

Использование данных изотопного маркирования для идентификации антибиотиков по масс-спектрам

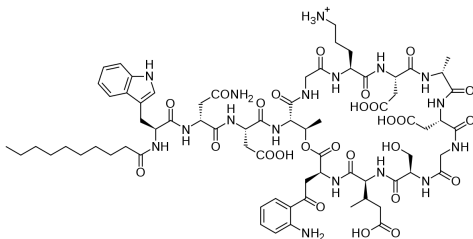
Чернов Сергей

научный руководитель: Гуревич А.А.

СПб АУ НОЦНТ РАН

15 июня 2017 г.

Peptidic Natural Products (PNP) – широко используемый в медицине класс химических соединений.

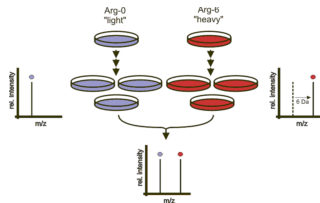


Даптомицин – представитель PNP. Сильный антибиотик.

- Инструмент для быстрого поиска известных PNP по масс-спектрам
- Входные данные
 - Множество экспериментальных масс-спектров
 - База известных PNP
- Результат поиска
 - Множество пар совпадений - спектр, PNP
 - p -value для каждого совпадения
- Ключевой недостаток – большое количество корректных совпадений отвергается в силу слабой схожести и посредственного p -value

Изотопное маркирование (SILAC)

- Популярный метод в количественной протеомике
- Никогда не применялся для поиска PNP
- Основан на внедрении в известную аминокислоту тяжелых изотопов
- Масс-спектры модифицированных пептидов имеют характерные сдвиги

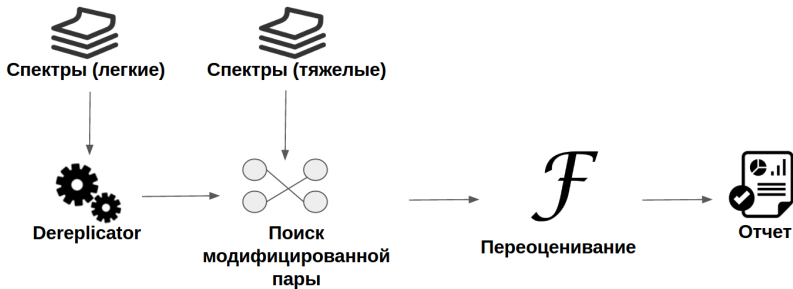


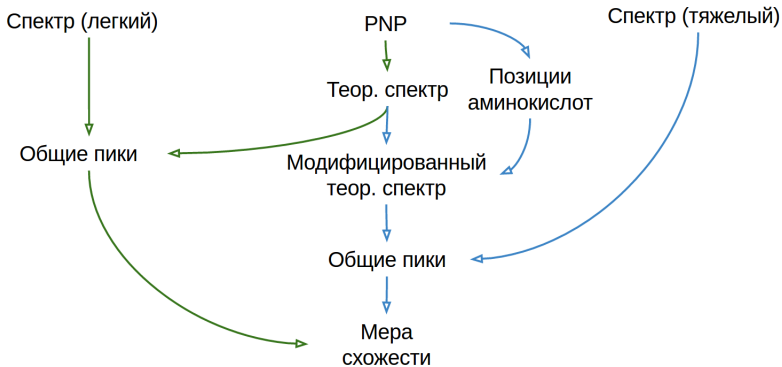
Цель: Предложить более точный алгоритм поиска PNP по масс-спектрам основанный на использовании SILAC данных

Задачи:

- 1 Разработать схему применения данных SILAC
- 2 Реализовать предложенный алгоритм в виде дополнительного модуля к инструменту Dereplicator
- 3 Провести тестовые испытания

Схема применения данных SILAC



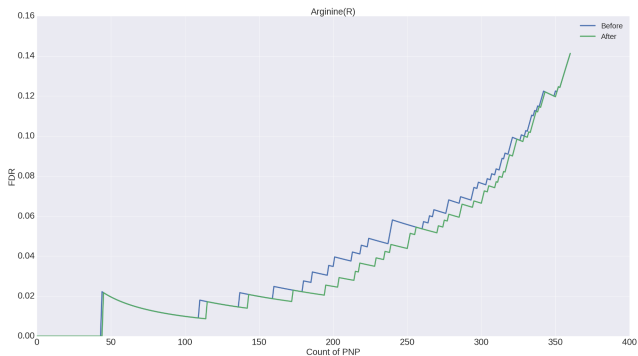


- Данные GNPS - открытая база масс-спектров Natural Products
- Организм: дрожжи (Yeast)
- Модифицированные аминокислоты: аргинин (R) и лизин (K)
- Количество спектров: ~19000
- Метрика качества - FDR (False Discovery Rate)

$$FDR_n = \frac{\mathcal{E}_n}{n}, n = 1, 2, \dots$$

где \mathcal{E}_n - количество некорректных PSM среди первых n элементов отчета

Сравнение FDR



- На практике обычно допускают уровень FDR 5%

АК	Dereplicator	Dereplicator+SILAC	Улучшение
Аргинин	240	257	6.61%
Лизин	412	424	2.83%

- Разработан новый алгоритм идентификации PNP по масс-спектрам на основе популярного метода маркирования изотопами (SILAC), ранее не применявшегося для решения данной задачи
- Тесты показали улучшение в качестве поиска
- Программный код оформлен в виде отдельного модуля

Спасибо за внимание!