

ONTOLOGÍAS PARA EL MODELADO Y EL ANÁLISIS DE MICRORNAS

Sergi Albert Ballestar

Tutor: Albert Pla Planas



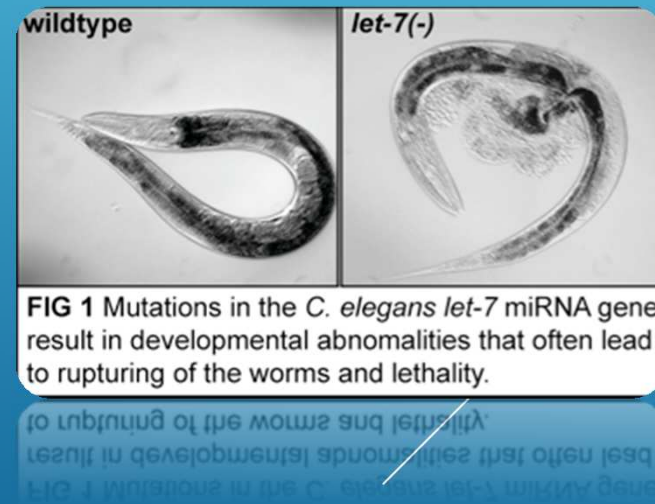
Universitat Oberta
de Catalunya

MIRNA - ORIGEN

Figura 1



Figura 2



MIRNA - DEFINICIÓN

Figura 3

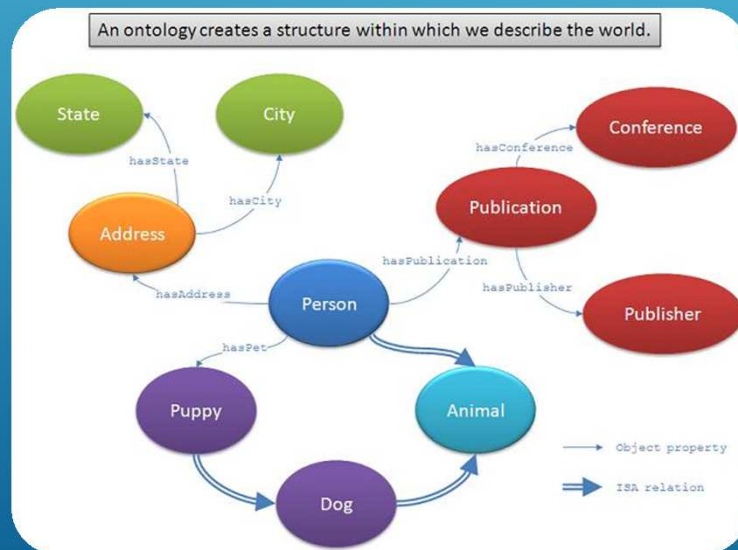
miRNA	Target	Function	Reference
miR-15/miR-16	Bcl2	Apoptosis	[19]
miR-1	GJA1/KCNJ2	Cardiac Arrhythmia	[20]
miR-146	IRAK1/TRAF6	Bacterial Infectious Response; TLR-NFκB	[21]
miR-520h	ABCG2	Stem Cell Differentiation	[22]
miR-106a	Rb1	Cancer Pathogenesis	[23]
miR-let7	Multiple	Cell Cycle Regulation	[25]
miR-155	-	Adaptive Immunity	[26]
miR-223	-	Granulocyte Regulation	[27]
miR-208	-	Stress Response (Heart)	[24]

miRNA

- ▶ ncRNA
- ▶ 19-25 nucleótidos
- ▶ animales, plantas y virus
- ▶ inhibir la transcripción de mRNAs

ONTOLOGÍA

Figura 6



- Representación del vocabulario
 - Conceptualización
- Relaciones entre los términos
- **Facilita el intercambio de información**
- Gene Ontology

OBJETIVOS

1. Extender una ontología para la representación de microRNAs

- Identificación de las características
- Compilar toda la información sobre miRNA targets

2. Implementar una plataforma para gestionar la información en la ontología mediante sparQL.

- Diseñar una plataforma de consulta
- Implementar en la web

MIRNA BIOGÉNESIS

TRANSCRIPCIÓN

- RNA POLIMERASA II / III

ESCISIÓN PRI-MIRNA

- DROSHA & PASHA

EXPORTACIÓN

- EXPORTINA 5

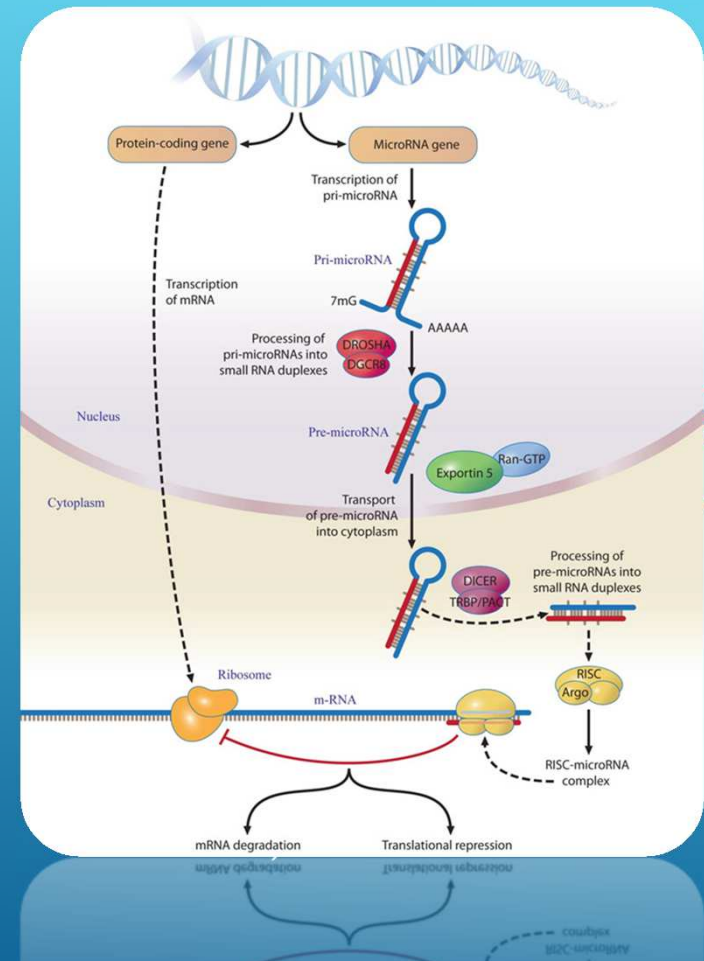
ESCISIÓN PRE-MIRNA

- DICER & TARBP2

COMPLEJO RISC

- RISC + AGO

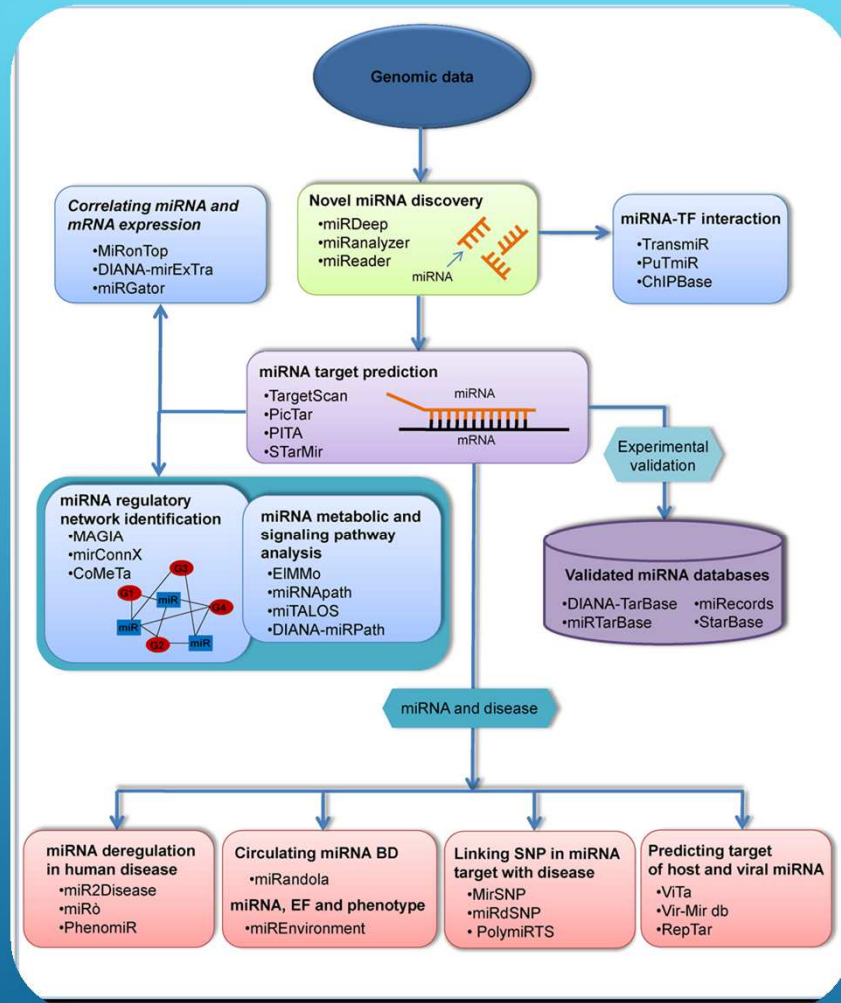
Figura 4



MIRNA HERRAMIENTAS

- ▶ Aumento exponencial de información
- ▶ Ontología útil y práctica
- ▶ Diversidad de características

Figura 5



MIRNA HERRAMIENTAS

Figura 6

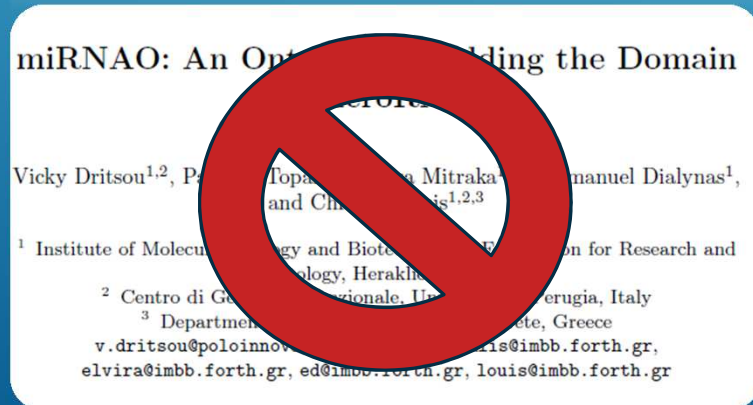
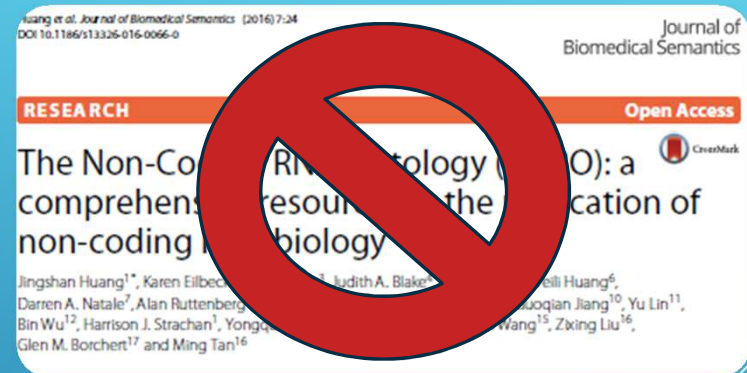
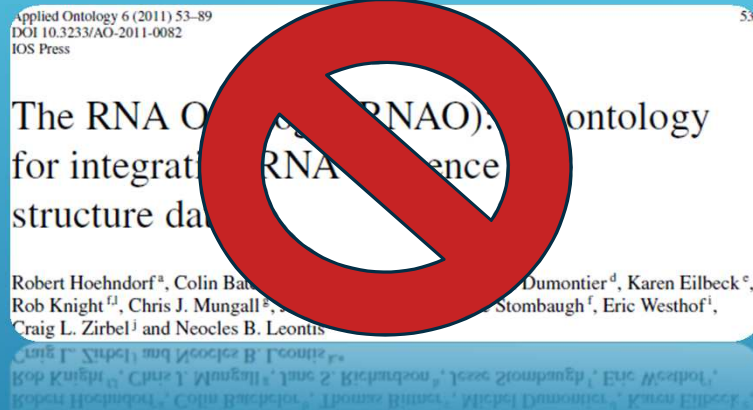
Table 11 | Summary table of miRNA target prediction tools.

FEATURES USED IN miRNA TARGET PREDICTION							
Tool name	Seed match	Conservation	Free energy	Site accessibility	Target-site abundance	Machine learning	References
miRanda	X	X	X				Enright et al., 2003; John et al., 2004
miRanda-mirSVR	X	X	X	X		X	Betel et al., 2010
TargetScan	X	X					Lewis et al., 2005; Grimson et al., 2007; Friedman et al., 2009; Garcia et al., 2011
DIANA-microT-CDS	X	X	X	X	X	X	Maragkakis et al., 2009; Reczko et al., 2012; Paraskevopoulou et al., 2013
MirTarget2	X	X	X	X		X	Wang, 2008; Wang and El Naqa, 2008
RNA22-GUI	X		X				Hofacker et al., 1994; Miranda et al., 2006; Loher and Rigoutsos, 2012
TargetMiner	X	X	X	X	X	X	Bandyopadhyay and Mitra, 2009
SVMicrO	X	X	X	X	X	X	Liu et al., 2010
PITA	X	X	X	X	X		Kertesz et al., 2007
RNAhybrid	X		X		X		Rehmsmeier et al., 2004; Kruger and Rehmsmeier, 2006

NECESIDAD DE ANÁLISIS ONTOLÓGICO

- ▶ Aclara la estructura del conocimiento
 - ▶ Débiles análisis ontológicos → bases incoherentes.
- ▶ Estrategia común → creación y análisis de 'anotaciones' que enlazan datos primarios con expresiones en vocabularios estructurados y controlados.
- ▶ Esquemas locales de codificación → datos no acumulables en formas útiles
 - ▶ Las ontologías permiten el **intercambio de conocimiento** (Chandrasekaran et al., 1999)

NECESIDAD DE ANÁLISIS ONTOLÓGICO



ENFOQUE DEL PROYECTO

NUEVO DISEÑO

► PROS

- Mayor calidad

► CONTRAS

- Mucho tiempo de dedicación
- Conocimiento necesario
- Evitar duplicidades y paralelismos



EXTENSIÓN

► PROS

- Menor tiempo de dedicación

► CONTRAS

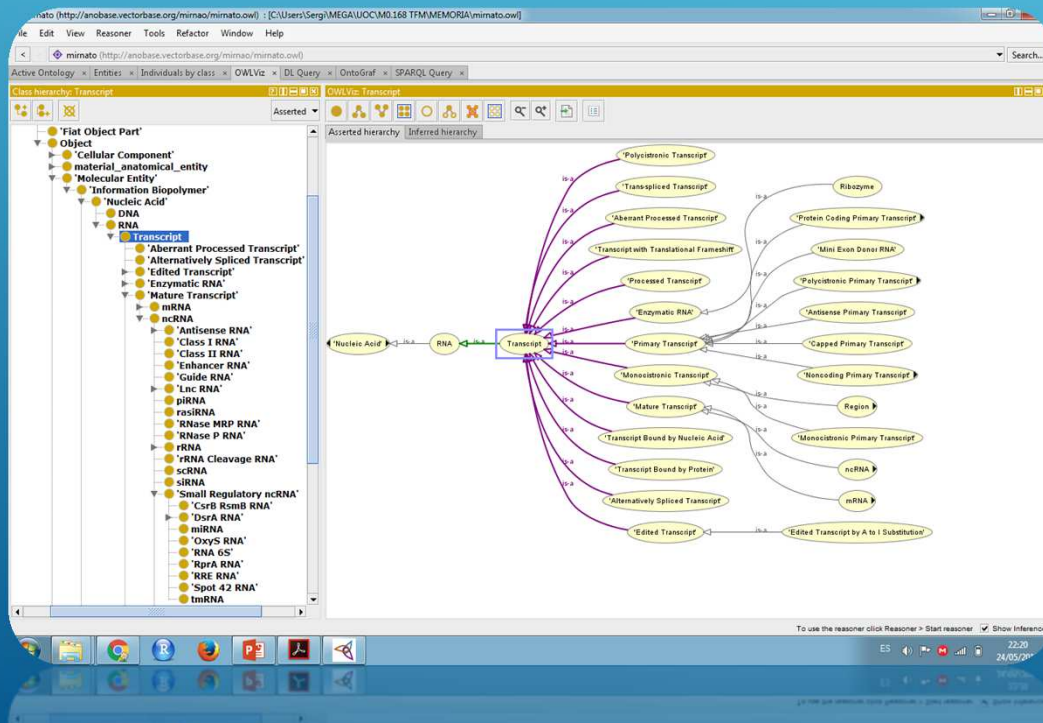
- Aceptar una gran estructura pre-establecida





PROTÉGÉ 5.2.0

Figura 7



- ▶ Software libre de la Universidad de Stanford
- ▶ Permite diseñar, modificar y extender ontologías
- ▶ Plugins

EXTENSIÓN CONCEPTOS A MODELAR

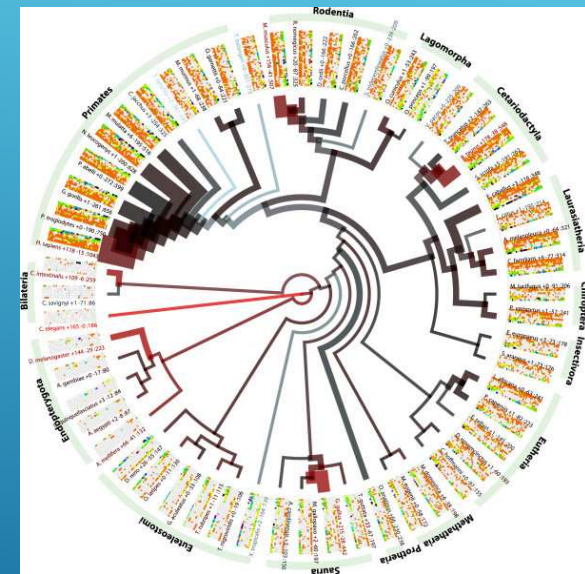
Identificación
& referencias

- Artículos & papers
- BBDD
- Validación empírica

Localización &
Clasificación

- Familia de miRNA
- Conservación entre especies
- isomiRs

Figura 8



Transcription factor (TF) regulators:

GO:1902893 regulation of pri-miRNA transcription from RNA polymerase II promoter (or +/- regulation)
GO:0001085 RNA polymerase II transcription factor binding

Transcription factors (TFs):

GO:1902893 regulation of pri-miRNA transcription from RNA polymerase II promoter
GO:0000981 sequence-specific DNA binding RNA polymerase II transcription factor activity (or +/- regulation)

Microprocessor complex proteins (DROSHA, DGCR8):

GO:0070878 primary miRNA binding
GO:0031053 primary miRNA processing
GO:0070877 microprocessor complex
DROSHA: GO:0004525 ribonuclease III activity
GO:0090502 RNA phosphodiester bond hydrolysis, endonucleolytic

Exportin-5 complex (XPO-5, RAN):

GO:0035281 pre-miRNA export from nucleus
GO:0070883 pre-miRNA binding
GO:0042565 RNA nuclear export complex

XPO-5:

GO:0008536 Ran GTPase binding
GO:0090631 pre-miRNA transporter activity

RAN:

contributes_to GO:0090631 pre-miRNA transporter activity
contributes_to GO:0070883 pre-miRNA binding

RISC-loading complex proteins

(DICER1, TARBP2/PRKRA, AGO1-4):
GO:0098851 double-stranded miRNA binding
GO:0010501 RNA secondary structure unwinding
GO:0035280 miRNA loading onto RISC involved in gene silencing by miRNA
GO:0035196 production of miRNAs involved in gene silencing by miRNA
GO:0070578 RISC-loading complex

DICER1:

GO:0004525 ribonuclease III activity
GO:0090502 RNA phosphodiester bond hydrolysis, endonucleolytic

Argonautes (AGO1-4):

GO:0035198 miRNA binding
GO:0010501 RNA secondary structure unwinding
GO:0016442 RISC complex
GO:0035278 miRNA mediated inhibition of translation
GO:0098806 deadenylation involved in gene silencing by miRNA

AGO2:

GO:0090624 endoribonuclease activity, cleaving miRNA-paired mRNA
GO:0035279 mRNA cleavage involved in gene silencing by miRNA

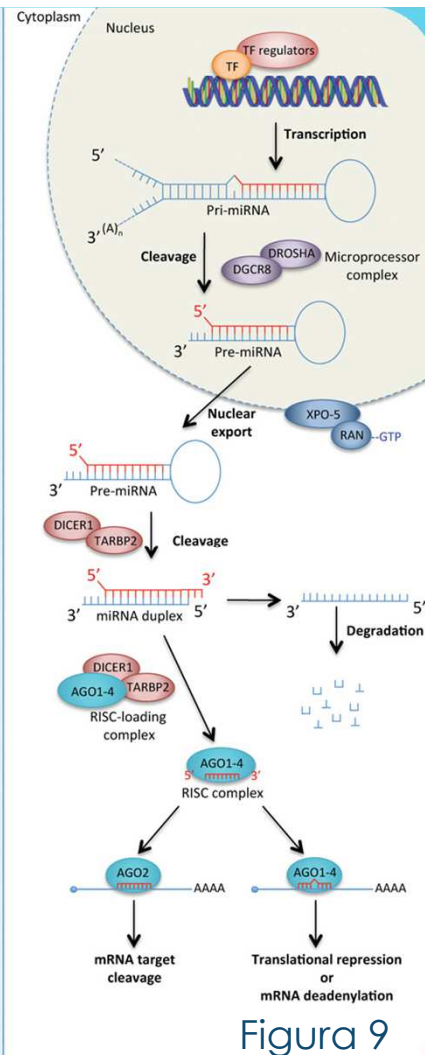


Figura 9

EXTENSIÓN CONCEPTOS A MODELAR

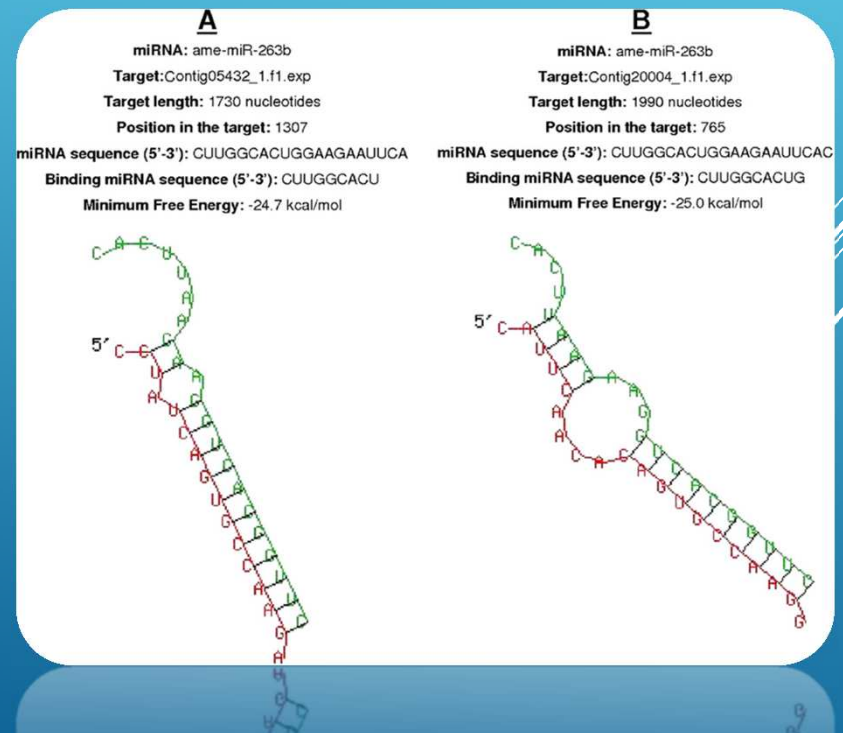
► Propiedades de la vía biológica

- Transcripción
- Escisión pri-miRNA
- Exportación
- Escisión pre-miRNA
- Complejo RISC
- Silenciamiento

EXTENSIÓN CONCEPTOS A MODELAR

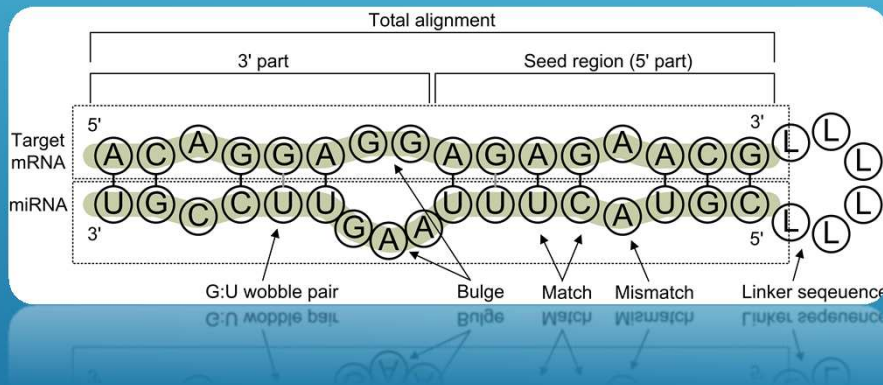
- ▶ Propiedades termodinámicas
 - ▶ Accesibilidad del site
 - ▶ Gibbs Energy
 - ▶ Minimum free energy
- ▶ propiedades estructurales de ácido nucleico
 - ▶ Secuencia y estructura (loops, pliegues..)
 - ▶ Pre-miRNA
 - ▶ miRNA maduro
 - ▶ Target

Figura 10



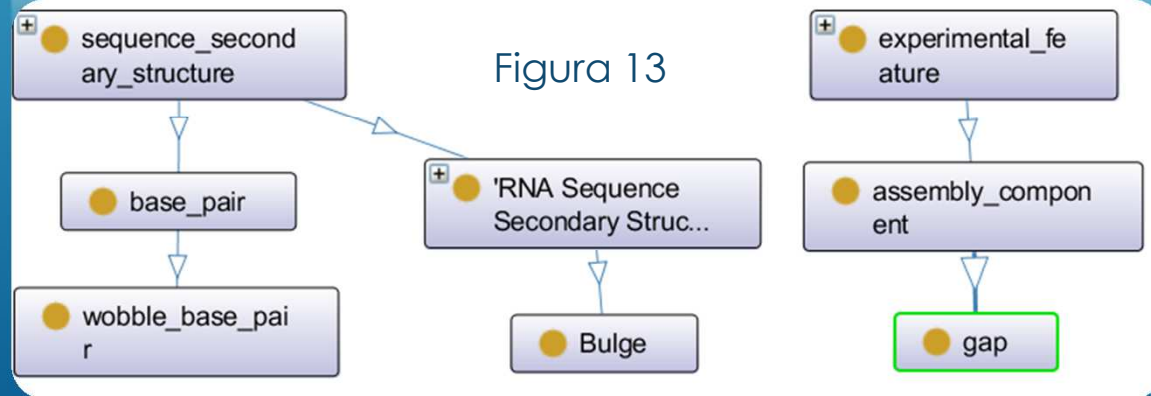
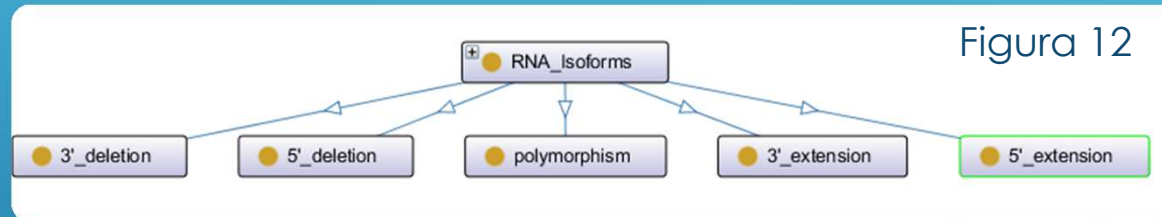
EXTENSIÓN CONCEPTOS A MODELAR

Figura 11



- ▶ propiedades estructurales vinculadas a su papel regulador
 - ▶ Secuencia flanqueante
 - ▶ Complementariedad de bases (gaps, bulges, wobbles..)
 - ▶ Región 3' más allá de la seed región
 - ▶ Posición dentro del miRNA target en el gen concreto
- ▶ propiedades funcionales
 - ▶ Corte / adenilación
 - ▶ Upregulation / downregulation

EXTENSIÓN CONCEPTOS A MODELAR



EXTENSIÓN MIRNATO

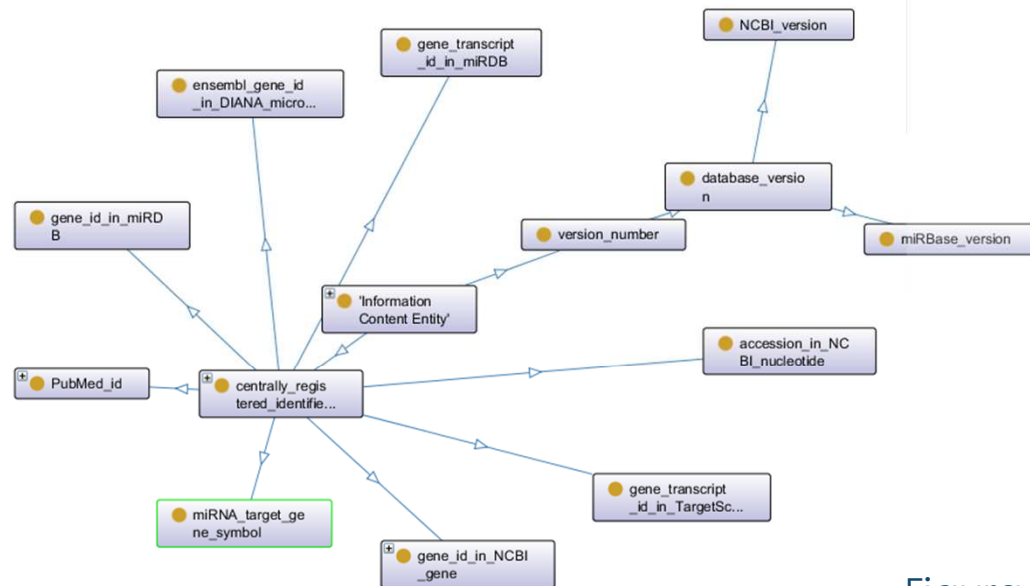


Figura 14

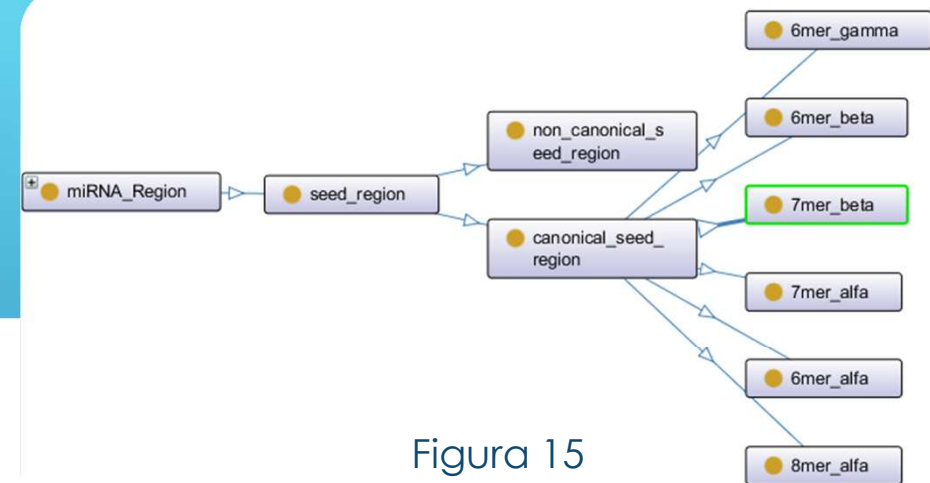
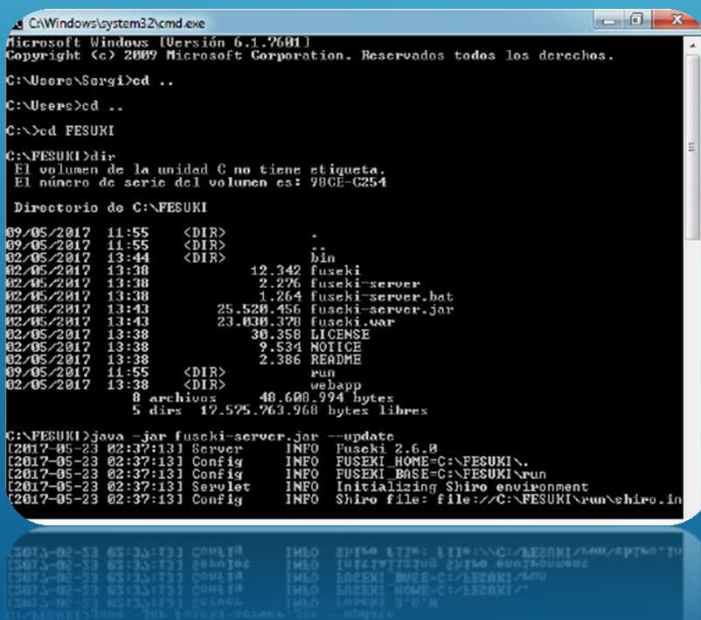


Figura 15

PLATAFORMA DE CONSULTA

Figura 16



```
C:\Windows\system32\cmd.exe
Microsoft Windows [Versión 6.1.7601]
Copyright (c) 2009 Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

C:\Users\Sergio>cd ..
C:\Users>cd ..
C:\>cd FESUKI
C:\FESUKI>dir
El volumen de la unidad C no tiene etiqueta.
El número de serie del volumen es: 9BCE-C254

Directorio de C:\FESUKI
09/05/2017  11:55    <DIR>          .
09/05/2017  11:55    <DIR>          ..
02/05/2017  13:44    <DIR>          bin
02/05/2017  13:30             12.342 fuseki
02/05/2017  13:30             2.276 fuseki-server
02/05/2017  13:30             1.264 fuseki-server.bat
02/05/2017  13:43      25.528.456 fuseki-server.jar
02/05/2017  13:43      23.038.370 fuseki.uar
02/05/2017  13:38           30.350 LICENSE
02/05/2017  13:38             9.534 NOTICE
02/05/2017  13:38             2.386 README
09/05/2017  11:55    <DIR>          run
02/05/2017  13:38    <DIR>          webapp
02/05/2017  13:38      0 archivos  40.688.994 bytes
02/05/2017  13:38      5 dirs  17.595.763.968 bytes libres

C:\FESUKI>java -jar fuseki-server.jar --update
[2017-05-23 02:37:13] Server      INFO  Fuseki 2.6.0
[2017-05-23 02:37:13] Config      INFO  FUSEKI HOME=C:\FESUKI\
[2017-05-23 02:37:13] Config      INFO  FUSEKI BASE=C:\FESUKI\run
[2017-05-23 02:37:13] Servlet     INFO  Initializing Shiro environment
[2017-05-23 02:37:13] Config      INFO  Shiro file: file:///C:/FESUKI/run/shiro.in
```

- ▶ Servidor Fuseki Jena Apache
- ▶ Consultas en lenguaje SPARQL
- ▶ Instalación en Windows
 - ▶ Descarga de .zip
 - ▶ Uso de Java mediante terminal
 - ▶ <https://localhost:3030>

PLATAFORMA DE CONSULTA

Figura 17

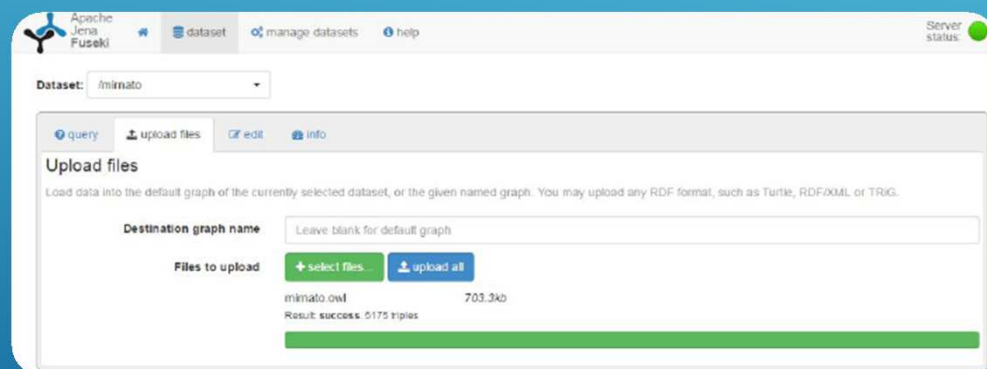
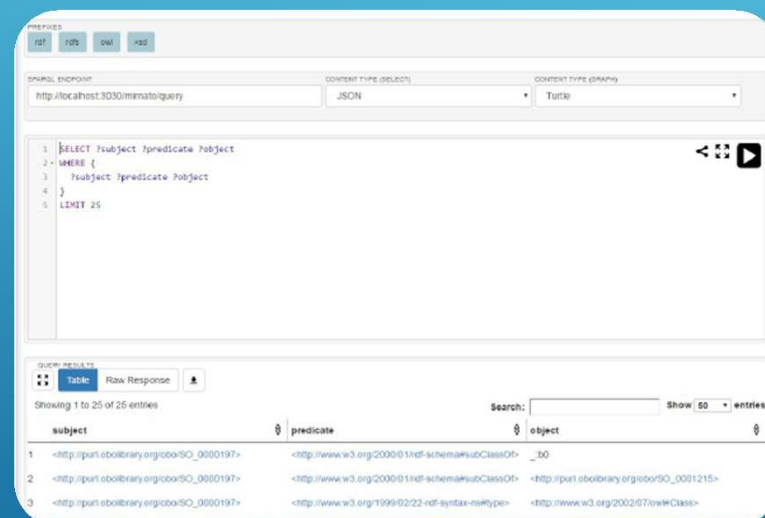


Figura 18



ALMACENAJE

- ▶ Almacenaje de información acerca de miRNA
 - ▶ Individuos que instancian clases
- ▶ Ejemplo de miRNA: hsa-let-7a-5p

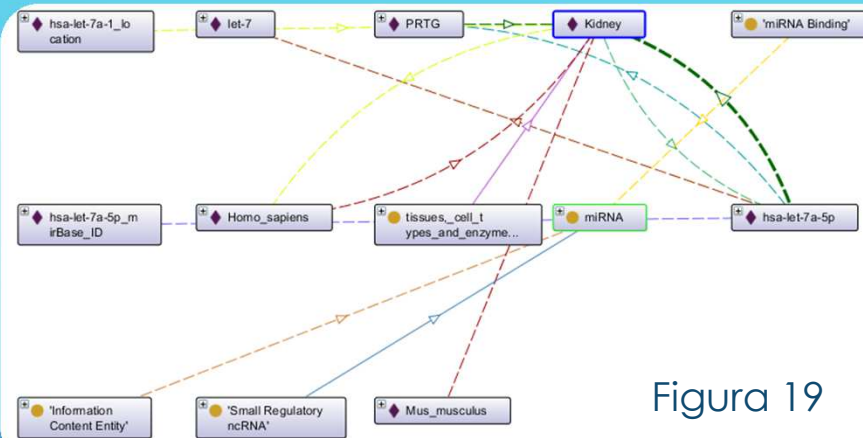
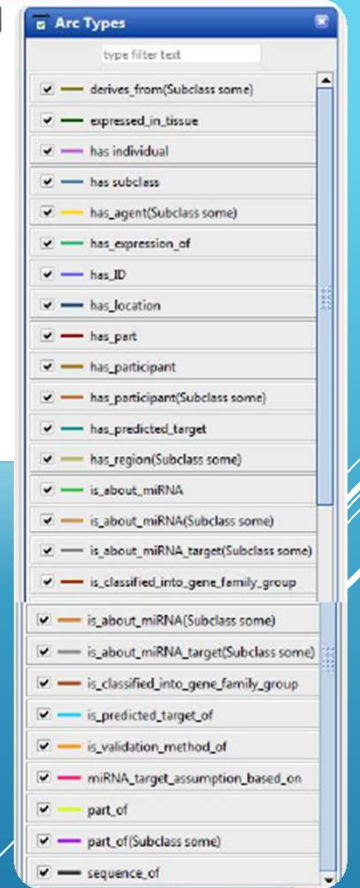


Figura 19

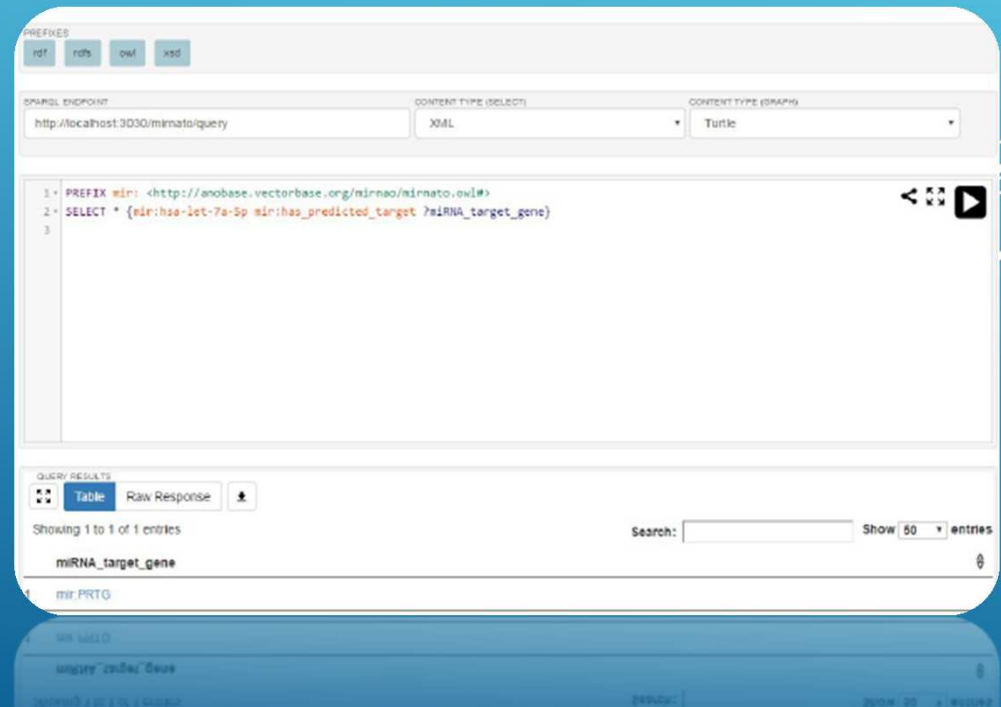


COMPROBACIÓN

► Consultas

```
► SELECT * {mir:hsa-let-  
7a-5p  
mir:has_predicted_target  
?miRNA_target_gene}
```

Figura 20



CONCLUSIONES

- ▶ Todos los objetivos principales han sido cumplidos.
 - ▶ El único no cumplido ha sido el del diseño de una interfaz web.
- ▶ Se ha extendido una Ontología añadiendo clases y propiedades sobre miRNA, aumentando así su capacidad de representación.
 - ▶ Para ello, se identificaron los conceptos a modelar y las limitaciones en las ontologías existentes
- ▶ Se ha desarrollado una plataforma que permite realizar consultas SPARQL a la Ontología basada en un servidor Fuseki Jena Apache.

LÍNEAS DE TRABAJO FUTURO

- ▶ Modelar más conceptos
 - ▶ Como “múltiples lugares de unión” (o *multiple binding sites*)
- ▶ Mantenimiento periódico
- ▶ Diseñar la interfaz web



FIGURAS

Figura 1 <http://rnaitherapeutics.blogspot.com.es/2012/08/as-micrnas-make-first-clinical-impact.html>

Figura 2 <http://pasquinellilab.ucsd.edu/research.html>

Figura 3 <http://www.sabiosciences.com/pathwaymagazine/pathways7/micrna.php>

Figura 4 Arenz, C., (2014) miRNA Maturation. Methods and Protocols. Editorial Springer. Volume 1095 2014. ISBN: 978-1-62703-702-0

Figura 5 Akhtar, M. M., Micolucci, L., Islam, M. S., Olivieri, F., & Procopio, A. D. (2016). Bioinformatic tools for microRNA dissection. *Nucleic acids research*, 44(1), 24-44.

Figura 6 Yue, D., Liu, H., & Huang, Y. (2009). Survey of computational algorithms for microRNA target prediction. *Current genomics*, 10 (7), 478-492.

Figura 7 Captura de pantalla de Protege

http://nemo.nic.uoregon.edu/wiki/Data_Annotation

Figura 8 Guerra-Assunção, J. A., & Enright, A. J. (2012). Large-scale analysis of microRNA evolution. *BMC genomics*, 13(1), 218.

Figura 9 Huntley, R. P., Sitnikov, D., Orlic-Milacic, M., Balakrishnan, R., D'Eustachio, P., Gillespie, M. E., ... & Petri, V. (2016). Guidelines for the functional annotation of microRNAs using the Gene Ontology. *RNA*, 22 (5), 667-676.

FIGURAS

Figura 10 Mukherjee, K., & Vilcinskas, A. (2014). Development and immunity-related microRNAs of the lepidopteran model host *Galleria mellonella*. *BMC genomics*, 15(1), 705.

Figura 11 Kim, S. K., Nam, J. W., Rhee, J. K., Lee, W. J., & Zhang, B. T. (2006). miTarget: microRNA target gene prediction using a support vector machine. *BMC bioinformatics*, 7(1), 411.

Figura 12, 13, 14 y 15 Exportación de OntoGraf con esquemas de MIRNATO (plug in de Protege)

Figura 16 Caputra de pantalla del terminal mientras se inicia el servidor Fuseki Jena Apache

Figura 17, 18 y 20 Capturas de pantalla de la plataforma de consulta

Figura 19 Captura de pantalla de un ejemplo de consulta en la plataforma Fuseki Jena Apache

GRACIAS POR VUESTRA
ATENCIÓN

A series of white diagonal lines of varying lengths and thicknesses, located in the bottom right corner of the blue gradient background.