

# Биофизичко моделовање и биоинформатика транскрипционе регулације

Марко Ђорђевић

Универзитет у Београду - Биолошки факултет



# Основно о групи

Веб сајт: [http://www.bio.bg.ac.rs/Marko\\_Djordjevic\\_web\\_site/](http://www.bio.bg.ac.rs/Marko_Djordjevic_web_site/)

## Докторанти:

- Јелена Гузина
- Милош Николић

## Сарадници (Институт за физику):

- Магдалена Ђорђевић
- Игор Салом
- Бранко Драговић

## Фондови



Министарство  
просвете и науке



FP7 Marie Curie IRG



# Наше истраживање

## Биоинформатика:

- Информатички ресурси неопходни за складиштење и систематизацију
- Развој метода неопходних за анализу биолошких података
- Коришћење биоинформатичких метода за разумевање биолошких система

## Моделовање:

Разумевање имуних система код бактерија

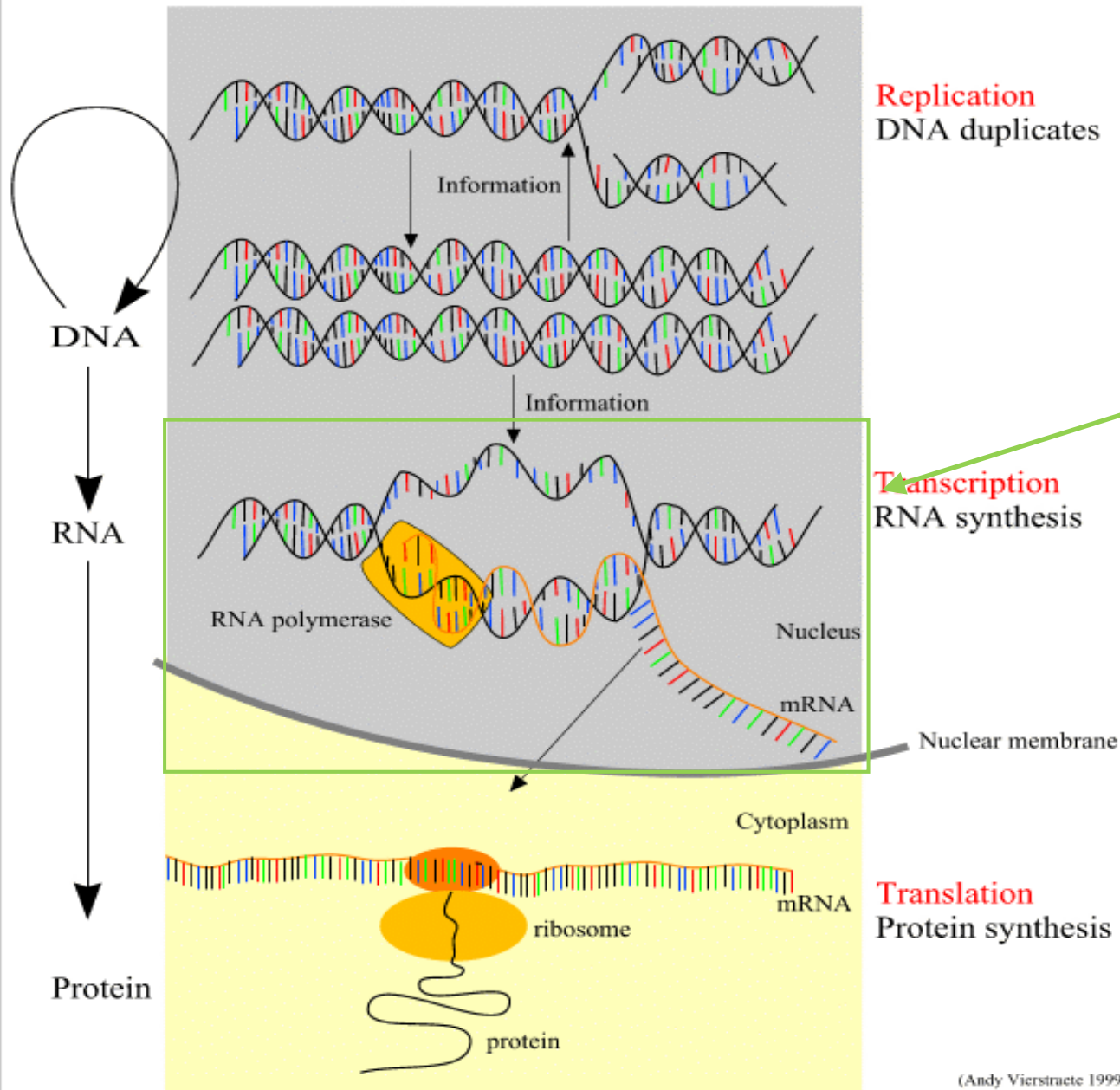
- CRISPR/Cas системи
- Рестрикционо модификациони системи

Квантитативно  
разумевање биолошких  
процеса



Унапређени  
биоинформатички методи

## The Central Dogma of Molecular Biology



Како се иницира  
транскрипција?

Како се предвиђају  
почеци  
транскрипције?

# Стартови транскрипције (TSS)

Полазна основа да се разуме регулација транскрипције

Неопходна за предвиђање гена и оперона

---

## Детекција стартова транскрипције у геному

Класичан биоинформатички проблем

Постојећи методи показују слабу тачност  
(велики број лажних позитива)

RpoD15	27	37.4	1082	47	32,905	35
RpoD16	48	34.9	945	50	45,334	35
RpoD17	116	37.3	3138	51	138,293	30
RpoD18	34	38.0	394	50	31,666	32
RpoD19	25	38.2	877	43	50,286	30

# Структура бактеријских промотора

promoterxxxstrand	-35	spacer	-15	short -10
'accApxxxforward'	'TTGCTA'	[17]	'AGGC'	'AAATT'
'accBpxxxforward'	'TTGATT'	[17]	'GACC'	'AGTAT'
'accDpxxxreverse'	'TATCCA'	[19]	'TGTT'	'TTAAT'
'aceBpxxxforward'	'TTGATT'	[16]	'GAGT'	'AGTCT'
'acnAp1xxxforward'	'CTAACA'	[15]	'GCCT'	'TTATA'
'acnAp2xxxforward'	'TCAAAT'	[19]	'TGTT'	'ATCTT'
'acnBxxxforward'	'TTAACA'	[17]	'TGCT'	'ATTCT'
'adhEp1xxxreverse'	'CTAATG'	[17]	'TACT'	'ACAAT'

CAAATT  
CAGTAT  
TTTAAT  
TTTATA  
TATCTT

**TATAAT** ← consensus sequence

## Weight matrix

<b>A</b>	-38	19	1	12	10	-48
<b>C</b>	-15	-38	-8	-10	-3	-32
<b>G</b>	-13	-48	-6	-7	-10	-48
<b>T</b>	17	-32	8	-9	-6	19

**Основна тешкоћа: мотиви које препознају бактеријски промотори су веома дегенерисани (међусобно различити)**

# Шта су могући проблеми?

**Кинетички ефекти су битни?**

**Који кинетички параметри одређују промотор?**

**Поравнање елемената није довољно тачно?**

**Додатни мотиви дефинишу промотор?**

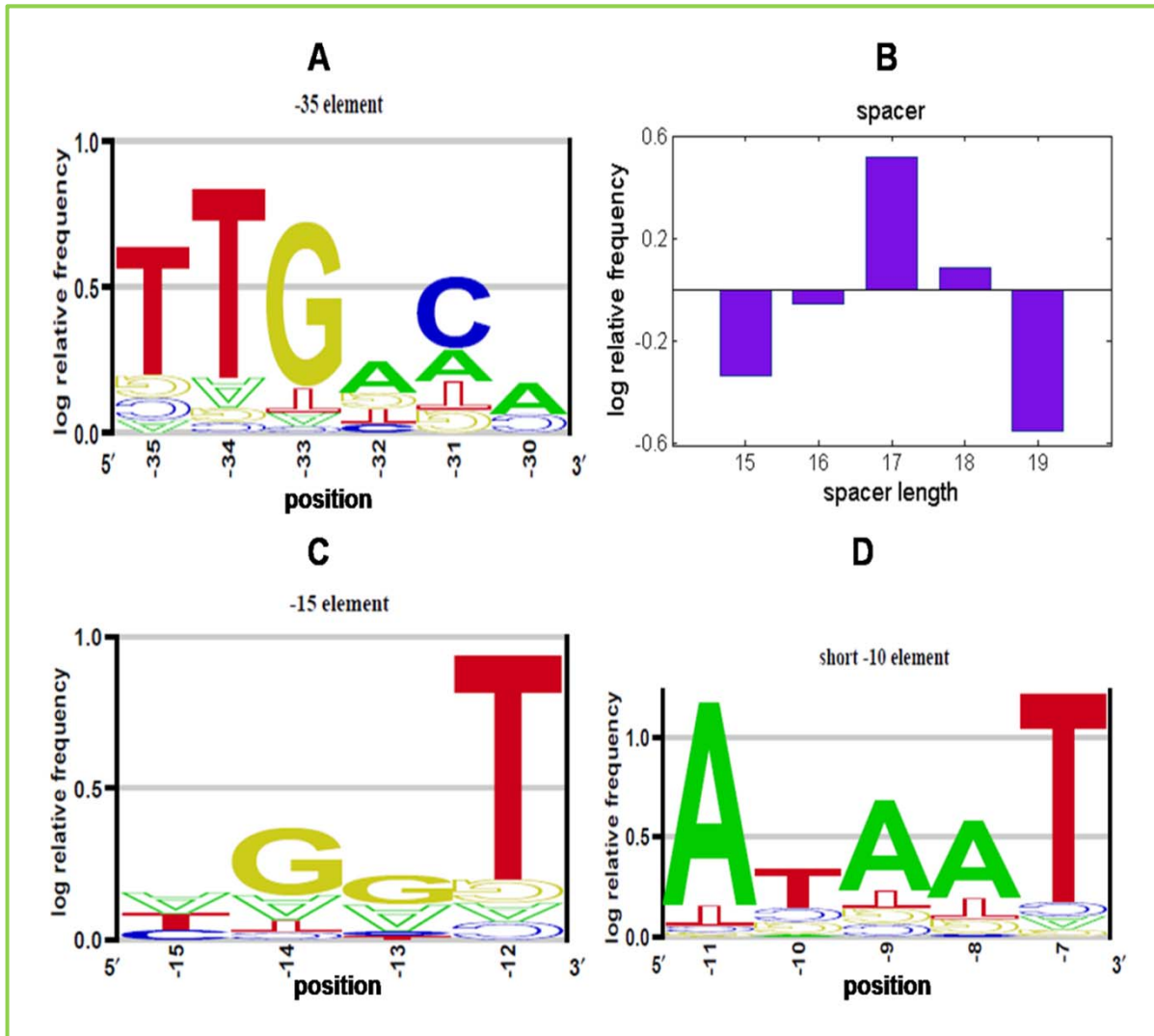
# Шта дефинише промотер?

## Поравнање промотерских елемената

- Поравнавамо промотерске елементе за приближно ~300 експериментално одређена старта транскрипције
- Прво поравнавате -10 елементе помоћу Гибсове претраге
- Користимо их као сидро да поравнамо -35 елементе
- Затим итеративно вршимо претрагу матрицама тежине да би побољшали поравнање



# Специфичитет промотерских елемената



**Квалитативне разлике са претходно објављеним поравнањима**

**Пажљиво поравнање омогућава детекцију и одређивање матрица тежине за секвенце изван -10 и -35 елемента.**

# Пројекат 1

## Специфичитет $\sigma 70$ код *E. coli*

Заједно са Милошем Николоћем

- У којој мери прецизно поравнање смањује број лажних позитива?
- Који је допринос секвенци изван канонског -10 и -35 елемента
- Може ли само -10 елемент да се користи за препознавање промотора

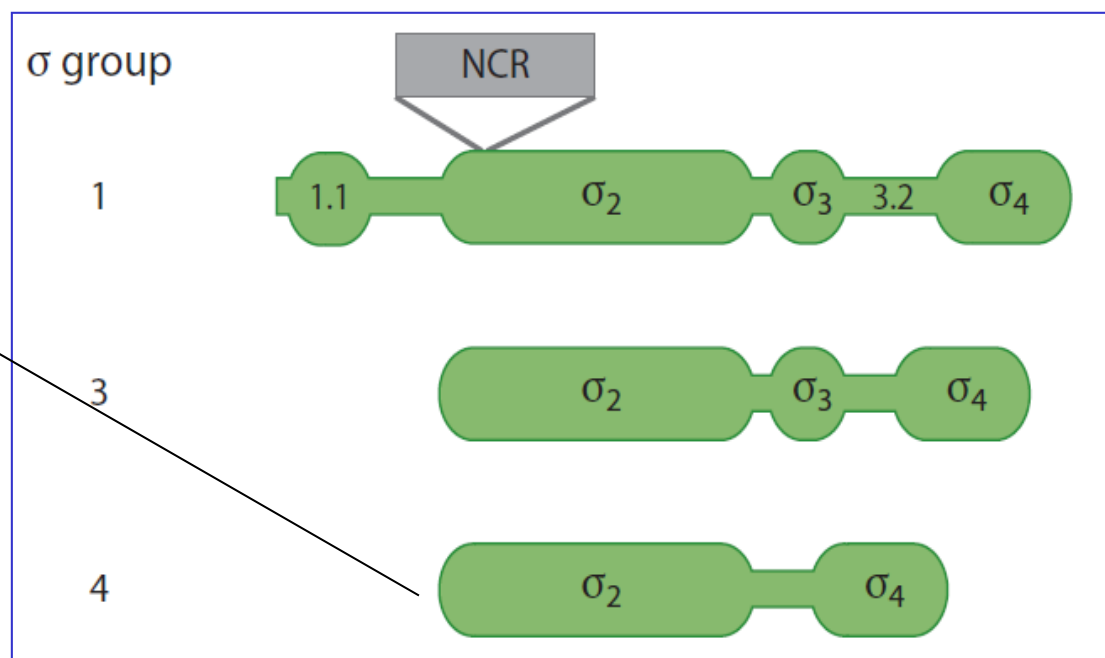
# Пројекат 2

## Специфичитет ЕСФ sigma

Заједно са Јеленом Гузином

### Сматра се:

- Најједноставнија структура  $\sigma$  фактора.
- Ригидан специфичитет: неопходни и -35 и -10 елемент на фиксираном растојању
- Други екстрем од варијабилности код групе 1  $\sigma$  фактора.



Да ли је заиста тако?

# Пројекат 2

- Развили смо методу за детекцију секвенце промотора (~20bp) директно из геномске секвенце вируса (50-100kbp), искључиво биоинформатичким методама.
- Постоји макар један ЕСФ  $\sigma$  фактор (највероватније читава субфамилија) којем -35 елемент није неопходан.
- Да ли се специфичитет свих  $\sigma$  фактора може објединити у оквиру истог кинетичког модела ('mix and match model').

**Хвала на пажњи  
и јавите се ако сте заинтересовани!**