2013-09-25

Известны последовательности 30 млн белков Как организовать библиотеку белков?!



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 1 / 39

Источники последовательностей белков

- Получение последовательностей нуклеиновых кислот, ДНК и РНК
 - Геномные проекты
 - Секвенирование интересующих генов и/или участков ДНК в лабораториях
 - Метагеномные проекты
- Идентификация генов
 - Компьютерные предсказания
 - мРНК и их фрагменты EST и др.
- Экспериментальное подтверждение существования белка
 - мРНК
 - Клонирование и изучение
 - Выделение белка и масс-спектрометрия



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 2 / 39

Источники последовательностей белков

Намочные проведова гельностем нуклеиновых кислот, др
 НК
 Геномные проекты
 Секвенирование интересующих генов и/или участков ДНК

Метагеномные проекты
дентификация генов

-Источники последовательностей белков

Компьютерные предсказания
 мРНК и их фрагменты – EST и др.
 Экспериментальное подтверждение существования бе

мРНК
 Клонирование и изучение
 Выреление белка и масс-спектрометрия

013-09-25

└─Банки нуклеотидных последовательностей



GenBank, EMBL, DDBJ — Refseq

Банки нуклеотидных последовательностей

Архивные базы последовательностей нуклеиновых кислот Автоматическая база различных последовательностей НК



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 3 / 39

-Экскурс в историю

Первоначально определяли аминокислотную последовательность белка, отщепляя по одному остатку и определяя какой он.

В конце 1970-х годов был изобретён относительно быстрый и дешёвый метод экспериментального определения последовательности оснований ДНК.

Головин А.В. (МГУ)







4/39

Осень. 2013

Экскурс в историю

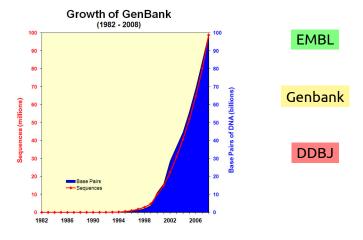
последовательность белка, отщепляя по одному остатку в определяя какой он.

В конце 1970-х годов был изобретён относительно быстрый и дешёвый метод экспериментального определения



Экскурс в историю

В 1982 году были открыты публичные электронные банки данных GenBank и EMBL, содержащие последовательности ДНК. В 1984 аналогичный банк данных DDBJ открыт в Японии.

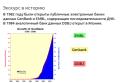




Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 5 / 39

57-60-510

–Экскурс в историю



2013-09-25

Что включать в описание одной последовательности?

Что включать в описание одной последовательности?



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 6 / 39

Что хочется (можется) знать о белке?

- Название
- Хим. формулу
 - Последовательность
 - S-S связи
 - Модификации (химические), которым подвергается белок іп vivo
- Структуру
 - вторичную
 - пространственную
- Из какого организма получен
 - Полиморфизмы
- Функцию что умеет делать
 - аминокислотные остатки, ответственные за функцию (функции)
 - другие особенности остатков
- Другую информацию
- Источники информации (правда ли все сказанное о белке?) 📥



Головин А.В. (МГУ) Осень. 2013

–Что хочется (можется) знать о белке?

Что хочется (можется) знать о белке?

• Хим. формулу

 Последовательность S-S связи

Модификации (химические), которым подвергается белок іг

вторичнун

аминокислотные остатки, ответственные за функци другие особенности остатког

2013-09-25

Uniprot, база последовательностей белков

Структура записи. в которой хранится одна

последовательность

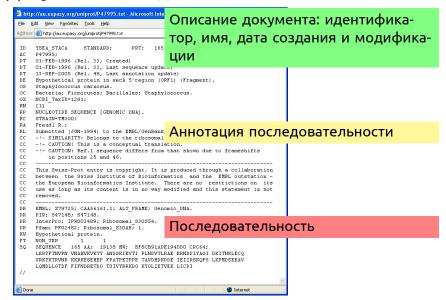
Uniprot, база последовательностей белков

Структура записи, в которой хранится одна последовательность



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 8 / 39

Документ банка данных Swiss-Prot





Головин А.В. (МГУ) Осень. 2013 9 / 39

113-09-25

└─Документ банка данных Swiss-Prot



Основные поля Swiss-Prot

- ID идентификатор в текущем релизе. Всегда один, но может меняться от релиза к релизу.
- AC так называемый "номер доступа"(Accession number). Раз появившись, не исчезнет (поэтому именно на АС надо указывать при использовании данных Swiss-Prot в публикациях). Может быть не один (по разным причинам).
- DE "description описание белка. В последних релизах имеет внутреннюю структуру, т.е. делится на подполя (краткое рекомендуемое название, полное рекомендуемое название, синонимы и др.)
- OS видовое название организма источника данного белка
- ОС таксономия организма (в соответствии с текущим стандартом NCBI)
- DR ссылки на другие базы данных
- FT "feature table", особенности частей последовательности



Головин А.В. (МГУ) 10 / 39 Осень. 2013

Основные поля Swiss-Prot

ID – идентификатор в текущем релизе. Всегда один, но можи

AC – так называемый "номер доступа" (Accession number). Раз при использовании данных Swiss-Prot в публикациях). Может был

внутреннюю структуру, т.е. делится на подполя (краткое

DR – ссылки на другие базы даннью

-Основные поля Swiss-Prot

* FT - "feature table", особенности частей последовательност

ENO BACSU: энолаза из сенной палочки

Как правило, мнемоника организма состоит из 3 букв родового названия и 2 букв видового (Bacillus subtilis: BACSU).

Для штаммов бактерий из видового названия берётся одна буква, а последний символ используется для различения штаммов. Исключения:

- 16 наиболее представленных организмов (BOVIN for Bovine, CHICK for Chicken, ECOLI for Escherichia coli, HORSE for Horse, HUMAN for Human, MAIZE for Maize (Zea mays), MOUSE for Mouse, PEA for Garden pea (Pisum sativum), PIG for Pig, RABIT for Rabbit, RAT for Rat, SHEEP for Sheep, SOYBN for Soybean (Glycine max), TOBAC for Common tobacco (Nicotiana tabacum), WHEAT for Wheat (Triticum aestivum), YEAST for Baker's yeast (Saccharomyces cerevisiae)):
- вирусы (например, BPP21 для фага P21, MEASY для штамма Yamaqata вируса кори (measles) и пр.);
- случаи неопределенного видового названия



-Структура идентификатора записи

Swiss-Prot

Как правило, мнемоника организма состоит из 3 букв родового

Структура идентификатора записи Swiss-Prot

ENO BACSU: энолаза из сенной палочки

11/39 Головин А.В. (МГУ) Осень. 2013

Содержимое поля FT

Feature Table — характеристики участков последовательности В частности:

- трансмембранные участки;
- сигнальные последовательности
- сайты связывания разнообразных лигандов, ионов, нуклеиновых кислот;
- сайты посттрансляционной модификации;
- вторичная структура;
- домены;
- разночтения в последовательности ("CONFLICT");
- варианты (напр., альтернативный сплайсинг "VARSPLIC");
- и т. п.

Имеет строгий формат: Feature Key, FtLocation, FtDescription.

FT DISULFID 334 343 By similarity.

FT CONFLICT 138 138 E -> EE (in Ref. 4; AA sequence).



Головин А.В. (МГУ) 12 / 39 Осень. 2013

-Содержимое поля FT

Солержимое поля F1

Feature Table — характеристики участков последовательности • трансмембранные участки: сигнальные последовательности

- свёты связывания разнообразных лигандов, ионов, иуклеиновых кислог
- сайты посттранслиционной модификации: вторичная структура:
- домены разночтения в последовательности ("CONFLICT"

В частности:

варианты (напр., альтернативный сплайсинг "VARSPLIC") FT CONFLICT 130 130 E -> EE (in Ref. 4: AA sequence

Имеет строгий формат: Feature Key, PtLocation, PtDescription FT DISULFID 334 343 By similarity.

2013-09-25

Как организовать базу данных?

Как организовать базу данных?



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 13 / 39

Белки: БД публикаций или БД последовательностей? Как создать БД белков? Попробуем:

- БД большой файл в текстовом формате
- Файл должн читаться и программой, и человеком ("адекватная формализация")
- Единица хранения запись, entry один белок одна запись (что такое – один белок?)
- Записи разбиты на поля
 - Обязательное поле идентификатор (-ы)
 - Название белка, синонимы
 - Организм
 - Функция
 - Последовательность
 - Пространственная структура?
 - "Особенности" (features) информация об отдельных остатках
 - Дополнительные сведения
 - Ссылки на источники информации



-Белки: БД публикаций или БД последовательностей?

Белки: БД публикаций или БД

Сак создать БД белков? Попробуем

- Файл должн читаться и программой, и человеком ("адекватна
- БД большой файл в текстовом формате такое – один белок?) Записи разбиты на поля
 - Обязательное поле идентификатор (-ы)
 - Назвашие белуа гишпшимы
 - Оптанизм Функция Ссылки на источники информации
 - Поспеловательность "Особенности" (features) - информация об отдельных остатках Лополиительные греление

Базы данных (общие принципы)

- БД состоит из одного или нескольких хранилищ ("таблиц")
- Единица хранения (строка таблицы) называется записью (entry).
- Все записи состоят из полей (field). Поля с одним и тем же названием (колонки таблицы) содержат однородную информацию.
- Записи из разных хранилищ (таблиц) ссылаются друг на друга



-Базы данных (общие принципы)

Головин А.В. (МГУ)

Осень. 2013

15 / 39

Пример: БД "библиотека"

- Запись книга
- Поля:
 - Название
 - Авторы
 - Год издания
 - Аннотация
 - Текст
- Есть второе хранилище "картотека"

2013-09-2

└─Пример: БД "библиотека"

Пример: Б.Д." библиотека"

- Запись – кинга
- Покт:
- Авторы
- Каторы
- Кар издымя
- Аментация
- Констануя
- Есть второе кранилище – "картотека"

EMBL/GenBank/DDBJ (Metagenomics), Ensembl, VEGA, RefSeq, PDB, MODs, other sequence resources



Uniprot: из каких частей состоит



Uniprot: из каких частей состоит

Банк данных Swiss-Prot

-Банк данных Swiss-Prot



Курируемая база данных

Банк данных Swiss-Prot

 "Золотой стандарт аннотации проверяет эксперт 534 242 белков



Swiss-Prot – база знаний о белковых последовательностях

- Курируемая база данных
- "Золотой стандарт аннотации проверяет эксперт
- 534 242 белков



18 / 39 Головин А.В. (МГУ) Осень. 2013

Банк данных TrEMBL

2013-09-25

—Банк данных TrEMBL

Tremol

Банк данных TrEMBL

 Формальная трансляция всех кодирующих нуклеоти, последовательностей из банка EMBL

Формат записи тот же, что у Swiss-Prot
 19 434 245 (19 млн. белков)

TrEMBL



TrEMBL (Translated EMBL)

- Формальная трансляция всех кодирующих нуклеотидных последовательностей из банка EMBL
- Автоматическая классификация и аннотация
- Формат записи тот же, что y Swiss-Prot
- 19 434 245 (19 млн. белков)





PDB – пространственные структуры (всего их 88 тыс.)

Swiss-Prot – аннотированные последовательности

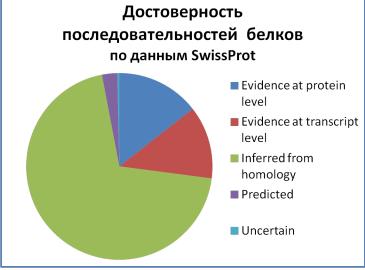
TrEMBL – последовательности, полученные компьютерной трансляцией

Последовательностей во много раз больше, чем структур! Большинство последовательностей не аннотированы!



5 Ь — Соотношение числа белков





Более половины последовательностей SwissProt не охарактеризовано экспериментально





"Юридическая"классификация банков данных

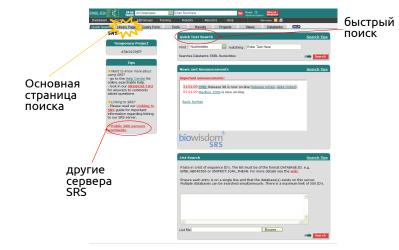
- Архивные, примеры: PDB,GENBANK,EMBL,DDBJ. За содержание каждой записи отвечает её автор-экспериментатор
- Курируемые, за содержание записей отвечают специальные люди кураторы
- Автоматические, записи генерируются компьютерными программами

2013-09-2

–"Юридическая"классификация банков данных "Юридическая"классификация банков данных

- рхивные, примеры: PDB,GENBANK,EMBL,DDBJ. За одержание каждой записи отвечает её
- ируемые, за содержание записей отвечают специально µ — кураторы
- люди кураторы
 Автоматические, записи генерируются компьютерными программами

Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 22 / 39





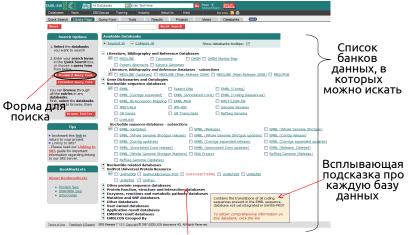
Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 23 / 39

SRS,Sequence Retrieval System



SRS, Sequence Retrieval System

Начало поиска: Library Page



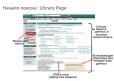
PDB в этом свёрнутом разделе



Головин А.В. (МГУ) О<u>сень, 2013 24 / 39</u>

013-09-25

└─Начало поиска: Library Page



Страница поиска: Query Form





Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 25 / 39

27-60-5103

└─Страница поиска : Query Form



Логические операторы

Оператор	значение			пример	результат
&	AND	И	0	phosphorylase & methyltransferas e	белки, обладающие обеими функциями одновременно
I	OR	или		rat mouse	мышь <mark>и</mark> крыса
!	BUTNOT	но не		nitrogenase! reductase	нитрогеназы, не являющиеся редуктазами

(mammalia|aves)!chicken - звери и птицы, но не курица *-замена любого числа символов: tr*psin = trypsin В конце каждого запроса по умолчанию стоит * (Use wildcards включено)



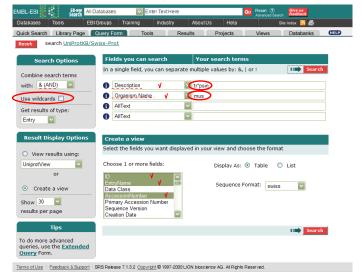
Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 26 / 39

013-09-25

∟Логические операторы



Страница поиска: Query Form



Ищем: трипсин у мыши

Головин А.В. (МГУ)

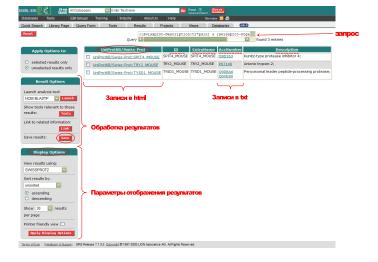


Осень, 2013 27 / 39

└─Страница поиска : Query Form



Страница результатов: Query Results

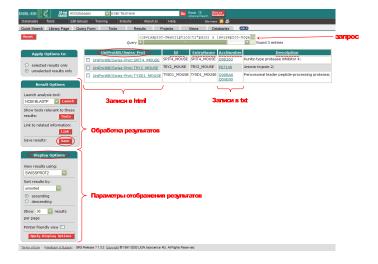




Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 28 / 39

—Страница результатов : Query Results







Описание полей (fields)

THE CONTRACT OF THE CONTRACT O

13-09

└─Описание полей (fields)

Описание полей (fields)



Соответствие полям из Swissprot

Список индексированных значений





Описание полей (fields)



└─Описание полей (fields)

Проект GO (Gene Ontology)

- Цель: Создание унифицированной терминологии для аннотации генов
- БД GO Включает три независимых словаря
 - Молекулярные функциии (molecular Function) (Kak? С чем?) Например, carbohydrate binding или ATPase activity
 - Биологические процессы (biological Process) (Зачем?) Например, митоз или биосинтез пуринов
 - Клеточные компоненты (cellular Component) (Где?) Например, ядро или холофермент РНК-полимераза II
- В консорциум GO входит EBI (БД Uniprot, Interpro) и много других организаций GOA проект описания записей Uniprot терминами GO 94% записей Swissprot и 65% Trembl имеют хотя бы один термин GO



013-09

└─Проект GO (Gene Ontology)

Проект GO (Gene Ontology)

 Цель: Создание унифицированной терминологии для авнотации генов
 БД GO Включает три независимых словаря

вд со включает при независимых кловари.

Молекульрые функции (molecular Function) (Как? С чем?)

Например, carbohydrate binding или АТРазе activity

Биологические процессы (biological Process) (Зачем?)

Например, мито

 Клеточные компоненты (cellular Component) (Где?) Например ядро или колофермент РНК-полимераа II
 В консорциум GO входит ЕВІ (Бд Uniprot, Inberpro) и много других организаций GOA – проект описания записей Uniprot

В коисорциум GO входит EBI (БД Uniprot, Interpro) и много пругих организаций GOA – проект описания записей Unipro герминами GO 94% записей Swissprot и 65% Trembl имеют котя бы один термин GO

Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 31 / 39

Запись GO называется "термин GO"

- Термины имеют определение и перечень синонимов.
- Термины в пределах одной онтологии (словаря) связаны отношениями "is_a "is_part_of"
- Термины имеют стандартные идентификаторы: GO:0000093 (пример)

2013-09-25

└─Запись GO называется "термин GO"

Запись GO называется "термин GO"

- термины имеют определение и перечень синонимов.
 Термины в пределах одной онтологии (словаря) связа
- отношениями "is_a "is_part_of"

 Термины имеют стандартные идентификаторы: GO:0000093 (пример)

tricarboxylic acid cycle

Accession: GO:0006099

Ontology: biological_process

Synonyms:

exact: citric acid cycle

exact: Krebs cycle exact: TCA cycle

Definition: A nearly universal metabolic pathway in which the acetyl group of acetyl coenzyme A is effectively oxidized to two CO2 and four pairs of electrons are transferred to coenzymes. The acetyl group combines with oxaloacetate to form citrate, which undergoes successive transformations to isocitrate, 2-oxoglutarate, succinyl-CoA, succinate, fumarate, malate, and oxaloacetate again, thus completing the cycle. In eukaryotes the tricarboxylic acid is confined to the mitochondria. See also glyoxylate cycle.



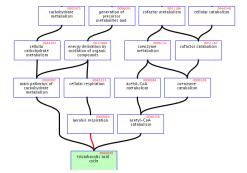
tricarboxylic acid cycle

-tricarboxylic acid cycle

Accession: GO:0006099
Ontology: biological_proces
Synonyms:
exact: citric acid cycle
exact: Krebs cycle
exact: TCA cycle

GES and four pairs of electrons are is uneformed to consequence. The early if group conditions with continuation is in few minimal which underlayers conservable in some continuation in a few minimal continuation and conservable in continuation in a few minimal continuation and conservable in the end continuation is a conservable in the end continuation in a continuation and conservable in the end continuation and continuation a

- отношение " is a": "A is B"означает, что A частный случай В;
- отношение "is_part_of": "A is part of B"означает, что A часть B, но B не обязательно содержит A.





Головин А.В. (МГУ) Осень. 2013 34 / 39

—Ориентированный ациклический граф

Ориентированный ациклический граф

отношение "_is_a": "A is В"означает, что А — частный случай В; отношение "is_part_of": "A is part of В"означает, что А — часть В. но В не обязательно содеожит А.



Аннотация GO записей Uniprot

- 2013-09-2
- —Аннотация GO записей Uniprot

а принцалта:
кажда в вногация должна соилаться на источнис
кажда в на инотация должна соилаться на источнис
кажда в намературна соима
кажда в намературна соима
кажда в намературна соима
кажда в намературна придождения
те

Аннотация GO записей Uniprot

- Два принципа:
 - каждая аннотация должна ссылаться на источник:
 - литературная ссылка
 - другая база данных
 - компьютерное предсказание
 - аннотация должна указывать на достоверность применимости термина GO к данному белку в источнике (kind of evidence)



Fvidence Codes

- IDA Inferred from Direct Assay
- TAS Traceable Author Statement
- IMP Inferred from Mutant Phenotype
- IGI Inferred from Genetic Interaction
- IPI Inferred from Physical Interaction
- RCA Inferred from Reviewed Computational Analysis
- ISS Inferred from Sequence Similarity
- IEP Inferred from Expression Pattern
- NAS Non-traceable Author Statement
- IEA Inferred from Electronic Annotation
- IC Inferred by Curator
- ND No biological Data available



Fyidence Codes

IDA Inferred from Direct Assay

TAS - Traceable Author Statement IMP - Inferred from Mutant Phenotype

IGI - Inferred from Genetic Interaction

IPI - Inferred from Physical Interaction RCA - Inferred from Reviewed Computational Analysis

ISS - Inferred from Sequence Similarity

IEP - Inferred from Expression Pattern

NAS - Non-traceable Author Statement IFA - Inferred from Electronic Annotation

· IC - Inferred by Curator

ND - No biological Data available

-Evidence Codes

Предостережение:

GO не является номенклатурой генов или их продуктов (белков). Словари описывают биологические феномены (например, программируемую клеточную смерть), а не конкретные биологические объекты

Головин А.В. (МГУ)



Осень. 2013

Предостережение:

GO не является номенклатурой генов или их продуктов (белков). программируемую клеточную смерть), а не конкретные биологические объекты

-Предостережение:

Вопросы



h

2013-0

<u></u>Вопросы

Вопросы



Головин А.В. (МГУ) Осень, 2013 39 / 39