Использование SQL для совместного поиска на химических данных, белковых последовательностях и трехмерных структурах

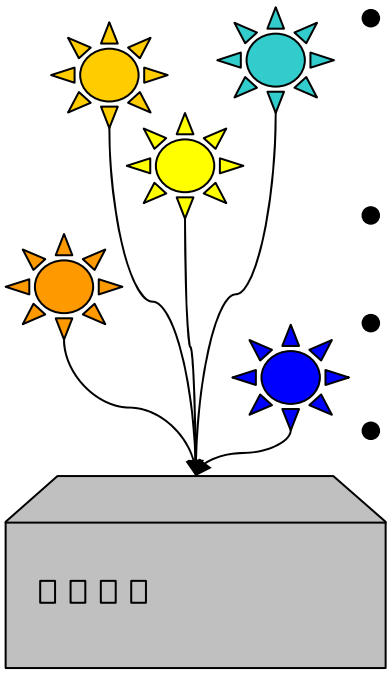
Адель Головин

PDB – источник инфортации

- PDB это богатство и единство представления данных о ~63.000 структур
  - Детали экспериметна
  - Белковые и ДНК последовательности ~48.000
  - Маленькие молекулы и элеметы цепочек ~10.000
  - Параметры кристаллизации, кристалы
  - 3D координаты атомов
- Вторичные структуры, 3D мотивы, PROSITE, взаимодействия молекул
- CATH, PFAM, PRINTS, … все доступное через DAS (Distributed Annotation System)

Distributed Annotation System

DAS http://www.dasregistry.org/listServices.jsp



- Единый формат запроса и ответа для всех серверов
- Центральный регистр: 659 серверов
- Две системы координат: UNIPROT, PDB
- UNIPROT:
  - PFAM, PIRSF, PRINTS, PRODOM, PROSITE, …
- PDB:
  - CATH, SCOP, EC, Secondary structure

Стимулы для разработки

- Помочь биологическим исследованиям
  - Находить сходства и расхождения
  - Находить склонности и зависимости
  - Открыть новое знание и обрести понимание
- Нужен всесторонний (1-2-3)M поиск
  - Независимый от платформы
  - Масштабируемый по процессорам, памяти, дискам
  - Справляющийся с большими объемами данных
  - Open source
  - На SQL

SQL как основное средство

- Почему на SQL?
- Это возможно и естественно
  - RDBMS создnаны решать сетевые задачи
  - Сама реляционная база это гипер-сеть
  - SQL запрос это подсеть
- Достоинства:
  - Легко расширять и встраивать
  - Широкий выбор поисковых движков (MySQL, PostgreSQL, DB2, Oracle, Sybase…)
  - Решения на базе SQL приходят пакетом с управлением данными и ресурсами

SQL для химических подструктур

- Таблицы: compounds, atoms, bonds
- Пример 1: O=C-N

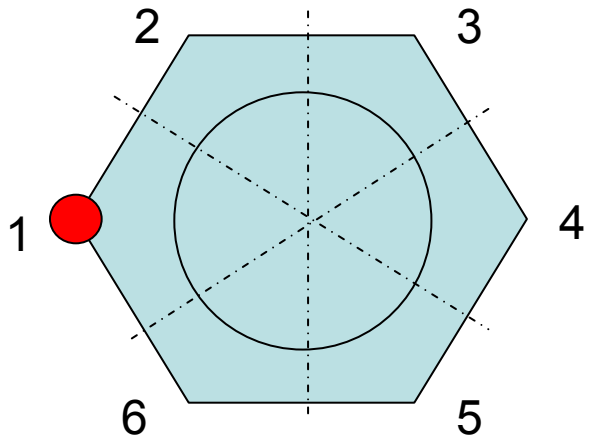
```
Select b1.a1, b1.a2, b2.a2
from bonds b1
join bonds b2 on b2.a1= b1.a2
where b1.type=X1 and b2.type=X2
```

- Пример 2: C-C-C

```
Select b1.a1, b1.a2, b2.a2
from bonds b1
join bonds b2 on b2.a1= b1.a2
where b1.type=X and b2.type=X and b1.a1 != b2.a2
```

Различать себя и отражение

- Путь в обход всех перестановок
- Бензиновое кольцо
- 12 перестановок атомов
- a1<a4, a1<a3, a1<a5, a2<a6
- Включить это в SQL
- http://www.ebi.ac.uk/pdbe-site/chemsearch/
- Constraint satisfaction problem



Pattern search in SQL

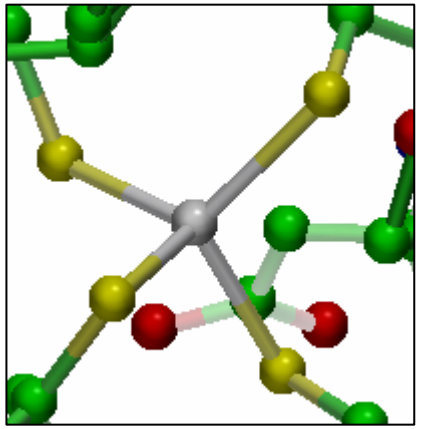
- N{P}[ST]{P} : N-Glycosylation центр
- Последовательные значение в колонке ID таблицы базы данных для элементов последовательностей (id2 = id1 + 1)
- SQL:

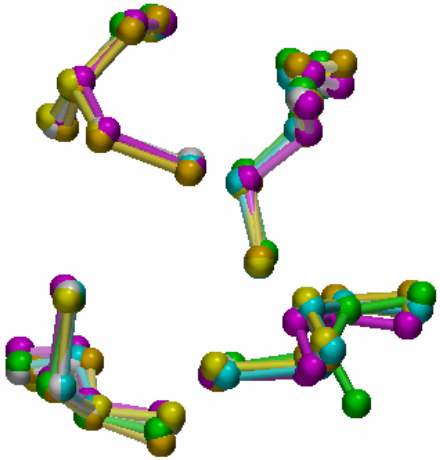
```
select r1.id, r4.id from residues r1
        join residues r2 on (r2.id = r1.id + 1)
        join residues r3 on (r3.id = r2.id + 1)
        join residues r4 on (r4.id = r3.id + 1)
where r1.code='N' and r2.code!='P' and
r3.code in ('S','T') and r4.code!='P'
```

- Тот же прием используется для последовательностей φ/ψ углов в белках

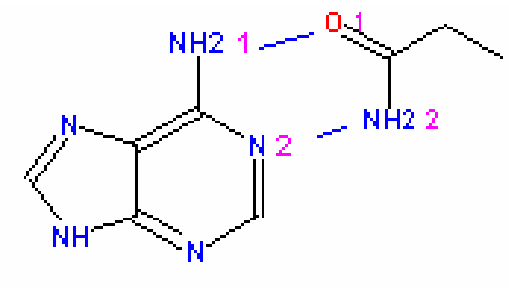
Поиск 3M полостей на SQL

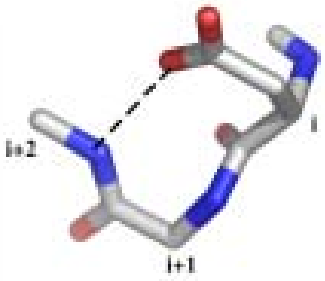
- Тот же подход как для химического поиска
- Cα - Cα расстояния
- + Между активными атомами
- 16 Å ограничение
- Большинство запросов передтавляют полную сеть

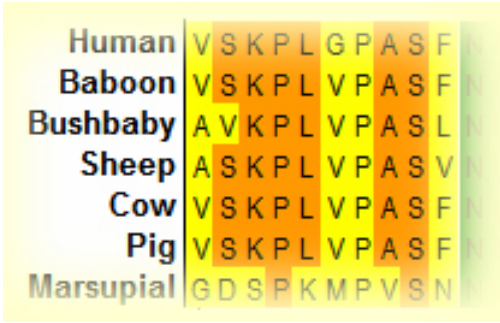


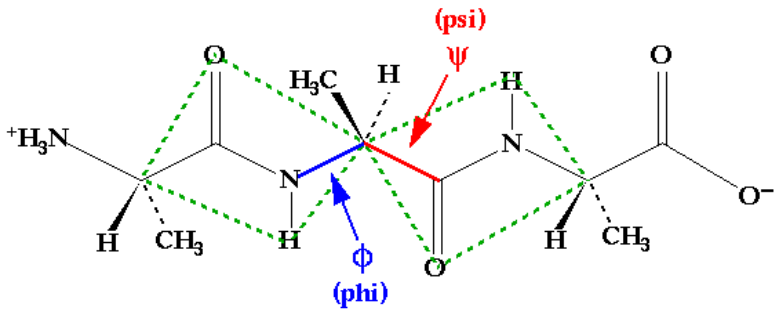


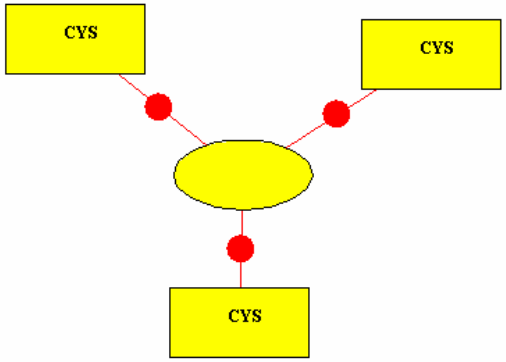
Широкий выбор элеметнов поиска

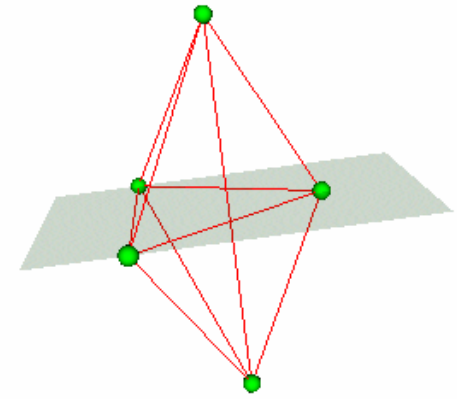






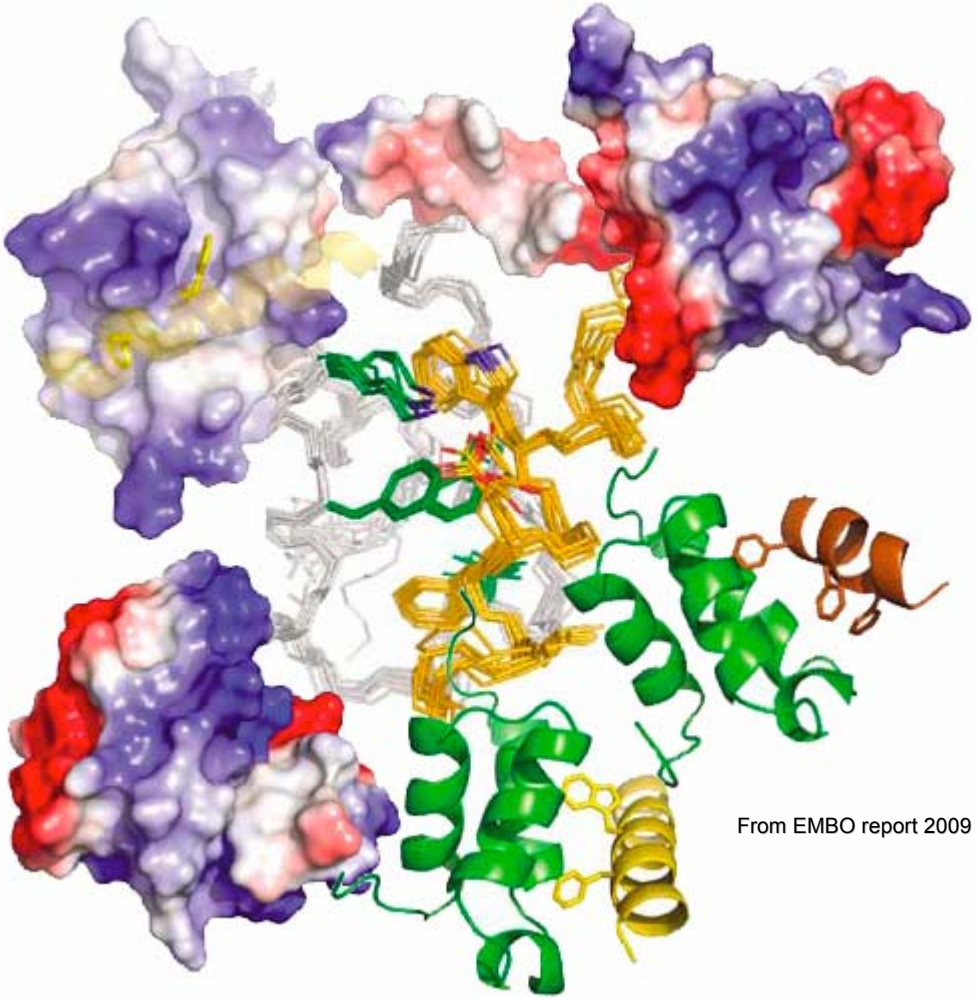






Совмещение всех элеметов в одном SQL запросе

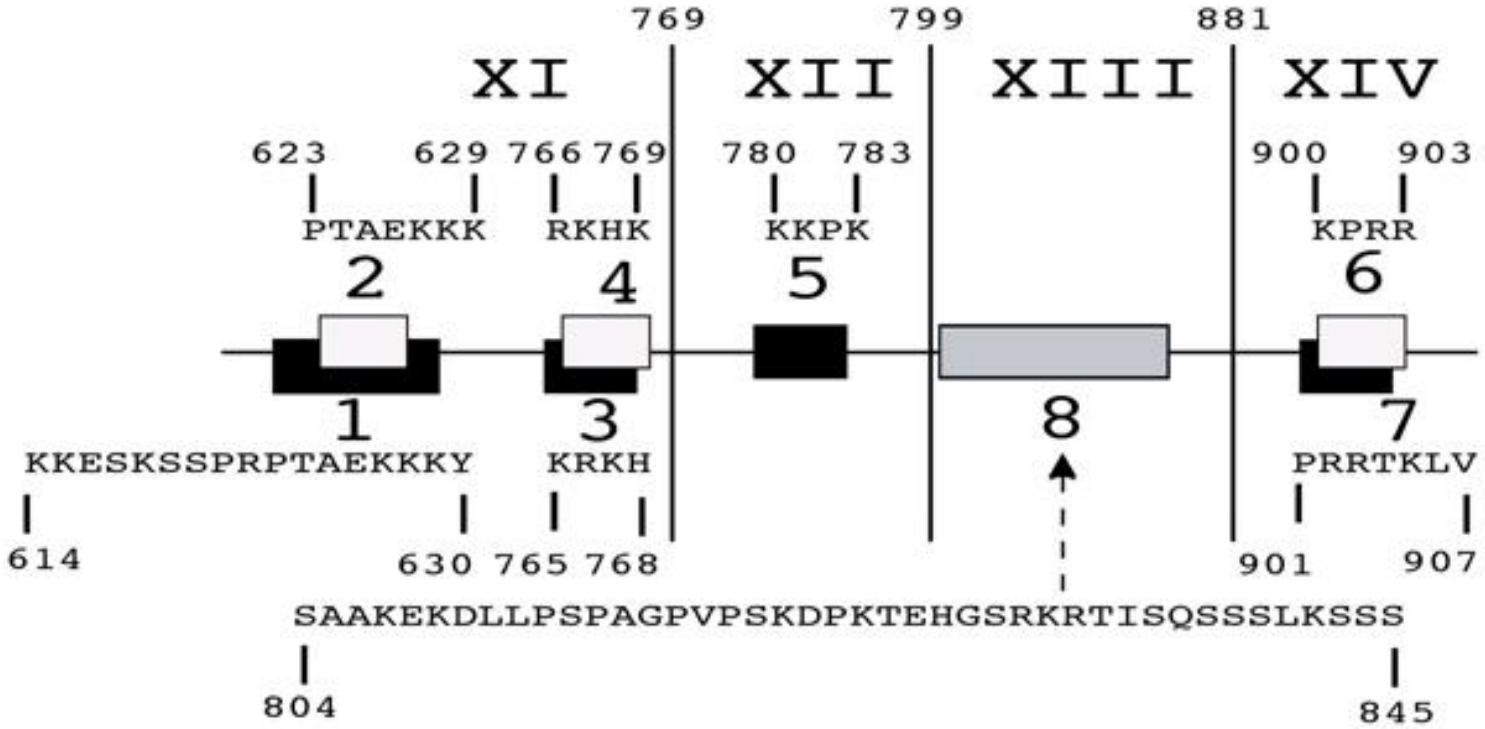
Сеть взаимодействий



Взаимодействия:

- Ковалентные, ионные, электро-статические
- Водородные
- Пи электронные

Положение в белках/РНК/ДНК



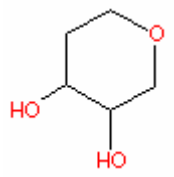
Пример запроса

Вторичная структура - заколка

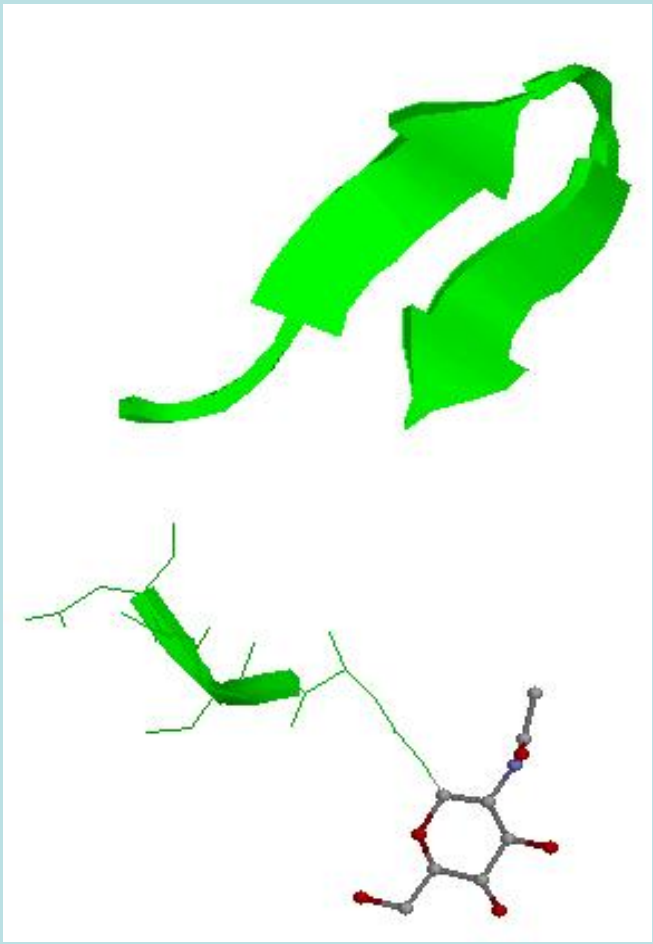
+ 2-3 амино-кислоты пробел

+ N Glycosylation pattern N{P}[ST]{P}

+ Азот вступает в ковалентрую связь в сахаридом:

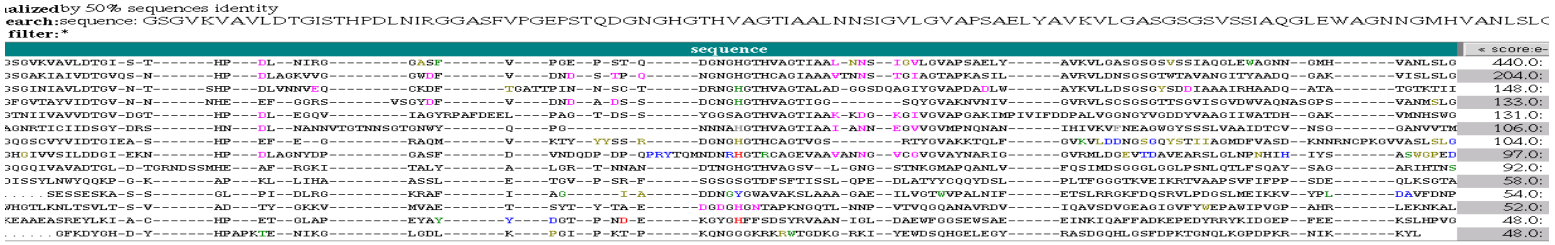


Просматриваем ~170.000 моделей

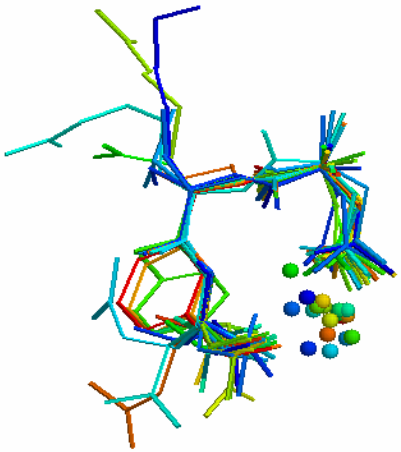


Фрагмент 1nio PDB

Представление найденного

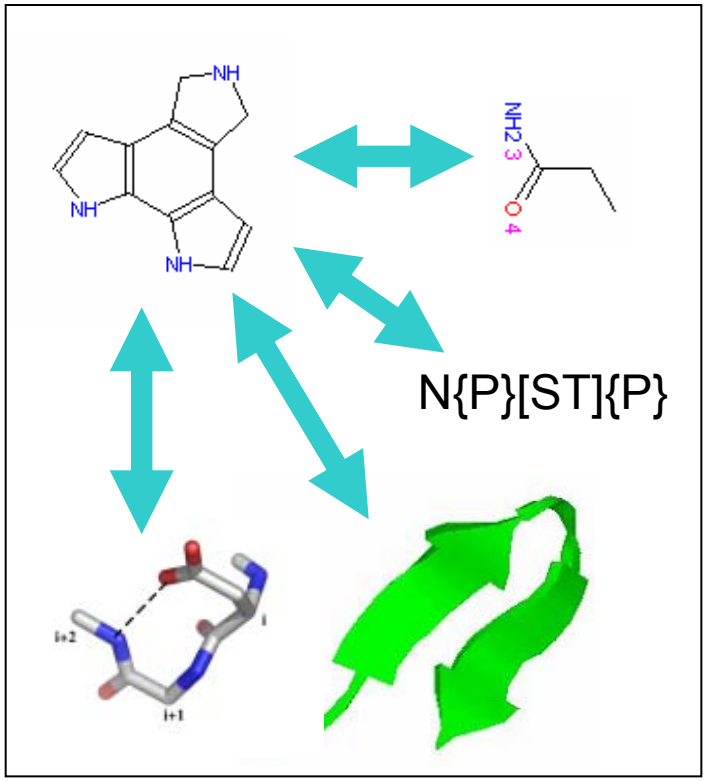


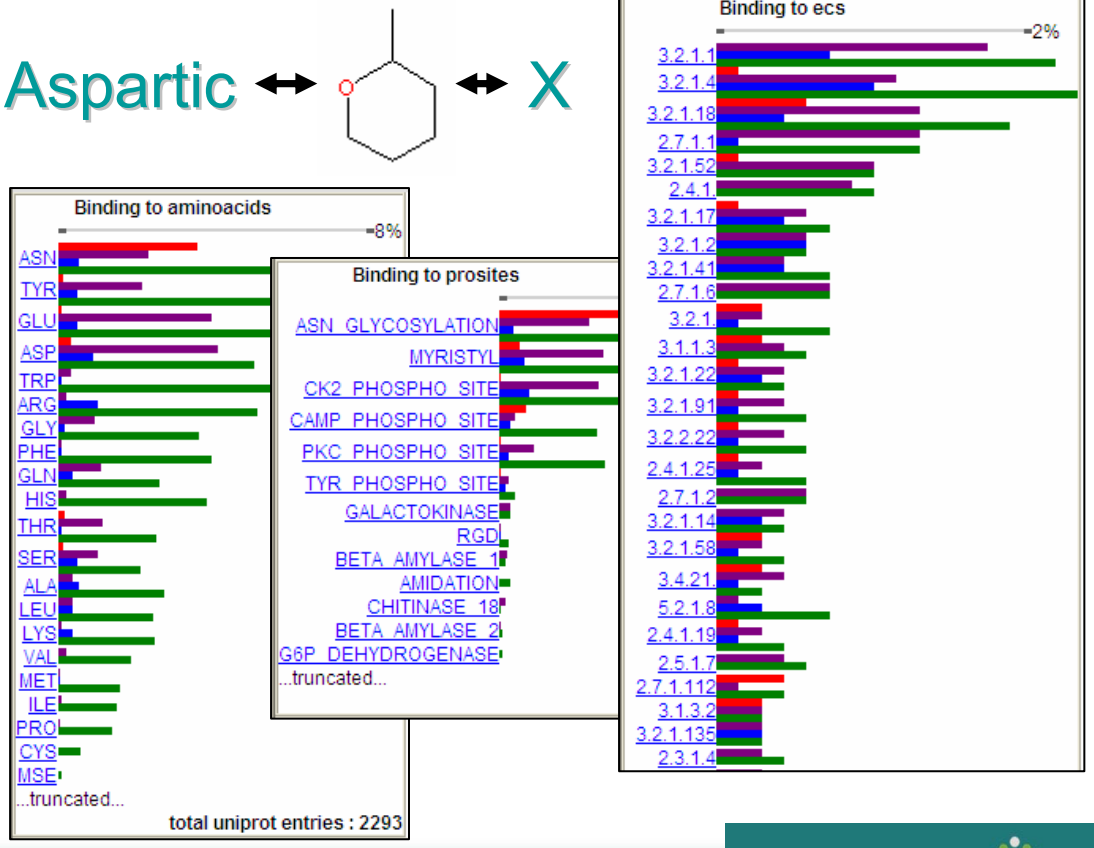
- Выравнивание последовательностей
- 3M выравнивание
- 3M варианты молекул
- Детальное представление белковых комлексов
- Частоты связывания и включения



Частоты связывания

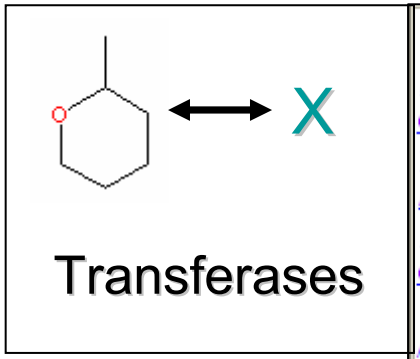
Взаимодействие с амино-кислотами, семьями белков, доменами, мотивами, активными центрами

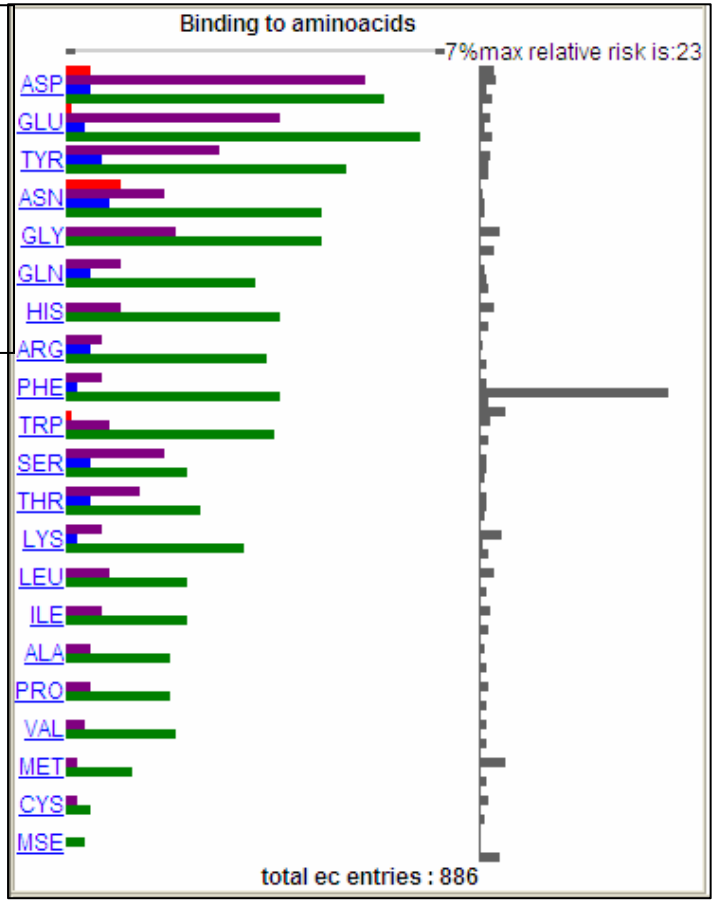




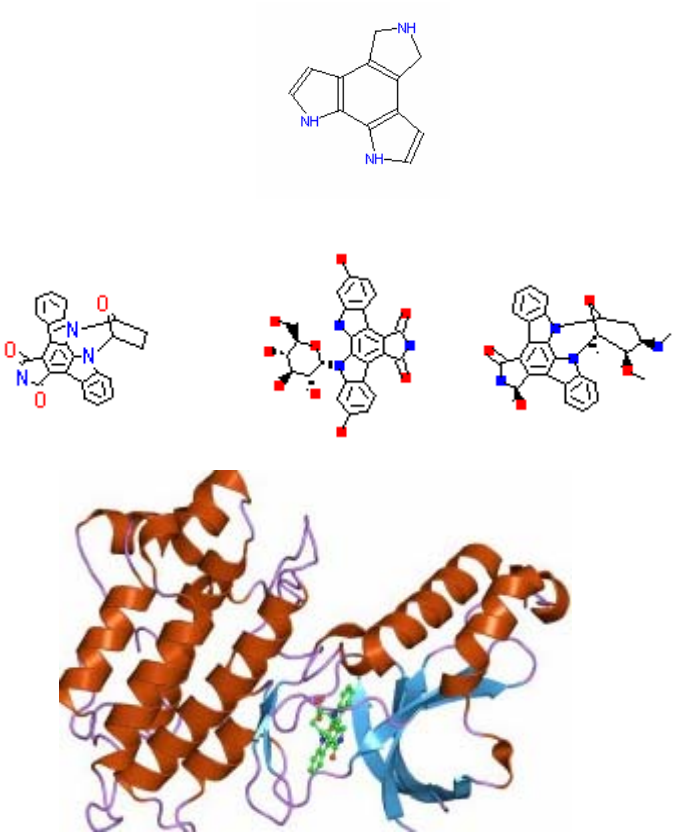
Относительный риск

- Частоты на данной семье белков
- EC,CATH,PFAM, …
- Какие взаимодействия выделяют эту семью?





Свойства не PDB молекул в PDB

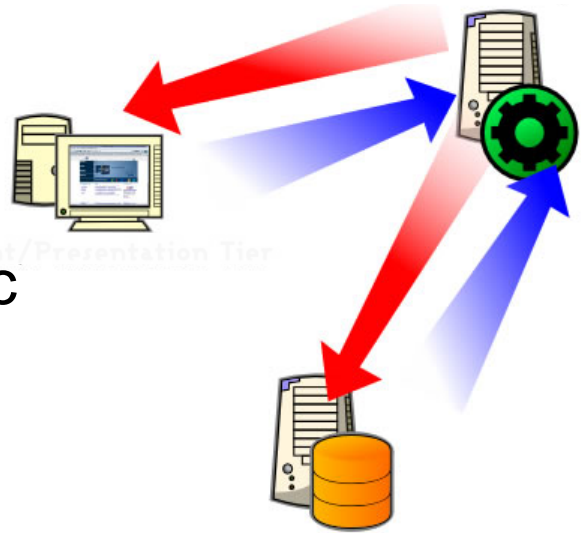


- Подструктура PDB молекул
- 3M варианты молекул
- Взаимодействия только подструктуры
- Соответствующие мотивы, активные центры и домены белков
- Дальнейшая связь с генетикой

Наброски системы

J2EE сервер приложений
(weblogic, websphere, tomcat)

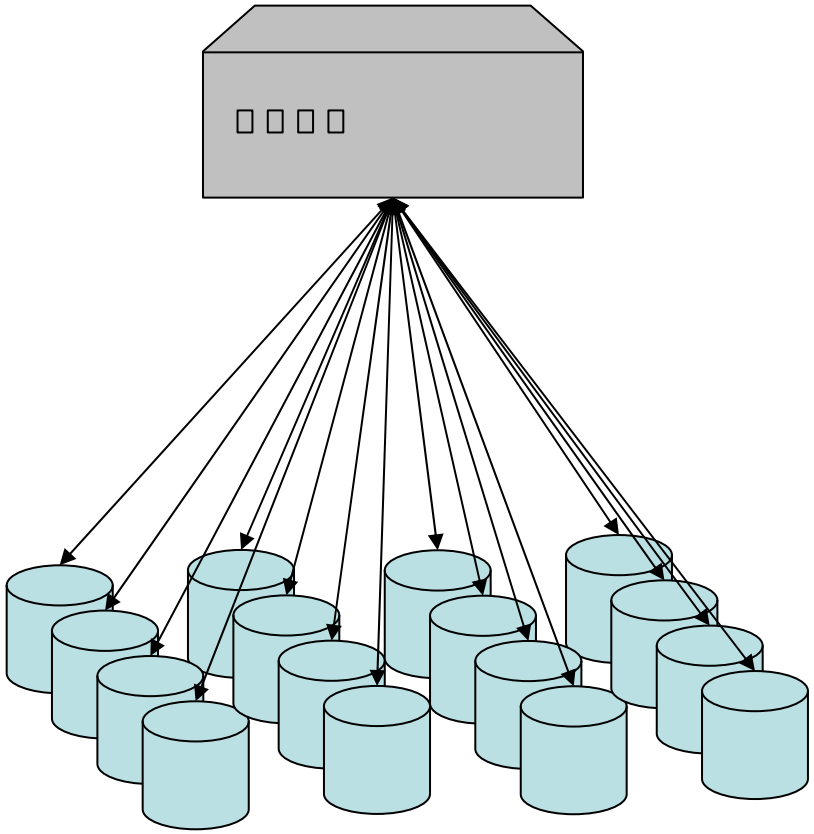
Интернет
браузер
интерфейс



Oracle /
PostgreSQL
База данных

- Классическая n-уровневая
- Поддержка основных браузеров
- Поддержка разных движков баз данных

N схем базы данных



16 схем / баз данных
60.000 PDB разделен на 16 частей

- Данные распределены между 16 схемами
- Преимущество посравнению с партициями
  - Таблици фактов (словари) тоже уменьшены в 16 раз
  - Нет зависимости от движка
  - Гарантия параллельных вычислений
- Сервер приложений
  - Одновременно 16 запросов
  - Объединяет и агрегирует
- Линейное убыстрение
- Масштабируемость

База данных

- «Разделяй и властвуй»
- Основные данные
  - Подразделены на таблицы белков, РНК/ДНК, молекулы окружения (лиганды), растворители (вода)
  - К PDB добавлены атомы водорода
- Словари:
  - Уникальные химические компоненты
  - Белковые и РНК/ДНК последовательности
  - PROSITE мотивы
  - Маленькие 3М мотивы (β – turns, …)
  - Активные и каталитические центры, все из DAS

Роль XML

- XML запрос – промежуточный уровень
- XML частотный запрос
- Выброс данных в XML
  - DAS, eFamily, родной XML
- PDB страницы сущетвуют только в XML
- Легко встроить: AJAX, Google Kit, Yahoo Kit

URLs

- “Chemical substructure search in SQL” Chem. Inf and Modelling, Jan 2009
- http://www.ebi.ac.uk/pdbe-site/pdbemotif/
- Частоты связывания для SMILES:

http://www.ebi.ac.uk/pdbe-site/pdbemotif/smilesstats.jsp?smiles=Nc1ncnc2[nH]cnc12

- XML запрос:

http://www.ebi.ac.uk/pdbe-site/pdbemotif/hitlist.xml
http://www.ebi.ac.uk/pdbe-site/pdbemotif/start?tab=help&topic=xml

- Проект доступен (GPL):

PDBSAM: http://sourceforge.net/projects/pdbsam
CHEMSEARCH: http://sourceforge.net/projects/chemsearch

Дело наше особое

- PDBeMotif – востребован:
  - ~1000 разных пользователей в неделю
  - ~30 стран активных пользователей
  - Количество активных пользователей растет
- EMBL безоговорочно согласно передать интеллектуальную собственность
- Адель Головин и Мелфорд Джон в конце 2010 года покидают EMBL чтобы открыть путь разработанной технологии

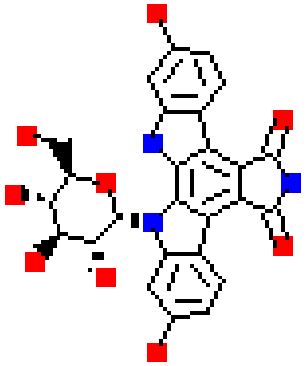
Наша сила = наша слабость

- 9 лет в академической среде = отрыв от реальности
- 9 лет внимания на одном продукте = потеря экспертизы в других областях
- 9 лет в Англии = отчуждение от России
- ИМБХ = моя последняя нить
- Этот доклад = **анти** рекламная акция

Нужен совет

- Чем программа полезна ВАМ?
- В каких практических задачах может быть задейсвована?
- Какие есть сценарии использования?
- Что нужно доработать?
- Что нужно добавить?

Пример: подрожание докингу



- Заргузить молекулу
- Пометить точки связывания
- Использовать 3-мерный поиск чтобы найти потенциально связываемые полости в белках из PDB
- Используется в автоматическом режиме для больших библиотек молекул
- Результаты отправляются в другую программу

Нужен совет

- Чем программа полезна?
- В каких практических задачах может быть задейсвована?
- Какие есть сценарии использования?
- Что нужно доработать?
- Что нужно добавить?

adel@frontlinesql.co.uk