### Системная биология – сети

М.Гельфанд «Сравнительная геномика»

БиБи 4 курс

### разные сети

- белок-белковые взаимодействия
- регуляторные сети (фактор-ген)
- метаболические

### свойства сетей

- N = количество вершин
- распределение степеней вершин P(k) = вероятность того, что у случайно взятой вершины будет к ребер
- средняя длина пути между вершинами L

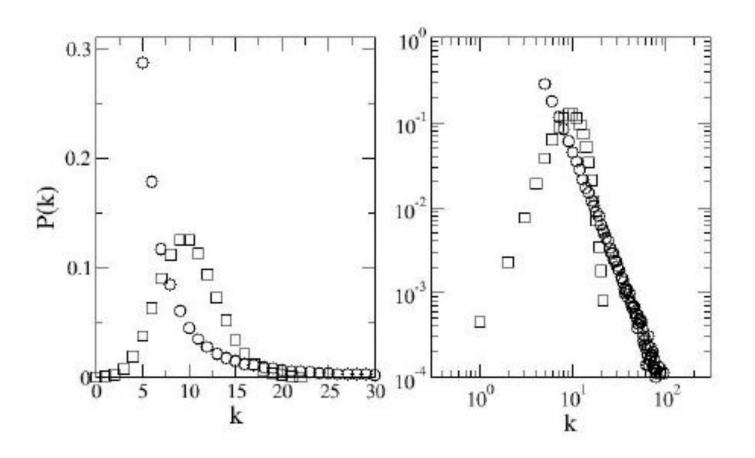
### случайная сеть

- пуассоновское распределение  $P(k) = \exp(-\lambda) \, \lambda^k \, / \, k!$
- Теорема Эрдеша-Реньи: фазовый переход – возникновение гигантской компоненты
- средняя длина пути ~ log N

### scale-free network

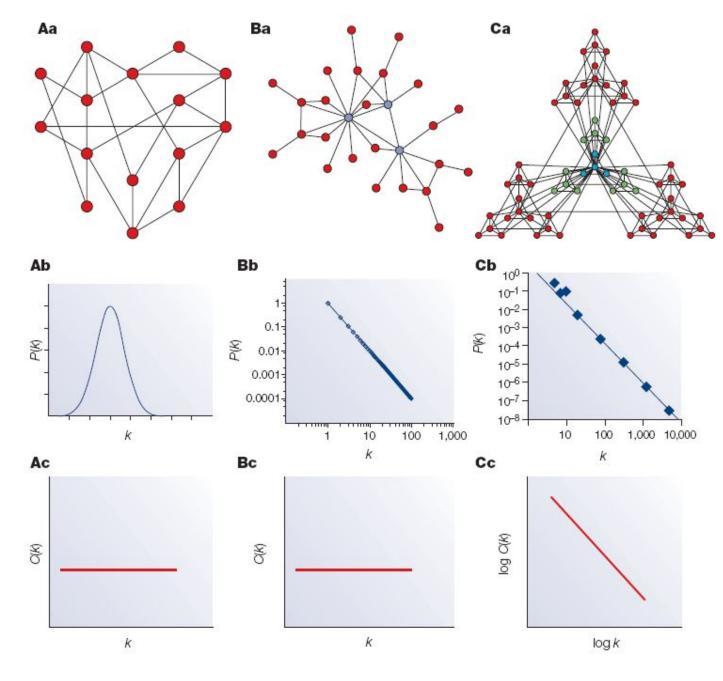
- $P(k) \sim k^{-\gamma}$
- ү>3 ничего особенного
- 2<γ<3 hubs, иерархия</li>
- γ=2 большой hub, соединенный с большой долей вершин
- При γ<3 удаление случайной вершины не разрушает сеть, удаление hub'а разрушает
- средняя длина пути (при 2<γ<3) ~ log log N</li>

### Random and scale-free P(k) (linear and log scales)



### Коэффициент кластеризации

Random network



Scale-free network

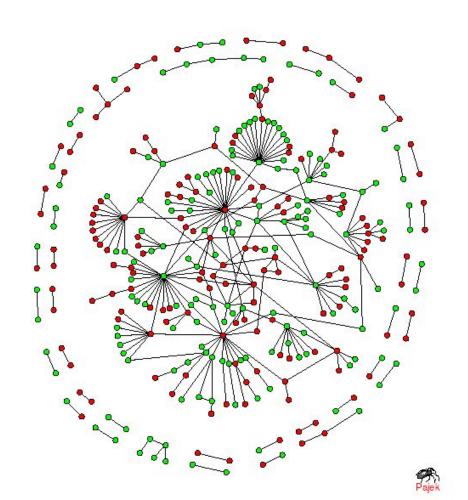
Hierarchical network

• Мера связи между соседями данной вершины

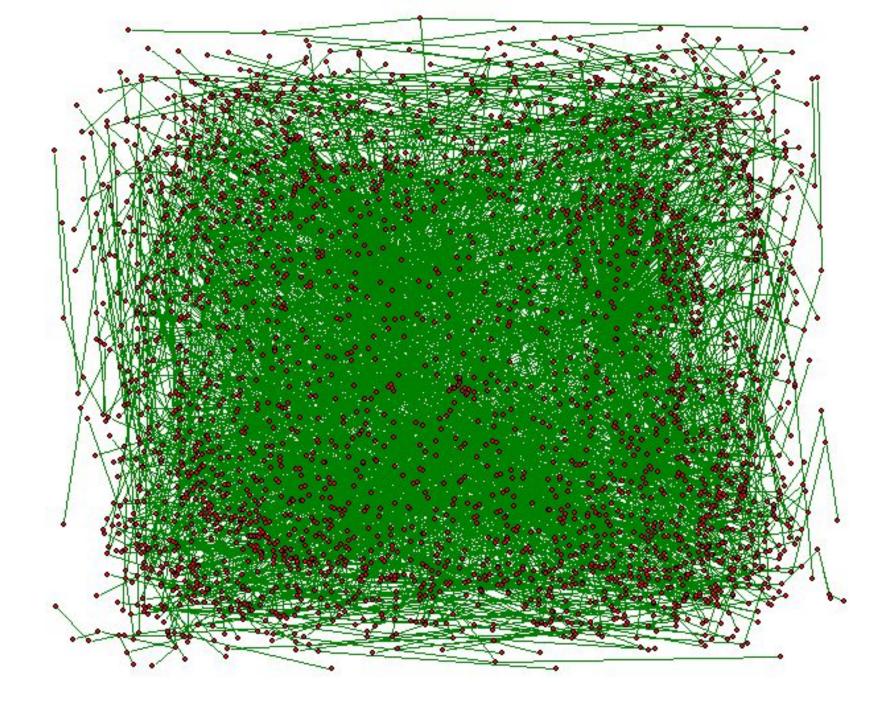
### примеры

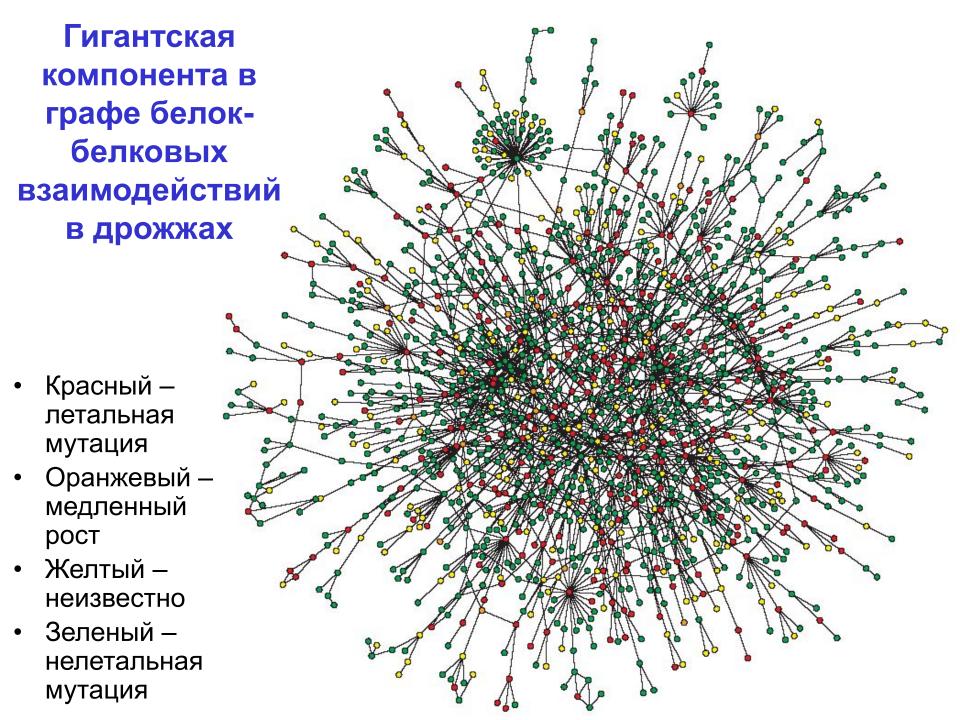
- белок-белковые взаимодействия
- синтетические летали
- регуляция транскрипции
- метаболические сети

### Yeast protein interaction network

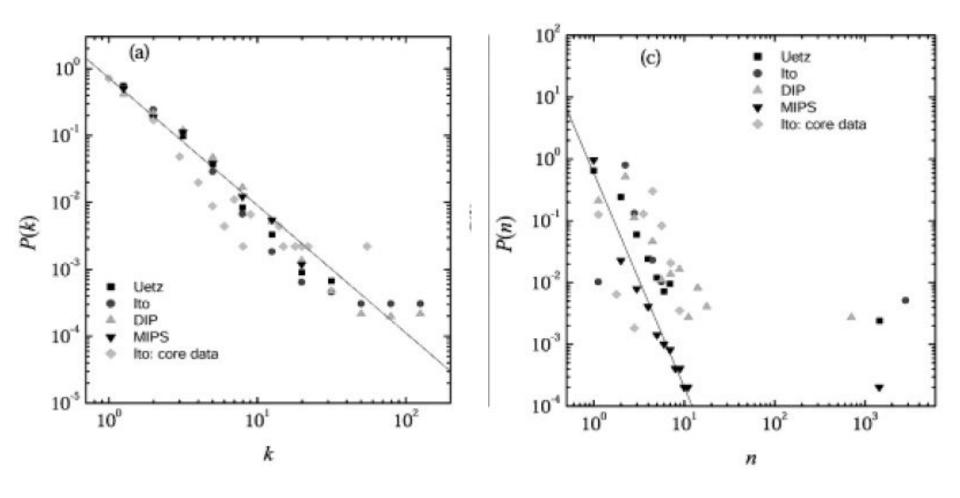


- Data from the high-throughput two-hybrid experiment (T. Ito, et al. PNAS (2001))
- The full set containing 4549 interactions among 3278 yeast proteins
- 87% nodes in the largest component
- The highest connected protein interacts with 285 others!
- Figure shows only nuclear proteins

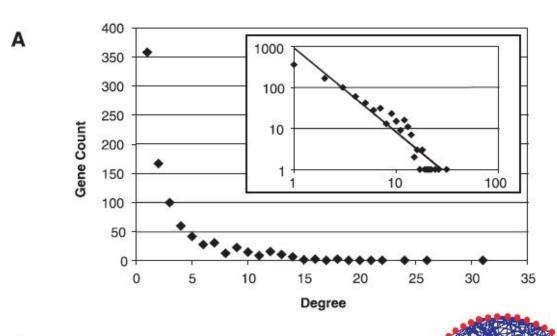


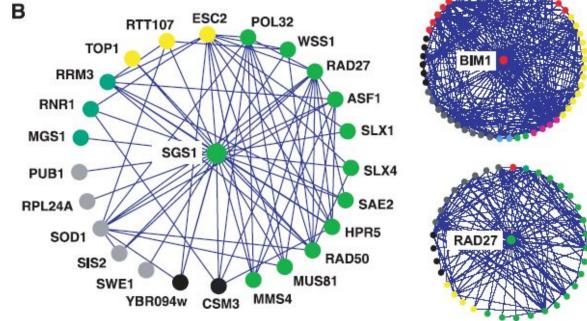


## Белок-белковые взаимодействия в дрожжах: P(k) и размеры связных компонент

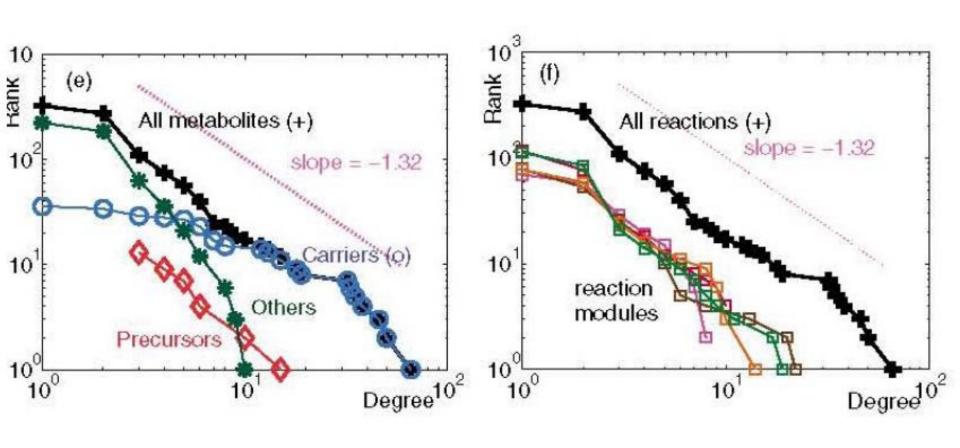


# Synthetic lethals in yeast

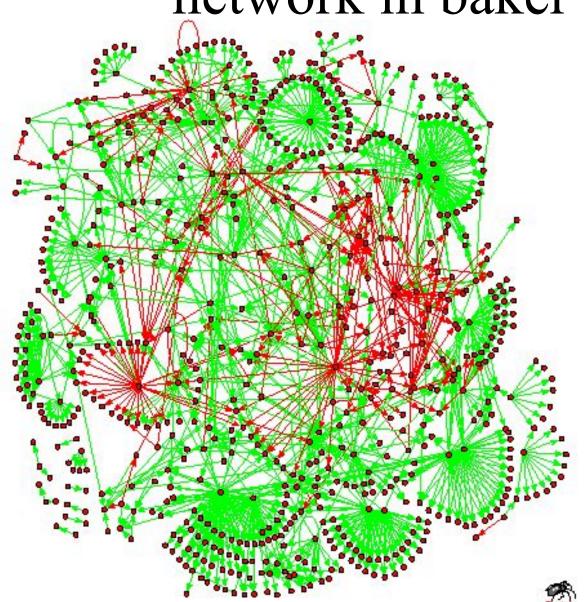




### Rank vs. degree for metabolites and reactions in *Helicobacter pylori*

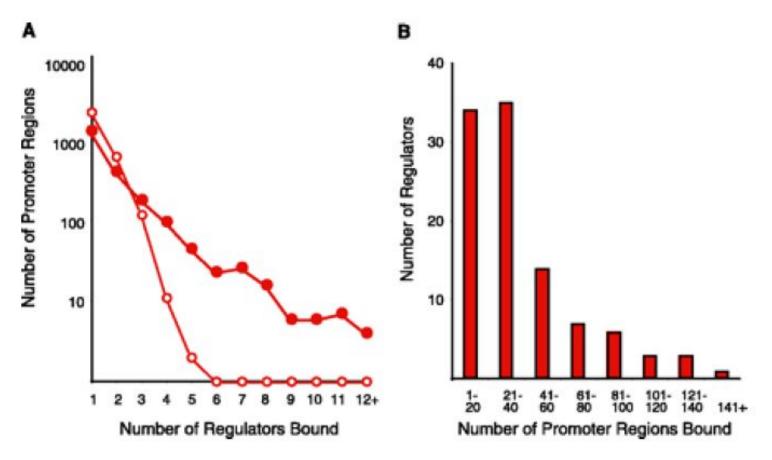


### Transcription regulatory network in baker's yeast



- Downloaded from the YPD database: 1276 regulations among 682 proteins by 125 transcription factors (10 regulated genes per TF)
- Part of a bigger genetic regulatory network of 1772 regulations among 908 proteins
- Positive to negative ratio
  3:1
- Broader distribution of out-degrees (up to 72) and more narrow of in-degrees (up to 21)

#### регуляция транскрипции (дрожжи, ChIP-chip)

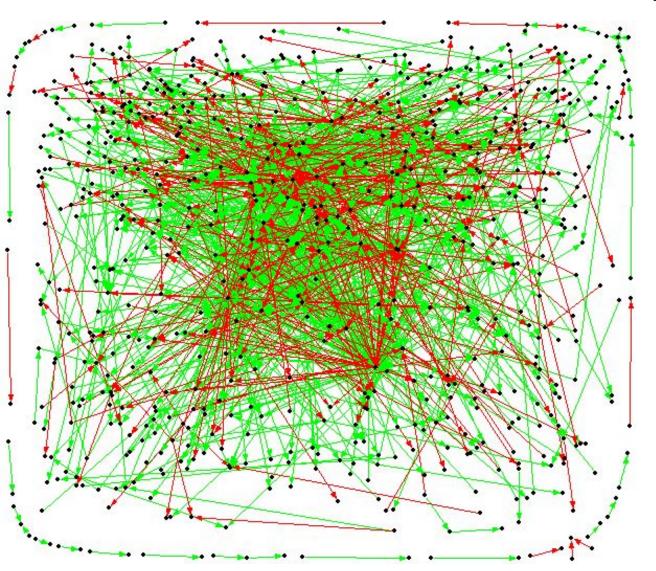


- A: in-degree (относительно регулируемых генов): гистограмма (в полулогарифмических координатах) количества промоторов с заданным числом регуляторов

  — экспоненциальное распределение (у большинства генов мало регуляторов). Пустые кружки

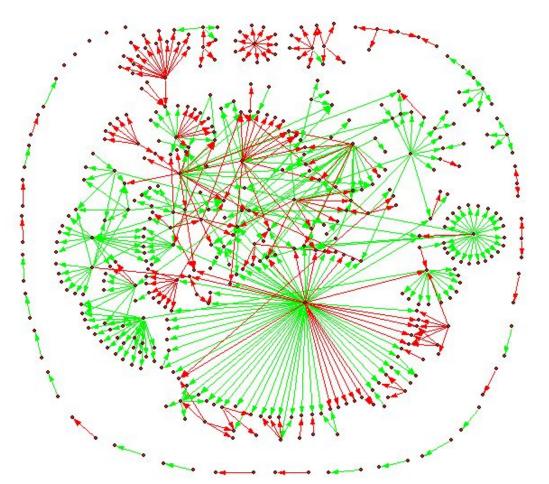
  — случайный граф
- B: out-degree (относительно факторов): гистограмма количества факторов, связывающих заданное количество промоторов scale-free

### Transcription regulatory network in *Homo Sapiens*



- Data courtesy of
   Ariadne Genomics
   obtained from the
   literature search:
   1449 regulations
   among 689 proteins
- Positive to negative ratio is 3:1 (again!)
- Broader distribution of out-degrees (up to 95) and more narrow of in-degrees (up to 40)

### Transcription regulatory network in *E. coli*



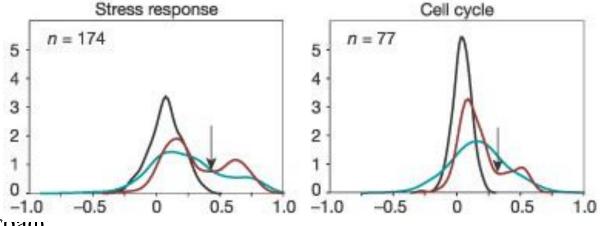
- Data (courtesy of Uri Alon) was curated from the Regulon database:
   606 interactions between 424 operons (by 116 TFs)
- Positive to negative ratio is 3:2 (different from eukaryots!)
- Broader distribution of out-degrees (up to 85) and more narrow of in-degrees (only up to 6!)

### зависимость физиологических и геномных свойств от топологии

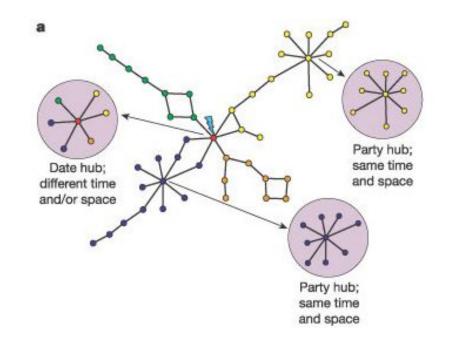
- дрожжи:
  - ~10% genes with <5 links are essential</p>
  - >60% genes with >15 links are essential
- гены с большим числом связей
  - с большей вероятностью имеют ортологов в многоклеточных эукариотах
  - ближе к ортологам из С. elegans

#### party hubs и date hubs

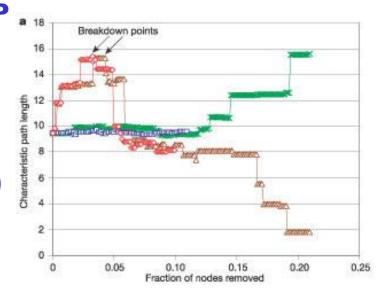
- Бимодальное распределение корреляций уровня экспрессии
  - Красный: hubs
  - Голубой: non-hubs
  - Черный: случайный граф



- Party hubs: сам и соседи ко-экспрессируются (комплексы)
- Date hub: нет корреляции в уровнях экспрессии (сигнальные пути)

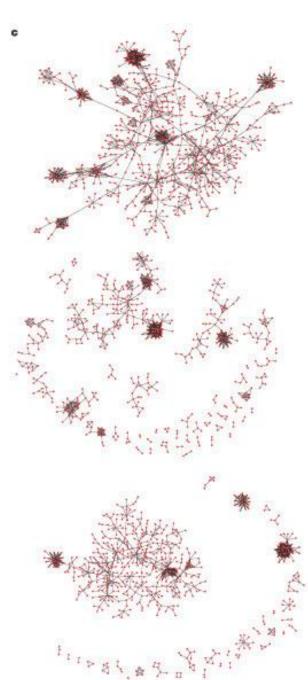


# Устойчивость к атаке (распадение гигантской компоненты)



### основа сети – party hubs

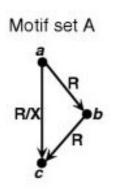
- Красный: атака на party hubs
- Коричневый: атака на все хабы
- Голубой: атака на date hubs
- Зеленый: атака на случайные белки

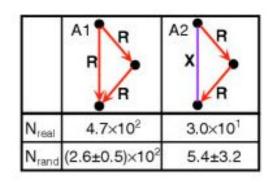


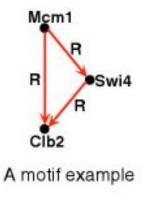
#### **МОТИВЫ**

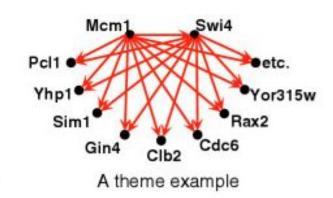
- КЛИКИ
  - много в графах белок-белковых взаимодействий (масс-спек. анализ комплексов по определению)
- подграфы фиксированной структуры, встречающиеся существенно чаще, чем в случайном графе (с теми же свойствами)

### Регуляторный каскад

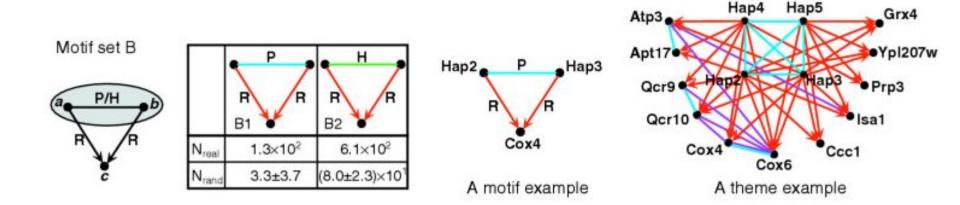






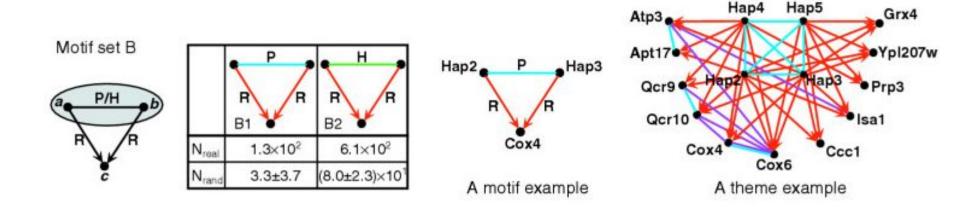


- R транскрипционная регуляция
- Х ко-экспрессия

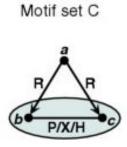


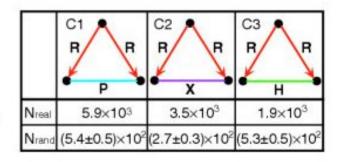
- R транскрипционная регуляция
- Р белок-белковое взаимодействие
- H гомология

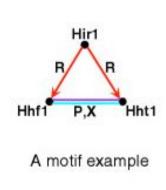
### Субъединицы факторов транскрипции

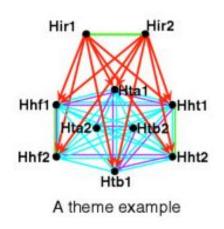


- R транскрипционная регуляция
- Р белок-белковое взаимодействие
- H гомология



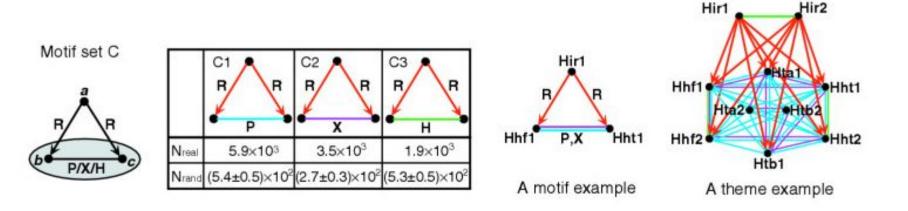




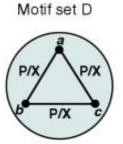


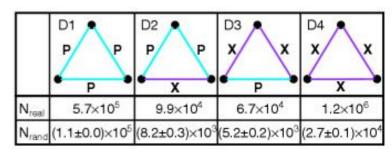
- R транскрипционная регуляция
- Р белок-белковое взаимодействие
- Х ко-экспрессия
- Н гомология

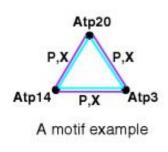
#### Регулоны

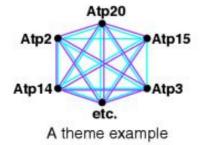


- R транскрипционная регуляция
- Р белок-белковое взаимодействие
- Х ко-экспрессия
- Н гомология



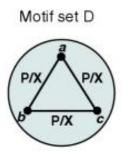


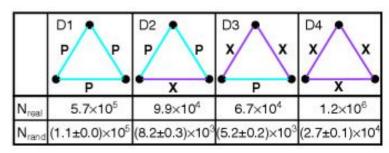


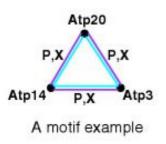


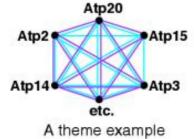
- Р белок-белковое взаимодействие
- Х ко-экспрессия

#### Ко-экспрессия в комплексах

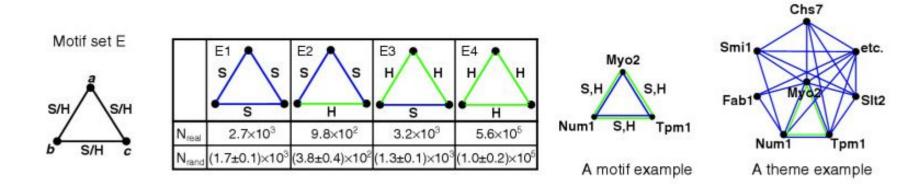






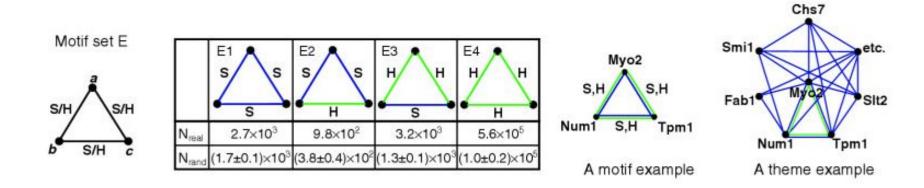


- Р белок-белковое взаимодействие
- Х ко-экспрессия



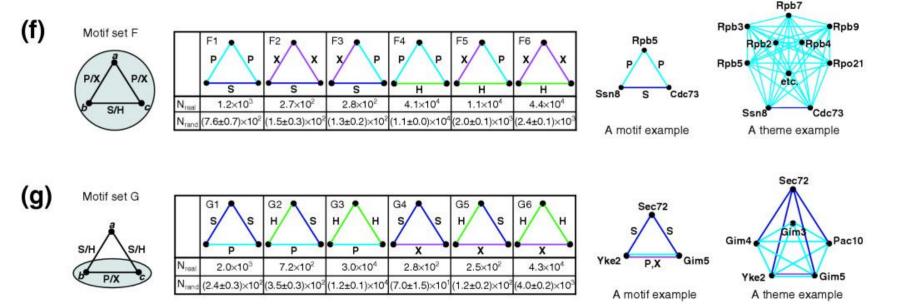
- S синтетические летали (слабость)
- Н гомология

### Взаимозаменяемость паралогов (?)



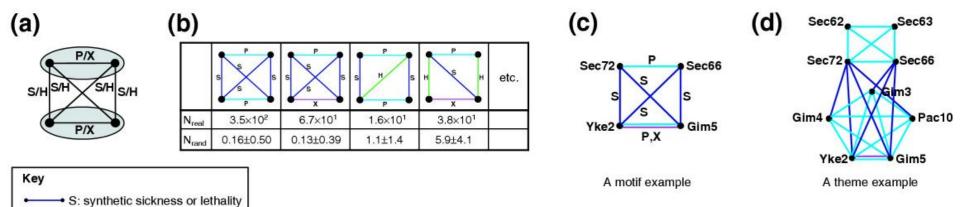
- S синтетические летали (слабость)
- H гомология

### Компенсаторные комплексы (?)



- S синтетические летали (слабость)
- H гомология
- Р белок-белковое взаимодействие
- Х ко-экспрессия

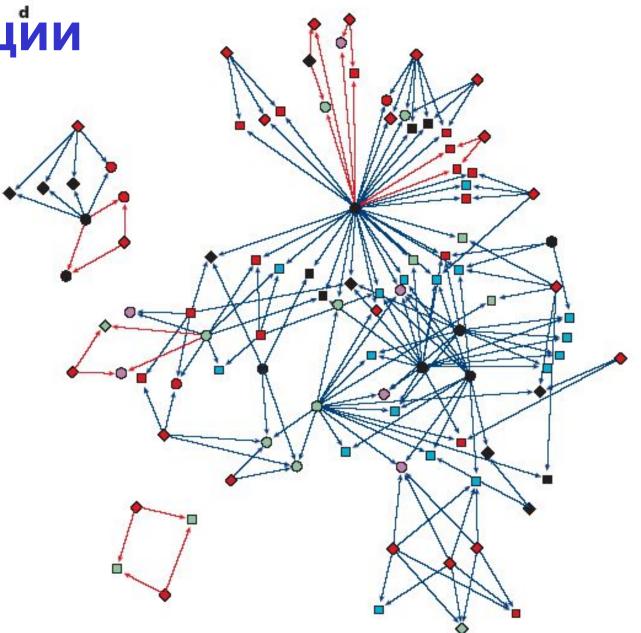
#### Четверные мотивы: взаимозаменяемость



H: sequence homology
 X: correlated expression
 P: stable physical interaction

Регуляция транскрипции в *E.coli* 

• Почти все "bi-fan" мотивы связаны друг с другом



#### **ЭВОЛЮЦИЯ**

- rich get richer
- дупликации
- случайные рождения/исчезновение ребер