

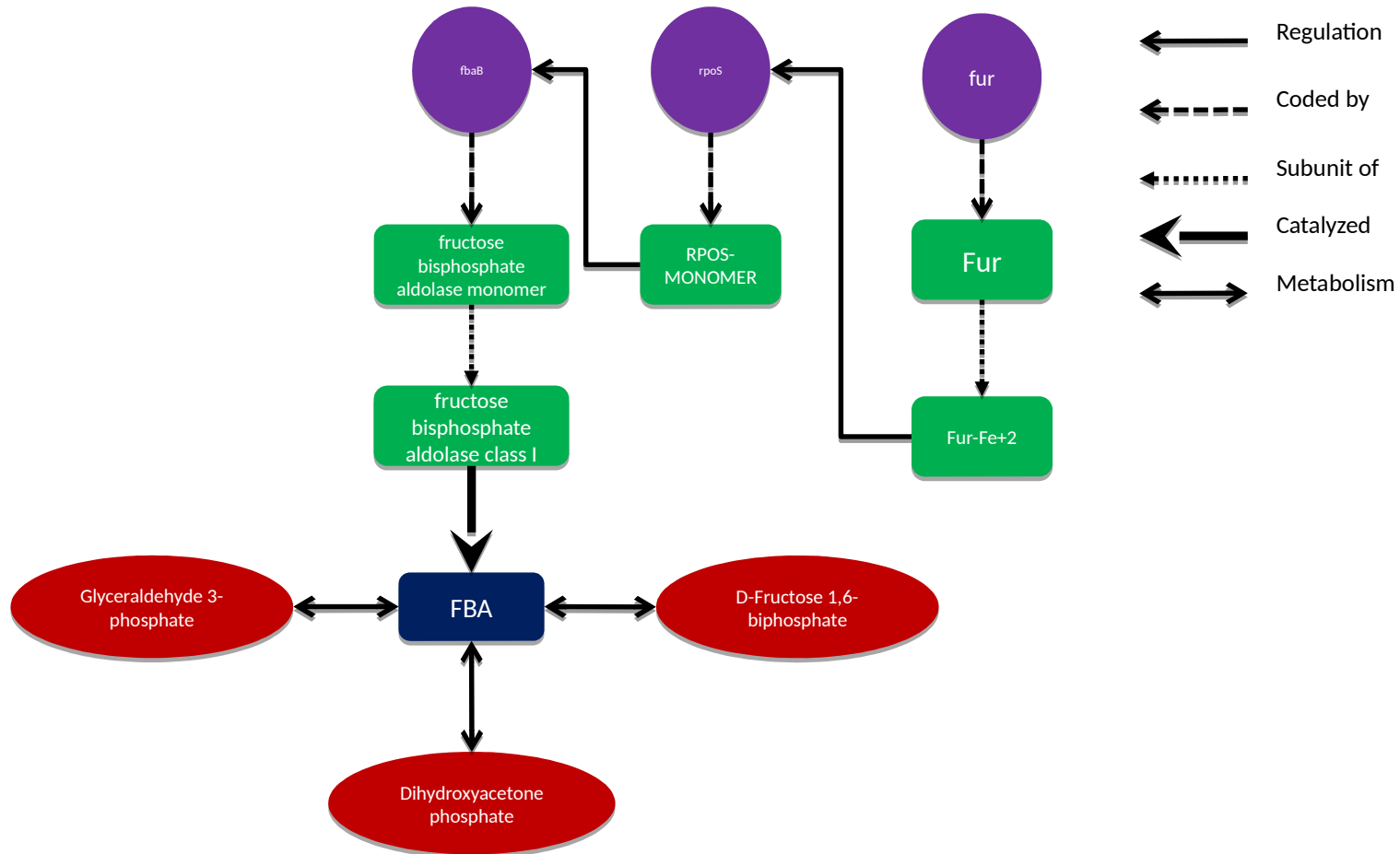
# **Redes biológicas**

Tipos de redes, construção, análise  
topológica

# Redes biológicas

- **Modelos baseados em grafos** têm sido usados em Bioinformática/ Biologia de Sistemas para representar, entre outras:
  - **Redes genéticas** (regulatórias, de expressão)
  - Redes **metabólicas** (reações e metabolitos)
  - Redes de **transdução de sinal**
- Grafos usados para representar a estrutura das redes biológicas:
  - **Nós** representam **entidades** biológicas (genes, proteínas, metabolitos, etc)
  - **Ligações** representam **relações / interacções** (e.g. FTs regulam genes, genes codificam proteínas, etc)

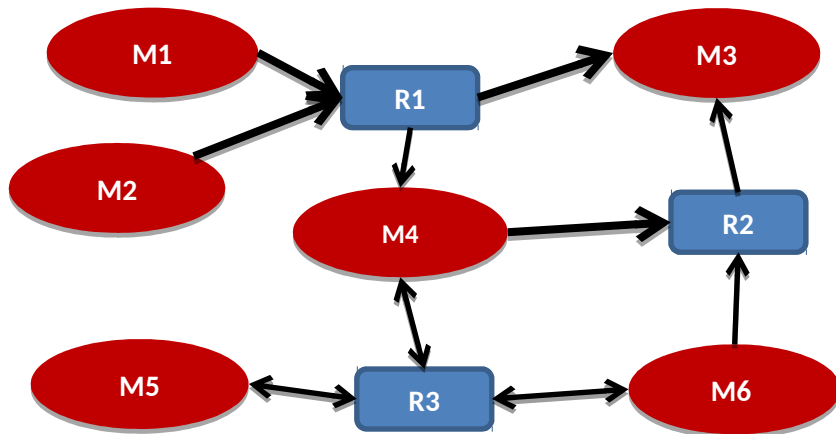
# Redes biológicas: exemplo



# Redes metabólicas

- **Redes metabólicas** representam o metabolismo, i.e. o conjunto de reações químicas e os compostos envolvidos
- Nós da rede representam reações (ou enzimas) e/ ou compostos (substratos e produtos das reações)
- Vários tipos de rede possíveis:
  - Rede de **metabolitos**, onde nós são os compostos e reações são representadas pelos arcos do grafo
  - Rede de **reações**, onde nós são reações e arcos representam ligações entre reações por metabolitos comuns
  - Rede de **metabolitos e reações**, onde nós são compostos e reações, sendo os arcos indicativos da participação dos compostos em reações como substratos ou produtos

# Redes metabólicas: exemplos



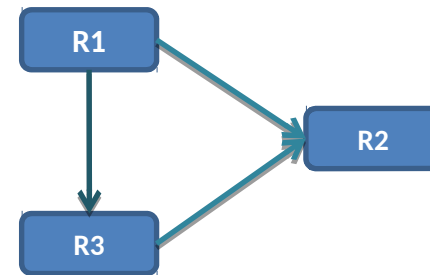
Rede de metabolitos e reações

Sistema metabólico:

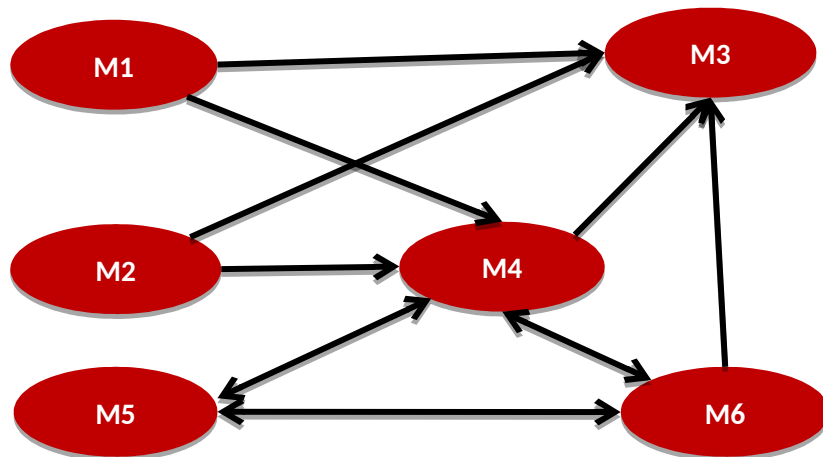
R1:  $M1 + M2 \Rightarrow M3 + M4$

R2:  $M4 + M6 \Rightarrow M3$

R3:  $M4 + M5 \rightleftharpoons M6$

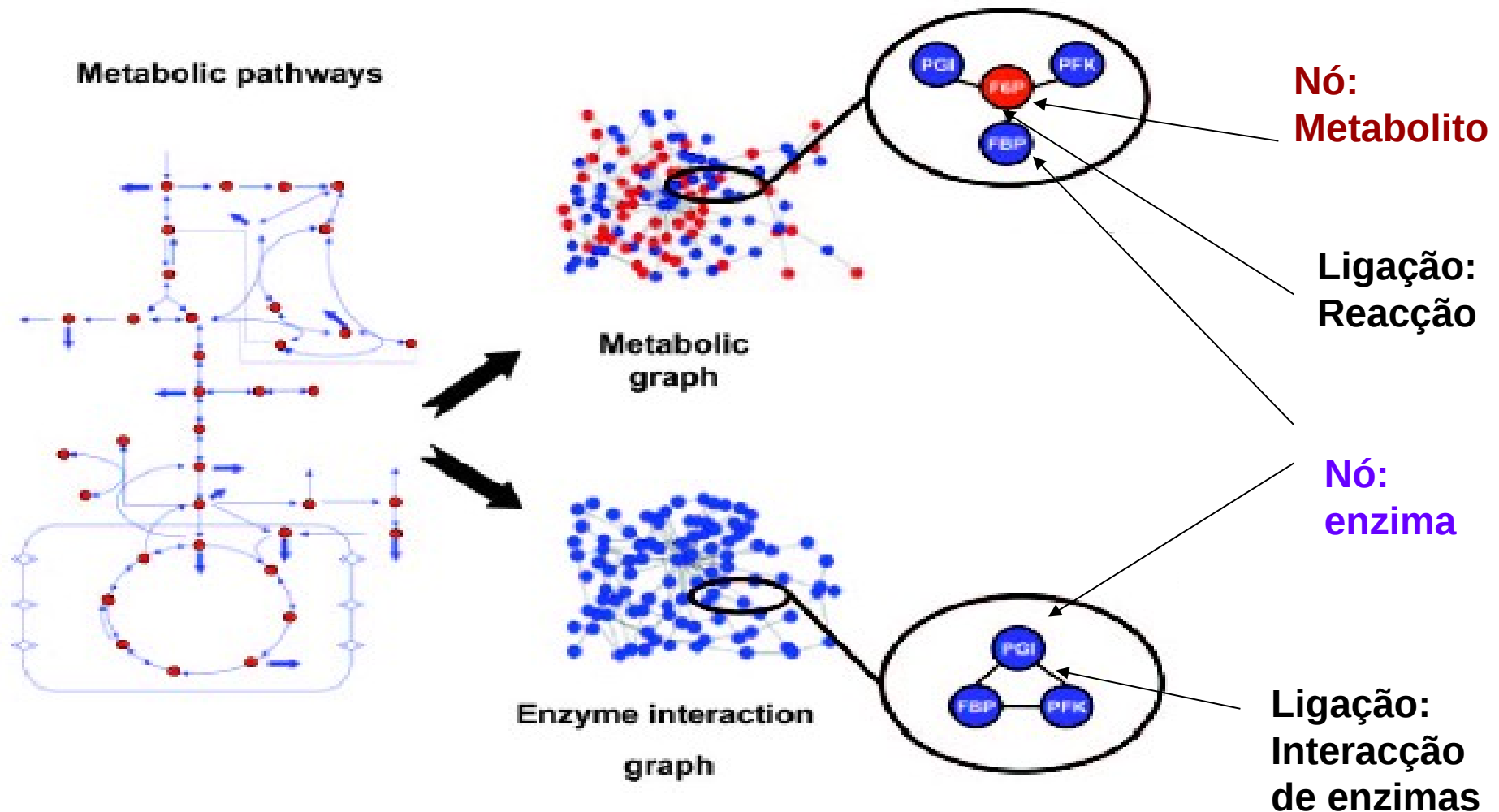


Rede de reações



Rede de metabolitos

# Redes metabólicas: exemplos



# Grafos bipartidos

- Um grafo  $G=(V,E)$  é dito **bipartido** quando:
  - o seu conjunto de vértices  $V$  pode ser dividido em dois conjuntos  $V1$  e  $V2$ , tais que a reunião de  $V1$  e  $V2$  é igual a  $V$ , e a sua interseção é vazia;
  - O conjunto de arcos  $E$  só contém pares onde um dos vértices pertence a  $V1$  e o outro a  $V2$ , i.e. só existem ligações entre elementos de cada um dos dois sub-conjuntos e não existem ligações entre elementos do mesmo sub-conjunto
- As redes metabólicas reação-metabolito são grafos bipartidos onde  $V1$  = conjunto de metabolitos e  $V2$  = conjunto de reações

# Análise topológica de redes: graus e distribuição de graus

- **Grau médio  $\langle k \rangle$**  - média do grau calculada sobre todos os nós (pode ser calculado apenas para graus de entrada/ saída em grafos orientados)
- **Distribuição do grau  $P(k)$** : probabilidade que um nó tenha grau  $k$ .  $P(k)$  é independente do tamanho da rede
- Redes “**Scale-free**”
  - Distribuição dos graus aproxima a *power law*  $P(k) \sim k^{-\gamma}$  ( $2 < \gamma < 3$ )
  - Isto implica que há poucos nós com muitas ligações e muitos nós com poucas ligações



# Análise topológica de redes: caminhos mais curtos

- **Distância:** quantas ligações temos que passar para viajar entre dois nós, considerando o caminho mais curto
- **Comprimento médio dos caminhos mais curtos  $\langle L \rangle$**  - média dos comprimentos dos caminhos mais curtos entre todos os pares de nós
- **Redes “Small world”**
  - Valor de  $\langle L \rangle$  é pequeno (quando comparado com redes geradas aleatoriamente)
  - Isto significa que os nós estão mais perto do que o que seria expectável

# Coeficiente de clustering

- Em algumas aplicações, é importante identificar até que ponto os nós de um grafo tendem a agrupar-se
- Para medir até que ponto cada nó está inserido num grupo coeso, é definido o **coeficiente de clustering**, que se define para cada nó como:

$$A/P$$

A: n° de arcos entre vizinhos do nó

P: n° máximo de arcos entre vizinhos do nó =  $V * (V - 1)$

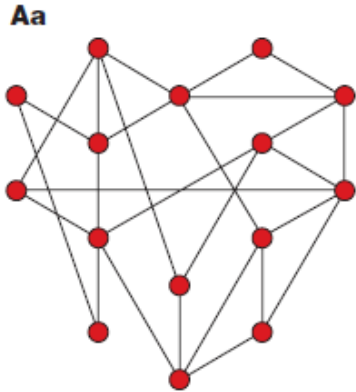
V: n° de vizinhos do nó

# Análise topológica de redes: clustering

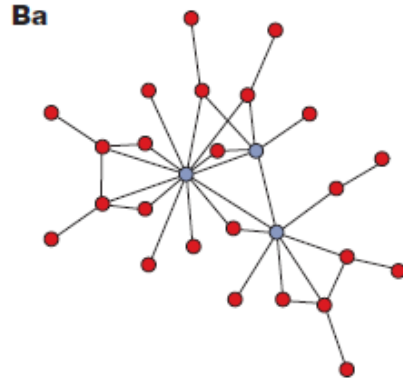
- **Média do coeficiente de clustering  $\langle C \rangle$**  - média sobre todos os nós
- **$C(k)$**  – Média dos coeficientes considerando nós de grau  $k$ .  
 $C(k)$  não depende do tamanho da rede

# Análise topológica de redes teóricas

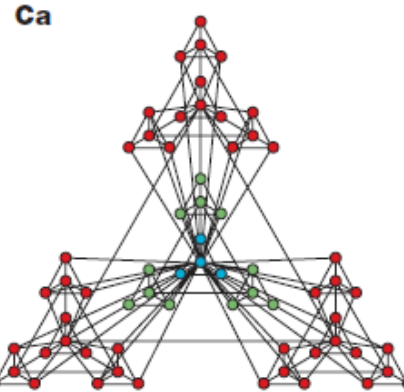
**A** Random network



**B** Scale-free network

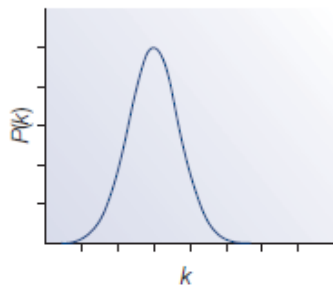


**C** Hierarchical network

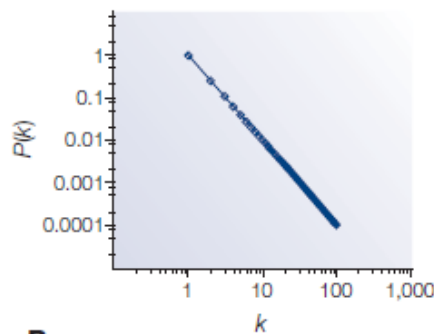


Classe da rede

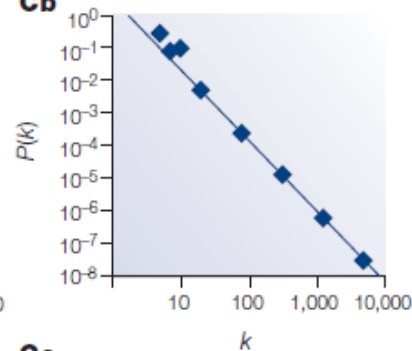
**Ab**



**Bb**



**Cb**

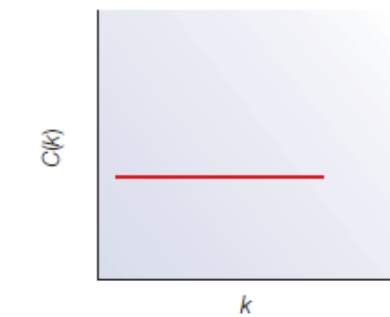


$P(k)$

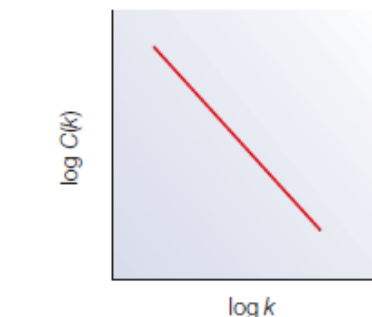
**Ac**



**Bc**

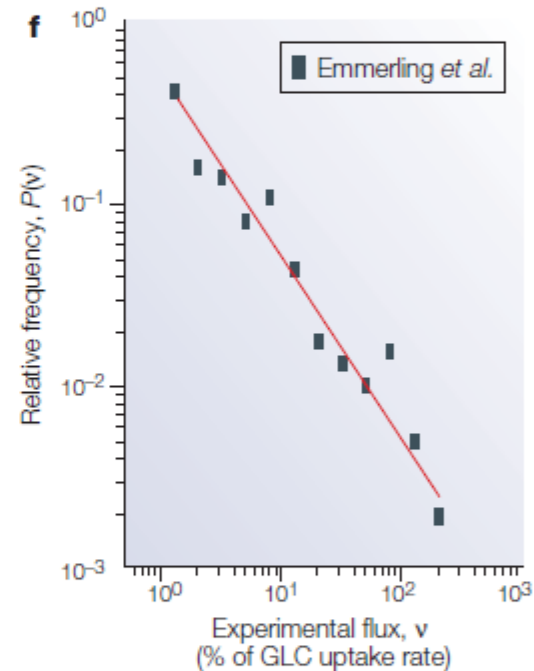
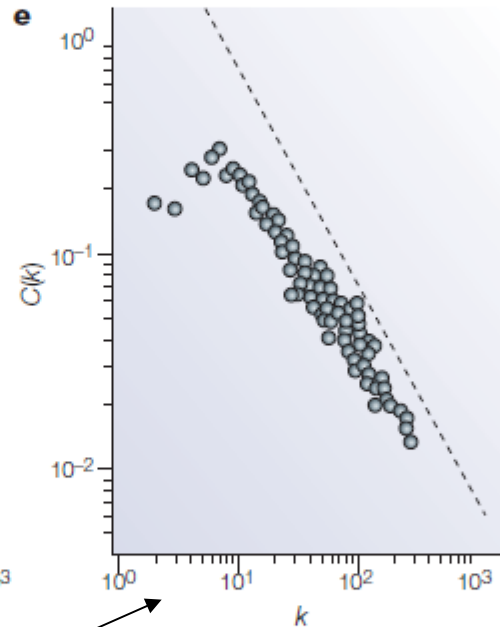
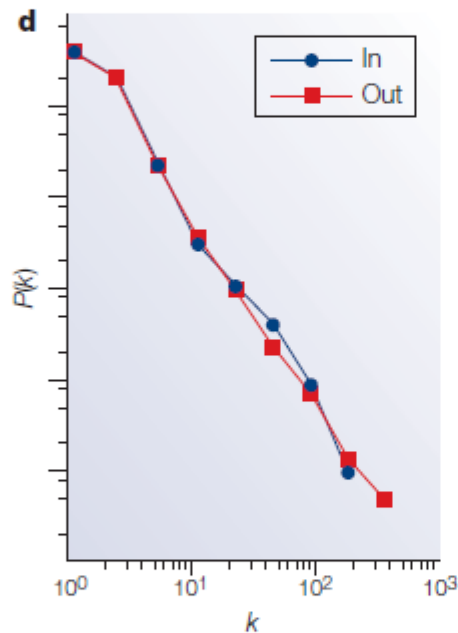


**Cc**



$C(k)$

# Análise topológica de redes metabólicas



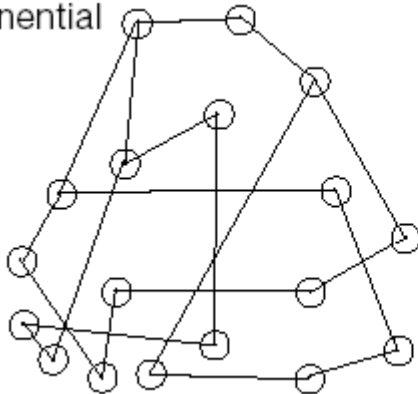
$P(k)$  e  $C(k)$  calculados para redes **metabólicas** (média de 43 organismos)

Distribuição de Fluxos de reações - *E.coli*

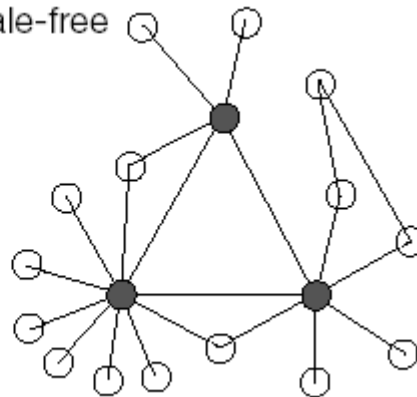
# Análise topológica de redes metabólicas

- Análise das propriedades **topológicas** das redes metabólicas conduzem a conclusões importantes:
  - Redes metabólicas são redes **scale-free**, com alguns nós altamente conectados (hubs) e a maioria com poucas ligações
  - Redes metabólicas exibem características **small world**, uma vez que 2 nós estão sempre relativamente próximos (baixo  $\langle L \rangle$ )
  - Redes metabólicas são **hierárquicas**

Exponential



Scale-free

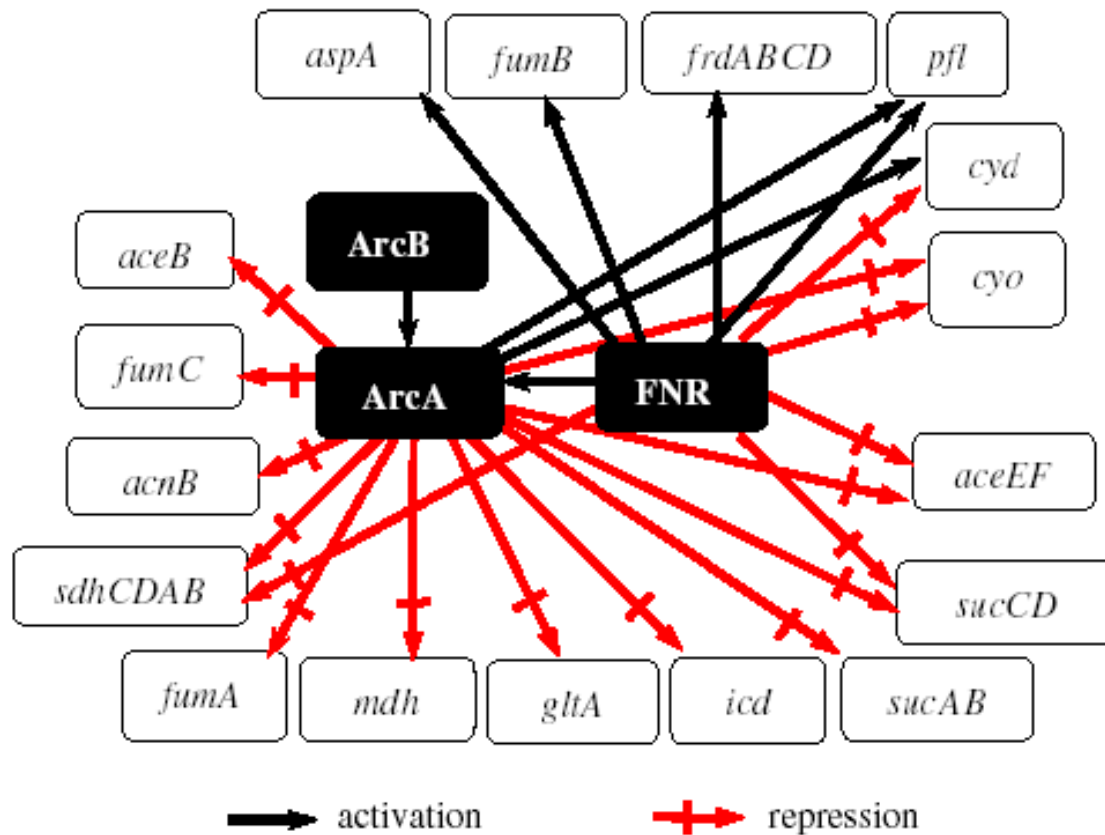


Jeong et al (2000),  
Nature, 407, 651-4

# Redes regulatórias

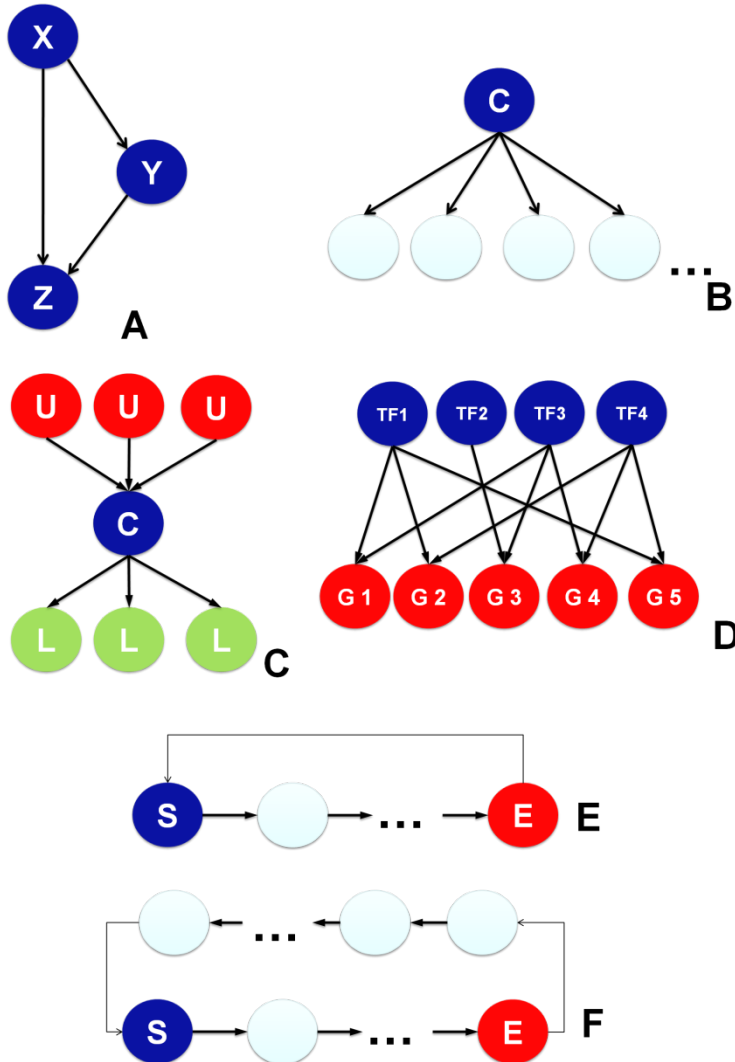
- **Redes regulatórias** representam tipicamente fenómenos de regulação:
  - Nós tipicamente são **genes** e/ ou **proteínas** regulatórias (e.g. fatores de transcrição)
  - Arcos representam interações entre genes e proteínas em fenómenos de regulação (e.g. ativação ou inibição de um gene por um FT)

# Redes regulatórias: exemplo





# Motifs em redes biológicas: exemplos



A: Feed Forward Loop  
B: Single Input Module  
C: Bowtie  
D: Dense Overlap Regulon  
E-F: Cyclic patterns (Extended Feedback Loop and Double Extended Feedback Loop)

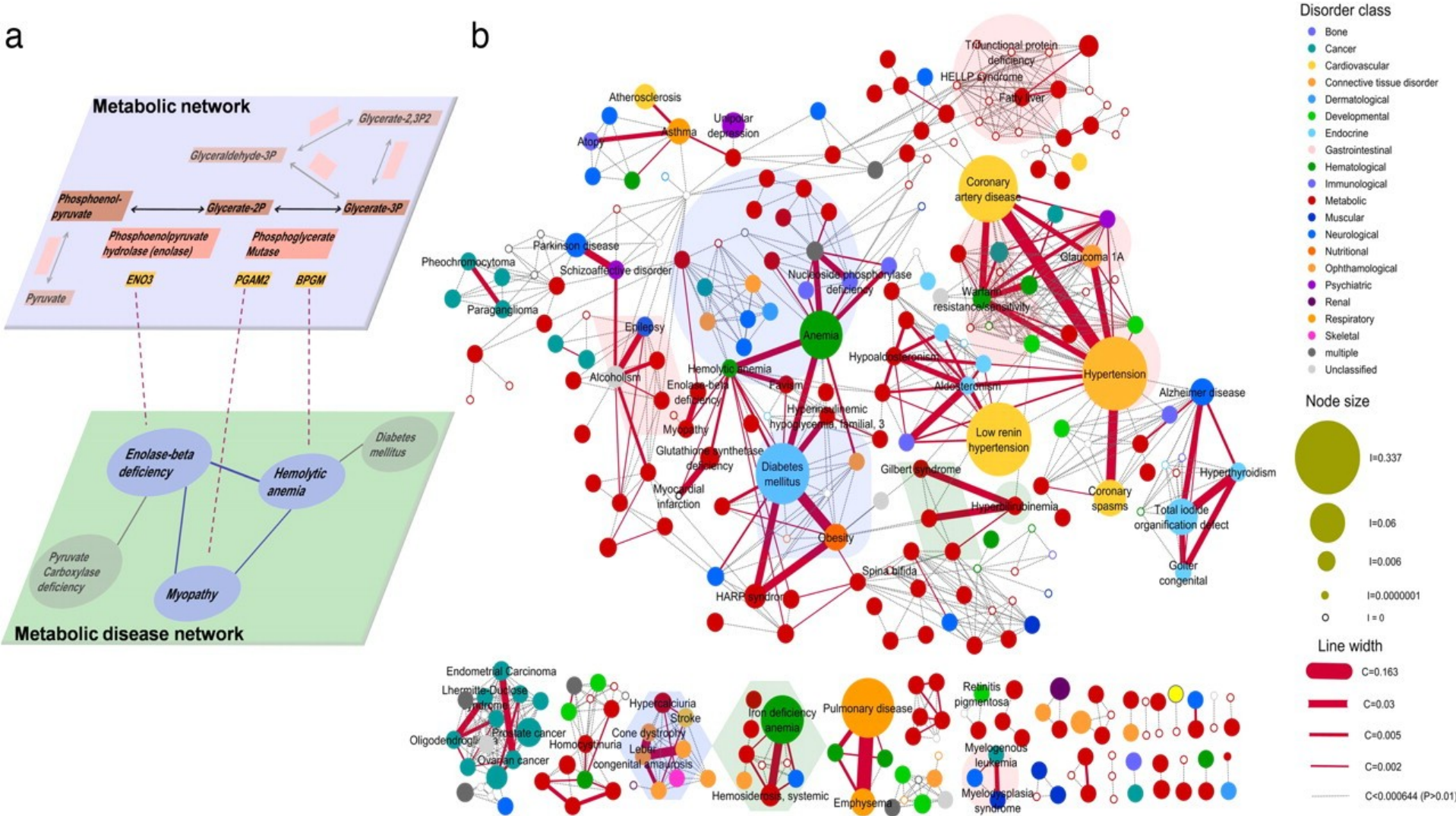
Motifs são tipicamente definidos como padrões sobre-representados, i.e. que aparecem com mais frequência do que seria esperado num grafo gerado “aleatoriamente”

Difícil definir qual a melhor forma de gerar redes de forma “aleatória” ...

# Aplicações: “network medicine”

- Um fenótipo de uma doença raramente é consequência de uma anormalidade única, mas resulta normalmente de vários processos que interagem numa **rede complexa**
- Abordagens baseadas na análise de redes podem ter um potencial enorme em termos de **aplicações clínicas**
- Como exemplo, em redes metabólicas, um problema que afecte o fluxo de uma reação irá afectar o fluxo de todas as reações que se seguem nas vias metabólicas onde ela está integrada

# Exemplo de redes “clínicas”



Duas doenças estão ligadas se as enzimas associadas a elas catalisam reações adjacentes (num grafo de reações)

Lee et al, PNAS, 2008

# Leitura adicional

## NETWORK BIOLOGY: UNDERSTANDING THE CELL'S FUNCTIONAL ORGANIZATION

*Albert-László Barabási\* & Zoltán N. Oltvai<sup>‡</sup>*

A key aim of postgenomic biomedical research is to systematically catalogue all molecules and their interactions within a living cell. There is a clear need to understand how these molecules and the interactions between them determine the function of this enormously complex machinery, both in isolation and when surrounded by other cells. Rapid advances in network biology indicate that cellular networks are governed by universal laws and offer a new conceptual framework that could potentially revolutionize our view of biology and disease pathologies in the twenty-first century.

## Network medicine: a network-based approach to human disease

*Albert-László Barabási\*\*§, Natali Gulbahce\*\*|| and Joseph Loscalzo<sup>§</sup>*

**Abstract** | Given the functional interdependencies between the molecular components in a human cell, a disease is rarely a consequence of an abnormality in a single gene, but reflects the perturbations of the complex intracellular and intercellular network that links tissue and organ systems. The emerging tools of network medicine offer a platform to explore systematically not only the molecular complexity of a particular disease, leading to the identification of disease modules and pathways, but also the molecular relationships among apparently distinct (patho)phenotypes. Advances in this direction are essential for identifying new disease genes, for uncovering the biological significance of disease-associated mutations identified by genome-wide association studies and full-genome sequencing, and for identifying drug targets and biomarkers for complex diseases.