Bioinformatyka

Andrzej Łyskowski, dr inż.
Katedra Biotechnologii i Bioinformatyki

andrzej.lyskowski@prz.edu.pl
H-237

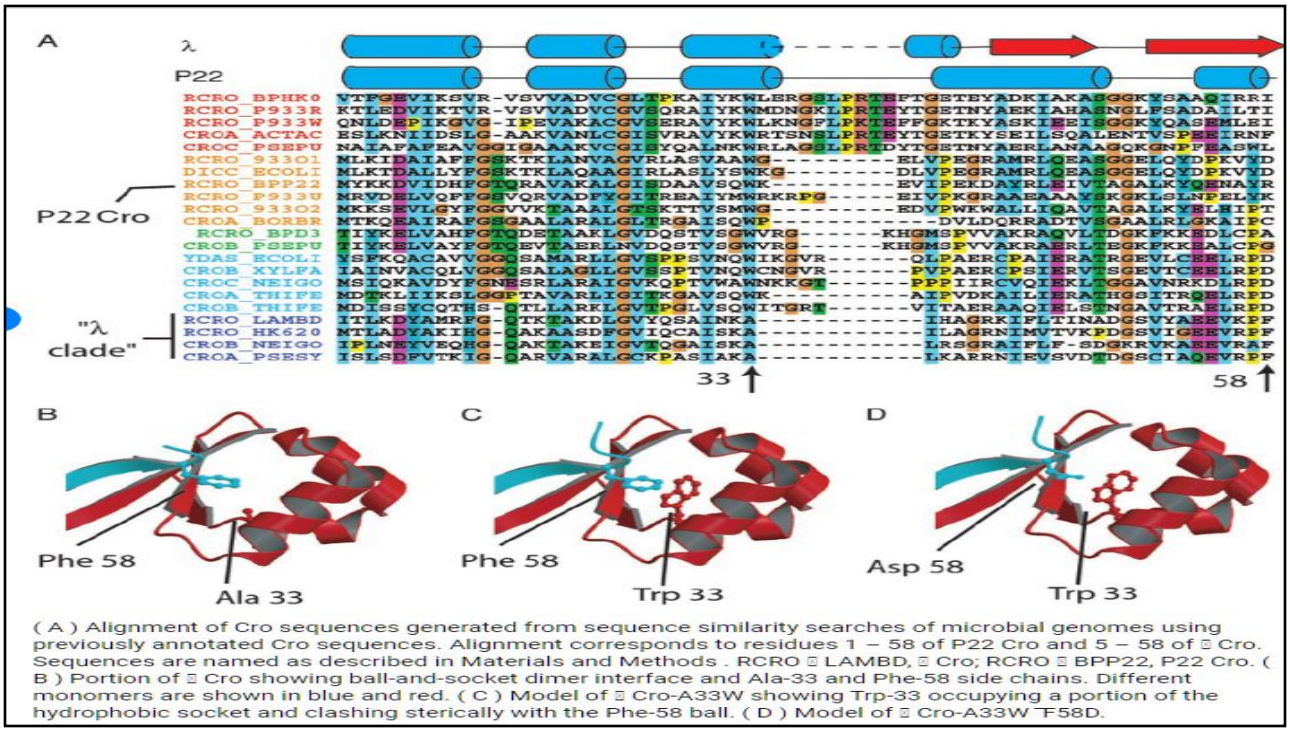
analiza sekwencji

- wyszukiwanie sekwencji podobnych
- przyrównanie/dopasowanie sekwencji
- algorytmy wykorzystywane w przyrównaniu/dopasowaniu sekwencji
- parametry oceny dopasowań sekwencji
- ocena zgodności sekwencji
- podobieństwo i homologia sekwencji

wyszukiwanie sekwencji podobnych

Wyszukiwanie sekwencji w bazach danych pozwala odnaleźć sekwencje podobne do sekwencji bazowej (*ang.: query*).
Zidentyfikowane sekwencje na zasadzie podobieństwa pozwalają na przewidywanie funkcji i struktury nieznanej sekwencji.

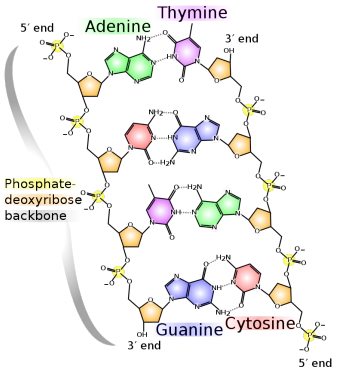
Przewidywanie właściwości na podstawie podobieństwo dwóch lub więcej sekwencji stanowi potężne narzędzie i podstawę analizy bioinformatycznej.



(A) Alignment of Cro sequences generated from sequence similarity searches of microbial genomes using previously annotated Cro sequences. Alignment corresponds to residues 1 – 58 of P22 Cro and 5 – 58 of □ Cro. Sequences are named as described in Materials and Methods . RCRO □ LAMBD, □ Cro; RCRO □ BPP22, P22 Cro. (B) Portion of □ Cro showing ball-and-socket dimer interface and Ala-33 and Phe-58 side chains. Different monomers are shown in blue and red. (C) Model of □ Cro-A33W showing Trp-33 occupying a portion of the hydrophobic socket and clashing sterically with the Phe-58 ball. (D) Model of □ Cro-A33W ¯F58D.

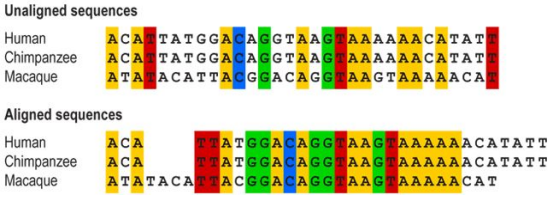
przyrównanie/dopasowanie sekwencji

- Każda para sekwencji DNA będzie wykazywać pewien stopień dopasowania.
- W trakcie analizy konieczne jest rozróżnienie dopasowania losowego od faktycznej ewolucyjnej zgodności sekwencji



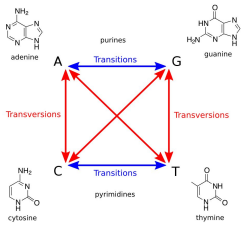
dopasowanie sekwencji

- Pierwszym krokiem analizy jest dopasowanie lub przyrównanie sekwencji względem siebie
- Przyrównanie odczytuje się od lewej do prawej
- Interpretacja wymaga oznaczenia
  - Pozycji zgodnych
  - Pozycji niezgodnych
  - Przerw
- Interpretację przeprowadza się kontekście zmian ewolucyjnych

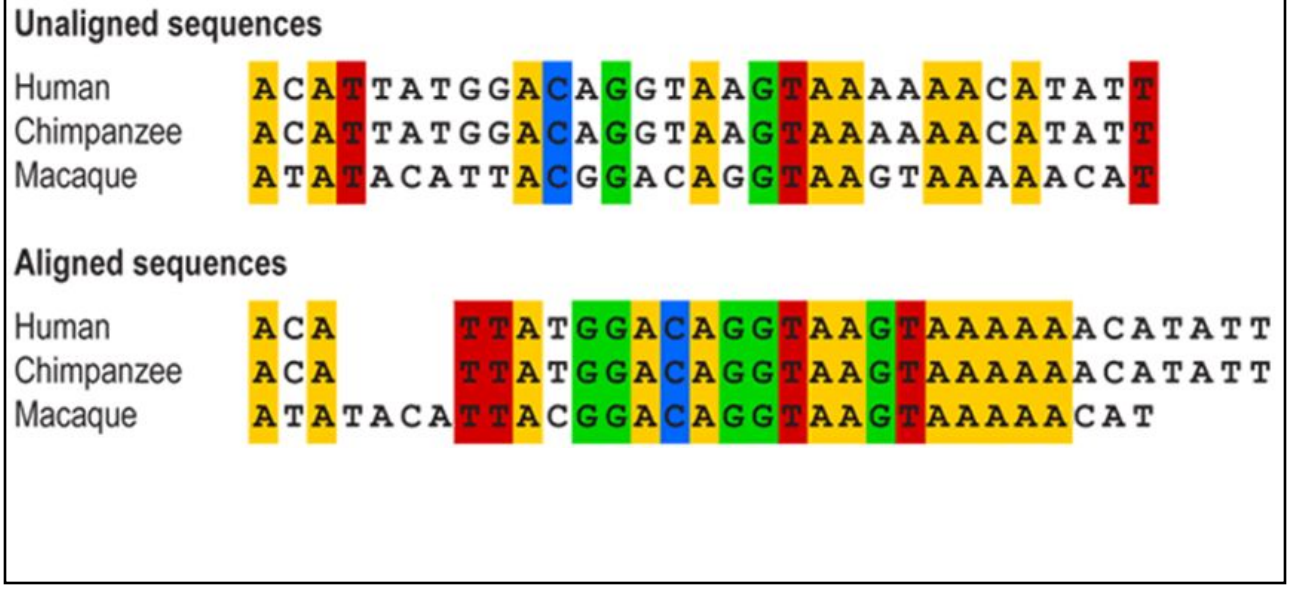


zmiany ewolucyjne

Insercja (interkalacja)
najczęściej spontaniczna mutacja genu polegająca na wstawieniu krótkiej sekwencji DNA w obrębie pojedynczego genu albo wstawieniu dłuższego fragmentu chromosomu.



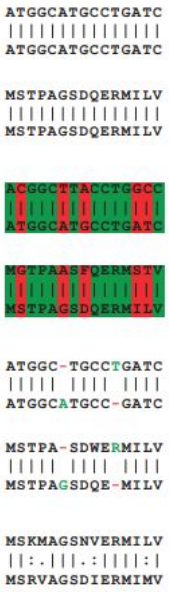
Delecja
zmiana w materiale genetycznym polegająca na utracie jego fragmentu. Ubytek taki może obejmować od jednego lub kilku nukleotydów (mutacja punktowa), poprzez ubytek większych fragmentów genów, całych genów lub ich grup (strukturalna aberracja chromosomowa), aż po całe chromosomy (liczbowa aberracja chromosomowa).



Dopasowanie sekwencji

Warianty:

- identyczne sekwencje
- sekwencje z błędami (*ang. match & mismatch*)
- insercje i delecje
- konserwacja

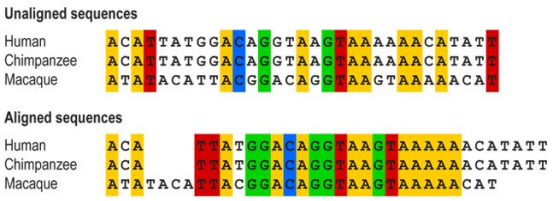


parametry oceny dopasowań sekwencji
ocena zgodności sekwencji

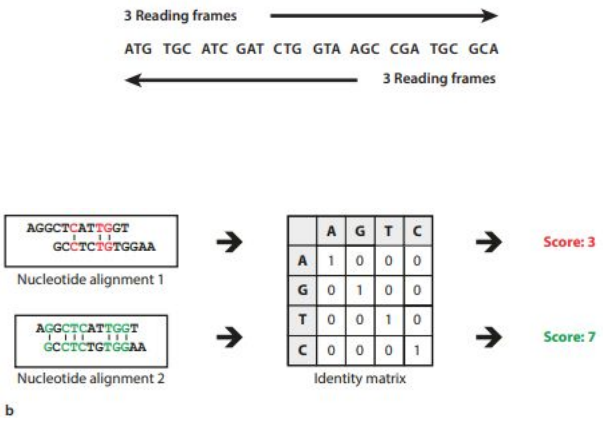
- Interpretacja wymaga oznaczenia
  - Pozycji zgodnych
  - Pozycji niezgodnych
  - Przerw

  1|2 31/31 - 100% zgodności
  1|3 22/31 - 70% zgodności

  Kluczowym elementem oceny jest przyznanie odpowiedniej punktacji przerwom:
- Za otwarcie
- Za wydłużenie lub
- Proporcjonalnie do długości



Ocena dopasowania



- Interpretacja wymaga oznaczenia
  - Pozycji zgodnych
  - Pozycji niezgodnych
  - Przerw
- Kluczowym elementem oceny jest przyznanie odpowiedniej punktacji przerwom:
  - Za otwarcie
  - Za wydłużenie lub
  - Proporcjonalnie do długości

algorytmy wykorzystywane w przyrównaniu/dopasowaniu sekwencji

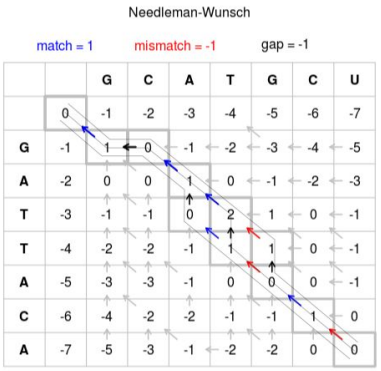
- Odnalezienie odpowiedniego dopasowania sekwencji wymaga zastosowanie zaawansowanych technik obliczeniowych, np.: programowania dynamicznego.
  Programowanie dynamiczne opiera się na podziale rozwiązywanego problemu na podproblemy względem kilku parametrów. W odróżnieniu od techniki dziel i zwyciężaj podproblemy w programowaniu dynamicznym nie są rozłączne, ale musi je cechować własność optymalnej podstruktury. Zagadnienia odpowiednie dla programowania dynamicznego cechuje również to, że zastosowanie do nich metody siłowej (ang. brute force) prowadzi do ponadwielomianowej liczby rozwiązań podproblemów, podczas gdy sama liczba różnych podproblemów jest wielomianowa.

algorytm Needlemana-Wunscha

oparty na programowaniu dynamicznym, umożliwiający znalezienie optymalnego globalnego dopasowania dwóch sekwencji.

Jest często wykorzystywany w bioinformatyce jako jedno z narzędzi do poszukiwania uliniowienia sekwencji nukleotydowych lub aminokwasowych.

Został stworzony przez Saul B. Needleman'a i Christian D. Wunsch'a oraz opublikowany w roku 1970. Dzieli on większy problem obliczeniowy (np. całą sekwencję) na mniejsze problemy, i używa rozwiązań mniejszych problemów do znalezienia optymalnego rozwiązania dużego problemu.

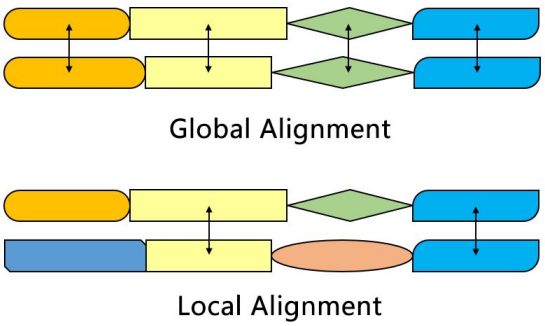


		G	C	A	T	G	C	U
	0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7
G	-1	1	0	-1	-2	-3	-4	-5
A	-2	0	0	1	0	-1	-2	-3
T	-3	-1	-1	0	2	1	0	-1
T	-4	-2	-2	-1	1	1	0	-1
A	-5	-3	-3	-1	0	0	0	-1
C	-6	-4	-2	-2	-1	-1	1	0
A	-7	-5	-3	-1	-2	-2	0	0

algorytm Smith-Waterman

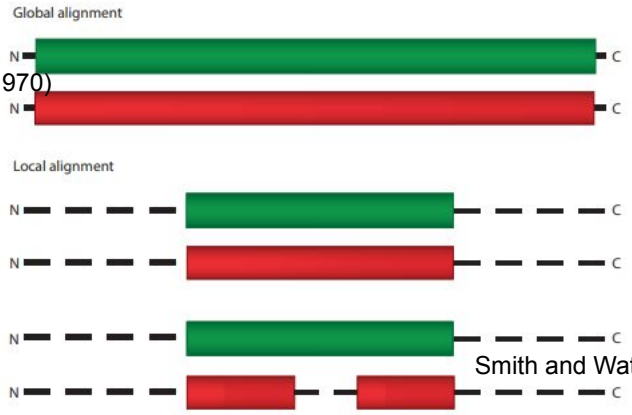
bazujący na programowaniu dynamicznym umożliwiający poszukiwanie optymalnych lokalnych dopasowań sekwencji.

Algorytm został opracwany przez Temple F. Smith i Michael S. Waterman w 1981 r.



Typy dopasowań

Needleman and Wunsch (1970)



Smith and Waterman (1981)

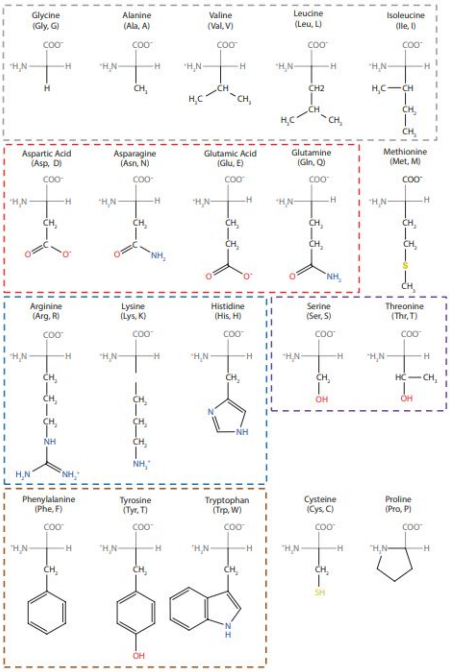
podobieństwo i homologia sekwencji

- Każda para sekwencji będzie wykazywać pewien poziom podobieństwa.
- Podobieństwo nie świadczy o wspólnym pochodzeniu lub właściwościach – może mieć ono charakter losowy.

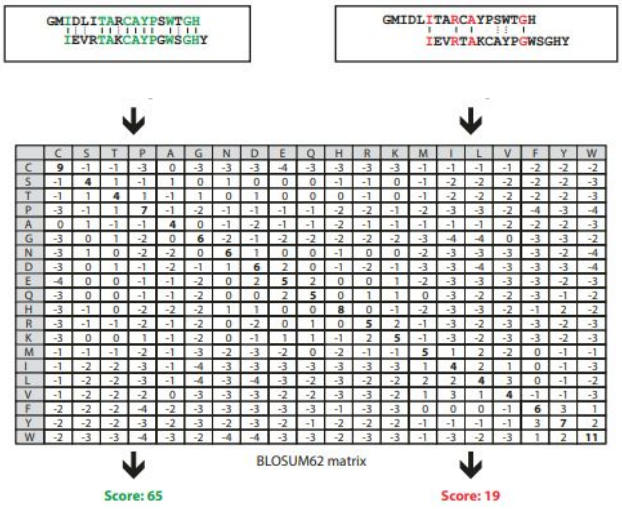
- Sekwencje homologiczne to sekwencje pochodzące od wspólnego przodka.

Dwie lub więcej sekwencji nigdy nie będzie homologiczne w 50%.
Dwie lub sekwencji może posiadać 50 % podobieństwa co może świadczyć o homologii pomiędzy nimi.

- Ortologi
dwa homologiczne geny występujące w odrębnych gatunkach posiadające te same funkcje.
- Paralogi
dwa homologiczne geny u tego samego (lub odrębnego) gatunku posiadające różne funkcje.



Dopasowanie sekwencji aminokwasowych



	C	S	T	P	A	G	N	D	E	Q	H	R	K	M	I	L	V	F	Y	W
C	**9**	-1	-1	-3	0	-3	-3	-3	-4	-3	-3	-3	-3	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-2
S	-1	**4**	1	-1	1	0	1	0	0	0	-1	-1	0	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-3
T	-1	1	**4**	1	-1	1	0	1	0	0	0	-1	0	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-3
P	-3	-1	1	**7**	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-2	-3	-3	-2	-4	-3	-4
A	0	1	-1	-1	**4**	0	-1	-2	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-2	-3
G	-3	0	1	-2	0	**6**	-2	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-3	-4	-4	0	-3	-3	-2
N	-3	1	0	-2	-2	0	**6**	1	0	0	-1	0	0	-2	-3	-3	-3	-3	-2	-4
D	-3	0	1	-1	-2	-1	1	**6**	2	0	-1	-2	-1	-3	-3	-4	-3	-3	-3	-4
E	-4	0	0	-1	-1	-2	0	2	**5**	2	0	0	1	-2	-3	-3	-3	-3	-2	-3
Q	-3	0	0	-1	-1	-2	0	0	2	**5**	0	1	1	0	-3	-2	-2	-3	-1	-2
H	-3	-1	0	-2	-2	-2	1	1	0	0	**8**	0	-1	-2	-3	-3	-2	-1	2	-2
R	-3	-1	-1	-2	-1	-2	0	-2	0	1	0	**5**	2	-1	-3	-2	-3	-3	-2	-3
K	-3	0	0	1	-1	-2	0	-1	1	1	-1	2	**5**	-1	-3	-2	-3	-3	-2	-3
M	-1	-1	-1	-2	-1	-3	-2	-3	-2	0	-2	-1	-1	**5**	1	2	-2	0	-1	-1
I	-1	-2	-2	-3	-1	-4	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-3	1	**4**	2	1	0	-1	-3
L	-1	-2	-2	-3	-1	-4	-3	-4	-3	-2	-3	-2	-2	2	2	**4**	3	0	-1	-2
V	-1	-2	-2	-2	0	-3	-3	-3	-2	-2	-3	-3	-2	1	3	1	**4**	-1	-1	-3
F	-2	-2	-2	-4	-2	-3	-3	-3	-3	-3	-1	-3	-3	0	0	0	-1	**6**	3	1
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-3	-2	-3	-2	-1	-2	-2	-2	-1	-1	-1	-1	3	**7**	2
W	-2	-3	-3	-4	-3	-2	-4	-4	-3	-3	-2	-3	-3	-1	-3	-2	-3	1	2	**11**

Identyfikacja homologów

Homologia przejawia się często znaczącym podobieństwem w:

- sekwencji nukleotydowej;
- sekwencji aminokwasowej;
- strukturze przestrzennej.

Problem: Identyfikacja w oparciu o którą cechę będzie najwydajniejsza?

Table 1.1 The size of genomes

Species	Genome size (10^6 nucleotides)	Number of genes
Escherichia coli	4.7	4300
Saccharomyces cerevisiae	12	6700
Drosophila melanogaster	169	13,900
Danio rerio	1500	26,000
Homo sapiens	3200	21,000
Zea mays	3200	63,000
Oryza sativa	488	57,000

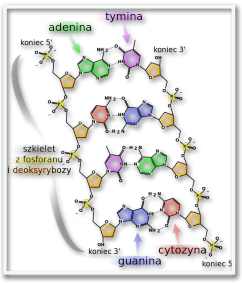
Source: The Ensembl Genome Browser (www.ensembl.org) April 2012.

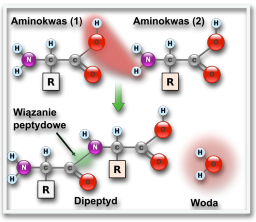
Table 1.1 Practical Bioinformatics (© Garland Science 2013)

Przyrównywanie sekwencji…

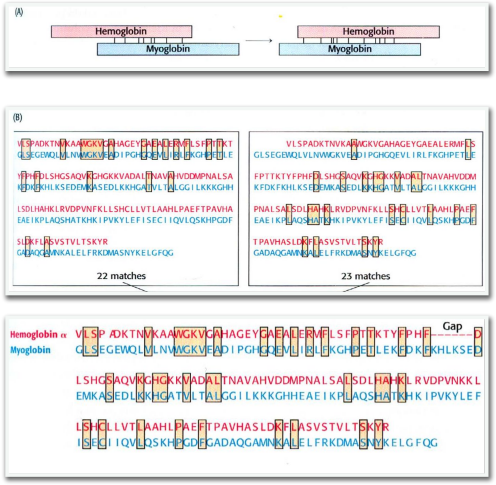
Klasyfikacja przyrównań (*ang. sequence alignment*):

- nukleotydowej:
  cztery elementy porównawcze w tripletach.
- sekwencji aminokwasowej:
  20 jednostek porównawczych.
- strukturze przestrzennej:
  struktura I, II, III, IV rzędowa definiująca przestrzenne ułożenie atomów.





Przyrównanie doskonałe



1:1
Przesunięcie sekwencji względem siebie i obliczenie punktacji przyrównania (*ang. score*).

1:1 + *przerwa (ang. gap)*
Celem lepszego dopasowania wprowadza się w sekwencję przerwy celem kompensacji insercji lub delecji nukleotydów.

Zmiany ewolucyjne

Mutacje (zmiana tożsamości, usunięcie lub dodanie aminokwasu/domeny) na poziomie genetycznym zachodzą tylko w określonych warunkach i gdy nie wpływają na strukturę lub funkcję kodowanego białka

Problem: jak ocenić podobieństwo sekwencji uwzględniając zmiany ewolucyjne?

Kod DNA

Cechy kodu DNA:

- Trójkowy
- Niezachodzący
- Bezprzecinkowy
- Zdegenerowany
  różne kodony umożliwiają kodowanie tego samego aminokwasu, tzn. prawie wszystkie aminokwasy mogą być zakodowane na kilka sposobów.
  Część zmian w informacji genetycznej w wyniku mutacji nie znajduje swojego odbicia w sekwencji aminokwasów.
- Jednoznaczny
- Kolinearny
- Uniwersalny

AMINO ACIDS AND THEIR SYMBOLS			CODONS	MEMORY AID
A	Ala	Alanine	GCA GCC GCG GCT	**A**lanine
C	Cys	Cysteine	TGC TGT	**C**ysteine
D	Asp	Aspartic acid	GAC GAT	Aspar**D**ic acid
E	Glu	Glutamic acid	GAA GAG	Glu**E**tamic acid
F	Phe	Phenylalanine	TTC TTT	**F**enylalanine
G	Gly	Glycine	GGA GGC GGG GGT	**G**lycine
H	His	Histidine	CAC CAT	**H**istidine
I	Ile	Isoleucine	ATA ATC ATT	**I**soleucine
K	Lys	Lysine	AAA AAG	**K** is adjacent to **L**ysine in the alphabet
L	Leu	Leucine	TTA TTG CTA CTC CTG CTT	**L**eucine
M	Met	Methionine	ATG	**M**ethionine
N	Asn	Asparagine	AAC AAT	Asparagi**N**e
P	Pro	Proline	CCA CCC CCG CCT	**P**roline
Q	Gln	Glutamine	CAA CAG	**Q**tamine
R	Arg	Arginine	AGA AGG CGA CGC CGG CGT	a**R**ginine
S	Ser	Serine	AGC AGT TCA TCC TCG TCT	**S**erine
T	Thr	Threonine	ACA ACC ACG ACT	**T**hreonine
V	Val	Valine	GTA GTC GTG GTT	**V**aline
W	Trp	Tryptophan	TGG	t**W**iptophan
Y	Tyr	Tyrosine	TAC TAT	t**Y**rosine
X		Any amino acid		

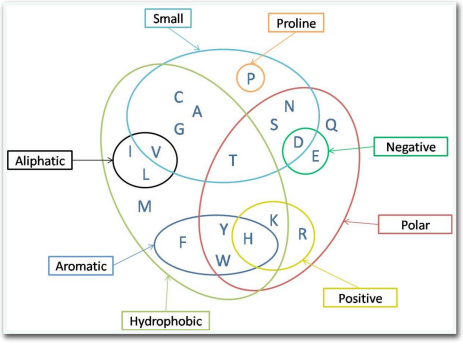
Figure 4.4 Practical Bioinformatics (© Garland Science 2013)

Ewolucja białek

Zmiany ewolucyjne mogą zachodzić w dwóch obszarach sekwencji:

- *kluczowym*, czyli obszarze odpowiedzialnym za konkretną funkcję biologiczną;
- *powłoce*, czyli obszarze odpowiedzialnym za uformowanie struktury białka ale nie biorącym bezpośredniego udziału w katalizie.

Zachodzące mutacje w obszarze kluczowym mają tendencję do zamiany aminokwasów na inne o podobnych właściwościach fizykochemicznych.
Np. zamiana hydrofobowych aminokwasów w rdzeniu białka (Leu, Ile, Val).



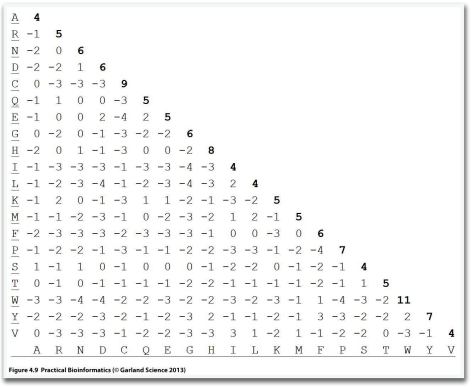
Macierze substytucji

Problem: Jak przyrównać sekwencje zawierające mutacje?

Ocenie jakości przyrównania sekwencji białek zawierających mutacje służą macierze substytucji (*ang. substitution matrices*).

Służą one do oceny podobieństwa pomiędzy aminokwasami i obliczenia punktacji dla konkretnego wariantu przyrównania.

Uwaga: przerwa w sekwencji ma zawsze ujemną wartość punktową!



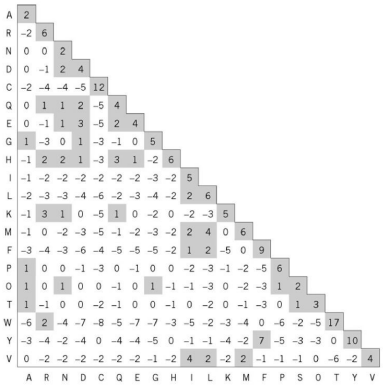
	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	**4**																			
R	-1	**5**																		
N	-2	0	**6**																	
D	-2	-2	1	**6**																
C	0	-3	-3	-3	**9**															
Q	-1	1	0	0	-3	**5**														
E	-1	0	0	2	-4	2	**5**													
G	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	**6**												
H	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	**8**											
I	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	**4**										
L	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	**4**									
K	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	**5**								
M	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	**5**							
F	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	0	-3	0	**6**						
P	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	**7**					
S	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	**4**				
T	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	**5**			
W	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	**11**		
Y	-2	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	**7**	
V	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	3	1	-2	1	-1	-2	-2	0	-3	-1	**4**

Figure 4.9 Practical Bioinformatics (© Garland Science 2013)

Typowe macierze

PAM (*ang. Accepted Point Mutation)*
PAM250 to macierz zawierająca punktację dla drogi ewolucyjnej równej 250 akceptowalnym mutacjom punktowym na 100 reszt aminokwasowych.
Macierze PAM oblicza się przez przyrównanie i porównanie zmian ewolucyjnych w blisko spokrewnionych białkach a następnie ekstrapoluje się te wartości na dalsze ‘odległości’ ewolucyjne.

pam (point accepted mutation)



	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	O	T	Y	V
A	2																			
R	-2	6																		
N	0	0	2																	
D	0	-1	2	4																
C	-2	-4	-4	-5	12															
Q	0	1	1	2	-5	4														
E	0	-1	1	3	-5	2	4													
G	1	-3	0	1	-3	-1	0	5												
H	-1	2	2	1	-3	3	1	-2	6											
I	-1	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-3	-2	5										
L	-2	-3	-3	-4	-6	-2	-3	-4	-2	2	6									
K	-1	3	1	0	-5	1	0	-2	0	-2	-3	5								
M	-1	0	-2	-3	-5	-1	-2	-3	-2	2	4	0	6							
F	-3	-4	-3	-6	-4	-5	-5	-5	-2	1	2	-5	0	9						
P	1	0	0	-1	-3	0	-1	0	0	-2	-3	-1	-2	-5	6					
O	1	0	1	0	0	-1	0	1	-1	-1	-3	0	-2	-3	1	2				
T	1	-1	0	0	-2	-1	0	0	-1	0	-2	0	-1	-3	0	1	3			
W	-6	2	-4	-7	-8	-5	-7	-7	-3	-5	-2	-3	-4	0	-6	-2	-5	17		
Y	-3	-4	-2	-4	0	-4	-4	-5	0	-1	-1	-4	-2	7	-5	-3	-3	0	10	
V	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-1	-2	4	2	-2	2	-1	-1	-1	0	-6	-2	4

PAM jest miarą zmian ewolucyjnych.
W praktyce, 1 PAM jest miarą zmian ewolucyjnych, w trakcie których 1% aminokwasów białkowego produktu analizowanego genu uległ zmianom.

Macierz PAM zostały wprowadzone przez Margaret Dayhoff w1978.
Wartości zawarte w macierzy zostały ustalone w oparciu o obserwację 1572 mutacji występujących drzewach filogenetycznych 71 rodzin blisko spokrewnionych białek. Badane białka zostały wybrane jako w oparciu o ich wysokie podobieństwo ze swoimi przodkami.
Wykorzystane dopasowania białek miały ponad 85% identyczności.

Typowe macierze

BLOSUM (*ang. BLOcks SUbstitutio Matrix*)
Punktację macierzy BLOSUM ustala się w oparciu o przyrównanie i porównanie segmentów sekwencji ewolucyjnie spokrewnionych białek.
Im mniejszy numer identyfikacyjny macierzy BLOSUM tym dłuższa odległość ewolucyjna.

blosum (blocks substitution matrix)

Macierze BLOSUM zostały opracowane w oparciu o analizę lokalnych dopasowani spokrewnionych fragmentów sekwencji.
W wyniku analizy spokrewnionych i zakonserwowanych sekwencji nie zawierających przerw w bazie danych BLOCKS ustalono częstotliwość występujących mutacji. Następnie dokonano obliczenia odpowiednich parametrów dla wszystkich potencjalnych 210 zmian dla wszystkich standardowych 20 aminokwasów.

Macierze BLOSUM zostały wprowadzone przez Steven Henikoff i Jorja Henikoff w 1992 r.

	Ala	Arg	Asn	Asp	Cys	Gln	Glu	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val
Ala	4																			
Arg	−1	5																		
Asn	−2	0	6																	
Asp	−2	−2	1	6																
Cys	0	−3	−3	−3	9															
Gln	−1	1	0	0	−3	5														
Glu	−1	0	0	2	−4	2	5													
Gly	0	−2	0	−1	−3	−2	−2	6												
His	−2	0	1	−1	−3	0	0	−2	8											
Ile	−1	−3	−3	−3	−1	−3	−3	−4	−3	4										
Leu	−1	−2	−3	−4	−1	−2	−3	−4	−3	2	4									
Lys	−1	2	0	−1	−3	1	1	−2	−1	−3	−2	5								
Met	−1	−1	−2	−3	−1	0	−2	−3	−2	1	2	−1	5							
Phe	−2	−3	−3	−3	−2	−3	−3	−3	−1	0	0	−3	0	6						
Pro	−1	−2	−2	−1	−3	−1	−1	−2	−2	−3	−3	−1	−2	−4	7					
Ser	1	−1	1	0	−1	0	0	0	−1	−2	−2	0	−1	−2	−1	4				
Thr	0	−1	0	−1	−1	−1	−1	−2	−2	−1	−1	−1	−1	−2	−1	1	5			
Trp	−3	−3	−4	−4	−2	−2	−3	−2	−2	−3	−2	−3	−1	1	−4	−3	−2	11		
Tyr	−2	−2	−2	−3	−2	−1	−2	−3	2	−1	−1	−2	−1	3	−3	−2	−2	2	7	
Val	0	−3	−3	−3	−1	−2	−2	−3	−3	3	1	−2	1	−1	−2	−2	0	−3	−1	4

pam *vs.* blosum

PAM	BLOSUM
PAM100	BLOSUM90
PAM120	BLOSUM80
PAM160	BLOSUM62
PAM200	BLOSUM50
PAM250	BLOSUM45

wyszukiwanie danych w bazach danych

- przeszukiwanie baz danych
- BLAST i FASTA
- parametry oceny wyników wyszukiwania

przeszukiwanie baz danych

Wyszukiwanie oparte o homologię sekwencji jest metodą ekstrakcji danych ze specjalistycznych baz bioinformatycznych mające na celu odnalezienie i wyznaczanie statystycznie znaczącego podobieństwa pomiędzy sekwencją analizowaną a zgromadzonymi danymi.

W przeciwieństwie do algorytmów dynamicznych celem jest identyfikacja podobieństwo pomiędzy więcej niż dwoma sekwencjami.

fasta & blast

FASTA oraz BLAST pośrednie rozwiązanie problemu przeszukiwania dużych baz danych.
Obydwa pakiety oprogramowania nie gwarantują równie dokładnego jak w przypadku algorytmów dynamicznych dopasowania sekwencji ale pozwalają w zadowalającym czasie odnaleźć sekwencje homologiczne.

Zasadą działania jest:

- Podział sekwencji analizowanej na mniejsze fragmenty, słowa (ang.: words).
- Wyszukiwanie zgodności możliwie największej liczby słów pochodzących z analizowanej sekwencji z sekwencjami w bazie danych.
- Rozbudowę dopasowania poprzez rozszerzenie wstępnych przyrównań.

fasta

FASTA (ang.: FAST-All)
Umożliwia wyszukiwanie w bazach danych w parach:

- Białko:białko
- DNA:DNA
- Tłumaczona sekwencja białkowa:DNA

FASTA wykorzystuje zadaną sekwencję nukleotydową lub białkową do przeszukania bazy danych w celu znalezienia lokalnych dopasowań.

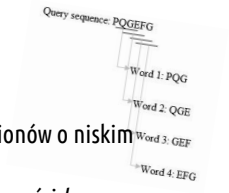
- Identyfikacja regionów o wysokim dopasowaniu.
  Kluczowym parametrem jest *kmer*.
- Ponowne skanowanie i dopasowywanie.
- Wstępne dopasowanie (*cutoff*).
- Finalne dopasowanie z wykorzystaniem algorytmów dynamicznych.

```
;LCBO - Prolactin precursor - Bovine
; a sample sequence in FASTA format
MDSKGSSQKGSRLLLLLVVSNLLLCQGVVSTPVCPNGPGNCQVSLRDLFDRAVMVSHYIHDLSS
EMFNEFDKRYAQGKGFITMALNSCHTSSLPTPEDKEQAQQTHHEVLMSLILGLLRSWNDPLYHL
VTEVRGMKGAPDAILSRAIEIEEENKRLLEGMEMIFGQVIPGAKETEPYPVWSGLPSLQTKDED
ARYSAFYNLLHCLRRDSSKIDTYLKLLNCRIIYNNNC*

>MCHU - Calmodulin - Human, rabbit, bovine, rat, and chicken
ADQLTEEQIAEFKEAFSLFDKDGDGTITTKELGTVMRSLGQNPTEAELQDMINEVDADGNGTID
FPEFLTMMARKMKDTDSEEEIREAFRVFDKDGNGYISAAELRHVMTNLGEKLTDEEVDEMIREA
DIDGDGQVNYEEFVQMMTAK*

>gi|5524211|gb|AAD44166.1| cytochrome b [Elephas maximus maximus]
LCLYTHIGRNIYYGSYLYSETWNTGIMLLLITMATAFMGYVLPWGQMSFWGATVITNLFSAIPYIGTNLV
EWIWGGFSVDKATLNRFFAFHFILPFTMVALAGVHLTFLHETGSNNPLGLTSDSDKIPFHPYYTIKDFLG
LLILILLLLLLALLSPDMLGDPDNHMPADPLNTPLHIKPEWYFLFAYAILRSVPNKLGGVLALFLSIVIL
GLMPFLHTSKHRSMMLRPLSQALFWTLTMDLLTLTWIGSQPVEYPYTIIGQMASILYFSIILAFLPIAGX
IENY
```

blast

BLAST (ang.: basic local alignmet search tool) pozwala na wyszukiwanie w parach:

- DNA:DNA (blastn)
- białko:białko (blastp)
- DNA tłumaczenie:białko (blastx)
- DNA tłumaczenie: DNA tłumaczenie (tblastx)
- białko: DNA tłumaczenie (tblastn)
- megablast
- PSI-BLAST



Algorytm BLAST:

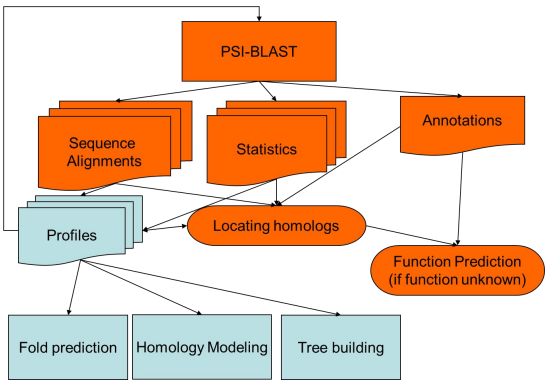
- Analiza sekwencji w celu usunięcia regionów o niskim skomplikowaniu
- Wygenerowanie listy słów o zadanej długości *k*
- Wygenerowanie listy *high -scoring word(s)*
  Głowna różnica w stosunku do algorytmu FASTA.
- Sortowanie i analiza listy słów
- Identyfikacja *high-scoring pairs*
- Wygenerowani i analiza HSP
- Łączenie fragmentów HSP i finalne doapsowanie

psi-blast

PSI-BLAST (ang.: position specific iterative BLAST)

W wyniku działania PSI-BLAST powstaje:

- ‚mini baza danych' zawierająca listę spokrewnionych sekwencji
- Zestaw dopasowani sekwencji
- Profile sekwencji
- Informacje statystyczne



parametry oceny wyników wyszukiwania

Parametr *p* - prawdopodobieństwo testowe prawdopodobieństwo, że zależność jaką zaobserwowano w losowej próbie z populacji mogła wystąpić przypadkowo, wskutek losowej zmienności prób, choć w populacji wcale nie występuje.
Jest to narzędzie służące jedynie do podstawowej kontroli błędów, i świadczy o wartości dowodowej danych jedynie pośrednio.

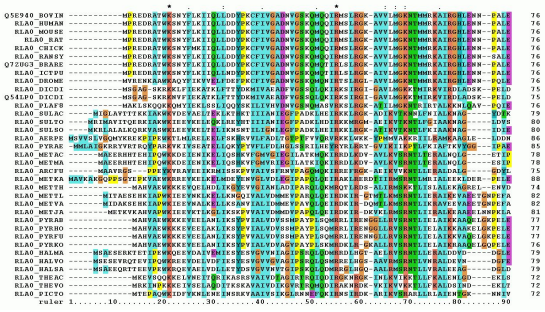
Według wielu przeglądów i komentarzy błędne interpretacje wartości *p* są w naukach powszechne

Wartość *E*
odpowiada oczekiwanej liczbie sekwencji z bazy danych, których ocena dopasowania z sekwencją w zapytaniu (kwerendą) jest większa od obserwowanej oceny określonego dopasowania lub równa tej ocenie.

dopasowanie wielosekwencyjne

Dopasowanie większej liczby sekwencji (ang.: multiple sequence alignement) wykonywane jest zazwyczaj z użyciem metod progresywnego dopasowania wielosekwencynego opartego o algorytmy dynamiczne wzbogacone o niezbędne reguły rekurencyjne.

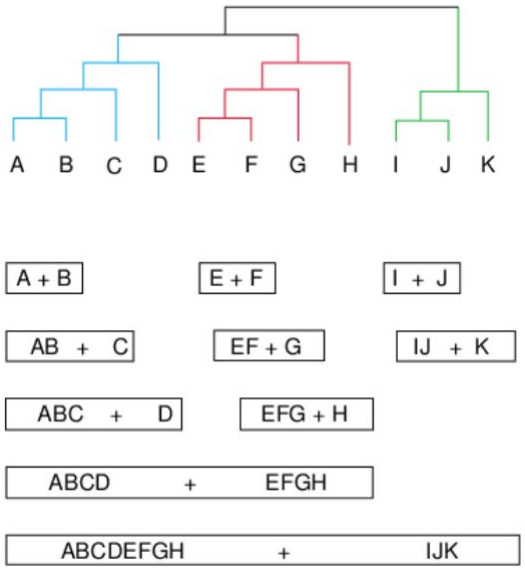
Procedura dopasowania rozpoczyna się od wygenerowania tzw. drzewa przewodniego (ang. guide tree).



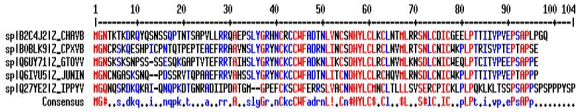
drzewo przewodnie

Dla zbioru wszystkich sekwencji poddawanych dopasowaniu generowane są przyrównania lokalne.

Algorytm działa na zasadzie obliczania wyników podobieństwa jako liczby dopasowań k-tup między dwiema sekwencjami, biorąc pod uwagę ustaloną karę za przerwy. Im bardziej podobne sekwencje, tym wyższy wynik, im bardziej rozbieżne, tym niższe wyniki. Gdy sekwencje zostaną ocenione, generowany jest dendrogram w celu przedstawienia kolejności dopasowania wielu sekwencji.
Wyższe uporządkowane zestawy sekwencji są wyrównane jako pierwsze, a następnie pozostałe w kolejności malejącej.



msa można wykonać na więcej niż jeden sposób



Do dopasowania wielu sekwencji można wykorzystać wiele programów:

- CLUSTAL Omega
- MAFFT
- MuSCLE
- T-Coffe

Uzyskane wyniki co do zasady będą porównywalne ale każdy z programów ze względu na specyficzny algorytm może wprowadzać różnice w ostatecznym przyrównaniu.
Również prezentacja wyników będzie dla każdego programu inna.

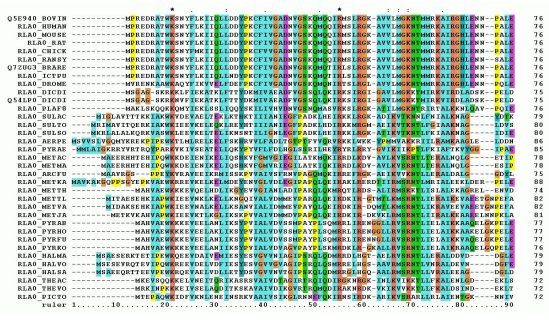
jak wykorzystać wyniki msa

- Można wnioskować o homologii sekwencji.
  Najlepiej zachowane | dopasowane fragmenty sekwencji będą zazwyczaj świadczyć o wysokim podobieństwie funkcji biologicznych.
- Zmiany | różnice pomiędzy sekwencjami świadczą o zdarzeniach ewolucyjnych.

- W przypadku nieznanych sekwencji możemy wnioskować o ich funkcjach biologicznych.

- W inżynierii genetycznej MSA pozwala zaprojektować statery zdegenerowane.
- Pozwala generować drzewa filogenetyczne pozwalające wnioskować o przebiegu zmian ewolucyjnych, pokrewieństwie sekwencji i w efekcie organizmów.

ocena wyniku msa



Dla dopasowania dwóch sekwencji możliwe jest obliczenie parametru będącego oceną jakości przyrównania.

W przypadku dopasowania wielu sekwencji jest to nie możliwe!
Nie ma dopasowania idealnego | poprawnego.
Jest tylko dopasowanie **optymalne**.

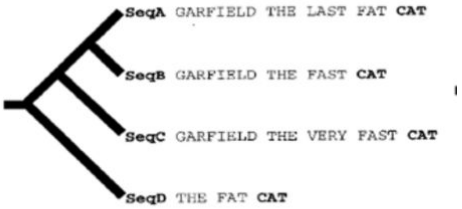
Ocena jakości dopasowania wielu sekwencji jest w gestii badacza.

Czy kolejność wprowadzenia sekwencji w dopasowaniu będzie mieć znaczenia?

czy kolejność wprowadzenia sekwencji w dopasowaniu będzie mieć znaczenia?

Im więcej sekwencji tym większy ‚ciężar' poprawnie dopasowanych fragmentów sekwencji.

Bez interwencji badacza automatyczna korekta dopasowanie jest niezwykle trudna.




```
SeqA GARFIELD THE LAST FA-T CAT
SeqB GARFIELD THE FAST CA-T ---
SeqC GARFIELD THE VERY FAST CAT
SeqD -------  THE ---- FA-T CAT
```

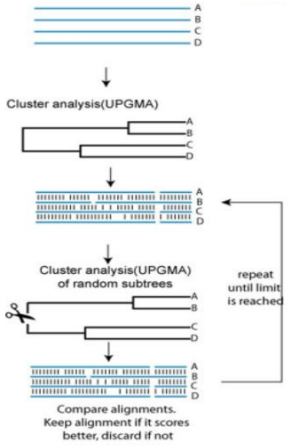
historia msa

CLUSTALW, protoplasta CLUSTAL Omega powstał w 1994 roku i jest de facto standardem dla MSA.

Inne programy dołączyły później i oferują dodatkowe, wartościowe cechy dla swoich dopasowani.

- T-Coffee (2000)
- MAFFT (2002, multiple alignment using fast Fourier transform)
- MUSCLE (2004, multiple sequence comparison by log-expectation)

muscle



- Dopasowanie sekwencji w parach;
- Poprawa jakości dopasowania poprzez dodatkowe cykle optymalizujące dopasowanie;
- Drzewo przewodnie jest dzielone na dwie części w sposób losowy;
- Kolejna runda optymalizacji wewnątrz lokalnych gałęzi drzew;
- Dopasowanie gałęzi;
- Ocena:
  - Jeżeli ocena dopasowania dla gałęzi jest lepsze niż wstępna ocena drzewo jest porzucane i dopasowanie jest generowane od nowa;
  - Jeżeli ocena jest gorsza, dopasowanie jest odrzucane i następuje optymalizacji starego drzewa.

jak postępować…

Input data	Recommendation
A small number of unusually long sequences (>20,000 residues)	Use CLUSTALW. Other program may run out of memory, causing an abort.
2-100 sequences of typical protein length (maximum around 10,000 residues)	Use T-Coffee, MAFFT or MuSCLE
100-500 sequences that are globally alignable	Use MuSCLE or MAFFT
>500 sequences	Use MuSCLE or MAFFT with a faster option

- Im więcej sekwencji tym lepiej…
- Im mniej podobne sekwencje tym lepiej…
- Im bardziej zgodna pod względem długości pula sekwencji tym bardziej wiarygodne dopasowanie…

filogenetyka

Phylogenies, or evolutionary trees, are the basic structures necessary to think clearly about differences between species [...].

Joseph Felsenstein, Inferring Phylogenies (2004)

filogenetyka

Dział biologii zajmujący się badaniem drogi rozwojowej (filogenezą) organizmów.
Przedmiotem zainteresowania filogenetyki są organizmy żyjące współcześnie oraz kopalne, ich pochodzenie i relacje pokrewieństwa.

W swoich badaniach korzysta z osiągnięć paleontologii, genetyki i innych nauk przyrodniczych.

Aby wyjaśnić jak powstają drzewa filogenetyczne można spojrzeć na ich genezę z dwóch perspektyw:

- Teoretyczne podejście;
- Podejście eksperymentalne.

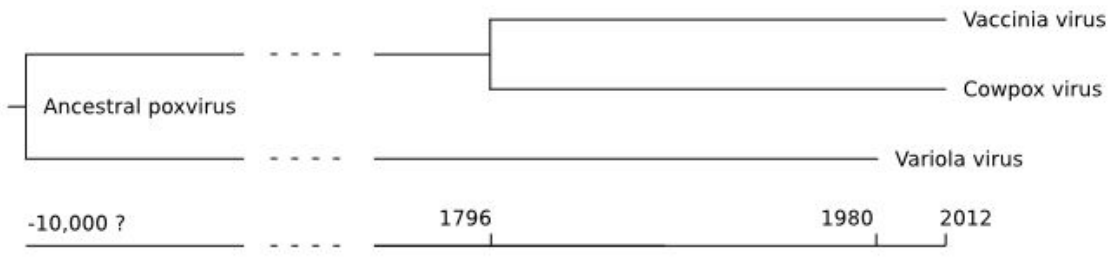
Jak przykład wykorzystania teorii drzew filogenetycznych spojrzymy na historię ewolucji wirusa ospy prawdziwej.

drzewo filogenetyczne pozwala prześledzić zdarzenia w historii ewolucji gatunków

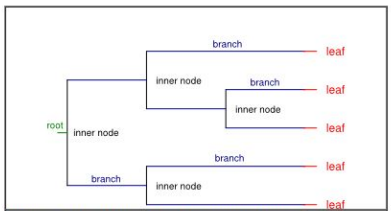
Prawdopodobna historia ospy prawdziwej:

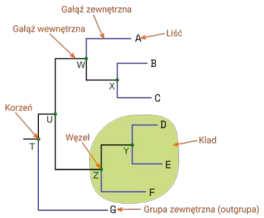
- Na początku był tylko jeden rodzaj wirusa;
- Około 10 000 lat temu nastąpił rozdział linii na dwa oddzielne szczepy
  - krowinkę (łac. variola vaccinia – wirusowa choroba zakaźna występująca u bydła domowego i świń)
  - ospę prawdziwą (łac. variola vera - dawne nazwy: ospa naturalna, czarna ospa (łac. variola nigra) – wirusowa choroba zakaźna o ostrym przebiegu wywoływana przez jedną z dwóch odmian wirusa ospy prawdziwej (variola minor lub variola maior))
- W 1796 roku Edward Jenner używa wirusa krowinki jako szczepionki u ludzi
- W 1980 roku uznaje się iż wirus variola został w wyniku szczepień całkowicie wyeliminowany

graficzna reprezentacja zmian ewolucyjnych



drzewo filogenetyczne

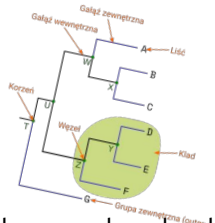




- Root| korzeń drzewa filogenetycznego
- Branch | konar lub gałąź drzewa filogenetycznego
- Leaf | liść

- Inne elementy:
  - Gałąź zewnętrzna
  - Gałąź wewnętrzna
  - Klad
  - Grupa zewnętrzna

drzewo filogenetyczne | topologia

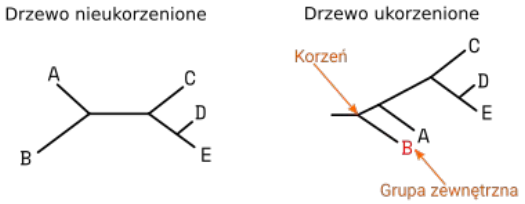


- Gałęzie pokazują związki pomiędzy nimi.
  Ich długość może (w zależności od rodzaju drzewa) odpowiadać zmianom w sekwencjach nagromadzonych podczas ewolucji.
  Można wyróżnić gałęzie wewnętrzne prowadzące do węzłów i gałęzie zewnętrzne zakończone liśćmi.
- Węzły to miejsca łączenia się gałęzi - reprezentują jednostki taksonomiczne (gatunki, osobniki, odmiany itd.).
- Węzły wewnętrzne (nie będące liśćmi) reprezentują hipotetycznego wspólnego przodka kladu.
- Liście są końcowymi (terminalnymi) węzłami, odpowiadają badanym sekwencjom/taksonom.

- Drzewa nieukorzenione przedstawiają wzajemne podobieństwa ale nie pozwalają określić w jakiej kolejności poszczególne taksony się od siebie oddzielały.
- Drzewa ukorzenione posiadają węzeł, który odpowiada ostatniemu wspólnemu przodkowi badanych taksonów.

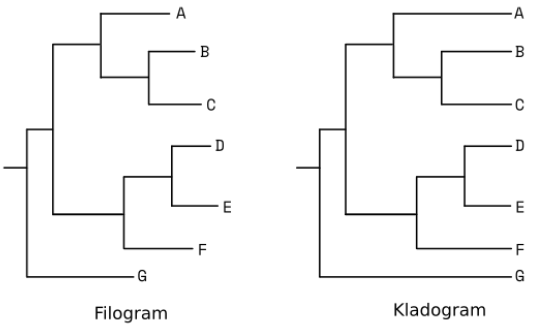
drzewo filogenetyczne | topologia

W drzewach ukorzenionych można wyznaczyć grupę zewnętrzną, zwaną także outgrupą (ang. outgroup). Jest to takson (lub grupa taksonów), który jest dalej spokrewniony z pozostałymi badanymi, niż one między sobą.
Innymi słowy, oddzielił się on najwcześniej podczas ewolucji.

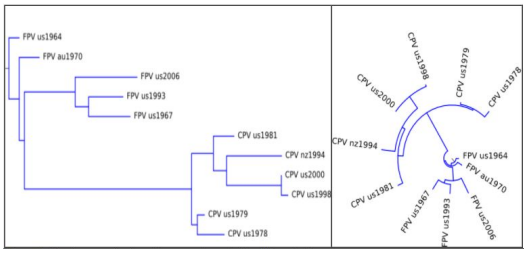


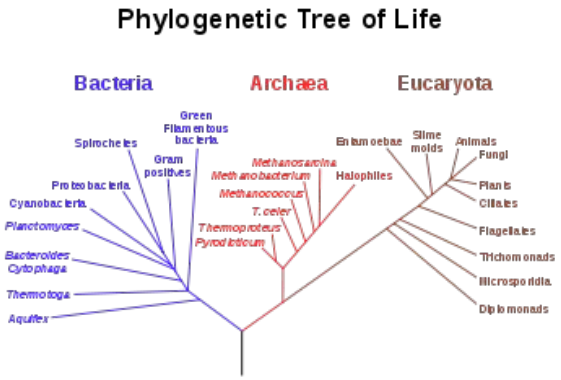
drzewo filogenetyczne | topologia

- Gdy długość gałęzi drzewa odzwierciedla odległość ewolucyjną badanych sekwencji, wtedy drzewo nazywamy **filogramem**.
- **Kladogram** natomiast pokazuje jedynie pokrewieństwa między badanymi taksonami.



drzewa filogenetyczne | reprezentacja





wykorzystanie drzew filogenetycznych

Aby powstało drzewo filogenetyczne konieczna jest analiza wiele cech gatunków lub innych grup, np.:

- morfologię zewnętrzną (kształt/wygląd),
- anatomię wewnętrzną,
- zachowania,
- szlaki biochemiczne,
- sekwencje DNA
- białek

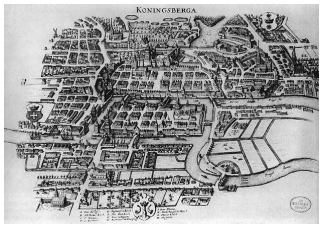
- charakterystykę skamieniałości.

Drzewa filogenetyczne mają charakter hipotezy, a nie ostatecznej odpowiedzi.

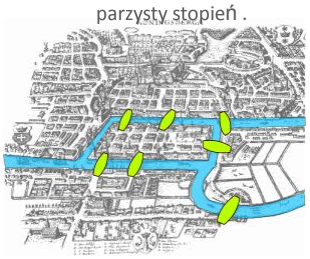
Drzewa filogenetyczne są korygowane i aktualizowane, gdy pojawiają się nowe informacje dotyczące pokrewieństwa gatunków.

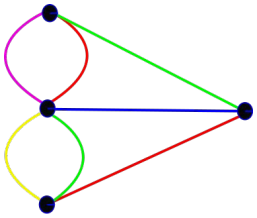
Analiza grafów

- Analiza sieci biologicznych | teoria grafów i mediów społecznościowych.



- Zagadnienie mostów królewieckich to problem matematyczny, który rozwiązał w XVIII wieku Leonhard Euler.
  Przez Królewiec przepływała rzeka Pregoła, w której rozwidleniach znajdowały się dwie wyspy. Czy można było przejść po każdym z 7 mostów (na rzece Pregoła) dokładnie raz?
  Okazało się, że nie da się tego zrobić.
  Spójny graf jest grafem Eulera wtedy i tylko wtedy, gdy każdy wierzchołek ma parzysty stopień .

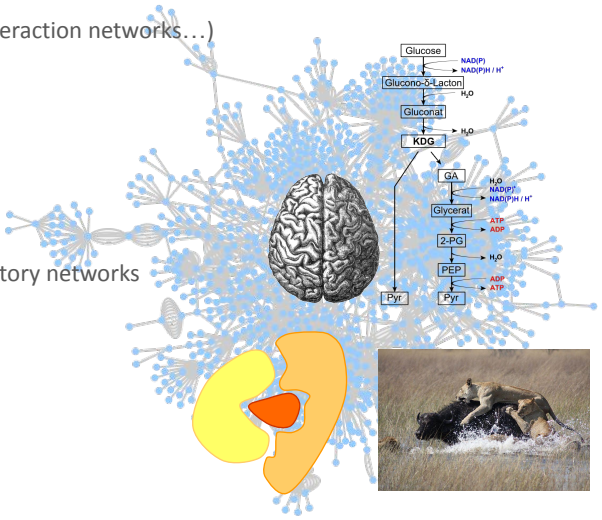




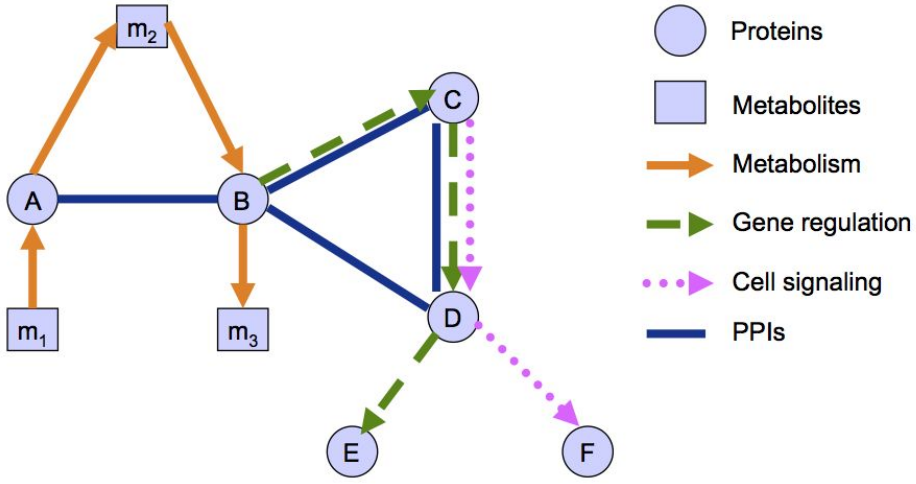
Analiza grafów w biologii

Złożone zagadnienia biologiczne mogą być przedstawione za pomocą grafów:

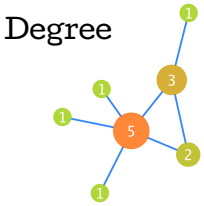
- Ekologia |Ecological networks (food webs, species interaction networks…)
- Neurologi |Neurological networks
- Metabolomika |Metabolic networks
- Przekazywanie sygnałów | Signalling networks
- Genetyka |Genetic interaction networks, gene regulatory networks
- Białka | Protein-protein interaction networks
- …

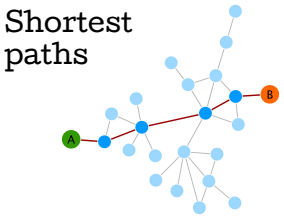


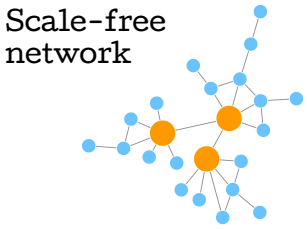
Teoria grafów | podsumowanie

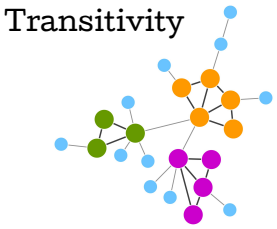


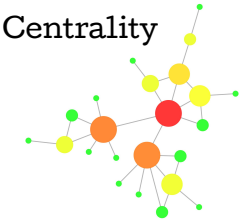
Teoria grafów definicje



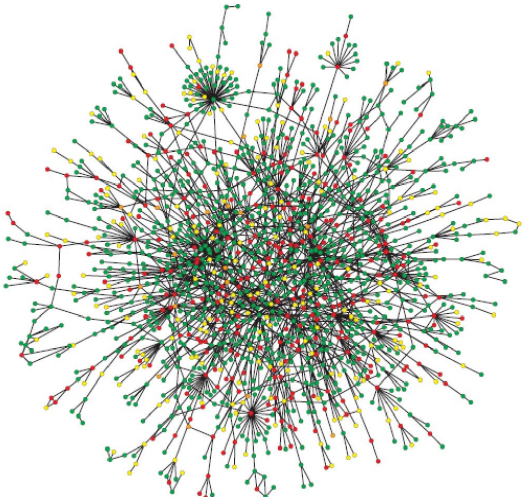








Przykład

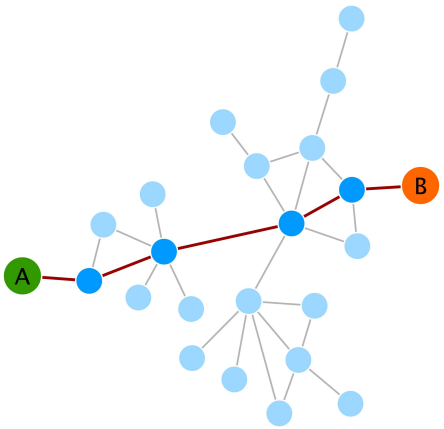


>80% białek skoncentrowane w ‘centrum’ sieci

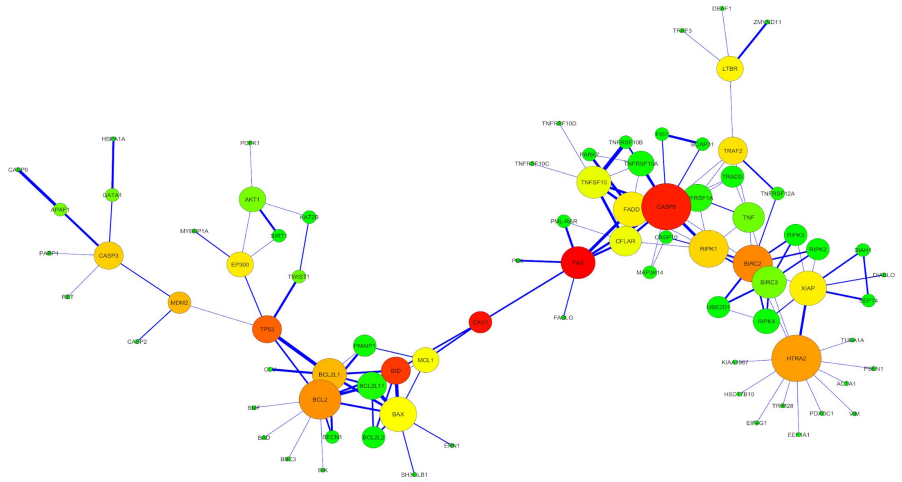
Średnia odległość pomiędzy węzłami: 6 (duży świat, bliskie odziaływania)

- Węzły – białka
- Krawędzie – interakcje

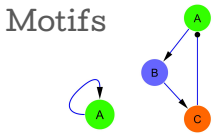
PPI: efekt krótkiej ścieżki oddziaływań

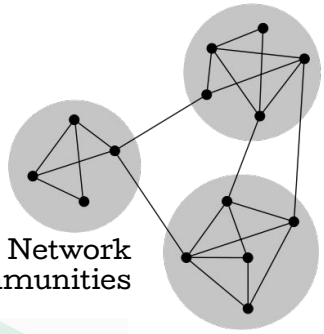


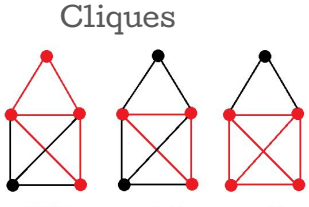
PPI: efekt centralizacji

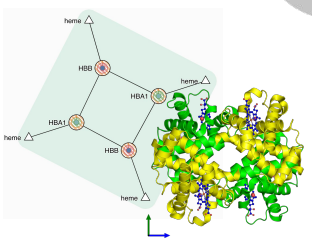


PPI: grupowanie









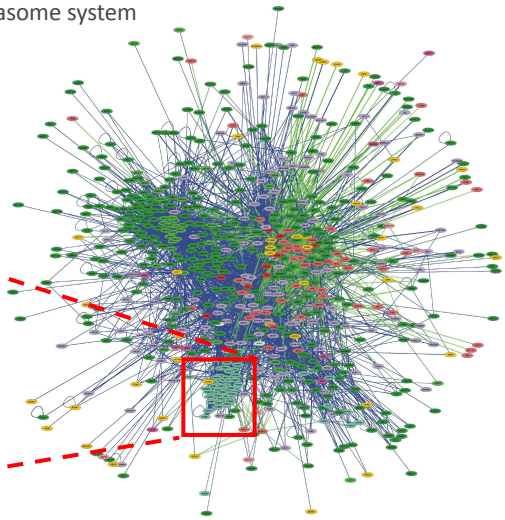
Protein complexes

https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17125894
http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/2dn1
https://www.ebi.ac.uk/complexportal/complex/CPX-2158

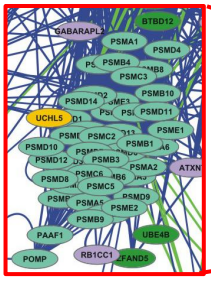
PPI: grupowanie

- Functions are likely to be carried out in a highly modular manner.
- High clustering => High modularity

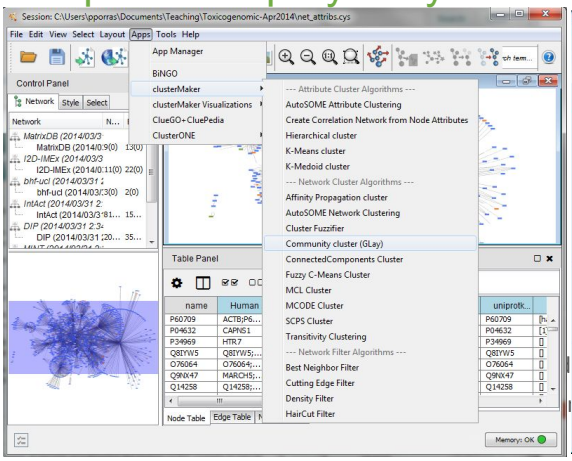
Ubiquitin-proteasome system network

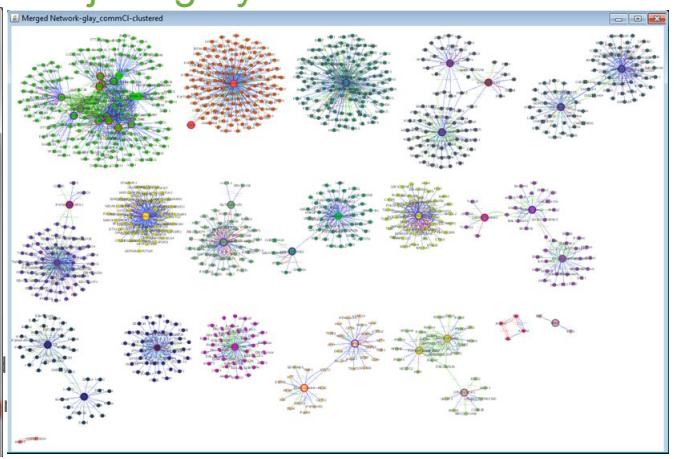


Proteasome cluster



Grupowanie: przykłady wizualizacji i algorytmów





- ✔ Weighting: gives a higher score to those nodes whose neighbours are more interconnected.
- ✔ Molecular complex prediction: starting with the highest-weighted node (seed), recursively move out, adding nodes to the complex that are above a given threshold.
- ✔ Post-processing, which applies filters to improve the cluster quality (haircut and fluff).
- ✔ Check http://www.youtube.com/watch?v=7wA4ZEoFGl8 and http://baderlab.org/Software/MCODE/UsersManual.

filogenetyka

Phylogenies, or evolutionary trees, are the basic structures necessary to think clearly about differences between species [...].

Joseph Felsenstein, Inferring Phylogenies (2004)

filogenetyka

Dział biologii zajmujący się badaniem drogi rozwojowej (filogenezą) organizmów.
Przedmiotem zainteresowania filogenetyki są organizmy żyjące współcześnie oraz kopalne, ich pochodzenie i relacje pokrewieństwa.

W swoich badaniach korzysta z osiągnięć paleontologii, genetyki i innych nauk przyrodniczych.

Aby wyjaśnić jak powstają drzewa filogenetyczne można spojrzeć na ich genezę z dwóch perspektyw:

- Teoretyczne podejście;
- Podejście eksperymentalne.

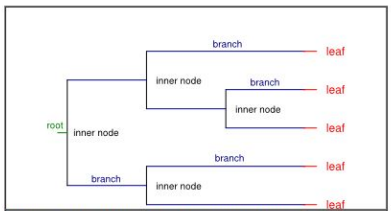
Jak przykład wykorzystania teorii drzew filogenetycznych spojrzymy na historię ewolucji wirusa ospy prawdziwej.

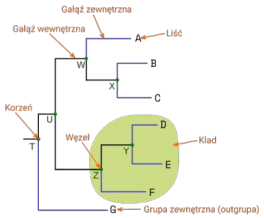
drzewo filogenetyczne pozwala prześledzić zdarzenia w historii ewolucji gatunków

Prawdopodobna historia ospy prawdziwej:

- Na początku był tylko jeden rodzaj wirusa;
- Około 10 000 lat temu nastąpił rozdział linii na dwa oddzielne szczepy
  - krowinkę (łac. variola vaccinia – wirusowa choroba zakaźna występująca u bydła domowego i świń)
  - ospę prawdziwą (łac. variola vera - dawne nazwy: ospa naturalna, czarna ospa (łac. variola nigra) – wirusowa choroba zakaźna o ostrym przebiegu wywoływana przez jedną z dwóch odmian wirusa ospy prawdziwej (variola minor lub variola maior))
- W 1796 roku Edward Jenner używa wirusa krowinki jako szczepionki u ludzi
- W 1980 roku uznaje się iż wirus variola został w wyniku szczepień całkowicie wyeliminowany

drzewo filogenetyczne

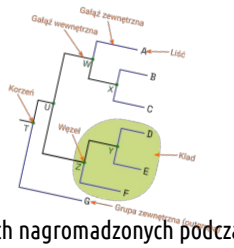




- Root| korzeń drzewa filogenetycznego
- Branch | konar lub gałąź drzewa filogenetycznego
- Leaf | liść

- Inne elementy:
  - Gałąź zewnętrzna
  - Gałąź wewnętrzna
  - Klad
  - Grupa zewnętrzna

drzewo filogenetyczne | topologia



- Gałęzie pokazują związki pomiędzy nimi.
  Ich długość może (w zależności od rodzaju drzewa) odpowiadać zmianom w sekwencjach nagromadzonych podczas ewolucji.
  Można wyróżnić gałęzie wewnętrzne prowadzące do węzłów i gałęzie zewnętrzne zakończone liśćmi.
- Węzły to miejsca łączenia się gałęzi - reprezentują jednostki taksonomiczne (gatunki, osobniki, odmiany itd.).
- Węzły wewnętrzne (nie będące liśćmi) reprezentują hipotetycznego wspólnego przodka kladu.
- Liście są końcowymi (terminalnymi) węzłami, odpowiadają badanym sekwencjom/taksonom.

- Drzewa nieukorzenione przedstawiają wzajemne podobieństwa ale nie pozwalają określić w jakiej kolejności poszczególne taksony się od siebie oddzielały.
- Drzewa ukorzenione posiadają węzeł, który odpowiada ostatniemu wspólnemu przodkowi badanych taksonów.

wykorzystanie drzew filogenetycznych

Aby powstało drzewo filogenetyczne konieczna jest analiza wiele cech gatunków lub innych grup, np.:

- morfologię zewnętrzną (kształt/wygląd),
- anatomię wewnętrzną,
- zachowania,
- szlaki biochemiczne,
- sekwencje DNA
- białek

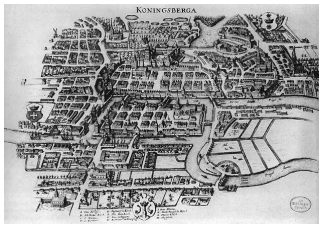
- charakterystykę skamieniałości.

Drzewa filogenetyczne mają charakter hipotezy, a nie ostatecznej odpowiedzi.

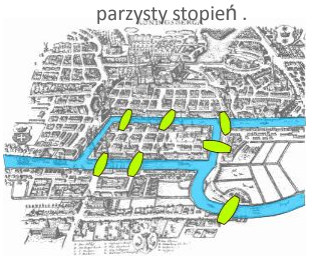
Drzewa filogenetyczne są korygowane i aktualizowane, gdy pojawiają się nowe informacje dotyczące pokrewieństwa gatunków.

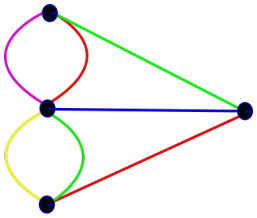
Analiza grafów

- Analiza sieci biologicznych | teoria grafów i mediów społecznościowych.

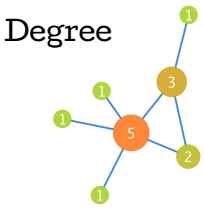


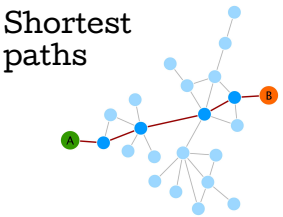
- Zagadnienie mostów królewieckich to problem matematyczny, który rozwiązał w XVIII wieku Leonhard Euler.
  Przez Królewiec przepływała rzeka Pregoła, w której rozwidleniach znajdowały się dwie wyspy. Czy można było przejść po każdym z 7 mostów (na rzece Pregoła) dokładnie raz?
  Okazało się, że nie da się tego zrobić.
  Spójny graf jest grafem Eulera wtedy i tylko wtedy, gdy każdy wierzchołek ma parzysty stopień .

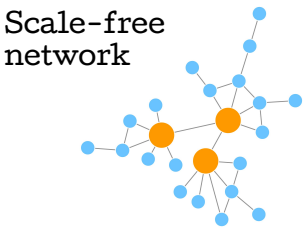


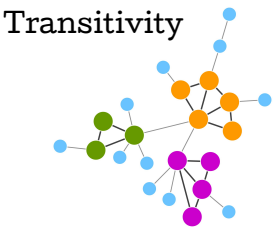


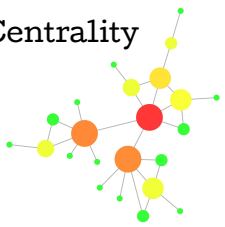
Teoria grafów definicje



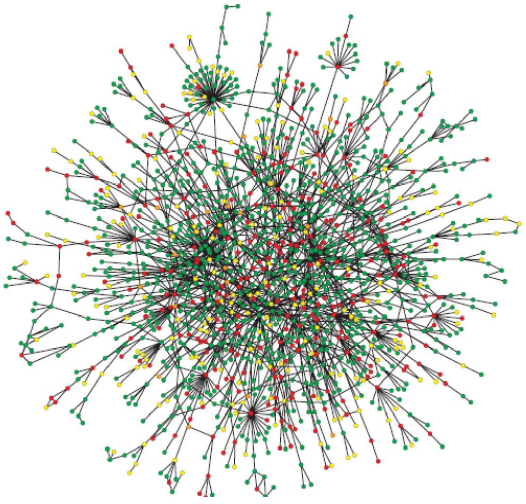








Przykład

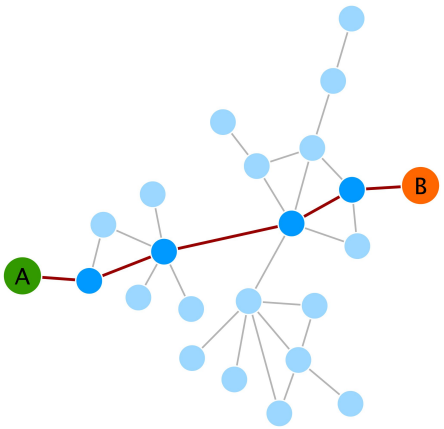


>80% białek skoncentrowane w ‘centrum’ sieci

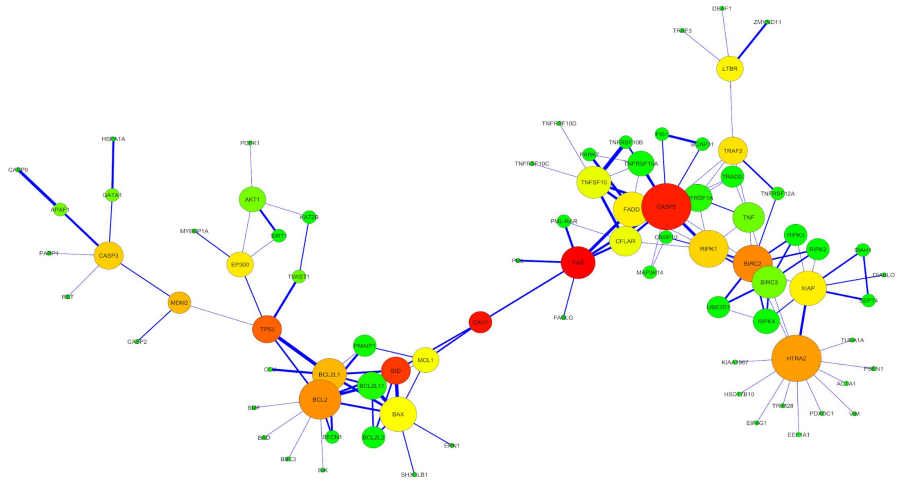
Średnia odległość pomiędzy węzłami: 6 (duży świat, bliskie odziaływania)

- Węzły – białka
- Krawędzie – interakcje

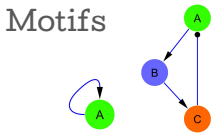
PPI: efekt krótkiej ścieżki oddziaływań

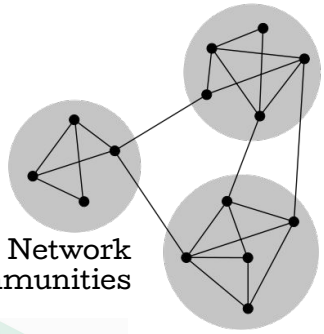


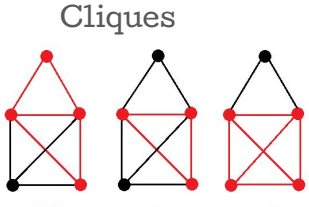
PPI: efekt centralizacji

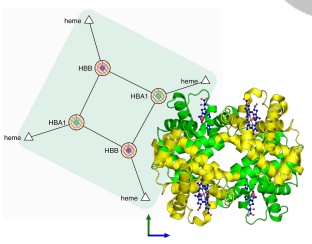


PPI: grupowanie









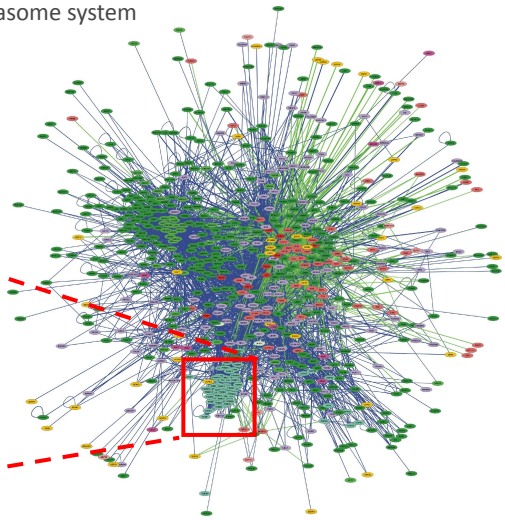
Protein complexes

https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17125894
http://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/2dn1
https://www.ebi.ac.uk/complexportal/complex/CPX-2158

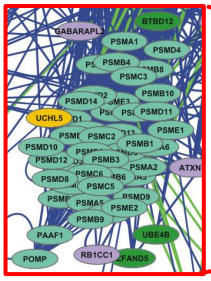
PPI: grupowanie

- Functions are likely to be carried out in a highly modular manner.
- High clustering => High modularity

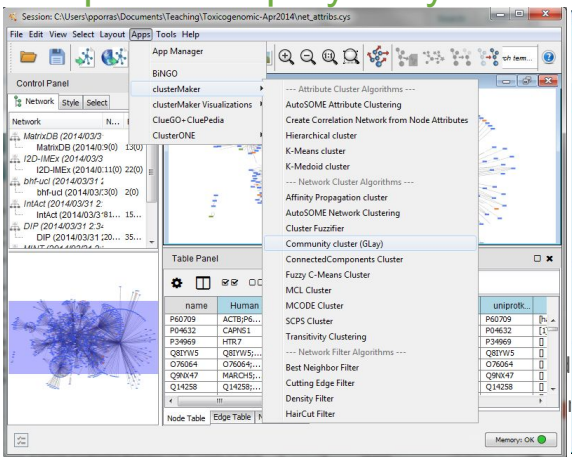
Ubiquitin-proteasome system network

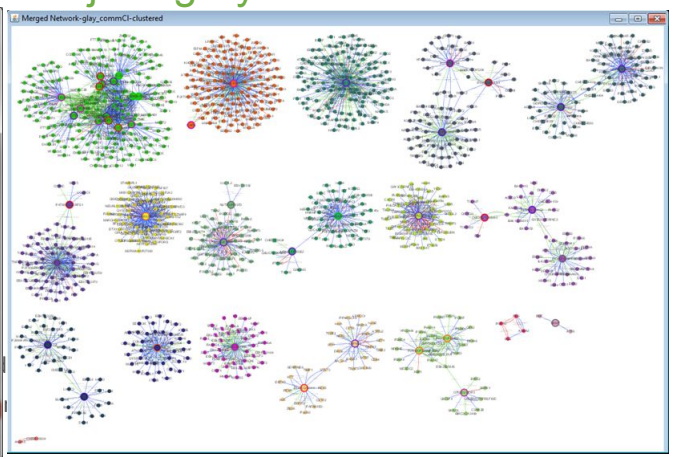


Proteasome cluster



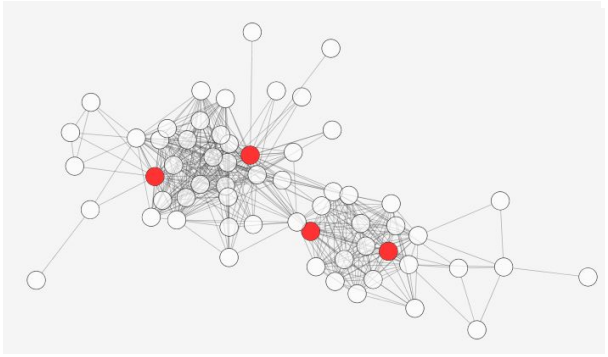
Grupowanie: przykłady wizualizacji i algorytmów



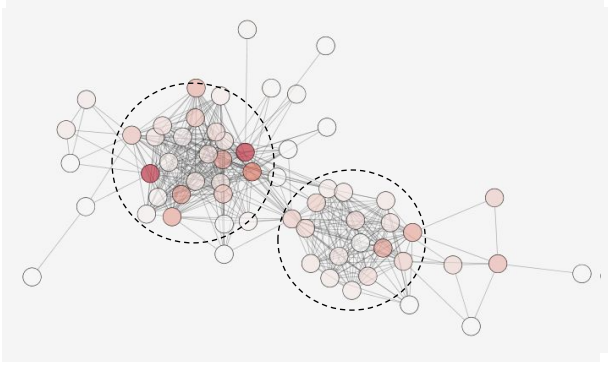


- ✔ Weighting: gives a higher score to those nodes whose neighbours are more interconnected.
- ✔ Molecular complex prediction: starting with the highest-weighted node (seed), recursively move out, adding nodes to the complex that are above a given threshold.
- ✔ Post-processing, which applies filters to improve the cluster quality (haircut and fluff).
- ✔ Check http://www.youtube.com/watch?v=7wA4ZEoFGl8 and http://baderlab.org/Software/MCODE/UsersManual.

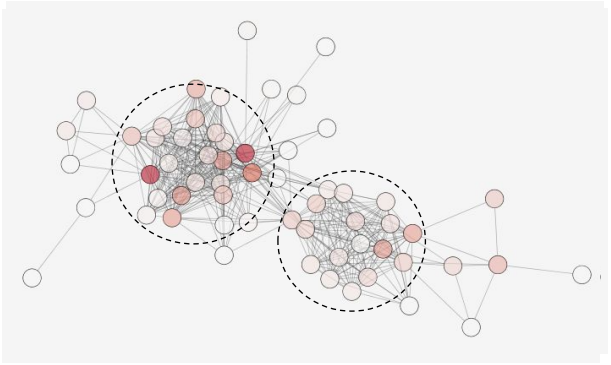
PPI Network analysis: Network propagation + module detection



PPI Network analysis: Network propagation + module detection

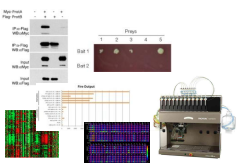


PPI Network analysis: Network propagation + module detection



- Network propagation algorithms:
  - PageRank (Google)
  - Heat diffusion
- Implementation of propagation / diffusion through Cytoscape:
  - Carlin et al. PLoS Comput Biol 2017 (PMID:29023449)

PPI: budowanie sieci



experimental data

IntAct

MINT

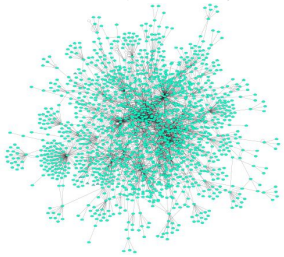
STRING

UniHI

APID

primary databases

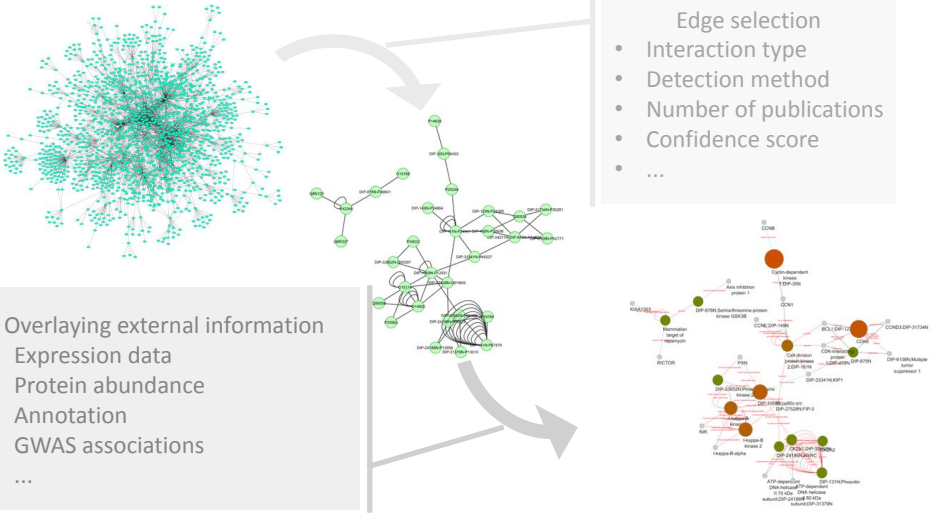
meta-databases and predictive databases



Challenges:

- Identifiers
- Redundancies
- Selection of the data
  - ✔ Type
  - ✔ Quality
- Mapping external information

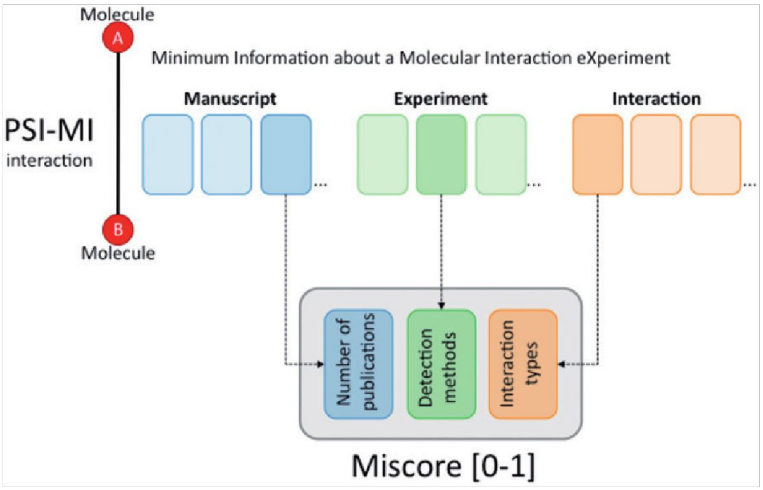
PPI: budowanie sieci



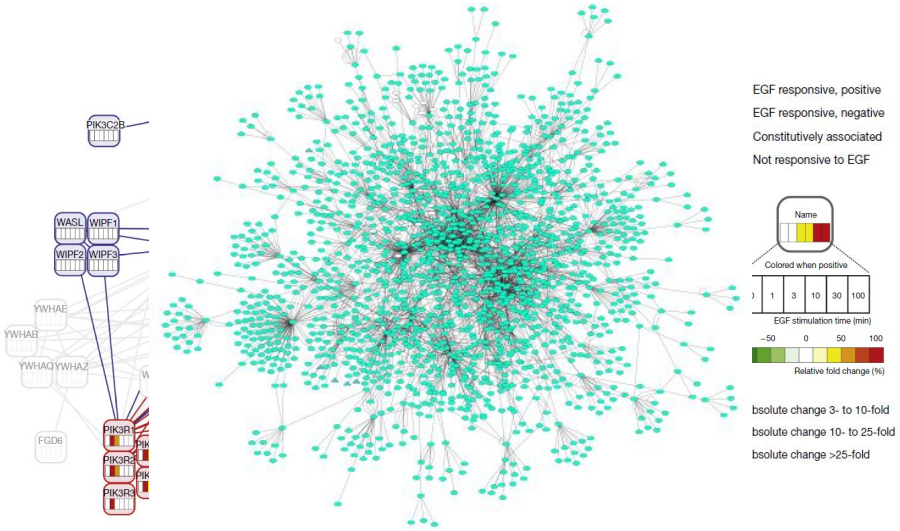
Edge selection
- Interaction type
- Detection method
- Number of publications
- Confidence score
- …

Overlaying external information
- Expression data
- Protein abundance
- Annotation
- GWAS associations
- …

PPI: budowanie sieci, jakość danych



Tworzenie wizualizacji | wyzwania

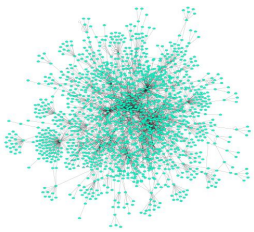


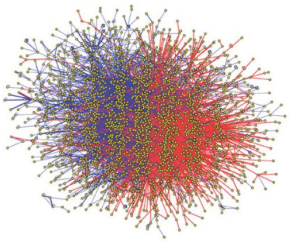
Definicje

Protein-protein interactions (PPIs):
- oparte o dane związane z fizyczym odziaływaniem białek
*- **physical** and **selective** contacts that happen between pairs of proteins, in **certain molecular regions** and in a **defined biological context**.*

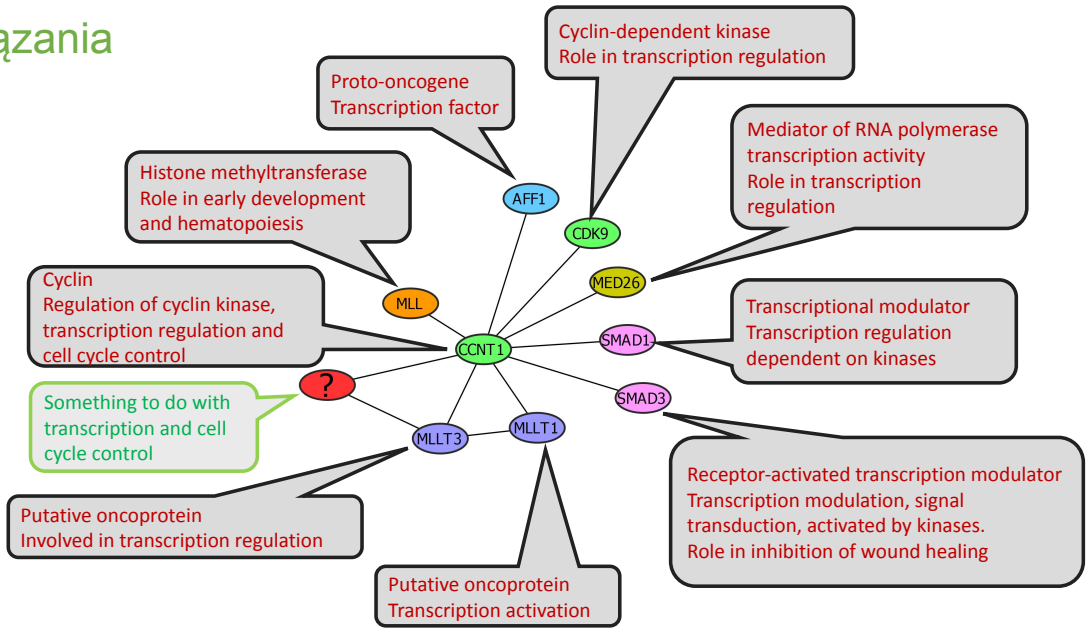
Interactome:
- oparte o dane na temat biologicznych odziaływań
*- the **totality** of PPIs that happen in a cell / in an organism / in a specific biological context...*

Protein-protein interaction network:
- graficzna interpretacja
*- **graphical representation** of a group of PPIs in which proteins are represented as **nodes** and interactions as **edges**.*

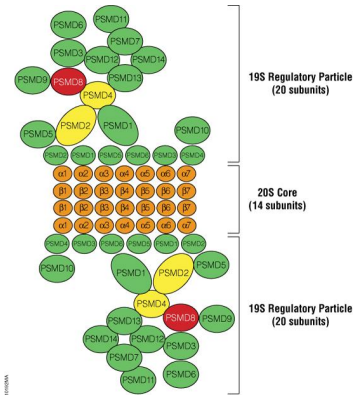




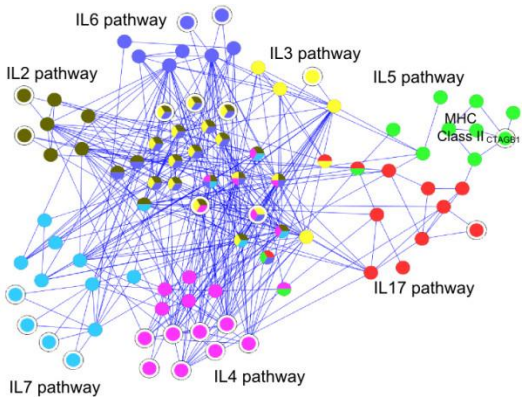
Powiązania



Characterization of protein complexes and pathways

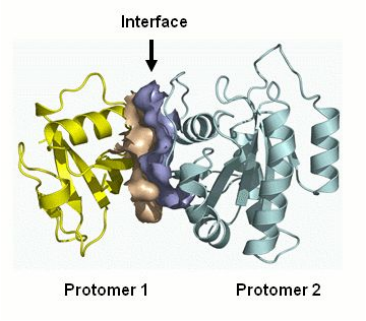


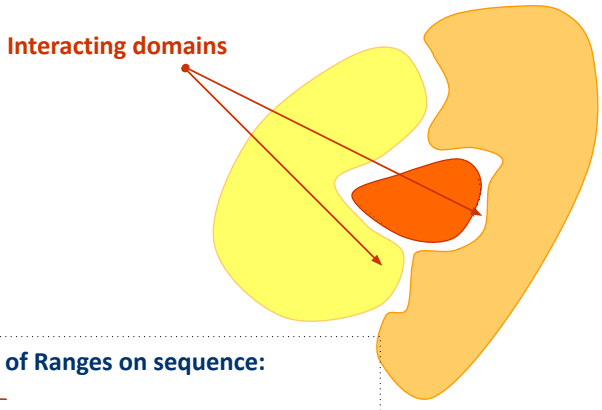
Hook, B. and Schagat, T. [Internet] 2011. Available from: www.promega.com/resources/articles/pubhub/functional-proteomics-techniques-to-isolate-and-characterize-the-human-proteasome/

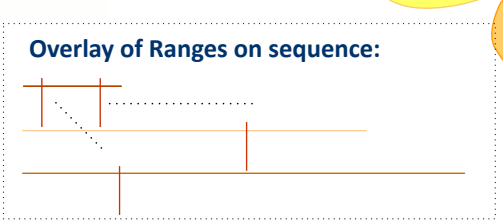


Glaab et al., BMC Bioinformatics, PMID: 21144022.

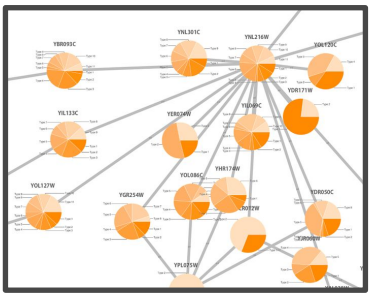
Representing protein-protein interactions: interacting domains

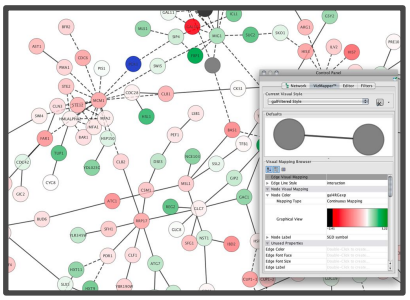




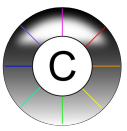


Cytoscope

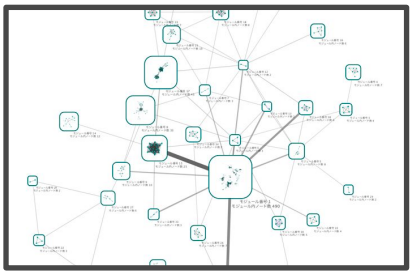


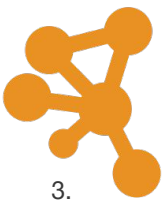


www.cytoscape.org



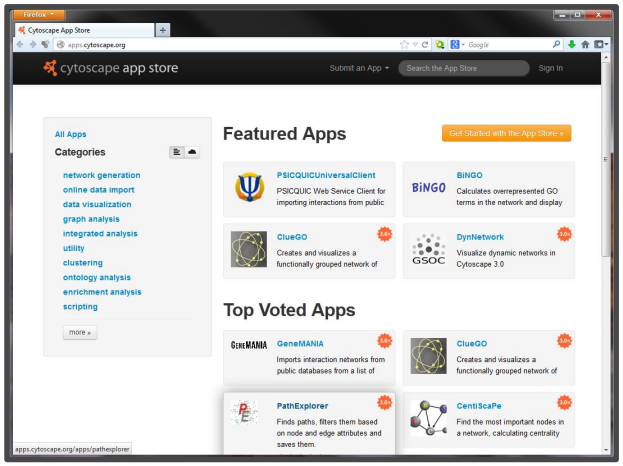
2.8





3.
8

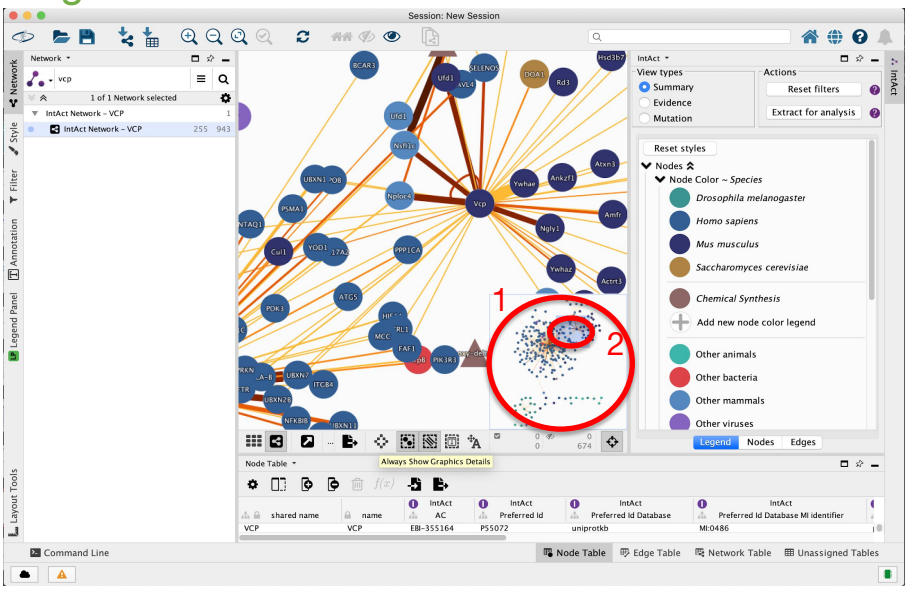
Cytoscape apps/plugins



- Large variety of apps/plugins (~370)
- Great flexibility, adaptable to multiple types of analysis, in various domains of knowledge: bioinformatics, social network analysis, semantic web…
- Possibility to create your own.
- Some deprecated or obsolete
- Different functionality depending on the Cytoscape version

https://apps.cytoscape.org

Visualizing the network



Visualizing the network: view types