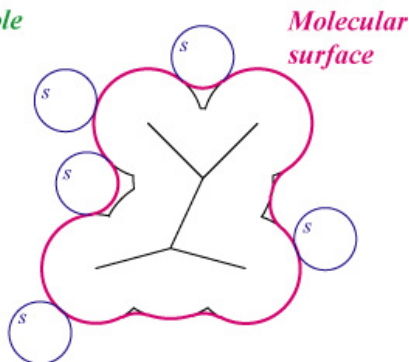
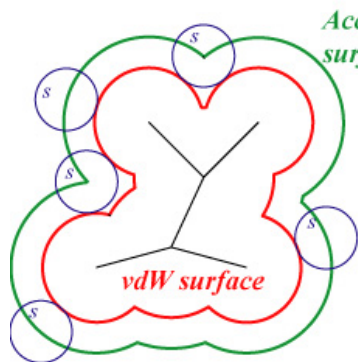


Поверхность молекулы и поверхность контакта молекул: зачем нужны, алгоритмы, сервисы, примеры применения

2012

- Для вычисления площади поверхности молекулы
- Для визуализации на поверхности электростатического потенциала, гидрофобных областей и других характеристик
- Для выявления полостей, каналов в белке, карманов и т.п.
- Для выявления остатков, экспонированных на поверхности белка
- Для поиска сходных областей поверхности
- ...

Типы молекулярной поверхности



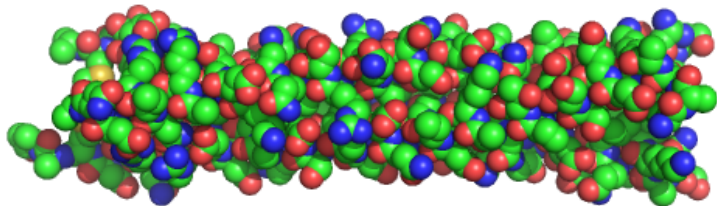
- vdWS: Ван-дер-Ваальсова
- SAS: доступная для воды
- MS: поверхность Коннолли

Ван-дер-Ваальсовы радиусы (\AA) для атомов некоторых элементов (по Ли-Ричардсу):

S	1.80	N	1.55
P	1.80	C	1.70
O	1.52	H	1.20

Типы молекулярной поверхности

vdWS: Ван-дер-Ваальсова

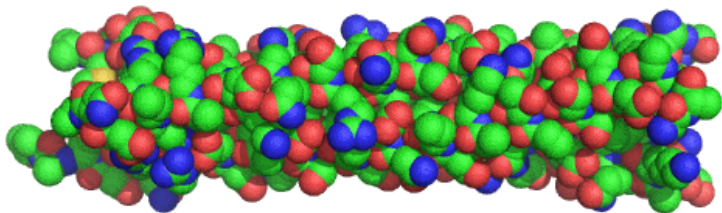


Ван-дер-Ваальсова поверхность состоит из точек, лежащих на Ван-дер-Ваальсовых сферах атомов молекулы и не попадающих внутрь Ван-дер-Ваальсовых сфер других атомов.

Может содержать сквозные просветы (смотри на рисунке слева).

Типы молекулярной поверхности

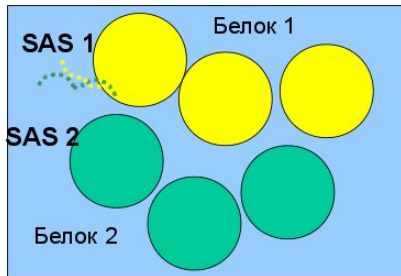
SAS: доступная для воды



Доступная для воды поверхность описана центром сферической молекулы воды (радиус 1.4 \AA), «прокатанной» вокруг атомов белка.

Типы молекулярной поверхности

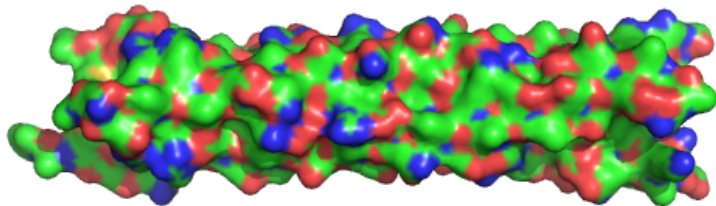
SAS: доступная для воды



SAS не подходит для изучения поверхности контакта двух белков из-за перекрывания поверхностей белков.

Типы молекулярной поверхности

MS: поверхность Коннолли



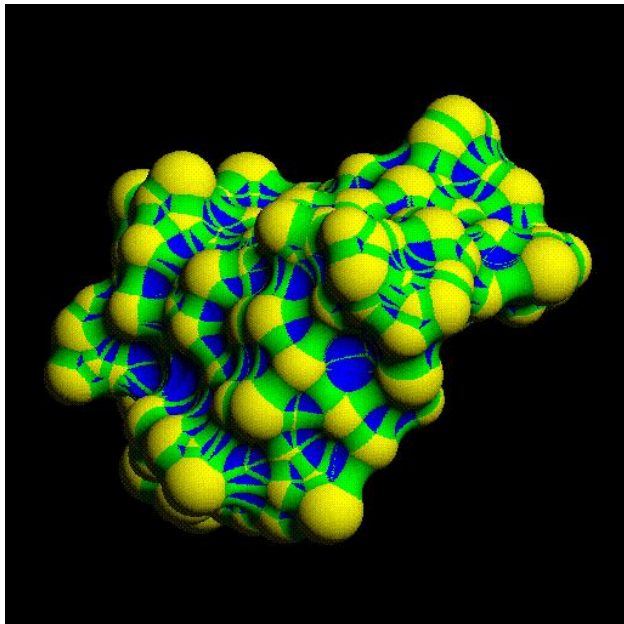
Поверхность Коннолли описана поверхностями молекул воды, находящимися в контакте с белком;
«поверхность, исключаемая растворителем»: поверхность тела, получающегося при исключении из объема точек, в которых может находиться растворитель.

Поверхность молекулы (Connolly surface)

Состоит из двух частей:

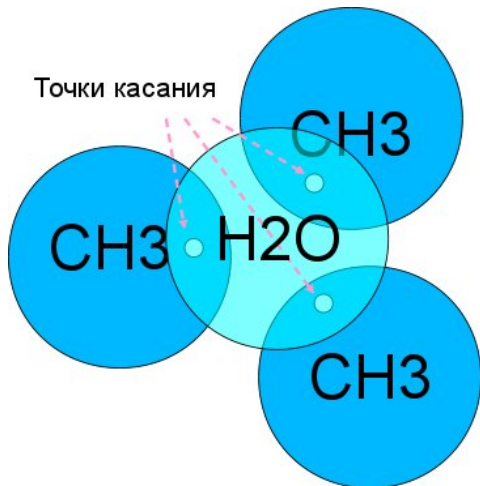
- *Поверхность контакта* образована точками ван-дер-ваальсовых сфер атомов белка, которых может коснуться ван-дер-ваальсова сфера молекулы воды.
 - Состоит из *выпуклых участков сфер*.
- *Дополнительная поверхность* образована поверхностью молекул воды, касающихся белка в *двух или трех* точках.
 - *Вогнутые сферы* образуются при контакте молекулы воды одновременно с *тремя* точками белка.
 - *Тороидальные участки* образуются при движении шарика молекулы воды между *двумя* фиксированными группами белка.

Поверхность молекулы (Connolly surface)



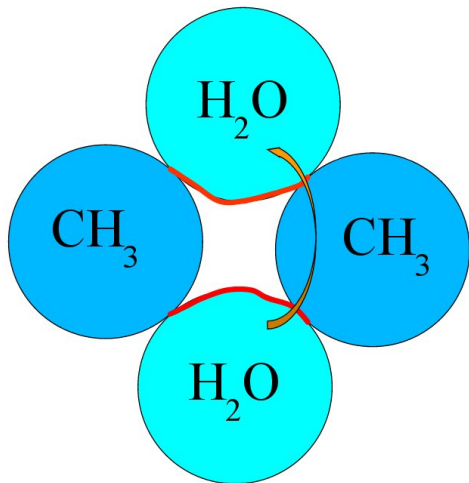
Поверхность молекулы (Connolly surface)

Вогнутые сферы



Поверхность молекулы (Connolly surface)

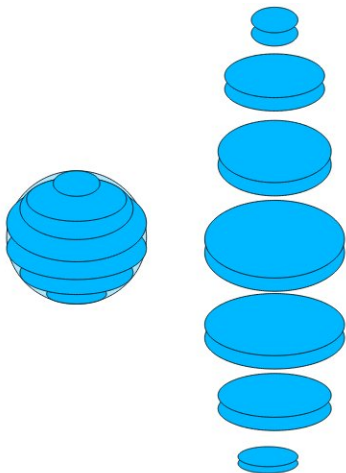
Тороидальные участки



Основные алгоритмы построения поверхности и вычисления её площади

- *Приближенные аналитические*
(Richards and Lee, 1971; Wodak and Janin, 1980)
- *Представление поверхности точками*
(Shrake and Rupley, 1973; Connolly, 1983)
- *Точные аналитические методы*
(Gibson and Scheraga, 1987; Richmond, 1984)

Метод срезов Ли – Ричардса для вычисления площади SAS



- Поверхность представлена точками:
 - Поверхность контакта
 - Дополнительная поверхность – тороидальная
 - Дополнительная поверхность – сферическая
- Число отобранных точек пропорционально площади поверхности белка
- На этих точках может быть построена триангуляция поверхности для визуализации (или более точного подсчета площади)

- Вокруг каждого атома на расстоянии, равном сумме Ван-дер-Ваальсова радиуса и радиуса молекулы воды, создается равномерная сеть точек.
- Для каждой точки проверяется, «утоплена» ли она в окружающих атомах или является доступной для растворителя.
- Число отобранных точек пропорционально площади поверхности белка

Влияние параметров на результат

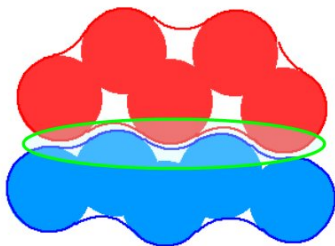
На примере Shrake-Rupley

- радиус молекулы растворителя
(уменьшение приводит к увеличению результата)
- Ван-дер-Ваальсовы радиусы атомов
 - Наличие водородов в структуре (если нет – их радиус может быть неявно учтен в радиусах атомов остальных элементов)
- Количество точек, создаваемое на каждой сфере
(увеличение приводит к повышению уровня детализации)

Аналитический метод определения площади поверхности (Kratky, 1981)

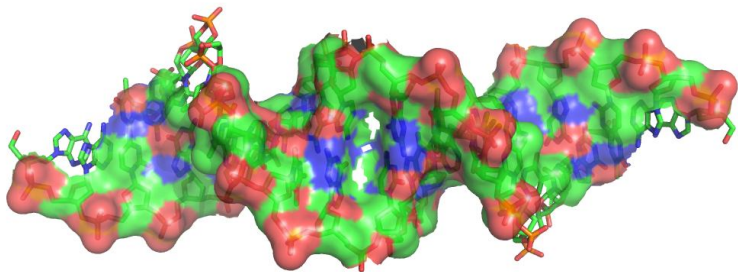
- Площадь S_A vdW сферы атома A равна $4\pi r^2$
- Нужно найти площадь $(S_A)_0$ области, не попадающей внутрь vdW сфер других атомов; тогда $S = \sum_A (S_A)_0$.
- Для двух пересекающихся сфер площадь $S_{A,B}$ области на 1-й сфере, попадающей внутрь 2й, вычисляется (в зависимости от радиусов и расстояния между центрами).
- Также может быть вычислена площадь более сложных пересечений и, следовательно, $(S_A)_0$.

Поверхность контакта двух молекул А и В



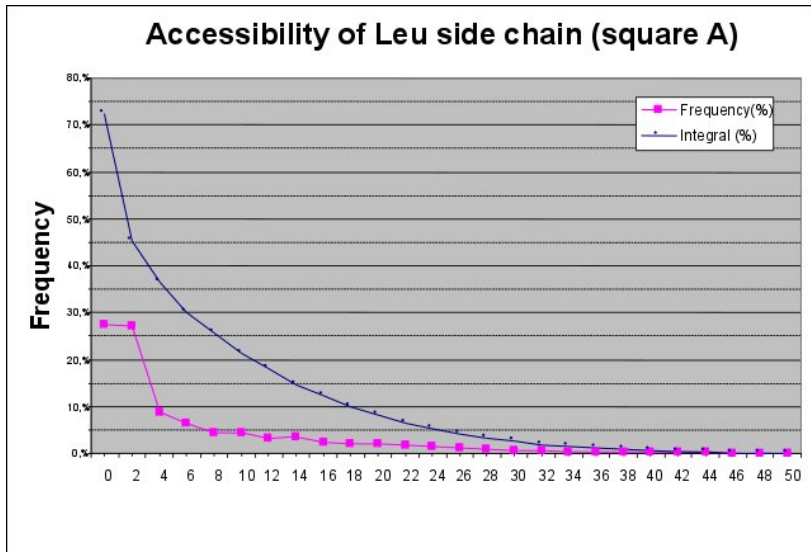
$$S_{cont} = \frac{S_A + S_B - S_{A \cup B}}{2}$$

Поверхность контакта ДНК (цепь В) с димером белков (цепи А и D) на фоне проволочной модели двойной спирали (PDB 1WET)



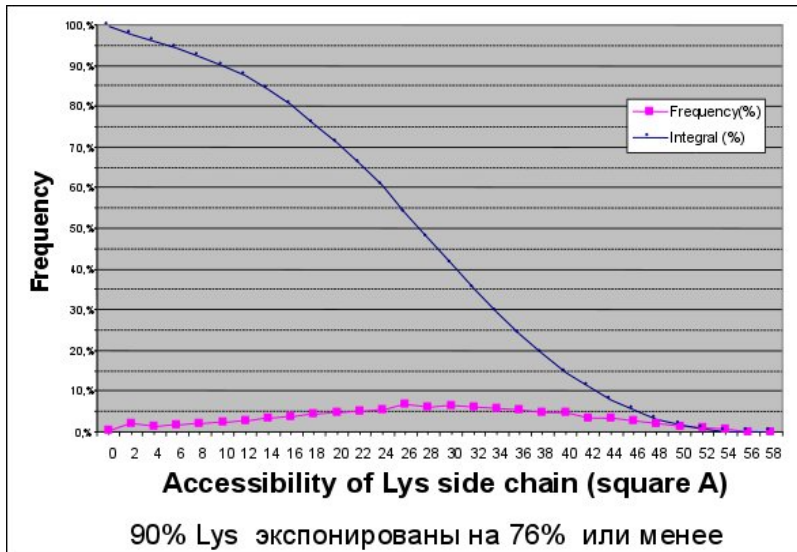
- Для каждого остатка считается площадь, выходящая на молекулярную поверхность (дополнительная площадь делится между соседями)
- Эта площадь сравнивается с максимально возможной – при полностью раскрытой боковой цепи остатка того же типа в составе трипептида Gly – X – Gly.
- Вычисляется процент экспонированности

Экспонированность боковой цепи Leu (похожие графики у Val, Ile, Met)

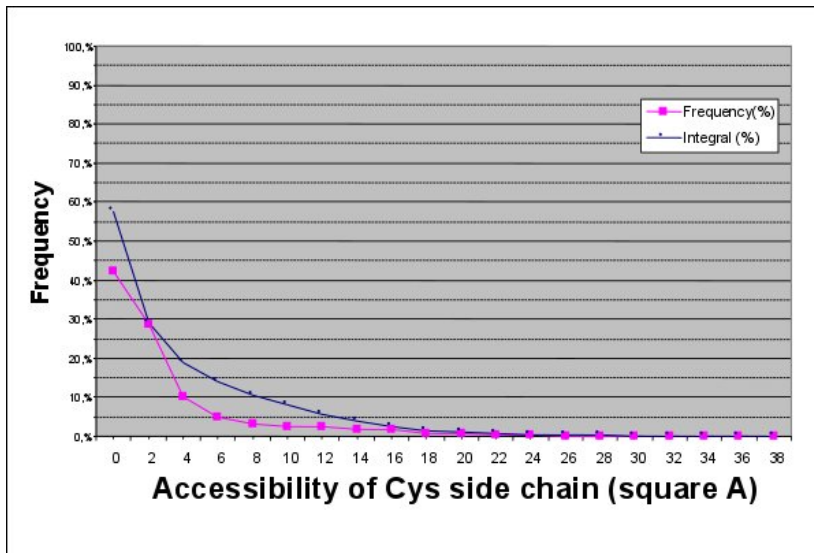


90% Leu экспонированы на 38% или менее.

Экспонированность боковой цепи Lys (похожие графики у Arg, Gln, Glu, Asn, Asp)



Экспонированность боковой цепи Cys



90% Cys экспонированы на 22% или менее.

Сервис служит для анализа поверхностей между белками. Можно загрузить свой PDB-файл или указать PDB из банка. Выдает огромное количество информации о взаимодействующих белках, в том числе площадь контактов, долю гидрофобных взаимодействий, количество водородных связей, соляных мостиков, дисульфидных связей и связывающих молекул воды.

- vdWS: `show spheres`
- SAS: `show dots; set dot_mode,1; set dot_density,3`
- Молекулярная поверхность (Коннолли): `show surface`
- Показать поверхность контакта молекул а с молекулой b:
`show surface, a and (b around 5.0)`
- Показать поверхность полупрозрачной:
`set transparency, 0.5`

При подготовке данной презентации были использованы материалы с сервера компьютерного класса ФББ, Pymol Wiki, Wikipedia, msg.ucsf.edu.

Метод срезов Ли – Ричардса для вычисления площади SAS

- Создается серия параллельных срезов, находящихся на фиксированном расстоянии друг от друга.
- Для каждого среза находятся «круги» от атомов.
- Вычисляется длина границы.
- Умножается на расстояние между срезами.
- Берется сумма по всем срезам