Przewidywanie właściwości sekwencji biologicznych w oparciu o analizę n-gramów

Michał Burdukiewicz

Zakład Genomiki, Uniwersytet Wrocławski

Bioinformatyczne przewidywanie funkcji białek

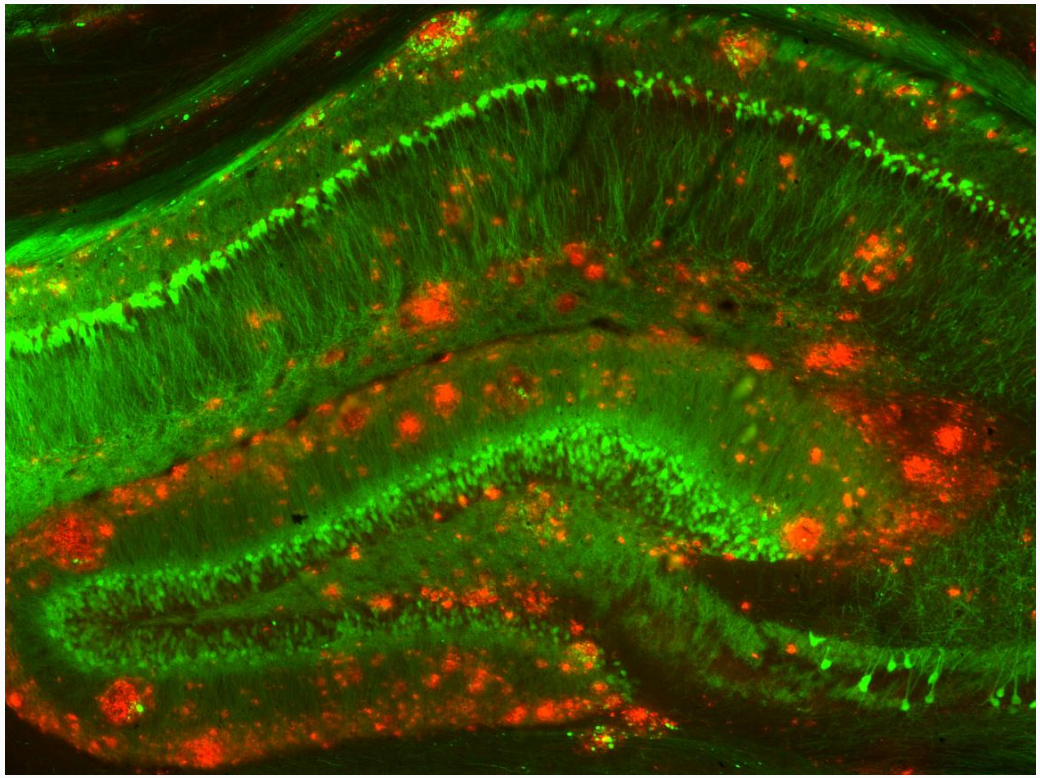
Prace eksperymentalne zazwyczaj poprzedza się analizami komputerowymi, które pozwalają optymalniej zaprojektować dalsze badania.

Przykłady:

- przewidywanie lokalizacji subkomórkowej białek (sygnałów kierujących),
- predykcja struktury drugorzędowej i trzeciorzędowej białek oraz kwasów nukleinowych,
- wykrywanie miejsc wiązania czynników transkrypcyjnych,
- poszukiwanie sekwencji kodujących białko.

Białka amyloidowe

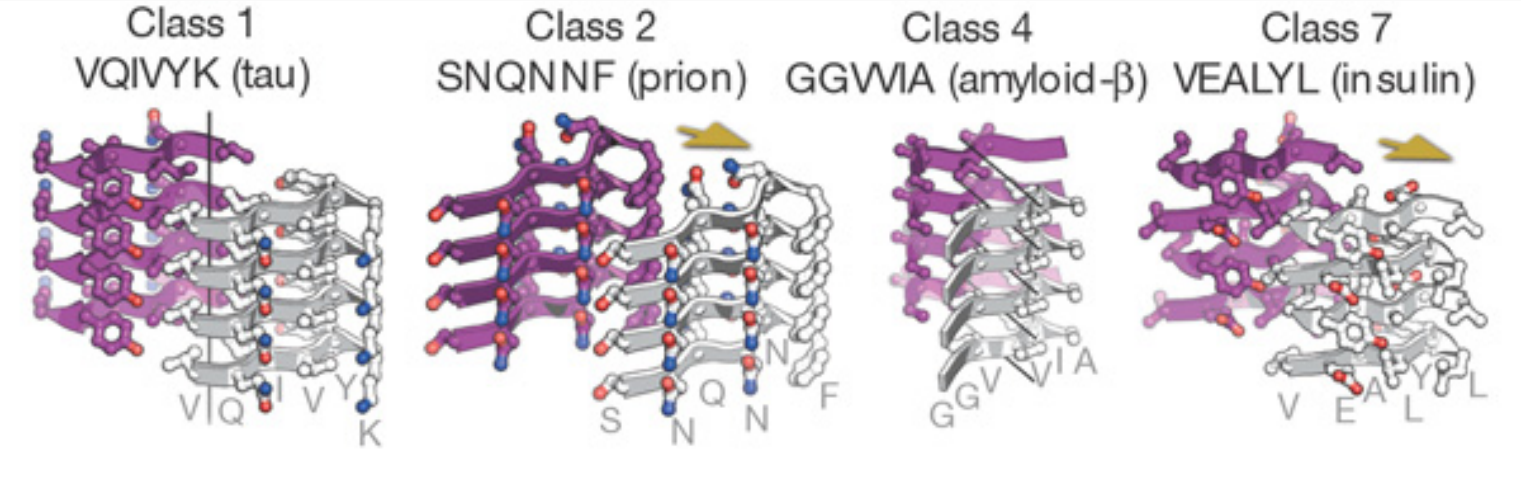
Białka związane z licznymi chorobami (np. choroby Alzheimera, Parkinsona, Creutzfeldta-Jakoba) tworzące szkodliwe agregaty.



Agregaty amyloidowe (czerwony) wokół neuronów (zielony). Strittmatter Laboratory, Yale University.

Białka amyloidowe

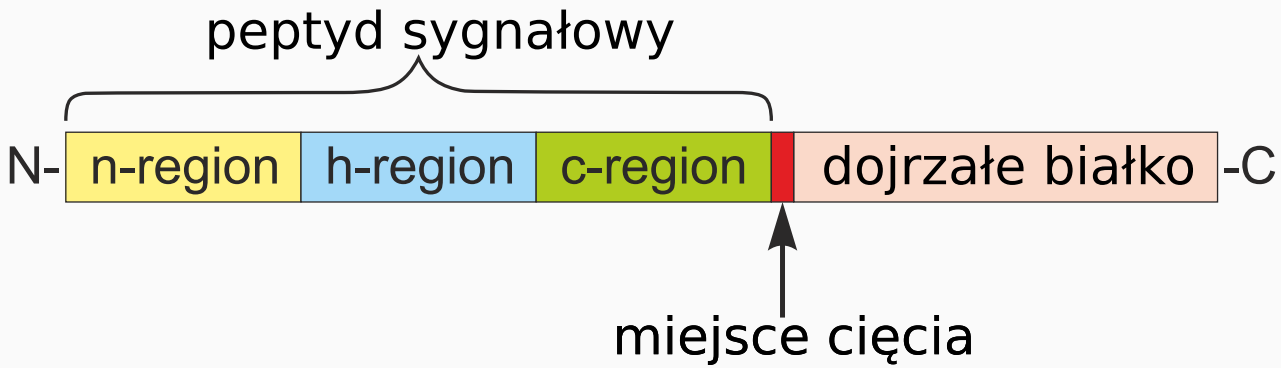
Proces agregacji jest inicjowany w obrębie tzw. hot spots, krótkich (6-15 aminokwasów), ale zróżnicowanych podsekwencji, które występują we wszystkich białkach amyloidowych i formują specyficzne struktury β typu "zamka błyskawicznego" (zipper-like).



Sawaya et al. (2007)

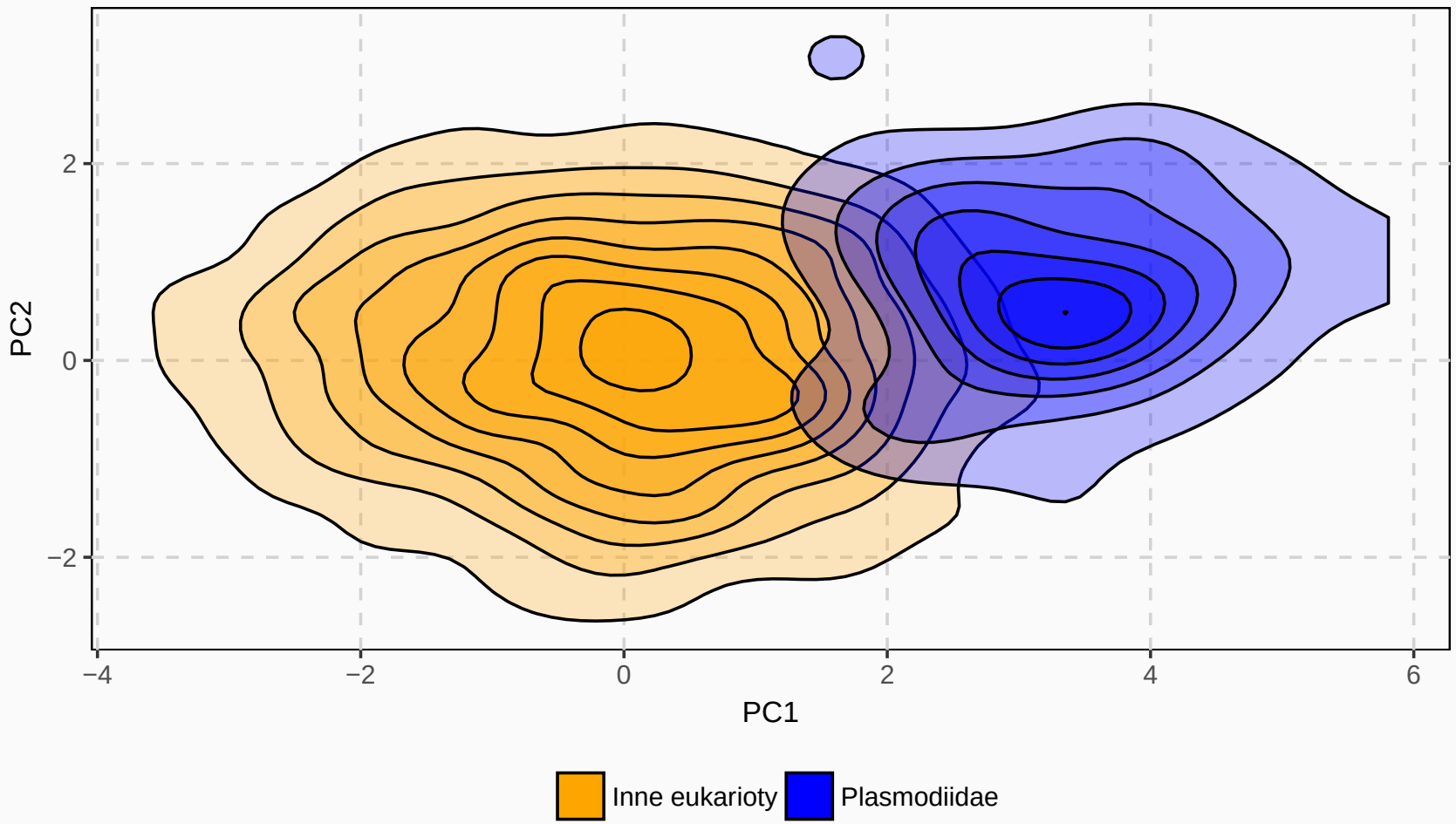
Peptydy sygnałowe

Peptydy sygnałowe to krótkie (15-30 aminokwasów) N-końcowe sekwencje kierujące białko do sekrecji.



Peptydy sygnałowe rozpoczynają się naładowanym dodatnio n-regionem, po którym występuje hydrofobowy h-region i c-region zakończony miejscem cięcia rozpoznawanym przez peptydazę sygnałową.

Peptydy sygnałowe



Peptydy sygnałowe nie wymagają konkretnych aminokwasów, ale reszt o określonych właściwościach fizykochemicznych. Przykładem mogą być peptydy sygnałowe zarodźców malarii, których skład aminokwasowy jest istotnie różny od składu innych peptydów sygnałowych eukariontów.

Metody

n-gramy

n-gramy (k-tuple, k-mery) to podsekwencje o długości n.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

3-gramy (z przerwą między drugim i trzecim elementem): MR - L, MG - F, MA - G, ME - G, RK - Y, GL - N, AF - S, ER - A

Wyniki

Porównanie z innymi klasyfikatorami

Klasyfikator	AUC	MCC
AmyloGram	**0.8972**	**0.6307**
PASTA 2.0 (Walsh et al., 2014)	0.8550	0.4291
FoldAmyloid (Garbuzynskiy et al., 2010)	0.7351	0.4526
APPNN (Família et al., 2015)	0.8343	0.5823

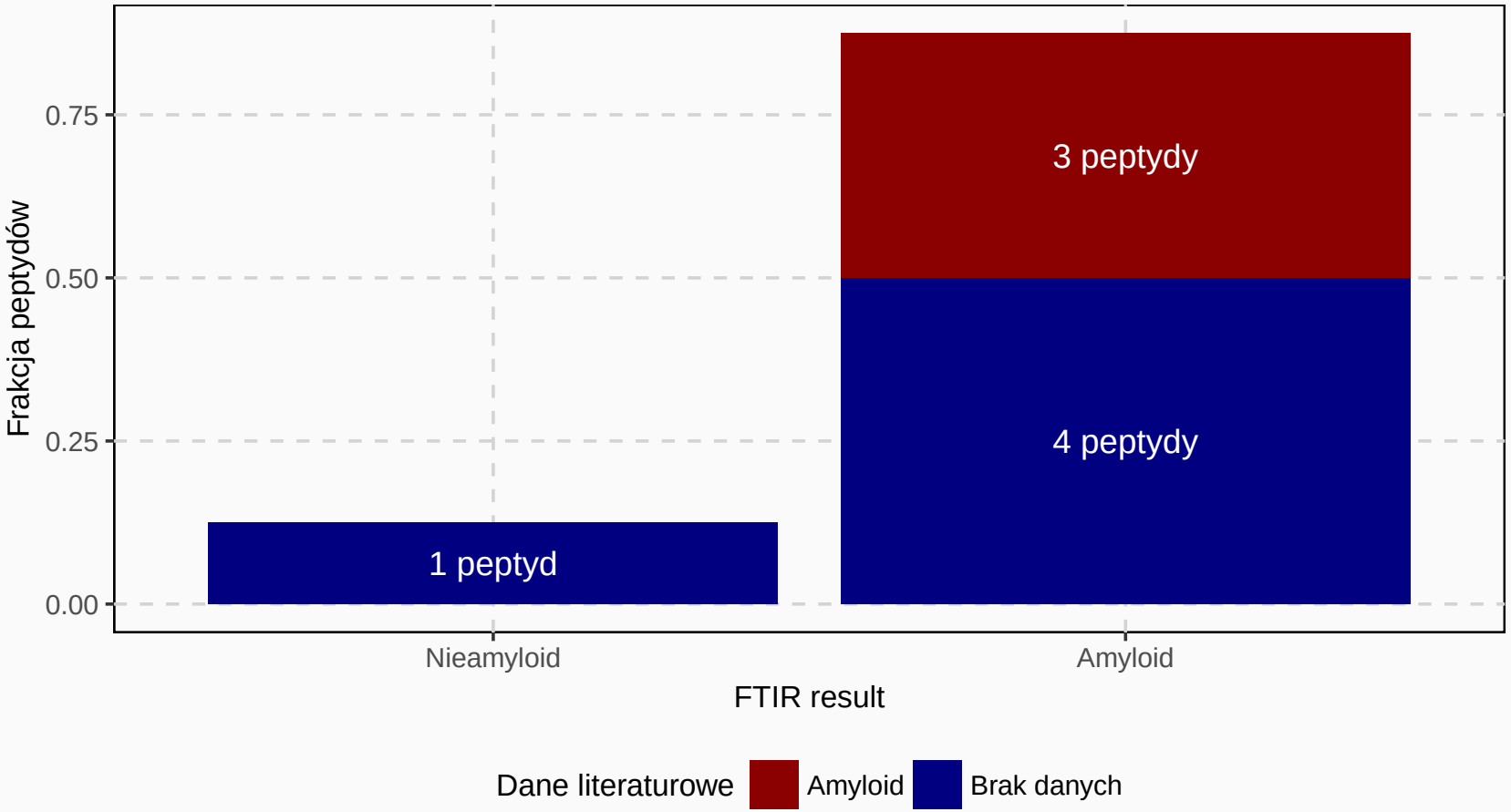
AmyloGram porównano z innymi klasyfikatorami na zewnętrznymi zbiorze danych *pep424*.

AUC (Area Under the Curve): miara jakości predykcji (1 - idealny dobry klasyfikator, 0 - idealnie zły klasyfikator).

MCC (Matthew's Correlation Coefficient): miara jakości predykcji (1 - idealny dobry klasyfikator, -1 - idealnie zły klasyfikator).

Experimental verification

Eksperymentalnie (spektroskopia fourierowska) zweryfikowano **8 peptydów**, które w bazie AmyLoad są oznaczone jako nieamyloidowe, a przez AmyloGram zostały rozpoznane jako amyloidy.



Literatura

Família, C., Dennison, S. R., Quintas, A., and Phoenix, D. A. (2015). Prediction of Peptide and Protein Propensity for Amyloid Formation. *PLOS ONE*, 10(8):e0134679.

Garbuzynskiy, S. O., Lobanov, M. Y., and Galzitskaya, O. V. (2010). FoldAmyloid: a method of prediction of amyloidogenic regions from protein sequence. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 26(3):326–332.

References II

Sawaya, M. R., Sambashivan, S., Nelson, R., Ivanova, M. I., Sievers, S. A., Apostol, M. I., Thompson, M. J., Balbirnie, M., Wiltzius, J. J. W., McFarlane, H. T., Madsen, A. , Riekel, C., and Eisenberg, D. (2007). Atomic structures of amyloid cross-spines reveal varied steric zippers. *Nature*, 447(7143):453–457.

Walsh, I., Seno, F., Tosatto, S. C. E., and Trovato, A. (2014). PASTA 2.0: an improved server for protein aggregation prediction. *Nucleic Acids Research*, 42(W1):W301–W307.

n-grams

n-grams (k-tuples) are vectors of n characters derived from input sequence(s).

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

1-grams: M , M , M , M , R , G , A , E

n-grams

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

2-grams: MR, MG, MA, ME, RK, GL, AF, ER

n-grams

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

3-grams: MRK, MGL, MAF, MER, RKL, GLF, AFG, ERG

n-grams

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

2-grams (with a single gap): M-K, M-L, M-F, M-R, R-L, G-F, A-G, E-G

n-grams

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
S1	M	R	K	L	Y	C	V	L	L
S2	M	G	L	F	N	I	S	L	L
S3	M	A	F	G	S	L	L	A	F
S4	M	E	R	G	A	G	A	K	L

3-grams (with gaps): M - K - - C, M - L - - I, M - F - - L, M - R - - G, R - L - - V, G - F - - S, A - G - - L, E - G - - A