

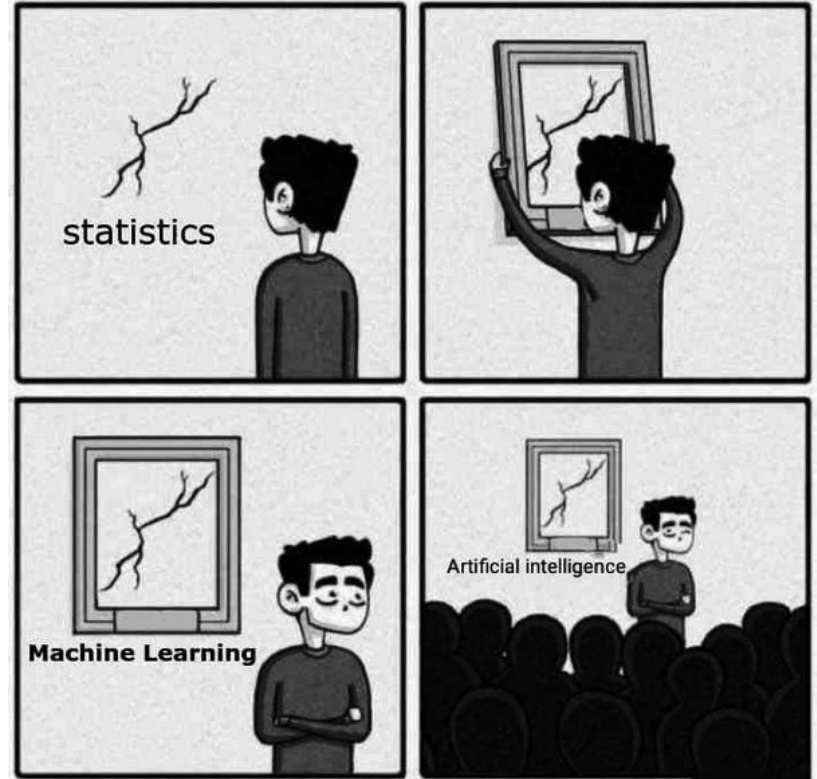
Чем занимаются биоинформатики?

Серёжа Исаев

выпускник **ФББ МГУ**
аспирант **ФБМФ МФТИ**
младший научный сотрудник **НМИЦ эндокринологии**

Зачем мне изучать биологию?

Качественный анализ данных предполагает уверенное понимание того, как эти данные были получены и как именно они устроены



Биоинформатика занимается анализом биологических и медицинских данных — с пониманием их специфики.

Гипотетическая фраза из брифинга

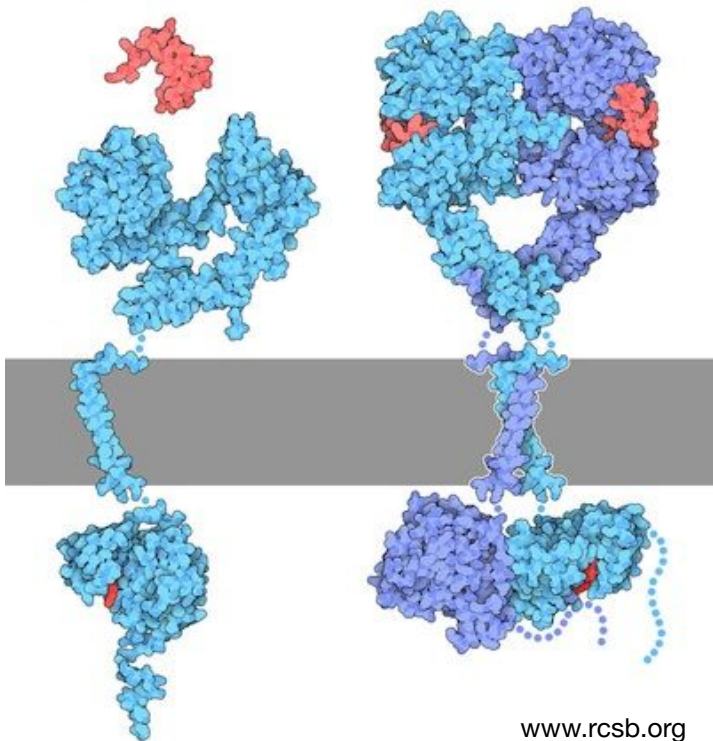
Нужно сделать нормальный **классификатор** (возможно, **градиентный бустинг?**), который будет из **транскриптома** вытаскивать важные **онкогенные фичи** для **фолликулярной лимфомы**. Можете потыкаться в параметрах и сравнить **AUC**. Если найдёте какие-то прикольные вещи с хорошим **logFC**, то гляньте, может, это будут связанные с **BCL2 гены**, которые тоже **транслоцировались?**

Про биологию

Про CS

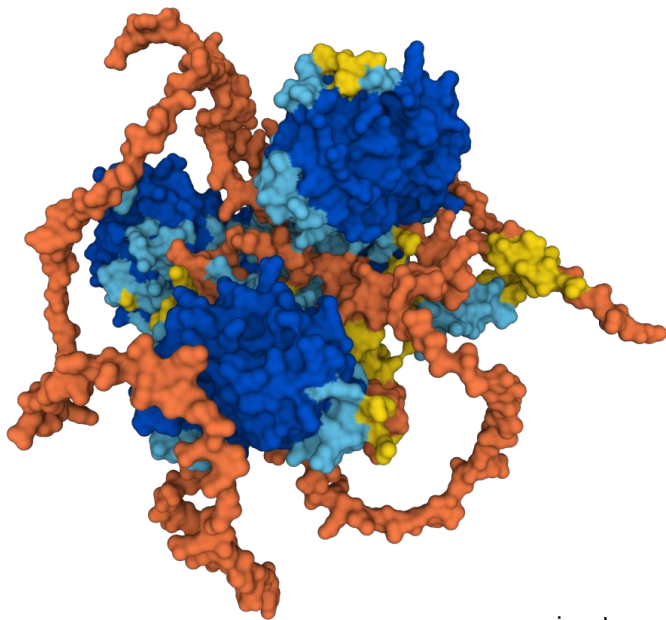
**Чем же всё-таки занимаются
биоинформатики?**

Вы можете изучать структуры биологических молекул...



Структура белка рецептора
эпителиального фактора роста (EGFR)
— важной мишени противораковых
терапий

Вы можете изучать структуры биологических молекул...



www.uniprot.org

Article | [Open Access](#) | Published: 15 July 2021

Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold

Структура того же белка (EGFR), только предсказанная новым нейросетевым алгоритмом AlphaFold2

...или биологические последовательности и их эволюцию...

Article | [Open Access](#) | Published: 28 January 2021

Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia



- Lineage1
- Lineage2
- Lineage3
- Lineage4
- Lineage5
- Lineage6
- Lineage7
- Lineage8
- Lineage9

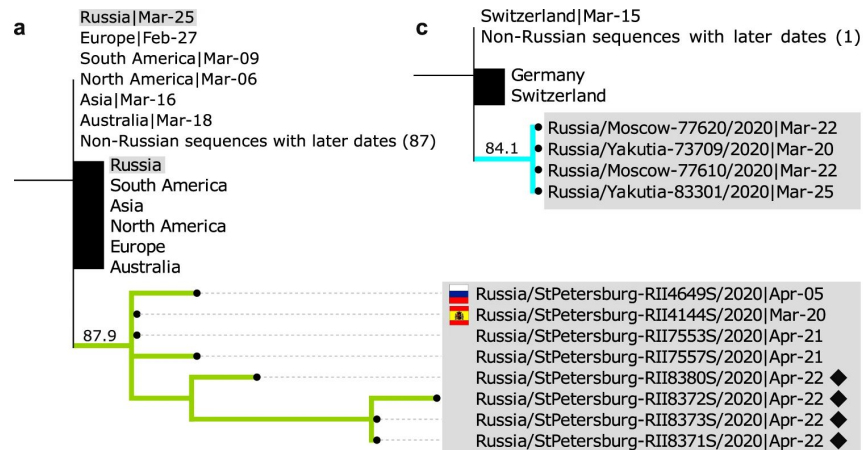
Изучения изменений в последовательности генома SARS-CoV-2 позволяют понять, как он распространялся по России...

...или биологические последовательности и их эволюцию...

Article | [Open Access](#) | Published: 28 January 2021

Genomic epidemiology of the early stages of the SARS-CoV-2 outbreak in Russia

...а также то, какими путями этот вирус был завезён в Россию

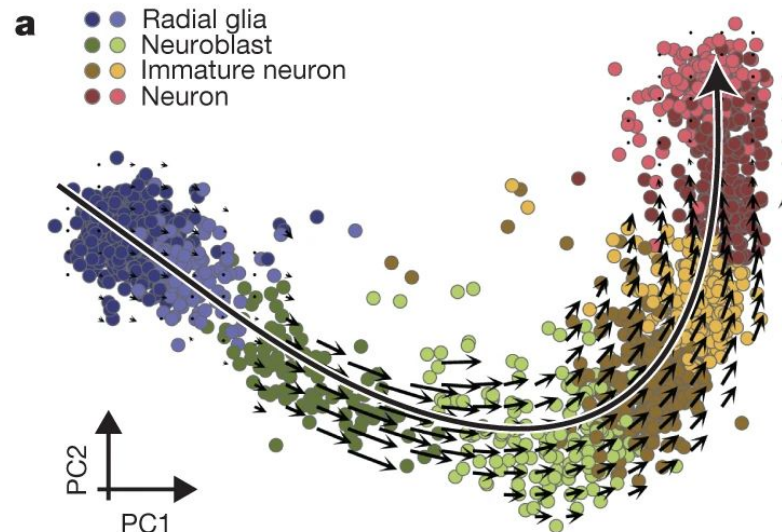


...или иные данные: об экспрессии генов, о структуре хроматина и так далее

Letter | Published: 08 August 2018

RNA velocity of single cells

Методы транскриптомики
одиночных клеток (scRNA-Seq)
позволяют понять, как именно
клетки дифференцируются и какие
гены вовлечены в это



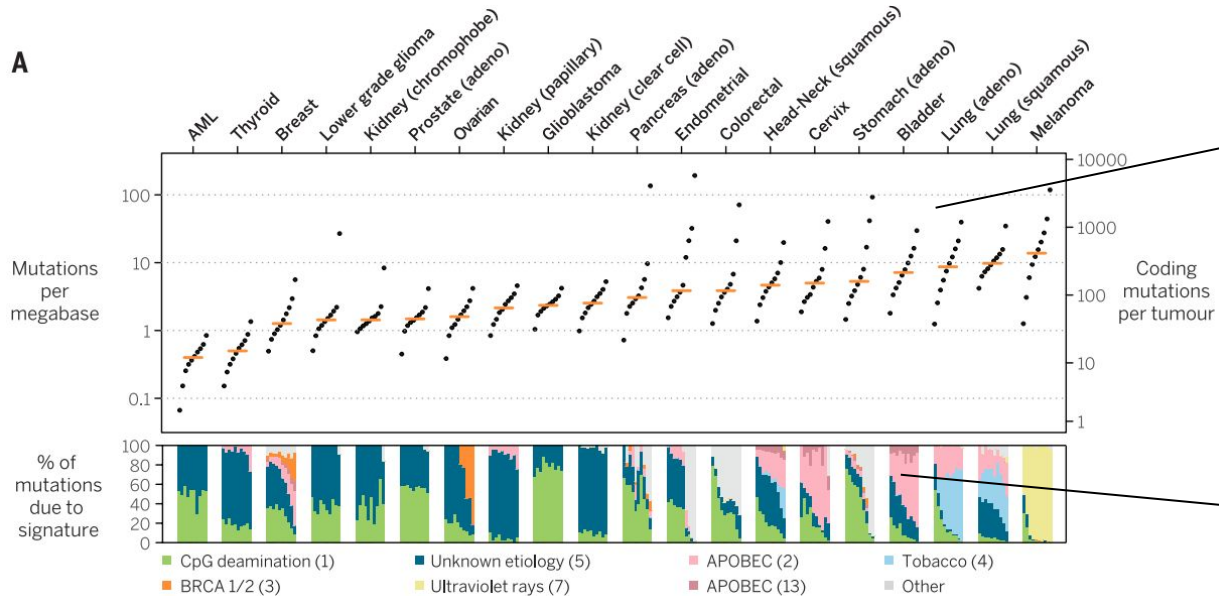
Конкретный кейс: как биоинформатика помогает лечить раковые заболевания?

Что такое рак?

- **Опухоль** — это избыточно и неуклонно размножающиеся клоны клеток
- **Злокачественная опухоль (cancer, или с некоторыми оговорками рак)** — это такие опухоли, которые могут вызвать смерть организма-хозяина

Почему возникает рак?

Причина возникновения злокачественных опухолей — это мутации



Опухоли различаются по мутационной нагрузке

Более того, в разных опухолях причины мутаций тоже, как правило, разные

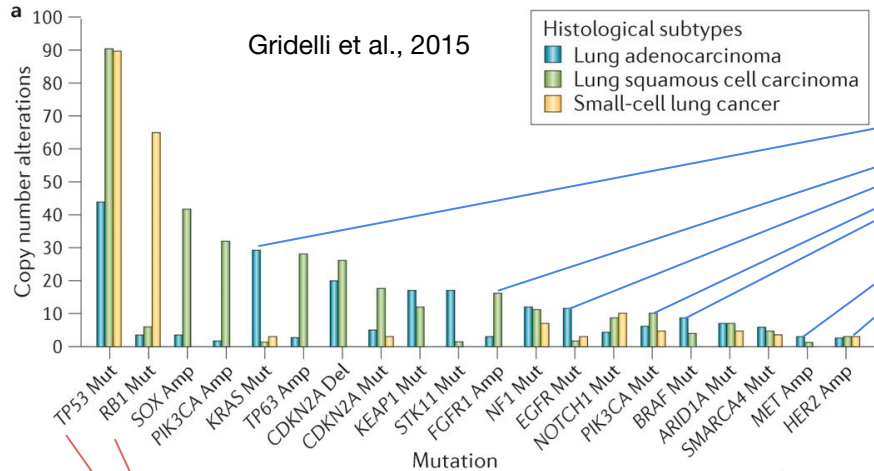
Почему возникает рак?

Причина возникновения злокачественных опухолей — это мутации

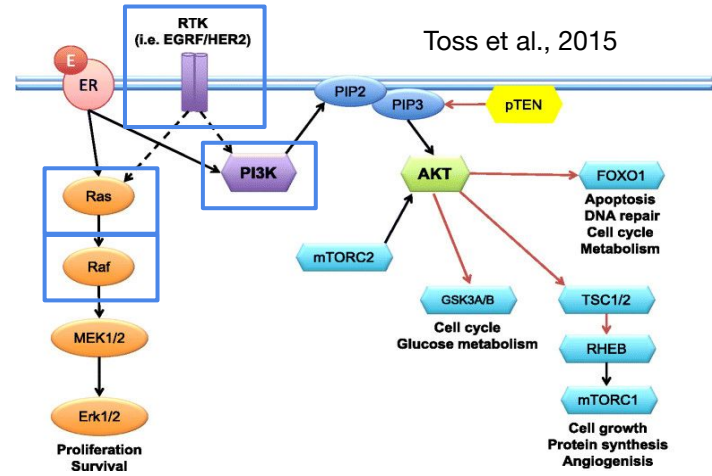
- Не любые мутации вызывают рак
- Рак вызывают те мутации, которые приводят к **постоянной пролиферации, избеганию супрессоров роста, избеганию иммунного ответа** и некоторые другим свойствам (см. Hallmarks of Cancer)
- Комбинации событий, приводящих к раку, очень многочисленны

Все счастливые семьи похожи друг на друга, каждая несчастливая семья несчастлива по-своему

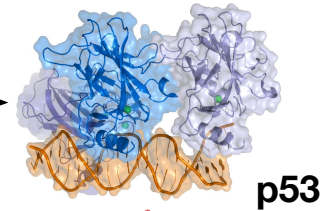
Пример: немелкоклеточный рак лёгкого



Мутации, связанные с тирозинкиназными рецепторами и путями, которые они регулируют



Повреждения ДНК



Мутации, связанные с супрессорами пролиферации

Апоптоз

Остановка деления

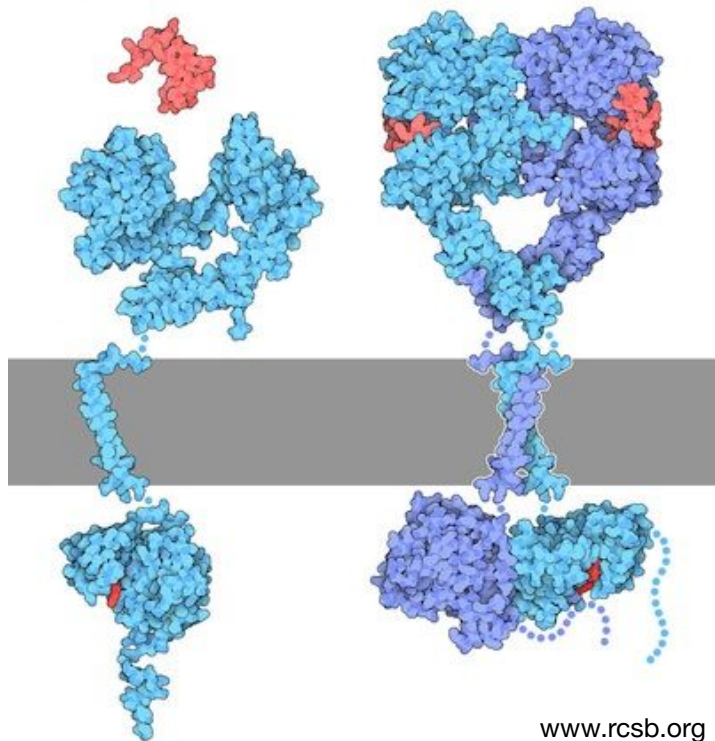
Секвенирование генома и экзома

Секвенирование — это процесс определения последовательности биологического нерегулярного гетерополимера

Секвенирование ДНК позволяет понять, какие именно мутации произошли в опухоли. Задача биоинформатики — провести анализ результатов секвенирования и оценить статистическую значимость находок

От того, какие именно мутации произошли в опухоли, зависит **стратегия выбора терапии**

Ингибиторы EGFR: непростая история регистрация лекарства

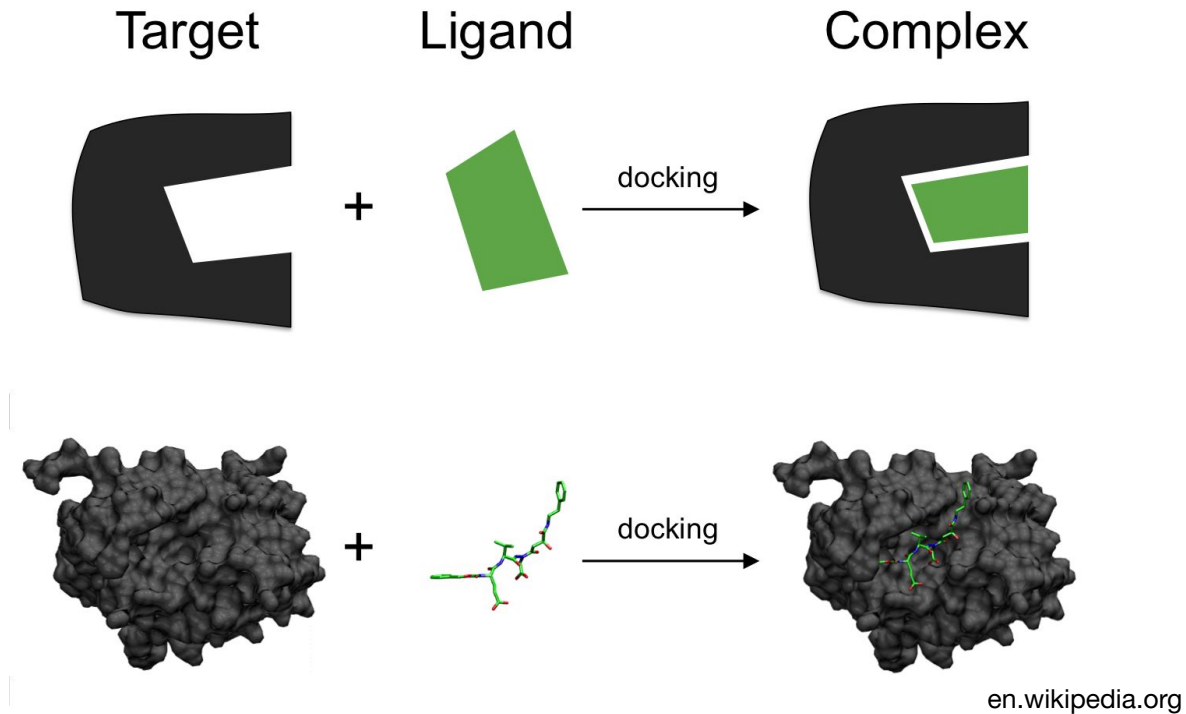


www.rcsb.org

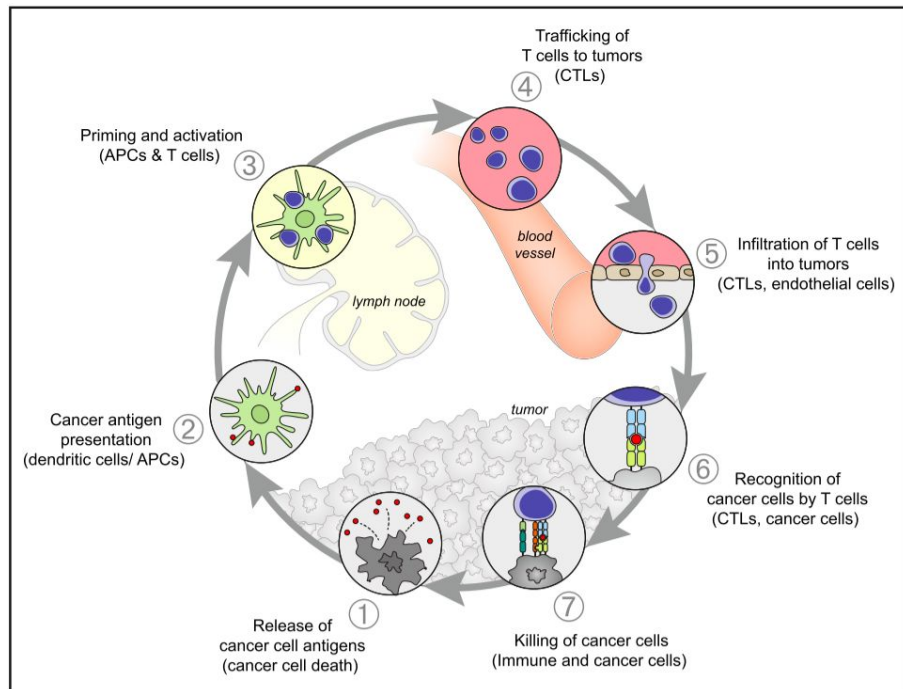
Ингибиторы EGFR были одними из первых зарегистрированных таргетных препаратов для лечения аденокарциномы лёгкого

Мутация в гене EGFR является **биомаркером** того, что опухоль ответит на терапию

Молекулярный докинг и Rational Drug Design

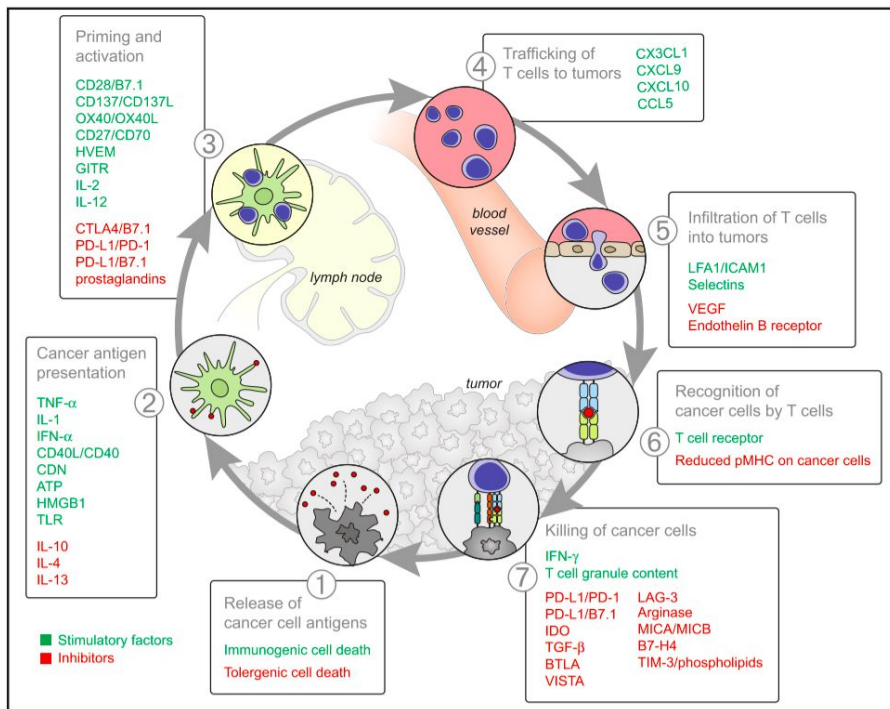


Иммунная система сама достаточно неплохо борется с раком...



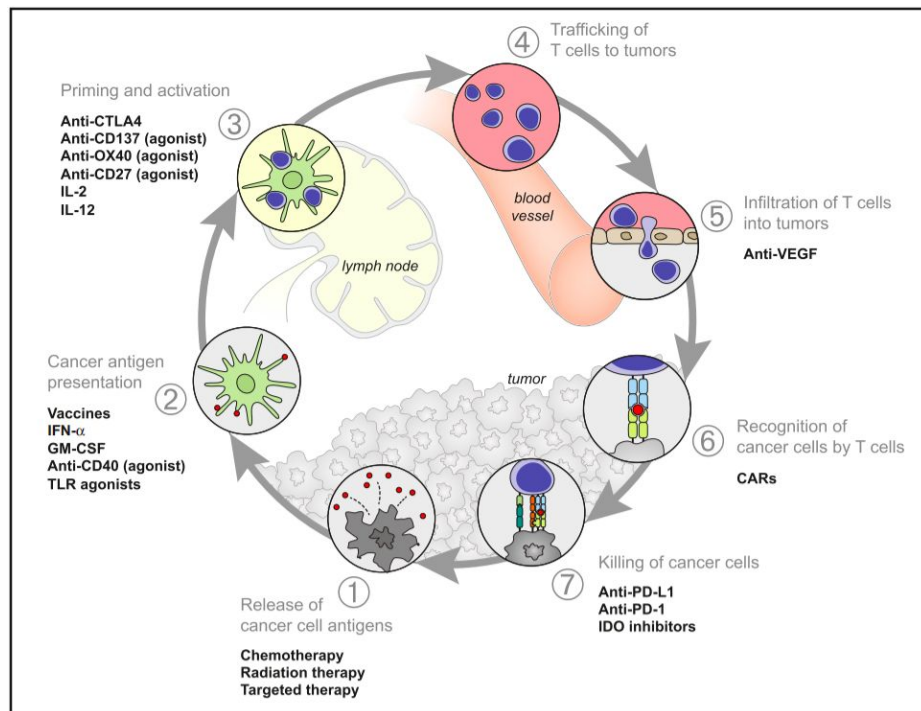
Противоопухолевый иммунный цикл (**cancer-immunity cycle**) — это модель, которая описывает иммунный ответ на опухоли

...НО ОПУХОЛЬ МОЖЕТ “ХАКАТЬ” ТАКИЕ СИСТЕМЫ ЗАЩИТЫ...



Опухоль может активировать пути, которые в норме отвечают за то, чтобы не возникли аутоиммунные заболевания

...НО, зная, как именно опухоль “читерит”, мы можем её переиграть...

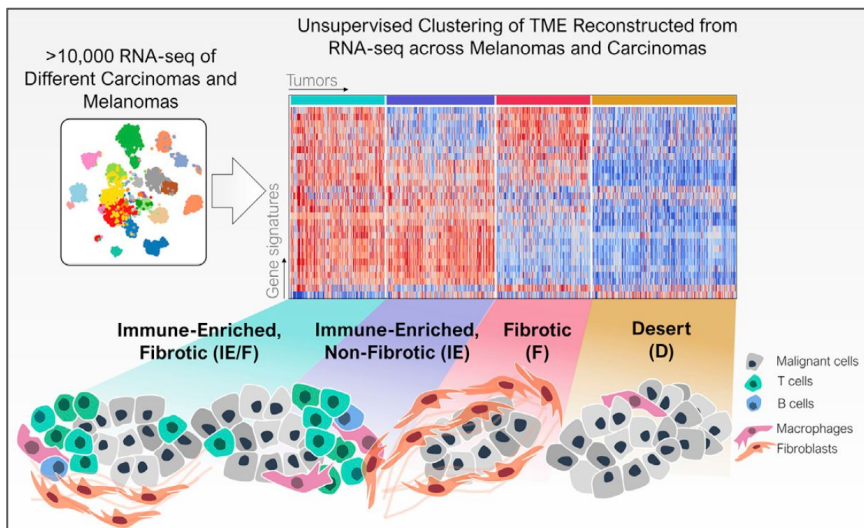


При помощи **иммунотерапии** (например, при помощи ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, но не только) можно заставить нашу иммунную систему побороть опухоль

...но не всегда понятно, по какому принципу назначать терапии. Это зависит от окружения

ARTICLE | VOLUME 39, ISSUE 6, P845-865.E7, JUNE 14, 2021

Conserved pan-cancer microenvironment subtypes predict response to immunotherapy



Состав иммунного микроокружения опухоли влияет на вероятность ответа на иммунотерапию

Иммунное микроокружение можно изучать в том числе и методами биоинформатики при помощи RNA-Seq и scRNA-Seq

Итого, биоинформатика помогает онкологам:

- понять, какие процессы лежат в основе образования опухолей;
- выбрать таргетные белки-кандидаты, от которых может зависеть течение заболевания;
- выбрать молекулы-кандидаты на роль лекарственных препаратов;
- подобрать схему терапии для каждого конкретного пациента.

**Если предыдущие истории всё-таки не
убедили вас стать биоинформатиком,
то следует знать:**

Биоинформатика сейчас очень востребована как в академии...

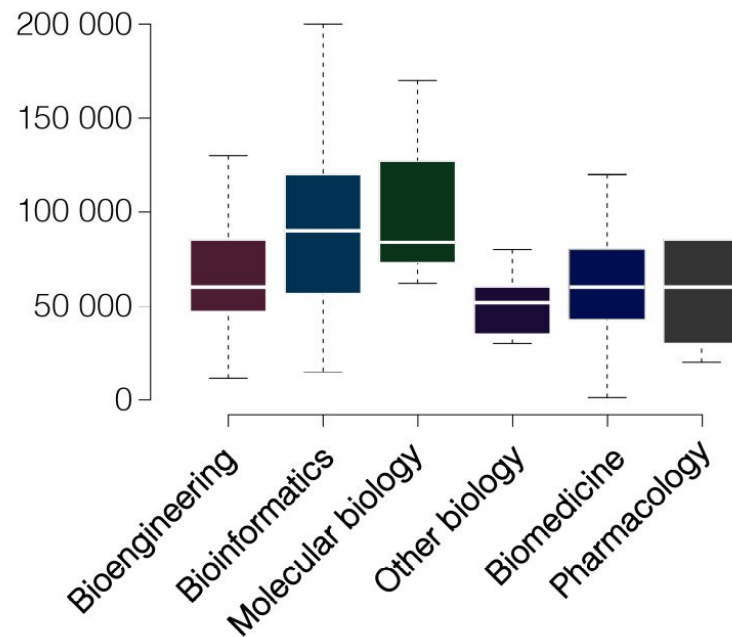


Перед вами выпуск журнала Nature за август 2020 года:

- всего в нём **19** исследовательских статей,
- из них **13** по биологии (или около того),
- из них в **9** есть ссылка на GitHub-репозиторий с кодом

...так и в индустрии

С каждым годом появляется всё больше и больше биотехнологических стартапов и компаний, которые заинтересованы в специалистах-биоинформатиках



Средняя зарплата выпускников ФББ по данным рекрутингового агентства Blastim