

Estrategia Compleja: encontrando targets para drogas y vacunas (Ejercicio 12)

12.1 Definiendo posibles candidatos vacunales en malaria.

Nota: para este ejercicio usar <http://plasmodb.org>

- a. Considerando todas las búsquedas disponibles en PlasmoDB, ¿cuántos criterios podrías definir como útiles para identificar candidatos vacunales?
- b. Luego de intentar desarrollar *primero* tu propia búsqueda, tal vez estés interesado en mirar un ejemplo:

[Malaria Vaccine Strategy](http://tinyurl.com/6gygmjm) (<http://tinyurl.com/6gygmjm>)

Intentá revisar varios componentes de esta búsqueda para mejorarla aún más, reflejando tus puntos de vista, conocimientos teóricos o experiencia. ***Ten en cuenta que si estás “loggeado”, podrás guardar los resultados de tus búsquedas para referencias futuras, o para compartirlas con otros usuarios.***

- c. ¿Cómo se modifican tus resultados si usas búsquedas ponderadas? [weighted searches]. Revisa cada paso asignando un “peso” a cada uno de ellos (el peso/ponderación es arbitrario, cada uno decide la escala y los resultados se ordenan según la sumatoria de las ponderaciones). Recordá que para que el peso asignado a cada paso funcione deberás emplear la operación *Union* para combinar los pasos en la estrategia. Después de hacer esto, ¿cuáles son algunos de tus candidatos “top”? (Pista: podés ordenar la columna de tus resultados haciendo click en las flechas que están al lado de cada título de columna). Acá hay un ejemplo de la estrategia de arriba con “pesos” asignados a los pasos de búsqueda (no te impacientes! las estrategias ponderadas pueden demorar un poco para cargarse):

[Weighted Vaccine Strategy](http://tinyurl.com/6dz4zbx) (<http://tinyurl.com/6dz4zbx>)

12.2 Definiendo posibles targets para drogas en Trypanosomas.

Nota: para este ejercicio usar <http://tritypdb.org>

- a. Considera tu target de droga ideal, ¿cuáles serían algunas de sus características?
 - ¿Sería conveniente que fuera una enzima?
 - ¿Sería mejor identificar algo conservado entre el hospedador y el parásito o no?

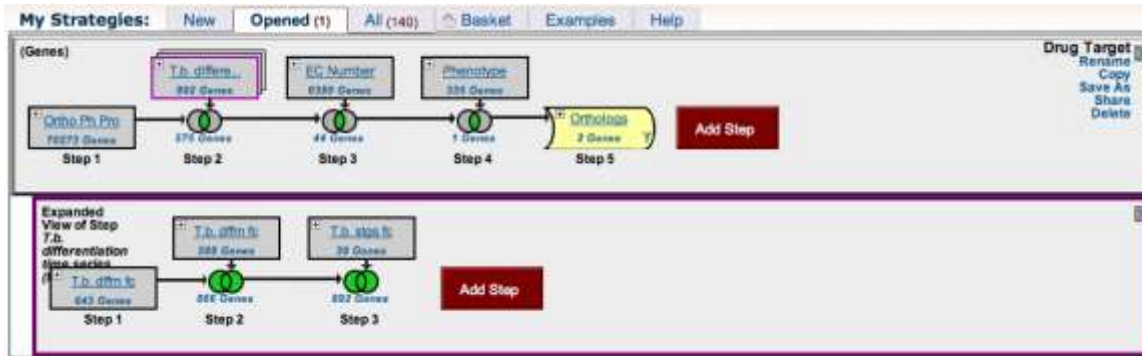
- ¿Qué particularidades tiene la biología del parásito con el que trabajás? ¿Cuándo preferirías que esta proteína se exprese? Por ejemplo, en *T. brucei* una enzima puede ser más activa en el estadio replicativo delgado (*slender*). Por otra parte, puedes decidir enfocar tu atención en proteínas involucradas en el proceso de diferenciación del parásito; por ejemplo, ésto puede incluir proteínas que se expresan de manera diferencial entre los estadios *slender* y *stumpy* (arresto del ciclo celular) de *T. brucei*.

- b. ¿Cómo construirías la estrategia de búsqueda? Una forma de empezar es -por ejemplo- buscar en TriTrypDB todas las proteínas que no tengan ortólogos en mamíferos. Podés querer agregar un paso de búsqueda de cualquier enzima con un “EC number” (EC= enzyme commission). Usando los datos de evidencia de expresión de microarrays podés limitar la búsqueda a aquellos genes que estén regulados diferencialmente entre los estadios *slender* y *stumpy* (pista: usar una estrategia anidada “nested” para combinar múltiples experimentos de microarrays). ¿Qué te parece considerar también otro tipo de datos, por ejemplo, datos de fenotipo?

The image shows a screenshot of the TriTrypDB search interface. On the left, a sidebar titled "Identify Genes by:" lists various search criteria. The "Orthology Phylogenetic Profile" option is circled in red, with a red arrow pointing to the main search results panel. The results panel, also outlined in red, shows a hierarchical list of organisms under "All Organisms", including Bacteria (Firmicutes and Proteobacteria) and other groups like alpha-Proteobacteria, beta-Proteobacteria, delta-Proteobacteria, gamma-Proteobacteria, and epsilon-Proteobacteria.

- c. Acá hay una estrategia de búsqueda que podés estar interesado en consultar:

<http://tritrypdb.org/tritrypdb/im.do?s=e1d4776be3f9b558>



d. ¿Qué sucede si ponderas los diferentes pasos de tu estrategia de búsqueda? Intentalo! En el link encontrarás la estrategia de arriba ponderada:

<http://tritypdb.org/tritypdb/im.do?s=ff340e3a1963dec9>

Gene	Genomic Location	Product Description	Weight
Tb09.160.5550	Tb927_09_v4: 1,188,157 - 1,190,727 (-)	calpain-like cysteine peptidase, putative,cysteine peptidase, Clan CA, family C2, putative	270
Tb11.01.8820	Tb927_11_01_v4: 4,491,738 - 4,495,499 (+)	expression site-associated gene (ESAG) protein, putative,expression site-associated gene 4 (ESAG4) p...	270
Tb11.01.7480	Tb927_11_01_v4: 4,125,493 - 4,126,407 (-)	NADH dehydrogenase subunit Ni2M, putative	270
Tb11.01.0930	Tb927_11_01_v4: 2,464,909 - 2,469,021 (+)	protein kinase, putative	270
Tb11.02.4150	Tb927_11_01_v4: 1,744,087 - 1,746,828 (-)	pyruvate phosphate dikinase	270
Tb11.02.3740	Tb927_11_01_v4: 1,961,760 - 1,965,494 (-)	receptor-type adenylate cyclase GRESAG 4, putative	270
Tb11.02.1480	Tb927_11_01_v4: 1,144,335 - 1,145,891 (+)	mitochondrial processing peptidase alpha subunit, putative,metallo-peptidase, Clan ME, Family M16	270
Tb11.03.0990	Tb927_11_01_v4: 25,133 - 28,648 (-)	expression site-associated gene 4 (ESAG4) protein, putative,receptor-type adenylate cyclase	270
Tb927.10.15410	Tb927_10_v5: 3,786,037 - 3,787,008 (+)	glycosomal malate dehydrogenase	270
Tb927.10.12500	Tb927_10_v5: 3,030,942 - 3,033,680 (-)	P-type H -ATPase, putative	270
Tb927.10.9760	Tb927_10_v5: 2,418,130 - 2,419,185 (+)	alternative oxidase	270
Tb927.10.6950	Tb927_10_v5: 1,752,628 - 1,753,707 (+)	sterol 24-c-methyltransferase, putative	270
Tb927.10.5940	Tb927_10_v5: 1,489,388 - 1,490,872 (-)	protein kinase, putative,(OTHER) NEK family, HsNEK1-like	270
Tb927.10.2360	Tb927_10_v5: 604,925 - 605,707 (+)	pyruvate dehydrogenase complex E3 binding protein, putative	270
Tb09.211.4680	Tb927_09_v4: 2,200,141 - 2,201,295 (-)	cytrophilin-like protein, putative	270
Tb09.160.4310	Tb927_09_v4: 944,348 - 947,326 (+)	glutamate dehydrogenase	270
Tb927.8.7170	Tb927_08_v4: 2,062,780 - 2,063,952 (+)	inositol polyphosphate 1-phosphatase, putative	270
Tb927.8.6930	Tb927_08_v4: 1,999,223 - 2,000,518 (+)	serine/threonine-protein kinase NrkA	270
Tb927.8.6510	Tb927_08_v4: 1,883,490 - 1,884,086 (+)	ubiquitin-conjugating enzyme e2, putative,ubiquitin-protein ligase, putative,ubiquitin carrier prote...	270
Tb927.8.1420	Tb927_08_v4: 466,770 - 468,329 (+)	acyl-CoA dehydrogenase, mitochondrial precursor, putative	270
Tb927.7.7500	Tb927_07_v4: 2,173,833 - 2,174,795 (+)	iron/ascorbate oxidoreductase family protein, putative	270
Tb927.7.7470	Tb927_07_v4: 2,147,506 - 2,151,123 (-)	receptor-type adenylate cyclase GRESAG 4, putative	270
Tb927.7.6650	Tb927_07_v4: 1,916,651 - 1,918,966 (-)	trans-sialidase	270