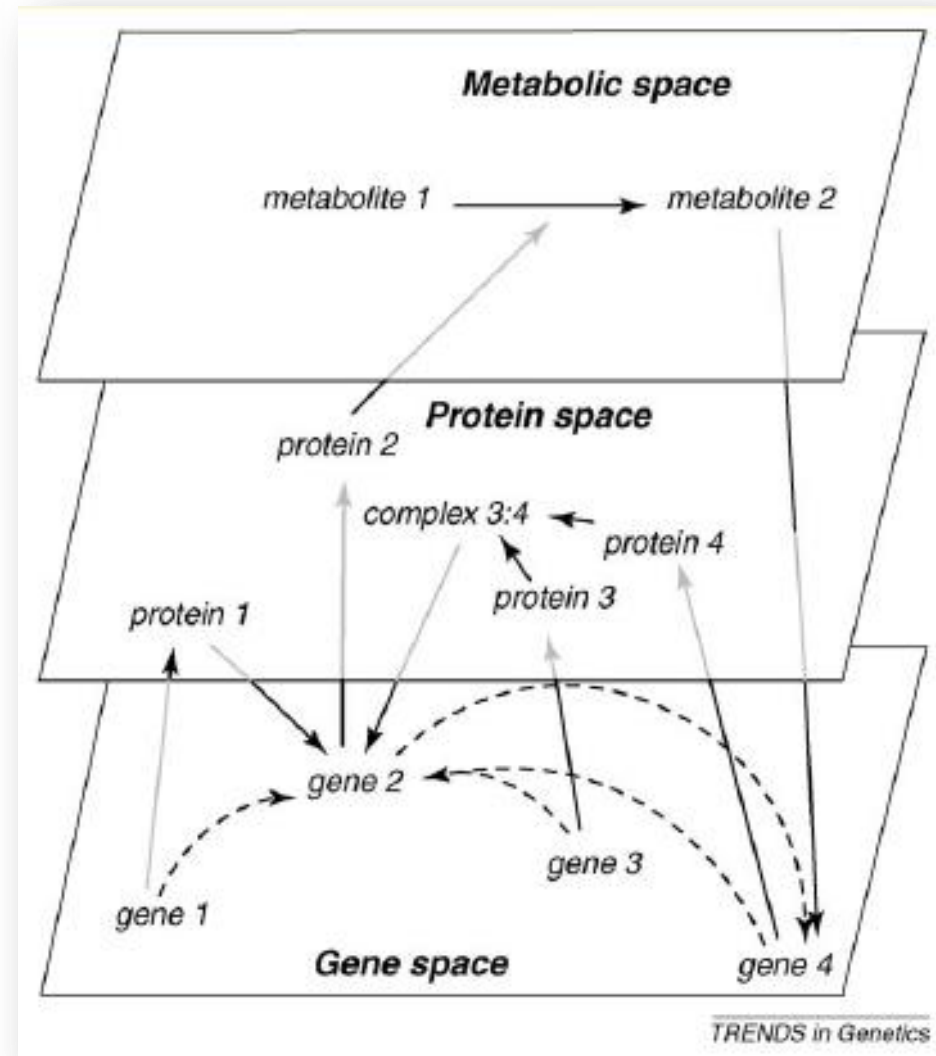
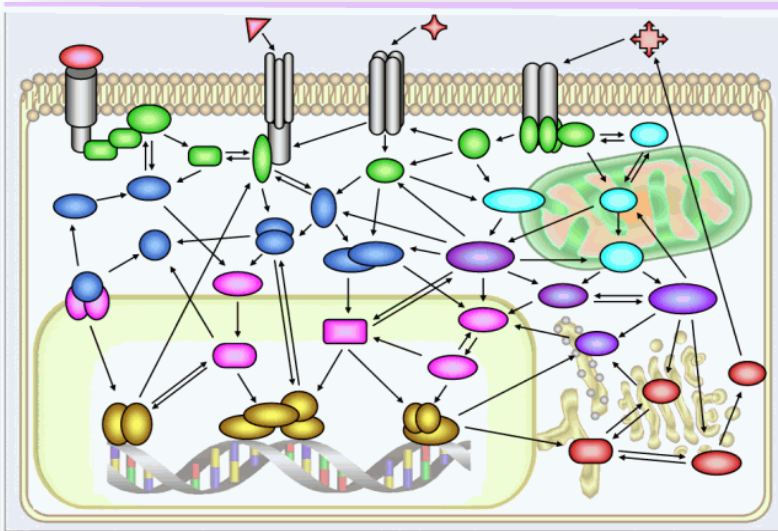
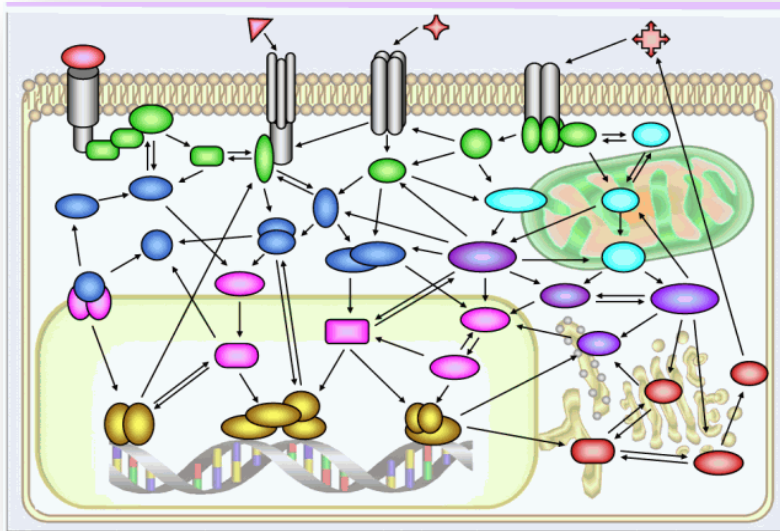


# Redes Biológicas

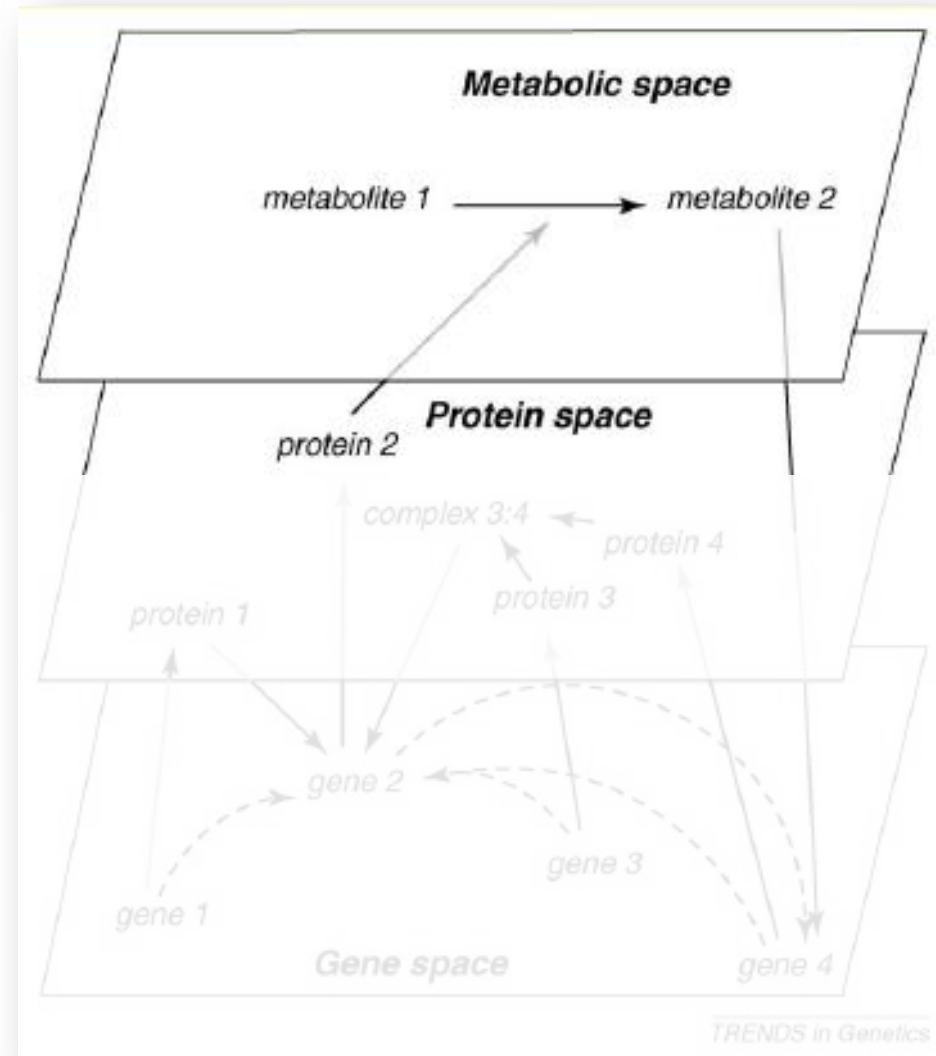
# La metáfora de redes



# La metáfora de redes

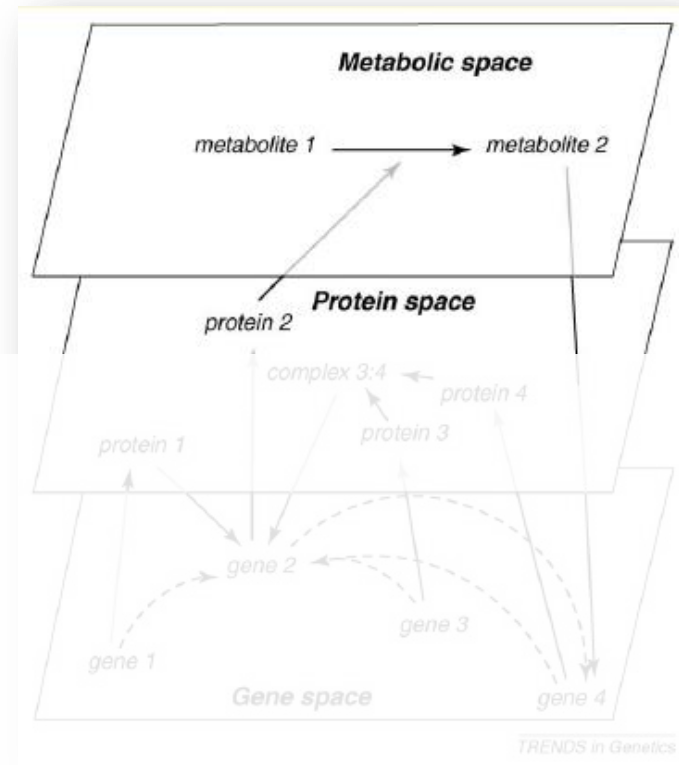


## Redes metabólicas

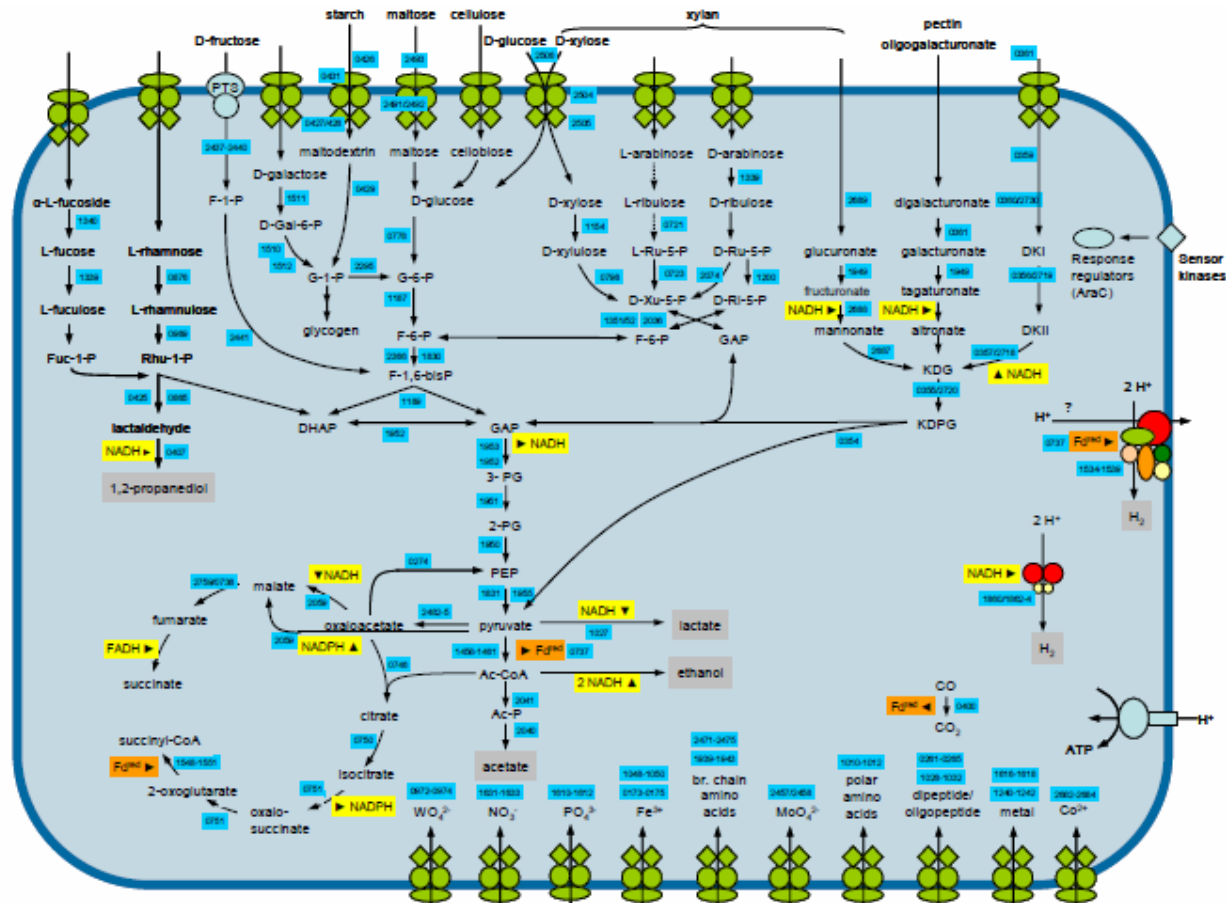


# Redes metabólicas

- Metabolismo: *metabole* (cambio)+ *ismo* (cualidad) : cualidad de poder cambiar la naturaleza química de ciertas sustancias. *anabolismo*: ruptura de sustancias, *catabolismo*: ensamblado de sustancias
- Reacciones químicas organizadas en **vías metabólicas** donde transformaciones secuencialmente en una serie de pasos
- Metabolitos: químicos que se producen (**productos**) y consumen (**sustratos**) en las reacciones metabólicas. Típicamente se trata de: carbohidratos, lípidos, aminoácidos y nucleóticos.
- Es muy relevante el accionar de enzimas: proteínas con la capacidad de catalizar reacciones.
- Las redes metabólicas de diferentes organismos pueden variar, pero en general gran parte de las reacciones metabólicas se conserva entre especies (al menos entre animales)



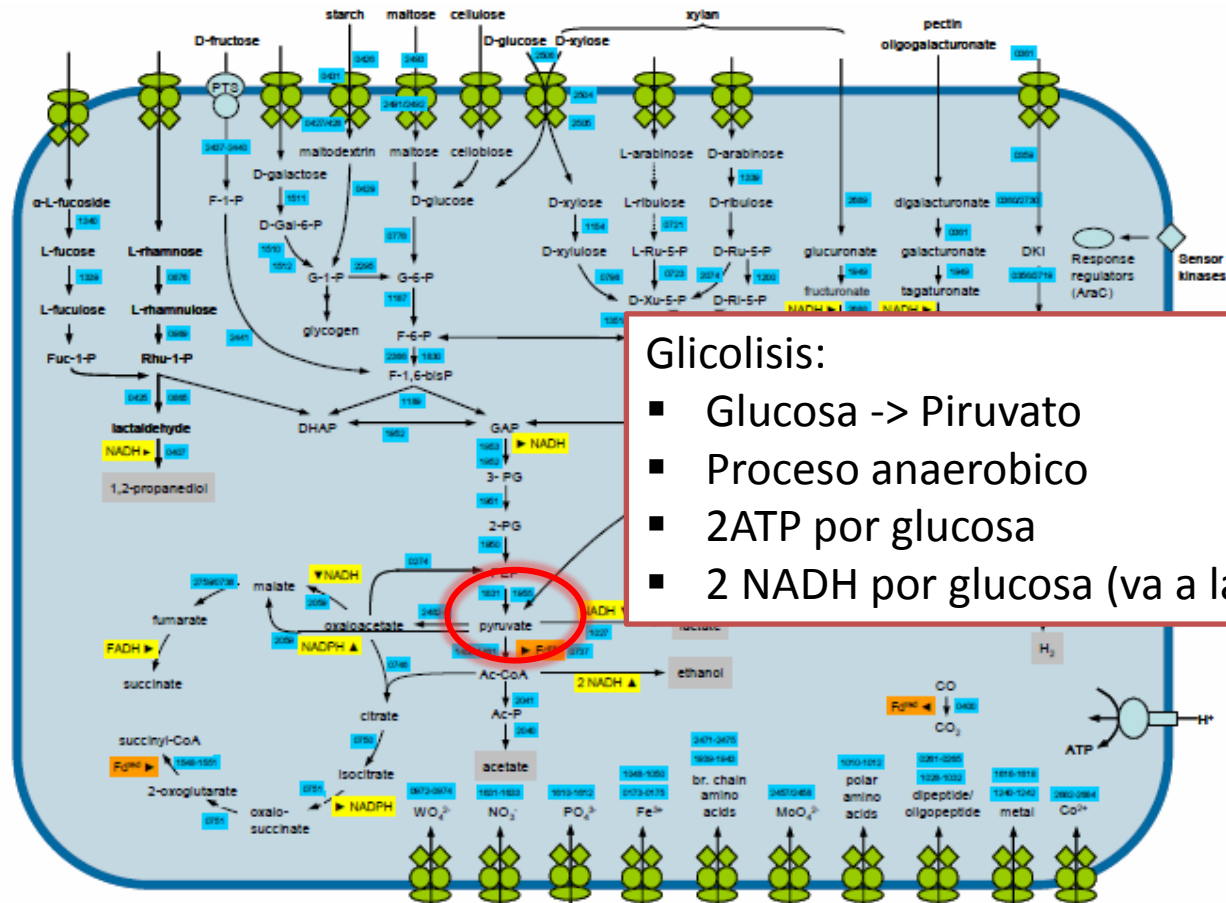
# Respiración celular



*Desensamblado* metabólico de glucosa (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) en presencia de oxígeno (O<sub>2</sub>) para producir energía celular ATP



# Respiración celular



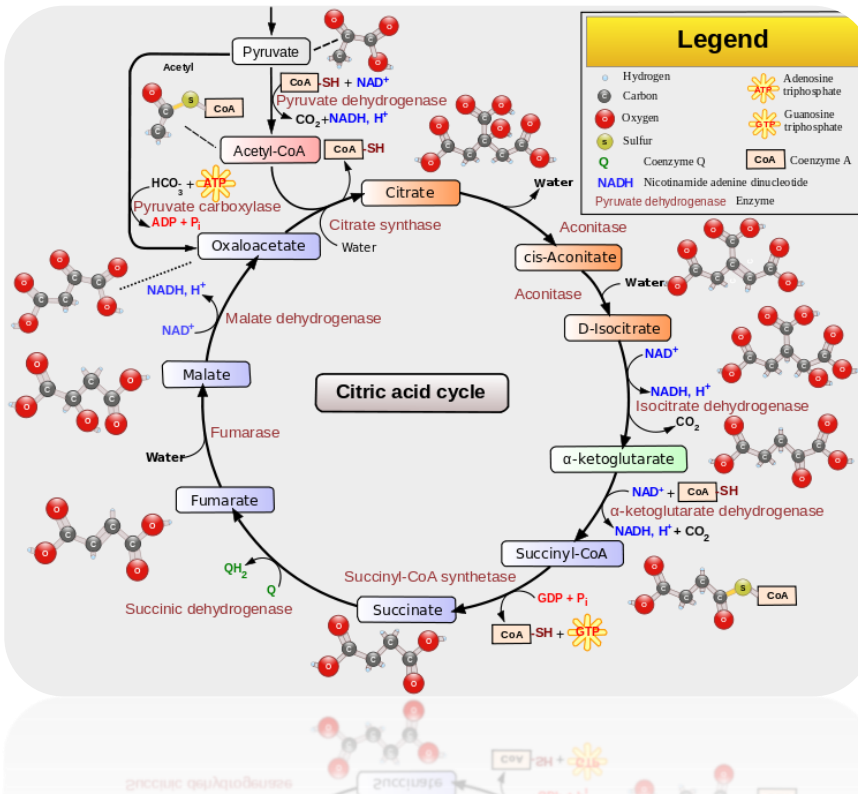
## Glicolisis:

- Glucosa -> Piruvato
- Proceso anaerobico
- 2ATP por glucosa
- 2 NADH por glucosa (va a la mitocondria)

*Desensamblado* metabolico de glucosa ( $C_6H_{12}O_6$ ) en presencia de oxigeno ( $O_2$ ) para producir energía celular ATP



# Respiración celular: ciclo de Krebs



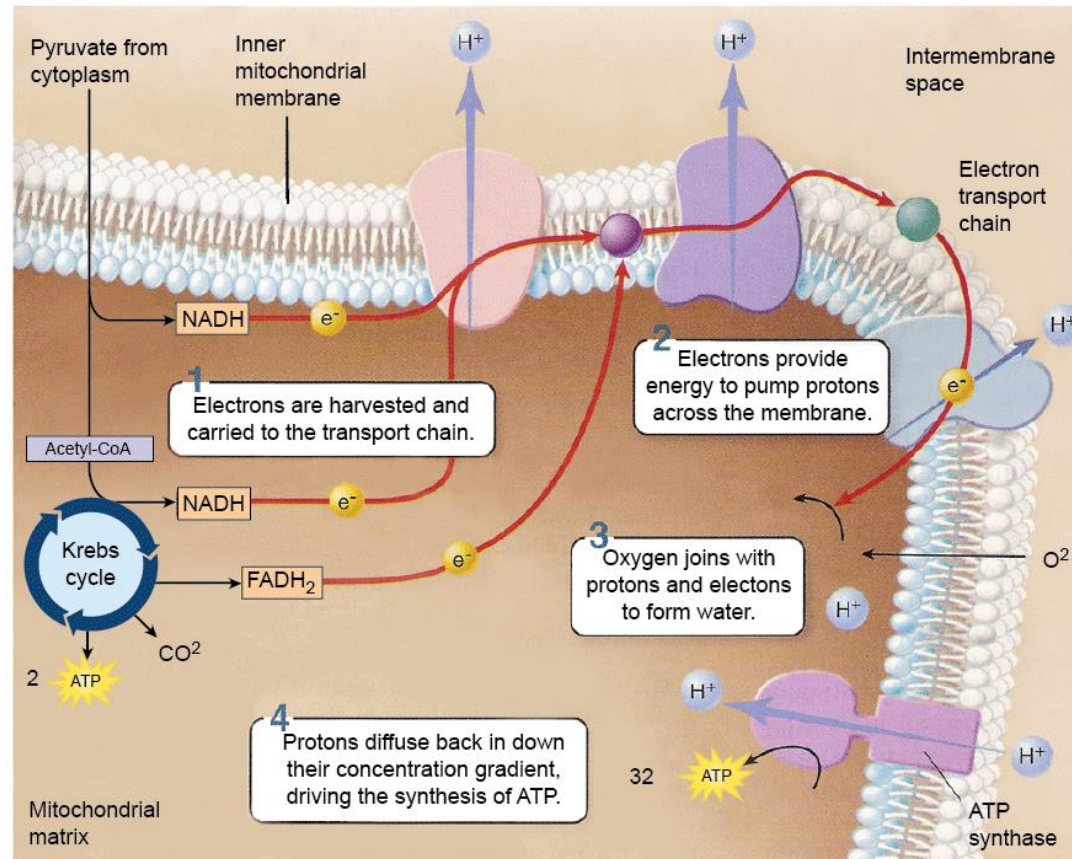
- Tiene lugar en la mitocondria
- Es un proceso aerobico (necesita  $\text{O}_2$ )
- Produce
  - 2ATP / glucosa
  - 6NADH
  - 2FADH<sub>2</sub>

*Desensamblado* metabolico de glucosa ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ ) en presencia de oxigeno ( $\text{O}_2$ ) para producir energía celular ATP

glucose + oxygen --> carbon dioxide + water + ATP



# Respiration celular

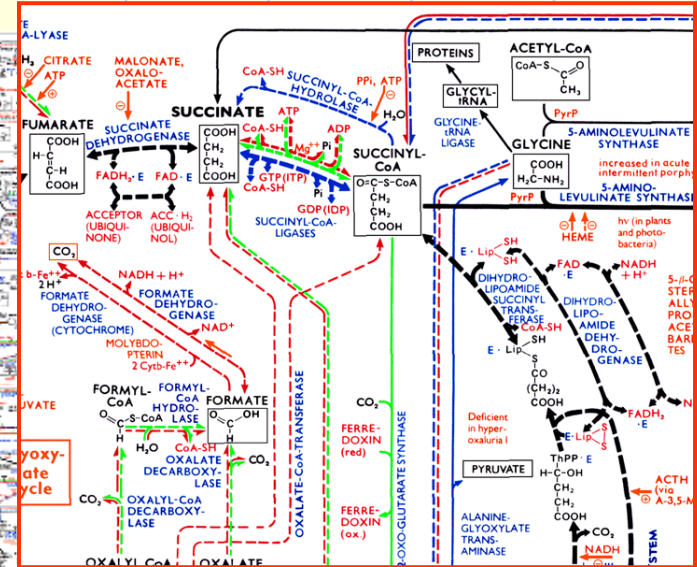




# Cartografía de Redes metabólicas

## Biochemical Pathways

### 14 CABALLITO - VILLA CRESPO - ALMAGRO





LIPID BIOSYNTHESIS

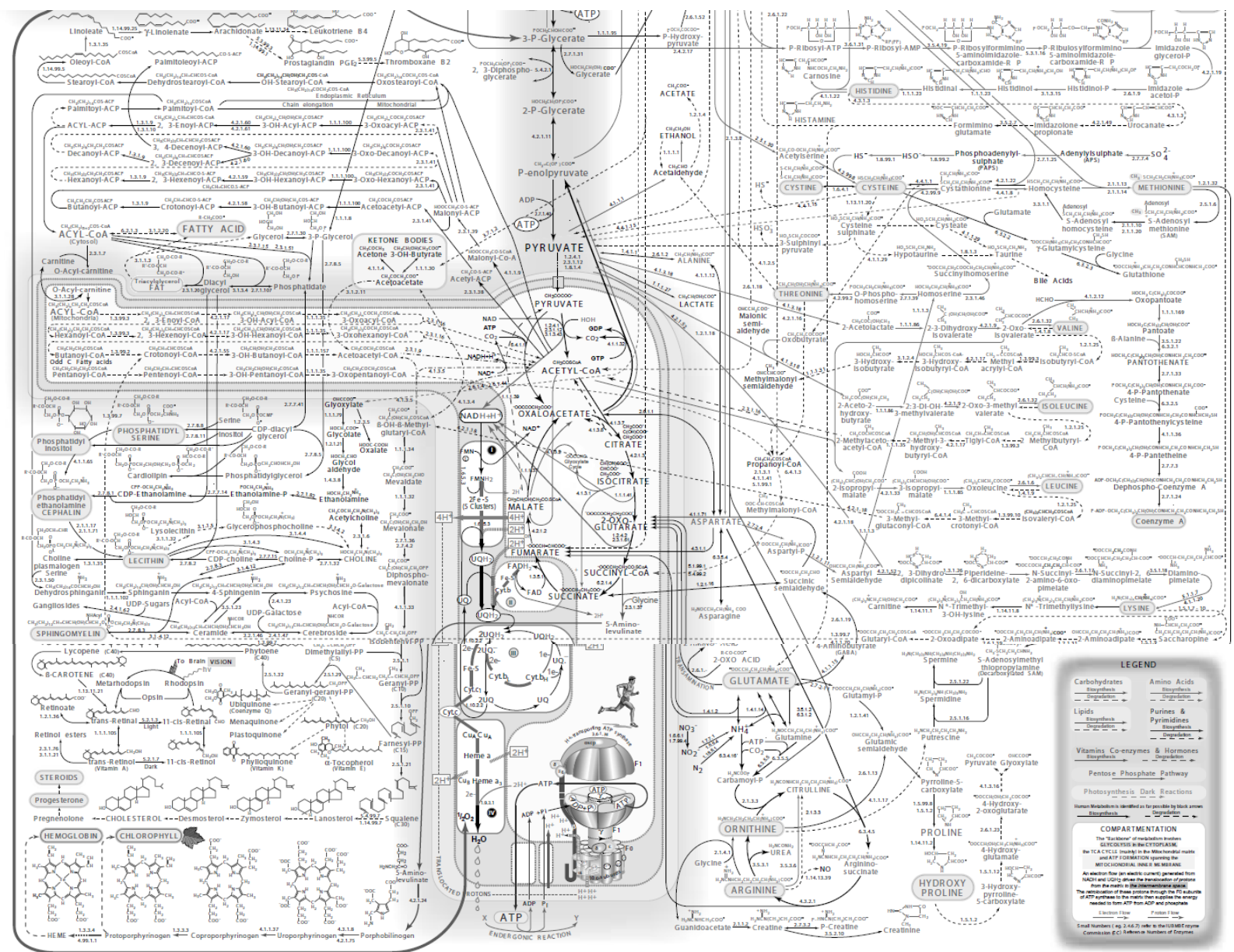
LIPID DEGRADATION

PHOSPHOLIPIDS

ISOPRENOLIDS

STEROIDS

PORPHYRINS

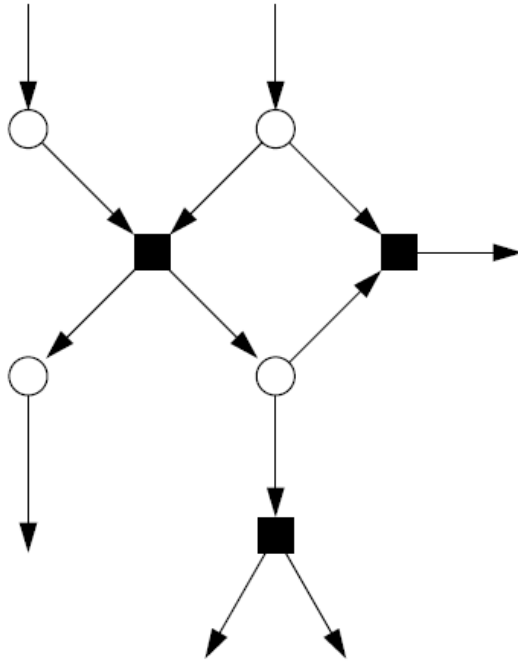


AMINO ACIDS

LEGEND

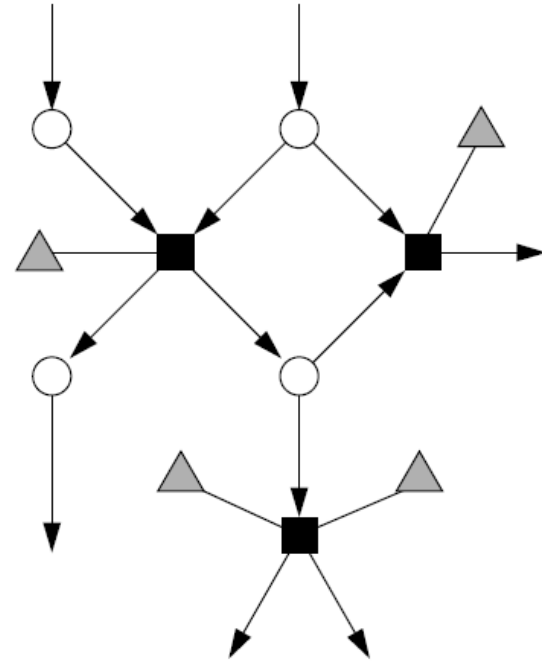
- Carbohydrates
- Amino Acids
- Lipids
- Purines
- Pyrimidines
- Vitamins Co-enzymes & Hormones
- Pentose Phosphate Pathway
- Photosynthesis Dark Reactions
- Human Metabolism is identified as follows by black arrows
- Enzymes
- COMPARTMENTATION
- The 'backbone' of metabolism involves GLUCOSE and PYRUVATE. The TCA CYCLE (located in the Mitochondrial matrix) and ATP FORMATION (located in the MITOCHONDRIAL INNER MEMBRANE)
- An electron flow (see electron current) generated from NADH and CO<sub>2</sub> drives the translocation of protons from the matrix to the intermembrane space. The translocation of these protons through the TCX complex is needed to form ATP from ADP and phosphate.
- Electron flow
- Proton flow
- Small molecules (e.g. 2,4,6-tri) refer to the TCX complex
- Conversion (C) indicates conversion of Enzymes

# Redes metabólicas: representación



Red bipartita dirigida

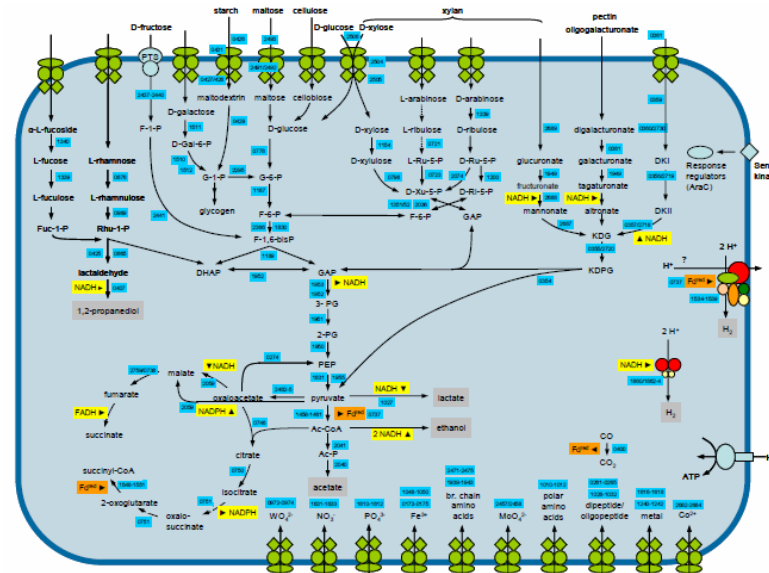
- Reaccion
- metabolito



Red tripartita mixta

- Reaccion
- Metabolito
- △ enzimas

# Redes metabólicas: relevamiento



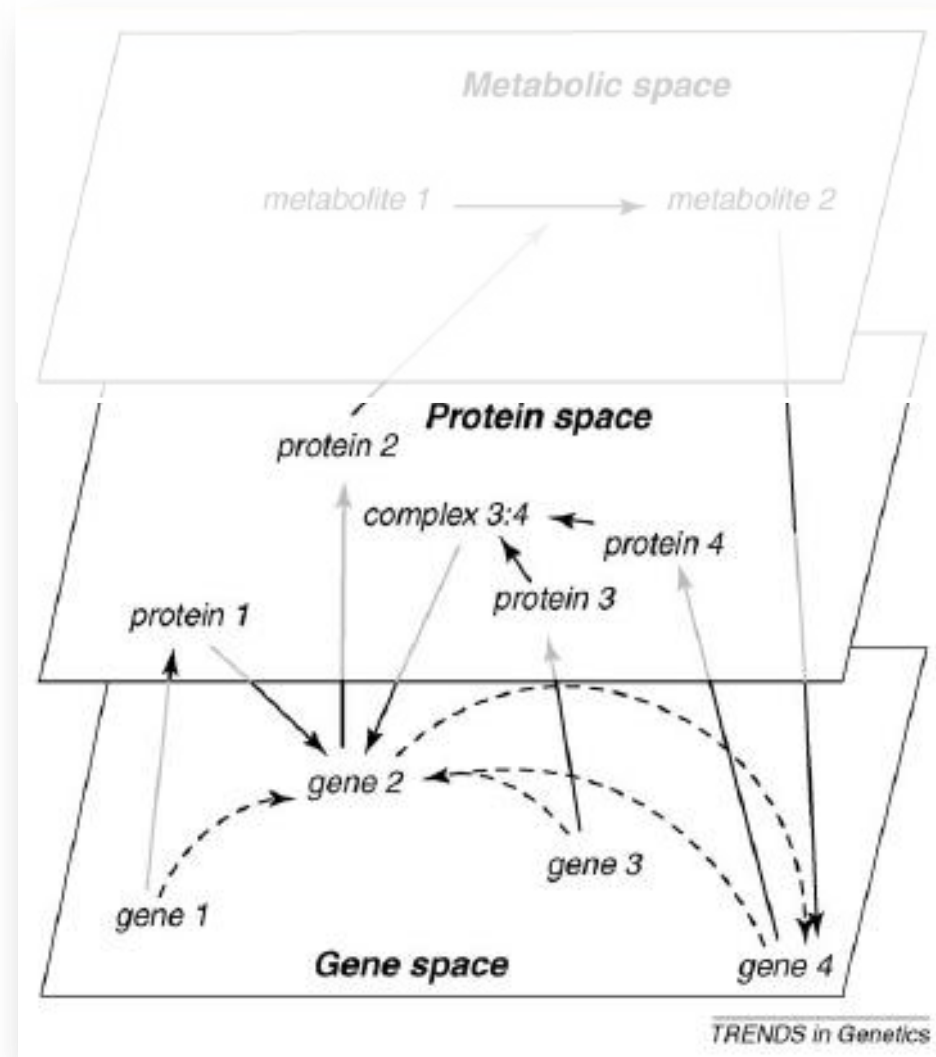
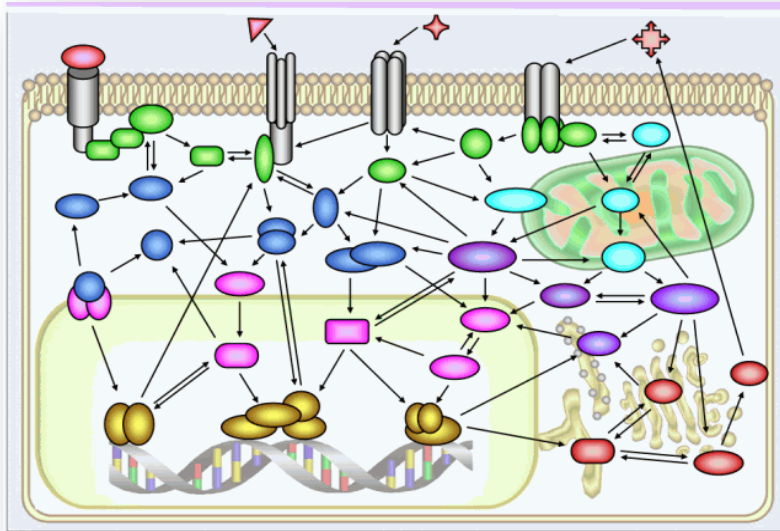
- Uso de isótopos radioactivos en *substratos* de vías metabólicas de interés para identificar *productos* relacionados
- Metodos de ingeniería inversa: perturbaciones a la red metabólicas
  - Aumento de sustratos determinados (productos aumentan)
  - Estrangulamiento de ciertas vías (típicamente sustratos se acumulan)
    - Se inhiben enzimas químicamente
    - Alteración genética del organismo (gene knock-out)

# Redes metabólicas: relevamiento

- Uso de isótopos radioactivos en *substratos* de vías metabólicas de interés para identificar *productos* relacionados
- Metodos de ingeniería inversa: perturbaciones a la red metabolicas
  - Aumento de sustratos determinados (productos aumentan)
  - Estrangulamiento de ciertas vías (típicamente sustratos se acumulan)
    - Se inhiben enzimas químicamente
    - Alteración genética del organismo (gene knock-out)
- Recursos on-line

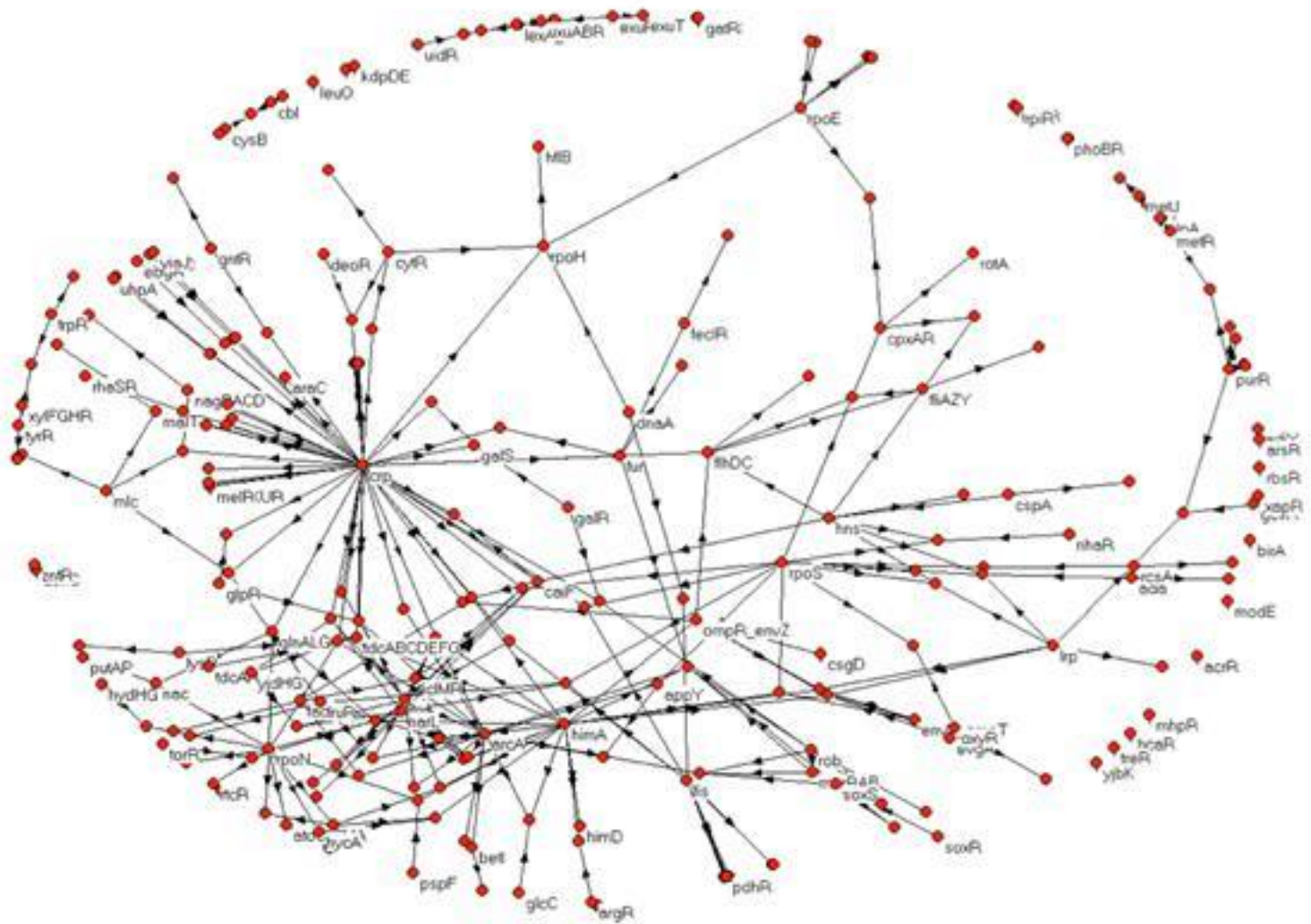


# Redes de regulación génica (RRG)





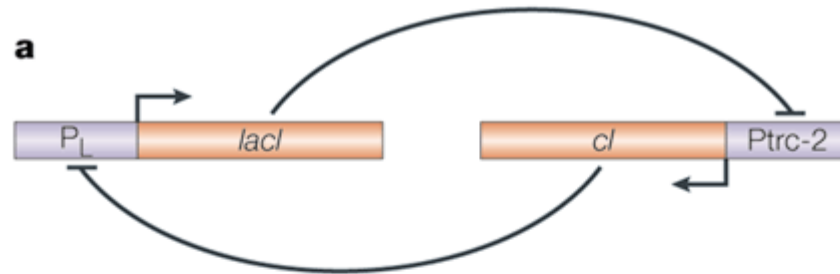
# RRG *E.coli*



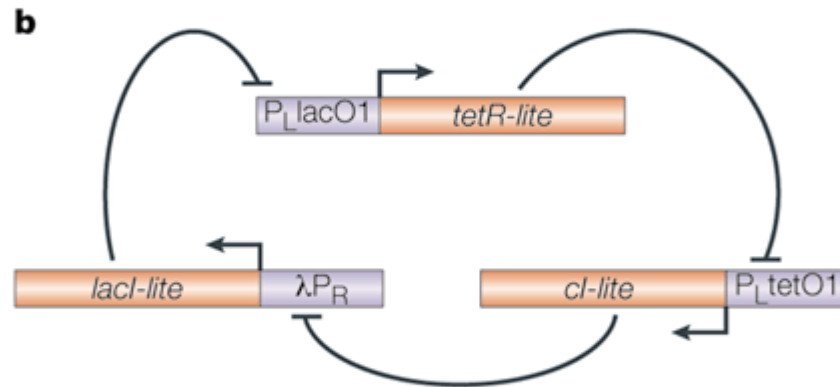


# Computando con RRGs

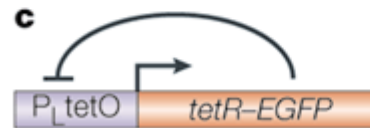
Toggle switch



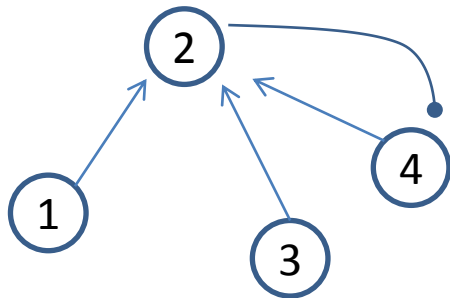
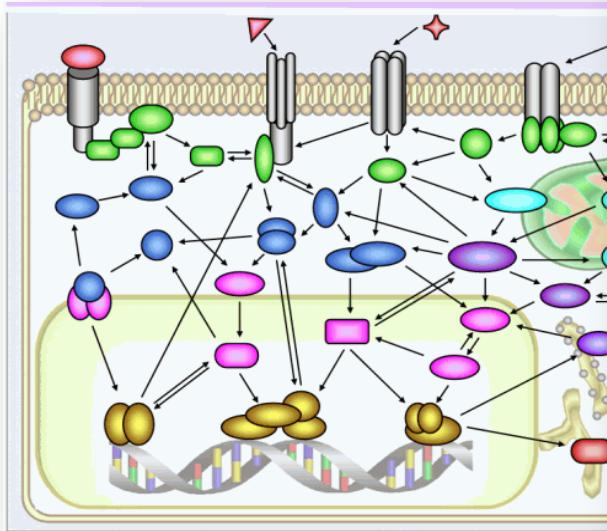
*Reprissilator*



Autorepression



# RRG: relevamiento



## ChIP-seq

DNA + bound protein

Fragment DNA

Immunoprecipitate

Map sequence tags to genome & identify peaks

Sequence

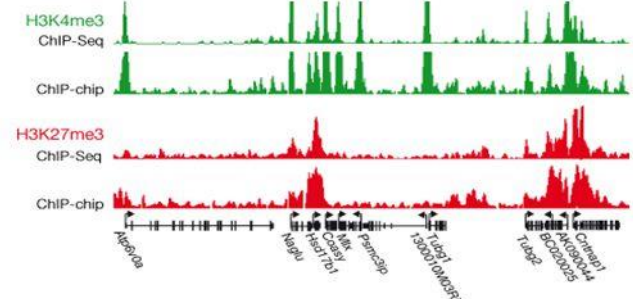
Prepare sequencing library

Release DNA

cross-link and shear

IP

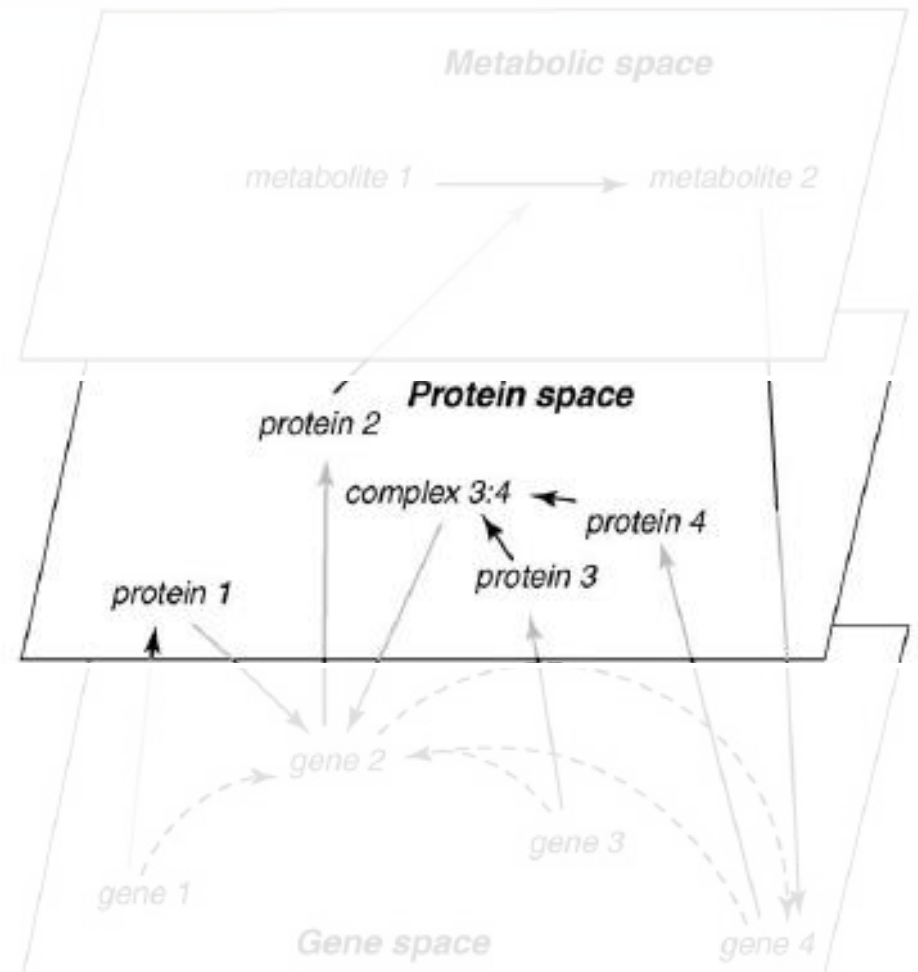
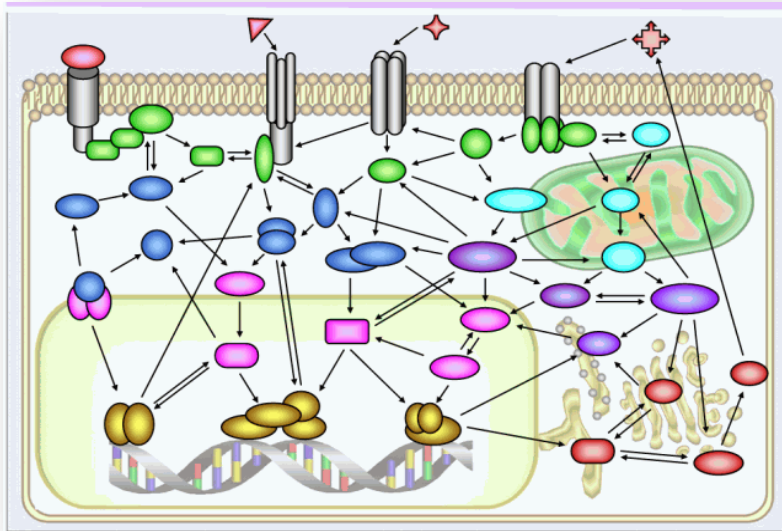
CHROMOSOMAL DNA



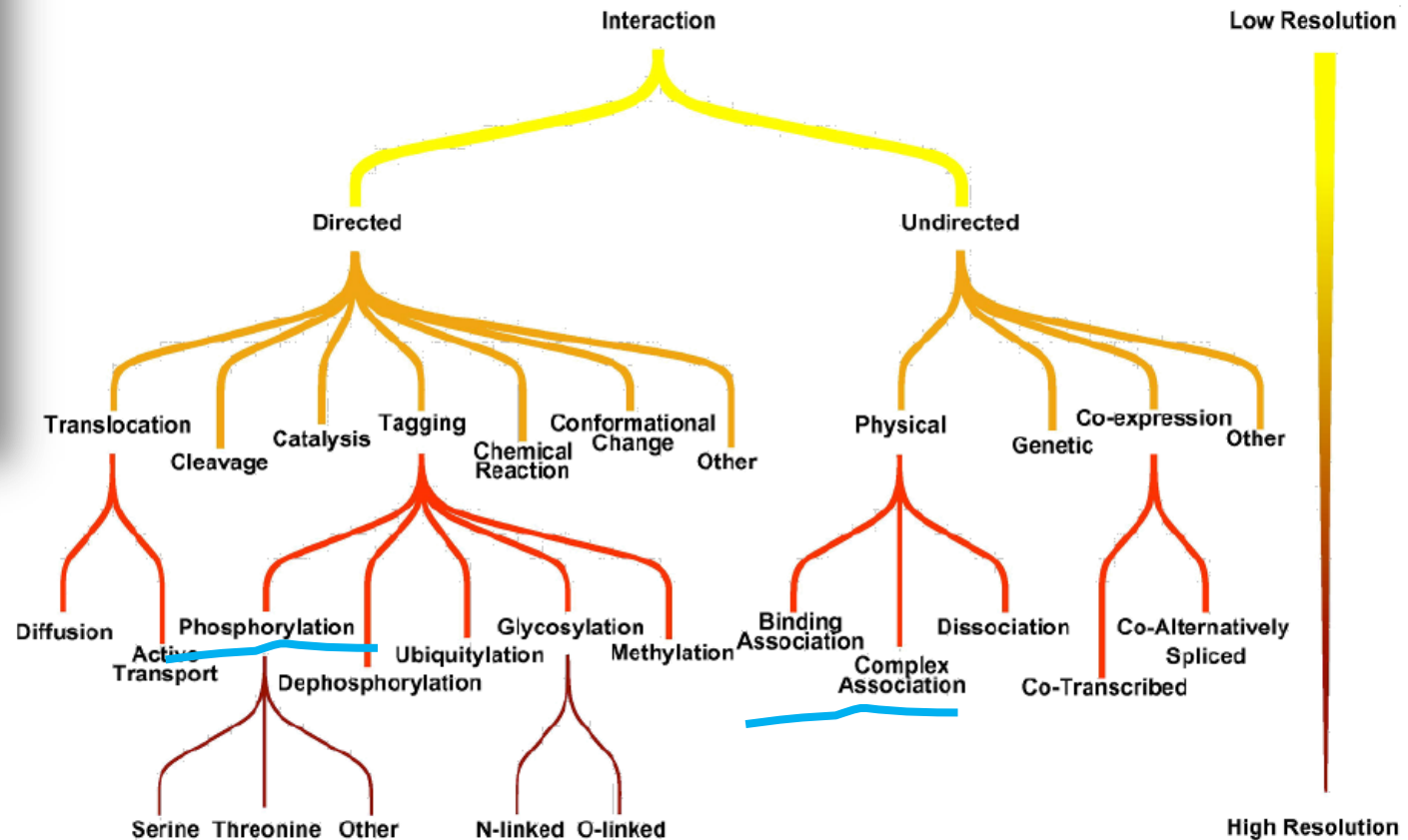
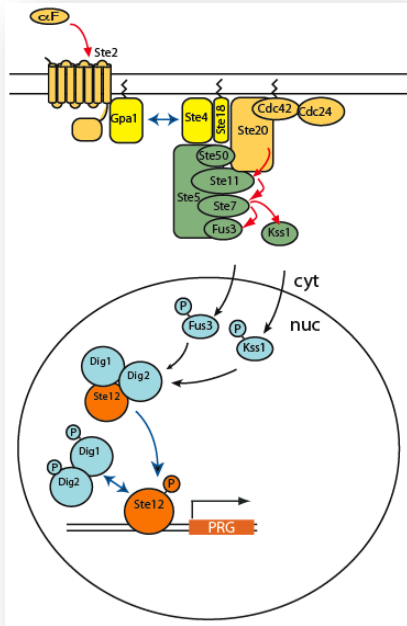
Adapted from slide set by: Stuart M. Brown, Ph.D.,  
Center for Health Informatics & Bioinformatics, NYU School of Medicine

- Métodos de ingeniería inversa + relevamiento transcripcional

# Redes de interacción proteína-proteína



# Tipos de interacciones biológicas



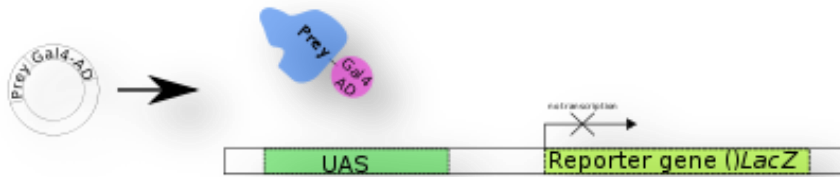
# Y2H – relevando interacciones binarias



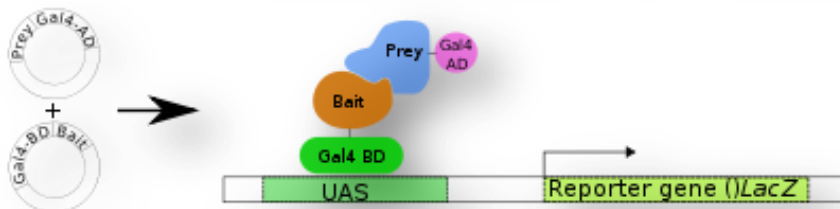
A. Regular transcription of the reporter gene



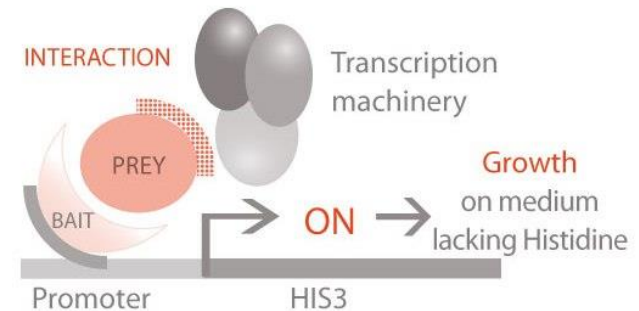
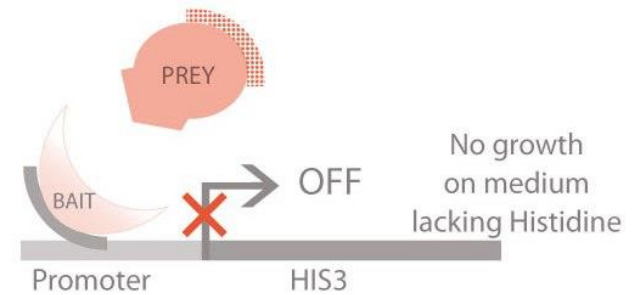
B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



C. One fusion protein only (Gal4-AD + Prey) - no transcription



D. Two fusion proteins with interacting Bait and Prey



Fenotipo

Crecimiento selectivo

Cambio de color en ensayo colorimetrico



# Y2H – relevando interacciones binarias



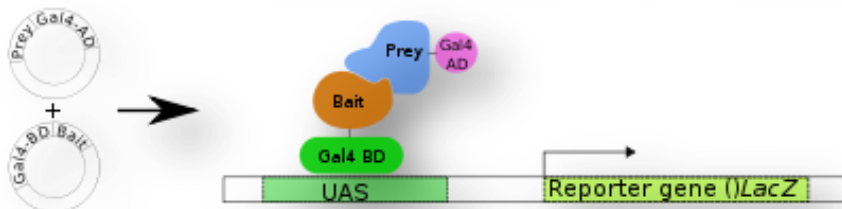
A. Regular transcription of the reporter gene



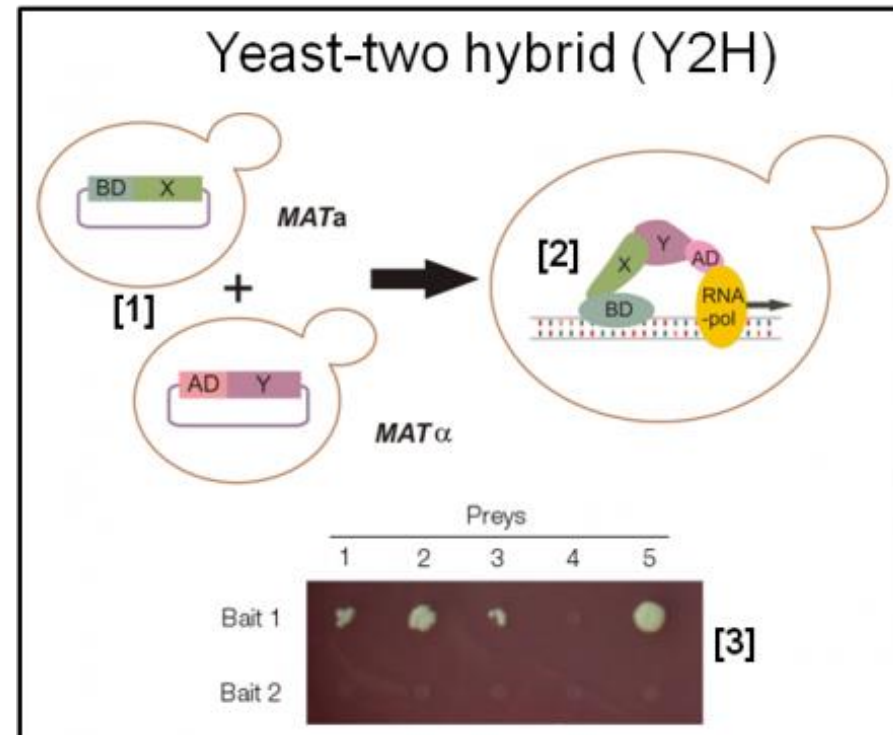
B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



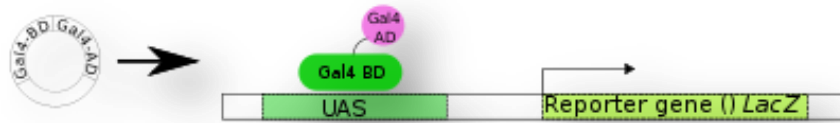
C. One fusion protein only (Gal4-AD + Prey) - no transcription



D. Two fusion proteins with interacting Bait and Prey



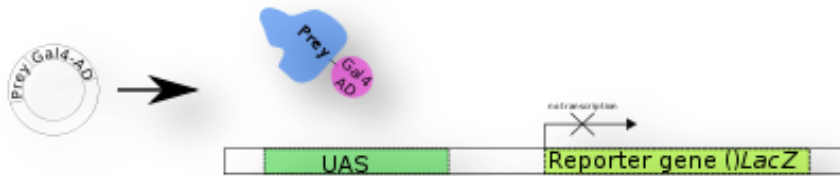
# Y2H



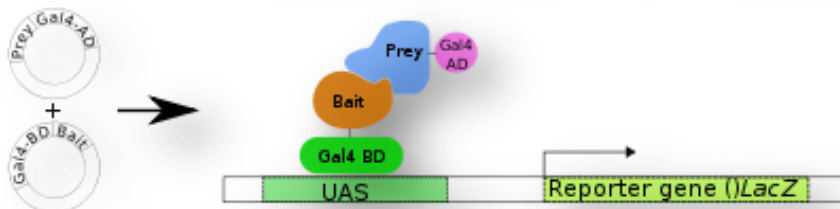
A. Regular transcription of the reporter gene



B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



C. One fusion protein only (Gal4-AD + Prey) - no transcription



D. Two fusion proteins with interacting Bait and Prey

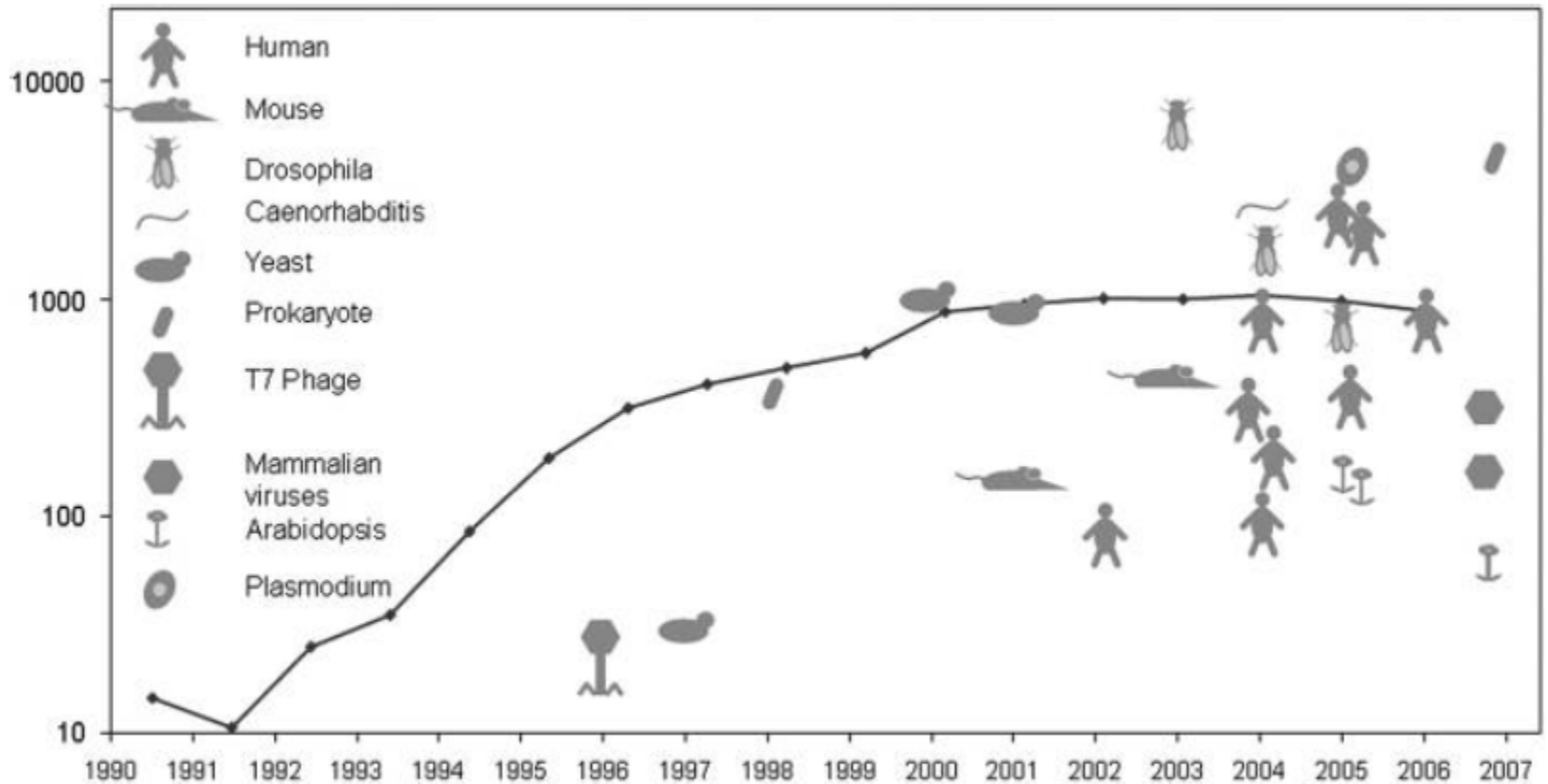
## Pros Y2H

- Test en organismo vivo
- Detecta interacciones **putativas**
- Alta resolución
- Alcanza con conocer el gen que codifica a la proteína de interés

## Contras Y2H

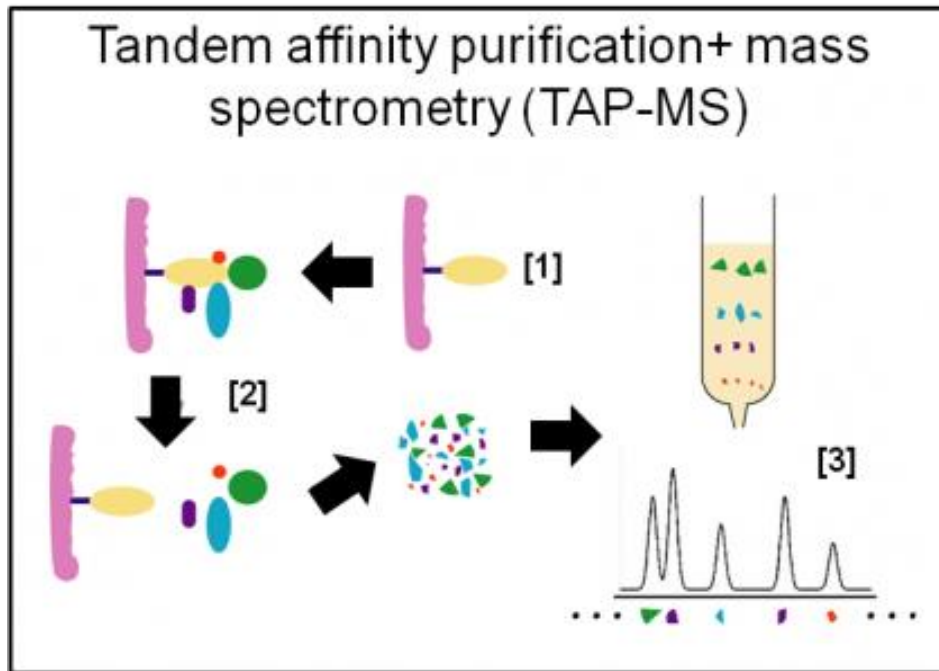
- Test en organismo vivo, pero no necesariamente el de interés bajo las condiciones fisiológicas de interés
- Detecta interacciones **binarias**
- Interacción ocurre dentro del núcleo de la célula de levadura:
  - Falsos Positivos: interacciones que no tienen lugar en realidad por falta de correlación espacial (compartimentalización) o temporal
  - Falsos Negativos: Interacciones que no se dan dentro del núcleo, o cambios conformacionales del prey o bait
- Factores de transcripción difíciles de estudiar con esta técnica.

# Y2H



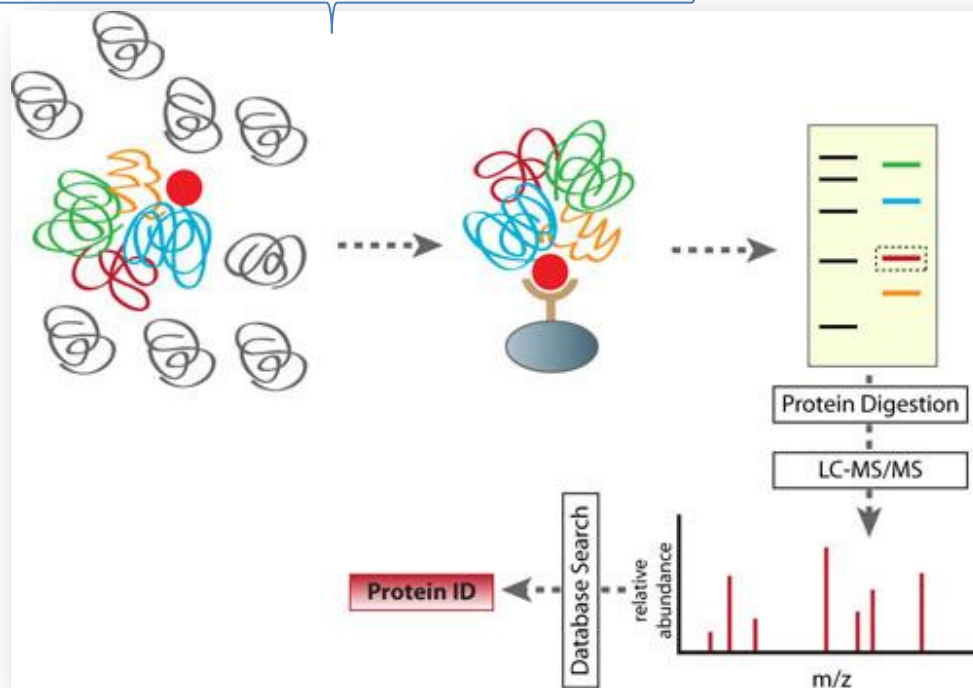
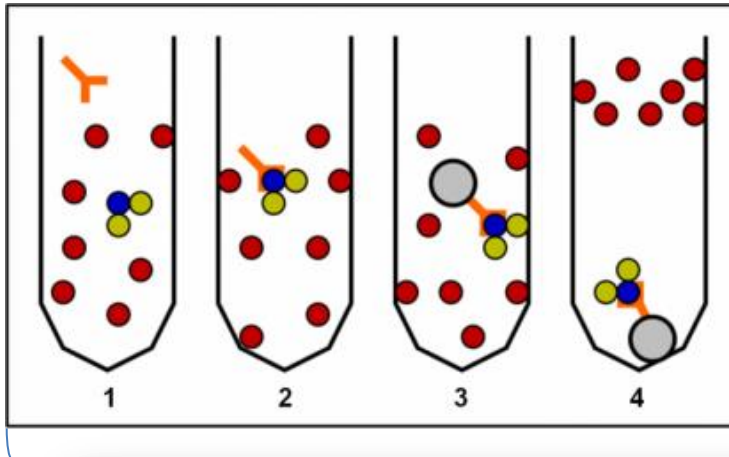
Koegl, M. et al. **Brief Funct Genomic Proteomic** 2007 6:302-312; doi:10.1093/bfgp/elm035

# Affinity purification + Mass Spectrometry



- La proteína *predadora (bait)* se inmoviliza en una matriz
- Se hace pasar una mezcla con sopa proteica, las proteínas *presas (prey)* son retenidas
- Las proteínas capturadas son digeridas
- Péptidos son analizados con espectrometría de masas

# Co-immunoprecipitation + Mass Spectrometry



## Pros TAP-MS

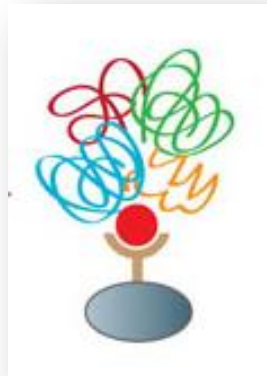
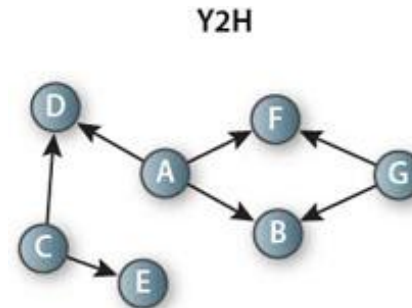
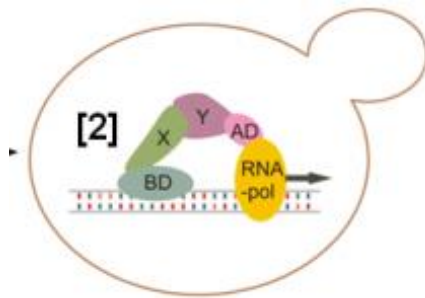
- Detecta complejos proteicos (no solo interacciones binarias)
- Detecta interacciones en condiciones fisiológicas de interés
- Se altera con un tag una única proteína, minimizando cambios conformacionales que puedan arruinar la interacción

## Contras TAP-MS

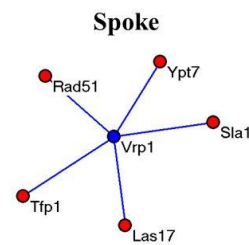
- Sobreexpresión de proteína taggeada puede llevar a detectar Falsos Positivos
- Problemas de reconocimiento MS
- Proteínas de baja abundancia pueden no ser detectadas (Falsos Negativos)
- Pueden ocurrir cambios conformacionales en la proteína taggeada que arruinen la formación de complejos
- Interacciones débiles o transientes pueden no ser detectadas
- Problema de contexto in-vivo



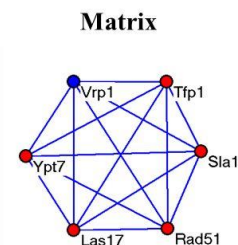
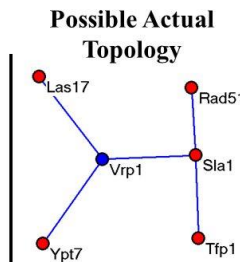
# Del experimento a la red



## Spoke and matrix models of PPI



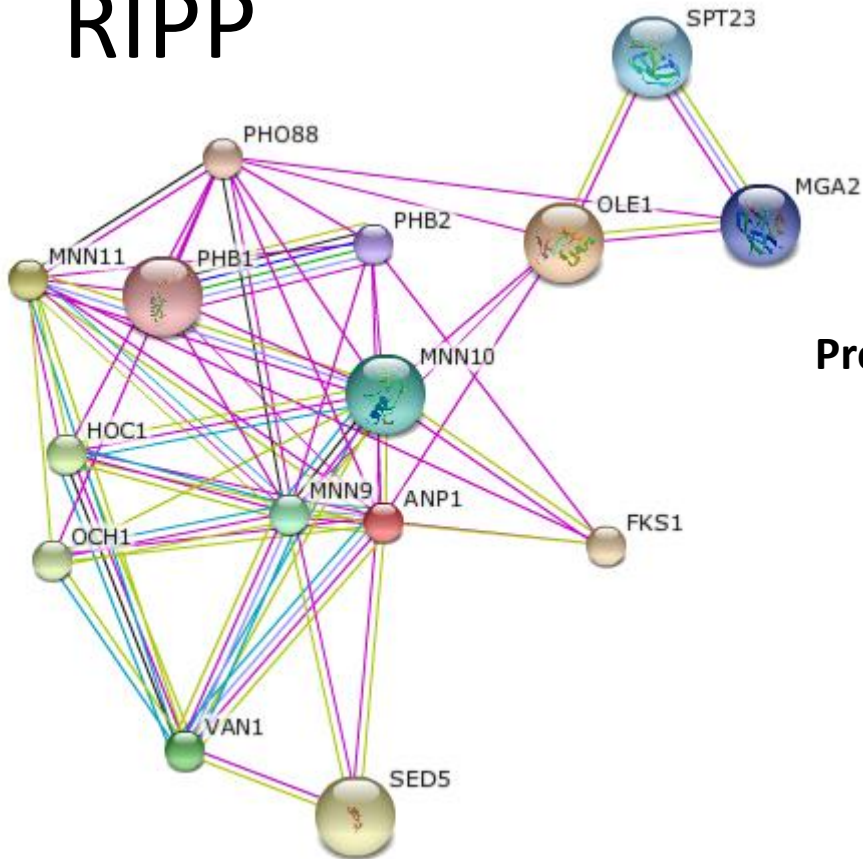
Simple, intuitive, more accurate, but can misrepresent



Theoretical max. no. of interactions, but many FPs

Bader GD, et al. Nat Biotechnol. 2002 20(10):991-7.

# RIPP



## Desafios:

Datos de diferentes tecnicas experimentales.

Diferentes contextos

Interacciones reportadas en diferentes organismos.

## Propuestas

Integracion en BD y metaBDs

Asignacion de score de confianza basado en

- [quality score tecnica exp](#)
- # de estudios donde se reporta la interaccion

Filtrado

Tejido

Funcional



<http://wodaklab.org/iRefWeb/>

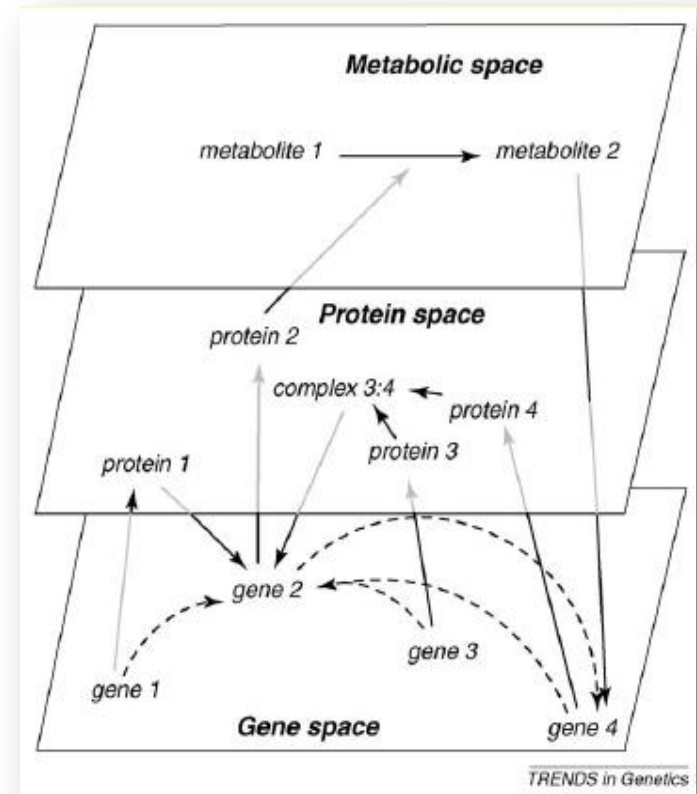
<http://blog.openhelix.com/?p=6896>

# Redes de Interés Biológico

Datos, datos...y mas datos → Redes, redes....y mas redes

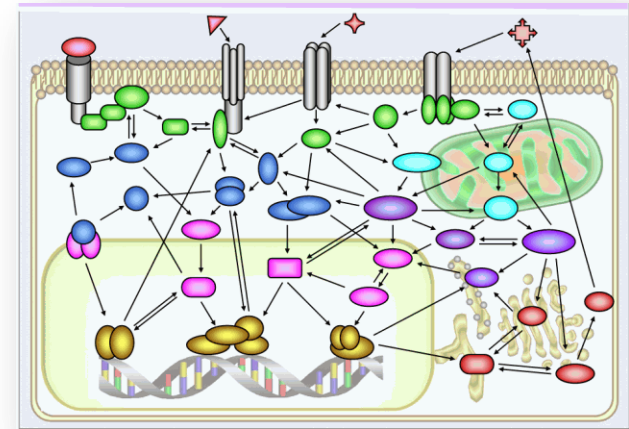
Redes moleculares que “soportan”  
a la funcionalidad biológica celular

| Tipo de Red                      | Interacción                       |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Protein Protein                  | Interacción física                |
| Metabolic                        | Metabolic and transport reactions |
| Red Regulacion Genica            | Protein / DNA interactions        |
| Modificaciones Postraduccionales | Fosforilacion kinasa/sustrato     |

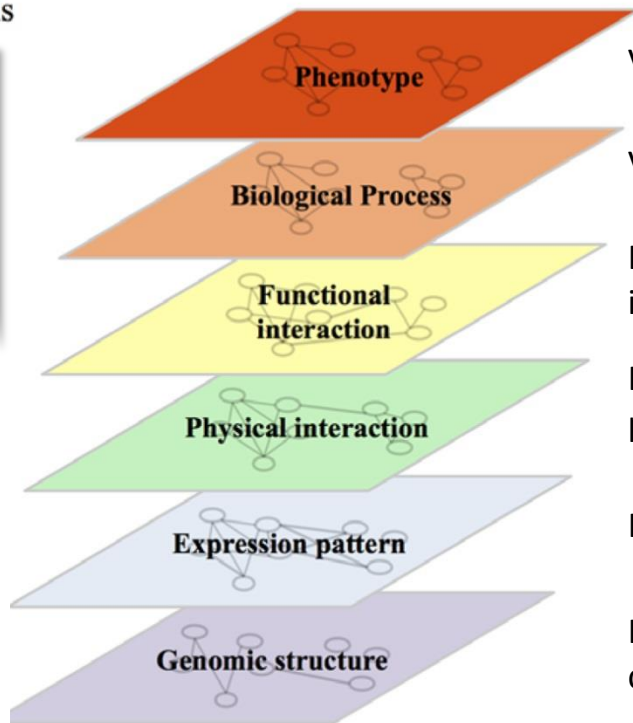




# Niveles interactuando



Abstraction  
levels



VI – Relaciones entre biomoléculas y fenotipos o enfermedades

V – Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

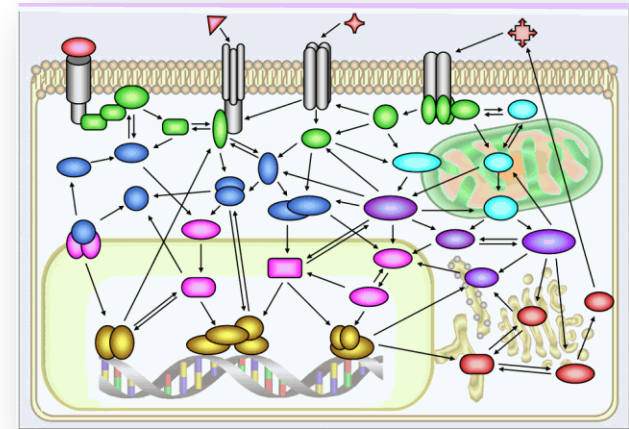
IV – Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

III – Patrón de interacciones físicas: proteína-proteína, proteína-DNA, proteína-RNA

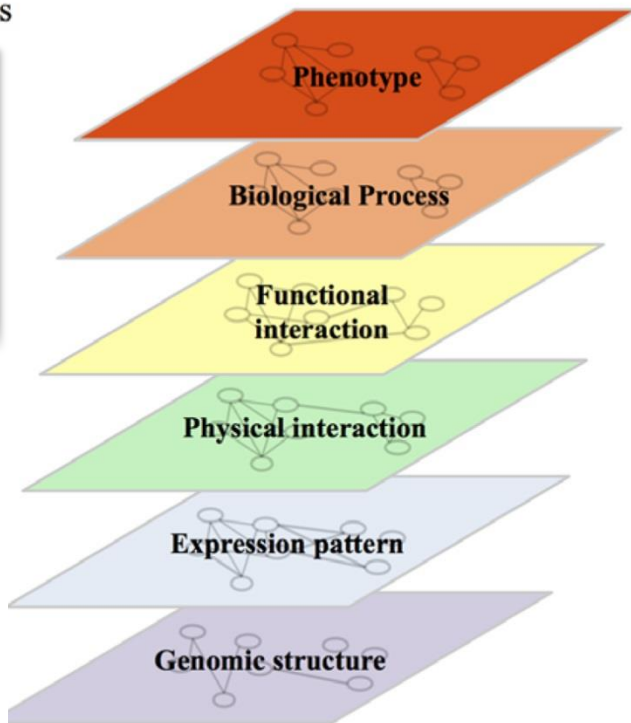
II – Patrones de expresión génica

I - Estructura y organización del genoma (e.g. relaciones de cercanía u homología entre genes)

# Niveles interactuando



Abstraction  
levels



– Patrón de interacciones físicas: proteína-proteína, proteína-DNA, proteína-RNA

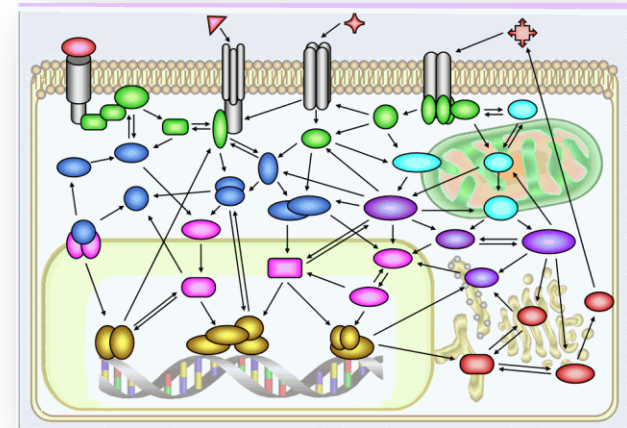
– Patrones de expresión génica



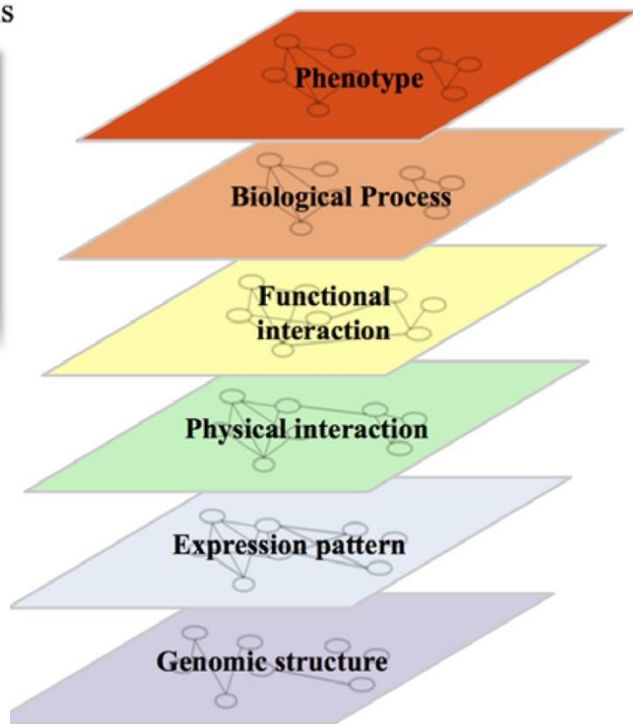
- Proteínas interactuantes suelen presentar patrones de expresión similares
- Perfiles transcripcionales suelen utilizarse para caracterizar *modos* de interacción



# Niveles interactuando



Abstraction  
levels



– Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

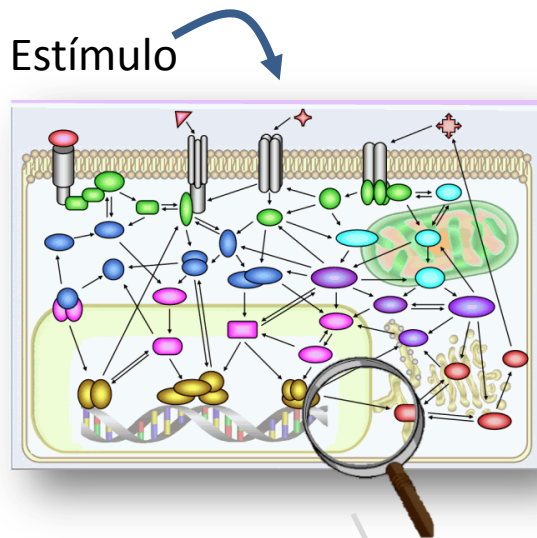
– Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

– Patrón de interacciones físicas: proteína-proteína, proteína-DNA, proteína-RNA

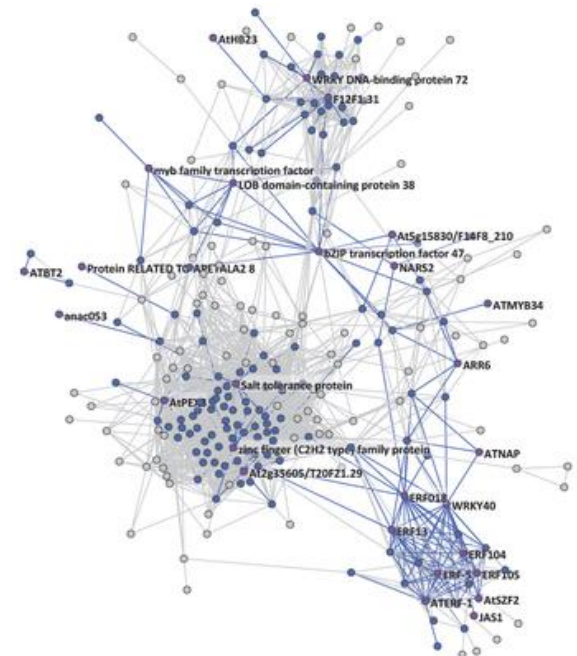
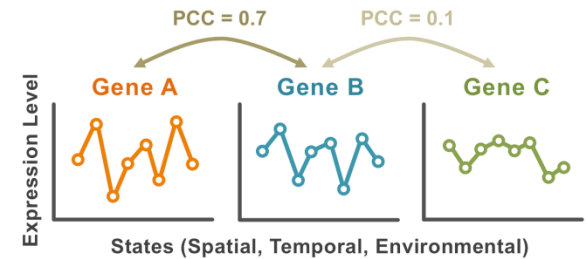
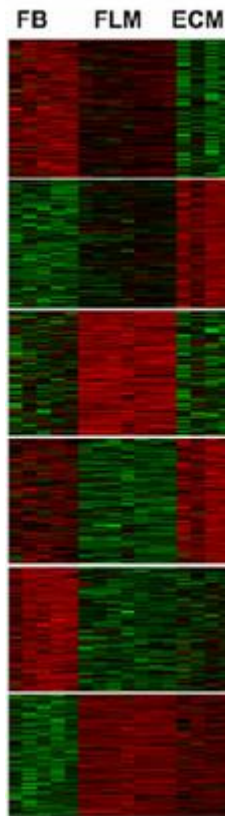
– Patrones de expresión génica

- Vías metabólicas y de señalización *enriquecidas* en PPI/PDI [Vidal 2011] y expresión

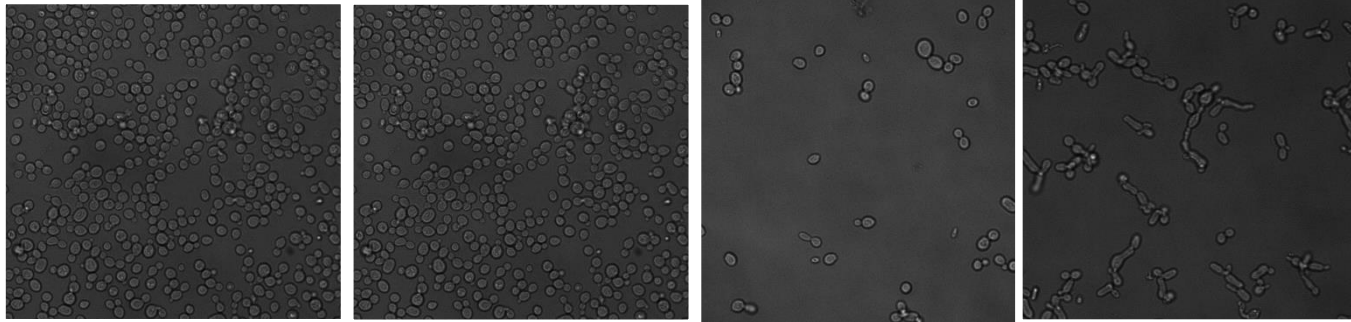
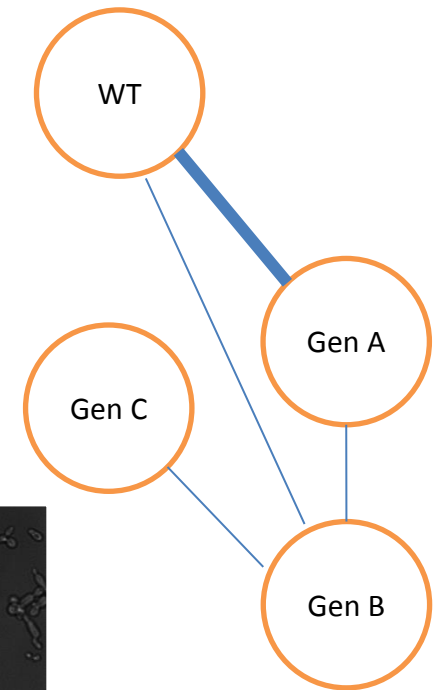
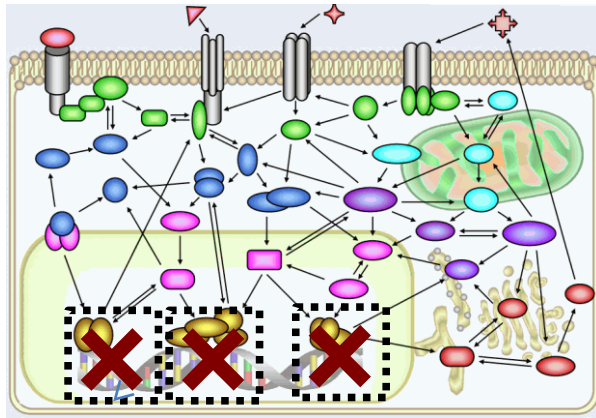
# Redes de coexpresión génica



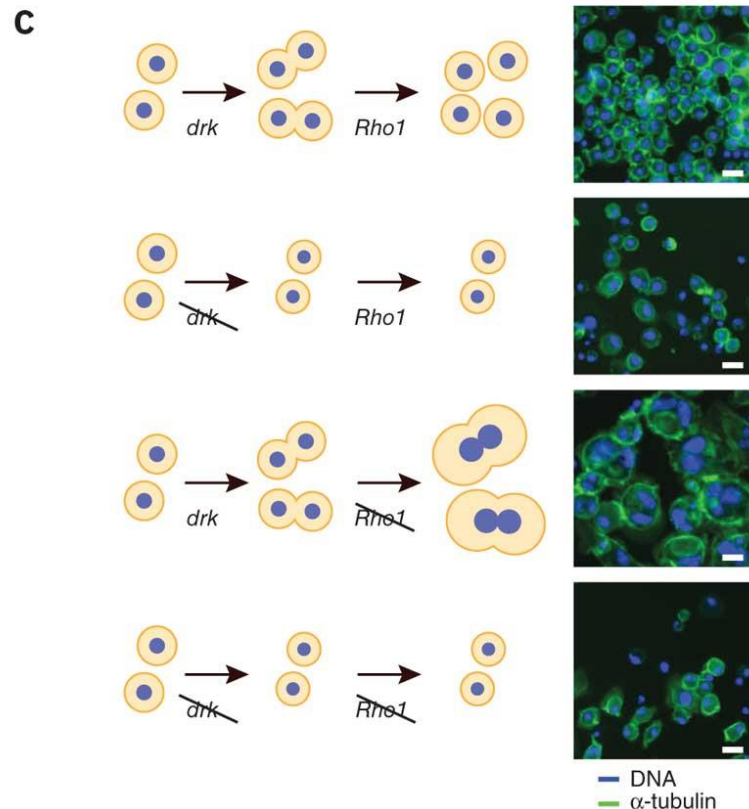
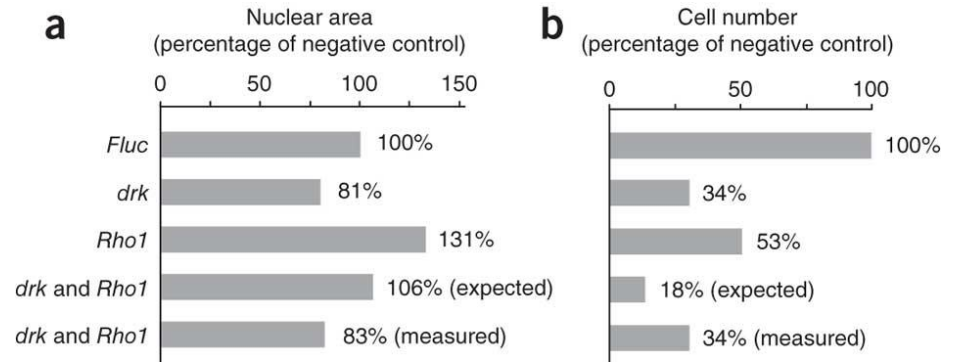
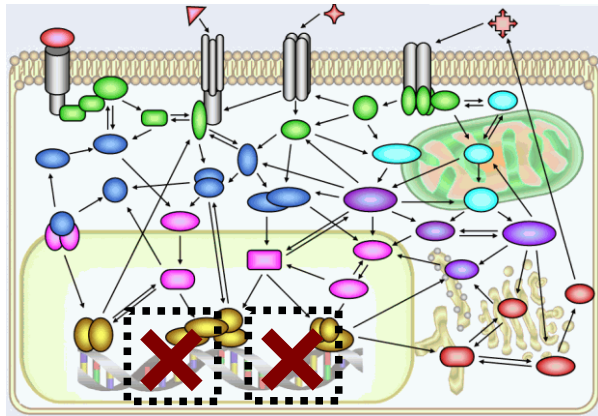
Genes funcionalmente relacionados generalmente presentan perfiles de expresión correlacionados



# Redes Genéticas de delección única

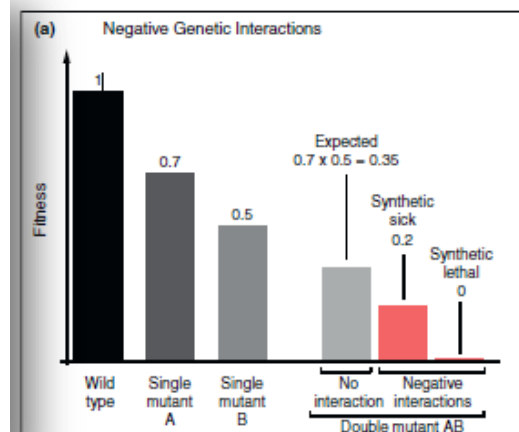
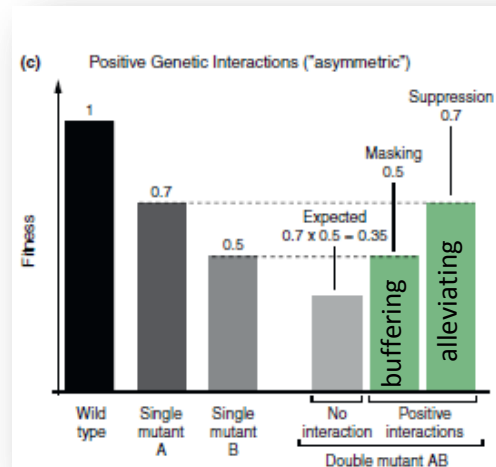
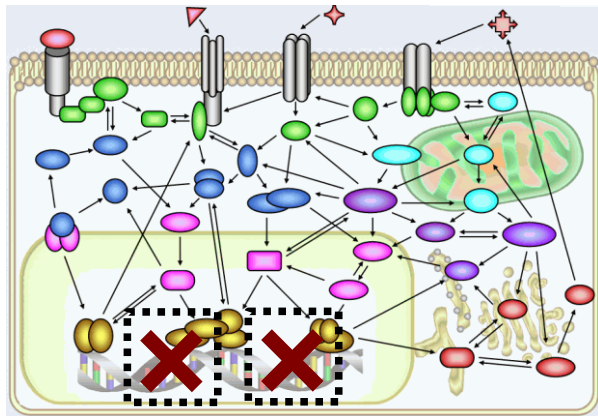


# Redes de Interacción Génica

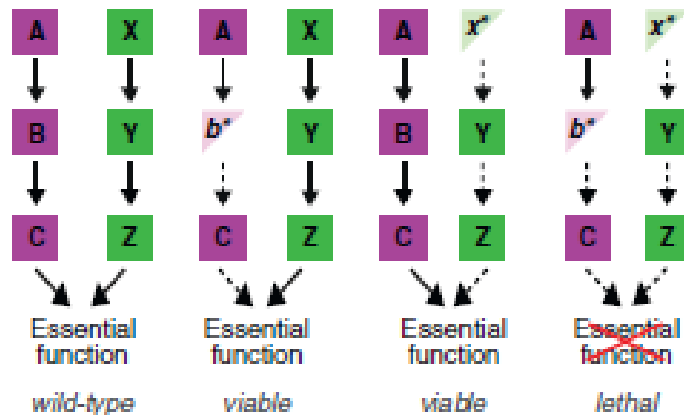


Cuantificando efectos de delección doble:

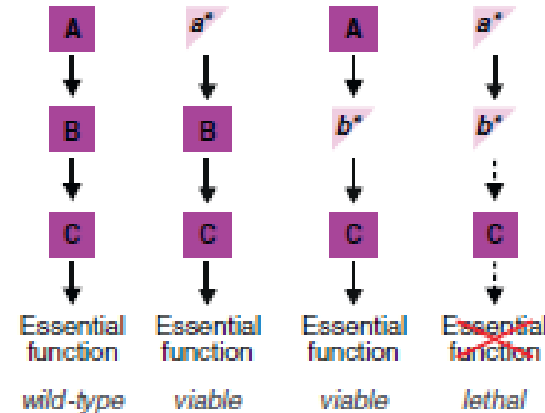
# Redes de Interacción Génica



(a) Between Pathway Genetic Interactions (non-essential pathways)



(c) Within Pathway Genetic Interactions (essential pathway)

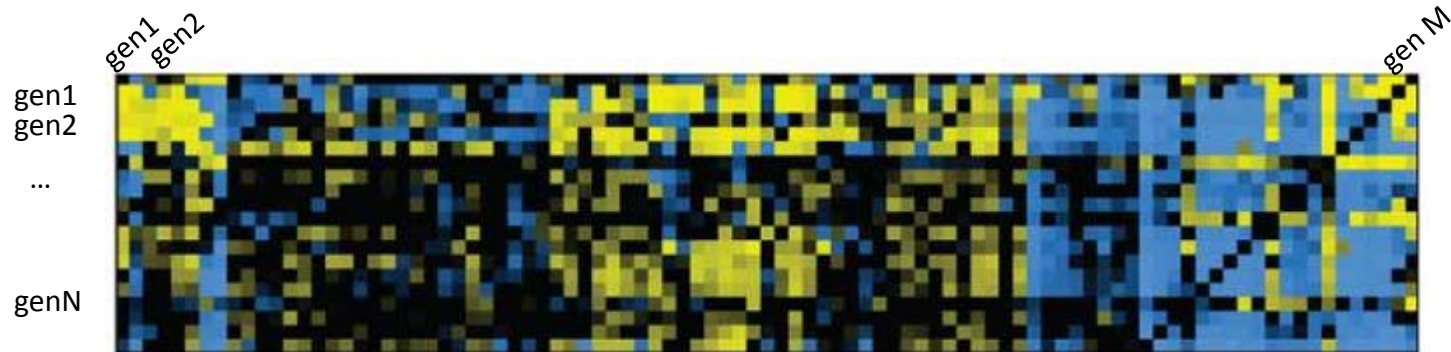




# Interacción Génica a escala global

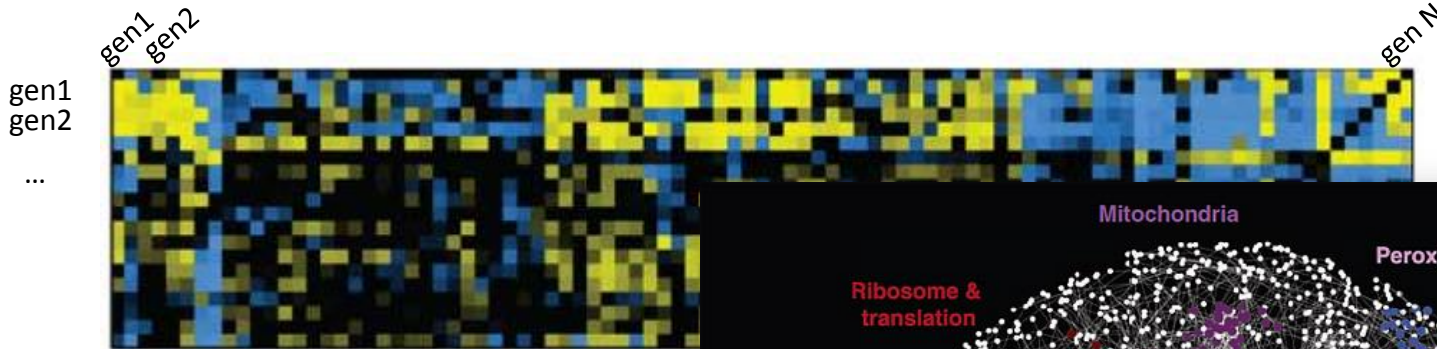
- IG para 5000000 de pares de genes en **levadura** (fitness asociado a tamaño de colonia)
- Identificación de 170000 interacciones

Perfiles de interacción génica:

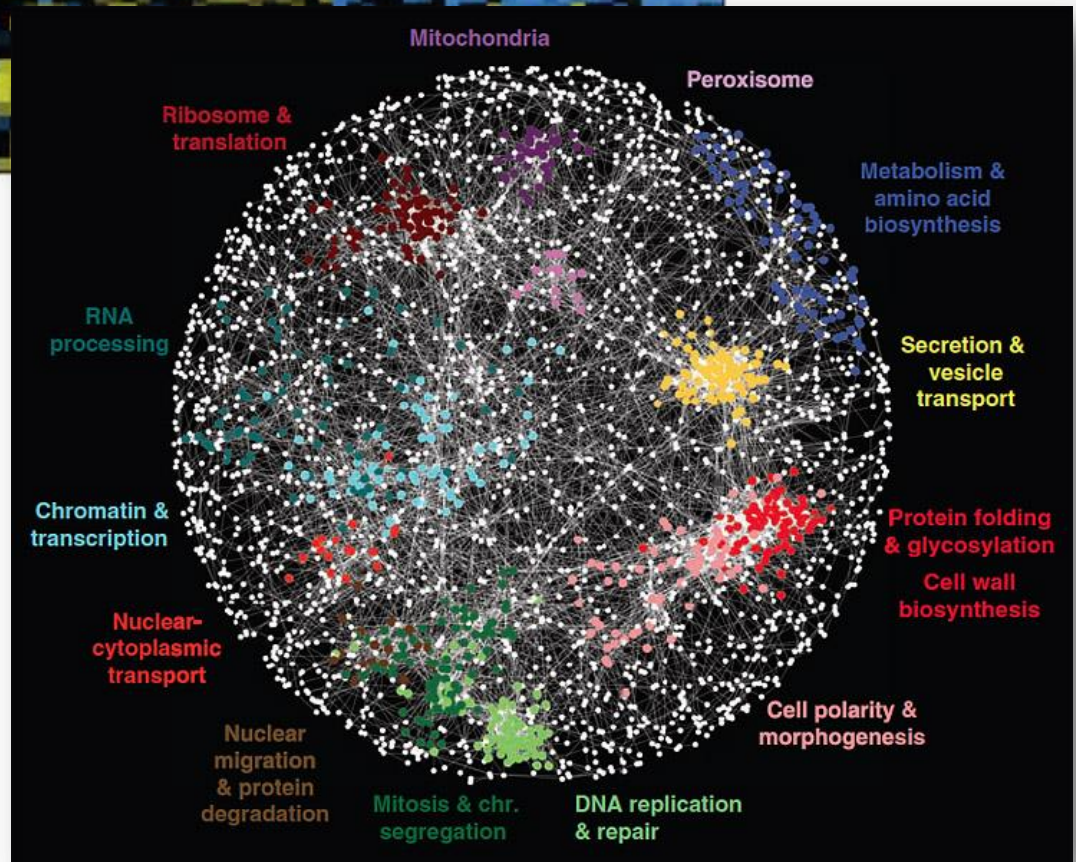




# Interacción Génica a escala global



- Red de **correlación** de perfiles IG.
- Enlace entre genes de perfiles de interacción similar ( $PCC > 0.2$ )



# Text mining

Redes "soporte"



NCBI PubMed

A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health

My NCBI [Sign In] [Register]

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PMC Journals Books

Search PubMed for [Go] [Clear] [Advanced Search]

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Abstract Show 20 Sort By Send to

All: 1 Review: 0

1: J Biol Chem. 2004 Jul 23;279(30):31329-36. Epub 2004 Apr 30. Related Articles, Links

**The presenilin proteins are components of multiple membrane-bound complexes that have different biological activities.**

Gu Y, Sanjo N, Chen F, Hasegawa H, Petit A, Ruan X, Li W, Shier C, Kawarai T, Schmitt-Ulms G, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser PE.

Several lines of evidence have indicated that the presenilin proteins function within macromolecular complexes and are necessary for the regulated intramembranous proteolysis of certain type 1 transmembrane proteins, including the amyloid precursor protein, Notch, and p75. Data from multiple complementary experiments now suggest that there may be several distinct presenilin complexes. We show here that presenilin mutations and certain detergents affect the abundance and componentry of the presenilin complexes, and these structural effects correlate with their effects on gamma-secretase activity. Our data suggest that there are at least three complexes, including a approximately 150-kDa nicastrin-aph-1 complex (which is likely to be a precursor complex). There is a stable and abundant intermediate complex of approximately 440 kDa, which contains aph-1, pen-2, nicastrin, and PS1. However, it is the very low abundance, high mass (>=670 kDa) heteromeric complexes that are associated with the highest gamma-secretase-specific activity.

European Journal of Human Genetics (2006) 14, 535–542  
© 2006 Nature Publishing Group All rights reserved 1018-4813/06 \$30.00  
www.nature.com/ejhg



## ARTICLE

### A text-mining analysis of the human phenome

Marc A van Driel<sup>1</sup>, Jorn Bruggeman<sup>2</sup>, Gert Vriend<sup>1</sup>, Han G Brunner<sup>\*3</sup> and Jack AM Leunissen<sup>2</sup>



← Redes fenomenológicas

# Redes de Interés Biológico

Datos, datos...y mas datos  $\longrightarrow$  Redes, redes...y mas redes

Redes "soporte"

| Tipo de Red                      | Interacción                       |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Protein Protein</b>           | <b>Interacción física</b>         |
| Metabolic                        | Metabolic and transport reactions |
| Red Regulacion Genica            | Protein / DNA interactions        |
| Modificaciones Postraduccionales | Fosforilacion kinasa/sustrato     |

Redes fenomenológicas

| Coexpresión Genica      | Correlacion en patrones de expresion |
|-------------------------|--------------------------------------|
| Genéticas               | Delecion Unica - Fenotipo            |
| Interacciones Genéticas | Delecciones dobles - Fenotipo        |

