

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA



BIOLOGIA DE SISTEMAS

Bioinformática: da Biologia à Flexibilidade Molecular

Camila Batista Daniel
Jéssica Graça Sant Anna
Pamela Ribeiro da Silva
Prof. Teodiano Freire Bastos Filho
Disciplina: Bioinformática

INTRODUÇÃO

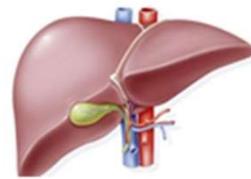
- Metodologia do pensamento científico é **DIVIDIR** o trabalho para **FACILITAR** o entendimento



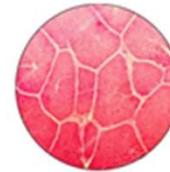
organismo



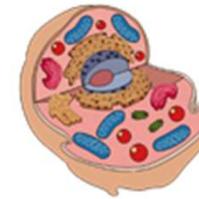
sistema



órgão



tecido

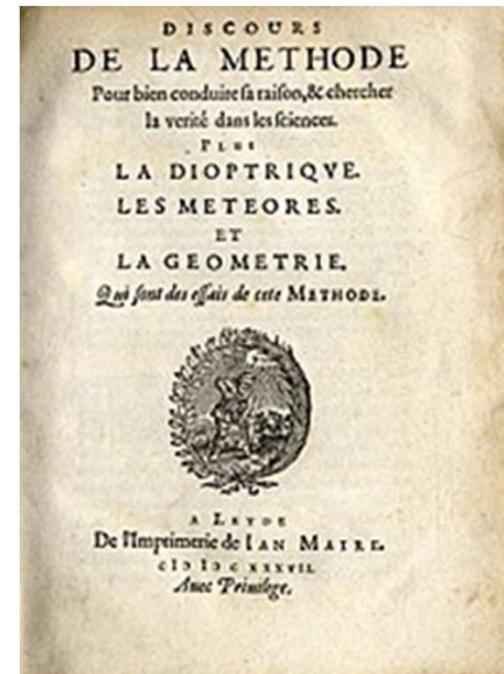


célula

INTRODUÇÃO

- Abordagem desenvolvida com base nas ideias de René Descartes, no séc. XVII.

“cada problema encontrado deve ser dividido em tantas pequenas partes quanto for necessário para resolvê-lo de maneira mais parcimoniosa”



Poloni et al., 2014

INTRODUÇÃO

- Redução da complexidade pode comprometer a capacidade de entender os fenômenos.
- Há necessidade de uma abordagem que interligue as diversas interações e confronte-as.
- Surge na década de 1950, a Biologia de Sistemas – estudo sistemático de **interação entre os sistemas biológicos**.

INTRODUÇÃO

SISTEMA

Conjunto de partes e elementos com interações entre si

COMPLEXIDADE

Condição de elementos de um sistema e sua relação entre eles em um momento

SISTEMA COMPLEXO

Sistema de partes interconectadas com propriedades que não seriam observadas nos componentes individuais

Biologia de sistemas investiga como as interações de componentes de um sistema biológico influenciam na função e comportamento do sistema.

INTRODUÇÃO

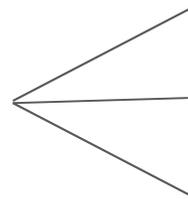
Breve histórico

- Norbert Wiener propôs a abordagem sistemática, em 1948, o que levou ao nascimento da cibernética.
- Robert Rosen propôs a biologia relacional, em 1959.
- Ludwig von Bertalanffy criou a teoria geral dos sistemas, tornando-se o precursor da biologia dos sistemas (BS).
- Mihajlo Mesarovic criou a disciplina “Teoria e Biologia de Sistemas”, em 1966.

INTRODUÇÃO

- A quantidade de dados aumenta exponencialmente e ganhou forte impulso a partir de 1990 com os avanços na área de genômica.

Biologia de sistemas



✓ Obter
✓ Integrar
✓ Analisar

DADOS

Tipos de ferramentas

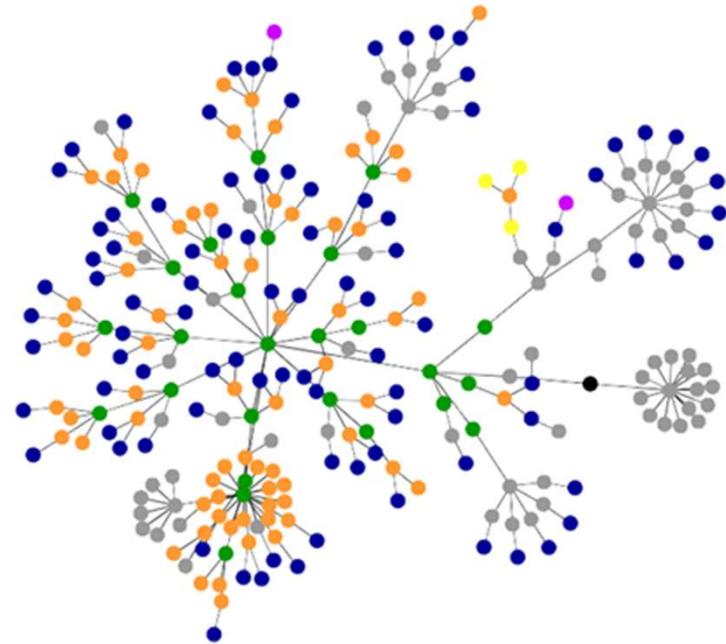
Área	Tipo de análise
Bioinformática	Funções biológicas por meio de ferramentas da informática
Genômica	Sequências de DNA
Transcriptômica	Transcritos
Proteômica	Proteínas
Interatômica	Interações proteicas
Interferômica/ microRNômica	RNAi/miRNA
Epigenômica	Modificações na cromatina e no DNA
Metabolômica	Metabólitos
Fluxômica	Alterações dinâmicas de moléculas dentro de uma célula ao longo do tempo
Biômica	Bioma
Glicômica	Totalidade de carboidratos
Farmacogenômica	Genes que definem o comportamento da droga
Nutrigenômica	Relação entre a dieta e os genes individuais
Toxicogenômica	Estrutura e atividade do genoma e os efeitos biológicos adversos na exposição a xenobióticos
Imunômica	Função molecular associada aos transcritos de RNAm relacionados à resposta imune

Poloni et al., 2014

BIOLOGIA DE SISTEMAS

- Como representar a interação entre os diferentes componentes do sistema?
- R: Representação por grafos

**Grafo = arestas (conectores) +
vértices (nós)**



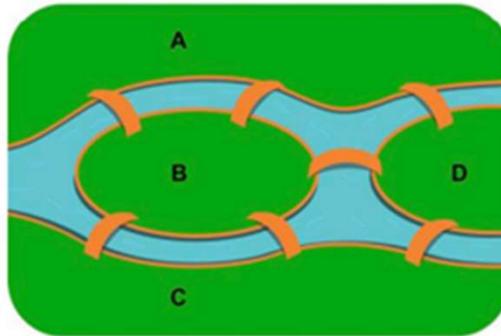
Fonte: Brainstorm de TI, 2010. Acesso em 19/08/18

BIOLOGIA DE SISTEMAS

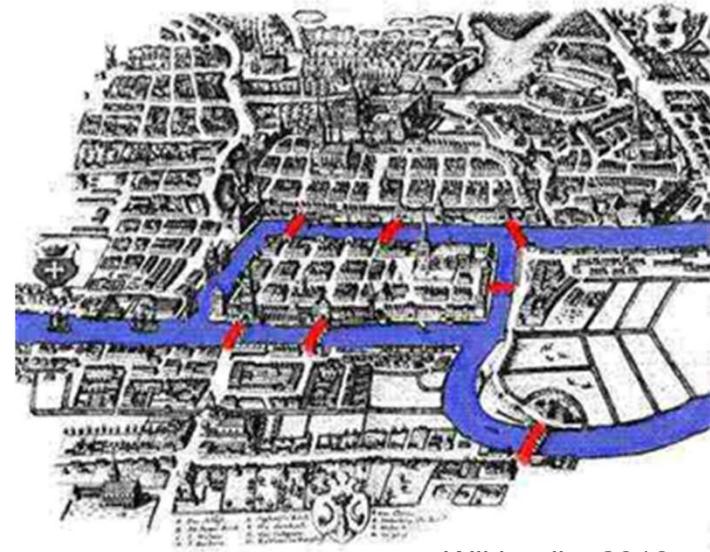
- **Teoria dos grafos:** desenvolvida por Leonard Euler para resolução do problema de sete pontes de Kaliningrado (Rússia).



Wikipedia, 2018.



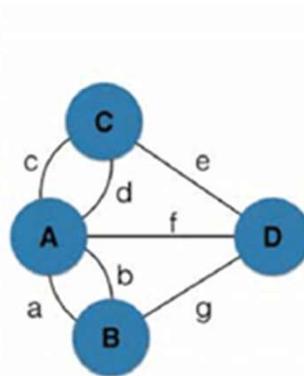
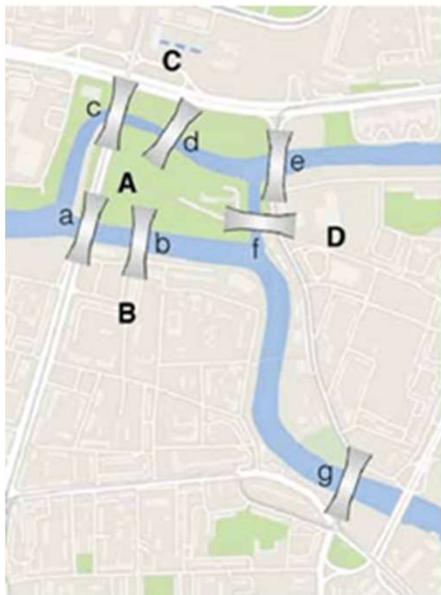
Poloni et al., 2014



Wikipedia, 2018.

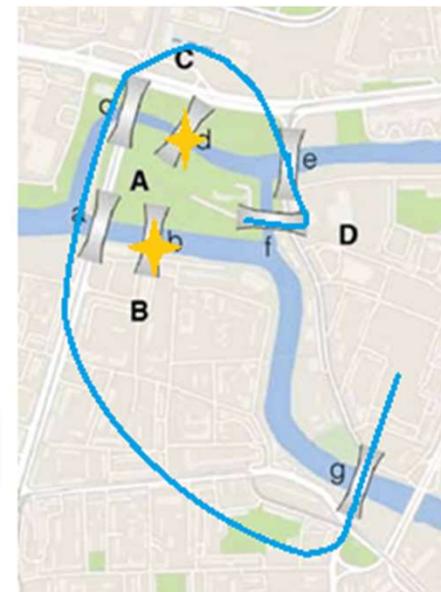
BIOLOGIA DE SISTEMAS

- **Desafio:** Como fazer todo o percurso (A,B,C e D) passando por apenas uma vez nas pontes?



Grafo não-Euleriano

SEM SOLUÇÃO



Grafo Euleriano

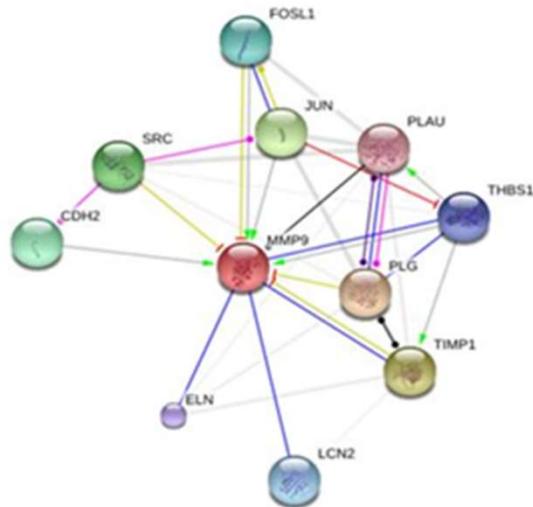
POSSÍVEL

BIOLOGIA DE SISTEMAS

Grafos

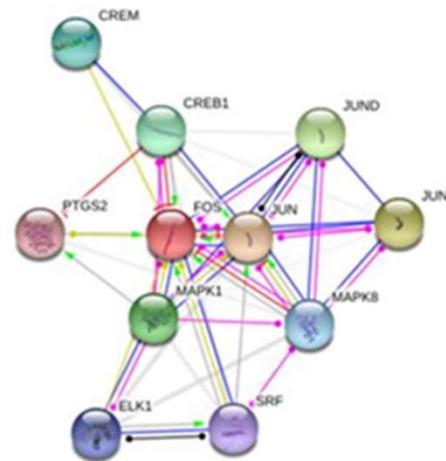
- Analisar um objeto sem negligenciar o meio.

(a)



MMP-9 interactive string analysis

(b)



C-FOS interactive string analysis



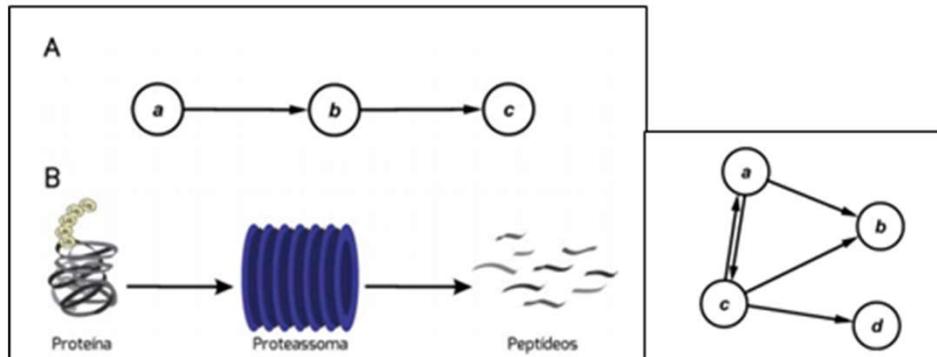
Shrivastava et al., 2015

BIOLOGIA DE SISTEMAS

Conceitos básicos de grafos

Rede direta (direcionadas)

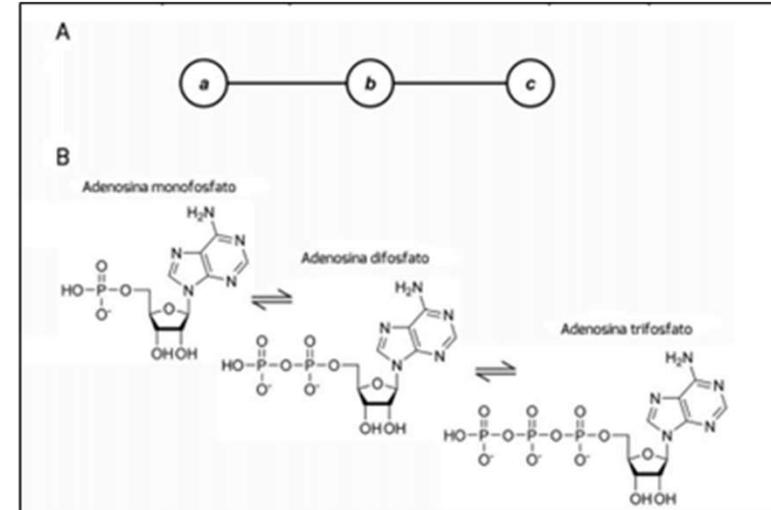
O conector está orientado para uma direção.



Poloni et al., 2014

Rede não-direcionadas

Os conectores estão orientadas em ambas as direções.

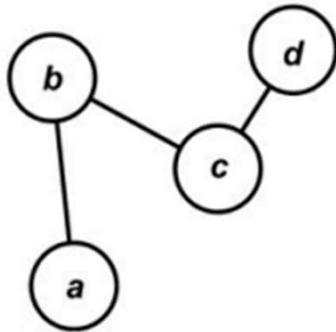


BIOLOGIA DE SISTEMAS

Conceitos básicos de grafos

A

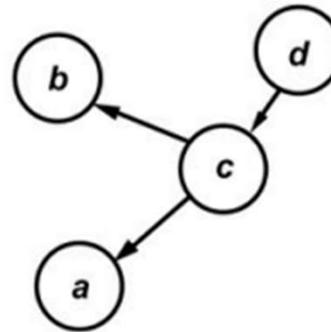
Rede não direcionada



NÓS	a	b	c	d
a	0	1	0	0
b	1	0	1	0
c	0	1	0	1
d	0	0	1	0

B

Rede direcionada



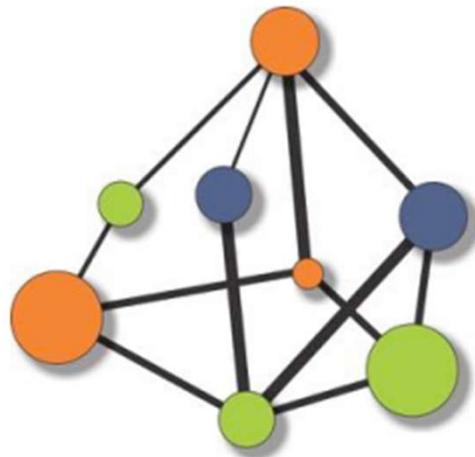
NÓS	a	b	c	d
a	0	0	0	0
b	0	0	0	0
c	1	1	0	0
d	0	0	1	0

0= sem conexão
1= tem conexão

BIOLOGIA DE SISTEMAS

Redes ponderadas

- Redes cujas representações apresentam atributos. São mais complexas e informativas.



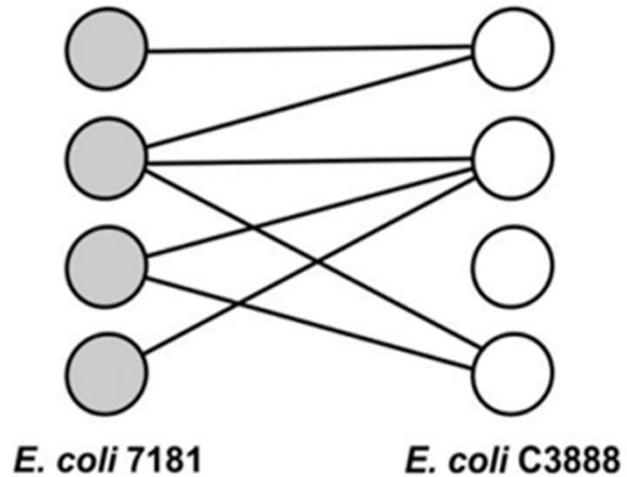
Cores dos nós: diferentes famílias de proteínas
Tamanho dos nós: n° de artigos relacionados
Espessura do conector: fidelidade da interação

Poloni et al., 2014

BIOLOGIA DE SISTEMAS

Redes bipartidas

- Grafos cujos nós podem ser divididos em dois conjuntos



Exemplo:

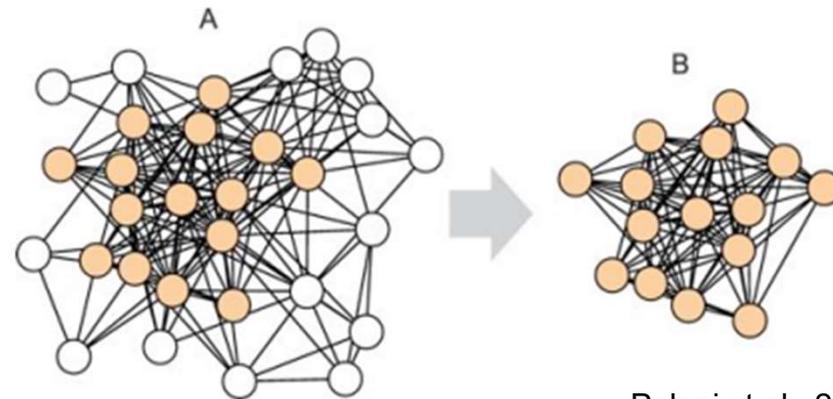
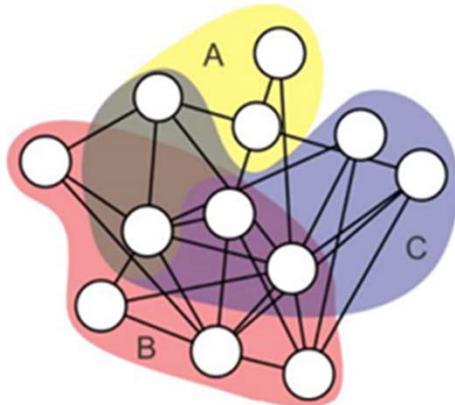
- Transformação de diferentes linhagens de *E. coli*

Poloni et al., 2014

BIOLOGIA DE SISTEMAS

Hipergrafos

- Representam a complexidade dessas interações.
- Usados em bioquímica na representação de rotas metabólicas.



Poloni et al., 2014

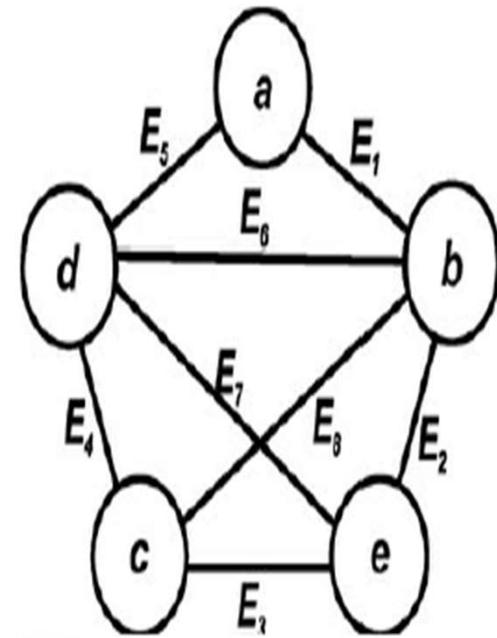
ESTRUTURA DE REDES

Conectividade de rede

- Depende da interação entre os nós por meio dos conectores.

Caminho geodésico

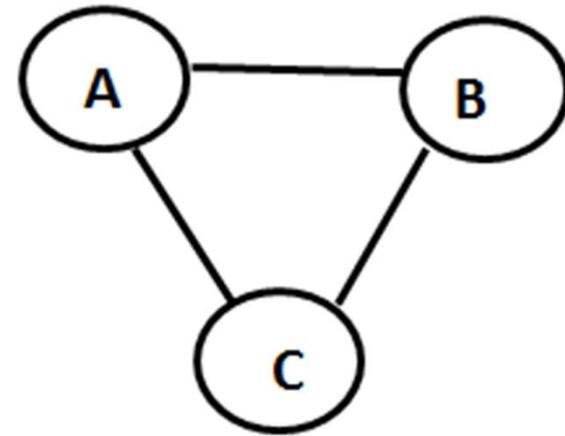
- Via mais curta dentro de uma rede entre dois nós quaisquer.



ESTRUTURA DE REDES

Formação de *clusters*

- Em alguns modelos de rede os nós tendem a se agrupar, formando *clusters*;



ESTRUTURA DE REDES

O que aconteceria se alguns nós da rede fossem excluídos?

- Nós de alto grau;
- Nós de baixo grau.

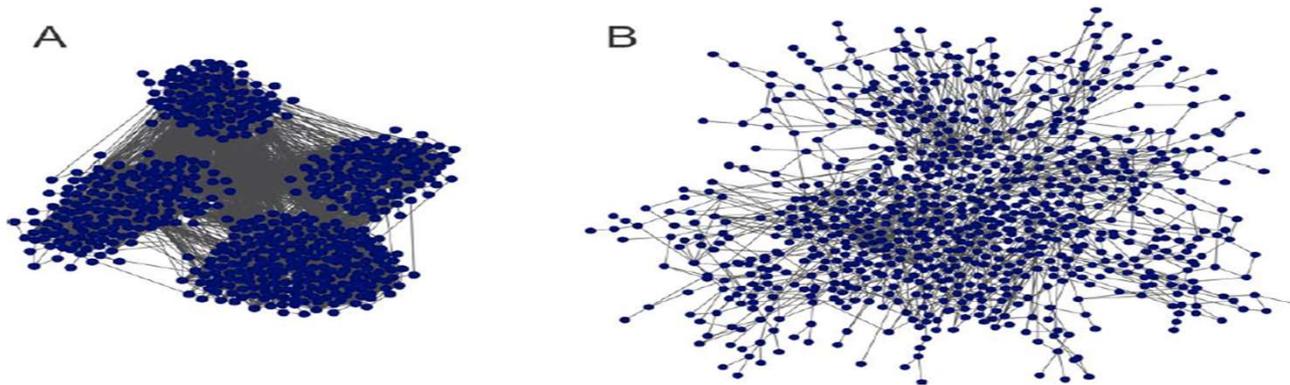
Resiliência

- Capacidade de uma rede tolerar a deleção de nós;
- Algumas redes são mais resilientes à deleção aleatória de nós;
- A resiliência de determinada rede vai depender do grau dos nós deletados.
 - Deleção nós de alto grau: ↓ resiliência;
 - Deleção de nós de baixo grau: ↑ resiliência.

ESTRUTURA DE REDES

Tendência de conexão

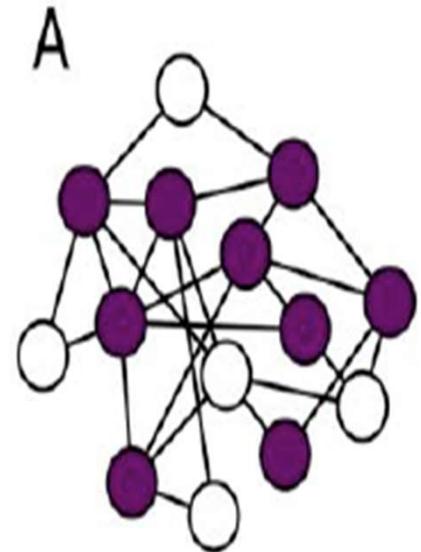
- **Assortatividade:** os nós tendem a fazer conexão com outros nós do mesmo tipo;
- **Desassortatividade:** os nós tendem a fazer conexão com outros nós diferentes dele.



ESTRUTURA DE REDES

Teoria da percolação

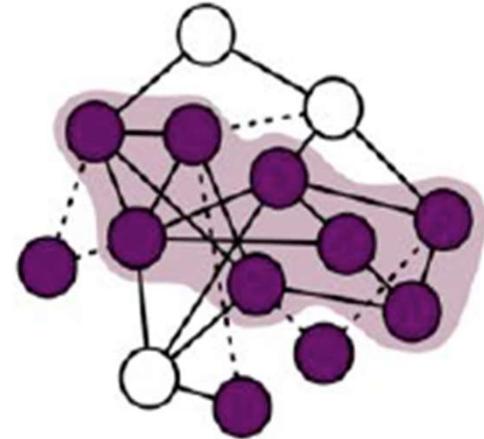
- Avalia a conectividade das redes por meio de sua arquitetura, caracterizando a distribuição do tamanho dos *clusters* e descrevendo como ocorre a transferência de informações;
- **Componente gigante:** nós muito conectados entre si, possuindo alta capacidade de comunicação;
- **Componente pequeno:** nós isolados e pouco conectados, possuindo baixa capacidade de comunicação.



ESTRUTURA DE REDES

Teoria da percolação

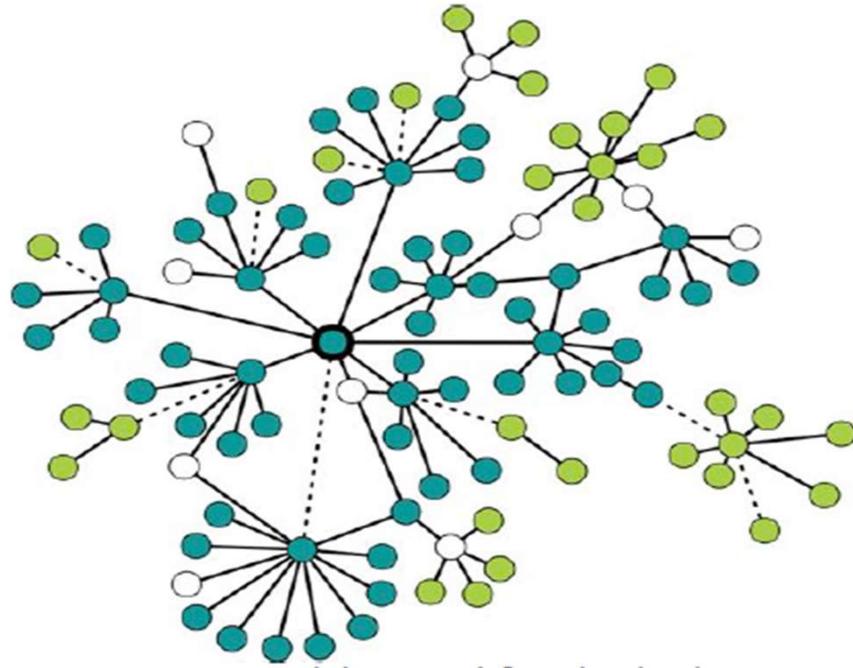
- **Funcionalidade dos nós;**
 - **Ocupados (funcionais):** fazem parte do componente gigante e participam da transferência de informação;
 - **Desocupados (falhos):** não fazem parte do componente gigante e nem participam da transferência de informação.



ESTRUTURA DE REDES

Teoria da percolação

- Modelo de percolação na transmissão de uma doença.



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

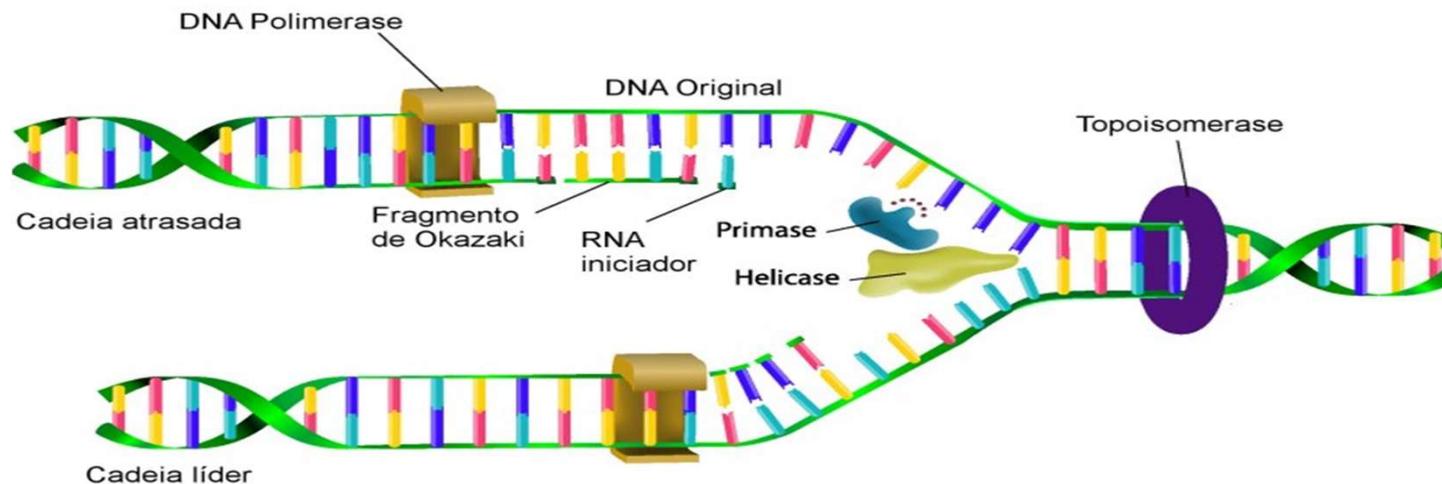
- Princípio de união entre diferentes tipos de elementos e conexões naturalmente formadas no meio biológico;



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

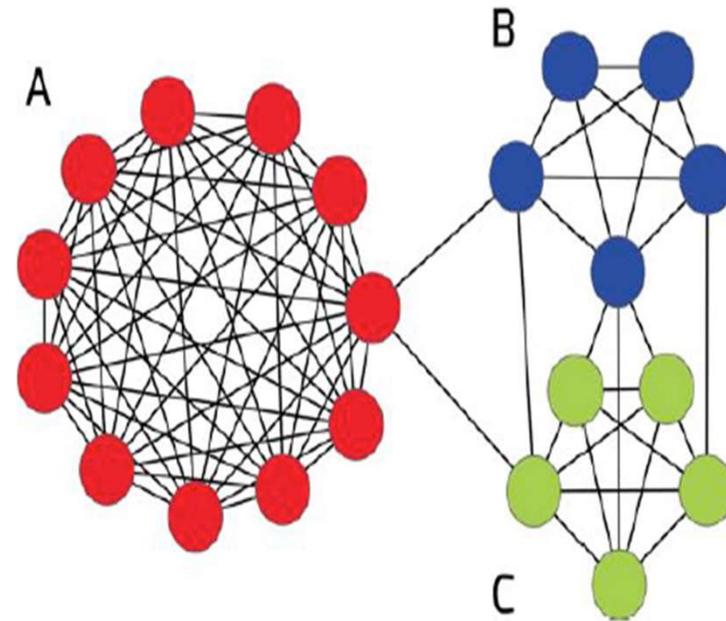
- Em nível molecular, é possível observar a modularidade em elementos que atuam num mesmo processo biológico;



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

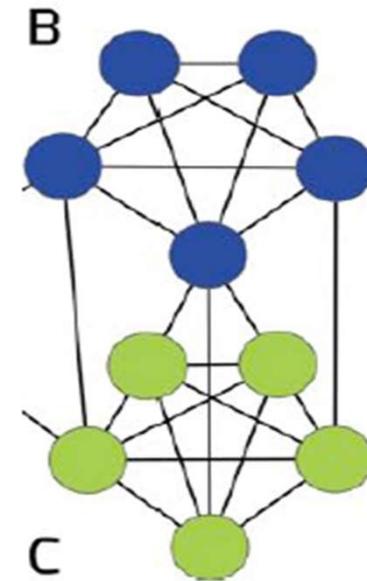
- Existem dois tipos de módulos:
 - Variacional;
 - Funcional.
 - Predominante em redes biológicas.



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

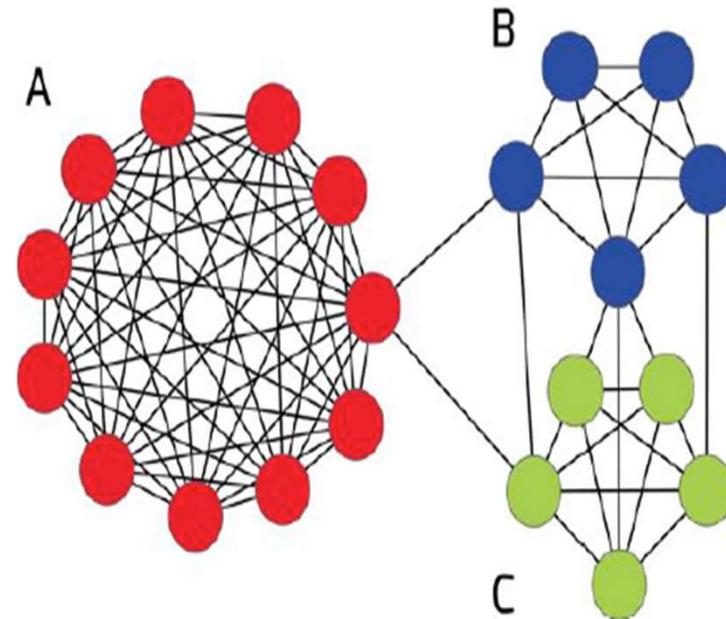
- **Módulo variacional**
 - Formação da mandíbula de um rato: vários genes, que pertencem a diferentes módulos, envolvidos na formação de um único osso.



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

- **Módulo Funcional**
 - Genes de desenvolvimento embrionário relacionados à diferenciação ou formação de padrões corporais.



PROPRIEDADES DA REDE

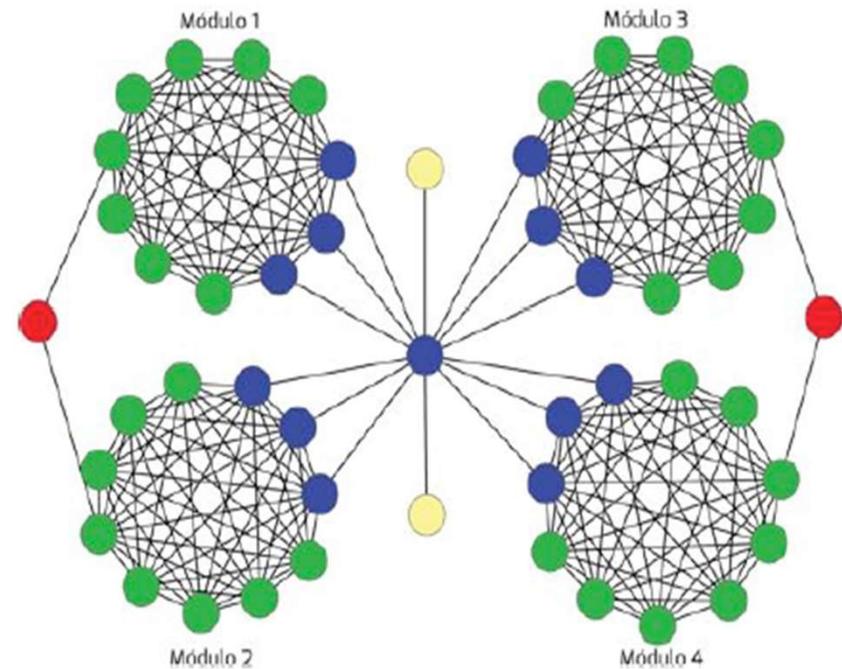
Modularidade/ Clusterização

- Em redes biológicas, a formação de clusters depende também de proteínas denominadas *hubs*.
- Existem dois grupos:
 - *Party hubs*;
 - *Date hubs*.

PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

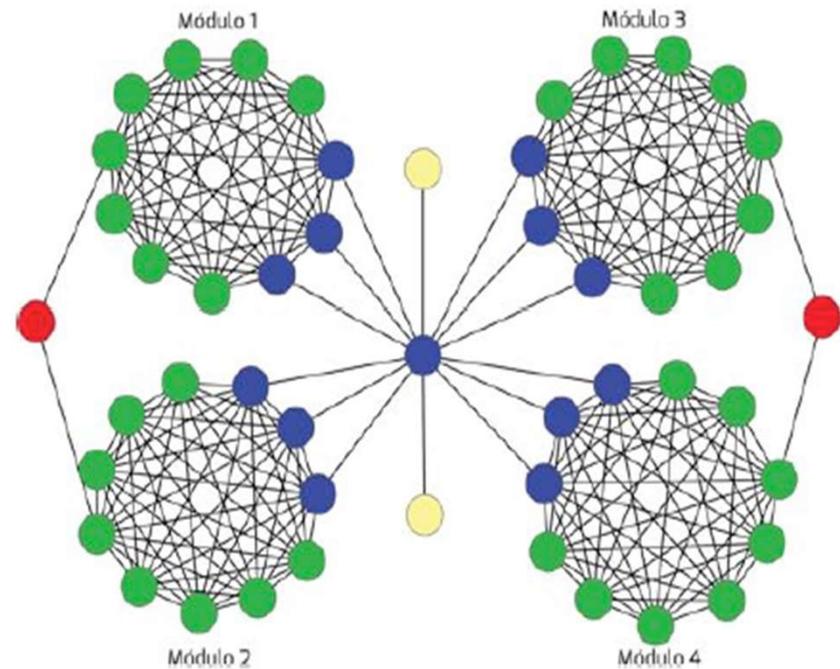
- **Party hubs**
 - Proteínas intra-módulo, ligadas no mesmo tempo e espaço;
 - Típicas de módulos funcionais.



PROPRIEDADES DA REDE

Modularidade/ Clusterização

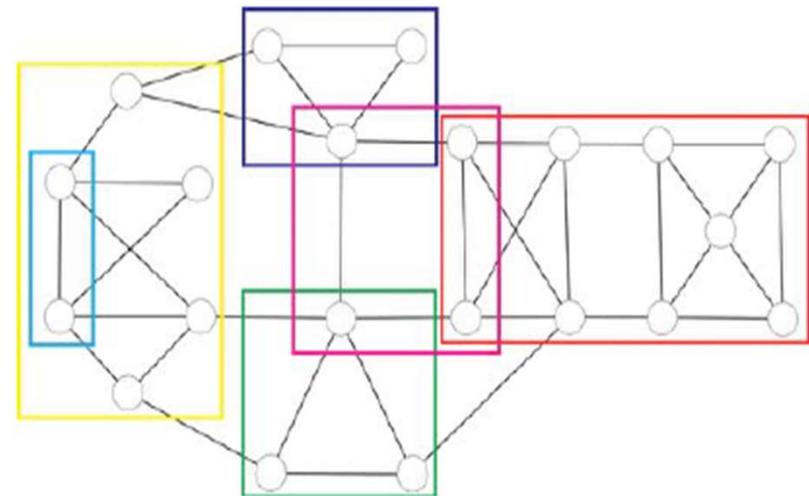
- **Date hubs**
 - Proteínas inter-módulo, que se ligam a diferentes proteínas, em diferentes módulos, tempo e/ou espaço;
 - Possuem um papel global na rede;
 - Típicas de módulos variacionais.



PROPRIEDADES DA REDE

Ontologias Gênicas

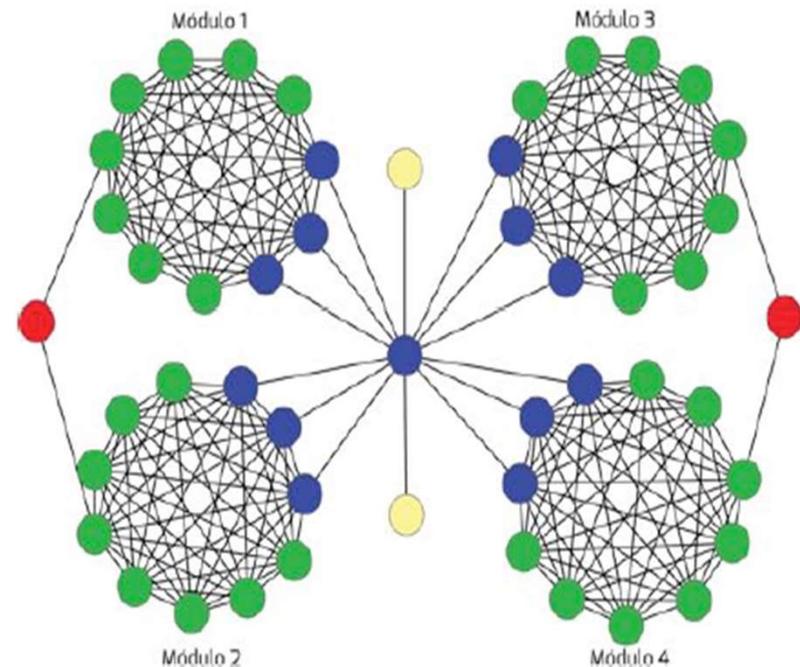
- Tem como função agrupar proteínas que fazem parte de um mesmo processo biológico;
- São inseridas em bancos de dados informações como:
 - Localização da proteína na célula;
 - Processo (s) biológico (s) do (s) qual (is) participa;
 - Função (ões) molecular (es).



PROPRIEDADES DA REDE

Betweenness

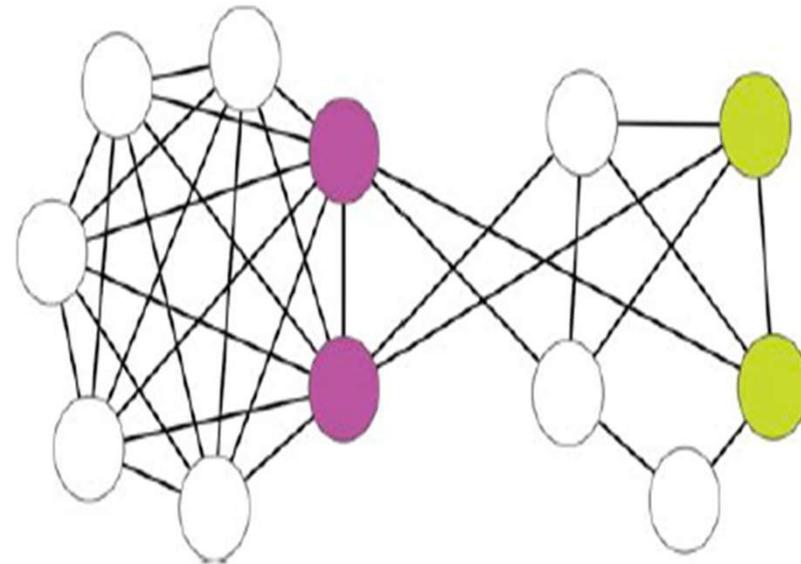
- É definido como o número de caminhos mais curtos que passam por um único nó, estimando a relação entre eles;
- Proteínas com alto valor de *betweenness* possuem uma elevada interação com outras proteínas.
 - Proteínas gargalo.



PROPRIEDADES DA REDE

Closeness

- O valor de *closeness* pode ser entendido como o caminho mais curto entre um nó n e todos os outros nós da rede;
- Proteínas com alto valor de *closeness* possuem efeito regulatório em muitas proteínas, mas são irrelevantes para outras.



TIPOS DE REDE



Figura 23-6: Ilustração de uma rede aleatória consistindo em 109 proteínas. A rede apresenta $P(k)$ 3,8. Observe que as conexões de cada nó são valores próximos a 4, o que está de acordo com $k \approx \langle k \rangle$.

Rede aleatória

- Paul Erdos e Alfred Reindy (1960), 1º modelo de rede descoberto;
- Não captura a realidade de um sistema biológico
- Essas redes consistem de N nós, com cada par de nós conectados ou não.
 - Poucas conexões.

TIPOS DE REDE

Rede de livre escala

- Introduzido por Barabási e Albert em 1999 ;
- Essas redes são consideradas como livre escalas pois a lei potência não permite uma escala característica;
- Observada que redes complexas;
- Redes dinâmicas.

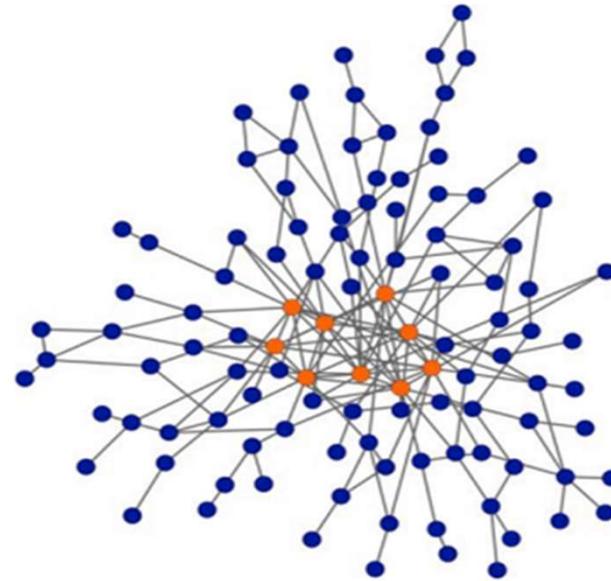


Figura 24-6: Ilustração de uma rede de livre escala consistindo de 109 proteínas, na qual o grau de distribuição segue uma lei de potência. Neste tipo de rede, as proteínas *hubs* (nós laranjas) tem papel essencial na manutenção da integridade da rede.

TIPOS DE REDE

Rede hierárquica

- Redes compostas de módulos, funcionalmente separáveis.
- Componentes apresentam densa conectividade entre os seus próprios nós;
- Possuem tarefas únicas, diferente de outro módulo;
- Forma de dendograma ou uma árvore;
- Reconhecida principalmente por nós altamente conectados entre si e conectados a outros módulos.

TIPOS DE REDE

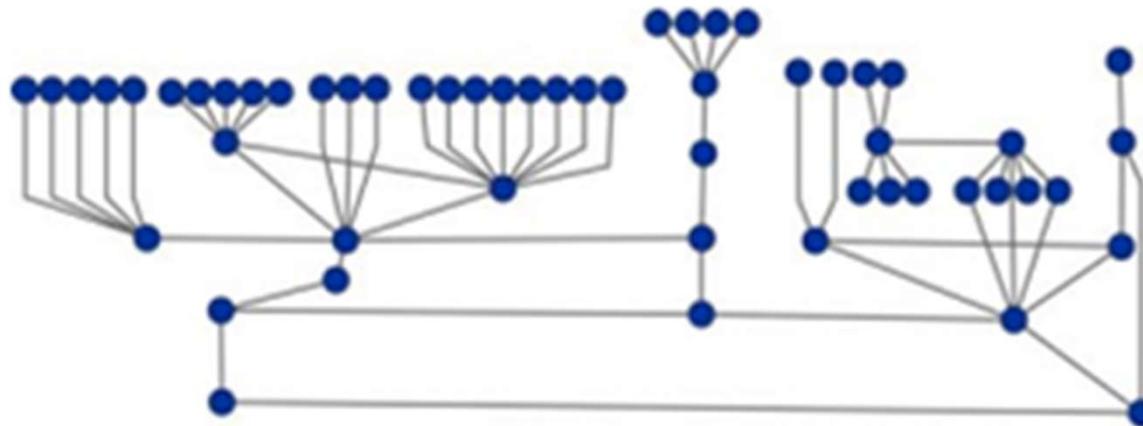


Figura 25-6: Ilustração de uma rede hierárquica consistindo de 55 proteínas em modelo de dendrograma onde é possível observar sua modularidade intrínseca.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Conectores :

- Conectores podem ser interações físicas, bioquímicas ou funcionais;
- Podem representar, ligações físicas entre as proteínas , mutações gênicas associados a doenças;
- Direcionada**> direção de fluxo de substrato ao produto (rede metabólica)
- Não direcionada**> ligações físicas

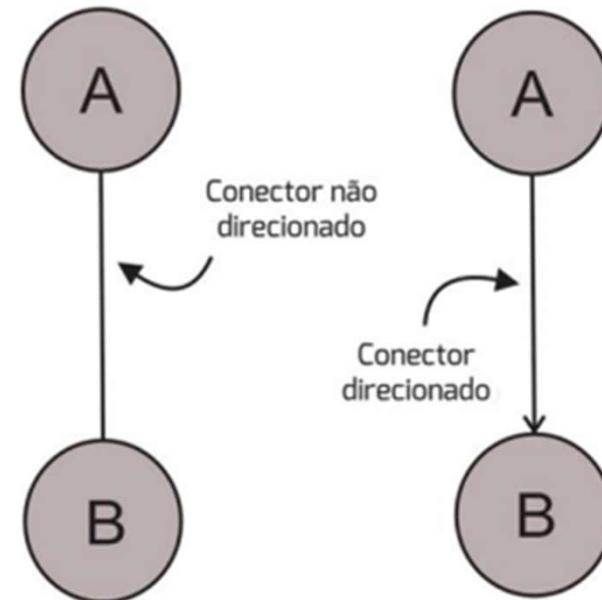


Figura 26-6: Representação de um conector não direcionado e um direcionado.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Interação proteína-proteína

- Responsáveis em processos celulares, tais como na ligação enzima-inibidor, interação antígeno-anticorpo.
- Os diferentes tipos de complexos protéicos têm sido definidos na literatura como obrigatórios (agrupadas) e não obrigatórios (associação/dissociação).

Estabilidade de mecanismo:

Temporárias: interface protéica pequenas

Permanentes: interface protéica maiores

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

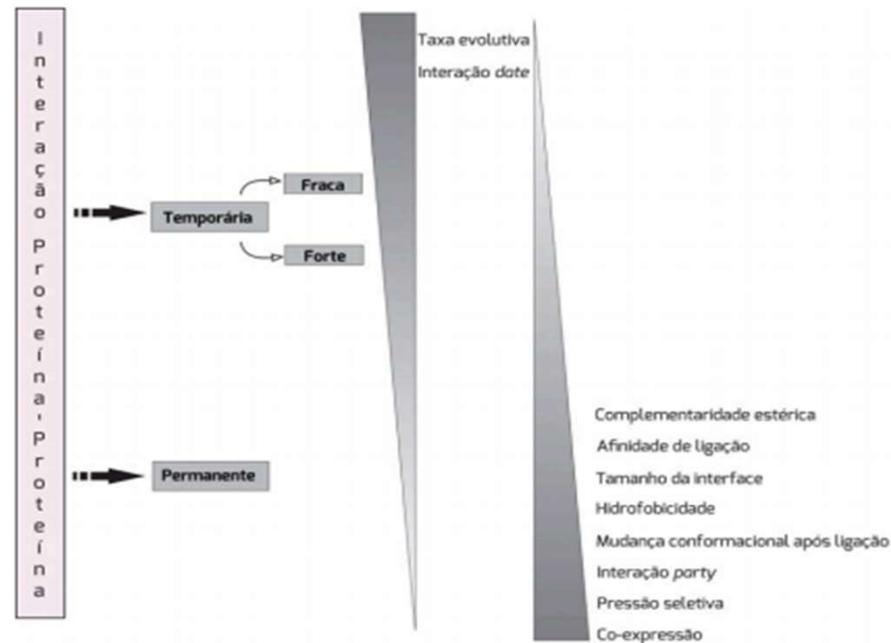


Figura 27-6: Modelo esquemático representando os diferentes tipos de interações proteína-proteína e as propriedades biológicas relacionadas. Quanto maior o tamanho da base e a intensidade da cor do triângulo, maior é a relação entre o modo de interação proteica e a propriedade biológica.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Interações proteína-ácidos nucleicos

Proteínas que se ligam a ácidos nucleicos têm um papel central em todos os processos regulação.

Ex: As proteínas podem inibir, ativar e coordenar a transcrição do DNA, auxiliar e manter o empacotamento entre outros.

- Afinação > especificidade : DNA - PROTEÍNA

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Proteínas de ácidos nucleicos:

Proteínas que se ligam a ácidos nucleicos têm um papel central em todos os processos regulatórios que controlam o fluxo de informação genética.

i) Enzimas, onde a principal função da proteína é modificar a organização do ácido nucleico;

ii) Fatores de transcrição, onde a principal função da proteína é regular a transcrição e a expressão gênica;

iii) Proteínas estruturais que ligam-se ao DNA, que têm como principal função suportar a estrutura e a flexibilidade do DNA ou agregar outras proteínas.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

A interação proteína-proteína com o DNA pode ocorrer de três modos de acordo com a direção e o eixo da dupla hélice do DNA:

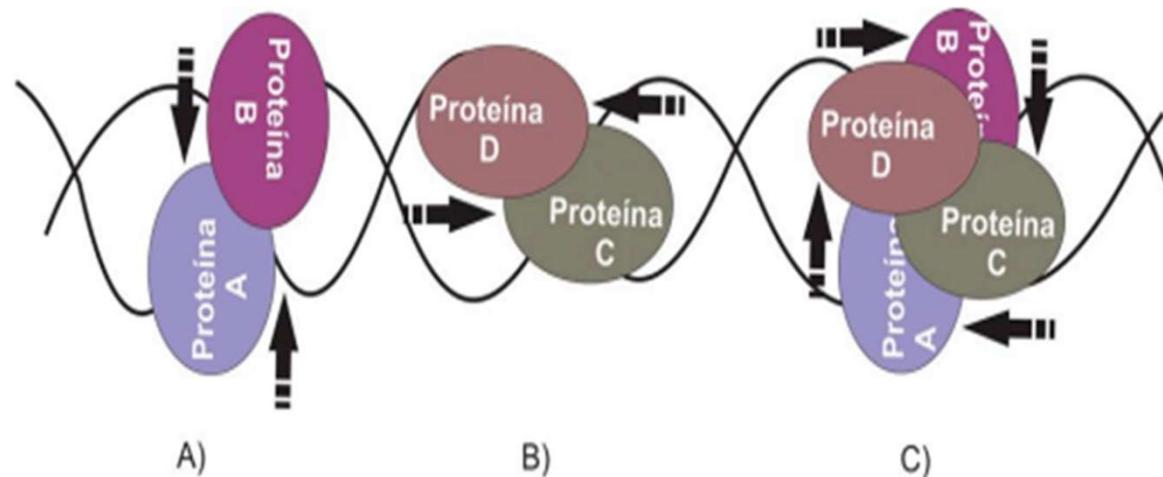


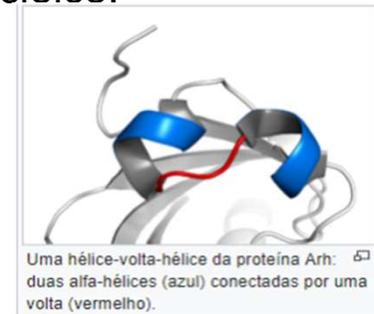
Figura 28-6: Modos de interação proteína-proteína com a dupla hélice do DNA. A) perpendicular; B) paralela e C) ambas as direções são observadas.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Interação proteínas - ácidos nucleicos

> Motivo é a região da proteína que reconhece a sequência do ácido nucleico.
Encontrado no fator de transcrição.

Liga-se a cavidade maior do DNA.



> Muitas proteínas são flexíveis ao ponto de alterar sua conformação quando se ligam ao DNA, enquanto outras são conhecidas por alterar a conformação do DNA após a ligação.

Liga-se conforme a sua afinidade por seu sitio de ligação proporcional a ativação que ele exerce.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Interação entre proteínas e pequenos compostos

Interação proteína-proteína normalmente envolve superfícies relativamente grandes;

Moléculas de baixo peso molecular tende apresentar vantagens:

- Maior estabilidade metabólica e conseqüente maior biodisponibilidade.
- Atuam diretamente – via inibição da interface proteína ou indiretamente > via ligação a um sítio alostérico que induz uma mudança conformacional do alvo da proteína ou da molécula associada.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Mecanismo de interação

Ortostérica: Inibidores de interação proteica é baseado na ligação direta de uma pequena molécula à superfície de interação da proteína ligante, interferindo diretamente nos hot spots críticos da interface e competindo com a proteína original.

Alostérica: pequenos compostos ligam-se a sítios diferentes, causando mudança conformacional suficiente para interferir na ligação da proteína ligante.

Alostérica (ligada a uma proteína) ou direta (ligada ao menos a duas proteínas).

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Mecanismo de interação

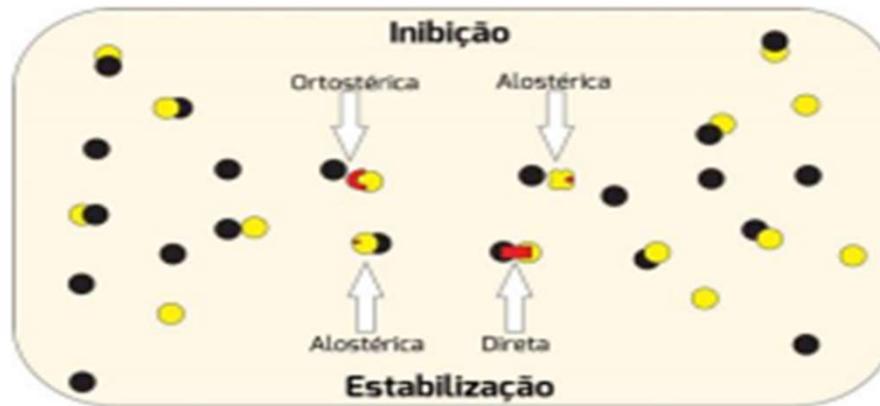
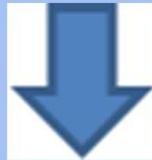


Figura 29-6: Dois principais mecanismos de modulação da interação proteína-proteína utilizando pequenos compostos. Diferentes proteínas são apresentadas em preto e amarelo. Pequenos compostos são apresentados em vermelho.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Perturbação dos conectores:

Remoção de um nó pode representar a remoção de uma proteína (mutação)



Desestabiliza a estrutura da proteína.

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Perturbação dos conectores:

Remoção de um conector



Mudança específica em distintas interações bioquímicas e biofísicas



Preservando certos domínios da proteína

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Perturbação dos conectores:

Fenômeno de perturbação de um único conector pode ser mais provável do que da remoção de um nó.

Impacto de rede:

Alterações x Níveis de importância

PERTURBAÇÃO E CONECTORES

Conectores com alto valor de edgebetweenness:

Ex: Conector Cut-edge: conector que quando rompido causa fragmentação da rede.

Conectores com baixo valor de edgebetweenness:

Podem ser substituídos por vias alternativas;

EX: Conectores dentro de clusters.

OBRIGADO!