

Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.03.01 (ОКСО 020400.62) – Биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

(Бакалаврская работа)

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК АЛЛЕЛЕЙ РИСКА РАЗВИТИЯ АСТМЫ
МЕТОДОМ IBD-КАРТИРОВАНИЯ

Работа завершена:

студент 4 курса группы 01-403

“ 6 ” 06 2018 г. _____ (А.У. Юнусбаев)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

к.б.н., ассистент

“ 6 ” 06 2018 г. _____ (Т.В. Григорьева)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

“ 6 ” 06 2018 г. _____ (В.М.Чернов)

Казань – 2018

Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1. Астма как заболевание с генетической предрасположенностью	6
1.1.1 Семейные и близнецовые исследования	6
1.1.2 Сегрегационный анализ и анализ сцепления	7
1.2. Полногеномное картирование аллелей, ассоциированных с астмой	10
1.3. Вычисление и применение IBD-сегментов в геномике	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	15
2.1. Объект исследования	15
2.2. Генотипирование и контроль качества данных	15
2.3. Вычисление фаз гаплотипов и парных IBD сегментов	16
2.4. Вычисление IBD-кластеров	18
2.5. Вычисление статистической значимости ассоциаций	19
2.6. Полногеномный репозиторий рискованных аллелей GRASP	19
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	19
3.1. Контроль качества данных	20
3.2. Картирование рискованных IBD-сегментов	21
3.2.1. Вычисление парных IBD-сегментов	21
3.2.2. Вычисление IBD-кластеров	23
3.2.3. Вычисление статистической значимости ассоциаций	23
3.2.4. Сравнительный анализ рискованных аллелей астмы в пределах выявленных сегментов	24
ВЫВОДЫ	25
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	26

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей, развивающееся при наследственной предрасположенности. В России распространенность бронхиальной астмы около 6% [Masoli et al., 2004]. За последнее десятилетие методом полногеномного анализа ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов на больших выборках выявлены частые аллели, ассоциированные с бронхиальной астмой. Однако данный метод не подходит для выявления редких мутаций на малых выборках. Для поиска таких мутаций применяется IBD-картирование. IBD-сегменты – это идентичные участки геномов 2-х или более индивидов, которые были унаследованы от одного общего предка. Редкие мутации (<1%) являются важным элементом наследственной компоненты сложных заболеваний. Поскольку редкие мутации слабо представлены в полногеномных чипах и секвенирование дорого, поиск редких мутаций с помощью биоинформатических подходов является актуальной научной задачей.

Цель исследования: выявить редкие аллели риска развития БА методом IBD-картирования. В соответствии с поставленной целью сформулированы следующие задачи:

- 1) Подготовка полногеномных данных для детекции IBD-сегментов;
- 2) Вычисление попарных IBD-сегментов;
- 3) Вычисление IBD-кластеров;
- 4) Вычисление кластеров, статистически значимо ассоциированные с астмой;
- 5) Найти ранее опубликованные рискованные аллели астмы в обнаруженных нами статистически значимых кластерах.

Объект исследований: выборка Волго-Уральского региона международного консорциума GABRIEL.

Апробация. Результаты дипломной работы апробированы на VI Молодежной конференции по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН в г. Санкт-Петербург в 2018 году. Тезисы докладов

опубликованы в сборнике указанной конференции (Юнусбаев А. У. IBD-картирование редких рисков аллелей астмы // Сборник тезисов VI Молодежной конференции по молекулярной и клеточной биологии Института цитологии РАН. СПб. – 2018. – с. 128).

Благодарности. Автор выражает признательность научному руководителю, к. б. н., доц. Григорьевой Т. В. и научному сотруднику НИЛ “Омиксные технологии” Булыгиной Е. А. за помощь при выполнении и оформлении выпускной квалификационной работы, а также научному сотруднику Эстонского Биоцентра Тартуского университета, к. б. н. Юнусбаеву Б. Б. за консультации при работе с программным обеспечением и при анализе полногеномных данных.

1.1.1 Семейные и близнецовые исследования

Исследования больших астмой на уровне родственника-индивидуума дают подсказки о генетической природе астмы. Например, существуют большие географические и расовые различия в частоте встречаемости болезни [Azber et al., 2006]. Два верных примера исследования этнических заболеваний были проведены в 1916 [Cooke, 1916] и 1924 [Spain, Cook, 1924] годах. В первом и втором исследованиях сообщалось о соответствии 58,4% и 58,1% случаев семейного астмы и была предложена модель аутозомно-доминантного наследования заболевания. В работе 1952 года [Schwartz, 1952] было показано, что уровень распространенности астмы у 1634 родственников 161 астматика составил 6,6%, а у 1790 родственников контрольной группы – только 1%. Также, в исследовании 1980-го года [Sibbald et al., 1980], оказалось, что общая распространенность заболевания у родственников астматиков первой степени составила 13%, а у родственников контрольных



АНТИПЛАГИАТ
ТВОРИТЕ СОБСТВЕННЫМ УМОМ

Казанский (Приволжский)
федеральный университет

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

Проверка выполнена в системе
Антиплагиат.ВУЗ

Автор работы	Юнусбаев Арслан Уралович
Факультет, кафедра, номер группы	Институт Фундаментальной Медицины и Биологии, кафедра генетики, 01-403
Тип работы	Не указано
Название работы	Юнусбаев Арслан Уралович Антиплагиат.docx
Название файла	Антиплагиат.docx
Процент заимствования	6,98%
Процент цитирования	0,69%
Процент оригинальности	92,33%
Дата проверки	17:11:24 04 июня 2018г.
Модули поиска	Модуль поиска перефразирований Интернет; Сводная коллекция ЭБС; Кольцо вузов; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Коллекция Медицина; Модуль поиска "КПФУ"; Модуль поиска Интернет; Коллекция ГЭОТАР; Коллекция ГАРАНТ; Коллекция Библиотека МГМУ им. Сеченова; Коллекция eLIBRARY.RU; Модуль поиска переводных заимствований; Цитирование; Коллекция РГБ
Работу проверил	Бабынин Эдуард Викторович ФИО проверяющего
Дата подписи	 Подпись проверяющего

Чтобы убедиться
в подлинности справки,
используйте QR-код, который
содержит ссылку на отчет.



Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.
Предоставленная информация не подлежит использованию
в коммерческих целях.