

Эволюционные стохастические модели и их применение в генетике.

Куценко Владимир Александрович

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Механико-математический факультет, Кафедра теории вероятностей, Москва, Россия
E-mail: vlakutsenko@ya.ru

Оценка связи клинических факторов с наличием заболевания - одна из ключевых проблем современной медицины. Факторы, ассоциированные с заболеванием, делятся на участвующие и не участвующие в его развитии. Доказать участие фактора в формировании заболевания можно с помощью введения новой переменной, называемой инструментальной [1]. Одним из важных предположений в методах, основанных на введении инструментальной переменной, является наличие влияния переменной на фактор и отсутствие влияния фактора на переменную. Изменения в последовательности ДНК, называемые вариантами, могут влиять на клинические параметры, а параметры на них влиять не могут. В связи с этим, варианты можно выбирать в качестве инструментальной переменной. Подобный дизайн исследования получил название «менделевская рандомизация» [2]. В простейших моделях используется наиболее распространенный тип вариантов - замена длиной в один нуклеотид (ОНП, однонуклеотидный полиморфизм).

Подходы, развитые в [1-2], применены в настоящей работе, где за основной фактор принят уровень адипонектина в плазме крови. Адипонектин - это гормон, который обладает противовоспалительным и антиатерогенным эффектом [3]. Цель работы - изучение влияния адипонектина на развитие сосудистых патологий, таких как нестабильная стенокардия и атеросклеротическое поражение сосудов, с помощью математических моделей. В исследовании проведен статистический анализ на выборке пациентов с рядом выделенных ОНП в гене адипонектина.

В работе показано, что нестабильная стенокардия и поражение сосудов значимо ассоциированы с уровнем адипонектина. Для установления участия адипонектина в развитии патологий, в качестве инструментальных переменных были рассмотрены отдельные ОНП. С помощью математических моделей, таких как генетические модели влияния [4], непараметрические тесты и многофакторные регрессионные модели, проанализирована связь ОНП с уровнем адипонектина и сосудистыми патологиями. При сравнении моделей множественной регрессии, из-за сильной связи исследуемых ОНП, часто используемая поправка на множественное сравнение Холма-Бонферонни заменена перестановочной поправкой Вестфалла-Янга [5]. После введения поправок, нестабильная стенокардия и уровень адипонектина оказались значимо ассоциированными с выделенными ОНП. Значимой ассоциации ОНП и атеросклеротического поражения найти не удалось. Предложенная в работе схема исследования позволила выявить значимое влияние уровня адипонектина на развитие нестабильной стенокардии.

Во второй части работы анализировалось влияние комбинаций ОНП на уровень адипонектина и сосудистые патологии. У организмов, размножающихся половым путем, в геноме образуются устойчивые комбинации ОНП, называемые гаплотипами. Как правило, отдельный полиморфизм ассоциирован с изменением параметра слабее, чем гаплотип [5]. С использованием стохастических моделей эволюции из [5] нами выделены гаплотипы ОНП. Корректность выделения гаплотипов проверена с помощью биоинформатического программного пакета PLINK [6]. Выявлена статистически значимая связь полученных гаплотипов с уровнем адипонектина и стенокардией. Кроме того, удалось выделить два

гаплотипа, значимо влияющих как на уровень адипонектина, так и на развитие стенокардии. Это является свидетельством значимого влияния уровня адипонектина на развитие стенокардии.

В работе использованы данные, полученные в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ.

Источники и литература

- 1) Söderström, Torsten, and Petre Stoica. "Instrumental variable methods for system identification." *Circuits, Systems and Signal Processing* 21.1 (2002): 1-9.
- 2) Sekula, Peggy, et al. "Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data." *Journal of the American Society of Nephrology* 27.11 (2016): 3253-3265.
- 3) Kadowaki, Takashi, et al. "Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome." *The Journal of clinical investigation* 116.7 (2006): 1784-1792.
- 4) Horita, Nobuyuki, and Takeshi Kaneko. "Genetic model selection for a case-control study and a meta-analysis." *Meta Gene* 5 (2015): 1-8.
- 5) Goeman, Jelle J., and Aldo Solari. "Multiple hypothesis testing in genomics." *Statistics in medicine* 33.11 (2014): 1946-1978.
- 6) Haubold, Bernhard, and Thomas Wiehe. *Introduction to computational biology: an evolutionary approach*. Springer Science & Business Media, 2006.
- 7) Purcell, Shaun, et al. "PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses." *The American journal of human genetics* 81.3 (2007): 559-575