Анализ аминокислотной последовательности:

паттерны, домены, семейства

…

или

что, где и как искать?

Что будем искать ?

НАД-связывающий сайт/центр

Сайты возможной посттрансляционной модификации (PTM)

Домен 1

Домен 2

Ортологи

семейство:

особенности последовательностей, характерный тип структуры, функции, таксономия и т.п.

«Похожие» семейства

Семейство 1

Семейство 2

Семейство 3

Основные понятия и термины

- **Место, сайт(site) -**
- ***Мотив (motif) –***
- **Домен (domain) –**
- ***Семейство –***
- ***Суперсемейство -***
- **Паттерн (pattern) –**
- **Позиционно специфическая матрица весов (PSSM) –**
- **Профиль–PSSM –**
- **Профиль–HMM -**
- ***Подпись (signature)* –**
- **«Отпечатки пальцев» (fingerprints) –**
- **Кластер -**

эволюции, структуры и функции белков.

Домен – компактная, относительно независимо сворачивающаяся структура, относительно консервативная в процессе эволюции.

Белки могут состоять из одного или мн

Мотив ?

- **Мотив в аминокислотной последовательности - набор консервативных остатков, важных для функции белка и расположенных на определенном (обычно коротком) расстоянии друг от друга в последовательности.**

- **Мотив структуры (структурный мотив) – часто встречающийся в белках элемент пространственной структуры (α-спираль, β-шпилька, β-поворот).**

В общем случае, структурные мотивы не обязательно соответствуют мотивам в аминокислотным последовательностях.

Один домен может содержать один или несколько мотивов в аминокислотной последовательности. Мотив может не входить в домены.

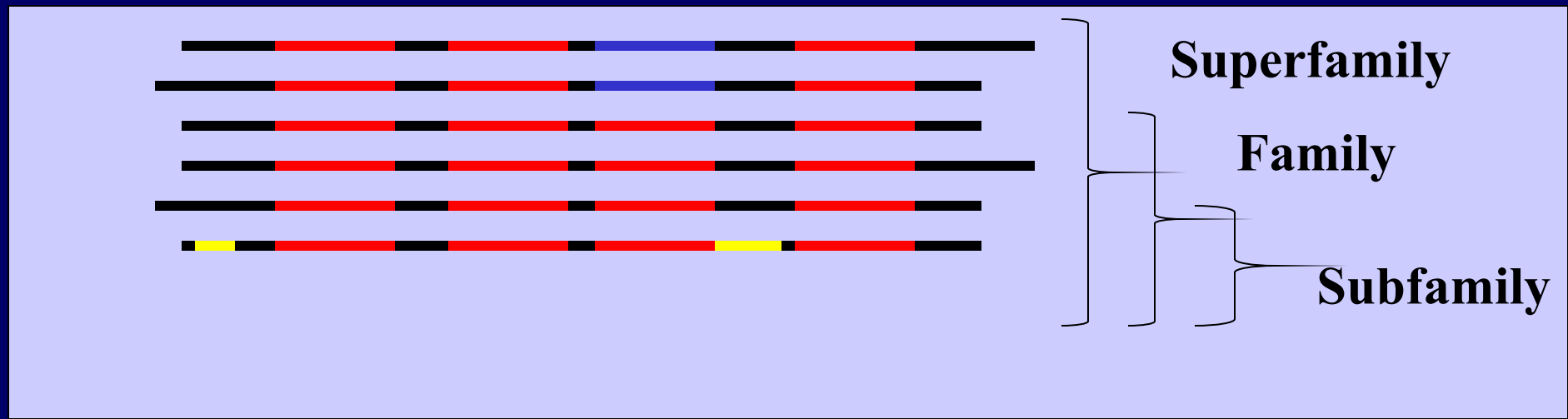
Не в любом выравнивании легко найти мотив.

Интуитивно понятно:

- Семейство - группа белков, имеющая общее происхождение, их аминокислотные последовательности выравниваются по всей длине со значимым весом и имеют сходную доменную структуру.

Мнения расходятся, когда речь идет о критериях:

- насколько должны быть похожи белки одного семейства (id>=30%, id>= 50%) ???
  должны белки одного семейства выполнять одну и ту же функцию??



No comments

Число	Интегрированные базы данных , невырожденный набор последовательностей PIR, SwissProt/TrEMBL		Классификация структур (PDB)		Автоматическая кластеризация	
	InterPro, 7.2	*i*ProClass	Scop	Cath	ProDom	
Типы доменов	**2 415**	**7 310**			**391 935**	
Семейств	**8 035**	**145 300**	**2 327**	**4 023**		
Суперсемейств		**36 300**	**1 294**	**1 459**		

Основные понятия и термины

- **Место, сайт(site) -**
- ***Мотив (motif) –***
- **Домен (domain) –**
- ***Семейство –***
- ***Суперсемейство -***
- **Паттерн (pattern) –**
- **Позиционно специфическая матрица весов (PSSM) –**
- **Профиль–PSSM –**
- **Профиль–HMM -**
- ***Подпись (signature)* –**
- **«Отпечатки пальцев» (fingerprints) -**


InterPro


PRINTS
Protein Fingerprint Database


TIGR
tigr fams


Superfamily


Pfam

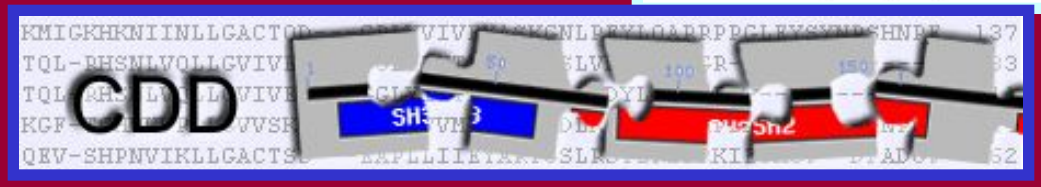

ProtoMap


prosite


PIR
SuperFamily


The Protein Domain Database
ProDom


SMART


CDD


Blocks WWW Server
BLOCKS

Банки белковых семейств и доменов, производные от банков аминокислотных последовательностей

Коллекции мотивов

PROSITE , 1989
BLOCKS
PRINTS

Коллекции доменов

Pfam
SMART
ProDom, 1995
SUPERFAMILY

InterPro, 1999

(Integrated Resource of Protein Families)

PROSITE - биологически значимые сайты, паттерны и профили

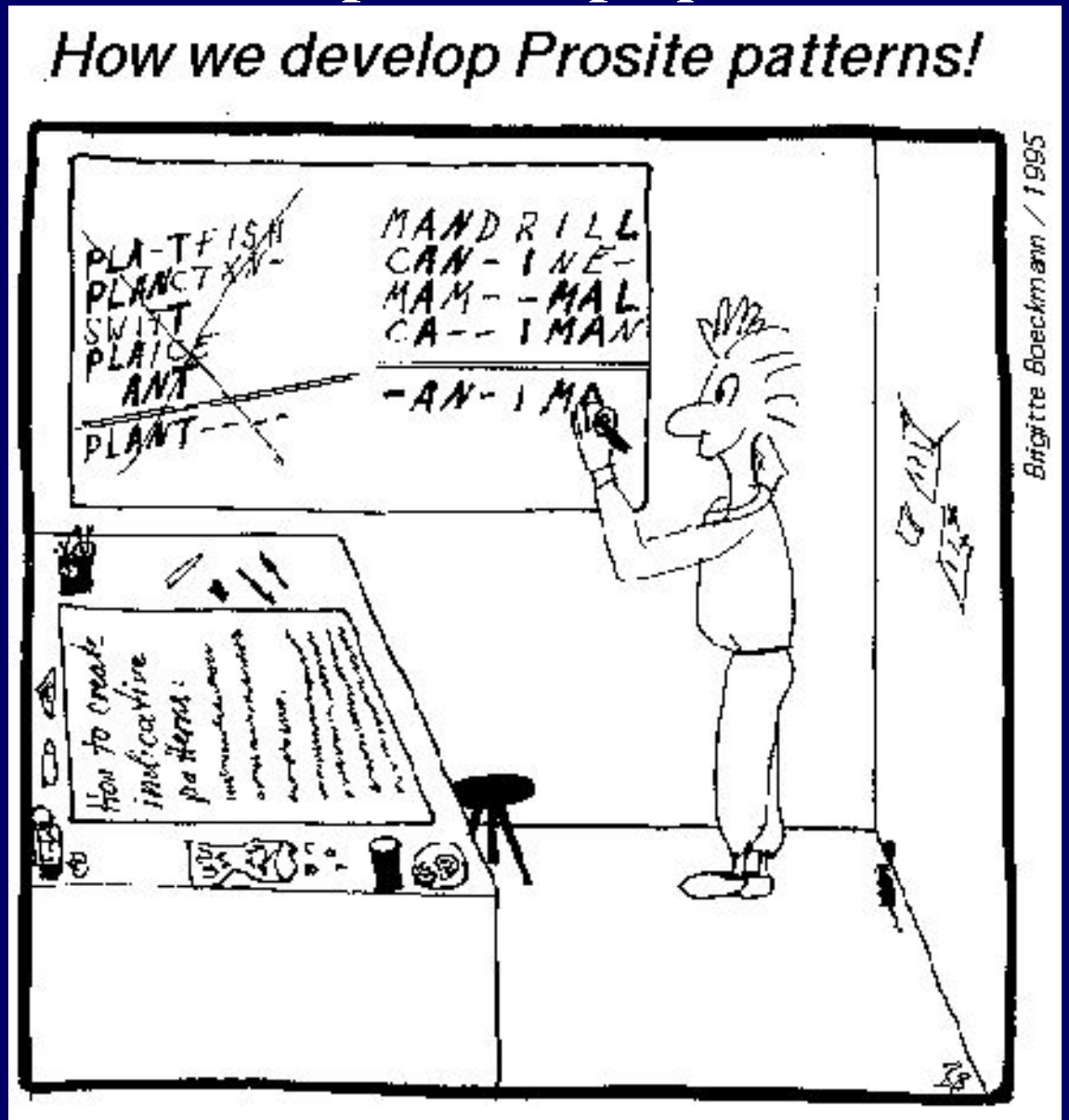
http://www.expasy.ch/prosite/

Паттерн – регулярное выражение UNIX'а:

[AC]-x-V-x(4)-{ED}

Ala или Cys- x-Val- x- x- x - x- (любой, но не Glu или Asp)

PROSITE - биологически значимые сайты, паттерны и профили



F	K	L	L	S	H	C	L	L	V
F	K	A	F	G	Q	T	M	F	Q
Y	P	I	V	G	Q	E	L	L	G
F	P	V	V	K	E	A	I	L	K
F	K	V	L	A	A	V	I	A	D
L	E	F	I	S	E	C	I	I	Q
F	K	L	L	G	N				

Релиз 18.25,
14.04 2004
1257 документов,
1706 разных
паттернов, правил и профилей.

Профиль или весовая матрица

A	-18	-10	-1	-8	8	-3	3	-10	-2	-8
C	-22	-33	-18	-18	-22	-26	22	-24	-19	-7
D	-35	0	-32	-33	-7	6	-17	-34	-31	0
E	-27	15	-25	-26	-9	23	-9	-24	-23	-1
F	60	-30	12	14	-26	-29	-15	4	12	-29
G	-30	-20	-28	-32	28	-14	-23	-33	-27	-5
H	-13	-12	-25	-25	-16	14	-22	-22	-23	-10
I	3	-27	21	25	-29	-23	-8	33	19	-23
K	-26	25	-25	-27	-6	4	-15	-27	-26	0
L	14	-28	19	27	-27	-20	-9	33	26	-21
M	3	-15	10	14	-17	-10	-9	25	12	-11
N	-22	-6	-24	-27	1	8	-15	-24	-24	-4
P	-30	24	-26	-28	-14	-10	-22	-24	-26	-18
Q	-32	5	-25	-26	-9	24	-16	-17	-23	7
R	-18	9	-22	-22	-10	0	-18	-23	-22	-4
S	-22	-8	-16	-21	11	2	-1	-24	-19	-4
T	-10	-10	-6	-7	-5	-8	2	-10	-7	-11
V	0	-25	22	25	-19	-26	6	19	16	-16
W	9	-25	-18	-19	-25	-27	-34	-20	-17	-28
Y	34	-18	-1	1	-23	-12	-19	0	0	-18

Pfam

- http://www.sanger.ac.uk/Software/Pfam/index.shtml
- Большая коллекция множественных выравниваний, доменов, семейств и профилей-HMM для них.
- Состоит из 2-х частей:
  - PfamA – курируемая часть, покрывает 73% SWISS-Prot+TrEMBL
  - PfamB – большое число маленьких семейств из автоматически сгенерированной базы доменов ProDom, не вошедших в PfamA.
- Удобна для анализа доменной структуры белков.

Pfam

1. Множественное выравнивание (ClustalX) некоторого семейства или кластера.
2. Экспертиза и корректировка выравнивания-затравки.
3. Построение профиля-HMM для затравки.
4. Поиск в базе данных а.к.последовательностей новых членов данной группы.

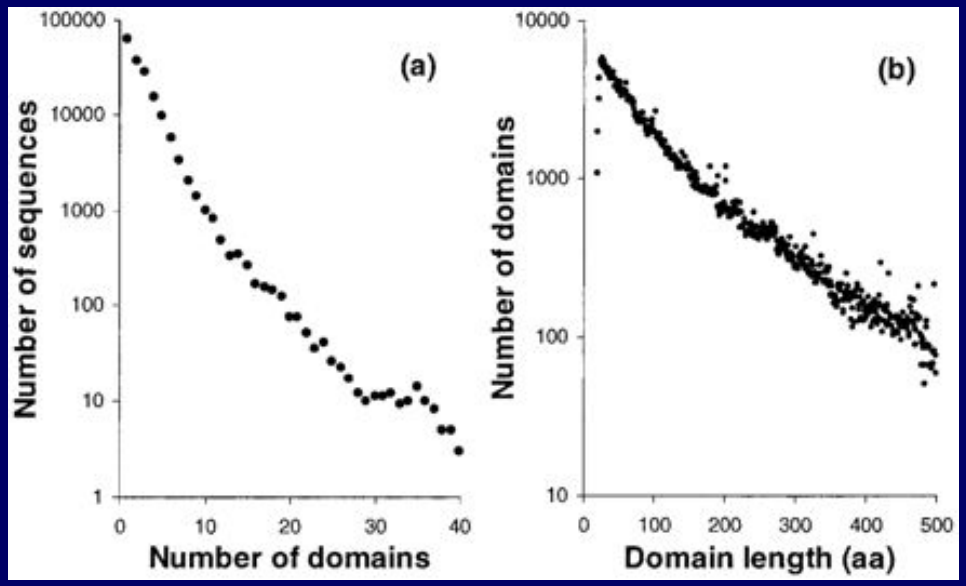
ProDom

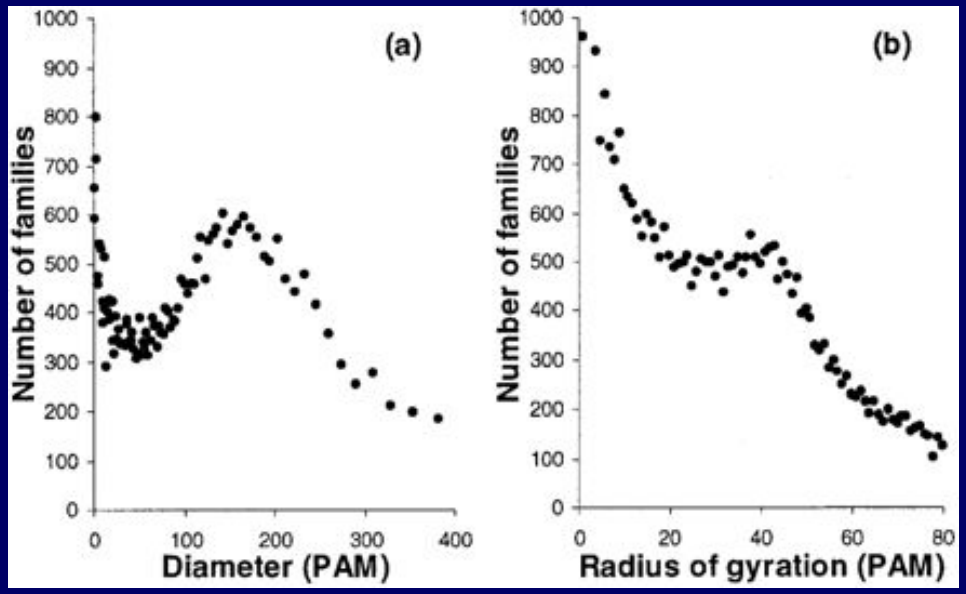
The Protein Domain Database
ProDom

- **http://www.toulouse.inra.fr/prodom.html**
- Рассматриваются все последовательности в SWISS-Prot+TrEMBL.
- Автоматическое выделение доменов (программа DOMAINER: сначала локальное попарное выравнивание (blastp) всех против всех, затем кластеризация)
- Коллекция доменов - >150 000 семейств.
- Некоторые семейства выделены на основе выравниваний из PfamA.
- Гомогенность семейства оценивается с помощью диаметра (max расстояния между 2 доменами в семействе) и радиуса (ср.кв. расстояние между доменами и консенсусом семейства). Оба параметра измеряются в PAM

Статистика ProDom

The Protein Domain Database
ProDom





Всего – 157 167 семейств.

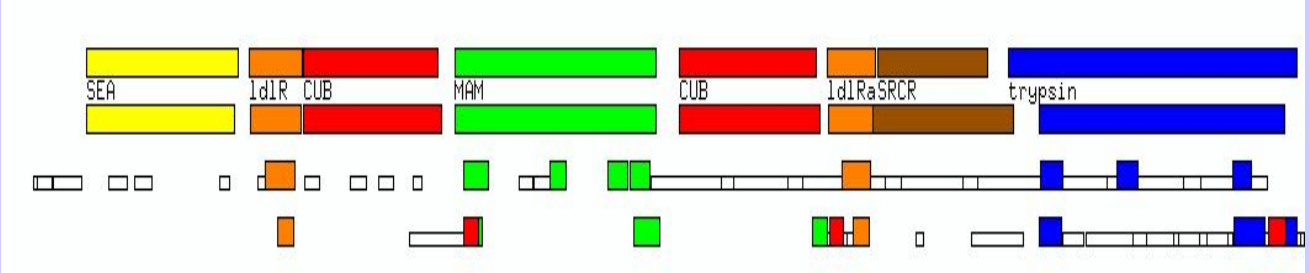
43 965 из них содержат более 2 последовательностей.

Среднее число доменов в последовательности – 2.8

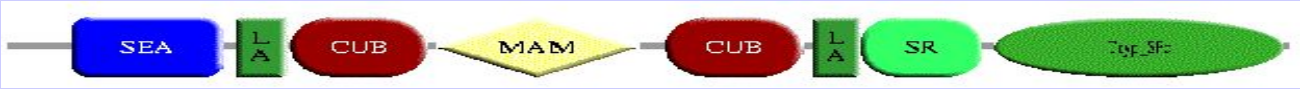
Средняя длина – ~ 130 а.к. остатков

Comparison of protein family databases: an example

Pfam
Prosite
Prints
Blocks



Smart



(ProDom, PIRaln, ProClass, Systers, Picasso etc. not shown)

Example: ENTK_HUMAN (Enteropeptidase precursor)

Создание интегрированной базы данных InterPro

PROSITE

PFAM

PRINTS

ProDom

SMART

TIGRFAMs

PIRSF

SUPERFAMILY

Интегрирование родственных подписей «вручную»

InterPro entries

IPR000001-

IPR011000

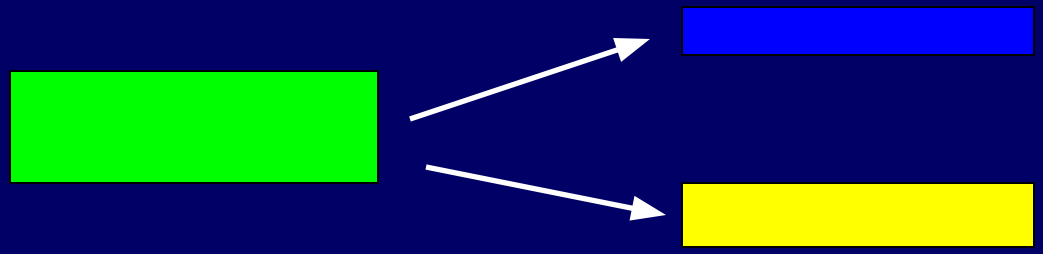
InterPro- an integrated resource of protein families, domains and functional sites.

Entry types in InterPro

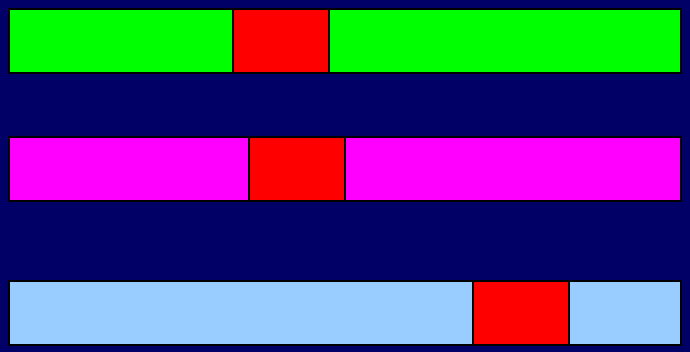
- **Family** - group of evolutionarily related proteins, that share one or more domains/repeats in common.
- **Domain** -independent structural unit which can be found alone or in conjunction with other domains or repeats.
- **Repeat** -region occurring more than once that is not expected to fold into a globular domain on its own.
- **PTM** (post-translational modification) -The sequence motif is defined by the molecular recognition of this region in a cell.
- **Active site** -catalytic pockets of enzymes where the catalytic residues are known.
- **Binding site** –binds compounds but is not necessarily involved in catalysis.

Взаимосвязи подписей в InterPro

- **Parent/child** → уровень семейства



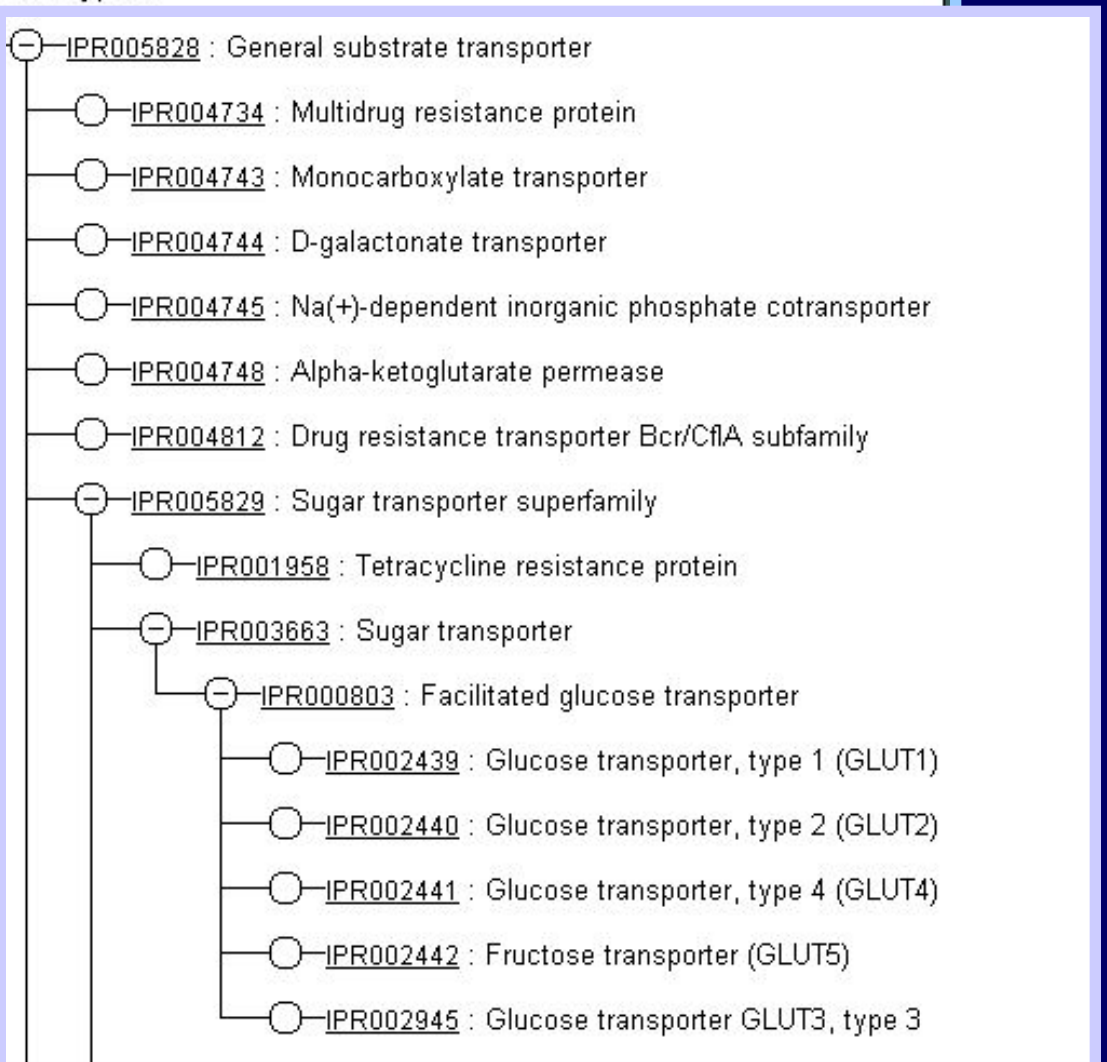
- **Contains/found in** → состав домена



InterPro

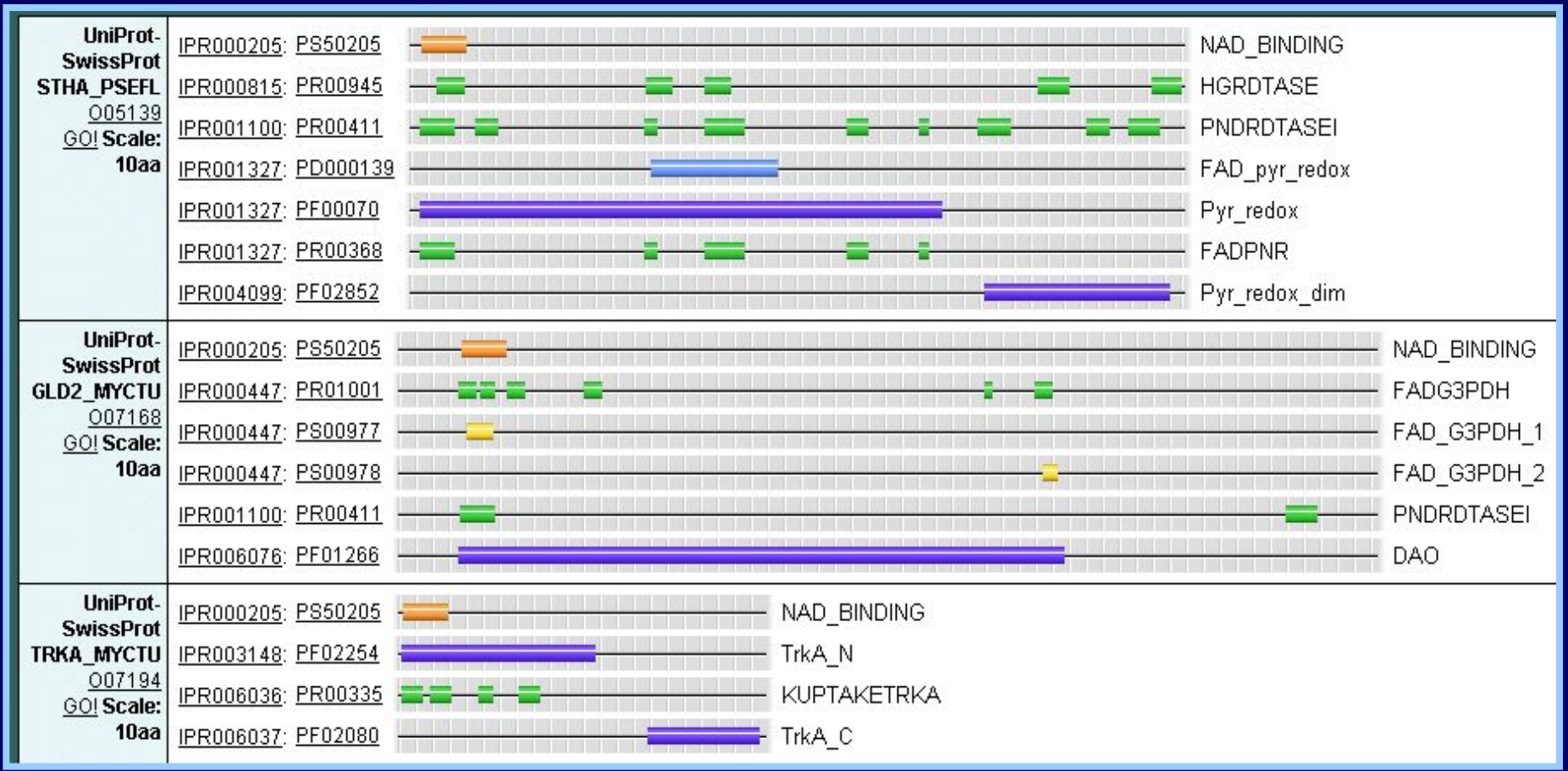
Parent/child- family level

Children [?] [tree]	IPR002439; Glucose transporter, type 1 (GLUT1) IPR002440; Glucose transporter, type 2 (GLUT2) IPR002441; Glucose transporter, type 4 (GLUT4) IPR002442; Fructose transporter (GLUT5) IPR002945; Glucose transporter GLUT3, type 3
Parent [?] [tree]	IPR003663; Sugar transporter



InterPro

Contains/found in



PROTOMAP

- http://www.protomap.cs.huji.ac.il
- Automatic classification of all SWISS-PROT proteins into groups of related proteins (also including TrEMBL now)
- Based on pairwise similarities
- Has hierarchical organisation for sub- and super-family distinctions
- 13 354 clusters, 5869 $\geq$ 2 proteins, 1403 $\geq$ 10
- Keeps SP annotation eg description, keywords
- Can search with a sequence -classify it into existing clusters

ProtoNet.cs.huji.ac.il

automatic hierarchical classification of proteins

Version 3.0

You are in 'Simplified mode'