инфицирования вирусом краснухи, тем не менее краснуха до сих пор остается важной проблемой в странах Африки и Юго-Восточной Азии с низким охватом вакцинацией. При этом в большинстве случаев вакцинация охватывает только женщин, в результате чего мужчины остаются восприимчивы к вирусу краснухи, что препятствует полной ликвидации вируса. Несмотря на то, что вирус краснухи был выделен относительно давно, и его аттенуированные варианты успешно используются в вакцинных препаратах, молекулярные механизмы взаимодействия вируса и клетки до конца неизвестны [14]. Таким образом, точное

установление уникальных молекулярных стратегий, лежащих в основе взаимодействия вируса и клетки-хозяина, имеет решающее значение для лучшего понимания процесса инфицирования РНК-содержащими вирусами и идентификации новых терапевтических целей.

Некодирующие РНК (нкРНК) обладают небольшой способностью кодировать белок и функционируют как регуляторы эпигенетической, транскрипционной и посттранскрипционной экспрессии генов. К некодирующим РНК относят длинные нкРНК (днРНК), транспортные РНК (тРНК), рибосомные РНК (рРНК), малые интерферирующие РНК (миРНК), микроРНК и другие. ДнРНК представляют собой молекулы РНК длиной свыше 200 нуклеотидов, которые не транслируются в белки. При этом точная классификация и идентификация днРНК до сих пор недоступны. ДнРНК участвуют в нескольких биологических процессах, включая эпигенетическую регуляцию экспрессии генов, апоптоз, контроль клеточного цикла, а также в развитии, дифференцировке и старении клеток [4]. Кроме того, в настоящее время активно изучается регуляция противовирусного иммунного ответа и вирусной репродукции при помощи днРНК. Таким образом, цель данного исследования — оценить изменение экспрессионного профиля нкРНК в эпителиальных клетках А549, инфицированных вирусом краснухи.

Материалы и методы

Дикий вариант вируса краснухи, штамм С-77, полученный из коллекции НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (титр 5,9–6,1 \log_{10} ТЦД₅₀/мл), размножали в культуре клеток Vero (CCL-81, ATCC, США).

Эпителиальная клеточная линия карциномы легких A549 была любезно предоставлена к.б.н. Никоновой А.А. Клетки вели в культуральной среде DMEM/F12 (Thermo Fisher Scientific, США), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS; Thermo Fisher Scientific), 1 мМ глутамином (Thermo Fisher Scientific) и 50 мкг/мл раствором гентамицина (Thermo Fisher Scientific) в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Культуру пассировали по достижении конfluence с помощью TrypLE Express (Thermo Fisher Scientific). Для оценки жизнеспособности клеток в клеточной суспензии использовали 0,2% раствор трипанового синего (Thermo Fisher Scientific), подсчет проводили в камере Горяева.

Для анализа экспрессии днРНК, $1,0 \times 10^6$ клеток A549 заражали вирусом краснухи со множественностью инфицирования (MOI) 1.0 инфекционных единиц на клетку. Зараженные клетки инкубировали в среде DMEM/F12, дополненной 2% FBS, в атмосфере, содержащей 5% CO₂, при $37 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 72 ч. В качестве контроля использовали незараженные клетки. Для определения титра вируса ежедневно отбирали 200 мкл супернатанта, осветляли центрифугированием при 3370g в течение 10 мин для удаления дебриса и хранили при -70°C до анализа. Титры вируса определяли методом предельных разведений по ЦПД в чувствительной культуре клеток RK-13 (ATCC, США).

РНК выделяли из трех независимо инфицированных культур клеток через 48 ч после заражения. Тотальную РНК выделяли с помощью набора RNeasy (Qiagen, Германия) в соответствии с инструкцией производителя. Качество и количество РНК оценивали с помощью биоанализатора 2100-Bioanalyzer (Agilent Technologies, Германия). Индекс RIN (индекс целостности РНК) составлял 9,5–10.

Библиотеки для секвенирования готовили с помощью набора TruSeqRNA Library Preparation Kit v2 (Illumina, США). Для каждого образца использовали около 1–2 мкг общей выделенной РНК. Конечный размер фрагментов библиотеки кДНК составлял 400–500 п.н. Для точного определения концентрации полученной кДНК использовали количественную ПЦР, затем готовили смесь библиотек кДНК тестируемых образцов в равных пропорциях и проверяли смешанные библиотеки. Секвенирование проводили на платформе NextSeq500 (Illumina, США)

в режиме парного чтения (2×150 п.н.). Было проведено два прогона NextSeq500. Для каждого образца было получено около 30–50 млн прочтений. Полученные чтения проверяли с помощью FastQC 0.11.5, обрезая с помощью Trimmomatic 0.39 и затем картировали с референсным геномом человека GRCh38 (аннотация Ensembl версии 102) с помощью STAR 2.7.5a. Количество прочтений на ген оценивали с помощью инструмента featureCounts из пакета Subread 1.6.0. Кроме того, отсутствие 3'-смещения проверяли с помощью скрипта geneBody_coverage из набора инструментов RSeQC 3.0.1. Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили с использованием пакета edgeR 3.28.

Валидацию полученных данных РНК-секвенирования проводили с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени (qPCR-RT).

Линия клеток A549 была инфицирована диким вариантом лабораторного штамма вируса краснухи С-77 при MOI 1.0 инфекционных единиц на клетку. Титр вируса краснухи в культуре клеток вируса через 48 часов после инокуляции составил $5.56 \log_{10}$ ТЦД₅₀/мл (рис. 1). Таким образом, время 48 часов после заражения культуры клеток A549 было выбрано для РНК-секвенирования для анализа экспрессии генов, так как в этот момент времени не менее трети клеток в монослое инфицированы.

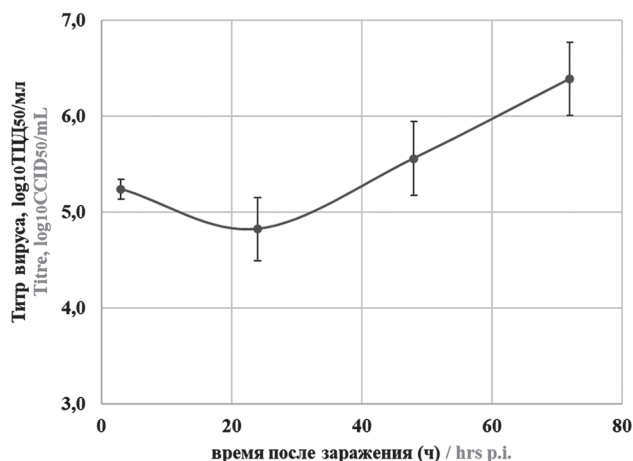


Рисунок 1. Кривая накопления вируса краснухи в супернатантах

Figure 1. Rubella virus accumulation in supernatants

Примечание. По оси X отложено время после инокуляции вируса в ч (hrs p.i.), по оси Y — титр вируса краснухи, выраженный в \log_{10} ТЦД₅₀/мл. Полосы погрешностей обозначают стандартное отклонение.

Note. The X axis represents the time after virus inoculation in hrs (hrs p.i.), the Y axis represents the rubella virus titre expressed in \log_{10} CCID₅₀/mL. Data shown represents mean of three independent experiments. Error bands indicate SD.

Результаты и обсуждение

Результаты секвенирования представлены на рис. 2 (III обложка).

Репликация вируса краснухи приводила как к up-, так и down-регуляции экспрессии днРНК. Среди наиболее up-регулируемых днРНК (FDR < 0,005) были выявлены GAS5, NEAT1, LUCAT1, MIR210HG, MEG3, EPB41L4A-AS1, ZFAS1, а также SNHG (small nucleolar RNA host genes) 1, 7, 12, 29, 32. Наиболее down-регулируемы (FDR < 0,01) следующие днРНК: DANCR, IGFL2-AS1, MIR1915HG, а также SNHG14. Gene ontology (GO)-анализ показал вовлечение метаболических процессов в ответ на вирусное заражение, в частности, процессинга РНК и метаболизма нуклеиновых кислот.

Известно, что днРНК играют важную роль в модуляции вирусной инфекции посредством регуляции противовирусного ответа на разных уровнях, включая воздействия на рецепторы распознавания патогена, или посредством эпигенетических, транскрипционных и посттранскрипционных эффектов. Также некоторые днРНК могут оказывать противовирусное действие путем прямого подавления вирусной инфекции, в то время как другие днРНК играют провирусную роль за счет прямого стимулирования репликации вируса или за счет влияния на клеточный статус, например, путем подавления противовирусных механизмов [1].

Так, наиболее значимо экспрессированная днРНК GAS5 (growth arrest specific 5) необходима для остановки нормального роста и замедления клеточного цикла. Роль GAS5 была показана в репликации вируса гепатита С (HCV). Так, GAS5 связывается с белком NS3 и ингибирует репликацию HCV. С другой стороны, экспрессия GAS5 подавляется во время инфекции ВИЧ-1, так как GAS5 может ингибировать репликацию ВИЧ-1, посредством взаимодействия с miR-873 [15]. Также было показано, что GAS5 индуцирует ответ на повреждение ДНК и регулирует апоптоз в CD4 Т-клетках пациентов с ВИЧ посредством регуляции экспрессии miR-21 [10].

Другая значимо экспрессированная днРНК в ответ на репликацию вируса краснухи, NEAT1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1), играет критическую роль в противовирусном ответе интерферона I типа (IFN β) посредством передачи сигналов RIG-I и пути cGAS-STING-IRF3. Известно, что вирусы гриппа А (IAV), ВИЧ (HIV) и простого герпеса 1 (HSV-1) up-регулируют экспрессию NEAT1 [7]. Кроме того, экспрессия NEAT1 усиливает продукцию IFN β через путь RIG-I-IRF7 при хантавирусной инфекции [2]. Также показана ее роль в репликации вируса лихорадки Денге посредством модуляции экспрессии IFI27 [9].

С другой стороны известно, что DANCR и NEAT1 могут совместно вносить вклад в сеть нкРНК-мРНК, регулирующих воспаление в сочетании с другими кодирующими и не-кодирующими элементами при инфекции SARS-CoV-2 [5]. В других работах также показана индукция экспрессии NEAT1, наряду с EPB41L4A-AS1, MEG3 и MALAT1, в SARS-CoV-2-инфицированных клетках [6, 8].

В свою очередь, днРНК DANCR модулирует действие катенина бета-1 (CTNNB1), активно участвующего в респираторных инфекциях и сепсисе. Предыдущие исследования свидетельствуют о том, что DANCR может вызывать провоспалительную активацию белка STAT3 через путь IL-11-JAK2. STAT3, в свою очередь, активирует IL-1 β , IL-6, NF- κ B1, REL и RELB, а также транскрипционный фактор SPI-1, который далее взаимодействует с TNF α , NF- κ B2, RELA, DANCR, и NEAT1-ассоциированным p54nrb параспецифическим белком [5]. Авторы проследили корреляцию уровней экспрессии DANCR в инфицированных SARS-CoV-2 клетках легкого с уровнями экспрессии таких медиаторов воспаления, как IL-1 β , IL-6, TNF α , и пятью субъединицами NF- κ B. Так, была выявлена статистически значимая отрицательная корреляция уровней экспрессии DANCR с транскрипцией факторов канонического пути активации NF- κ B, включая NF- κ B1 и IL-1 β . С другой стороны, экспрессия DANCR положительно коррелировала с экспрессией факторов NF- κ B2 и RELB, составляющих неканонический путь активации NF- κ B [5]. Таким образом, была установлена обратная связь между DANCR и воспалением, а значит, вероятно, снижение DANCR функционально связано с острой фазой инфекции и ее последствиями. Кроме того, DANCR и NEAT1 оказывают влияние на нервную ткань, приводя к когнитивным нарушениям.

Экспрессия днРНК MEG3 (maternally expressed 3) способствует репликации не только коронавируса, но и респираторно-синцитиального вируса, подавляя сигналинг TLR4 [11]. Экспрессия днРНК LUCAT1 (lung cancer associated transcript 1) приводит к снижению воспаления, посредством регулирования сплайсинга и стабильности NR4A2 [12]. В миелоидных клетках человека увеличение экспрессии LUCAT1 через взаимодействие со STAT1 приводит к снижению транскрипции генов, стимулированных интерфероном в ответ на инфекцию [13].

Кроме того, репликация вирусов HBV, HPV, CMV способствует увеличению экспрессии днРНК MIR210HG (MIR210 host gene), а вирусы IAV, HBV — ZFAS1 (ZNF1 antisense RNA 1), усиливая противовирусный врожденный иммунный ответ [3].

Таким образом, можно предположить, что репликация вируса краснухи влияет на экспрессионный профиль клетки-хозяина путем

модуляции выработки днРНК. Впервые показана регуляция продукции днРНК вирусом краснухи. Кроме того, дифференциально экспрессированные днРНК могут быть использованы в качестве прогностических и диагностических биомаркеров вирусных заболеваний.

Благодарность

Авторы выражают благодарность сотрудникам Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН Краснову Г.С. и Наседкиной Т.В.

Список литературы/References

1. Agarwal S., Vierbuchen T., Ghosh S., Chan J., Jiang Z., Kandasamy R.K., Ricci E., Fitzgerald K.A. The long non-coding RNA LUCAT1 is a negative feedback regulator of interferon responses in humans. *Nat. Commun.*, 2020, vol. 11, no. 1: 6348. doi: 10.1038/s41467-020-20165-5
2. Chen L., Chen L., Zuo L., Gao Z., Shi Y., Yuan P., Han S., Yin J., Peng B., He X., Liu W. Short Communication: Long Noncoding RNA GAS5 Inhibits HIV-1 Replication Through Interaction with miR-873. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2018, vol. 34, no. 6, pp. 544–549. doi: 10.1089/AID.2017.0177
3. Das P.K., Kielian M. Molecular and Structural Insights into the Life Cycle of Rubella Virus. *J. Virol.*, 2021, vol. 95, no. 10: e02349-20. doi: 10.1128/JVI.02349-20
4. Jia X., Zhang M., Wang H., Cheng C., Li Q., Li Y., Kong L., Lan X., Wang Y., Liang X., Yuan S., Wang Y., Xu A. ZNF1 antisense RNA1 promotes antiviral innate immune responses via modulating ZNF1 function. *J. Med. Virol.*, 2023, vol. 95, no. 3: e28637. doi: 10.1002/jmv.28637
5. Laha S., Saha C., Dutta S., Basu M., Chatterjee R., Ghosh S., Bhattacharyya N.P. In silico analysis of altered expression of long non-coding RNA in SARS-CoV-2 infected cells and their possible regulation by STAT1, STAT3 and interferon regulatory factors. *Heliyon*, 2021, vol. 7, no. 3: e06395. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e06395
6. Ma H., Han P., Ye W., Chen H., Zheng X., Cheng L., Zhang L., Yu L., Wu X., Xu Z., Lei Y., Zhang F. The Long Noncoding RNA NEAT1 Exerts Antihantaviral Effects by Acting as Positive Feedback for RIG-I Signaling. *J. Virol.*, 2017, vol. 91, no. 9: e02250-16. doi: 10.1128/JVI.02250-16
7. Mahmoud R.H., Hefzy E.M., Shaker O.G., Ahmed T.I., Abdelghaffar N.K., Hassan E.A., Ibrahim A.A., Ali D.Y., Mohamed M.M., Abdelaleem O.O. GAS5 rs2067079 and miR-137 rs1625579 functional SNPs and risk of chronic hepatitis B virus infection among Egyptian patients. *Sci. Rep.*, 2021, vol. 11, no. 1: 20014. doi: 10.1038/s41598-021-99345-2
8. Meydan C., Mader N., Soreq H. The Neat Dance of COVID-19: NEAT1, DANCR, and Co-Modulated Cholinergic RNAs Link to Inflammation. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11: 590870. doi: 10.3389/fimmu.2020.590870
9. Nguyen L.N.T., Nguyen L.N., Zhao J., Schank M., Dang X., Cao D., Khanal S., Chand Thakuri B.K., Lu Z., Zhang J., Li Z., Morrison Z.D., Wu X.Y., El Gazzar M., Ning S., Wang L., Moorman J.P., Yao Z.Q. Long Non-coding RNA GAS5 Regulates T Cell Functions via miR21-Mediated Signaling in People Living With HIV. *Front. Immunol.*, 2021, no. 12: 601298. doi: 10.3389/fimmu.2021.601298
10. Qiu L., Wang T., Tang Q., Li G., Wu P., Chen K. Long Non-coding RNAs: Regulators of Viral Infection and the Interferon Antiviral Response. *Front. Microbiol.*, 2018, no. 9: 1621. doi: 10.3389/fmicb.2018.01621
11. Saini J., Thapa U., Bandyopadhyay B., Vrati S., Banerjee A. Knockdown of NEAT1 restricts dengue virus replication by augmenting interferon alpha-inducible protein 27 via the RIG-I pathway. *J. Gen. Virol.*, 2023, vol. 104, no. 1. doi: 10.1099/jgv.0.001823
12. Talotta R., Bahrami S., Laska M.J. Sequence complementarity between human noncoding RNAs and SARS-CoV-2 genes: What are the implications for human health? *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2022, vol. 1868, no. 2: 166291. doi: 10.1016/j.bbdis.2021.166291
13. Tao X.W., Zeng L.K., Wang H.Z., Liu H.C. LncRNA MEG3 ameliorates respiratory syncytial virus infection by suppressing TLR4 signaling. *Mol. Med.*, 2018, vol. 17, no. 3, pp. 4138–4144. doi: 10.3892/mmr.2017.8303
14. Vierbuchen T., Agarwal S., Johnson J.L., Galia L., Lei X., Stein K., Olgarnier D., Gaede K.I., Herzmann C., Holm C.K., Heine H., Pai A., O'Hara Hall A., Hoebe K., Fitzgerald K.A. The lncRNA LUCAT1 is elevated in inflammatory disease and restrains inflammation by regulating the splicing and stability of NR4A2. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2023, vol. 120, no. 1: e2213715120. doi: 10.1073/pnas.2213715120
15. Wang P. The Opening of Pandora's Box: An Emerging Role of Long Noncoding RNA in Viral Infections. *Front. Immunol.*, 2019, no. 9: 3138. doi: 10.3389/fimmu.2018.03138

Авторы:

Гулимов М.К., аспирант ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Калюжная Н.О., аспирант ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Аммур Ю.И., к.б.н., зав. лабораторией экспериментальной иммунологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Зверев В.В., академик РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;
Свитич О.А., д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Gulimov M.K., PhD Student, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Kalyuzhnaya N.O., PhD Student, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Ammour Yu.I., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Experimental Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Zverev V.V., RAS Full Member, DSc (Biology), Professor, Scientific Director of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;
Svitich O.A., DSc (Medicine), Professor of RAS, RAS Corresponding Member, Director of Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 02.04.2024
 Принята к печати 04.04.2024

Received 02.04.2024
 Accepted 04.04.2024

Иллюстрация к статье «Длинные некодирующие РНК — регуляторы краснушной вирусной инфекции и противовирусного ответа» (авторы: М.К. Гулимов, Н.О. Калюжная, Ю.И. Амму, В.В. Зверев, О.А. Свитич) (с. 581–585)

Illustration for the article “Long non-coding RNAs — regulators of rubella virus infection and antiviral response” (authors: Gulimov M.K., Kalyuzhnaya N.O., Ammour Yu.I., Zverev V.V., Svitich O.A.) (pp. 581–585)

Идентификатор Gene ID	Символ Symbol	Наименование / Name	LogCPM (mean)	LogCPM rank (%)	LogFC	LogCPM	FDR (QLF test)	FDR (Mann-Wh.)	Контроль Control	Вирус краснухи Rubella virus
ENSG00000234741	GAS5	growth arrest specific 5	8,34	96,9	1,18	8,5	7,54E-07	0,0002	221,94	503,64
ENSG00000175061	SNHG29	small nucleolar RNA host gene 29	8,84	98,1	0,84	9,0	5,05E-06	0,0006	367,41	658,21
ENSG00000245532	NEAT1	nuclear paraspeckle assembly transcript 1	9,70	99,2	0,70	9,8	6,98E-06	0,0007	689,99	1118,43
ENSG00000248323	LUCAT1	lung cancer associated transcript 1	5,88	75,3	1,39	5,8	1,12E-05	0,0010	30,59	80,69
ENSG00000247095	MIR210HG	MIR210 host gene	4,56	51,6	1,83	4,5	1,12E-05	0,0010	9,72	35,63
ENSG00000233016	SNHG7	small nucleolar RNA host gene 7	6,48	84,1	1,08	6,6	1,85E-05	0,001	63,16	134,39
ENSG00000214548	MEG3	maternally expressed 3	5,66	71,3	1,16	5,8	3,46E-05	0,002	34,99	78,95
ENSG00000204387	SNHG32	small nucleolar RNA host gene 32	5,49	68,4	1,26	5,5	3,58E-05	0,002	25,98	62,62
ENSG00000224032	EPB41L4A-AS1	EPB41L4A antisense RNA 1	5,73	72,7	1,13	5,8	4,67E-05	0,002	34,02	74,74
ENSG00000197989	SNHG12	small nucleolar RNA host gene 12	4,75	54,6	1,57	4,3	5,03E-05	0,003	9,73	29,60
ENSG00000255717	SNHG1	small nucleolar RNA host gene 1	6,41	83,5	0,92	6,3	7,14E-05	0,003	55,76	106,00
ENSG00000177410	ZFAS1	ZNF1 antisense RNA 1	5,44	67,6	1,10	5,3	9,95E-05	0,004	25,34	54,67
ENSG00000268621	IGFL2-AS1	IGFL2 antisense RNA 1	7,32	92,3	-0,69	7,2	0,0001	0,004	185,37	114,79
ENSG00000226950	DANCR	differentiation antagonizing non-protein coding RNA	3,93	41,4	-1,34	3,9	0,0003	0,004	20,58	7,92

Рисунок 2. Экспрессия наиболее значимых днРНК (lncRNA) в клетках, инфицированных вирусом краснухи (FDR < 0,005)

Figure 2. Expression of the most significant dnRNAs (lncRNAs) in rubella virus-infected cells (FDR < 0.005)

Примечание. Гены с наиболее повышенной и пониженной экспрессией в клетках A549, зараженных вирусом краснухи, по сравнению с незараженными. CPM (Counts per million) — единица измерения экспрессии генов, нормирующаяся на глубину секвенирования. CPM rank (%) — позиция гена (0...100) в списке всех генов, отсортированных по уровню экспрессии (количество прочтений на миллион). LogFC — двоичный логарифм кратности изменения уровня экспрессии. FDR (false discovery rate) — коэффициент ложного обнаружения. QLF — квазивероятностный F-тест. Mann-Wh. — непараметрический U-тест Манна-Уитни. Control — значения экспрессии гена для незараженной культуры клеток A549. Rubella — значения экспрессии гена для зараженной вирусом краснухи культуры клеток A549.

Note. The most upregulated and downregulated genes in rubella virus-infected A549 cells compared to uninfected cells. CPM (Counts per million) — gene expression unit that normalizes only for sequencing depth (depth-normalized counts). position of a gene (0...100) in a list of all genes sorted by expression level (read counts per million). LogFC — binary logarithm of expression level fold change. QLF — quasi-likelihood F-test. Mann-Wh. — non-parametric Mann-Whitney U-test. Control — expression level fold change for uninfected A549 cells. Rubella — expression level fold change for rubella virus-infected A549 cells.