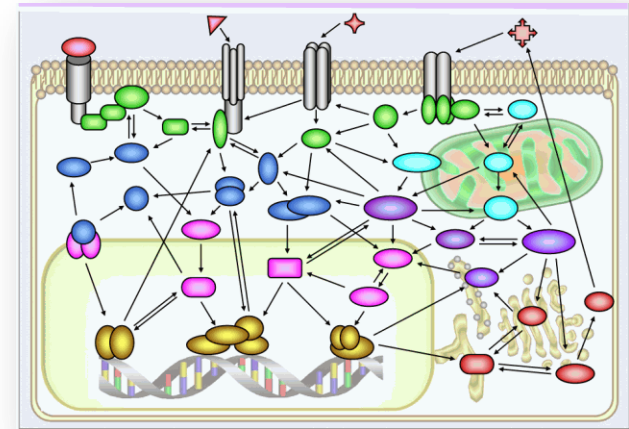
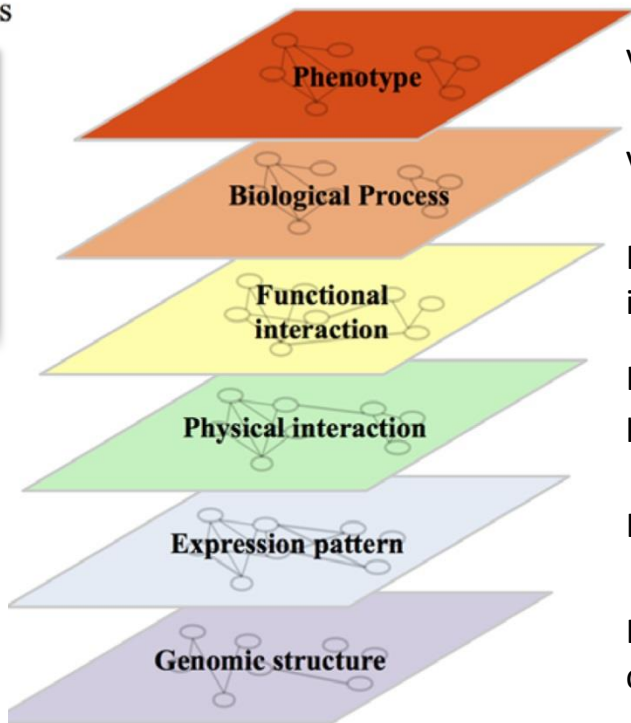


# Redes Biológicas

# Niveles interactuando



Abstraction  
levels



VI – Relaciones entre biomoléculas y fenotipos o enfermedades

V – Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

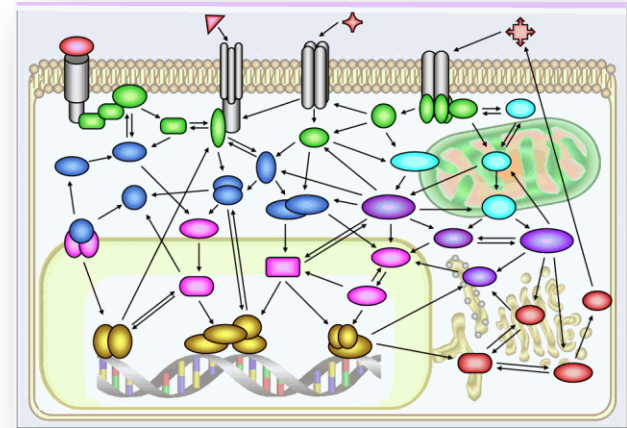
IV – Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

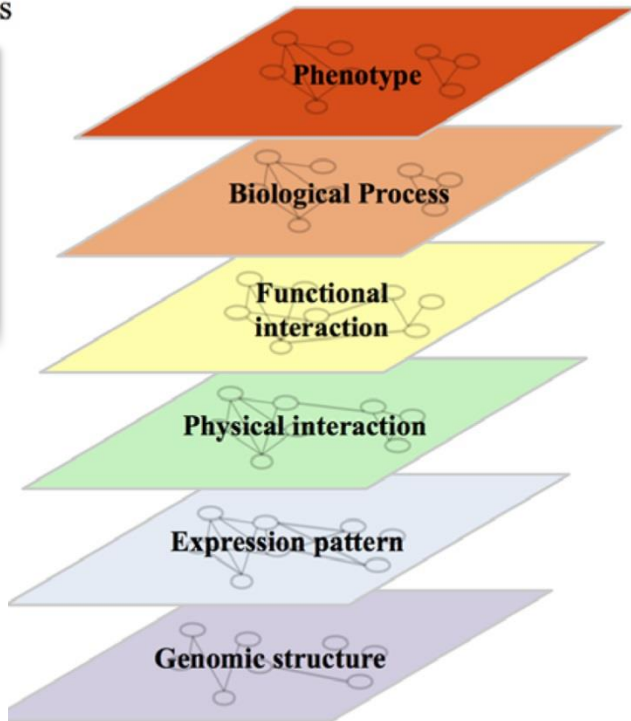
II – Patrones de expresión génica

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

# Niveles interactuando



Abstraction levels



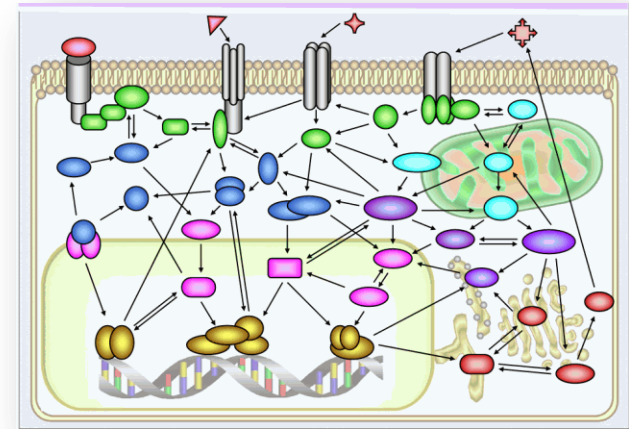
– Patrón de interacciones físicas: proteína-proteína, proteína-DNA, proteína-RNA

– Patrones de expresión génica

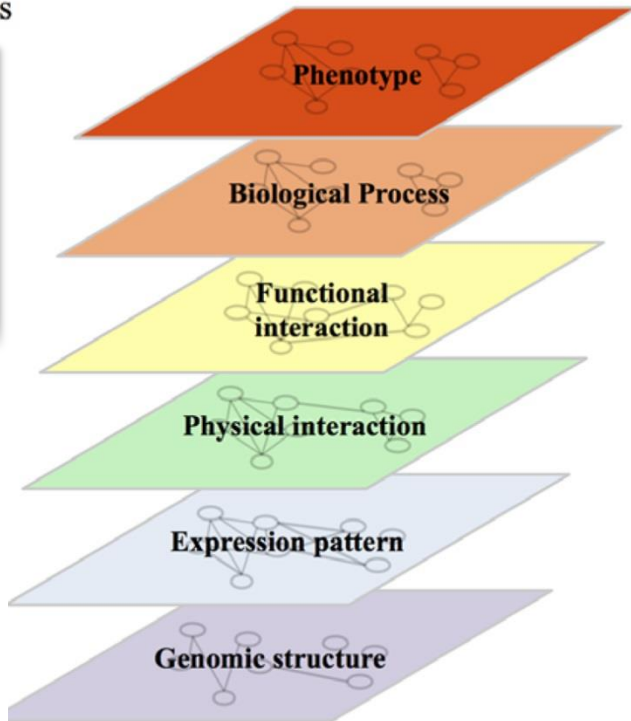


- Proteínas interactuantes suelen presentar patrones de expresión similares
- Perfiles transcripcionales suelen utilizarse para caracterizar *modos* de interacción

# Niveles interactuando



Abstraction  
levels



– Relaciones funcionales de más alto nivel entre biomoléculas

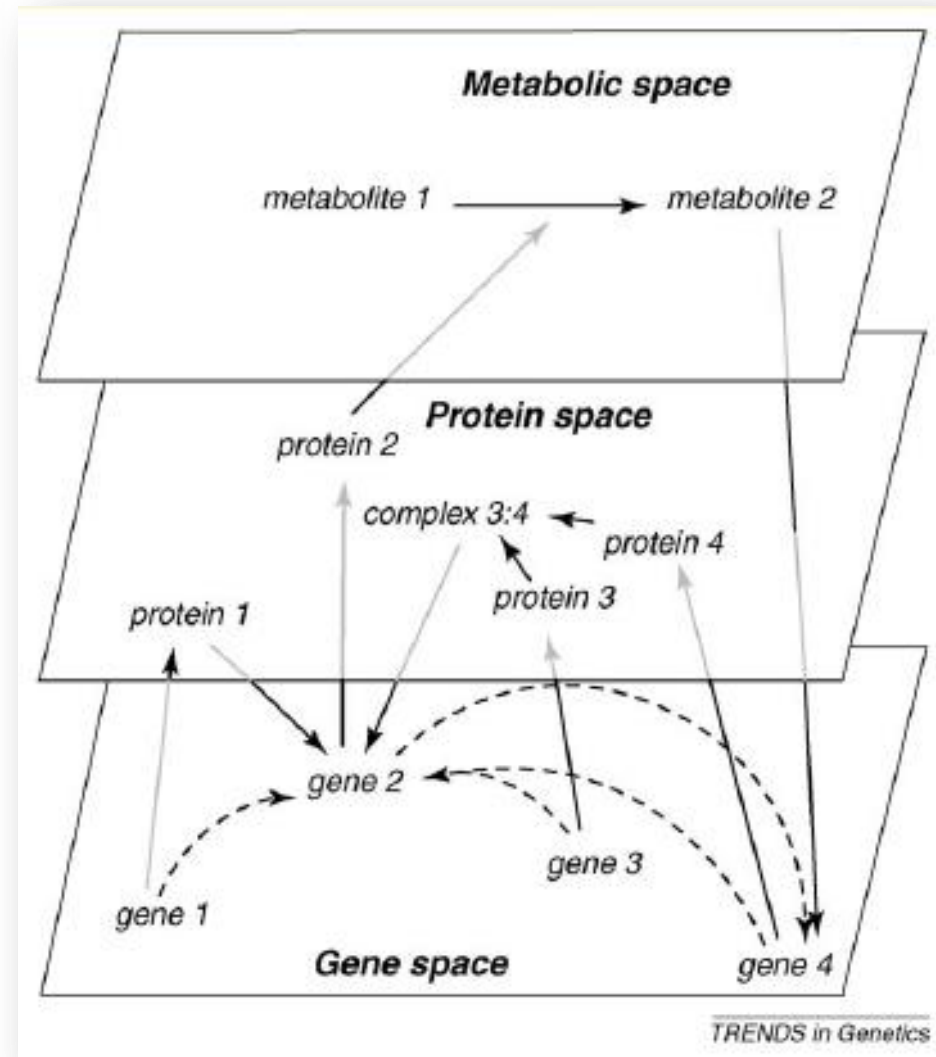
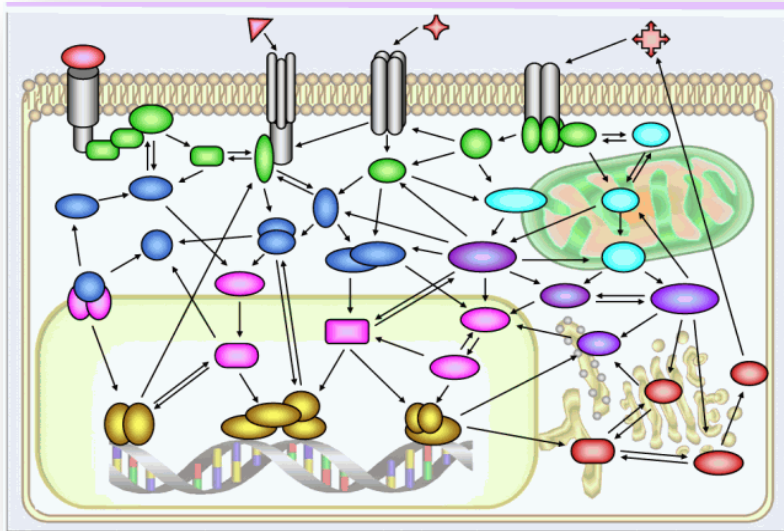
- Relaciones funcionales entre biomoléculas (e.g. redes de interacción genética, redes de señalización, vías metabólicas)

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

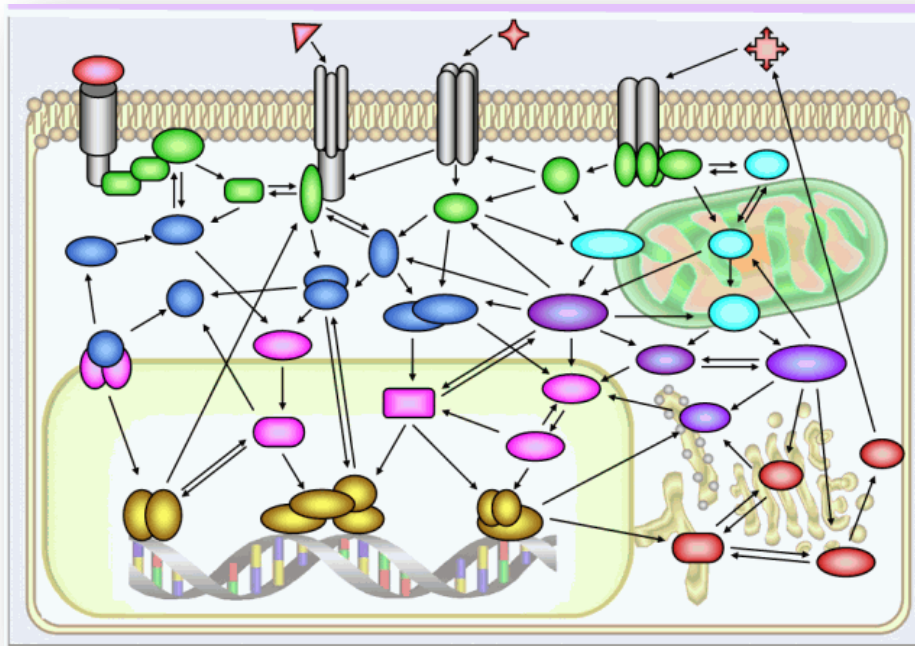
– Patrones de expresión génica

- 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

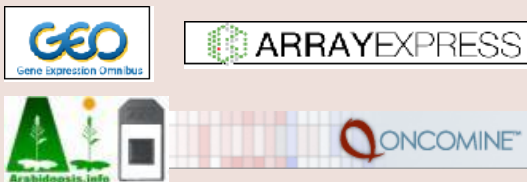
## Protein Interactions



## Prot/DNA

Chip-Chip db  
Chip-Seq db

## Gene Expression



## Ontologies/Standarizations

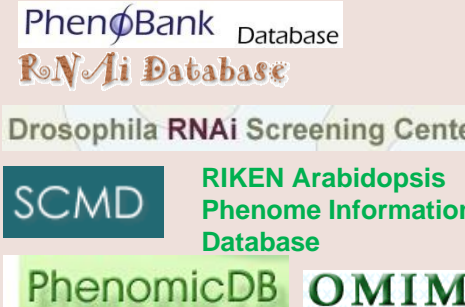
PATO -Human Phenotype Ontology  
SNOMED – UMLS - MeSH  
Exp Factor Ontology  
Disease Ontology



## Metabolic/Signalling Pathways

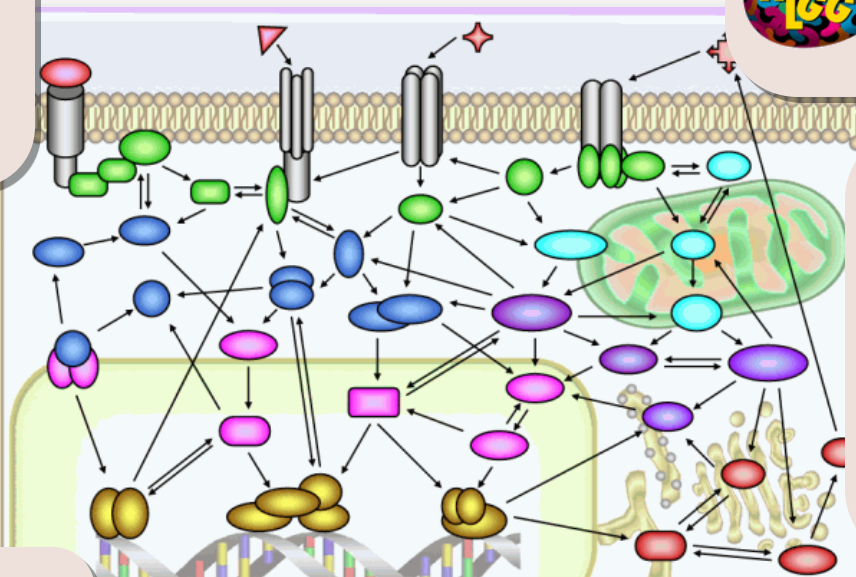


## Phenomics



## Others DB

PharmaGKB

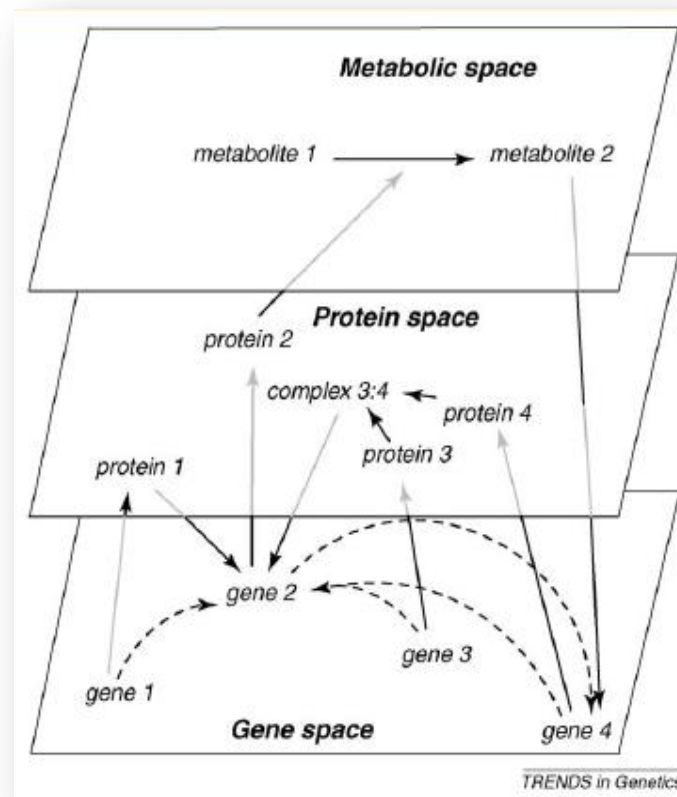


# Redes de Interés Biológico

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



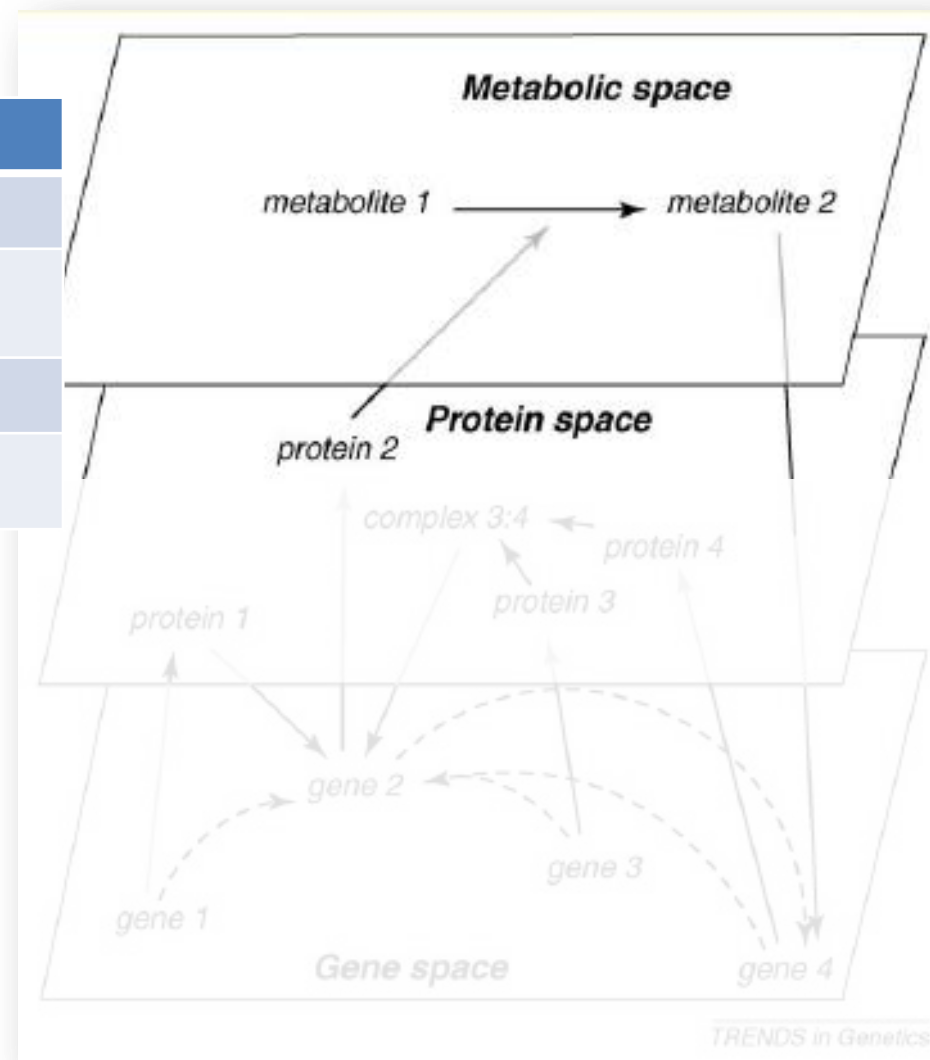


# Redes metabólicas

## Redes metabólicas

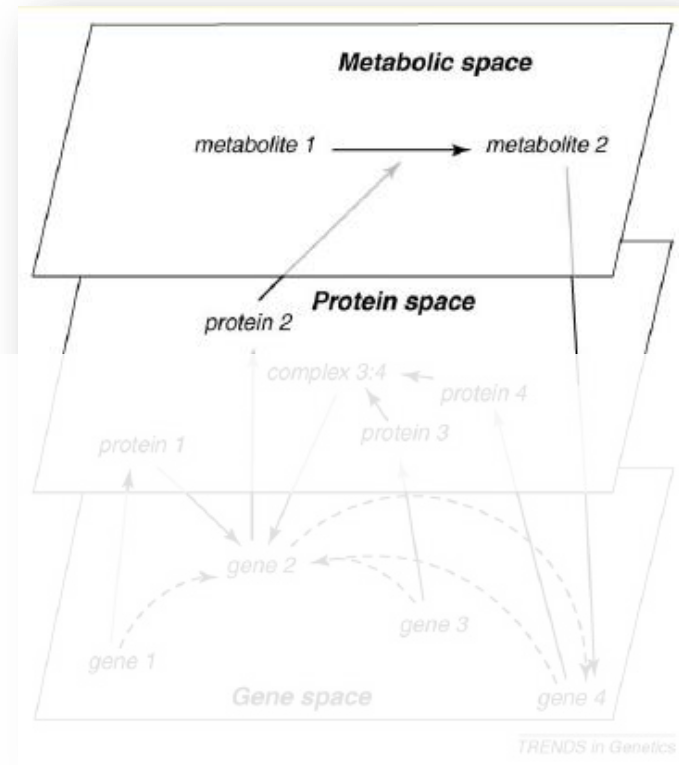
Redes "soporte"

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



# Redes metabólicas

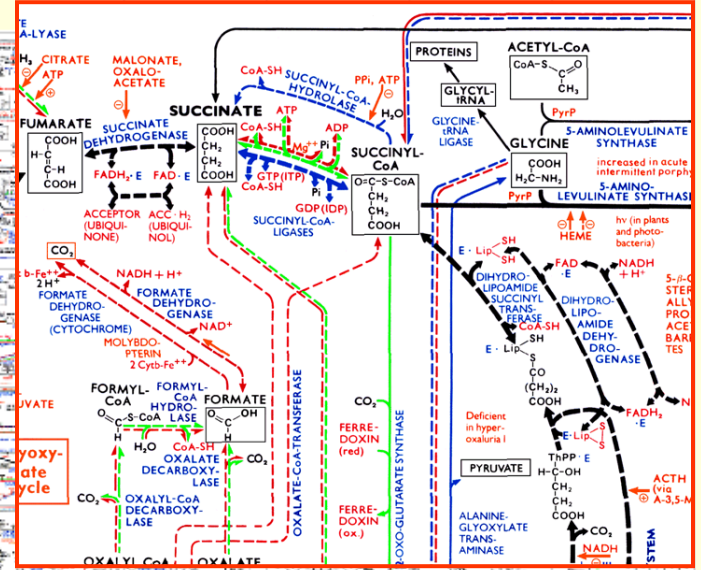
- Metabolismo: *metabole* (cambio)+ *ismo* (cualidad) : cualidad de poder cambiar la naturaleza química de ciertas sustancias. *anabolismo*: ruptura de sustancias, *catabolismo*: ensamblado de sustancias
- Reacciones químicas organizadas en **vías metabólicas** donde transformaciones secuencialmente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



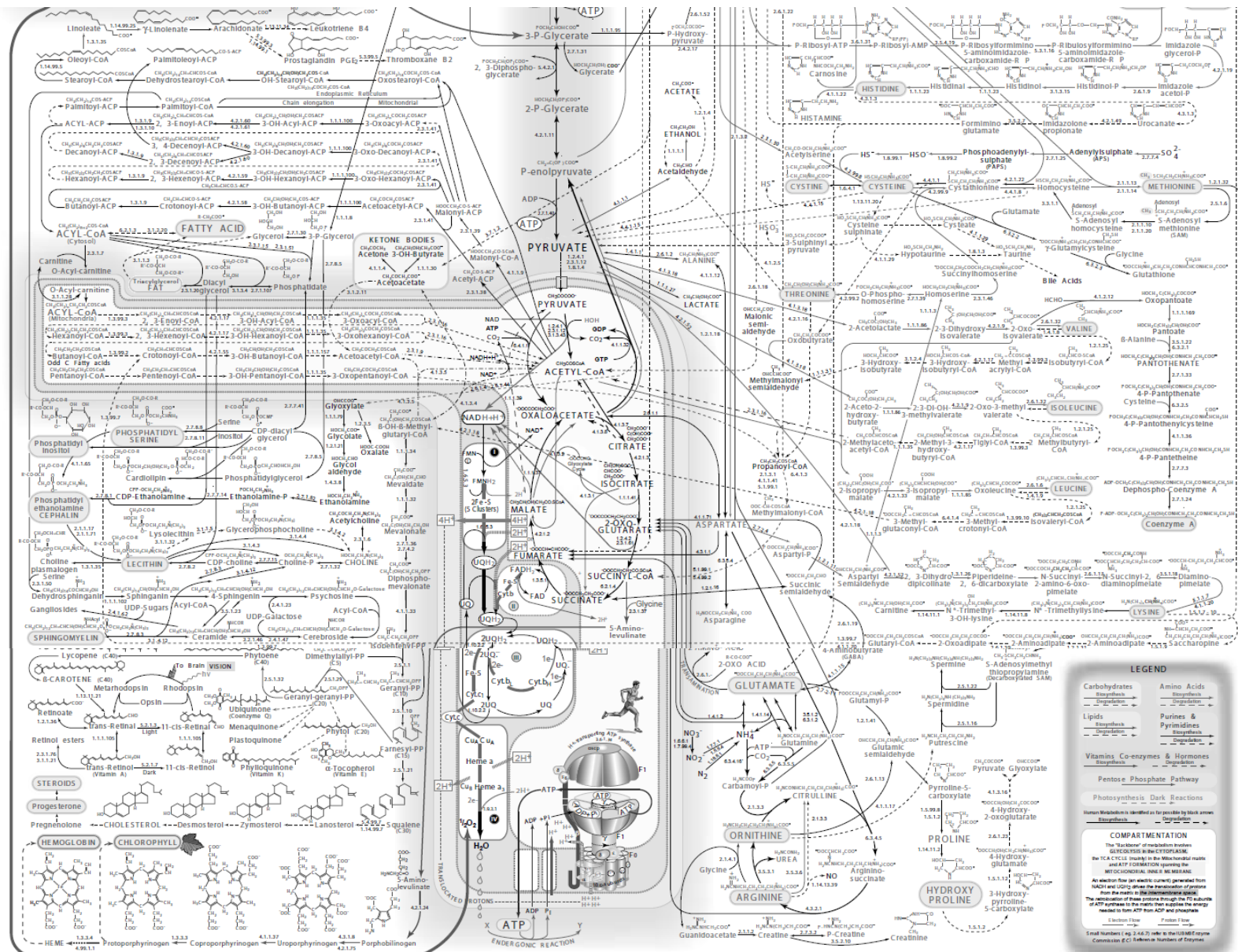
# Cartografía de Redes metabólicas

## Biochemical Pathways

14 CABALLITO - VILLA CRESPO - ALMAGRO







**LEGEND**

Carbohydrates  
Lipids  
Amino Acids  
Purines & Pyrimidines  
Biomolecules  
Vitamins Co-enzymes & Hormones  
Biomolecules  
Pentose Phosphate Pathway  
Photosynthesis Dark Reactions  
Human Metabolism is identified as possible by black arrows  
Biosynthesis

**COMPARTMENTATION**

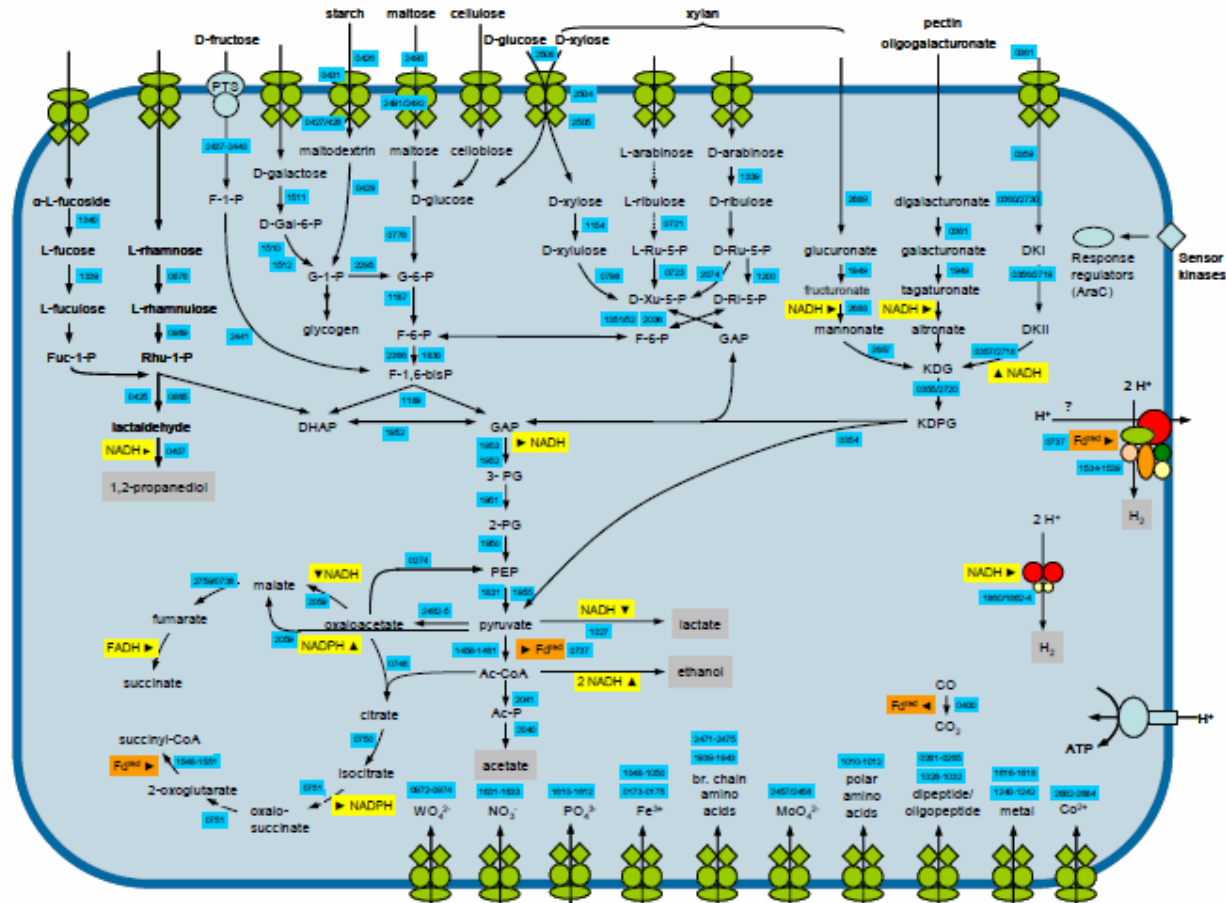
The "location" of metabolism involves GLYCOGENOLYSIS/ GLYCOGEN SYNTHESIS, the TCA CYCLE (occurring in the Mitochondrial matrix) and ATP FORMATION (occurring in the MITOCHONDRIAL INNER MEMBRANE)

An electron flow (in each correct pathway) from H<sub>2</sub>O and CO<sub>2</sub> using the reactions from the map is the biosynthesis route. The degradation of these routes from the products of biosynthesis is the catabolism route. Reactions needed to form ATP from ADP and phosphate are indicated by a red arrow.

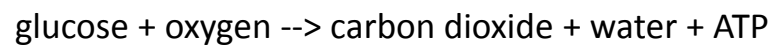
Reaction Flow: From F1 to F2

Small numbers (e.g. 2.4.2.2) refer to the EC/MB enzyme Commission (EC) Enzyme Number of Enzymes.

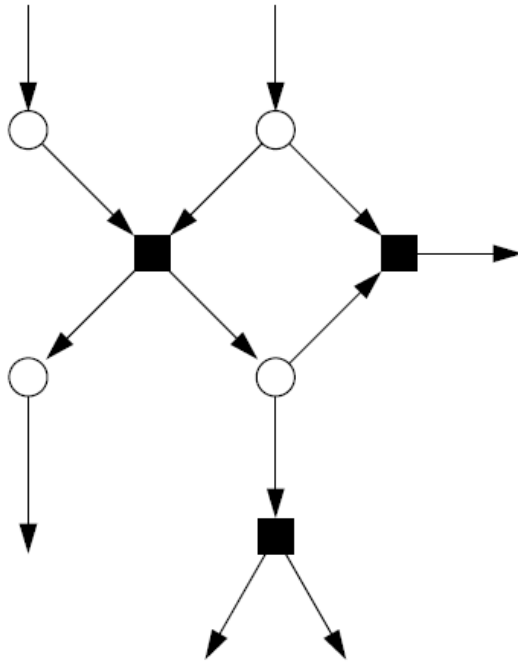
# Respiración celular



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

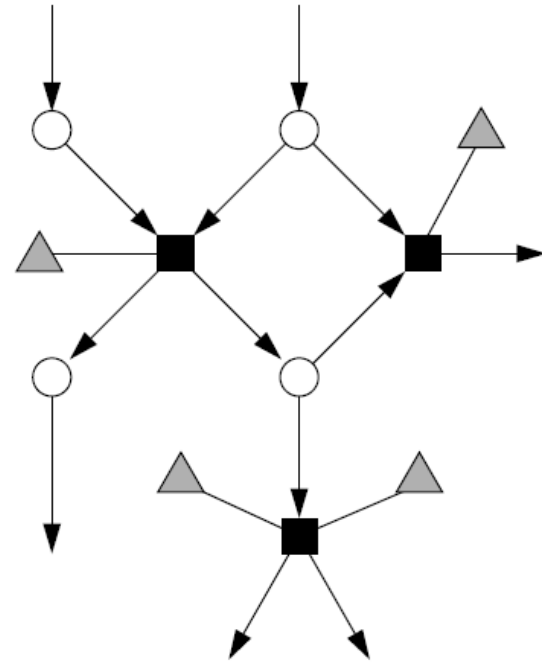


# Redes metabólicas: representación



Red bipartita dirigida

- Reaccion
- metabolito



Red tripartita mixta

- Reaccion
- Metabolito
- △ enzimas

# Redes de Interés Biológico

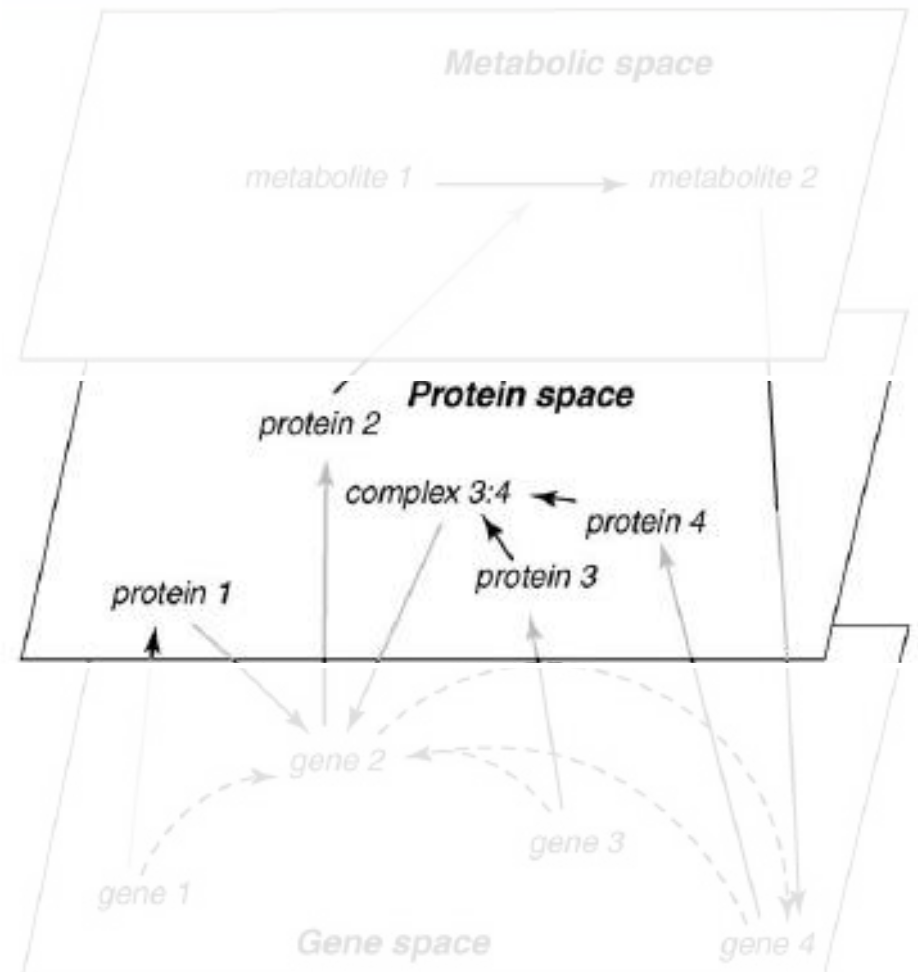
Datos, datos...y mas datos → Redes, redes...y mas redes

Redes "soporte"

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

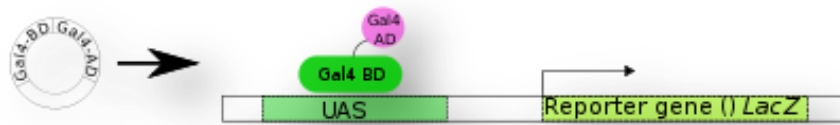
## Deteccion

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





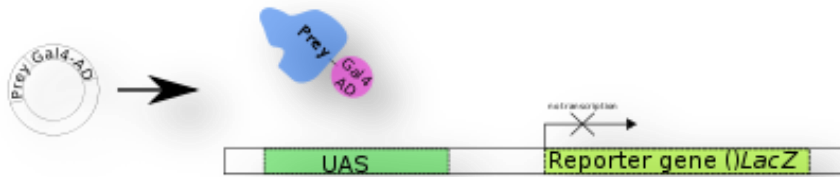
# Y2H – relevando interacciones binarias



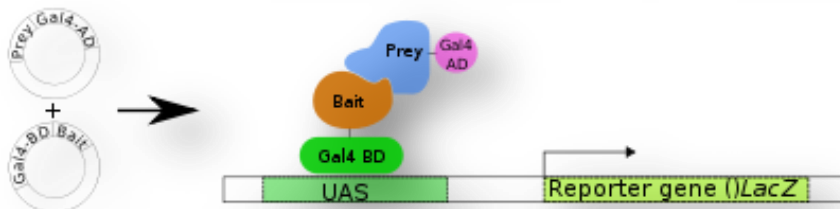
A. Regular transcription of the reporter gene



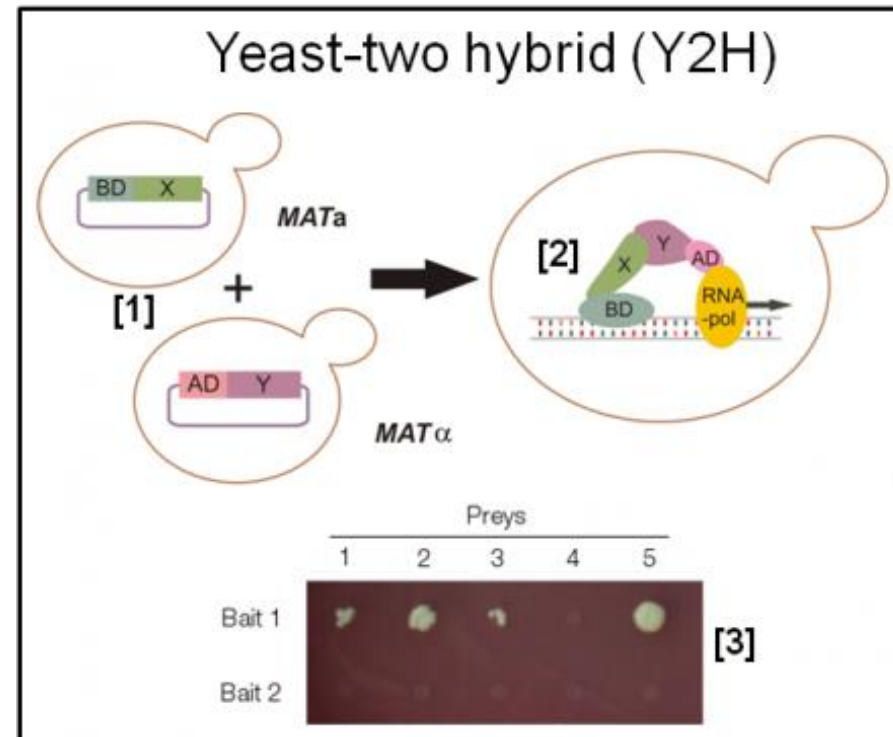
B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



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

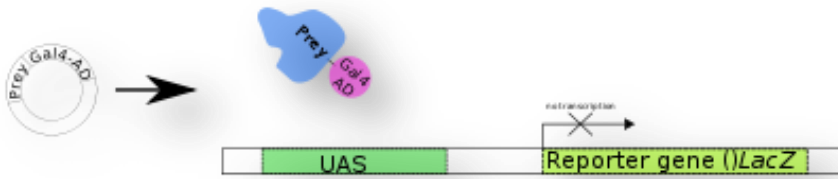
# Y2H – relevando interacciones binarias



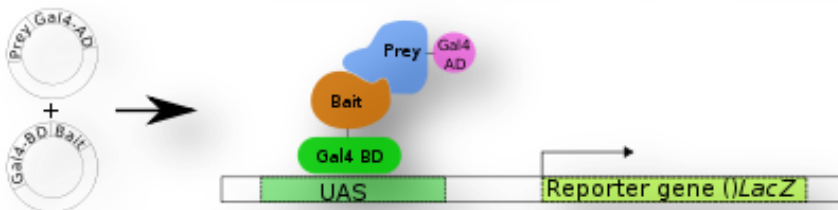
A. Regular transcription of the reporter gene



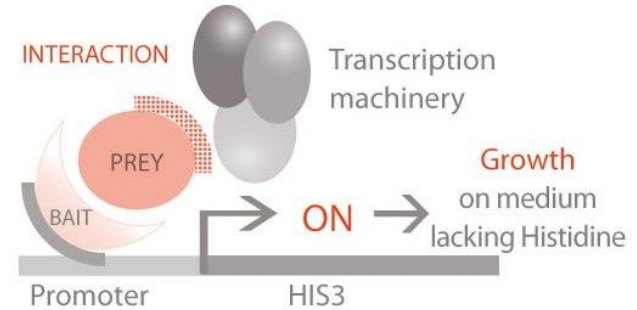
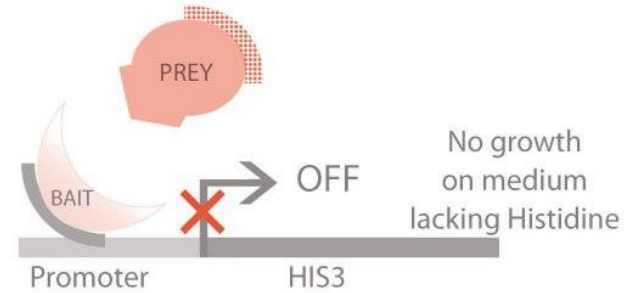
B. One fusion protein only (Gal4-BD + Bait) - no transcription



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



D. Two fusion proteins with interacting Bait and Prey

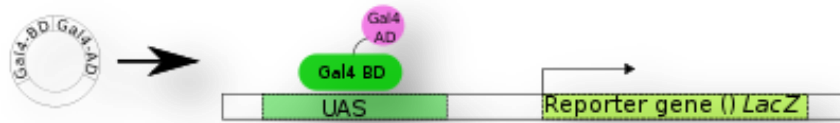


Fenotipo

Crecimiento selectivo

Cambio de color en ensayo colorimetrico

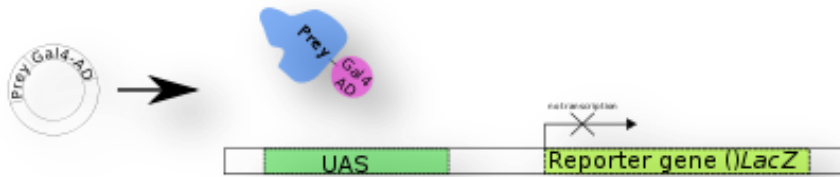
# Y2H



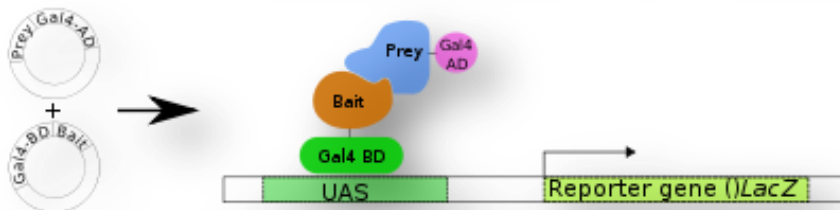
A. Regular transcription of the reporter gene



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

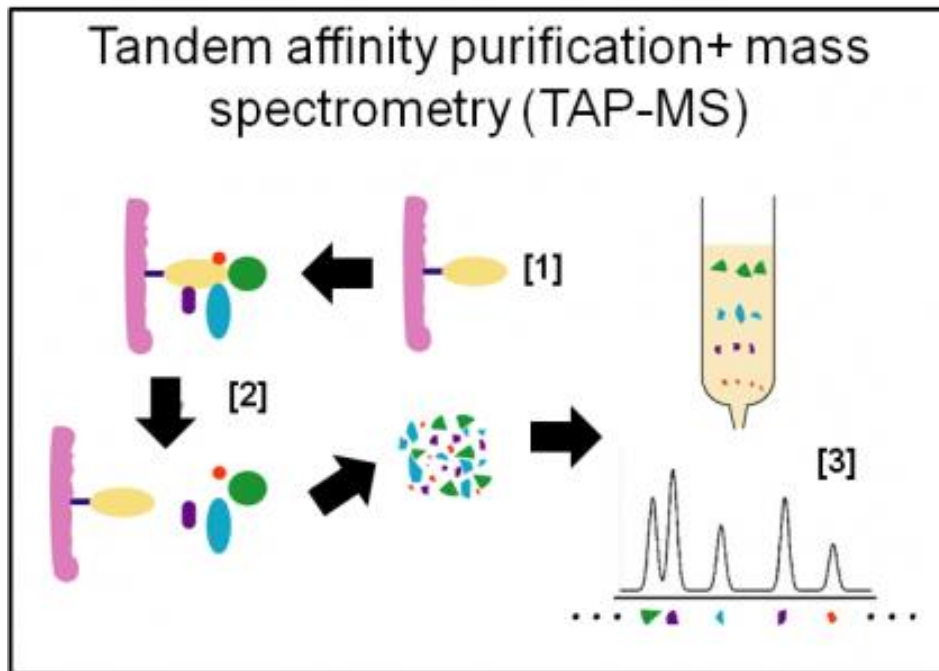
## Pros Y2H

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

## Consideraciones Y2H

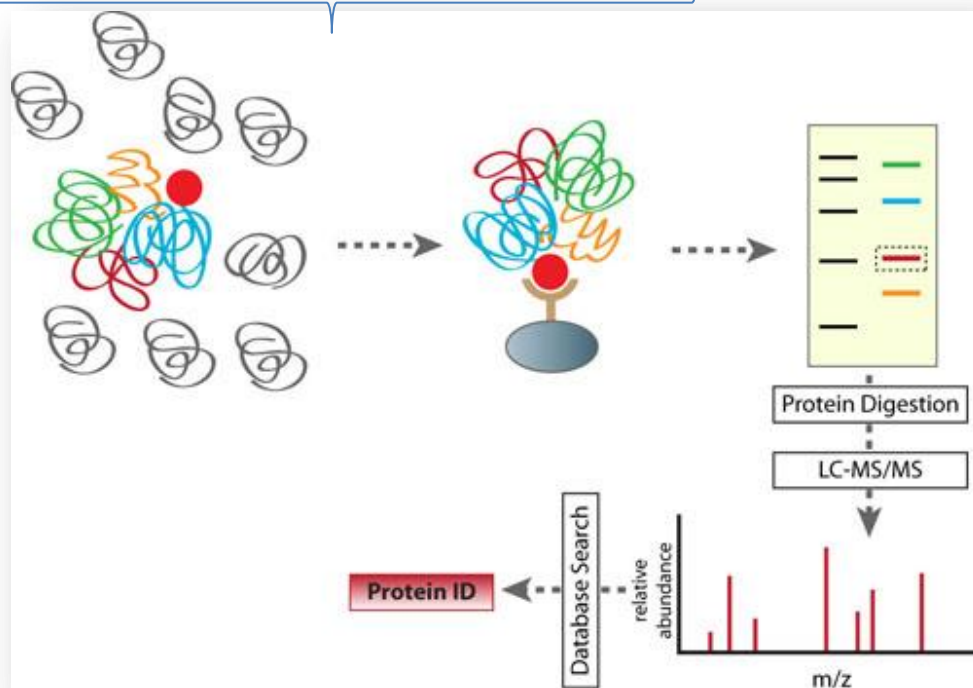
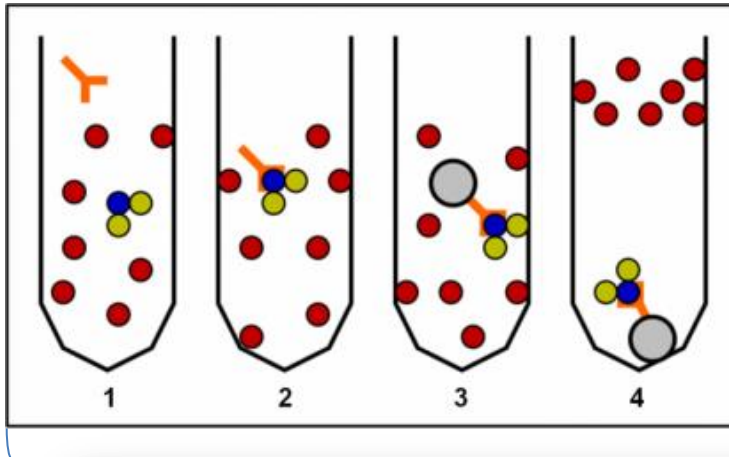
- Test en organismo vivo, pero no necesariamente el de interés bajo las condiciones fisiológicas de interés
- Detecta interacciones **binarias**
- Interacción ocurre dentro del núcleo de la célula de levadura:
  - Falsos Positivos: interacciones que no tienen lugar en realidad por falta de correlación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



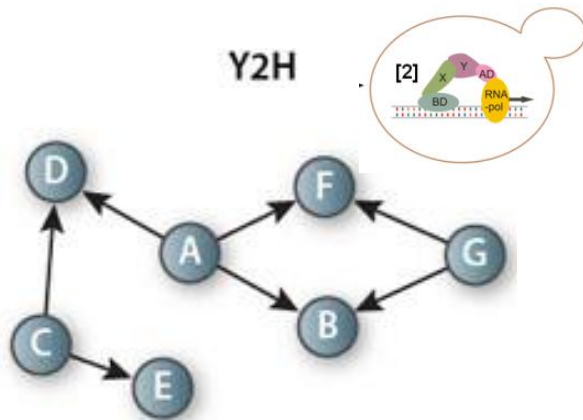
## Pros TAP-MS

- 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

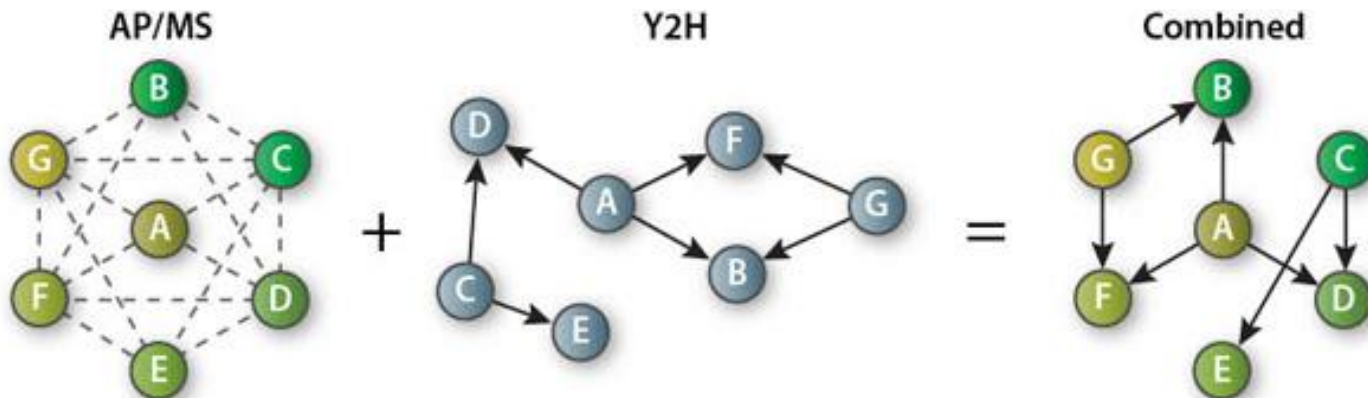
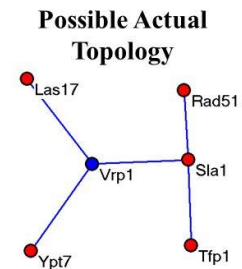
## Contras TAP-MS

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

# Del experimento a la red

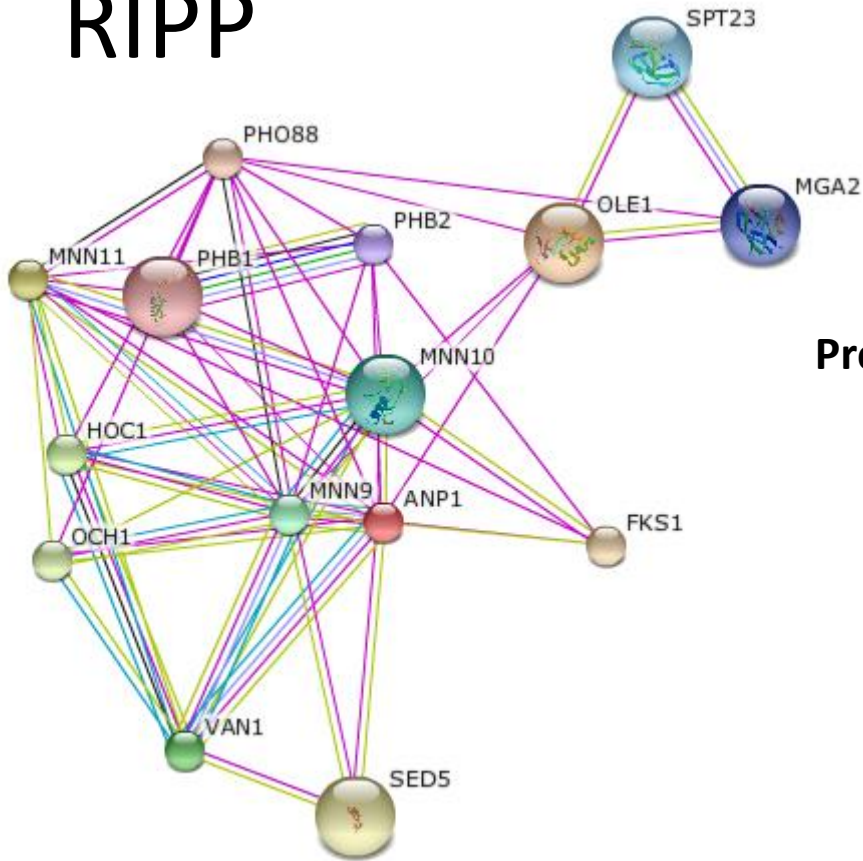


## Spoke and matrix models of PPI





# 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>

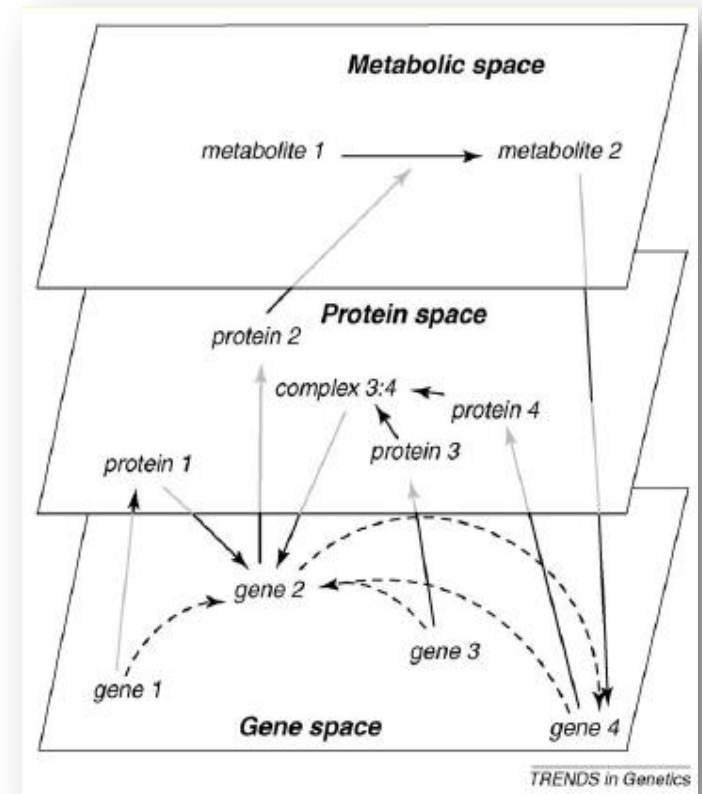


# Redes de Interés Biológico

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

Redes "soporte"

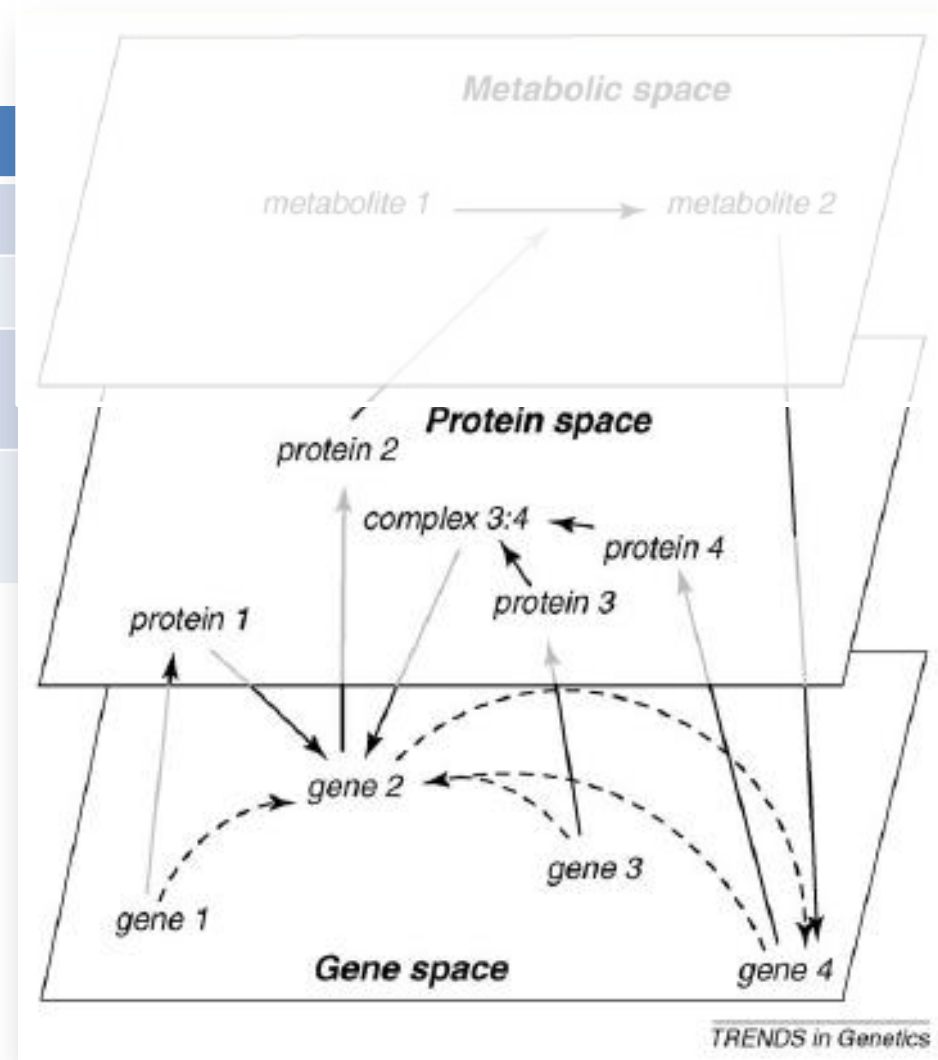
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Interacción física transitoria. (e.g. Fosforilacion kinasa/sustrato, ubiquitinacion, etc...)



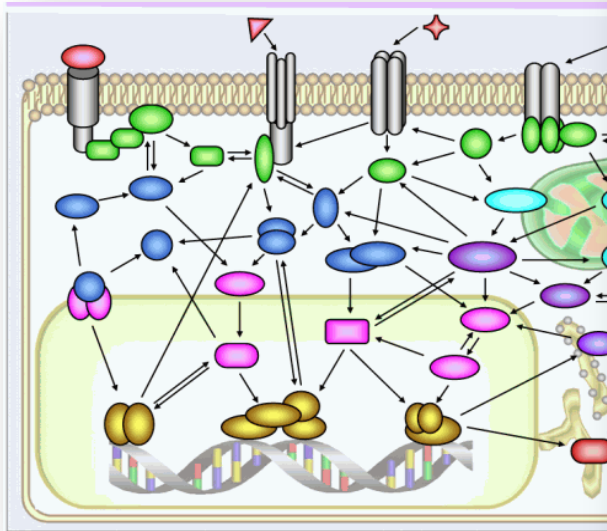
# Redes de regulación génica (RRG)

Redes "soporte"

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



# RRG: relevamiento



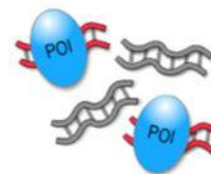
## ChIP-seq

DNA + bound protein



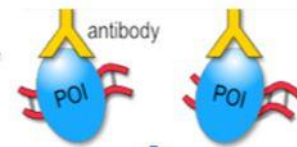
cross-link and shear

Fragment DNA

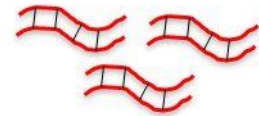


IP

Immunoprecipitate



Release DNA



Map sequence tags to genome & identify peaks

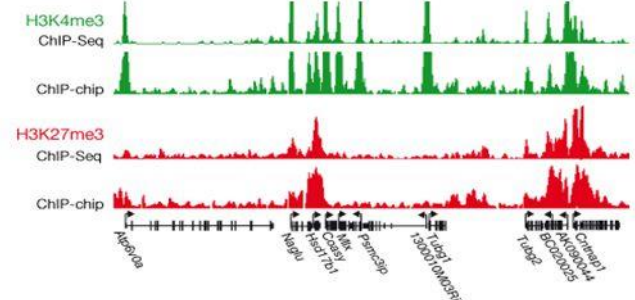
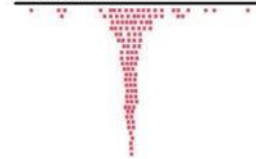
Sequence



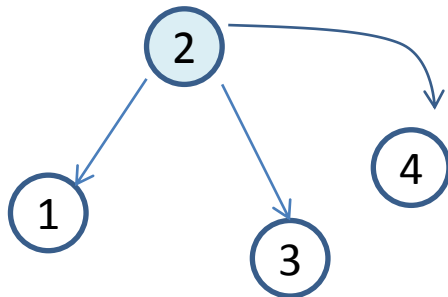
Prepare sequencing library



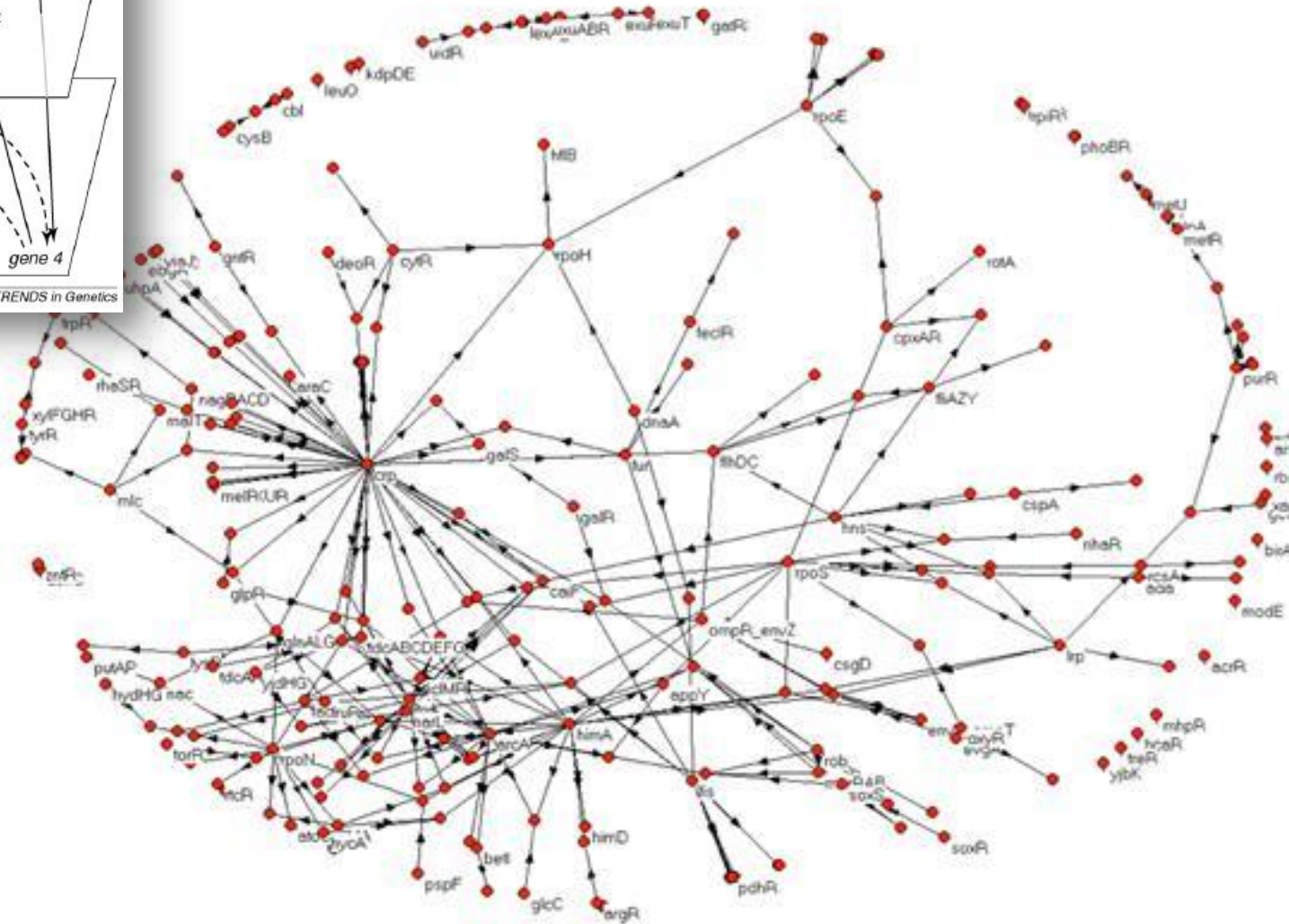
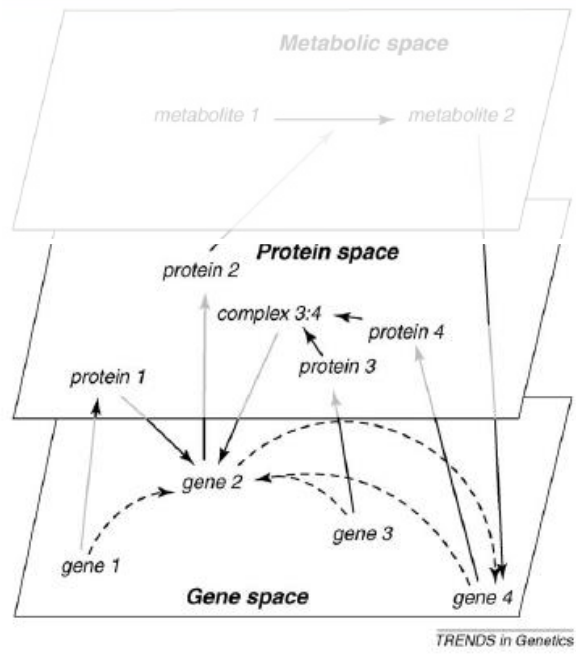
CHROMOSOMAL DNA



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

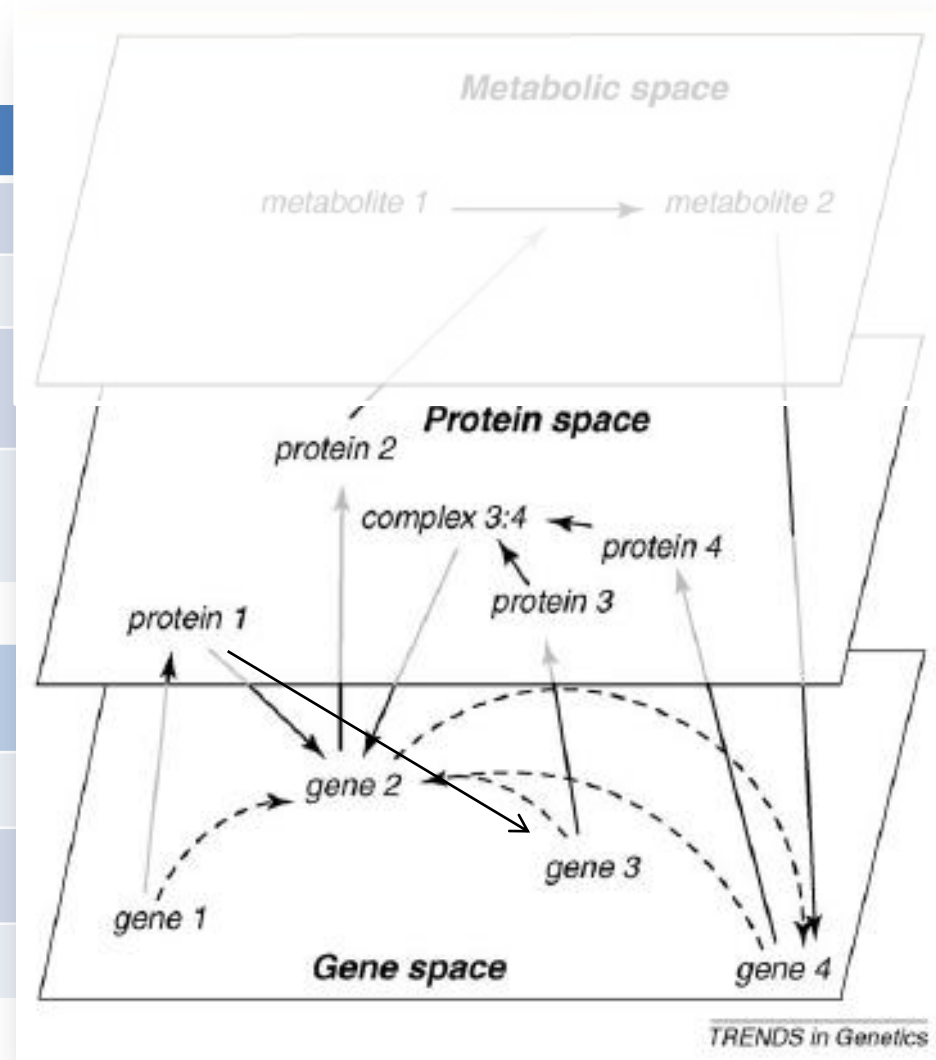
# Regulación y Expresión Génica

Redes "soporte"

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

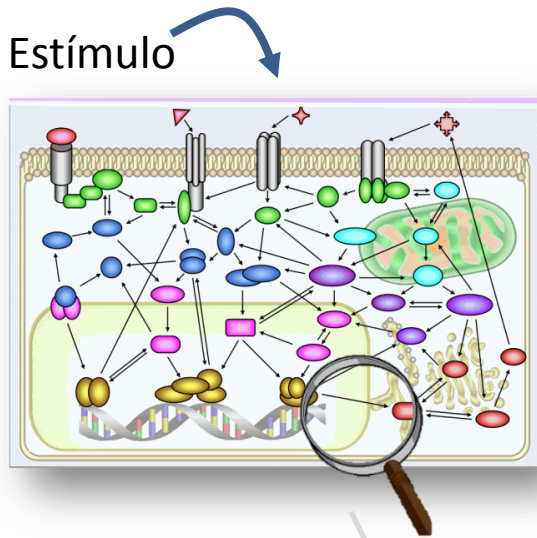
Redes "fenotípicas"

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



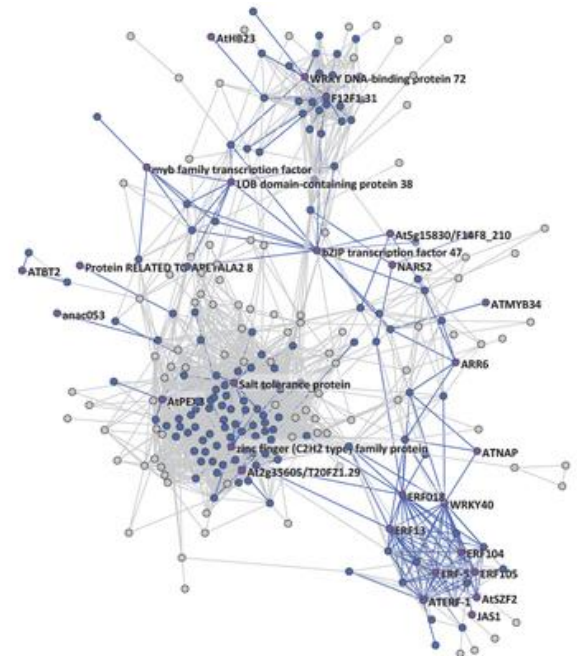
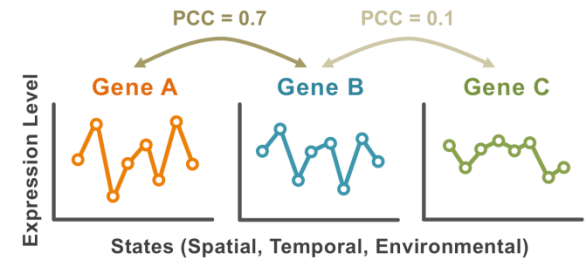
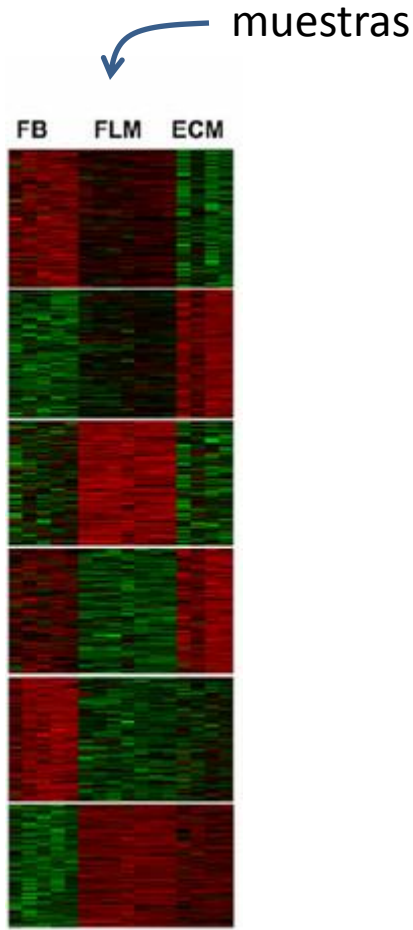


# Redes de coexpresión génica



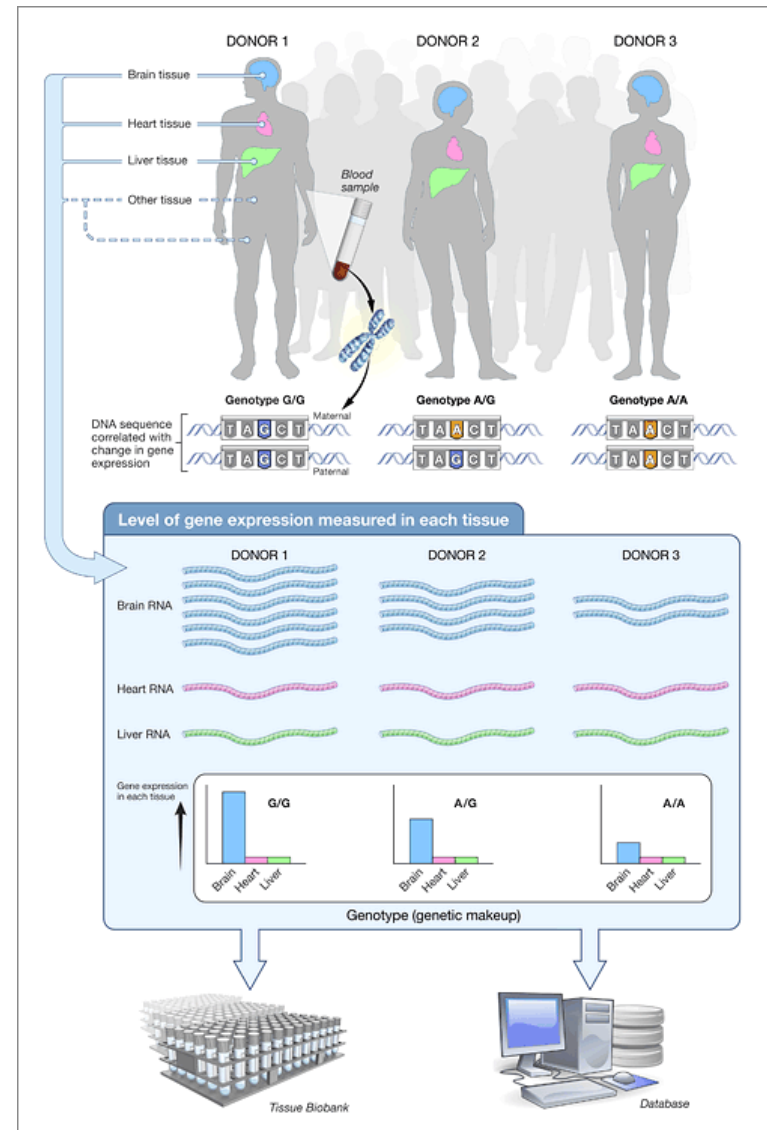
Genes funcionalmente relacionados generalmente presentan perfiles de expresión correlacionados

transcriptos



# GTeX

## Genotype-Tissue Expression Consortium



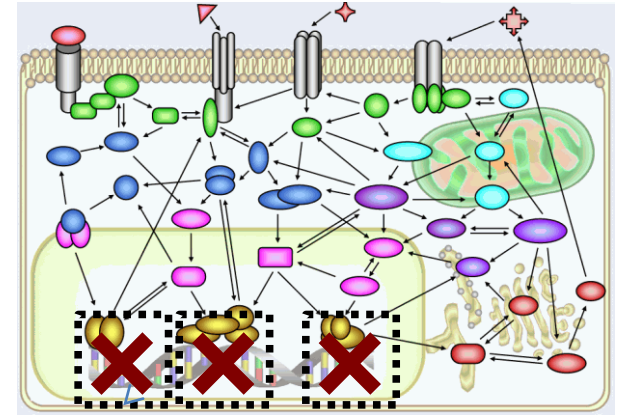


# Redes de Interés Biológico

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

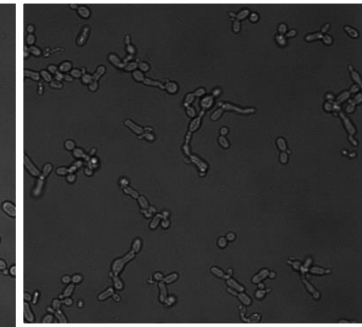
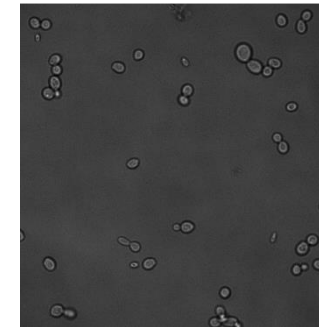
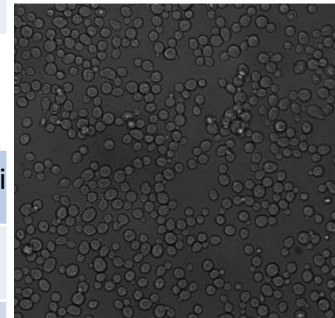
Redes "soporte"

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



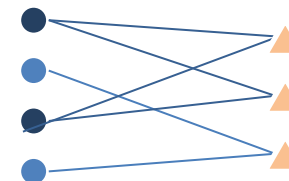
Redes "fenotípicas"

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



Gen

Fenotipo



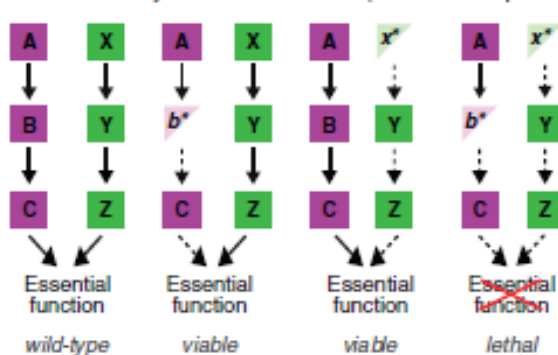
# Redes de Interés Biológico

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

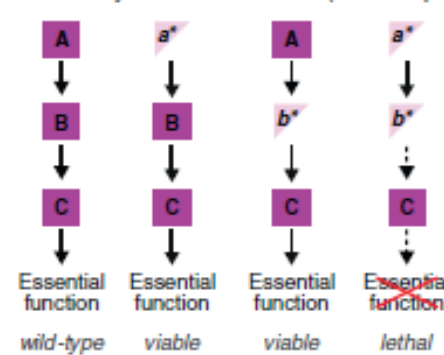
Redes "soporte"

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"

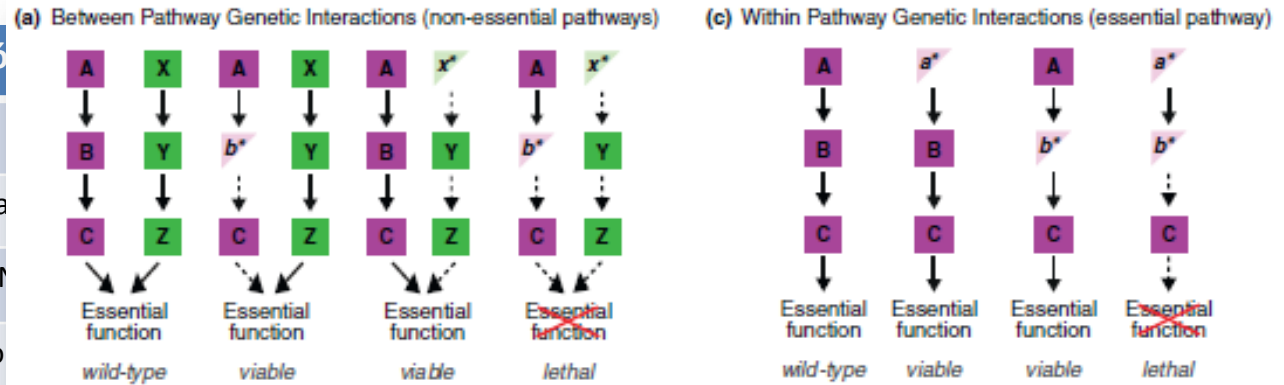
Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
<b>Interacciones Genéticas</b>	<b>Delecciones dobles - Fenotipo</b>
Redes Text Mining	Coaparicion

# Redes de Interés Biológico

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

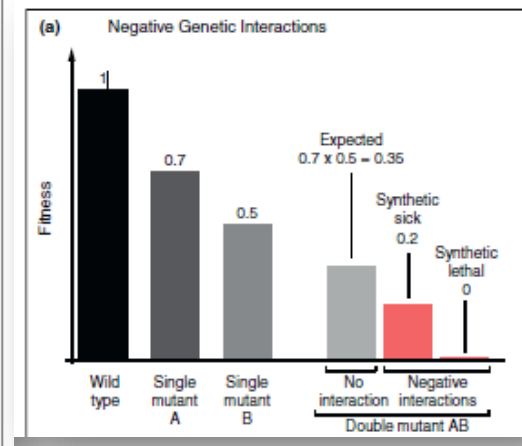
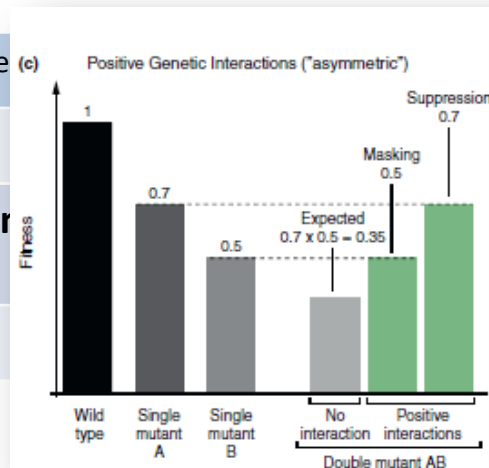
Redes "soporte"

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
<b>Interacciones Genéticas</b>	<b>Delecciones dobles - Fen</b>
Redes Text Mining	Coaparicion



# Redes de Interés

Redes "soporte"

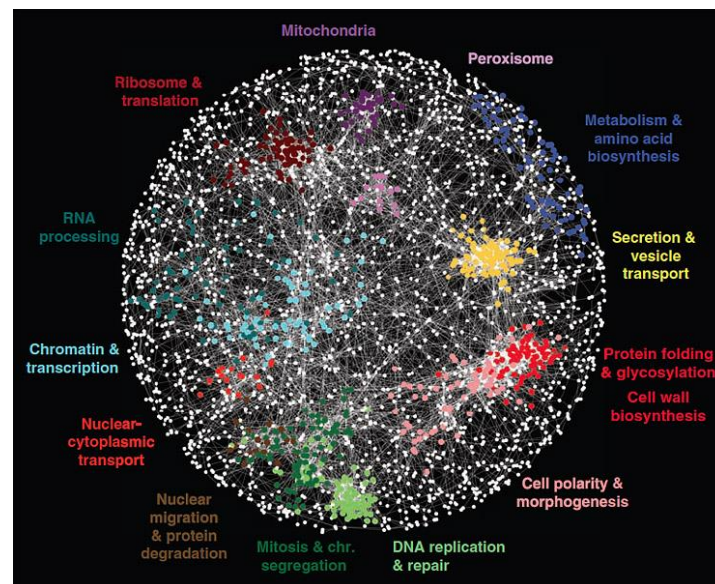
Tipo de Red	Interacción
Protein Protein	Interacción física
Metabolic	Metabolic and transport reactions
Red Regulacion Genica	Protein / DNA interactions
Modificaciones Postraduccionales	Fosforilacion kinasa/sustrato
Text Mining	Coaparicion

Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de expresion
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
<b>Interacciones Genéticas</b>	<b>Delecciones dobles - Fenotipo</b>
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
<b>Text Mining</b>	<b>Coaparicion</b>

Redes "fenotípicas"

Coexpresión Genica	Correlacion en patron de
Genéticas	Delecion Unica - Fenotipo
Interacciones Genéticas	Delecciones dobles - Fenotipo
<b>Redes Text Mining</b>	<b>Ejemplo: Similitud sintomatica de enfermedades</b>

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 type 1 transmembrane proteins like amyloid precursor protein, Notch, and p75. It mentions that presenilin mutations and detergents affect the abundance and composition of these complexes, and that the data suggest 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 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 de Interés Biológico

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

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

<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 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-Ulms G, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser PE. The abstract text is partially visible, discussing 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. The paper is from J Biol Chem, 2004 Jul 23;279(30):31329-36. Epub 2004 Apr 30.