Introduzione alla bioinformatica

Loriano Storchi

loriano@storchi.org

http::://www.storchi.org/

Definizione

- **Bioinformatica:** scienza multi-disciplinare, al crocevia tra biologia, chimica, matematica, fisica ed informatica, che analizza l'informazione biologica con metodi computazionali al fine di formulare ipotesi sui processi della vita. (Anna Tramontano)
- Applicazione di tecniche computazionali nella comprensione ed organizzazione di tutta l'informazione associata alle strutture biologiche. La fisiologia di un organismo vivente e' per buona parte determinata dai suoi geni che possono essere visti e trattati come informazione digitale
- Esempio, possibile applicazione
  - Scoperta una nuova sequenza proteica, posso cercare di dedurre la sua funzionalita' , in modo approssimato, confrontandola con tutte le seguenze proteiche note al mondo.
  - Gestire questo tipo di ricerca e' impossibile per un'essere umano ma invece fattibile usando computers (algoritmi di ricerca, database, protocolli, etc etc) ed in generale strumenti informatici

Definizione

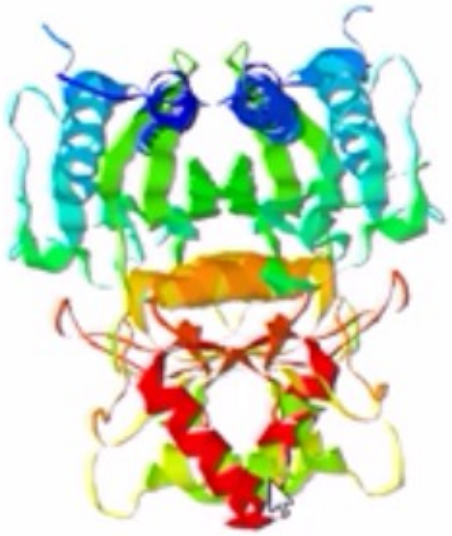
- E' necessario memorizzare analizzare ed interpretare una enorme quantita' di dati. L'intera sequenza del genoma umano, scritta in Times New Roman, dimensione 12, avrebbe una lunghezza di 5000 km!
- DNA (memoria) l'RNA (comunicazione) ed in fine le proteine (esecuzione)
- Quali parti del DNA sono importanti e controllano determinati processi ?
- Quale e' la funzione di certe proteine ?
- Come posso confrontare due sequenze proteiche o genomiche ?
- Molto di piu'……

Struttura delle proteine altro esempio

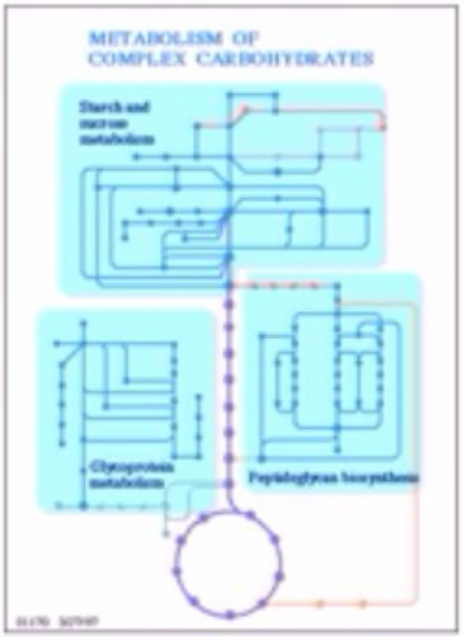
•**Relationships between**

TDQAAPDTNIVTLTRPVMEQGRKARGTGEM
TQLLNSLCTAVKAISTAVRKAGIAHLYGIA
GSTNVTGDQVKKLDVLSNDLVINVLKSSFA
TCVLVTEEDKNAIIVEPEKRGKYVVCFDPL
DGSSNIDCLVSIGTIPGIYRKNSTDEPSEK
DALQPGRNLVAAGYALYGSATMLV

sequence



3D structure

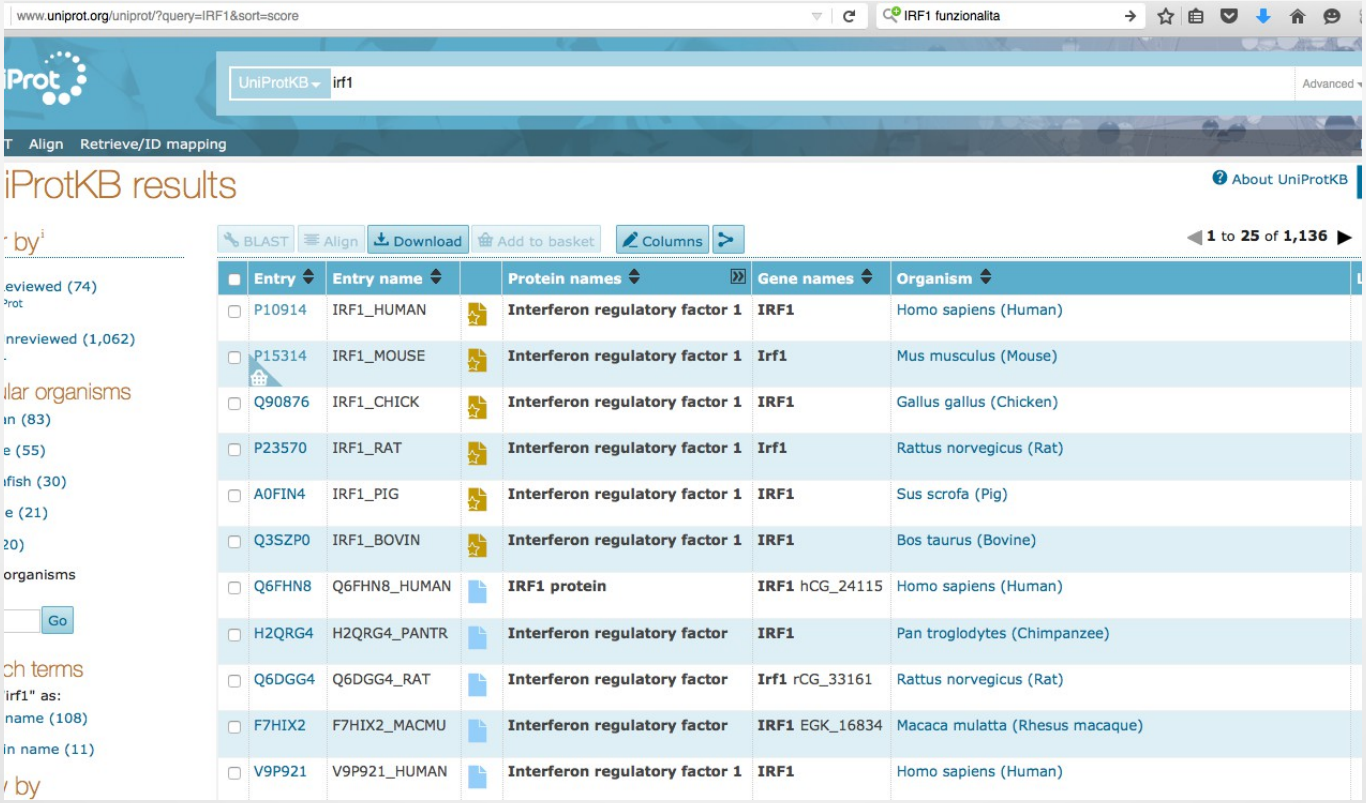


protein functions

Partendo dalla sequenza possiamo “ricostruire” la struttura 3D che ci permettera' di avere informazioni sulla funzionalita' della proteina

Esempio Banche dati, formati ed Omologia

- Interferon regulatory factor 1 (gene IRF1) vediamo un semplice flusso di operazioni molto preliminare
- Partiamo da una ricerca su Uniprot:



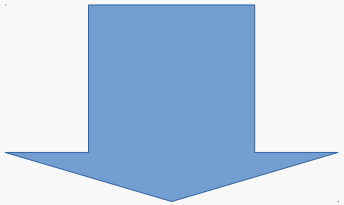
Standard IUB/IUPAC (FASTA)

Acidi Nucleici					
A	Adenina	R	G o A (Purine)	B	G T C
C	Citosina	Y	T o C (Pirimidine)	D	G A T
G	Guanina	K	G o T	H	A C T
T	Timina	M	A o C	V	G C A
U	Uracile	W	A o T	N	A C G T (Any)
				-	Gap

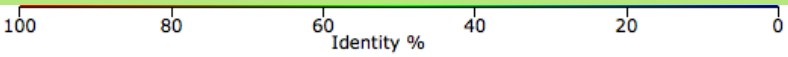
Aminoacidi					
A	Alanina	B	Acido Aspartico o Asparagina	C	Cisteina
D	Acido Aspartico	E	Acido Glutammico	F	Fenilalanina
G	Glicina	H	Istidina	I	Isoleucina
K	Lisina	L	Leucina	M	Metionina
N	Asparagina	P	Prolina	Q	Glutammina
R	Arginina	S	Serina	T	Treonina
U	Selenocisteina	V	Valina	W	Triptofano
Y	Tirosina	Z	Acido Glutammico o Glutammina	X	Qualsiasi (Any)
*	Stop traduzione	-	Gap		

BLAST

```
>sp|P10914|IRF1_HUMAN Interferon regulatory factor 1 OS=Homo sapiens GN=IRF1 PE=1 SV=2
MPITRMRMRPWLEMQINSNQIPGLIWINKEEMIFQIPWKHAAKHGWDINKDACLFRSWAI
HTGRYKAGEKEPDPKTWKANFRCAMNSLPDIEEVKDQSRNKGSSAVRVYRMLPPLTKNQR
KERKSKSSRDAKSKAKRKSCGDSSPDTFSDGLSSSTLPDDHSSYTVPGYMQDLEVEQALT
PALSPCAVSSTLPDWHIPVEVVPDSTSDLYNFQVSPMPSTSEATTDEDEEGKLPEDIMKL
LEQSEWQPTNVDGKGYLLNEPGVQPTSVYGDFSCKEEPEIDSPGGDIGLSLQRVFTDLKN
MDATWLDSLLTPVRLPSIQAIPCAP
```



BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) questo tool puo' eseguire numerosi confronti nell'unita' di tempo, e quindi permette di fare una ricerca per similarita' nell'intero database



Edit and resubmit | Order by: Score

Overview

Entry	Protein names	Match hit (100 200 300 400 50)	Identity
P15314	Interferon regulatory factor 1 (Mus musculus)		84.5%
P23906	Interferon regulatory factor 2 (Mus musculus)		45.2%

Alignments

BLAST | Align | Download | Add to basket | Columns

1 to 2 of 2 Show 25

Entry	Alignment overview	Info	Status	Protein names	3D	Cross-reference (PDB)
Query: sp|P10914|IRF1_HUMAN B20151120996H4OU3U6						
P15314	IRF1_MOUSE - Interferon regulatory factor 1 Mus musculus (Mouse) - View alignment	E-value: 0.0 Score: 1,495 Ident.: 84.5%		Interferon regulatory factor 1 (Mus musculus)	X-ray crystallography (1)	1IF1 X-ray 3.00 A/B 1-113 [»]
P23906	IRF2_MOUSE - Interferon regulatory factor 2 Mus musculus (Mouse) - View alignment	E-value: 730E-66 Score: 552 Ident.: 45.2%		Interferon regulatory factor 2 (Mus musculus)	X-ray crystallography (1) NMR spectroscopy (2)	1IRF NMR - A 2-1 1IRG NMR - A 2-1 2IRF X-ray 2.20 G/H/I/J/K/L 1-1

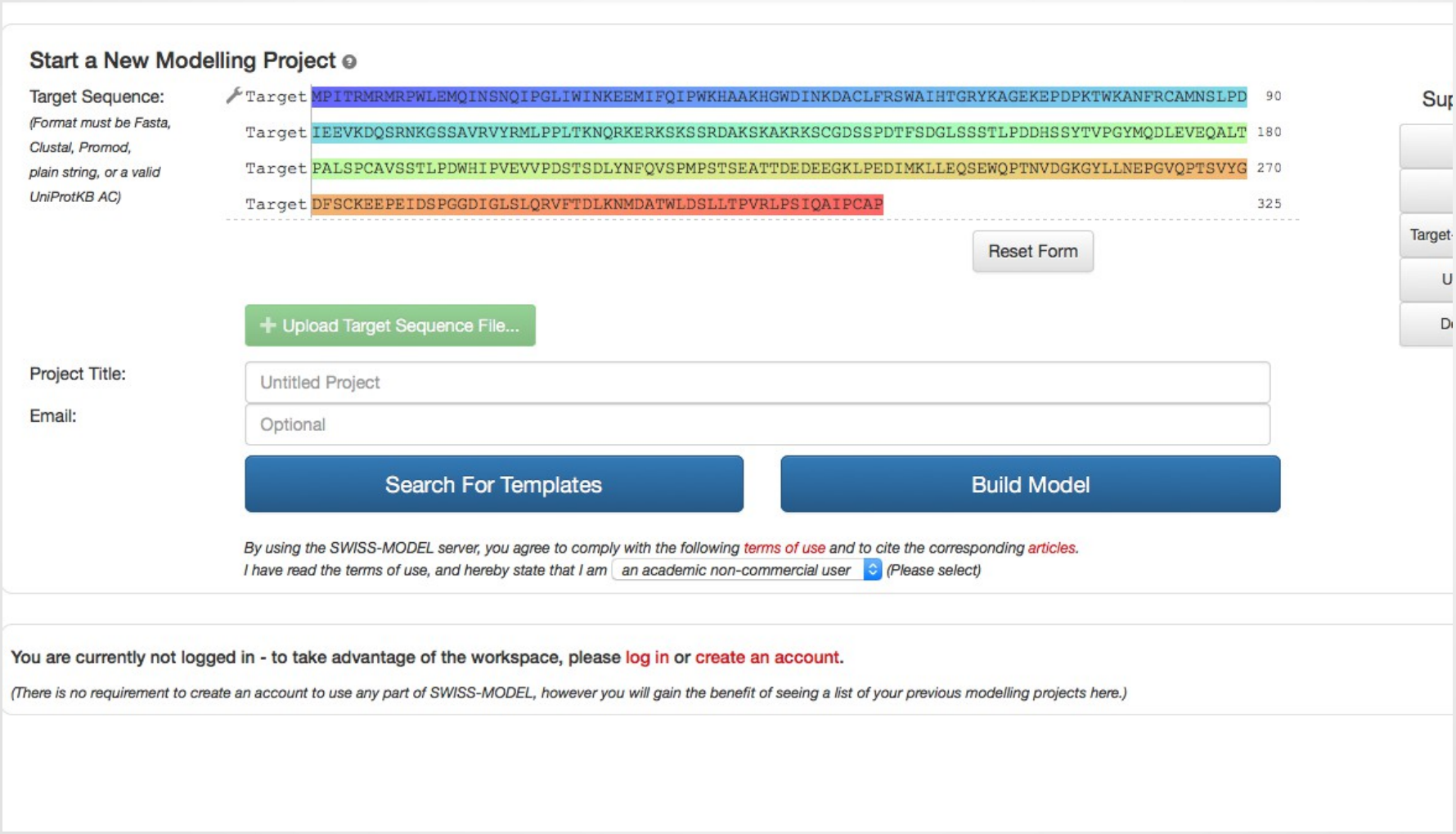
Allineamento

```
P10914 IRF1_HUMAN          1    MPITRMRMRPWLEMQINSNQIPGLIWINKEEMIFQIPWKHAAKHGWDINKDACLFRSWAI       60
                                MPITRMRMRPWLEMQINSNQIPGLIWINKEEMIFQIPWKHAAKHGWDINKDACLFRSWAI
P15314 IRF1_MOUSE          1    MPITRMRMRPWLEMQINSNQIPGLIWINKEEMIFQIPWKHAAKHGWDINKDACLFRSWAI       60

P10914 IRF1_HUMAN          61   HTGRYKAGEKEPDPKTWKANFRCAMNSLPDIEEVKDQSRNKGSSAVRVYRMLPPLTKNQR      120
                                HTGRYKAGEKEPDPKTWKANFRCAMNSLPDIEEVKDQSRNKGSSAVRVYRMLPPLT+NQR
P15314 IRF1_MOUSE          61   HTGRYKAGEKEPDPKTWKANFRCAMNSLPDIEEVKDQSRNKGSSAVRVYRMLPPLTRNQR      120

P10914 IRF1_HUMAN          121  KERKSKSSRDAKSKAKRKSCGDSSPDTFSDGLSSSTLPDDHSSYTVPGYM-QDLEVEQAL      179
                                KERKSKSSRD KSK KRK CGD SPDTFSDGLSSSTLPDDHSSYT  GY+ QDL++E+ +
P15314 IRF1_MOUSE          121  KERKSKSSRDTKSKTKRKLCGDVSPDTFSDGLSSSTLPDDHSSYTTQGYLGQDLDMERDI      180

P10914 IRF1_HUMAN          180  TPALSPCAVSSTLPDWHIPVEVVPDSTSDLYNFQVSPMPSTSEATTDEDEEGKLPEDIMK      239
                                TPALSPC VSS+L +WH+ ++++PDST+DLYN QVSPMPSTSEA TDEDEEGK+ ED+MK
P15314 IRF1_MOUSE          181  TPALSPCVVSSSLSEWHMQMDIIPDSTTDLYNLQVSPMPSTSEAATDEDEEGKIAEDLMK      240

P10914 IRF1_HUMAN          240  LLEQSEWQPTNVDGKGYLLNEPGVQPTSVYGDFSCKEEPEIDSPGGDIGLSLQRVFTDLK      299
                                L EQSEWQPT++DGKGYLLNEPG Q +SVYGDFSCKEEPEIDSP GDIG+ +Q VFT++K
P15314 IRF1_MOUSE          241  LFEQSEWQPTHIDGKGYLLNEPGTQLSSVYGDFSCKEEPEIDSPRGDIGIGIQHVFTEMK      300

P10914 IRF1_HUMAN          300  NMDA-TWLDSLL-TPVRL-PSIQAIPCAP                              325
                                NMD+  W+DSLL   VRL PSIQAIPCAP
P15314 IRF1_MOUSE          301  NMDSIMWMDSLLGNSVRLPPSIQAIPCAP                              329
```

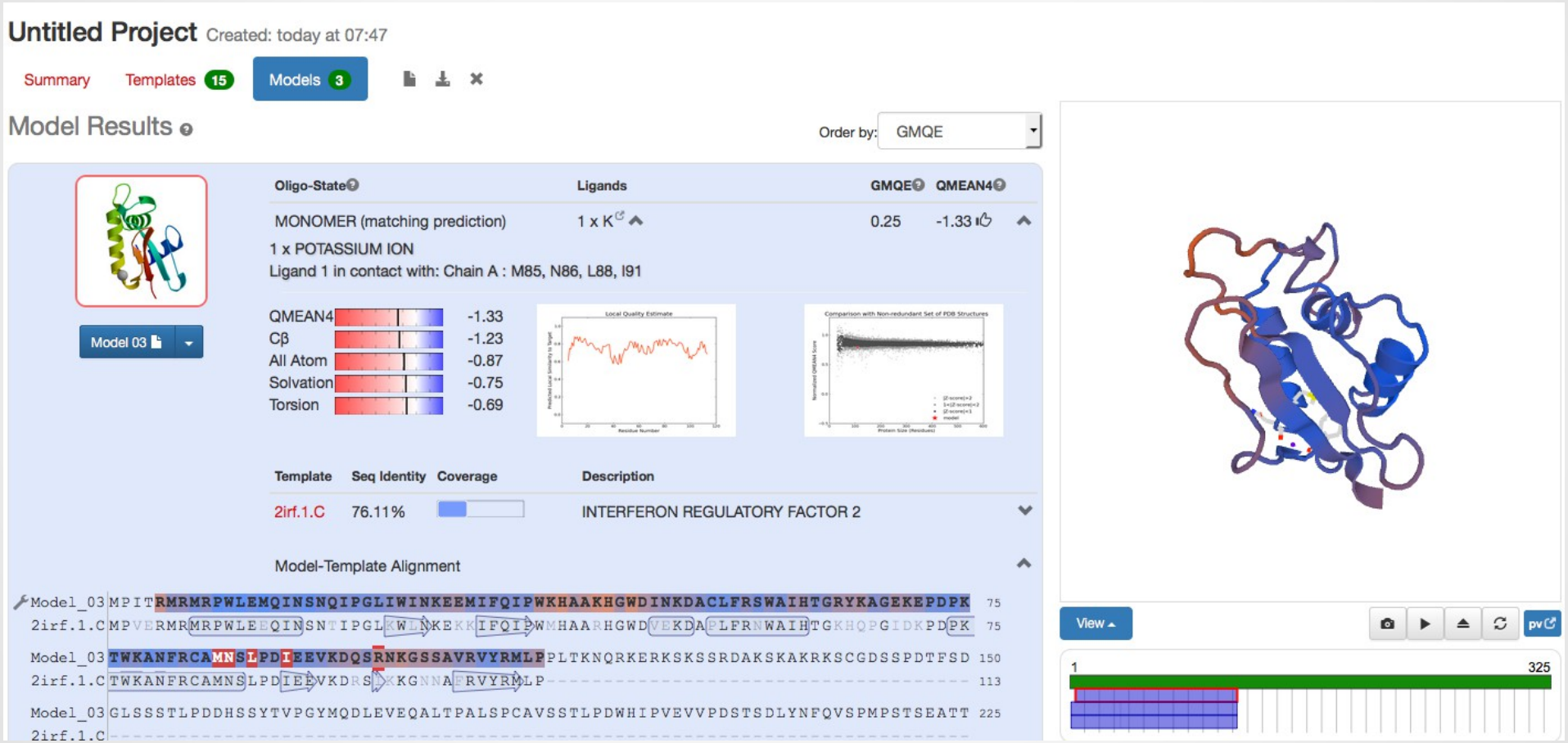
Ad esempio i segni + indicano similirit'a chimiche anche se non c'e' una vera e propria coincidenza

Omologia

- Usiamo swiss-model



Modello di omologia



PDB formato

- E' costituito da numerosi record quello fodanmentale e' il record ATOM:

```
         1         2         3         4         5         6         7         8
12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901234567890
ATOM    145  N   VAL A  25      32.433  16.336  57.540  1.00 11.92      A1   N
ATOM    146  CA  VAL A  25      31.132  16.439  58.160  1.00 11.85      A1   C
ATOM    147  C   VAL A  25      30.447  15.105  58.363  1.00 12.34      A1   C
ATOM    148  O   VAL A  25      29.520  15.059  59.174  1.00 15.65      A1   O
ATOM    149  CB AVAL A  25      30.385  17.437  57.230  0.28 13.88      A1   C
ATOM    150  CB BVAL A  25      30.166  17.399  57.373  0.72 15.41      A1   C
ATOM    151  CG1AVAL A  25      28.870  17.401  57.336  0.28 12.64      A1   C
```

- A parte i primi campi ovvi c'e' poi occupancy, temp. Factor, (posizione dell'atomo), Segment id, simbolo dell'elemento e carica

Altro esempio bioinformatico

- Eyless e' un gene dalla moscerino della frutta a seguito della sua rimozione le mosche nascono senza occhi. C'e' n gene umano (Aniridia) la cui mancanza piuttosto che eccessiva mutazione non fa sviluppare l'iride dell'occhio.
- Se si va a fare un confronto fra i due geni, ad esempio via BLAST in NCBI, si vede che i due geni si assomigliano molto.
- Questo tipo di operazione fatta la calcolatore e' immediata.