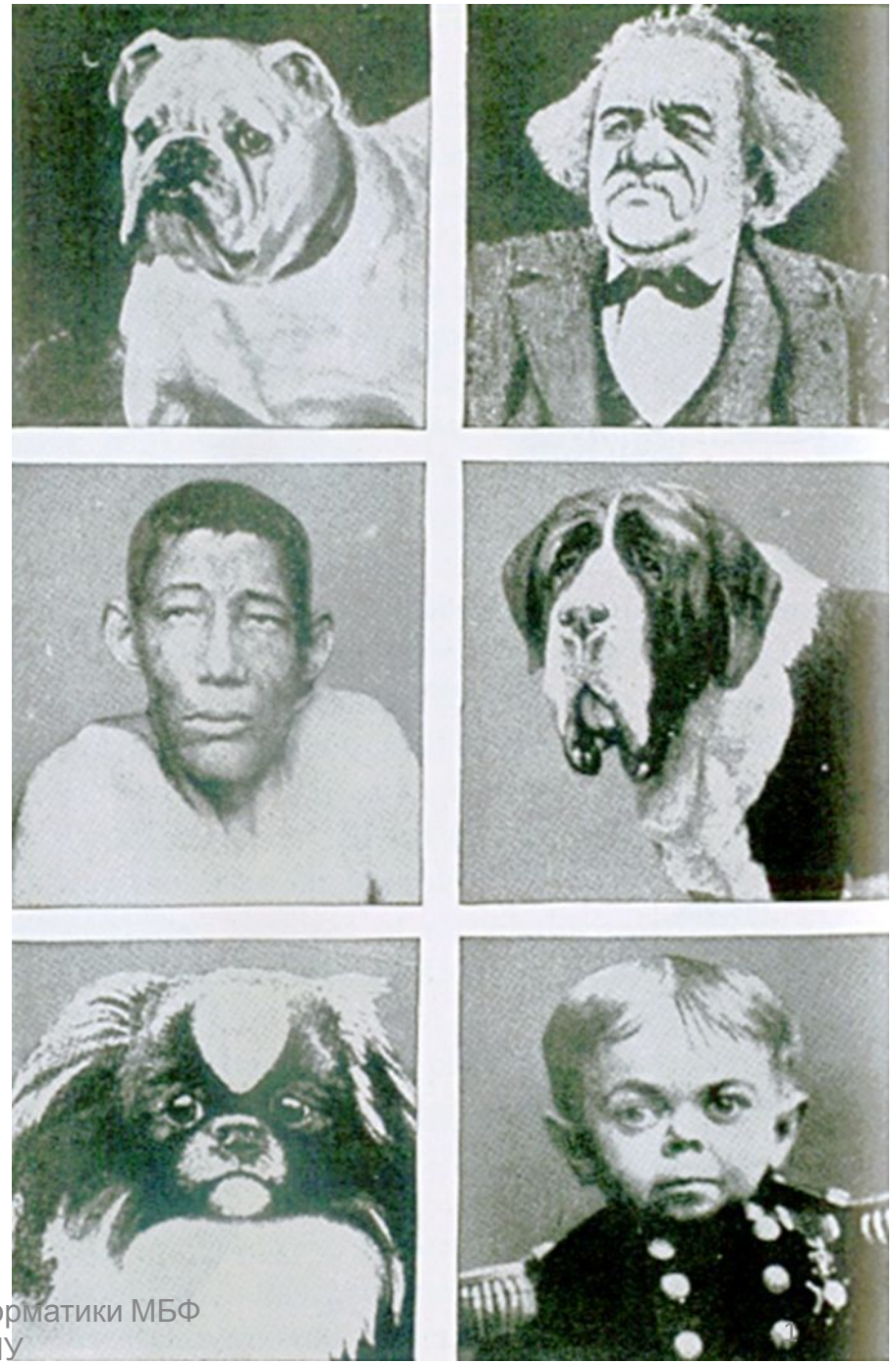
Парное выравнивание. Матрицы замен. BLAST

Лекция 2



Парное выравнивание является самой фундаментальной операцией биоинформатики

- Определяет связаны ли структурно или функционально два белка (или гена)
- Выявляет домены или мотивы, которые являются общими между белками
- Используется для анализа и аннотации генома (поиск и описание генов, участков кодирующих рРНК и тРНК, поиск регуляторных сигналов)

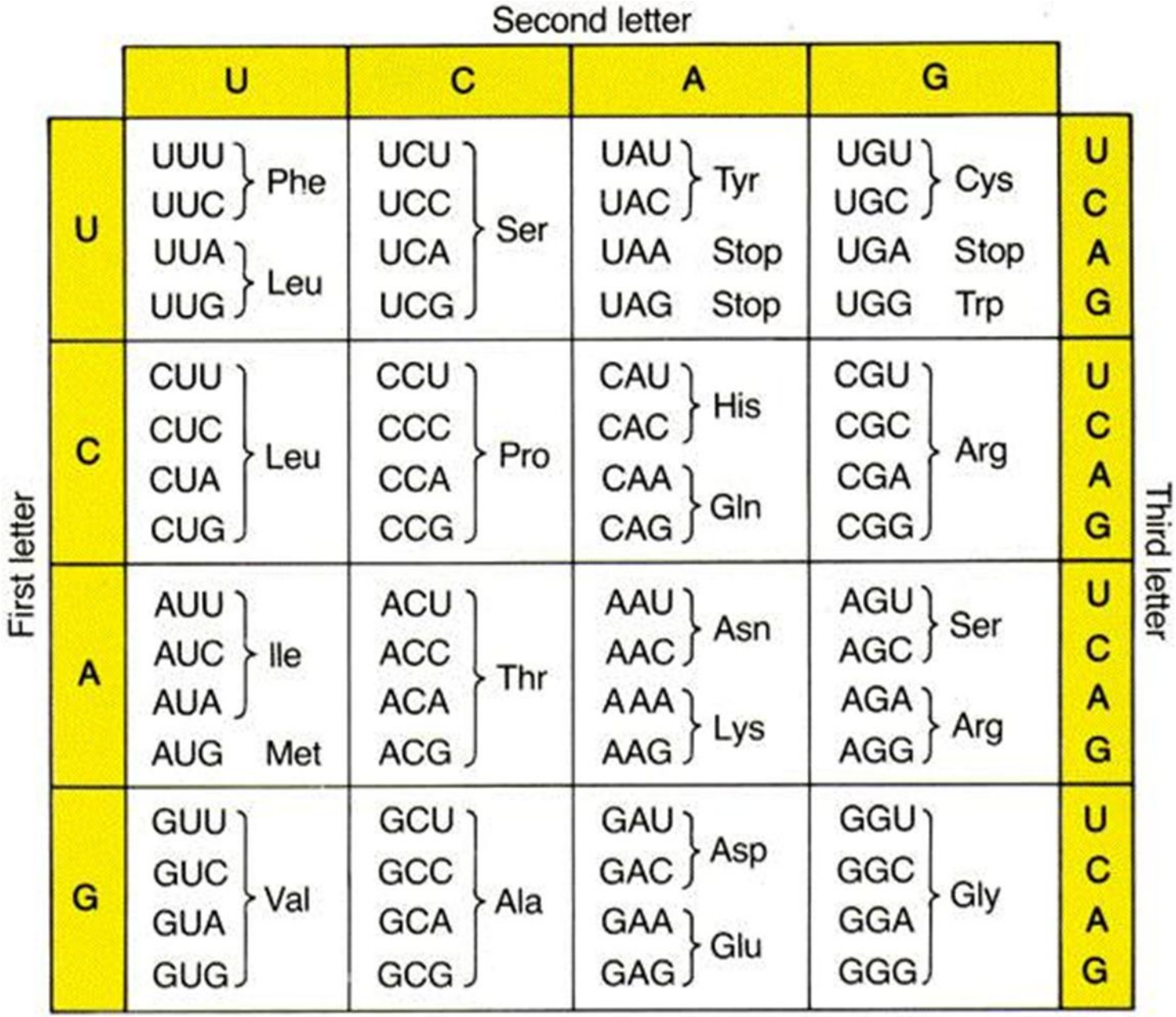
Парные выравнивания: белковые последовательности могут быть более информативными, чем ДНК

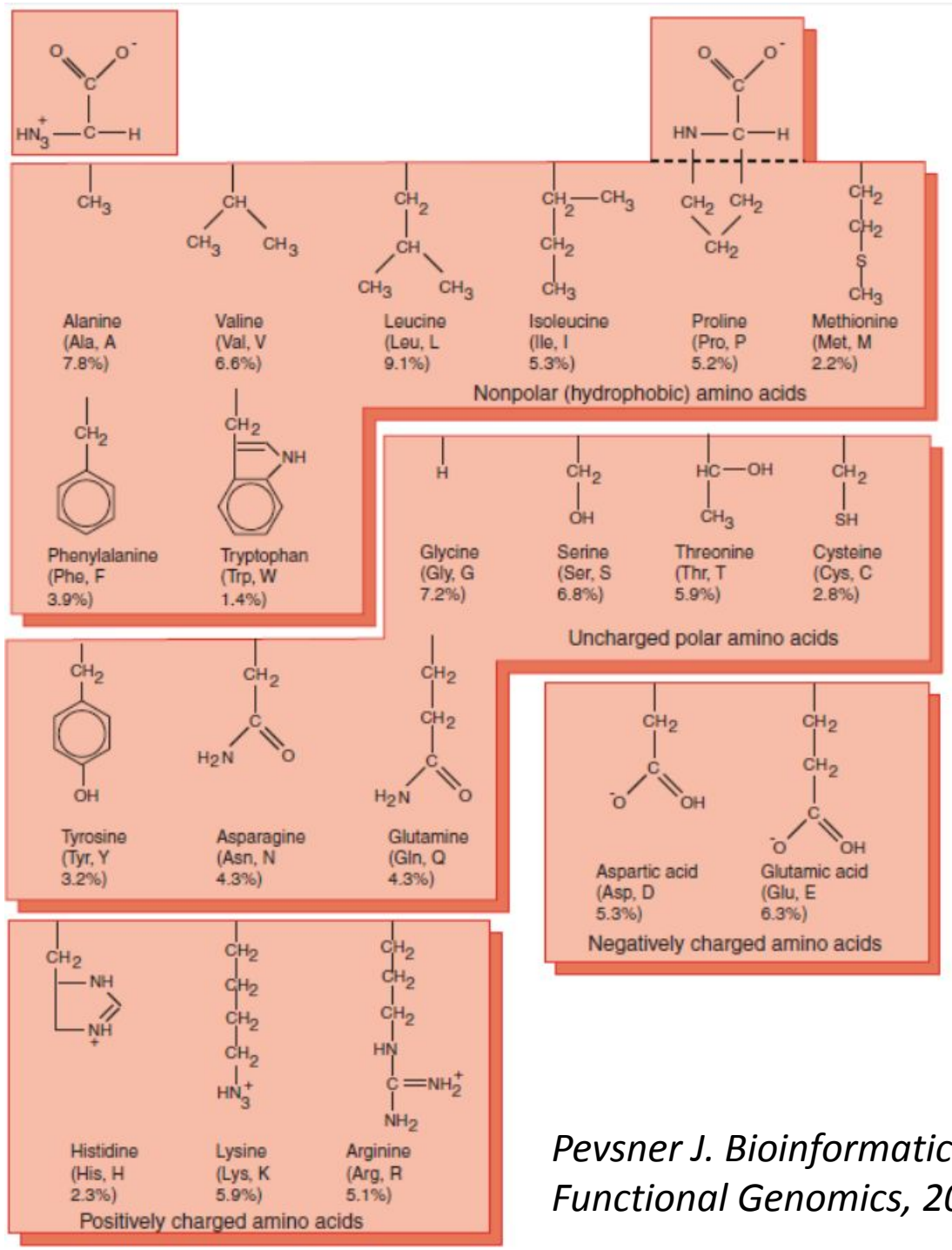
- Последовательность белка более информативна (20 против 4 символов); многие аминокислоты имеют общие физико-химические свойства
- Нуклеотидные кодоны вырождены: изменения в третьей позиции часто не приводит к изменению аминокислоты
- Последовательности ДНК могут быть переведены в белковые, и затем использоваться в парных выравниваниях

Принятые однобуквенные коды нуклеиновых кислот

A --> adenosine
C --> cytidine
G --> guanine
T --> thymidine
U --> uridine
R --> G A (purine)
Y --> T C (pyrimidine)
K --> G T (keto)

M --> A C (amino)
S --> G C (strong)
W --> A T (weak)
B --> G T C
D --> G A T
H --> A C T
V --> G C A
N --> A G C T (any)
– интервал неопределенной длины


Second letter
U
C
A
G
First letter
Third letter
U
UUU Phe
UUC
UUA Leu
UUG
UCU Ser
UCC
UCA
UCG
UAU Tyr
UAC
UAA Stop
UAG Stop
UGU Cys
UGC
UGA Stop
UGG Trp
C
CUU Leu
CUC
CUA
CUG
CCU Pro
CCC
CCA
CCG
CAU His
CAC
CAA Gln
CAG
CGU Arg
CGC
CGA
CGG
A
AUU Ile
AUC
AUA
AUG Met
ACU Thr
ACC
ACA
ACG
AAU Asn
AAC
AAA Lys
AAG
AGU Ser
AGC
AGA Arg
AGG
G
GUU Val
GUC
GUA
GUG
GCU Ala
GCC
GCA
GCG
GAU Asp
GAC
GAA Glu
GAG
GGU Gly
GGC
GGA
GGG



Pevsner J. Bioinformatics and Functional Genomics, 2009

Принятые однобуквенные коды нуклеиновых кислот

A alanine
B aspartate or asparagine
C cystine
D aspartate
E glutamate
F phenylalanine
G glycine
H histidine
I isoleucine
K lysine
L leucine
M methionine
N asparagine
P proline
Q glutamine
R arginine
S serine
T threonine
U selenocysteine
V valine
W tryptophan
Y tyrosine
Z glutamate or glutamine
X any
* translation stop
- интервал неопределенной длины

Парное выравнивание в 1950-х годах

β-corticotropin (sheep) ala gly glu asp asp glu
Corticotropin A (pig) asp gly ala glu asp glu

Oxytocin CYIQNCPLG
Vasopressin CYFQNCPRG

Парные выравнивания ДНК последовательностей полезны в следующих случаях:

- для подтверждения идентичности кДНК *(комплементарная ДНК (кДНК, англ. cDNA) — это ДНК, синтезированная на матрице зрелой мРНК в реакции, катализируемой обратной транскриптазой).*
- исследование некодирующих областей ДНК
- изучения полиморфизма ДНК
  - пример: ДНК неандертальца против современной человеческой ДНК

```
Query: 181 catcaactacaactccaaagacacccttacacccactaggatatcaacaaacctacccac 240
           |||||||| |||| |||||| ||||| | ||||||||||||||||||||||||||||||
Sbjct: 189 catcaactgcaaccccaaagccacccct-cacccactaggatatcaacaaacctacccac 247
```

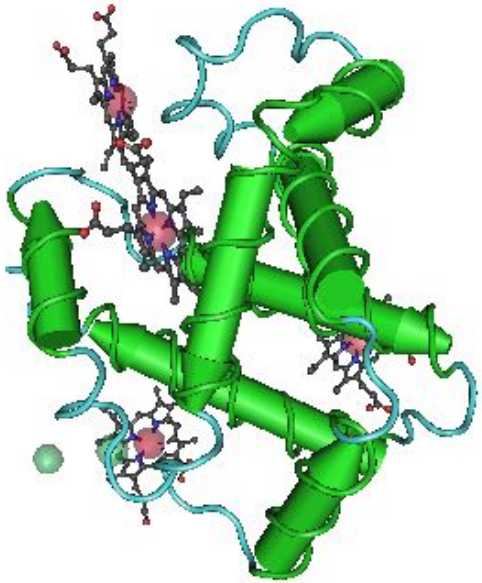
Определение парного выравнивания

Процесс выравнивания двух последовательностей для достижения максимальных уровней идентичности *(и консервативности, в случае аминокислотных последовательностей)* с целью оценки степени сходства и возможной гомологии.

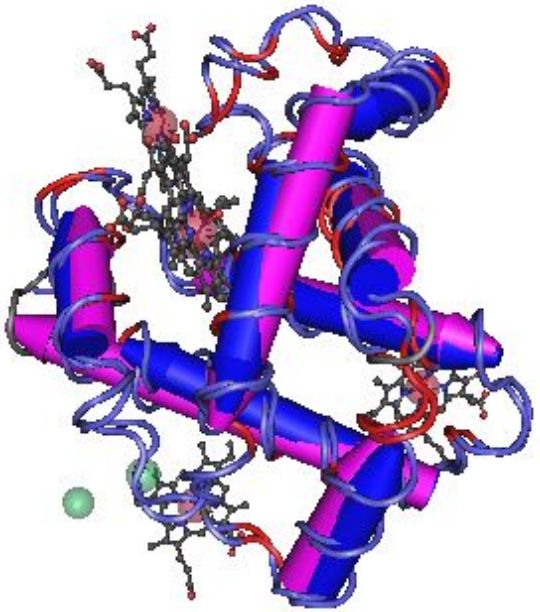
```
Matrix: EBLOSUM62
Gap_penalty: 14
Extend_penalty: 4

Length: 169
Identity:      69/169 (40.8%)
Similarity:   104/169 (61.5%)
Gaps:           8/169 ( 4.7%)
Score: 282


=======================================

       10         20         30         40         50
KLYTKTGDKGQIGLVGG-RTDKDSLRVESYGIIDELNSFIGLALAELSGQ
..::.::: : : : :: : ::: .:::.:::.::: : .:.  :
RIYTRTGDNGTTALFGGSRIDKDDIRVEAYGTVDELISQLGVCYASTRQA
      10         20         30         40         50

        60         70         80         90
PGFEDLTAELLTIQHELFDCGGDLAIVTE---RKDYKLTEESVSFLETRI
    .:  ::  .:  ::  : .::   .   :   .. :: .  ::  :
----ELRQELHAMQKMLFVLGAELASDQKGLTRLKQRIGEEDIQALEQLI
          60         70         80         90

100        110        120        130        140
DAYTAEAPELKKFILPGGSKCASLLHIARTITRRAERRVVALMKSEEIHE
:   :..  ::.:..:: .  .. ::.:::.::: :: ..:. ..  . .
DRNMAQSGPLKEFVIPGKNLASAQLHVARTLTRRLERILIAMGRTLTLRD
100        110        120        130        140

150        160
TVLRYLNRLSDYFFAAARV
   ::.:::::  :. ::.
EARRYINRLSDALFSMARI
150        160
```

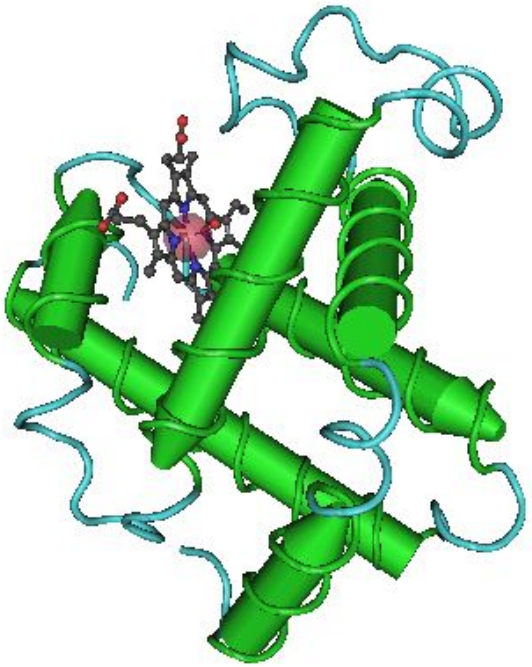
Гомология

Сходство между последовательностями связано с происхождением от общего



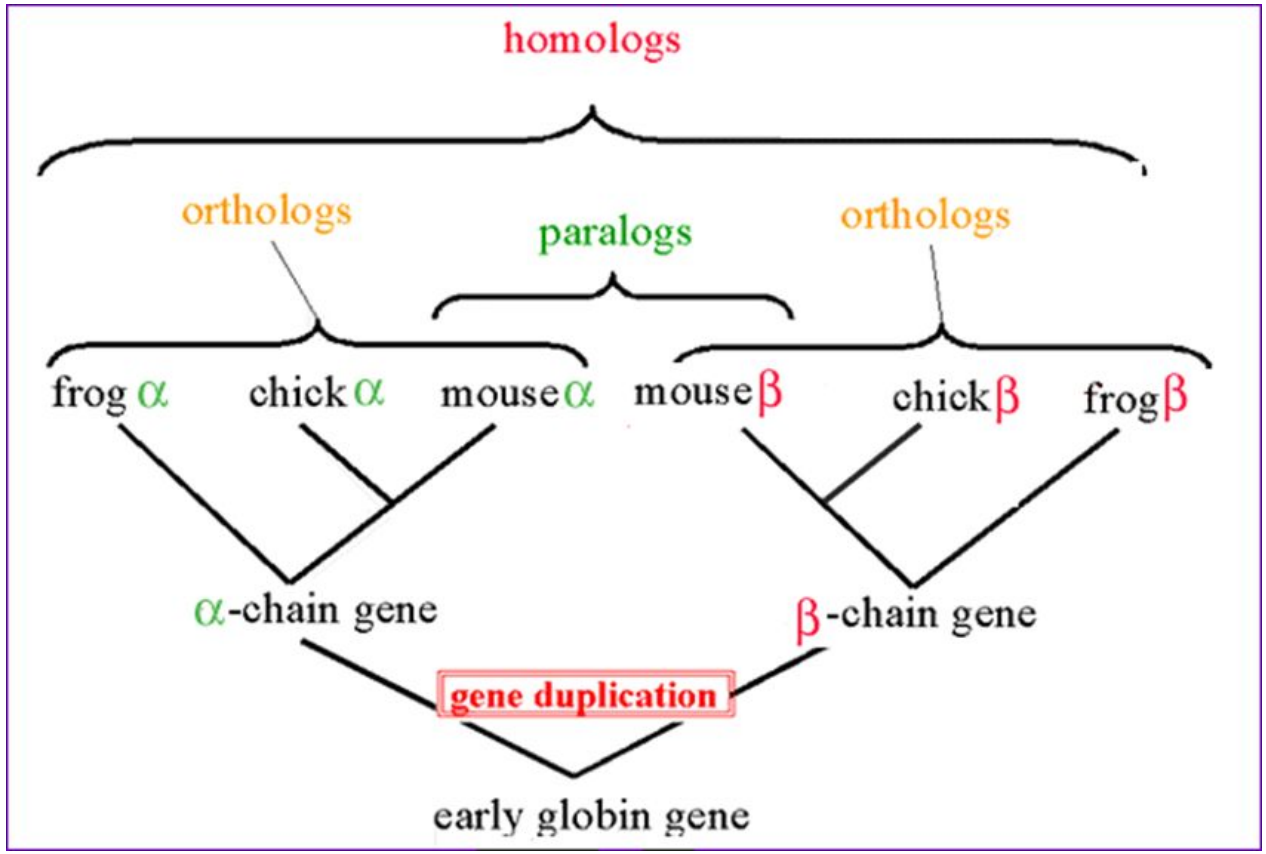
Beta globin
(NP_000509)
2HHB





myoglobin
(NP_005359)
2MM1

Два типа гомологии



Ортологи: Гомологичные последовательности у разных видов, которые возникли из общего предкового гена во время видообразования; могут быть или не быть ответственным за аналогичные функции.

Паралоги: Гомологичные последовательности в пределах одного вида, которые возникли путем дупликации генов.

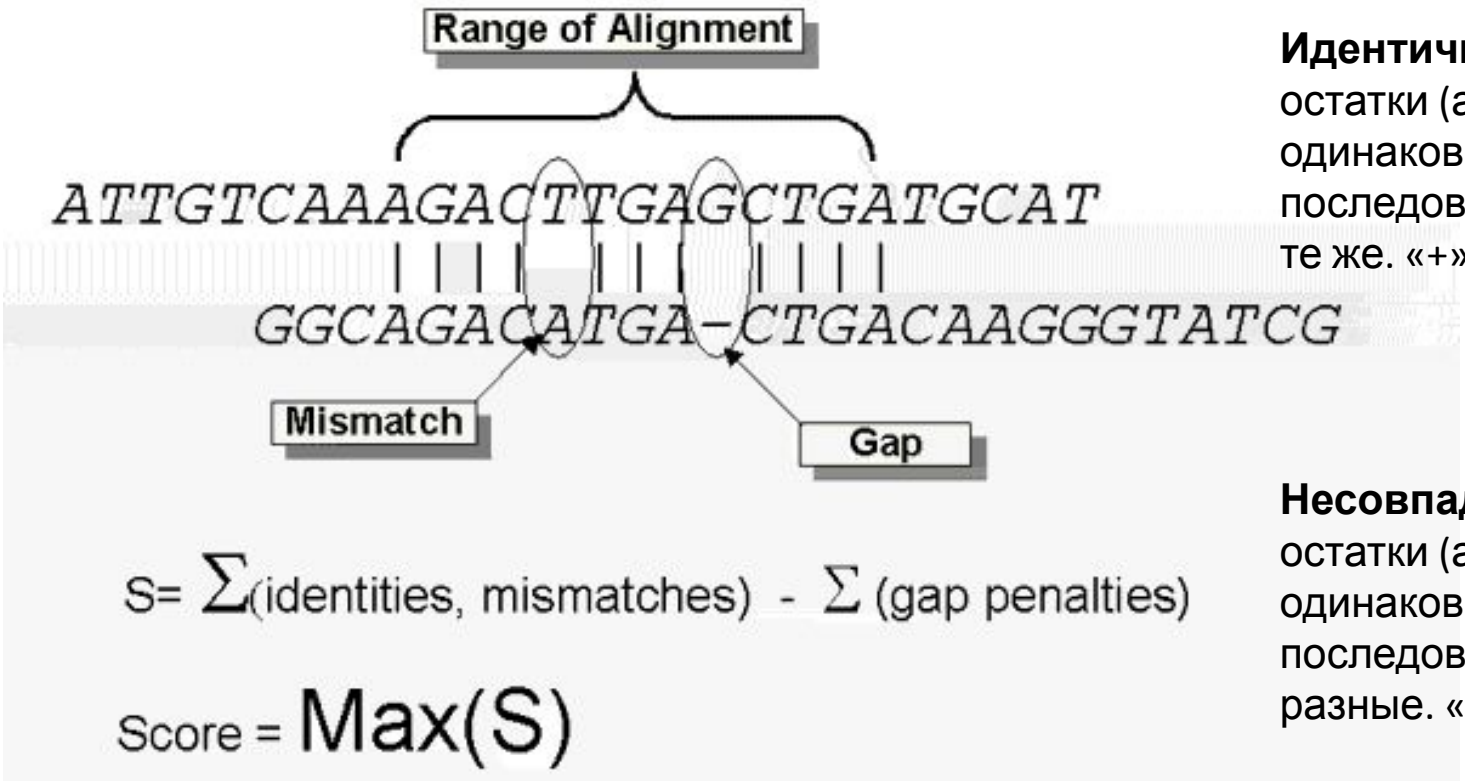
Общий подход к попарному выравниванию

- Выбрать две последовательности
- Выбрать алгоритм, который генерирует оценку сходства
- Определить условия (штраф) для пробелов (вставки, делеции) при выравнивании
- Счет отражает степень сходства
- Выравнивание может быть глобальными или локальными
- Оценить вероятность того, что выравнивание произошло случайно

Редакционное расстояние

- ***Элементарное преобразование последовательности:*** замена буквы или удаление буквы или вставка буквы.
- ***Редакционное расстояние:*** минимальное количество элементарных преобразований, переводящих одну последовательность в другую.
- Формализация **задачи сравнения последовательностей:** найти редакционное расстояние и набор преобразований, его реализующий

Расчёт оценки выравнивания (Score)



Идентичность (identity) – остатки (аминокислоты) в одинаковых позициях последовательностей одни и те же. «+» оценка

Несовпадение (mismatch) – остатки (аминокислоты) в одинаковых позициях последовательностей разные. «-» или «+» оценка

Штраф за пробел (gap penalty) – в одной из последовательностей произошла вставка или делеция, поэтому необходимо добавить пробел. Т.к. такое событие происходит реже, чем изменение остатка, то за это действие вводится штраф. Штрафы могут быть разные: за начало пробела (**gap opening**) и за продолжение пробела (**gap extension**). «-» оценка

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Education/BLASTinfo/Alignment_Scores2.html

Сходство последовательностей (Similarity)

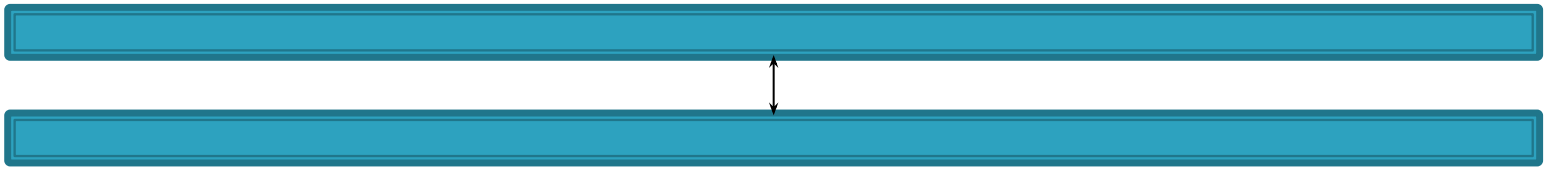
Степень, в которой нуклеотидные или аминокислотные последовательности связаны между собой. Она основана на идентичности и консервативности.

Идентичность (identity) : Степень, в которой две (нуклеотидные или аминокислотные) последовательности одинаковы.

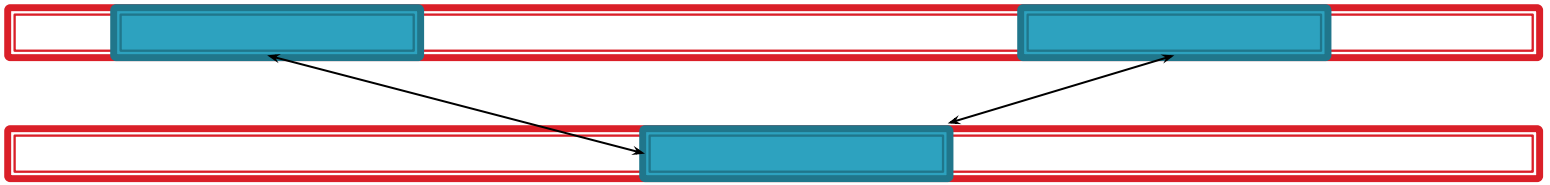
Консервативность (conservation) : Изменения в определенном положении аминокислотного остатка или (реже, нуклеотидного) в последовательности, которые сохраняют физико-химические свойства исходного остатка.

Стратегии выравнивания

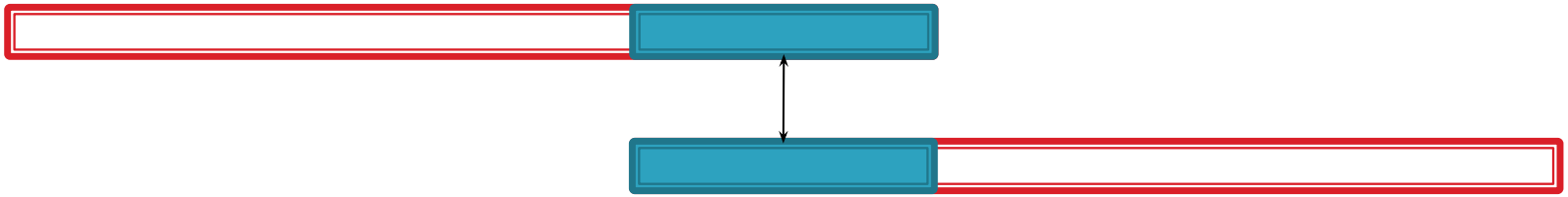
- Глобальное выравнивание

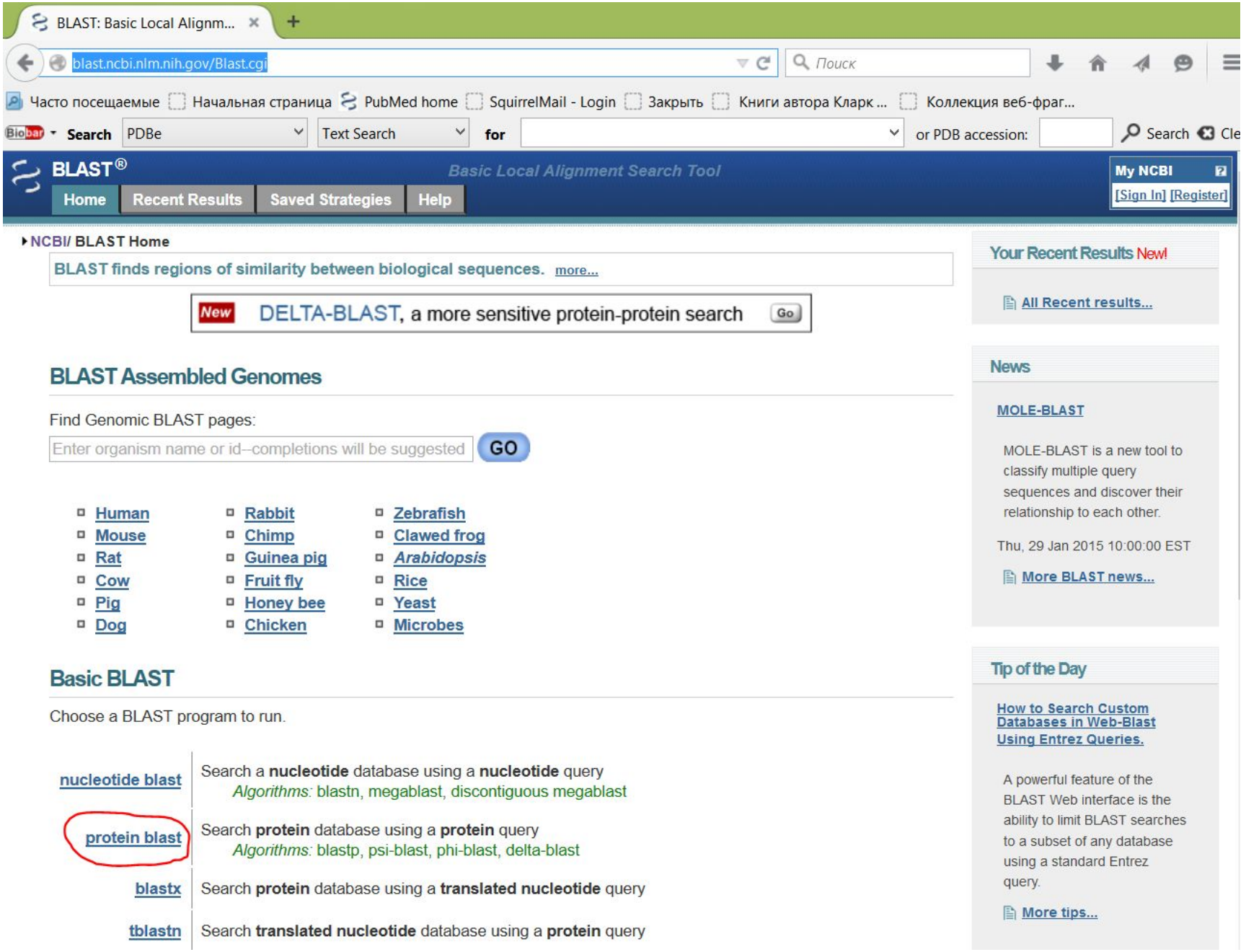


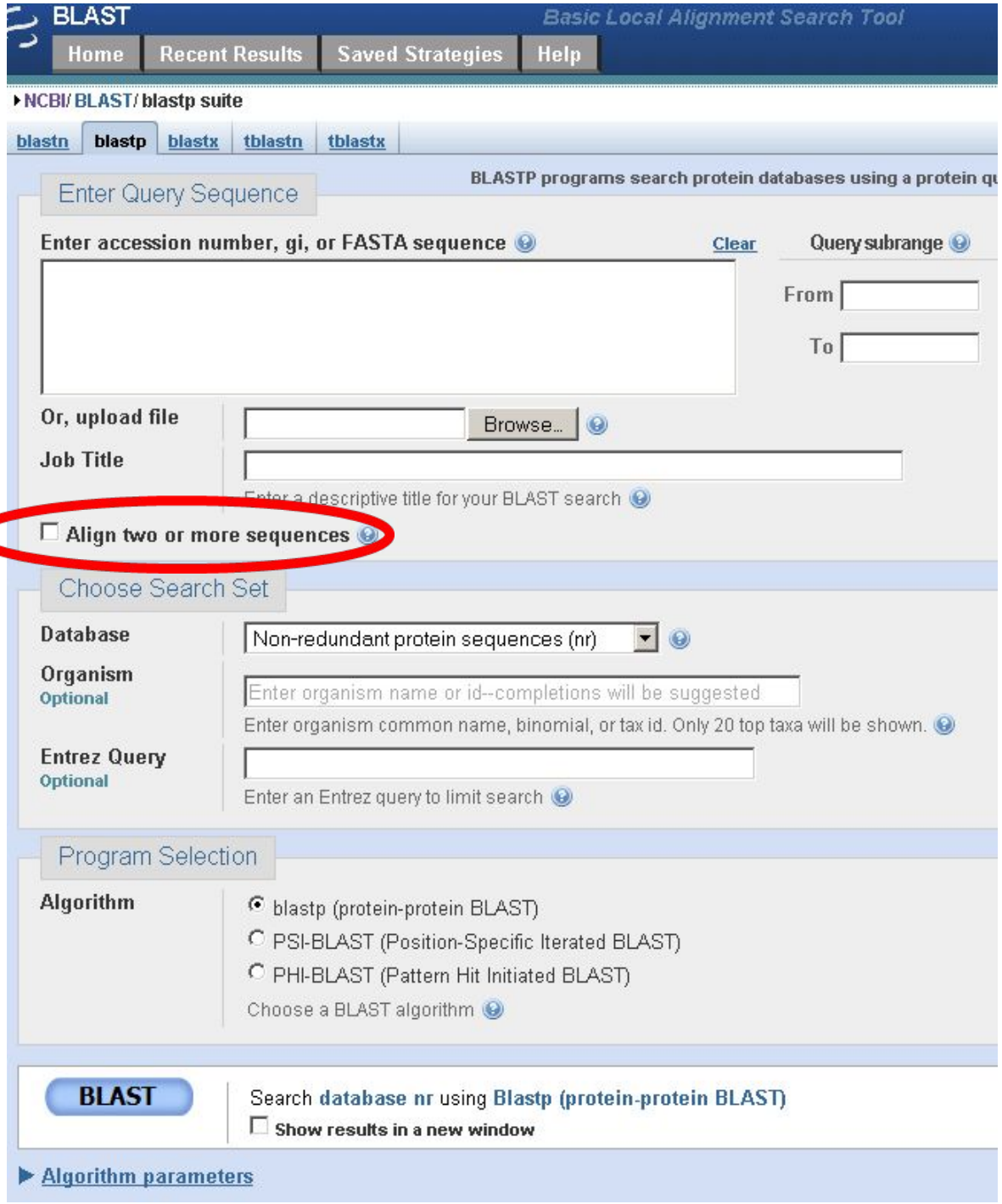
- Локальное выравнивание



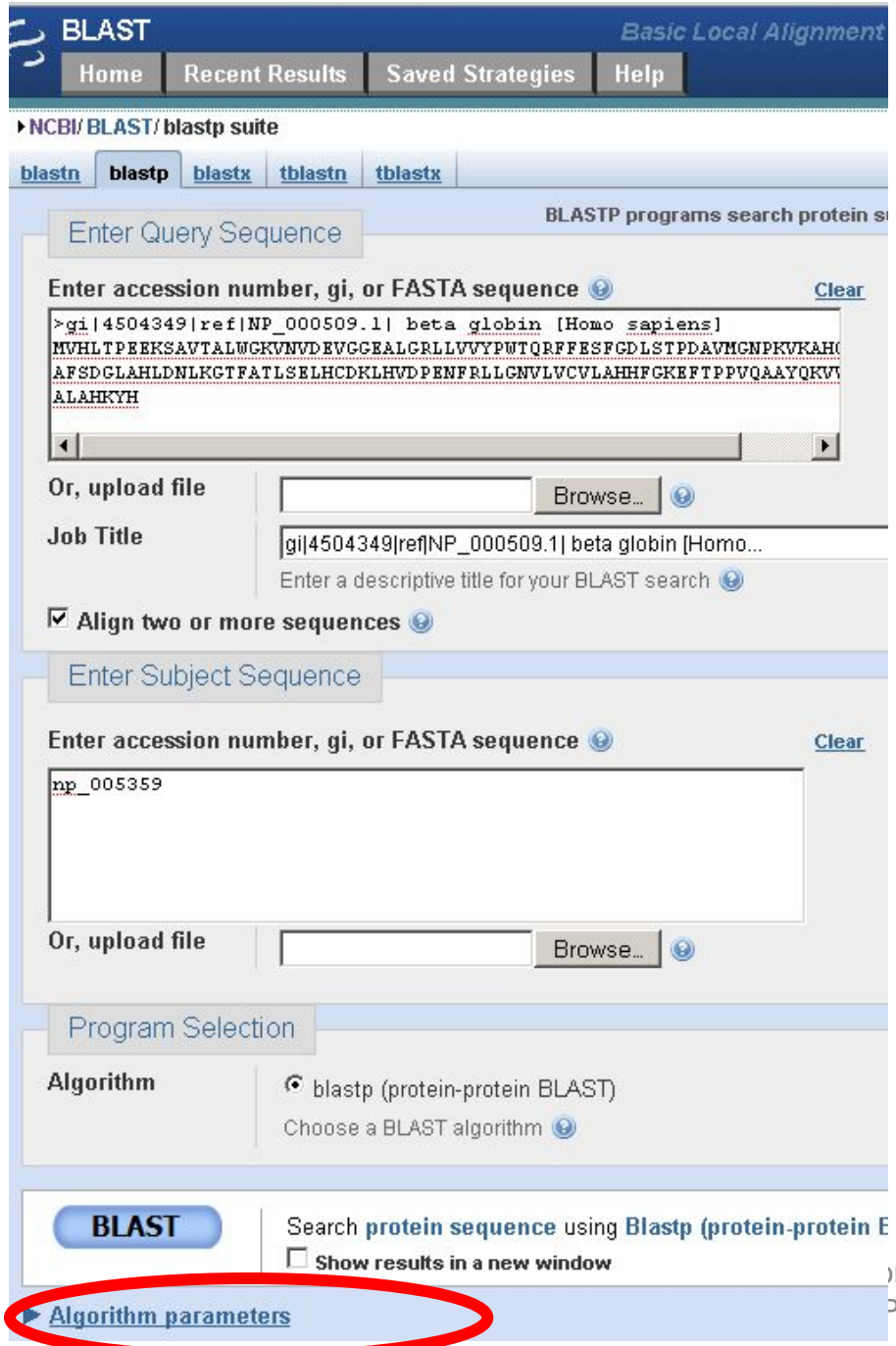
- Поиск перекрывающихся последовательностей




BLAST: Basic Local Alignm...
blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi
Поиск
Часто посещаемые
Начальная страница
PubMed home
SquirrelMail - Login
Закрыть
Книги автора Кларк ...
Коллекция веб-фраг...
Search
PDBe
Text Search
for
or PDB accession:
Search
BLAST®
Basic Local Alignment Search Tool
Home
Recent Results
Saved Strategies
Help
My NCBI
[Sign In] [Register]
NCBI/ BLAST Home
BLAST finds regions of similarity between biological sequences. more...
New
DELTA-BLAST, a more sensitive protein-protein search
Go
BLAST Assembled Genomes
Find Genomic BLAST pages:
Enter organism name or id--completions will be suggested
GO
Human
Mouse
Rat
Cow
Pig
Dog
Rabbit
Chimp
Guinea pig
Fruit fly
Honey bee
Chicken
Zebrafish
Clawed frog
Arabidopsis
Rice
Yeast
Microbes
Basic BLAST
Choose a BLAST program to run.
nucleotide blast
Search a nucleotide database using a nucleotide query
Algorithms: blastn, megablast, discontiguous megablast
protein blast
Search protein database using a protein query
Algorithms: blastp, psi-blast, phi-blast, delta-blast
blastx
Search protein database using a translated nucleotide query
tblastn
Search translated nucleotide database using a protein query
Your Recent Results New!
All Recent results...
News
MOLE-BLAST
MOLE-BLAST is a new tool to classify multiple query sequences and discover their relationship to each other.
Thu, 29 Jan 2015 10:00:00 EST
More BLAST news...
Tip of the Day
How to Search Custom Databases in Web-Blast Using Entrez Queries.
A powerful feature of the BLAST Web interface is the ability to limit BLAST searches to a subset of any database using a standard Entrez query.
More tips...

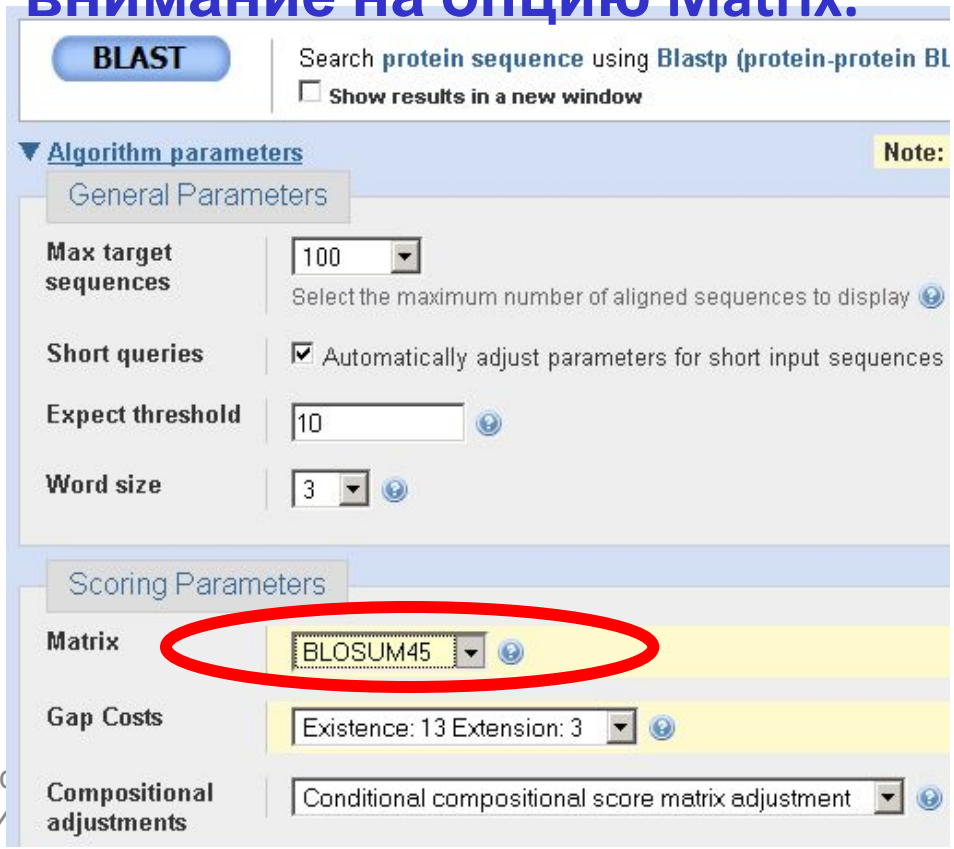


Выберем:
Align two or more sequences…



Введем две последовательности (accession numbers или в формате fasta format) и кликнем BLAST.

Выберем “Algorithm parameters” и обратим внимание на опцию Matrix.



Результаты парного выравнивания human beta globin и myoglobin

Myoglobin RefSeq

Информация о выравнивании: score, expect value, identities, positives, gaps…

```
>ref|NP_005359.1|  myoglobin [Homo sapiens]
 ref|NP_976311.1|  myoglobin [Homo sapiens]
 ref|NP_976312.1|  myoglobin [Homo sapiens]
 ▶11 more sequence titles
 Length=154

 GENE ID: 4151 MB | myoglobin [Homo sapiens] (Over 10 PubMed links)

 Score = 47.4 bits (144),  Expect = 8e-11, Method: Compositional matrix adjust.
 Identities = 37/145 (25%), Positives = 57/145 (39%), Gaps = 2/145 (1%)

Query  4    LTPEEKSAVTALWGKVNVDEVG--GEALGRLLVVYPWTQRFFESFGDLSTPDAVMGNPKV  61
            L+  E   V  +WGKV  D  G   E L RL   +P T   F+ F  L + D +  +  +
Sbjct  3    LSDGEWQLVLNVWGKVEADIPGHGQEVLIRLFKGHPETLEKFDKFKHLKSEDEMKASEDL  62

Query  62   KAHGKKVLGAFSDGLAHLDNLKGTFATLSELHCDKLHVDPENFRLLGNVLVCVLAHHFGK  121
            K HG  VL A    L    + +     L++ H  K  +  +    +   ++ VL
Sbjct  63   KKHGATVLTALGGILKKKGHHEAEIKPLAQSHATKHKIPVKYLEFISECIIQVLQSKHPG  122

Query  122  EFTPPVQAAYQKVVAGVANALAHKY  146
            +F    Q A  K +      +A  Y
Sbjct  123  DFGADAQGAMNKALELFRKDMASNY  147
```

Query = HBB
Subject = MB

Средняя строка показывает identities;
+ sign for similar matches

Результаты парного выравнивания human beta globin и myoglobin:

Score = сумма совпадений (match), несовпадений (mismatch), создание пробела (gap creation), и продолжение пробела (gap extension)

```
 Score = 18.1 bits (35),  Expect = 0.015, Method: Composition-based stats.
 Identities = 11/24 (45%), Positives = 12/24 (50%), Gaps = 2/24 (8%)

Query  12  VTALWGKVNVD--EVGGEALGRLL  33
           V  +WGKV  D    G E L RL
Sbjct  11  VLNVWGKVEADIPGHGQEVLIRLF  34

match      4  11  5    6     6 5 4  5     sum of matches: +60
                6  4                   4
mismatch   -1  1     0    -2  -2   -4  0   sum of mismatches: -13
            -2        0    -3     0
gap open                  -11              sum of gap penalties: -12
gap extend                 -1

                                           total raw score: 60 - 13 - 12 = 35
```

V matching V дает +4

T matching L дает -1

Эти оценки даны на основе матрицы замен “scoring matrix”!

Пробелы (gaps)

```
 Score = 18.1 bits (35),  Expect = 0.015, Method: Composition-based stats.
 Identities = 11/24 (45%), Positives = 12/24 (50%), Gaps = 2/24 (8%)

Query  12  VTALWGKVNVD--EVGGEALGRLL  33
           V  +WGKV  D    G E L RL
Sbjct  11  VLNVWGKVEADIPGHGQEVLIRLF  34
```

match	4	11	5	6	4	6	5	4	5	4		sum of matches: +60
mismatch	-1	1	0	-2	0	-2	-4	0	-2			sum of mismatches: -13
gap open				-11								sum of gap penalties: -12
gap extend				-1								
												total raw score: 60 - 13 - 12 = 35

First gap position scores -11

Second gap position scores -1

Создание пробела – большой штраф;

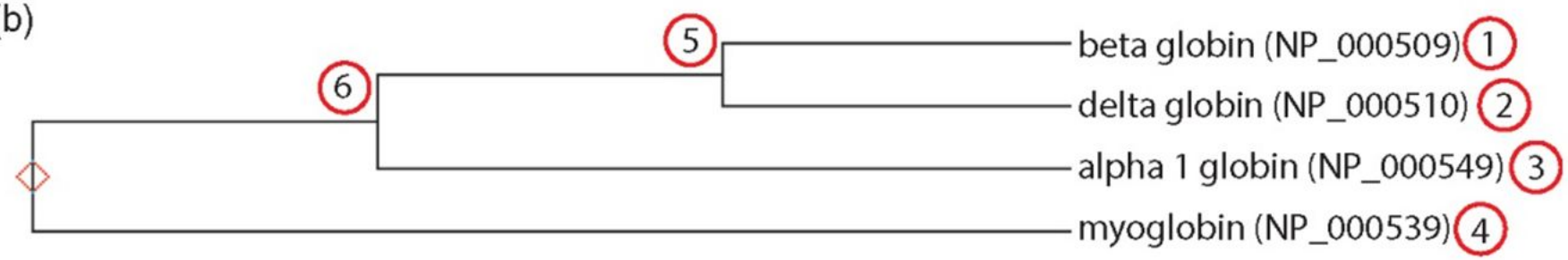
Расширение пробела – небольшой штраф.

Нахождение предка

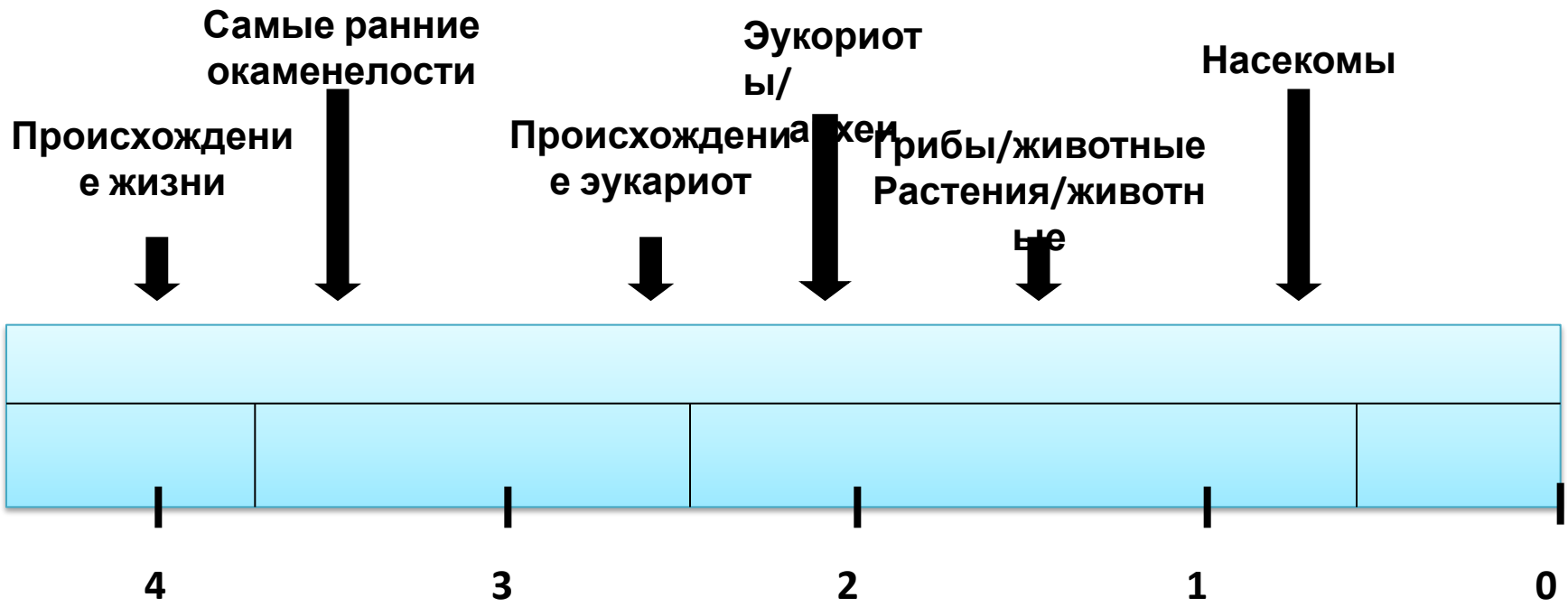
(a)

```
beta globin      MVHLTPEEKSAVTALWGKV
delta globin     MVHLTPEEKTAVNALWGKV
alpha 1 globin   MV.LSPADKTNVKAAWGKV
myoglobin        .MGLSDGEWQLVLNVWGKV
5                MVHLSPEEKTAVNALWGKV
6                MVHLTPEEKTAVNALWGKV
```

(b)



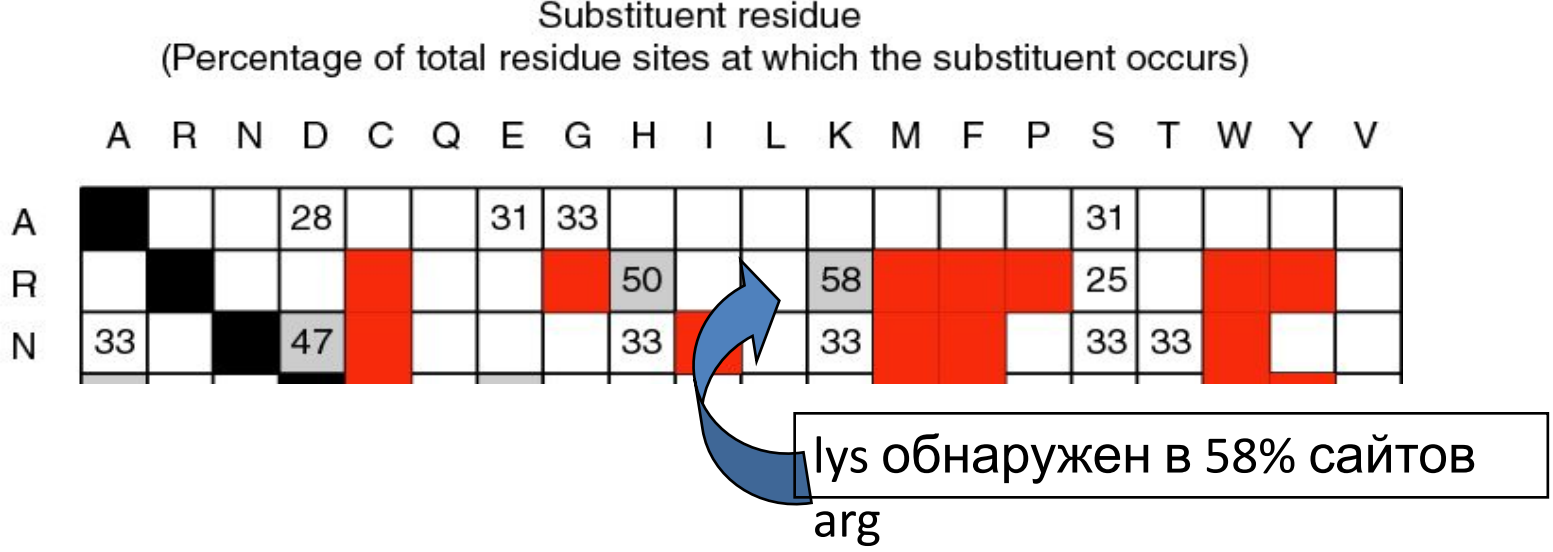
Выравнивание парных последовательностей позволяет нам вернуться на миллиарды лет назад



Когда вы делаете попарное выравнивание гомологичных белков человека и растений, вы изучаете последовательности общего предка, жившего 1500000000 лет назад!

Множественное выравнивание последовательностей глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназ: пример очень высокого консерватизма

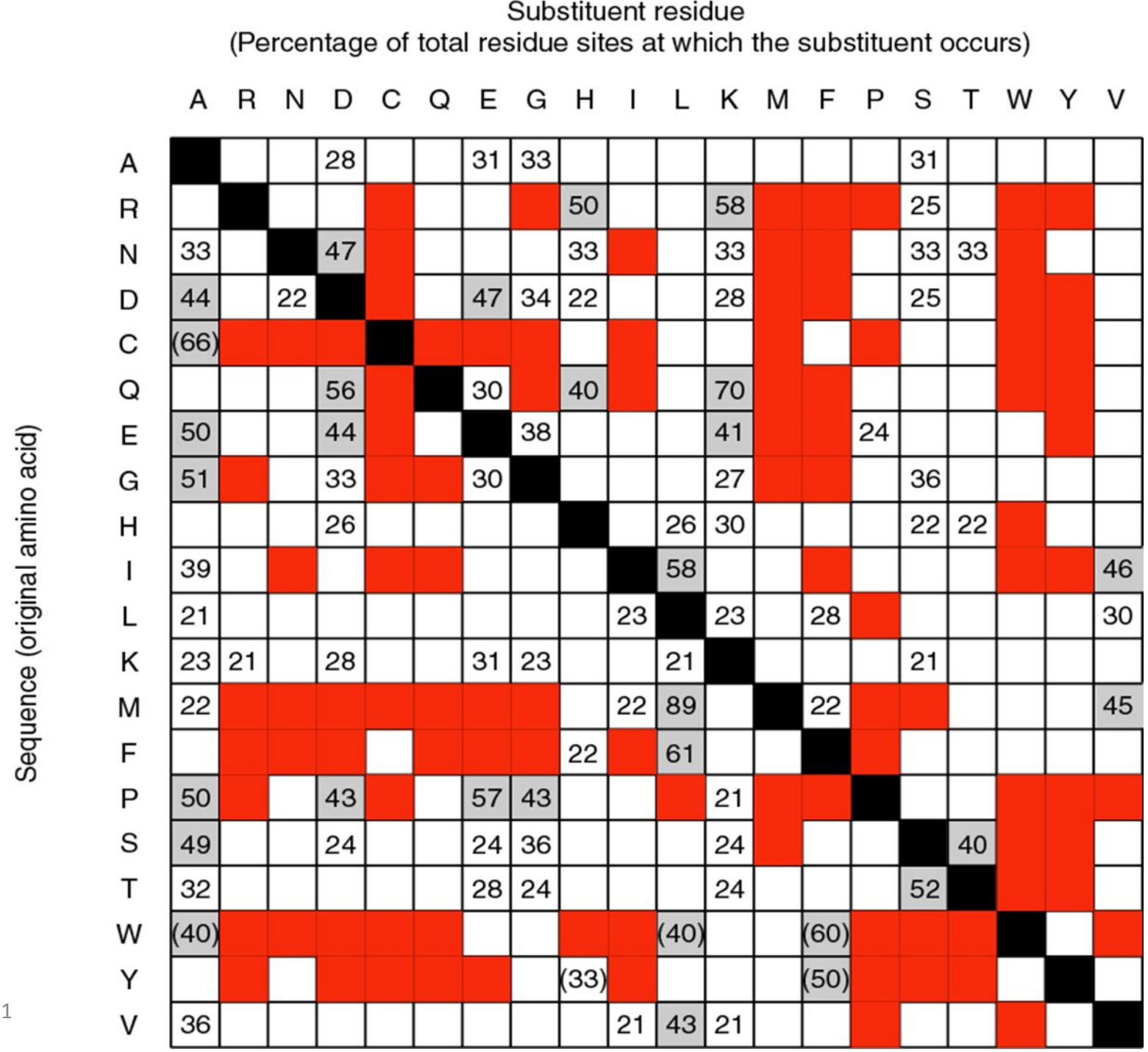
```
fly       GAKKVIISAP SAD.APM..F VCGVNLDAYK PDMKVVSNAS
CTTNCLAPLA
human     GAKRVIISAP SAD.APM..F VMGVNHEKYD NSLKIISNAS
CTTNCLAPLA
plant     GAKKVIISAP SAD.APM..F VVGVNEHTYQ PNMDIVSNAS
CTTNCLAPLA
bacterium GAKKVVMTGP SKDNTPM..F VKGANFDKY. AGQDIVSNAS
CTTNCLAPLA
yeast     GAKKVVITAP SS.TAPM..F VMGVNEEKYT SDLKIVSNAS
CTTNCLAPLA
archaeon  GADKVLISAP PKGDEPVKQL VYGVNHDEYD GE.DVVSNAS
CTTNSITPVA

fly       KVINDNFEIV EGLMTTVHAT TATQKTVDGP SGKLWRDGRG
AAQNIIPAST
human     KVIHDNFGIV EGLMTTVHAI TATQKTVDGP SGKLWRDGRG
ALQNIIPAST
plant     KVVHEEFGIL EGLMTTVHAT TATQKTVDGP SMKDWRGGRG
ASQNIIPSST
bacterium KVINDNFGII EGLMTTVHAT TATQKTVDGP SHKDWRGGRG
ASQNIIPSST
yeast     KVINDAFGIE EGLMTTVHSL TATQKTVDGP SHKDWRGGRT
ASGNIIPSST
archaeon  KVLDEEFGIN AGQLTTVHAY TGSQNLMDGP NGKP.RRRRA
```



Emile Zuckerkandl и Linus Pauling (1965) посчитали частоту замен в 18 глобинах (миоглобины и гемоглобины от человека до миноги).

Черный: Идентичные
Серые: очень консервативные замены (частота >40%)
Белые: слабо консервативные замены (частота >21%)
Red: замен не наблюдалось

Два белка с 50% идентичностью могут иметь 80 изменений среди 100 остатков. (Почему? Потому что, любой остаток может быть предметом обратных мутаций.)


Substituent residue
(Percentage of total residue sites at which the substituent occurs)
A R N D C Q E G H I L K M F P S T W Y V
Sequence (original amino acid)
A 28 31 33 31
R 50 58 25
N 33 47 33 33 33 33
D 44 22 47 34 22 28 25
C (66)
Q 56 30 40 70
E 50 44 38 41 24
G 51 33 30 27 36
H 26 26 30 22 22
I 39 58 46
L 21 23 23 28 30
K 23 21 28 31 23 21 21
M 22 22 89 22 45
F 22 61
P 50 43 57 43 21
S 49 24 24 36 24 40
T 32 28 24 24 52
W (40) (40) (60)
Y (33) (50)
V 36 21 43 21

Матрицы замен

- Матрица замен содержит значения, пропорциональные вероятности того, что аминокислота ***i*** мутирует в аминокислоту ***j*** для всех пар аминокислот.
- Матрицы замен строятся путем соединения большого и разнообразного набора проверенных попарных выравниваний (или множественных выравниваний) аминокислот.
- Матрицы замен должны отражать истинные вероятности мутаций, происходящих в течении эволюции.
- PAM и BLOSUM - два основных типа матриц замен.

Основные матрицы замен, применяемые в исследованиях

PAM (Percentage of Acceptable Point Mutations) или матрица Dayhoff. Исходная матрица PAM рассчитана по набору глобальных выравниваний близкородственных белков (>85% идентичность) со средней вероятностью мутации в 1%. Остальные матрицы получены путем возведения матрицы в соответствующую степень. Наиболее часто используется матрица PAM250.

Матрицы серии **BLOSUM** рассчитаны на основе блоков, составленных из непрерывных выравненных фрагментов. Матрица BLOSUM62 рассчитана по выравненным наборам с идентичностью не менее 62%.

Мы можем варьировать: от PAM250 = (PAM1)^{250}, оценочная матрица, которая присваивает баллы и прощает несоответствия…

(+17 для замены W на W или -5 для замены W на T)

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				
S	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
	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V

… к целому ряду скоринговых матриц, таких как PAM10, строгих и не терпящих несоответствия

(+13 для замены W на W или -19 для замены W на T)

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	7																			
R	-10	9																		
N	-7	-9	9																	
D	-6	-17	-1	8																
C	-10	-11	-17	-21	10															
Q	-7	-4	-7	-6	-20	9														
E	-5	-15	-5	0	-20	-1	8													
G	-4	-13	-6	-6	-13	-10	-7	7												
H	-11	-4	-2	-7	-10	-2	-9	-13	10											
I	-8	-8	-8	-11	-9	-11	-8	-17	-13	9										
L	-9	-12	-10	-19	-21	-8	-13	-14	-9	-4	7									
K	-10	-2	-4	-8	-20	-6	-7	-10	-10	-9	-11	7								
M	-8	-7	-15	-17	-20	-7	-10	-12	-17	-3	-2	-4	12							
F	-12	-12	-12	-21	-19	-19	-20	-12	-9	-5	-5	-20	-7	9						
P	-4	-7	-9	-12	-11	-6	-9	-10	-7	-12	-10	-10	-11	-13	8					
S	-3	-6	-2	-7	-6	-8	-7	-4	-9	-10	-12	-7	-8	-9	-4	7				
T	-3	-10	-5	-8	-11	-9	-9	-10	-11	-5	-10	-6	-7	-12	-7	-2	8			
W	-20	-5	-11	-21	-22	-19	-23	-21	-10	-20	-9	-18	-19	-7	-20	-8	-19	13		
Y	-11	-14	-7	-17	-7	-18	-11	-20	-6	-9	-10	-12	-17	-1	-20	-10	-9	-8	10	
V	-5	-11	-12	-11	-9	-10	-10	-9	-9	-1	-5	-13	-4	-12	-9	-10	-6	-22	-10	8

34 белковых надсемейства Dayhoff

Белок	PAMs за 100 млн. лет
Ig kappa chain	37
Kappa casein	33
luteinizing hormone b	30
lactalbumin	27
complement component 3	27
epidermal growth factor	26
proopiomelanocortin	21
pancreatic ribonuclease	21
haptoglobin alpha	20
serum albumin	19
phospholipase A2, group IB	19
prolactin	17
carbonic anhydrase C	16
Hemoglobin a	12
Hemoglobin b	12

34 белковых надсемейства Dayhoff

Белок	PAMs за 100 млн. лет
Ig kappa chain	37
Kappa casein	33
luteinizing hormone b	30
lactalbumin	27
co	
epide	26
proo	
panc	
hapt	
serur	
phos	
prolactin	17
carbonic anhydrase C	16
Hemoglobin a	12
Hemoglobin b	12

human (NP_005203) versus mouse (NP_031812)

```
 Score = 57.8 bits (138),  Expect = 3e-07
 Identities = 39/118 (33%), Positives = 61/118 (51%), Gaps = 2/118 (1%)

Query  1    MKSFLLVVNALALTLPFLAVEVQNQKQPACHENDERPFYQKTAPYVPMYYVPNSYPYYGT  60
            M++F++V+N LALTLPFLA E+QN       E ++  + ++   Y P+  V N +  Y
Sbjct  2    MRNFIVVMNILALTLPFLAAEIQNPDSNCRGEKNDIVYDEQRVLYTPVRSVLN-FNQYEP  60

Query  61   NLYQRRPAI-AINNPYVPRTYYANPAVVRPHAQIPQRQYLPNSHPPTVVRLPNLHPSF  117
            N Y  RP++ A  +PY+         ++R  A I + Q +PN      V     +PSF
Sbjct  61   NYYHYRPSLPATASPYMYYPLVVRLLLLRSPAPISKWQSMPNFPQSAGVPYAIPNPSF  118
```

34 белковых надсемейства Dayhoff

Белок	PAMs за 100 млн. лет
apolipoprotein A-II	10
lysozyme	9.8
gastrin	9.8
myoglobin	8.9
nerve growth factor	8.5
myelin basic protein	7.4
thyroid stimulating hormone b	7.4
parathyroid hormone	7.3
parvalbumin	7.0
trypsin	5.9
insulin	4.4
calcitonin	4.3
arginine vasopressin	3.6
adenylate kinase 1	3.2

34 белковых надсемейства Dayhoff

Белок	PAMs за 100 млн. лет
triosephosphate isomerase 1	2.8
vasoactive intestinal peptide	2.6
glyceraldehyde phosph. dehydrogease	2.2
cytochrome c	2.2
collagen	1.7
troponin C, skeletal muscle	1.5
alpha crystallin B chain	1.5
glucagon	1.2
glutamate dehydrogenase	0.9
histone H2B, member Q	0.9
ubiquitin	0

Парное выравнивание человеческого (NP_005203) и мышиного (NP_031812) убиквитина

```
 Score = 1316 bits (3407),  Expect = 0.0
 Identities = 681/685 (99%), Positives = 682/685 (99%), Gaps = 0/685 (0%)

Query  1    MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYN  60
            MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYN
Sbjct  1    MQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYN  60

Query  61   IQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLI  120
            IQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLI
Sbjct  61   IQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLI  120

Query  121  FAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKA  180
            FAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKA
Sbjct  121  FAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKTITLEVEPSDTIENVKA  180

Query  181  KIQDKEGIPSDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKT  240
            KIQDKEGIP DQQRLIFAGKQLE GRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKT
Sbjct  181  KIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEGGRTLSDYNIQKESTLHLVLRLRGGMQIFVKTLTGKT  240

Query  241  ITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLR  300
            ITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLR
Sbjct  241  ITLEVEPSDTIENVKAKIQDKEGIPPDQQRLIFAGKQLEDGRTLSDYNIQKESTLHLVLR  300
```

Подход Dayhoff позволяет посчитать оценку замены для любых двух выровненных аминокислотных остатков

$$s_{i,j} = 10 \times \log\left(\frac{q_{i,j}}{p_{i,j}}\right)$$

Dayhoff определяет оценку двух выровненных остатков I, J, как 10 кратный логарифм отношения, частоты их совпадения в природе q (на основе известных последовательностей) на вероятность совпадения этих аминокислот случайно p.

Число "принимаемых точечных мутаций": какие аминокислотные замены происходят в белках?

	A Ala	R Arg	N Asn	D Asp	C Cys	Q Gln	E Glu	G Gly	H His	I Ile	L Leu	K Lys	M Met	F Phe	P Pro	S Ser	T Thr	W Trp	Y Tyr	V Val
A																				
R	30																			
N	109	17																		
D	154	0	532																	
C	33	10	0	0																
Q	93	120	50	76	0															
E	266	0	94	831	0	422														
G	579	10	156	162	10	30	112													
H	21	103	226	43	10	243	23	10												
I	66	30	36	13	17	8	35	0	3											
L	95	17	37	0	y	75	15	17	40	253										
K	57	477	322	85	0	147	104	60	23	43	39									
M	29	17	0	0	0	20	7	7	0	57	207	90								
F	20	7	7	0	0	0	0	17	20	90	167	0	17							
P	345	67	27	10	10	93	40	49	50	7	43	43	4	7						
S	772	137	432	98	117	47	86	450	26	20	32	168	20	40	269					
T	590	20	169	57	10	37	31	50	14	129	52	200	28	10	73	696				
W	0	27	3	0	0	0	0	0	3	0	13	0	0	10	0	17	0			
Y	20	3	36	0	30	0	10	0	40	13	23	10	0	260	0	22	23	6		
V	365	20	13	17	33	27	37	97	30	661	303	17	77	10	50	43	186	0	17	
	A Ala	R Arg	N Asn	D Asp	C Cys	Q Gln	E Glu	G Gly	H His	I Ile	L Leu	K Lys	M Met	F Phe	P Pro	S Ser	T Thr	W Trp	Y Tyr	V Val

Относительная мутабельность аминокислотных остатков

Asn	134	His	66
Ser	120	Arg	65
Asp	106	Lys	56
Glu	102	Pro	56
Ala	100	Gly	49
Thr	97	Tyr	41
Ile	96	Phe	41
Met	94	Leu	40
Gln	93	Cys	20
Val	74	Trp	18

Нормализованная частота аминокислотных замен

Gly	8.9%	Arg	4.1%
Ala	8.7%	Asn	4.0%
Leu	8.5%	Phe	4.0%
Lys	8.1%	Gln	3.8%
Ser	7.0%	Ile	3.7%
Val	6.5%	His	3.4%
Thr	5.8%	Cys	3.3%
Pro	5.1%	Tyr	3.0%
Glu	5.0%	Met	1.5%
Asp	4.7%	Trp	1.0%

- синий = 6 кодонов; красный = 1 кодон

PAM1 (Point-Accepted Mutations) матрица частоты мутаций

	A Ala	R Arg	N Asn	D Asp	C Cys	Q Gln	E Glu	G Gly	H His	I Ile
A	9867	2	9	10	3	8	17	21	2	6
R	1	9913	1	0	1	10	0	0	10	3
N	4	1	9822	36	0	4	6	6	21	3
D	6	0	42	9859	0	6	53	6	4	1
C	1	1	0	0	9973	0	0	0	1	1
Q	3	9	4	5	0	9876	27	1	23	1
E	10	0	7	56	0	35	9865	4	2	3
G	21	1	12	11	1	3	7	9935	1	0
H	1	8	18	3	1	20	1	0	9912	0
I	2	2	3	1	2	1	2	0	0	9872

PAM1 - Встречается одно изменение аминокислоты на 100 а.к.

PAM1 (Point-Accepted Mutations) матрица вероятности мутаций

		Original amino acid											
		A Ala	R Arg	N Asn	D Asp	C Cys	Q Gln	E Glu	G Gly	H His	I Ile	L Leu	K Lys
Replacement amino acid	A	98.7	0.0	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0
	R	0.0	99.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.2
	N	0.0	0.0	98.2	0.4	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.0	0.0	0.1
	D	0.1	0.0	0.4	98.6	0.0	0.1	0.5	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
	C	0.0	0.0	0.0	0.0	99.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Q	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	98.8	0.3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.1
	E	0.1	0.0	0.1	0.6	0.0	0.4	98.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	G	0.2	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.1	99.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	H	0.0	0.1	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	99.1	0.0	0.0	0.0
	I	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	98.7	0.1	0.0
	L	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	99.5	0.0
	K	0.0	0.4	0.3	0.1	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	99.3
	M	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
	F	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
	P	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
	S	0.3	0.1	0.3	0.1	0.1	0.0	0.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.1
	T	0.2	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
	W	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	Y	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	V	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	0.1	0.0

PAM1 - Встречается одно изменение аминокислоты на 100 а.к.

Множественное выравнивание последовательностей глицеральдегид 3-фосфат дегидрогеназ: колонки остатков могут иметь высокую или низкую консервативность

FIGURE 3.11 Multiple sequence alignment of seven kappa caseins, representing a protein family that is relatively poorly conserved. Only a portion of the entire alignment is shown. Note that just eight columns of residues are perfectly conserved (indicated with asterisks), and gaps of varying length form part of the alignment. In several columns, there are four different aligned amino acids (arrowheads); in two instances there are five different residues (double arrowheads). The sequences were aligned with MUSCLE 3.6 (see Chapter 6) and were human (NP_005203), equine (*Equus caballus*; NP_001075353), pig (*Sus scrofa* NP_001004026), ovine (*Ovis aries* NP_001009378), rabbit (*Oryctolagus cuniculus* P33618), bovine (*Bos taurus* NP_776719) and mouse (*Mus musculus* NP_031812).

original amino acid

PAM0	A	R	N	D	C	Q	E	G
A	100	0	0	0	0	0	0	0
R	0	100	0	0	0	0	0	0
N	0	0	100	0	0	0	0	0
D	0	0	0	100	0	0	0	0
C	0	0	0	0	100	0	0	0
Q	0	0	0	0	0	100	0	0
E	0	0	0	0	0	0	100	0
G	0	0	0	0	0	0	0	100

replacement amino acid replacement amino acid

original amino acid

PAM∞	A	R	N	D	C	Q	E	G
A	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7	8.7
R	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1	4.1
N	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
D	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
C	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3	3.3
Q	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8	3.8
E	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
G	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9	8.9

FIGURE 3.12 Portion of the matrices for a zero PAM value (PAM0; upper panel) or for an infinite PAM∞ value (lower panel). At PAM∞ (i.e., if the PAM1 matrix is multiplied by itself an infinite number of times), all the entries in each row converge on the normalized frequency of the replacement amino acid (see **Table 3.1**). A PAM2000 matrix has similar values that tend to converge on these same limits. In a PAM2000 matrix, the proteins being compared are at an extreme of unrelatedness. In constrast, at PAM0 no mutations are tolerated and the residues of the proteins are perfectly conserved.

PAM250 матрица вероятности мутаций

Встречается 250 изменений на 100 а.к. остатков

Replacement amino acid \ Original amino acid	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	Y	V
A	13	6	9	9	5	8	9	12	6	8	6	7	7	4	11	11	11	2	4	9
R	3	17	4	3	2	5	3	2	6	3	2	9	4	1	4	4	3	7	2	2
N	4	4	6	7	2	5	6	4	6	3	2	5	3	2	4	5	4	2	3	3
D	5	4	8	11	1	7	10	5	6	3	2	5	3	1	4	5	5	1	2	3
C	2	1	1	1	52	1	1	2	2	2	1	1	1	1	2	3	2	1	4	2
Q	3	5	5	6	1	10	7	3	7	2	3	5	3	1	4	3	3	1	2	3
E	5	4	7	11	1	9	12	5	6	3	2	5	3	1	4	5	5	1	2	3
G	12	5	10	10	4	7	9	27	5	5	4	6	5	3	8	11	9	2	3	7
H	2	5	5	4	2	7	4	2	15	2	2	3	2	2	3	3	2	2	3	2
I	3	2	2	2	2	2	2	2	2	10	6	2	6	5	2	3	4	1	3	9
L	6	4	4	3	2	6	4	3	5	15	34	4	20	13	5	4	6	6	7	13
K	6	18	10	8	2	10	8	5	8	5	4	24	9	2	6	8	8	4	3	5
M	1	1	1	1	0	1	1	1	1	2	3	2	6	2	1	1	1	1	1	2
F	2	1	2	1	1	1	1	1	3	5	6	1	4	32	1	2	2	4	20	3
P	7	5	5	4	3	5	4	5	5	3	3	4	3	2	20	6	5	1	2	4
S	9	6	8	7	7	6	7	9	6	5	4	7	5	3	9	10	9	4	4	6
T	8	5	6	6	4	5	5	6	4	6	4	6	5	3	6	8	11	2	3	6
W	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1	0	55	1	0
Y	1	1	2	1	3	1	1	1	3	2	2	1	2	15	1	2	2	3	31	2
V	7	4	4	4	4	4	4	5	4	15	10	4	10	5	5	5	7	2	4	17

FIGURE 3.13 The PAM250 mutation probability matrix. At this evolutionary distance, only one in five amino acid residues remains unchanged from an original amino acid sequence (columns) to a replacement amino acid (rows). Note that the scale has changed relative to **Figure 3.11**, and the columns sum to 100.

PAM250 логарифмов вероятности замен

	A	R	N	D	C	Q	E	G	H	I	L	K	M	F	P	S	T	W	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					
S	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

Почему мы используем вместо матрицы вероятностей мутаций, матрицу логарифмической вероятности мутаций?

- Оценочная матрица должна быть удобной для попарного выравнивания (или поиска BLAST) и оценки двух выровненных аминокислотных остатков.

- Логарифмы легче использовать для системы оценки. Они позволяют нам суммировать баллы выравненных остатков вместо того, чтобы умножить их.

Переход от матрицы вероятности замен к логарифмической матрице

Оценка S для выравнивания остатков a,b:

$$\mathbf{S(a,b) = 10\ log10\ (M_{ab}/p_b)}$$

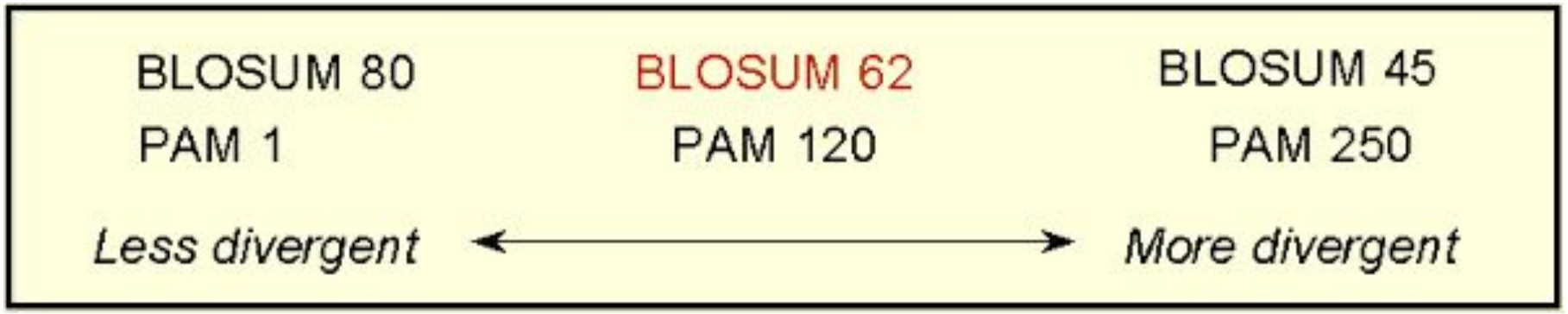
M_{ab} *- вероятность замены a на b;* ***p_b*** *- частота замены а.к.* ***b***

Например, триптофан:

$$\mathbf{S(trp,trp) = 10\ log10\ (0.55/0.010) = 17.4}$$

Что означают числа логарифмической матрицы?

- Счет 2 показывает, что замена аминокислоты происходит в 1,6 раза чаще, чем ожидалось случайно.
- Счет 0 является нейтральным.
- Счет -10 означает, что замена аминокислоты в выравнивании происходит в 10 раз медленней, чем ожидалось случайно.

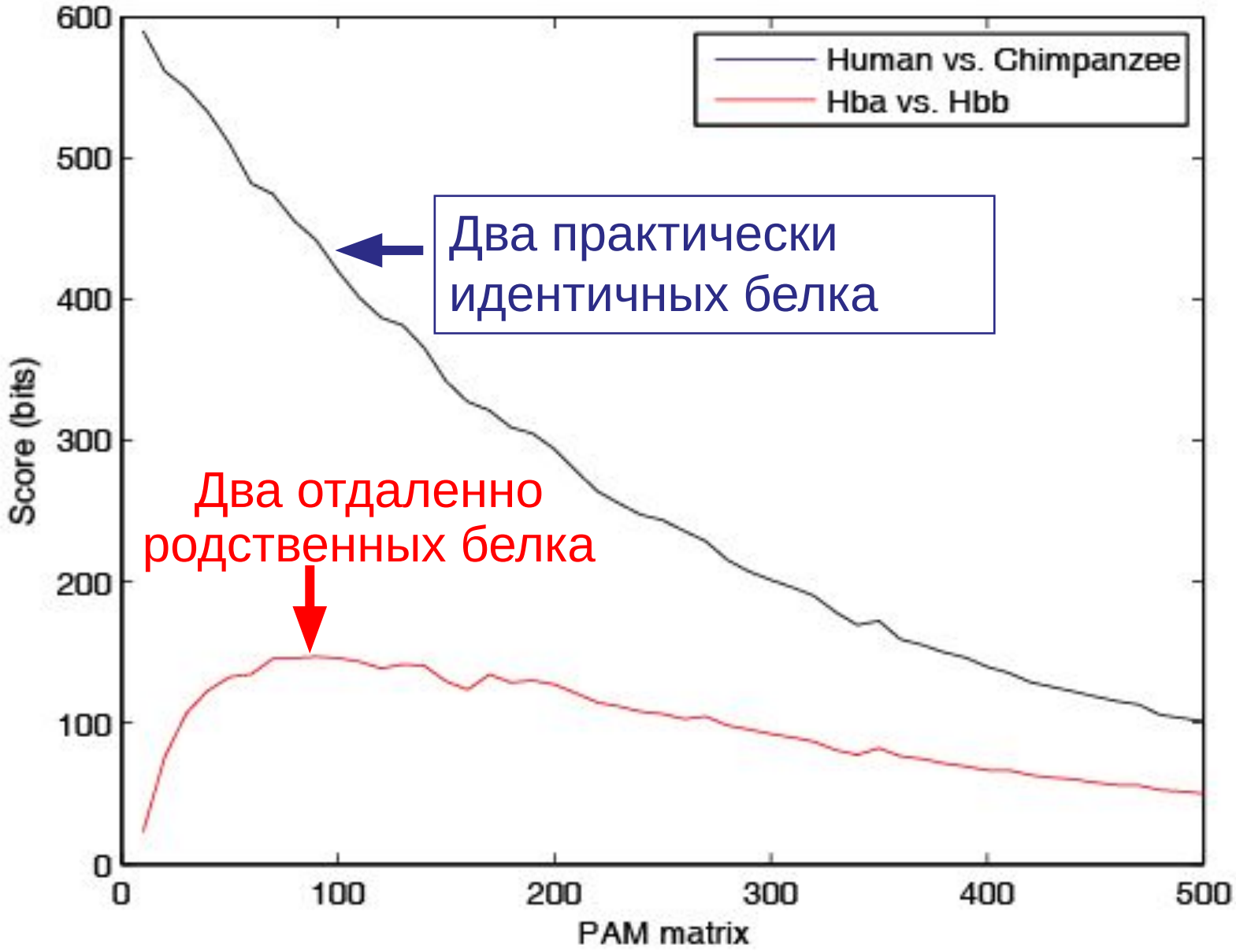


Более консервативный

Глобин крысы и мыши

Менее консервативный

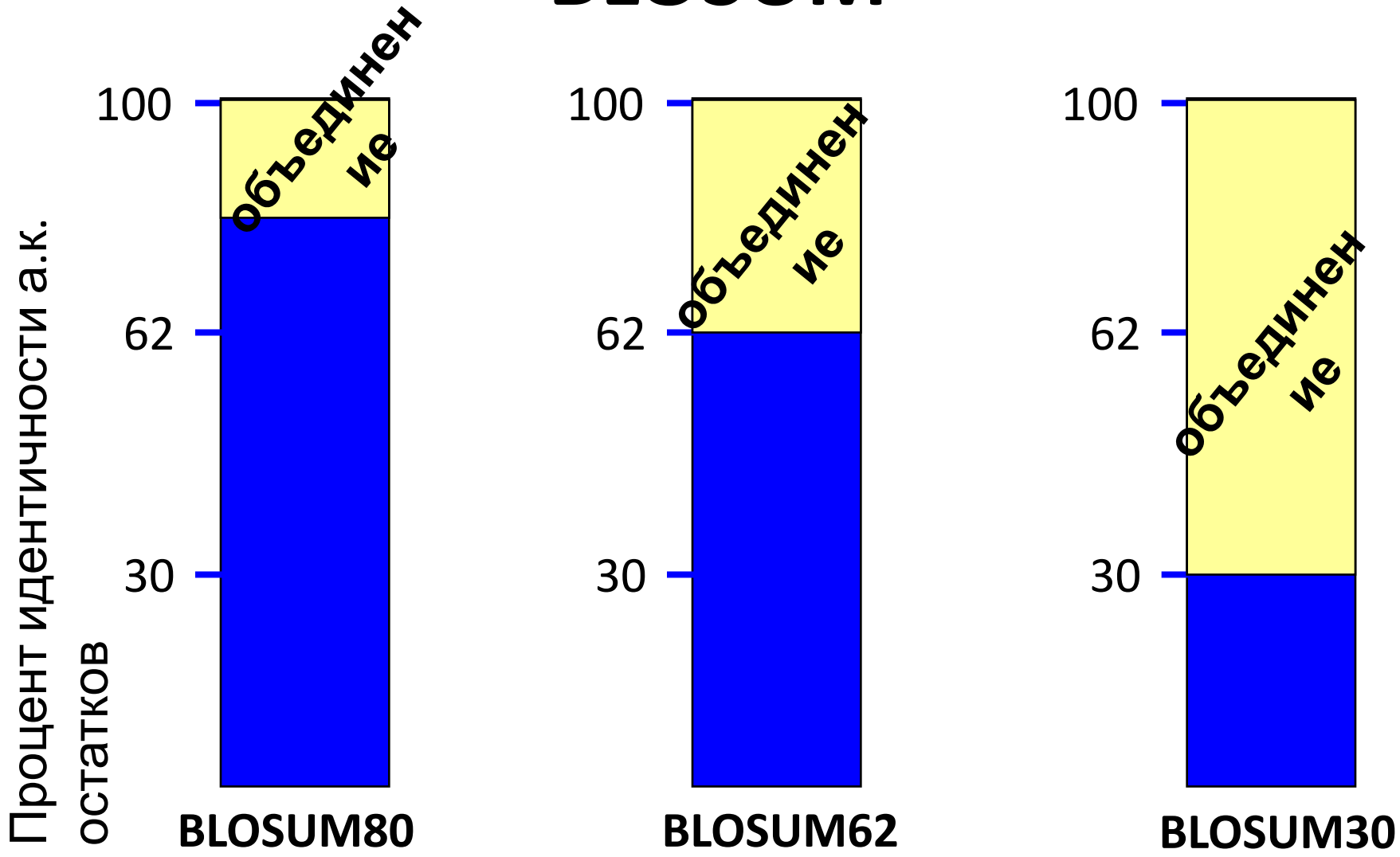
Глобин крысы и бактерии


Human vs. Chimpanzee
Hba vs. Hbb
Два практически идентичных белка
Два отдаленно родственных белка
Score (bits)
PAM matrix
0
100
200
300
400
500
600

Матрица BLOSUM (Block substitution matrix)

- Основана на локальном выравнивании
- Основана на рассмотрении только консервативных участков (блоков) не близкородственных последовательностей
- BLOSUM62 - матрица вычисленная из сравнения последовательностей с не менее чем 62% -ым расхождением

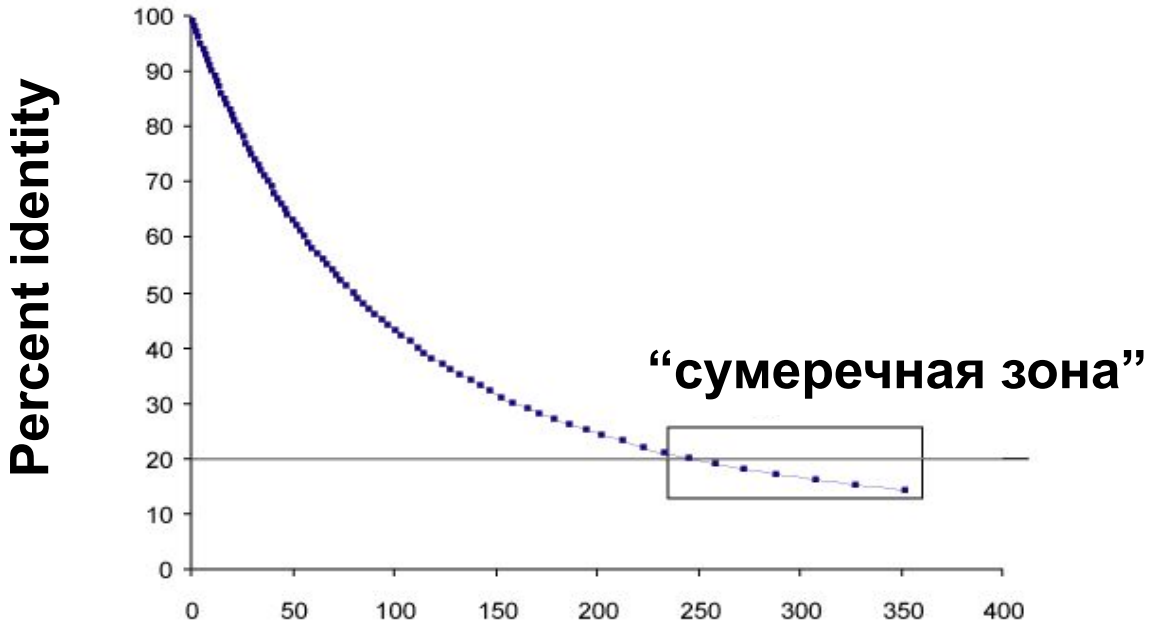
BLOSUM


Процент идентичности а.к. остатков
100
62
30
объединение
BLOSUM80
100
62
30
объединение
BLOSUM62
100
62
30
объединение
BLOSUM30

BLOSUM62

	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	−1	1	1	−2	−1	−3	−2	5								
M	−1	−2	−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

Две случайно расходящиеся последовательности белка изменяются обратно экспоненциально



Алгоритмы выравнивания: Ниделмана-Вунша (Needleman-Wunsch) и Смита-Уотермана (Smith-Waterman)

- Алгоритм глобального выравнивания Ниделмана-Вунша (1970)
- Алгоритм локального выравнивания Смита-Уотермана (1981)
- BLAST (Basic Local Alignment Search Tool), эвристическая версия Смита-Уотермана

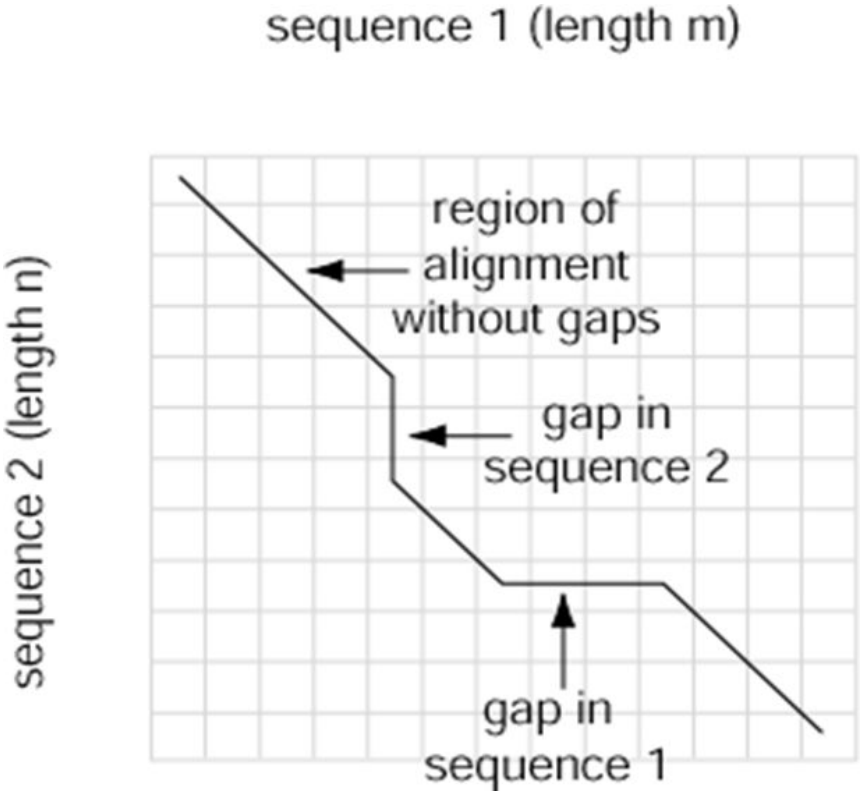
Алгоритм глобального выравнивания Ниделмана-Вунша

- Две последовательности сравниваются в матрице с осями X и Y (каждая из осей является соответствующей последовательностью)
- Если остатки в позиции одинаковые, то путь в этой ячейке рисуется в виде диагонали
- Поиск оптимальных подпутей, и их добавление для достижения лучшего результата. Включает:
  - Добавление если нужно пробелов
  - Разрешение консервативных замен
  - Изменение системы оценки (скоринга)
- Гарантирует нахождение оптимального выравнивания

Три шага в глобальном выравнивании алгоритмом Ниделмана-Вунша

- Построить матрицу
- Оценка матрицы
- Выбрать оптимальное выравнивание

Четыре возможных исхода при выравнивании двух последовательностей

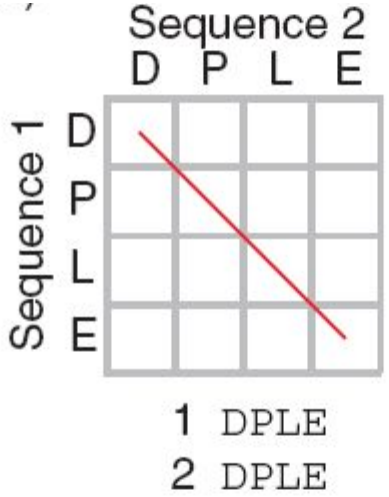


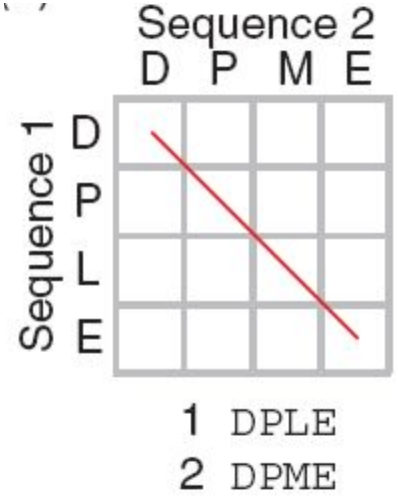
[1] идентичность
(оставаться вдоль диагонали)

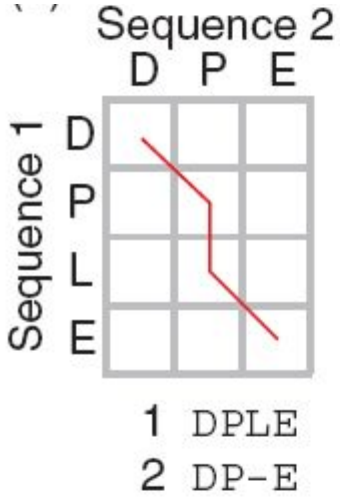
[2] несовпадение
(оставаться вдоль диагонали)

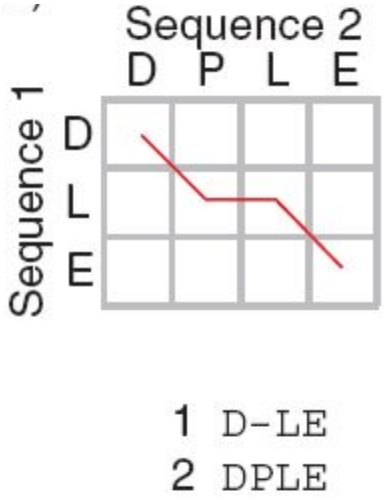
[3] пробел в одной последовательности
(передвижение по вертикали!)

[4] пробел в другой последовательности
(передвижение по горизонтали!)

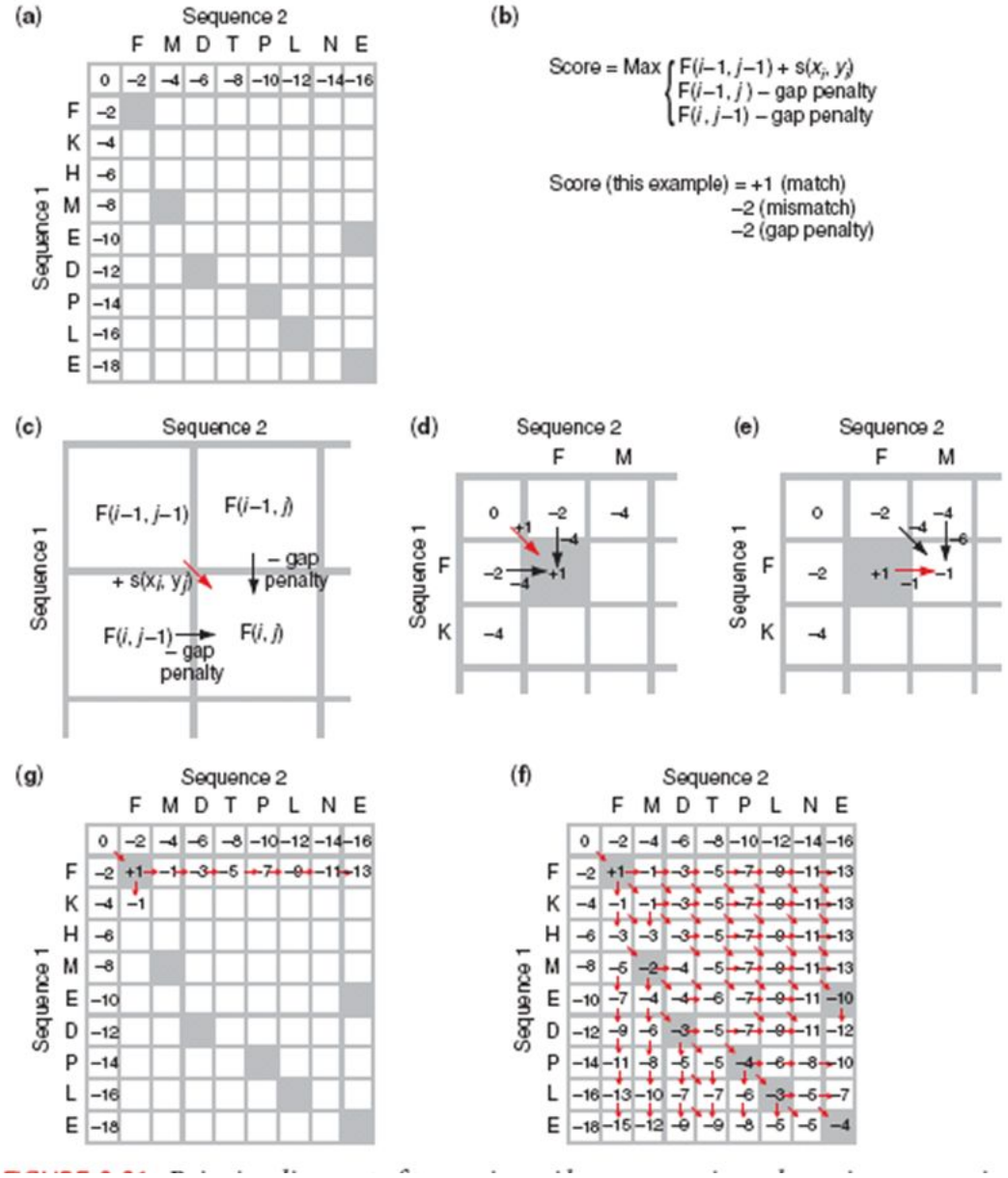

Sequence 2
D P L E
Sequence 1
D
P
L
E
1 DPLE
2 DPLE


Sequence 2
D P M E
Sequence 1
D
P
L
E
1 DPLE
2 DPME

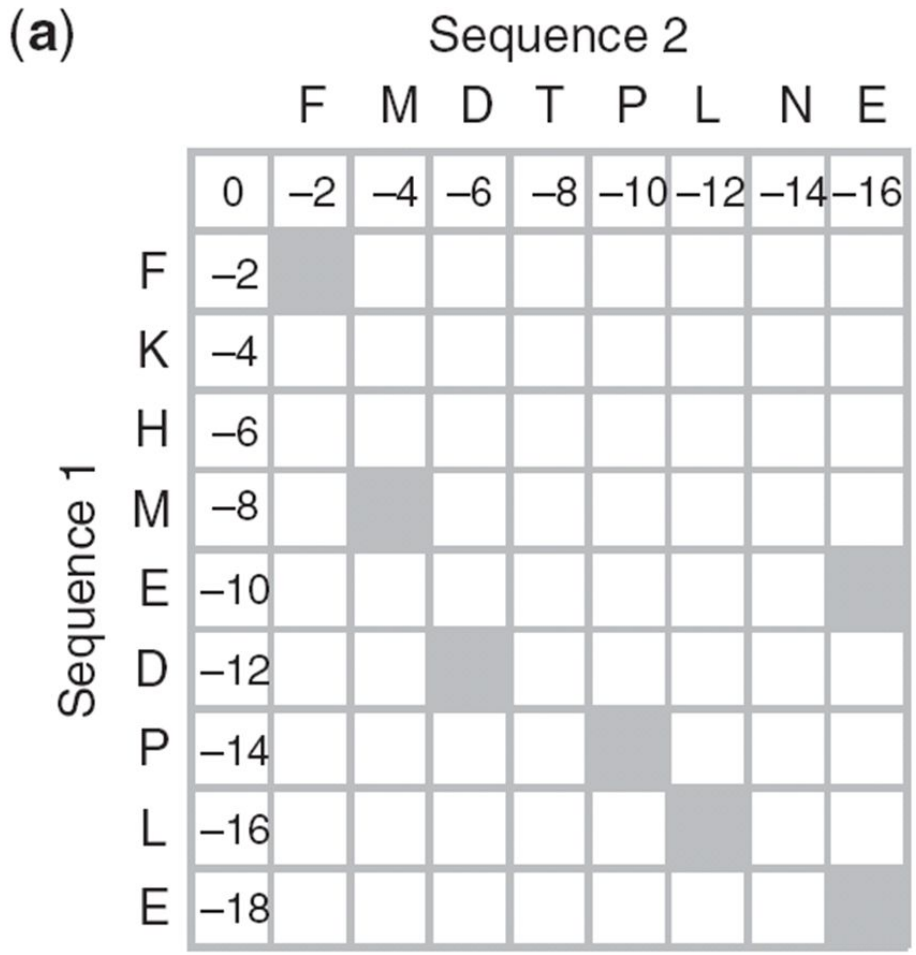

Sequence 2
D P E
Sequence 1
D
P
L
E
1 DPLE
2 DP-E


Sequence 2
D P L E
Sequence 1
D
L
E
1 D-LE
2 DPLE

Заполнение матрицы с использованием «динамического программирования»



Заполнение матрицы с использованием «динамического программирования»



Алгоритм начинается с построения матрицы идентичности

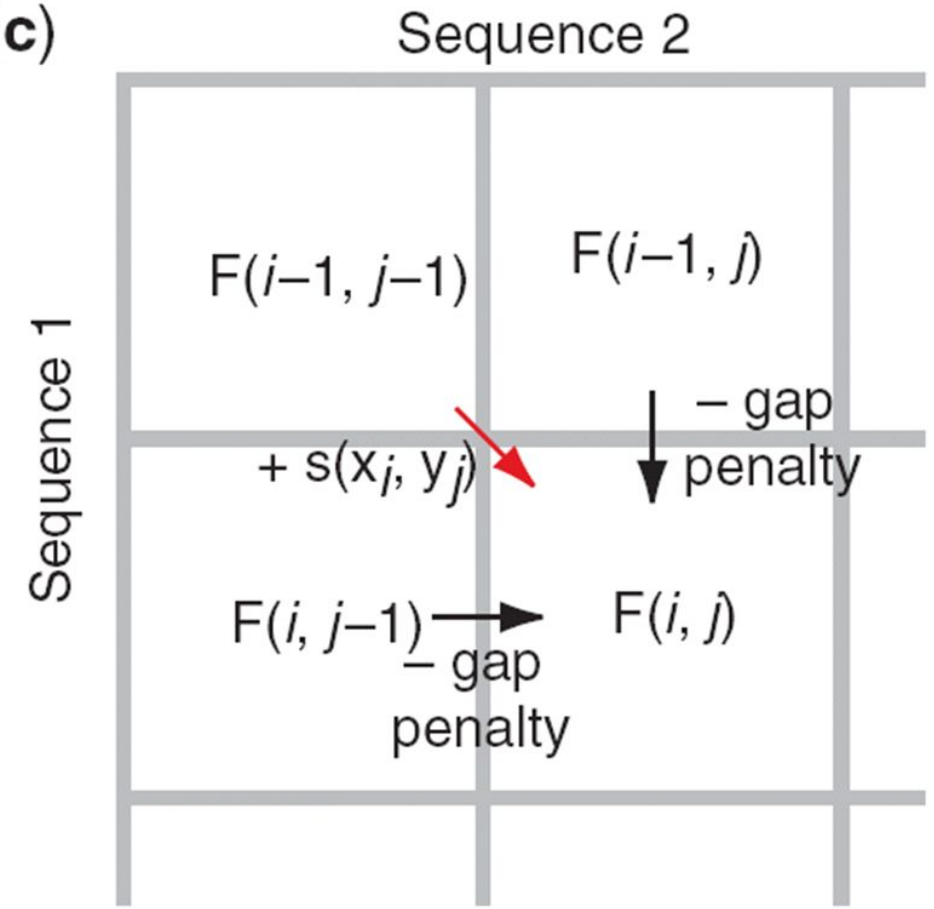
Заполнение матрицы с использованием «динамического программирования»

(b)

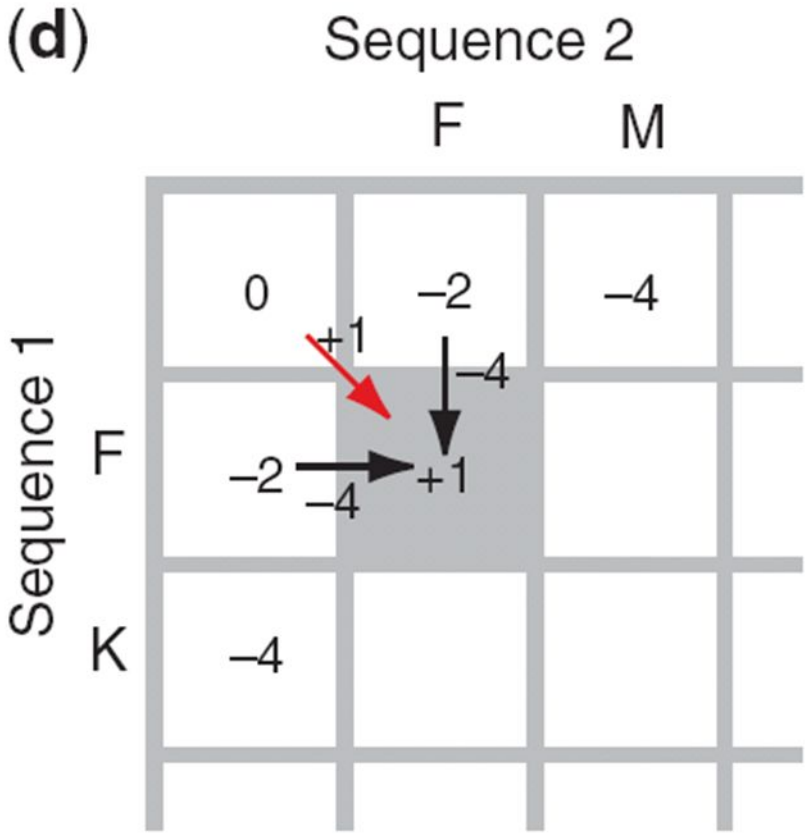
$$\text{Score} = \text{Max}\begin{cases} F(i-1, j-1) + s(x_i, y_j) \\ F(i-1, j) - \text{gap penalty} \\ F(i, j-1) - \text{gap penalty} \end{cases}$$

Score (this example) = +1 (match)
–2 (mismatch)
–2 (gap penalty)

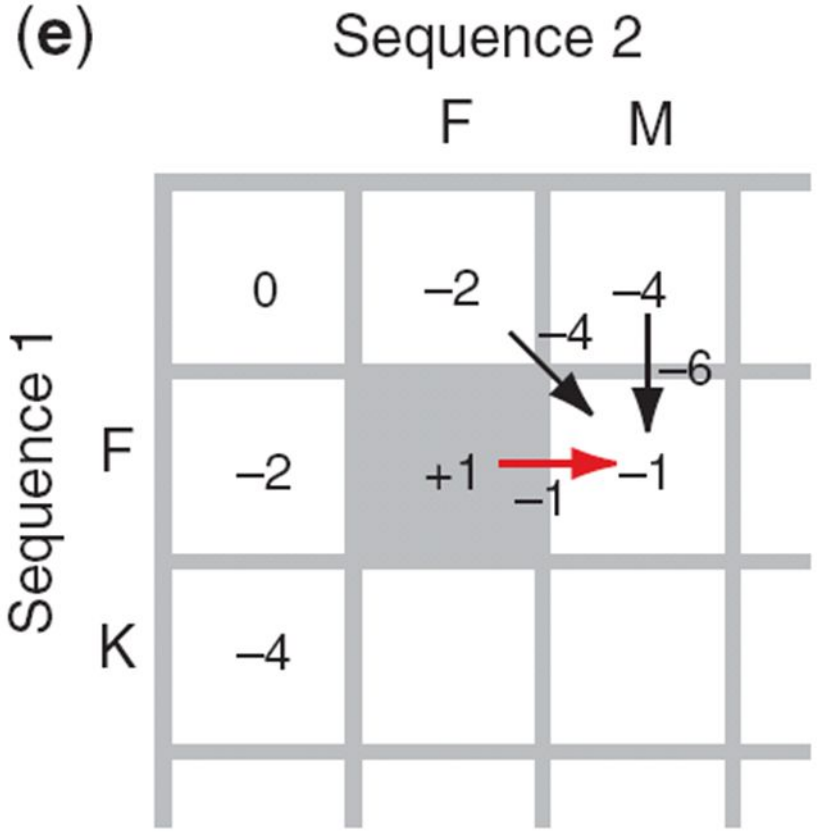
(c)



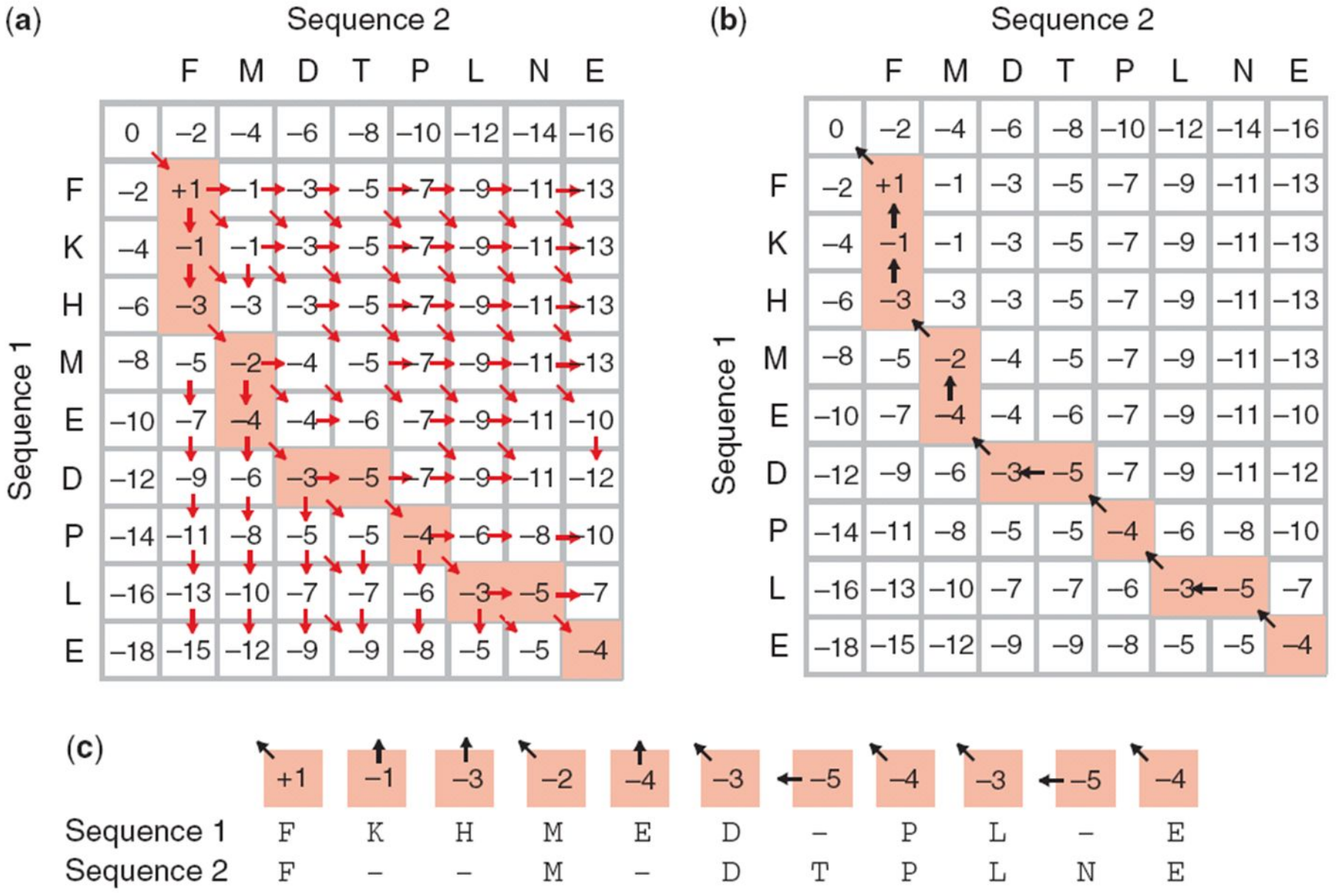
Заполнение матрицы с использованием «динамического программирования»



Заполнение матрицы с использованием «динамического программирования»



Нахождение оптимального (лучшего) попарного выравнивания



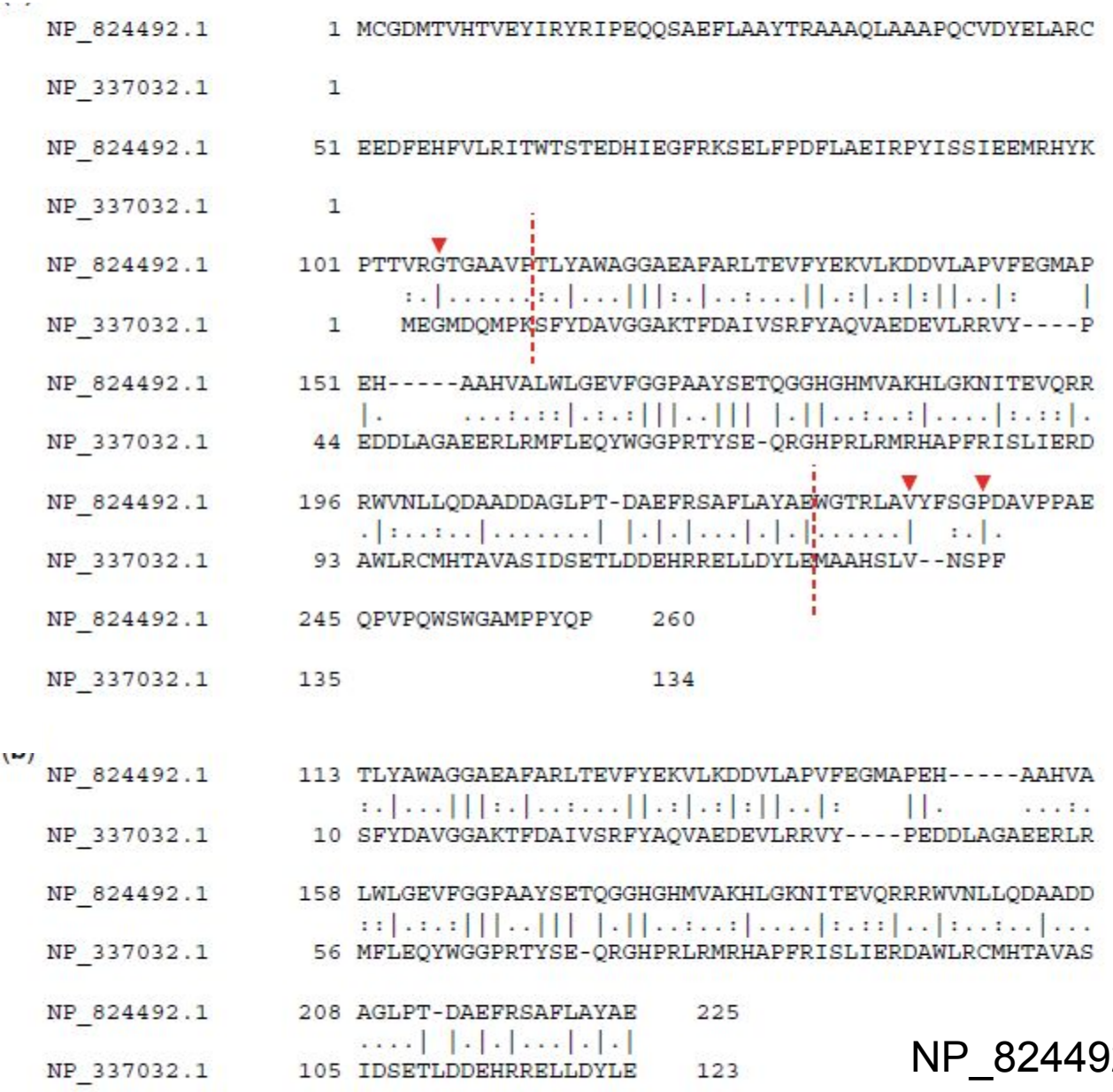
Queries:
beta globin (NP_000509)
alpha globin (NP_000549)

```
########################################
# Program:  needle
# Rundate:  Tue Aug 22 16:29:58 2006
# Align_format: srspair
# Report_file: /ebi/extserv/old-work/needle-20060822-16295743003385.output
########################################

#=======================================
#
# Aligned_sequences: 2
# 1: EMBOSS_001
# 2: EMBOSS_001
# Matrix: EBLOSUM62
# Gap_penalty: 10.0
# Extend_penalty: 0.5
#
# Length: 149
# Identity:      65/149 (43.6%)
# Similarity:    90/149 (60.4%)
# Gaps:           9/149 ( 6.0%)
# Score: 292.5
#
#
#=======================================

EMBOSS_001         1 MVHLTPEEKSAVTALWGKV--NVDEVGGEALGRLLVVYPWTQRFFESFGD     48
                     || |:|.:|:.|.|.||||  :..|.|.|||.|:.:.:|.|:.:|..| |
EMBOSS_001         1 MV-LSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHF-D     48

EMBOSS_001        49 LSTPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLDNLKGTFATLSELHCDKLH     98
                     ||      .|:.:||.|||||..|.:::.:||:|:::...:.||:||..||.
EMBOSS_001        49 LS-----HGSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLR     93

EMBOSS_001        99 VDPENFRLLGNVLVCVLAHHFGKEFTPPVQAAYQKVVAGVANALAHKYH    147
                     |||.||:||.:.|:..||.|...||||.|.|:..|.:|.|:..|..||.
EMBOSS_001        94 VDPVNFKLLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR    142
```

Глобальное vs. локальное выравнивания

- Глобальное выравнивание (Ниделмана-Вунша) проходит от одного конца каждой последовательности к другому концу.
- Локальное выравнивание находит регионы с оптимальным соответствием в двух последовательностях ("подпоследовательности").
- Локальное выравнивание почти всегда используется для поиска в базах данных, таких как BLAST. Оно полезно для поиска доменов (или ограниченных областей гомологии) внутри последовательностей.
- Смит и Уотерман (1981) решили проблему выполнения оптимального локального выравнивания последовательностей. Другие методы (BLAST, FASTA) быстрее, но менее тщательны.

Глобальное выравнивание (верх) включает совпадения, игнорируемые локальным выравниванием (низ)



15% identity

30% identity

NP_824492, NP_337032

Алгоритм локального выравнивания Смита-Уотермана

- Создание матрицы между двумя белками (размер m + 1, n + 1)
- Нет отрицательных значений в скоринговой матрице! S> 0
- Счет в каждой клетке максимальный из четырех значений:

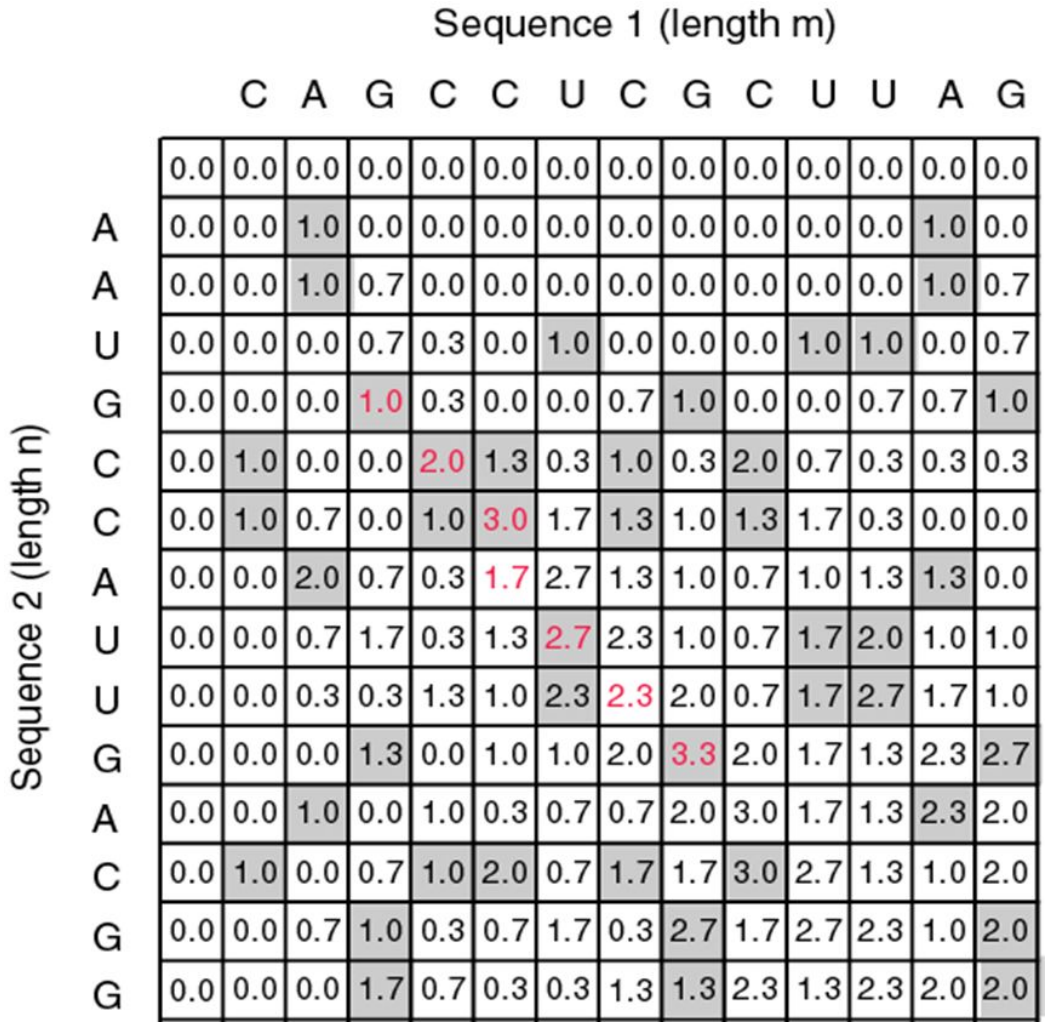
[1] s(i-1, j-1) + новая оценка [i,j] (совпадение или несовпадение)

[2] s(i,j-1) – gap penalty

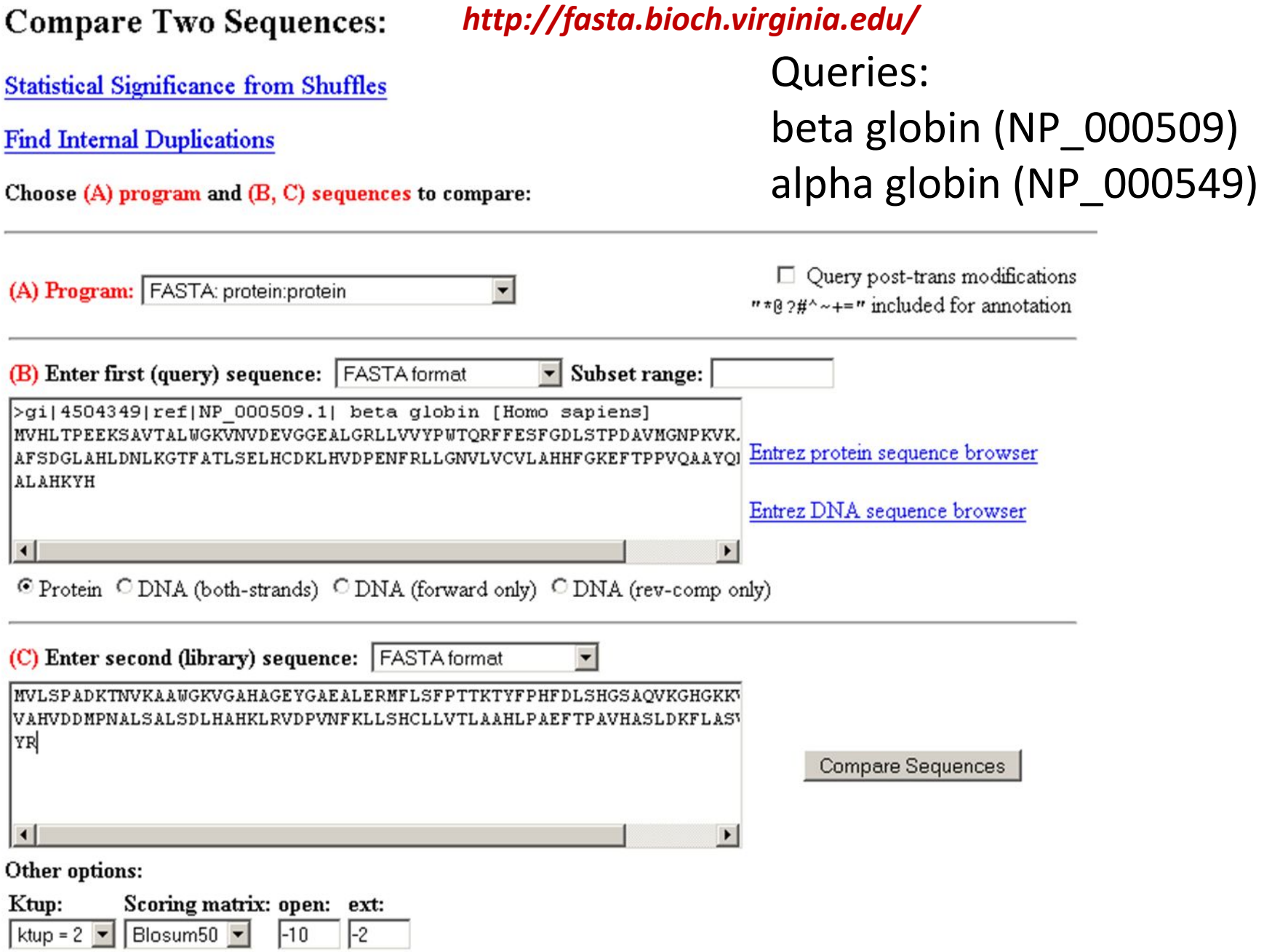
[3] s(i-1,j) – gap penalty

[4] 0

Алгоритм Смита-Уотермана позволяет выравнивать подпоследовательности



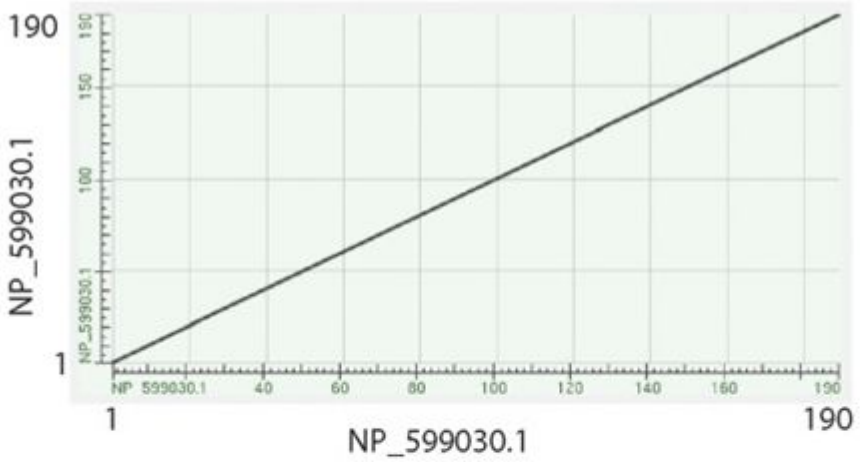
		C	A	G	C	C	U	C	G	C	U	U	A	G
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
A	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
A	0.0	0.0	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.7
U	0.0	0.0	0.0	0.7	0.3	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0	0.0	0.7
G	0.0	0.0	0.0	1.0	0.3	0.0	0.0	0.7	1.0	0.0	0.0	0.7	0.7	1.0
C	0.0	1.0	0.0	0.0	2.0	1.3	0.3	1.0	0.3	2.0	0.7	0.3	0.3	0.3
C	0.0	1.0	0.7	0.0	1.0	3.0	1.7	1.3	1.0	1.3	1.7	0.3	0.0	0.0
A	0.0	0.0	2.0	0.7	0.3	1.7	2.7	1.3	1.0	0.7	1.0	1.3	1.3	0.0
U	0.0	0.0	0.7	1.7	0.3	1.3	2.7	2.3	1.0	0.7	1.7	2.0	1.0	1.0
U	0.0	0.0	0.3	0.3	1.3	1.0	2.3	2.3	2.0	0.7	1.7	2.7	1.7	1.0
G	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0	1.0	1.0	2.0	3.3	2.0	1.7	1.3	2.3	2.7
A	0.0	0.0	1.0	0.0	1.0	0.3	0.7	0.7	2.0	3.0	1.7	1.3	2.3	2.0
C	0.0	1.0	0.0	0.7	1.0	2.0	0.7	1.7	1.7	3.0	2.7	1.3	1.0	2.0
G	0.0	0.0	0.7	1.0	0.3	0.7	1.7	0.3	2.7	1.7	2.7	2.3	1.0	2.0
G	0.0	0.0	0.0	1.7	0.7	0.3	0.3	1.3	1.3	2.3	1.3	2.3	2.0	2.0



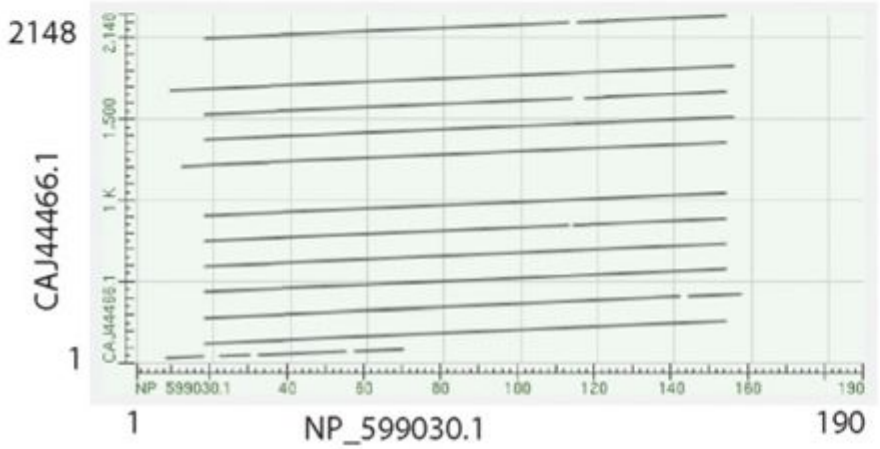
Queries:
beta globin (NP_000509)
alpha globin (NP_000549)

Dot matrix (Точечная матрица)

(a) Human cytoglobin compared to itself



(b) Cytoglobin compared to a snail globin (BLOSUM62)



(c) Cytoglobin compared to a snail globin (PAM250)