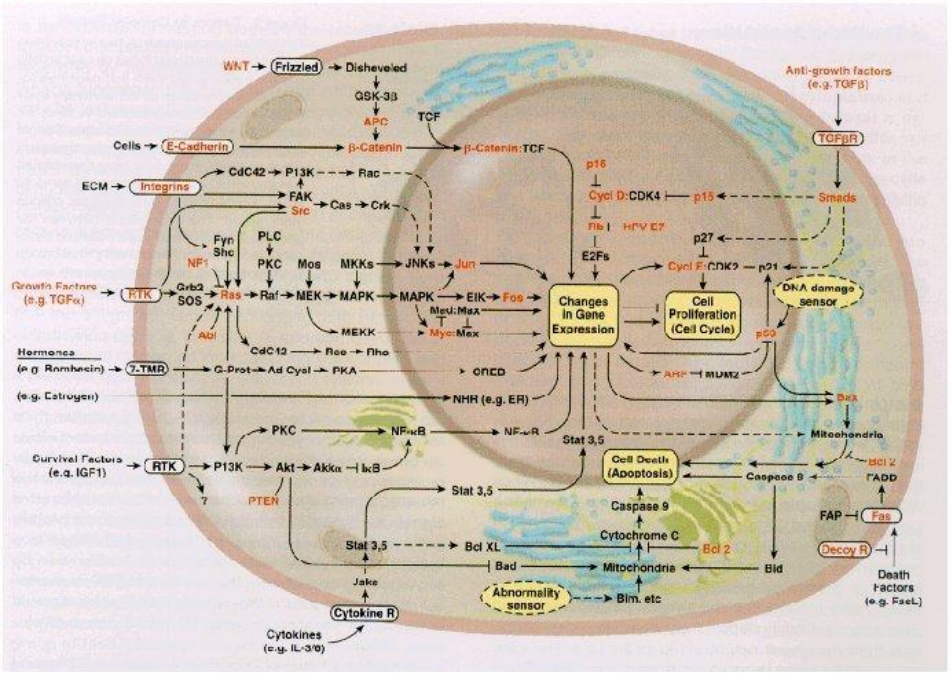
Построение и анализ молекулярных сетей



Биологические сети

Сложная биологическая система может быть представлена в виде сети взаимодействующих объектов: организмы, клетки, белки, гены, РНК, метаболиты, медиаторы, ионы и др.

Молекулярная сеть описывает взаимодействия объектов (белки, гены, метаболиты и др.) на уровне клетки.

- Сигнальные сети
- Метаболические сети
- Сети белок-белковых взаимодействий
- Сети ко-экспрессии
- Сети ко-цитирования генов в PubMed
- Другие

Сигнальные сети

Основная функция – распознавание и передача сигналов с рецепторов в ядро или к другим молекулам и структурам клетки.

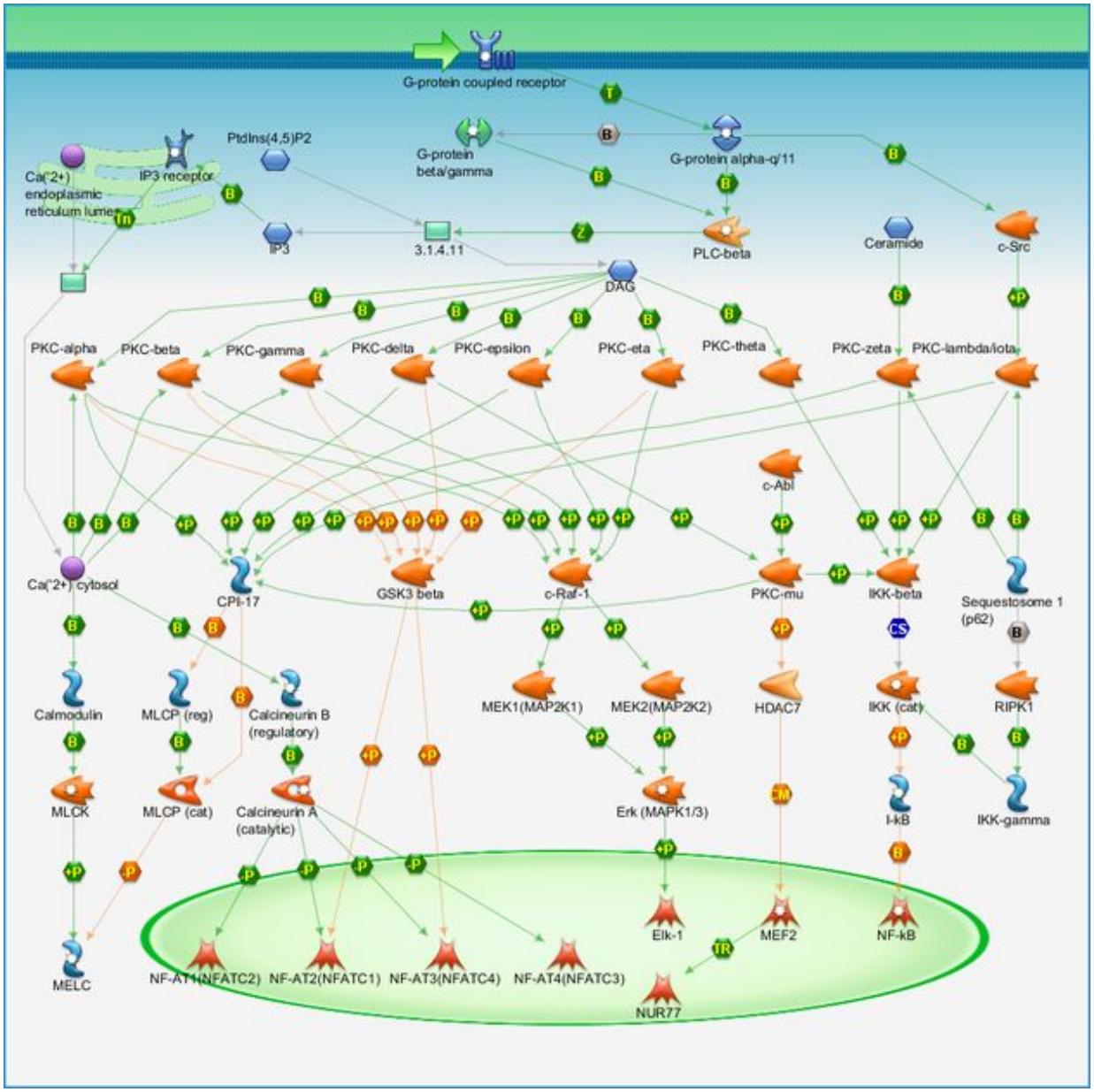
Пример: активация рецепторов для факторов роста запускает сигнальные каскады, которые усиливают транскрипцию генов, связанных с пролиферацией клеток, и подавляют транскрипцию генов, связанных с запуском апоптоза.

Пример: активация рецепторов приводит через киназные каскады к фосфорилированию ионных каналов и транспортеров, что меняет амплитуду ионных токов.

Сигнальный путь – часть сигнальной сети клетки, связанная с регуляцией определенных клеточных функций.

Пример: регуляция апоптоза, регуляция клеточного деления, регуляция секреции инсулина.

Сигнальные пути



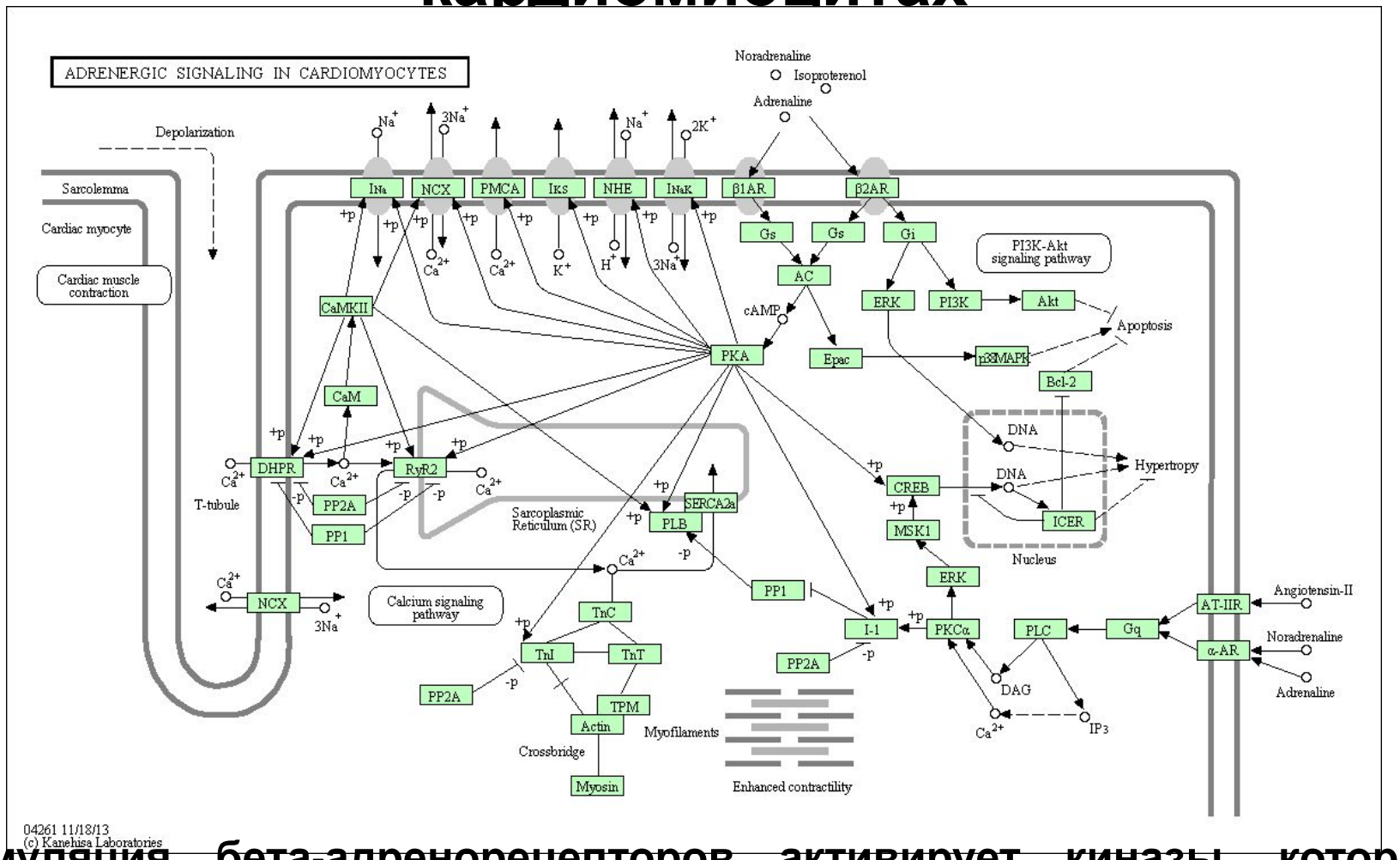
Активация рецепторов запускает сигнальные каскады, что приводит к изменению транскрипции генов и ответу клетки на внешнее воздействие

Представлен в виде графа: Вершины – белки; Ребра – взаимодействия.

Зеленые ребра – активация

Красные ребра - ингибирование

Адренергический сигнальный путь в кардиомиоцитах



Стимуляция бета-адренорецепторов активирует киназы, которые фосфорилируют транспортеры и ионные каналы, что приводит к изменению концентраций ионов в клетке. Адренорецепторы через этот же сигнальный путь регулируют такие процессы как апоптоз и гипертрофия кардиомиоцитов.

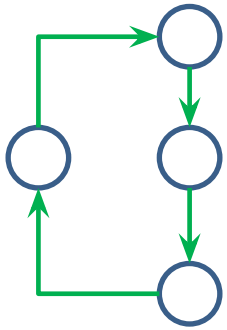
Свойства сигнальных сетей

Большое количество перекрестов между сигнальными путями. Один и тот же белок участвует в регуляции многих клеточных функций.

Существование альтернативных (дублирующих) путей – устойчивость системы к мутациям, ингибированию и т.д.

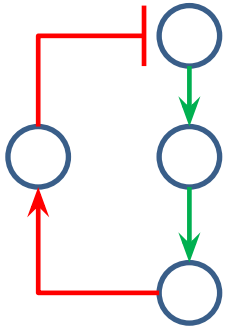
Наличие обратных связей

Положительная обратная связь



Обеспечивает переключение между разными состояниями клетки, например в ходе дифференцировки

Отрицательная обратная связь



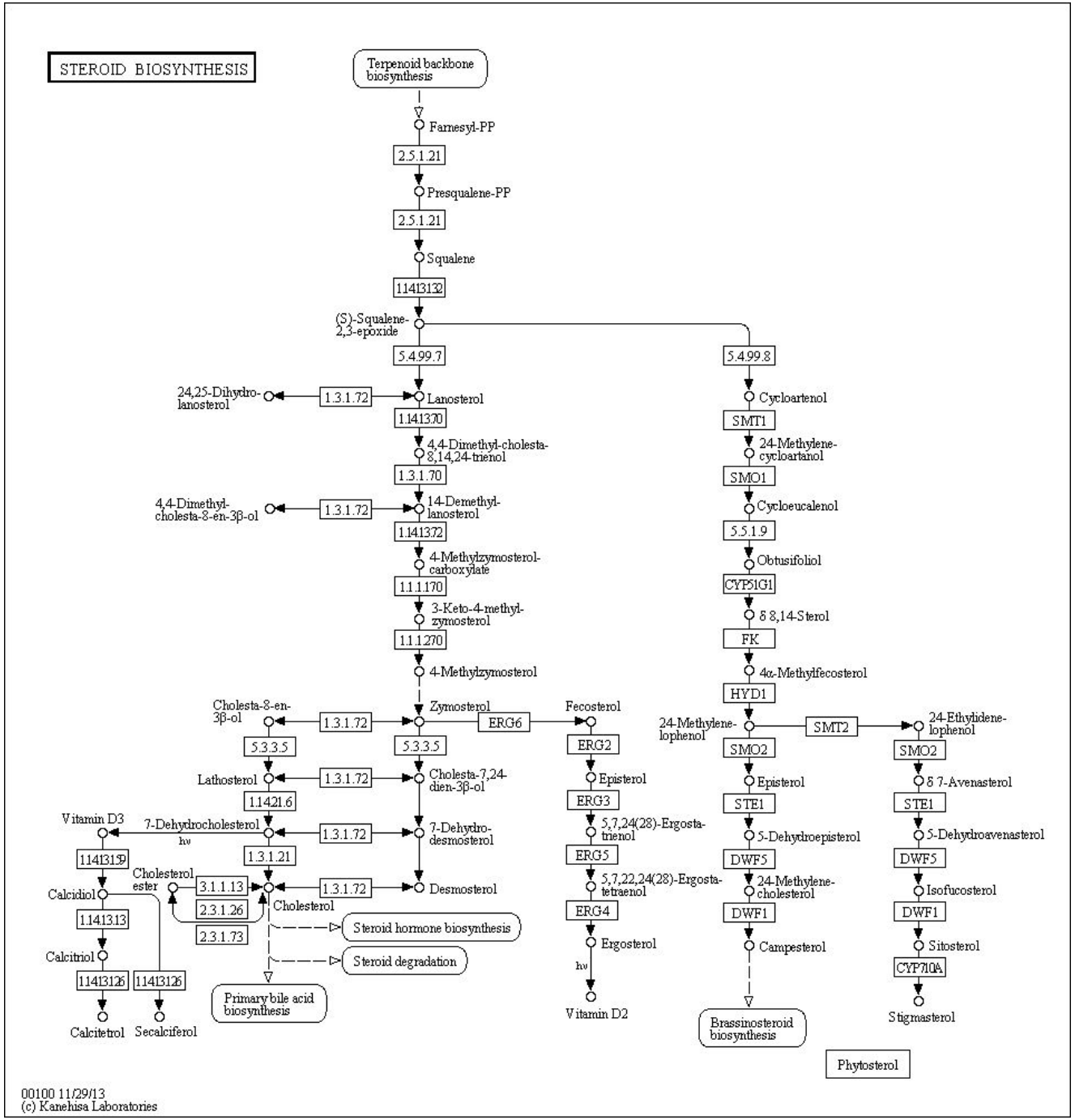
Обеспечивает стабильность системы, поддержание текущего состояния клетки

Метаболические пути

Метаболический путь – последовательность химических реакций, осуществляющих синтез продукта (или нескольких продуктов) из исходных субстратов или его деградацию.

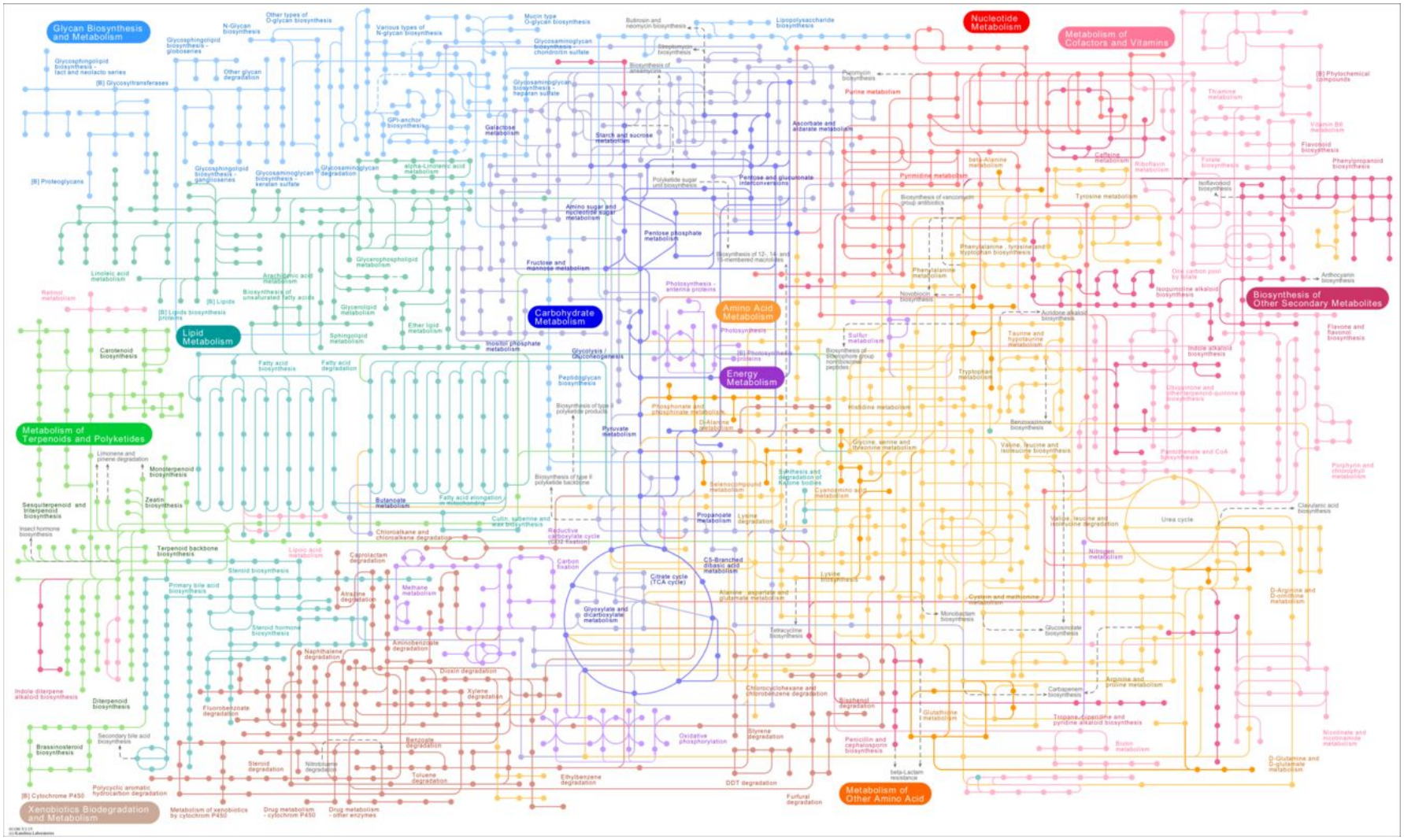
Метаболическая сеть – совокупность всех метаболических путей клетки.

Метаболическая сеть (путь) также может быть представлена в виде графа, где вершины – это метаболиты, а ребра – химические реакции. Часто ребру приписывается название фермента, который катализирует данную реакцию



Биосинтез стероидов

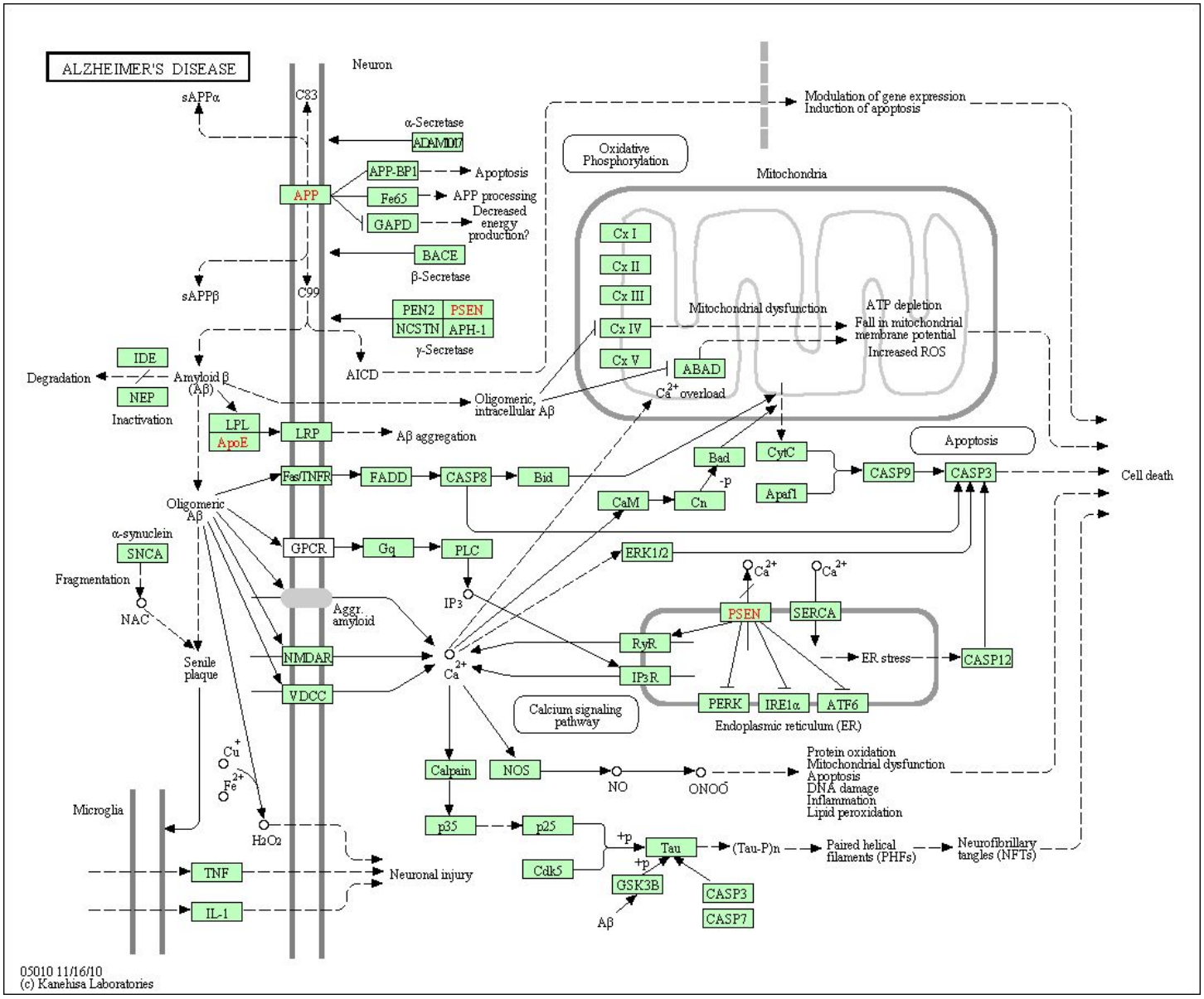
Реконструкция метаболической сети клетки



Базы данных по сигнальным и метаболическим путям

Название базы	URL
HumanCyc	http://humancyc.org/
IPAVS	http://ipavs.cidms.org/
KEGG	http://www.genome.jp/kegg
MetaCore	https://clarivate.com/products/metacore/
NetPath	http://www.netpath.org/
Reactome	http://www.reactome.org/
Signor	https://signor.uniroma2.it/
Small molecule pathway database	http://smpdb.ca/
SPIKE	http://www.cs.tau.ac.il/~spike/
WikiPathways	http://www.wikipathways.org

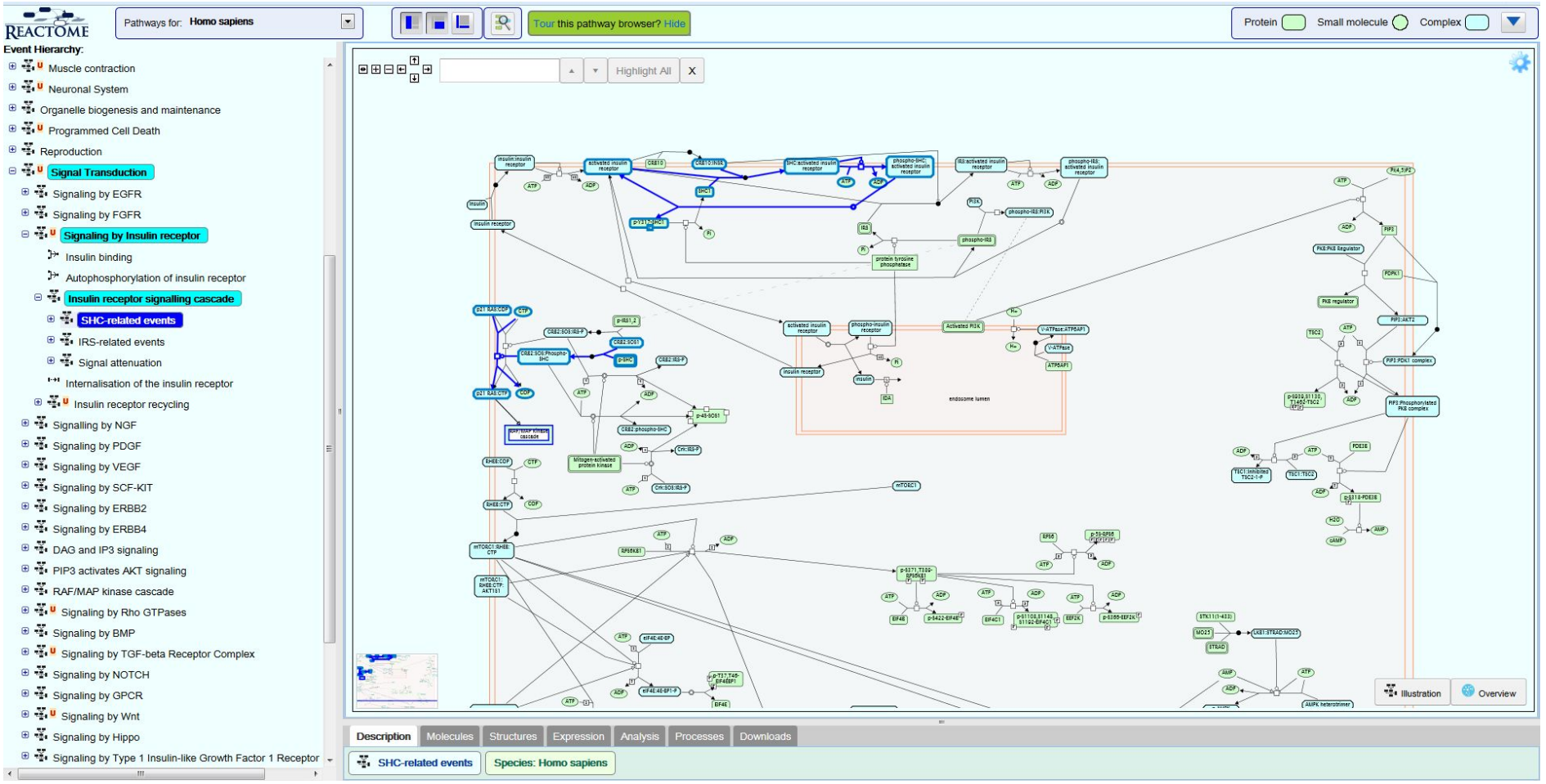
KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)



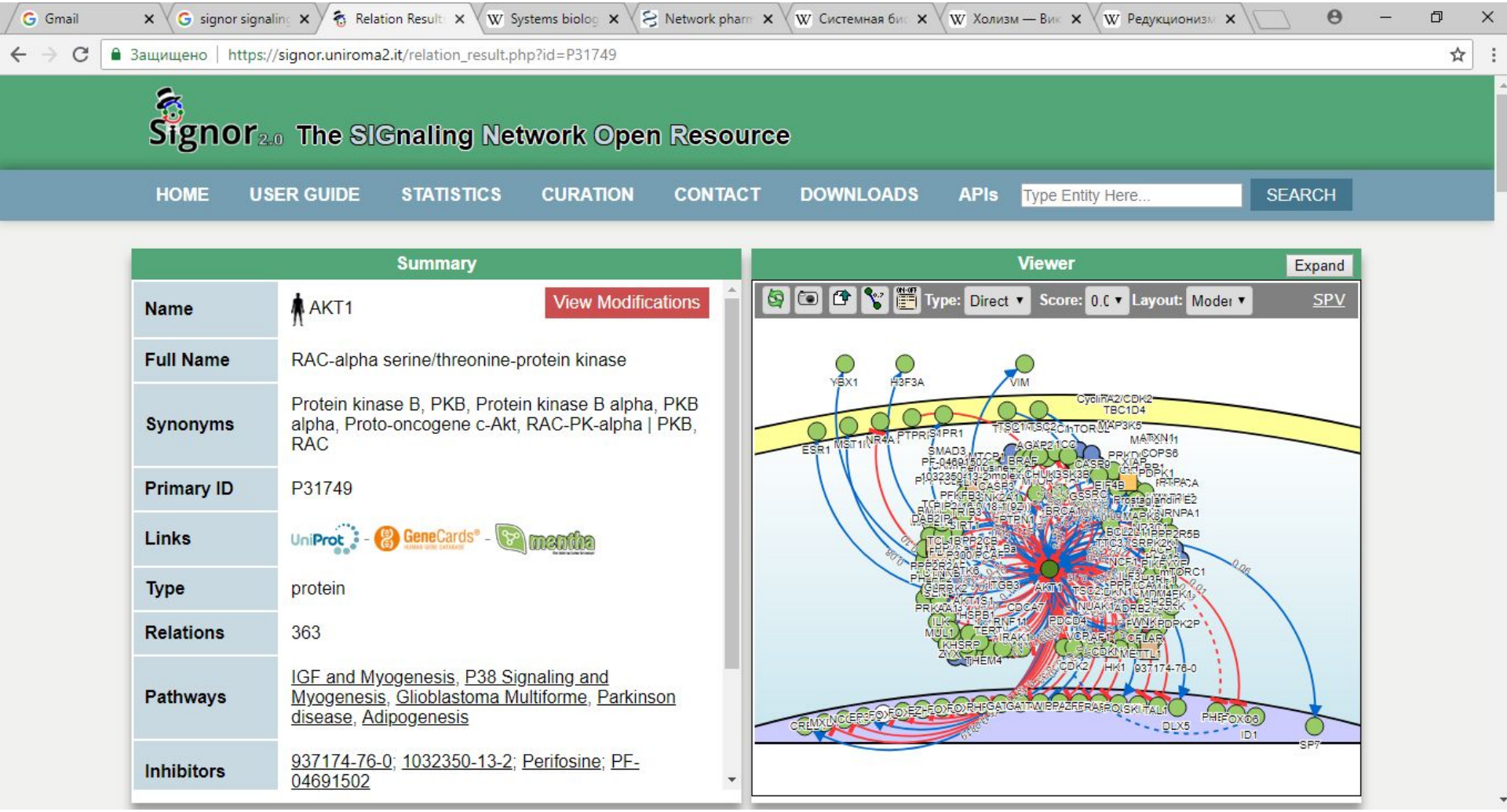
321 сигнальных, регуляторных, метаболических путей для разных видов животных и человека, включает также пути, связанные с определёнными заболеваниями

REACTOME

1886 сигнальных и метаболических пути человека, организованные иерархически: от отдельных реакций до крупных путей. Позволяет визуализировать отдельные участки сигнальных и метаболических путей.



SIGNOR


Gmail
signor signaling
Relation Result
Systems biolog
Network pharm
Системная би
Холизм — Вик
Редукционизм
Защищено
https://signor.uniroma2.it/relation_result.php?id=P31749
Signor 2.0 The SIGnaling Network Open Resource
HOME
USER GUIDE
STATISTICS
CURATION
CONTACT
DOWNLOADS
APIs
Type Entity Here...
SEARCH
Summary
Name
AKT1
View Modifications
Full Name
RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
Synonyms
Protein kinase B, PKB, Protein kinase B alpha, PKB alpha, Proto-oncogene c-Akt, RAC-PK-alpha | PKB, RAC
Primary ID
P31749
Links
UniProt - GeneCards - mentha
Type
protein
Relations
363
Pathways
IGF and Myogenesis, P38 Signaling and Myogenesis, Glioblastoma Multiforme, Parkinson disease, Adipogenesis
Inhibitors
937174-76-0; 1032350-13-2; Perifosine; PF-04691502
Viewer
Expand
Type: Direct
Score:
Layout:
SPV

Сети белок-белковых взаимодействий (ББВ)

Вершины данной сети представляют собой белки, а ребра показывают наличие прямых, физических взаимодействий между белками.

Не содержат информации о характере взаимодействий: активация, ингибирование, образование комплекса и др.

Представляет собой вид сетей, который наиболее часто используется в различных исследованиях в области биоинформатики.

Сеть белок-белковых взаимодействий клетки по некоторым оценкам может включать более 600 000 взаимодействий.

Подходы к оценке белок-белковых взаимодействий

- Ко-иммунопреципитация
- Аффинная хроматография
- Перекресная сшивка при помощи реактивных соединений или УФ
- Поверхностный плазмонный резонанс
- Равновесный диализ и метод связывания на фильтрах
- Резонансный перенос энергии флуоресценции

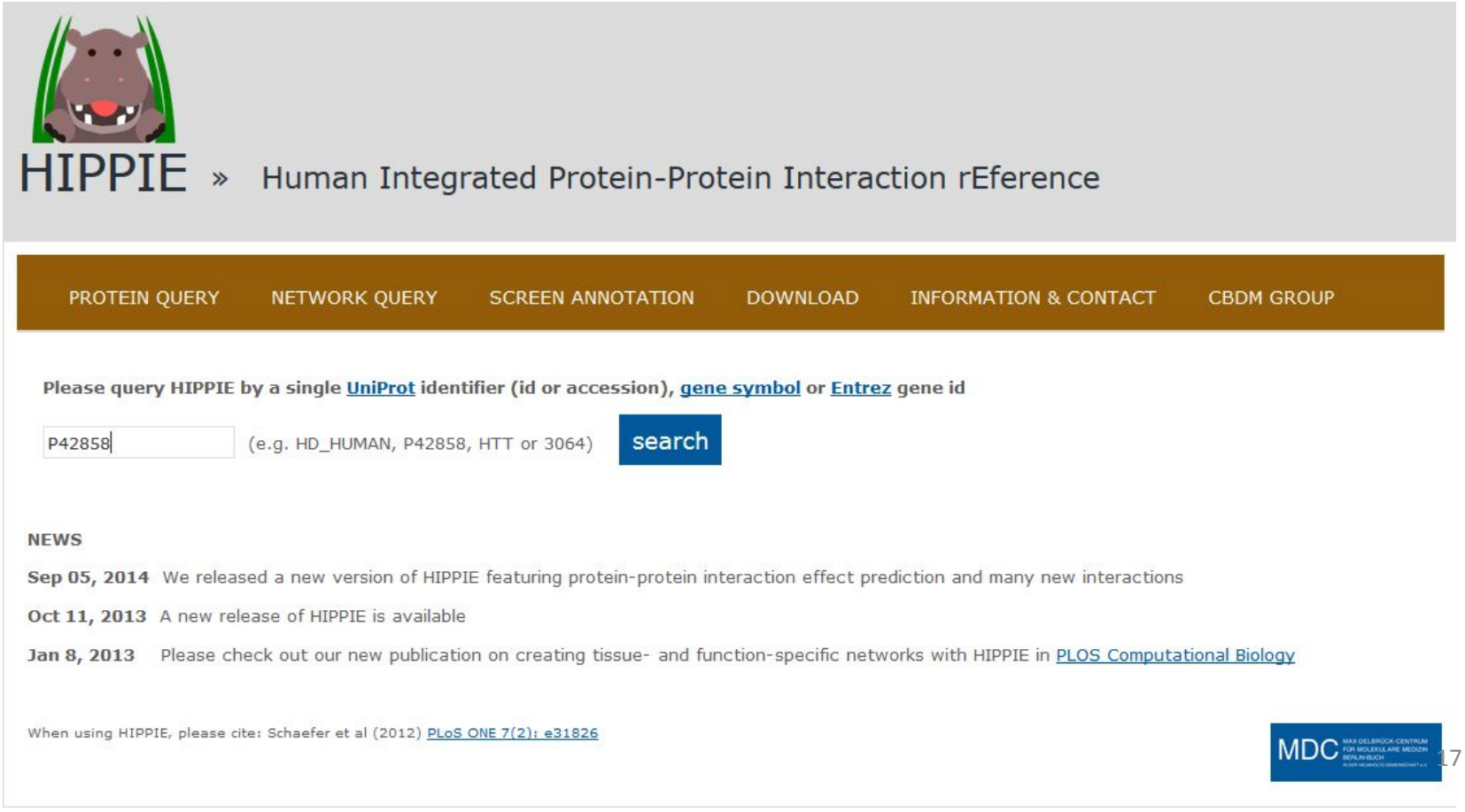
Базы данных по белок-белковым взаимодействиям

Название базы	URL
BioGRID	http://thebiogrid.org/
ConsensusPathDB	http://consensuspathdb.org/
CORUM	http://mips.helmholtz-muenchen.de/genre/proj/corum
DIP	http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip/Main.cgi
HIPPIE	http://cbdm-01.zdv.uni-mainz.de/~mschaefer/hippie/
IntAct	http://www.ebi.ac.uk/intact/
HPRD	http://www.hprd.org/
MINT	https://mint.bio.uniroma2.it/
MIPS-MPPI	http://mips.helmholtz-muenchen.de/proj/ppi/
STRING	http://string-db.org/

HIPPIE

Содержит информацию о более чем 18000 белках человека и 400000 взаимодействий.

Каждому взаимодействию присвоена оценка, отражающая достоверность ББВ. Эта оценка вычисляется исходя из количества независимых экспериментов и методов, в которых было зарегистрировано данное ББВ.



Search results for HD_HUMAN / 3064 / HTT

interactor - UniProt id	interactor - Entrez gene id	interactor - gene symbol	score (click on a score value to see the evidence)	Interacting proteins
HAP1_HUMAN	9001	HAP1	0.99	Show
SH3G3_HUMAN	6457	SH3GL3	0.97	Show
GIT1_HUMAN	28964	GIT1	0.95	Show
P53_HUMAN	7157	TP53	0.90	Show
PR40A_HUMAN	55660	PRPF40A	0.90	Show
ZDH17_HUMAN	23390	ZDHHC17	0.90	Show
SP1_HUMAN	6667	SP1	0.90	Show
HIP1_HUMAN	3092	HIP1	0.90	Show
OPTN_HUMAN	10133	OPTN	0.90	Show
UBE2K_HUMAN	3093	UBE2K	0.89	Show
SETD2_HUMAN	29072	SETD2	0.89	Show
PACN1_HUMAN	29993	PACSIN1	0.89	Show
TCRG1_HUMAN	10915	TCERG1	0.89	Show
RASA1_HUMAN	5921	RASA1	0.88	Show
GRB2_HUMAN	2885	GRB2	0.88	Show
PR40B_HUMAN	25766	PRPF40B	0.87	Show
CIP4_HUMAN	9322	TRIP10	0.87	Show
HD_HUMAN	3064	HTT	0.87	Show
CBP_HUMAN	1387	CREBBP	0.87	Show
TAF4_HUMAN	6874	TAF4	0.86	Show

Evidence for the interaction between HD_HUMAN and CTBP1_HUMAN

Sources

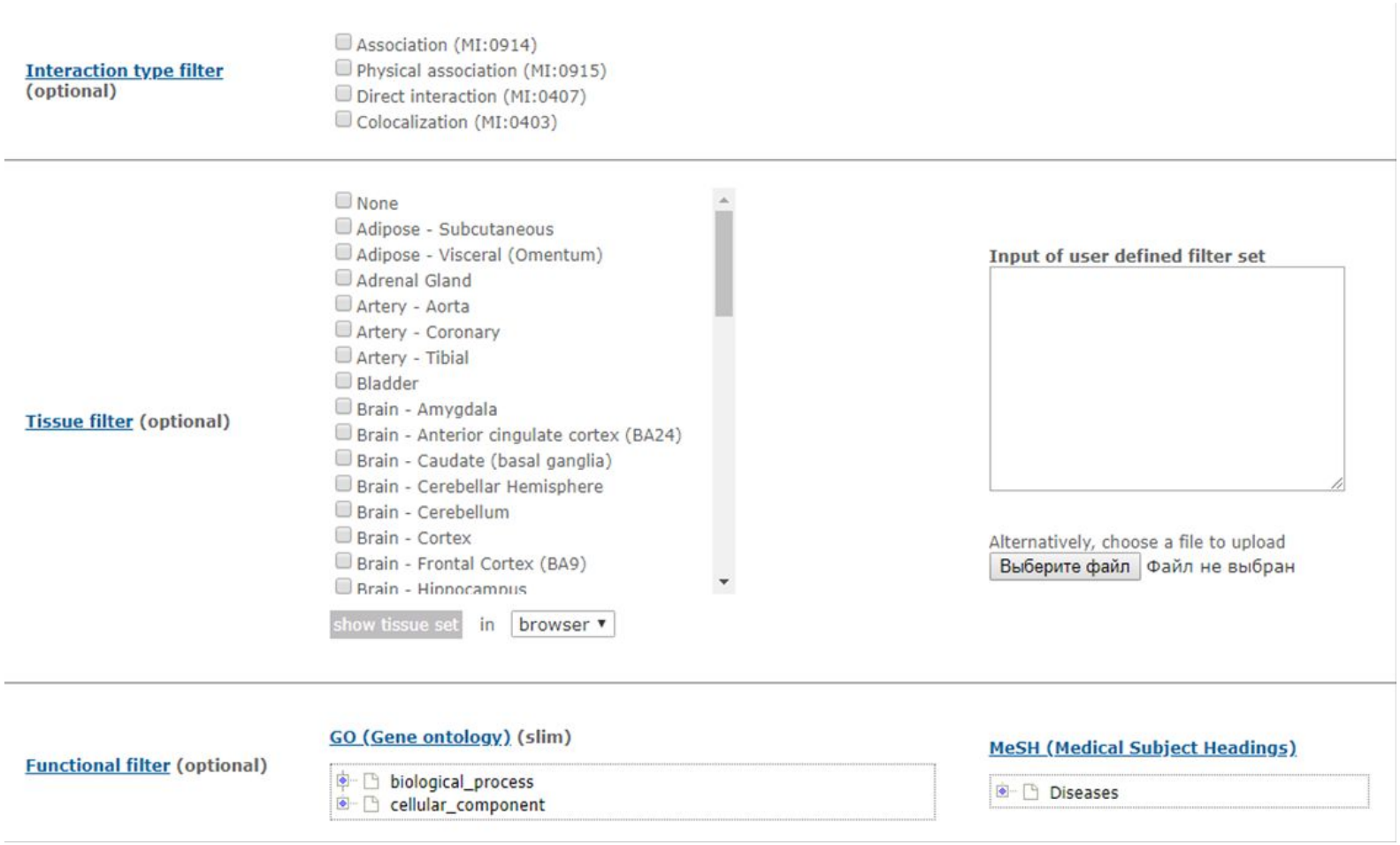
- BIND
- BioGRID
- HPRD
- Lim06

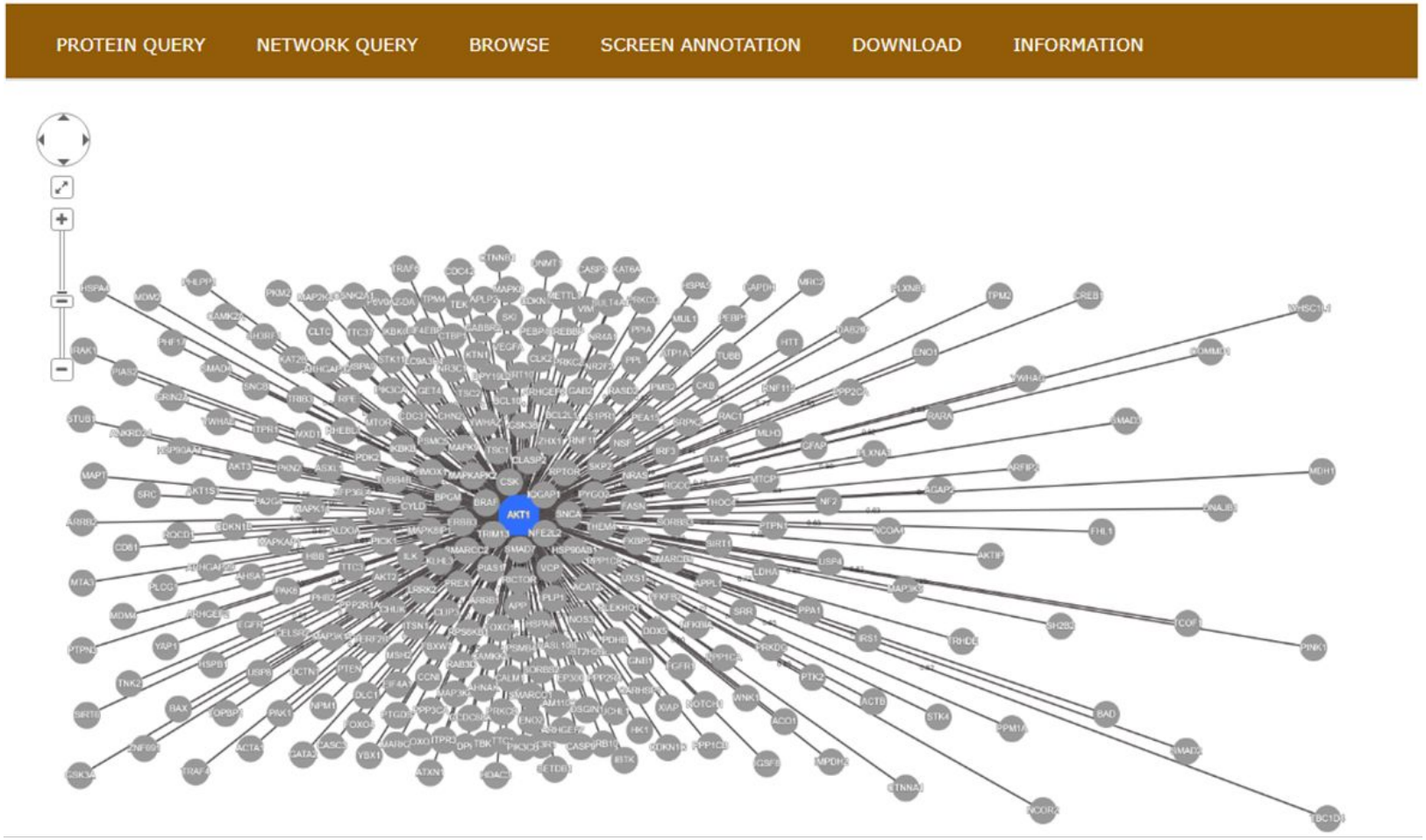
Publications

- 11739372 (Huntingtin is present in the nucleus, interacts with the transcriptional corepressor C-terminal binding protein, and represses transcription.; Kegel KB, Meloni AR, Yi Y, Kim YJ, Doyle E, Cuiffo BG, Sapp E, Wang Y, Qin ZH, Chen JD, Nevins JR, Aronin N, DiFiglia M; 2001)
- 16713569 (A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration.; Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabó G, Rual JF, Fisk CJ, Li N, Smolyar A, Hill DE, Barabási AL, Vidal M, Zoghbi HY; 2006)

Experimental systems

Technique	PSI-MI code	Score
Affinity Capture-Western		0.5
affinity chromatography technology	MI:0004	0.5
in vivo	MI:0493	0.1

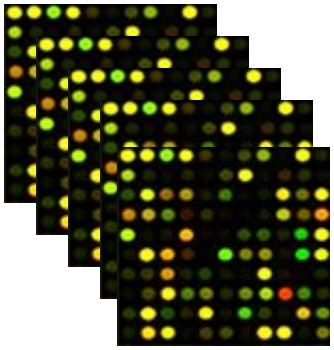

Interaction type filter (optional)
Association (MI:0914)
Physical association (MI:0915)
Direct interaction (MI:0407)
Colocalization (MI:0403)
Tissue filter (optional)
None
Adipose - Subcutaneous
Adipose - Visceral (Omentum)
Adrenal Gland
Artery - Aorta
Artery - Coronary
Artery - Tibial
Bladder
Brain - Amygdala
Brain - Anterior cingulate cortex (BA24)
Brain - Caudate (basal ganglia)
Brain - Cerebellar Hemisphere
Brain - Cerebellum
Brain - Cortex
Brain - Frontal Cortex (BA9)
Brain - Hippocampus
show tissue set
in
browser
Input of user defined filter set
Alternatively, choose a file to upload
Выберите файл
Файл не выбран
Functional filter (optional)
GO (Gene ontology) (slim)
biological_process
cellular_component
MeSH (Medical Subject Headings)
Diseases


PROTEIN QUERY
NETWORK QUERY
BROWSE
SCREEN ANNOTATION
DOWNLOAD
INFORMATION
AKT1

Базы данных по экспрессии генов

Название базы	URL
Human Protein Atlas	https://www.proteinatlas.org/
Human Proteome Map	http://www.humanproteomemap.org/
Genotype-Tissue Expression	https://www.gtexportal.org/home/
Expression Atlas	https://www.ebi.ac.uk/gxa/home
Gene Expression Omnibus	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/
FANTOM5	http://fantom.gsc.riken.jp/5/

Сети ко-экспрессии



Разные условия, разные эксперименты

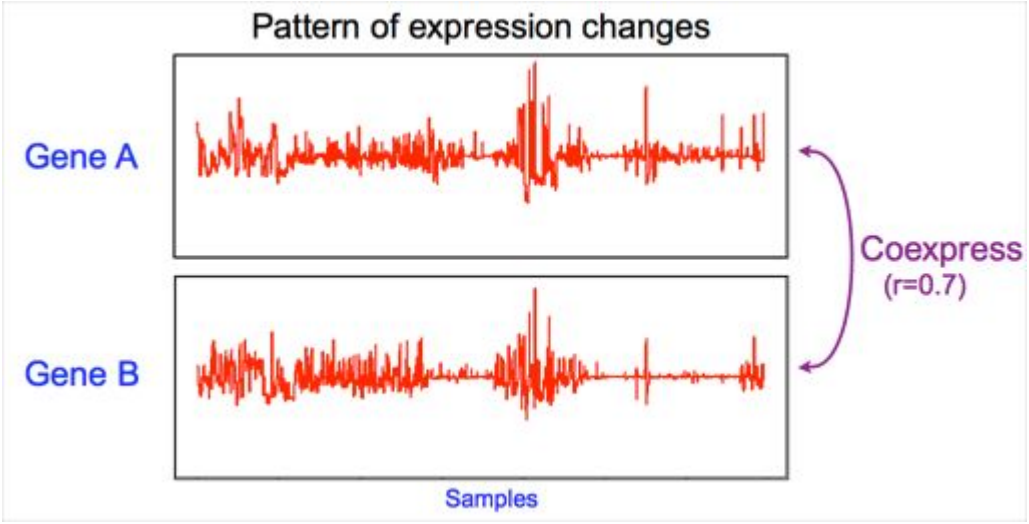
Для каждой пары генов

Коэффициент корреляции Пирсона

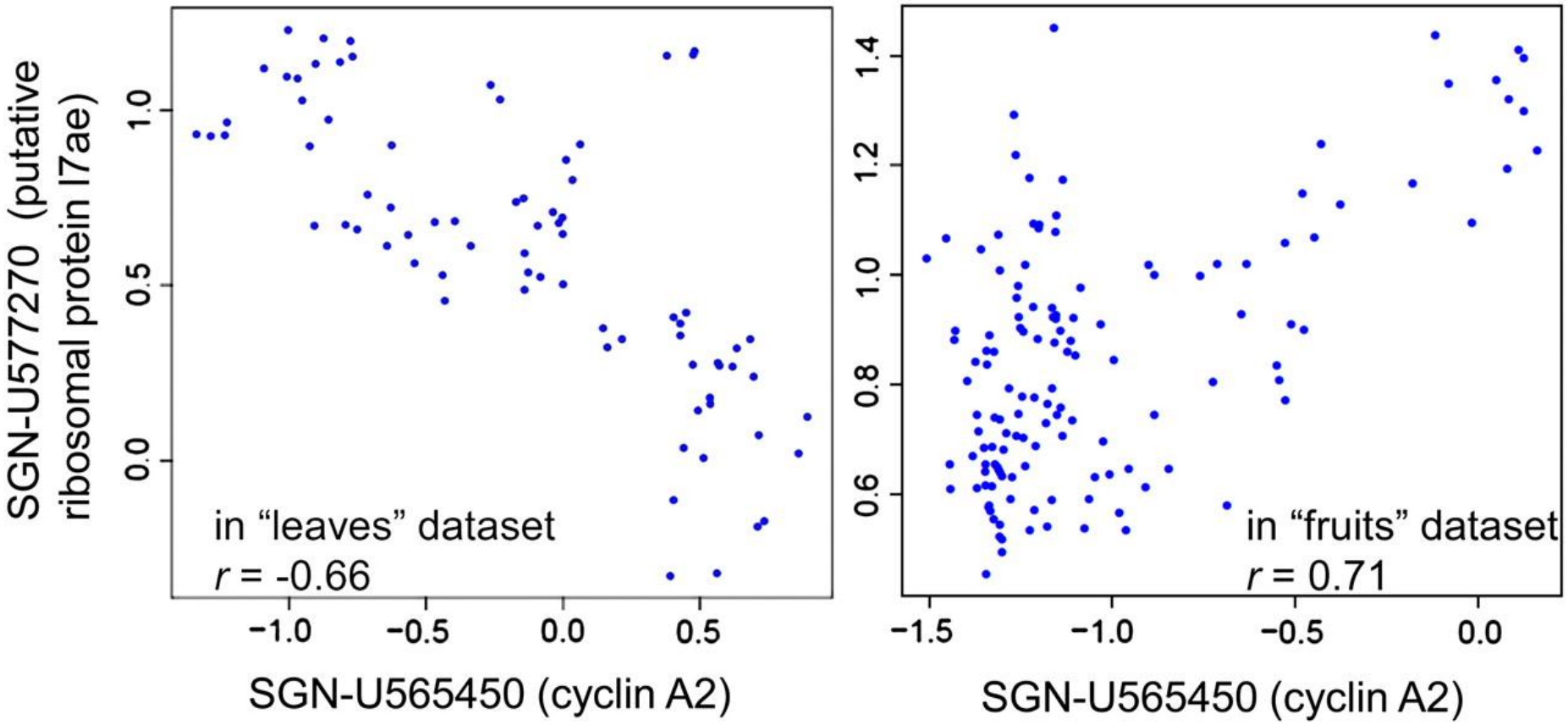
Ранговый коэффициент корреляции Спирмена

Евклидово расстояние

……

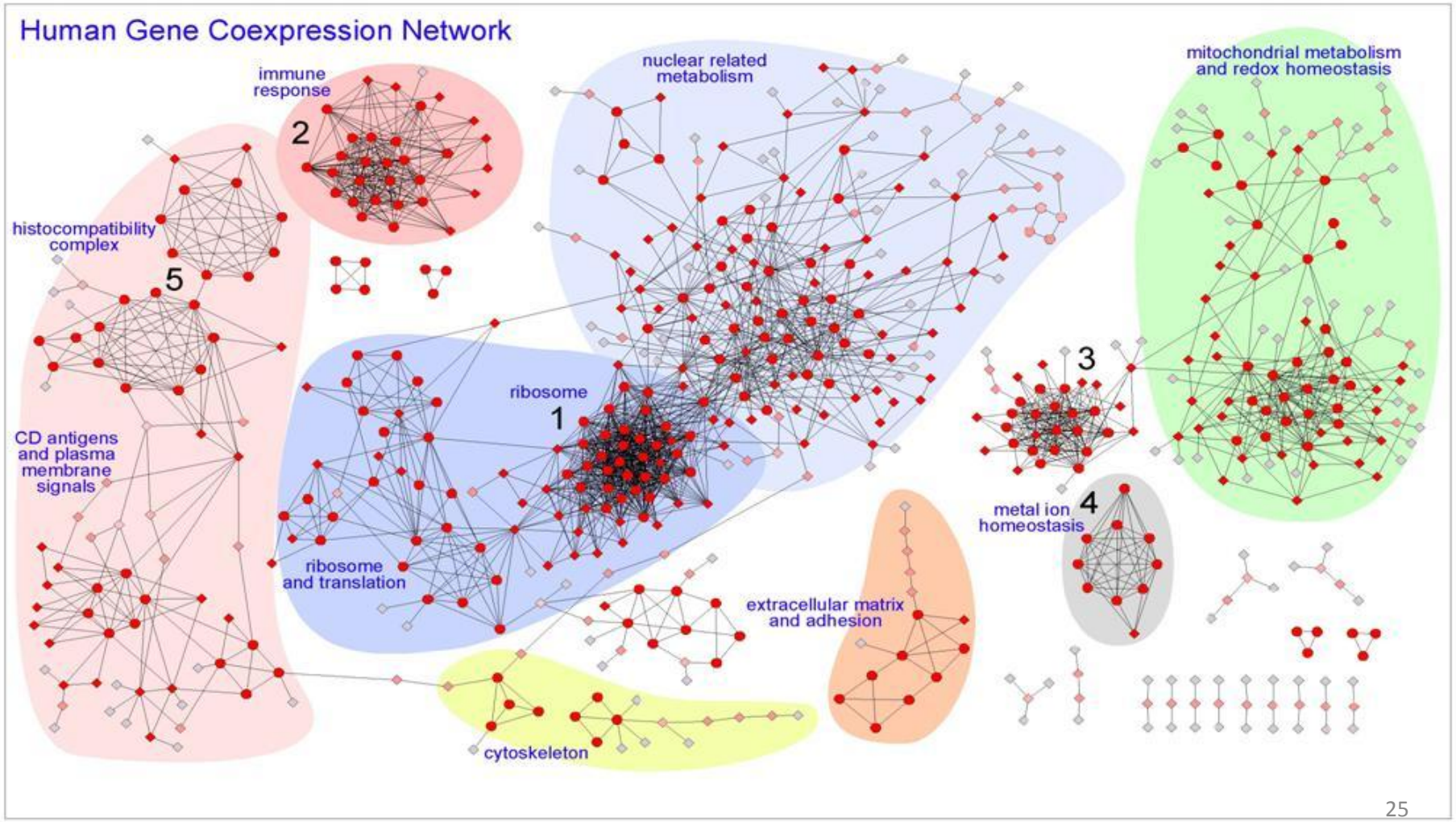


An example of differentially coexpressed genes



Сети ко-экспрессии

Определяется порог коэффициента корреляции r. Если r выше порога, то два гена соединяются ребром, если ниже, то не соединяются.



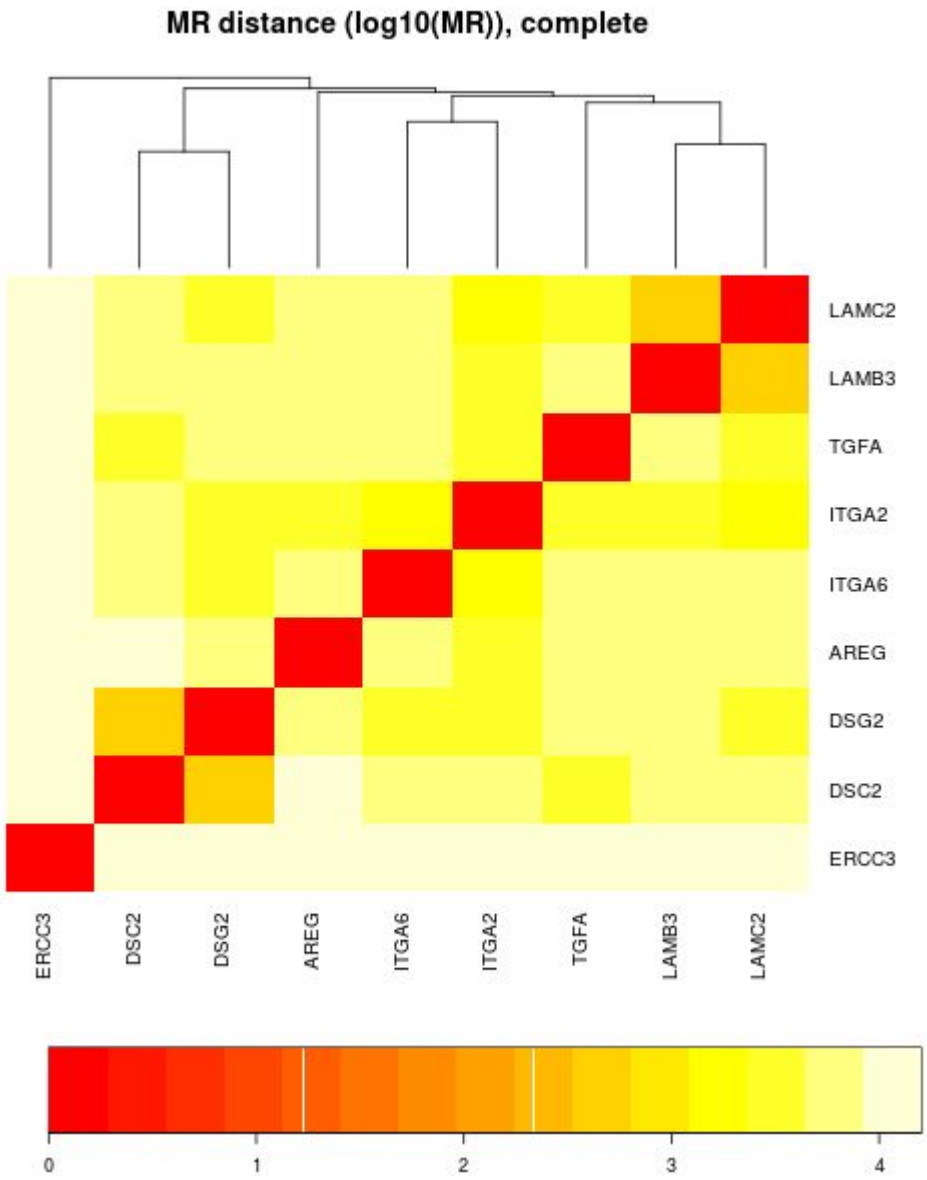
COXPRESdb

COXPRESdb ver. 7.2
COXPRESdb
provides co-regulated gene relationships to estimate gene functions.
All words
Search
Search
• GeneTable
• EdgeAnnotation
• CoExSearch
• etc.
Draw
• NetworkDrawer
• HCluster
• CoexViewer
• etc.
Browse
Bulk download

Результаты поиска для гена ADRB1 в COXPRESdb

	Gene	Supportability*	Hsa MR* for ADRB1	Link	Hsa2 MR* for ADRB1 [list] ☆	Hsa3 MR* for ADRB1 [list] ☆	Mmu MR* for Adrb1 [list] ☆☆☆	Mmu2 MR* for Adrb1 [list] ☆☆☆	Rno MR* for Adrb1 [list] ☆	Cfa MR* for ADRB1 [list] ☆	Dme MR* for Octbeta2R [list] ☆	Dme2 MR* for Octbeta2R [list] ☆
0	ADRB1		0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	ADRA1D	☆	18.4		271.1	4134.9		42.6	2997.6			
2	ZSCAN5A		47.4		7748.3	4546.8						
3	KIAA1211L		73.2		378.5	624.5				1266.3		
4	GRIN2D	☆	81.0		339.5	5022.5	11901.3	2471.9	607.4	1473.2	358.2	742.8
5	EFNA2		81.3		306.4	5926.4	16344.9	11695.0	1868.6			
6	HOXC12	☆	81.7		516.4					1944.6		
7	KIAA1967	☆	85.9		13693.2	16841.9	9702.4	7549.5	5125.2	6873.7		
8	ITGA8	☆	88.0		5940.2	13647.7	489.4	3827.6	2929.6	4756.6		
9	PCDHGC5		97.5		6671.2	7884.5		137.3				
10	VASH1		107.3		3521.3	10056.7	5390.8	4439.5	4062.5	5850.2		
11	RQCD1	☆	109.2		18252.6	10456.4	18500.3	17856.6	10576.7	14196.2	9969.0	11098.2
12	LOC401463		113.1									
13	KIAA0494	☆☆	134.3		18784.2	12639.4	8798.7	13496.7	5730.7	11533.9		
14	VSX1		139.4		903.4		12736.0			2094.8		
15	SRSF8		142.5		14645.0	10512.4						
16	TCEB3C		146.8		686.4							
17	OBSL1	☆	165.9		878.7	14310.6	12861.4	3982.0	706.0	1082.0		
18	SNHG10		166.5			15033.5						
19	SYNGAP1		169.5		3108.0	18340.0		899.2	570.3			

Кластерный анализ в COXPRESdb



Сети на основе интеграции информации

Сигнальные сети построены на основе интеграции данных о белок-белковых взаимодействиях, регуляции транскрипции генов, вторичных мессенджерах и др.

Эти данные максимально приближены к реальным событиям в клетке.

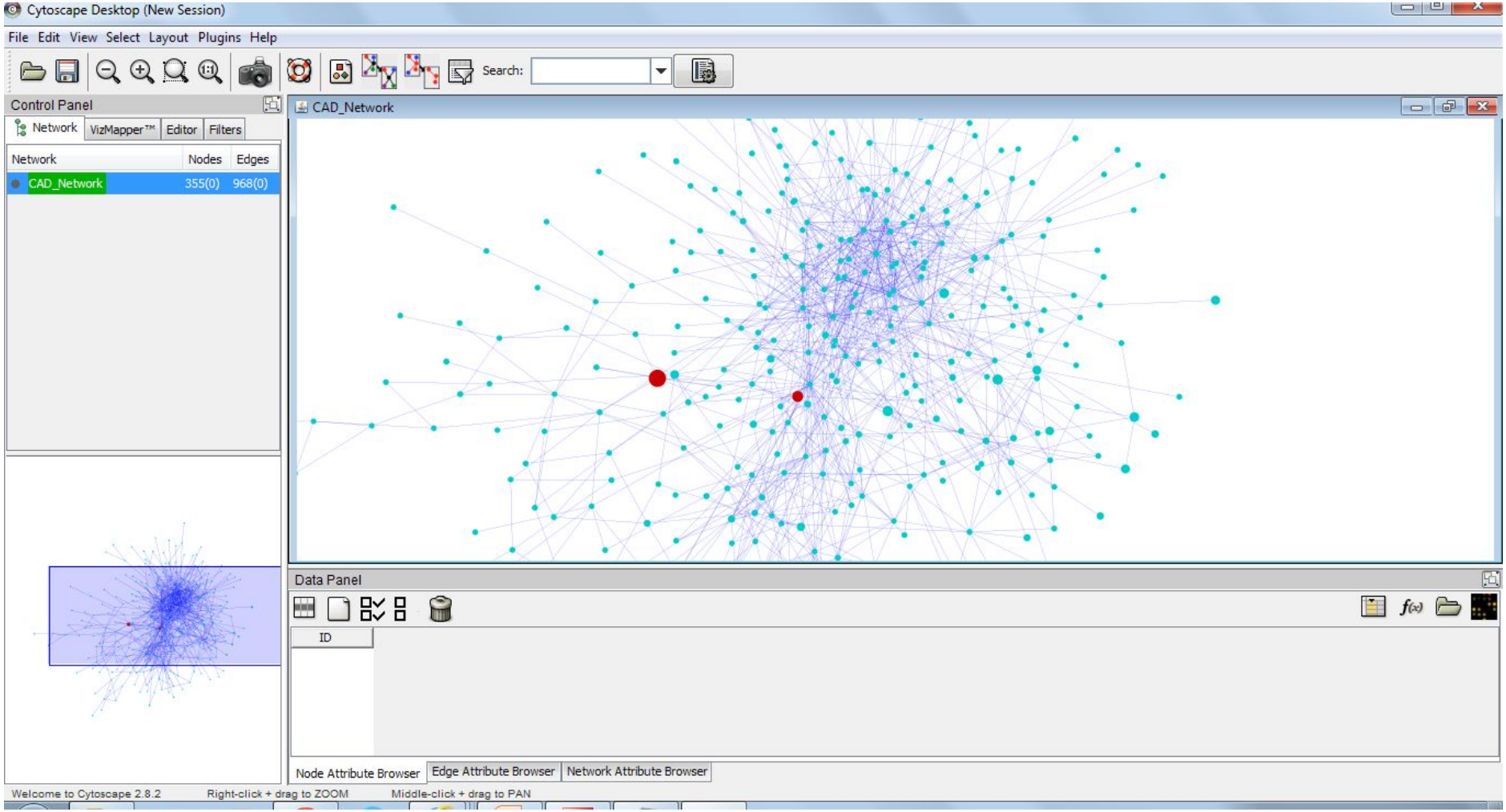
Другой пример интеграции данных: сеть, построенная Ghiassian SD с соавторами (Ghiassian SD et al., 2015). Построена путем интеграции следующих данных:

1) Белок-белковые взаимодействия;
2) Взаимодействия белок-ДНК;
3) Непрямые взаимодействия между ферментами метаболических путей (наличие общего метаболита).

Примеры средств для визуализации и анализа сетей

Название инструмента	URL
BiologicalNetworks	http://biologicalnetworks.net
CellDesigner	http://www.celldesigner.org
Cell Illustrator	http://www.cellillustrator.com
Cytoscape	http://www.cytoscape.org
Pathway Tools	http://bioinformatics.ai.sri.com/ptools
PathVisio	https://www.pathvisio.org/
VisANT	http://visant.bu.edu

Cytoscape (http://www.cytoscape.org/)



Cytoscape

Платформа с открытым исходным кодом для визуализации и анализа биологических сетей.

Возможность использования дополнительных данных, таких как функциональная аннотация, информация об уровне экспрессии генов.

Дополнительные функции доступны в виде плагинов, которые могут менять дизайн сетей, обеспечивать поддержку дополнительных файловых форматов и связь с разными базами данных.

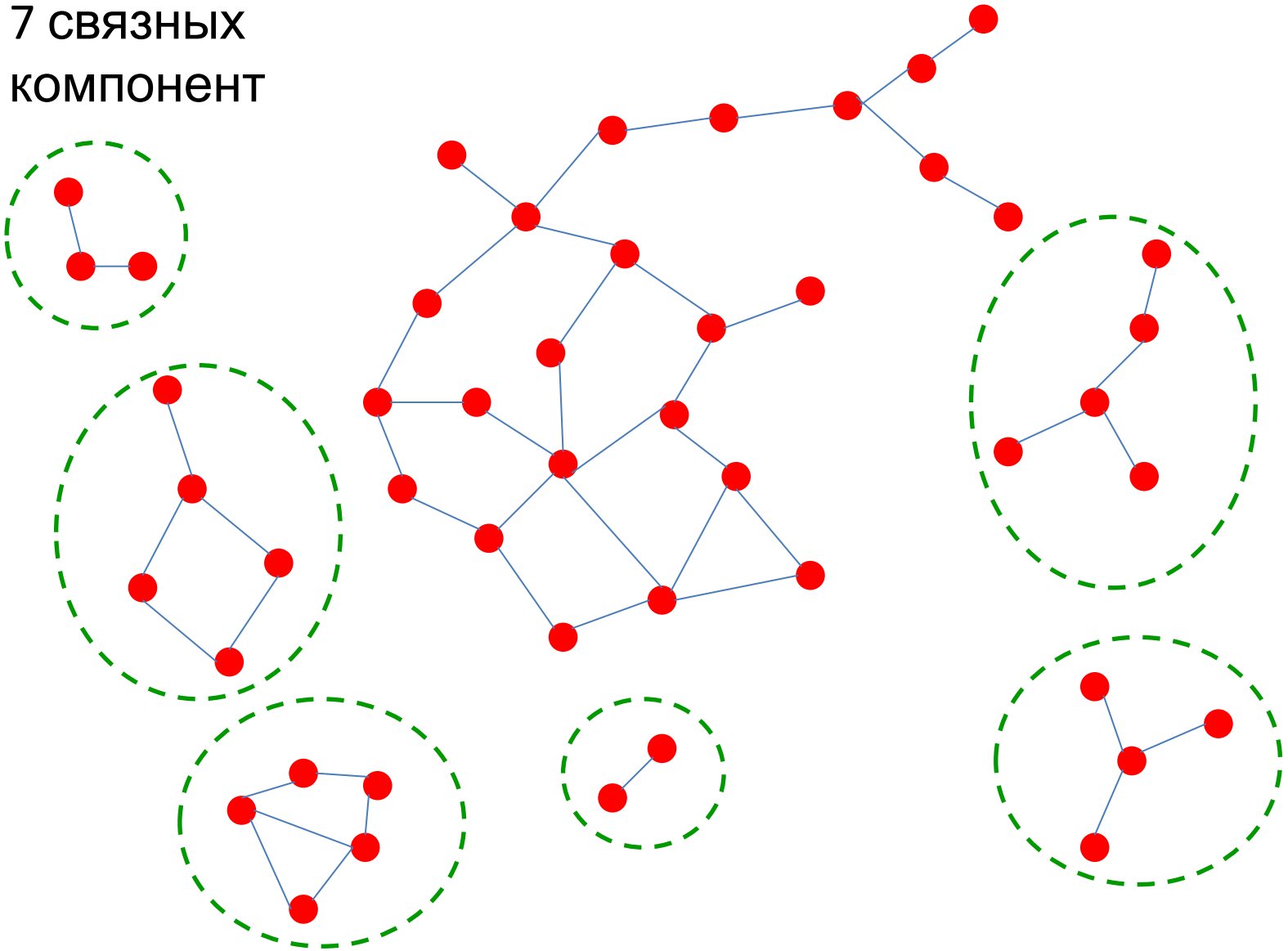
Плагины могут быть написаны любым пользователем на основе Java.

В настоящее время написано большое количество плагинов, доступных через http://apps.cytoscape.org/.

Анализ топологии сетей

Связные компоненты

7 связных компонент



Путь в сети (графе)

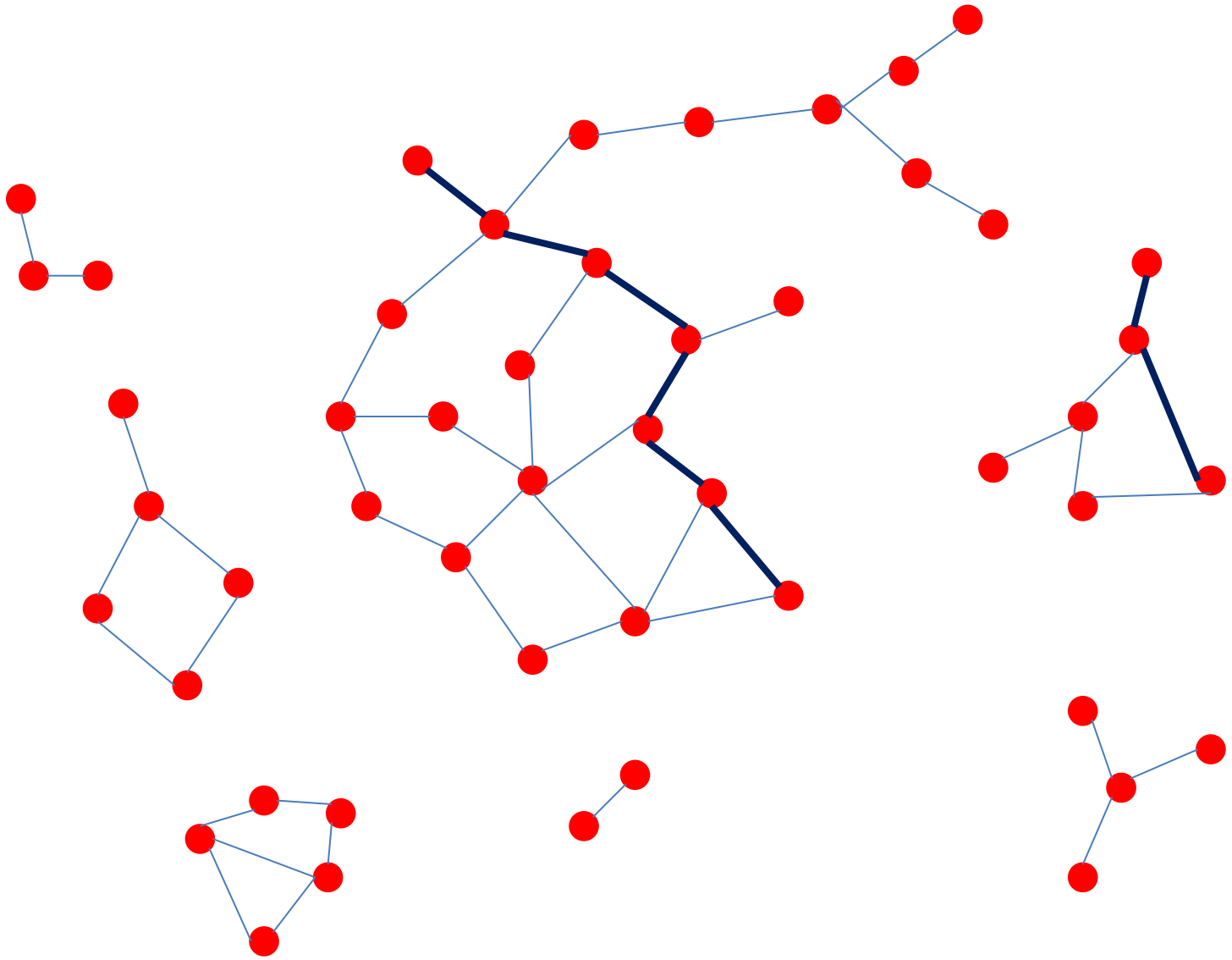
Путь – это последовательность вершин {x1, x2, …, xn} такая, что (x1, x2), (x2,x3), …, (xn-1, xn) являются ребрами графа.

В направленном графе путь может быть проложен только по направлению ребер.

Кратчайший путь – путь с минимальной последовательностью вершин {x1, x2, …, xn} из всех возможных путей.

Закрытый путь xn=x1 в графе называется циклом.

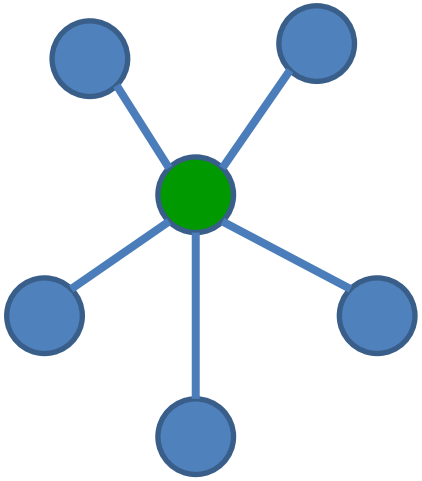
Кратчайший путь между вершинами



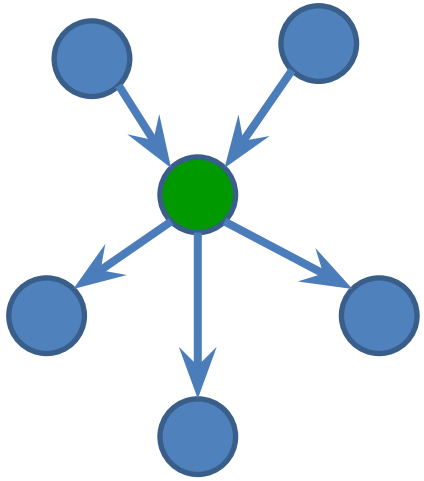
Характеристики сети – степень вершины

Степень вершины (k) – число взаимодействий с другими вершинами.

Для направленных сетей нужно считать отдельно число входящих ребер (k_{in}) и исходящих ребер (k_{out})



K=5



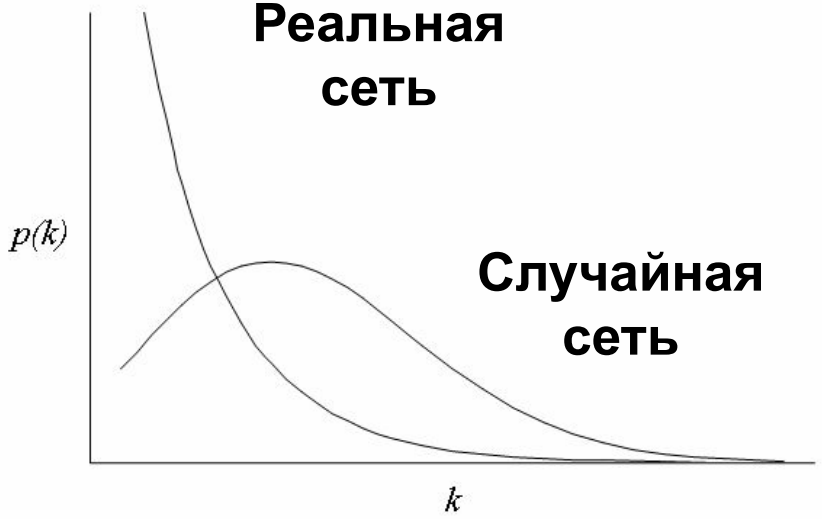
K_{in}=2; k_{out}=3

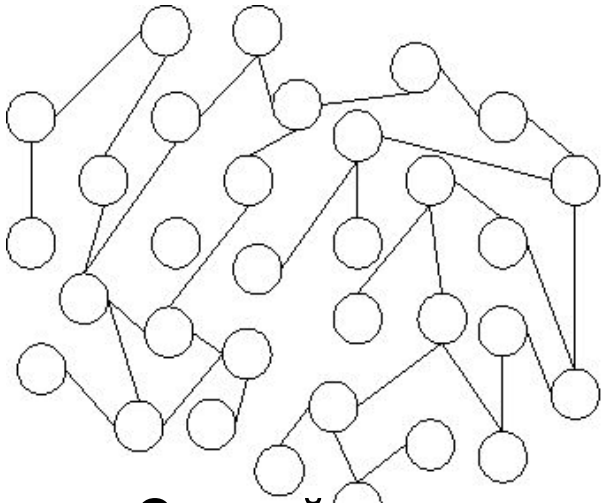
Распределение степени

Распределение имеет вид степенной зависимости $P(k) \sim k^{-\gamma}$

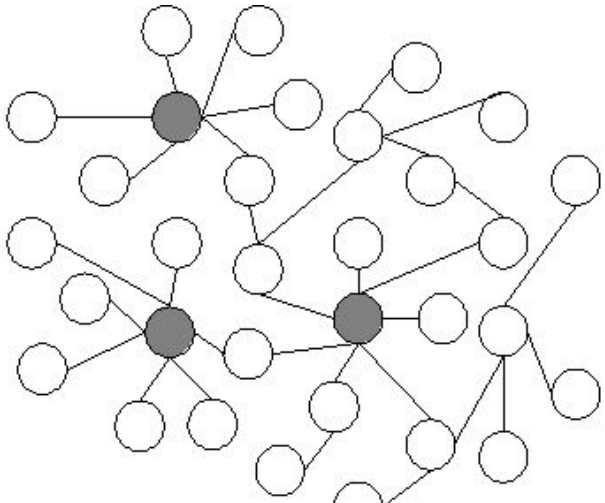
Большинство вершин сети имеет небольшое число взаимодействий.

Лишь незначительное количество вершин сети имеет большое число взаимодействий.





Случайная сеть



Реальная сеть

Свойства белков-«хабов»

- Белки с большим числом взаимодействий называются белками- «хабами».
- Многие «хабы» являются наиболее важными, ключевыми белками в клетке.
- Нарушение их функций может быть фатальным для клетки.
- Лекарственные вещества, связанные с противоопухолевой терапией, ингибируют «хабы», вызывая гибель опухолевых клеток. Поскольку ингибируют «хабы» в других тканях и органах, то очень токсичны.
- Мутации в генах, кодирующих белки-«хабы», могут приводить к канцерогенезу.

Свойства белков-«хабов»

- Белки-«хабы» чаще всего не взаимодействуют непосредственно друг с другом
- Белки-«хабы» более консервативны у разных видов, по сравнению с другими белками.
- Белки- «хабы» не эквивалентны между собой. «Хаб» имеющий 20 входящий ребер и одно исходящие отличается от «хаба», имеющего 1 входящее ребро и 20 исходящий, не смотря на то, что общее число взаимодействий у них равно.
- Разделяют два вида белков- «хабов»: постоянные «хабы» (party hubs) и временные «хабы» (data hubs). Временные «хабы» имеют непостоянное число взаимодействий. Они могут взаимодействовать с разными белками в зависимости от условий.

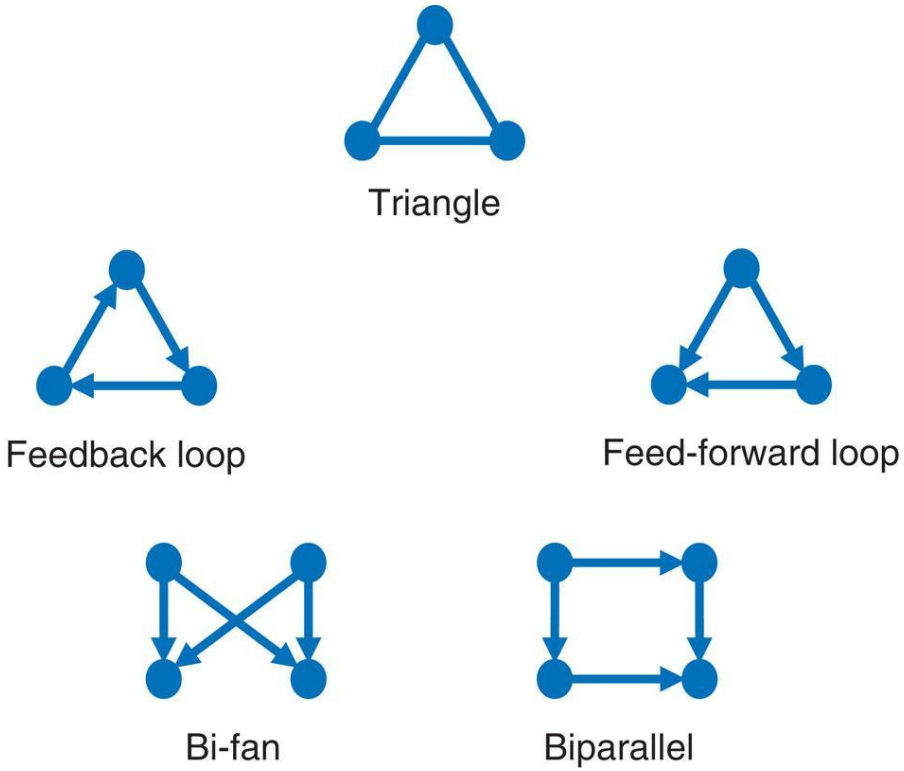
Мотивы и графлеты

Мотивами называются цепочки или контуры из 3-6 вершин в направленной сети (например в сигнальной сети), которые встречаются гораздо чаще, чем в случайной сети.

Графлеты – аналог мотивов в ненаправленной сети (например в сети ББВ).

Пример мотива – обратная связь в сигнальной сети (feedback loop).

Пример графлета – комплекс из трех белков в сети ББВ (Triangle)

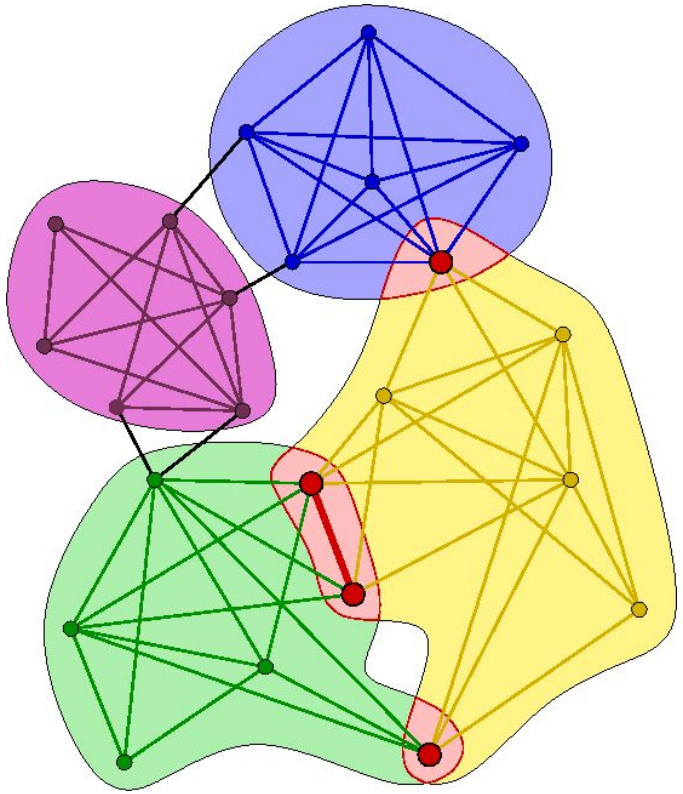


Модули в биологических сетях

Структура биологических сетей неоднородна.

Сети содержат модули, состоящие из вершин, которые имею большее число связей друг с другом, чем с остальными вершинами сети.

Модули состоят из белков (генов), которые выполняют общую клеточную функцию - часть сигнального пути, белковый комплекс, сложная молекулярная машинерия (например комплекс РНК-полимеразы с транскрипционными факторами и другими белками).

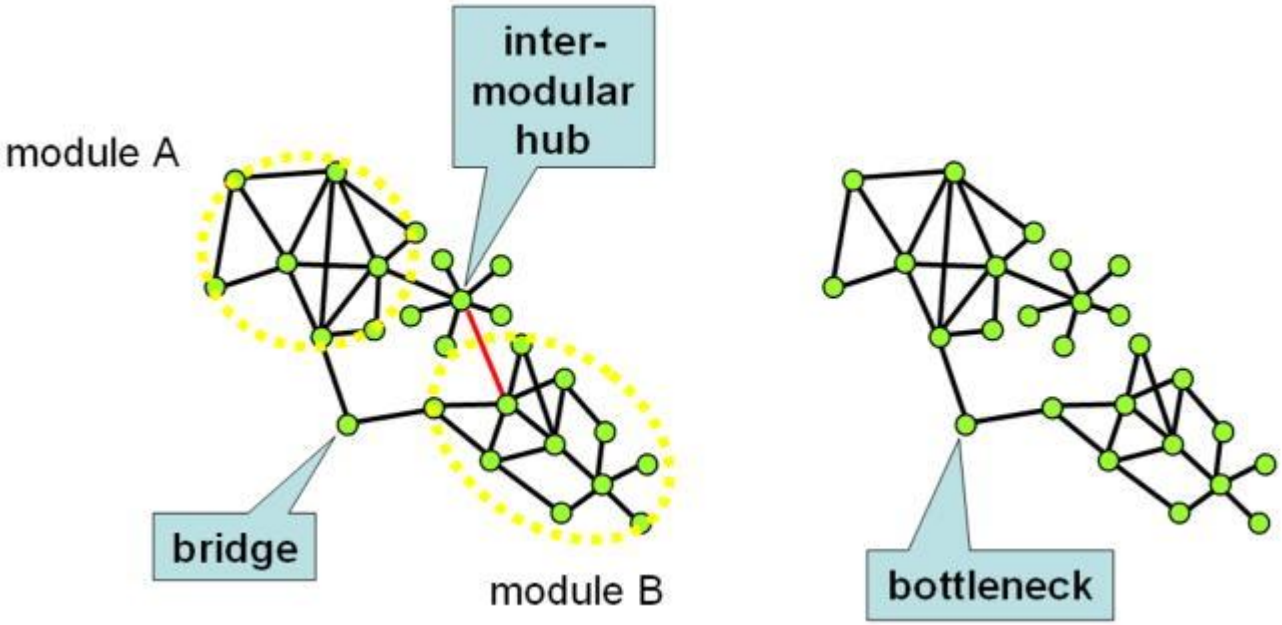


Модули в биологических сетях

Межмодулярные хабы – «хабы», которые соединяют два соседних модуля.

Мосты (bridge) – вершины, которые также соединяют соседние модули, но имеют меньшее число взаимодействий.

«Бутылочное горлышко» (bottleneck) – единственная вершина, которая соединяет два модуля.



Модули в биологических сетях

- Межмодулярные «хабы» представляют собой временные «хабы», для которых количество и состав взаимодействий меняются в зависимости от условий.
- Межмолекулярные «хабы» играют регуляторную роль и их мутации часто приводят к канцерогенезу.
- Ингибирование «бутылочных горлышек» ассоциировано с высокой токсичностью, фатально для клетки. Может использоваться только для противоопухолевой терапии. «Бутылочные горлышки» являются предпочтительной мишенью микроРНК.
- Модули часто перекрываются. Белок может входить в несколько модулей и выполнять несколько разных клеточных функций.
- Изменение в перекрытии модулей – основной механизм адаптации сложных систем.

Предсказание маркеров заболеваний

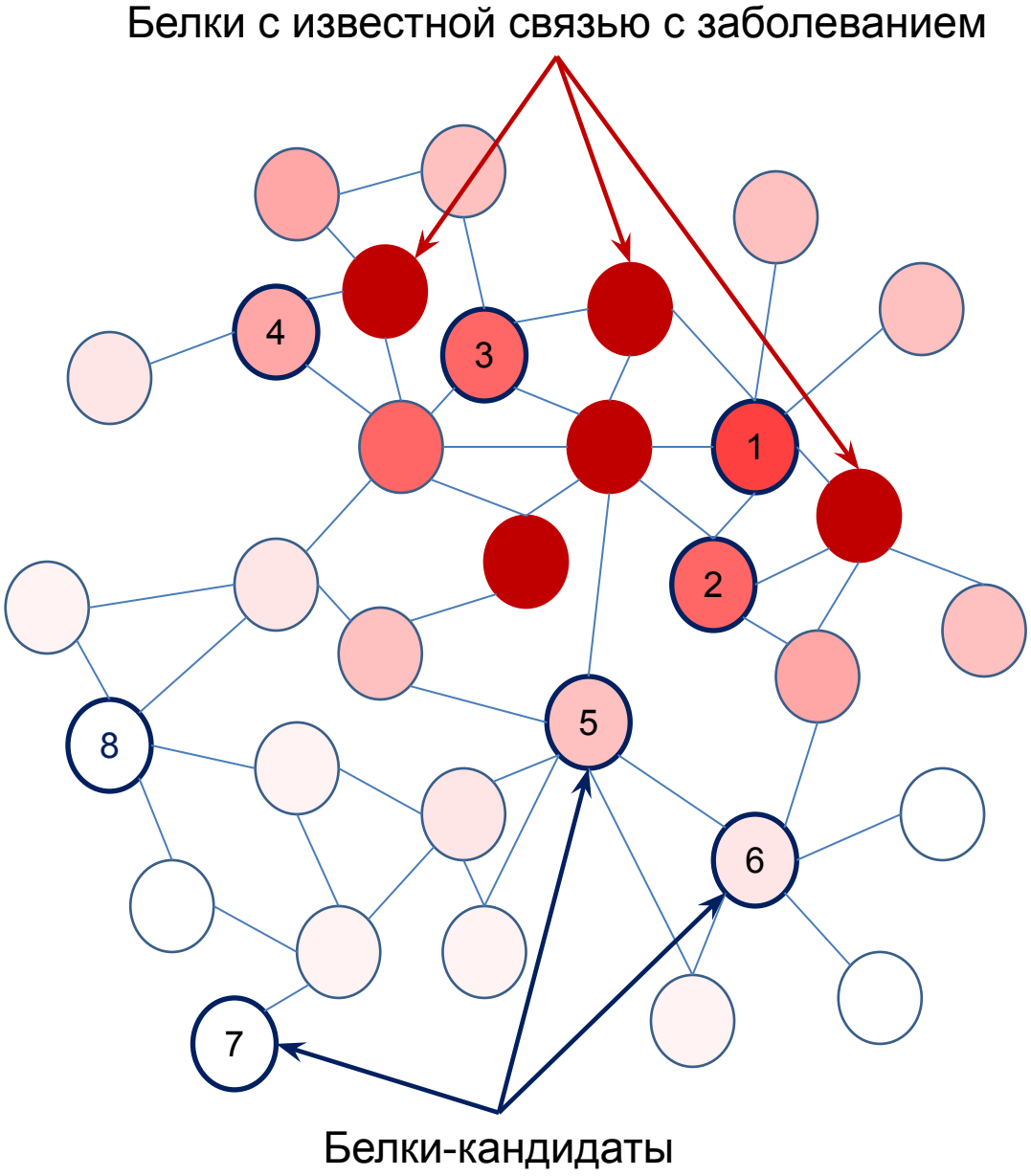
Белки (гены), связанные с определенным заболеванием, обладают тенденцией формировать один или несколько перекрывающихся модулей в сети.

Этот факт используется для предсказания новых белков, ассоциированных с заболеванием, по их расположению в сети.

Если белок находится в модуле, обогащенным белками, для которых известна связь с заболеванием, то он также может быть связан с заболеванием.

Чем с большим числом таких белков он взаимодействует (напрямую или через одного/несколько соседей в сети), тем вероятнее связь с заболеванием.

Сеть белок-белковых взаимодействий



Сеть белок-белковых взаимодействий

Белки с известной связью с заболеванием

Белки-кандидаты

Оценка близости белков-кандидатов к белкам с известной связью

Белок 1
Белок 2
Белок 3
Белок 4
Белок 5
Белок 6
Белок 7
Белок 8

Оценка метода

Методы оценки связи белков (генов) с заболеванием

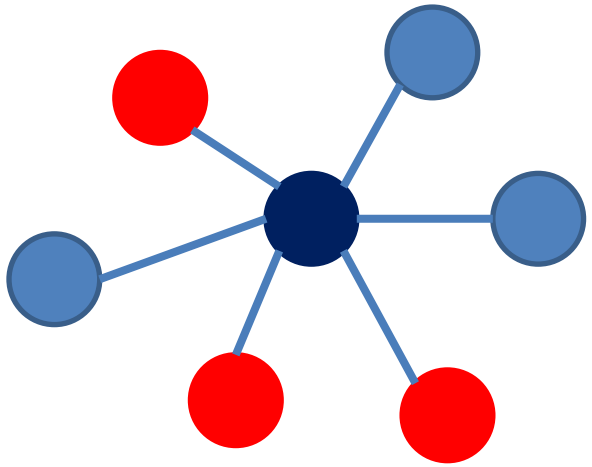
Метод ближайшего соседа

$$Score = \frac{\sum_{k}^{n} d_k}{\sum_{k}^{N} d_k}$$

n – число взаимодействий с белками с известной связью с заболеванием.

N - общее число взаимодействий.

d_k – вес взаимодействия (аффинность или достоверность)



Оценка равна 0,5 при условии, что веса ребер равны 1.

Методы оценки связи белков (генов) с заболеванием

Случайное блуждание с возвратом $p^{t+1} = (1-r)Wp^t + rp^0$

Вычисляется вероятность p_∞ оказаться в вершине k после большого количества итераций, если в начальный момент времени с равной вероятностью стартовать с одной из вершин с известной связью с заболеванием. Существует вероятность возврата в исходную вершину r. **W** – взвешенная матрица смежности сети, каждый элемент которой равен весу соответствующего ребра. Если ребро отсутствует, то элемент равен нулю. Начальные вероятности P^0 отличны от нуля только для вершин с известной связью с заболеванием.

Оценка связи белка (гена) с заболеванием

Широкомасштабные генетические исследования. Оценка корреляции полиморфизма гена с наличием/отсутствием заболевания.

Генетический нокаут. Получают линии мышей, у которых из ДНК «вырезан» тот или иной ген. Тотальный нокаут – ген отсутствует во всех клетках организма. Органоспецифический нокаут – ген отсутствует только в определенном органе.

Генетический нокдаун. Разрушение мРНК при помощи механизмов РНК-интерференции. Используют siРНК.

Низкомолекулярные ингибиторы/активаторы. Например, ингибиторы ферментов или агонисты рецепторов.

Базы данных по связи белков/генов с заболеваниями

Online Mendelian Inheritance in Man	http://www.omim.org/
Genetic Association Database	http://geneticassociationdb.nih.gov/
Mouse Genome Informatics	http://www.informatics.jax.org/
Comparative Toxicogenomics Database	http://ctdbase.org/
DISEASES	http://diseases.jensenlab.org
DisGeNET	http://www.disgenet.org/

DisGeNET

Включает информацию, интегрированную из многих источников, в том числе из литературы. Эту информацию можно представить в виде сети с двумя типами вершин: гены и заболевания.

Результаты поиска для ADRB1

Score отражает достоверность связи между геном и заболеванием.

Наиболее достоверна связь с гипертензией и сердечной недостаточностью.

Disease Name	MeSH Disease Class	UMLS Semantic Type	Score	# Of PMIDs
Hypertension	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.469	31
Heart Failure	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.45	40
Cardiomyopathy, Dilated	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.408	7
Myocardial Reperfusion Injury	Cardiovascular Diseases;Patho...	Pathologic Function	0.4	1
Obesity	Nutritional and Metabolic Dis...	Disease or Syndrome	0.337	14
Cardiovascular Diseases	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.307	6
Myocardial Ischemia	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.303	2
Hyperemia	Cardiovascular Diseases	Pathologic Function	0.303	1
Ventricular Dysfunction	Cardiovascular Diseases	Pathologic Function	0.303	1
Diabetes Mellitus	Nutritional and Metabolic Dis...	Disease or Syndrome	0.3	2
Endomyocardial Fibrosis	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.3	1
Birth Weight	Pathological Conditions, Sign...	Organism Attribute	0.3	1
Stomach Neoplasms	Neoplasms;Digestive System Di...	Neoplastic Process	0.3	1
Myocardial Infarction	Cardiovascular Diseases	Disease or Syndrome	0.111	7
Hypertrophy, Left Ventricular	Cardiovascular Diseases;Patho...	Disease or Syndrome	0.107	7
Anaphylaxis	Immune System Diseases	Pathologic Function	0.1	1
Hyperalgesia	Nervous System Diseases;Patho...	Sign or Symptom	0.1	1
Hyperglycemia	Nutritional and Metabolic Dis...	Disease or Syndrome	0.1	1
Diabetes Mellitus, Type 1	Nutritional and Metabolic Dis...	Disease or Syndrome	0.1	1
Diabetes Mellitus, Experimental	Nutritional and Metabolic Dis...	Experimental Model of Disease	0.1	1

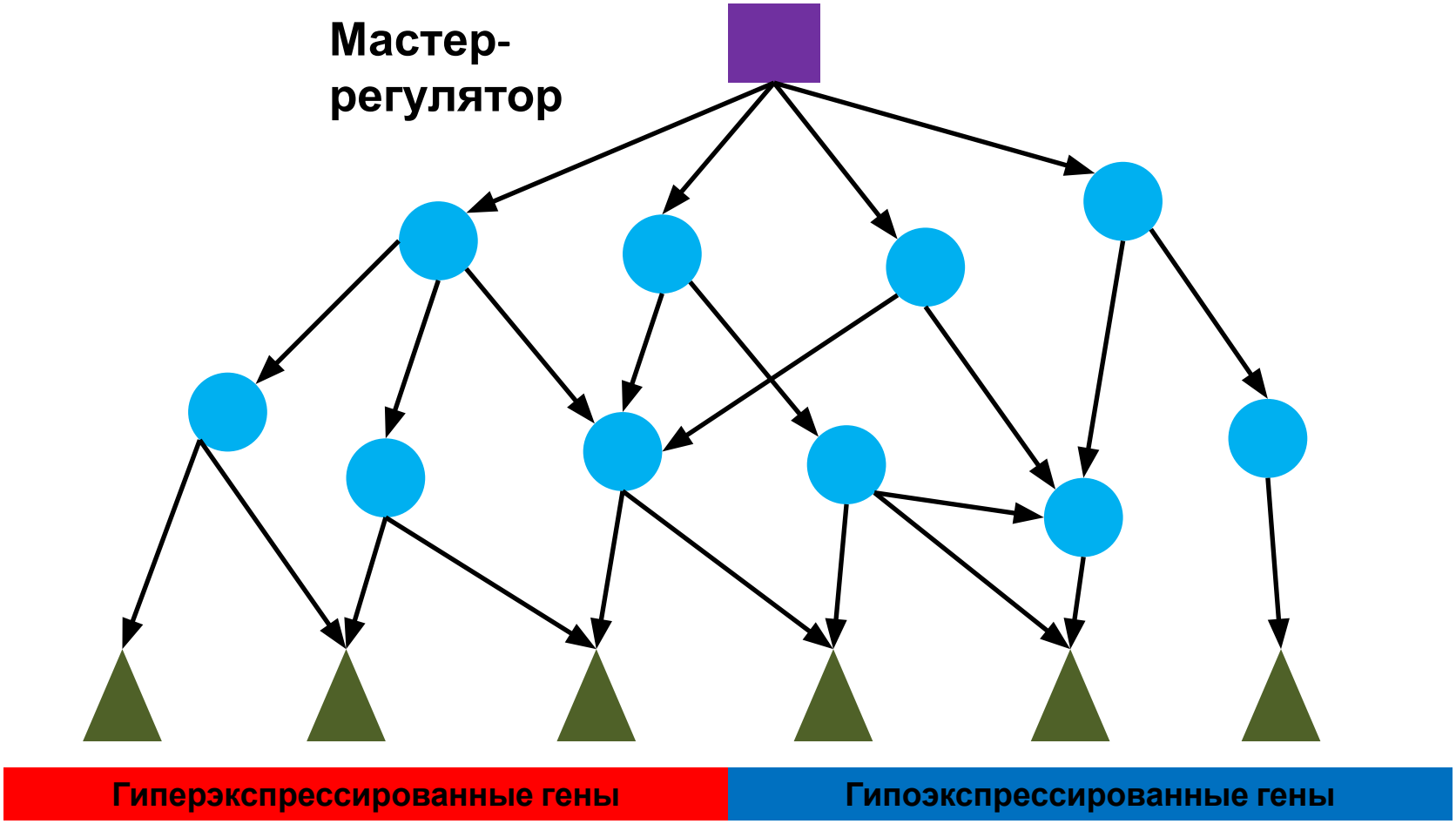
Связь ADRB1 с гипертензией

Указан источник данных. Показаны предложения из Abstarcts PubMed, в которых выделены ключевые слова: ADRB1 и hypertension.

Disease	Score	Disease Name	Original db	Sentence
umls:C0020538	0.469	Hypertension	CTD_human	Antisense inhibition of beta(1)-adrenergic receptor mRNA in a single dose produces a profound and prolonged reduction in high blood pressure in spont...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	CTD_human	Effects of renin-angiotensin blockade on sympathetic reactivity and beta-adrenergic pathway in the spontaneously hypertensive rat.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	RGD	The impact of alpha1-adrenoceptors up-regulation accompanied by the impairment of beta-adrenergic vasodilatation in hypertension.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	In 1112 never-treated essential hypertension patients and 203 normotensive controls, tightly linked SNPs of beta-adrenergic receptors (ADRB1 - Ser49G...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	Our goal was to determine whether the polymorphisms Arg389Gly (rs1801253) and Ser49Gly (rs1801252) of the ADRB1 gene were associated with essential hyperte
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	beta(1)-Adrenergic receptor polymorphism was associated with different blood pressure responses to metoprolol therapy in patients with essential hype...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	This study focused on 3 genetic polymorphisms that have previously been implicated in hypertension: the alpha-adducin (ADD1/Gly460Trp), beta1-adrenor...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	Our data suggest that individuals homozygous for the Arg389 allele of the beta(1)-adrenergic receptor gene are at increased risk to develop hypertens...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	Common genetic variation of beta1- and beta2-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	In 1112 never-treated essential hypertension patients and 203 normotensive controls, tightly linked SNPs of beta-adrenergic receptors (ADRB1 - Ser49G...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	There is evidence to implicate adrenoceptor genes in hypertension, although future studies designed to investigate epistatic and gene-environment int...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	GAD	Genetic factors are relevant and independent determinants of antihypertensive drug effects in a multiracial population.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	LHGDN	Arg389Gly polymorphism of the ADRB1 gene confers higher risk of left ventricular hypertrophy in human essential hypertension.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	As Black Americans have an increased risk of hypertension, we evaluated associations between beta(1)-AR (Arg389Gly) and beta(2)-AR (Arg16Gly, Gln27Gl...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	The first study showed that the Arg389Arg genotype of the ADRB1 gene was associated with risk of hypertension [odds ratio (OR) 1.77, 95% confidence i...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	Various studies suggest an association between beta(1)-adrenoceptor gene polymorphisms (Ser49Gly and Arg389Gly) and cardiovascular disorders, includi...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	Analysis of the association of the functional ADRB1 Arg389Gly variant with obesity and hypertension has given ambiguous results.
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	We attempted replication of the top meta-analysis single nucleotide polymorphisms for these genes in the Global BPgen Consortium (n=34,433) and the W...
umls:C0020538	0.469	Hypertension	BeFree	Association of CYP2D6 and ADRB1 genes with hypotensive and antichronotropic action of betaxolol in patients with arterial hypertension.

«Мастер-регуляторы» в сети

«Мастер-регулятор» – ключевой белок, ответственный за изменение экспрессии генов.



Этапы поиска «мастер-регуляторов»

1. Идентификация дифференциально экспрессирующихся генов (норма-патология, лекарство-растворитель и др.);
2. Поиск экспериментальной информации о транскрипционных факторах, регулирующих транскрипцию этих генов, либо предсказание сайтов связывания методами биоинформатики;
3. Поиск транскрипционных факторов, которые «перепредставлены» в промоторах дифференциально экспрессирующихся генов, по сравнению с генами, транскрипция которых не меняется;
4. Поиск «мастер-регуляторов» в сети на основе различных алгоритмов: расчет путей в сети, алгоритм случайного блуждания с возвратом и др.

Моделирование динамики сетей

Моделирование динамики сетей

Моделирование изменения концентраций субстратов/продуктов реакций во времени.

В сигнальной сети изменение концентраций активных форм киназ или других белков, вторичных мессенджеров, концентраций транскрипционных факторов в ядре и др.

Моделирование динамики дает возможность определения:

- Стационарных состояний (концентрации не меняются)
- Предсказание поведения системы при различных условиях (стимуляция рецепторов, ингибирование белков сигнальных путей, мутации и др.)
- Предсказание перспективных мишеней лекарств и возможных побочных эффектов воздействия на них

Моделирование динамики сетей

- Дифференциальные уравнения
- Логические сети
- Сети Петри
- Клеточный автомат
- Гибридные методы

Дифференциальные уравнения

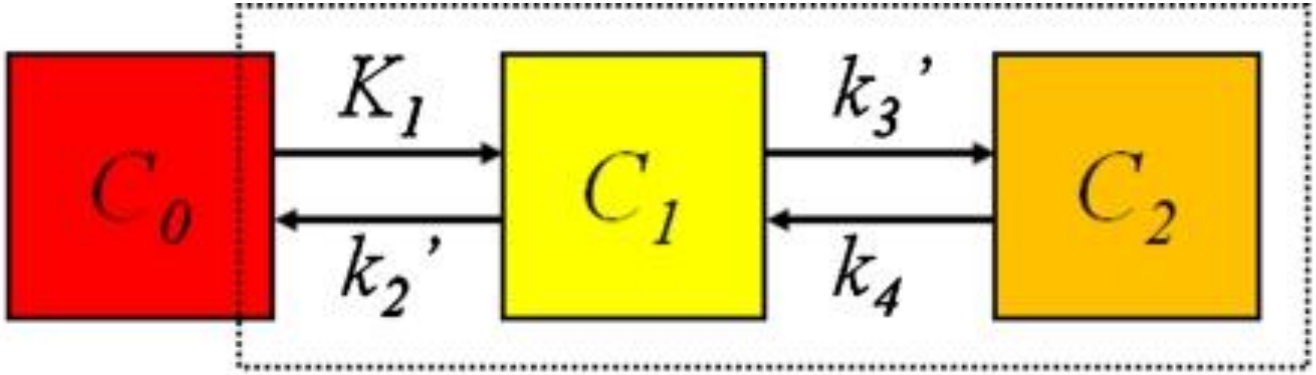
Система дифференциальных уравнений, описывающих изменение концентраций РНК и белков во времени:

$$\frac{dX_i}{dt} = f(x_1, \ldots, x_n)$$

X_i – концентрация i-го белка, РНК или мессенджера

Ограничения:

- Каждое уравнение требует знания одного или нескольких параметров (констант скоростей, констант диссоциации), которые известны для небольших участков сетей.
- Нелинейные уравнения невозможно решить настоящими математическими методами, не прибегая к искусственной подгонке параметров в заданных интервалах.
- Большие наборы дифференциальных уравнений сложно моделировать и анализировать.



$$\frac{dC_1(t)}{dt} = K_1 C_0(t) - \left(k_2' + k_3'\right) C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

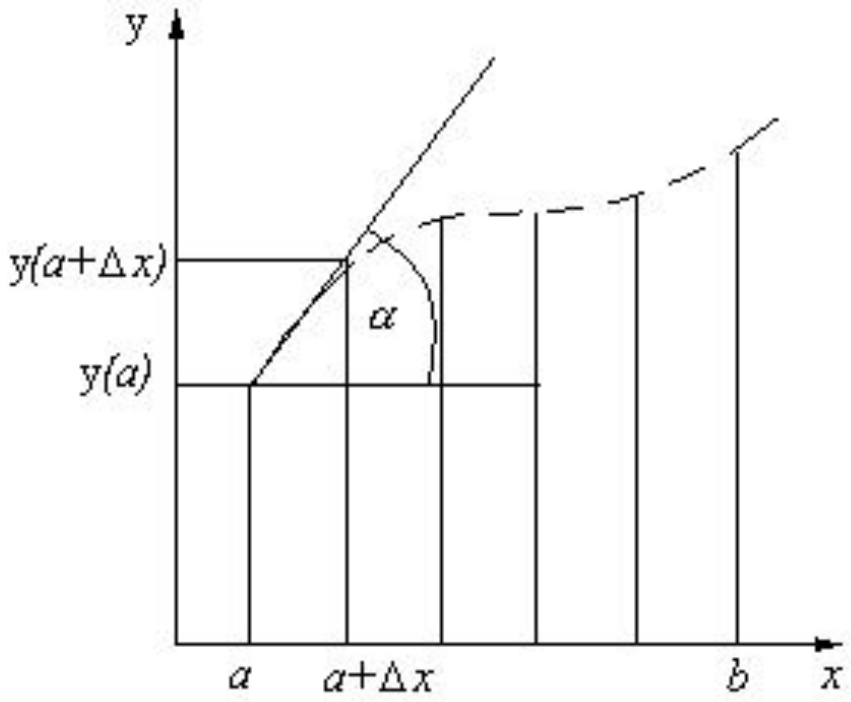
$$\frac{dC_2(t)}{dt} = k_3' C_1(t) - k_4 C_2(t)$$

Численные методы решения. Метод Эйлера

$$\frac{dy}{dx} = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dx} \approx \frac{y(x+\Delta x) - y(x)}{\Delta x} = f(y)$$

$$y(x+\Delta x) \approx y(x) + f(y)\Delta x$$



Начальное состояние:

$$x_0 = a$$

$$y_0 = y(a)$$

Логические сети

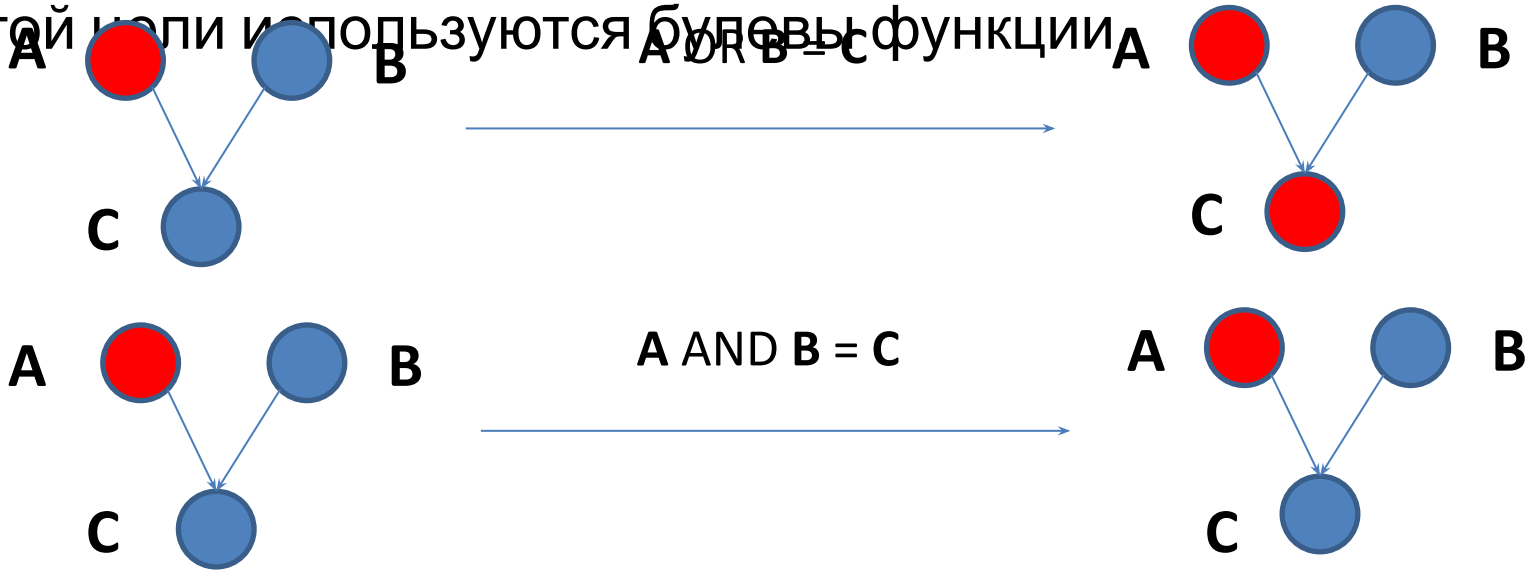
Простейший вариант – булевы сети

Каждая молекула (ген или белок) активна (1) или неактивна (0).

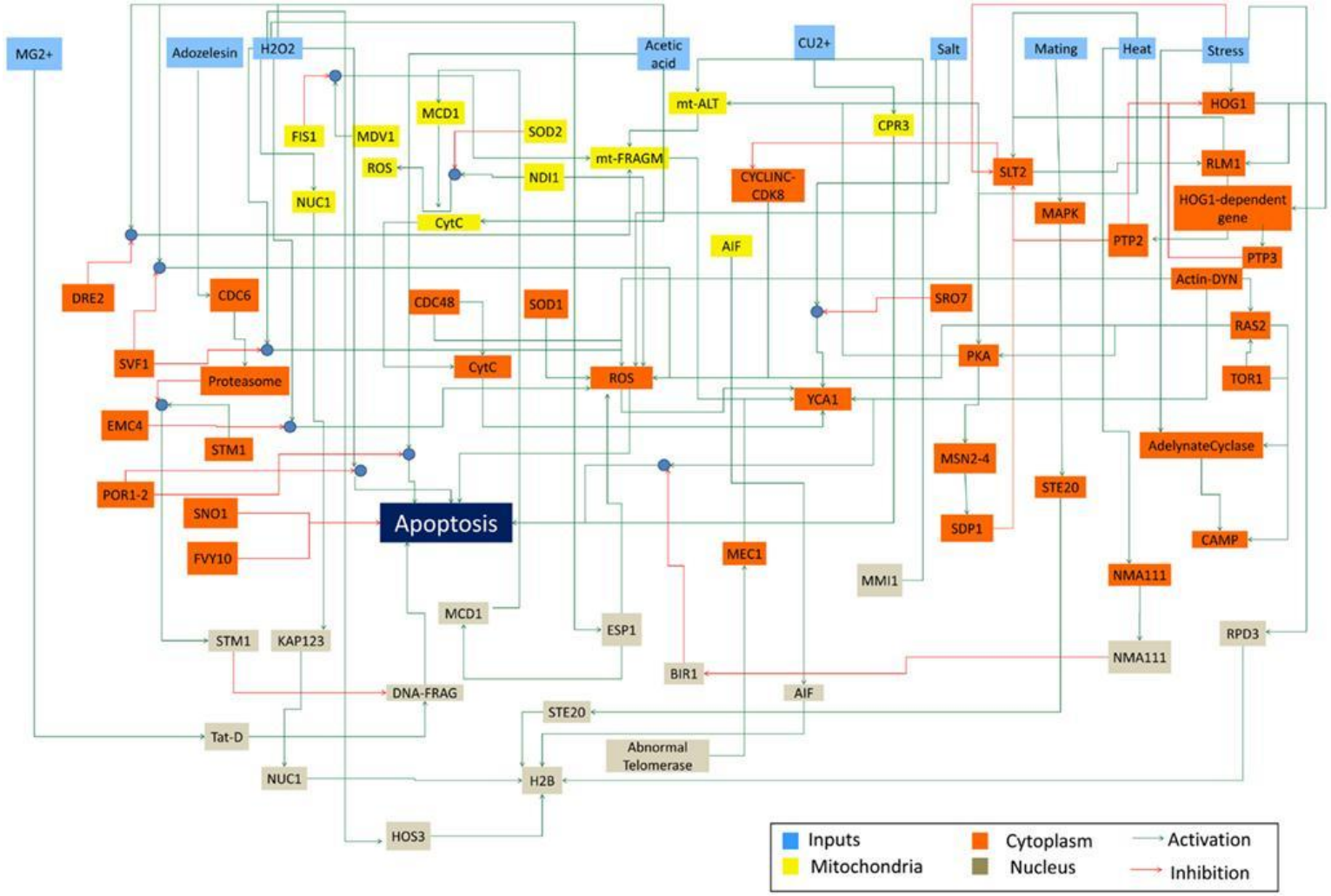
Состояние системы – состояние активности каждой из молекул в сети.

Состояние молекулы определяется как функция состояний действующих на неё молекул на предыдущем шаге моделирования.

Для этой цели используются булевы функции



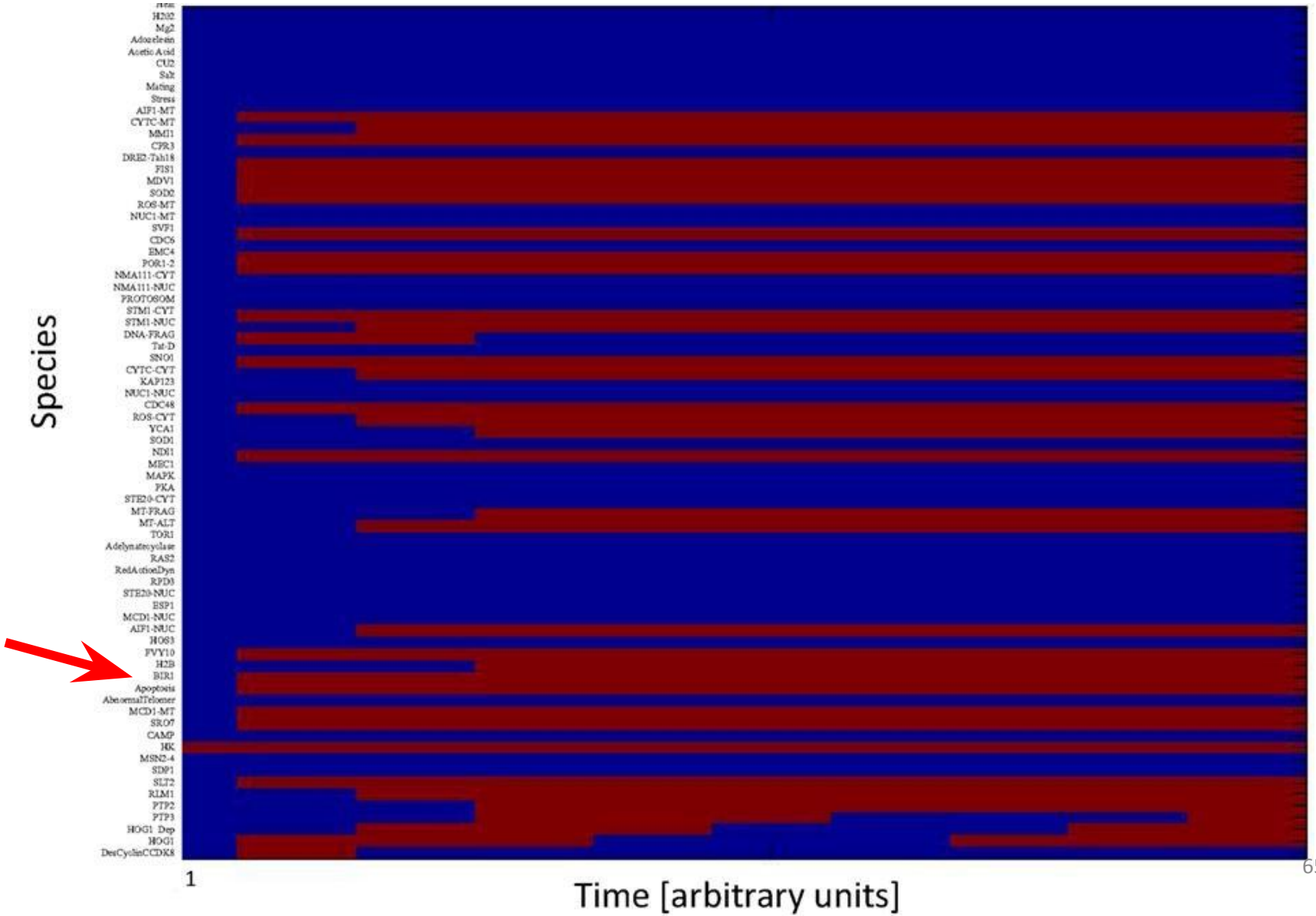
Модель апоптоза у дрожжей
Сеть регуляции апоптоза



17	=AceticAcid	Input
18	=Adozelesin	Input
19	=CU2	Input
20	$=H_2O_2$	Input
21	=Mating	Input
22	=MG2	Input
23	=Salt	Input
24	=Heat	Input
25	=Stress	Input
26	!SOD2 + NDI1 = ROS-MT	
27	AceticAcid = CytC-MT	
28	CDC48 = CytC-CYT	
29	CytC-CYT = YCA1	
30	CytC-MT = CytC-CYT	
31	MCD1-MT = CytC-MT	
32	MEC1 = YCA1	
33	MT-Frag = MT-ALT	
34	!FYV10 = Apoptosis	
35	2 CDC48 = ROS-CYT	
36	CU2 + CPR3 = Apoptosis	
37	DNA-Frag = Apoptosis	
38	ESP1 = ROS-CYT	
39	MT-Frag = YCA1	
40	NMA111-CYT = NMA111-NUC	
41	NUC1-MT = KAP123	
42	RAS2 = AdenylateCyclase	
43	RAS2 = ROS-CYT	
44	RedActinDyn = ROS-CYT	
45	RedActinDyn = YCA1	
46	ROS-CYT = Apoptosis	
47	ROS-CYT = YCA1	
48	Salt = ROS-CYT	
49	SOD1 = ROS-CYT	

Для каждого белка записываются булевы функции Плюсом обозначено логическое «И».

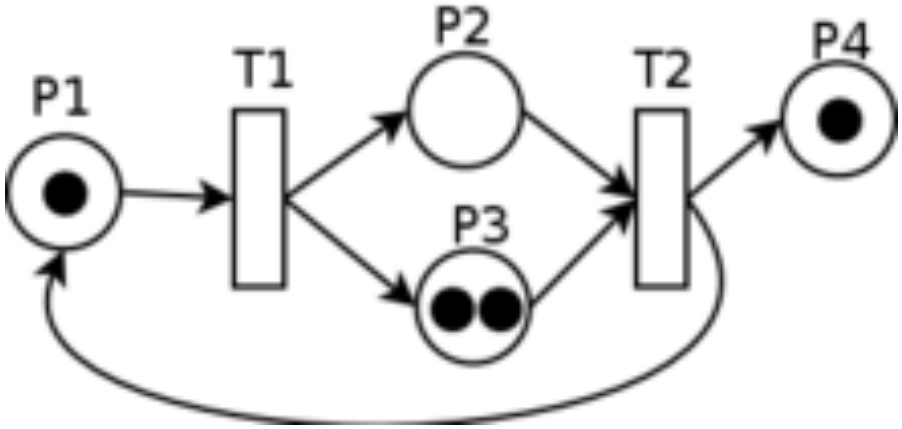
Различные внешние воздействия приводят к индукции апоптоза



Сети Петри

Впервые описаны Карлом Петри в 1962 году.

Сеть Петри – это граф с двумя типами вершин и ребрами, которые их соединяют.



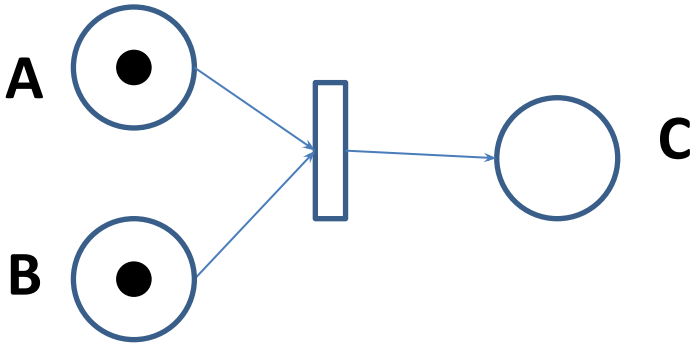
P1, P2, P3, P4 – позиции
T1, T2 - переходы

В позициях могут размещаться метки (маркеры), способные перемещаться по сети.

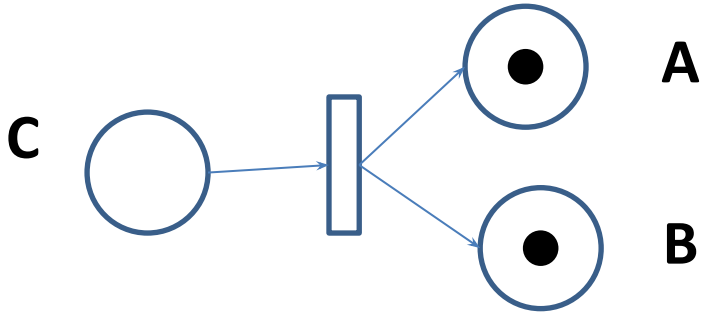
Событие – срабатывание перехода, при котором метки из входных позиций этого перехода перемещаются в выходные позиции.

Примеры описания взаимодействий

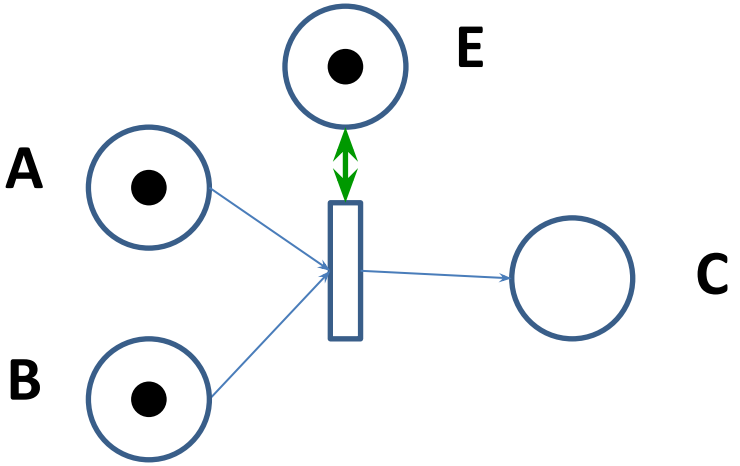
A+B□C



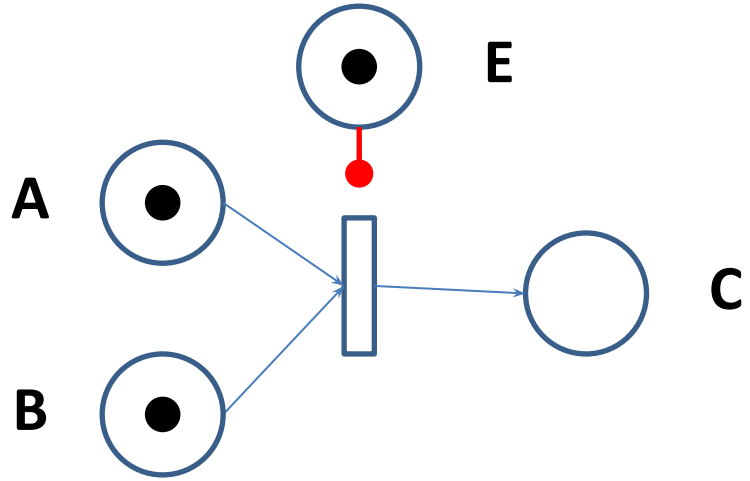
C□A+B



A+B□C (кат. ферментом E)



A+B□C (ингибитор)



Расширение сетей Петри

Временная сеть Петри - такая сеть, где переходы обладают весом, определяющим продолжительность срабатывания (задержку).

Стохастическая сеть Петри - сеть, в которой задержки являются случайными величинами. Могут отражать скорости реакций.

Функциональная сеть Петри - сеть, в которой задержки определяются как функции некоторых аргументов, например, количества меток в каких-либо позициях, состояния некоторых переходов.

Цветная сеть Петри - сеть, в которой метки могут быть различных типов, обозначаемых цветами, тип метки может быть использован как аргумент в функциональных сетях.

Ингибиторная сеть Петри - сеть, в которой возможны ингибиторные, то есть подавляющие, дуги, запрещающие срабатывания перехода, если во входной позиции, связанной с переходом ингибиторной дугой, находится метка.

Клеточный автомат

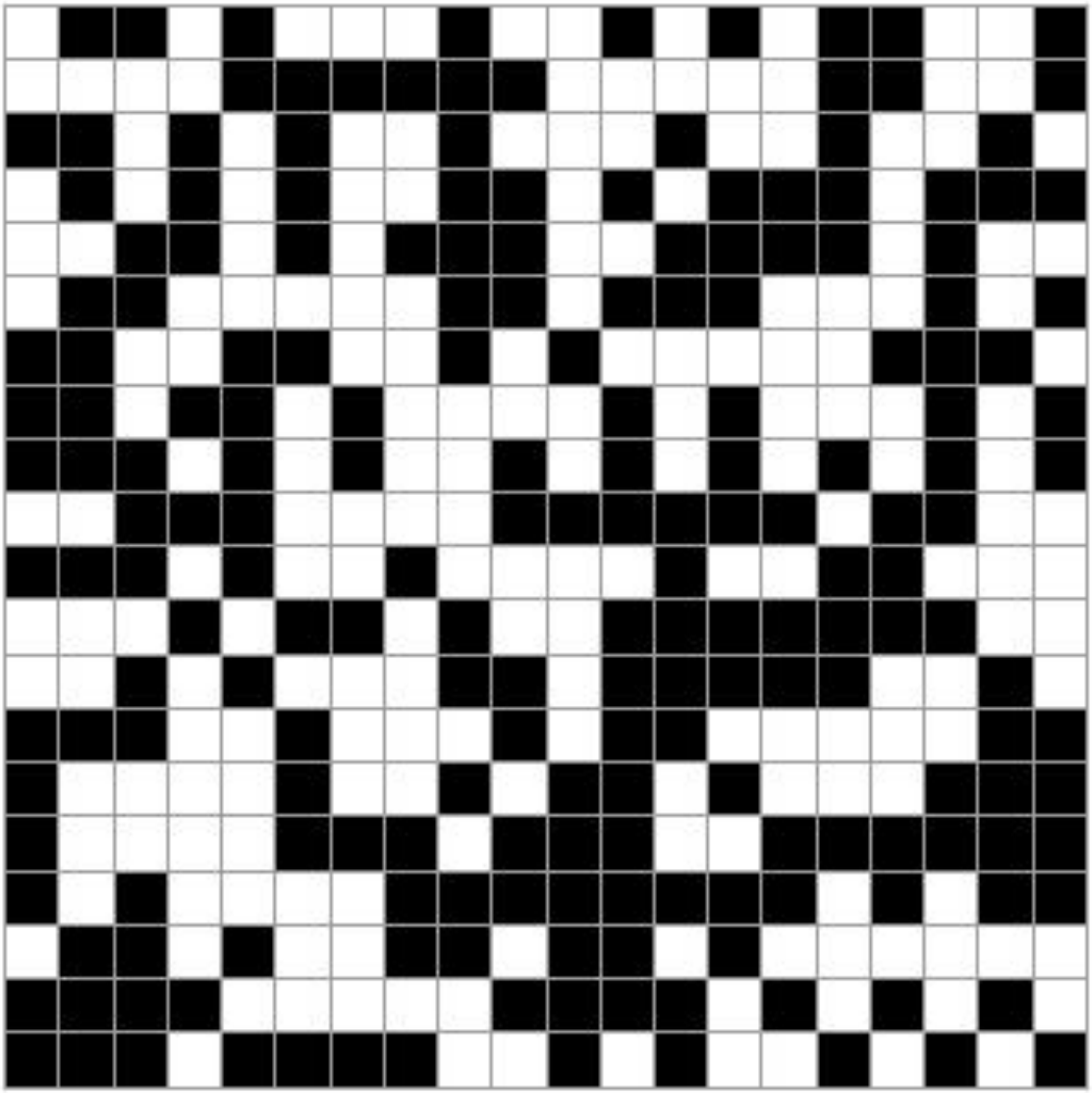
Состоит из регулярной решетки ячеек, каждая из которых может находится в одном из конечного множества состояний, таких как 1 или 0.

Для работы клеточного автомата требуется задание начального состояния всех ячеек и правил перехода ячеек из одного состояния в другое.

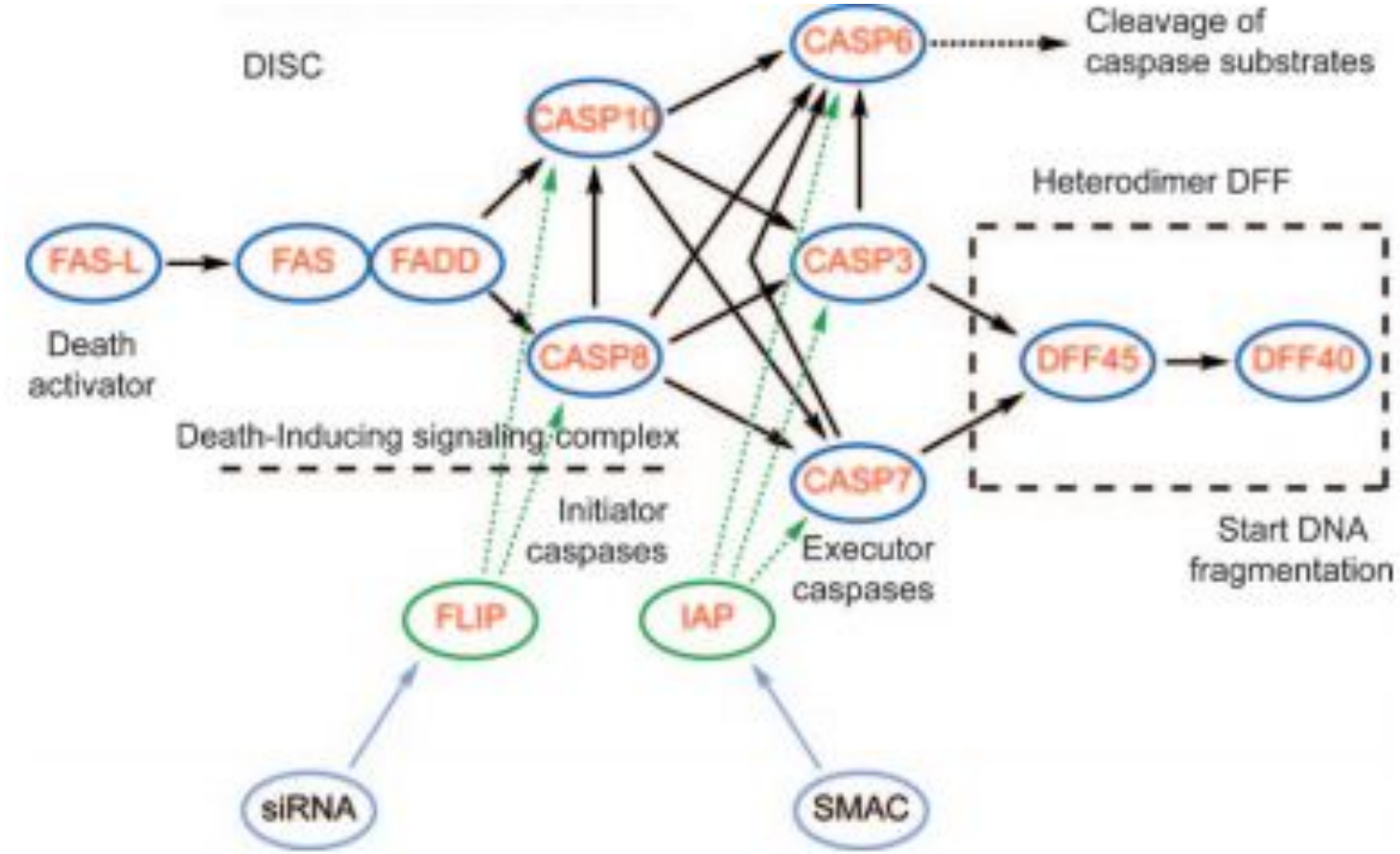
На каждом шаге моделирования определяется новое состояние ячейки, которое зависит от правил перехода и состояний соседних ячеек.

Количество клеток активных в начальном состоянии может быть пропорционально начальным концентрациям компонентов системы.

Клетки в состоянии 1 могут соответствовать разным компонентам системы.



Моделирование апоптоза, индуцированного FASL



FLIP и IAP – ингибиторы апоптоза. А siRNA и SMAC, в свою очередь, ингибиторы этих белков.

Описание взаимодействий

Attachment of Ligand

FAS + FASL → AFAS + FASL

Recruitment of DISC

AFAS + AFAS → FASFAS

FASFAS + FADD → FASFADD

Formation of DISC Complex

FASFADD + CASP8 → FASFADDACASP8

FASFADD + CASP10 → FASFADDACASP10

Activation of Caspases

FASFADDACASP8 + CASP10 → FASFADDACASP10 + ACASP8

FASFADDACASP8 + CASP3 → ACASP3 + FASFADDACASP8

FASFADDACASP8 + CASP6 → ACASP6 + FASFADDACASP8

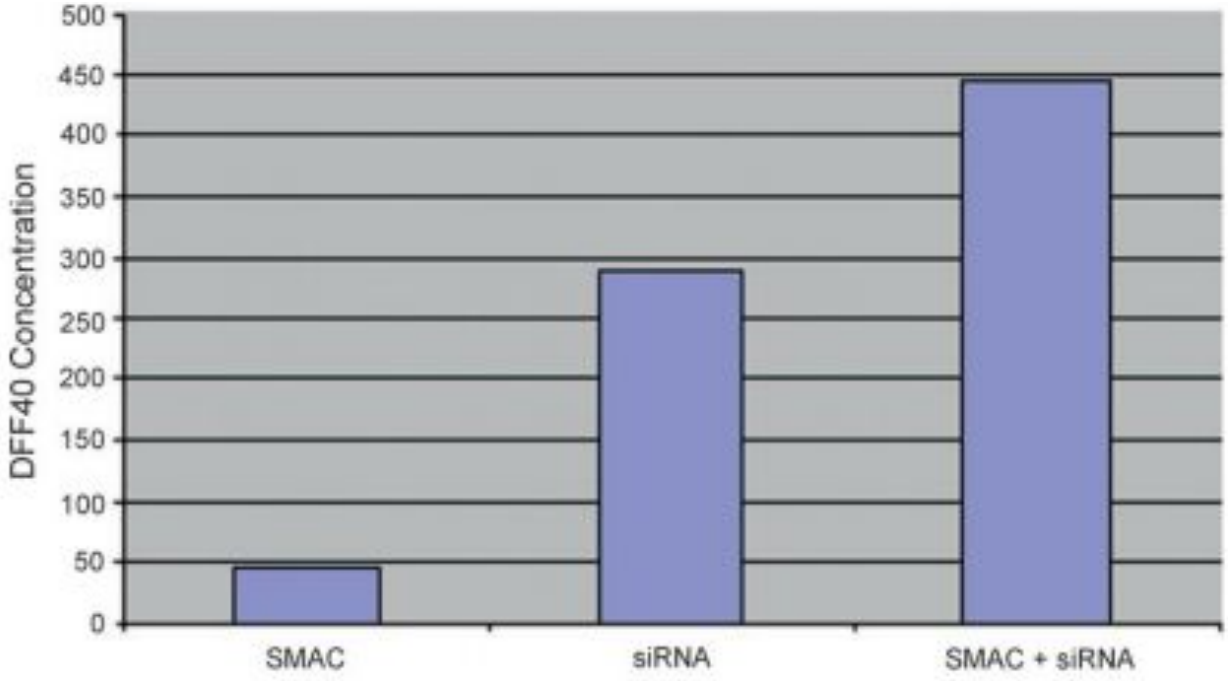
FASFADDACASP8 + CASP7 → ACASP7 + FASFADDACASP8

FASFADDACASP10 + CASP3 → ACASP3 + FASFADDACASP10

FASFADDACASP10 + CASP6 → ACASP6 + FASFADDACASP10

FASFADDACASP10 + CASP7 → ACASP7 + FASFADDACASP10

ACASP3 + CASP6 → ACASP6 + ACASP3

Результаты моделирования

Изучение влияние siRNA и SMAC на концентрацию DFF40. Моделирование заканчивается при достижении стационарного состояния