Функции

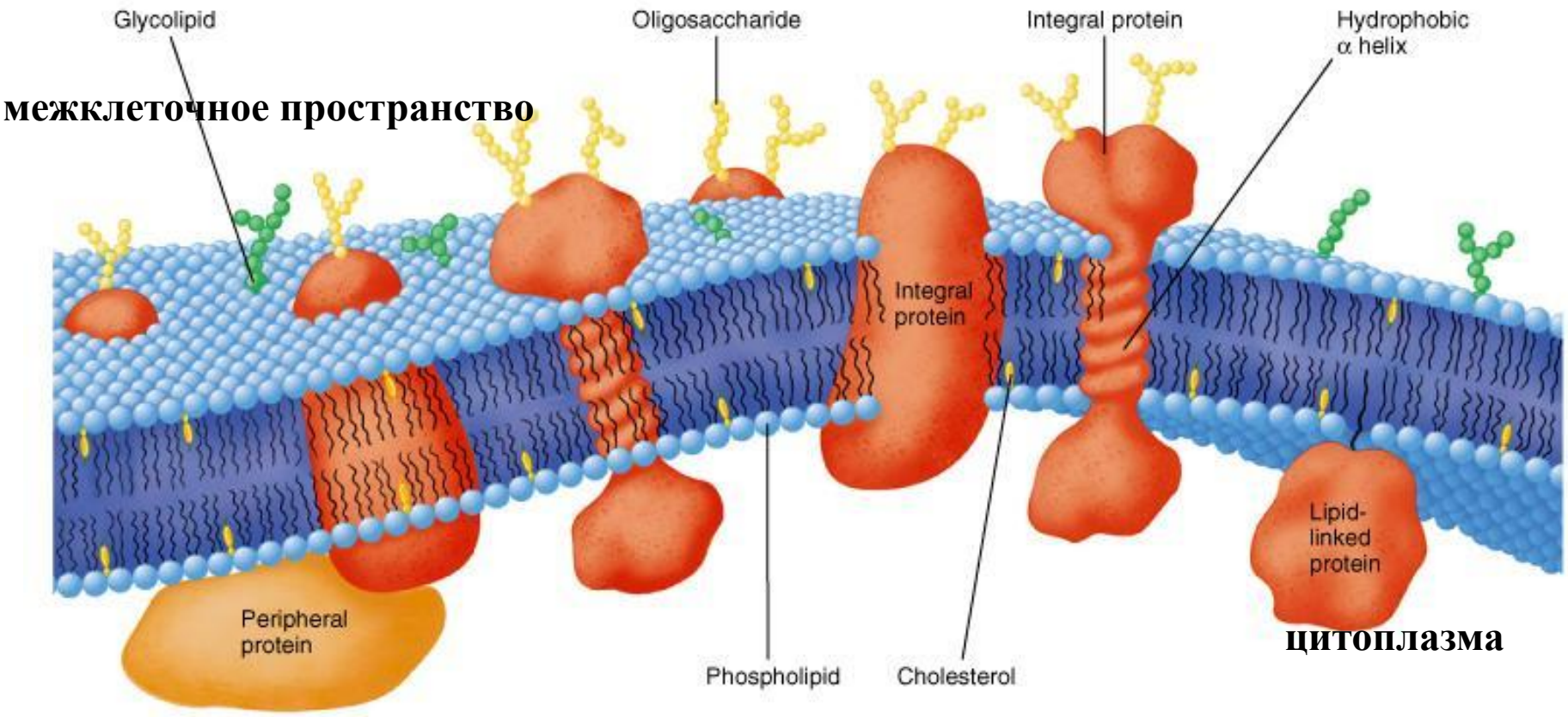
Мембранные белки. Транспортные белки.

12 апреля 2011 г.

Факультет Биоинженерии и Биоинформатики,

2 курс, весенний семестр

Липидный бислой



Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

Что необходимо, чтобы белок мог находиться внутри липидного бислоя?

Терминология

Мембранные белки

интегральные

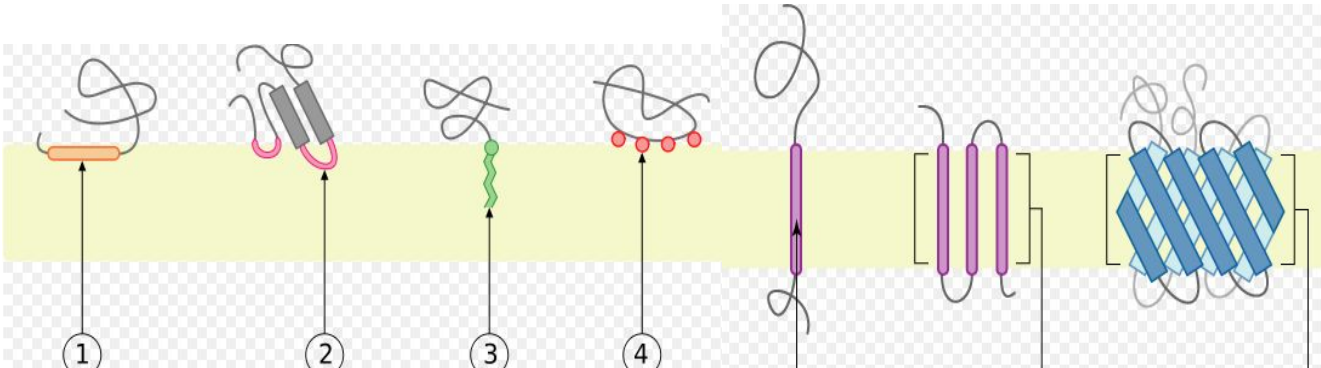
периферические

связаны с поверхностью липидного бислоя электростатическими силами

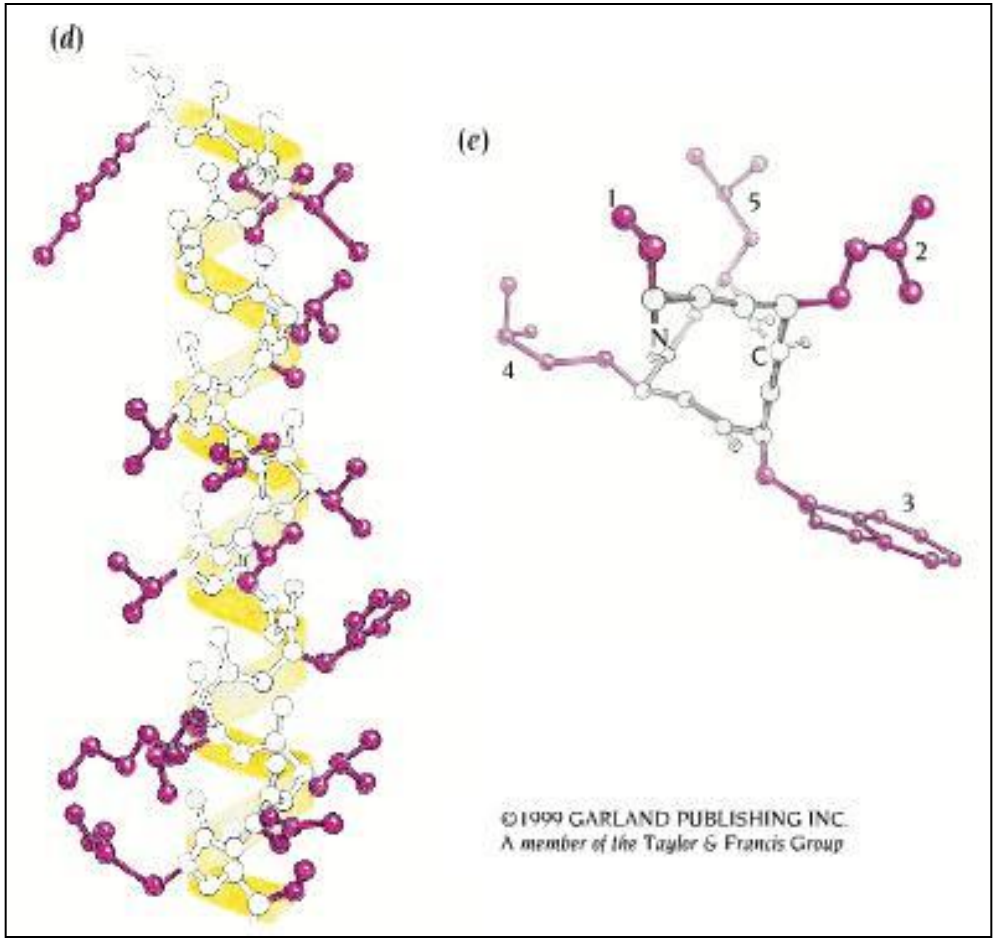
политопические

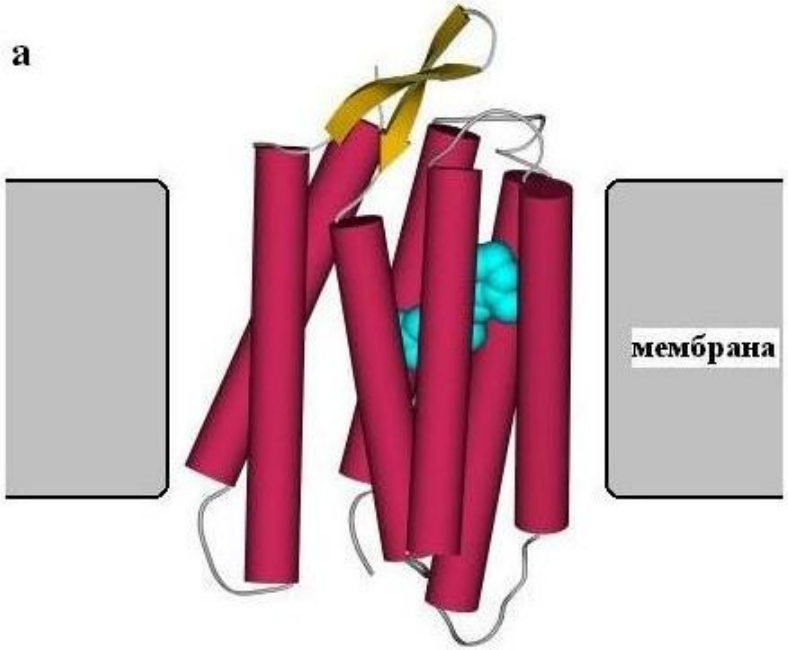
монотопические

трансмембранные белки (ТМ)



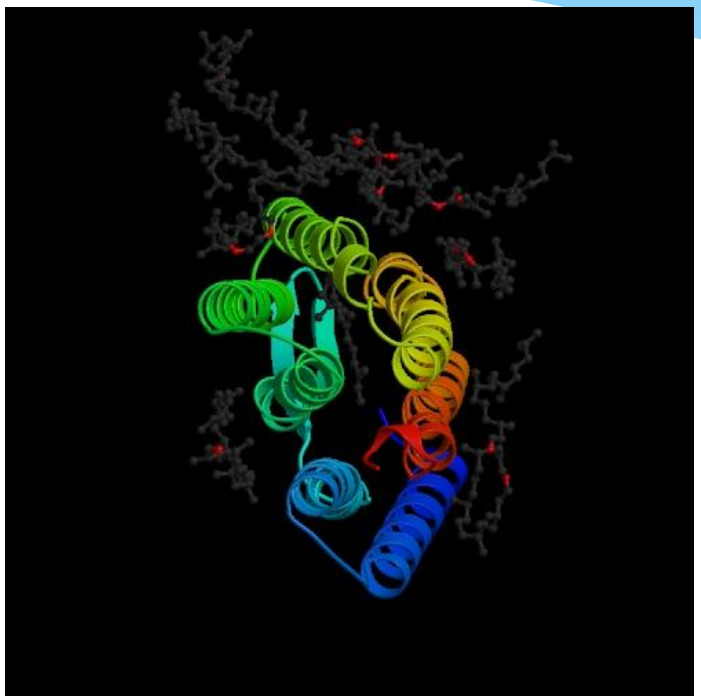
Решение #1: альфа-спираль



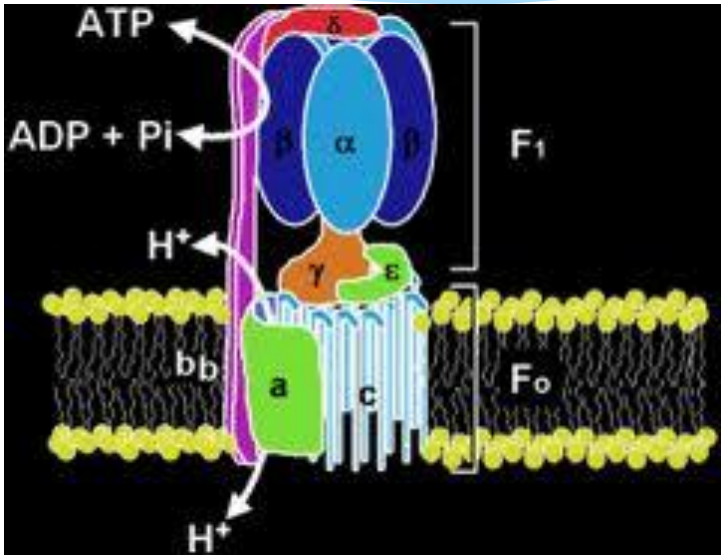


водородные связи i+4 -> i

Примеры:



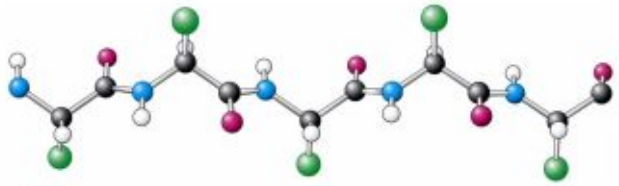
BACTERIORHODOPSIN



ATP SYNTHASE

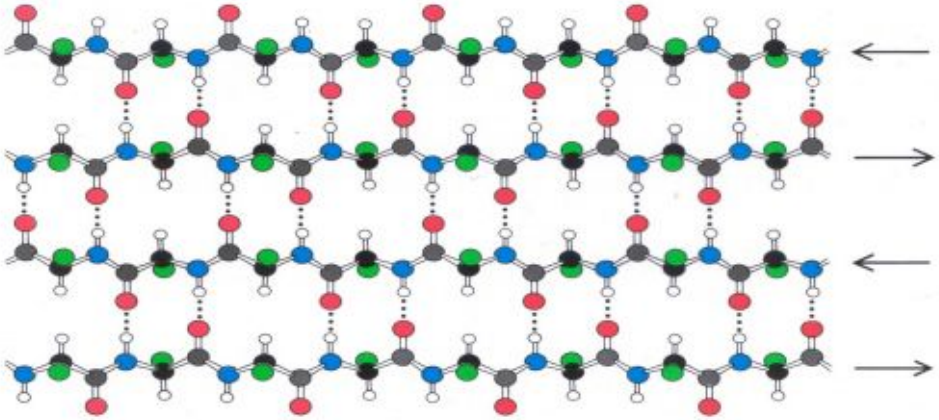
Одиночная α-спираль или несколько спиралей (> 90% of TM белков)

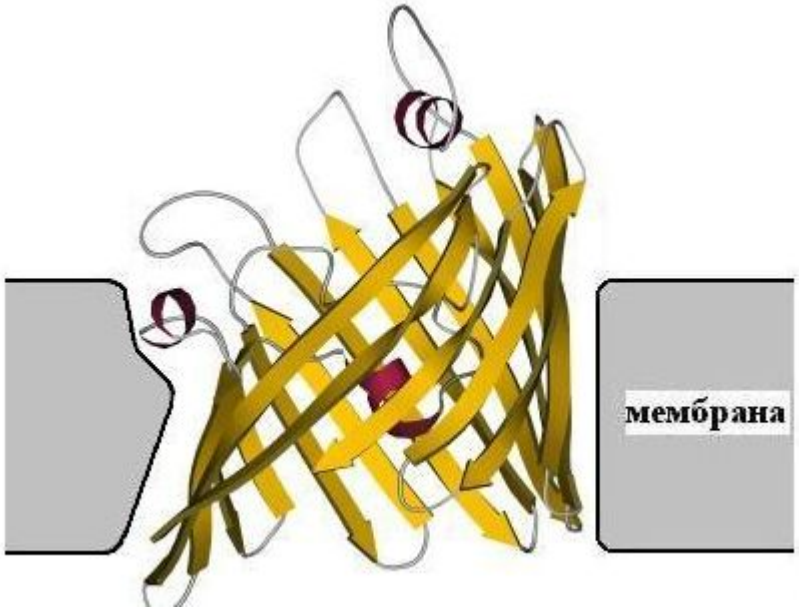
Решение #2: Beta-barrel



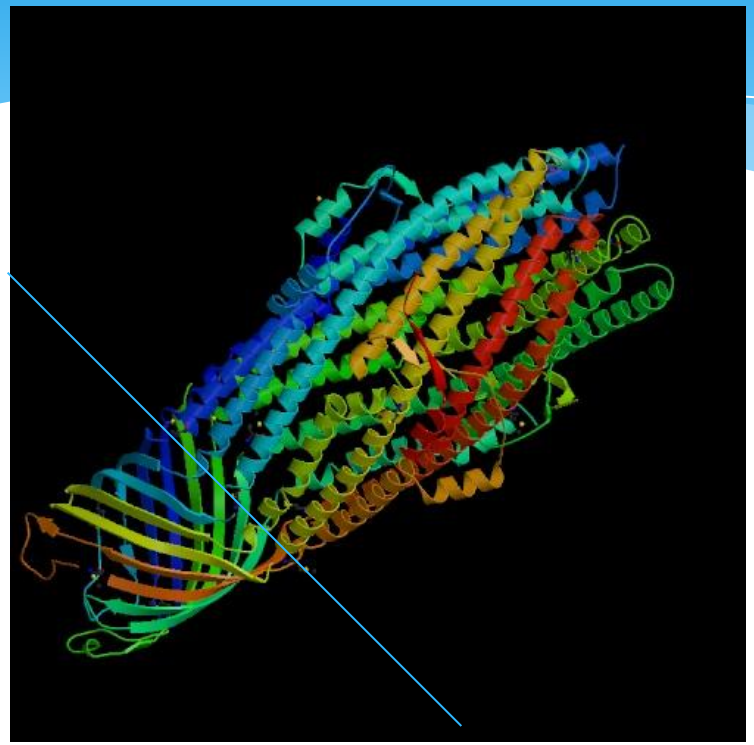
β-strand

β-sheet

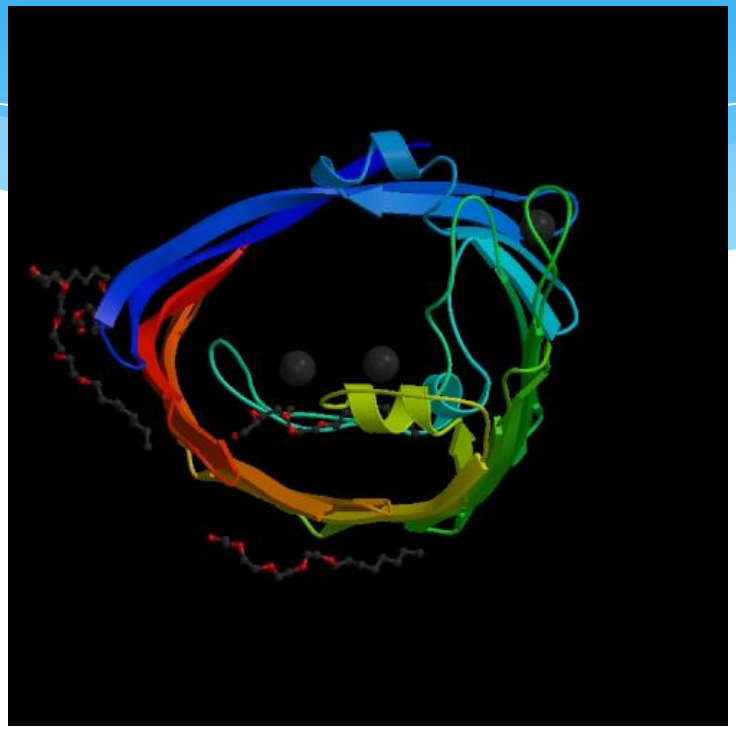




Примеры:



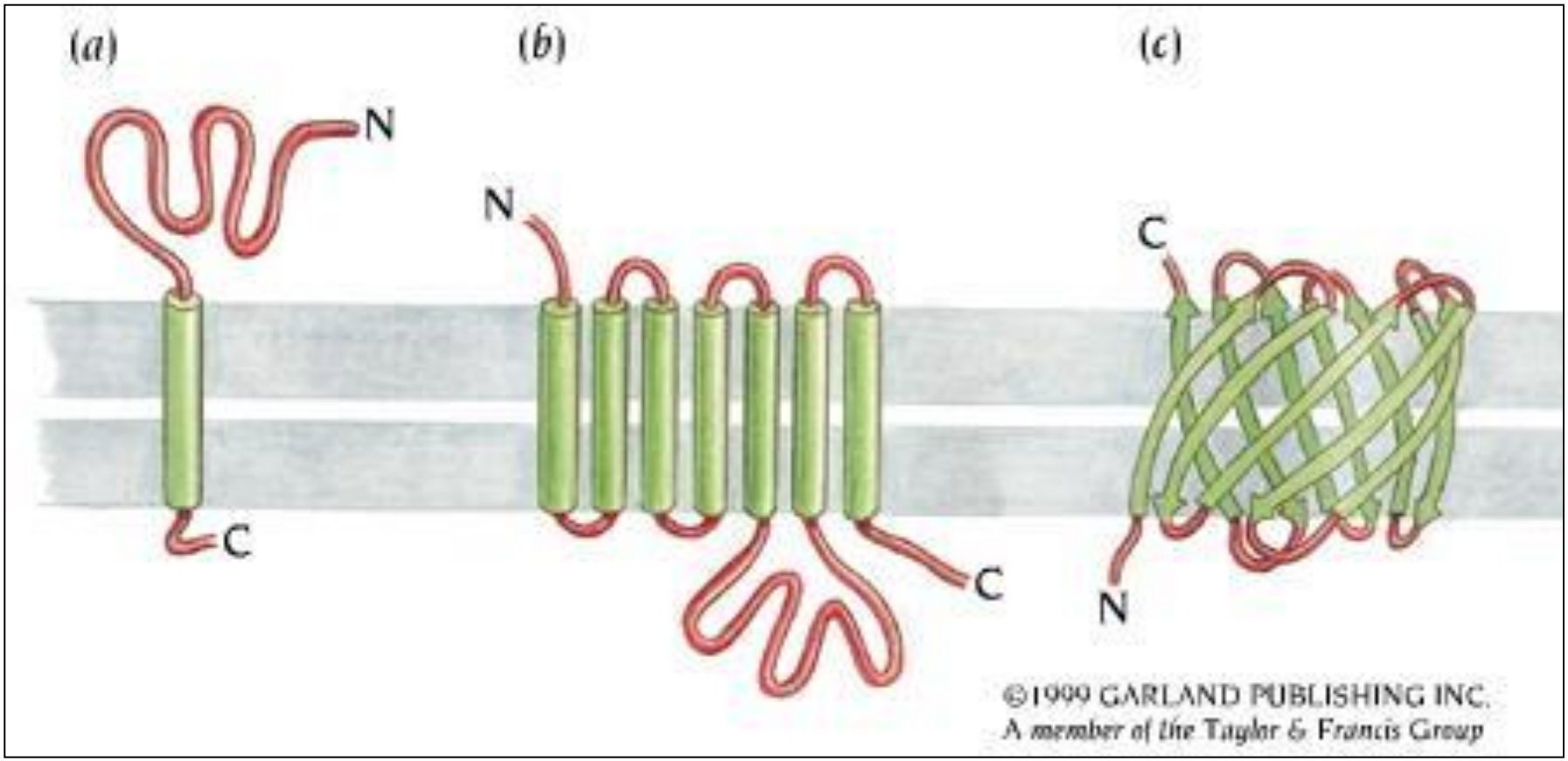
PDB = 1EK9, from ESCHERICHIA COLI



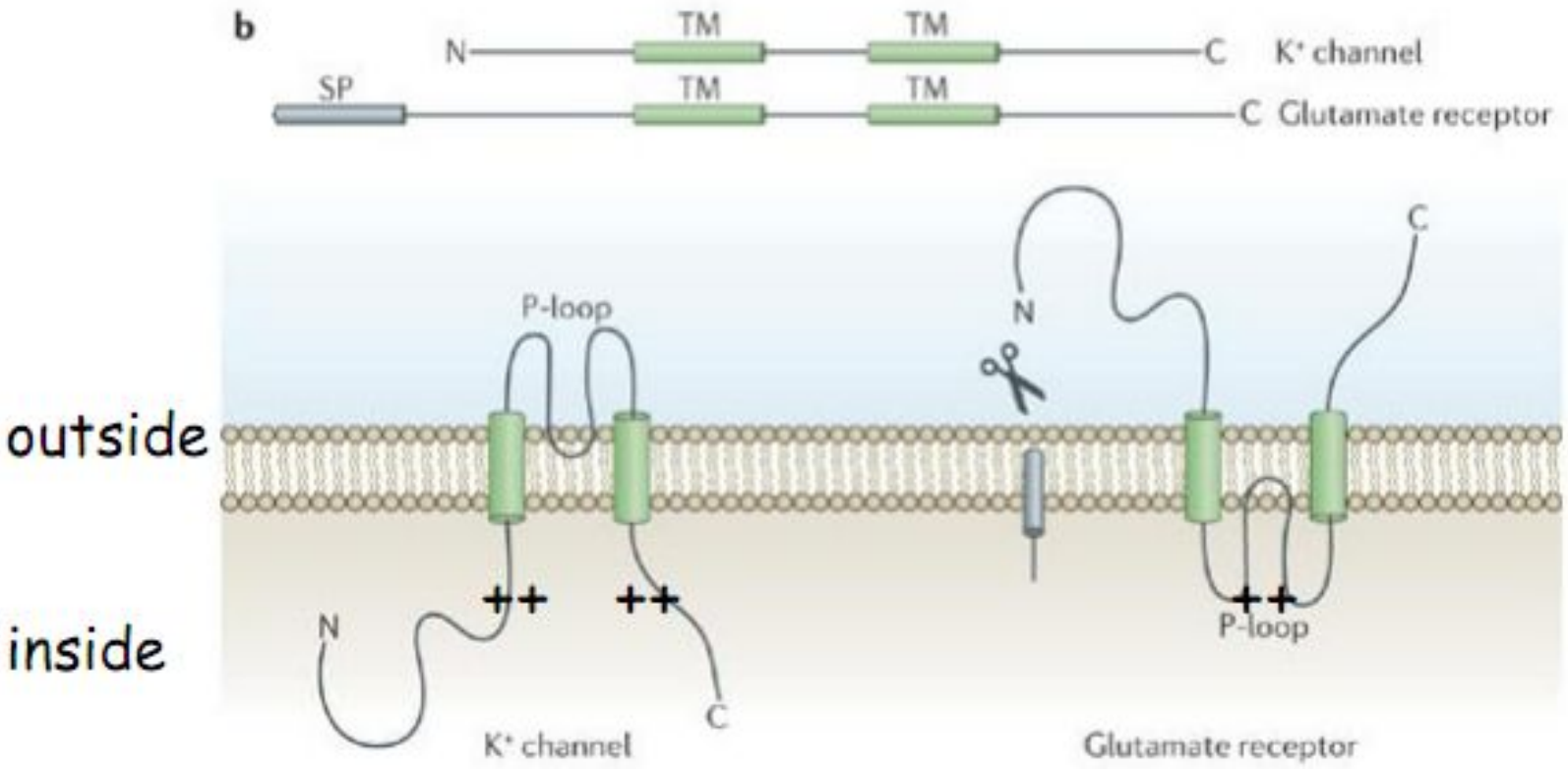
PDB = 2POR, PORINE

<u>Beta barrels</u> – внешняя мембрана грамотрицательных бактерий, а также мембраны митохондрий и хлоропластов

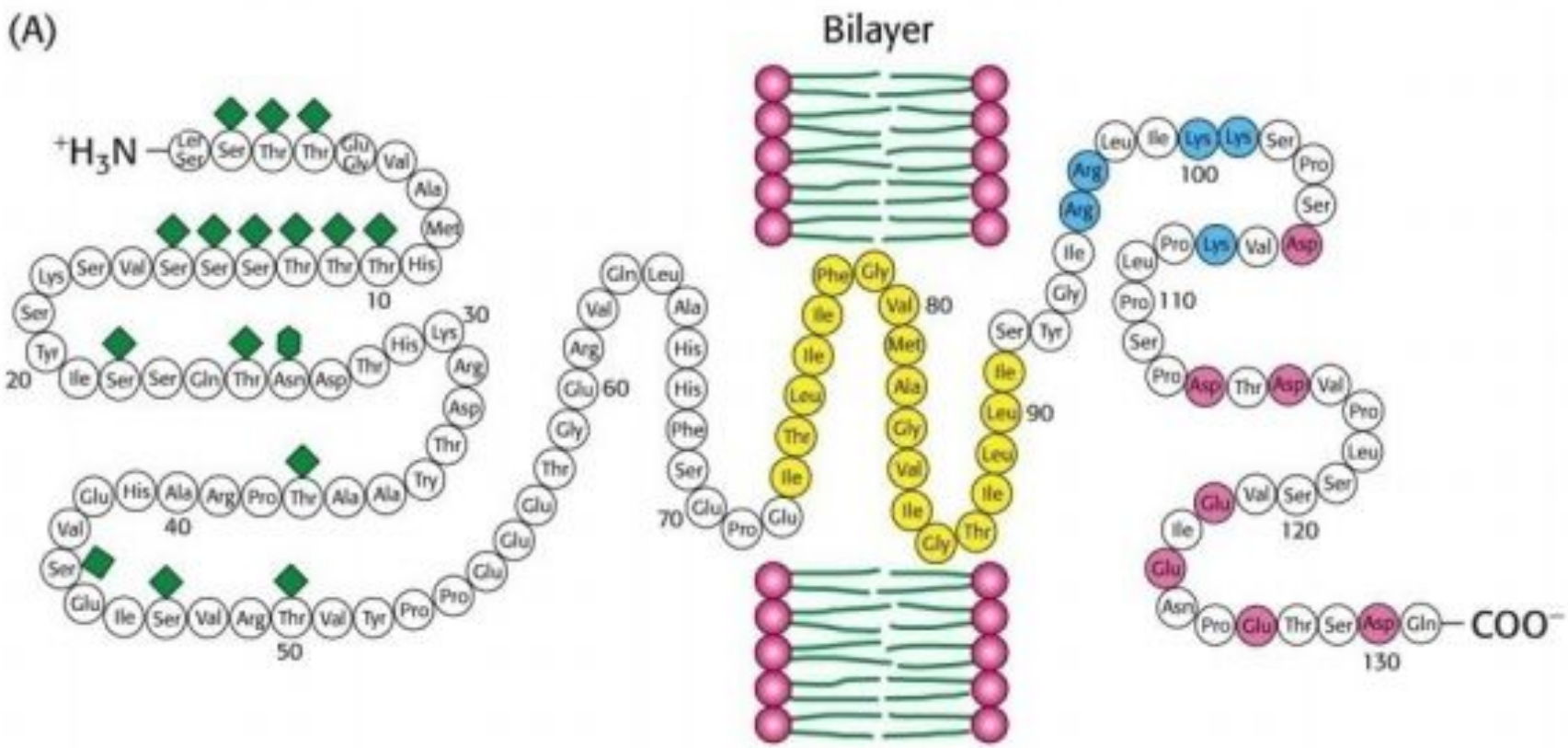
Общая топология ТМ белков



Правило von Heijne
“the positive-inside rule”

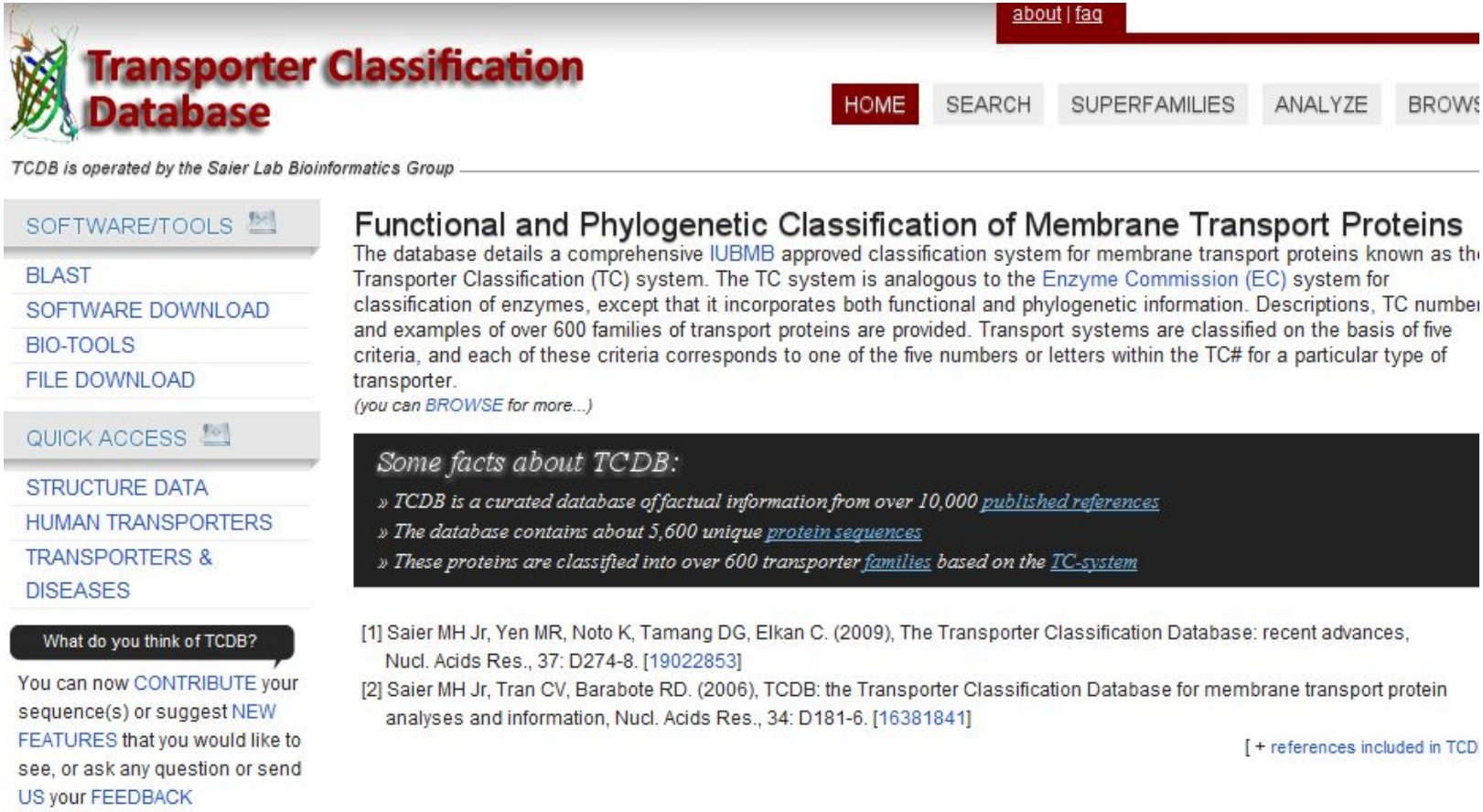


Шкала гидрофобности



Transporter Classification Database

http://www.tcdb.org/



about | faq

Transporter Classification Database

HOME | SEARCH | SUPERFAMILIES | ANALYZE | BROWS

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

SOFTWARE/TOOLS

- BLAST
- SOFTWARE DOWNLOAD
- BIO-TOOLS
- FILE DOWNLOAD

QUICK ACCESS

- STRUCTURE DATA
- HUMAN TRANSPORTERS
- TRANSPORTERS & DISEASES

What do you think of TCDB?

You can now CONTRIBUTE your sequence(s) or suggest NEW FEATURES that you would like to see, or ask any question or send US your FEEDBACK

Functional and Phylogenetic Classification of Membrane Transport Proteins

The database details a comprehensive IUBMB approved classification system for membrane transport proteins known as th Transporter Classification (TC) system. The TC system is analogous to the Enzyme Commission (EC) system for classification of enzymes, except that it incorporates both functional and phylogenetic information. Descriptions, TC numbe and examples of over 600 families of transport proteins are provided. Transport systems are classified on the basis of five criteria, and each of these criteria corresponds to one of the five numbers or letters within the TC# for a particular type of transporter.

(you can BROWSE for more...)

Some facts about TCDB:

- *» TCDB is a curated database of factual information from over 10,000 published references*
- *» The database contains about 5,600 unique protein sequences*
- *» These proteins are classified into over 600 transporter families based on the TC-system*

[1] Saier MH Jr, Yen MR, Noto K, Tamang DG, Elkan C. (2009), The Transporter Classification Database: recent advances, Nucl. Acids Res., 37: D274-8. [19022853]

[2] Saier MH Jr, Tran CV, Barabote RD. (2006), TCDB: the Transporter Classification Database for membrane transport protein analyses and information, Nucl. Acids Res., 34: D181-6. [16381841]

[+ references included in TCD

V.W.X.Y.Z

1. Channels/Pores

View Subclasses Read Description

2. Electrochemical Potential-driven transporters

View Subclasses Read Description

3. Primary Active Transporters

View Subclasses Read Description

4. Group Translocators

View Subclasses Read Description

5. Transport Electron Carriers

View Subclasses Read Description

8. Accessory Factors Involved in Trans

View Subclasses Read Description

9. Incompletely Characterized Transport Systems

1.A. α-Type channels

View Families Read Description

1.B. β-Barrel porins

View Families Read Description

1.C. Pore-forming toxins (proteins an peptides)

View Families Read Description

1.D. Non-ribosomally synthesized channels

View Families Read Description

1.E. Holins

1.A.1. The Voltage-gated Ion Channel (VIC) Superfamily

View Proteins Read Description

1.A.2. Inward Rectifier K^+ Channel (IRK-C) Family

View Proteins Read Description

1.A.3. The Ryanodine-Inositol 1,4,5-triphosphate Receptor Ca^{2+} Channel (RIR-CaC) Family

1.A.2.1.1	ATP-activated inward rectifier K^+ channel, IRK1 (also called ROMK or KIR1.1) (regulated by Sur1, allowing ATP sensitivity; also activated by phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP) with affinity to PIP controlled by protein kinase A phosphorylation (which increases affinity for PIP)) and protein kinase C phosphorylation (which decreases affinity for PIP (Zeng et al., 2003)

Категории классификации ТС

* V (число) – класс транспортера:
* W (буква) - подкласс; для активных транспортеров определяет источник энергии
* X (число) - семейство белков (иногда – суперсемейство, т.е. сходство последовательностей недостоверное, но структурно белки сходы)
* Y (число) - подсемейство
* Z - определяет специфичность транспортируемых веществ

Пример: белок MALF_ECOLI, TC 3.A.1.1.1

* Активный транспорт
* Использует АТФ
* Superfamily: The ATP-binding Cassette (ABC)
* транспортирует мальтозу

http://opm.phar.umich.edu/

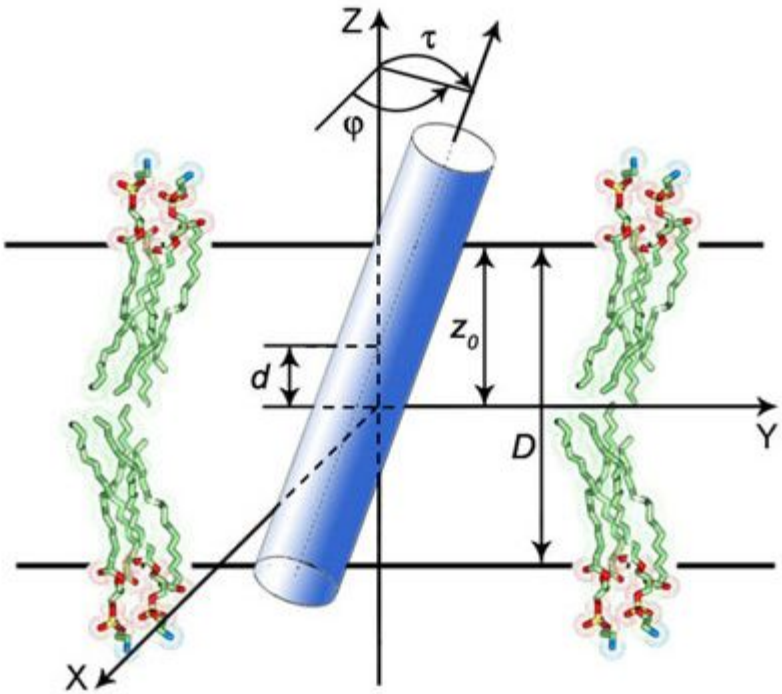


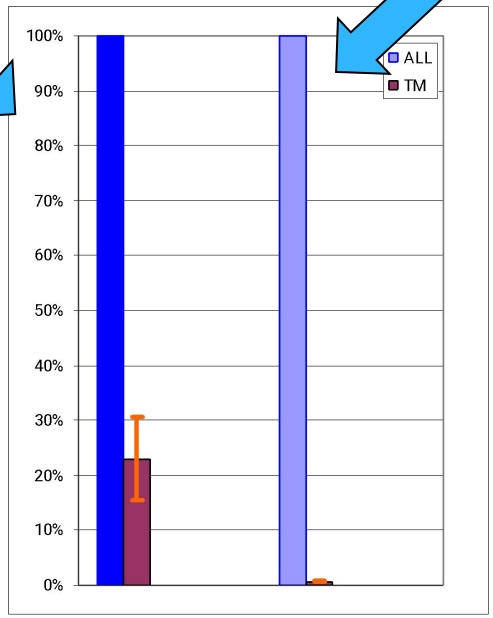
Figure 1. Schematic representation of a transmembrane protein in a hydrophobic slab.
d, shift along the bilayer normal; ***D***, hydrophobic thickness ($D=2z_0$); **φ**, rotation angle; **τ**, tilt angle.

Ориентация белка определяется минимизацией энергии $\Delta G_{transfer}$, с учетом параметров **d**, z_0, **Θ** и **φ** в системе координат, в которой ось Z совпадает с нормалью бислоя

В чем проблема?

От **15%** до **30%**
от общего числа белков
— белки
с хотя бы одной
трансмембранной спиралью

Всего ≈72244
белковых структур.
Мембранных - 279 (**0.39%**),
2011



Способы предсказания трансмембранных участков

* По профилю гидрофобности
* С учетом TMHMM (предсказание ТМ α-спиралей)
* для β-баррелей – отдельный подход (например, PRED-TMBB)
* По 3D структуре гомолога
* По множественному выравниванию

Как оценить качество паттерна или профиля? Или как оценить качество предсказания?

	То, что нужно	**То, что не нужно**
Найдено или предсказано (+)	Правильное предсказание (True positives, **TP**)	Нашли не то, что нужно (False positives, **FP**)
Не найдено или не предсказано (-)	Не нашли, а хотели (False negatives, **FN**)	Правильно, что не нашли (True negatives, **TN**)

Чувствительность (sensivity) = TP / (TP+FN) (доля правильных предсказанных от общего числа «истинных»)

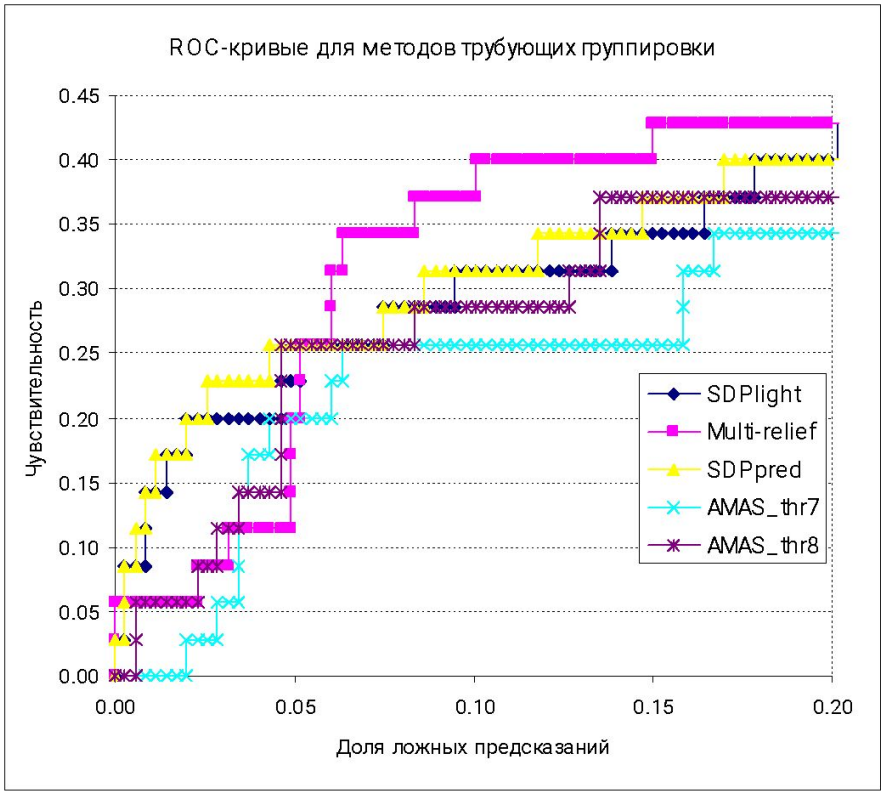
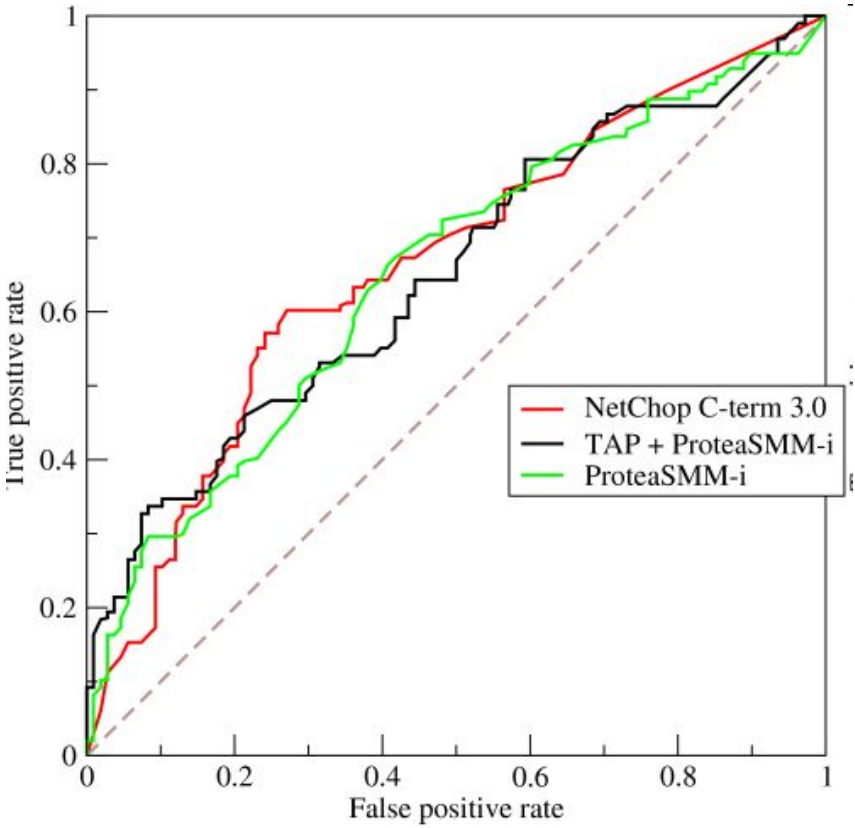
Специфичность (specificity) = TN / (TN+FP) (доля правильно непредсказанных от общего числа ненужных)

Точность (precision) = TP / (TP+FP) (доля правильных предсказанных от общего числа предсказанных

Сверхпредсказание = FP/ (FP+TP) (доля лишних среди предсказанных)

Недопредсказание = FN / (TN+FN) (доля «истинных» среди непредсказанных)

Ошибки……

* **Ошибки первого рода (FP)**: отвергается нулевая гипотеза, а она соответствует действительности.
* **Ошибки второго рода (FN)**: принимается нулевая гипотеза, а она не верна.
* ***Ошибки третьего рода****: справедливо отвергнута нулевая гипотеза на основе неверных соображений*.

Сравнение нескольких предсказаний: ROC-кривые