

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

INFORME 2:

Lethality-Centrality Rule

Raúl Barriga
Mariela Celis
Jimmy Masías
Sebastián Pinto

26 de septiembre de 2016

Índice

1. Introducción	2
2. Caracterización	3

1. Introducción

El modelo clásico de redes aleatorias de Erdős-Rényi asume que un par de nodos están conectados con una probabilidad p , generando redes estadísticamente homogéneas y distribución de grado tipo Poisson [Jeong et al., 2000]. Sin embargo, muchas redes complejas reales (como internet [Faloutsos et al., 1999] o redes metabólicas [Jeong et al., 2000]) muestran comportamientos libre de escala, es decir, se caracterizan por tener pocos nodos altamente conectados *hubs* con nodos poco conectados.

En el caso de redes biológicas, a través de técnicas genéticas, se ha demostrado la existencia de genes indispensables para la sobrevivencia (genes *esenciales*) [Kamath et al., 2003, Winzeler et al., 1999]. Desde entonces se ha buscado una forma de caracterizar la esencialidad de un nodo en una red a través de sus características topológicas.

En Jeong et al. [2000] se trabaja sobre 43 redes metabólicas y reporta una correlación entre los hubs de la red y la esencialidad del nodo desde el punto de vista biológico. A esta correlación la llamaron *regla de Centralidad-Letalidad* (Centrality-Lethality rule) y posteriormente este trabajo ha sido reportado numerosas veces por otros autores. La principal crítica que ha recibido esta correlación es al ser considerada muchas veces como razón causal, es por ello que en He and Zhang [2006] se plantea una aproximación distinta al problema, pero con consecuencias equivalentes. En He and Zhang [2006] se establece que la esencialidad de un nodo (i.e. proteína) se debe a la participación de este en una interacción/proceso (conexiones) esencial, luego debido a que los hubs tienen una alta conectividad con otros nodos, es más probable que una de sus interacciones sea esencial.

El presente estudio es una revisión del trabajo de Zotenko et al. [2008] en que se estudia las debilidades de las hipótesis de Jeong y He. Para ello utilizamos cuatro redes proteicas de levadura (*S. cerevisiae*): Obtenida a partir de Affinity-Purification/Mass-Spectrometry (AP-MS) [Collins et al., 2007], de interacciones binarias yeast two-hybrid (Y2H) [Yu et al., 2008] y dos curadas de literatura [Reguly et al., 2006] (**FALTA UNA CITA AQUI**). Los datos para construir las redes fueron obtenidos de la *Yeast Interactome Database*.

2. Caracterización

Siguiendo el trabajo de Zotenko et al. [2008] tomamos cuatro redes de interacción de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) disponibles en el Yeast Interactome Database¹. Estas redes fueron obtenidas a partir de diferentes técnicas: a través de Affinity-Purification/Mass-Spectrometry (AP-MS) [Collins et al., 2007]; de interacciones binarias Yeast Two-Hybrid (Y2H) [Yu et al., 2008] y dos curadas de literatura [Reguly et al., 2006] (**FALTA UNA CITA AQUI**). La figura 1 muestra una representación gráfica de las cuatro redes consideradas.

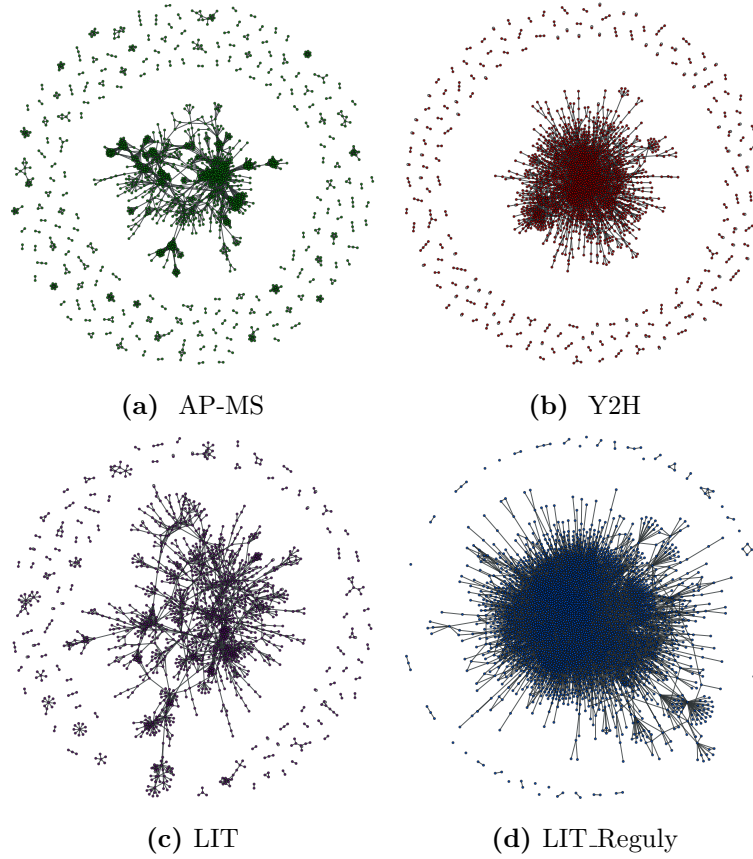


Figura 1: Esquematización de los grafos de cada red estudiada.

La tabla I muestra un resumen de los observables estadísticos despren-

¹<http://interactome.dfci.harvard.edu/S-cerevisiae/>

dados de las propiedades topológicas de las redes. Por otro lado, la tabla II muestra la covertura entre cada par de redes.

Es importante notar que debido a las diversas técnicas de construcción de las redes, estas presentan diferencias significativas entre sus observables, como por ejemplo, no es extraño que la red AP-MS sea la que presenta mayor clusterización y grado medio debido a que sus enlaces están formados a partir de co-pertenencia a complejos proteicos, mientras que, por ejemplo, Y2H da cuenta de interacciones binarias/físicas entre las proteínas. Además a partir de la tabla II se puede ver que las proteínas (nodos) en la red LIT, están totalmente cubiertas por la red LIT_Reguly, sin embargo esta última sólo cubre un 5 % de los enlaces de la red LIT.

Tabla I: Observables para las cuatro redes de interacción proteica de levadura.

Observables	AP-MS	LIT	Y2H	LIT_Reguly
Nº nodos N	1622	1536	2018	3307
Nº enlaces L	9070	2925	2930	11334
Densidad	0.0068	0.0024	0.0014	0.0020
Diametro	15	19	14	12
Grado k				
medio $\langle k \rangle$	11.18	3.80	2.93	6.85
maximo $\max(\{k\})$	127	40	91	318
minimo $\min(\{k\})$	1	1	1	0
Coefficiente de Clusterización				
medio/local $\langle C \rangle$	0.0710	0.4556	0.0970	0.3583
triangular/global C_{Δ}	0.6185	0.3461	0.0236	0.1241

Tabla II: Observables para las tres redes de interacción proteica de levadura.

AP-MS	0.44	0.57	0.89
0.35	Y2H	0.36	0.66
0.60	0.48	LIT	1.00
0.43	0.40	0.46	LIT_Reguly

Referencias

Sean R Collins, Patrick Kemmeren, Xue-Chu Zhao, Jack F Greenblatt, Forrest Spencer, Frank CP Holstege, Jonathan S Weissman, and Nevan J Krogan. Toward a comprehensive atlas of the physical interactome of *saccharomyces cerevisiae*. *Molecular & Cellular Proteomics*, 6(3):439–450, 2007.

- Michalis Faloutsos, Petros Faloutsos, and Christos Faloutsos. On power-law relationships of the internet topology. In *ACM SIGCOMM computer communication review*, volume 29, pages 251–262. ACM, 1999.
- Xionglei He and Jianzhi Zhang. Why do hubs tend to be essential in protein networks? *PLoS Genet*, 2(6):e88, 2006.
- Hawoong Jeong, Bálint Tombor, Réka Albert, Zoltan N Oltvai, and A-L Barabási. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature*, 407(6804):651–654, 2000.
- Ravi S Kamath, Andrew G Fraser, Yan Dong, Gino Poulin, Richard Durbin, Monica Gotta, Alexander Kanapin, Nathalie Le Bot, Sergio Moreno, Marc Sohrmann, et al. Systematic functional analysis of the caenorhabditis elegans genome using rnai. *Nature*, 421(6920):231–237, 2003.
- Teresa Reguly, Ashton Breitkreutz, Lorrie Boucher, Bobby-Joe Breitkreutz, Gary C Hon, Chad L Myers, Ainslie Parsons, Helena Friesen, Rose Oughtred, Amy Tong, et al. Comprehensive curation and analysis of global interaction networks in saccharomyces cerevisiae. *Journal of biology*, 5(4):1, 2006.
- Elizabeth A Winzeler, Daniel D Shoemaker, Anna Astromoff, Hong Liang, Keith Anderson, Bruno Andre, Rhonda Bangham, Rocio Benito, Jef D Boeke, Howard Bussey, et al. Functional characterization of the s. cerevisiae genome by gene deletion and parallel analysis. *science*, 285(5429):901–906, 1999.
- Haiyuan Yu, Pascal Braun, Muhammed A Yildirim, Irma Lemmens, Kavitha Venkatesan, Julie Sahalie, Tomoko Hirozane-Kishikawa, Fana Gebreab, Na Li, Nicolas Simonis, et al. High-quality binary protein interaction map of the yeast interactome network. *Science*, 322(5898):104–110, 2008.
- Elena Zotenko, Julian Mestre, Dianne P O’Leary, and Teresa M Przytycka. Why do hubs in the yeast protein interaction network tend to be essential: reexamining the connection between the network topology and essentiality. *PLoS Comput Biol*, 4(8):e1000140, 2008.