

СЕТЕВАЯ МЕДИЦИНА

ЕВИН

ИГОРЬ АЛЕКСЕЕВИЧ

yevin@list.ru

ЛЕОНАРД ЭЙЛЕР
1736

Euler L. Solutio
problematis ad
geometriam situs
pertinentis //
Commentarii
academiae
scientiarum
Petropolitanae 8,
1741, pp. 128–140.



Stanley Milgram

SIX DEGREES
OF SEPARATION
OR SMALL
WORLD
PHENOMENON



1998, Small world networks

Steven Strogatz



Duncan Watts



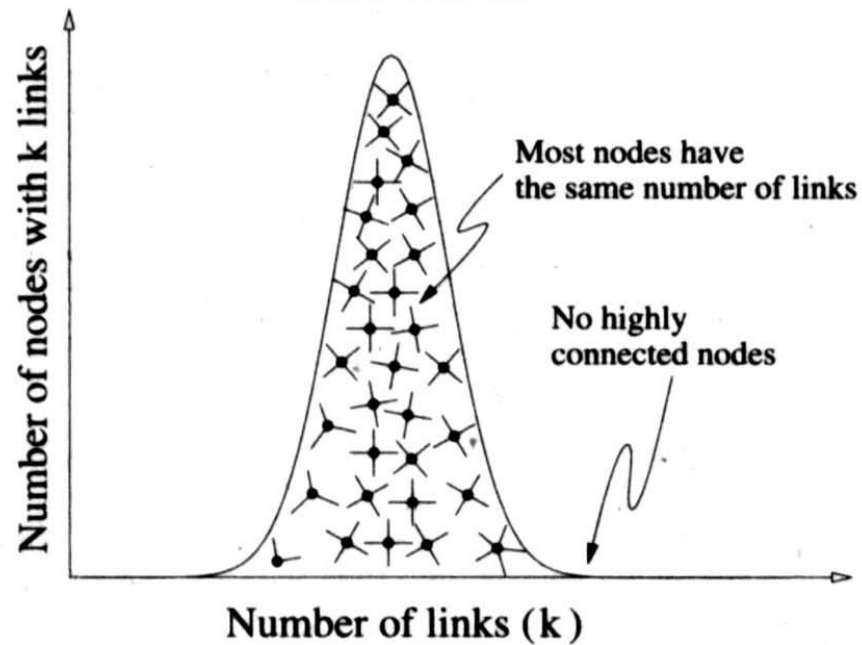
Laszlo Barabasi and Reka Albert 1999



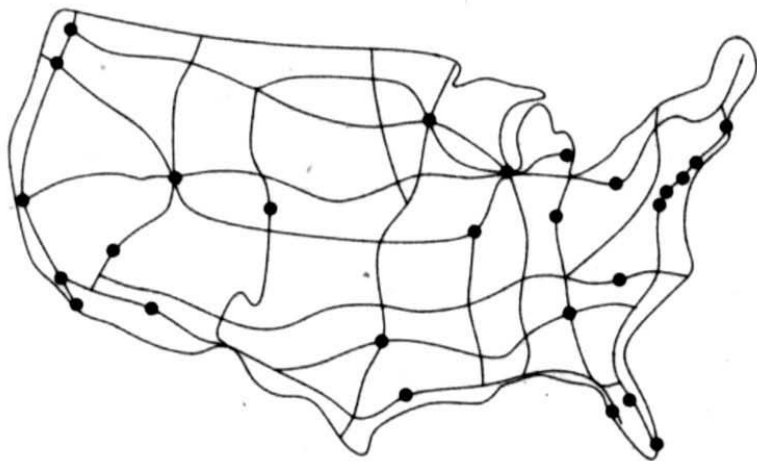
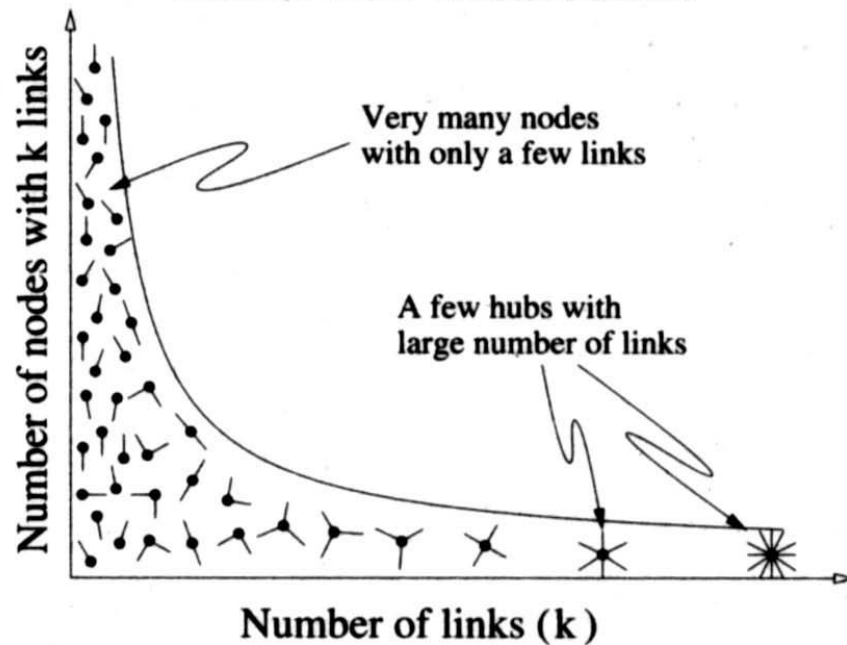
In 1999 American physicists Barabasi and Albert have shown that distribution of nodes by the number of links in the most real networks is described by power law and they called such networks as

scale-free networks

Bell Curve



Power Law Distribution

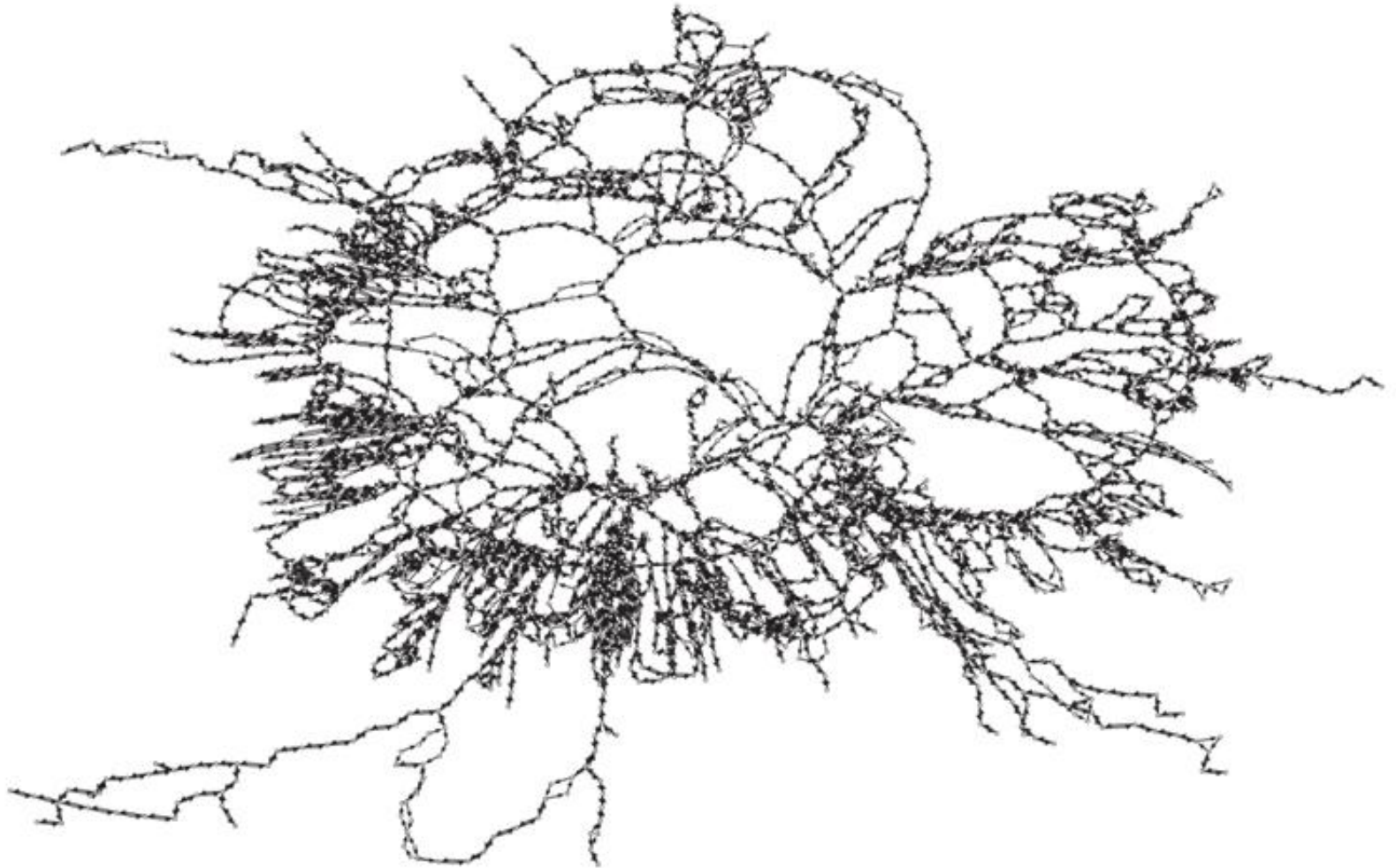


Many real world networks have a similar architecture:

Scale-free networks

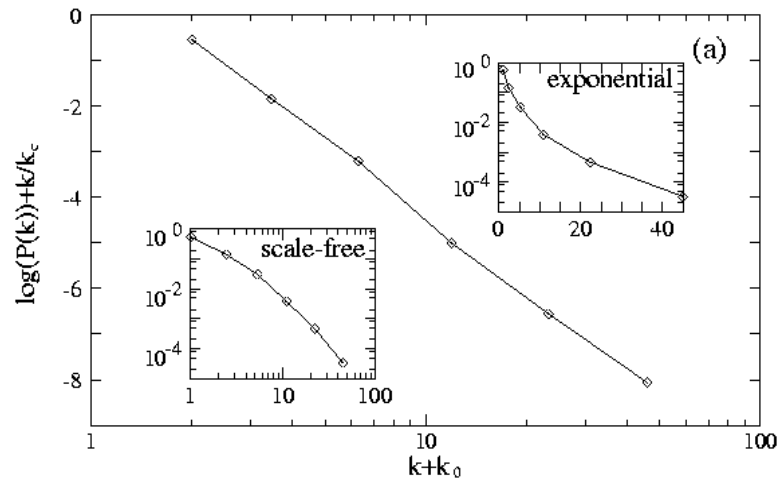
WWW, Internet (routers and domains), electronic circuits, computer software, movie actors, coauthorship networks, sexual web, instant messaging, email web, citations, phone calls, metabolic, protein interaction, protein domains, brain function web, linguistic networks, comic book characters, international trade, bank system, encryption trust net, energy landscapes, earthquakes, astrophysical network...

Bus stops of Moscow interconnected by various routs

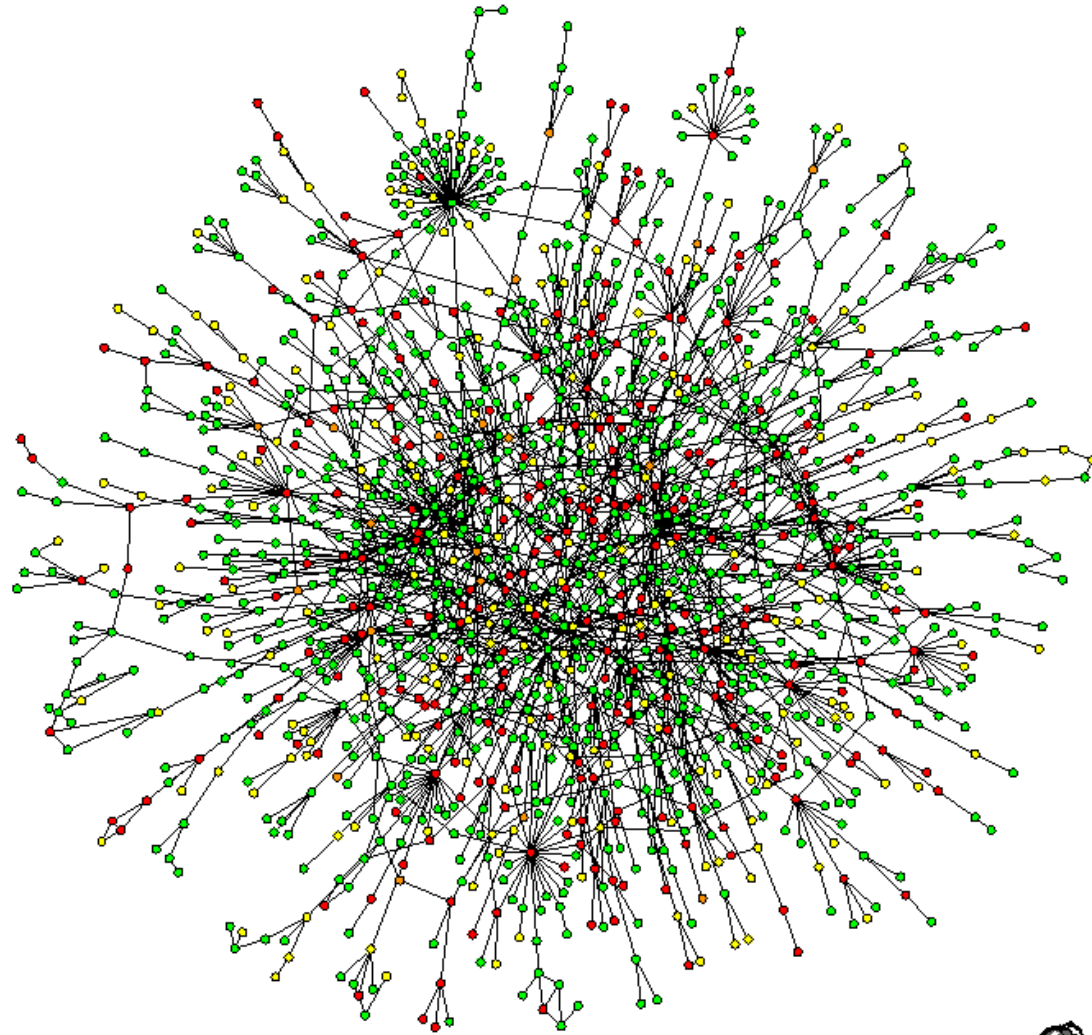


TOPOLOGY OF THE PROTEIN NETWORK

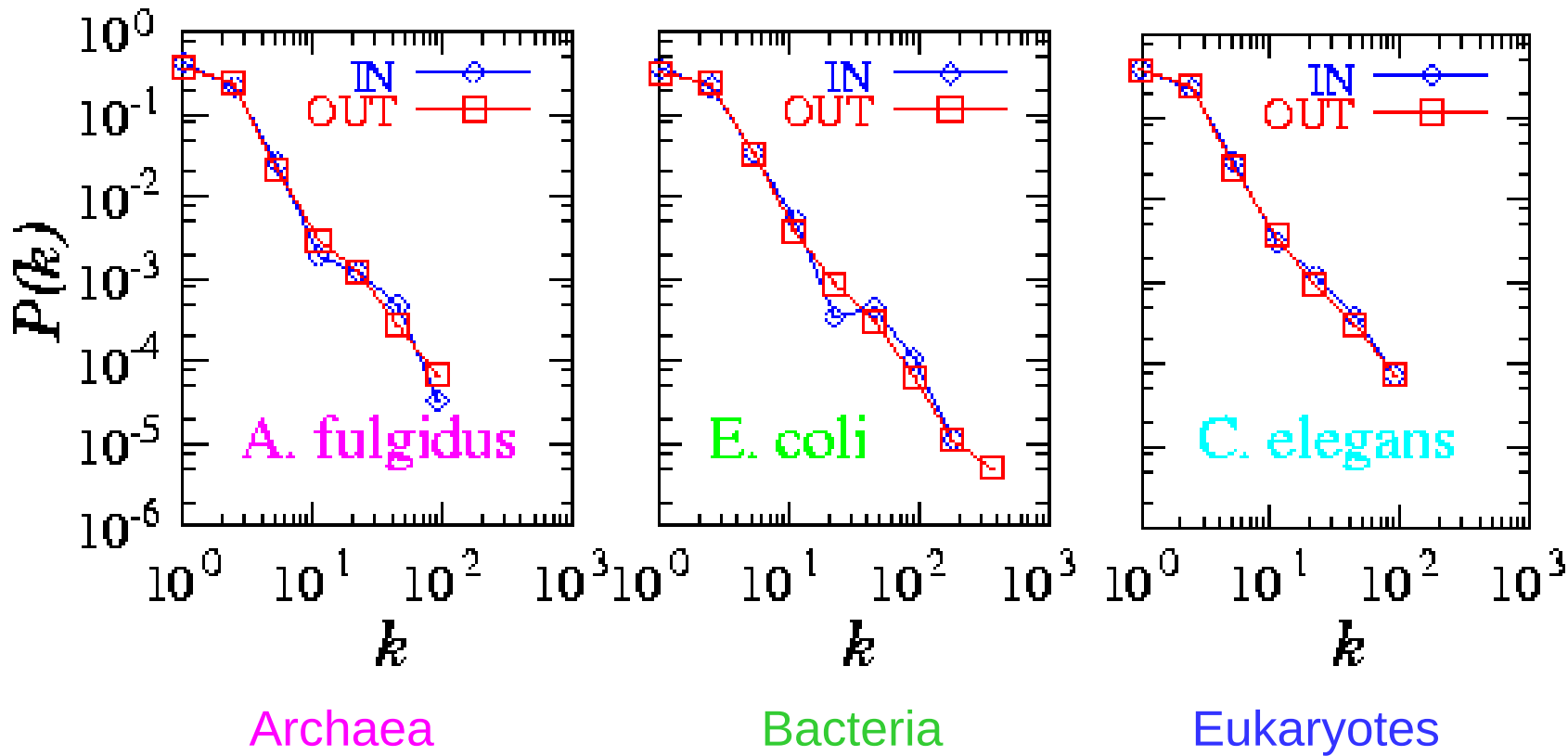
Nodes: proteins
Links: physical interactions-binding



$$P(k) \sim (k + k_0)^{-\gamma} \exp\left(-\frac{k + k_0}{k_\tau}\right)$$



METABOLIC NETWORK



Organisms from all three domains of life are **scale-free!**

$$P_{in}(k) \approx k^{-2.2}$$
$$P_{out}(k) \approx k^{-2.2}$$

- **Чаще всего болезнь вызвана взаимодействием процессов на молекулярном уровне. Взаимосвязи между этими процессами отображаются в интерактоме – многослойной сетевой структуре включающей в себя все взаимодействия в живой клетке: от сети взаимодействий белок-белок до регуляторных сетей и сетей метаболических реакций.**

Goh *et al.* Human disease network. PNAS. May 22, 2007, vol. 104, no. 21, 8687

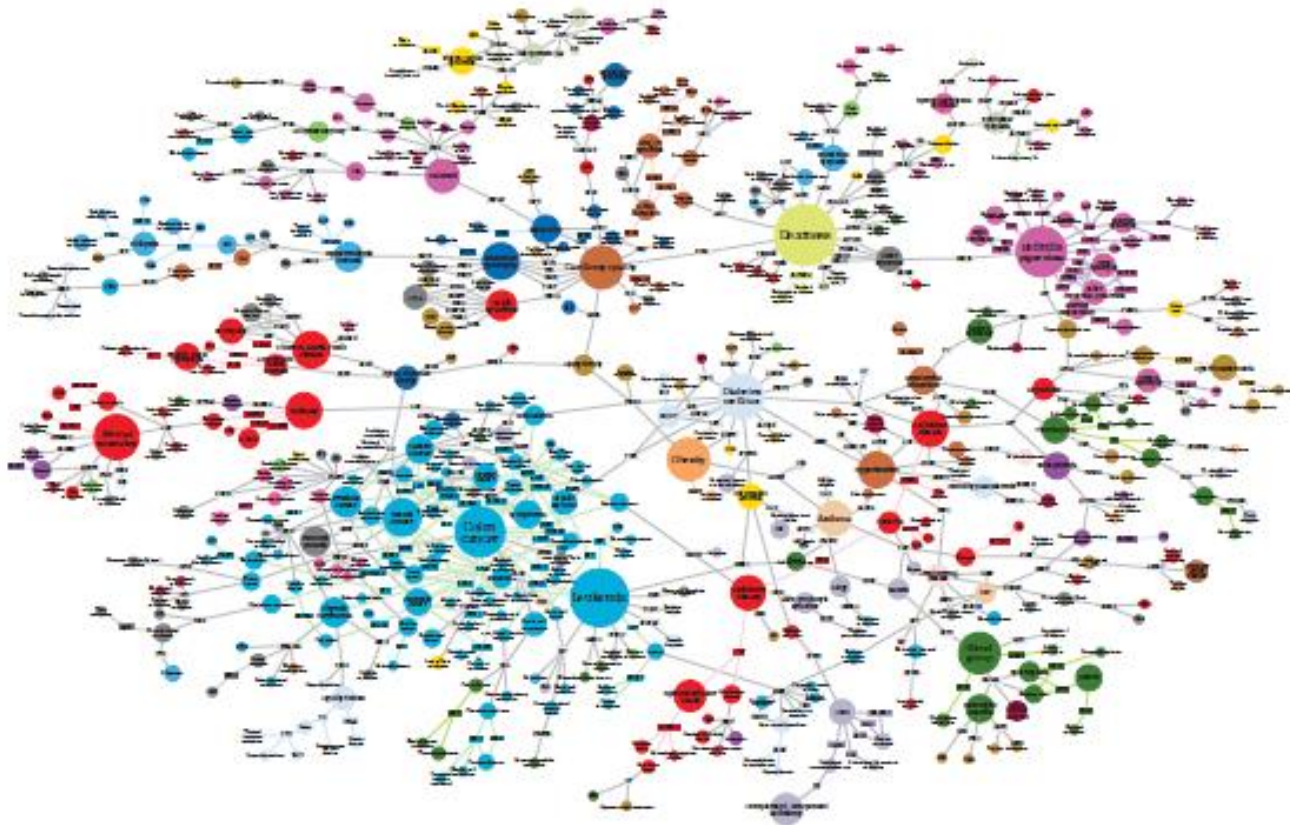
- **Goh *et al.* .42 используя связи ген-заболевание, собранные в базе данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), построили в 2007 году первую сеть заболеваний, в которой узлами являются заболевания. Два узла связаны между собой в этой сети связью, если соответствующие им болезни имеют один или несколько общих генов, мутации в которых связаны с обоими заболеваниями. Эта сетевая структура получила название дисизом (от английского disease – болезнь, заболевание).**

СЕТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Goh at al. PNAS, 2007 , vol. 104, no. 21, 8687

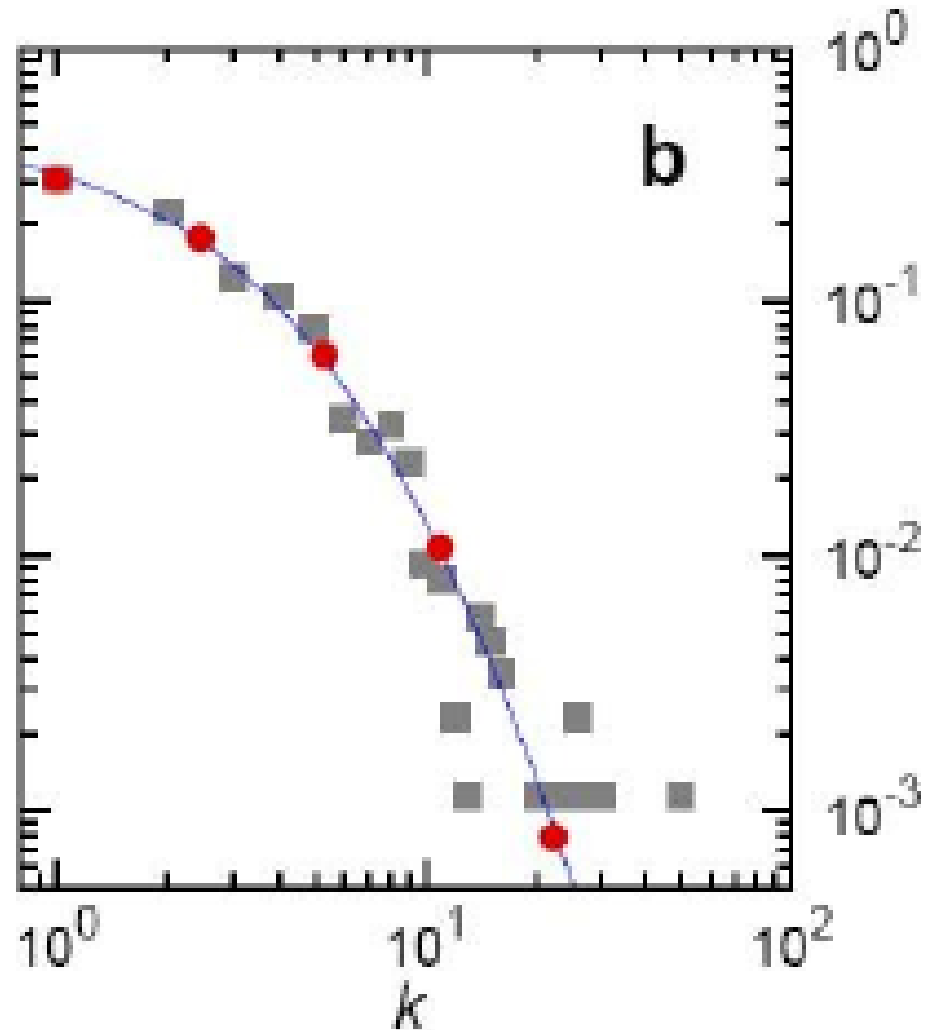
The human disease network

Goh K I, Cusick ME, Valle D, Childs JL, Vidal M, Tamayo A L. (2007) *Proc Natl Acad Sci USA* 104:8685-8690

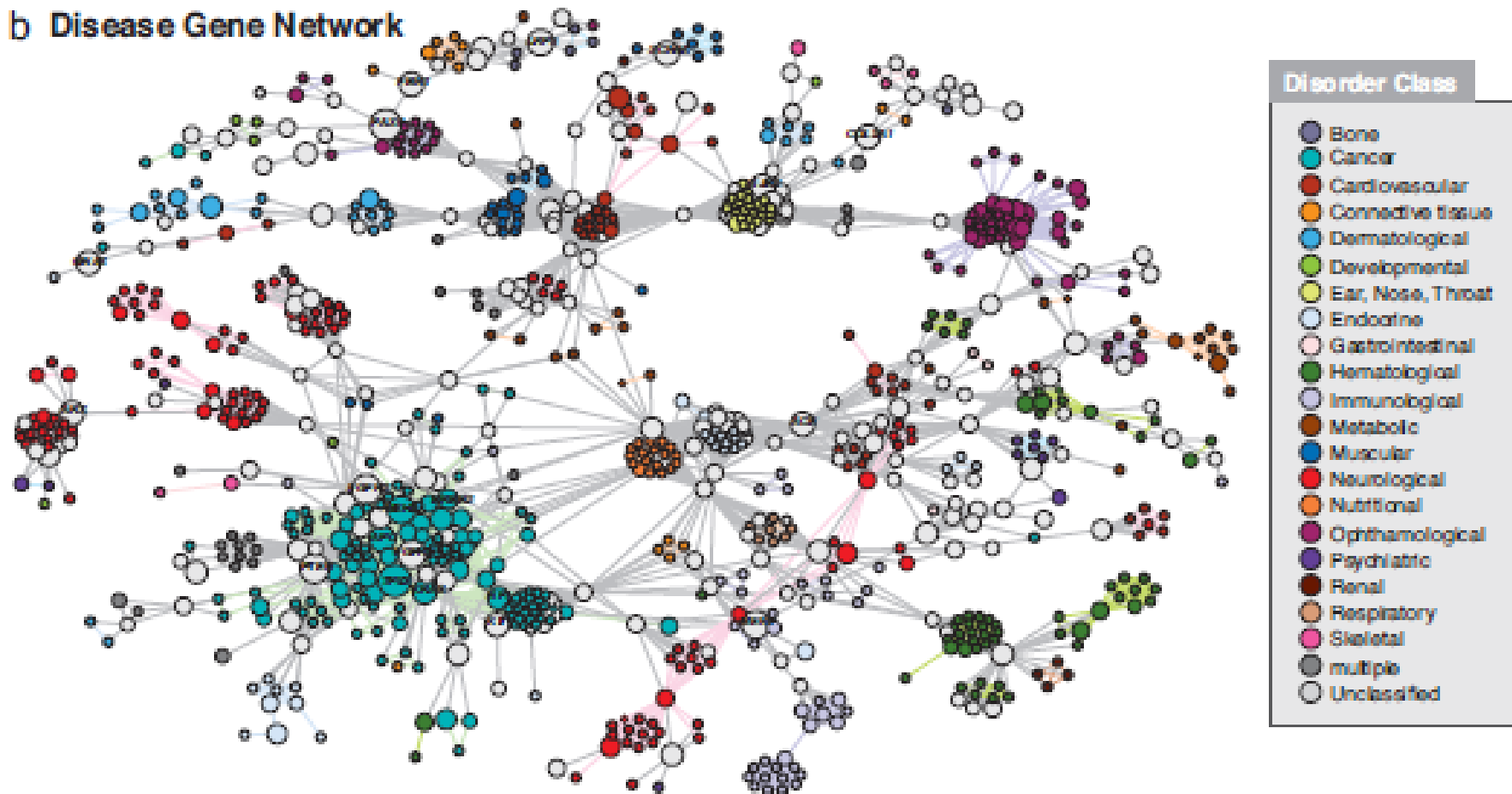


- Из 299 исследованных заболеваний 22 связаны генетически, а 226 имеют более широкие молекулярные связи в интерактоме. Общие гены не дают полной информации о связях между болезнями. Необходимо исследовать и находить такие связи в более широком плане – на молекулярном уровне. Выяснилось, например, что астма, заболевание тонкой кишки, глютеновая болезнь, респираторное и аутоиммунное заболевания имеют общие молекулярные корни, несмотря на довольно различные симптомы. Такие связи между болезнями обнаружены в значительной мере благодаря методам теории сложных сетей.

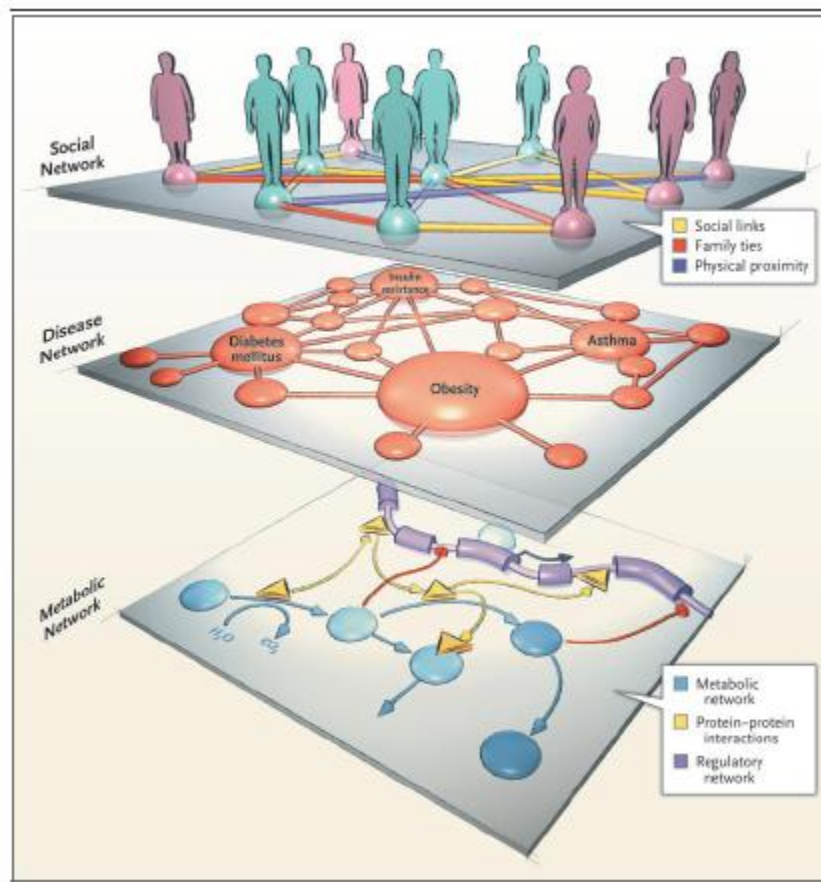
the degree k (number of other disorders a disorder shares genes with) of all disorders in the HDN. Gray symbols correspond to a linear binning, while red dots represent the logarithmically-binned data, maintaining the same statistical significance in each bin. The continuous lines represent the fit to the log-binned data, following the generalized power-law $f(x)=c(x+a)^{-b}$ with (A) $b \approx 2.7$ and (B) $b \approx 6.5$, obtained from the least-square fit.



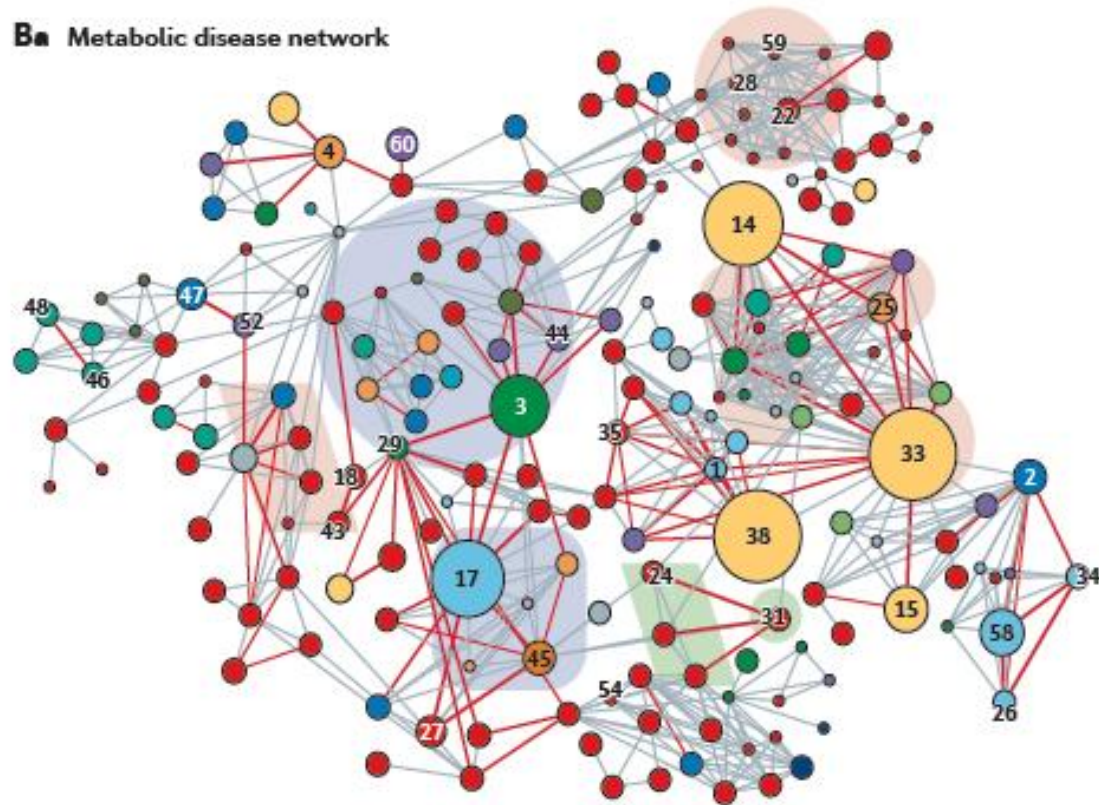
b Disease Gene Network



Болезни как многослойные сети



Метаболическая сеть заболеваний



ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ СЕТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Хотя успехи в использовании сетевых методов на молекулярно-генетическом уровне для изучения различных заболеваний весьма впечатляющи, немало полезной информации можно получить применяя сетевые технологии при анализе фактических данных по заболеваниям на фенотипическом уровне в виде истории болезней пациентов, содержащих информацию о связях различных заболеваний между собой и прогрессе этих заболеваний.

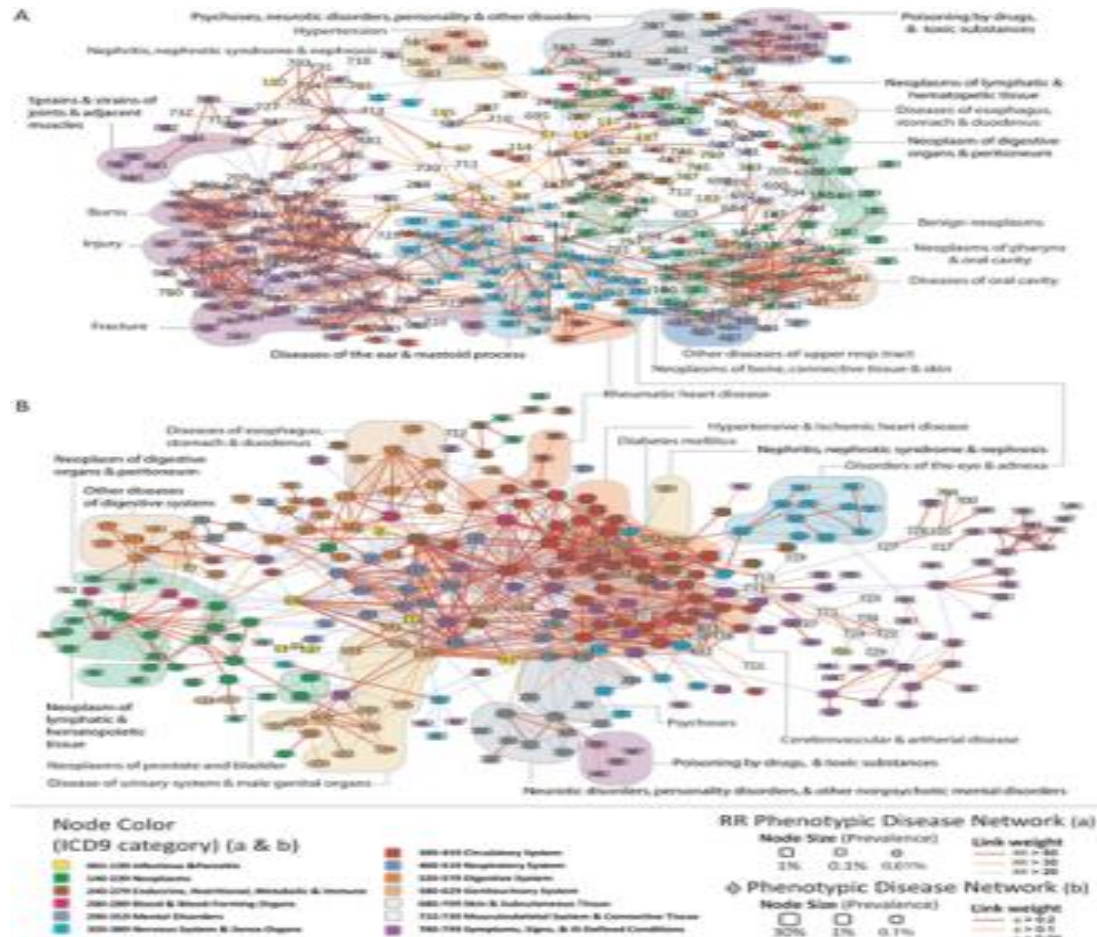
Фенотипическая Сеть Болезней

- **В 2009 году была построена
Фенотипическая Сеть Болезней
(Phenotypic Disease Network (PDN)) на
основе изучения корреляций историй
болезней более тридцати миллионов
пациентов**

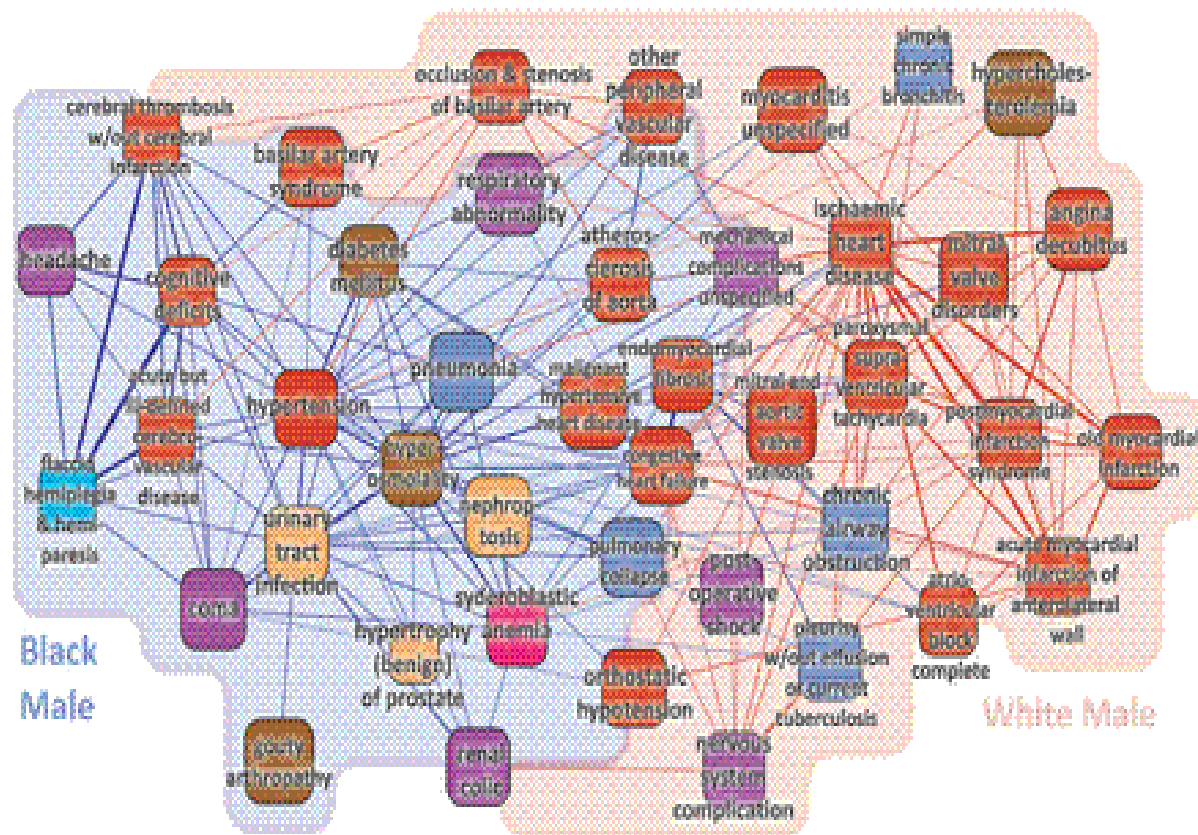
**Zhou X. Z., Mencht J., Barabasi A.L., Sharma A..
Human symptoms-disease network. Nature
Communications. 2014, 5-4212.DOI: 10.1038**

- Было установлено, что болезни прогрессируют и развиваются преимущественно вдоль связей этой сети и, более того, было выявлено, что такое развитие различно для пациентов разного пола и различных рас. Было установлено также, что пациенты, страдающие заболеванием, имеющим большое число связей, умирают раньше, чем пациенты с заболеванием с небольшим числом связей.**

• Фенотипическая Сеть Болезней (А) построенная по RR связям (В) построенная по Ф связям



Различие в связях между заболеваниями в сети PDN в зависимости от этнического и полового различия на примере белых и негров (мужчин)



Выявление заболеваний из неполной интерактомы

- Предсказательные возможности современных подходов, основанных на теории сложных сетей, ограничены множеством причин. Во-первых, сегодня нам известно лишь около 20% общей структуры интерактома и поэтому в поисках молекулярных механизмов заболеваний вынуждены опираться на пока еще очень неполные данные о сети белковых взаимодействий. Во-вторых, продукты мутаций генов – соответствующие белки – рассеяны по интерактому не случайным образом, а имеют тенденцию взаимодействовать друг с другом, формируя один из нескольких подграфов, называемым модулем заболевания (disease module).

- Согласно теории перколяции, для заболевания причиной которого было меньше 25 генов, его модуль слишком фрагментирован, чтобы быть наблюдаемым в интерактоме. То есть, только заболевания, причиной которых было больше 25 генов, имеют хорошо наблюдаемые модули заболеваний

PHYSICAL REVIEW E **92**, 022806 (2015)

Prognostic interaction patterns in diabetes mellitus II: A random-matrix-theory relation

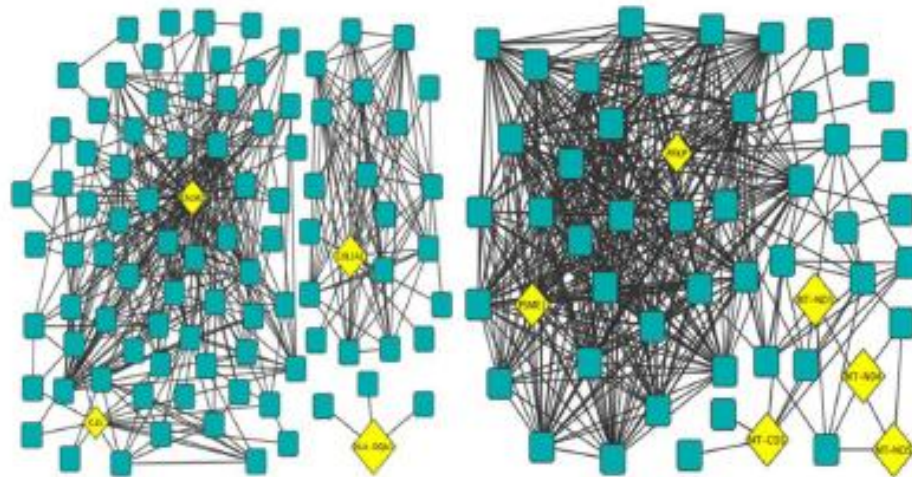
Aparna Rai,¹ Amit Kumar Pawar,¹ and Sarika Jalan^{1,2,*}

¹*Centre for Biosciences and Biomedical Engineering, Indian Institute of Technology Indore, Indore 452017, India*

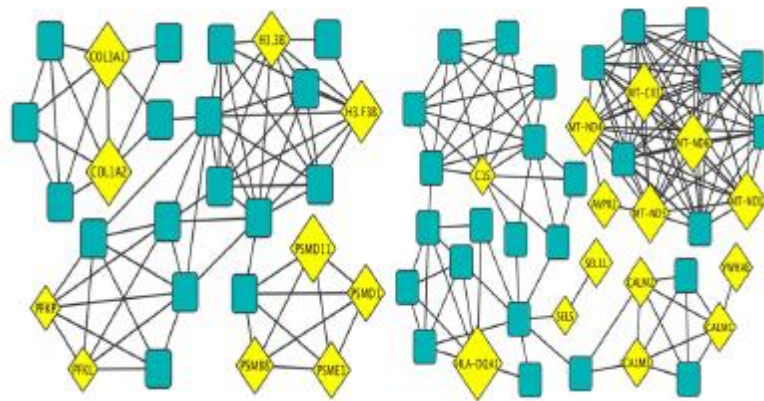
²*Complex Systems Lab, Discipline of Physics, Indian Institute of Technology Indore, Indore 452017, India*

(Received 7 March 2015; revised manuscript received 28 May 2015; published 11 August 2015)

. Сети белок-белковых взаимодействий в норме



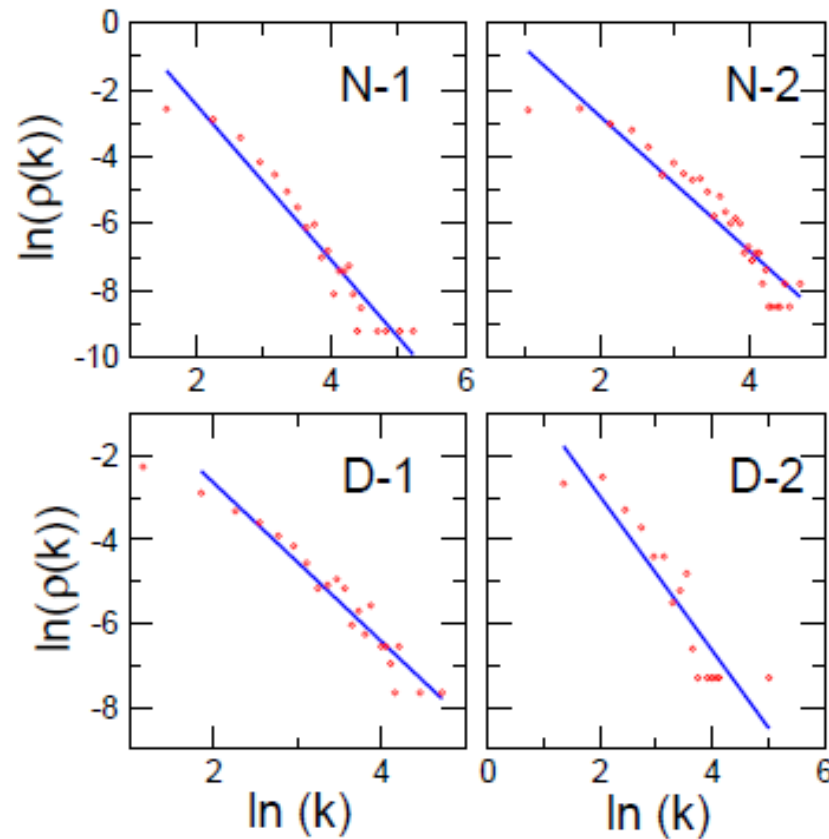
Сети белок-белковых взаимодействий и при заболевании сахарным диабетом



Основные характеристики двух сетевых структур
белок-белковых взаимодействий в норме и
патологии при заболевании сахарным диабетом
второго типа

Network	N	N_c	$\langle k \rangle$	D	(CC)
$N1$	2083	11017	10	17	0.35
$N2$	1705	9888	11	12	0.33
$D1$	656	3628	11	10	0.36
$D2$	384	1882	10	9	0.46

Распределение числа узлов по числу связей в сетях белок-белковых взаимодействий в клетках поджелудочной железы в норме и патологии является степенным



- Анализ свойств сетей белковых взаимодействий в норме и патологии показывает, что сети здоровых клеток поджелудочной железы являются более случайными, чем сети больных клеток и такое отсутствие достаточно высокой случайности сети, по –видимому ,и ведет к заболеванию

- Для подтверждения этой гипотезы целесообразно вычислить энтропию сетей белковых взаимодействий здоровых и больных клеток

ЛИТЕРАТУРА

- Goh *et al.* Human disease network. PNAS. May 22, 2007, vol. 104, no. 21, 8687
- Barabasi *et al.* Network medicine: a network based approach to human disease. Nature Review. Genetics. vol.12, January 2011, 57
- Zhou X. Z., Mencht J., Barabasi A.L., Sharma A.. Human symptoms-disease network. Nature Communications. 2014, 5-4212.DOI: 10.1038
- Rzhetsky, A., Wajngurt, D., Park, N & Zheng, T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. PNAS. **104**, 11694-11699 (2007).
- Hidalgo C. A., Blumm, N., Barabasi A.L.& Christakis, N. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. PLoS. Comput.Biol. **5**, e1000353 (2009)
- Rai, A., Pawar. K.A., and Jalan, S. Prognostic interaction patterns in diabetes mellitus II: A random-matrix-theory relation. Physical Review E **92**, 022806 (2015)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

