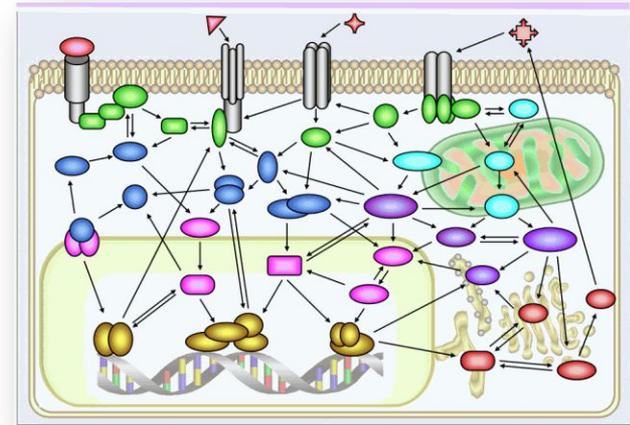
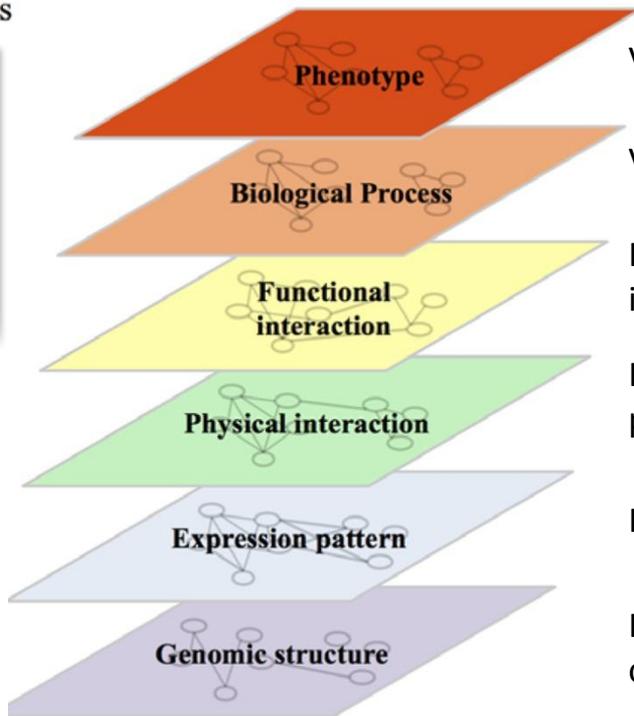


Redes Biológicas

Caracterizando niveles



Abstraction
levels



VI – Relaciones entre biomoléculas y fenotipos o enfermedades

V – Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

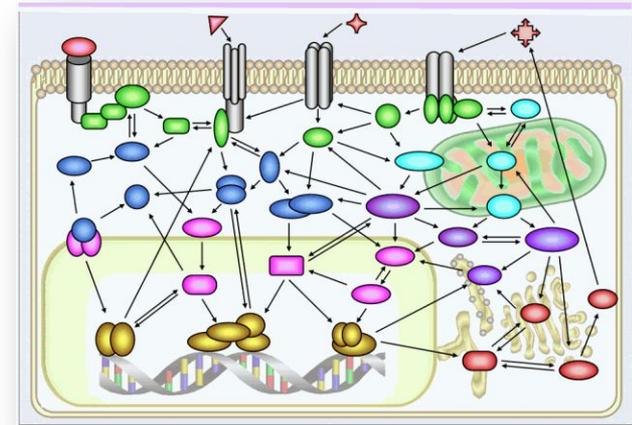
IV – Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

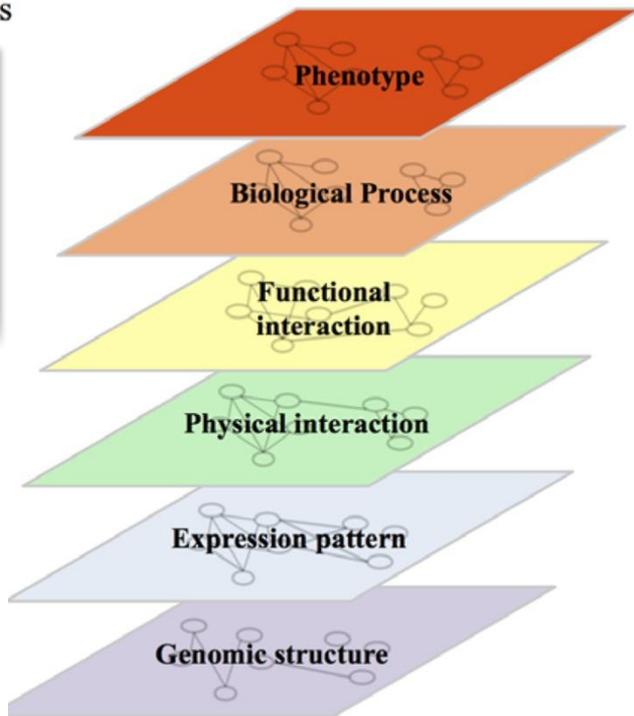
II – Patrones de expresión génica

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

Niveles interactuando



Abstraction levels



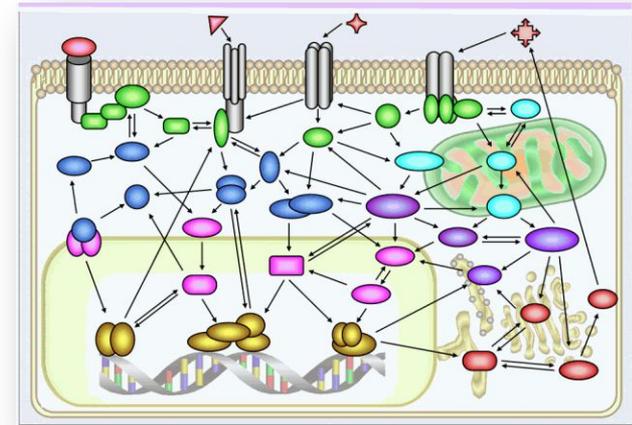
– Patrón de interacciones físicas:
roteina-proteina, proteina-DNA,

– Patrones de expresión génica

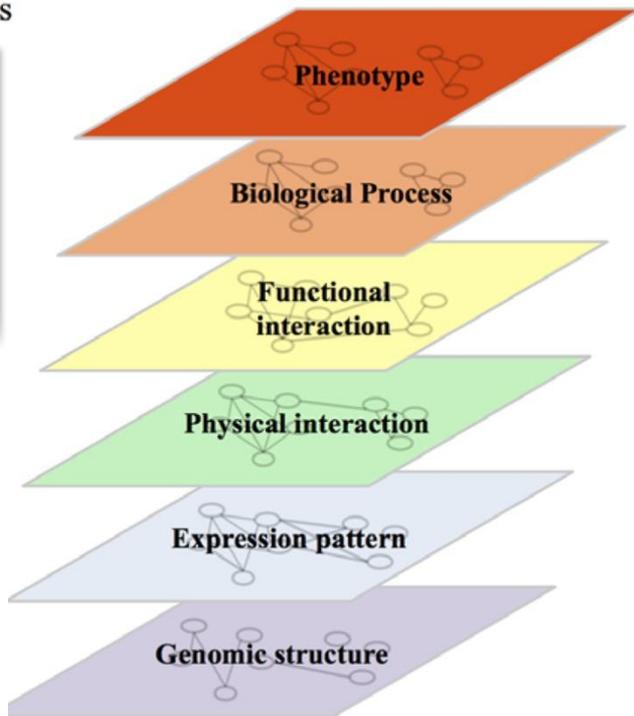


- Proteínas interactuantes suelen presentar patrones de expresión similares
- Perfiles transcripcionales suelen utilizarse para caracterizar *modos* de interacción

Niveles interactuando



Abstraction levels



– Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

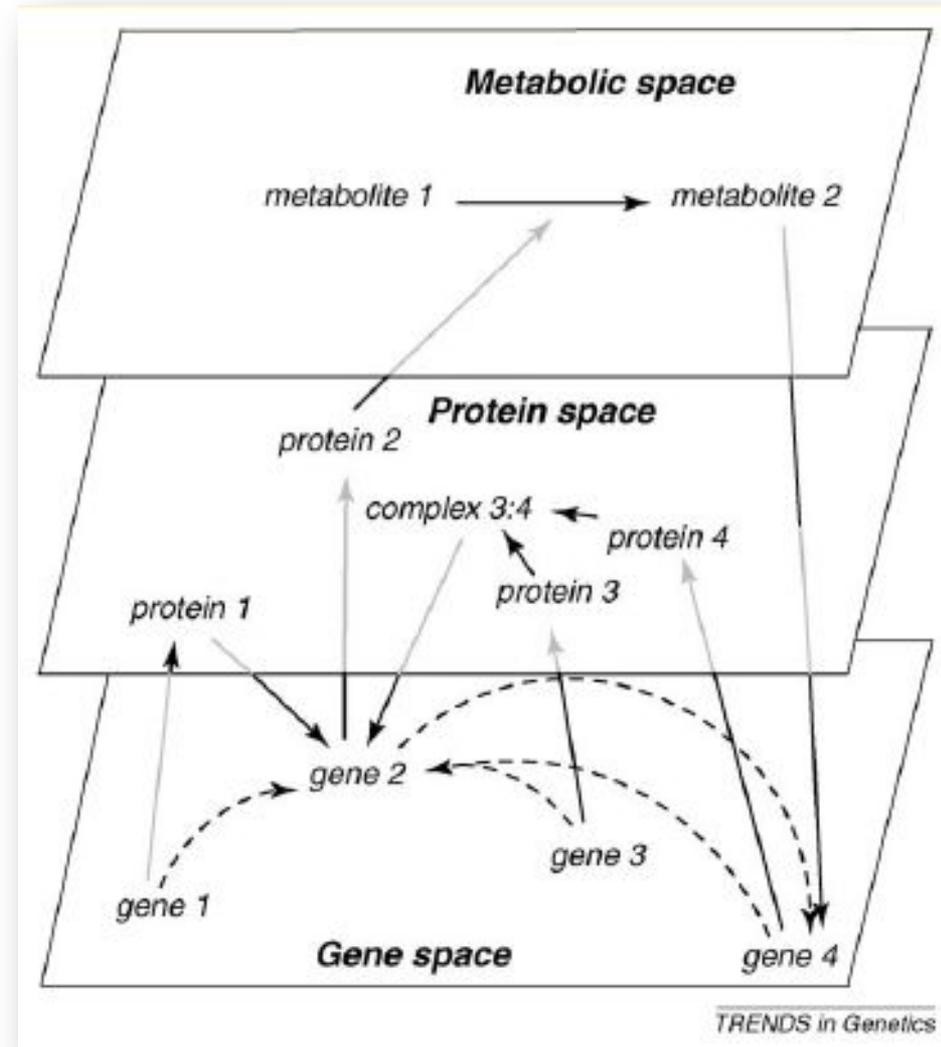
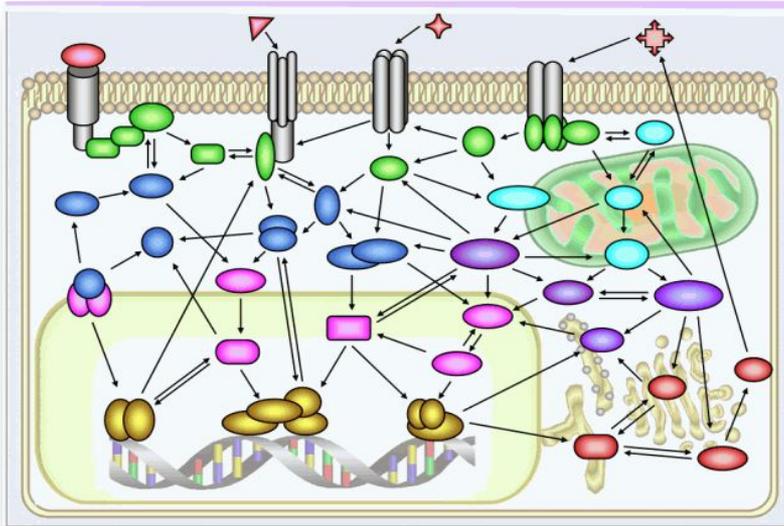
· Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

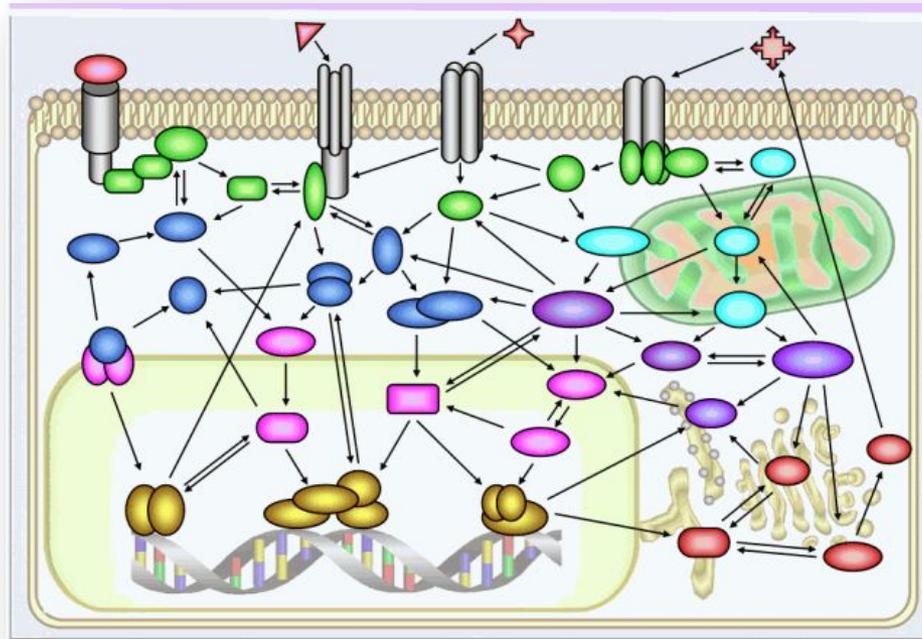
– Patrones de expresión génica

- 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
Fenoma

Transcriptoma
Biblioma

Proteoma
....

Metaboloma
Interactoma



En la era de grandes datos

Protein Interactions



Prot/DNA

Chip-Chip db
Chip-Seq db

Gene Expression



Ontologies/Standarizations

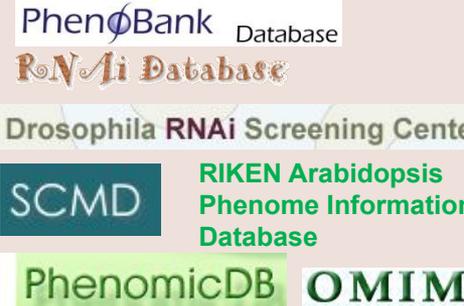
PATO -Human Phenotype Ontology
SNOMED – UMLS - MeSH
Exp Factor Ontology
Disease Ontology



Metabolic/Signalling Pathways

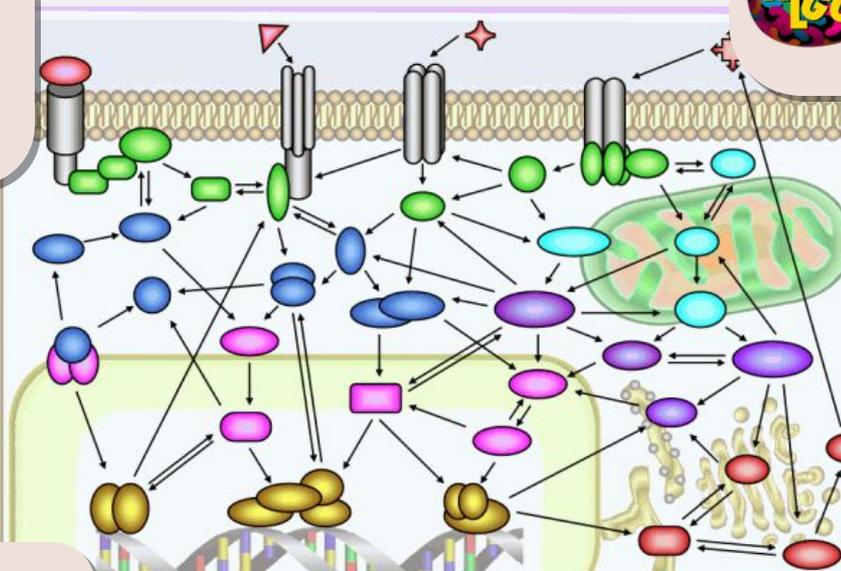


Phenomics



Others DB

PharmaGKB

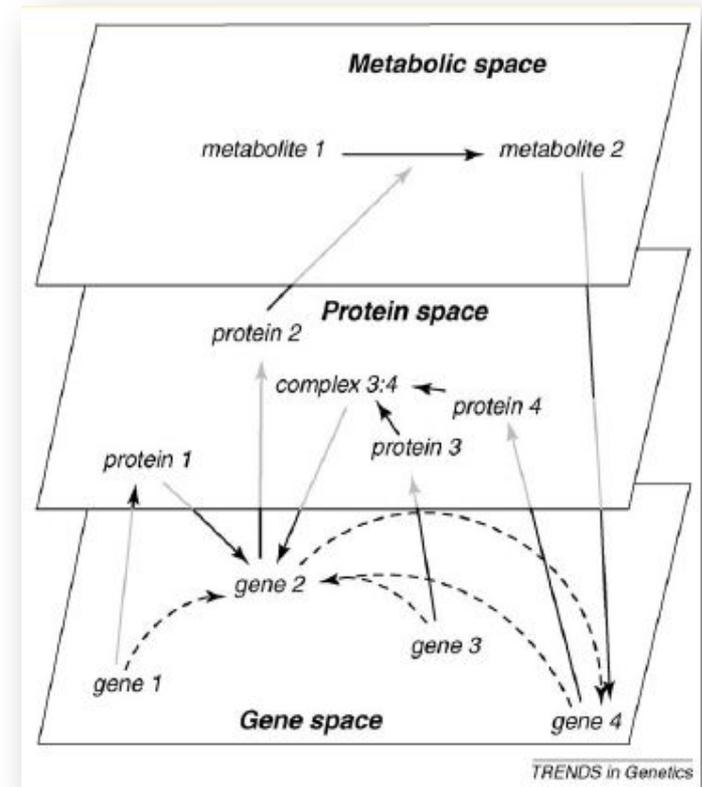


Redes de Interés Biológico

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

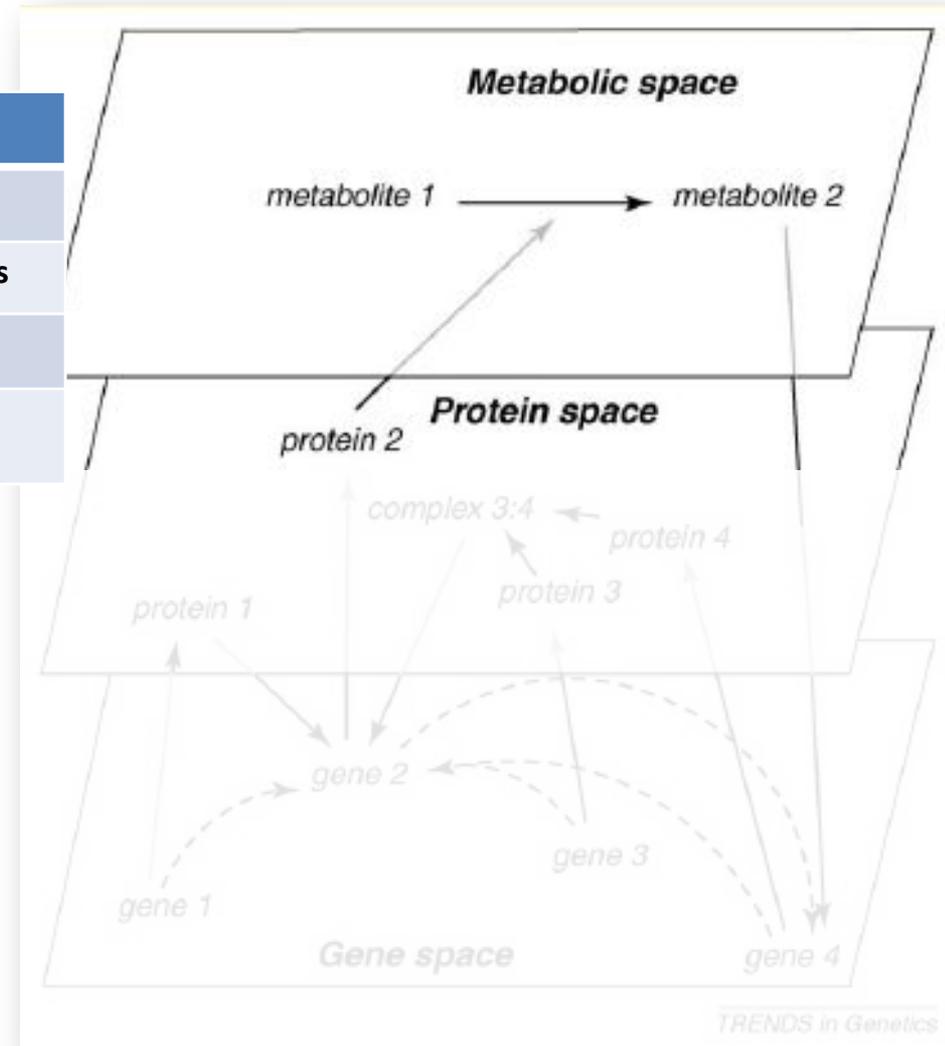


Redes metabólicas

Redes metabólicas

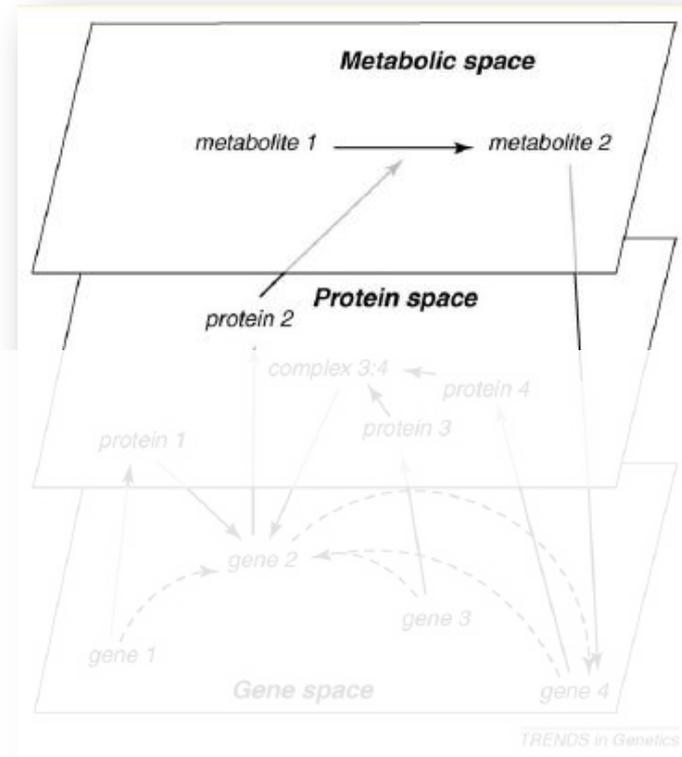
Redes "soporte"

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

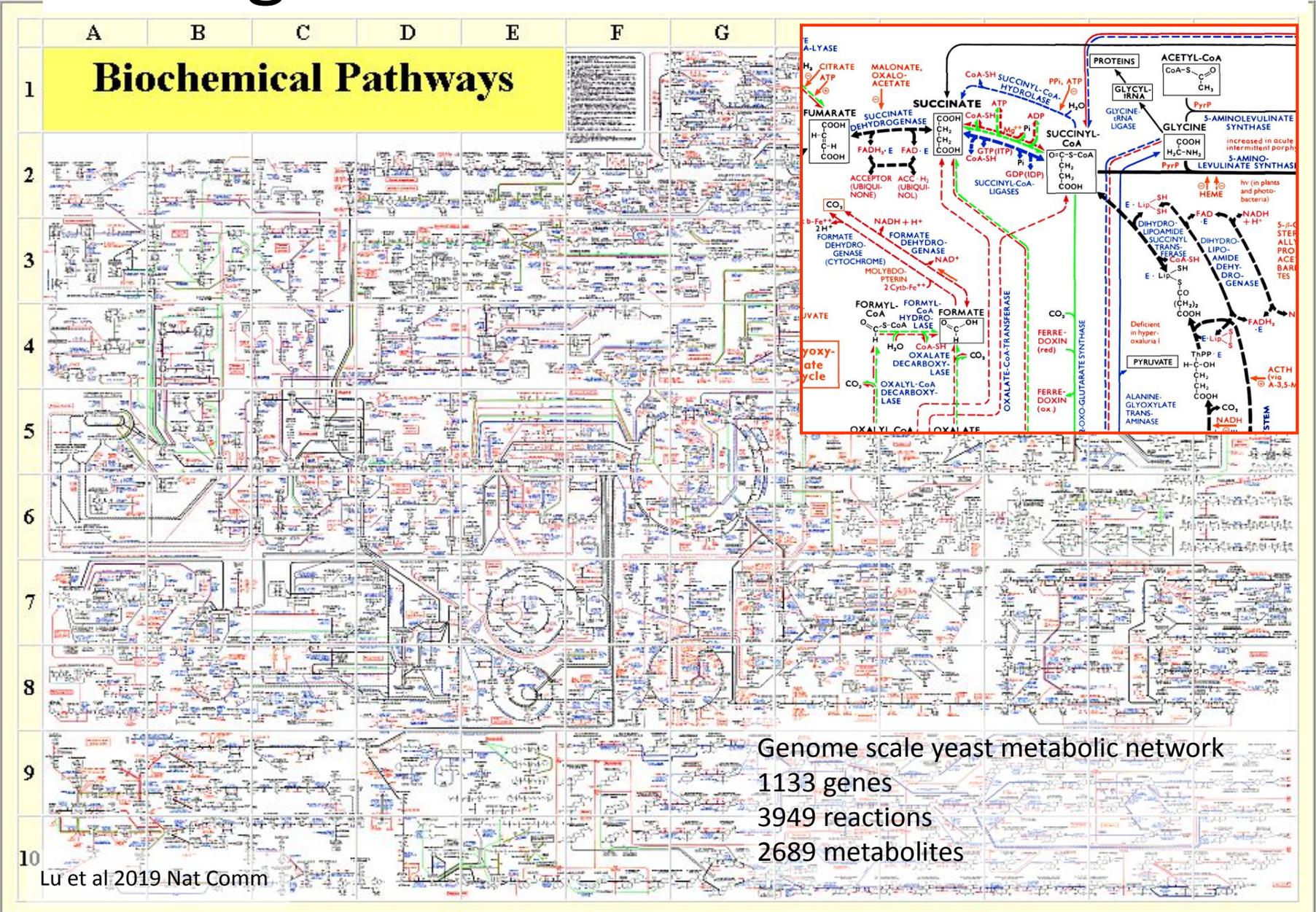


Redes metabólicas

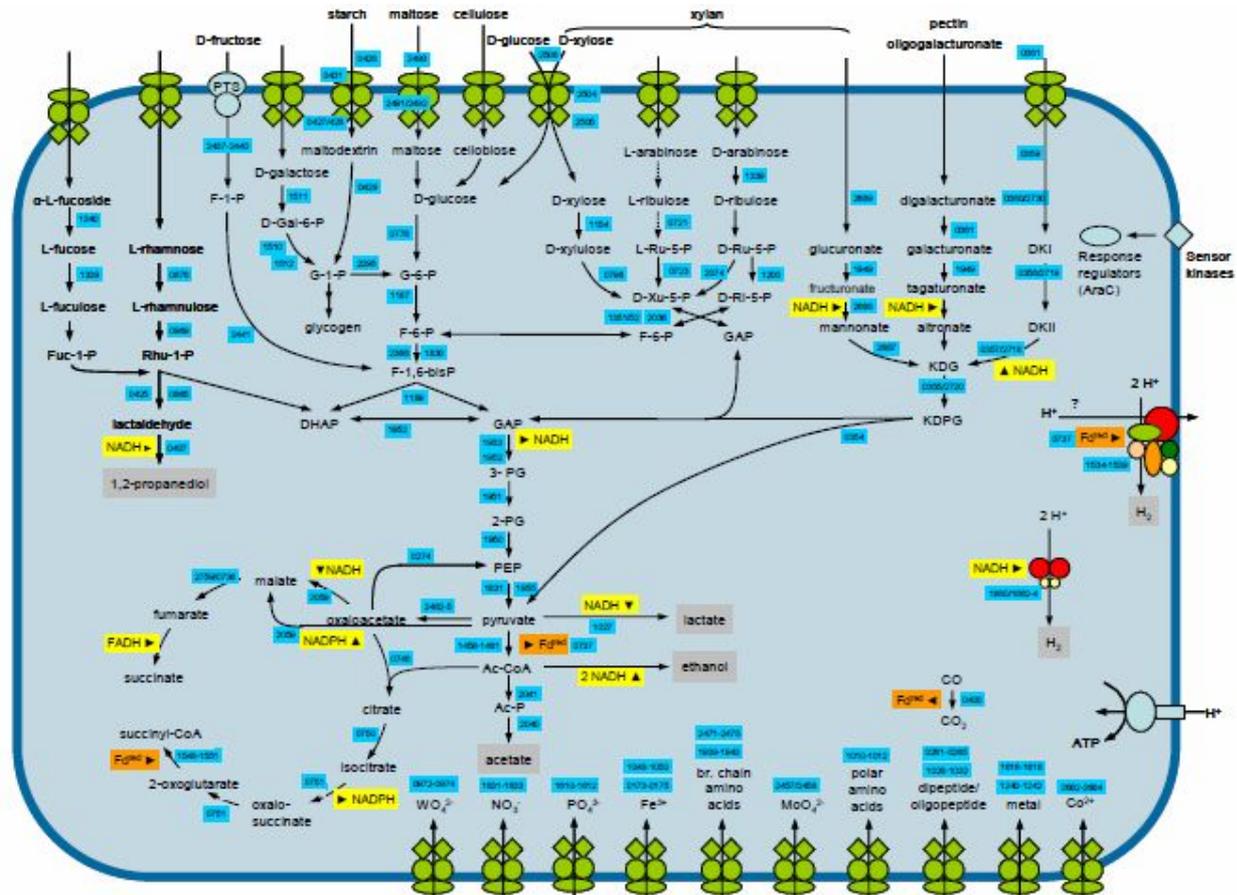
- Metabolismo: *metabole* (cambio)+ *ismo* (cualidad) :
cualidad de poder cambiar la naturaleza química de ciertas sustancias. *anabolismo*: ruptura de sustancias, *catabolismo*: ensamblado de sustancias
- Reacciones químicas organizadas en **vías metabólicas** donde transformaciones secuencialmente 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 nucleótidos.
- 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)



Cartografía de Redes metabólicas



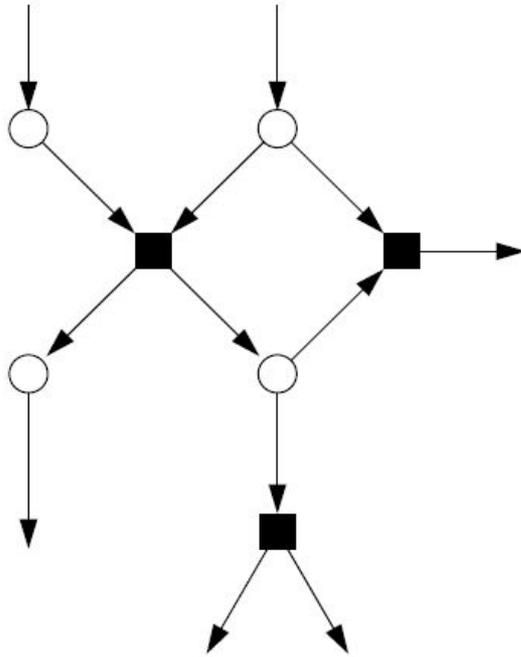
Respiración celular



Desensamblado metabólico de glucosa (C₆H₁₂O₆) en presencia de oxígeno (O₂) para producir energía celular ATP

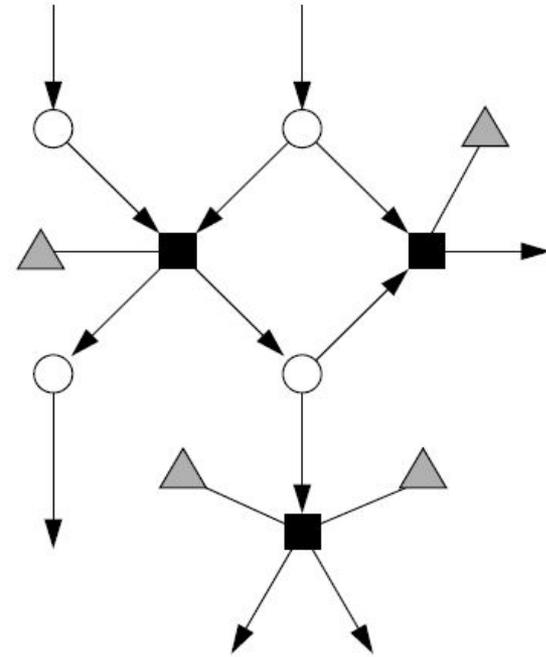


Redes metabólicas: representación



Red bipartita dirigida

- Reaccion
- metabolito



Red tripartita mixta

- Reaccion
- Metabolito
- △ enzimas

Redes de Interés Biológico

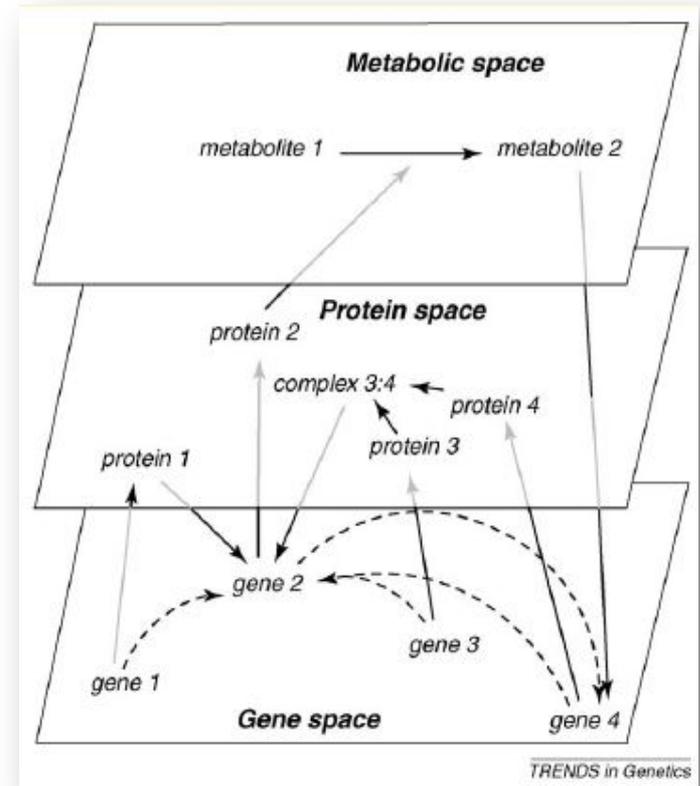
Datos, datos...y mas datos → Redes, redes....y mas redes

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
Text Mining	Coaparicion

Redes fenomenológicas

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



Redes de Interés Biológico

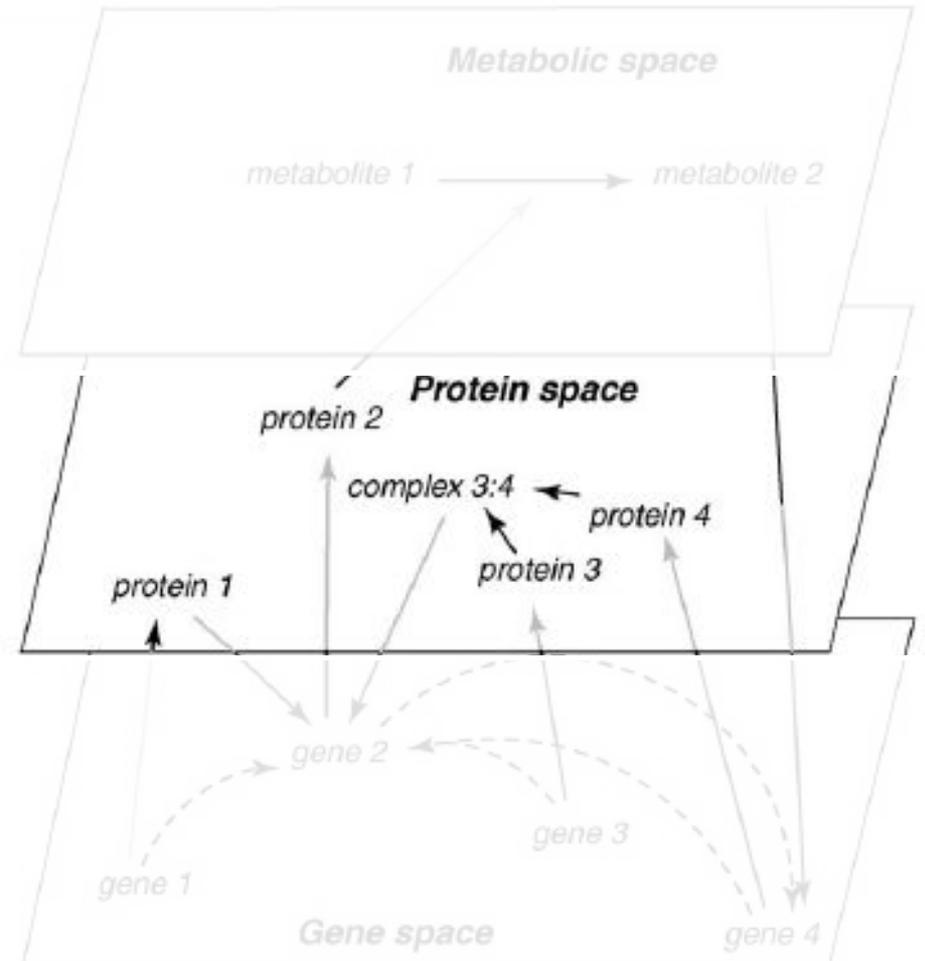
Datos, datos...y mas datos —————> Redes, redes....y mas redes

Redes "soporte"

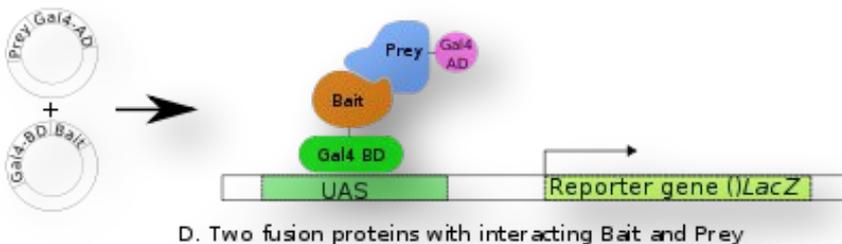
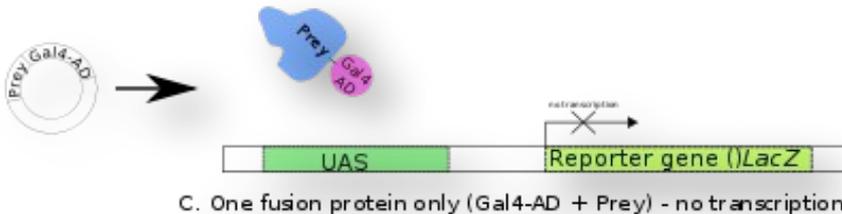
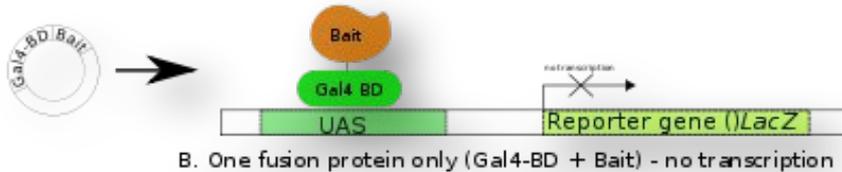
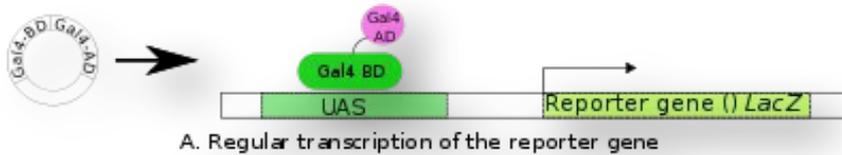
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato

Deteccion

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

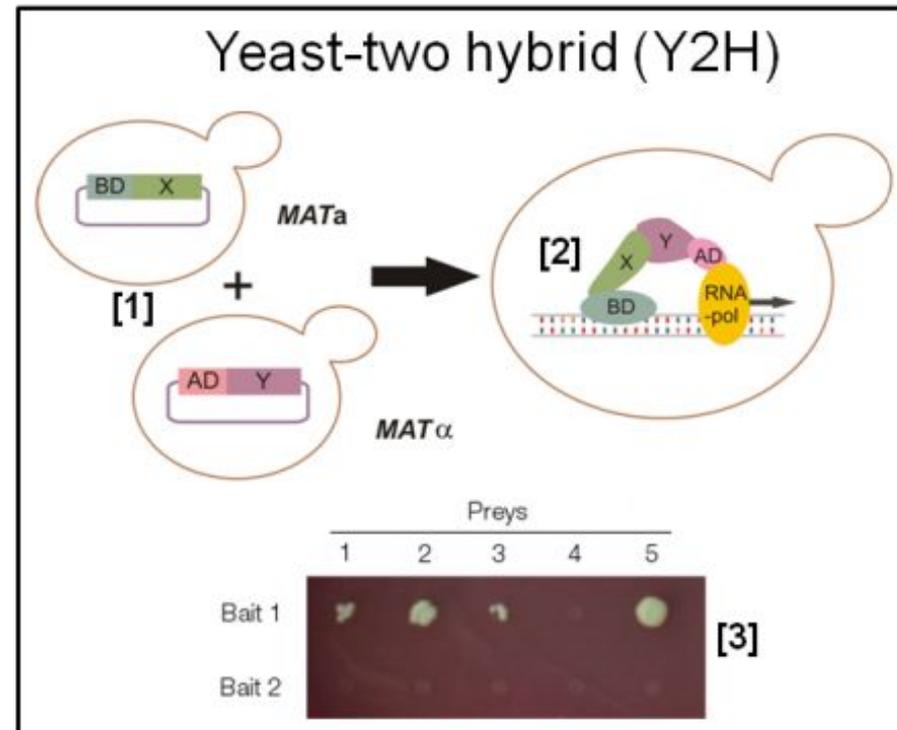


Ingeniería genética de levaduras



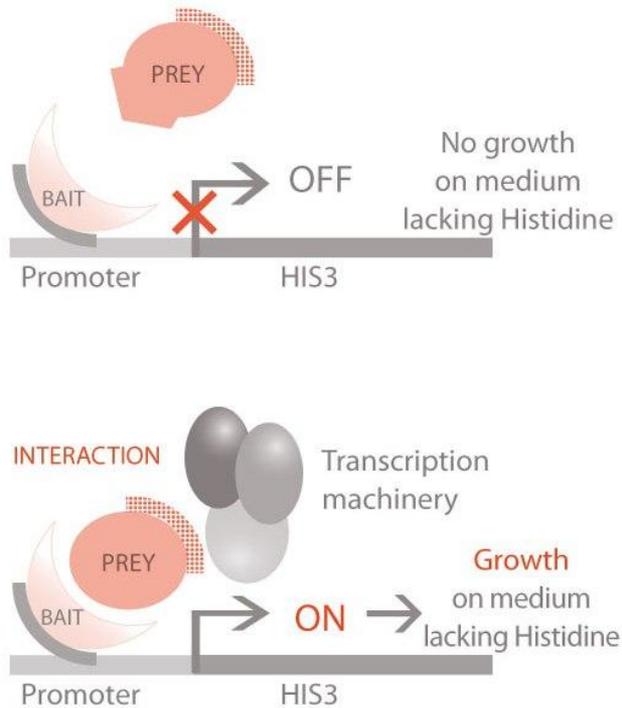
1. Introducción de un **gen reportero**, bajo el **promotor de lacZ** (β -galactosidase *Escherichia coli*), en el genoma de levadura
2. Uso de plásmidos para incorporar DNA foráneo en la cepa mutante

Y2H – relevando interacciones binarias

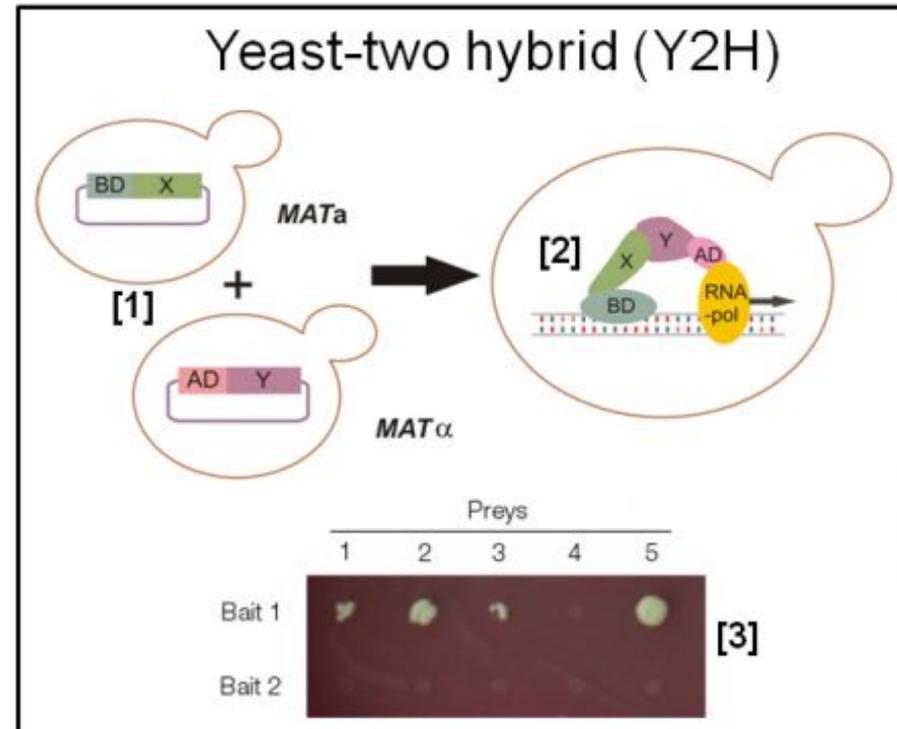


Cambio de color en ensayo colorimetrico

Y2H – relevando interacciones binarias



Crecimiento selectivo



Cambio de color en ensayo colorimetrico

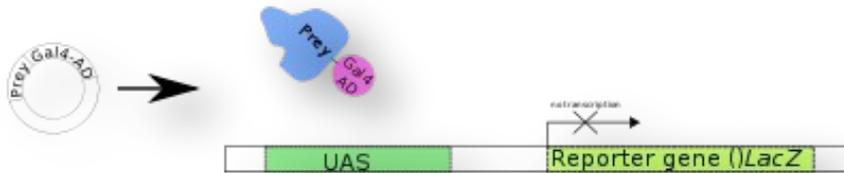
Y2H



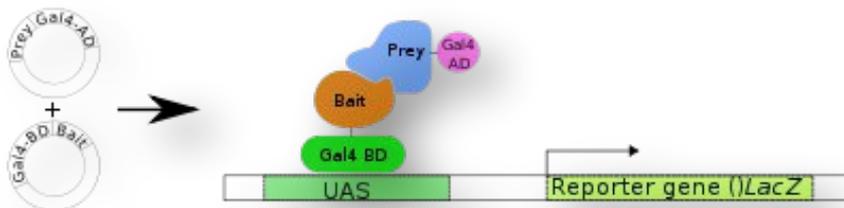
A. Regular transcription of the reporter gene



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

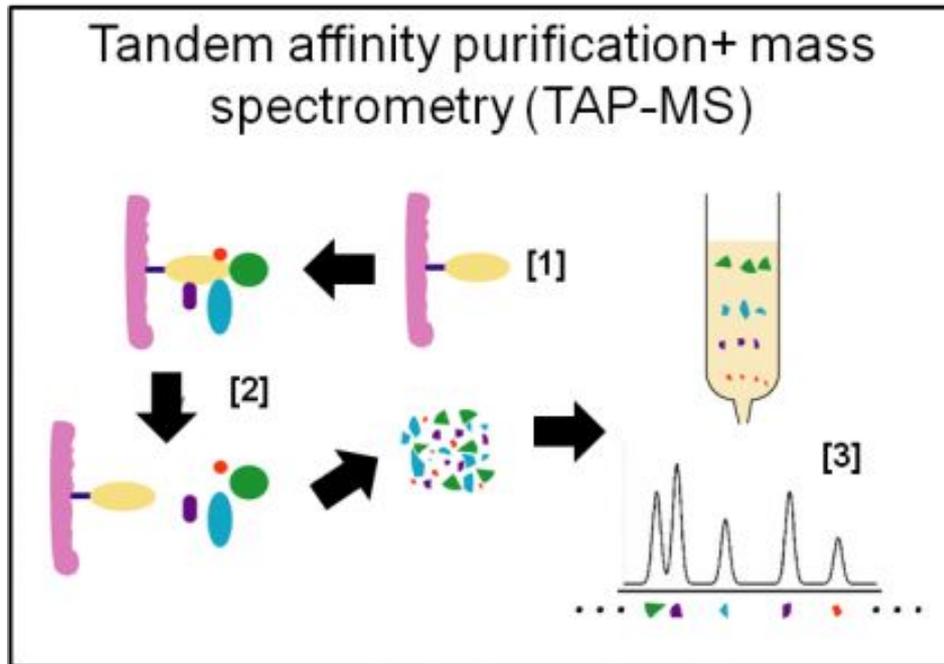
Pros Y2H

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

Consideraciones Y2H

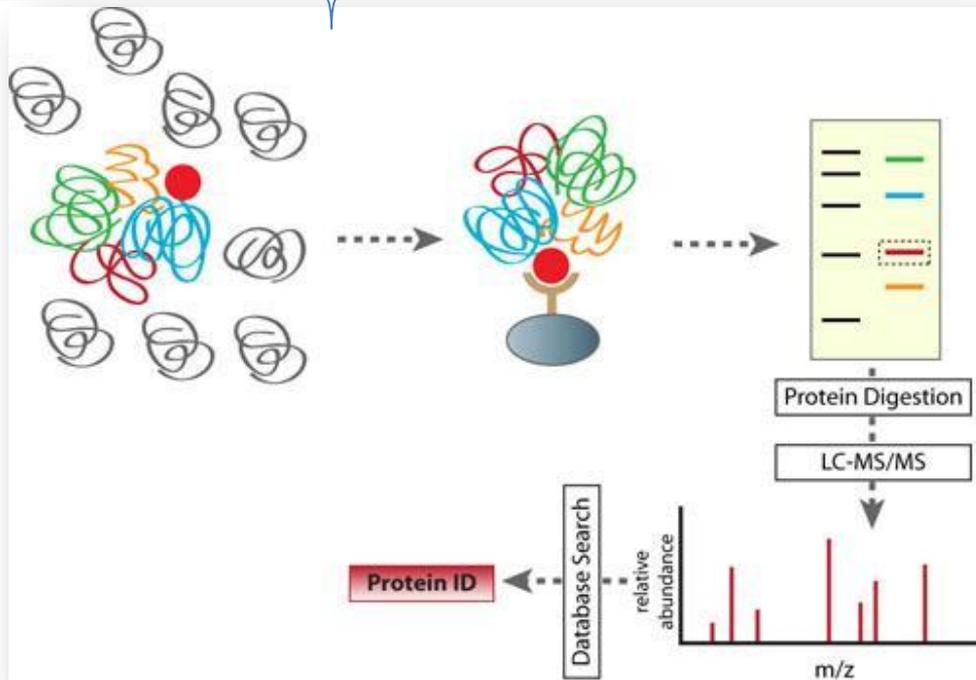
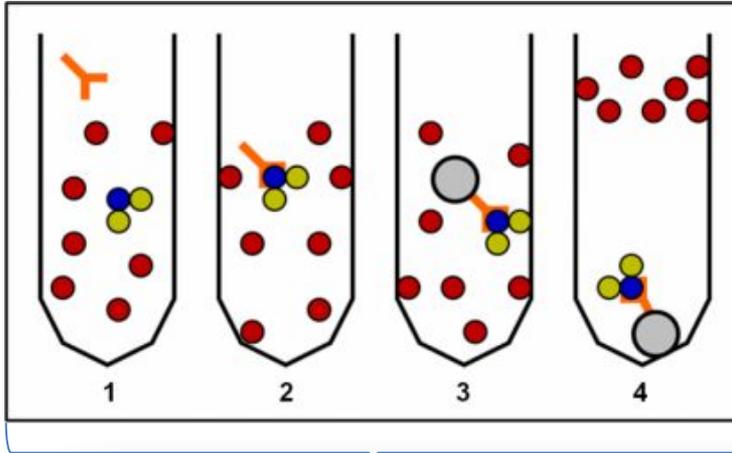
- Test en organismo vivo, pero no necesariamente el de interés bajo las condiciones fisiológicas de interés
- Detecta interacciones **binarias**
- Interacción ocurre dentro del núcleo de la célula de levadura:
 - Falsos Positivos: interacciones que no tienen lugar en realidad por falta de correlación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

Co-immunoprecipitación + Mass Spectrometry



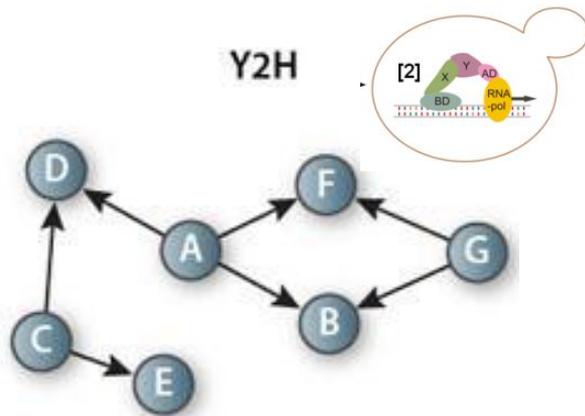
Pros TAP-MS

- 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

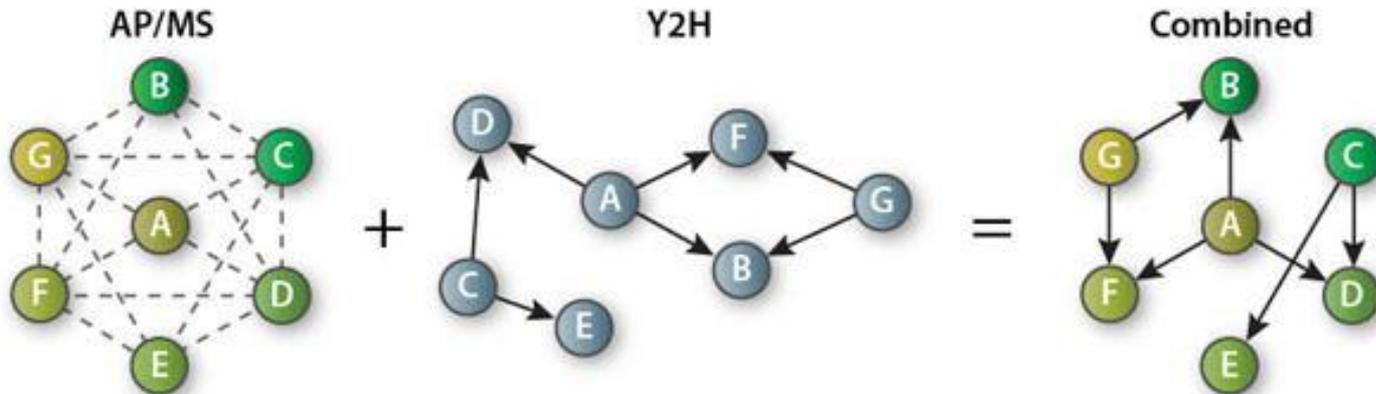
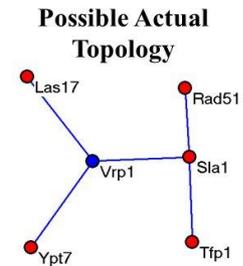
Contras TAP-MS

- 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 transcientes pueden no ser detectadas
- Problema de contexto in-vivo

Del experimento a la red



Spoke and matrix models of PPI



Interacciones host-pathogen

nature biotechnology

Article

<https://doi.org/10.1038/s41587-022-01474-0>

A comprehensive SARS-CoV-2–human protein–protein interactome reveals COVID-19 pathobiology and potential host therapeutic targets

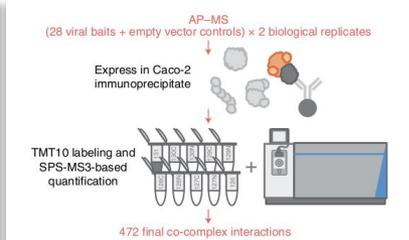
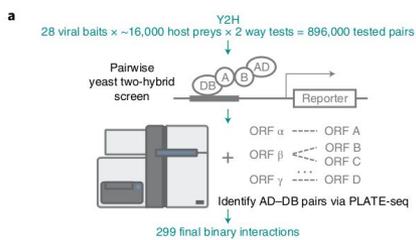
Received: 12 February 2022

Accepted: 15 August 2022

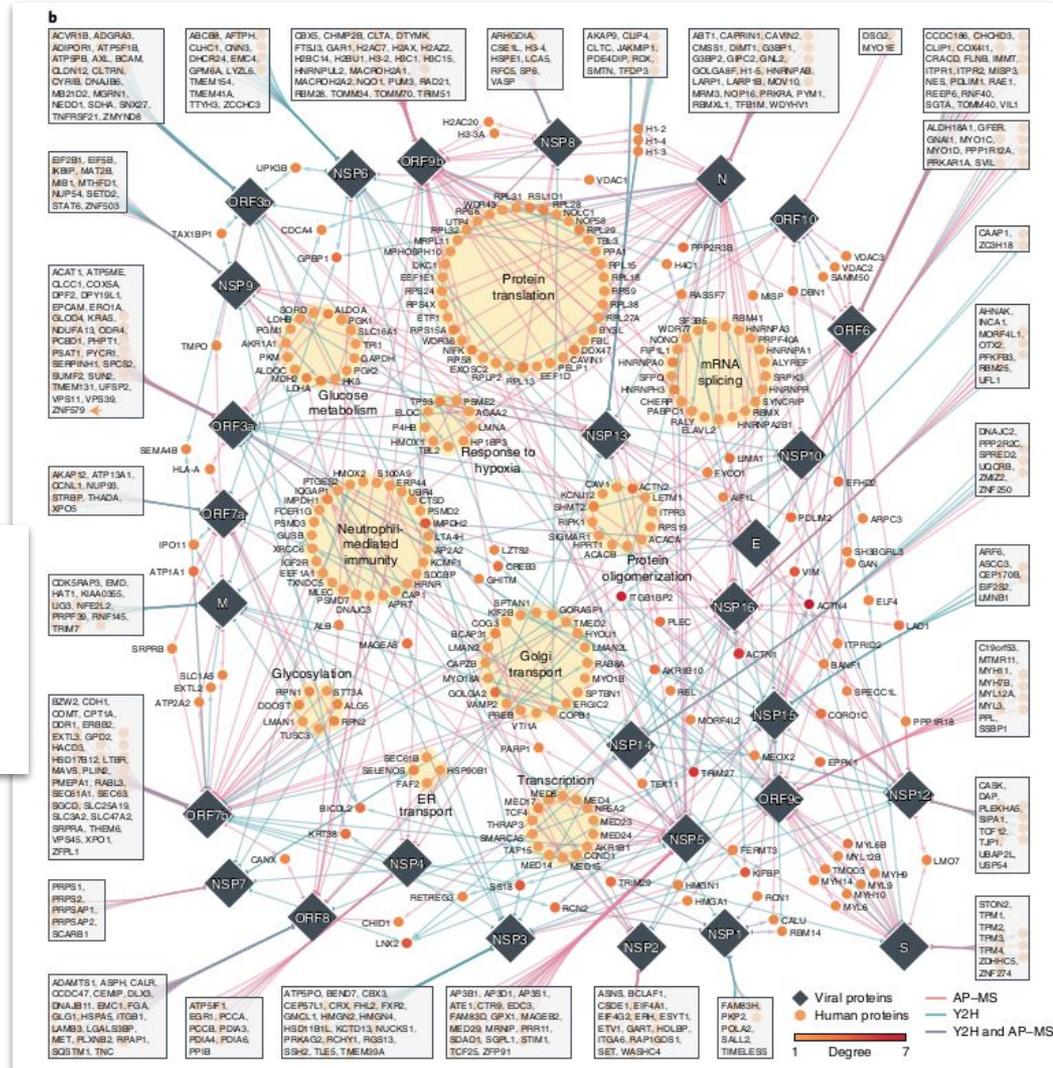
Published online: 10 October 2022

Check for updates

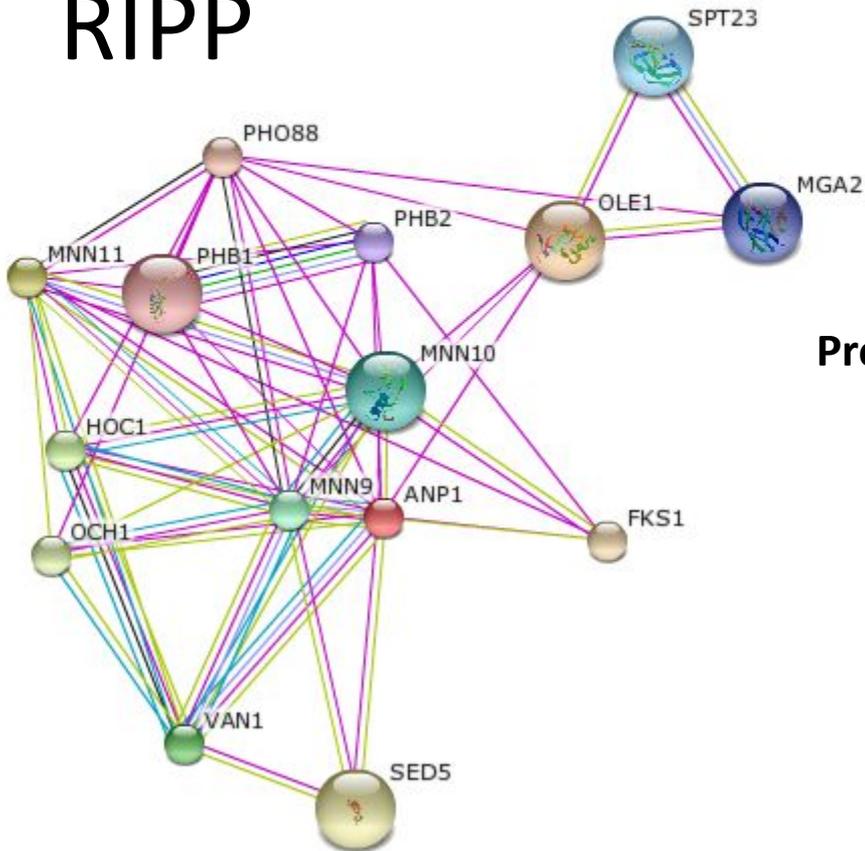
Yadi Zhou^{1,4}, Yuan Liu^{2,3,14}, Shagun Gupta^{2,3,4,14}, Mauricio I. Paramo^{2,3,5,14}, Yuan Hou^{1,4}, Chengsheng Mao⁶, Yuan Luo⁶, Julius Judd⁶, Shayne Wierbowski^{2,4}, Marta Bertolotti^{2,3}, Mrganika Nerkar⁷, Lara Jehi⁷, Nir Drayman⁸, Vlad Nicolaescu⁹, Haley Cula⁹, Savaq Tay^{9,10}, Glenn Randall⁹, Peihui Wang¹¹, John T. Lis⁵, Cédric Feschotte⁵, Serpil C. Erzurum⁷, Feixiong Cheng^{12,13} and Haiyuan Yu^{2,3,4}



- Enlaces entre proteínas virales (diamantes) y humanas (círculos) denotan PPI's
- En amarillo: procesos biológicos enriquecidos en proteínas detectadas
- Proteínas humanas que solo interactúan con una viral aparecen en cajitas.



RIPP



Desafios:

Datos de diferentes técnicas 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/>

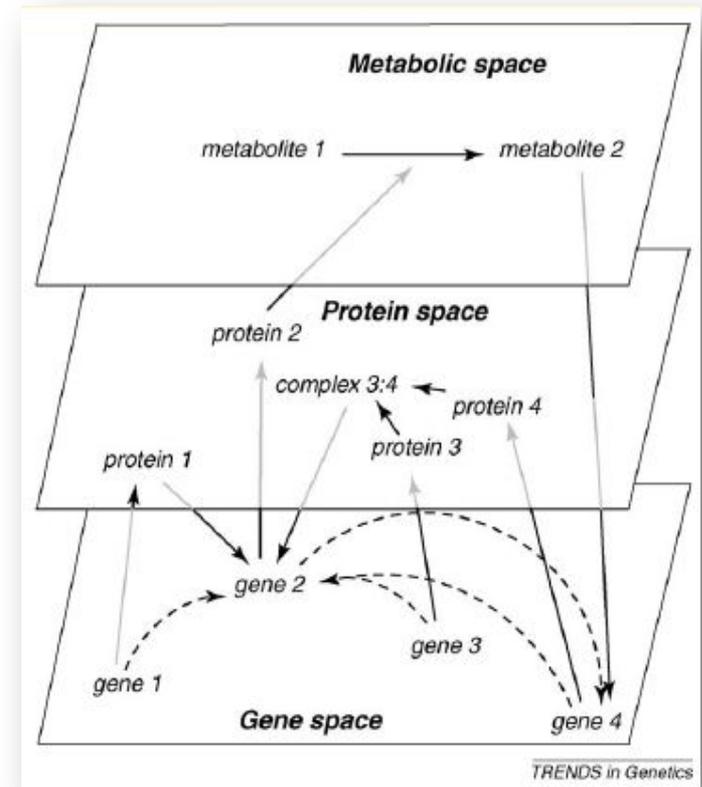
<http://blog.openhelix.com/?p=6896>

Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

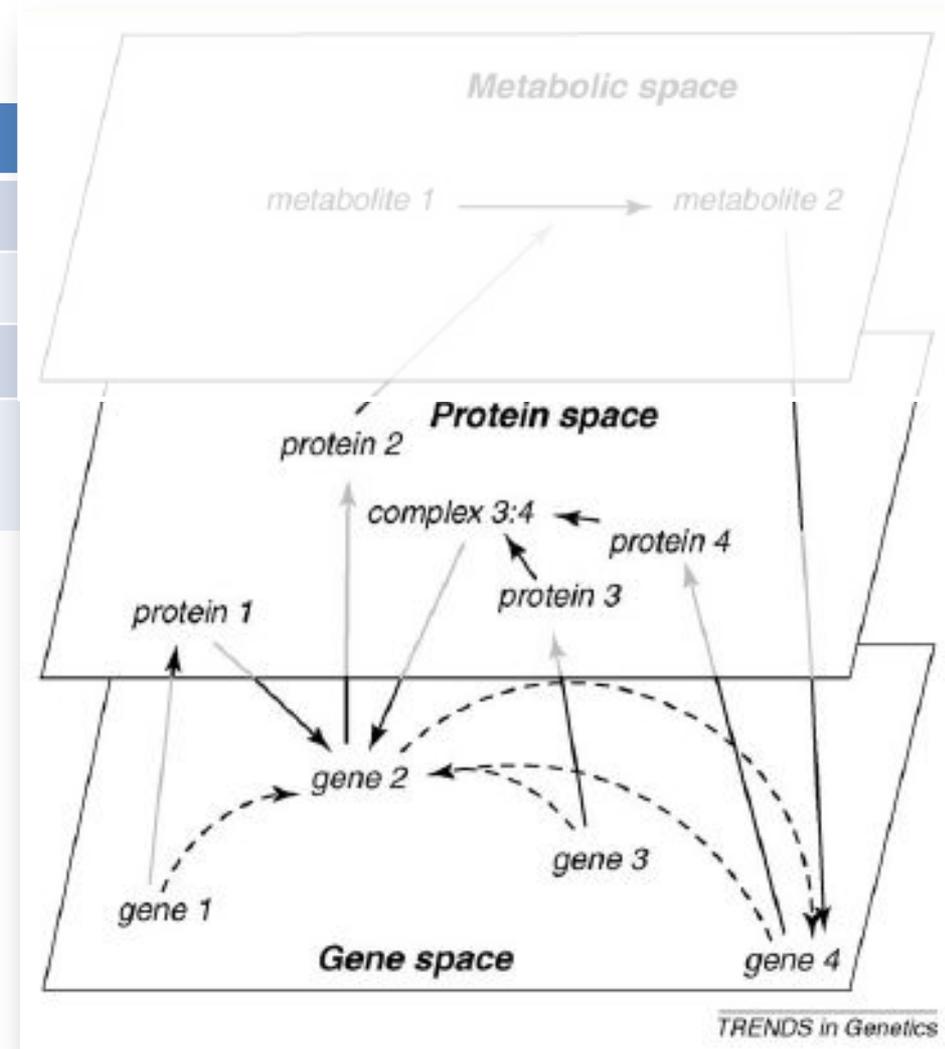
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)



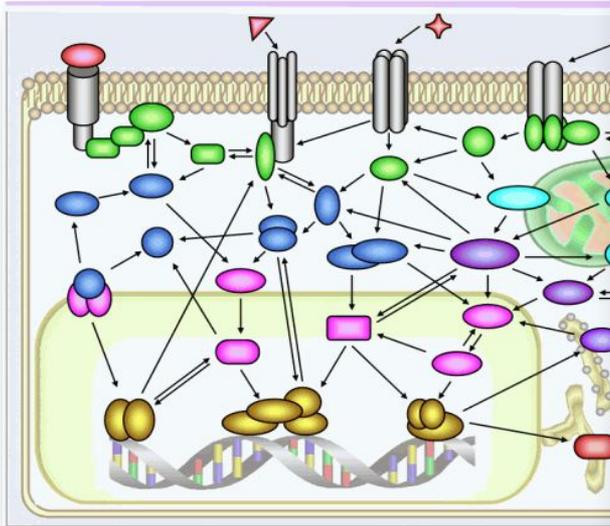
Redes de regulación génica (RRG)

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: relevamiento



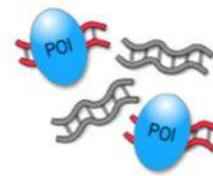
ChIP-seq

DNA + bound protein

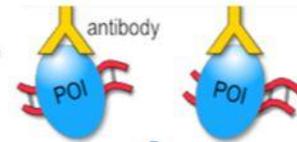


cross-link and shear

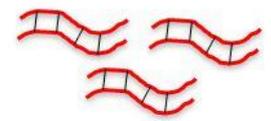
Fragment DNA



Immunoprecipitate



Release DNA



Map sequence tags to genome & identify peaks

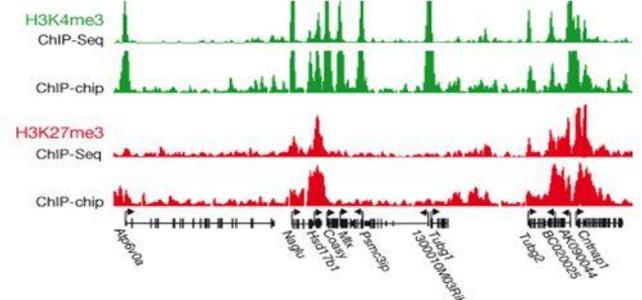
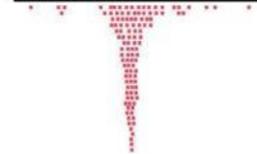
Sequence



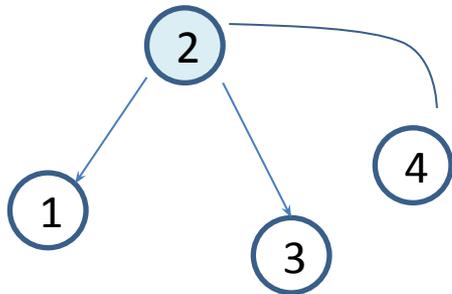
Prepare sequencing library



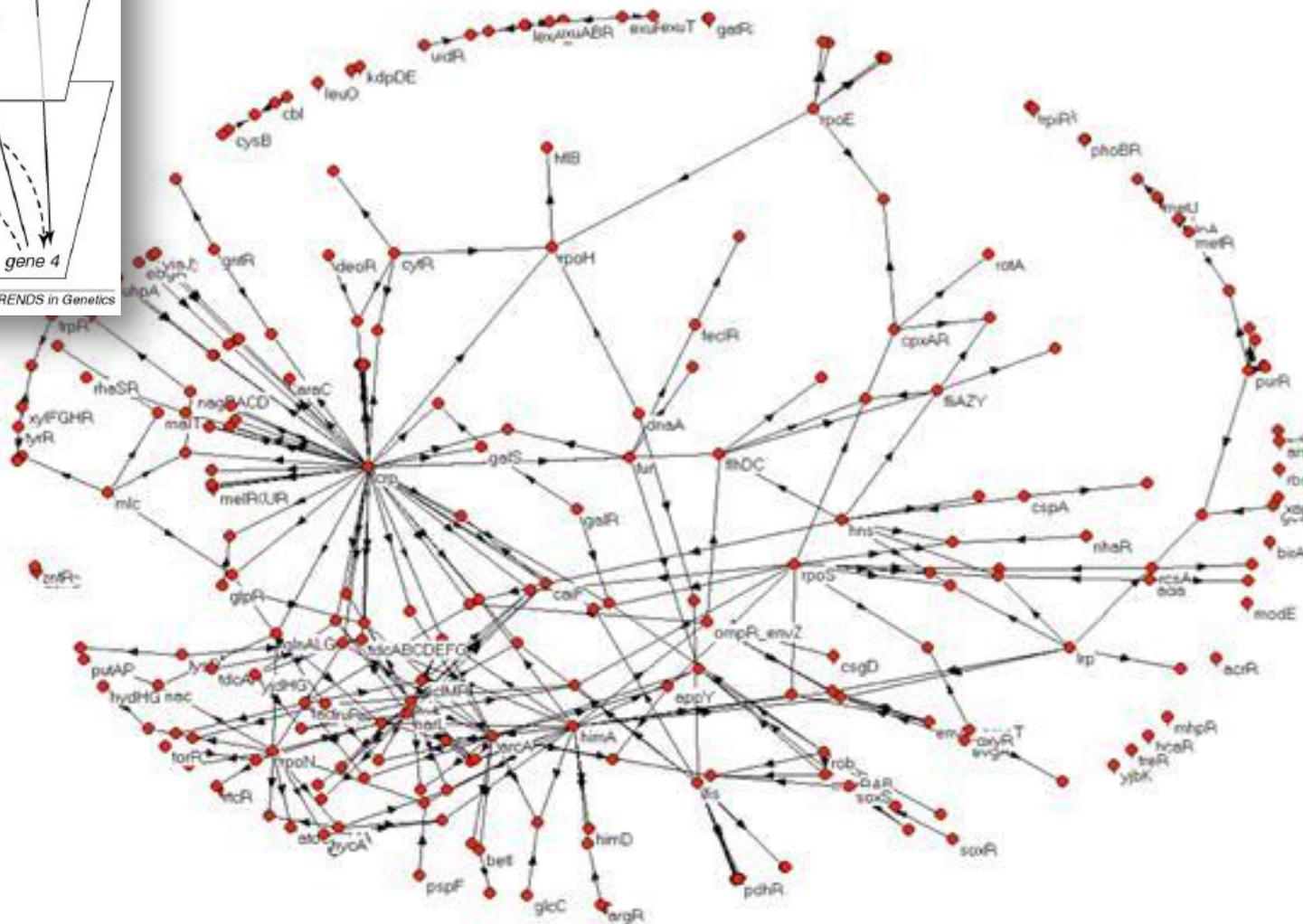
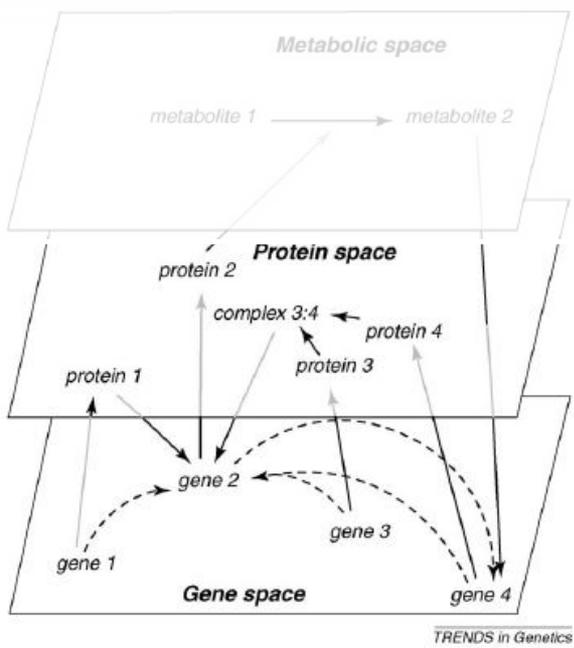
CHROMOSOMAL DNA



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



RRG *E.coli*



Grafo dirigido
FT -> gen target

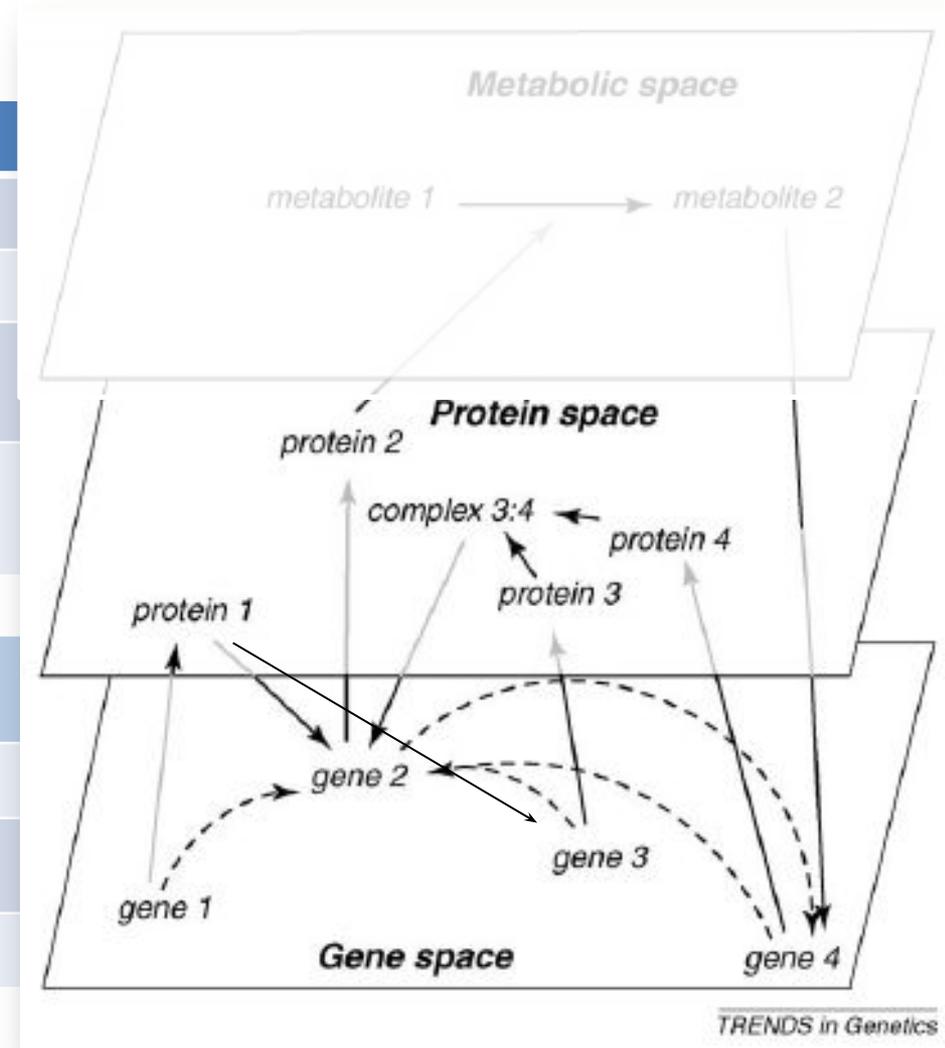
Regulación y Expresión Génica

Redes "soporte"

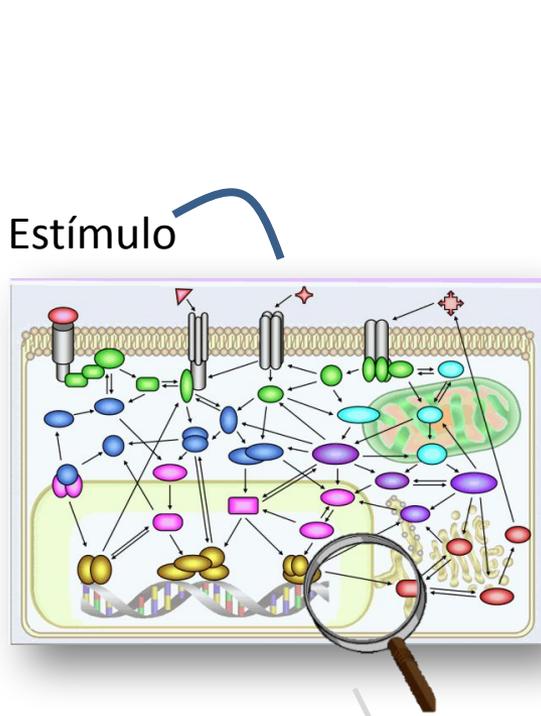
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)

Redes "fenotípicas"

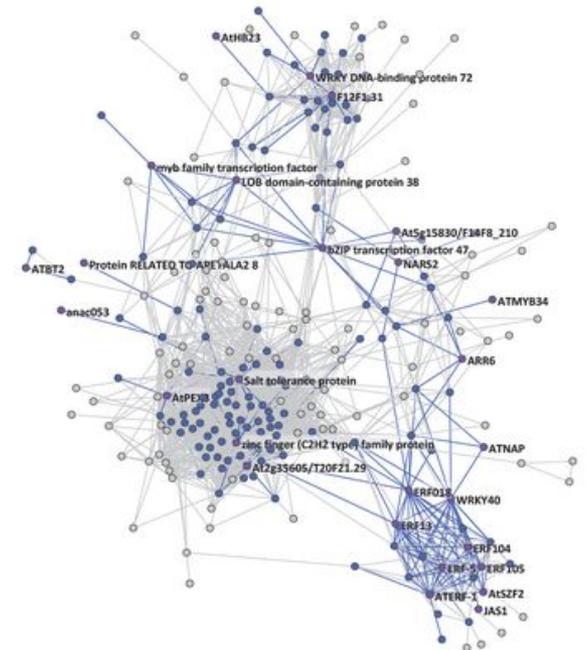
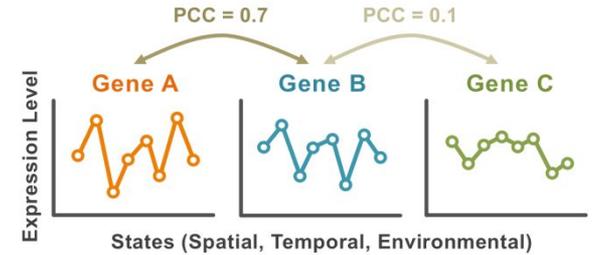
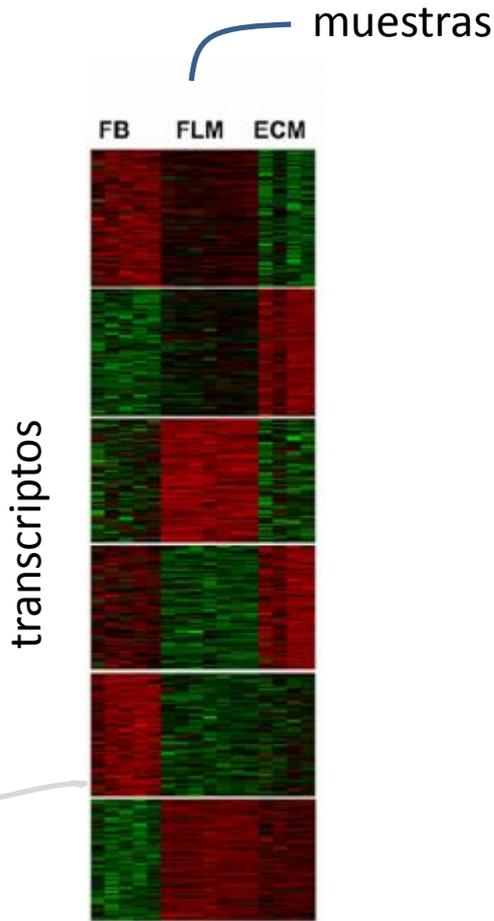
Coexpresión Genica	Correlacion en patrones de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion



Redes de coexpresión génica



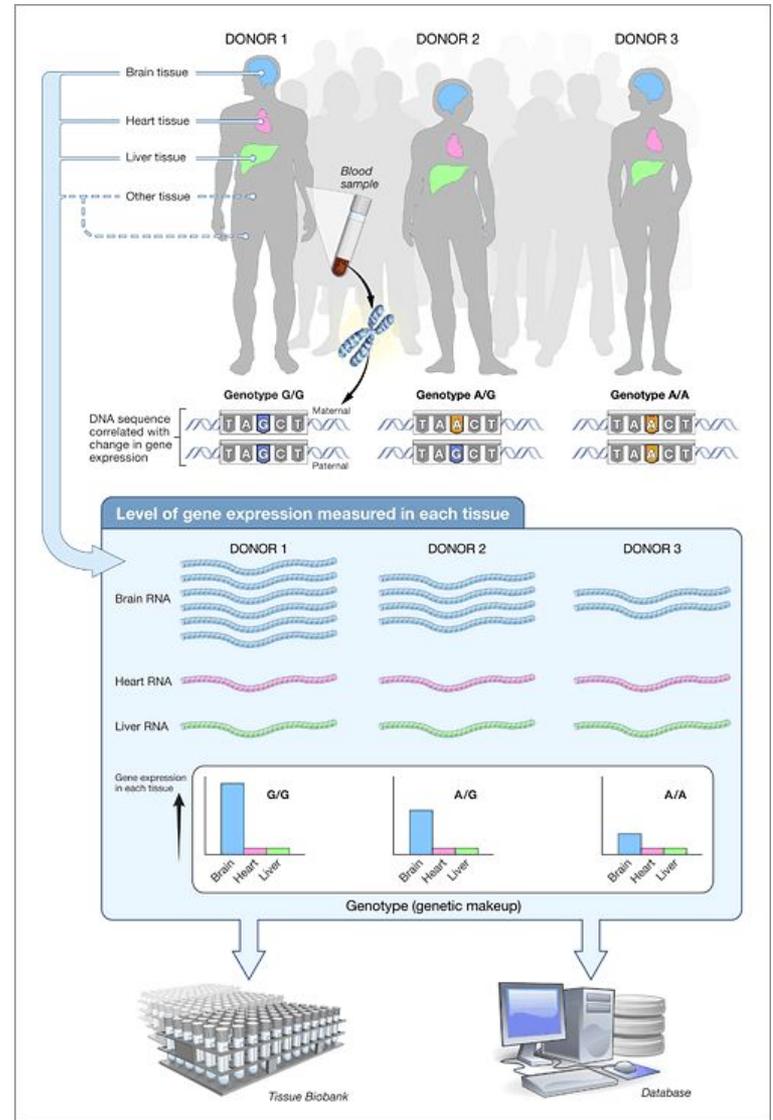
Genes funcionalmente relacionados generalmente presentan perfiles de expresión correlacionados



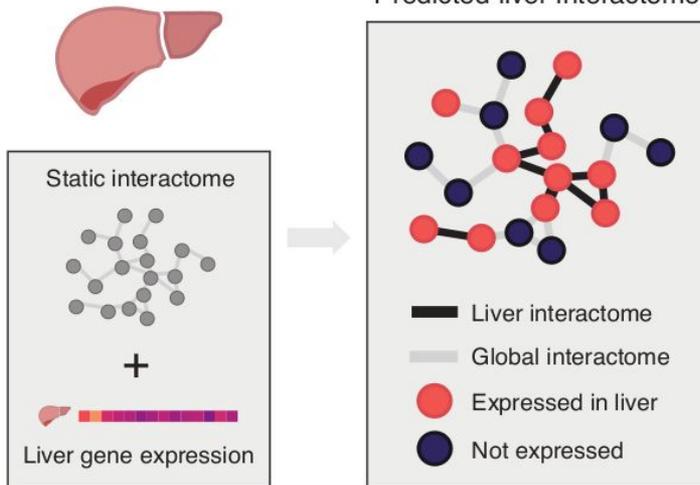
GTeX

Genotype-Tissue Expression Consortium

Redes PPI en contexto



A

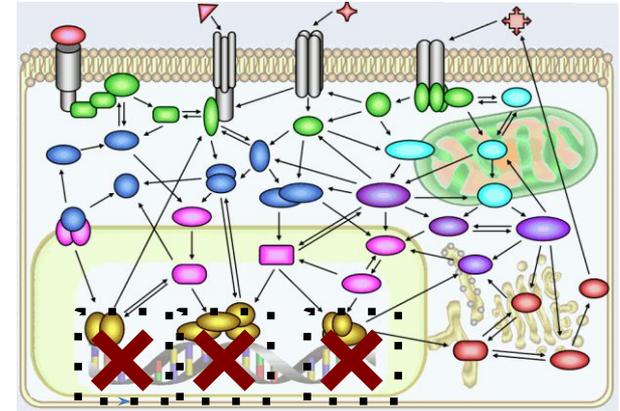


Redes de Interés Biológico

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

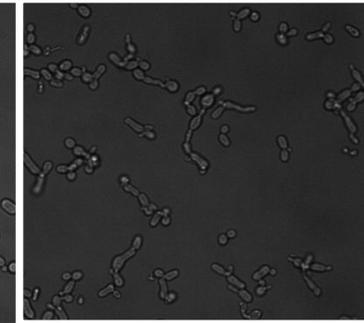
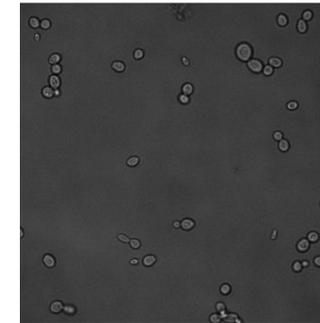
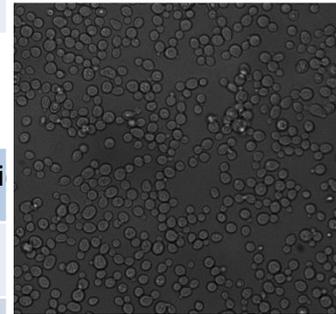
Redes "soporte"

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



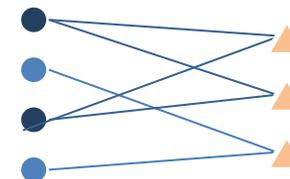
Redes "fenotípicas"

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

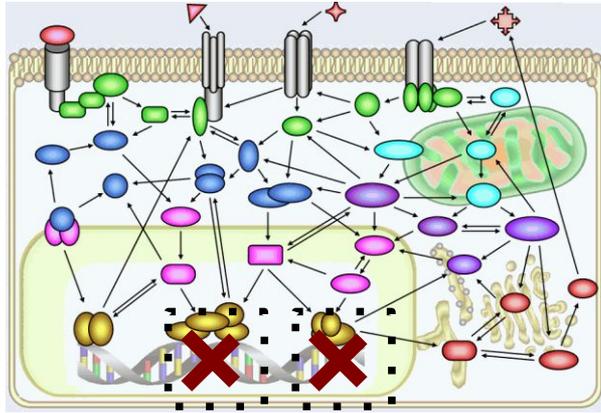


Gen

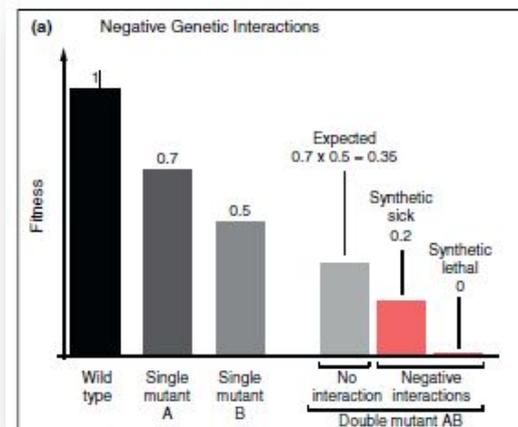
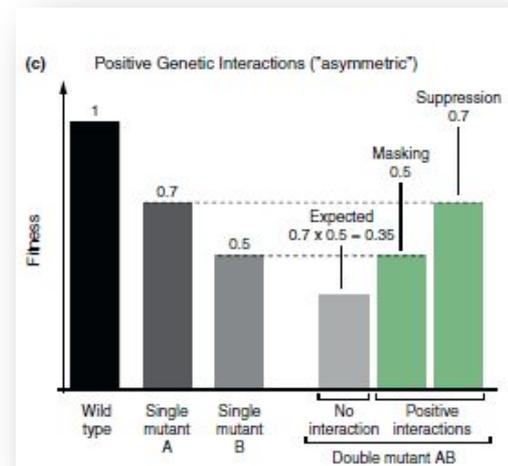
Fenotipo



Redes de Interés Biológico



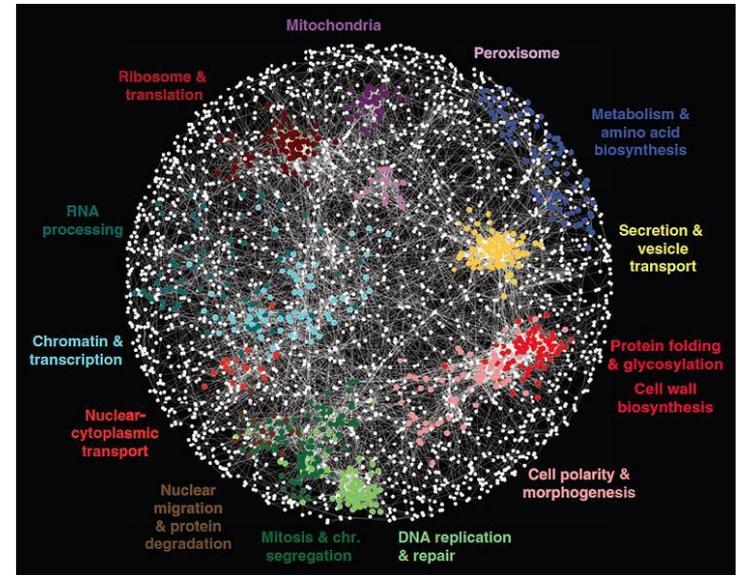
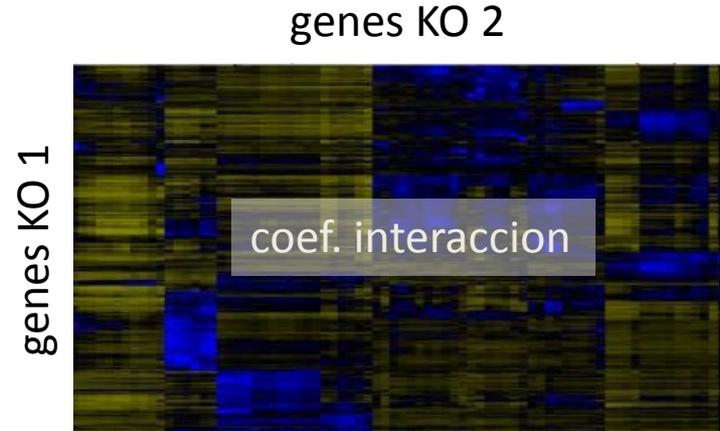
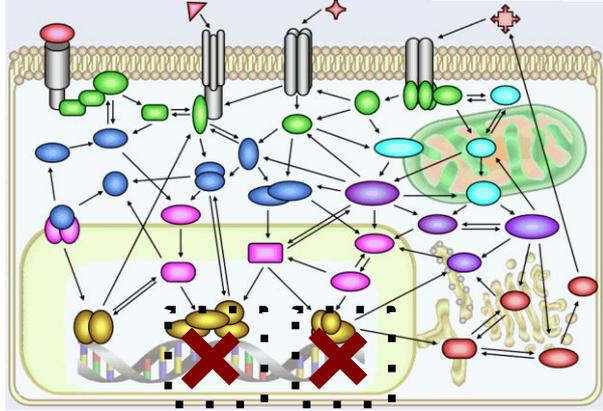
apartamientos del esperado sugieren interdependencia no-trivial



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



Costanzo *et al* Science 2010

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 → Red

Redes "soporte"

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

The screenshot shows the NCBI PubMed interface. The search bar contains "PubMed" and "for". The search results show a single entry: "J Biol Chem. 2004 Jul 23;279(30):31329-36. Epub 2004 Apr 30." The abstract text is visible, discussing presenilin proteins and their role in membrane-bound complexes. Key terms like "presenilin", "amyloid precursor protein", "Notch", and "gamma-secretase" are highlighted in yellow.

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

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

Datos, datos...y más datos

→ Redes, redes...y mas redes

Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

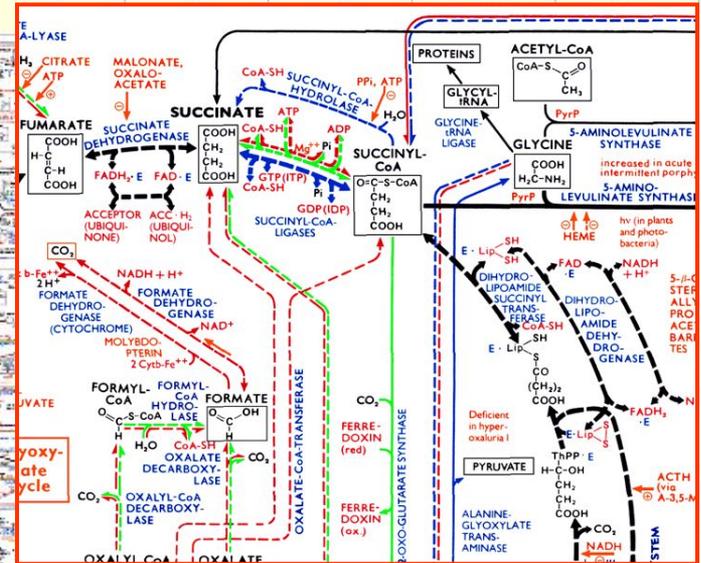
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport re
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrat
Text Mining	Coaparicion

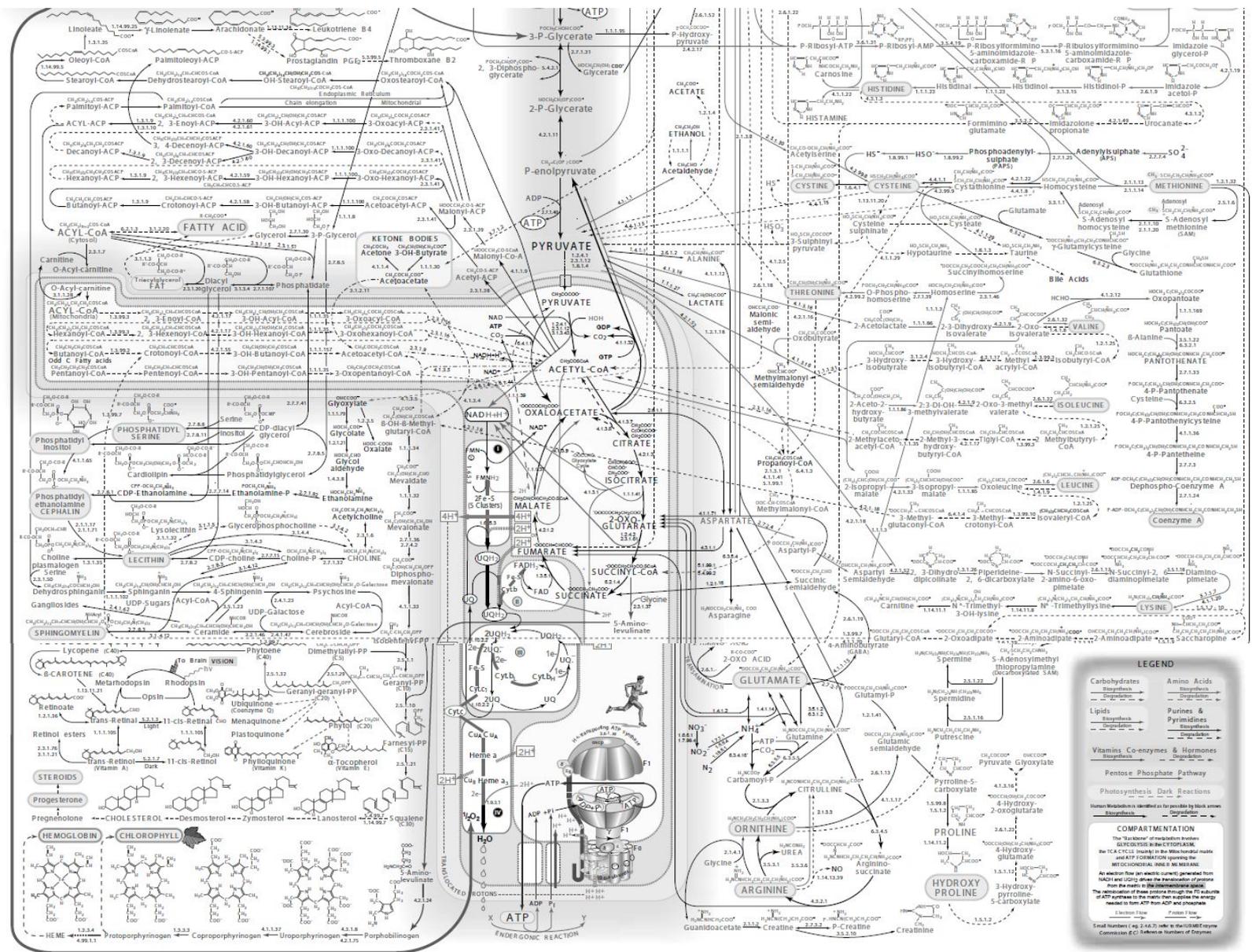
The screenshot shows a PubMed search result for a paper from *J Biol Chem* (2004 Jul 23;279(30):31329-36). The abstract discusses the function of presenilin proteins within macromolecular complexes. Key terms like 'presenilin', 'amyloid precursor protein', 'Notch', 'p75', 'gamma-secretase activity', and 'nicastrin-aph-1' are highlighted in yellow. The authors listed are 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, and Fraser PE.

Cartografía de Redes metabólicas

Biochemical Pathways

14 CABALLITO - VILLA CRESPO - ALMAGRO





LEGEND

- Carbohydrates:** Glyceraldehyde-3-phosphate, Fructose-1,6-bisphosphate, etc.
- Lipids:** Triglyceride, Phospholipid, Fatty Acid, etc.
- Purines & Pyrimidines:** Adenine, Guanine, Cytosine, Uracil, etc.
- Vitamins Co-enzymes & Hormones:** Vitamin B₁₂, Coenzyme A, etc.
- Pentose Phosphate Pathway:** Glucose-6-phosphate → 6-Phosphogluconate → Ribose-5-phosphate, etc.
- Photosynthesis Dark Reactions:** 3-PGA → Glucose, etc.
- Human Metabolism:** Indicated by black boxes.
- MITOCHONDRIAL INNER MEMBRANE:** Indicated by dashed lines.

COMPARTMENTATION

The "backbone" of metabolism resides in the cytosol. The Citric Acid Cycle, however, is located in the mitochondrial matrix. The breakdown of these molecules from the cytosol into the mitochondria is a highly regulated process, often requiring transporters and specific enzymes.

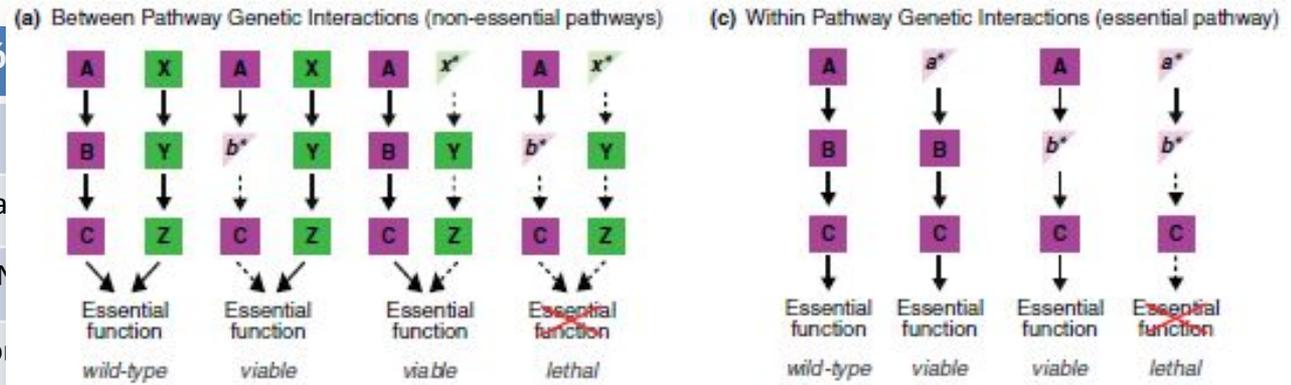
Small numbers (e.g. 2.4.2.20) refer to the EC/MBD enzyme Commission (EC) Enzyme Number of Enzymes.

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"

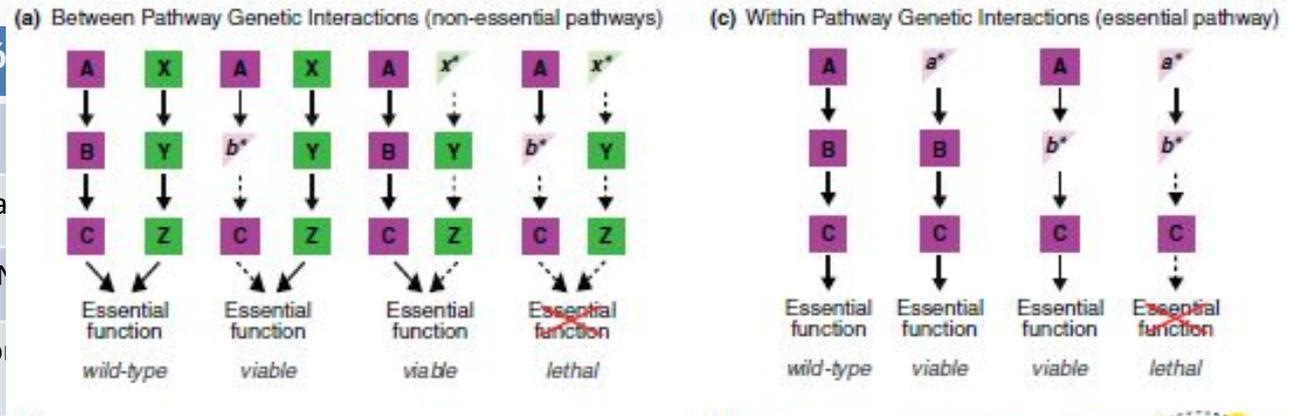
Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
Redes Text Mining	Coaparicion

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

