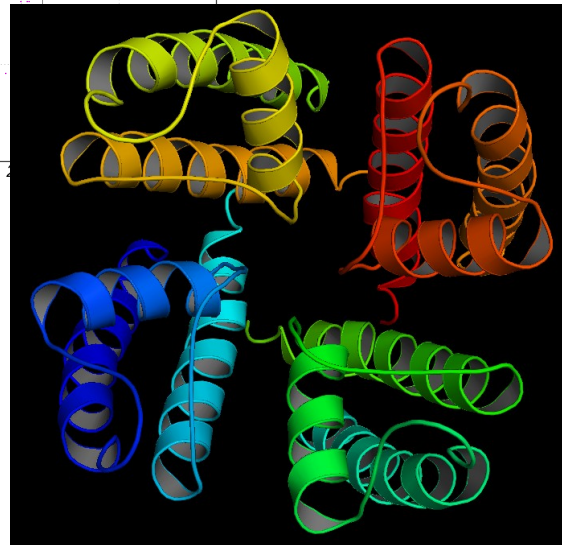
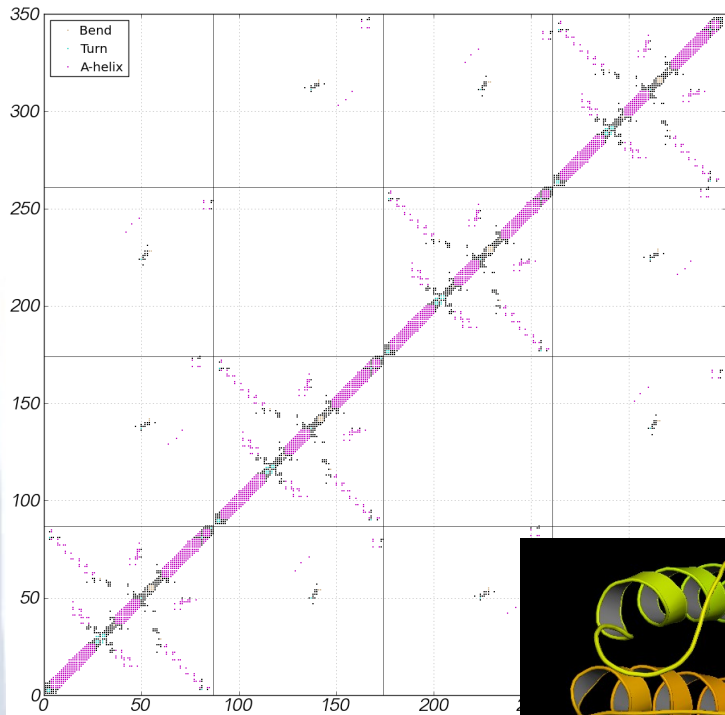


Miejsca kontaktowe w białkach, rekonstrukcja modeli i białka amyloidogenne



Bogumił Konopka

Grupa Bioinformatyki i Biofizyki
Nanoporów

Kierownik zespołu:

**Dr hab. inż. Małgorzata
Kotulska**

Instytut Inżynierii Biomedycznej i
Pomiarowej **I-21**,

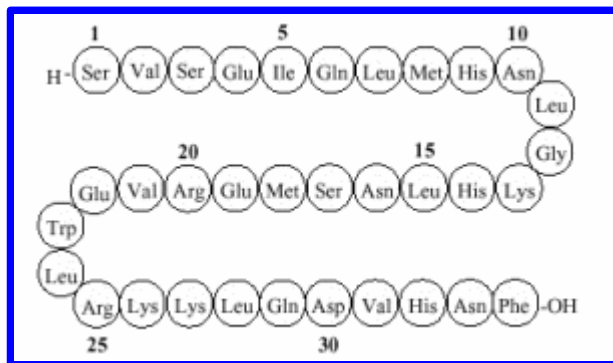
Wydział Podstawowych
Problemów Techniki **W-11**
Politechnika Wroclawska

Plan

- Gdzie w bioinformatyce jesteśmy?
- Rekonstrukcja modeli w oparciu o mapy kontaktów
- Ocena jakości modeli kanałów jonowych
- Białka amyloidogenne i rozpoznawanie

Święty Graal bioinformatyki (1)

Sekwencja aminokwasów



Struktura 3D



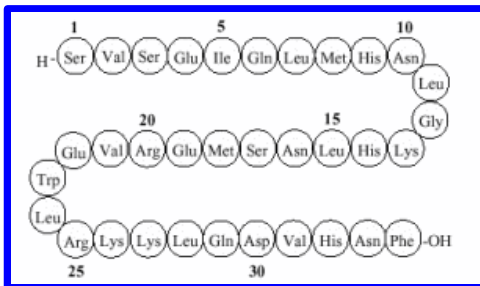
PyMOL, PDB_ID: 3fb8

Uniprot
(2013_01):
29,805,788 sekwencji

Protein Data Bank
(04.02.2013)
87,838 struktur

Święty Graal bioinformatyki (2)

Sekwencja aminokwasów



Przewidywanie miejsc kontaktowych

Poszukiwanie homologów

Struktura drugorzędowa

...

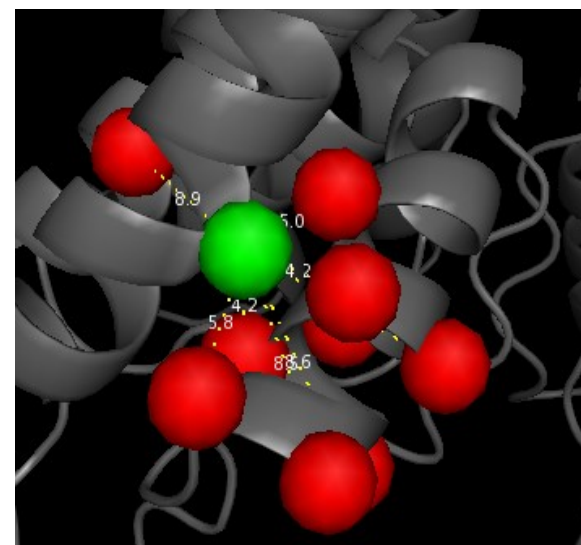
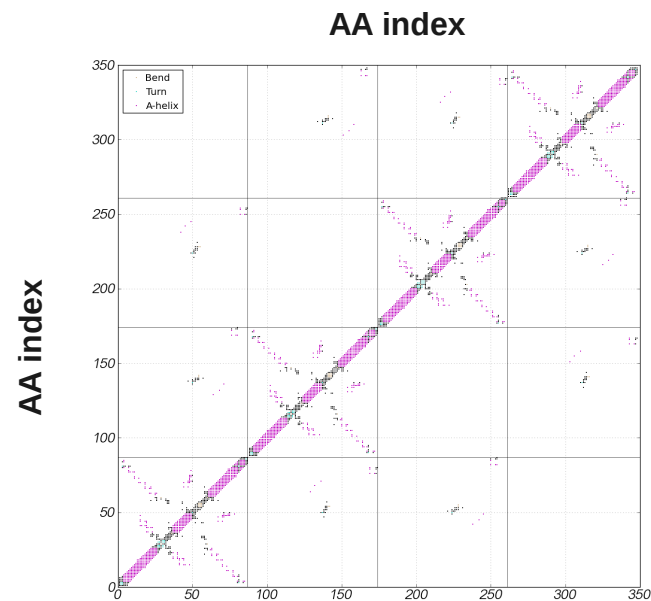
...

Struktura 3D



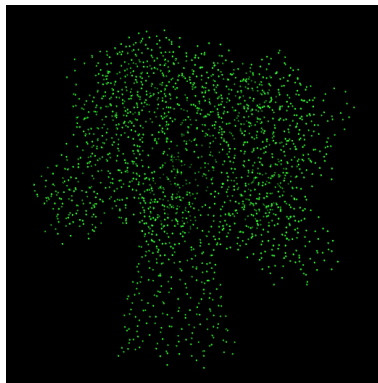
Miejsca kontaktowe, mapy kontaktów

- 2-wymiarowa reprezentacja interakcji między aminokwasami
 - 1 - aminokwasy są w kontakcie
 - 0 - aminokwasy nie są w kontakcie
- Kryteria definicji kontaktu
 - Centrum interakcji - atom w aminokwasie
 - Pierwotnie C α
 - Najlepsze wyniki C β
 - Odległość „odcięcia”
 - 8 - 12 Å



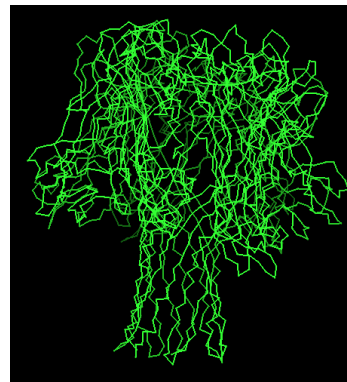
Rekonstrukcja białek na podstawie miejsc kontaktowych

FT-COMAR ++

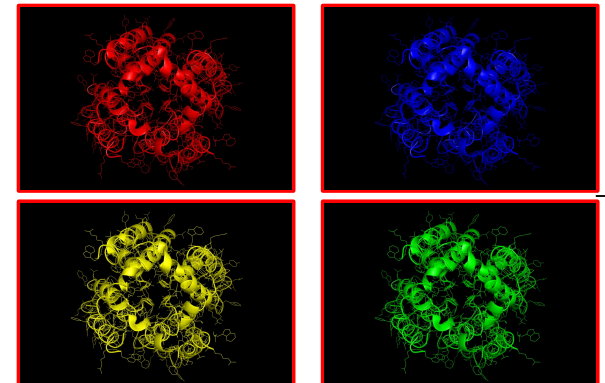


1. Umieszczenie węgli CA

SABBAC



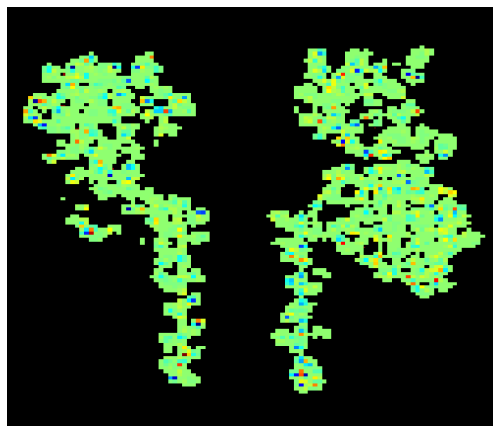
2. Odtworzenie łańcucha głównego



3. Symetryzacja

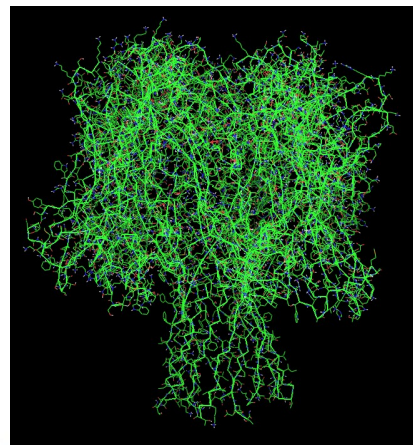
3DPNP

WCSS



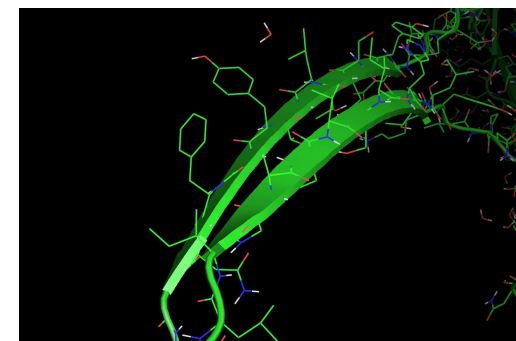
6. Analiza funkcjonalna

SCWRL

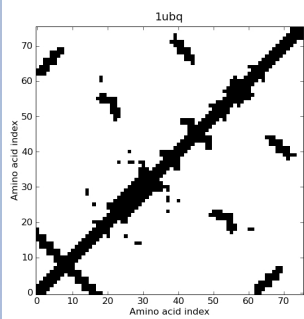


5. Optymalizacja

SCWRL



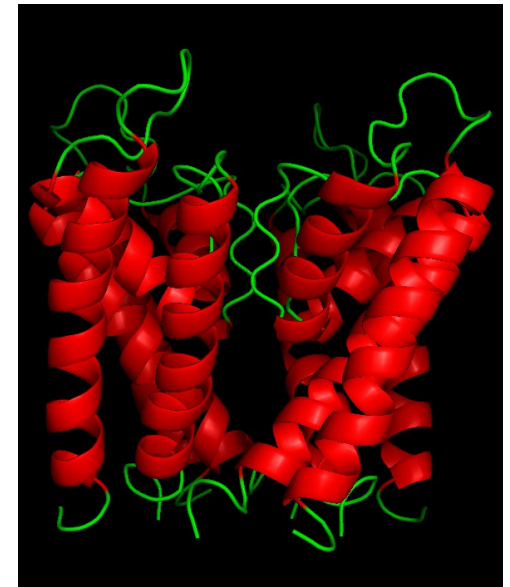
4. Dodanie łańcuchów bocznych



Mapa kontaktów

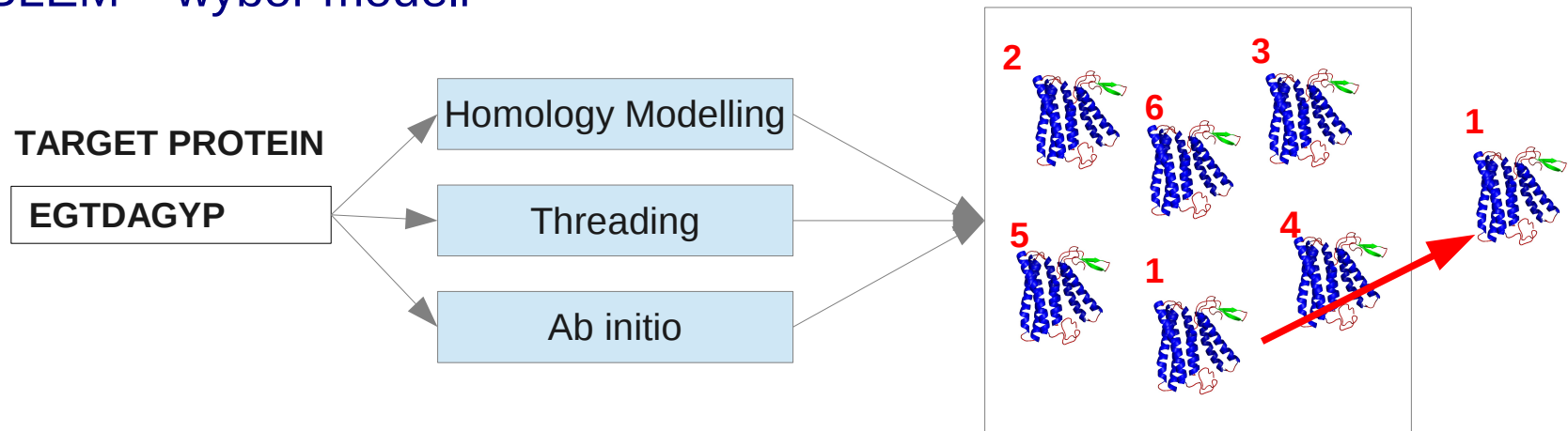
Ocena jakości modeli kanałów jonowych - motywacja

- Wiele chorób (kanałopatii) zależy od błędów w strukturze kanałów jonowych
- Transport substancji, w tym leków do wnętrza komórki za pomocą kanałów jonowych
- Trudności w uzyskaniu doświadczalnej struktury trójwymiarowej kanałów jonowych



Ocena jakości strukturalnej KcsA

1. PROBLEM – wybór modeli



2. ROZWIĄZANIE – porównanie:

Symulowany przepływ jonów **VS** Dane eksperymentalne

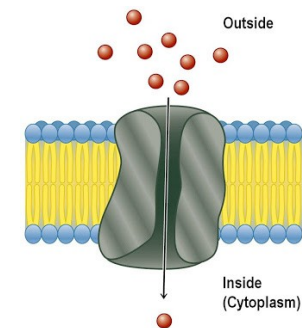
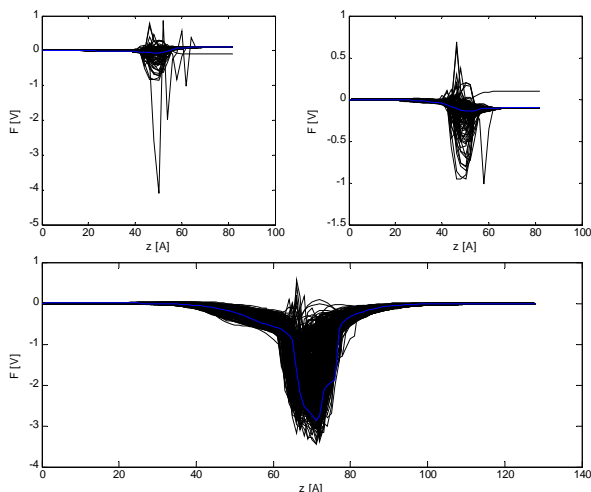


Figure 9-30. Principles of Biochemistry, 2006, Pearson Prentice Hall

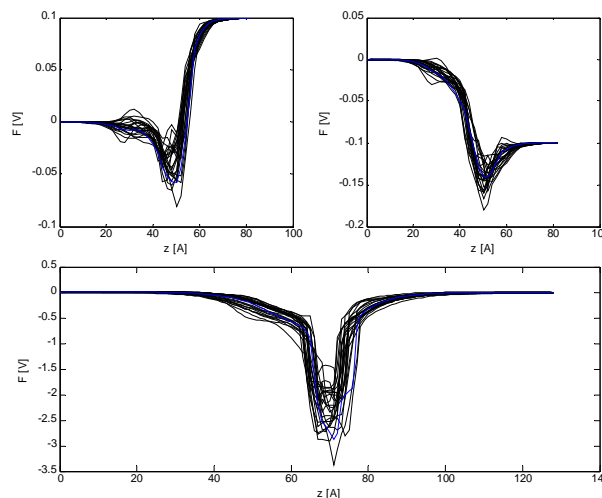
3. METODA – model ciągły przepływu jonów Poissona-Nernsta-Plancka (PNP)

Ocena jakości strukturalnej KcsA

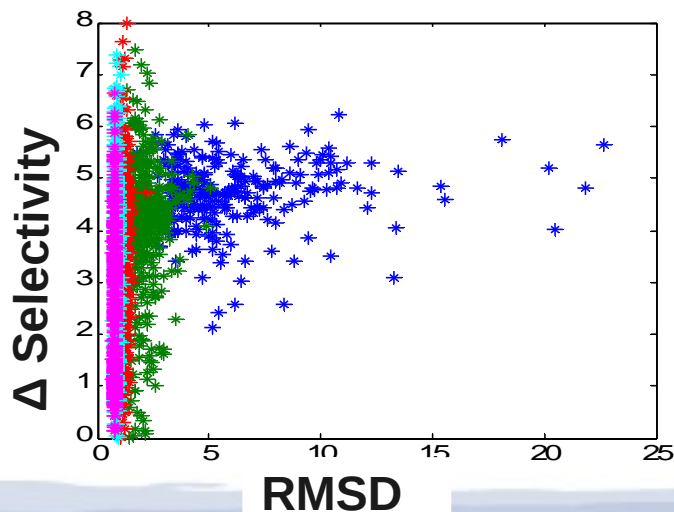
- Profile potencjałów są związane z jakością struktur



Profile wszystkich modeli



Profile najlepszych modeli

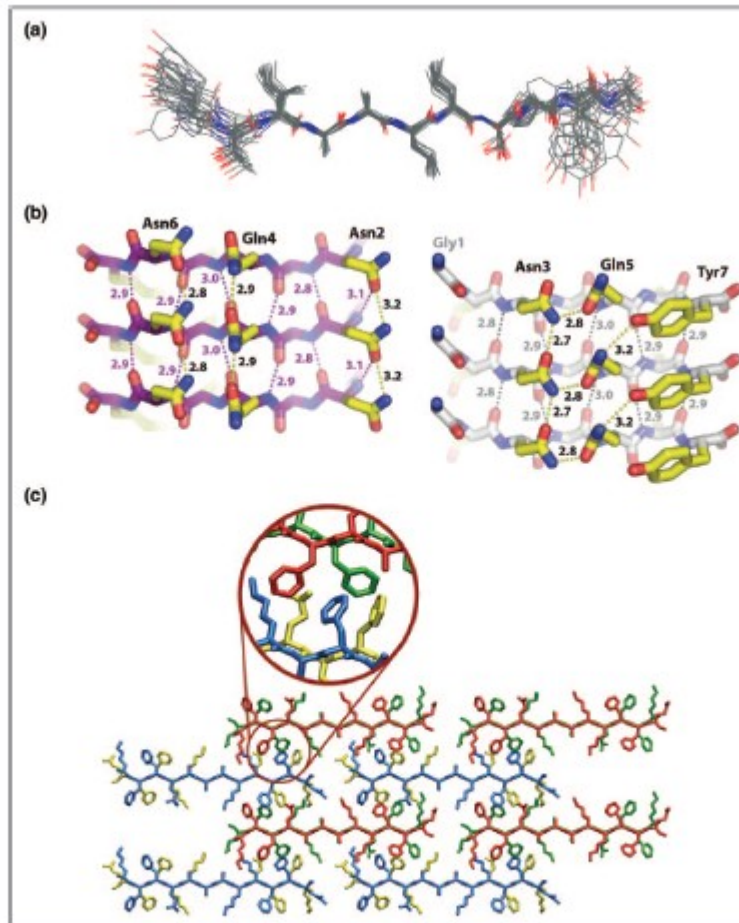


Parametry funkcjonalne
(**Selektywność**, **Konduktancja**)
modeli umożliwiają selekcję
struktur

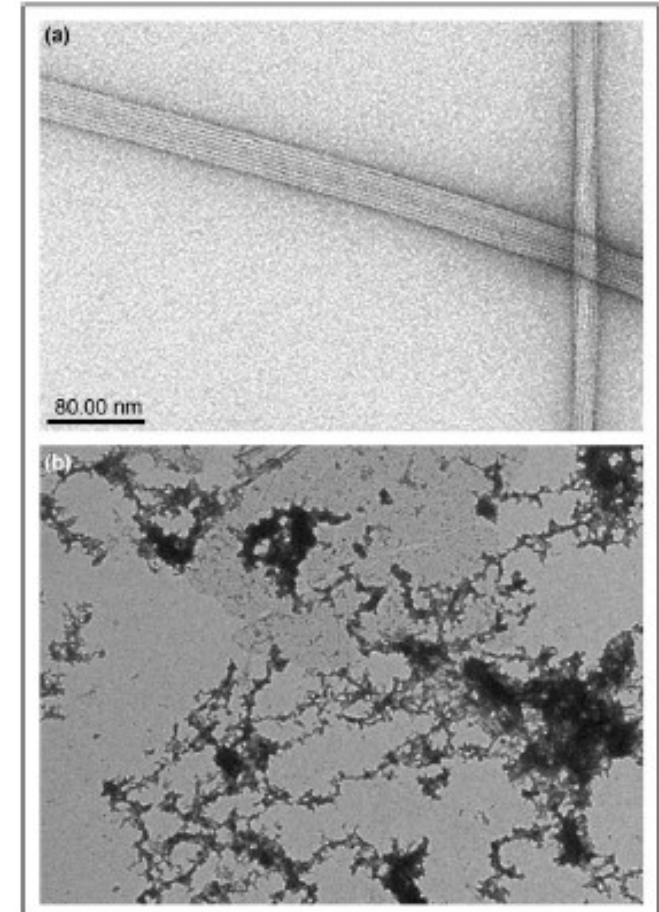
Białka amyloidogenne - motywacja

- Białka amyloidogenne powodują wiele poważnych chorób:
 - Ch. Alzheimer'a
 - Ch. Creutzfelda-Jacob'a
 - Płasawicę Hungtington'a
 - Cukrzycę typu II
- Za skłonność białek do tworzenia złogów amyloidiowych odpowiadają krótkie 10-cio aminokwasowe peptydy
- Metody obliczeniowe wykazują dużą skuteczność w wykrywaniu takich skłonności

Włókna amyloidowe – struktura „steric zipper”



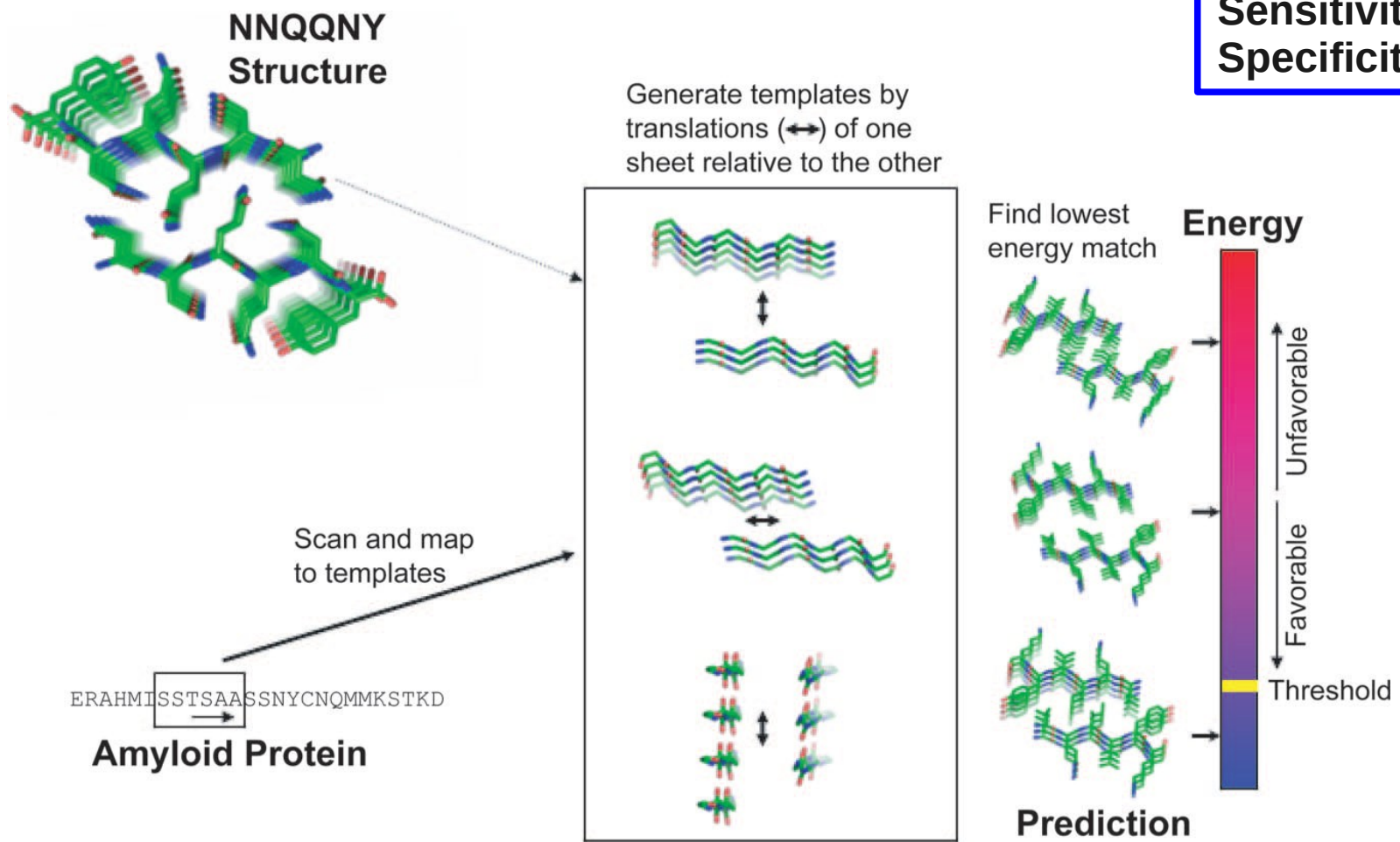
High-resolution structures of peptides in amyloid fibrils. (a) Structure derived from magic angle spinning NMR of fibrils grown from a peptide fragment of transthyretin [22**]. (b) Crystallographic model of a fibril comprising a peptide sequence derived from the yeast prion Sup35 [26] (c) High-resolution model from crystallography and electron microscopy of fibrils of a synthetic peptide sequence [25**].



Electron micrographs of the macromolecular morphology of protein aggregates and amyloid fibrils. (a) Amorphous aggregates (of the fusion proteins between the NusA protein and the Alzheimer's β -peptide) and (b) amyloid fibers (of the hexapeptide STVIE [23]). Both aggregates have a high content of β -structure, but dramatically different morphologies when seen through an electron microscope.

Wykrywanie obszarów amyloidogennych

Accuracy = 0.8
Sensitivity = 0.67
Specificity = 0.84



3D-Profile (Thompson Eisenberg, PNAS 2006 (cd 2010),)

Cele projektu

- Optymalizacja metody profili 3D
 - Skrócenie czasu obliczeń
 - Zachowanie skuteczności
- Czy obszary amyloidogenne można wykryć metodami uczenia maszynowego?

Wykrywanie obszarów amyloidogennych

- Skrócenie czasu obliczeń:
 - 18-20 CPU-godzin pełna metoda profili 3D
 - 0.5 CPU-godzin uproszczona metoda profili 3D (93.5 % zgodności)
 - sekundy-minuty uczenie maszynowe (WEKA)

**MultiLayer
Perceptron**

**Alternating
Decision Tree**

Method	TPR	TNR	Acc	AUC
MLP	0.78	0.95	0.91	0.96
ADTree 250	0.78	0.95	0.91	0.96
Naive Bayes	0.53	0.98	0.88	0.95

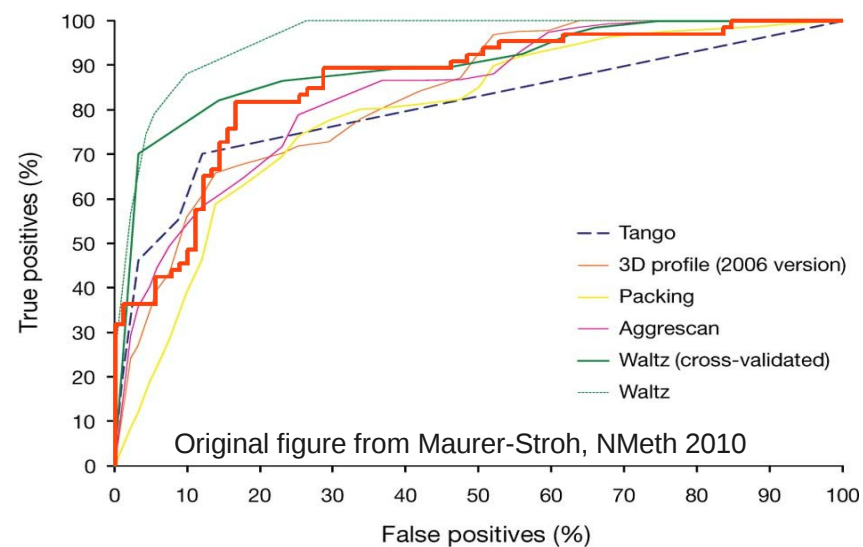
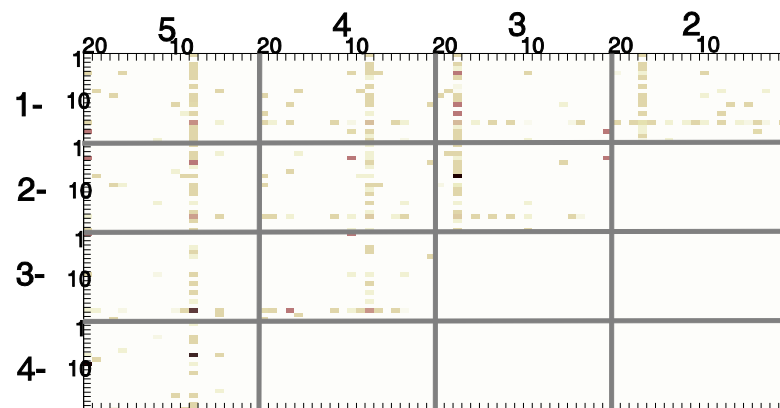
Wykrywanie obszarów amyloidogennych – inne metody

- Korelacja występowania aminokwasów na określonych pozycjach

P. Gąsior, Opracowanie metody uczenia maszynowego do klasyfikacji fragmentów białkowych, praca magisterska, 2012

- Probabilistyczny model gramatyczny języka białek do wykrywania obszarów amyloidogennych

F. Thirion, praca magisterska, 2012/2013,



Plany na 2013

- Kontynuacja badań nad wykrywaniem obszarów amyloidogennych
- Ocena jakości modeli kanałów jonowych symulacje Brownian Dynamics i obliczenia energetyczne
- Przewidywanie miejsc kontaktowych w białkach – przygotowanie do CASP11.



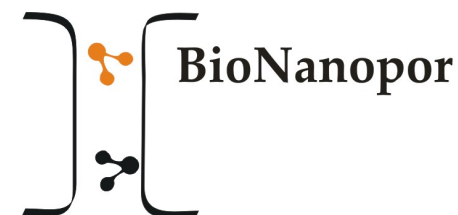
Grupa Bioinformatyki i Biofizyki Nanoporów

Kierownik zespołu:

**Dr hab. inż. Małgorzata
Kotulska**

Instytut Inżynierii
Biomedycznej i Pomiarowej
I-21,

Wydział Podstawowych
Problemów Techniki **W-11**
Politechnika Wrocławska



<http://www.ibp.pwr.wroc.pl/KotulskaLab/>
<http://www.facebook.com/AknBionanopor>