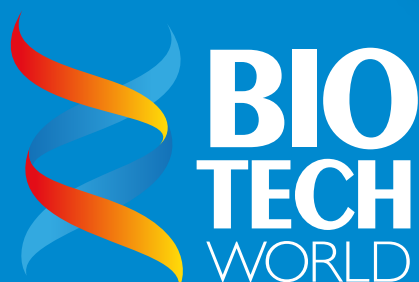


МАТЕРИАЛЫ КОНГРЕССА  
CONGRESS PROCEEDINGS



МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
**БИОТЕХНОЛОГИЯ:  
СОСТОЯНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ  
РАЗВИТИЯ**

INTERNATIONAL CONGRESS  
**BIOTECHNOLOGY:  
STATE OF THE ART  
AND PERSPECTIVES**

**25 - 27 ФЕВРАЛЯ 2019**  
МОСКВА, ГОСТИНЫЙ ДВОР,  
ИЛЬИНКА, 4

**25 - 27 FEBRUARY 2019**  
ILYNKA 4, GOSTINY DVOR,  
MOSCOW

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС  
«БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ  
И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ»**

Материалы международного конгресса  
«Биотехнология: состояние и перспективы  
развития»  
25 - 27 ФЕВРАЛЯ 2019 Г.

Настоящие материалы конгресса созданы  
на основании информации, предоставленной  
участниками форума и одобренные  
руководителями секций.

Материалы тезисов публикуются в авторской  
версии. Организаторы не несут ответственности  
за неточности и упущения в названиях и адресах,  
представленных в данном сборнике.  
Любое копирование и использование  
материалов без письменного разрешения  
Программного комитета не разрешено.

УДК 575.1/2::612.017.1 ББК 28.072  
ISBN 978-5-9909118-0-2  
ISSN: 2312-640X

© ООО "РЭД ГРУПП"  
119049, г. Москва, ул. Донская, д. 2, стр. 1  
info@biomos.ru www.biomos.ru

Все права на издание принадлежат ООО "РЭД  
ГРУПП"- организатор международного конгресса  
«Биотехнология: состояние и перспективы  
развития»

**INTERNATIONAL CONGRESS «BIOTECHNOLOGY:  
STATE OF THE ART AND PERSPECTIVES»**

The proceedings of International congress  
«Biotechnology: state of the art and perspectives»  
FEBRUARY 25 - 27, 2019.

**DISCLAIMER**

This book contains abstracts and complete papers  
approved by the Congress Review Committee.  
Authors are responsible for the content and accuracy.

Opinions expressed may not necessarily reflect the  
position of the Scientific Council of congress.

Information in the Biotechnology: state of the art and  
perspectives» 2019 Congress Proceedings is subject  
to change without notice. No part of this book may  
be reproduced or transmitted in any form or by any  
means, electronic or mechanical, for any purpose,  
without the express written permission of the  
International Scientific Council of congress.

ISBN 978-5-9909118-0-2  
ISSN: 2312-640X

Copyright © LLC "RED GROUP"  
Moscow, Donskaya str., 2, b.1  
info@biomos.ru www.biomos.ru

All Rights Reserved by LLC "RED GROUP - organizer  
of the International congress «Biotechnology: state of  
the art and perspectives».

Adverse drug effects (ADEs) are one of the leading causes of death in developed countries and the main reason for drug recalls from the market [1, 2]. The ADEs associated with action on the cardiovascular system are the most dangerous and widespread. Treatment of human diseases often requires the intake of several drugs, which can lead to drug-drug interactions (DDIs) causing an increase in the frequency and severity of adverse effects [3]. Evaluation of ADEs, as well as the effect of DDIs on their manifestation, is a non-trivial task and requires numerous experimental and clinical studies.

To solve this problem, we developed a computational approach to assess the cardiovascular effects of DDIs. This approach is based on the analysis of FDA spontaneous reports (SRs) [4] to identify DDIs with subsequent creation of structure-activity relationships (SARs) for pairs of drugs to predict five cardiovascular ADEs: myocardial infarction, ischemic stroke, ventricular tachycardia, cardiac failure, and arterial hypertension.

At the first stage of our approach, we applied  $l_1$ -regularized logistic regression to SRs for the identification of pairs of drugs that interact with each other and cause ADEs more frequently than individual drugs (examples of synergy and additivity, "actives" in SAR models) [5]. Using the same method we also identified pairs of drugs that do not interact with each other ("inactives" in SAR models).

At the second step, five SAR models were created based on the obtained information. We used probability estimates for 1553 human target calculated by PASS Targets software [6, 7] for each drug to create descriptors. Sum and difference of estimates were used as descriptors for drug pairs. To create SAR models we used Random Forest approach. Accuracy values were calculated based on 5-fold cross-validation procedure.

The obtained datasets include on average 3100 drug pairs with different active/inactive ratios. The average area under the ROC curve of obtained SAR models was 0.84, and the average balanced accuracy was 0.76. The predicted drug targets, which were taken as descriptors, can also be used to hypothesize the mechanisms of ADEs of DDIs. The created five SAR models can find practical application in the clinic for the selection of the safest combinations of drugs.

The study was supported by Russian Science Foundation grant 17-75-10168.

#### References:

1. Xu J., Murphy S. L., Kochanek K. D., Bastian B., Arias E. Deaths: Final Data for 2013 // *Natl. Vital Stat. Rep.* 2018. Vol. 67. № 5. P. 1–76.
2. Hornberg J. J., Laursen M., Brenden N., Persson M., Thougard A. V., Toft D. B., Mow T. Exploratory Toxicology as an Integrated Part of Drug Discovery. Part I: Why and How // *Drug Discovery Today.* 2014. Vol. 19. № 8. P. 1131–1136.
3. Fulton M. M., Allen E. R. Polypharmacy in the elderly: a literature review // *J. Am. Acad. Nurse Pract.* 2005. Vol. 17. № 4. P. 123-132.
4. Public part of the database FAERS  
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm> (дата обращения: 15.08.2018).
5. Li Y., Zhang P., Sun Z., Hu J. Data-Driven Prediction of Beneficial Drug Combinations in Spontaneous Reporting Systems // *AMIA Annu. Symp. Proc.* 2017. Vol. 2016, P. 808-817.
6. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudik A. V., Druzhilovskii D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. P. 444–457.
7. Pogodin P. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. PASS Targets: Ligand-based multi-target computational system based on a public data and naïve Bayes approach // *SAR QSAR Environ. Res.* 2015. Vol. 26. № 10. P. 783-793.

УДК 575.852

## ЛИНЕЙНЫЙ АЛГОРИТМ РЕКОНСТРУКЦИИ ХРОСОМНЫХ СТРУКТУР

**Горбунов К.Ю., Любецкий В.А.**

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия, 127051, Москва, Б. Каретный пер., д. 19, стр. 1  
e-mail: [gorbunov@iitp.ru](mailto:gorbunov@iitp.ru)

Получен линейный по времени работы алгоритм построения наиболее экономного преобразования одной хромосомной структуры в другую. Алгоритм решает эту задачу в общем биологически мотивированном случае, который не рассматривался из-за его вычислительной трудности, и продолжает классические исследования в этой области.

**Ключевые слова:** хромосомная структура, хромосомная перестройка, линейной сложности алгоритм, оптимизация на графах

Получен новый линейный по времени работы и используемой памяти алгоритм решения давно и активно изучаемой задачи биоинформатики – реконструкция эволюции хромосомных структур. Среди родоначальников и ведущих учёных, которые поставили и изучали задачу, П.А. Певзнер и D. Sankoff, [1-3] и сотня последующих работ. Мы рассмотрели задачу в полной и биологически мотивированной постановке, в которой она не рассматривалась. А именно, структуры состоят из произвольного числа линейных и кольцевых хромосом, имеют неравный генный состав, допускаются все DCJ-операции над структурами, [4], и операции вставки, удаления участка хромосомы, каждой операции присвоена оценка частоты её биологической встречаемости, которая называется её ценой. Полученный нами алгоритм, в частности, по любым хромосомным структурам  $a$  и  $b$ , заданным в виде ориентированных графов, строит последовательность операций, преобразующую  $a$  в  $b$ , которая имеет минимальную суммарную стоимость операций. Если DCJ-операции имеют одинаковую цену  $c$ , а операции удаления и вставки – любые цены  $w_1$  и  $w_2$ , для которых  $w_1 \geq c$ ,  $w_2 \geq c$ , то суммарная цена операций в последовательности, полученной алгоритмом, отличается от абсолютно минимальной не более, чем на  $2c$ . Если все хромосомы кольцевые, то алгоритм выдаёт в точности минимальную последовательность операций.

Работа поддержана РФФИ (грант № 18-29-13037).

Литература:

1. Sankoff D., Leduc G., Antoine N., Paquin B., Lang B.F., Cedergren R. Gene order comparisons for phylogenetic inference: evolution of mitochondrial genome // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1992. – V. 89. – P. 6575-6579.
2. Hannenhalli S., Pevzner P. Transforming cabbage into turnip: polynomial algorithm for sorting signed permutations by reversals // *J. of the ACM.* – 1999. – V. 46. – P. 1-27.
3. Alekseyev M.A., Pevzner P.A. Multi-Break Rearrangements and Chromosomal Evolution // *Theor. Comput. Sci.* – 2008. – V. 395. – № 2-3. P. 193-202.
4. Bergeron A., Mixtacki J., Stoye J. A unifying view of genome rearrangements // in *Proc. of 6th International Workshop on Algorithms in Bioinformatics, Zurich, Switzerland, Sept. 8–10, 2006, Lect. Notes Bioinform.* – 2006. – V. 4175. – P. 163-173.

UDC 575.852

## LINEAR ALGORITHM FOR RECONSTRUCTION OF CHROMOSOME STRUCTURES

Gorbunov K.Yu., Lyubetsky V.A.

*Institute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), RAS,  
Bolshoy Karetny per. 19, build.1, Moscow 127051 Russia  
e-mail: gorbunov@iitp.ru*

We obtain a linear time algorithm for constructing a minimal-cost transformation of one chromosome structure into another. The algorithm solves this problem in the general biologically motivated case, which has not been previously considered because of its computational complexity, and continues classical studies in this area.

**Key words:** chromosome structure, chromosome rearrangement, linear complexity algorithm, optimization in graphs

We have obtained a new linear time and linear space algorithm for solving a long-standing and actively studied problem in bioinformatics, reconstruction of evolution of chromosome structures. Among the founders and leading scientists who have posed and investigated the problem we should mention P.A. Pevzner and D. Sankoff, [1-3], and a hundred of subsequent works. We have studied the problem in its complete and biologically motivated setting, which has not been considered before. Namely, structures consist of arbitrarily many linear and cyclic chromosomes and have unequal gene content; admissible operations are all DCJ operations over structures, [4], and insertions/deletions of chromosome fragments; each operation is assigned with a frequency estimate of its biological occurrence, referred to as its cost. The obtained algorithm, in particular, given any chromosome structures  $a$  and  $b$  represented as directed graphs, constructs a sequence of operations transforming  $a$  into  $b$  with the minimum total cost of operations. If the DCJ operations have the same cost  $c$  and insertions and deletions have any costs  $w_1$  and  $w_2$  with  $w_1 \geq c$  and  $w_2 \geq c$ , then the total cost of operations in the sequence constructed by the algorithm differs from the absolute minimum by at most  $2c$ . If all chromosomes are cyclic, then the algorithm outputs precisely the minimum sequence of operations.

The research is supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant no. 18-29-13037).

References:

1. Sankoff D., Leduc G., Antoine N., Paquin B., Lang B.F., Cedergren R. Gene order comparisons for phylogenetic inference: evolution of mitochondrial genome // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1992. – V. 89. – P. 6575-6579.
2. Hannenhalli S., Pevzner P. Transforming cabbage into turnip: polynomial algorithm for sorting signed permutations by reversals // *J. of the ACM.* – 1999. – V. 46. – P. 1-27.
3. Alekseyev M.A., Pevzner P.A. Multi-Break Rearrangements and Chromosomal Evolution // *Theor. Comput. Sci.* – 2008. – V. 395. – № 2-3. P. 193-202.
4. Bergeron A., Mixtacki J., Stoye J. A unifying view of genome rearrangements // in *Proc. of 6th International Workshop on Algorithms in Bioinformatics, Zurich, Switzerland, Sept. 8–10, 2006, Lect. Notes Bioinform.* – 2006. – V. 4175. – P. 163-173.

УДК 616.34-008

## МАШИННОЕ ОБУЧЕНИЕ В АНАЛИЗЕ МИКРОБИОТЫ: МЕЖИНДИВИДУАЛЬНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА НА ИЗМЕНЕНИЕ ДИЕТЫ

Клименко Н.С., Попенко А.С., Алексеев Д.Г., Тяхт А.В.

ООО «Кномикс»

121205, г. Москва, тер. Сколково инновационного центра, ул. Большой бульвар, д. 42, стр. 1, пом. 1293, 1294, 1295, 1296.

e-mail: [natasha.klmnk@gmail.com](mailto:natasha.klmnk@gmail.com)

Была проанализирована межиндивидуальная вариабельность изменения состава микробиоты кишечника в ответ на прием продуктов с пробиотиками и с высоким содержанием клетчатки.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, машинное обучение, модуляция состава микробиоты

Микробиота кишечника человека играет важную роль в поддержании многих функций организма человека. Смещение ее таксономического и функционального состава, оцененное с помощью метагеномных технологий, ассоциировано с рядом заболеваний, в том числе с воспалительными заболеваниями кишечника, метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Модуляция состава кишечного сообщества с помощью изменения диеты, приема пребиотиков и пробиотиков – многообещающий подход к профилактике, диагностике и терапии заболеваний. Известно, что изменения состава микробиоты в ответ на одну и ту же интервенцию широко варьируют между людьми. В данном исследовании были сопоставлены изменения кишечного метагенома волонтеров при двух диетических вмешательствах: повышении приема продуктов, богатых пищевыми волокнами, и употреблении кисломолочного продукта с пробиотическими бактериями. В обеих когортах степень ответа состава микробиоты на интервенцию существенно варьировала между добровольцами. Микробиота индивидов с большей степенью ответа (респондеров, англ. responders) характеризовалась повышенной представленностью кишечных бактерий-генералистов из рода *Bacteroides* и сниженной представленностью бактерий-специалистов из отдела *Firmicutes*. Был построен машинный классификатор, позволяющий с довольно высокой точностью определять реакцию состава микробиоты индивида на интервенцию исходя из изначального состава (алгоритм Random Forest, AUC > 0.7). Накопление и валидация базы знаний по ответу микробиоты на широкий спектр диетических интервенций позволит сформировать солидный базис для повышения эффективности персонализированных рекомендаций по диете и образу жизни.

Литература:

1. Klimentko, N.S., Tyakht, A.V., Popenko, A.S., Vasiliev, A.S., Altukhov, I.A., Ischenko, D.S., Shashkova, T.I., Efimova, D.A., Nikogosov, D.A., Osipenko, D.A. and Musienko, S.V. Microbiome Responses to an Uncontrolled Short-Term Diet Intervention in the Frame of the Citizen Science Project//*Nutrients* 2018. Vol 10. № 576.
2. Efimova, D., Tyakht, A., Popenko, A., Vasilyev, A., Altukhov, I., Dovidchenko, N., Odintsova, V., Klimentko, N., Loshkarev, R., Pashkova, M. and Elizarova, A. Knomics-Biota-a system for exploratory analysis of human gut microbiota data// *BioData mining* 2018. № 11. P. 25.
3. Volokh, O., Tyakht, A., Berezhnaya, Y., Nesterova, P. and St. Peter, J.V. Human Gut Microbiome Response Induced by Fermented Dairy Product Intake//*The FASEB Journal*. 2017. № 3. P. 965.
4. Griffin, N.W., Ahern, P.P., Cheng, J., Heath, A.C., Ilkayeva, O., Newgard, C.B., Fontana, L. and Gordon, J.I. Prior dietary practices and connections to a human gut microbial metacommunity alter responses to diet interventions//*Cell host & microbe* 2017. № 21, P. 84.