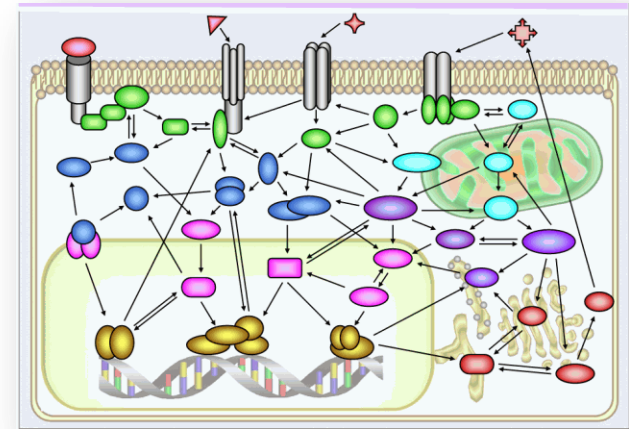
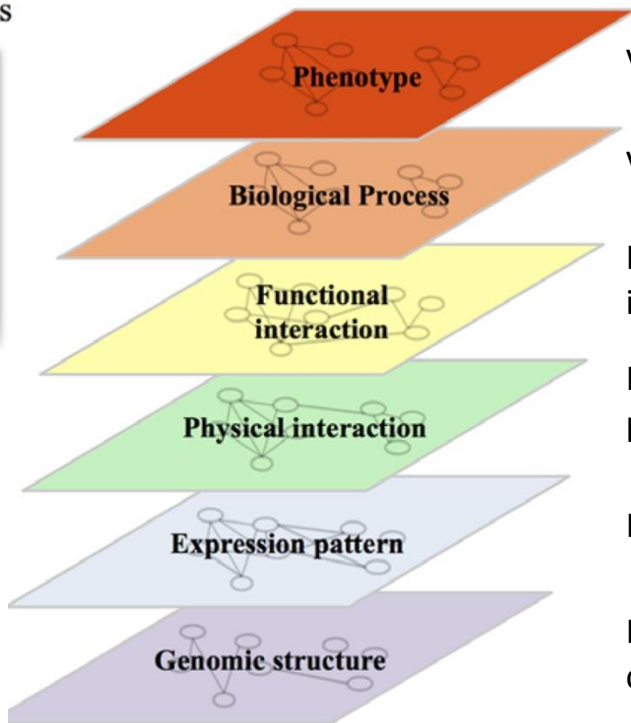


Redes Biológicas

Niveles interactuando



Abstraction levels



VI – Relaciones entre biomoléculas y fenotipos o enfermedades

V – Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

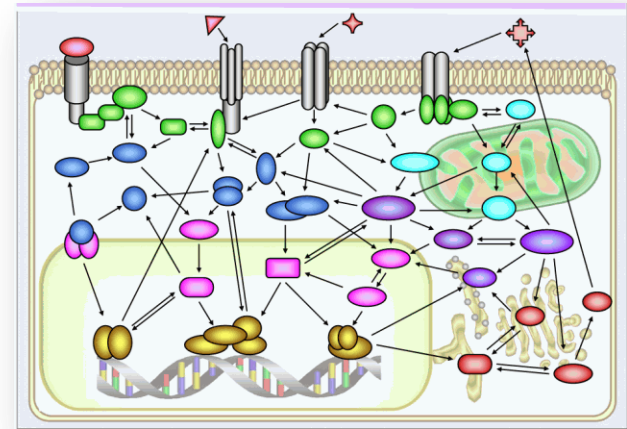
IV – Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

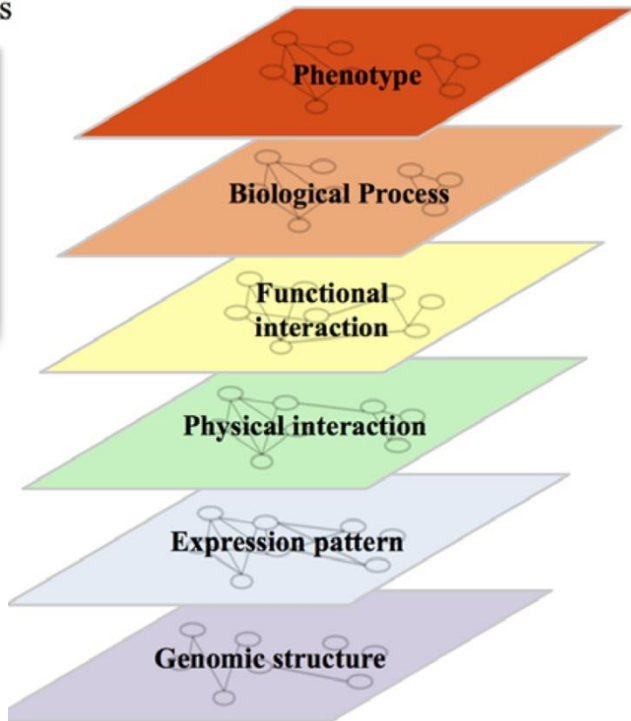
II – Patrones de expresión génica

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

Niveles interactuando



Abstraction levels



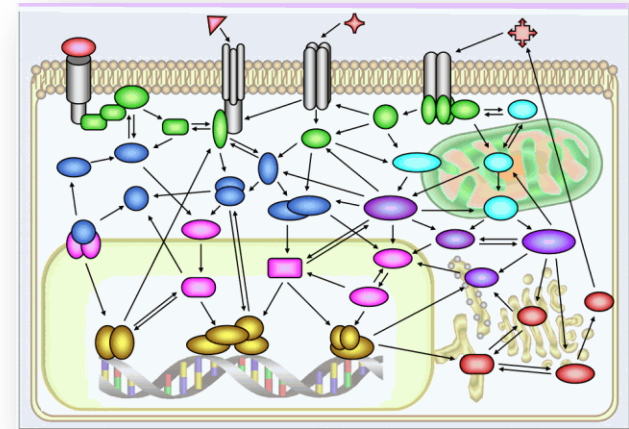
– Patrón de interacciones físicas: proteína-proteína, proteína-DNA, proteína-RNA

– Patrones de expresión génica

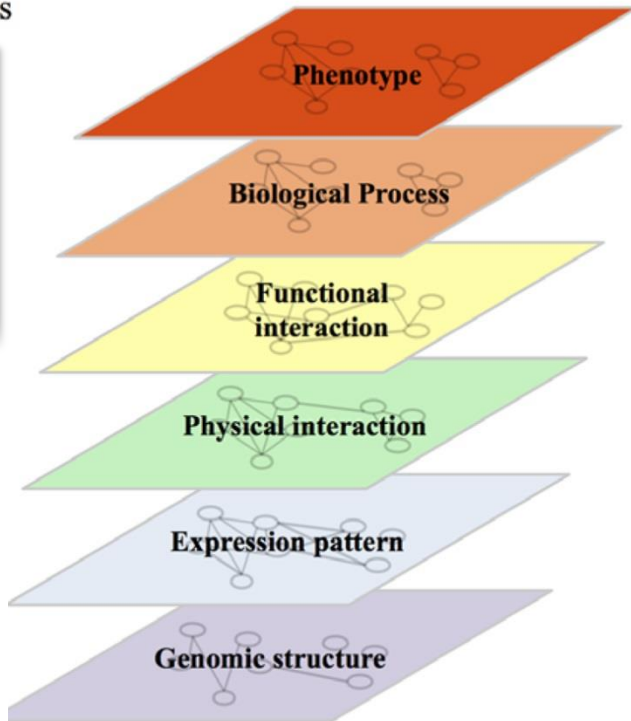


- Proteínas interactuantes suelen presentar patrones de expresión similares
- Perfiles transcripcionales suelen utilizarse para caracterizar *modos* de interacción

Niveles interactuando



Abstraction levels



– Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

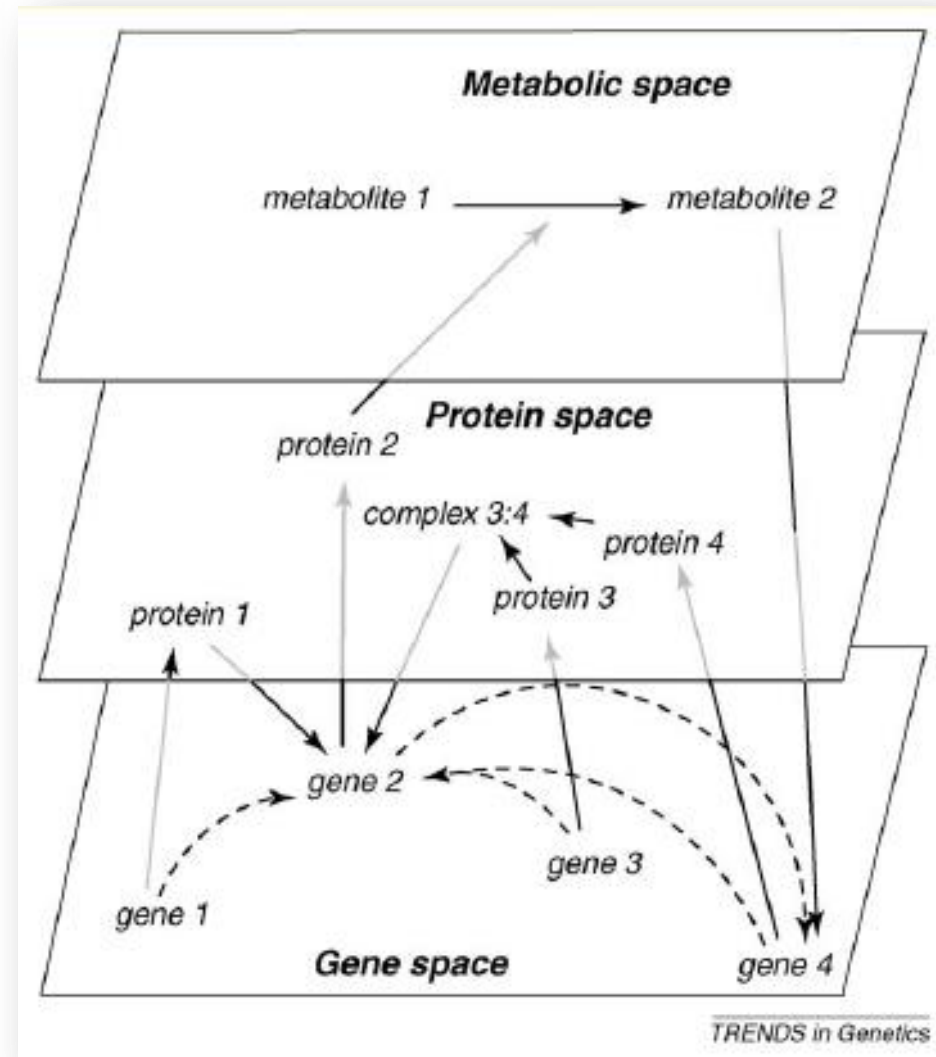
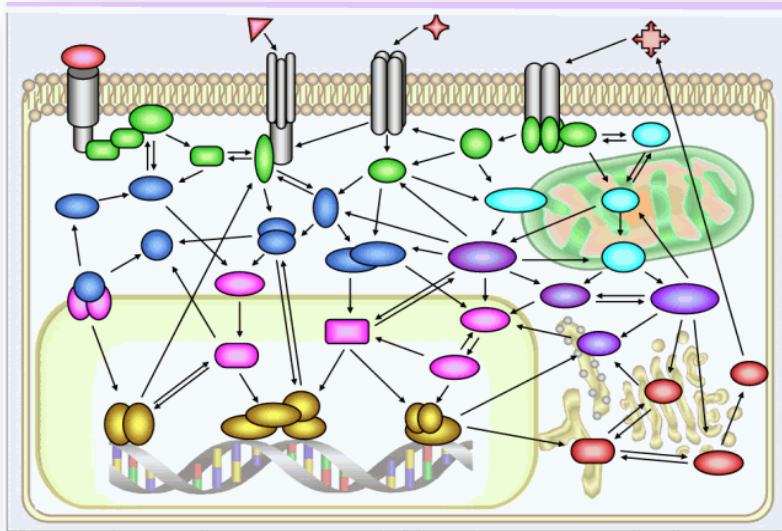
- Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

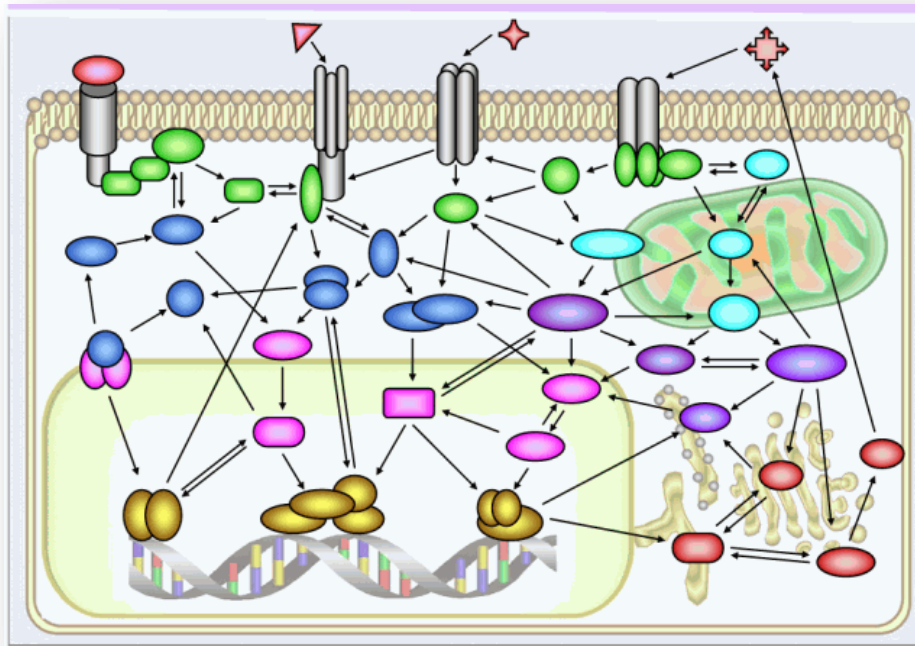
– Patrones de expresión génica

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

La metáfora de redes



En la era de grandes datos



Visión global obtenida gracias al acceso experimental a **omas**:

Genoma

Transcriptoma

Proteoma

Metaboloma

Interactoma

Fenoma

Biblioma

....

En la era de grandes datos

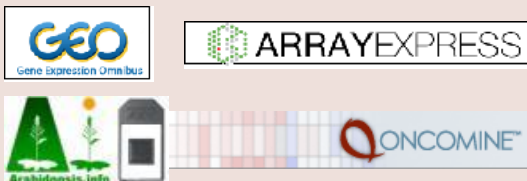
Protein Interactions



Prot/DNA

Chip-Chip db
Chip-Seq db

Gene Expression



Ontologies/Standardizations

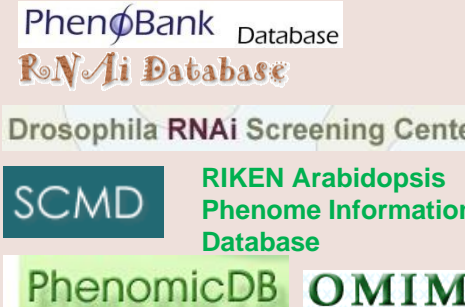
PATO -Human Phenotype Ontology
SNOMED – UMLS - MeSH
Exp Factor Ontology
Disease Ontology



Metabolic/Signalling Pathways

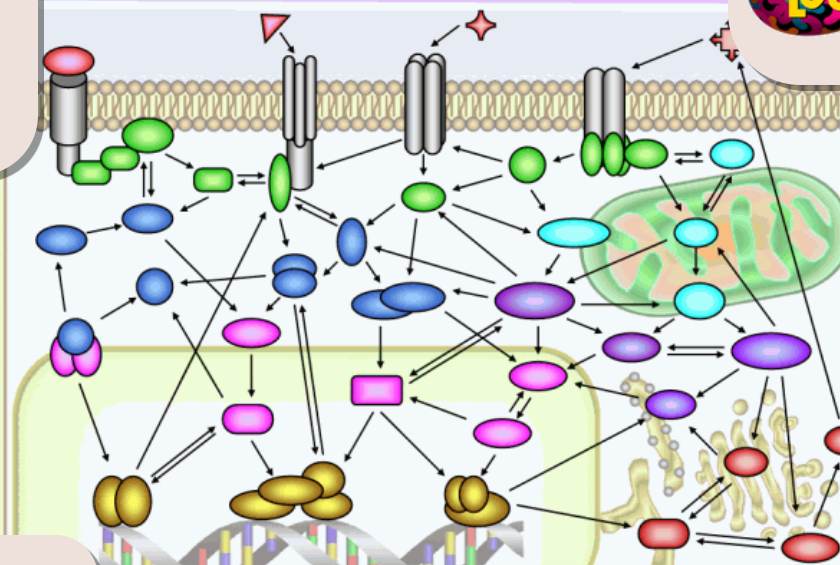


Phenomics



Others DB

PharmaGKB

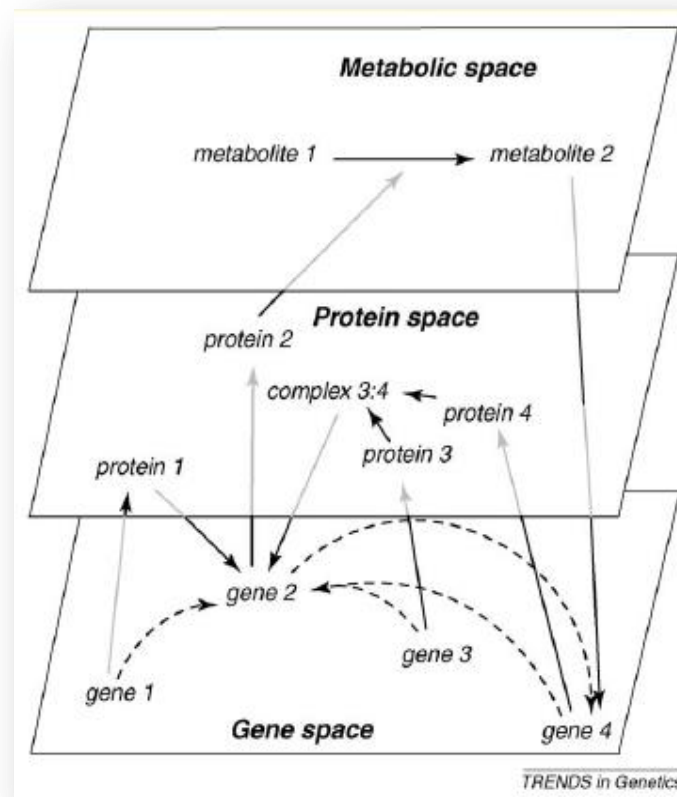


Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

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

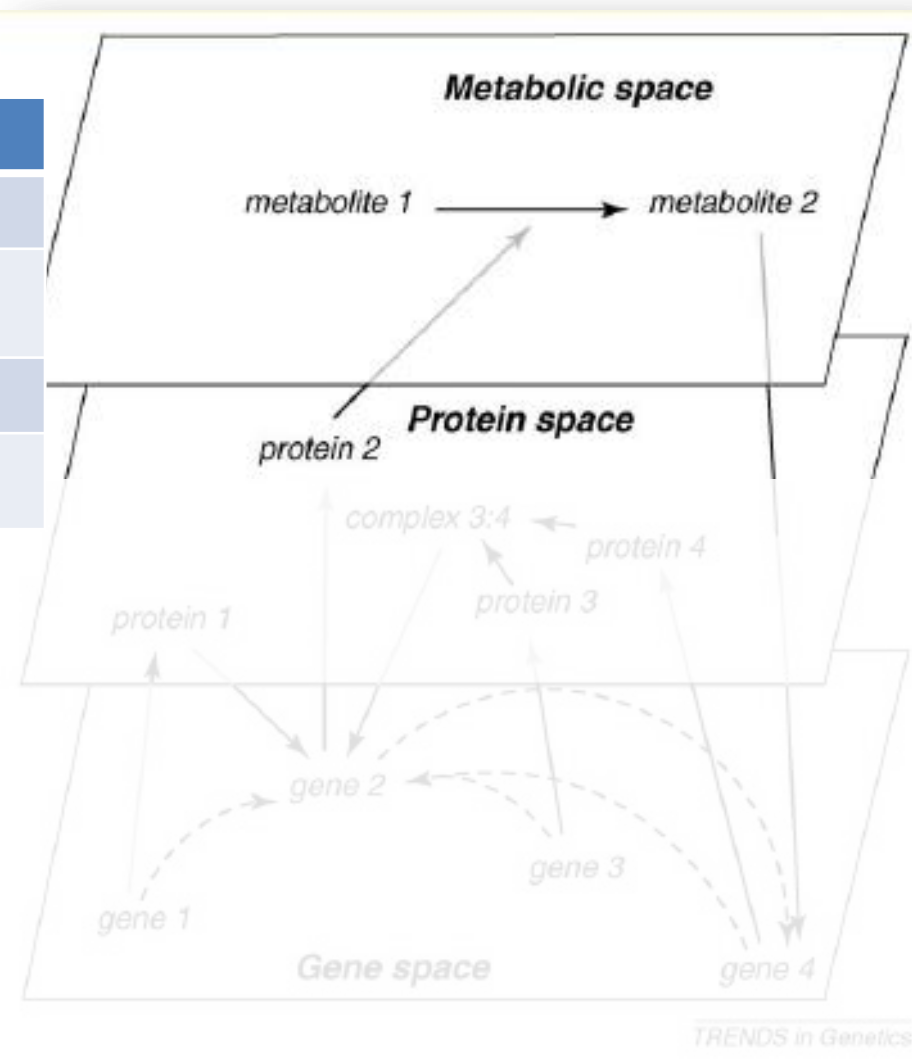


Redes metabólicas

Redes metabólicas

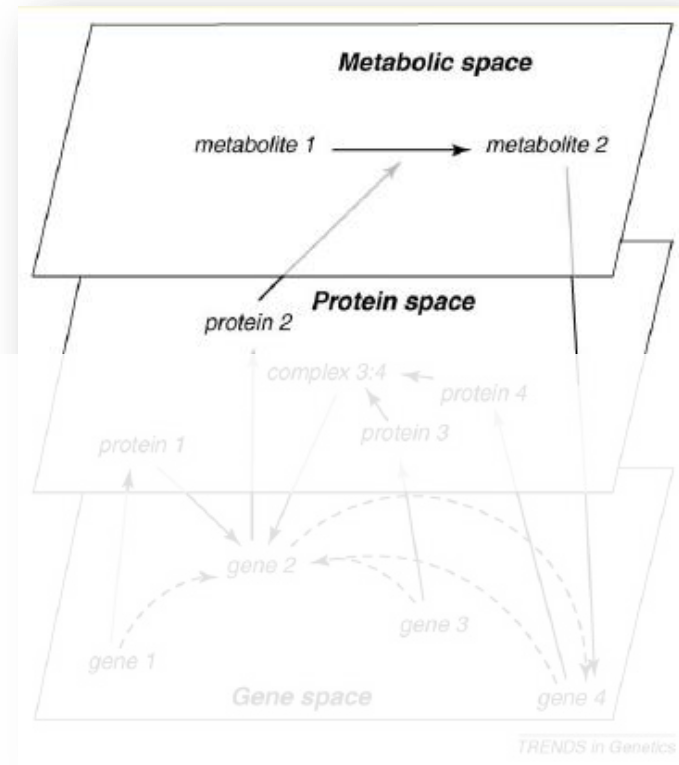
Redes "soporte"

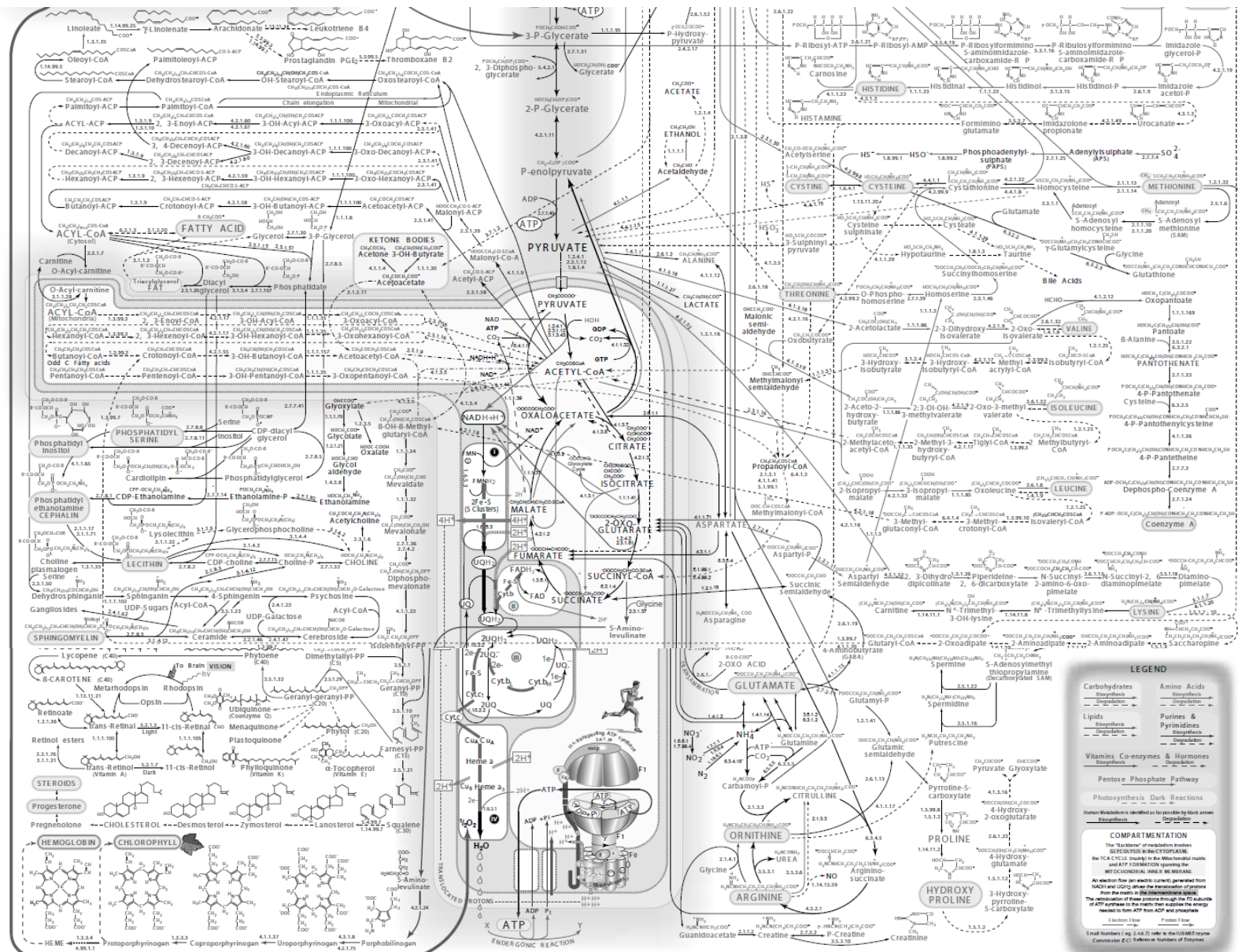
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato



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)





LEGEND

Carbohydrates
Amino Acids
Lipids
Purines & Pyrimidines
Vitamins Co-enzymes & Hormones

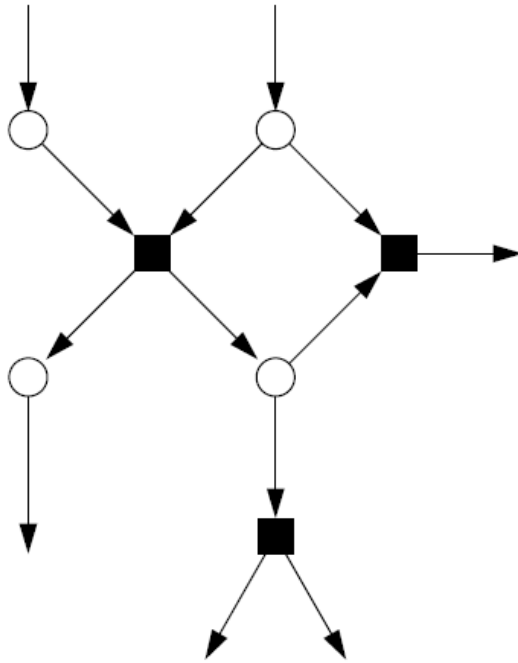
COMPARTMENTATION

The location of reactions in the cytosol, mitochondria, and endoplasmic reticulum is indicated by the letters C, M, and ER. The location of reactions in the cytosol, mitochondria, and endoplasmic reticulum is indicated by the letters C, M, and ER.

Reaction Flow

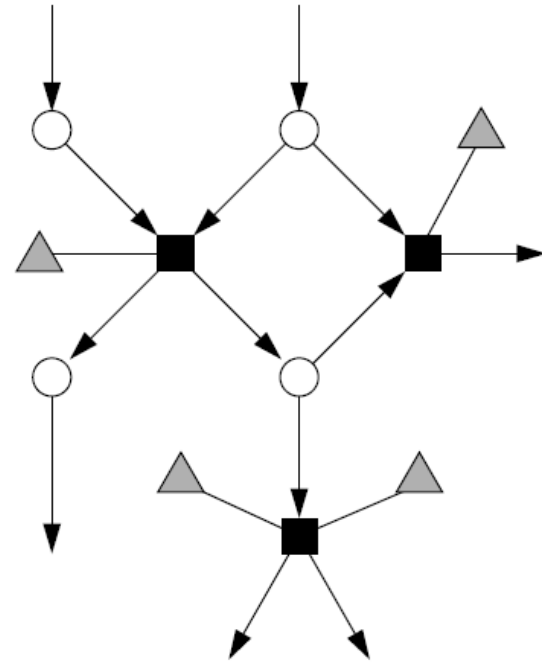
Small numbers (e.g., 1, 2, 3) refer to the EC number of the enzyme. Reaction flow is indicated by the letters C, M, and ER.

Redes metabólicas: representación



Red bipartita dirigida

- Reaccion
- metabolito



Red tripartita mixta

- Reaccion
- Metabolito
- △ enzimas

Redes de Interés Biológico

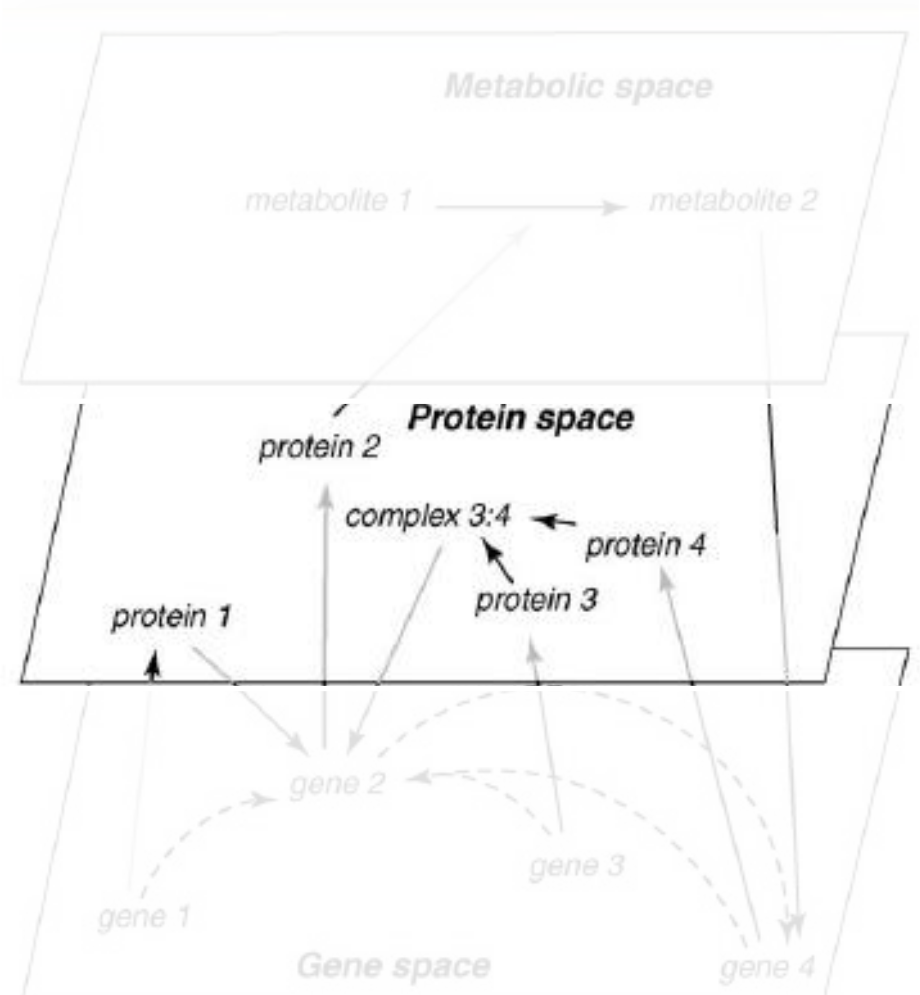
Datos, datos...y mas datos → Redes, redes...y mas redes

Redes "soporte"

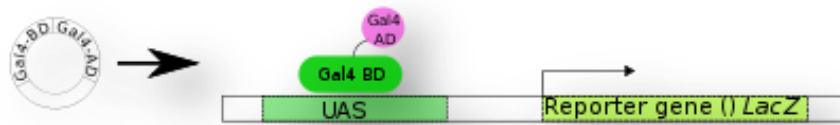
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato

Deteccion

- Yeast Two Hybrid System
- Tandem Affinity Purification + Mass Spec
- Co-immuno Precipitation + Mass Spec



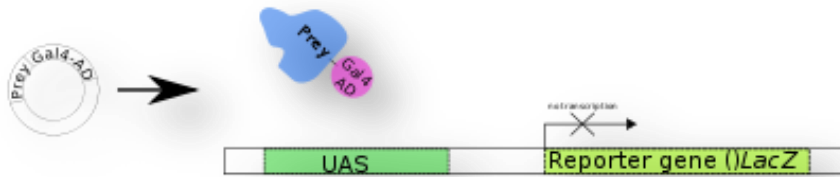
Y2H – relevando interacciones binarias



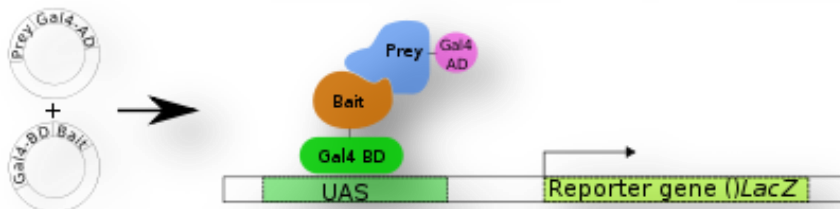
A. Regular transcription of the reporter gene



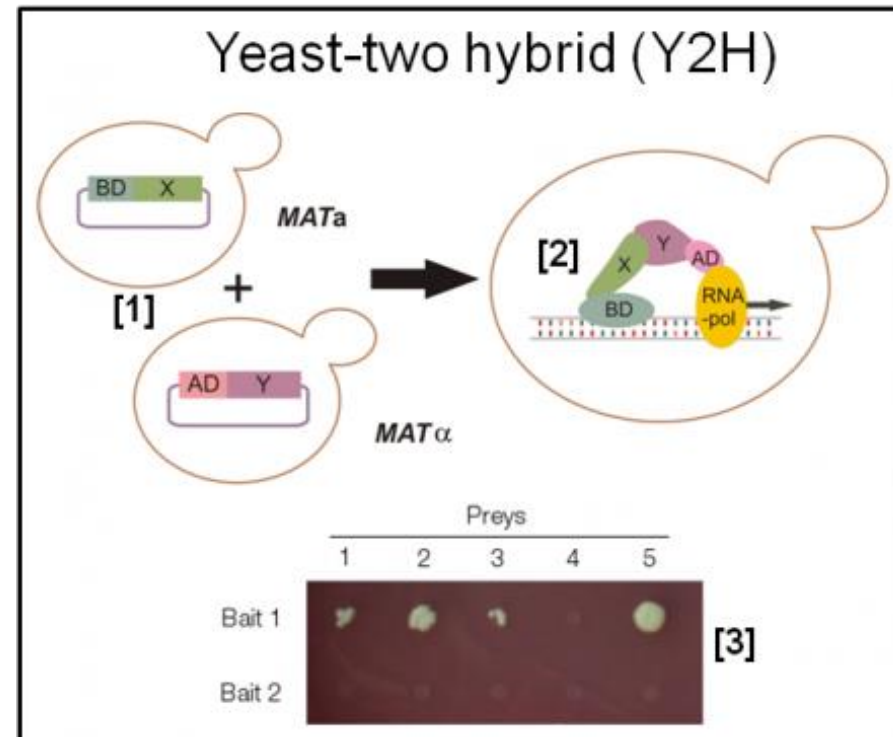
B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



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

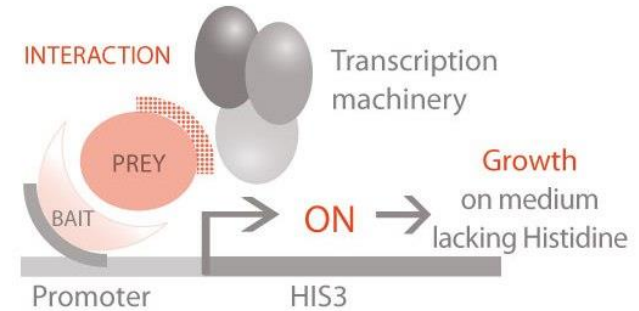
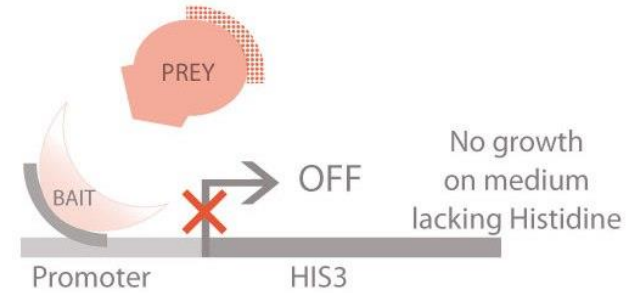
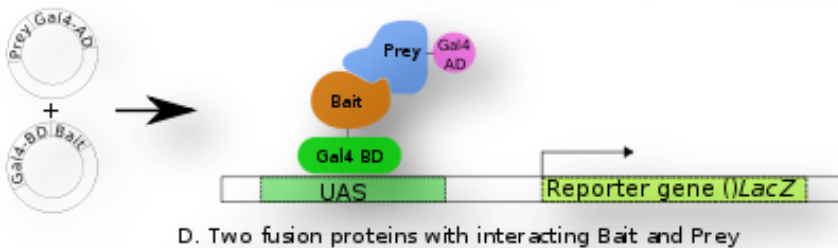
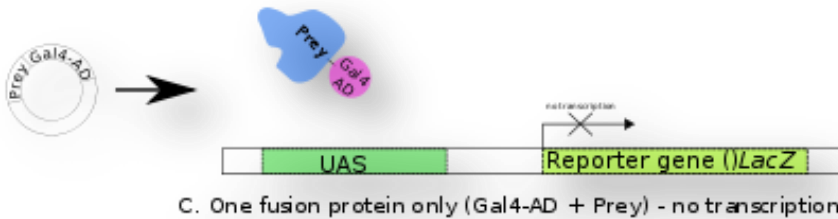
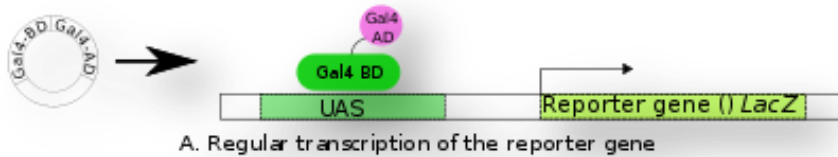


D. Two fusion proteins with interacting Bait and Prey



Cambio de color en ensayo colorimetrico

Y2H – relevando interacciones binarias

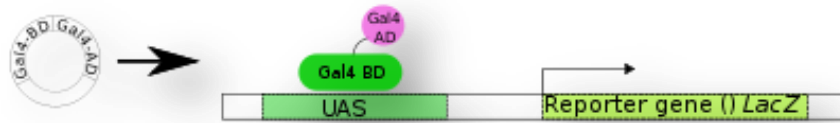


Fenotipo

Crecimiento selectivo

Cambio de color en ensayo colorimetrico

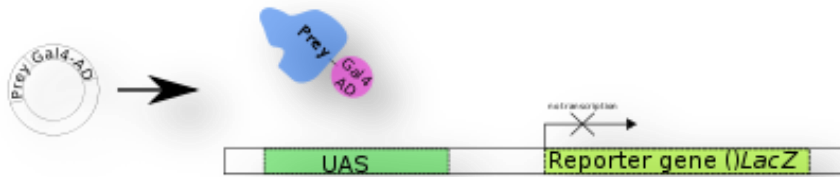
Y2H



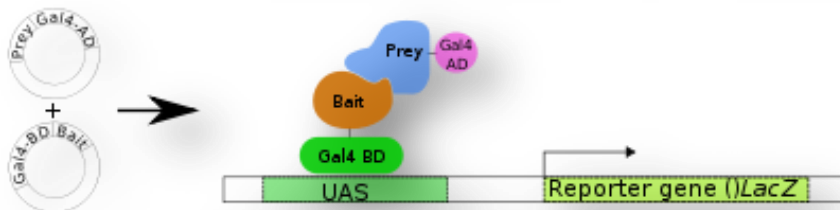
A. Regular transcription of the reporter gene



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

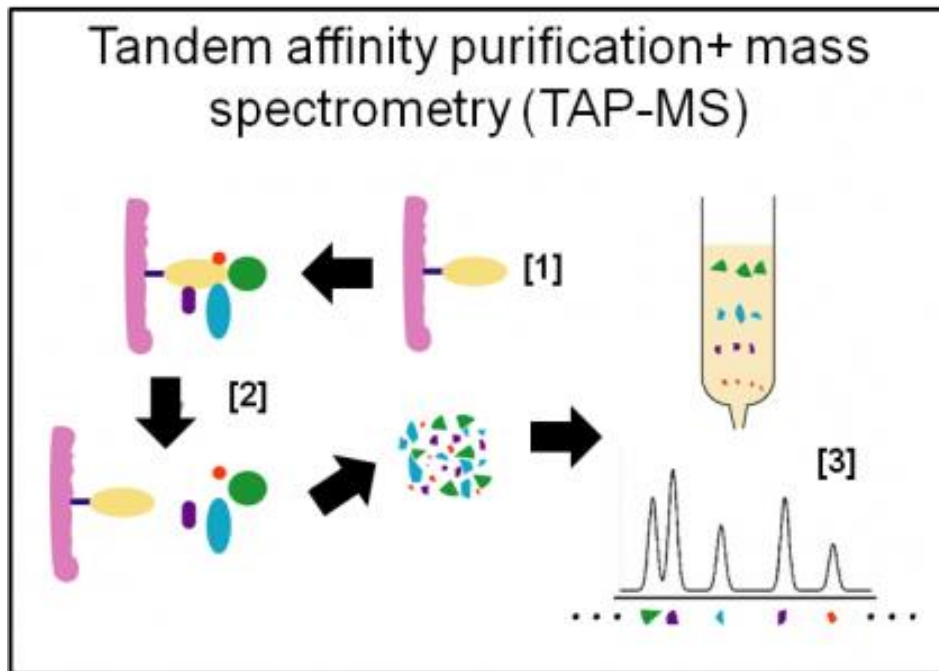
Pros Y2H

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

Consideraciones Y2H

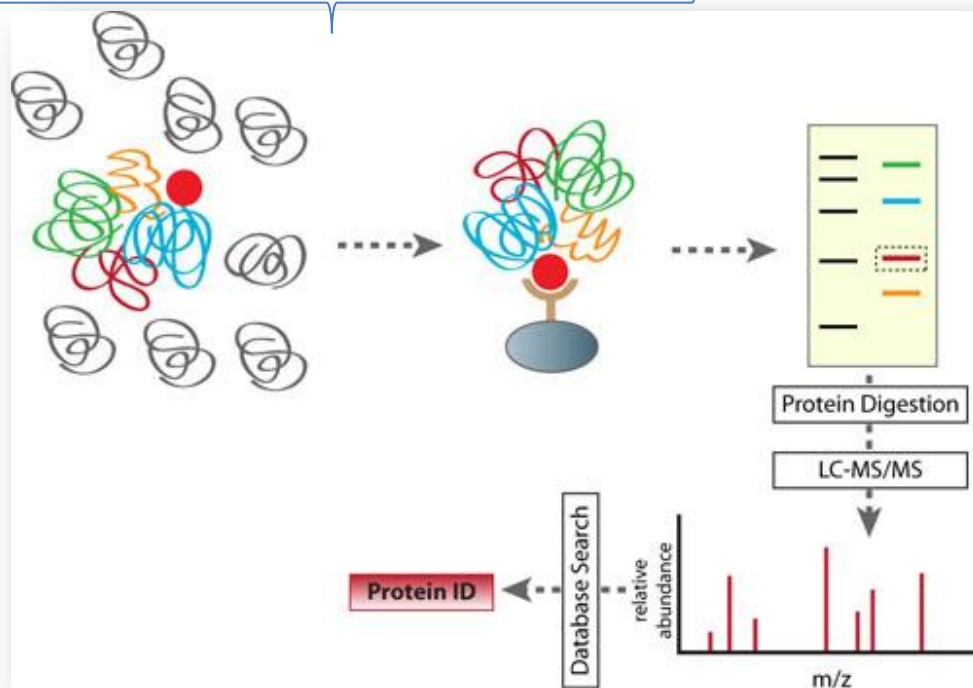
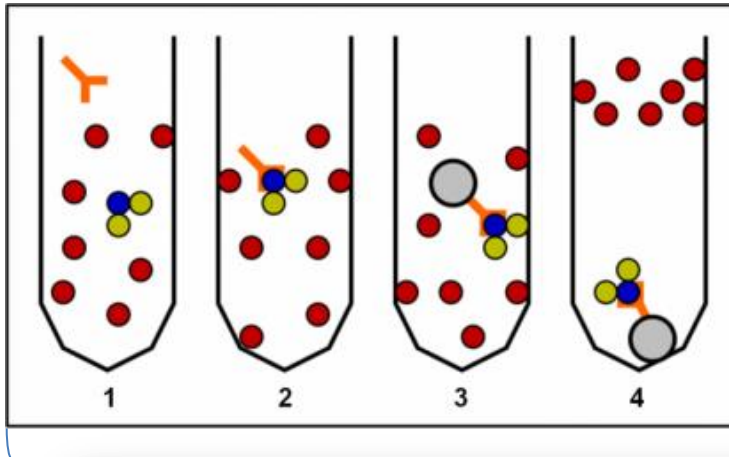
- Test en organismo vivo, pero no necesariamente el de interés bajo las condiciones fisiológicas de interés
- Detecta interacciones **binarias**
- Interacción ocurre dentro del núcleo de la célula de levadura:
 - Falsos Positivos: interacciones que no tienen lugar en realidad por falta de correlación 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.

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
- Peptidos son analizados con espectrometría de masas

Co-immunoprecipitación + Mass Spectrometry



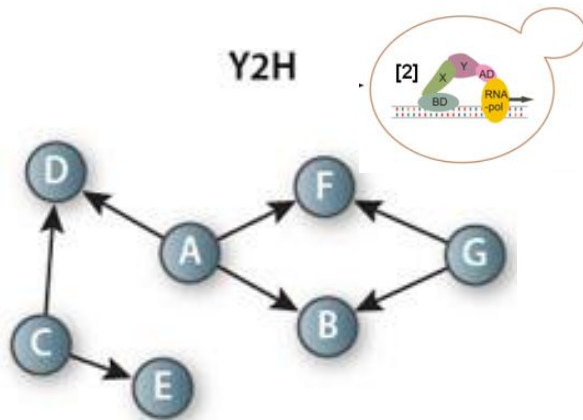
Pros TAP-MS

- 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

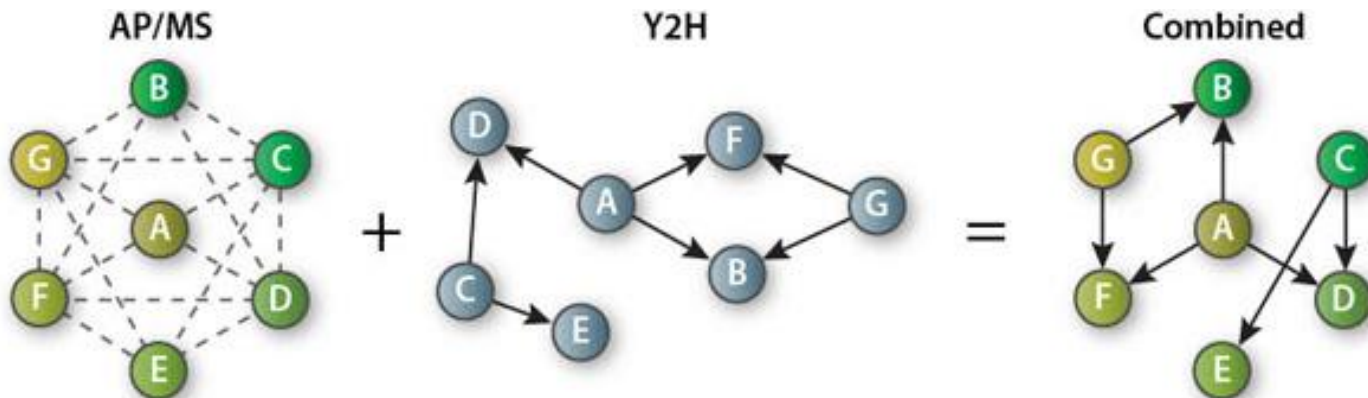
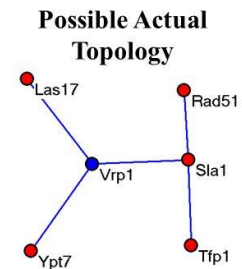
Contras TAP-MS

- 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

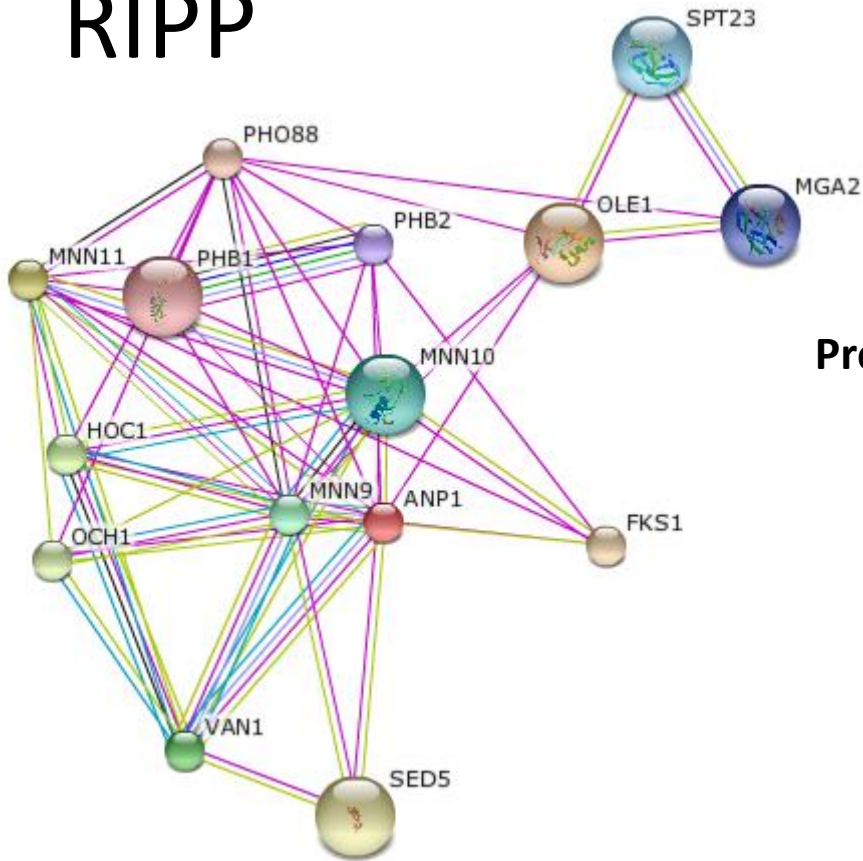
Del experimento a la red



Spoke and matrix models of PPI



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



<https://string-db.org>

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

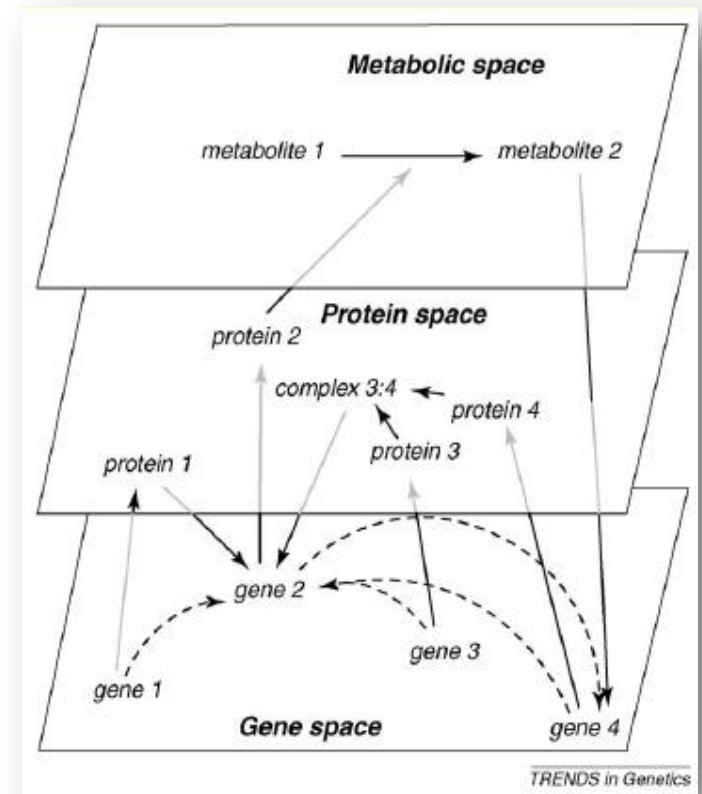
<http://blog.openhelix.com/?p=6896>

Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

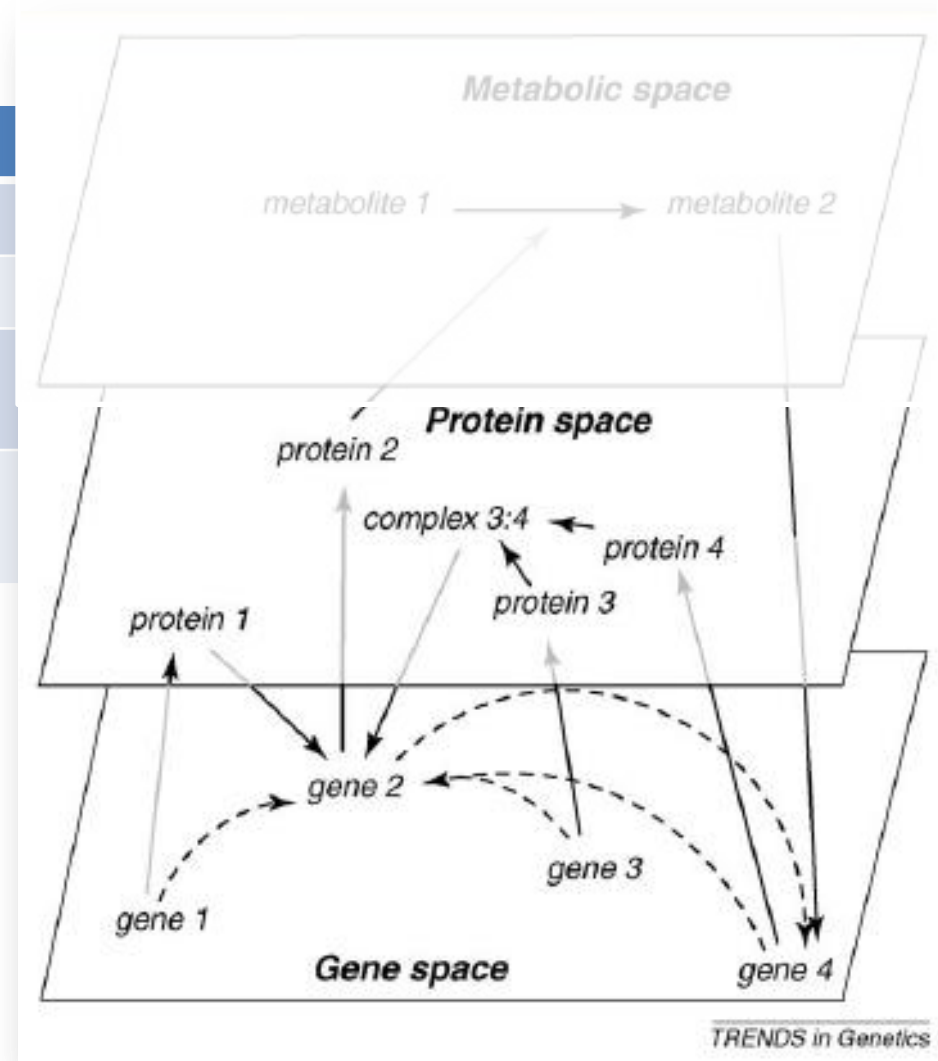
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)



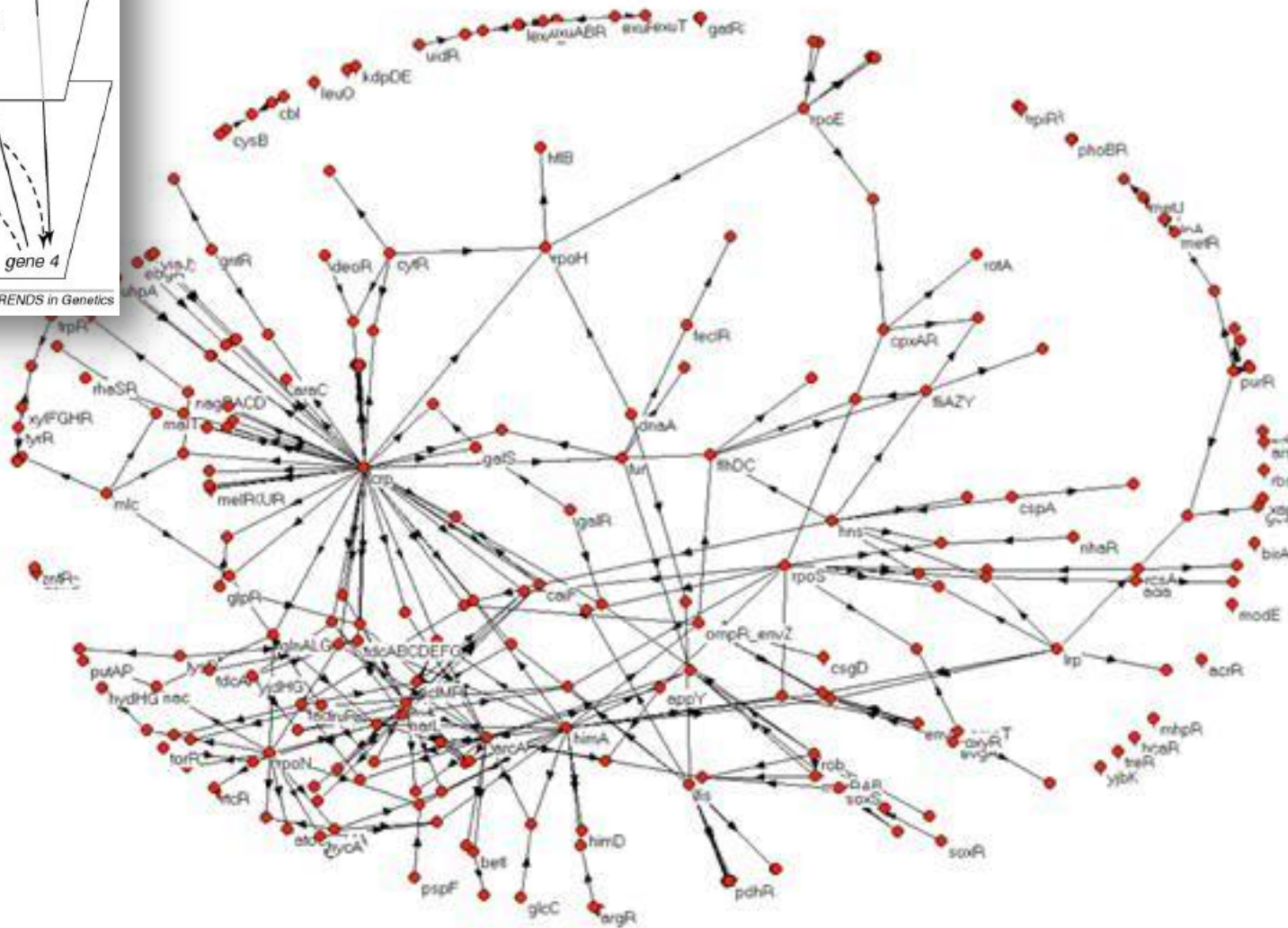
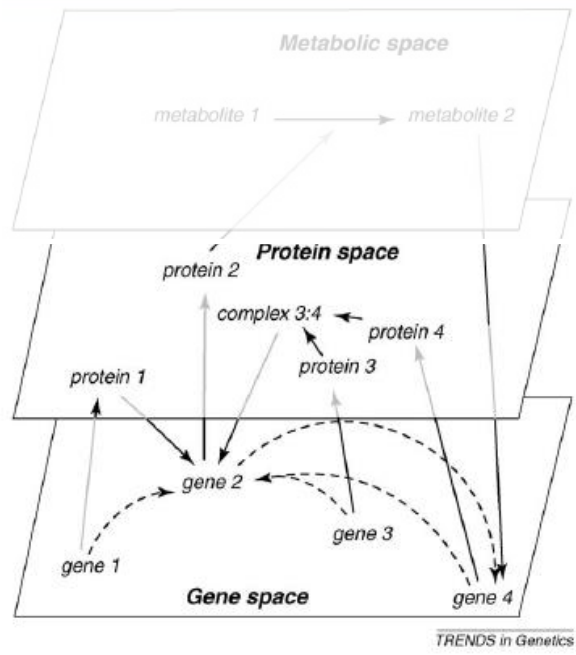
Redes de regulación génica (RRG)

Redes "soporte"

Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)



RRG *E.coli*



Grafo dirigido
FT -> gen target

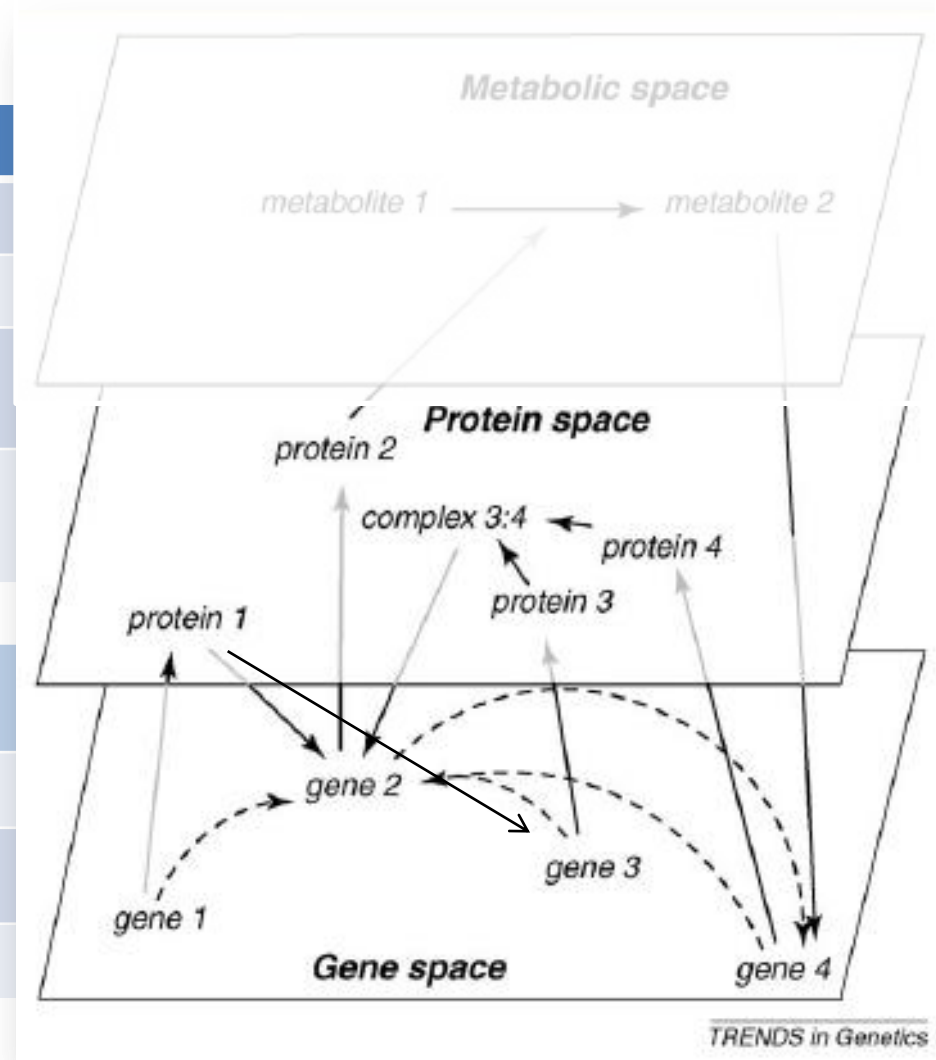
Regulación y Expresión Génica

Redes "soporte"

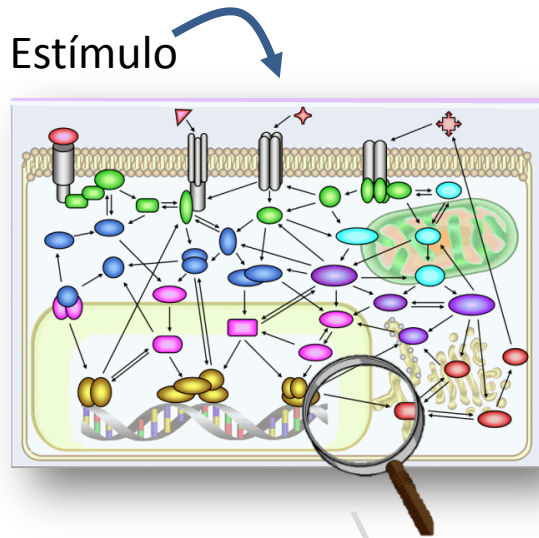
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)

Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patrones de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Deleciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion

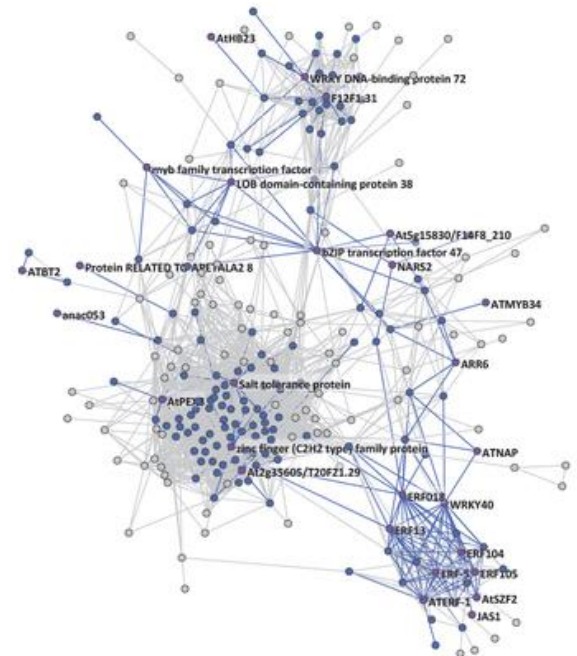
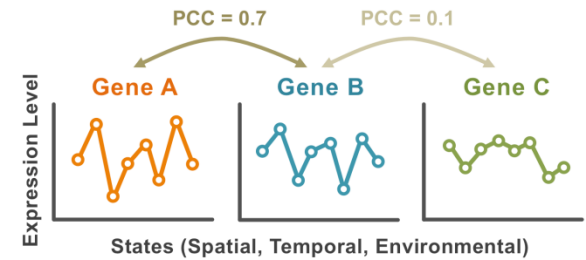
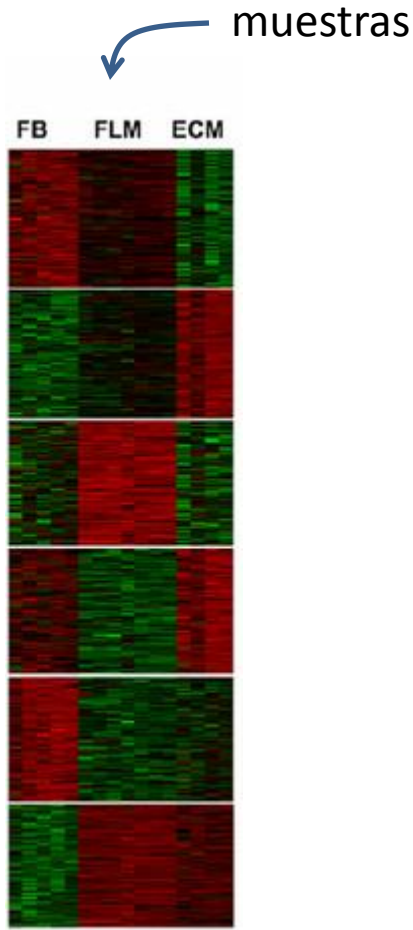


Redes de coexpresión génica



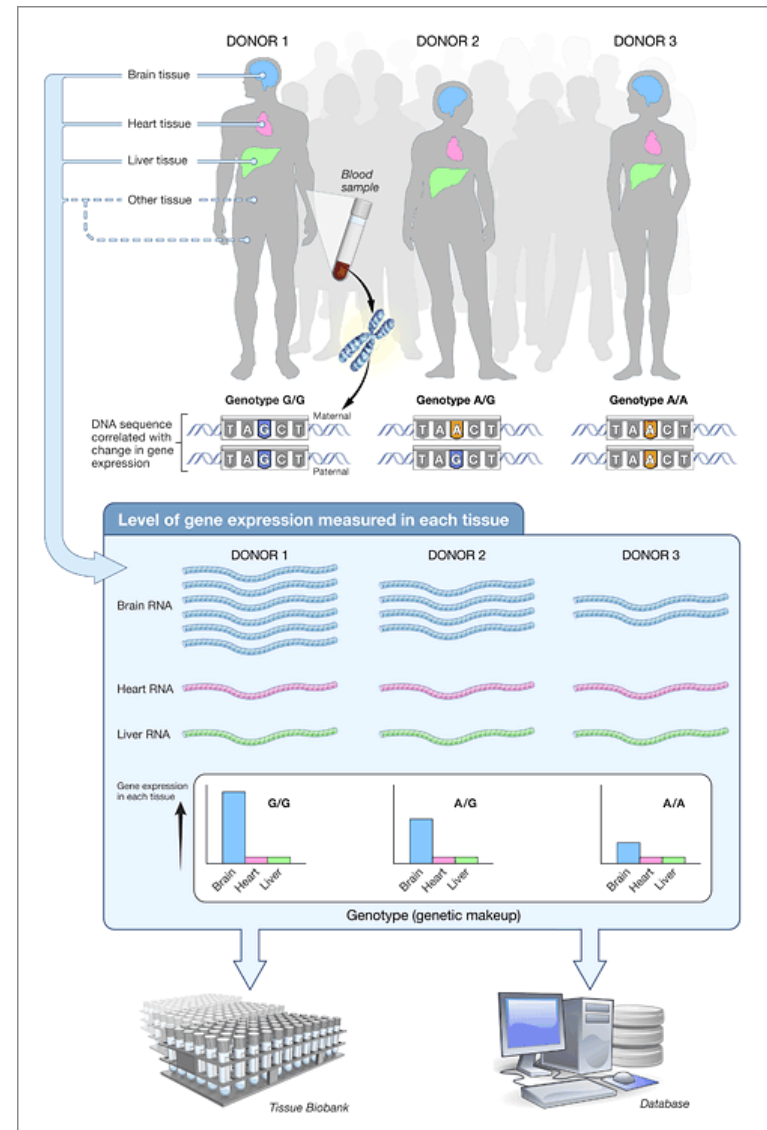
Genes funcionalmente relacionados generalmente presentan perfiles de expresión correlacionados

transcriptos



GTeX

Genotype-Tissue Expression Consortium

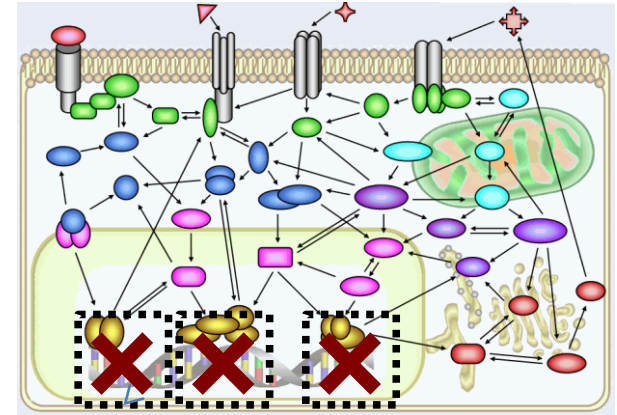


Redes de Interés Biológico

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

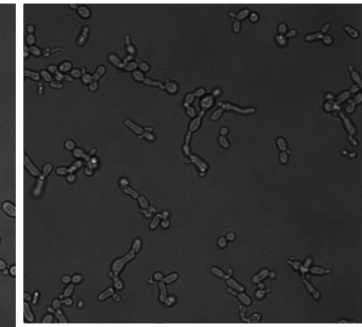
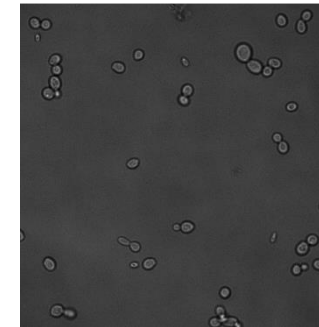
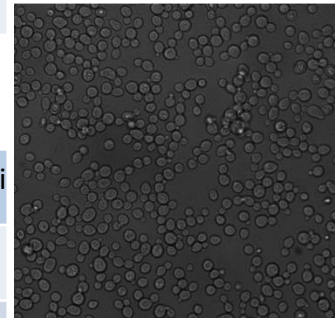
Redes "soporte"

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



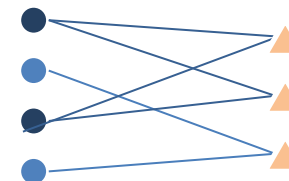
Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresi
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion



Gen

Fenotipo



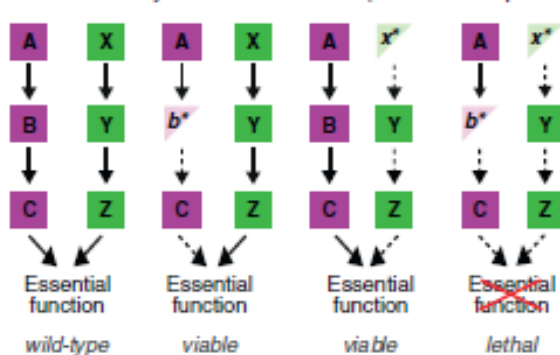
Redes de Interés Biológico

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

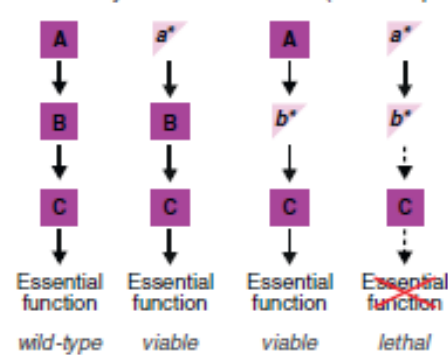
Redes "soporte"

Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción
Metabolic	Metabolic a
Red Regulacion Genica	Protein / DN
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacio
Text Mining	Coaparicion

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



(c) Within Pathway Genetic Interactions (essential pathway)



Redes "fenotípicas"

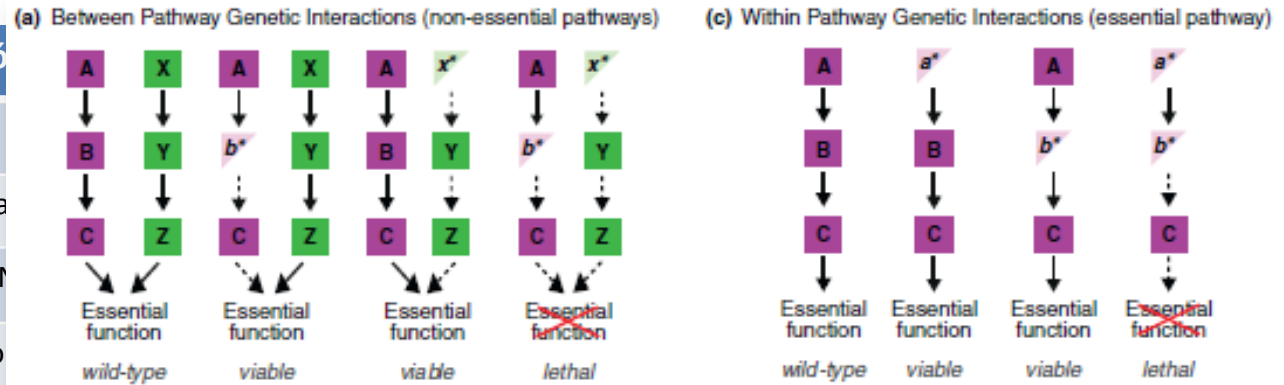
Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion

Redes de Interés Biológico

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

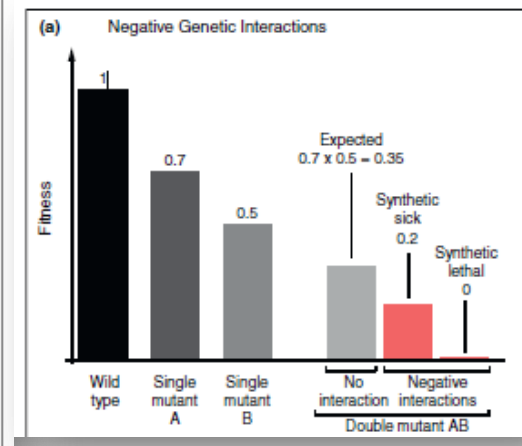
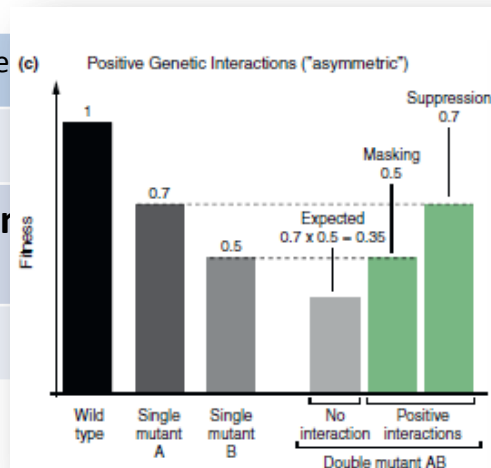
Redes "soporte"

Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción
Metabolic	Metabolic a
Red Regulacion Genica	Protein / DN
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacio
Text Mining	Coaparicion



Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresi
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fen
Redes Text Mining	Coaparicion



Redes de Interés

Redes "soporte"

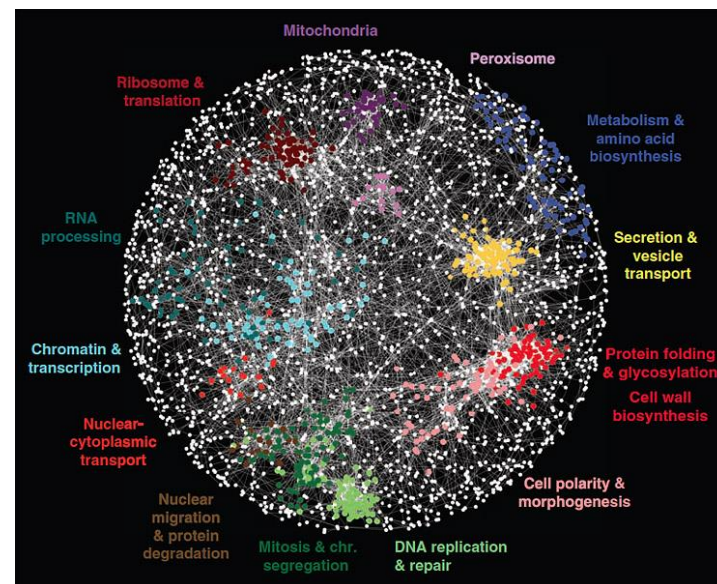
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato
Text Mining	Coaparicion

Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion

genes KO 2

genes KO 1



Costanzo *et al* Science 2010

Redes de Interés Biológico

Datos, datos...y mas datos → Red

Redes "soporte"

Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interaction
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato
Text Mining	Coaparicion

Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Ejemplo: Similaridad sintomatica de enfermedades

The screenshot shows a PubMed search result for a paper titled "The presenilin proteins are components of multiple membrane-bound complexes that have different biological activities." The authors listed are Gu Y, Sanjo N, Chen F, Hasegawa H, Petit A, Ruan X, Li W, Shier C, Kawarai T, Schmitt-Uhms G, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser PE. The abstract text discusses the function of presenilin proteins in macromolecular complexes and their role in regulated intramembranous proteolysis of certain type 1 transmembrane proteins, including amyloid precursor protein, Notch, and p75. It mentions that data from multiple complementary experiments suggest several distinct presenilin complexes and that presenilin mutations and detergents affect their abundance and componentry, correlating with effects on gamma-secretase activity. The abstract identifies at least three complexes, including a 150-kDa nicastrin-aph-1 complex and a 440 kDa complex containing aph-1, pen-2, nicastrin, and PS1.

OMIM Online Mendelian Inheritance in Man
 Johns Hopkins University
 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 phenotype

Marc A van Driel¹, Jorn Bruggeman², Gert Vriend¹, Han G Brunner^{*,3} and Jack AM Leunissen²

Redes de Interés Biológico

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

Database	Type	Species	URL
DroID	Protein interaction	<i>Drosophila</i>	http://www.droidb.org
MIPS	Protein interaction/functional catalog	Mammal	http://mips.helmholtz-muenchen.de
HPRD	Protein interaction	Human	http://www.hprd.org
BioGRID (GRID)	Protein interaction	No restriction	http://thebiogrid.org
DIP	Protein interaction	No restriction	http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip
STRING	Protein interaction	No restriction	http://string-db.org
MINT	Protein interaction	No restriction	http://mint.bio.uniroma2.it/mint
IntAct	Protein interaction	No restriction	http://www.ebi.ac.uk/intact
Reactome	Pathway/protein Interaction	No restriction	http://www.reactome.org
TRED	Transcriptional regulatory	Human/mouse/rat	http://rulai.cshl.edu/cgi-bin/TRED/tred.cgi?process=home
RegulonDB	Transcriptional regulatory	<i>Escherichia coli</i> K-12	http://regulondb.ccg.unam.mx/

<http://networkrepository.com/bio.php>

Nucleic Acid Research WebServer and Database issues

Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport re
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato
Text Mining	Coaparicion

The screenshot shows a PubMed search result for a paper from *J Biol Chem*, 2004 Jul 23;279(30):31329-36. The abstract text is as follows:

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 an 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.