



- ▶ Журнал ЭБ
- ▶ О журнале
- ▶ Редакционная коллегия и редакция
- ▶ Что нового?
- ▶ 2014 год
- ▶ 2013 год
- ▶ 2012 год
- ▶ 2011 год
- ▶ 2010 год
- ▶ 2009 год
- ▶ 2008 год
- ▶ 2007 год
- ▶ 2006 год
- ▶ 2005 год
- ▶ 2004 год
- ▶ 2003 год
- ▶ 2002 год
- ▶ 2001 год
- ▶ 2000 год
- ▶ 1999 год
- ▶ 1998 год

▶ ENGLISH

## Электронные библиотеки -1999 - Том 2 - Выпуск 4

### Электронная библиотека AbOvo, содержащая информацию о генных сетях, контролирующих эмбриональное развитие

*М.Г.Самсонова, С.Ю.Суркова, В.Н.Серов, К.А.Соболев, Р.М.Шулаков, А.В.Веремьев, Е.Г.Пустельникова*  
*Институт высокопроизводительных вычислений и баз данных*

#### 1. Введение

Изучение эмбриогенеза имеет первостепенное значение для понимания молекулярных механизмов функционирования клеток и организмов и возникновения болезней, а также для разработки эффективных методов лечения различных болезней, начиная с гиперплазии и кончая дегенеративными болезнями.

Быстрый прогресс в этой области науки привел к накоплению огромного объема информации, которая однако носит разобщенный характер и содержится в небольших специализированных базах данных, индивидуальных архивах и больших базах данных геномов отдельных организмов. С целью объединения этой информации мы приступили к созданию цифровой библиотеки AbOvo. В данном докладе мы предполагаем обсудить структуру этой электронной библиотеки, типы содержащихся в ней данных, а также способы доступа к хранящейся информации.

В настоящее время электронная библиотека AbOvo обеспечивает доступ к трем специализированным базам данных GeNet, UrchiNet и FlyEx, разработанным в лаборатории Биоинформационных систем Института Высокопроизводительных вычислений и баз данных [1], а также к ряду электронных ресурсов сети Интернет - к виртуальной библиотеке, поддерживаемой Обществом биологии развития, и к базам данных геномов организмов. GeNet это полнотекстовая база данных о генных сетях, контролирующих раннее эмбриональное развитие у модельного биологического объекта - плодовой мушки дрозофилы. UrchiNet это полнотекстовая база данных, содержащая информацию о механизмах эмбриогенеза у другого модельного биологического объекта - морского ежа. FlyEx это реляционная база данных, содержащая количественные данные об экспрессии генов плодовой мушки дрозофилы, контролирующих ранние стадии эмбриогенеза. Виртуальная библиотека Общества биологии развития обеспечивает доступ к информации, содержащейся в индивидуальных архивах и специализированных базах данных по эмбриогенезу, таким как The Interactive fly (<http://sdb.bio.purdue.edu/fly/aimain/1aahome.htm>), FlyNets ([http://gifts.univ-mrs.fr/FlyNets/FlyNets\\_home\\_page.html](http://gifts.univ-mrs.fr/FlyNets/FlyNets_home_page.html)), HoxPro (<http://academic.mssm.edu/molbio/hoxpro/>) и т.д.. Разработанное нами средство E-gene позволяет осуществлять поиск в больших базах данных геномов организмов информацию об интересующих пользователя генах, их мишенях и регуляторах, о пространственно-временных характеристиках экспрессии гена, его гомологах и т.д.

AbOvo доступна по адресу <http://www.csa.ru/AbOvo/index.html> Зеркальная копия некоторых компонент AbOvo, а именно базы данных GeNet, установлена на сервере Школы медицины Маунт-Синай (США) по адресу <http://www.mssm.edu/molbio/genet/genet.htm>.

#### 2. Типы данных

AbOvo содержит различные типы данных, соответствующие 3-м взаимосвязанным уровням организации эмбриона: молекулярному, клеточному и организма в целом. Информация на молекулярном уровне представлена данными о генных сетях, данными о компонентах генных сетей (генах, регуляторных районах, белках и т.д.) и об их молекулярных взаимодействиях, а также цифровыми изображениями картин экспрессии генов сетей и количественными данными об экспрессии этих генов.

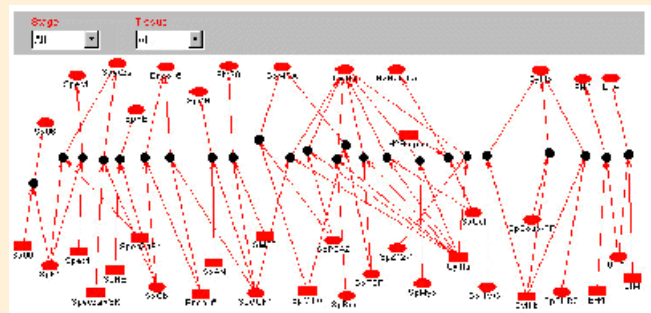
Информация на клеточном уровне представлена данными о клеточных линиях и сигналах, определяющих раннюю спецификацию эмбриональных территорий. Информация на уровне эмбриона в целом представлена данными об эмбриональных территориях, тканях и органах эмбриона, а также трехмерными моделями эмбрионов. По своей сути эти данные представляют собою текстовую информацию, цифровые изображения, карты, анимацию, и численные данные. Рассмотрим некоторые типы данных более подробно.

## 2.1. Карты генных сетей

Генная сеть клетки или организма представляет собою "паутину" генов, белков, молекул РНК, взаимодействующих друг с другом. При эмбриогенезе обработка сигнала в нежестко связанных генных сетях, функционирующих в разных частях эмбриона и в разные моменты времени, определяет активность генома и приводит в конечном итоге к развитию организма. Очевидно, что расшифровка механизмов эмбриогенеза не мыслима без выяснения принципов функционирования генных сетей.

Для представления карт генных сетей использована технология JAVA апплетов (рис.1) [2]. Компоненты генной сети - регуляторные районы генов, белки, молекулы РНК изображены в виде фигур различной формы - прямоугольников, овалов, треугольников. Стрелки, изображающие взаимодействие компонент, направлены от молекул, участвующих во взаимодействии (или реакции) к молекулам, образующимся в результате взаимодействия. Выбрав элемент сети на подобной карте, пользователь имеет возможность установить его взаимодействия с другими элементами. Предусмотрена возможность перемещения выбранного изображения элемента сети на новую позицию для более наглядного представления взаимодействий. Стрелки, отражающие взаимодействия, перемещаются вместе с перемещенным элементом, давая возможность пользователю более наглядно представить интересные взаимодействия даже в пределах очень сложной сети. Кроме того, щелкнув мышью на изображение элемента сети при параллельно нажатой клавише Ctrl, пользователь сразу же получает информацию об этом элементе из соответствующей страницы, появляющейся в новом окне браузера. Ниспадающие меню позволяют получать информацию о том на каких стадиях развития и в каких тканях или структурах эмбриона происходит интересное пользователя взаимодействие элементов.

Рис. 1. Представление карт генных сетей с использованием технологии JAVA апплетов: карта генной сети морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus*.



## 2.2. Данные о механизмах взаимодействия элементов генной сети

Информация о механизмах взаимодействия элементов генной сети представлены данными 3-х типов: данными о молекулах, вступающих во взаимодействие (генах: белках, и т.п.), данными о регуляторных элементах генов и о собственно данными о взаимодействиях.

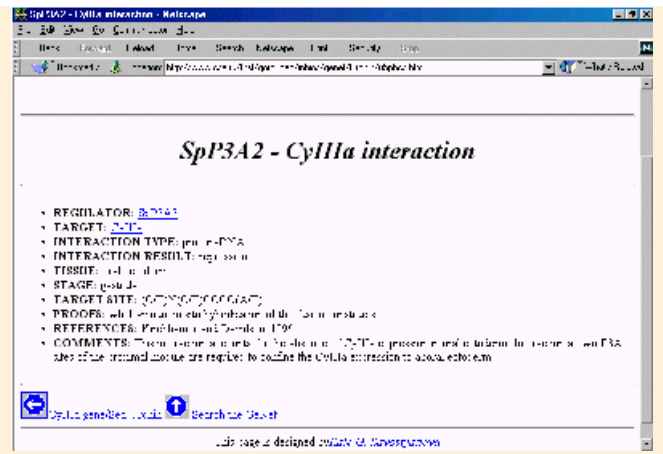
На рисунке 2 представлен пример записи о регуляторном элементе гена. Она содержит данные об организме, библиографию, нуклеотидную последовательность элемента, координаты сайтов для присоединения транскрипционных факторов. Записи, посвященные взаимодействию

Рис. 2. Пример представления данных о регуляторном элементе гена: регуляторный элемент гена Ноха-1 мыши *Mus musculus*.



элементов сети, содержат информацию о типе взаимодействия элементов сети, а также об экспериментальных данных, подтверждающих факт подобного взаимодействия (Рис. 3).

**Рис. 3. Данные о взаимодействии элементов генной сети: взаимодействие регуляторного элемента гена *CyIIIa* с транскрипционным активатором *SpP3A2* у морского ежа *Strongylocentrotus purpuratus*.**



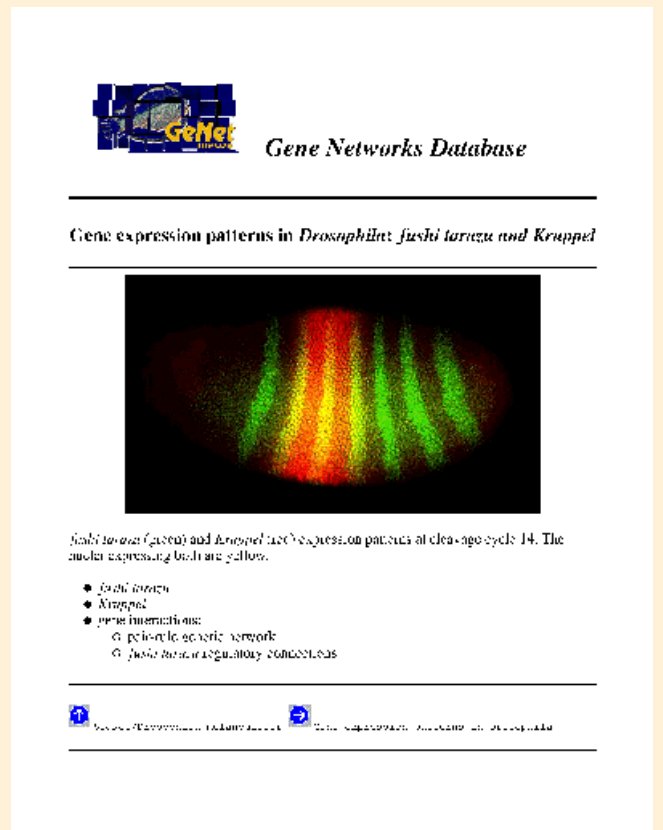
### 2.3. Цифровые изображения картин экспрессии генов сети

AbOvo содержит данные о картинах экспрессии генов, контролирующих ранние этапы эмбриогенеза у плодовой мушки дрозофилы. Эта информация представлена цифровыми изображениями локализации продуктов этих генов, полученными методом конфокальной микроскопии (рис. 4). В настоящее время AbOvo содержит около 1500 таких изображений.

### 2.4. Количественные данные об экспрессии генов

AbOvo содержит количественные данные об экспрессии генов, контролирующих ранние стадии эмбриогенеза у дрозофилы. Эти количественные данные были получены нами в сотрудничестве с доктором Рейнитцом из Школы медицины Маунт Синай в результате процессинга изображений картин экспрессии генов (см. раздел 2.3).

**Рис. 4. Цифровые изображения картин экспрессии генов, контролирующих ранние этапы эмбриогенеза дрозофилы, полученные методом конфокальной микроскопии.**



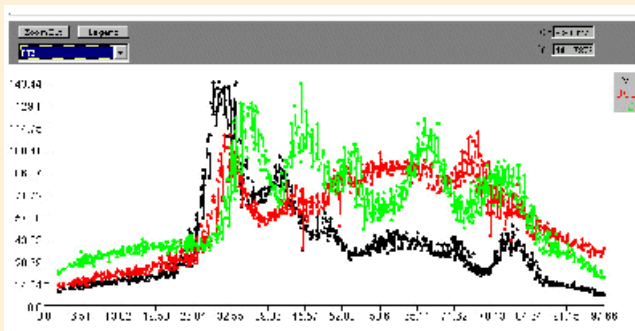
Нами выполнена также реконструкция экспрессии этих генов как в различных частях эмбриона, так и во времени [3]. Эти данные также содержатся в AbOvo (Рис. 5).

### 2.5. 3-х мерные модели строения эмбриона

В настоящее время с помощью экспериментальных методов детально прослежены ранние стадии эмбрионального развития ряда организмов. Эта информация позволяет осуществить компьютерную реконструкцию организации эмбрионов на ранних стадиях развития. Следует подчеркнуть, что на ранних стадиях развития происходят решающие процессы морфогенеза - детерминация осей строения организм и судьбы клеток, а также закладка зародышевых слоев. Целью создания таких 3-х мерных моделей является визуализация этой информации и ее представление в удобной для

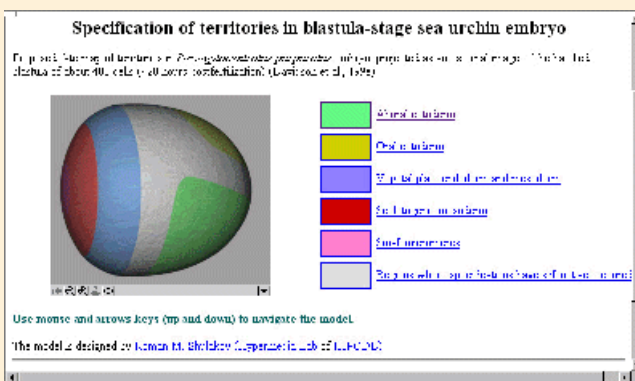
пользователя форме.

**Рис.5. JAVA апплет, представляющий результат пространственной реконструкции экспрессии генов *Vcd*, *eve* и *ftz* плодовой мушки дрозофилы в 14-м цикле дробления ядер эмбриона.**



В качестве примера рассмотрим 3-мерную модель эмбриона морского ежа на стадии 400-клеточной бластулы (что соответствует по времени 20 часам с момента оплодотворения). Эта модель создана в нашем институте силами сотрудников лаборатории гипермедиа средствами пакета трехмерной графики Maya фирмы Alias/Wavefront. Средствами этого же пакета была выполнена визуализация модели в виде последовательности нескольких кадров, каждый из которых позволяет наблюдать модель с разных сторон. Полученная последовательность кадров была сконвертирована в объект QuickTime VR. В цифровой библиотеке AbOvo данная модель служит для удобной визуализации данных об эмбриональных территориях морского ежа. Характерной особенностью развития морского ежа является чрезвычайно ранняя детерминация судьбы клеток, которая практически завершается к моменту образования 60-клеточного эмбриона. Это приводит к формированию так называемых эмбриональных территорий - областей, образованных клетками одного типа. На модели эмбриональные территории обозначены разными цветами, а с помощью гипертекстовых ссылок можно получать информацию о времени и типе спецификации интересующей пользователя территории, о клеточных линиях, ведущих к ее формированию, а также о дальнейшей судьбе территорий и генах-маркерах, специфически экспрессирующихся исключительно на данной территории. Приступая к созданию электронной библиотеки AbOvo, мы считали, что такая библиотека, как и всякая другая библиотека, содержащая научную информацию, должна обеспечить поддержку пользователя на большинстве этапов решения научной проблемы - в данном случае исследования механизмов эмбрионального развития.

**Рис. 6. 3-х мерная модель 400-клеточного зародыша морского ежа на стадии бластулы (~ 20 часов развития).**

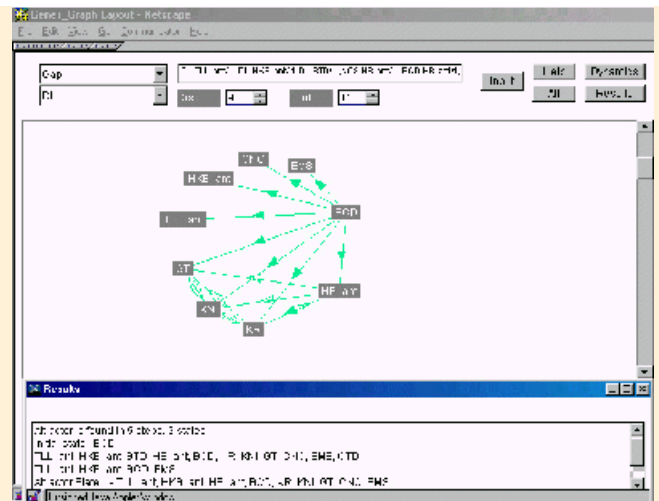


Эти этапы включают поиск информации, ее интерпретацию, получение новых данных в результате моделирования и совместной научно-исследовательской работы в сети Интернет.

В связи с этим в рамках нашей электронной библиотеки были разработаны средства для моделирования молекулярных механизмов эмбриогенеза. Одним из таких средств является апплет NetWork, который позволяет моделировать динамику активности генов в произвольной, заданной пользователем генной сети в рамках модели Булевых сетей [4].

Этот апплет подразделяет окно браузера на 2 панели - CtrlPanel и GraphPanel. На первой отображается информация о генной сети, а вторая содержит элементы управления, среди которых отметим поле для ввода и редактирования пользовательской генной сети, список для выбора генной сети из базы данных, и кнопку Dynamics, запускающую программу визуализации динамики генной сети. Основными элементами, отображаемыми апплетом, являются гены, изображенные в виде прямоугольников, и их взаимодействия, показанные стрелками. Для моделирования динамики генной сети пользователь отмечает гены, работающие в сети а начальный момент времени. Нажатие на кнопку Dynamics запускает динамику системы, траектория которой может быть просмотрена в новом окне браузера после того, как сеть достигнет равновесного состояния, называемого аттрактором. Отметим, что этот апплет может быть также использован в качестве интерактивного интерфейса к программам моделирования динамики генных сетей в рамках других теоретических моделей.

**Рис. 7. Результат моделирования динамики активности генов в произвольной, заданной пользователем генной сети в рамках модели Булевых сетей. На GraphPanel представлен один из аттракторов системы, результирующее окно отражает траекторию динамики сети.**

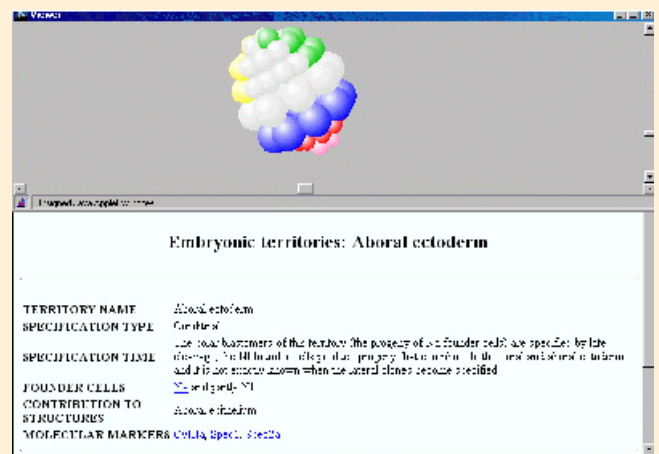


### 3. Создание пользовательских интерфейсов

Разработанные нами пользовательские интерфейсы базируются в основном на технике Java апплетов[2]. Такие интерфейсы обеспечивают богатые возможности для взаимодействия пользователя с информационной системой. В качестве примера рассмотрим интерфейс к информации об эмбриональных территориях, клеточных линиях и клетках эмбриона морского ежа на стадии 60-и клеток.

Для создания такого интерфейса, разработанного нами совместно с сотрудниками лаборатории гипермедиа нашего института, мы использовали технологию Java апплетов. Известно, что до стадии 60 клеток эмбрион морского ежа имеет шарообразную форму. Форм клеток, образующих этот эмбрион также близка к шарообразной; начиная со стадии 16 клеток эмбрион составлен из нескольких типов клеток, различающихся по размеру. Базовыми элементами апплета являются клетки, изображаемые в виде разноцветных шариков, причем разные типы клеток обозначаются шариками различных цветов и размеров. Свободное вращение модели в любом направлении дает ясное представление о взаимном расположении клеток. Принадлежность клеток эмбриона к различным территориям обозначена разными цветами. Отметим, что важной особенностью этого интерфейса является способность последовательной детализации получаемой пользователем информации. Так например, гипертекстовые ссылки на позволяют пользователю последовательно перейти от информации о эмбриональных территориях к информации о клеточных линиях и отдельных клетках эмбриона. Это позволяет проследить происхождение каждой клетки и установить на какой стадии происходит ее детерминация.

**Рис. 8. Пример пользовательского интерфейса электронной библиотеки AbOvo, обеспечивающего доступ к информации об эмбриональных территориях, клеточных линиях и отдельных клетках эмбриона.**



### 4. Поиск информации

Реализованный в текущей версии AbOvo алгоритм [5] производит поиск по всему массиву данных электронной библиотеки и выдает ответ в виде html- файла. Для осуществления поиска пользователь вначале выбирает раздел электронной библиотеки и тип необходимой информации, а затем вводит ключевые слова. В результате обработки запроса программа генерирует html-файл с гипертекстовыми отсылками на те записи AbOvo, которые соответствуют заданным критериям поиска.

### 5. Планы по развитию электронной библиотеки

В дальнейшем мы планируем развивать электронную библиотеку AbOvo как предметно-ориентированную электронную библиотеку, обеспечивающую поддержку работы пользователя на

большинстве этапов решения научной проблемы.

Для этого мы считаем необходимым:

- усовершенствовать механизмы поиска, обработки и интерпретации информации,
- создать эффективные методы автоматического поиска, сбора и интерпретации первичных данных из большого числа баз данных сети Интернет и реферируемых журналов,
- совершенствовать способы представления и визуализации информации,
- обеспечить возможность одновременной работы в режиме реального времени нескольких пользователей над одной задачей.

## 6. Выводы

Электронная библиотека AbOvo обеспечивает доступ к электронным ресурсам сети Интернет, содержащим информацию о механизмах эмбрионального развития.

Важной чертой этой электронной библиотеки является присутствие в ней информации о механизмах эмбриогенеза на 3-х взаимосвязанных уровнях организации эмбриона: молекулярном, клеточном и уровне организма в целом. Подобная структура электронной библиотеки позволяет пользователю получать исчерпывающую информацию о механизмах эмбрионального развития.

## Ссылки

1. A.V.Spirov, M.G.Samsonova. GeNet database as a tool for analysis of regulatory genetic networks (1998) Information Processing in Cells and Tissues, M.Holcombe and R.Paton (Eds) Plenum Press, 285- 294.
2. V.N.Serov, A.V.Spirov, M.G.Samsonova Graphical interface to the genetic network database GeNet (1998) Bioinformatics, 14, 6, 546-547
3. E.M.Myasnikova, D.Kosman, J.Reinitz and M.Samsonova. Spatio-temporal registration of the expression patterns of Drosophila segmentation genes (1999) Proceedings of the ISMB 99, in press.
4. M.G.Samsonova, V.N.Serov. NetWork: an interactive interface to the tools for the analysis of genetic network structure and dynamics (1999) Proceedings of Pacific Symposium on Biocomputing, 4, 102-111
5. 2. V.N.Serov, E.G.Savostyanova, S.Yu.Surkova, O.V.Kirillova, A.V.Spirov, J.Reinitz, M.G.Samsonova. A database of genetic networks controlling embryogenesis. CSTB Bulletin, Spring 1998.  
<http://www.mar.dfo-mpo.gc.ca/science/mesd/he/science/cstb/papers/serov>

---

© Самсонова М.Г., Суркова С.Ю., Серов В.Н., Соболев К.А., Шулаков Р.М., Веремьев А.В., Пустельникова Е.Г., 1999

Последнее обновление страницы было произведено: 2003-12-09

Все предложения и пожелания по содержанию и структуре портала направляйте по адресу [rdlp@iis.ru](mailto:rdlp@iis.ru)

