Предсказание вторичной структуры белка

Структурная Биоинформатика (МФК)

Головин А.В. [1]

[1] МГУ им М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики

Москва, 2013

Содержание

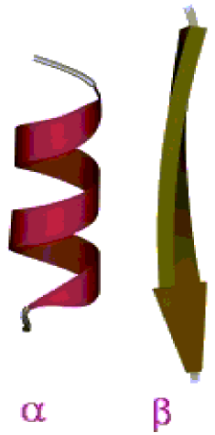
Первичная структура

Первичная структура – это аминокислотная последовательность:

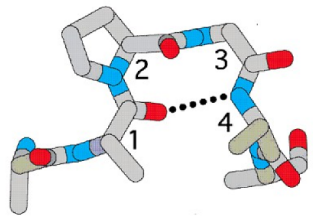
Met-Ala-Gly-Trp-Ala-Val-Asp …

Вторичная структура

Вторичная структура белка - это упорядоченные расположения атомов основной цепи полипептида, безотносительно к типам боковых цепей (групп) и их конформациям.

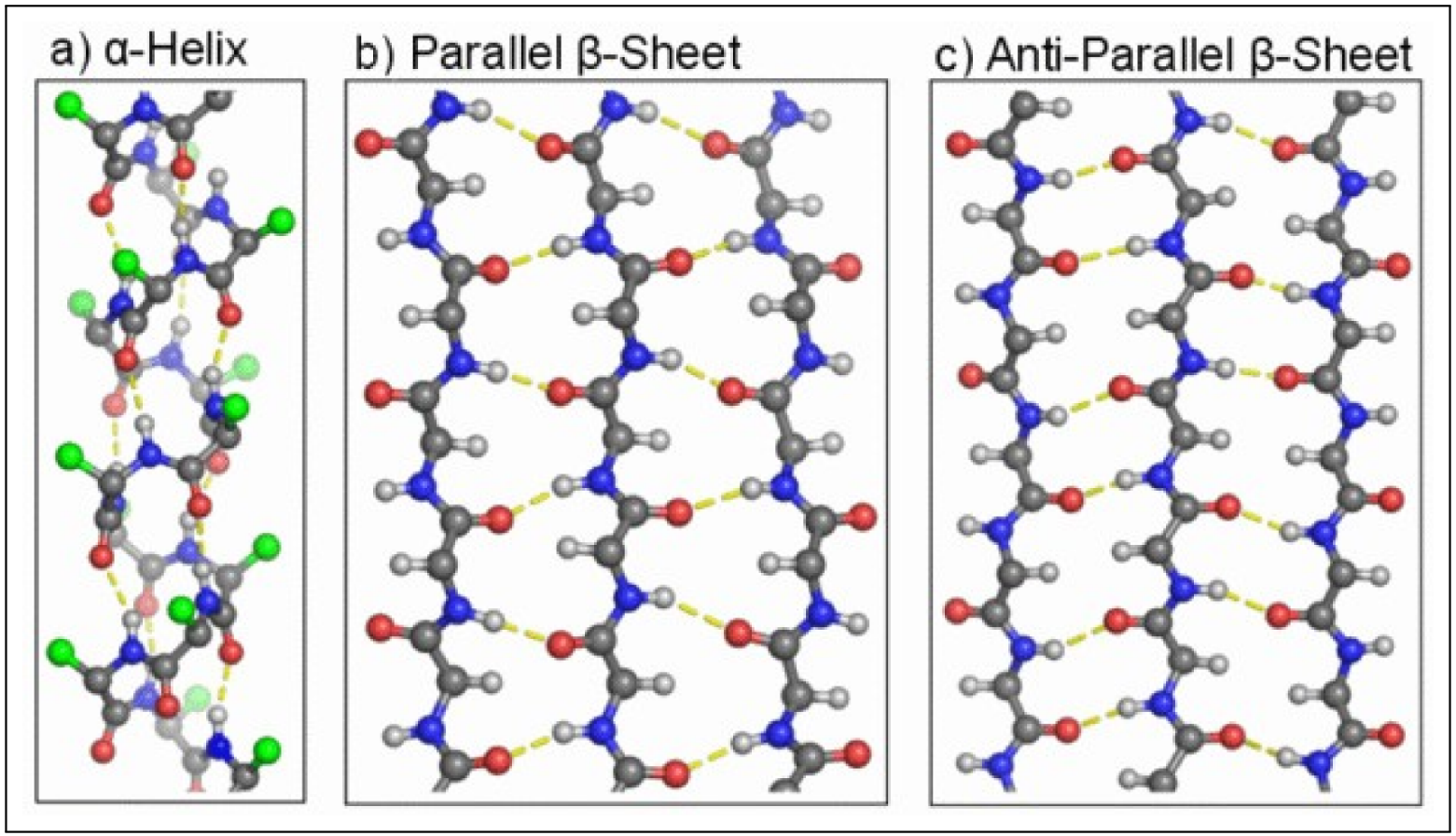


Если упорядоченность такова, что двугранные углы одинаковы у всех остатков, то говорят о регулярной вторичной структуре. Регулярными вторичными структурами являются спирали и β– структуры.



Пример нерегулярной вторичной структуры β–поворот (β–изгиб, реверсивный поворот).

Регулярные вторичные структуры



Постулаты

- Современные методы на позволяют в целом предсказывать структуру белка
- В целом структура белка соответствует минимуму потенциальной энергии белка
- Неточность методов предсказания структуры связанно с недостаточной мощностью компьютеров.

Классификация

Особенности:

- Паттерны водородных связей
- Двугранные углы

Программы для определения

- DSSP
- STRIDE
- Continuum

Обозначения

Восемь состояний аминокислоты в DSSP:

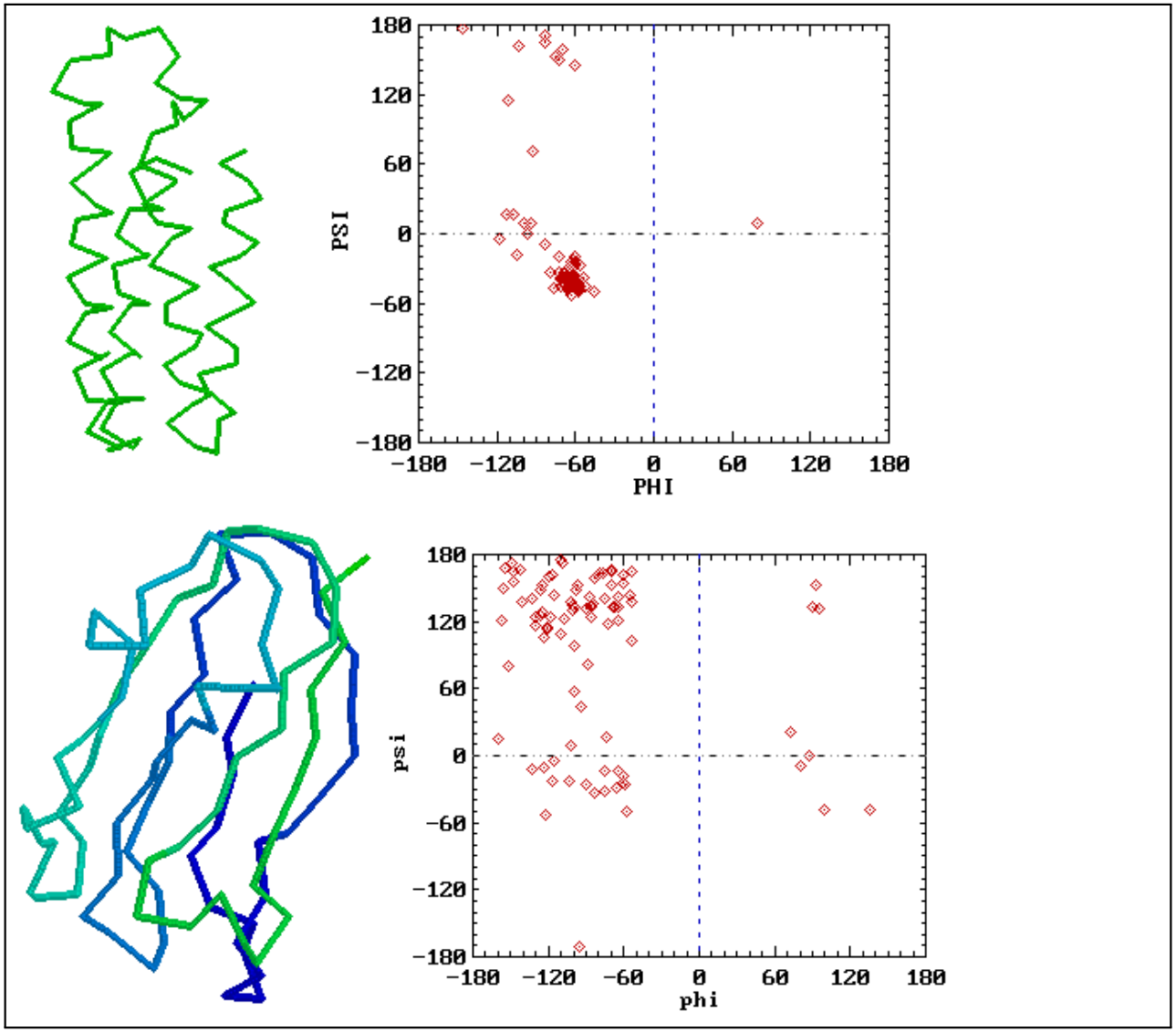
- H: α-helix
- G: 3_{10} -helix
- I: π-helix
- E: β-strand
- B: bridge
- T: β-turn
- S: bend
- C: coil

CASP:

- H = (H, G, I), E = (E, B), C = (C, T, S)

```
24   26   E  H  <  S+     0   0  132
25   27   R  H  <  S+     0   0  125
26   28   N     <        0   0   41
27   29   K              0   0  197
28        !              0   0    0
29   34   C              0   0   73
30   35   I  E     -cd   58  89B   9
31   36   L  E     -cd   59  90B   2
32   37   V  E     -cd   60  91B   0
33   38   G  E     -cd   61  92B   0
```

Двугранные углы



Предсказание вторичной структуры

- Для последовательности:
  GHWIATRGQLIREAYEDYRHFSSECPFI
- Предсказать состояние каждой аминокислоты

  GHWIATRGQLIREAYEDYRHFSSECPFI
  CEEEEECHHHHHHHHHHHCCCHHCCCCC

Цели предсказания

- Предсказание вторичной структуры проще чем предсказание третичной
- Аккуратное предсказание может упростить предсказание третичной структуры
- На основе вторичной структуры можно предположить функцию белка
- Классификация белков
- Предсказание изменения структуры при функционировании белка

Основные методы

- Статистические:
  Chou-Fasman method, GOR I-IV
- Методы ближайших соседей
  NNSSP, SSPAL
- Нейронные сети
  PHD, Psi-Pred, J-Pred
- HMM

Аккуратность

- Three-state prediction accuracy: Q_3

$$Q_3 = \frac{N_{\text{Correctly predicted residues}}}{N_{\text{Number of residues}}}$$

- Для всех петель $Q_3 \sim 40\%$

Развитие аккуратности

1974	Chou, Fasman	∼50-53%
1978	Garnier	63%
1987	Zvelebil	66%
1988	Qian, Sejnowski	64.3%
1993	Rost, Sander	∼70.8-72.0%
1997	Frishman, Argos	<75%
1999	Cuff, Barton	72.9%
1999	Jones	76.5%
2000	Petersen et al.	77.9%

Основные предположения

- Последовательность содержит достаточно информации для предсказания
- Боковые группы определяют структуру
- Окно в 13-17 остатков достаточно для предсказания
- Основы для выбора размера окна:
  - α-спирали 5-40 остатков
  - β-тяжи 5-10 остатков

Метод Chou-Fasman

- Из банка данных PDB установим вероятность нахождения остатка в той или иной структуре:

$$P_\alpha^i = \frac{P(\alpha|aa_i)}{p(\alpha)} = \frac{p(\alpha, aa_i)}{p(\alpha)p(aa_i)}$$

- Пример:
  #Ala=2000, #residues=20000, #helix=4000, #Ala in helix=500
  P(α,aa$_i$) = 500/20000
  p(α)=4000/20000
  p(aa$_i$) = 2000/20000
  P = 500 / (4000/10) = 1.25

Результат:

Chou-Fasman Parameters

Pα		Pβ		Pt	
Glu	1.51	Val	1.70	Asn	1.56
Met	1.45	Ile	1.60	Gly	1.56
Ala	1.42	Tyr	1.47	Pro	1.52
Leu	1.21	Phe	1.38	Asp	1.46
Lys	1.16	Trp	1.37	Ser	1.43
Phe	1.13	Leu	1.30	Cys	1.19
Gln	1.11	Cys	1.19	Tyr	1.14
Trp	1.08	Thr	1.19	Lys	1.01
Ile	1.08	Gln	1.10	Gln	0.98
Val	1.06	Met	1.05	Thr	0.96
Asp	1.01	Arg	0.93	Trp	0.96
His	1.00	Asn	0.89	Arg	0.95
Arg	0.98	His	0.87	His	0.95
Thr	0.83	Ala	0.83	Glu	0.74
Ser	0.77	Ser	0.75	Ala	0.66
Cys	0.70	Gly	0.75	Met	0.60
Tyr	0.69	Lys	0.74	Phe	0.60
Asn	0.67	Pro	0.55	Leu	0.59
Pro	0.57	Asp	0.54	Val	0.50
Gly	0.57	Glu	0.37	Ile	0.47

Chou-Fasman, Алгоритм

- Для элементов Спираль, Тяж
  - Ищем окно с 6 остатками где суммарный score > 1
  - Расширяем окно до score < 1
  - Двигаемся вперёд и повторяем
- Конфликт: Если получается, что в одном месте и спираль и тяж, то сравниваем P(h) и P(b)
- Точность: до $\sim 60\%$

Метод ближайших соседей

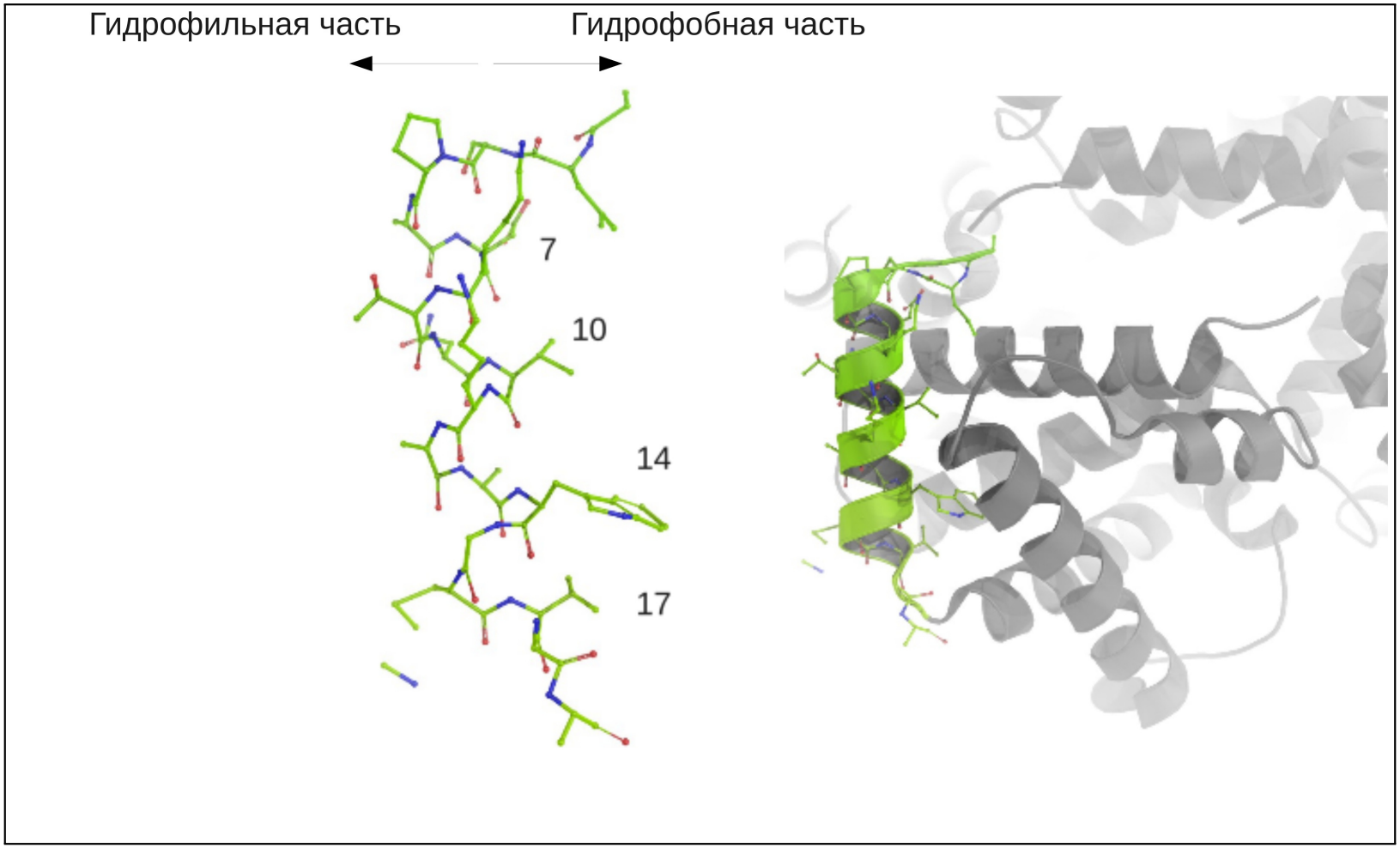
- Предсказываем BC центрального остатка для выбранного сегмента, для которого известен ближайший гомолог
  - Из базы данных находим близкую последовательность
  - Или строим N лучших локальных выравнивания входной последовательности со всеми последовательностями базы
- Используем max(n_α, n_β, n_c) для ближайшего соседа или max(s_α, s_β, s_c) для консенсуса из выравнивания

Environment preference score

- Предположим, что каждая а.к. имеет предпочтение для специфического структурного окружения
- Структурные переменные: вторичная структура, доступность растворителю
- Для базы данных уникальных белков FSSP

$$S(i,j) = log\frac{p(aa_i|E_j)}{p(aa_i)} = log\frac{p(aa_i, Ej)}{p(aa_i)p(E_j)}$$

Environment preference score



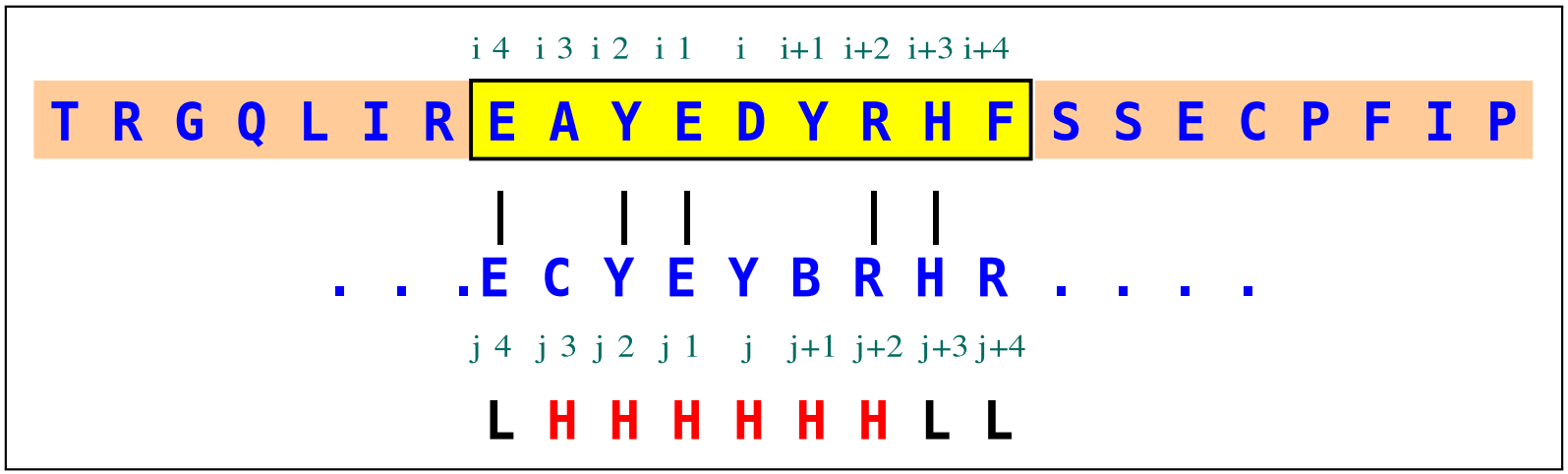
Матрица “Singleton”

	Helix			Sheet			Loop		
	Buried	Inter	Exposed	Buried	Inter	Exposed	Buried	Inter	Exposed
ALA	-0.578	-0.119	-0.160	0.010	0.583	0.921	0.023	0.218	0.368
ARG	0.997	-0.507	-0.488	1.267	-0.345	-0.580	0.930	-0.005	-0.032
ASN	0.819	0.090	-0.007	0.844	0.221	0.046	0.030	-0.322	-0.487
ASP	1.050	0.172	-0.426	1.145	0.322	0.061	0.308	-0.224	-0.541
CYS	-0.360	0.333	1.831	-0.671	0.003	1.216	-0.690	-0.225	1.216
GLN	1.047	-0.294	-0.939	1.452	0.139	-0.555	1.326	0.486	-0.244
GLU	0.670	-0.313	-0.721	0.999	0.031	-0.494	0.845	0.248	-0.144
GLY	0.414	0.932	0.969	0.177	0.565	0.989	-0.562	-0.299	-0.601
HIS	0.479	-0.223	0.136	0.306	-0.343	-0.014	0.019	-0.285	0.051
ILE	-0.551	0.087	1.248	-0.875	-0.182	0.500	-0.166	0.384	1.336
LEU	-0.744	-0.218	0.940	-0.411	0.179	0.900	-0.205	0.169	1.217
LYS	1.863	-0.045	-0.865	2.109	-0.017	-0.901	1.925	0.474	-0.498
MET	-0.641	-0.183	0.779	-0.269	0.197	0.658	-0.228	0.113	0.714
PHE	-0.491	0.057	1.364	-0.649	-0.200	0.776	-0.375	-0.001	1.251
PRO	1.090	0.705	0.236	1.249	0.695	0.145	-0.412	-0.491	-0.641
SER	0.350	0.260	-0.020	0.303	0.058	-0.075	-0.173	-0.210	-0.228
THR	0.291	0.215	0.304	0.156	-0.382	-0.584	-0.012	-0.103	-0.125
TRP	-0.379	-0.363	1.178	-0.270	-0.477	0.682	-0.220	-0.099	1.267
TYR	-0.111	-0.292	0.942	-0.267	-0.691	0.292	-0.015	-0.176	0.946
VAL	-0.374	0.236	1.144	-0.912	-0.334	0.089	-0.030	0.309	0.998

Total score

- Общее значение это сумма для окна l

$$Score(i,j) = \sum_{k=-l/2}^{l/2} [M(i+k, j+k) + cS(i+k, j+k)]$$



"Соседи"

1	**-**	**L**	**H**	**H**	**H**	**H**	**H**	**H**	**L**	**L**	**-**	S_1
2	**-**	**L**	**L**	**H**	**H**	**H**	**H**	**H**	**L**	**L**	**-**	S_2
3	**-**	**L**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**L**	**L**	**-**	S_3
4	**-**	**L**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**L**	**L**	**-**	S_4
n	**-**	**L**	**L**	**L**	**L**	**E**	**E**	**E**	**E**	**E**	**-**	S_n
***n*+1**	**-**	**H**	**H**	**H**	**L**	**L**	**L**	**E**	**E**	**E**	**-**	S_{n+1}
						⋮						

$$max(n_\alpha, n_\beta, n_L) \quad OR \quad max(\sum S_\alpha, \sum S_\beta, \sum S_L)$$

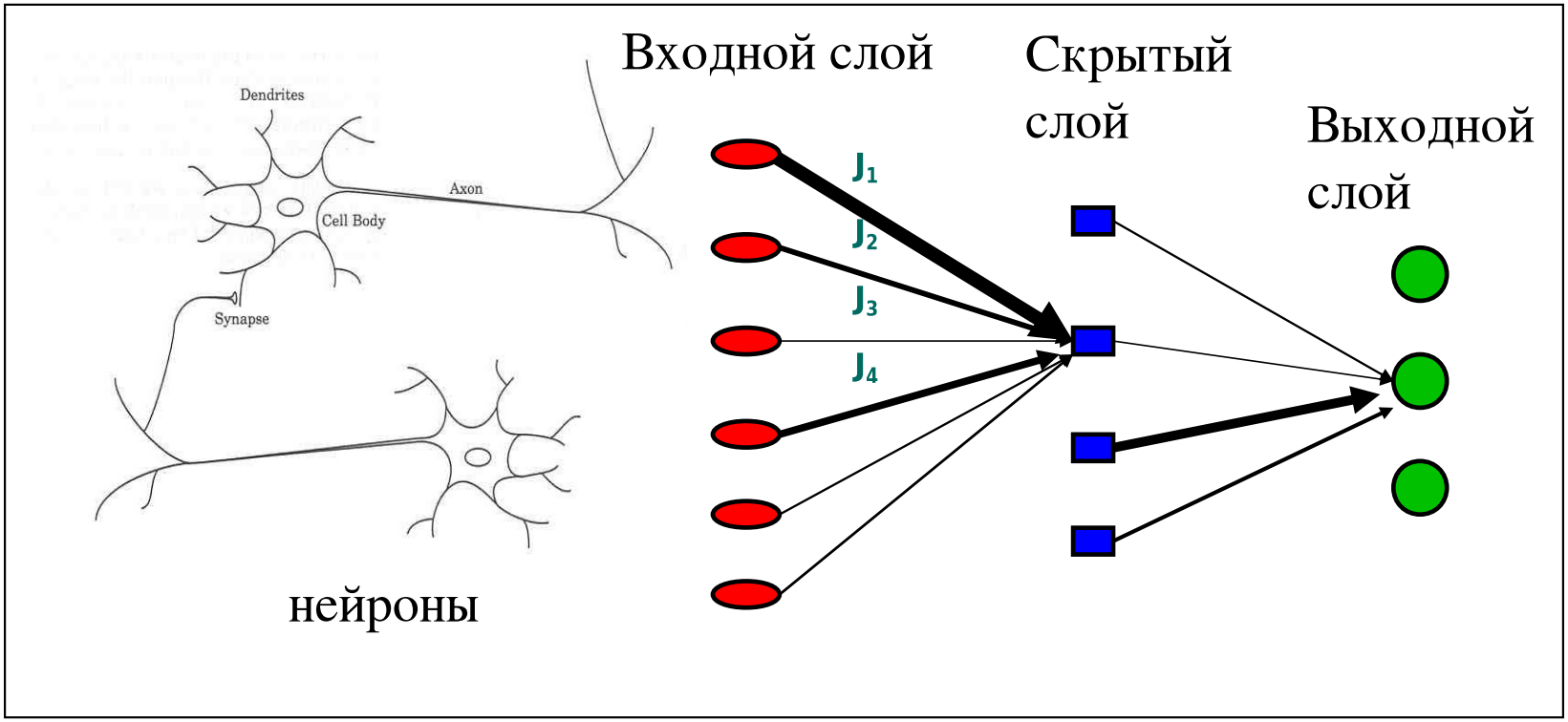
Эволюционная информация

- "Все белки, которые эволюционировали в природе, при совпадении более 35% позиций при длине белка боле 100 а.к. имеют подобные структуры"
- Структура белка остаётся стабильной если изменилось не более 12% остатков
- PPM содержит много эволюционной информации, которую можно утилизировать.
- "Гэпы"редко встречаются в тяжах и спиралях
- 1.4% рост Q_3 только благодаря росту содержания баз данных

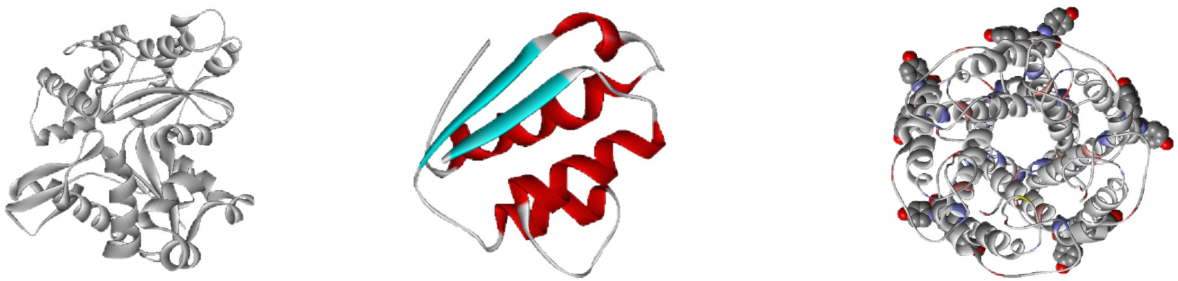
Как использовать эту информацию:

- Выравнивание последовательность-профиль
- Сравнение последовательности с белковыми семействами
- BLAST против PSI-BLAST.
- Использование PSSM вместо матриц PAM или BLOSUM.

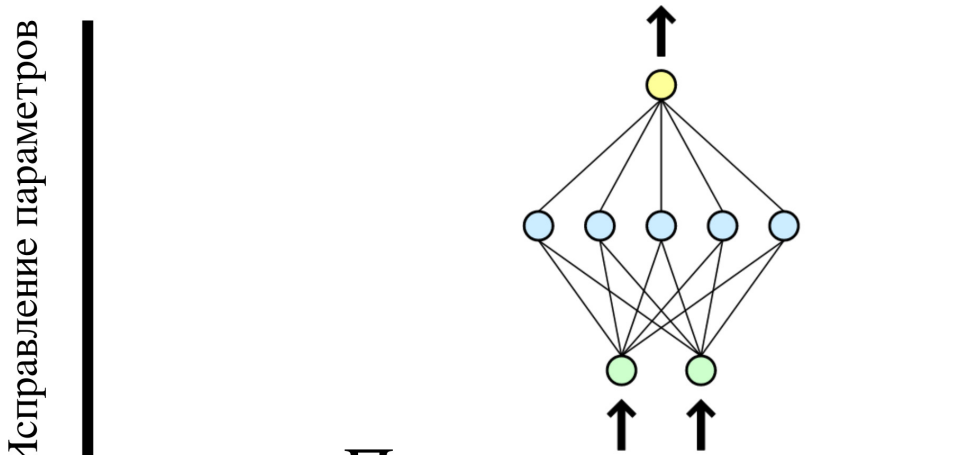
Нейронные сети



Обучение сети



Сравнение предсказания с реальностью



Стратегия разумного предсказания

- Построить выравнивание с гомологами, чем больше тем лучше
- Применить как можно больше разных современных методов предсказания
- Внимательно следить за паттернами и консервативными остатками
- Построить консенсус

Реализация

Серверы:

- JPRED : `http://www.compbio.dundee.ac.uk/~www-jpred/`
- PHD: `http://cubic.bioc.columbia.edu/predictprotein/`
- PSIPRED: `http://bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/`
- NNPREDICT:
  `http://www.cmpharm.ucsf.edu/~nomi/nnpredict.html`
- Chou and Fassman:
  `http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www/chofas.htm`

Интересная статья:
Rost and Eyrich. EVA: Large-scale analysis of secondary structure prediction. Proteins 5:192-199 (2001)

Вопросы?