



Конформационный анализ структурных мотивов типа α - α -уголок в вычислительном эксперименте молекулярной динамики

Панкратов А.Н., Руднев В.Р., Куликова Л.И.,
Дедус Ф.Ф., Тихонов Д.А. ,Ефимов А.В.

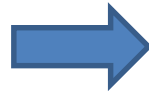
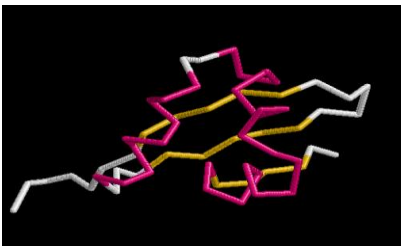
pan@impb.ru

Цели и задачи работы

- Цель: разработка методологии распознавания супервторичных структурных мотивов в белках (на примере α - α уголка)
- Задачи:
 - Разработать алгоритм распознавания структурных мотивов в трехмерной модели белковой молекулы
 - По этому алгоритму получить представительную выборку структурных мотивов
 - Проверить гипотезу об устойчивости обнаруженных структурных мотивов (методом молекулярной динамики)
 - На основании указанной выборки определить характерные признаки структурных мотивов в первичных структурах
 - По первичной структуре белка и характерным признакам распознать структурные мотивы и убедиться в их устойчивости
- Методы описания и распознавания структуры:
 - Конформационный подход (каждого остатка по карте Рамачандрана)
 - Спектрально-аналитический метод
 - Геометрический подход

1. Описание белковых молекул на основе спектрально-аналитического метода

1D1L.pdb представление скелета в RasWin



1D1L.pdb – аналитическое
Описание СА цепи в рамках спектрально-аналитического метода



Основная (СА) цепь белковой молекулы представляется в виде непрерывной аналитической кривой в трёхмерном пространстве

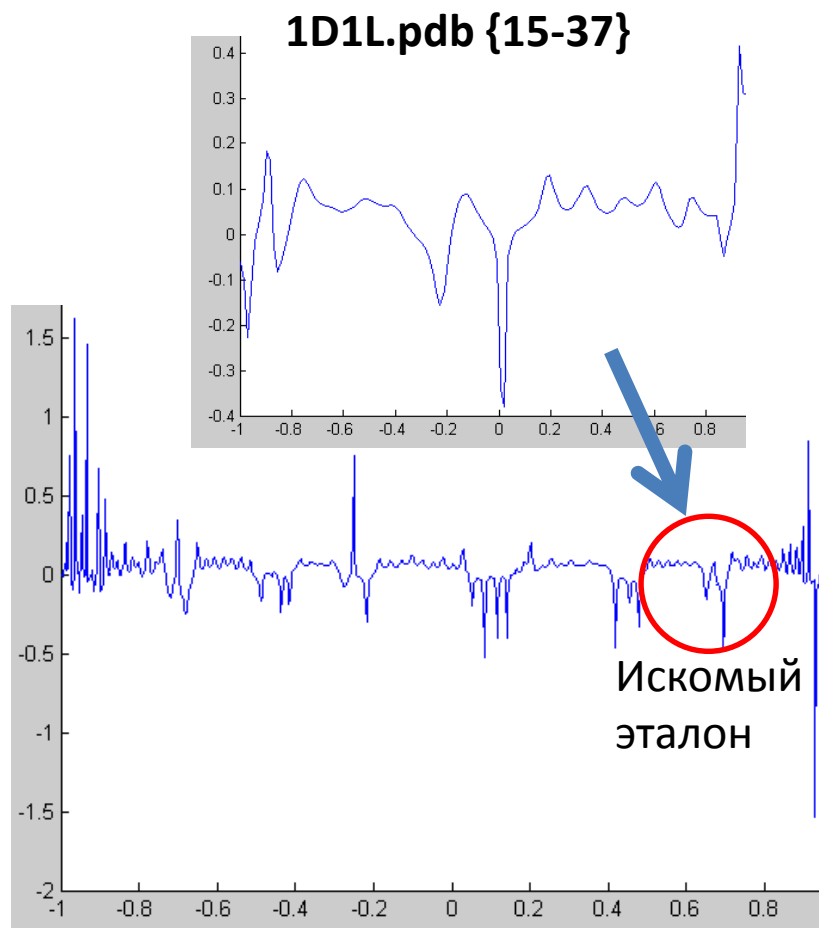
координаты $C_\alpha : \begin{cases} x(t), \\ y(t), \\ z(t) \end{cases} \Rightarrow$

$$f(t) = \sum_{n=0}^N A_n \varphi_n(t) \rho(t),$$

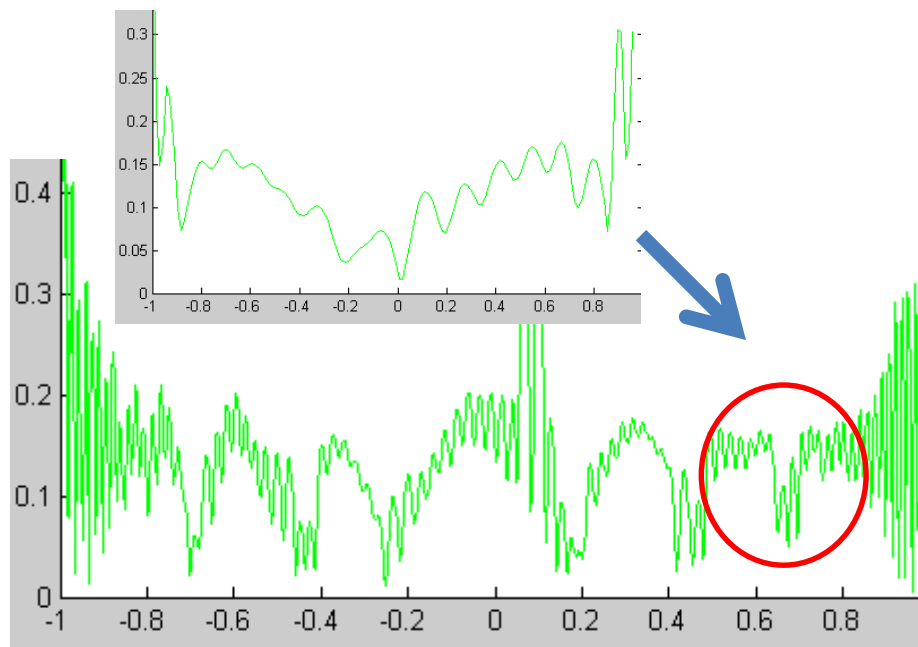
где $\{\varphi_n\}$ – базисные полиномы.

$$A_n = \int_0^L f(t) \varphi_n(t) \rho(t) d(t)$$

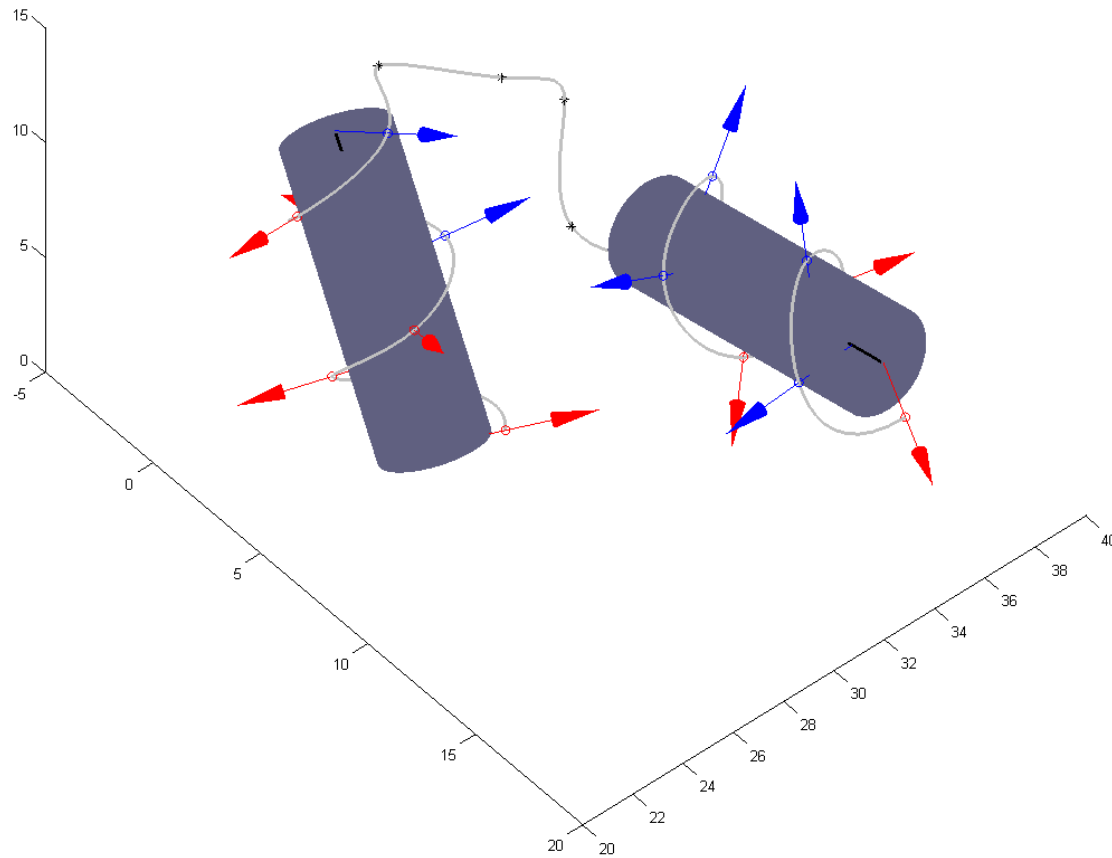
Реализация алгоритма распознавания эталона в исследуемых белках



Алгоритм поиска эталонов супервторичных структур базируется на анализе профилей и сводится к алгоритму поиска неточных повторов с последующим выравниванием.

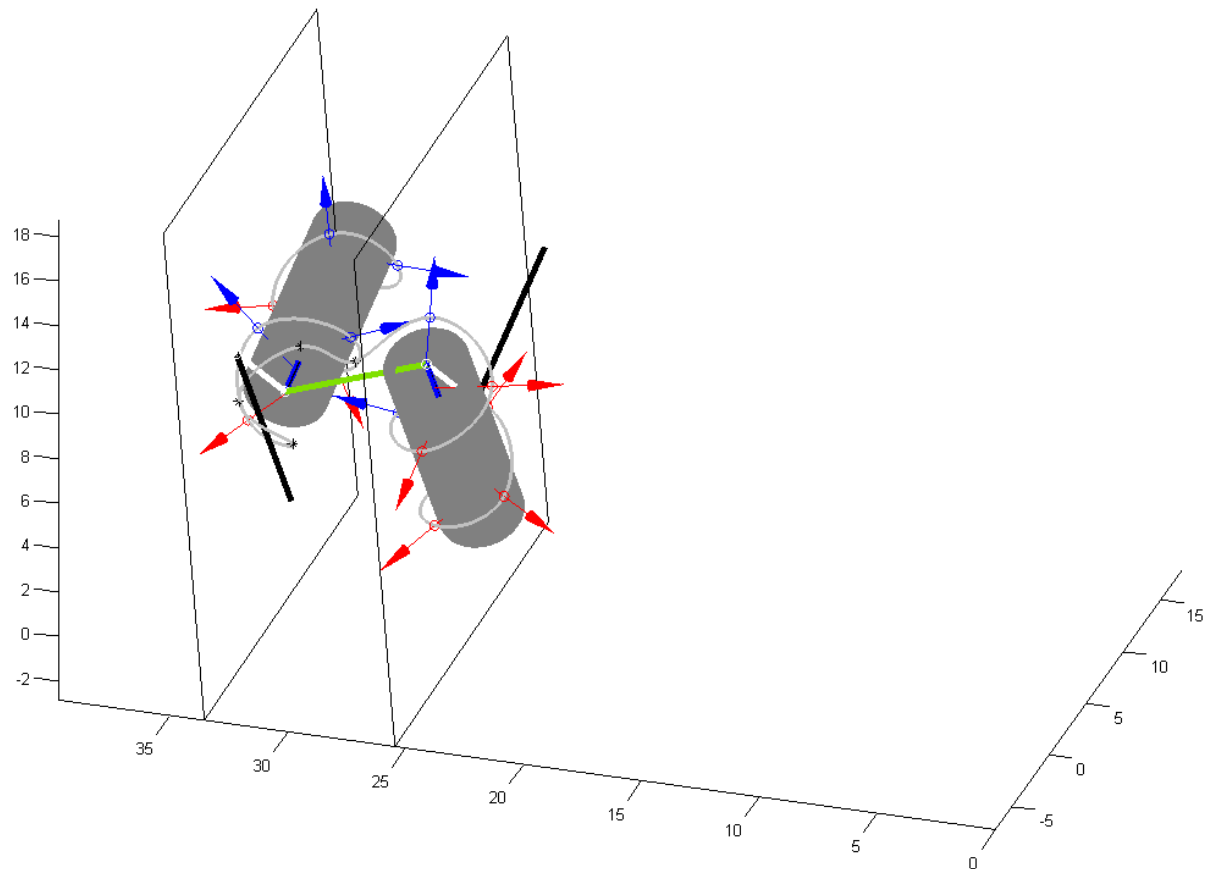


2. Геометрическая модель

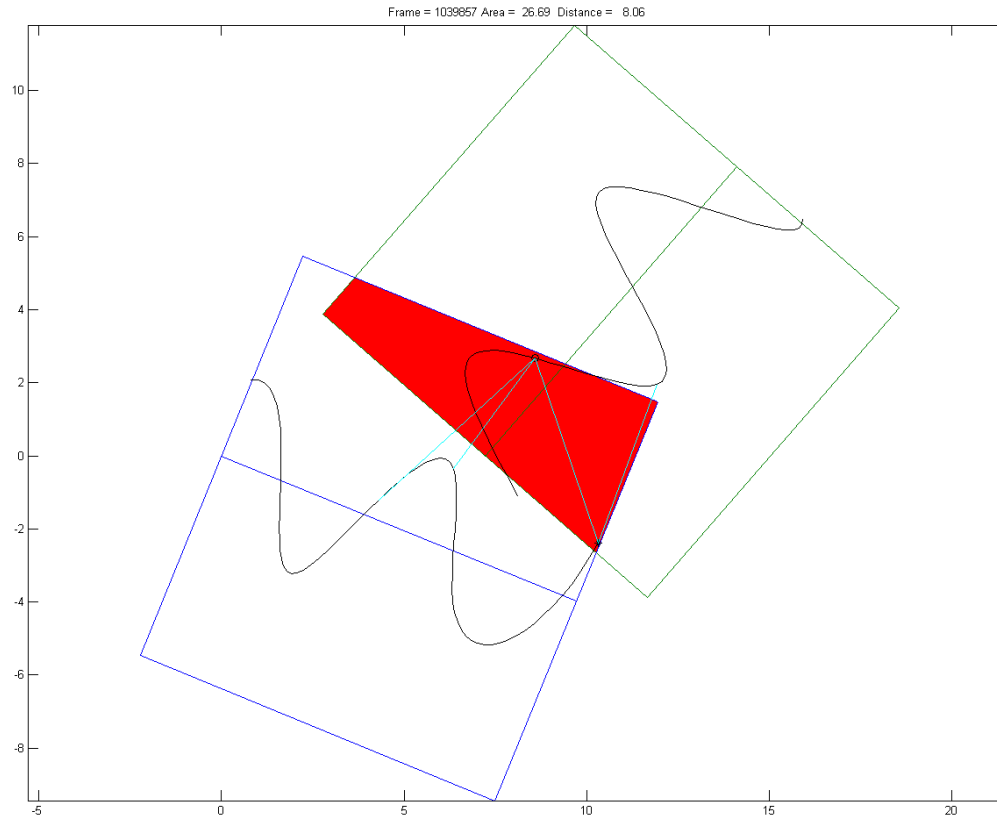


Распознавание уголка с длинной перетяжкой

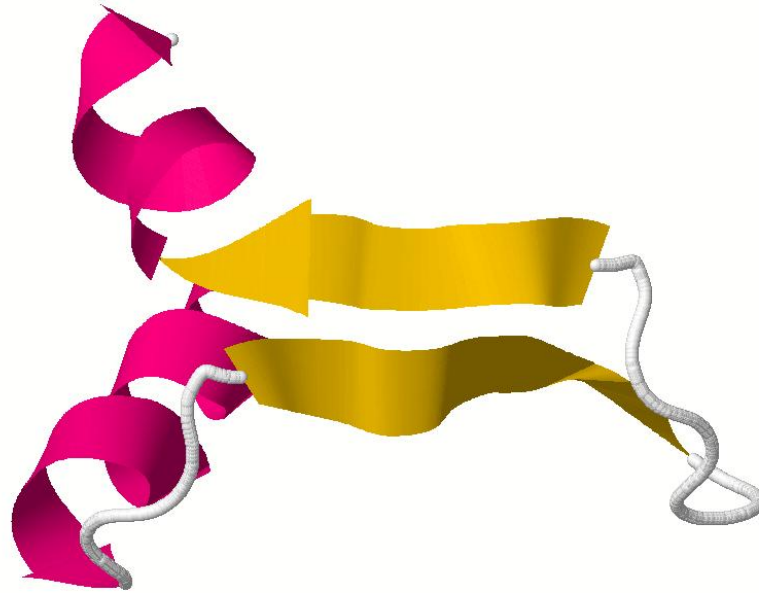
id: 1d11 hl: 2



Решающее правило



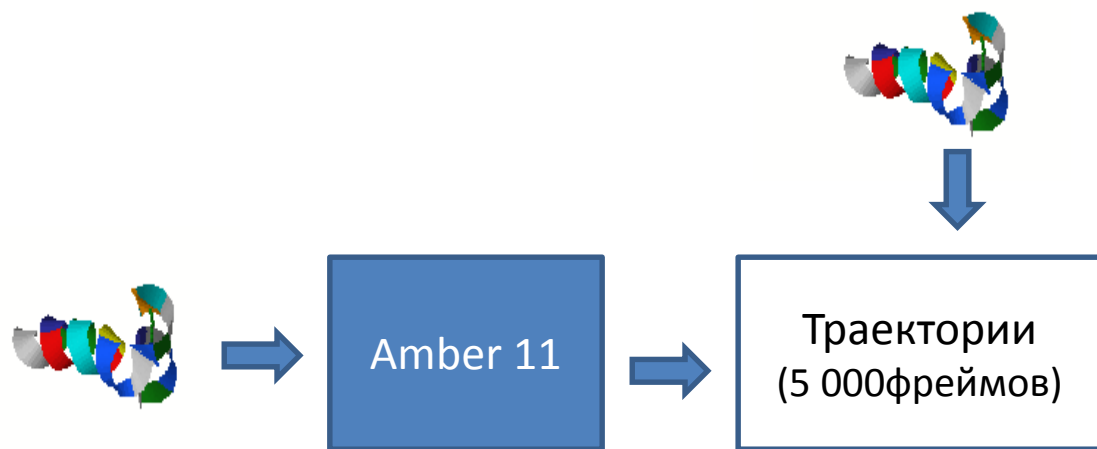
Пример супервторичной структуры с длинной перетяжкой



$(\alpha)(\beta)(\beta)(\alpha)$ – α -уголок с β -шпилькой в перетяжке

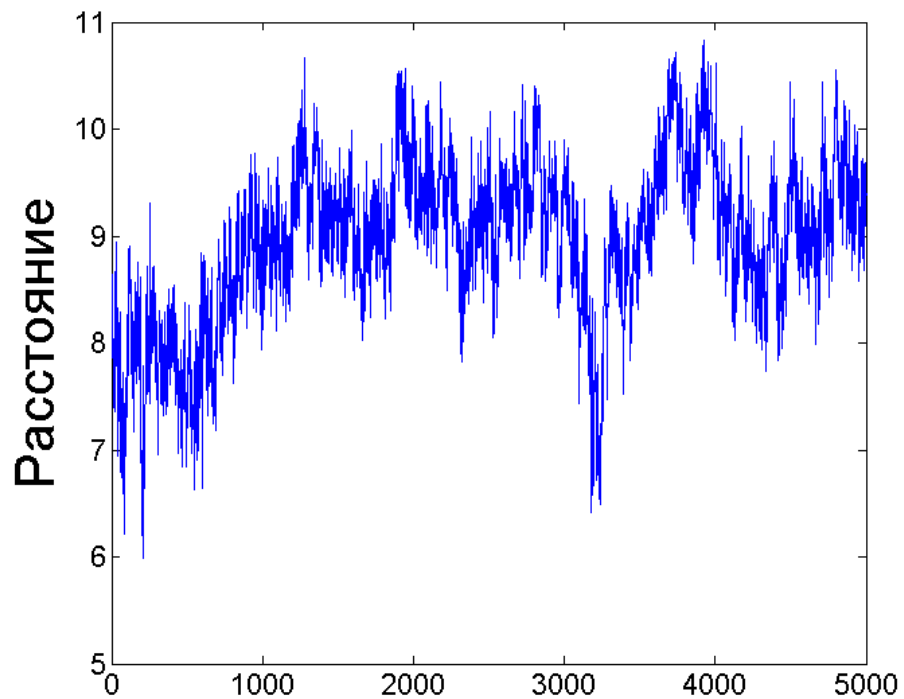
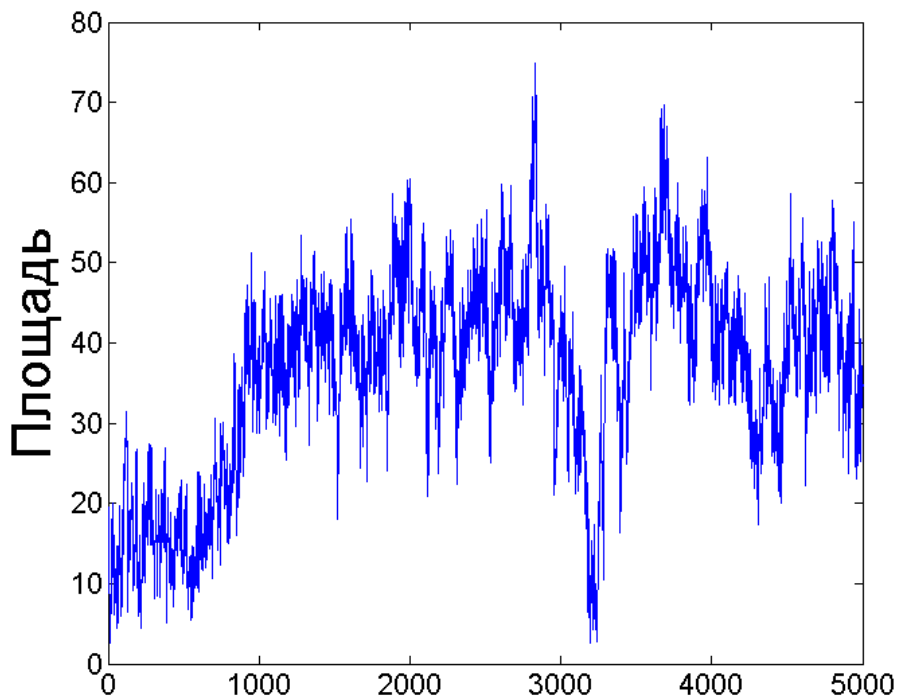
Автономная устойчивость α - α уголков

- Исследование проводилось средствами Amber 11 в воде при следующих параметрах: Потенциальное поле FF03; Температура: 300 К; Слой воды: 9 А; Длина равновесной траектории: 1нс;



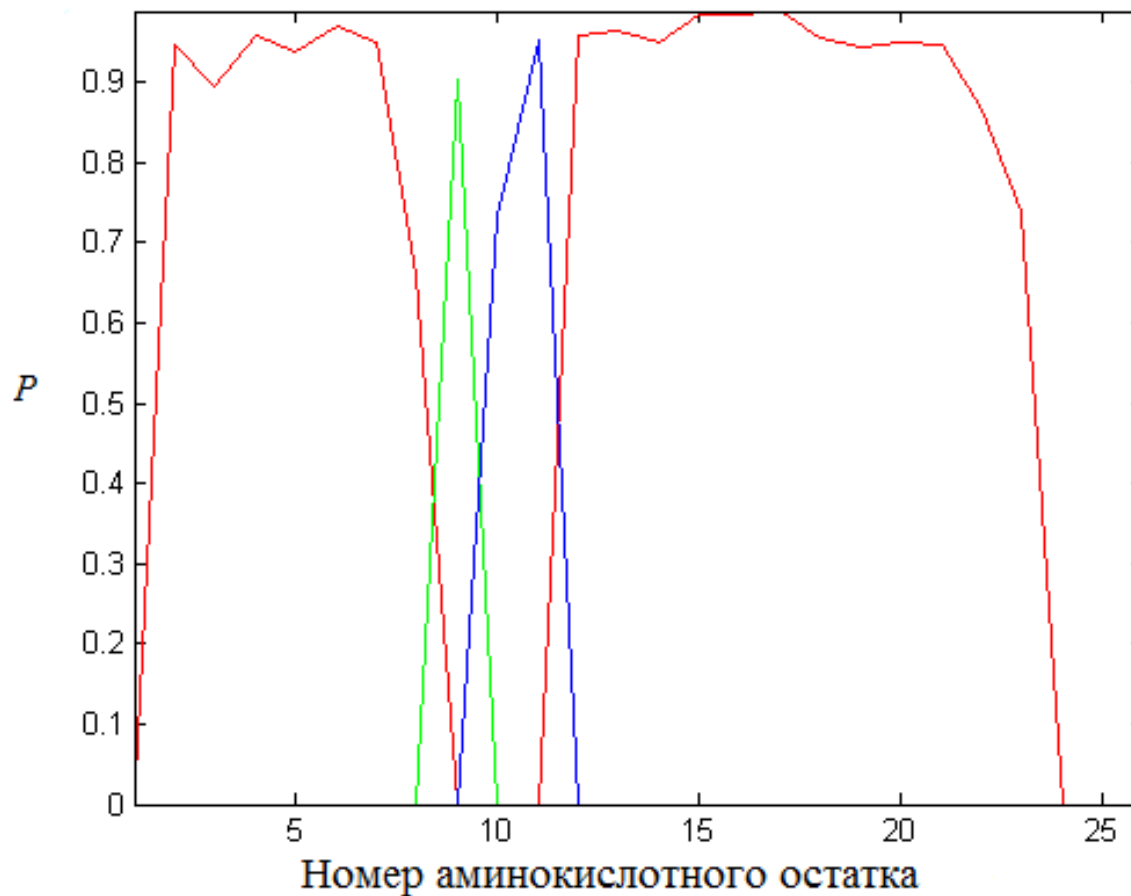
- Решение об устойчивости принимается:
 - на основе соотношения «распознанных фреймов» к общему количеству «фреймов»
 - На основе экспертного (визуального) анализа устойчивости

Переключение между состояниями вдоль траектории МД



3. Конформационный анализ

Частота проявления конформации



$(\alpha)\alpha_L\beta\beta(\alpha)$ - α –уголок с короткой перетяжкой

Распознавание α - α уголков в первичной структуре белков

- Гипотеза: признаки α - α уголка локализуются в самой структуре α - α уголка
- При исследовании α - α уголка с короткой перетяжкой подтверждена закономерность чередования гидро –фобных/-фильных остатков

GQT**K**T**A**KD**L****G**VYQ**S****A**I**N**K**A**IHA

Основные результаты

- Предложен комбинированный подход к анализу 3D структуры белков на основе аналитического описания основной цепи белковой глобулы и спектрального метода распознавания повторов
- Предложены геометрические принципы распознавания уголков с длинной перетяжкой
- Найдено 50000 кандидатов α - α уголков в базе данных PDB
- Методом молекулярной динамики показана автономная устойчивость 50 α - α уголков с короткой перетяжкой.
- Выявлены характерные признаки α - α уголка в первичной структуре белков
- Предложен способ проверки найденных α - α уголков, основанный на свойстве автономной устойчивости

Дальнейшие шаги

- Совершенствование методов распознавания α - α уголков в первичных и трехмерных структурах белков и их программной реализации
- Применение разработанного подхода в исследовании других структурных мотивов
- Разработка алгоритмов построения структурных деревьев

Работа выполняется при
поддержке РФФИ.
Спасибо за внимание!