

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

INFORME 2:

## Lethality-Centrality Rule

*Raúl Barriga*  
*Mariela Celis*  
*Jimmy Masías*  
*Sebastián Pinto*

28 de septiembre de 2016

# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>2. Caracterización</b>	<b>3</b>
<b>3. Impacto de remoción.</b>	<b>5</b>
3.1. Remoción de nodos al azar. . . . .	5

## 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.

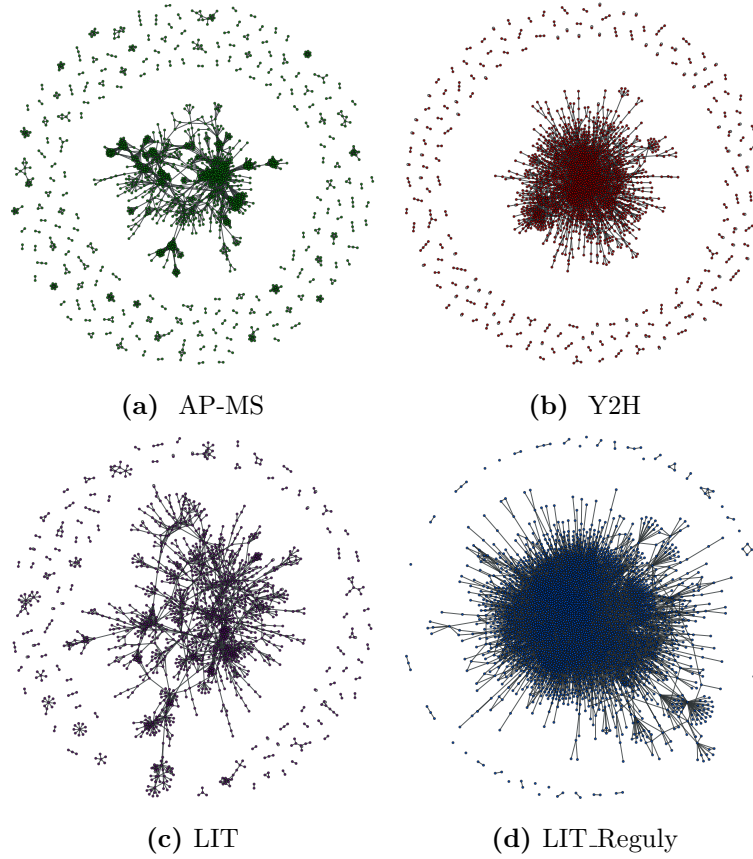
En el caso de redes biológicas, a través de técnicas genéticas, se ha demostrado la existencia de genes indispensables para la sobrevivencia (genes *esenciales*) [Kamath et al., 2003, Winzeler et al., 1999]. Desde entonces se ha buscado una forma de caracterizar la esencialidad de un nodo en una red 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 Database<sup>1</sup>. 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 despen-

---

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

dados de las propiedades topológicas de las redes. Por otro lado, la tabla II muestra la cobertura 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 $C_{\Delta}$	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

### 3. Impacto de remoción.

En esta sección estudiamos el impacto de remover proteínas que son centrales bajo diferentes criterios y lo comparamos con el impacto de remover las proteínas catalogadas como esenciales. Según Jeong et al. [2000], un nodo con alto grado en la red de interacciones tiene más probabilidad de ser esencial que la esperada por azar, debido a que actúa de intermediario entre nodos de menor grado. Sin embargo, cabe la posibilidad de que no sea el número de vecinos inmediatos lo que determina la importancia de una proteína, sino algún otra propiedad topológica más global.

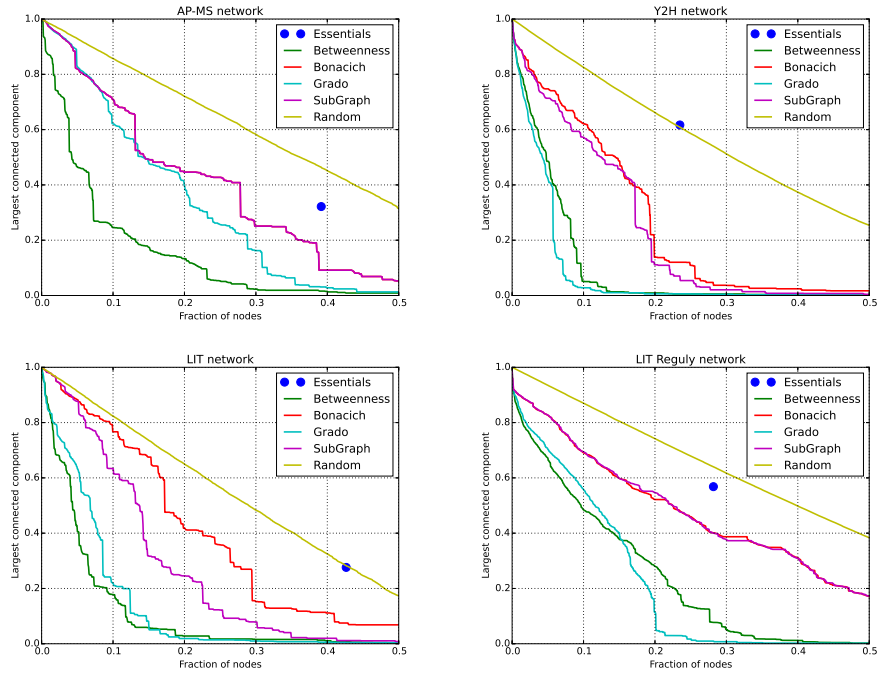
En la figura 2 estudiamos cómo se modifica el tamaño relativo (al tamaño de la componente de la red original) de la componente más grande al remover los nodos catalogados como centrales según diferentes criterios, para las cuatro redes estudiadas. Comparamos estos resultados con el caso de remover las proteínas esenciales, y con remover nodos al azar sin más criterio. Los criterios utilizados fueron: grado del nodo, centralidad de betweenness, centralidad de Bonacich, y subgraph centrality.

De la figura 2 concluimos que el impacto de remoción de nodos centrales es mayor que la remoción de los nodos esenciales, que en algunos casos es equivalente a remover nodos al azar. Esto daría la noción que la esencialidad de una proteína no está ligada a su rol en la red de interacciones.

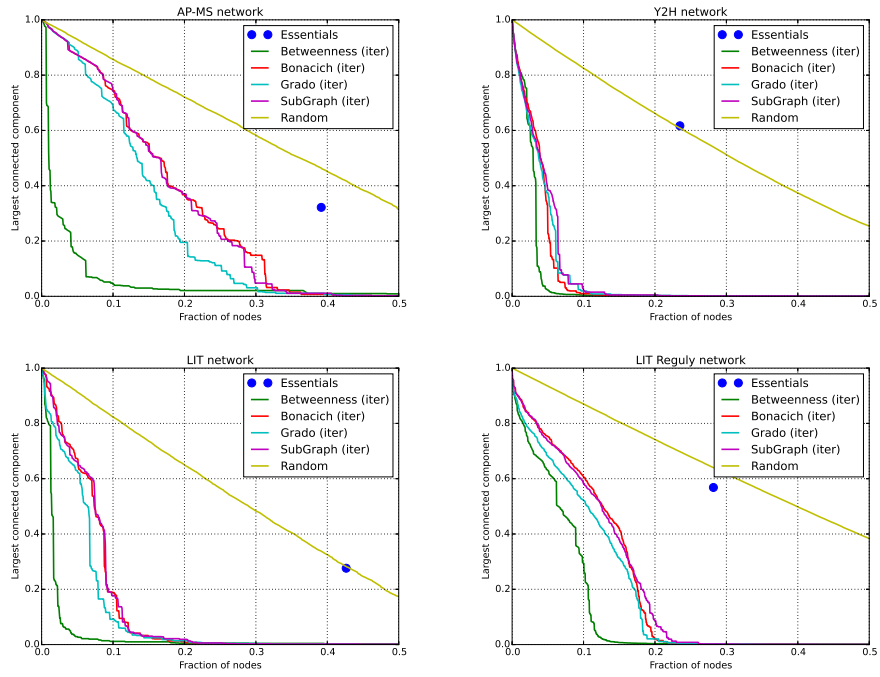
Cabe destacar que el proceso de remoción consistió en calcular la centralidad de cada nodo en la red original, y removerlos de mayor a menor sin volver a realizar el cálculo. Esto implica que removimos los nodos que son centrales en la red original. Si se decide remover el nodo con mayor centralidad luego de realizar una remoción, el impacto de la misma es mayor que el criterio que utilizamos, sin embargo le daríamos el rol de central a un nodo que quizás no cumple en la red original. A modo de criterio alternativo, incluimos un gráfico análogo a 2 en la figura 3, donde se puede observar que el impacto de remoción es mayor.

#### 3.1. Remoción de nodos al azar.

En las figuras 2 y 3, la remoción de nodos al azar no siguió ningún criterio particular. En esta sección estudiaremos el impacto de tomar nodos al azar no esenciales, pero cuya distribución de grado sea equivalente a la de los nodos esenciales presentes en la red. Tomaremos nuevamente el tamaño relativo de la componente más grande como impacto de remoción. Cabe recordar que un tamaño relativo menor implica un impacto de remoción mayor.



**Figura 2:** Tamaño relativo de la componente conectada más grande a medida que se remueven los nodos ordenados con diferentes criterios de centralidad. Se incluye el impacto de remover las proteínas esenciales y remover nodos al azar. En todos los casos se puede observar que el impacto de remoción (caída del tamaño del fragmento conectado) es mucho más alto al utilizar un criterio de centralidad en comparación con la remoción de las esenciales, que en algunos casos, prácticamente coincide con la remoción al azar.



**Figura 3:** Tamaño relativo de la componente conectada más grande a medida que se remueven los nodos ordenados con diferentes criterios de centralidad, en forma iterativa, es decir, se remueve el nodo más central en la configuración actual de la red. Se puede observar que el impacto de remoción es mayor que el de la figure 2.



Red	Tr(Esenc.)	Tr(No Esenc.)	Nodos removidos
AP-MS	0.32	$0,38 \pm 0,02$	615
LIT	0.276	$0,417 \pm 0,003$	636
Y2H	0.62	$0,61 \pm 0,01$	459
LIT-Reguly	0.568	$0,536 \pm 0,005$	903

**Tabla III:** Tamaño relativo de la componente conectada más grande. Salvo en la red LIT, donde la remoción de nodos esenciales marca da una caída del tamaño más abrupta que la remoción al azar, en los otros casos, el impacto es equivalente.

En la tabla III, comparamos el impacto de remover los nodos esenciales con la remoción de nodos no esenciales, con distribución de grado equivalente. El criterio tomado consistió en, dado un nodo esencial, tomar uno no esencial con el grado más cercano posible.

De la tabla podemos concluir que salvo en la red LIT, el impacto de remoción es prácticamente el mismo que remover nodos no esenciales con la misma distribución de grado. Con lo cual la hipótesis de que la esencialidad de un nodo se debe a su grado queda descartada.

## 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.