

V10 Protein-Protein-Interaktionsnetzwerke

Review (V7): Arten von PP-Interaktionen:

Homo-Oligomere vs. **Hetero-Oligomere**

Homo-Oligomere bestehen aus mehreren identischen Einheiten und werden z.B. von Ionen-Kanälen oder Rezeptoren gebildet

Stabile vs. **Transiente** Komplexe

Stabil: Ribosom, RNA-Polymerase, ...

Transient: Redox-Partner, Signaltransduktion

Obligate vs. **Nicht-obligate** Komplexe:

obligat: Komponenten liegen in der Zelle nur als Komplex vor

nicht-obligat: Komponenten liegen ebenfalls im freien Zustand vor (z.B. Antikörper)

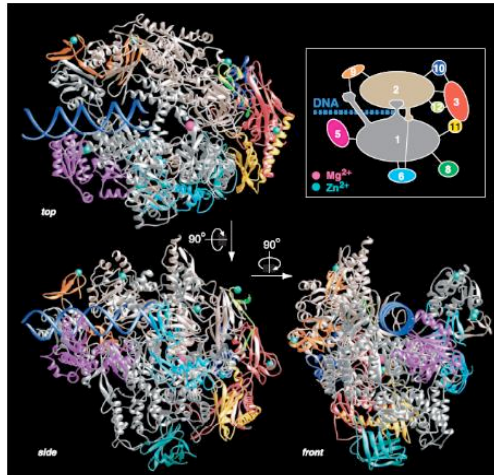
Kovalente vs. **Nicht-kovalente** Komplexe

Kovalente: z.B. Ubiquitin-modifizierte Proteine

Nicht-kovalent: ist der übliche Fall

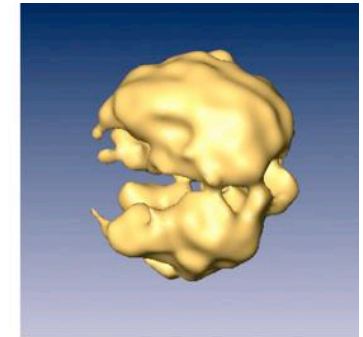
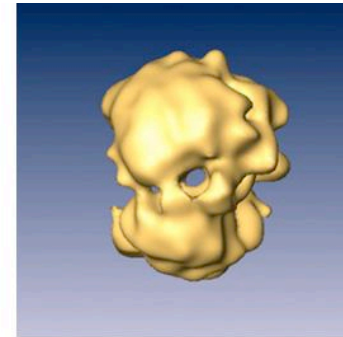
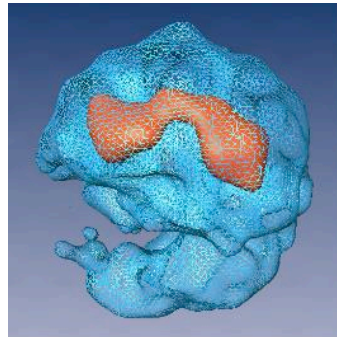
Beispiele für wichtige Proteinkomplexe

RNA Polymerase II



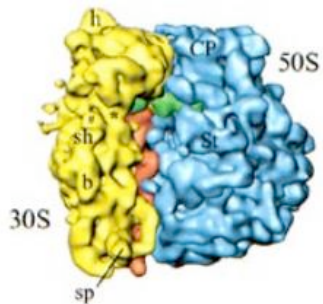
Cramer et al., Science 288, 640 (2000)

Spliceosome

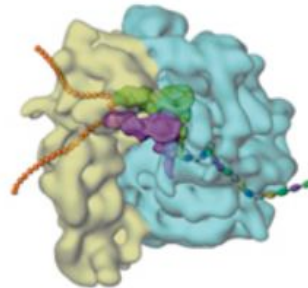


<http://www.weizmann.ac.il/>

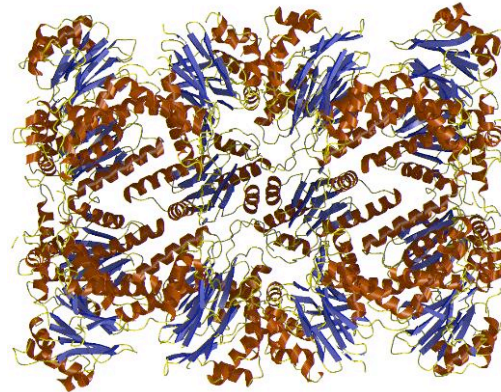
Ribosom



<http://www.millerandlevine.com/chapter/12/cryo-em.html>

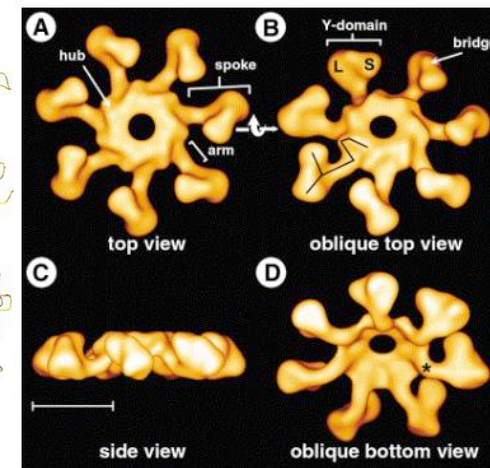


Proteasome



<http://www.biochem.mpg.de>

Apoptosom



Acehan et al. Mol. Cell 9, 423 (2002)

Proteininteraktionsnetzwerke

The image displays three screenshots of the Cytoscape Desktop software interface, which is used for visualizing and analyzing biological networks.

Top Screenshot: Shows the main Cytoscape Desktop window with the title "Cytoscape Desktop (Session: humanANDmouseIntact.cys)". The interface includes a Control Panel on the left with tabs for Network, VizMapper™, Editor, Filters, and MCODE. The Network tab is active, showing a table of networks:

Network	Nodes	Edges
Mouse Interactions from IntAct	3007(1)	5825(136)
Human Interactions from IntAct	8578(32)	30491(817)
MCODE Result 1: Cluster 1	4(0)	69(0)
MCODE Result 1: Cluster 1	13(0)	161(0)
MCODE Result 1: Cluster 1	52(0)	406(0)

The main workspace shows two network visualizations: "Human Interactions from IntAct" (a large, dense network of black nodes and edges) and "Mouse Interactions from IntAct" (a network with green nodes and edges, featuring a circular cluster). A "Data Panel" at the bottom shows a table of node data:

ID	MS	ensembl
P62158	[0499]	[ENSG00000143933, ENSG00000160014, EN...

Bottom Screenshot: Shows the "Import Network From Database" dialog box. It includes a "Data Source" dropdown set to "Pathway Commons Web Service Client". The "Step 1: Search" section shows "TP53" as the search term. The "Step 2: Select" section shows a list of results for "TP53", including "TP53 activated protein 1", "TP53 regulating kinase", and "TP53 regulating kinase". The "Step 3: Select Network(s)" section shows a list of pathways and interaction networks, including "p53-Independent G...", "G2/M Checkpoints", "G2/M DNA damage c...", "DNA Repair", "Double-Strand Break...", "Homologous Recomb...", "Homologous recomb...", "ATM mediated respo...", "Cell Cycle, Mitotic", "Signaling mediated b...", and "Role of HDAC Class I".

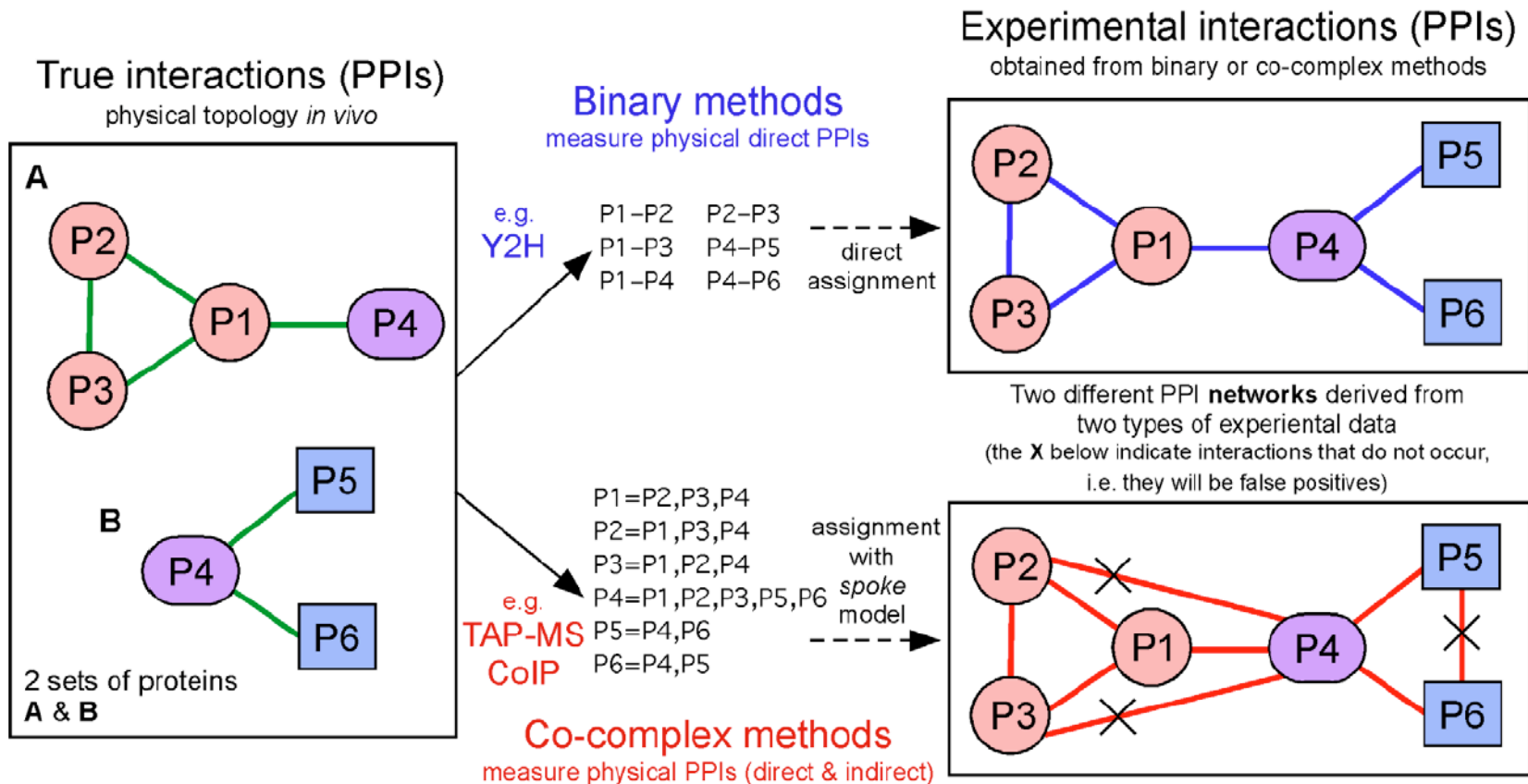
Right Screenshot: Shows a detailed view of a network cluster with green nodes and edges. A circular cluster of nodes is highlighted, with labels "Q00987", "P29309", and "P04637". A "Data Panel" on the right shows a table of node data:

ID	MS	ensembl
P62158	[0499]	[ENSG00000143933, ENSG00000160014, EN...

The word "Screenshots" is overlaid in large white text on the right side of the image.

Proteininteraktionsnetzwerke

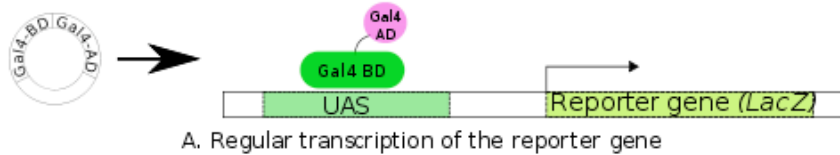
Verschiedene experimentelle Techniken messen verschiedene Eigenschaften von Proteinkomplexen.



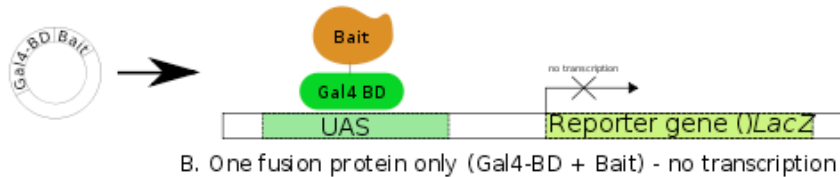
De Las Rivas, PLOS Comp Biol. 6, e1000807 (2010)

Detektiere Interaktionen: Yeast Two-Hybrid Methode

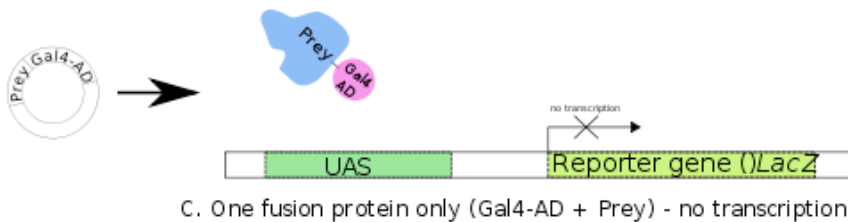
Entdecke binäre PP-Interaktionen durch physikalische Wechselwirkung



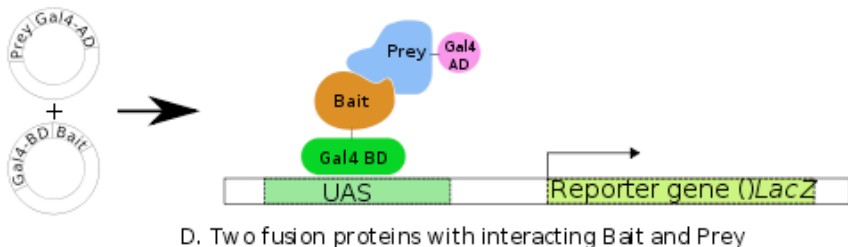
Transkriptionsfaktor, der ein Reporter-Gen reguliert, besteht aus einer DNA-bindenden Domäne (BD) und einer Aktivator-domäne (AD)



Unterbreche BD-AD Protein;
Verbinde bait mit BD, prey mit AD



→ Expression findet nur statt, wenn bait:prey-Komplex gebildet wird



Man kann das normale Reporter-Gen (hier lacZ) auch durch ein GFP-Gen ersetzen. Dann kann man erfolgte Transkription, d.h. Binding von Bait:Prey-Komplex als Fluoreszenz detektieren.

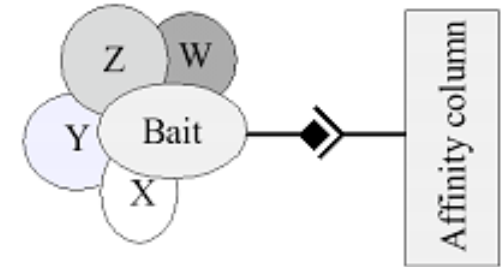
Tandem affinity purification (also „pull-down“)

Yeast 2-Hybrid-Methode kann nur binäre Komplexe identifizieren.

In der **Affinitäts-Aufreinigung** wird ein bestimmtes Protein (bait) mit einem molekularen Label verbunden (dunkle Route in Abb.) um dessen Aufreinigung zu erleichtern.

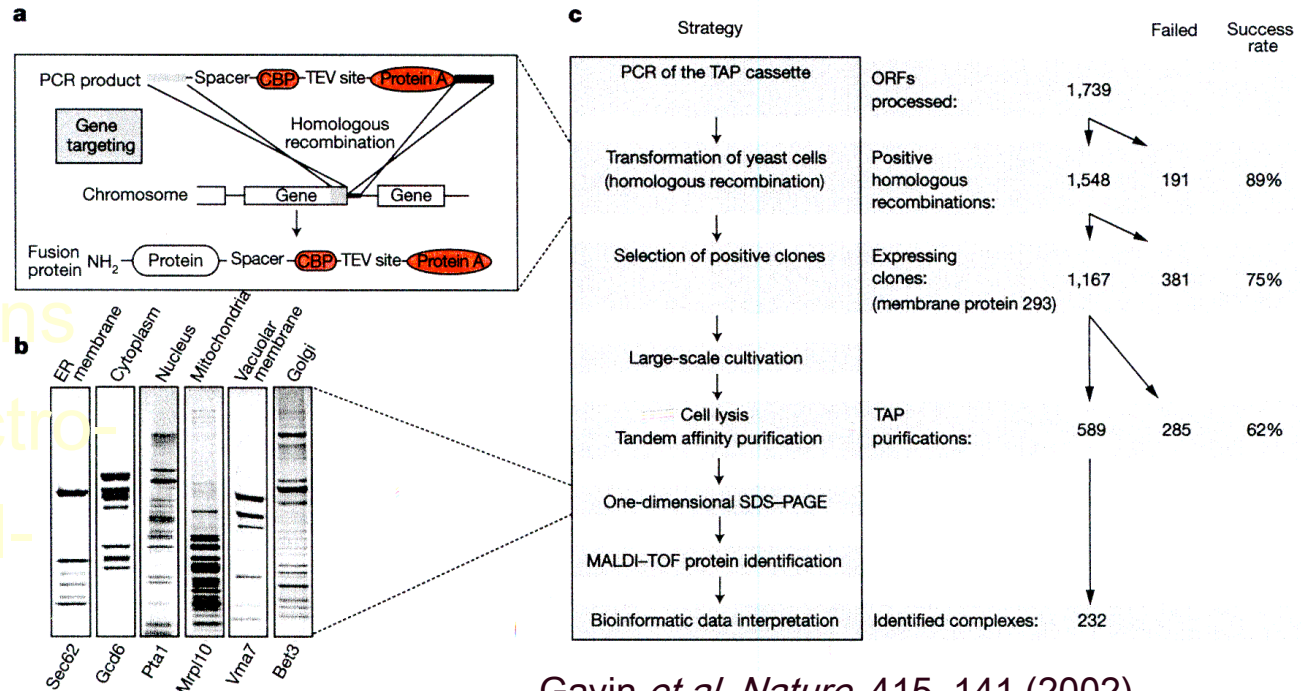
Das so “ge-taggte” Protein wird dann in einer Affinitätssäule aus der Lösung herausgefischt, zusammen mit allen interagierenden Partnern (W–Z).

Diese Strategie kann man genomweit anwenden (wie Y2H).



Hier gezeigt:
Anwendung für
S. cerevisiae.

Identify proteins
by mass spectro-
metry (MALDI-
TOF).



Gavin *et al.* Nature 415, 141 (2002)

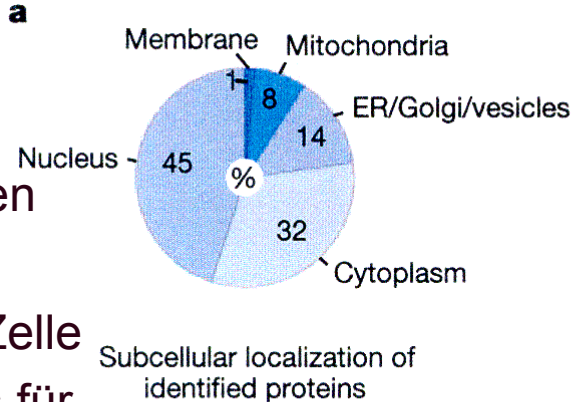
Gavin *et al.* Nature 415, 141 (2002)

TAP-Analyse für PP-Komplexe in *S. cerevisiae*

Identifiziere Proteine durch die Massen ihrer Peptidfragmente.

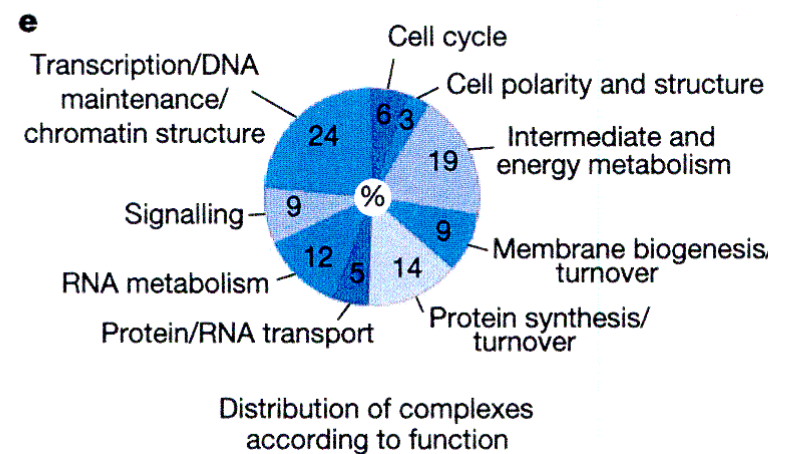
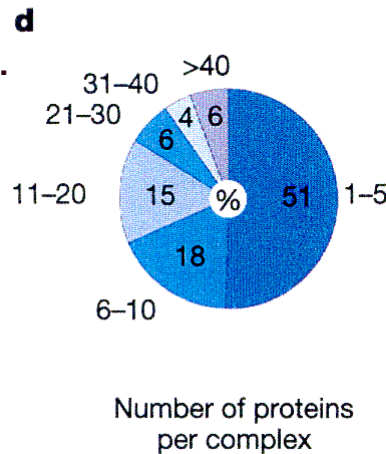
(a) listet die an Komplexen beteiligten Proteine bzgl. ihrer Lokalisation in der Zelle -> es scheint keinen Bias für bestimmte Kompartments zu geben.

Allerdings findet man nur wenig Membranproteine (Anteil sollte ca. 25% sein)



(d) -> die Hälfte aller PP-Komplexe hat 1-5 Mitglieder, die andere Hälfte ist grösser.

(e) PP-Komplexe sind an praktisch allen zellulären Prozessen beteiligt.



Gavin *et al.* *Nature* 415, 141 (2002)

Globales Protein-Interaktionsnetzwerk in *S. cerevisiae*

Abb. zeigt das Protein–Protein Interaktionsnetzwerk in *Saccharomyces cerevisiae*, basierend auf **yeast two-hybrid** Experimenten.

Jeder Knoten (Kreis): bestimmtes Protein
Verbindungen/Kanten: physikalische Interaktionen.

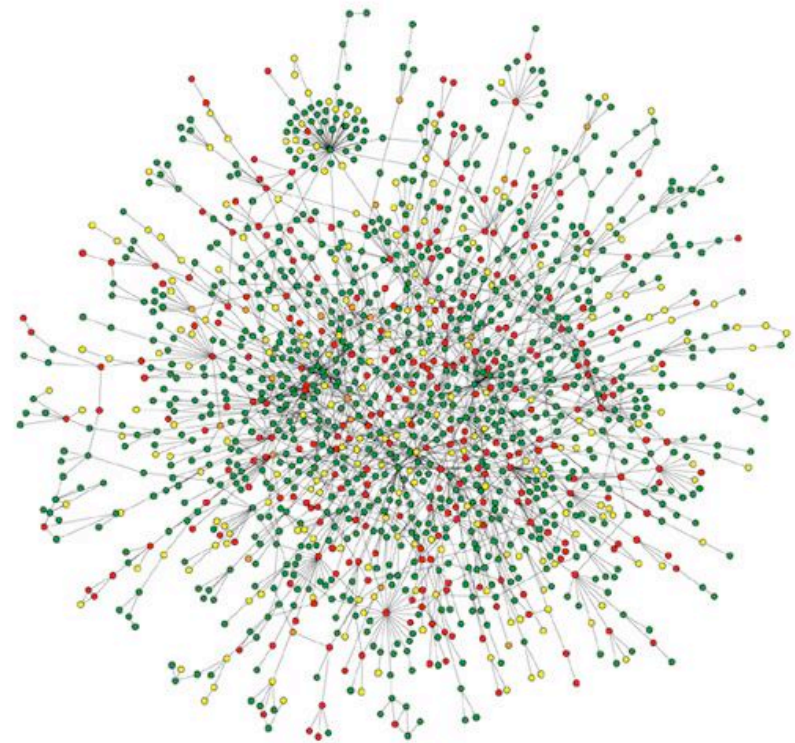
Das Netzwerk wird von einigen Knoten mit sehr vielen Verbindungen zusammengehalten.
Diese nennt man **Hubs**.

Dieser größte Cluster enthält 78% aller Proteine.

Rot: Gendeletion ist tödlich

Grün: Gendeletion ist nicht tödlich

Gelb: Effekt der Gendeletion ist unbekannt.



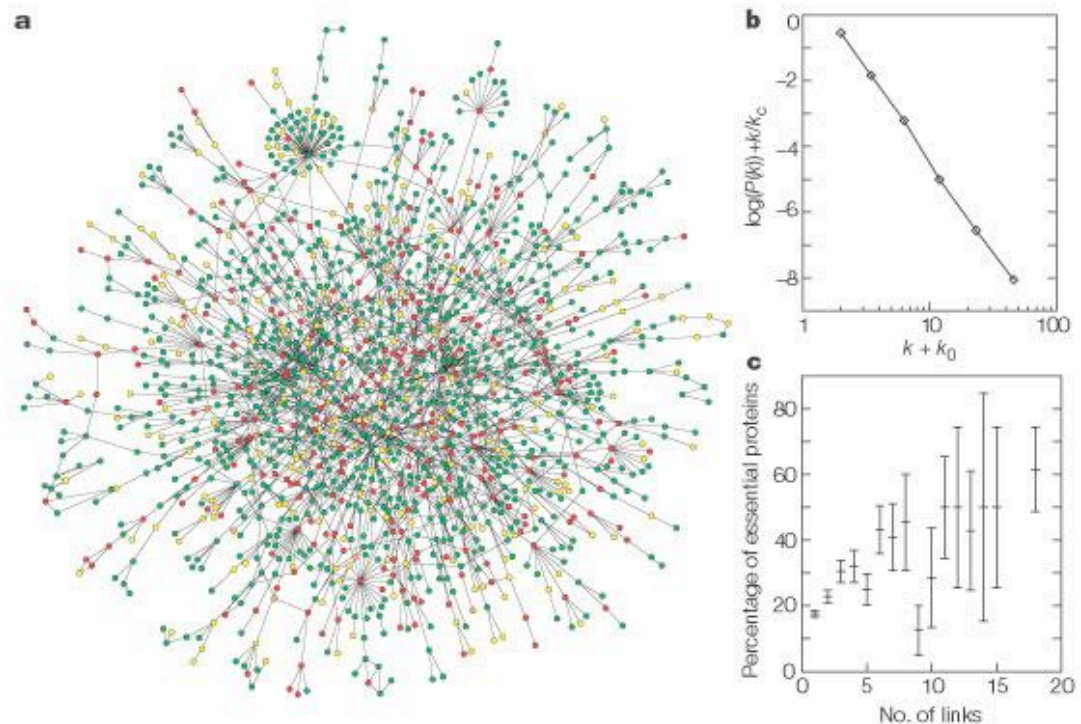
Nature Reviews | Genetics

Barabasi & Oltvai, Nature Rev Gen 5, 101 (2004)

Welche Proteindeletionen sind tödlich?

(b) Die Häufigkeit von Hub-Proteinen mit k Interaktionen nimmt nicht exponentiell ab (wie in einem Zufallsnetzwerk, wo man eine Poisson-Verteilung der Verknüpfungen erwartet), sondern gemäss einem Potenzgesetz (*engl. power law*).

(c) Die Deletion von Genen, die für Hub-Proteine kodieren, die viele Links besitzen, ist eher tödlich als die Deletion von Proteinen, die mit wenigen anderen Proteinen interagieren.



H. Jeong, S. P. Mason, A.-L. Barabási and Z. N. Oltvai
Nature 411, 41-42

Datenbanken zu Proteininteraktionen

Table 1. Description of PPI databases and repositories.

Acronym	Database Full Name and URL	PPI Sources	Type of MI	Species	<i>n</i> Proteins (Dec. 2009)	<i>n</i> Interactions (Dec. 2009)
Primary Databases: PPI experimental data (curated from specific SSc & LSc published studies)						
BIND	Biomolecular Interaction Network Database, http://bond.unleashedinformatics.com/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	PPIs & others	All	[31,972]	[58,266]
BioGRID	Biological General Repository for Interaction Datasets, http://www.thebiogrid.org/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	PPIs & others	All	[28,717]	[108,691]
DIP	Database of Interacting Proteins, http://dip.doe-mbi.ucla.edu/dip/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	Only PPIs	All	20,728	57,683
HPRD	Human Protein Reference Database, http://www.hprd.org/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	Only PPIs	Human	27,081	38,806
IntAct	IntAct Molecular Interaction Database, http://www.ebi.ac.uk/intact/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	PPIs & others	All	[60,504]	[202,826]
MINT	Molecular INteraction database, http://mint.bio.uniroma2.it/mint/	Ssc & Lsc published studies (literature-curated)	Only PPIs	All	30,089	83,744
MIPS-MPact	MIPS protein interaction resource on yeast, http://mips.gsf.de/genre/proj/mpact/	Derived from CYGD	Only PPIs	Yeast	1,500	4,300
MIPS-MPPI	MIPS Mammalian Protein-Protein Interaction Database, http://mips.gsf.de/proj/ppi	Ssc published studies (literature-curated)	Only PPIs	Mammalian	982	937
Meta-Databases: PPI experimental data (integrated and unified from different public repositories)						
APID	Agile Protein Interaction DataAnalyzer, http://bioinfow.dep.usal.es/apid/	BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT	Only PPIs	All	56,460	322,579
MPIDB	The Microbial Protein Interaction Database, http://www.jcvi.org/mpidb/	BIND, DIP, IntAct, MINT, other sets (exp & lit.-curated)	Only PPIs	Microbial	7,810	24,295
PINA	Protein Interaction Network Analysis platform, http://csbi.ltdk.helsinki.fi/pina/	BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT, MPact	Only PPIs	All	[?]	188,823
Prediction Databases: PPI experimental and predicted data ("functional interactions", i.e., interactions <i>lato sensu</i> derived from different types of data)						
MiMI	Michigan Molecular Interactions, http://mimi.ncibi.org/MimiWeb/	BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, & nonPPI data	PPIs & others	All	[45,452]	[391,386]
PIPs	Human PPI Prediction database, http://www.compbio.dundee.ac.uk/www-pips/	BIND, DIP, HPRD, OPHID, & nonPPI data	PPIs & others	Human	[?]	[37,606]
OPHID	Online Predicted Human Interaction Database, http://ophid.utoronto.ca/	BIND, BioGRID, HPRD, IntAct, MINT, MPact, & nonPPI data	PPIs & others	Human	[?]	[424,066]
STRING	Known and Predicted Protein-Protein Interactions, http://string.embl.de/	BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT, & nonPPI data	PPIs & others	All	[2,590,259]	[88,633,860]
UniHI	Unified Human Interactome, http://www.mdc-berlin.de/unihi/	BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT, & nonPPI data	PPIs & others	Human	[22,307]	[200,473]

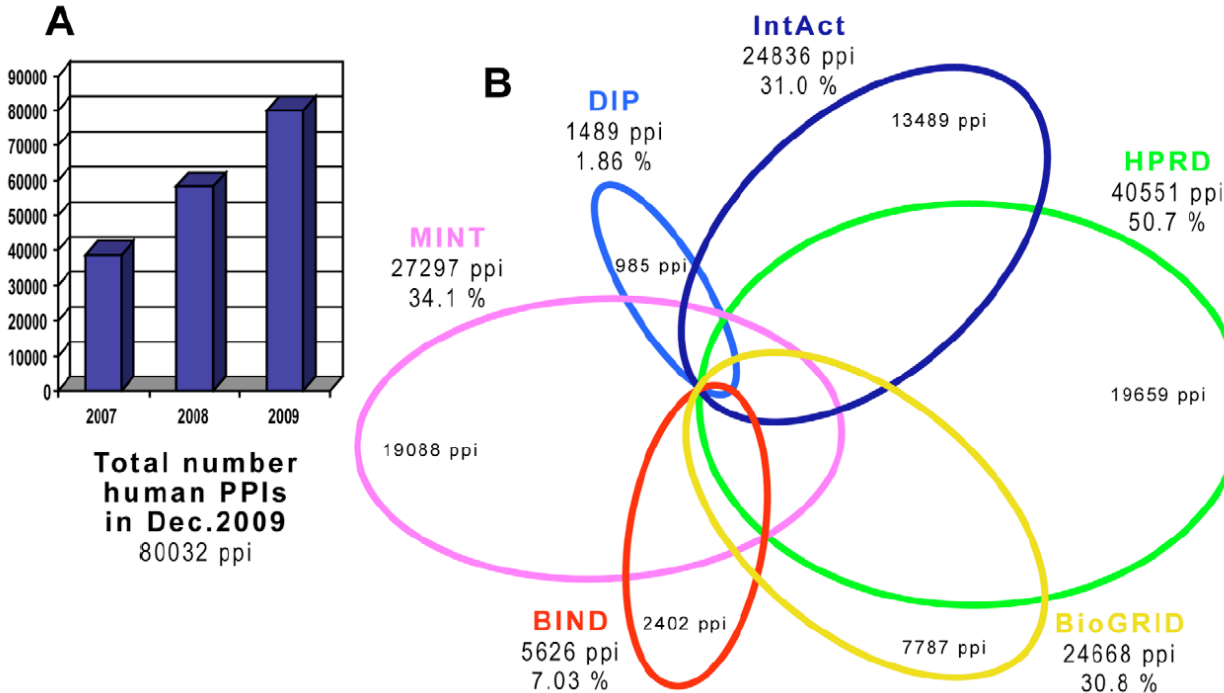
The table divided in three sections: **primary databases**, which include PPIs from large- and small-scale (Lsc & Ssc) experimental data that are usually obtained from curation of research articles (8 resources included: BIND, BioGRID, DIP, HPRD, IntAct, MINT, MIPS-MPact, MIPS-MPPI); **meta-databases**, which include PPIs derived from integration and unification of several primary repositories (3 resources: APID, MPIDB, PINA); **prediction databases**, which include PPIs from experimental analyses together with predicted PPIs obtained from the analyses of heterogenous biological data (5 resources: MiMI, PIPs, OPHID, STRING, UniHI). The table shows the total number of proteins and interactions that were reported by each repository in December 2009 (as far as we could see in the respective Web site). The numbers are in brackets [] when the repository includes PPIs and other types of interactions (e.g., protein-ligand interactions or for the case of prediction databases nonPPI data). The question mark [?] indicates that the number of distinct proteins included in such repository could not be found in the Web. doi:10.1371/journal.pcbi.1000807.t001

De Las Rivas, PLOS Comp Biol. 6, e1000807 (2010)

Proteininteraktionsnetzwerke

Human Interactome

Coverage of human PPIs on major public repositories



Der Überlapp zwischen verschiedenen Datenbanken ist leider gering.

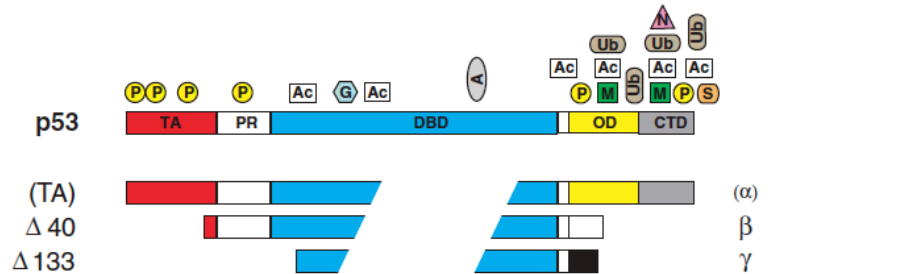
Experimentell nachgewiesen wurden ca. 80 000 Interaktionen von menschlichen Proteinen.

Man schätzt, dass es in *S. cerevisiae* (6000 Gene) ca. 20 000 – 30 000 Proteininteraktionen gibt.

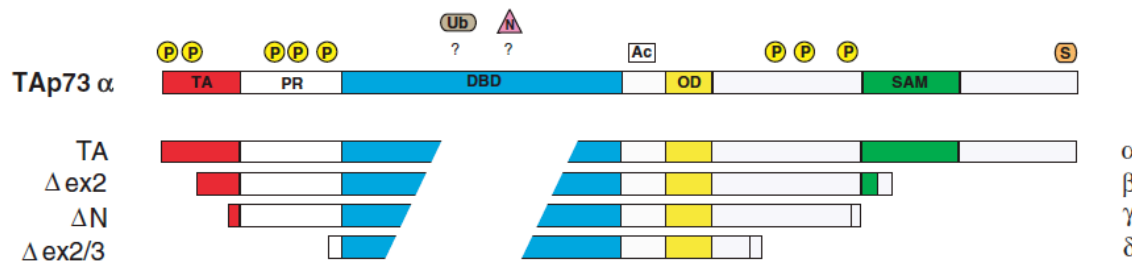
D.h. im Mensch wird eine erheblich höhere Anzahl (ca. 300.000) erwartet.

De Las Rivas, PLOS Comp Biol. 6, e1000807 (2010)

Beispiel: das wichtige p53-Protein



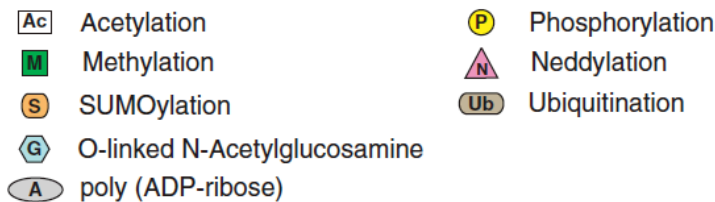
p53 („der Wächter der Zelle“) ist ein Transkriptions-faktor, der ggfs. den Zelltod bzw. die DNA-Reparatur einleitet.



P53 ist bei der Hälfte aller Krebsfälle mutiert, siehe auch Vorlesung V7.



p53 hat im Menschen 2 Verwandte: p63 und p73 mit ähnlichem Domänen-Aufbau.

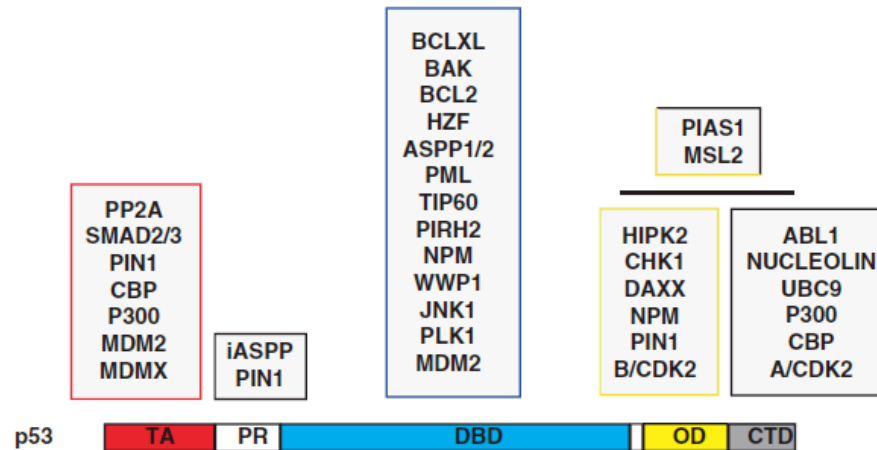


DBD: DNA binding domain

Collavin et al. Cell Death and Differentiation (2010) 17, 901–911

Proteininteraktionen von p53, p63 und p73

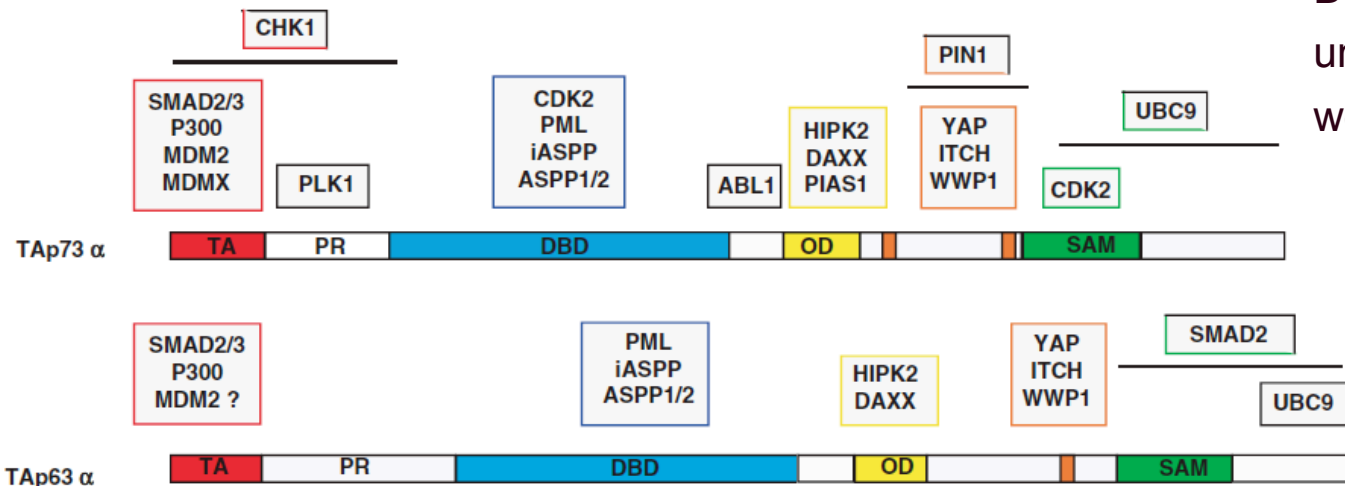
a



Von p53 ist bekannt, dass es mit 300 Proteinen in der Zelle interagiert.

MDM2 ist ein wichtiger Inhibitor von p53.

Die Interaktionen von p63 und p73 wurden bislang weniger intensiv untersucht.



Collavin et al. Cell Death and Differentiation (2010) 17, 901–911

Enzyme, die Mitglieder p53-Familie modifizieren

Table 1 A selection of enzymes that apply post-translational modifications on p53-family proteins, or were reported to physically interact with them, independently of modification

	p53	p73	p63	References ^a
<i>Kinases</i>				
ABL1	+	+	+	30, 67–69
ATM	+		+	122
CDK2	+	+	+	122, 123
CHK1	+	+		124
CK1	+			
GSK3-beta	+		+	125
HIPK2	+	+	+	96
JNK1	+	+		126
p38	+	+	+	100, 127
PLK1	+	+		128
<i>Phosphatases</i>				
PP2A	+		+	125
Wip1	+			
<i>Acetyltransferases</i>				
P300/CBP	+	+	+	77, 78, 100
PCAF	+	+		77
TIP60	+	+		129
<i>De-acetylases</i>				
HDAC1/2	+	+		130
Sirt1	+	+		83

Ubiquitin ligases

MDM2	+	+	+ /–	44, 49, 50
MDMX	+	+	–	42, 43, 49
COP1	+			
PIRH2	+			
Synoviolin	+			
ARF-BP1	+			
CHIP	+			
WWP1	+	+	+	63, 64
ITCH	–	+	+	65, 66
E4F1	+			
TRIM24	+			
FBXO45	–	+		62

Deubiquitinases

HAUSP	+			
USP10	+			131

Methyltransferases

Smyd2	+			
SET7/8	+			
PRMT5	+			

Demethylases

LSD1	+			
------	---	--	--	--

SUMO ligases

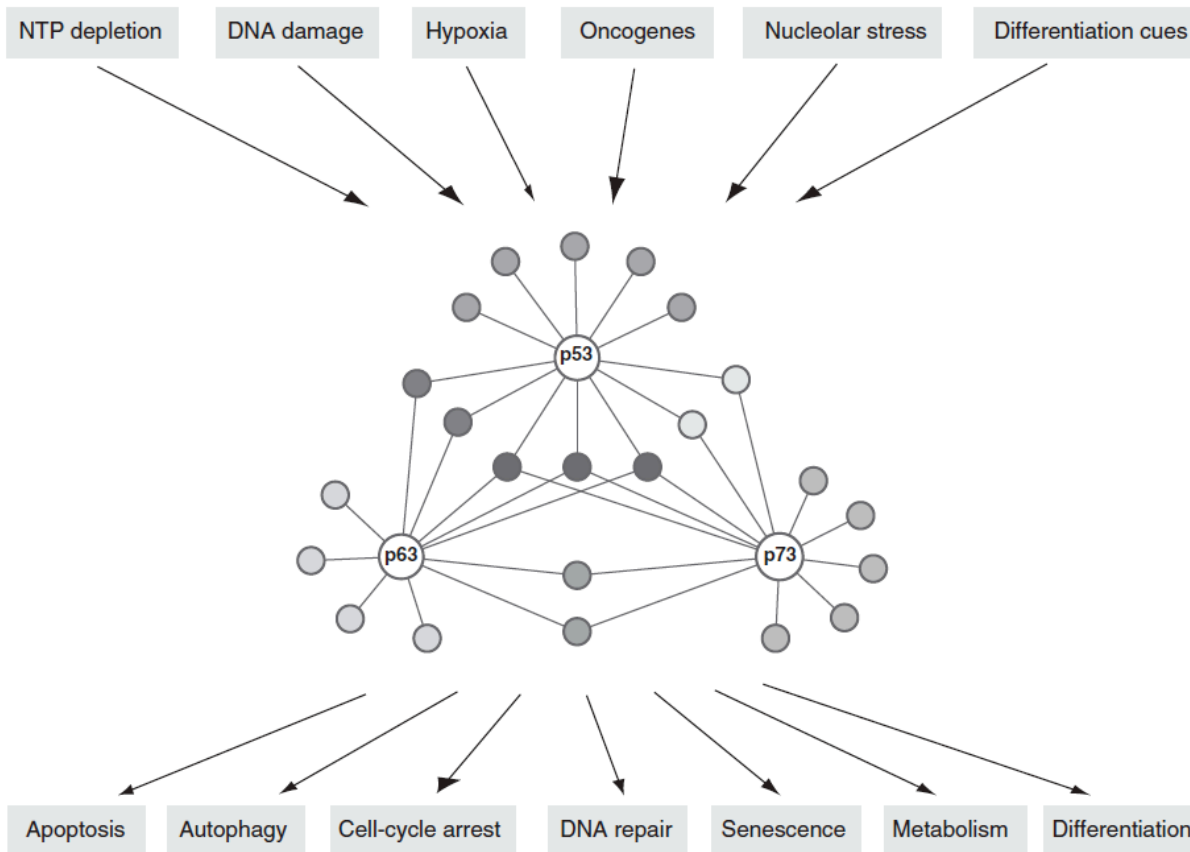
Ubc9	+	+	+	132, 133
PIAS1	+	+		134
TOPORS	+			

Others

O-GlcN-Ac transferase	+			
PARP-1	+			
PIN1	+	+		73

Collavin et al. Cell Death and Differentiation (2010) 17, 901–911

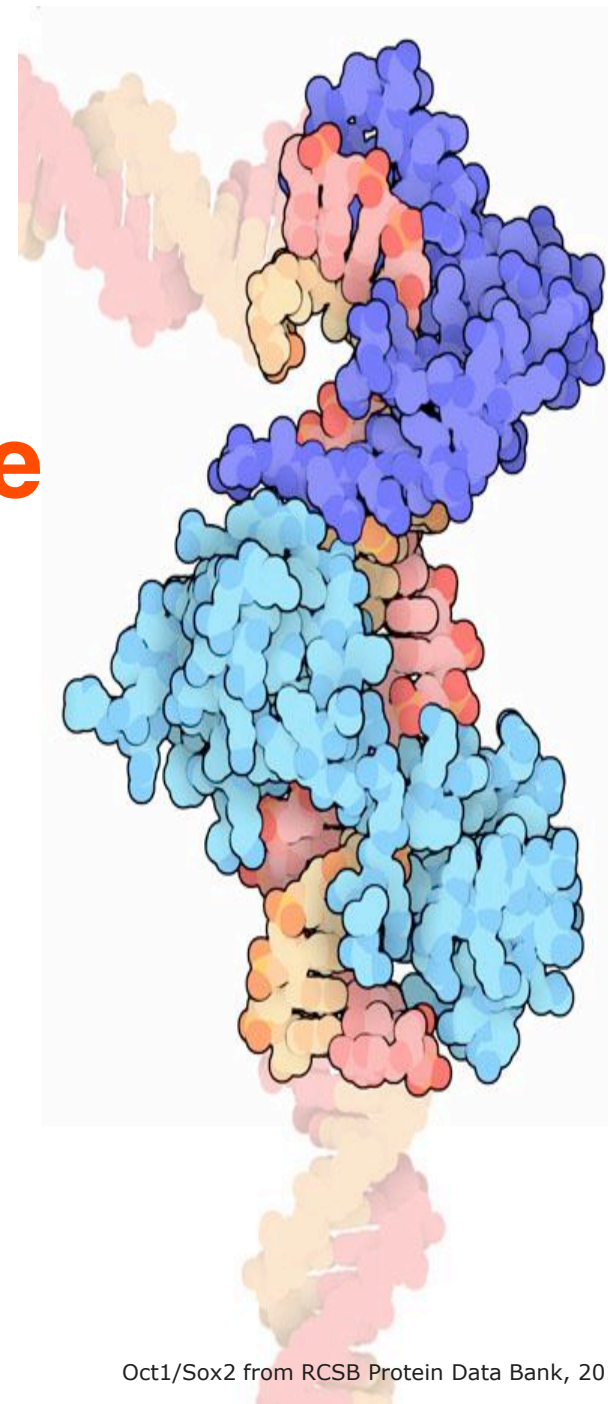
Proteininteraktionsnetzwerke



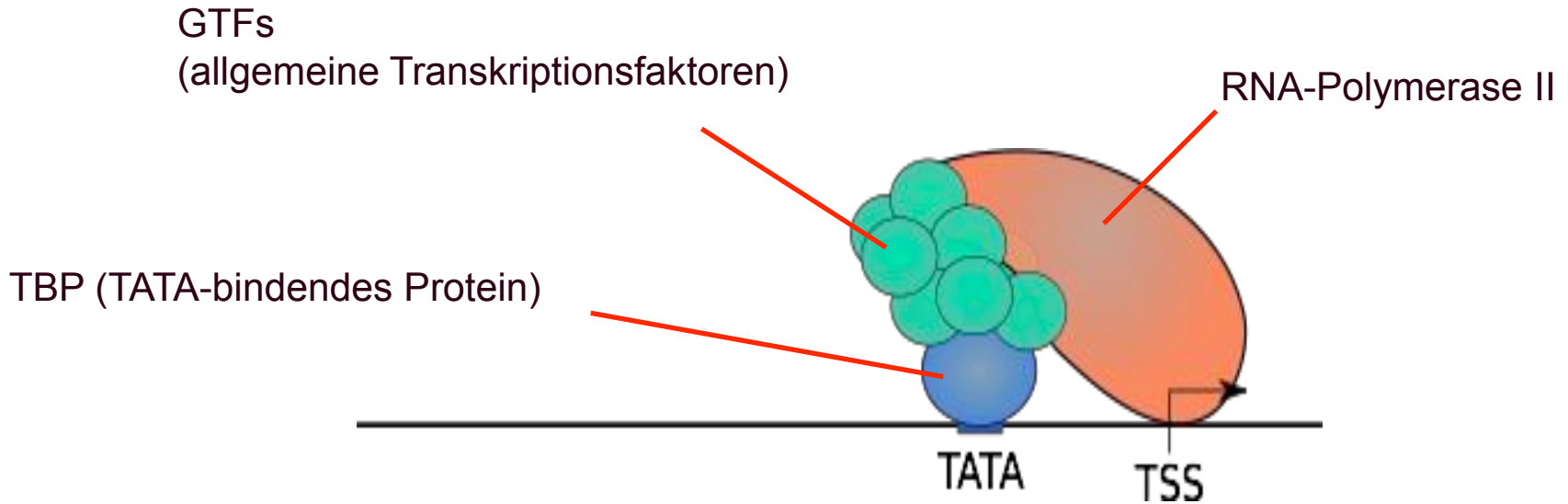
Die Mitglieder p53-Familie reagieren auf viele zellulären Signale und leiten entsprechenden Antworten ein.

Collavin et al. Cell Death and Differentiation (2010) 17, 901–911

Transkriptionsfaktor- komplexe in Hefe und ihre Rolle

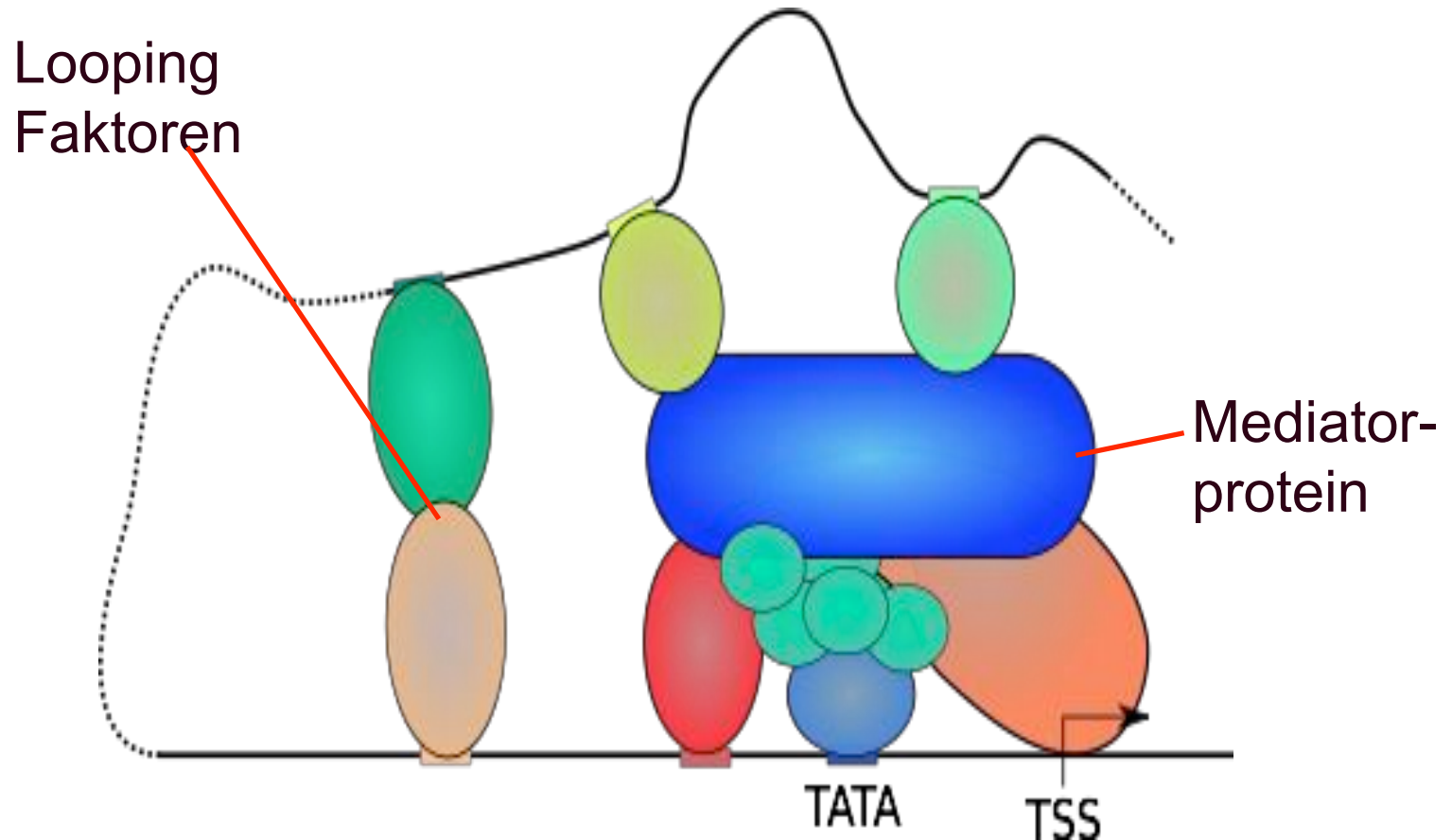


Transkription: Rolle von TFs



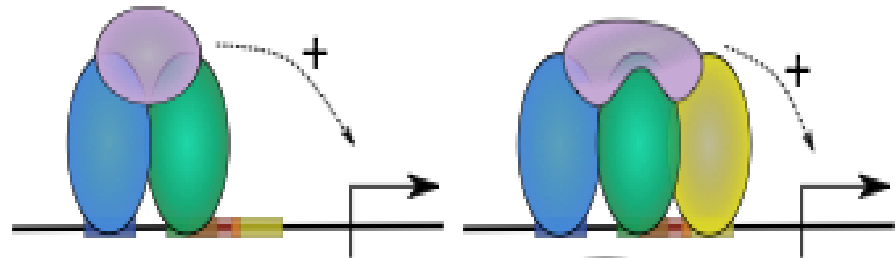
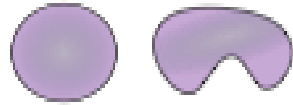
TBP bindet an die DNA, wechselwirkt mit den allgemeinen Transkriptionsfaktoren und rekrutiert RNA-Polymerase II

Kombinatorische Vielfalt vieler TFs, Bindung weiterer Proteine möglich

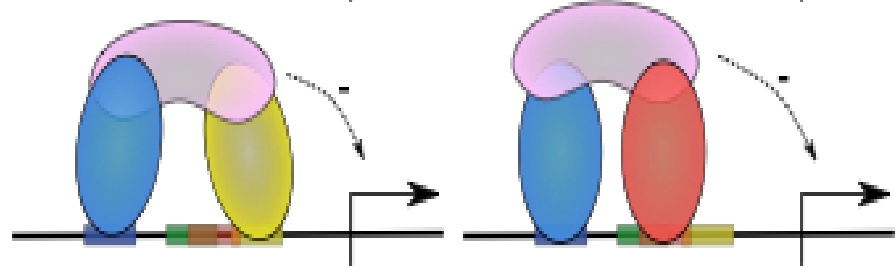


cis-regulatorische Module

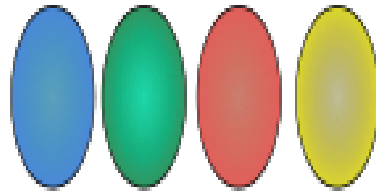
Koaktivatoren



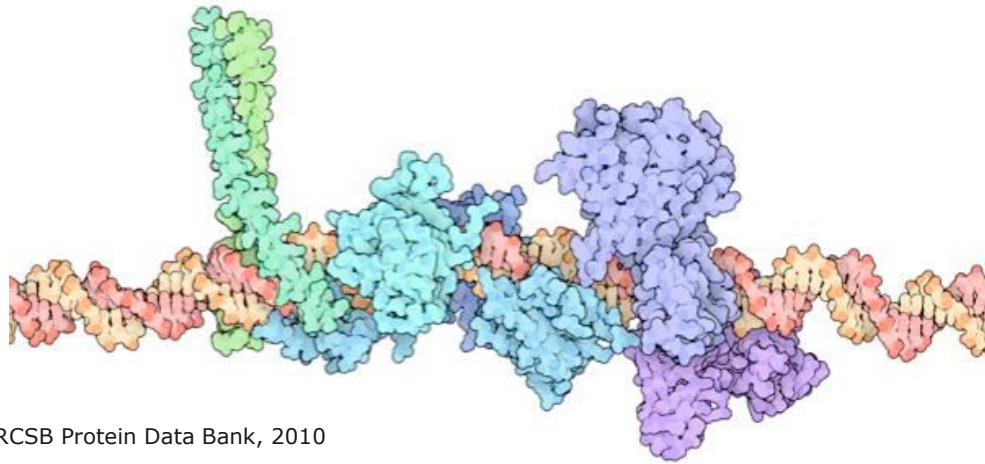
Korepressoren



TFs

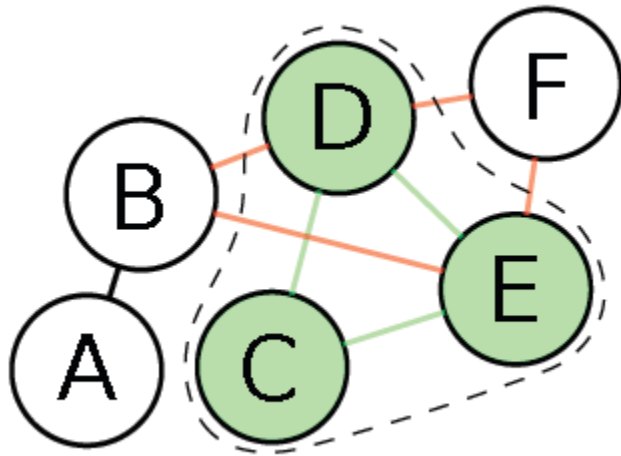


19



IFN-enhanceosome from RCSB Protein Data Bank, 2010

identifiziere Proteinkomplexe, die TFs beinhalten aus PPI-Netzwerk

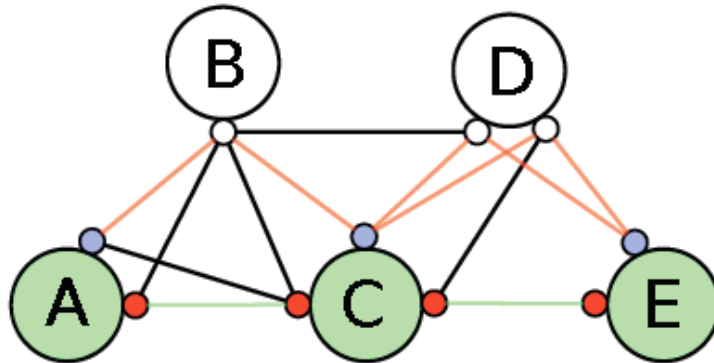


Vewende Idee der Methode ClusterOne:
Identifiziere Kandidaten für TF-
Komplexe im Protein-Interaktionsgraph
durch Optimierung der Cohesiveness:

$$f(V) = \frac{w^{in}(V)}{w^{in}(V) + w^{bound}(V)}$$

Domänen-Domänen Repräsentation des PPI-Netzwerks

Annahme: jede Domäne kann nur an einer Interaktion beteiligt sein.



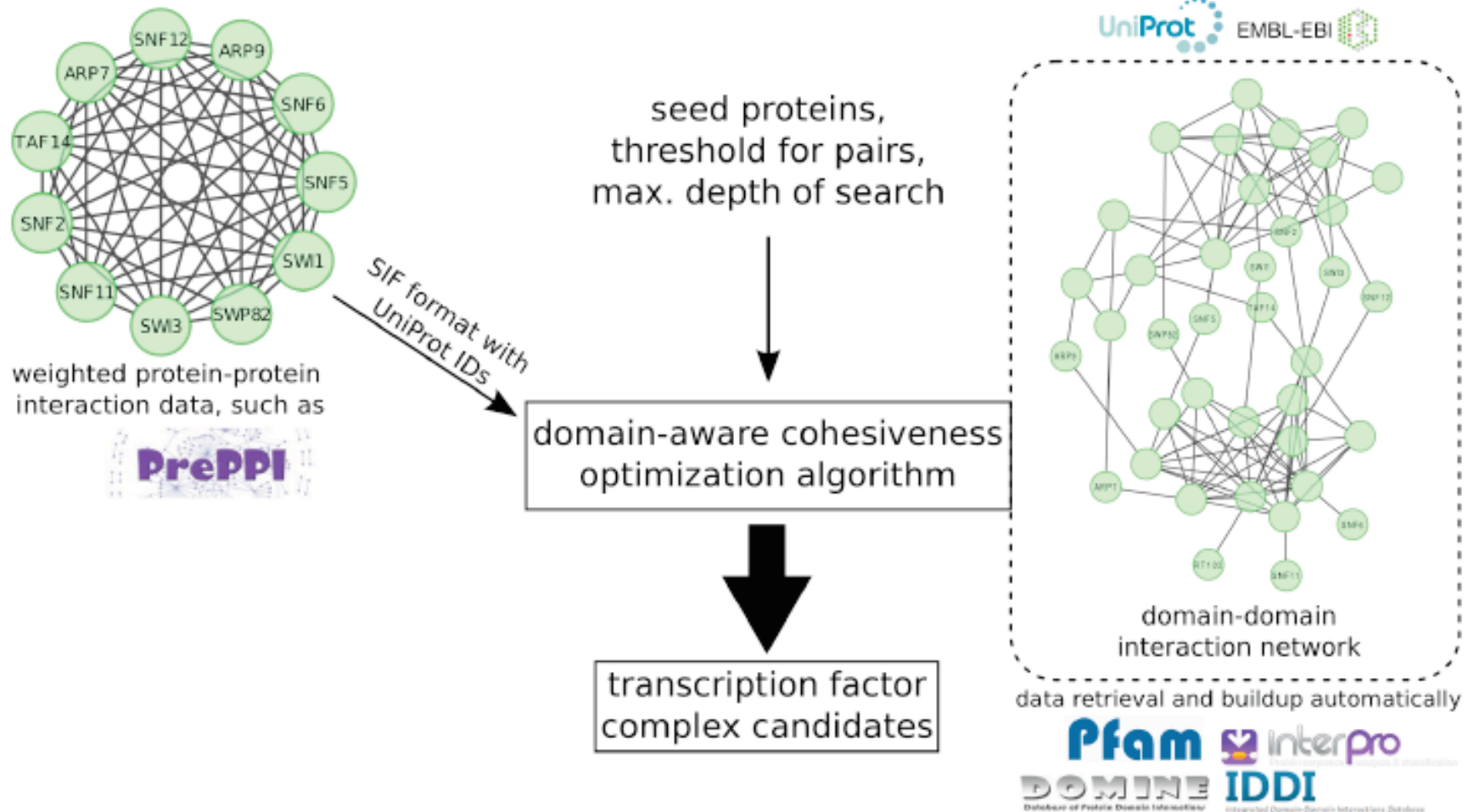
Grüne Proteine A, C, E bilden aktuellen Komplex.

Ihre roten Domänen stehen über die grünen Kanten in Kontakt.

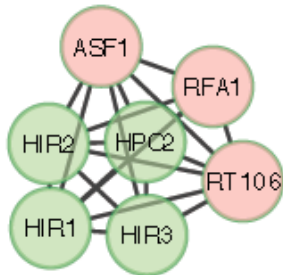
B und D sind Kandidaten für einen größeren Komplex.

Sie könnten über die roten Kanten neue Interaktionen mit den nicht belegten (blauen) Domänen von A, C, E ausbilden.

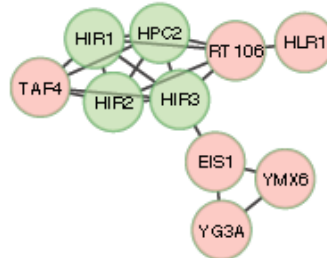
Datenquellen



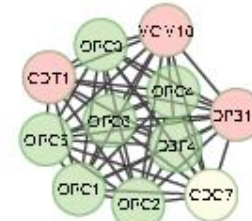
Beispiele für TF-Komplexe (DACA vs. ClusterONE)



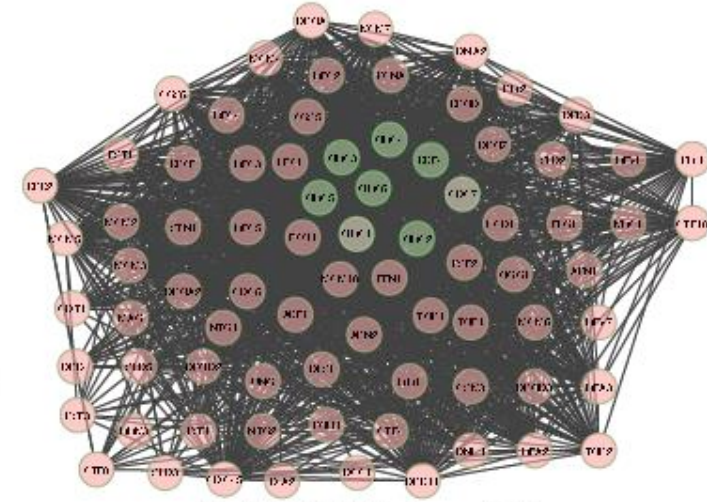
(a) HIR(SGD) / DACA



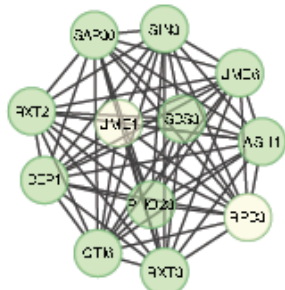
(b) HIR(SGD) / ClusterONE



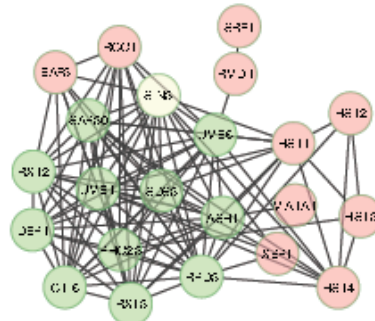
(e) ORC(MIPS) / DACA



(f) ORC(MIPS) / ClusterONE



(c) RPD3L(CYC2008) / DACA

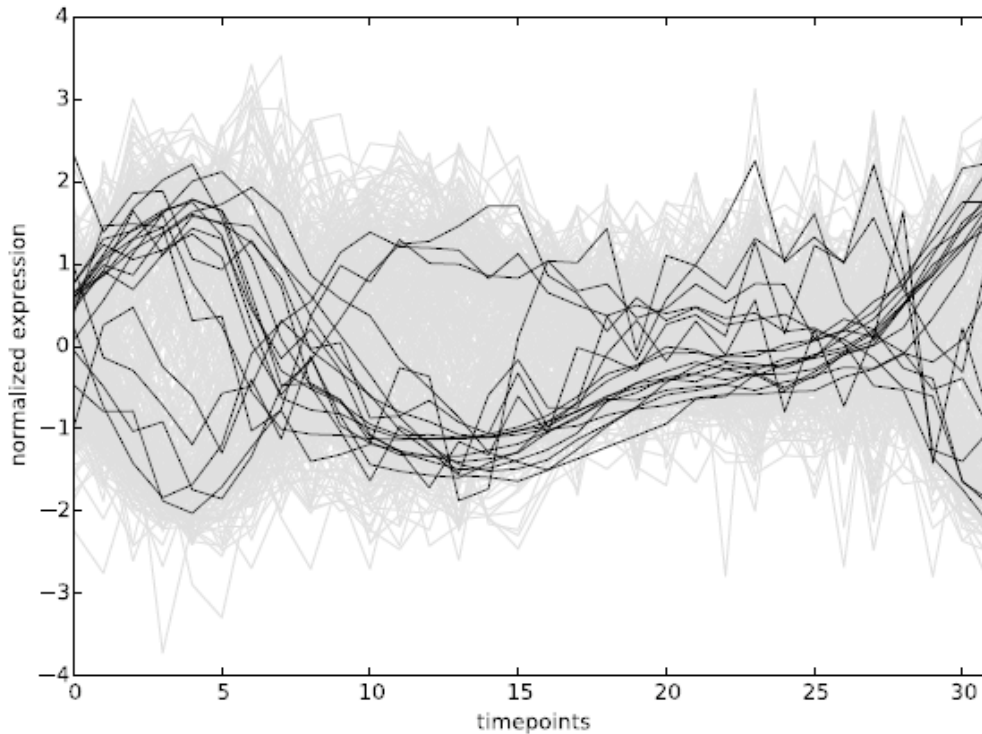


(d) RPD3L(CYC2008) / ClusterONE

Grüne Knoten: Proteine im Referenzkomplex, die korrekt vorhergesagt wurden.

Rote Knoten: weitere Proteine, die als Teil des Komplexes vorhergesagt werden, die aber experimentell nicht bestätigt sind.

Targetgene sind TF Komplexen sind ko-exprimiert!



Grau: Expression der Targetgene von MET4 **oder** MET32 während des Zellzyklus

Schwarz: Expression der Targetgene, die sowohl von MET4 **und** von MET32 reguliert werden.

-> es gibt 2 Gruppen von Targetgenen, die sich sehr ähnlich verhalten.

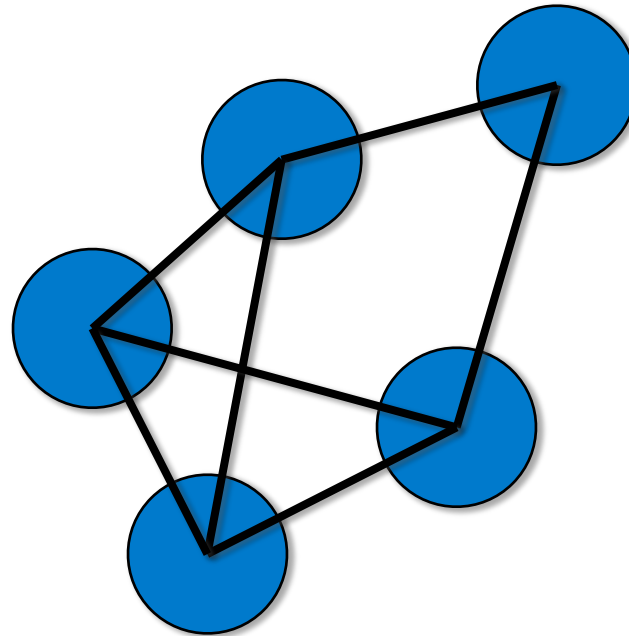
Funktionelle Rolle von TF Komplexen

TFs	P_{dECS}	bind. mode	targets	reg. influence	GO process enrichment ($P < 0.05$) in targets
MET4/MET32	0.0010	coloc.	19	+	methionine metabolic process
TBP/HAP5	0.0335	med.	47	+	/
GLN3/DAL80	0.0009	med.	28	/	allantoin catabolic process
DIG1/STE12/SWI6	0.0369	all	15	/	fungal-type cell wall organization
FHL1/RAP1	0.0001	coloc.	116	+	rRNA transport
RPH1/GIS1	0.0001	med.	100	-	hexose catabolic process
CBF1/MET32	0.0002	coloc.	33	o	sulfate assimilation
DIG1/STE12	0.0003	med.	34	-	response to pheromone
GCN4/RAP1	0.033	med.	62	+	/
MSN4/MSN2	0.0021	med.	105	+	oligosaccharide biosynthetic process
DAL80/GZF3	0.0044	med.	20	-	purine nucleobase metabolic process
SWI6/SWI4	0.0039	med.	53	+	regulation of cyclin-dependent protein serine/threonine kinase activity
STB1/SWI6	0.0275	all	47	+	/
TBP/SWI6	0.0159	med.	14	+	/
GLN3/GZF3	0.0120	adj.	31	/	allantoin catabolic process
MBP1/SWI6/SWI4	0.0307	med.	18	+	regulation of cyclin-dependent protein serine/threonine kinase activity
MBP1/SWI6	0.0124	adj.	25	/	cell cycle process

Spezifische PP-Interaktionsnetzwerke für bestimmte Bedingungen – Rolle von alternativem Spleißen

Modell: Brustkrebs (gute Datenlage)

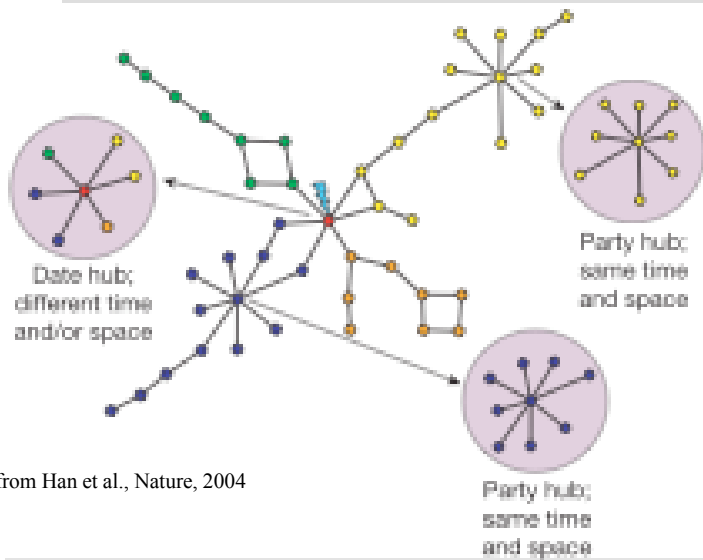
Abb. zeigt das gesamte PPI-Netzwerk, z.B. für Mensch
= Sammlung paarweiser Interaktionen aus
verschiedenen Experimenten



Will, Helms, Bioinformatics, 47, 219 (2015)
doi: 10.1093/bioinformatics/btv620

Proteininteraktionen können jedoch ...

dynamisch in Zeit and Raum

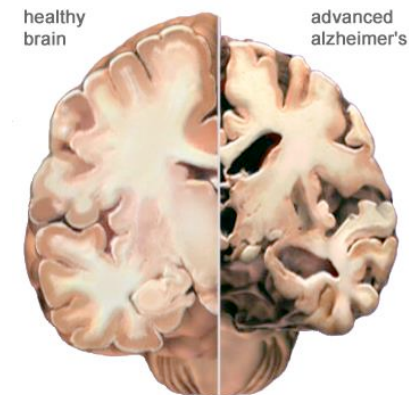
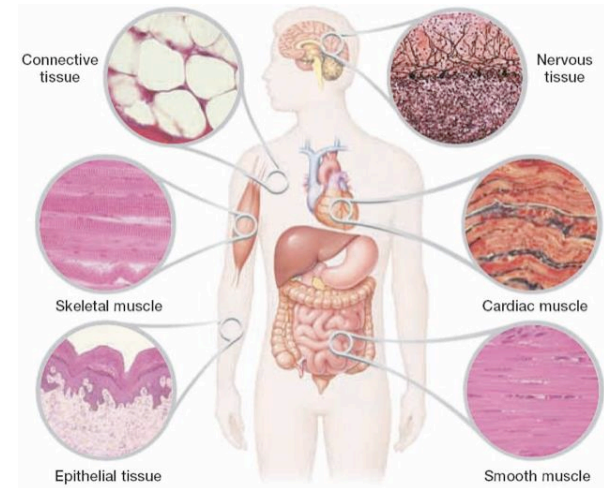


from Han et al., Nature, 2004

Gleiche Farbe = ähnliches Expression profil

and

Proteinkomposition variiert je nach Bedingung

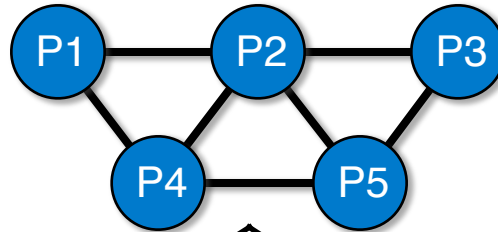
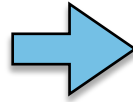


Human tissues from www.pharmaworld.pk
Alzheimer from www.alz.org

Einfache Bedingungs-spezifische PPI Netzwerke

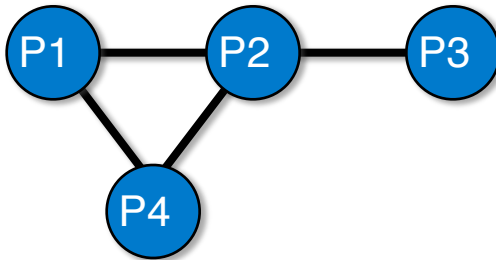
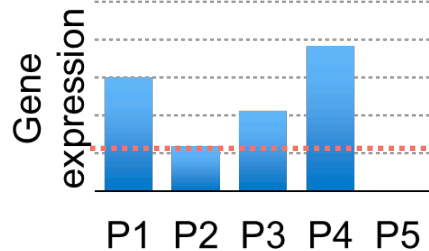
Datenbank(en)

...



Vollständiges PPI Netzwerk

■ condition 1



Idee:
breche auf Teilmenge
der exprimierten
Gene herunter

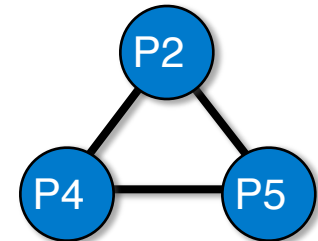
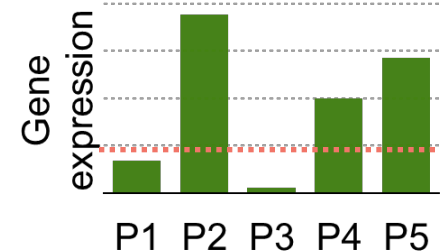
e.g.:

Bossi and Lehner, Mol. Syst. Bio., 2009

Lopes et al., Bioinformatics, 2011

Barshir et al., PLoS CB, 2014

■ condition 2

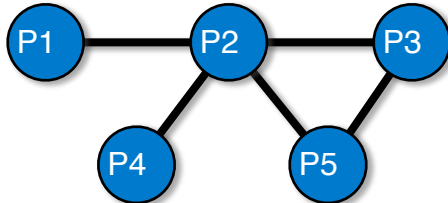


Differentielle Analyse der PPI (Um)-Verknüpfungen

112 normale Gewebe (TCGA – gleiche Personen))

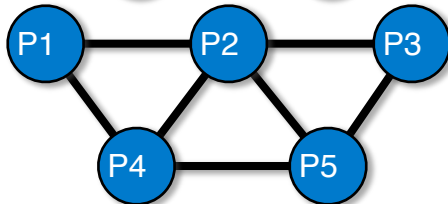
112 Brustkrebsgewebe (TCGA)

Vergleich 1:



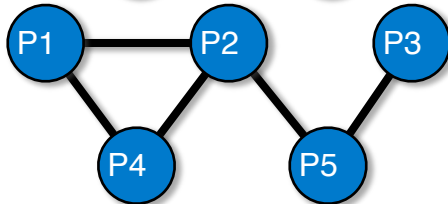
d_1

Vergleich 2:



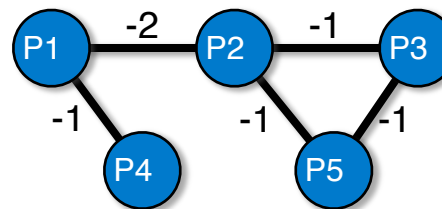
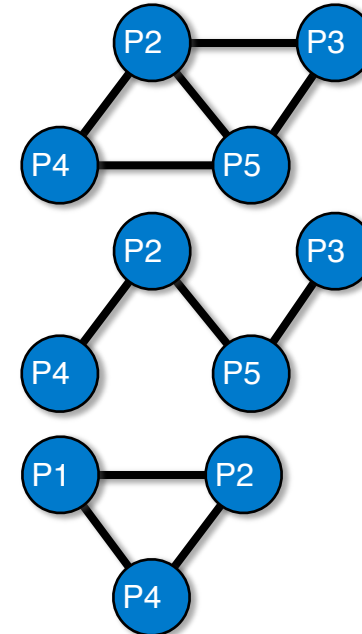
d_2

Vergleich 3:

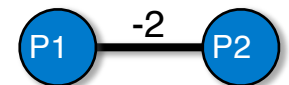


d_3

$\sum d_i$



einseitiger binomiieller Test
+ BH/FDR (<0.05)



Prüfe, ob eine bestimmte PP-Interaktion in einer signifikant höheren Anzahl an Patienten geändert wird als man zufällig erwartet.

Binomieller Verteilung / Test

Die diskrete Wahrscheinlichkeitsverteilung mit der Wahrscheinlichkeitsfunktion

$$B(k \mid p, n) = \binom{n}{k} p^k (1 - p)^{n-k} \quad k = 0, 1, \dots, n$$

heißt die *Binomialverteilung* zu den Parametern n (Anzahl der Versuche) und $p \in [0, 1]$ (der *Erfolgs-* oder *Trefferwahrscheinlichkeit*).

Ein **Binomialtest** ist ein statistischer Test, bei dem die Testgröße binomialverteilt ist. Er wird verwendet, um Hypothesen über Merkmale zu prüfen, die genau zwei Ausprägungen annehmen können.

In Fall der PP-Interaktionen kann eine Interaktion existieren oder nicht.

Man erzeugt also für eine genauso große Anzahl von 112 PP-Netzwerke dieselbe Anzahl von etwa 10.000 zufälligen Verschaltungsänderungen

Dann zählt man ab, wie häufig eine bestimmte Interaktion P_i - P_j zufällig „rewired“ wird und vergleicht dies mit der in Patienten beobachteten Anzahl.

Daraus erhält man einen p-Wert für diese Interaktion P_i - P_j .

Rewiring von PPIs in Brustkrebs vs. gesundem Gewebe

Im Mittel liegen 12.500 – 12.600 Proteine vor.

Die Standardabweichung drückt Unterschiede zwischen einzelnen Patienten aus.

Anhand der bekannten Interaktions-daten erwartet man zwischen diesen Proteinen etwa 134.000 PP-Interaktionen

-> etwa 10.000 dieser PP-Interaktionen sind in Krebs-Gewebe signifikant anders verschaltet als in gesundem Gewebe.

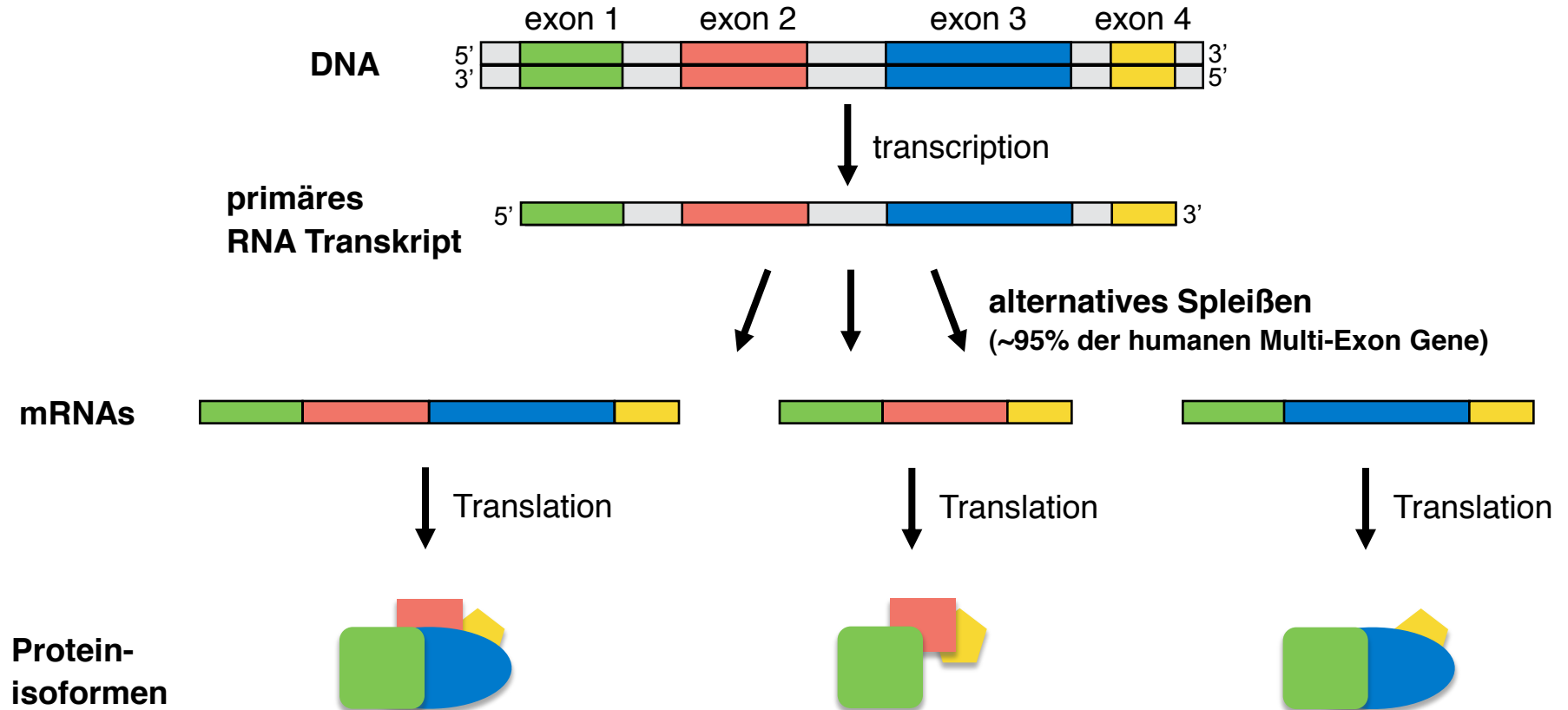
	GENE
avg. number of proteins (normal)	12,678 ± 223
avg. number of proteins (tumor)	12,528 ± 206
avg. number of interactions (normal)	134,348 ± 2,387
avg. number of interactions (tumor)	133,128 ± 2,144
P_{rew}	0.067 ± 0.016
significantly rewired interactions	9,754

Rewired PPIs sind mit Krebs-Merkmalen assoziiert

	GENE
rewired interactions	9,754
participation in any hallmark term	7,028
fraction in any hallmark term	0.721
Resisting Cell Death	4,064 (0.417)
Activating Invasion and Metastasis	2,244 (0.230)
Sustaining Proliferative Signaling	3,964 (0.406)
Inducing Angiogenesis	169 (0.017)
Tumor-Promoting Inflammation	516 (0.053)
Genome Instability and Mutation	1,362 (0.140)
Enabling Replicative Immortality	232 (0.024)
Evading Growth Suppressors	3,362 (0.345)
Avoiding Immune Destruction	752 (0.077)
Deregulating Cellular Energetics	821 (0.084)
avg.	1,749 (0.179)

Ein großer Anteil (72%) der anders verschalteten (rewired) Interaktionen betrifft Proteine, die mit den hier aufgeführten, bekannten Merkmalen von Krebs („hallmarks of cancer“) assoziiert sind.

Bis jetzt noch nicht berücksichtigt: alternatives Spleißen (AS)




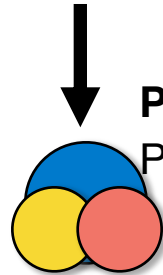
AS beeinflusst die Möglichkeiten eines Proteins, mit anderen Proteinen wechselzuwirken.

PPIXpress verwendet Domänen-Information aus Pfam und Daten über Interaktionen zwischen Domänen

see <http://sourceforge.net/projects/ppixpress>

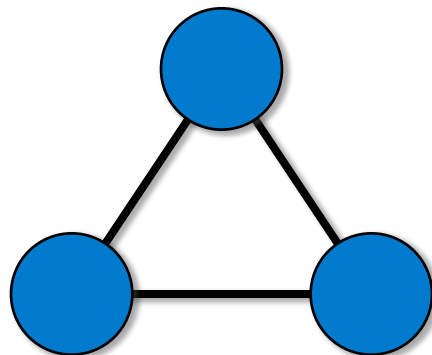
I. Bestimme "Bausteine" für alle Proteine

 Transkript-Menge aus RNA-seq Daten



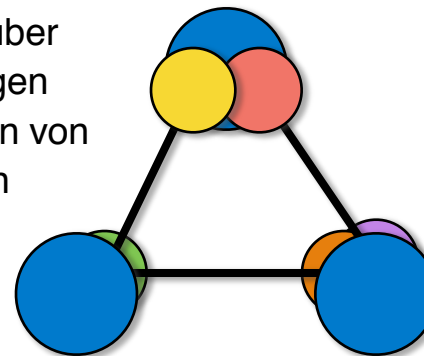
Protein-Domänen-Zusammensetzung aus Proteinsequenz (**Pfam-Annotation**)

II. Verbinde Bausteine auf dem Domänen-level



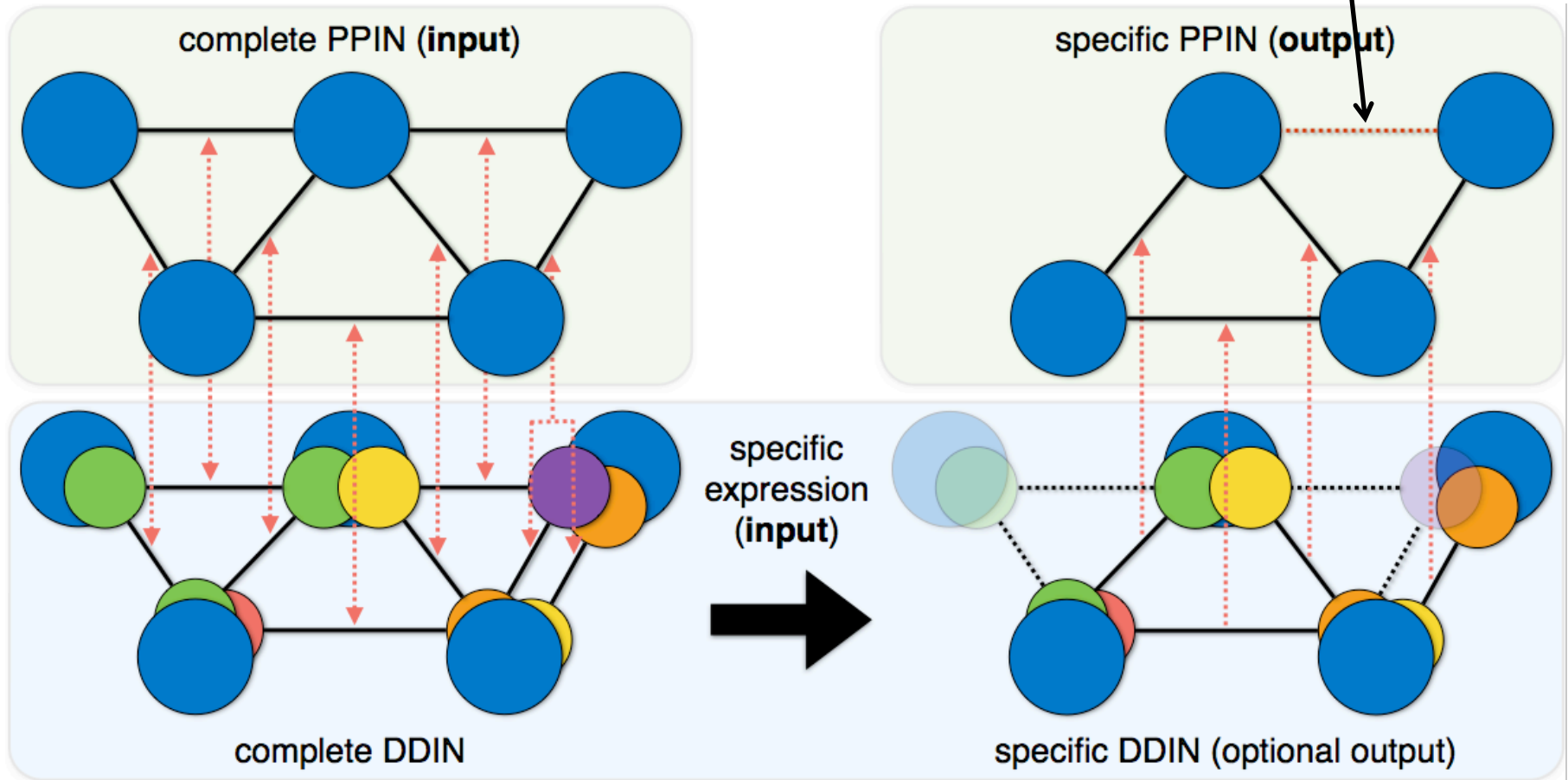
Protein-Protein
Interaktionsnetzwerk

Verwende Info über Wechselwirkungen zwischen Paaren von Proteindomänen



Domänen-Domänen-
Interaktionsnetzwerk

PPIXpress Methode



I. mapping

II. instantiation

Abdeckung von PPIs durch Domänen-Information

protein set	size of set	fraction of	
		matched PPIs	contributing proteins
complete network*	15086	0.264	0.517
all HM	4407	0.280	0.684
non HM	10679	0.227	0.449

Derzeit gibt es zu 51.7% der Proteine im menschlichen PPI-Netzwerk Informationen über deren Proteindomänen.

D.h. nur für etwa ein Viertel aller PPIs (26.7%) gibt es Domänen-Information.

Die anderen als existierend bekannten PP-Interaktionen werden durch künstlich hinzugefügte Domänen vermittelt (1 Protein = 1 Domäne).

Rewired PPIs mit Domänen-Darstellung

	GENE	ALL-DDI
avg. number of proteins (normal)	12,678 \pm 223	12,660 \pm 224
avg. number of proteins (tumor)	12,528 \pm 206	12,512 \pm 208
avg. number of interactions (normal)	134,348 \pm 2,387	133,240 \pm 2,451
avg. number of interactions (tumor)	133,128 \pm 2,144	132,057 \pm 2,196
P_{rew}	0.067 \pm 0.016	0.069 \pm 0.017
significantly rewired interactions	9,754	10,111

Wenn man einzelne Transkripts berücksichtigt (rechte Spalte) anstatt die gesamten Gene (linke Spalte) sind signifikant **mehr PP-Interaktionen** in Krebsgewebe anders verschaltet

und ein höherer Anteil (72.6 vs 72.1%) der geänderten Interaktionen ist mit hallmark Termen assoziiert.

Angereicherte KEGG and GO-BP Terme auf Gen bzw. Transkript-Level

GENE			ALL-DDI	
	term	<i>p</i>	term	<i>p</i>
KEGG	hsa04012:ErbB signaling pathway	0.0013	hsa05200:Pathways in cancer	$1.5 * 10^{-17}$
	hsa05212:Pancreatic cancer	0.0491	hsa04110:Cell cycle	$1.8 * 10^{-15}$
			hsa05220:Chronic myeloid leukemia	$3.5 * 10^{-15}$
			hsa05212:Pancreatic cancer	$1.4 * 10^{-8}$
			hsa05223:Non-small cell lung cancer	$4.3 * 10^{-8}$
GO BP	GO:0007242 intracellular signaling cascade	$6.9 * 10^{-5}$	GO:0010604 positive regulation of macromolecule metabolic process	$4.3 * 10^{-16}$
	GO:0043065 positive regulation of apoptosis	0.0252	GO:0042981 regulation of apoptosis	$3.6 * 10^{-15}$
	GO:0043068 positive regulation of programmed cell death	0.0272	GO:0043067 regulation of programmed cell death	$6.1 * 10^{-15}$
	GO:0010942 positive regulation of cell death	0.0287	GO:0010941 regulation of cell death	$7.7 * 10^{-15}$
	GO:0051329 interphase of mitotic cell cycle	0.0409	GO:0007049 cell cycle	$1.7 * 10^{-14}$

Identifizierte KEGG-Pfade bzw. GO-Terme, die unter den Proteinen statistisch angereichert sind, deren geänderte Interaktionen man entweder nur auf dem Gen-Level (links) oder nur auf dem Transkript-Level (recht) findet.

Links: man findet kaum signifikante Terme.

Rechts: Proteine sind sehr signifikant mit Carcinogenese-Prozesse verknüpft.

Die Transkript-Methode PPI-Express liefert also wertvolle, spezifischere Erkenntnisse.