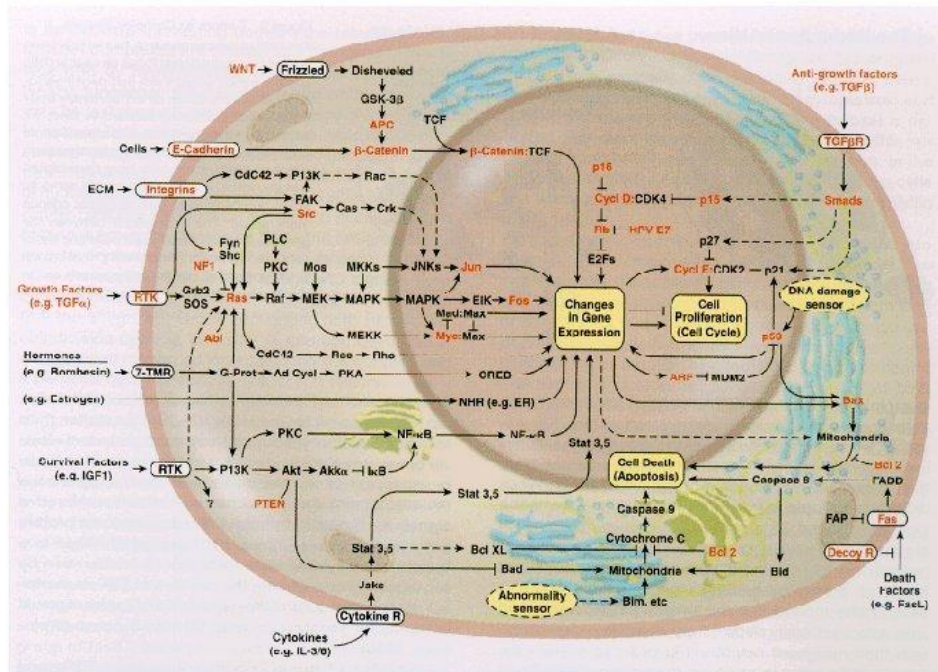


# Построение и анализ молекулярных сетей



# 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.**

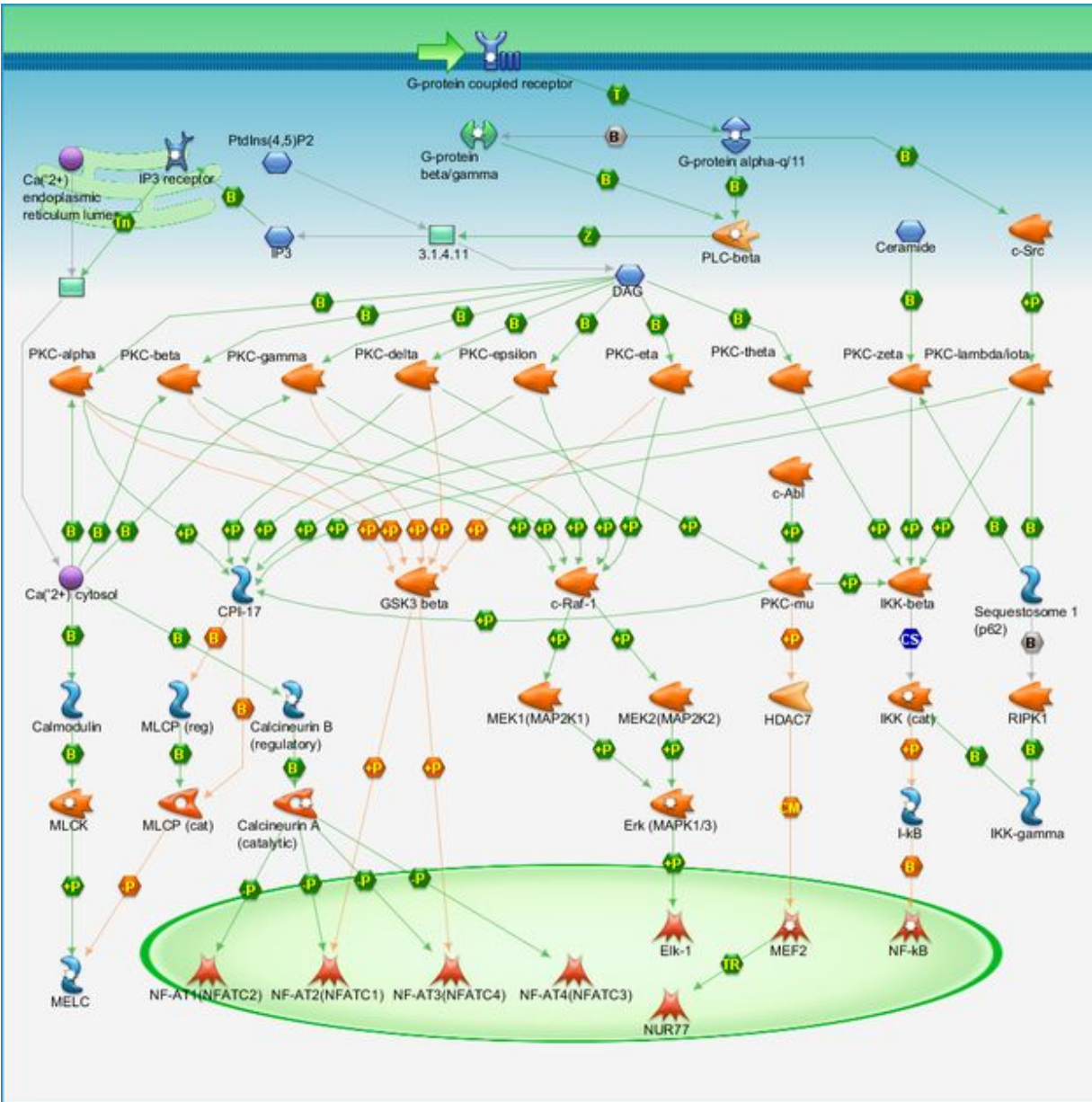
**Пример:** регуляция апоптоза, регуляция клеточного деления, регуляция секреции инсулина.

# Сигнальные пути

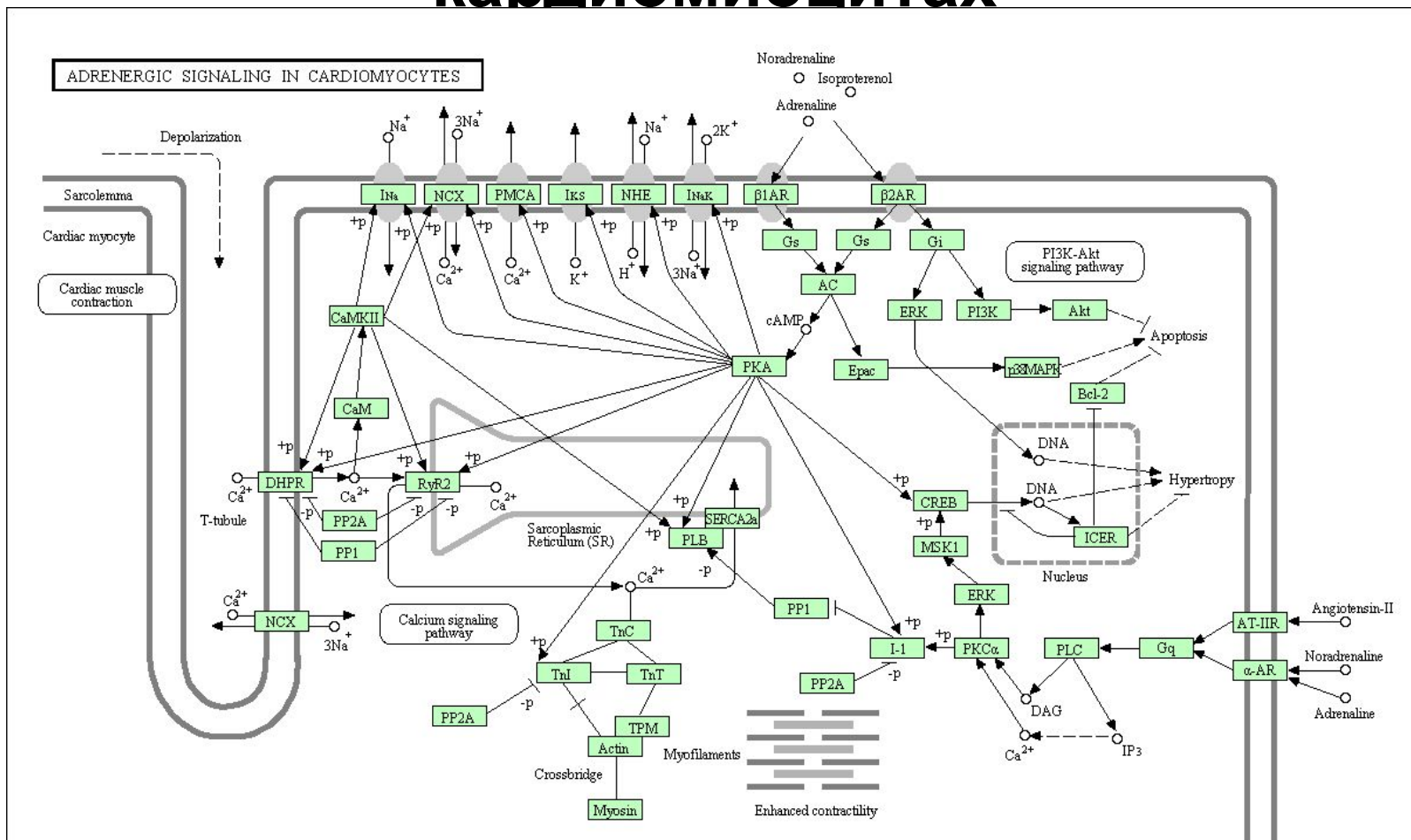
Активация рецепторов запускает сигнальные каскады, что приводит к изменению транскрипции генов и ответу клетки на внешнее воздействие

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

Зеленые ребра – активация  
Красные ребра – ингибирование



# Адренергический сигнальный путь в кардиомиоцитах



04261 11/18/13  
© Kanehisa Laboratories

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.

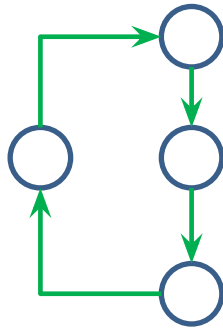
# Свойства сигнальных сетей

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.

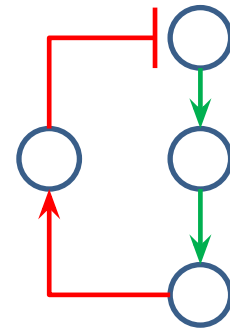
Наличие обратных связей

Положительная обратная связь



Обеспечивает переключение между разными состояниями клетки, например в ходе дифференцировки

Отрицательная обратная связь



Обеспечивает стабильность системы, поддержание текущего состояния клетки

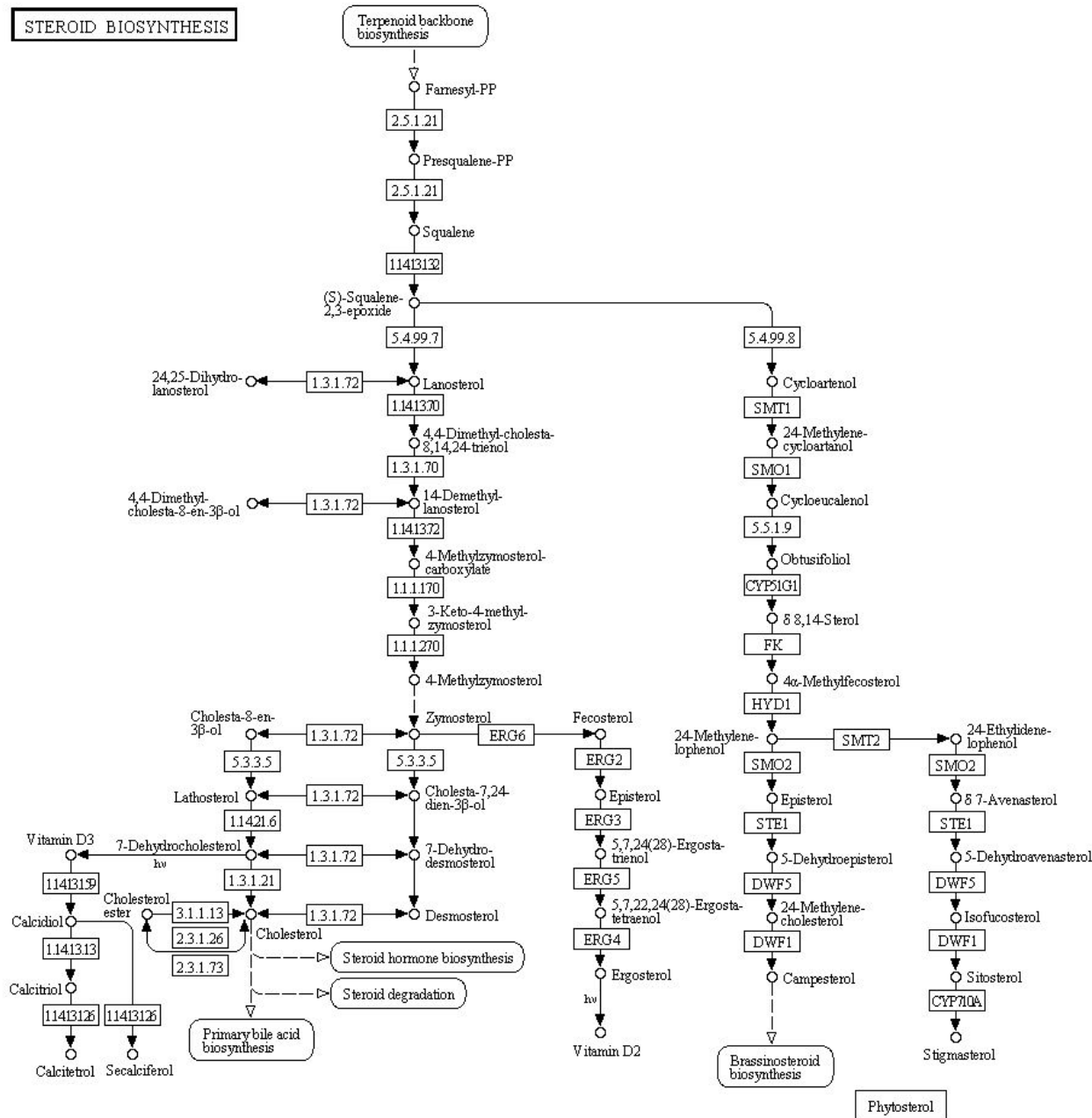
# Метаболические пути

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

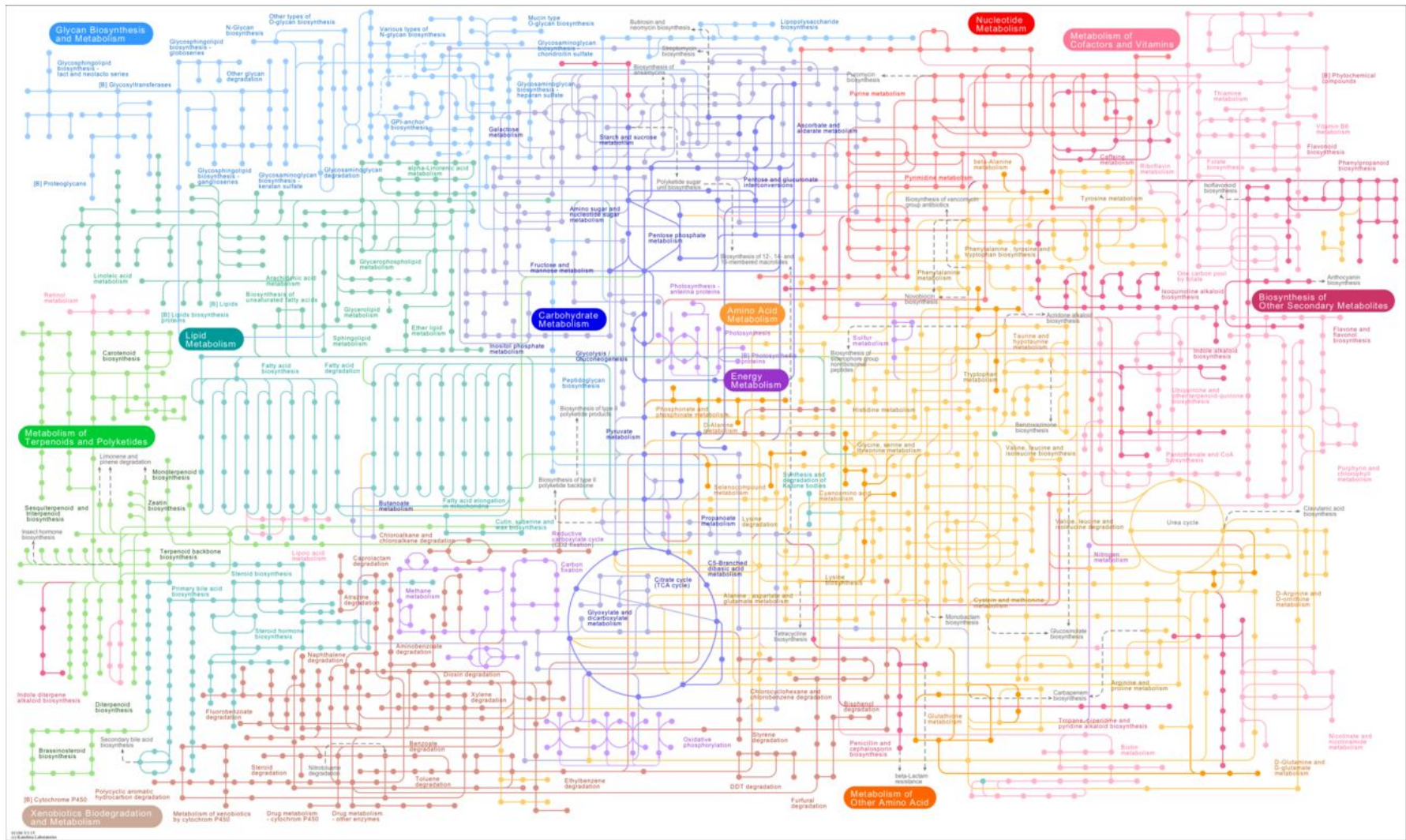
STEROID BIOSYNTHESIS



# Биосинтез стероидо в



# Реконструкция метаболической сети клетки



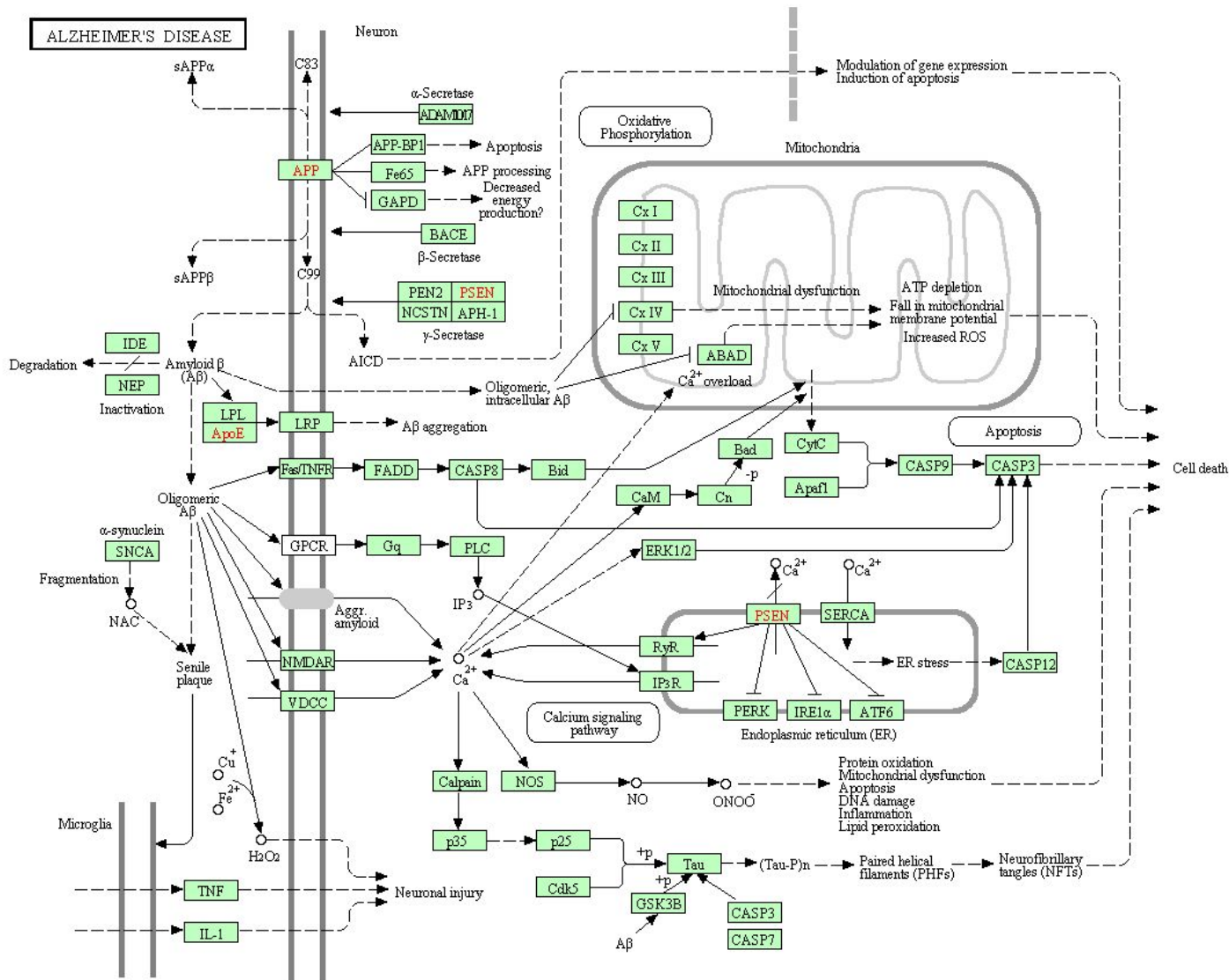
# Базы данных по сигнальным и метаболическим путям

---

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

---

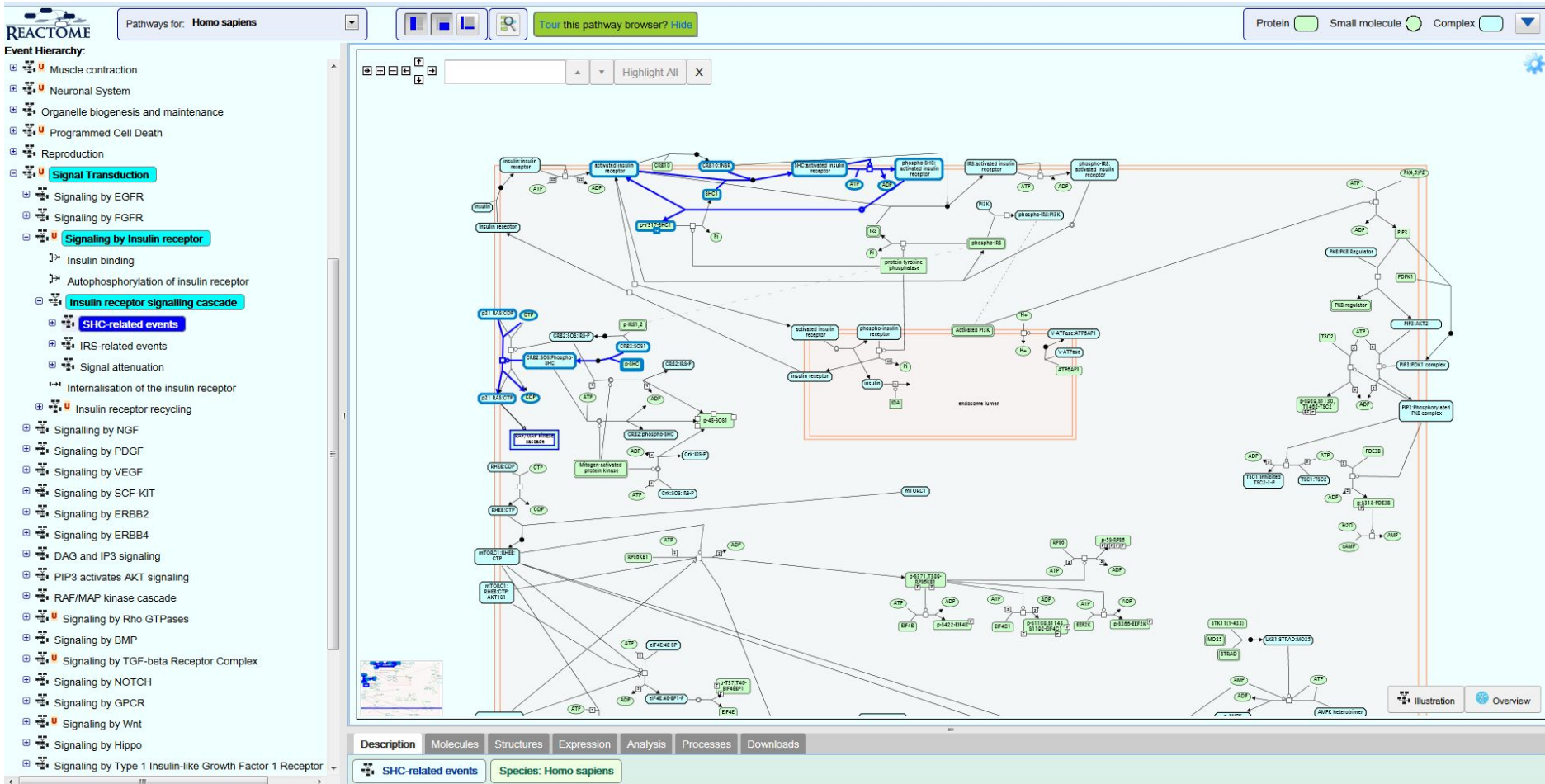
# KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)



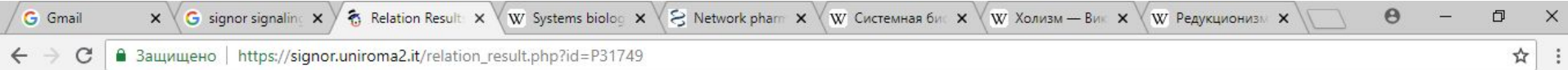
321 сигнальных, регуляторных, метаболических путей для разных видов животных и человека, включает также пути, связанные с определёнными заболеваниями

# REACTOME

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







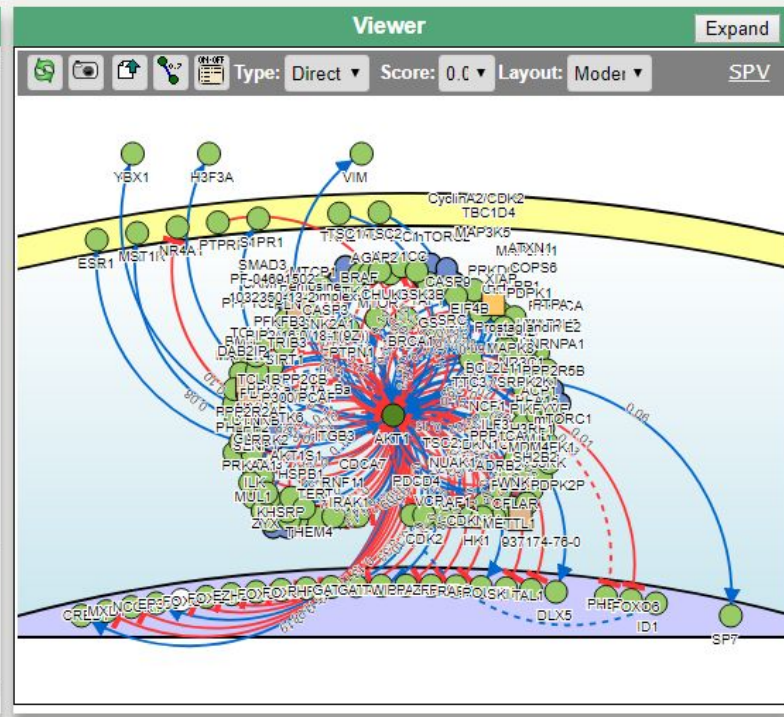
# SIGNOR



## Signor<sup>2.0</sup> The SIGNaling Network Open Resource

HOME USER GUIDE STATISTICS CURATION CONTACT DOWNLOADS APIs

Summary	
Name	 AKT1 <a href="#" style="float: right; background-color: red; color: white; padding: 2px 5px;">View Modifications</a>
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	  
Type	protein
Relations	363
Pathways	<a href="#">IGF and Myogenesis</a> , <a href="#">P38 Signaling and Myogenesis</a> , <a href="#">Glioblastoma Multiforme</a> , <a href="#">Parkinson disease</a> , <a href="#">Adipogenesis</a>
Inhibitors	<a href="#">937174-76-0</a> ; <a href="#">1032350-13-2</a> ; <a href="#">Perifosine</a> ; <a href="#">PF-04691502</a>



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

---



# 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.



**HIPPIE** » Human Integrated Protein-Protein Interaction rEference

PROTEIN QUERY

NETWORK QUERY

SCREEN ANNOTATION

DOWNLOAD

INFORMATION & CONTACT

CBDM GROUP

Please query HIPPIE by a single [UniProt](#) identifier (id or accession), [gene symbol](#) or [Entrez](#) gene id

(e.g. HD\_HUMAN, P42858, HTT or 3064)

search

## NEWS

**Sep 05, 2014** We released a new version of HIPPIE featuring protein-protein interaction effect prediction and many new interactions

**Oct 11, 2013** A new release of HIPPIE is available

**Jan 8, 2013** Please check out our new publication on creating tissue- and function-specific networks with HIPPIE in [PLOS Computational Biology](#)

When using HIPPIE, please cite: Schaefer et al (2012) [PLOS ONE 7\(2\): e31826](#)

## 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
<a href="#">HAP1_HUMAN</a>	<a href="#">9001</a>	HAP1	<a href="#">0.99</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">SH3G3_HUMAN</a>	<a href="#">6457</a>	SH3GL3	<a href="#">0.97</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">GIT1_HUMAN</a>	<a href="#">28964</a>	GIT1	<a href="#">0.95</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">P53_HUMAN</a>	<a href="#">7157</a>	TP53	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">PR40A_HUMAN</a>	<a href="#">55660</a>	PRPF40A	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">ZDH17_HUMAN</a>	<a href="#">23390</a>	ZDHHC17	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">SP1_HUMAN</a>	<a href="#">6667</a>	SP1	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">HIP1_HUMAN</a>	<a href="#">3092</a>	HIP1	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">OPTN_HUMAN</a>	<a href="#">10133</a>	OPTN	<a href="#">0.90</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">UBE2K_HUMAN</a>	<a href="#">3093</a>	UBE2K	<a href="#">0.89</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">SETD2_HUMAN</a>	<a href="#">29072</a>	SETD2	<a href="#">0.89</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">PACN1_HUMAN</a>	<a href="#">29993</a>	PACSIN1	<a href="#">0.89</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">TCRG1_HUMAN</a>	<a href="#">10915</a>	TCERG1	<a href="#">0.89</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">RASA1_HUMAN</a>	<a href="#">5921</a>	RASA1	<a href="#">0.88</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">GRB2_HUMAN</a>	<a href="#">2885</a>	GRB2	<a href="#">0.88</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">PR40B_HUMAN</a>	<a href="#">25766</a>	PRPF40B	<a href="#">0.87</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">CIP4_HUMAN</a>	<a href="#">9322</a>	TRIP10	<a href="#">0.87</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">HD_HUMAN</a>	<a href="#">3064</a>	HTT	<a href="#">0.87</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">CBP_HUMAN</a>	<a href="#">1387</a>	CREBBP	<a href="#">0.87</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">TAF4_HUMAN</a>	<a href="#">6874</a>	TAF4	<a href="#">0.86</a>	<a href="#">Show</a>
<a href="#">GAB1_HUMAN</a>	<a href="#">2567</a>	GAB1	<a href="#">0.84</a>	<a href="#">Show</a>

## 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

**Input of user defined filter set**

Alternatively, choose a file to upload  
 Файл не выбран

**Functional filter** (optional)

**GO (Gene ontology)** (slim)

- biological\_process
- cellular\_component

**MeSH (Medical Subject Headings)**

- Diseases

PROTEIN QUERY

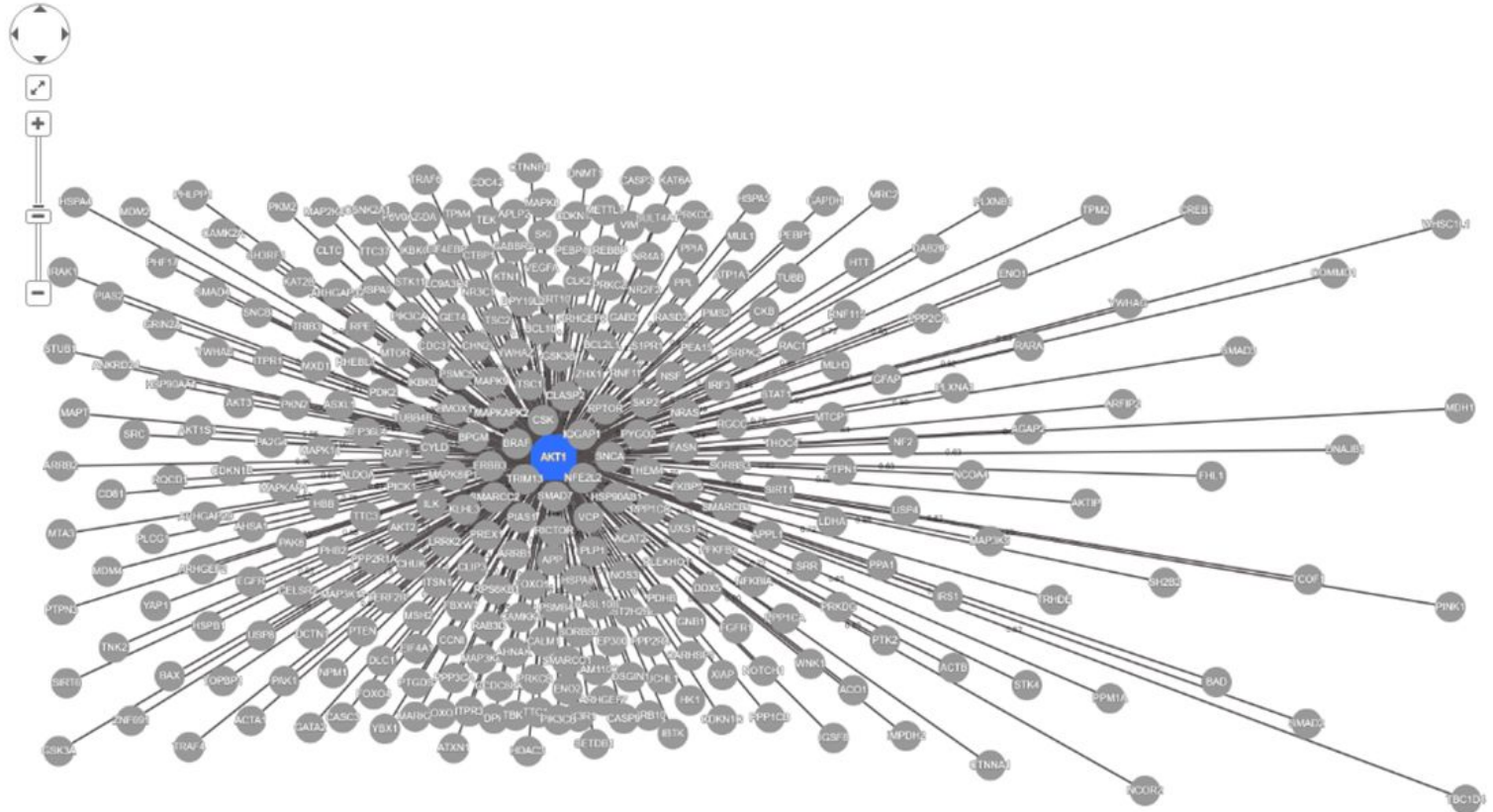
NETWORK QUERY

BROWSE

SCREEN ANNOTATION

DOWNLOAD

INFORMATION



# 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



Для каждой пары генов



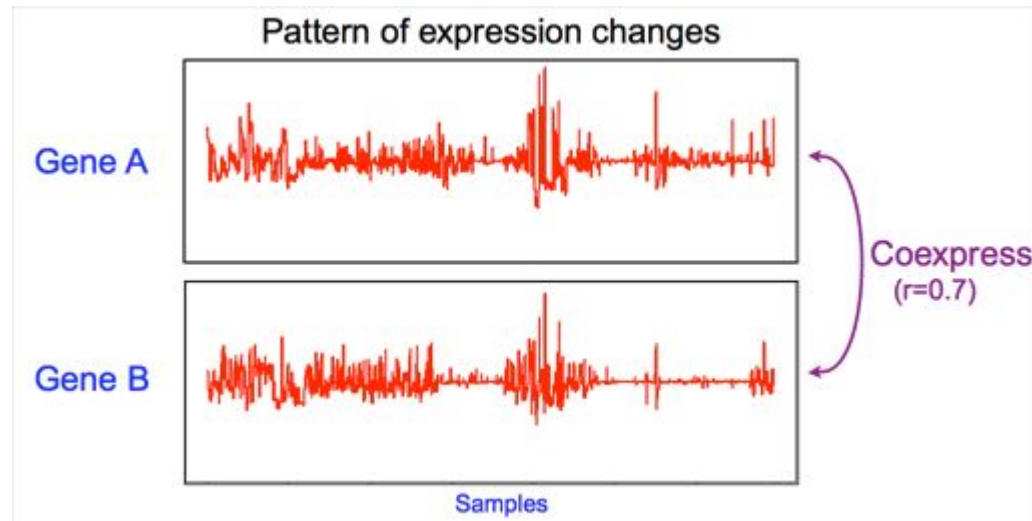
Коэффициент корреляции  
Пирсона

Ранговый коэффициент  
корреляции Спирмена

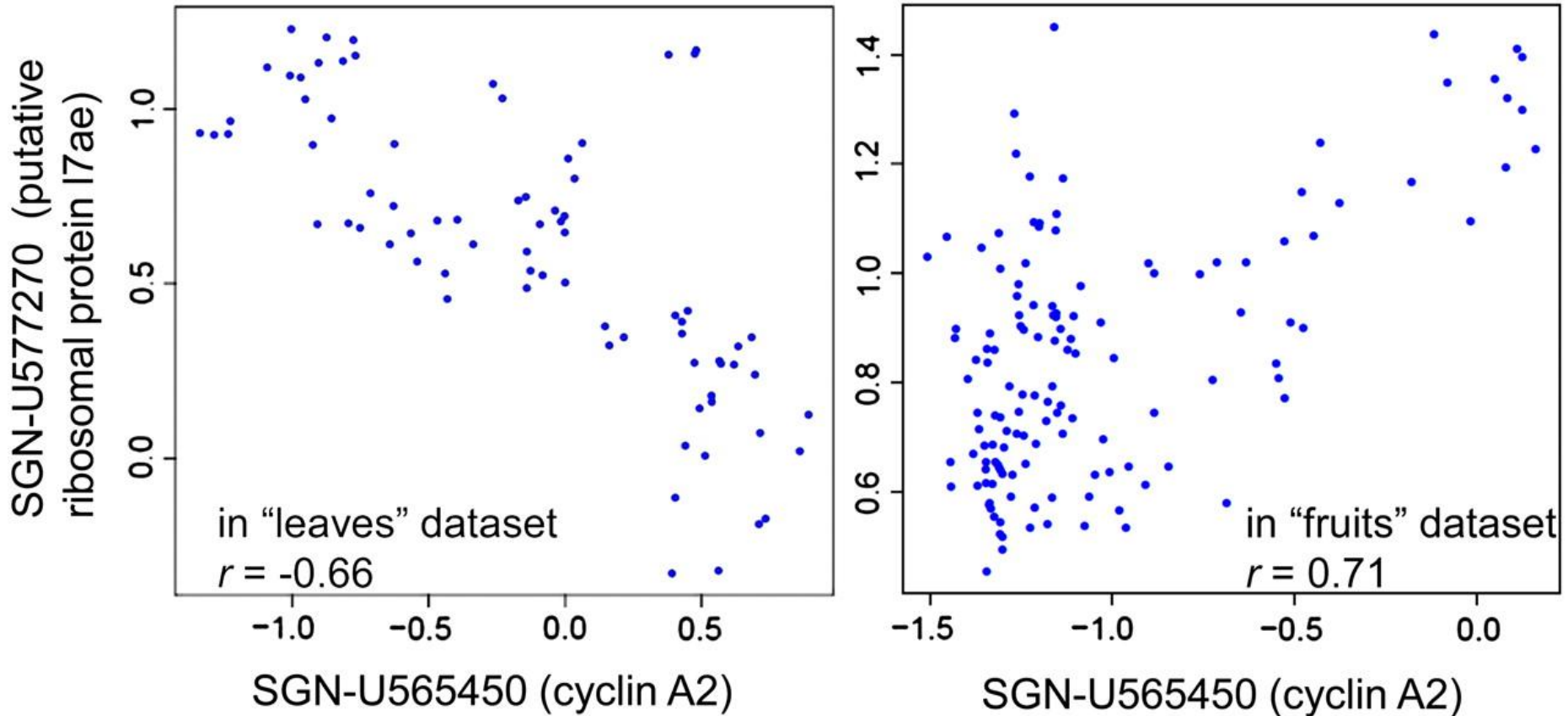
Евклидово расстояние

.....

Разные условия, разные  
эксперименты



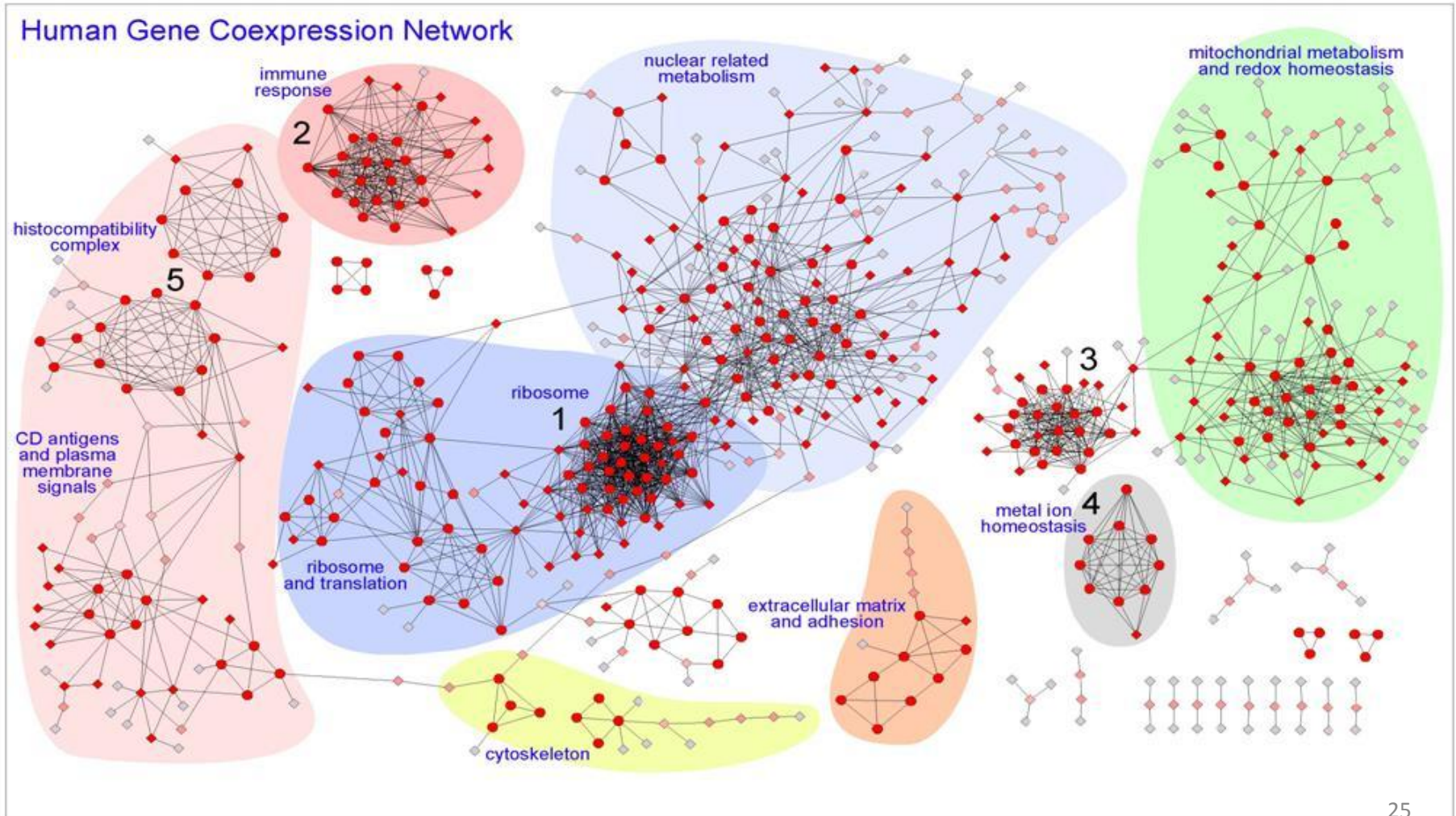
## An example of differentially coexpressed genes





# Сети ко-экспрессии

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



# COXPRESdb



## COXPRESdb

provides co-regulated gene relationships to estimate gene functions.

All words

Search



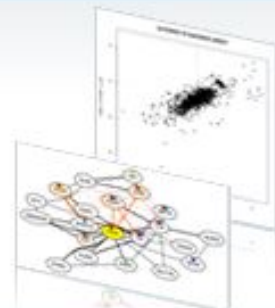
### Search

- GeneTable
- EdgeAnnotation
- CoExSearch
- etc.



### Draw

- NetworkDrawer
- HCluster
- CoexViewer
- etc.



















































### Browse

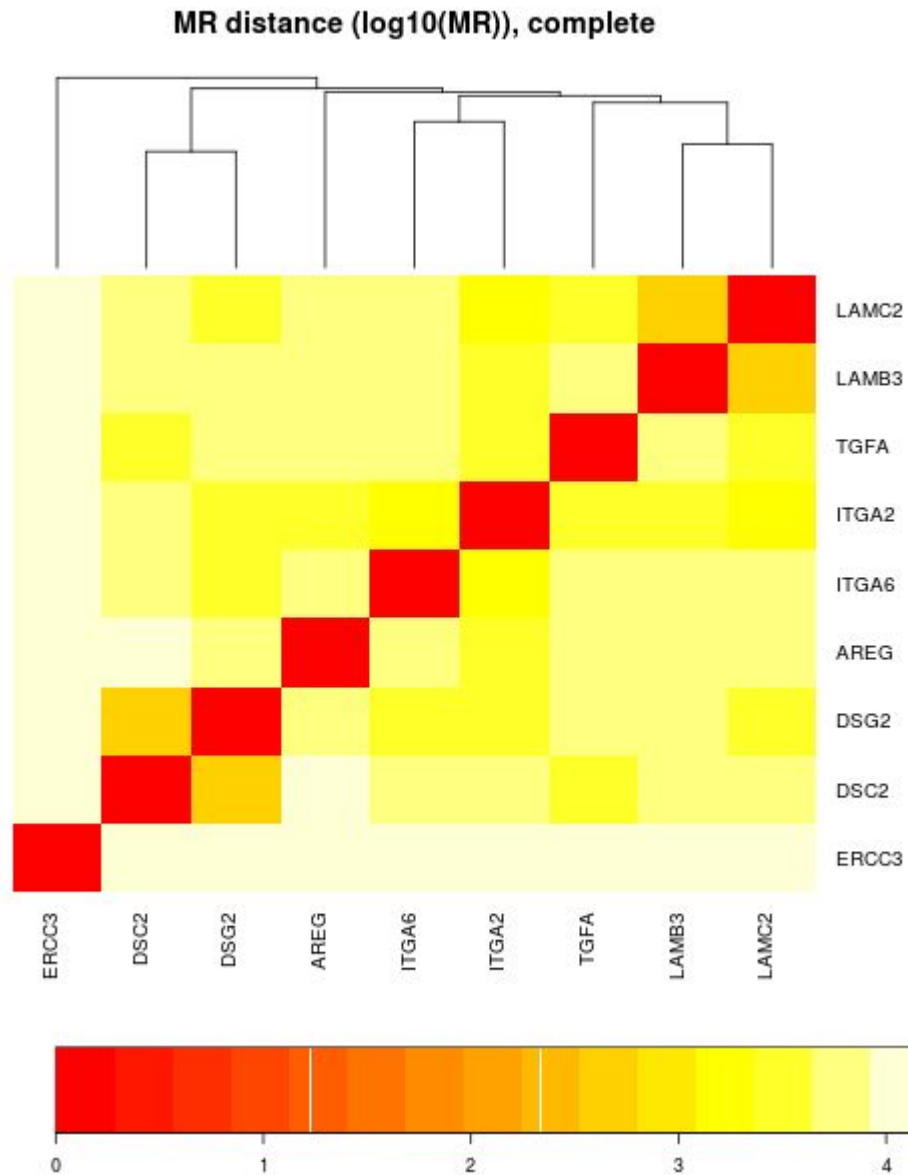


### Bulk download

# Результаты поиска для гена ADRB1 в COXPRESdb

	Gene	Supportability <sup>+</sup>	 Hsa MR <sup>+</sup> for ADRB1	Link	 Hsa2 MR <sup>+</sup> for ADRB1 [list] ☆	 Hsa3 MR <sup>+</sup> for ADRB1 [list] ☆	 Mmu MR <sup>+</sup> for Adrb1 [list] ☆☆☆	 Mmu2 MR <sup>+</sup> for Adrb1 [list] ☆☆☆	 Rno MR <sup>+</sup> for Adrb1 [list] ☆	 Cfa MR <sup>+</sup> for ADRB1 [list] ☆	 Dme MR <sup>+</sup> for Octbeta2R [list] ☆	 Dme2 MR <sup>+</sup> 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.

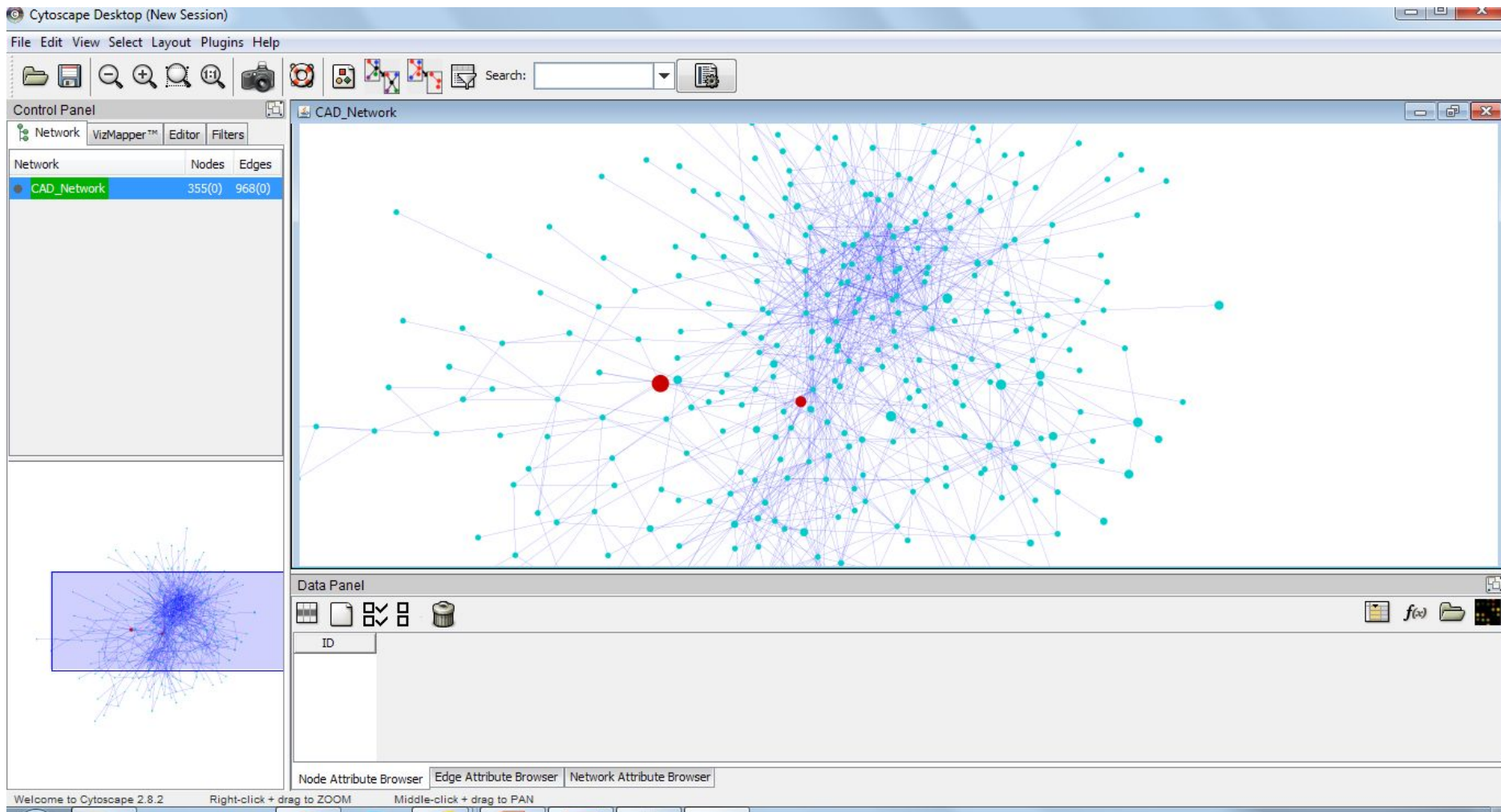
Другой пример интеграции данных: сеть, построенная Ghiassian SD с соавторами (Ghiassian SD et al., 2015). Построена путем интеграции следующих данных:

- 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	<a href="http://biologicalnetworks.net">http://biologicalnetworks.net</a>
CellDesigner	<a href="http://www.celldesigner.org">http://www.celldesigner.org</a>
Cell Illustrator	<a href="http://www.cellillustrator.com">http://www.cellillustrator.com</a>
Cytoscape	<a href="http://www.cytoscape.org">http://www.cytoscape.org</a>
Pathway Tools	<a href="http://bioinformatics.ai.sri.com/ptools">http://bioinformatics.ai.sri.com/ptools</a>
PathVisio	<a href="https://www.pathvisio.org/">https://www.pathvisio.org/</a>
VisANT	<a href="http://visant.bu.edu">http://visant.bu.edu</a>

# 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.

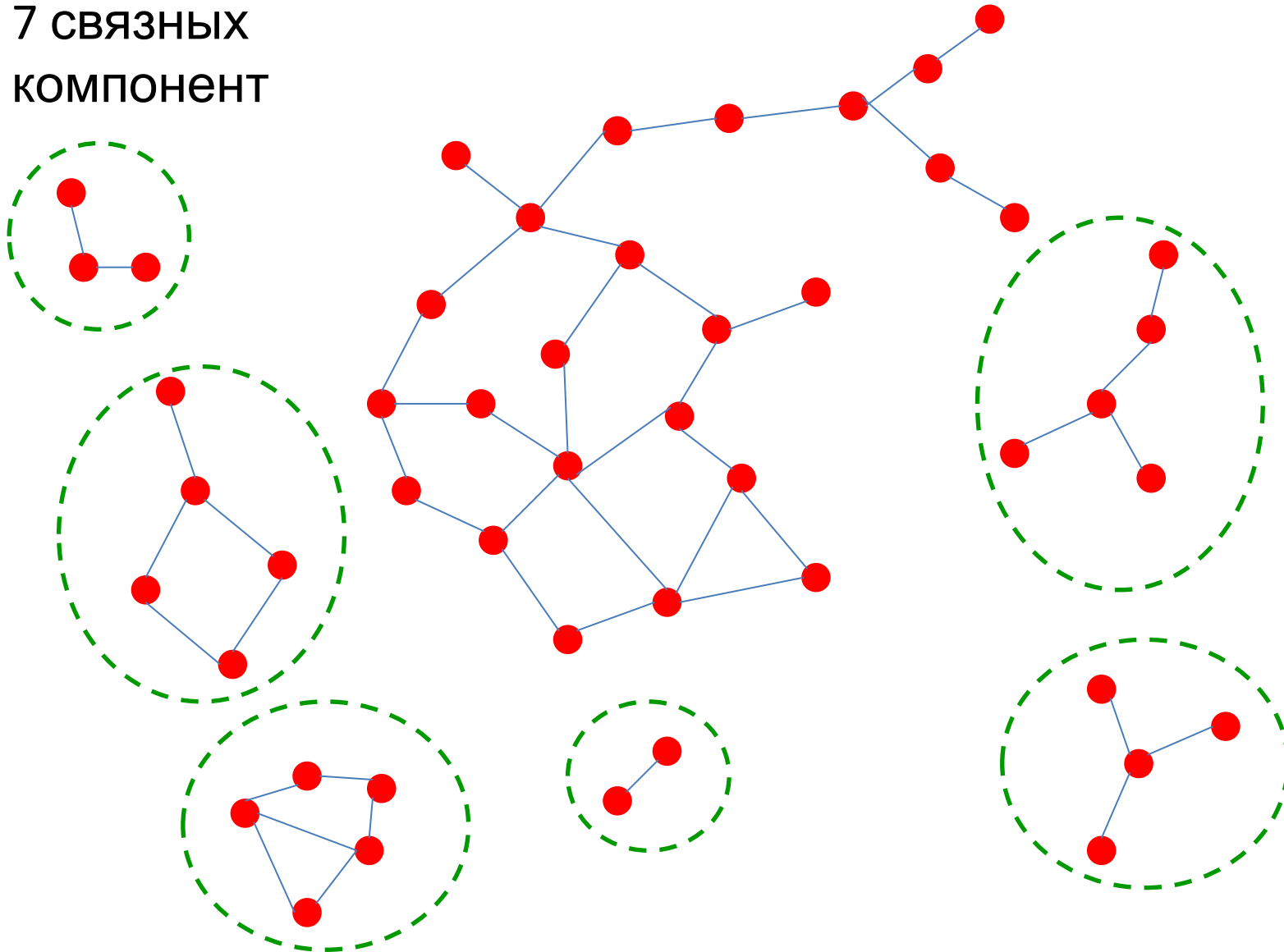
В настоящее время написано большое количество плагинов, доступных через <http://apps.cytoscape.org/>.



# **Анализ топологии сетей**

# Связные компоненты

7 СВЯЗНЫХ  
КОМПОНЕНТ



# Путь в сети (графе)

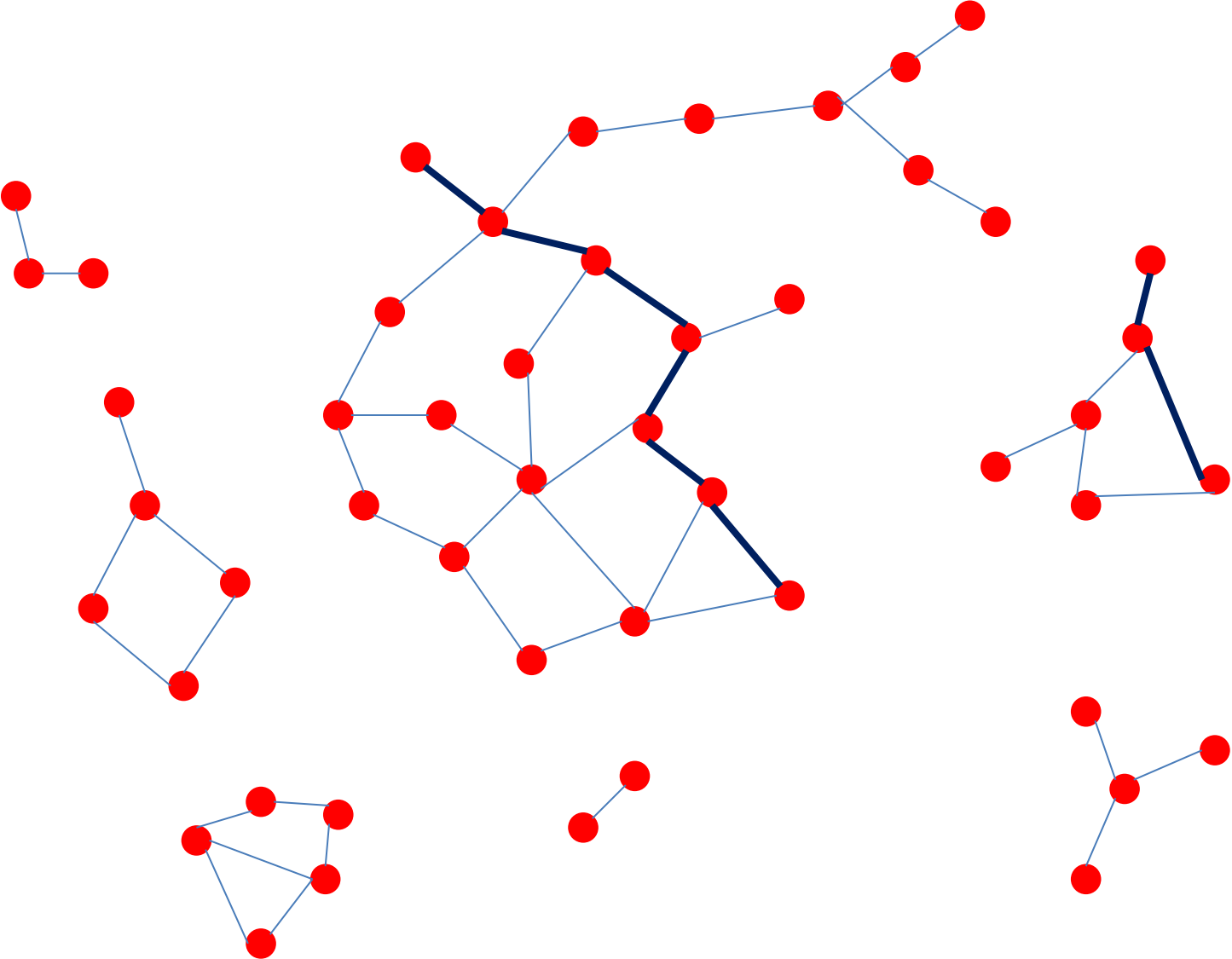
Путь – это последовательность вершин  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  такая, что  $(x_1, x_2), (x_2, x_3), \dots, (x_{n-1}, x_n)$  являются ребрами графа.

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

Кратчайший путь – путь с минимальной последовательностью вершин  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$  из всех возможных путей.

Закрытый путь  $x_n = x_1$  в графе называется циклом.

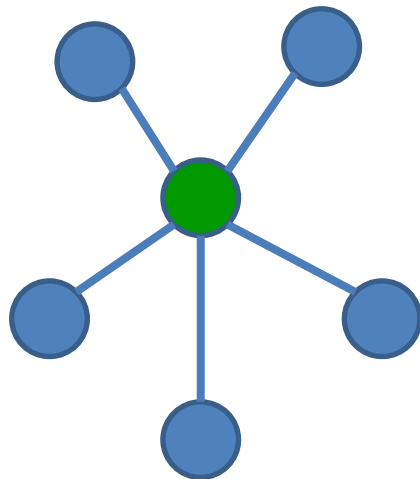
# Кратчайший путь между вершинами



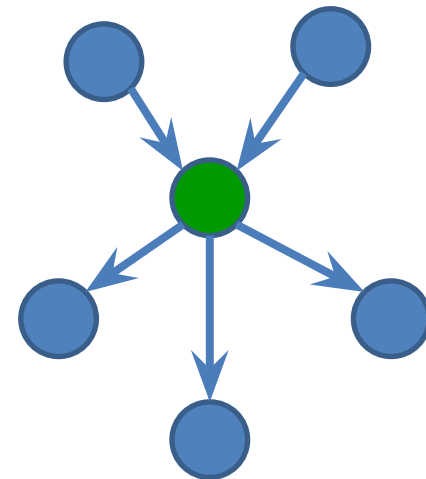
# Характеристики сети – степень вершины

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

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



$K=5$



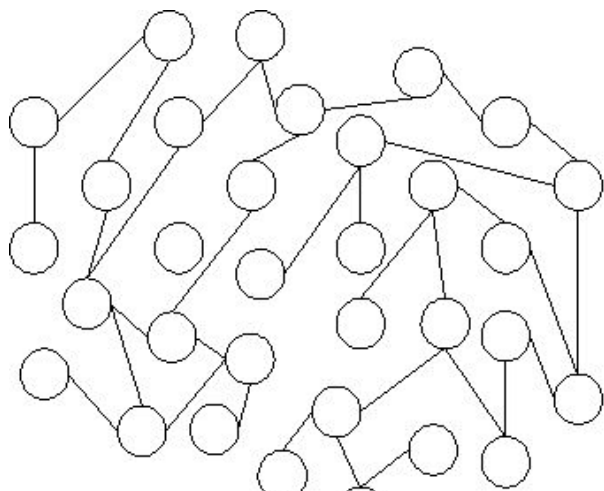
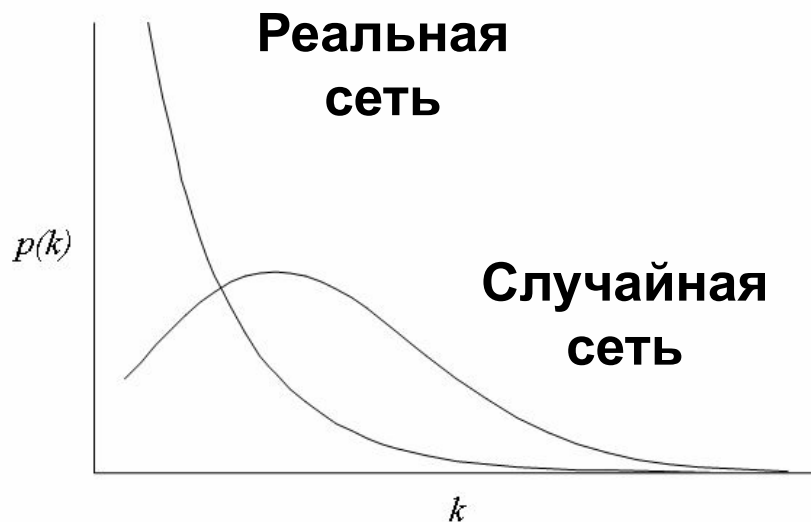
$K_{in}=2; k_{out}=3$

# Распределение степени

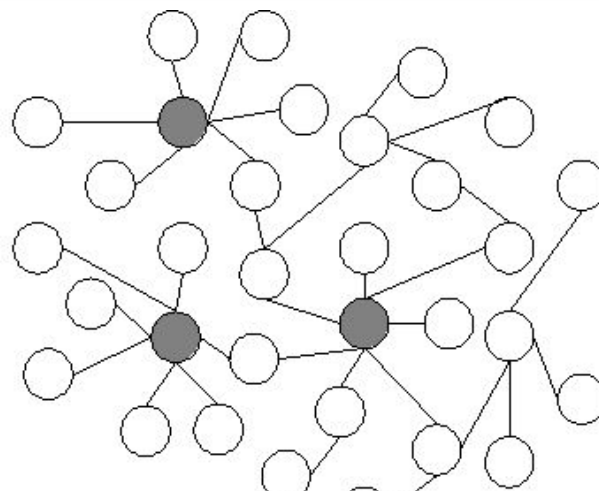
Распределение имеет вид степенной зависимости  $P(k) \sim k^{-\gamma}$

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.



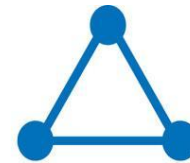
# Мотивы и графлеты

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

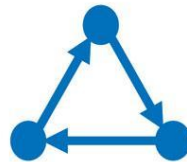
Графлеты – аналог мотивов в ненаправленной сети (например в сети ББВ).

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

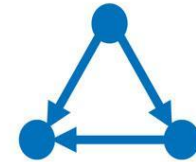
Пример графлета – комплекс из трех белков в сети ББВ (Triangle)



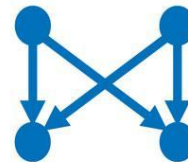
Triangle



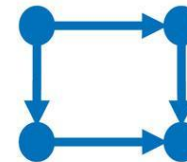
Feedback loop



Feed-forward loop



Bi-fan



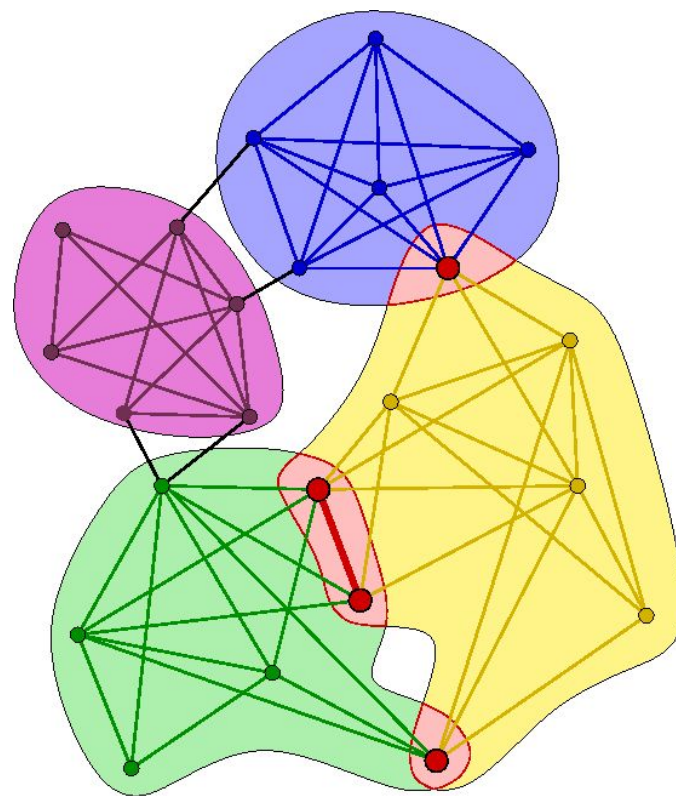
Biparallel

# Модули в биологических сетях

Структура биологических сетей неоднородна.

Сети содержат модули, состоящие из вершин, которые имеют 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).

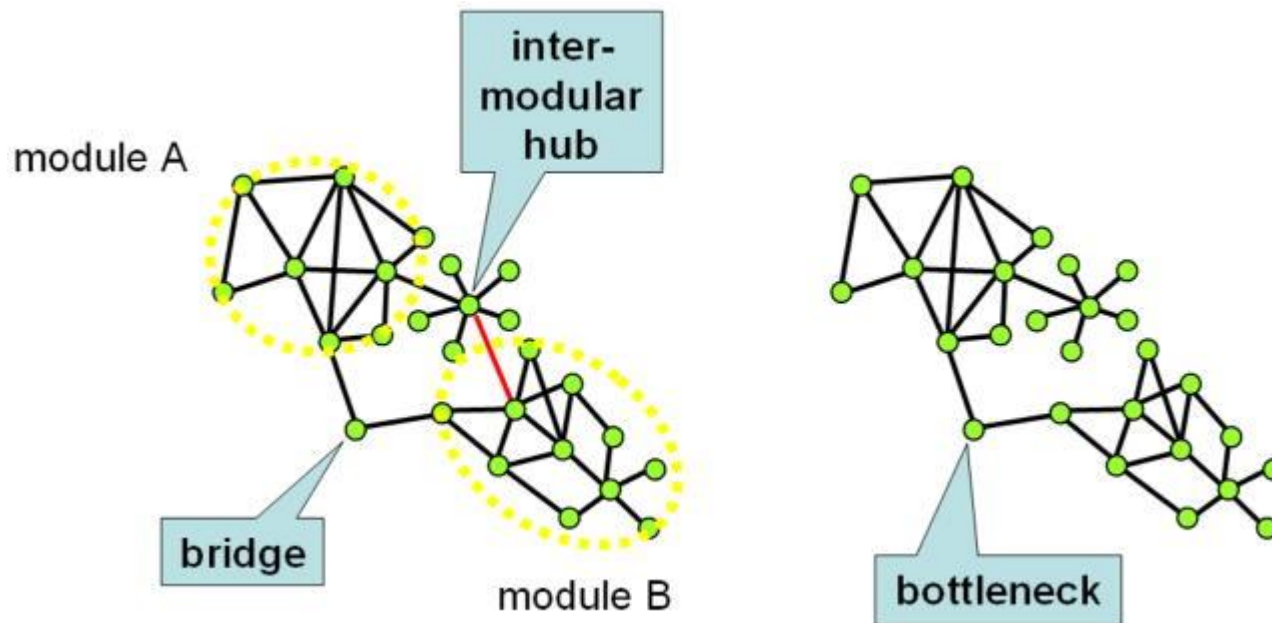


# Модули в биологических сетях

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.

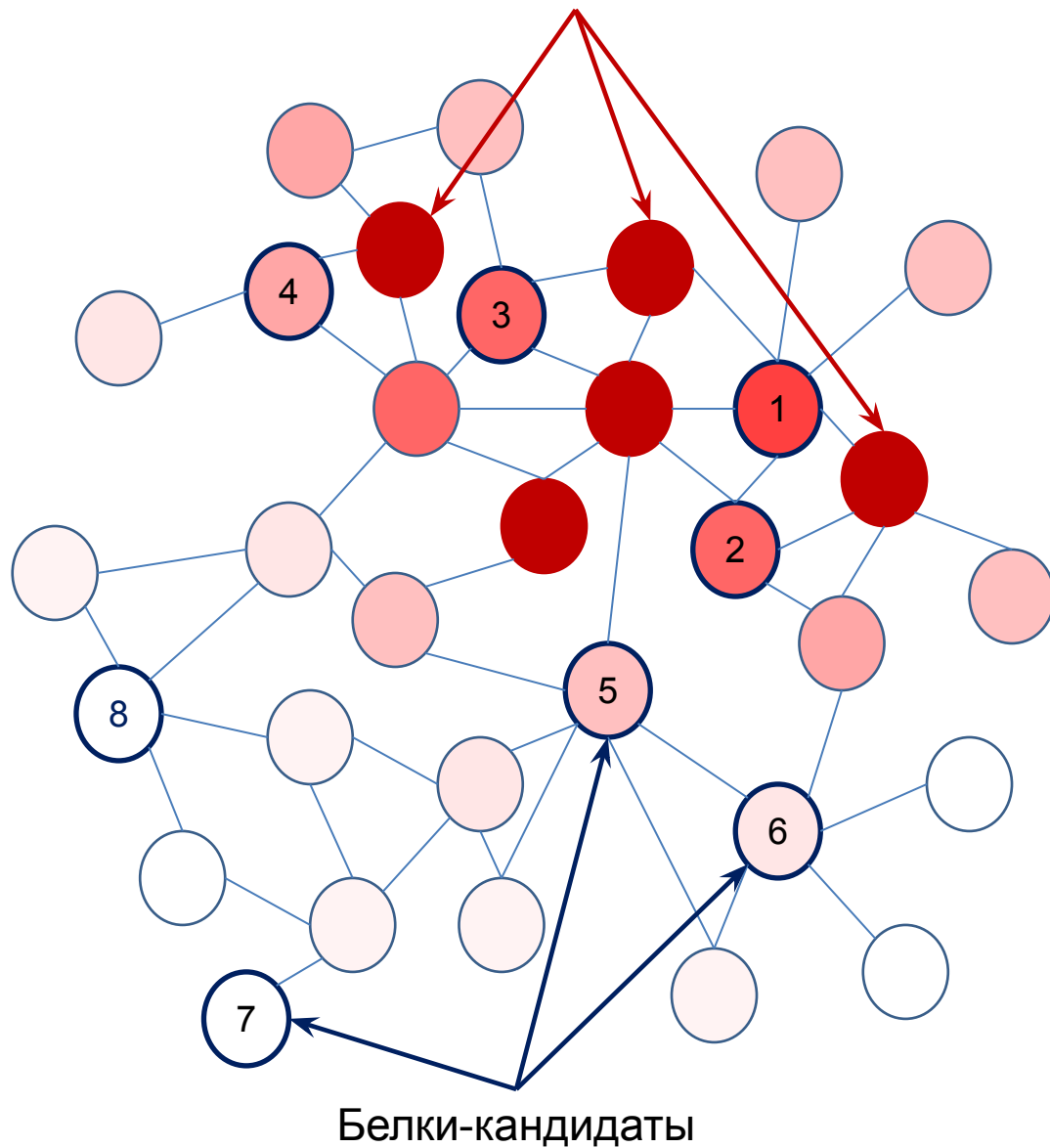
Этот факт используется для предсказания новых белков, ассоциированных с заболеванием, по их расположению в сети.

Если белок находится в модуле, обогащенном 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

Белки с известной связью с заболеванием



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

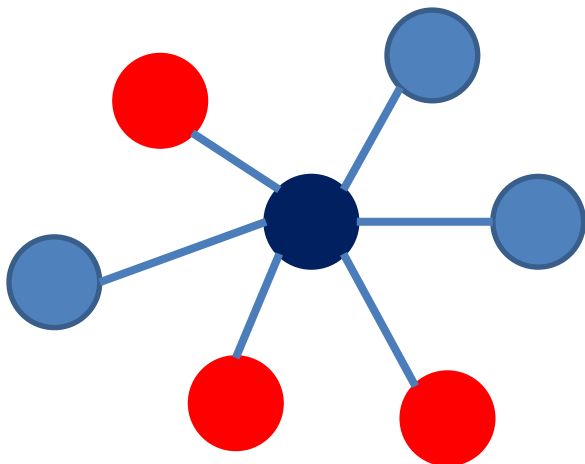
## Метод ближайшего соседа

$$Score = \frac{\sum_k^n d_k}{\sum_k^N d_k}$$

$n$  – 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  
возвратом

блуждание

с 
$$p^{t+1} = (1 - r)Wp^t + rp^0$$

Вычисляется вероятность  $p^\infty$  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	<a href="http://www.omim.org/">http://www.omim.org/</a>
Genetic Association Database	<a href="http://geneticassociationdb.nih.gov/">http://geneticassociationdb.nih.gov/</a>
Mouse Genome Informatics	<a href="http://www.informatics.jax.org/">http://www.informatics.jax.org/</a>
Comparative Toxicogenomics Database	<a href="http://ctdbase.org/">http://ctdbase.org/</a>
DISEASES	<a href="http://diseases.jensenlab.org">http://diseases.jensenlab.org</a>
DisGeNET	<a href="http://www.disgenet.org/">http://www.disgenet.org/</a>

# 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.



genes  diseases

Examples: APP, P04637, histone deacetylase 1

# 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

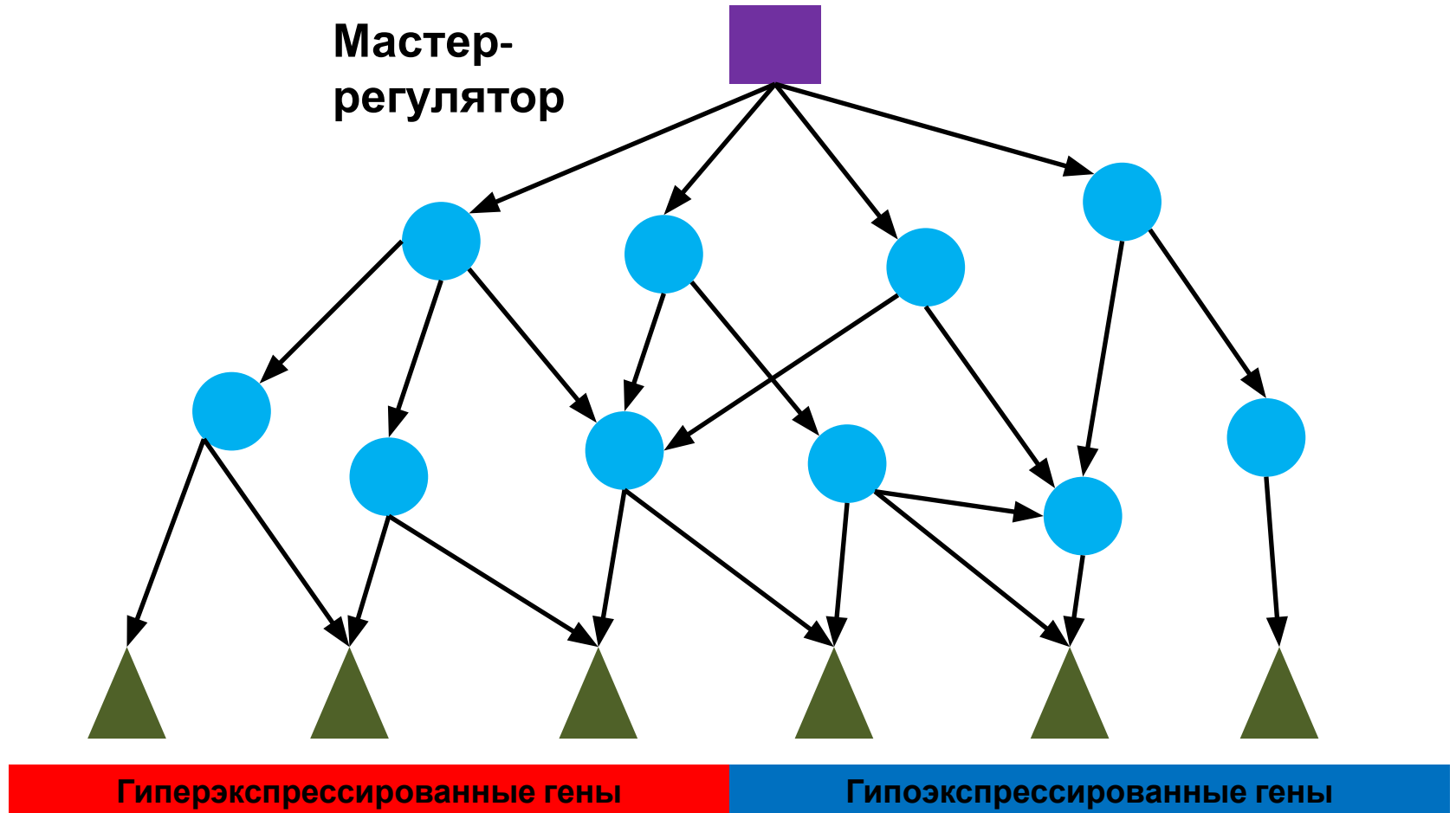
# Связь ADRB1 с гипертензией

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

UMLS ID	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 hyperten...
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, Gln27Gly...
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

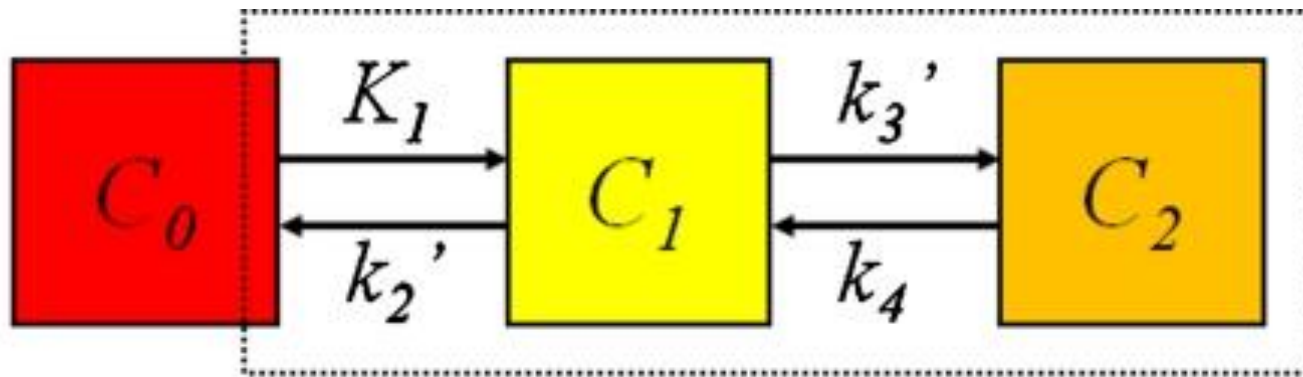
# Дифференциальные уравнения

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

$$\frac{dX_i}{dt} = f(x_1, \dots, x_n) \quad X_i - \text{концентрация } i\text{-го белка, РНК или мессенджера}$$

## 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.



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

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

# Численные методы решения. Метод Эйлера

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

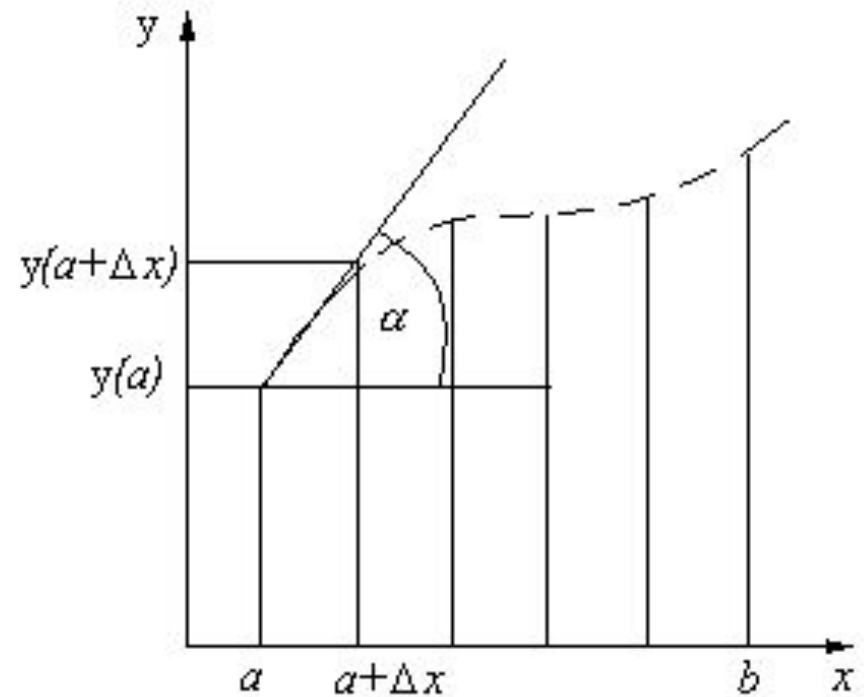
$$\frac{dy}{dx} \approx \frac{y(x + \Delta x) - y(x)}{\Delta x} = f(y)$$

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

**Начальное состояние:**

$$x_0 = a$$

$$y_0 = y(a)$$



# Логические сети

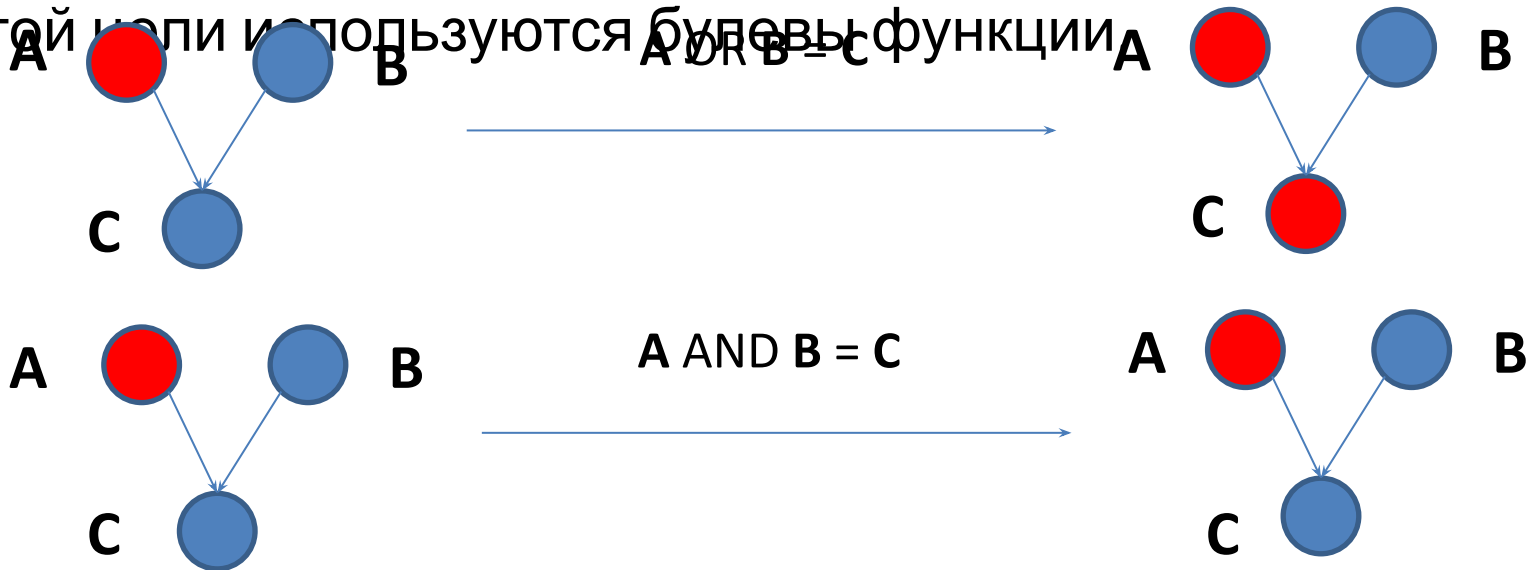
Простейший вариант – булевы сети

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

Состояние системы – состояние активности каждой из молекул в сети.

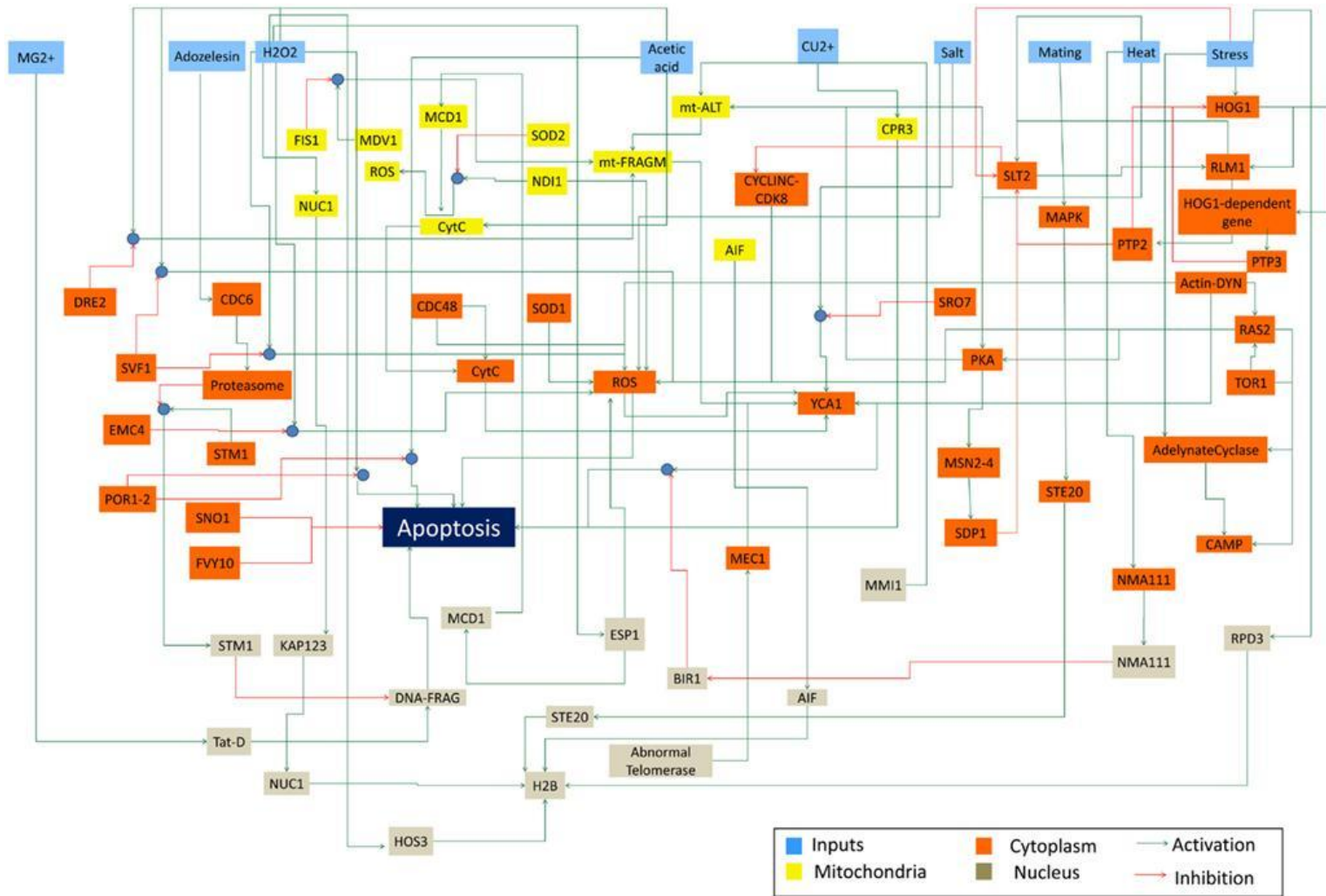
Состояние молекулы определяется как функция состояний действующих на неё молекул на предыдущем шаге моделирования.

Для этой цели используются булевы функции



# Модель апоптоза у дрожжей

## Сеть регуляции апоптоза

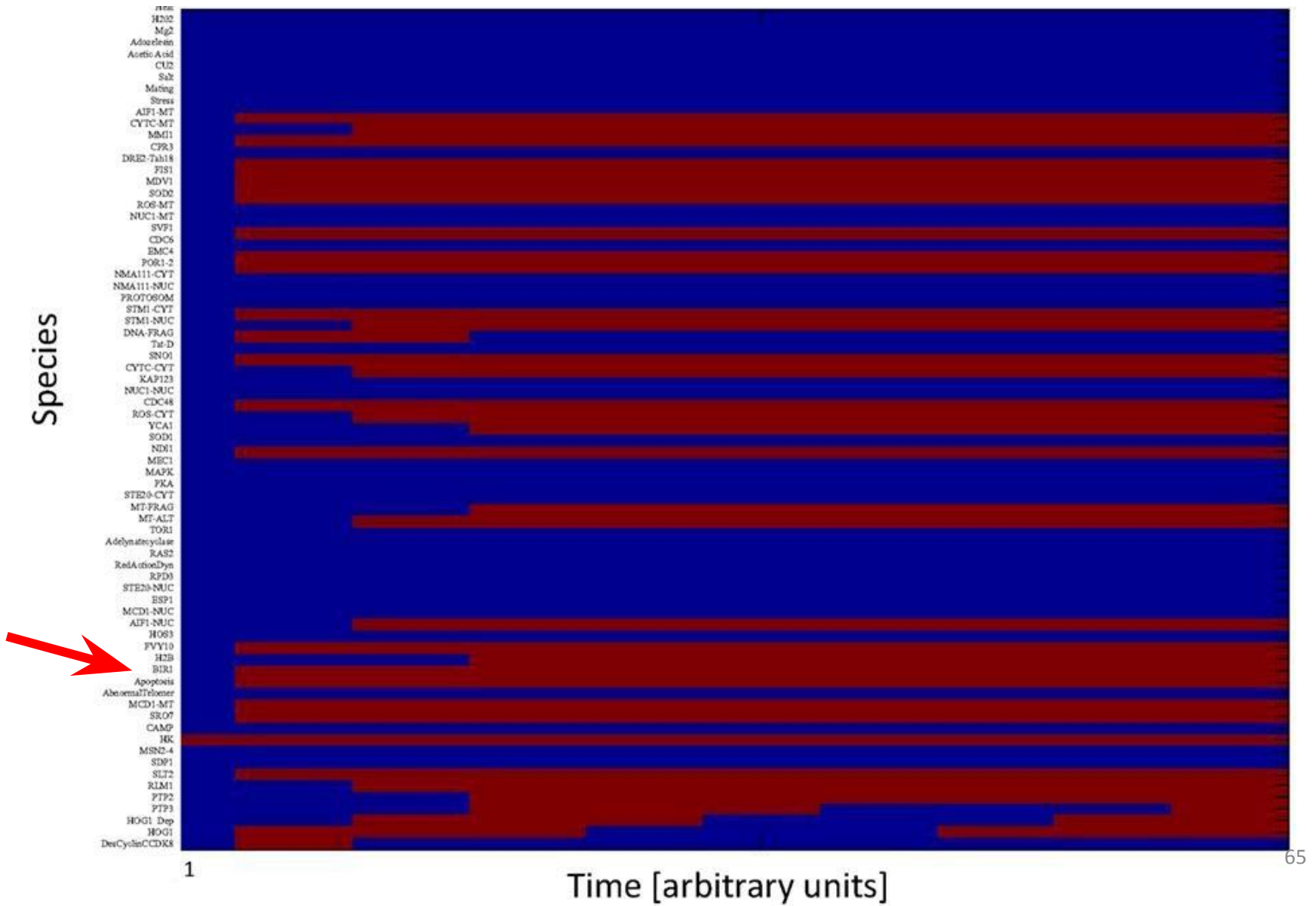


17	=AceticAcid	Input
18	=Adozelesin	Input
19	=CU2	Input
20	=H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Input
21	=Mating	Input
22	=MG2	Input
23	=Salt	Input
24	=Heat	Input
25	=Stress	Input
26	ISOD2 + NDI1 = ROS-MT	
27	AceticAcid = CytC-MT	
28	CDC48 = CytC-CYT	
29	CytC-CYT = YCA1	
30	CytC-MT = CytC-CYT	
31	MCD1-MT = CytC-MT	
32	MEC1 = YCA1	
33	MT-Frag = MT-ALT	
34	IFYV10 = 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».



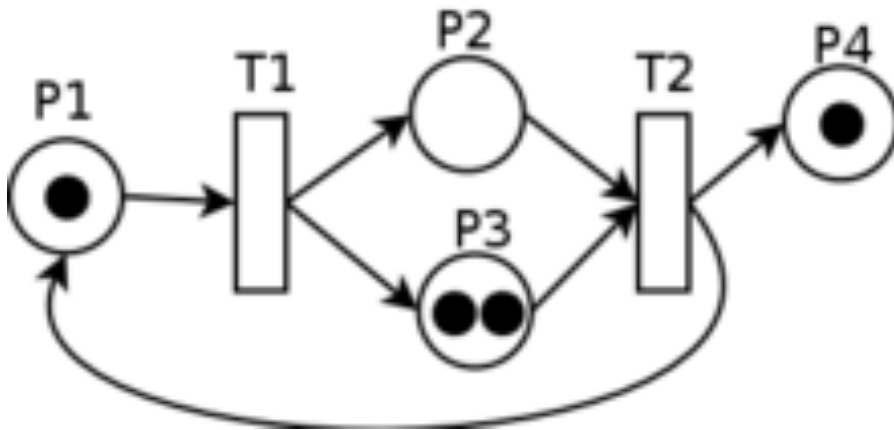
# Различные внешние воздействия приводят к индукции апоптоза



# Сети Петри

Впервые описаны Карлом Петри в 1962 году.

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

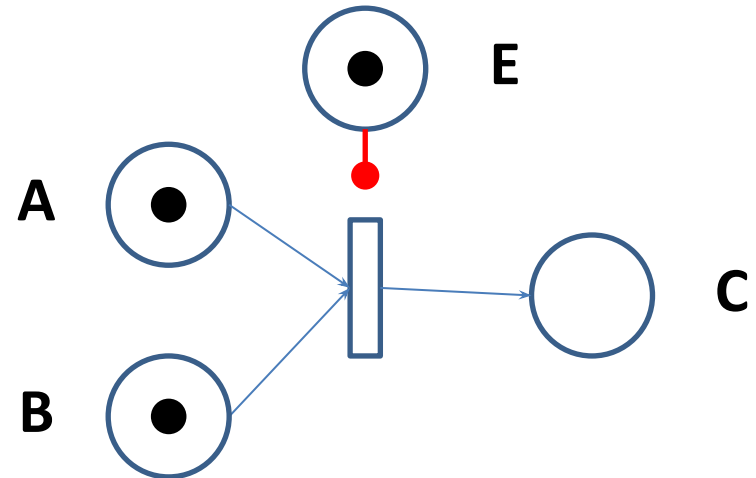
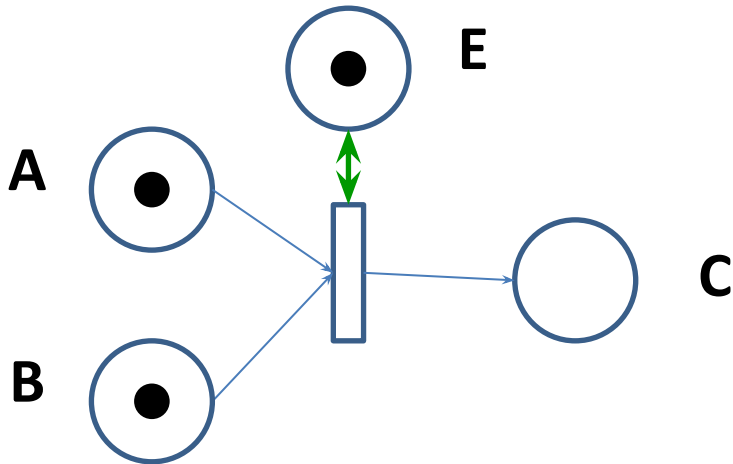
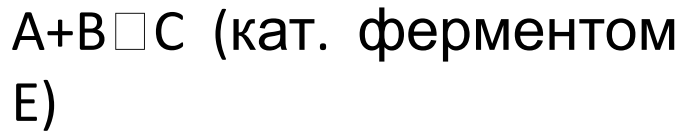
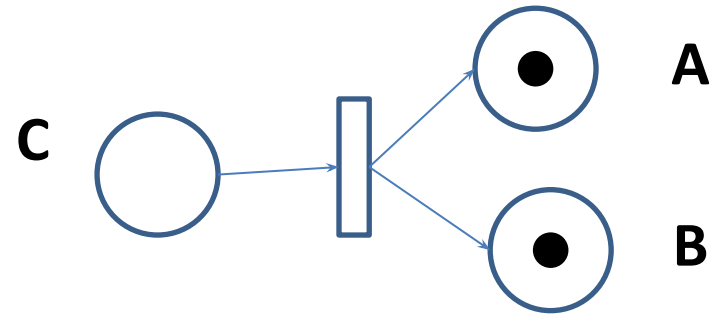
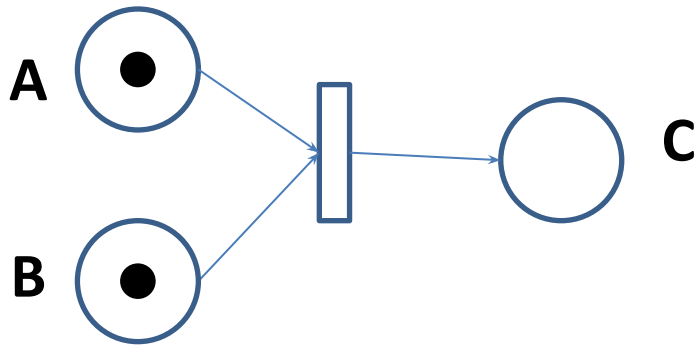


P1, P2, P3, P4 – позиции  
T1, T2 - переходы

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



# 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

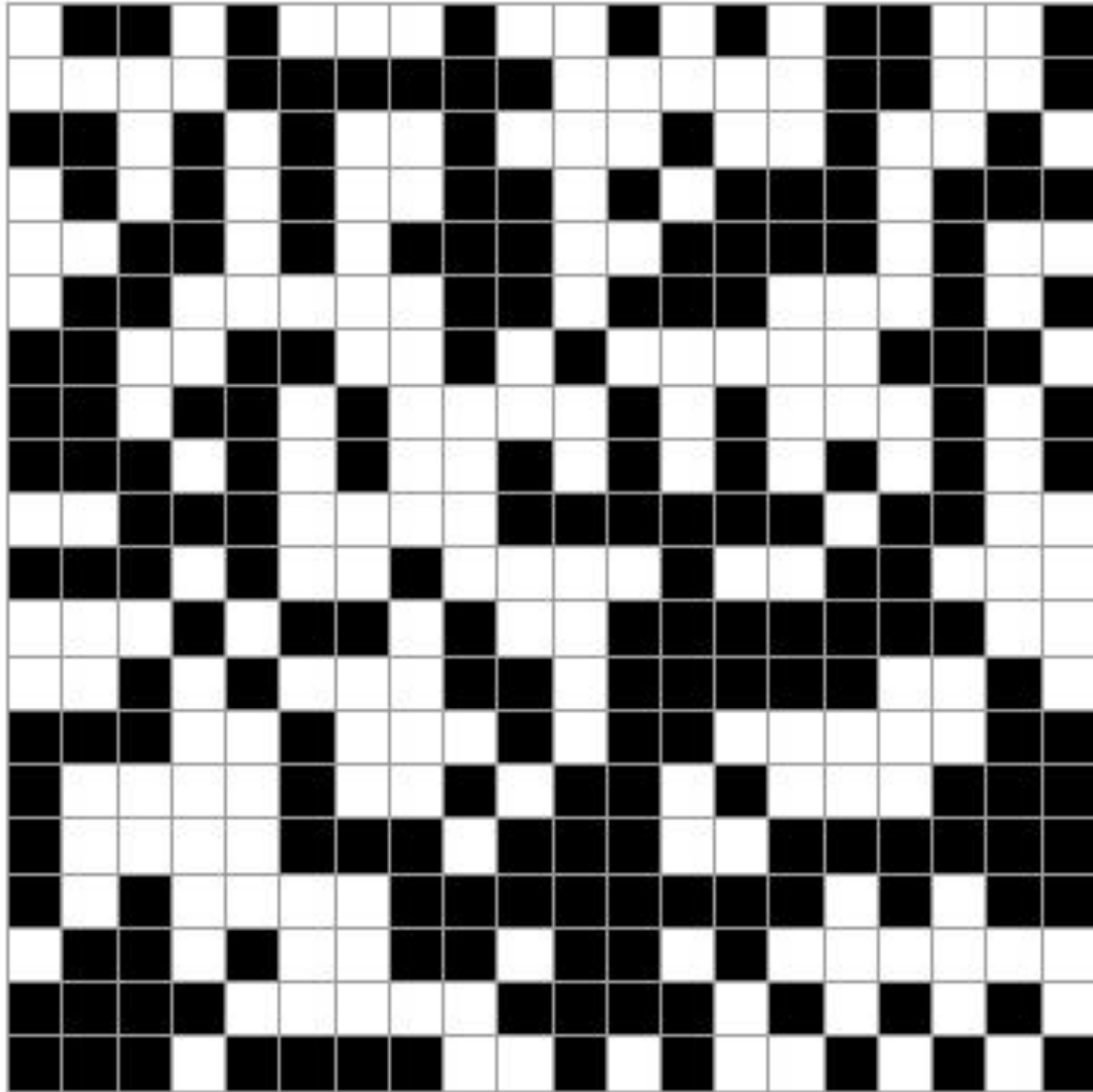
Состоит из регулярной решетки ячеек, каждая из которых может находиться в одном из конечного множества состояний, таких как 1 или 0.

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

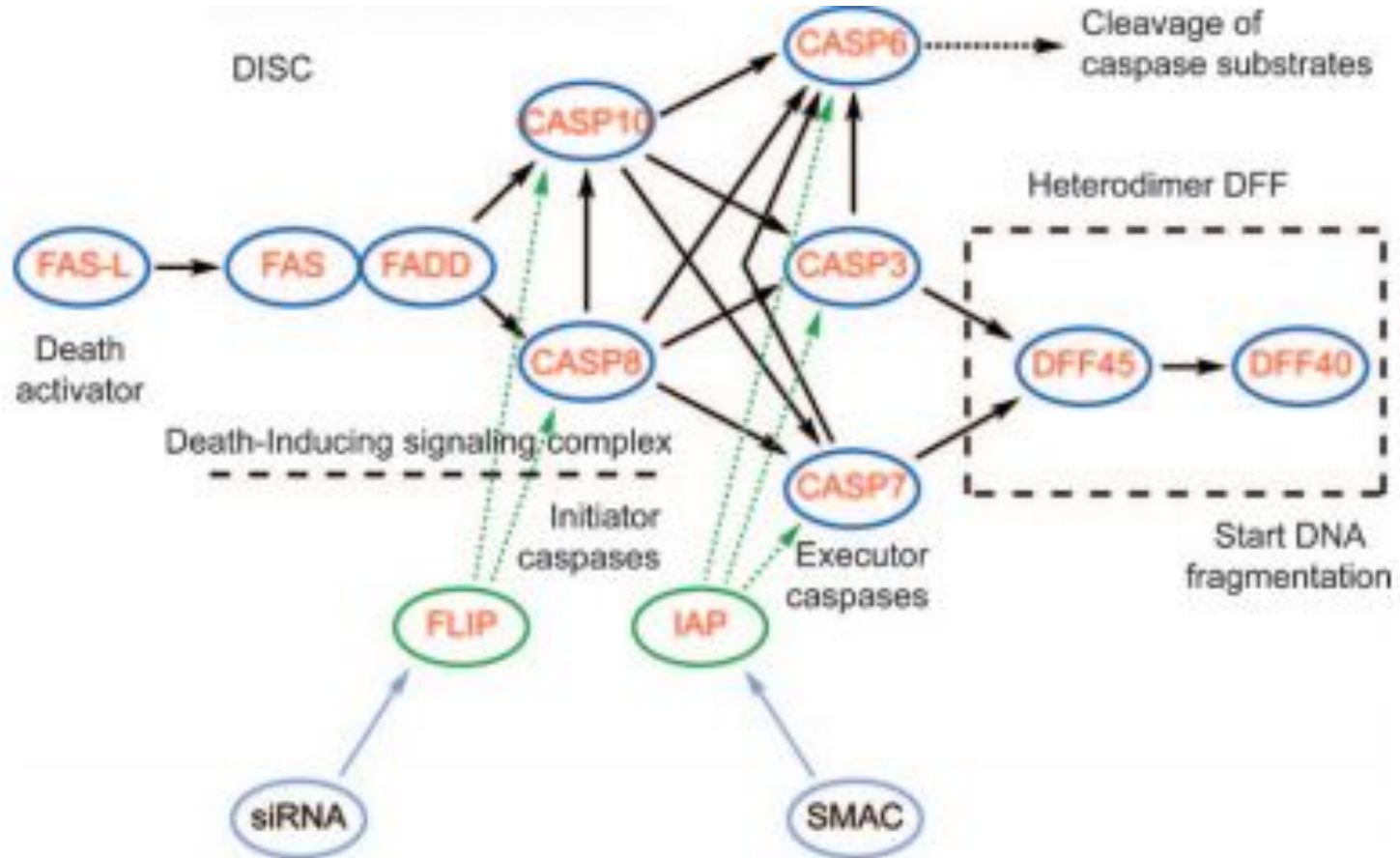
На каждом шаге моделирования определяется новое состояние ячейки, которое зависит от правил перехода и состояний соседних ячеек.

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

