



Genómica Funcional

El interactoma de proteínas

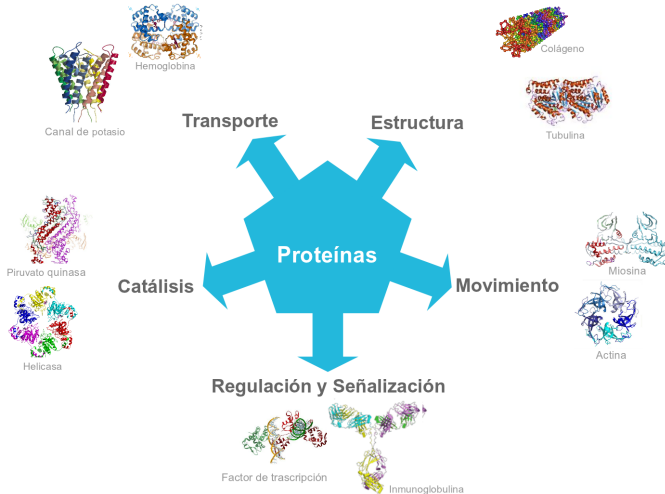
Luz Garcia Alonso

Centro de Investigación Príncipe Felipe

Valencia, septiembre 2011

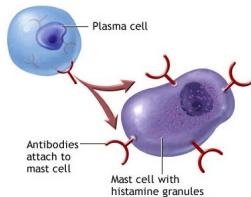
- 1 Interacciones Proteína-Proteína
- 2 El Interactoma y sus propiedades
- 3 Aplicaciones del Interactoma en Genómica Funcional

- 1 Interacciones Proteína-Proteína
 - Importancia
 - Definición
 - Métodos de detección
- 2 El Interactoma y sus propiedades
- 3 Aplicaciones del Interactoma en Genómica Funcional



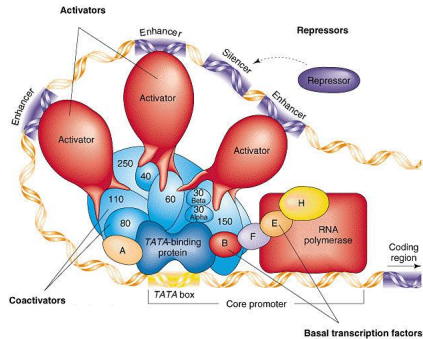
La mayoría de las proteínas trabajan “en grupo”

Interacción antígeno-anticuerpo



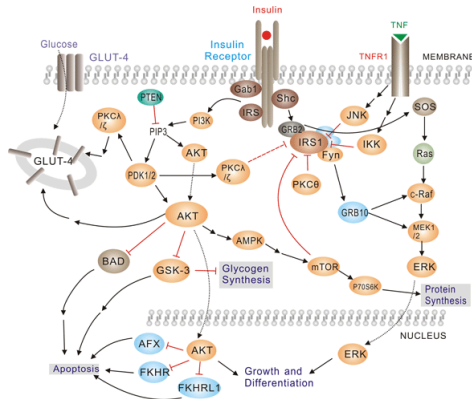
La mayoría de las proteínas trabajan “en grupo”

Inicio de la transcripción

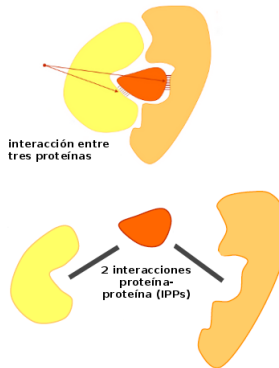


La mayoría de las proteínas trabajan “en grupo”

Señalización mediada por la insulina



Interacciones proteína-proteína: asociación específica de proteínas



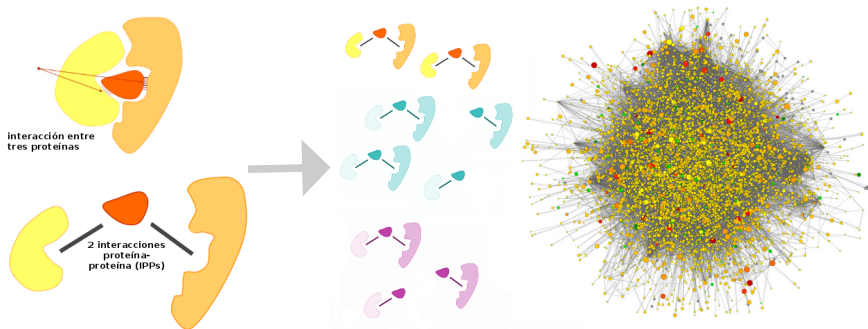
- **Ensayo de doble híbrido en levadura:** Investiga la interacción entre proteínas de fusión artificiales en el interior del núcleo de una levadura. Este método puede identificar moléculas que se unen a una proteína dada de forma inequívoca. No obstante, este método tiene una considerable tasa de falsos-positivos, lo que hace necesario verificar las interacciones.
- **Tandem affinity purification (TAP):** La proteína de interés se aísla con un anticuerpo específico. Detecta interacciones en el ambiente celular real. Esto supone una gran ventaja comparado con el ensayo de doble híbrido. Una desventaja importante es que no puede detectar interacciones proteína-proteína transitorias.
- **Arrays de proteínas.** Los arrays de proteínas no están tan desarrollados como los de DNA debido a que es difícil, dada la diversidad de proteínas, mantener las propiedades fisicoquímicas de las mismas.

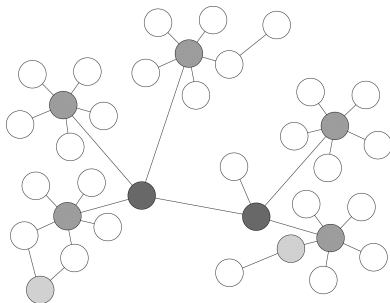
Cada uno de los enfoques tiene sus propios pros y contras

- 1 Interacciones Proteína-Proteína
- 2 **El Interactoma y sus propiedades**
 - El Interactoma
 - Propiedades
- 3 Aplicaciones del Interactoma en Genómica Funcional

- El **genoma** nos indica las posibles proteínas que puede sintetizar un organismo en particular.
- El **transcriptoma** (tanto transcritos codificantes de proteínas como transcritos reguladores) nos indica que genes son expresados en un momento concreto bajo condiciones establecidas.
- El **proteoma** determina las proteínas que son sintetizadas en un momento concreto bajo condiciones establecidas.
- El **interactoma** como interactúan las proteínas para otorgar funcionalidad y sincronización de los múltiples procesos de la célula estudiada.

Interactoma: identificación sistemática de interacciones de proteínas dentro de un organismo

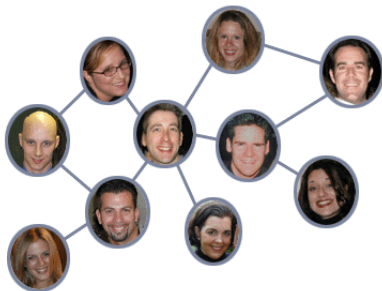




El interactoma se puede definir como una recopilación de las relaciones de parejas que, tomadas en conjunto, representan un **grafo** donde los nodos son las proteínas y los ejes son las interacciones.

“Show me your friends, and I’ll know who you are”

Laura Bonetta, Nature 2011



facebook

StumbleUpon It!

LinkedIn

plaxo

YAHOO! 360°
BETA

twitter

Windows Live Spaces

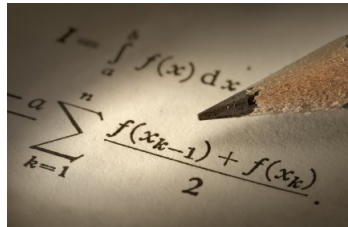
utterli
CREATE. CONNECT. SHARE. ANYWHERE.remember
the milk

YouTube

reddit

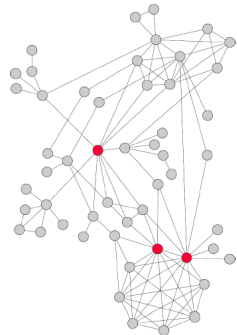
Aparte de los elementos del interactoma (nodos y ejes), la topología es también de vital importancia cuando se trata de entender su papel en un proceso celular. La **teoría de grafos** ha establecido la base para el análisis del interactoma de proteínas.

- **Grado de Conexión** $k(\nu)$
- **Centralidad** $B(\nu)$
- **Coefficiente de Agrupamiento** $C(\nu)$



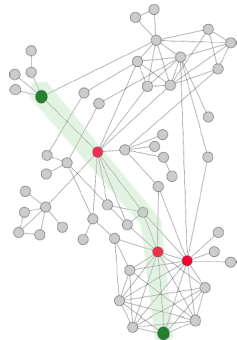
Aparte de los elementos del interactoma (nodos y ejes), la topología es también de vital importancia cuando se trata de entender su papel en un proceso celular. La **teoría de grafos** ha establecido la base para el análisis del interactoma de proteínas.

- **Grado de Conexión $k(\nu)$**



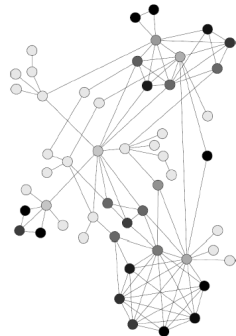
Aparte de los elementos del interactoma (nodos y ejes), la topología es también de vital importancia cuando se trata de entender su papel en un proceso celular. La **teoría de grafos** ha establecido la base para el análisis del interactoma de proteínas.

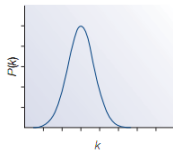
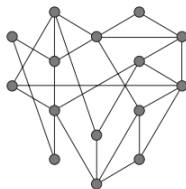
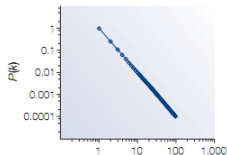
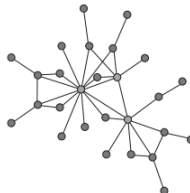
- **Grado de Conexión** $k(\nu)$
- **Centralidad** $B(\nu)$



Aparte de los elementos del interactoma (nodos y ejes), la topología es también de vital importancia cuando se trata de entender su papel en un proceso celular. La **teoría de grafos** ha establecido la base para el análisis del interactoma de proteínas.

- Grado de Conexión $k(\nu)$
- Centralidad $B(\nu)$
- Coeficiente de Agrupamiento $C(\nu)$



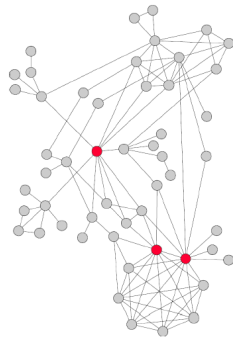
A Random network**B** Scale-free network

Reproducido y modificado de Barabasi et al. (2004)

Los genes causantes de enfermedades no se distribuyen de manera aleatoria

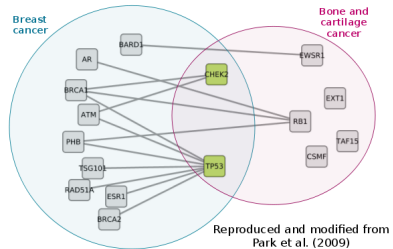
Los genes causantes de enfermedades no se distribuyen de manera aleatoria

- 1 Genes con alteraciones somáticas frente genes con alteraciones en la línea germinal



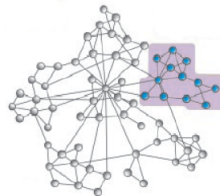
Los genes causantes de enfermedades no se distribuyen de manera aleatoria

- 1 Genes con alteraciones somáticas frente genes con alteraciones en la línea germinal
- 2 Los vecinos de una proteína causante de enfermedad tienden a causar un fenotipo relacionado



Los genes causantes de enfermedades no se distribuyen de manera aleatoria

- 1 Genes con alteraciones somáticas frente genes con alteraciones en la línea germinal
- 2 Los vecinos de una proteína causante de enfermedad tienden a causar un fenotipo relacionado
- 3 Las proteínas relacionadas con el mismo fenotipo tienden a estar interconectadas y agrupadas: **módulo fenotípico**



- 1 Interacciones Proteína-Proteína
- 2 El Interactoma y sus propiedades
- 3 Aplicaciones del Interactoma en Genómica Funcional
 - Aplicaciones
 - Caso real: análisis de expresión diferencial en cáncer de mama
 - SNOW: subredes de interacciones activadas en cáncer de mama

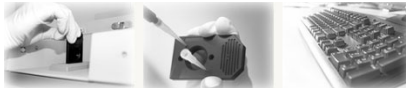
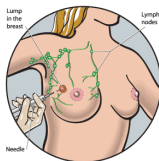


Aplicaciones:

- 1 Estudio de las propiedades de los genes causantes de enfermedades
- 2 Identificación de nuevos genes de enfermedad
- 3 Identificación de subredes de proteínas relacionadas con las enfermedades
- 4 Clasificación de las enfermedades basadas en las subredes afectadas

Motivación: Comparar tejido sano y tejido tumoral en cáncer de mama

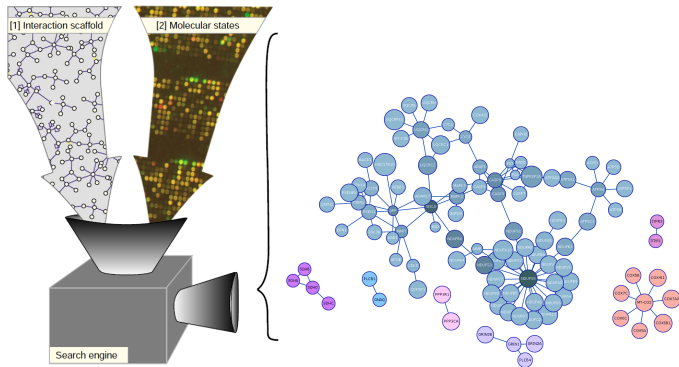
- 1 Obtención de las muestras y extracción del RNA
- 2 Análisis de la expresión a través de microarrays
- 3 Determinación, a través de los métodos estadísticos, de los genes con una expresión diferencial significativa.
- 4 ¿Y con estos genes qué?



```

snow-example.txt
P5TL1
RASA2
SKIP
PRIP
CYBA
GALNT3
AD3
ANKA1
ID2B
NED1
TM6SF1
NDUP51
EKC3
ARF6
SERINC3
CAAM
D0057
ECH1
HEAT1P
RHOC
ZNF43
ZNF148
NPC2
KIFAP3
KIF11
ALCAM
KIF5B
TRAK1
TAF12
HNRK1
HNRK4
RAB5B
SPNS2
  
```

Idea: Integrar la información e identificar las regiones del interactoma sobreexpresadas



¿Cómo? <http://babelomics.bioinfo.cipf.es/functional.html>

The screenshot shows the BABELOMICS 4 web interface. The header features the logo "BABELOMICS 4" and the subtitle "gene expression and functional profiling analysis suite". Below the header is a navigation menu with tabs: "Upload data", "Processing", "Expression", "Genomic", "Functional analysis", and "Utilities". The "Upload data" tab is highlighted with a red dashed border. Below the menu, a status bar indicates "anonymous working on project default 2.68 Mb of 1.00 Gb (0.26%)". The main content area is titled "Functional analysis" and contains a list of analysis options:

- Single enrichment analysis
 - FatiGO
Provides significant over-representation of functional annotations by single enrichment analysis
 - Marmite
Single enrichment analysis using text-mining derived annotations
 - SNOW
PPI Network enrichment analysis. Finds subnetworks of protein-protein interactions with significant network parameters within a list of genes

