

# TABLA DE CONTENIDOS

	página
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>II</b>
<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>VI</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>IX</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>XI</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>XII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1. Marco Teórico . . . . .	1
1.1.1. Redes de regulación de Genes (GRNs) . . . . .	1
1.1.2. Factores de Transcripción (TFs) . . . . .	2
1.1.3. Otros reguladores de la transcripción . . . . .	2
1.1.3.1. RNAi . . . . .	3
1.1.3.2. Estructura de la cromatina . . . . .	3
1.1.4. Cis Regulatory Modules (CRMs) . . . . .	4
1.1.5. Graphlets . . . . .	5
1.1.6. <i>Drosophila melanogaster</i> . . . . .	5
1.2. Presentación del Problema . . . . .	6
1.3. Justificación del Problema . . . . .	7
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
2.1. Objetivo General . . . . .	8
2.2. Objetivos específicos . . . . .	8
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>10</b>
3.1. Creación de GRN de referencia . . . . .	10
3.1.1. GRN de referencia de genes regulados por TFs . . . . .	10
3.1.2. GRN de referencia miRNAs - target . . . . .	12
3.2. Filtros . . . . .	12
3.2.1. Filtro PTMs de histonas . . . . .	13

3.2.1.1.	TFBSs afectados por PTMs de histonas . . . . .	14
3.2.1.2.	Conexiones GRN de referencia de genes regulados por TFs afectadas por PTMs de histonas . . . . .	15
3.2.1.3.	Combinación de PTMs . . . . .	15
3.2.1.4.	Análisis de conexiones GRN de referencia genes regulados por TFs . . . . .	16
3.2.2.	Filtro de expresión TFs y miRNAs . . . . .	17
3.2.2.1.	Filtro expresión de TFs . . . . .	17
3.2.2.2.	Filtro expresión de miRNAs . . . . .	18
3.2.3.	Filtro proteínas aisladoras . . . . .	19
3.3.	Aplicación del método . . . . .	21
3.3.1.	Recopilación de información experimental . . . . .	21
3.3.1.1.	Filtrado de datos . . . . .	22
3.3.2.	Asociación de la GRN específica a CRMs . . . . .	23
3.3.3.	Comparación, caracterización y análisis de las redes . . . . .	24
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>28</b>
4.1.	Desarrollo del método . . . . .	28
4.2.	Aplicación del método a <i>D. melanogaster</i> . . . . .	28
4.2.1.	Experimentos de expresión de genes . . . . .	28
4.2.2.	Sitios de unión de factores de transcripción (TFBSs) y Genes . . . . .	29
4.2.2.1.	Proteínas aisladoras . . . . .	29
4.2.3.	miRNAs - target . . . . .	31
4.2.3.1.	Modificaciones post-traduccionales (PTMs) de histonas . . . . .	31
4.2.4.	Filtrado de datos <i>D. melanogaster</i> . . . . .	33
4.2.5.	Creación de GRN de referencia de <i>D. melanogaster</i> . . . . .	34
4.2.6.	Inferencia de GRNs tiempo y tejido específico . . . . .	34
4.2.7.	Resultados comparación, caracterización y análisis de las redes . . . . .	35
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>45</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>52</b>
<b>7.</b>	<b>TRABAJO FUTURO</b>	<b>53</b>
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>54</b>

<b>9. ANEXOS</b>	<b>60</b>
9.1. Caso I . . . . .	61
9.1.1. D 1500 . . . . .	61
9.2. Caso II . . . . .	89
9.2.1. D 1500 . . . . .	89

## ÍNDICE DE FIGURAS

	página
2.1. Diagrama de flujo describiendo la aplicación del método al desarrollo de <i>D. melanogaster</i> . . . . .	9
3.1. Criterios GRN de referencia TFBSs . . . . .	11
3.2. Ejemplo de Red de Referencia genes regulados por TFs . . . . .	11
3.3. Ejemplo de archivo de descripción de nodos GRN de Referencia genes regulados por TFs . . . . .	12
3.4. Ejemplo salida GRN de referencia miRNA . . . . .	12
3.5. Inferencia GRNs tiempo y tejido específico . . . . .	13
3.6. Ejemplo salida filtro PTMs . . . . .	14
3.7. Ejemplo salida conexiones GRN de referencia TFBS afectadas por PTMs .	15
3.8. ejemplo salida comb PTMs . . . . .	16
3.9. Ejemplo salida 1 analisis de conexiones GRN de referencia genes regulados por TFs . . . . .	16
3.10. Ejemplo salida 2 analisis de conexiones . . . . .	17
3.11. Ejemplo salida 1 expresion reguladores GRN TFs . . . . .	17
3.12. Ejemplo salida 2 expresion reguladores GRN TFs . . . . .	18
3.13. Ejemplo salida 1 expresion reguladores miRNA . . . . .	18
3.14. salida 2 expresion reguladores miRNA . . . . .	18
3.15. Ejemplo salida script.rpkm . . . . .	23
3.16. Graphlets empleados en LoTo . . . . .	25
4.1. Variación genes regulados Caso I D1500 . . . . .	37
4.2. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN 0-4h - GRN4-8h F1 [0.0-0.5) . . . . .	38
4.3. GRN reguladores Caso I D=1500 8-12h - 12-16h . . . . .	44
9.1. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.5-0.7) . . . . .	61
9.2. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.7-0.9) . . . . .	62
9.3. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN4-8h - GRN8-12h F1 [0.0-0.5) . . . . .	63
9.4. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN4-8h - GRN8-12h F1 [0.5-0.7) . . . . .	64

9.5. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN4-8h - GRN8-12h F1 [0.7-0.9) . . . . .	65
9.6. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN4-8h - GRN8-12h F1 [0.9-1.0) . . . . .	66
9.7. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.0-0.5) . . . . .	67
9.8. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.5-0.7) . . . . .	68
9.9. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.7-0.9) . . . . .	69
9.10. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.5-0.7) . . . . .	69
9.11. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.7-0.9) . . . . .	70
9.12. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.9-1.0) . . . . .	71
9.13. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.0-0.5) . . . . .	71
9.14. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.5-0.7) . . . . .	72
9.15. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.7-0.9) . . . . .	73
9.16. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso I D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.9-1.0) . . . . .	74
9.17. GRN reguladores Caso I 1500 0-4h - 4-8h . . . . .	86
9.18. GRN reguladores Caso I 1500 4-8h - 8-12h . . . . .	87
9.19. GRN reguladores Caso I 1500 12-16h - 16-20h . . . . .	88
9.20. GRN reguladores Caso I 1500 16-20h - 20-24h . . . . .	89
9.21. Variación regulaciones genes Caso II D1500 . . . . .	91
9.22. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.0-0.5) . . . . .	92
9.23. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.5-0.7) . . . . .	93
9.24. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.7-0.9) . . . . .	94

9.25. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN0-4h - GRN4-8h F1 [0.9-1.0) . . . . .	95
9.26. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN4-8h - GRN8- 12h F1 [0.5-0.7) . . . . .	96
9.27. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN4-8h - GRN8- 12h F1 [0.7-0.9) . . . . .	97
9.28. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN4-8h - GRN8- 12h F1 [0.9-1.0) . . . . .	98
9.29. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.0-0.5) . . . . .	99
9.30. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.5-0.7) . . . . .	100
9.31. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN8-12h - GRN12- 16h F1 [0.7-0.9) . . . . .	101
9.32. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.0-0.5) . . . . .	102
9.33. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.5-0.7) . . . . .	103
9.34. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN12-16h - GRN16- 20h F1 [0.7-0.9) . . . . .	104
9.35. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.0-0.5) . . . . .	105
9.36. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.5-0.7) . . . . .	106
9.37. Red Términos GO Procesos Biológicos Caso II D1500 GRN16-20h - GRN20- 24h F1 [0.7-0.9) . . . . .	107
9.38. GRN reguladores Caso II 1500 0-4h - 4-8h . . . . .	110
9.39. GRN reguladores Caso II 1500 4-8h - 8-12h . . . . .	111
9.40. GRN reguladores Caso II 1500 8-12h - 12-16h . . . . .	112
9.41. GRN reguladores Caso II 1500 12-16h - 16-20h . . . . .	113
9.42. GRN reguladores Caso II 1500 16-20h - 20-24h . . . . .	114

## ÍNDICE DE TABLAS

	página
4.1. Experimentos de expresión . . . . .	29
4.2. Proteínas aisladoras <i>D. melanogaster</i> . . . . .	30
4.3. N° experimentos proteínas aisladoras ModENCODE . . . . .	30
4.4. N° de experimentos proteínas aisladoras GEO . . . . .	31
4.5. miRNAs - target . . . . .	31
4.6. PTMs de histona en <i>D. melanogaster</i> . . . . .	32
4.7. Combinación de PTMs de histonas en <i>D. melanogaster</i> . . . . .	32
4.8. Resultado búsqueda PTMs de histonas . . . . .	33
4.9. Caracterización de las GRNs de topología global Caso I D1500 . . . . .	35
4.10. Comparación GRNs de topología global Caso I D1500 . . . . .	36
4.11. Número de genes con o sin anotación GO slim . . . . .	39
4.12. Genes con términos GO slim asociados a desarrollo Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5	39
4.13. Genes con términos GO slim asociados a desarrollo Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7	40
4.14. Genes con términos GO slim asociados a desarrollo Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9	40
4.15. Genes con términos GO slim asociados a desarrollo Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0	41
4.16. Caracterización de las GRNs de reguladores de topología global Caso I D1500	42
4.17. Comparación GRNs de reguladores de topología global Caso I D1500 . . .	43
9.1. Genes con términos GO asociados a procesos celulares Caso 1 D=1500 F1	
[0.0-0.5) . . . . .	75
9.2. Genes con términos GO asociados a procesos celulares Caso 1 D=1500 F1	
[0.5-0.7) . . . . .	75
9.3. Genes con términos GO asociados a procesos celulares Caso 1 D=1500 F1	
[0.7-0.9) . . . . .	75
9.4. Genes con términos GO asociados a procesos celulares Caso 1 D=1500 F1	
[0.9-1.0) . . . . .	76
9.5. Genes con términos GO asociados a procesos metabólicos Caso 1 D=1500	
F1 [0.0-0.5) . . . . .	76
9.6. Genes con términos GO asociados a procesos metabólicos Caso 1 D=1500	
F1 [0.5-0.7) . . . . .	77
9.7. Genes con términos GO asociados a procesos metabólicos Caso 1 D=1500	
F1 [0.7-0.9) . . . . .	77
9.8. Genes con términos GO asociados a procesos metabólicos Caso 1 D=1500	
F1 [0.9-1.0) . . . . .	78

9.9. Genes con términos GO asociados a transporte Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5)	78
9.10. Genes con términos GO asociados a transporte Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7)	79
9.11. Genes con términos GO asociados a transporte Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9)	79
9.12. Genes con términos GO asociados a transporte Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0)	79
9.13. Genes con términos GO asociados a proteínas Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5)	80
9.14. Genes con términos GO asociados a proteínas Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7)	80
9.15. Genes con términos GO asociados a proteínas Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9)	80
9.16. Genes con términos GO asociados a proteínas Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0)	81
9.17. Genes con términos GO asociados a organización de organelos Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5)	81
9.18. Genes con términos GO asociados a organización de organelos Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7)	82
9.19. Genes con términos GO asociados a organización de organelos Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9)	82
9.20. Genes con términos GO asociados a organización de organelos Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0)	83
9.21. Genes con términos GO asociados a sistemas Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5)	83
9.22. Genes con términos GO asociados a sistemas Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7)	83
9.23. Genes con términos GO asociados a sistemas Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9)	84
9.24. Genes con términos GO asociados a sistemas Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0)	84
9.25. Genes con términos GO asociados a otros procesos biológicos Caso 1 D=1500 F1 [0.0-0.5)	84
9.26. Genes con términos GO asociados a otros procesos biológicos Caso 1 D=1500 F1 [0.5-0.7)	85
9.27. Genes con términos GO asociados a otros procesos biológicos Caso 1 D=1500 F1 [0.7-0.9)	85
9.28. Genes con términos GO asociados a otros procesos biológicos Caso 1 D=1500 F1 [0.9-1.0)	86
9.29. GRNs de topología global Caso II D1500	90
9.30. Comparación GRNs de topología global Caso II D1500	90
9.31. GRNs de reguladores de topología global Caso II D1500	108
9.32. Comparación GRNs de reguladores de topología global Caso II D1500	109