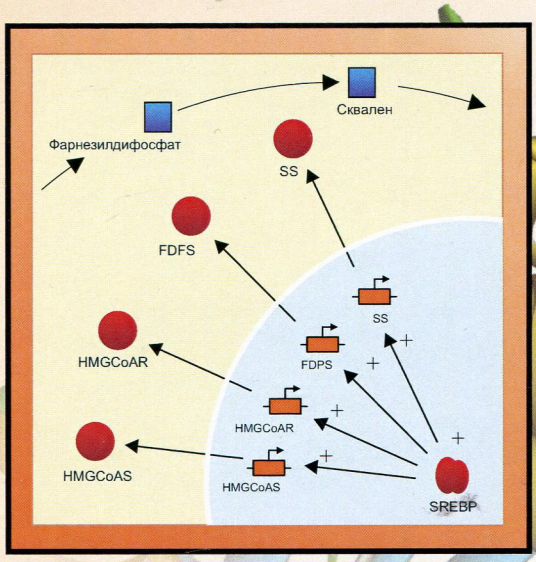

ВВЕДЕНИЕ В ИНФОРМАЦИОННУЮ БИОЛОГИЮ И БИОИНФОРМАТИКУ

Том III

ТЕОРИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ СЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА

НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

50 лет

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

ВВЕДЕНИЕ В ИНФОРМАЦИОННУЮ БИОЛОГИЮ И БИОИНФОРМАТИКУ

ТОМ III

ГЛАВА 3. ТЕОРИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

ГЛАВА 4. КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ СЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА

Учебное пособие

Под редакцией
Н. А. Колчанова, О. В. Вишневского, Д. П. Фурман

Новосибирск
2015

УДК 575.112
ББК 28.0я7/Е0я7
В 24

Рецензент д-р биол. наук Н. Б. Рубцов

В24 **Введение в информационную биологию и биоинформатику** : учеб. пособие : в 5 т. / Под ред. Н. А. Колчанова, О. В. Вишневского, Д. П. Фурман ; Новосиб. гос. ун-т. – Новосибирск : РИЦ НГУ, 2015. – Т. 3. – 298 с.

ISBN 978-5-4437-0414-2

Биоинформатика – современное научное направление, возникшее на стыке математики, физики, химии, информатики и классической биологии, занимающееся разработкой алгоритмических подходов для компьютерного анализа биологических макромолекул и моделирования биологических процессов. Задачей информационной биологии является решение биологических задач в области геномики, транскриптомики, протеомики, эволюционной и структурной биологии методами биоинформатики. Пособие содержит девять глав, объединенных в пять томов. Данный том объединяет главы «Теория генных сетей» и «Картирование генов, контролирующих сложные признаки человека».

Третья глава посвящена анализу генных сетей, являющихся центральным объектом системной компьютерной биологии. Генные сети – молекулярно-генетические системы, обеспечивающие формирование разнообразия фенотипических характеристик организмов (молекулярных, биохимических, структурных, морфологических, поведенческих и т.д.) на основе информации, закодированной в их геномах. В главе излагаются основы теории генных сетей, методы их компьютерной реконструкции и анализа.

Четвертая глава посвящена компьютерным методам картирования генов. Картирование генов – это первый и основной этап на пути выяснения природы сложных признаков, к которым относятся многие распространенные болезни человека и хозяйственно ценные признаки сельскохозяйственных животных. В главе описаны основные принципы и подходы к картированию комплексных признаков, анализу сцепления признаков, анализу неравновесия по сцеплению или аллельным ассоциациям.

Учебное пособие адаптировано к оригинальным учебным курсам по системной биологии, структурной биологии и компьютерной геномике, читаемым в НГУ для студентов – биологов на кафедре информационной биологии НГУ. Пособие будет интересно студентам математических, физических, биологических, химических и информационных факультетов университетов, а также аспирантам и научным сотрудникам, использующим компьютерные подходы для решения задач современной биологии.

УДК 575.112
ББК 28.0я7/Е0я7

© Новосибирский государственный университет, 2015
© Институт цитологии и генетики СО РАН, 2015

ISBN 978-5-4437-0414-2

ОГЛАВЛЕНИЕ

3. ТЕОРИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ

3.1. Введение 7

3.2. Молекулярно-генетическая система как сеть взаимодействующих элементов 9

3.2.1. Элементарные структурные компоненты 10

3.2.2. Элементарные взаимодействия 10

3.2.3. Иерархическая организация генных сетей 12

3.2.4. Компартментализация генных сетей 14

3.3. Структурно-функциональная организация генных сетей 15

3.3.1. Генные сети гомеостаза 15

3.3.1.1. Генные сети регуляции уровня глюкозы 15

3.3.1.2. Генная сеть регуляции продукции инсулина β-клеткой поджелудочной железы 17

3.3.1.3. Генная сеть адипоцита: регулируемая утилизация глюкозы и генерация сигналов, координирующих функционирование генных сетей других процессов 21

3.3.1.4. Иерархическая регуляция уровня глюкозы в организме 24

3.3.1.5. Генная сеть гомеостаза холестерина в клетках позвоночных 25

3.3.2. Генные сети циклических процессов 31

3.3.2.1. Генная сеть центральной регуляции клеточного цикла 32

3.3.2.2. Реконструкция генной сети регуляции клеточного цикла 42

3.3.2.3. Генные сети циркадного ритма 42

3.3.3. Генные сети стрессового ответа 45

3.3.3.1. Механизм регуляции ответа на тепловой шок на уровне транскрипции 46

3.3.3.2. Другие молекулярные механизмы ответа на тепловой шок 50

3.3.3.3. Ответ на тепловой шок у прокариот 50

3.3.4. Генные сети необратимых процессов 52

3.3.4.1. Генные сети апоптоза 52

3.3.4.2. Генные сети морфогенеза дрозофилы 58

3.3.5. Интеграция генных сетей 63

3.3.6. Качественные закономерности организации генных сетей 67

3.3.7. Кассетная регуляция транскрипции генов и ключевые регуляторы 71

3.3.8. Пути передачи сигналов: конвергентность и дивергентность 74

3.4. Методы компьютерного анализа генных сетей 77
3.4.1. Основные понятия теории графов 78
3.4.2. Методы представления генных сетей и метаболических путей в виде графов 81
3.4.3. Примеры программных средств визуализации и анализа графов генных сетей 83
3.4.4. Основные структурные характеристики графов 87
3.4.5. Архитектура природных сетей 89
3.4.6. Анализ генных сетей морфогенеза крыла *D. melanogaster* с использованием методов теории графов 92
3.4.6.1. Общие характеристики регуляторных контуров 92
3.4.6.2. Обнаруженные регуляторные контуры 92
3.4.6.3. Молекулярные особенности наиболее важных обнаруженных регуляторных контуров 94
3.4.7. Крупномасштабный анализ генных сетей и поиск элементарных структурных мотивов 98

3.5. Реконструкция генных сетей *in silico* 103
3.5.1. Методы компьютерной реконструкции генных сетей и метаболических путей на основе экспериментальных данных 103
3.5.2. Технология интерактивной реконструкции генных сетей в системе GeneNet 106
3.5.3. Методические приемы, используемые при реконструкции генных сетей 113
3.5.4. Обзор систем визуального представления генных сетей и метаболических путей 115
3.5.5. Базы данных по генным сетям 119

3.6. Моделирование динамики генных сетей 125
3.6.1. Методы моделирования динамики функционирования генных сетей 126
3.6.2. Моделирование качественной динамики функционирования генных сетей с помощью сетей Петри 131
3.6.2.1. Аппарат простых сетей Петри 132
3.6.2.2. Аппарат гибридных сетей Петри 137
3.6.2.3. Аппарат стохастических сетей Петри 141
3.6.3. Программные ресурсы моделирования генных сетей 143
3.6.4. Основная парадигма моделирования генных сетей 151
3.6.5. Алгоритм конструирования моделей генных сетей из моделей элементарных подсистем 152
3.6.6. Моделирование элементарных подсистем 153
3.6.6.1. Химико-кинетический подход 155

3.6.6.2. Стационарный химико-кинетический подход 157
3.6.6.3. Моделирование элементарных подсистем обобщенными функциями Хилла 168
3.6.7. Математическая модель генной сети, контролирующей гомеостаз внутриклеточного холестерина 181
3.6.7.1. Подсистема 1. Поступление и утилизация низкомолекулярных веществ в системе внутриклеточного синтеза холестерина 183
3.6.7.2. Подсистема 2. Синтез холестерина в клетке 183
3.6.7.3. Элементарная модель регуляции активности пренилтрансферазы 184
3.6.7.4. Подсистема 4. Регуляция факторами SREBP транскрипции генов, продукты которых участвуют в поддержании гомеостаза холестерина в клетке 186
3.6.7.5. Подсистема 7. Рецептор-опосредованный эндоцитоз частиц ЛНП и дальнейшая их деградация в лизосомах клетки 186
3.6.7.6. Подсистема 10. Холестерин-чувствительная регуляция деградации HMG-CoA-редуктазы 192
3.6.7.7. Построение модели генной сети, контролирующей гомеостаз холестерина 192
3.6.7.8. Моделирование влияния мутаций в гене рецептора ЛНП на равновесные и динамические характеристики генной сети гомеостаза внутриклеточного холестерина 193
3.6.7.9. «Мутационный портрет» генной сети, контролирующей гомеостаз холестерина в клетке 197

3.7. Вопросы теории функционирования генных сетей 200
3.7.1. Модели гипотетических генных сетей 202
3.7.1.1. Описание процессов промежуточного синтеза в моделях гипотетических генных сетей 204
3.7.1.2. Формализация регуляторных механизмов в терминах обобщенных функций Хилла 207
3.7.1.3. Три иерархических уровня строения гипотетических генных сетей 208
3.7.1.4. Пять классов гипотетических генных сетей 210
3.7.1.5. Модели циклических генных сетей 214
3.7.2. Гипотетические генные сети с произвольными структурными графами 216
3.7.2.1. Критерии числа стационаров и циклов для канонических гипотетических генных сетей 216
3.7.2.2. Гипотетические генные сети с хаотическими режимами функционирования 220
3.7.3. Дискретные модели генных сетей 223

4. КАРТИРОВАНИЕ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ СЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ ЧЕЛОВЕКА

4.1. Характеристика комплексных признаков 227

4.2. Основные принципы и подходы к картированию комплексных признаков....229

4.3. Анализ сцепления....233
4.3.1. Общие принципы тестирования статистических гипотез....234
4.3.1.1. Выбор уровня значимости и граничного значения критерия 235
4.3.1.2. Критерий lod score 237
4.3.1.3. Проблема множественного тестирования 239
4.3.1.4. Многоточечный анализ сцепления....240
4.3.2. Методы анализа сцепления 242
4.3.2.1. Параметрические методы....242
4.3.2.2. Непараметрические методы....243
4.3.2.3. Методы, основанные на разложении дисперсии 245
4.3.3. Алгоритмы, используемые при анализе сцепления....247
4.3.3.1. Алгоритмы свертки 247
4.3.3.2. Монте-карловские алгоритмы, использующие Марковские цепи (МСМС)....250
4.3.4. Пакеты программ для генетического анализа комплексных признаков....251

4.4. Анализ неравновесия по сцеплению или аллельных ассоциаций 254
4.4.1. Меры неравновесия по сцеплению и причины его возникновения....256
4.4.2. Картирование генов с помощью неравновесия по сцеплению 258
4.4.2.1. Методы картирования генов, основанные на анализе популяционных данных....258
4.4.2.2. Сравнение групп больных и здоровых (Case-control) 259
4.4.2.3. Анализ количественных признаков 261
4.4.2.4. Методы, основанные на анализе родословных....264
4.4.3. Алгоритмы и пакеты программ для анализа неравновесия по сцеплению 268

4.5. Новые возможности генетического анализа....269
4.5.1. Геномный контроль анализа ассоциаций....269
4.5.2. Установление фазы сцепления генов и реконструкция гаплотипов 271
4.5.3. Контроль качества и реконструкция данных....272

4.6. Стратегии картирования генов....273

4.7. Интерпретация результатов анализа 276

Список литературы 279

Список рекомендуемой литературы....291

Указатель терминов и понятий 293

Авторы тома 295