

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ ANDCell ДЛЯ РЕКОНСТРУКЦИИ И АНАЛИЗА АССОЦИАТИВНЫХ СЕТЕЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ВЗАИМОСВЯЗИ МИОПИИ И ГЛАУКОМЫ

О.А. Подколотная¹, Е.Э. Яркова¹, П.С. Деменков¹, О.С. Коновалова³,
В.А. Иванисенко¹, Н.А. Колчанов^{1,2}

¹ Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: opodkol@bionet.nsc.ru;

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;

³ Тюменский филиал ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», Тюмень, Россия

Использование компьютерной системы ANDCell, базы знаний и фактов, экстрагированных в автоматическом режиме из рефератов публикаций PubMed, позволило провести реконструкцию ассоциативной сети, представляющей молекулярно-генетические взаимосвязи между белками, генами, метаболитами и молекулярными процессами, ассоциированными с миопией и глаукомой. Эта сеть содержала около 200 различных белков и генов и более чем 2000 взаимодействий между ними, включая белки и гены, ассоциированные одновременно с открытоугольной глаукомой и миопией. Редукция сети и дальнейший анализ молекулярно-генетических путей, представленных в ней, позволили выявить ряд потенциальных генов-кандидатов для генотипирования одновременно миопии и открытоугольной глаукомы.

Ключевые слова: автоматический анализ текстов, ассоциативные сети, миопия, глаукома.

Введение

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) – это хроническое полиэтиологическое заболевание, развитие которого определяется большим количеством факторов риска. Формирование ПОУГ начинается с метаболических и структурных изменений в тканях глазного яблока, трудно фиксируемых особенно на ранних стадиях развития патологии (Нестеров, 2000; Алексеев, Самусенко, 2004). В патогенезе первичной глаукомы тесно связано множество факторов, приводящих к развитию характерных для этого заболевания нарушений зрительных функций и атрофии зрительных волокон с экскавацией диска зрительного нерва (Волков, 2001). Среди большого числа факторов риска развития глаукомы одно из важных мест занимает миопия. Риск глаукомы у пациентов с миопией в 2–3 раза выше, чем у лиц с немиопической рефракцией, вне зави-

симости от других факторов риска глаукомы (Mitchell *et al.*, 1999). Более того, показано, что миопия является очень важным фактором риска у пациентов с ПОУГ и нормальным внутриглазным давлением (Grocott *et al.*, 2001). Наличие ассоциации между этими двумя патологиями в возрастной группе старше 40 лет является общепризнанным фактом (Ponte *et al.*, 1994; Wong *et al.*, 2003; Saw *et al.*, 2005). Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии повышенного риска ПОУГ у пациентов с высокой и средней степенью миопии (Loyo-Berrios, Blustein, 2007). Поиск путей, обеспечивающих ассоциацию между двумя патологиями, будет способствовать лучшему пониманию механизмов совместного их развития, а также созданию новых методов диагностики, профилактики и лечения этих заболеваний.

В настоящей статье представлен результат применения системы ANDCell (Associative

Networks Discovery in Cells) (Деменков и др., 2008) для исследования механизмов сочетанного развития двух патологий глаза – миопии и глаукомы. Данная система позволяет реконструировать ассоциативные сети, описывающие взаимосвязи между молекулярно-биологическими, биохимическими, клеточными, физиологическими и другими объектами и процессами. Она может быть использована для решения широкого круга задач в области молекулярной биологии, биотехнологии, фармакологии, биомедицины и образования.

Компьютерная система ANDCell

Система ANDCell (Деменков и др., 2008) разработана для автоматической экстракции фактов и знаний о взаимосвязях между белками, генами, метаболитами, микроРНК, клеточными компонентами, молекулярными процессами и их ассоциациях с заболеваниями из текстов научных публикаций и баз данных. Информация о взаимосвязях, экстрагированная с использованием методов компьютерного лингвистического анализа текстов (методы text-mining), содержится в базе знаний системы ANDCell (сети первого уровня).

Было разработано более 2000 правил или шаблонов для экстракции из текстов семантических взаимосвязей между биологическими объектами различных классов. Разработанные шаблоны представляют собой регулярные выражения, описывающие порядок встречаемости различных концептов в предложении, на основании которого делается вывод о факте взаимоотношений двух или более биологических объектов, описанных в данном предложении. Рассматривались следующие типы взаимоотношений:

- физические взаимодействия между белками, белками и низкомолекулярными соединениями, белками и ДНК и др. Результатом таких взаимодействий служит образование молекулярных комплексов;
- биохимические процессы и реакции, включая превращения низкомолекулярных веществ и посттрансляционные модификации белков и др.;
- регуляция экспрессии генов, а также регуляция стабильности и активности белков;

– ассоциативные связи между белками, генами, низкомолекулярными соединениями и заболеваниями.

Рассмотрим пример шаблона для экстракции информации из текста о взаимосвязи гена с заболеванием: **regulation-of-disease-by-organism-gene**.

Здесь курсивом отмечены группы слов-связок, жирным шрифтом указаны группы названий объектов. Среди слов-связок выделяются категории, определяющие семантику взаимосвязи (показаны жирным курсивом), а также имеющие формальное синтаксическое значение, такие, как of, by и др. Например, с помощью этого шаблона из предложения «*Suppression of acute lymphoblastic leukemia by the human wild-type p53 gene*» может быть извлечена информация о влиянии гена *p53* человека на заболевание acute lymphoblastic leukemia. В этом предложении слово *Suppression* входит в состав словаря «*regulation*», а *acute lymphoblastic leukemia* – входит в состав словаря заболеваний «*disease*» и т. д.

В качестве источника научных публикаций использовалась база данных PubMed. Кроме информации, полученной при анализе текстов, база знаний системы ANDCell также содержит данные, извлеченные из более 20 молекулярно-биологических баз данных (SWISS-Prot, Entrez Gene, PubChem, Intact, OMIM, Gene Ontology, PharmGKB и др.). Объем базы знаний составляет более 5 млн фактов. Для представления знаний используется модель ассоциативной семантической сети. Ассоциативная сеть представляет собой граф, вершины которого соответствуют различным объектам, описанным в онтологии системы ANDCell, а ребра – взаимосвязям между ними. Визуализация ассоциативных сетей осуществляется с помощью программы ANDVisio.

Реконструкция ассоциативных сетей знаний и фактов по миопии и глаукоме

Целью данного исследования был поиск молекулярно-генетических путей, нарушения в которых могут приводить к совместному возникновению двух заболеваний – открытоугольной глаукомы и миопии. На первом этапе исследования было необходимо выявить гены и белки человека, мутации и нарушения в работе

рошо известна, – *OPTN*, кодирующий белок оптиневрин. Так же, как и *MYOC*, этот ген экспрессируется в клетках трабекулярной сети. Он реагирует увеличением экспрессии на стимулы, приводящие к повышению внутриглазного давления, такие, как TNF α и дексаметазон (Vittitow, Borrás, 2002). Выявлены мутации гена *OPTN*, ассоциированные с первичной открытоугольной глаукомой (Sarfarazi, Rezaie, 2003). Высказывается мнение, что одновременное присутствие мутаций в генах *OPTN*, *MYOC* и ряда других увеличивает риск развития глаукомы (Funayama *et al.*, 2004; Fan *et al.*, 2005). Среди представленных в сети белков и генов, ассоциация которых с глаукомой описана в различных популяциях и этнических группах, можно также отметить ген *APOE*, кодирующий аполипопротеин E (Fan *et al.*, 2005; Al-Dabbagh *et al.*, 2009), *p53* (p53) (Lin *et al.*, 2002), *CYP11B* (Kumar *et al.*, 2007), *WDR36* (Monemi *et al.*, 2005).

В данной сети, кроме того, представлены и такие гены и белки, ассоциации которых с ПОУГ изучена в меньшей степени. Нарушения в их функционировании, вероятно, могут также вносить некоторый вклад в развитие открытоугольной глаукомы. Представленные в данной сети гены и белки могут быть объединены в некоторые функциональные группы. Например, факторы роста (HGF, IGF2 и др.), белки и гены, задействованные в иммунном ответе (PERM, IL1B и др.), металлопротеиназы (MMP2, MMP3, MMP9), белки внеклеточного матрикса (коллагены и эластины др.), транскрипционные факторы, белки, обеспечивающие протекание апоптоза (BRCA1, TNF α и др.), и ряд других.

Аналогичная сеть, построенная для демонстрации ассоциаций миопии с белками и генами, представлена на рис. 2. Выявлены 63 ассоциации с белками, 15 с генами, 5 с клеточными компонентами и структурами. Здесь так же, как

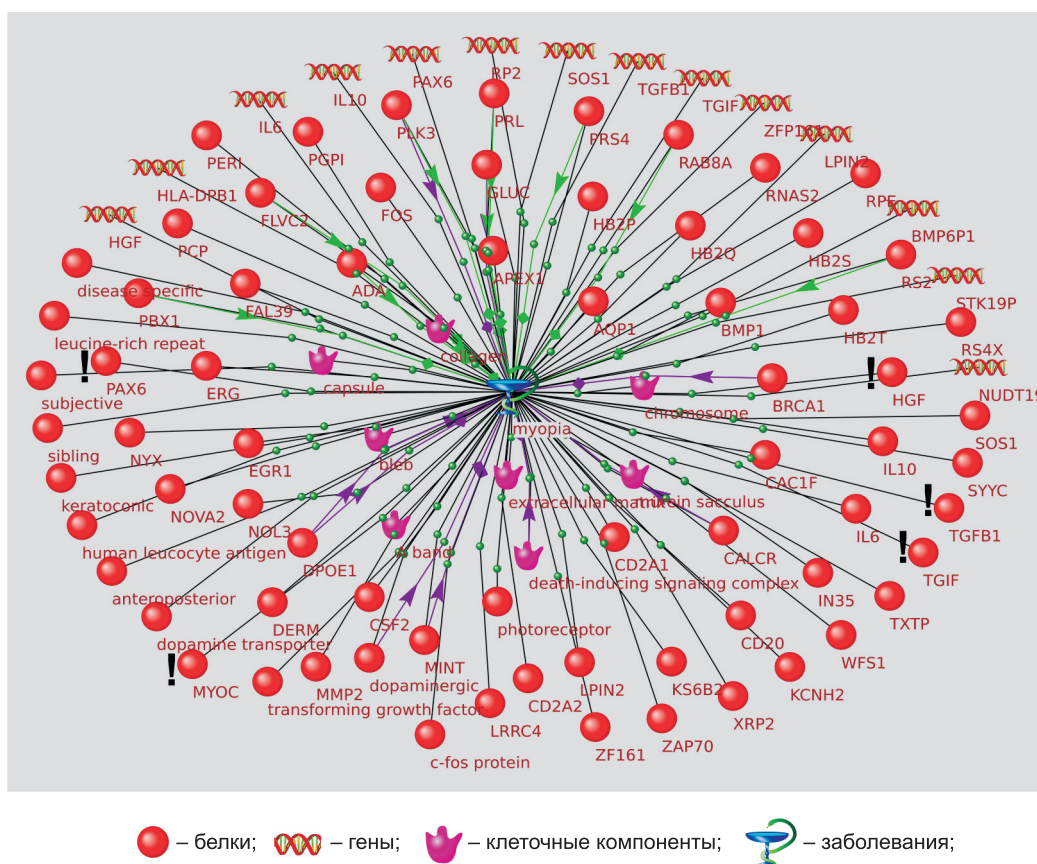


Рис. 2. Ассоциативные сети связей миопии с генами, белками и клеточными структурами.

! – белки, гены которых ассоциированы с данной патологией.

и в ассоциативной сети глаукомы, можно выделить гены, ассоциация которых с миопией изучена в значительной степени, это, прежде всего, гены *HGF* и *PAX6*. Ген *HGF* кодирует один из полифункциональных цитокинов – фактор роста гепатоцитов. Белок HGF секретируется мезенхимальными клетками и действует как мультифункциональный цитокин на клетки, главным образом, эпителиального происхождения, регулирует их рост, подвижность и морфогенез, активируя тирозинкиназный каскад после связывания со своим рецептором. HGF и его рецептор играют важную роль во множестве физиологических и патологических процессов, протекающих в тканях глаза. В гене *HGF* был выявлен ряд полиморфизмов, ассоциированных с риском миопии высоких степеней в китайской и умеренной в европейской популяциях (Han *et al.*, 2006; Yanovitch *et al.*, 2009).

Ген *PAX6* кодирует транскрипционный фактор PAX6. Данный транскрипционный фактор важен для развития глаза, носа, а также центральной нервной системы и поджелудочной железы. Полиморфизмы и мутации гена *PAX6* ассоциированы с целым рядом патологий глаза, в том числе и с предрасположенностью к миопии (Hewitt *et al.*, 2007; Tsai *et al.*, 2008; Ng *et al.*, 2009).

Можно также отметить представленные в этой сети гены *MYOC*, *TGF1B*, *TGIF*, ассоциация с миопией которых показана в некоторых исследованиях (Tang *et al.*, 2007; Pertile *et al.*, 2008; Zha *et al.*, 2009). Так же, как и в ассоциативной сети глаукомы, в этой сети можно обнаружить и такие гены и белки, связь которых с данной патологией менее изучена. Заметим, что они могут быть объединены в схожие функциональные группы, хотя состав этих групп несколько различается (рис. 2). Особо отметим, что некоторые из генов и белков, в частности *MYOC*, *MMP2*, *TGFB1*, *BRCA1*, *SYYC*, *HGF*, обнаруживаются в обеих ассоциативных сетях. С некоторой степенью вероятности можно предположить, что нарушения их функционирования будут способствовать одновременному развитию этих двух патологий. Гены, присутствующие в обеих ассоциативных сетях, представляют определенный интерес как возможные гены-кандидаты для генотипирования этих заболеваний или экспрессионного профилирования.

Реконструкция ассоциативных сетей потенциальных механизмов взаимосвязи миопии и глаукомы

Следующим шагом нашей работы была реконструкция сети молекулярных взаимодействий между генами и белками человека, ассоциированными с открытоугольной глаукомой, с одной стороны, и миопией – с другой стороны. В сеть включаются не только объекты, непосредственно ассоциированные с патологией (сети первого уровня), но и молекулярно-генетические объекты, которые ассоциированы с ними (сети более высоких уровней). Построение таких сетей позволяет выявить длинные цепочки молекулярных взаимодействий, которые могут соединять две патологии. Построенная нами сеть 4-го уровня содержит около 200 различных белков и генов, ассоциированных с открытоугольной глаукомой и миопией, и более чем 2000 взаимодействий между ними. С помощью фильтров, встроенных в программу ANDVisio, эта сеть была редуцирована таким образом, что в ней остались только самые значимые объекты и связи между ними (рис. 3, а). Чтобы проследить отдельные регуляторные пути, ассоциированные одновременно с открытоугольной глаукомой и миопией, мы использовали модуль Pathway Discovery компьютерной системы ANDCell. Этот модуль позволяет проследить отдельные метаболические, сигнальные и другие пути различной длины, включающие заданные объекты, объединенные связями определенного типа и направления.

На рис. 3, б представлен результат работы модуля Pathway Discovery, демонстрирующий один из возможных путей ассоциаций открытоугольной глаукомы и миопии. Этот путь связывает миопию (*myopia*) и глаукому (*glaucoma*) через белок PAX6, ген *OLFM3*, его белковый продукт NOE3, а также белок MYOC.

Рассмотрим ассоциации, присутствующие в этом пути, более детально.

1. [**myopia – PAX6**]. Эта ассоциация была рассмотрена в предыдущем разделе данной статьи.

2. [**PAX6 – OLFM3**]. Транскрипционный фактор PAX6 активирует транскрипцию гена *OLFM3*, обеспечивая увеличение его экспрессии (Grinchuk *et al.*, 2005).

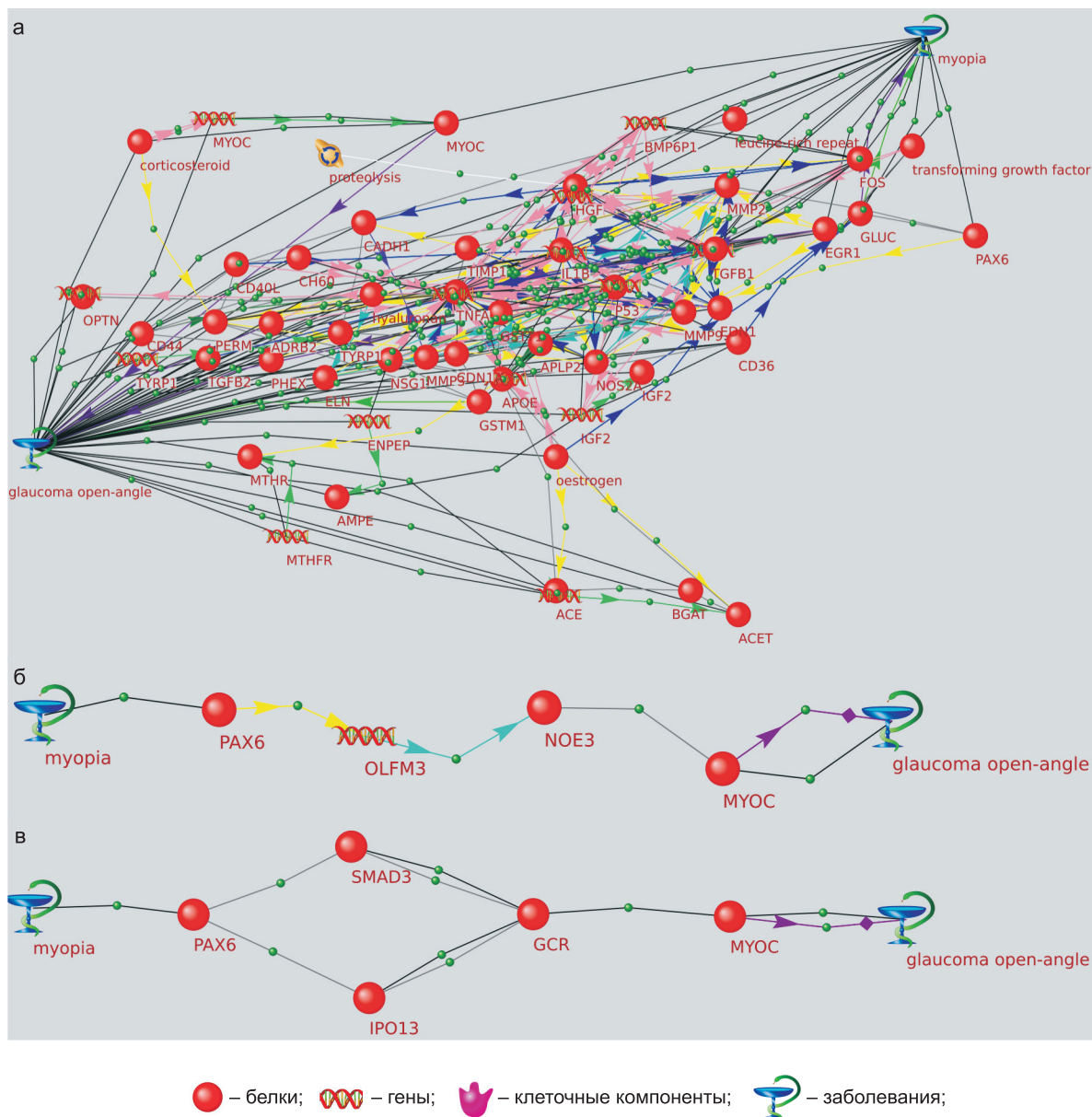


Рис. 3. Молекулярно-генетические пути, ассоциированные с открытоугольной глаукомой и миопией.

а – наиболее значимые взаимодействия между генами и белками человека, ассоциированными с открытоугольной глаукомой и миопией; б – пример пути, направленного от миопии к глаукоме; в – пример пути с нечетко определенным типом и направлением взаимодействий.

3. [**OLFM3 – NOE3**]. В результате активации транскрипции гена *OLFM3* повышается уровень его белкового продукта олфактомедина-3 (на схеме указан его синоним NOE3).

4. [**NOE3 – MYOC**]. Белки NOE3 (олфактомедин-3) и MYOC способны образовывать гетеродимерные комплексы.

5. [**MYOC – glaucoma**]. Эта ассоциация была рассмотрена в предыдущем разделе данной статьи.

Белок олфактомедина-3 (NOE3) так же, как и миоцилин (MYOC), демонстрирует высокий уровень экспрессии в трабекулярной сети. Как олфактомедин-3, так и миоцилин обнаруживаются в структурах аппарата Гольджи и являются секретируемыми белками (Togrago *et al.*, 2002). Оба белка способны образовывать комплексы, функция которых не известна, но, вероятно, они могут быть важны в развитии и функционировании различных структур глаза.

С-терминальные домены миоцилина и олфактомедина-3, проявляющие высокую степень гомологии, играют важную роль в образовании гетеродимерных комплексов этих белков друг с другом. Следует отметить, что большая часть мутаций гена *MYOC*, ассоциированных с глаукомой, локализуется именно в этом домене (Fingert *et al.*, 1999). Мутации гена *MYOC* приводят к сниженной секреции клеткой как самого белка, так и нормального белка миоцилина в трансгенных исследованиях, а также его гетеродимерного партнера олфактомедина-3 (Torrado *et al.*, 2002).

Очевидно, нарушения функциональности или уровня экспрессии транскрипционного фактора PAX6, полиморфизмы которого ассоциированы с миопией, способны приводить к нарушению нормальной экспрессии олфактомедина-3. Сочетание этого эффекта с наличием мутаций белка MYOC может способствовать усилению его влияния на развитие глаукомы факторами, способствующими развитию миопии.

Второй пример работы модуля Pathway Discovery представляет путь с нечетко определенным направлением и типом взаимодействий, объединяющий миопию и глаукому через те же белки PAX6 и MYOC с добавлением ряда других белков (рис. 3, в).

1. [**myopia** – **PAX6**]. Эта ассоциация была рассмотрена ранее.

2. [**PAX6** – **IPO13**]. Транспорт в ядро транскрипционного фактора Pax6 обеспечивает ядерный транспортер импортин 13 (IPO13).

3. [**IPO13** – **GCR**]. Ядерный транспортер импортин 13 (IPO13) обеспечивает транспорт в ядро транскрипционного фактора GCR.

4. [**GCR** – **IPO13**]. GCR усиливает экспрессию IPO13.

5. [**GCR** – **MYOC**]. GCR усиливает экспрессию MYOC.

6. [**GCR** – **SMAD**]. GCR подавляет активность транскрипционного фактора SMAD.

7. [**SMAD** – **PAX6**]. SMAD подавляет активность транскрипционного фактора PAX6.

8. [**MYOC** – **glaucoma**]. Эта ассоциация была рассмотрена ранее.

Рассмотрим этот путь более подробно. Импортин 13, член семейства Кар β, обеспечивает транспорт в ядро транскрипционных факторов Pax6 и GCR (Ploski *et al.*, 2004; Tao *et al.*, 2006).

Следовательно, функциональность белка IPO13 и его экспрессия определяют уровень этих транскрипционных факторов в ядре и, в определенной мере, проявление их эффектов. В то же время экспрессия IPO13 является глюкокортикоид-индуцибельной (Zhang *et al.*, 2000). Таким образом, между GCR и IPO13 существует положительная обратная связь и нарушение любого из этих двух звеньев будет порождать патологический порочный круг, когда, например, ингибирование IPO13 будет приводить к блокированию поступления GCR в ядро, снижению эффектов глюкокортикоидов и дальнейшему снижению экспрессии самого IPO13. Проследивая этот путь в направлении открытоугольной глаукомы, можно отметить, что *MYOC*, кодирующий белок миоцилин, также является глюкокортикоид-индуцибельным геном, следовательно, GCR должен влиять на его уровень экспрессии. Известно, что открытоугольная глаукома ассоциирована не с изменениями уровня экспрессии миоцилина, а, скорее, с нарушением его функциональности (Kwon *et al.*, 2009). Однако можно отметить, что сочетание нарушения в любом из звеньев этого круга, способствующего увеличению экспрессии IPO13 или GCR, с наличием полиморфизмов гена *MYOC*, ассоциированных с развитием глаукомы, приведет к более тяжелому протеканию патологического процесса, так как будет способствовать усиленной экспрессии дефектного белка миоцилина и накоплению его нерастворимых форм в клетках трабекулярной сети, ганглиозных клетках сетчатки и астроцитах, что в конечном итоге приводит к дистрофическим изменениям клеток и их апоптозу, явлениям, сопровождающим развитие глаукомы (Liu, Vollrath, 2004; Kwon *et al.*, 2009).

Второй фрагмент этого пути связан с белком SMAD3, который может выступать в двух ролях: как транскрипционный фактор и как модулятор активности транскрипционных факторов. В случае ассоциации SMAD3 и GCR он проявляется как транскрипционный фактор, в случае ассоциации с PAX6 – как модулятор транскрипционной активности. Известно, что GCR может физически взаимодействовать с SMAD3 и подавлять его трансактивационную функцию (Song *et al.*, 1999). Однако в данном пути не представлен фрагмент, в котором

SMAD3 выступал бы как транскрипционный фактор, поэтому для выяснения его вклада, вероятно, требуется расширение сети. Ассоциация SMAD3 и PAX6 в данном пути определяется способностью модулятора транскрипции SMAD3 блокировать DNA-связывающий домен фактора PAX6, тем самым подавлять его эффекты (Grocott *et al.*, 2007). Подчеркнем, что в результате можно ожидать снижения экспрессии соответствующих генов мишеней PAX6, в том числе и самого гена PAX6, который также входит в число мишеней этого фактора (Grocott *et al.*, 2007). Следовательно, нарушение функциональности или снижение экспрессии SMAD3 может проявляться в сверхэкспрессии генов-мишеней транскрипционного фактора PAX6, что должно приводить к серьезным морфологическим и функциональным дефектам, поскольку PAX6 является мультифункциональным регулятором дифференцировки и пролиферации тканей, проявляющим свои эффекты как в эмбриональном, так и во взрослом состоянии организма. Отметим, что хотя анализ данного пути не выявил прямого влияния развития одной патологии на появление другой, однако нам удалось выявить в этом пути звенья, которые могут быть ассоциированы с обеими патологиями. Это позволяет предложить элементы данного пути IPO13 и GCR и SMAD3 в качестве потенциальных генов-кандидатов для генотипирования глаукомы и миопии.

Заключение

Использование компьютерной системы ANDCell для реконструкции и анализа ассоциативных сетей является перспективным подходом в исследовании потенциальных молекулярных механизмов взаимосвязей между различными заболеваниями (Aman *et al.*, 2007; Ivanisenko *et al.*, 2007; Yarkova *et al.*, 2007). Эти же подходы успешно применялись для анализа протеомных данных в исследовании молекулярно-генетических особенностей протеома бактерий *H. pylori*, вызывающих рак желудка (Momyaliev *et al.*, 2008). Использование системы ANDCell в данной работе позволило выявить ряд молекулярно-генетических путей, нарушения в которых могут приводить к совместному возникновению двух заболеваний –

открытоугольной глаукомы и миопии. Эта система оказалась полезным инструментом при выявлении потенциальных генов-кандидатов для генотипирования открытоугольной глаукомы и миопии, что может служить основой для проведения экспериментальных исследований с целью установления реального вклада мутаций в тех или иных генах в патогенез этих заболеваний. Такие исследования позволят расширить существующий на данный момент список генов человека, ассоциированных с миопией и открытоугольной глаукомой, что необходимо для расширения возможностей диагностики этих заболеваний и создания новейших методов для их лечения. Кроме того, предложенные в данной работе гены-кандидаты могут быть использованы для создания микрочипов, позволяющих проводить массовый анализ экспрессионных профилей определенных тканей в норме и при патологии.

Благодарности

Работа частично поддержана Государственным контрактом № 02.514.11.4123, грантами поддержки ведущих научных школ НШ-335.2008.1, НШ-2447.2008.4, программами РАН 22.8, 22.29, 15.2, интеграционными проектами СО РАН № 111, 119.

Литература

- Алексеев В.Н., Самусенко И.А. Клинико-морфологические изменения в переднем отрезке глаза при экспериментальной глаукоме // Глаукома. 2004. № 1. С. 3–7.
- Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. М., 2001. 275 с.
- Деменков П.С., Аман Е.Э., Иванисенко В.А. Associative Network Discovery (AND) – компьютерная система для автоматической реконструкции сетей ассоциативных знаний о молекулярно-генетических взаимодействиях // Вычислительные технологии. 2008. Т. 13. № 2. С. 15–19.
- Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения // Клиническая офтальмология. 2000. Т. 1. № 1. С. 47–50.
- Al-Dabbagh N.M., Al-Dohayan N., Arfin M., Tariq M. Apolipoprotein E polymorphisms and primary glaucoma // Mol. Vis. 2009. V. 15. P. 912–919.
- Aman E.E., Demenkov P.S., Nemiatov A., Ivanisenko V.A. Associative network discovery (AND) – Software

- package for automated reconstruction of molecular-genetic association networks // Proc. of the 3rd Moscow Conf. on Computational Molecular Biology. Moscow, Russia, 2007. P. 33–34.
- Fan B.J., Wang D.Y., Fan D.S. *et al.* SNPs and interaction analyses of myocilin, optineurin, and apolipoprotein E in primary open angle glaucoma patients // Mol. Vis. 2005. V. 11. P. 625–631.
- Fingert J.H., Heon E., Liebmann J.M. *et al.* Analysis of myocilin mutations in 1703 glaucoma patients from five different populations // Hum. Mol. Genet. 1999. V. 8. P. 899–905.
- Funayama T., Ishikawa K., Ohtake Y. *et al.* Variants in optineurin gene and their association with tumor necrosis factor- α polymorphisms in Japanese patients with glaucoma // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45. № 12. P. 4359–4367.
- Gong G., Kosoko-Lasaki O., Haynatzki G.R., Wilson M.R. Genetic dissection of myocilin glaucoma // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. R91–R102.
- Grinchuk O., Kozmik Z., Wu X., Tomarev S. The Opti-medn gene is a downstream target of Pax6 // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. № 42. P. 35228–35237.
- Grocott T., Frost V., Maillard M. *et al.* Refractive error and glaucoma // Acta Ophthalmol. Scand. 2001. V. 79. C. 560–566.
- Grocott T., Frost V., Maillard M. *et al.* The MH1 domain of Smad3 interacts with Pax6 and represses autoregulation of the Pax6 P1 promoter // Nucl. Acids Res. 2007. V. 35. P. 890–901.
- Han W., Yap M.K., Wang J., Yip S.P. Family-based association analysis of hepatocyte growth factor (HGF) gene polymorphisms in high myopia // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006. V. 47. № 6. P. 2291–2299.
- Hewitt A.W., Kearns L.S., Jamieson R.V. *et al.* PAX6 mutations may be associated with high myopia // Ophthalmic Genet. 2007. V. 28. № 3. P. 179–182.
- Ivanisenko V.A., Demenkov P.S., Aman E.E. *et al.* Associative network and protein structure discovery: a software complex for facilitating search of targets for drugs, drug design, and evaluation of molecular toxicity // Proc. of the 3rd Intern. Conf. «Basic Science for Medicine». Novosibirsk, Russia, 2007. P. 92.
- Kumar A., Basavaraj M.G., Gupta S.K. *et al.* Role of CYP1B1, MYOC, OPTN, and OPTC genes in adult-onset primary open-angle glaucoma: predominance of CYP1B1 mutations in Indian patients // Mol. Vis. 2007. V. 30. № 13. P. 667–676.
- Kwon Y.H., Fingert J.H., Kuehn M.H., Alwar W.L.M. Primary open-angle glaucoma // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. P. 1113–1124.
- Lin H.-J., Chen W.-C., Tsai F.-J., Tsai S.-W. Distributions of p53 codon 72 polymorphism in primary open angle glaucoma // Brit. J. Ophthalmol. 2002. V. 86. P. 767–770.
- Liu Y., Vollrath D. Reversal of mutant myocilin non-secretion and cell killing: implication for glaucoma // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. P. 1193–1204.
- Loyo-Berrios N.I., Blustein J.N. Primary-open glaucoma and myopia: a narrative review // WMJ. 2007. V. 106. P. 85–95.
- Mitchell P., Hourihan F., Sandbach J., Wang J.J. The relationship between glaucoma and myopia: the Blue Mountains Eye Study // Ophthalmology. 1999. V. 106. P. 2010–2015.
- Momynaliev K.T., Kashin S.V., Chelysheva V.V. *et al.* Functional divergence of *Helicobacter pylori* related to early gastric cancer // J. Proteome Res. 2010. V. 9. № 1. P. 254–267.
- Monemi S., Spaeth G., DaSilva A. *et al.* Identification of a novel adult-onset primary open-angle glaucoma (POAG) gene on 5q22.1 // Hum. Mol. Genet. 2005. V. 14. P. 725–733.
- Ng T.K., Lam C.Y., Lam D.S. *et al.* AC and AG dinucleotide repeats in the PAX6 P1 promoter are associated with high myopia // Mol. Vis. 2009. V. 15. P. 2239–2248.
- Pertile K.K., Schäche M., Islam F.M. *et al.* Assessment of TGIF as a candidate gene for myopia // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008. V. 49. № 1. P. 49–54.
- Ploski J.E., Shamsheer M.K., Radu A. Paired-type homeo-domain transcription factors are imported into the nucleus by karyopherin 13 // Mol. Cell Biol. 2004. V. 24. № 11. P. 4824–4834.
- Ponte F., Giuffrè G., Giammanco R., Dardanoni G. Risk factors of ocular hypertension and glaucoma. The casteldaccia eye study // Doc. Ophthalmol. 1994. V. 85. P. 203–210.
- Sarfarazi M., Rezaie T. Optineurin in primary open angle glaucoma // Ophthalmol. Clin. North. Am. 2003. V. 6. P. 529–541.
- Saw S.M., Gazzard G., Shih-Yen E.C., Chua W.H. Myopia and associated pathological complications // Ophthalm. Physiol. Opt. 2005. V. 25. P. 381–391.
- Song C.Z., Tian X., Gelehrter T.D. Glucocorticoid receptor inhibits transforming growth factor- β signaling by directly targeting the transcriptional activation function of Smad3 // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. № 21. P. 11776–11781.
- Tang W.C., Yip S.P., Lo K.K., Ng P.W. *et al.* Linkage and association of myocilin (MYOC) polymorphisms with high myopia in a Chinese population // Mol. Vis. 2007. V. 13. P. 534–544.
- Tao T., Lan J., Lukacs G.L. *et al.* Importin 13 regulates nuclear import of the glucocorticoid receptor in airway epithelial cells // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2006. V. 35. № 6. P. 668–680.
- Torrado M., Trivedi R., Zinovieva R. *et al.* Opti-medn: a novel olfactomedin-related protein that interacts with myocilin // Hum. Mol. Genet. 2002. V. 11. № 11.

- P. 1291–1301.
- Tsai Y.-Y., Chiang C.-C., Lin H.-J. *et al.* A PAX6 gene polymorphism is associated with genetic predisposition to extreme myopia // *Eye*. 2008. V. 22. P. 576–581.
- Vittitow J.L., Borrás T. Expression of optineurin, a glaucoma-linked gene, is influenced by elevated intraocular pressure // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 298. P. 67–74.
- Wong T.Y., Klein B.E., Klein R. *et al.* Refractive errors, intraocular pressure, and glaucoma in a white population // *Ophthalmology*. 2003. V. 110. P. 211–217.
- Yanovitch T., Li Y.J., Metlapally R. *et al.* Hepatocyte growth factor and myopia: genetic association analyses in a Caucasian population // *Mol. Vis.* 2009. V. 15. P. 1028–1035.
- Yarkova E.E., Demenkov P.S., Ivanisenko V.A. AND-cell: a computer system for automated extraction of knowledge about molecular genetic interactions and regulations from PubMed abstracts and their representation as semantic association networks // *Proc. of the VI Intern. Conf. on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure, Novosibirsk, 2008 (BGRS'2008)*. Novosibirsk, Russia, 2008. P. 260.
- Zha Y., Leung K.H., Lo K.K. *et al.* TGFB1 as a susceptibility gene for high myopia: a replication study with new findings // *Ophthalmol.* 2009. V. 127. № 4. P. 541–548.
- Zhang C., Sweezey N.B., Gagnon S. *et al.* A novel karyopherin- β homolog is developmentally and hormonally regulated in fetal lung // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000. V. 22. № 4. P. 451–459.

APPLICATION OF THE ANDCELL COMPUTER SYSTEM TO RECONSTRUCTION AND ANALYSIS OF ASSOCIATIVE NETWORKS DESCRIBING POTENTIAL RELATIONSHIPS BETWEEN MYOPIA AND GLAUCOMA

O.A. Podkolodnaya¹, E.E. Yarkova¹, P.S. Demenkov¹, O.S. Konovalova³,
V.A. Ivanisenko¹, N.A. Kolchanov^{1,2}

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: opodkol@bionet.nsc.ru;

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;

³ Eye Microsurgery Complex Rosmedtekhologii, Ekaterinburg Branch, Tyumen Office

Summary

The ANDCell computer system includes a database of knowledge and facts extracted automatically from PubMed. Application of this system allowed reconstruction of an associative network, which represents molecular relationships among proteins, genes, metabolites, and molecular processes associated with myopia and glaucoma. This network contains over 200 proteins and genes and more than 2000 interactions between them, including proteins and genes associated with both open-angle glaucoma and myopia. Reduction of this network and further analysis of molecular pathways revealed candidate genes for simultaneous genotyping of myopia and open angle glaucoma.

Key words: Automated text-mining, associative networks, myopia, glaucoma.