



Βιοπληροφορική

Ενότητα 20:

Υπολογιστικός Προσδιορισμός Δομής (2/3), 1 ΔΩ

Τμήμα: **Βιοτεχνολογίας**

Όνομα καθηγητή: **Τ. Θηραίου**



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ, ΠΟΛΙΤΙΣΜΟΥ & ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης





Μαθησιακοί Στόχοι

- κατανόηση της μεθόδου προτυποποίησης πρωτεϊνών με ομολογία.
- παρουσίαση των περιορισμών και των εφαρμογών της μεθόδου.
- αναφορά στα προγράμματα δομικής γονιδιωματικής.

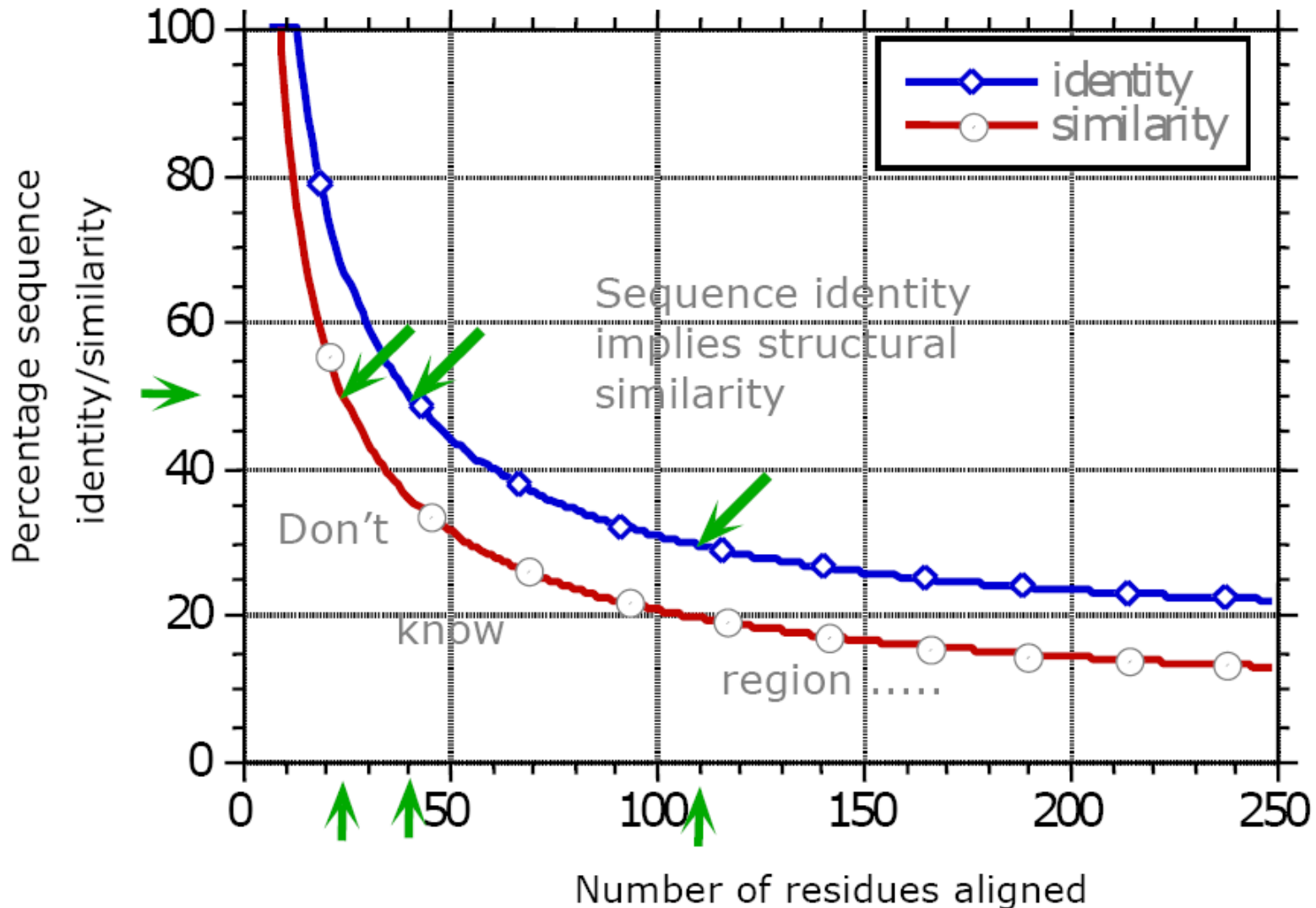


Λέξεις Κλειδιά

- Λέξεις κλειδιά: Προτυποποίηση πρωτεϊνών με ομολογία, Δομική γονιδιωματική.
- Key words: Homology modeling, Structural genomics.



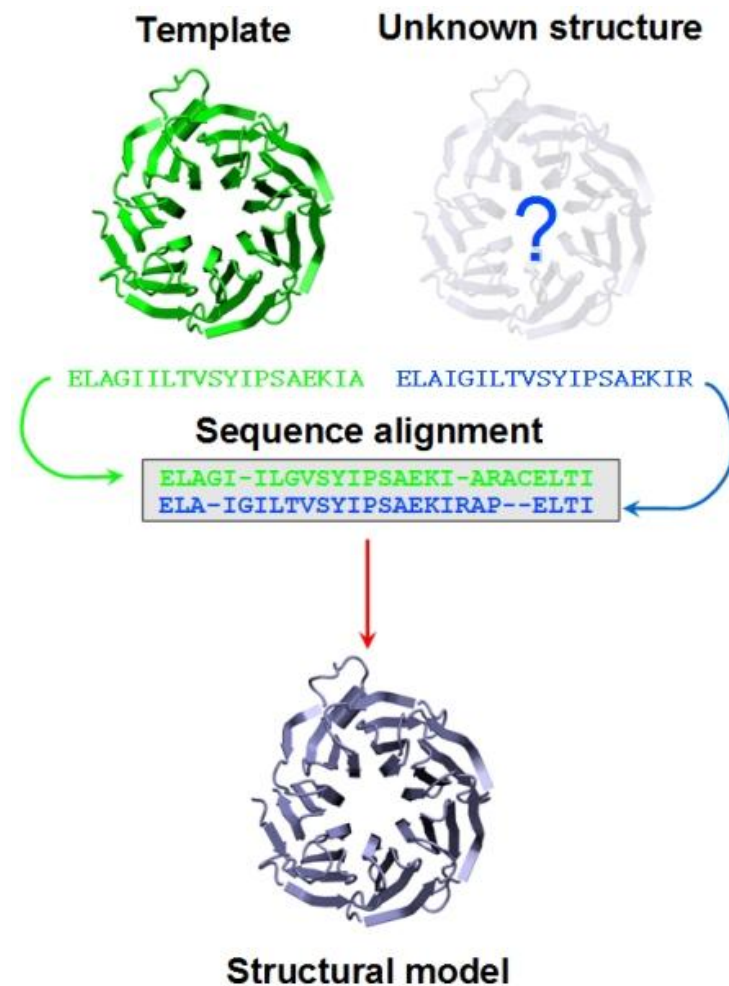
Homology Modeling 1/4





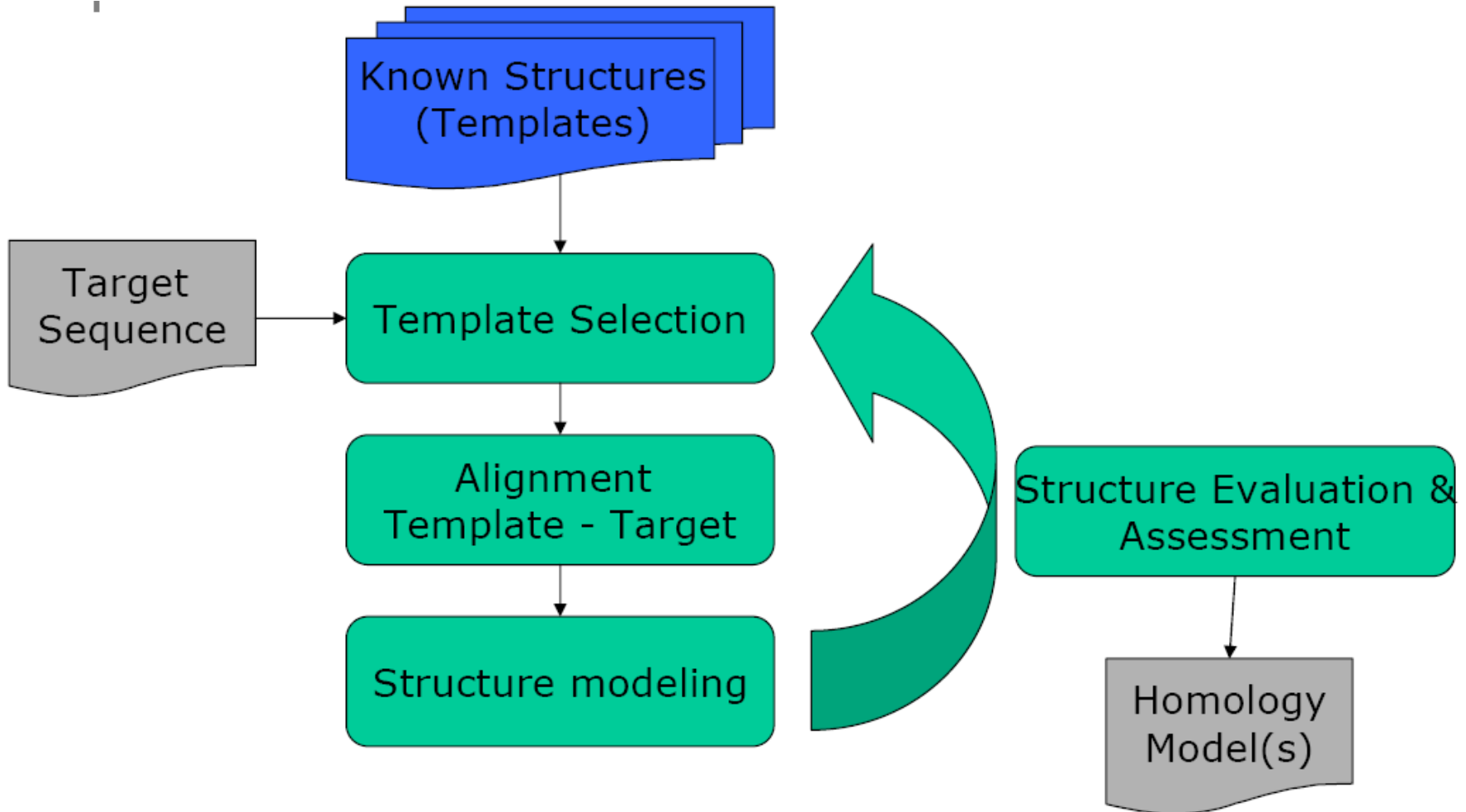
Homology Modeling 2/4

- **πρωτεΐνη στόχος** (target sequence) άγνωστης δομής
- **πρωτεΐνη πρότυπο** (template sequence) γνωστής δομής
- στόχος - πρότυπο: υψηλή ομοιότητα σε επίπεδο ακολουθίας
- δημιουργία μοντέλου της πρωτεΐνης στόχου βάσει του προτύπου





Homology Modeling 3/4





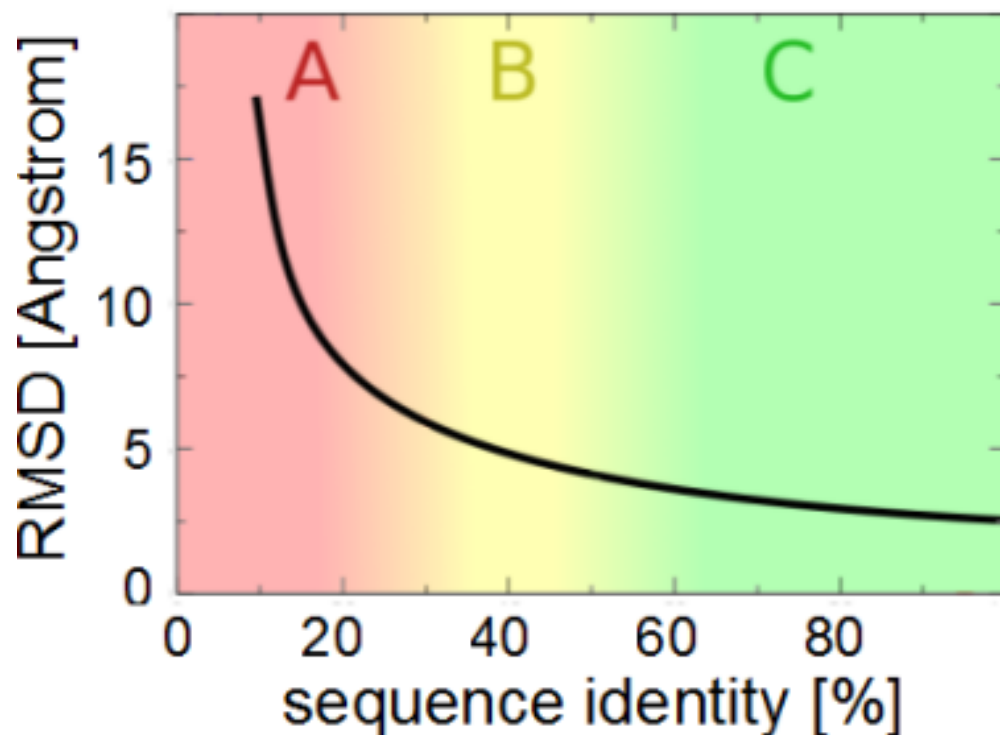
Homology Modeling 4/4

- Αναζήτηση της **πρωτεΐνης-προτύπου**
- **Στοίχιση** των ακολουθιών των πρωτεϊνών στόχου και προτύπου
- Κατασκευή του μοντέλου
 - Κατασκευή **κύριας αλυσίδας**
 - Προτυποποίηση **στροφών**
 - Προτυποποίηση **πλευρικών αλυσίδων**
 - **Βελτιστοποίηση** του μοντέλου
- Έλεγχος της **ποιότητας** της δομής



Αναζήτηση Προτύπου 1/2

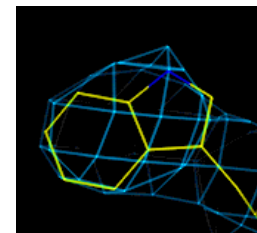
- Αναζήτηση **ακολουθιών στην PDB** με προγράμματα όπως BLAST, PSI-BLAST ή χρήση τεχνικών threading.



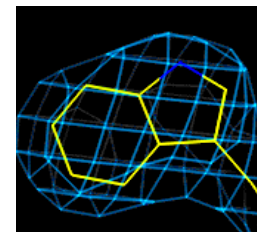


Αναζήτηση Προτύπου 2/2

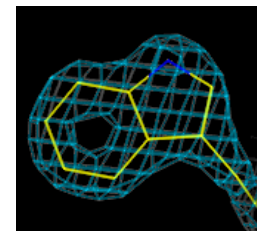
- Ένα ή περισσότερα πρότυπα
- Ποσοστό ταυτώσεων καταλοίπων
- Εξελικτικές σχέσεις
- Ποιότητα λυμένης δομής
 - διακριτική ικανότητα
- Ιδιαιτερότητες λυμένης δομής
 - τεταρτοταγής δομή
 - μικρά μόρια



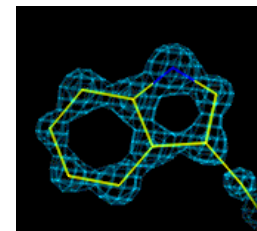
4 Å



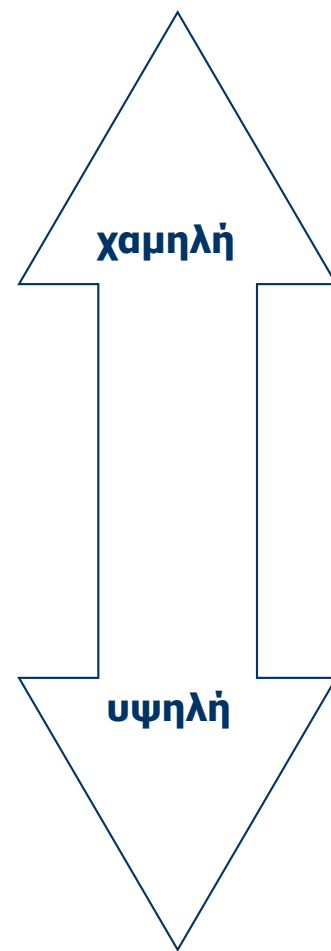
3 Å



2 Å



1 Å



διακριτική ικανότητα



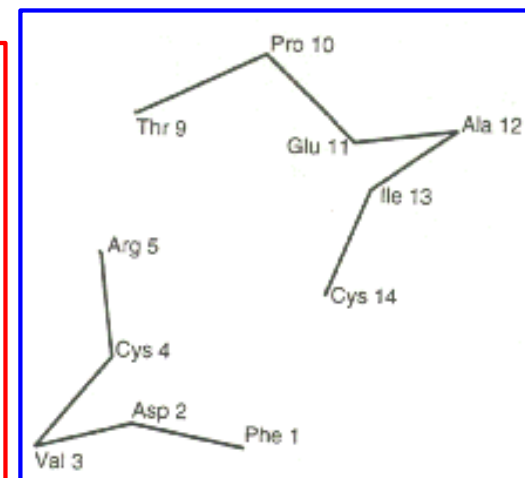
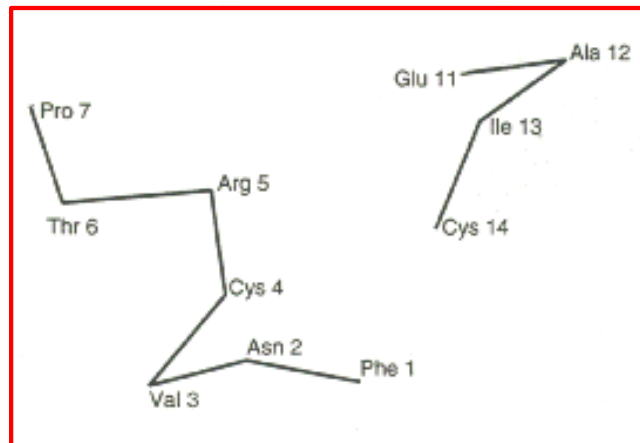
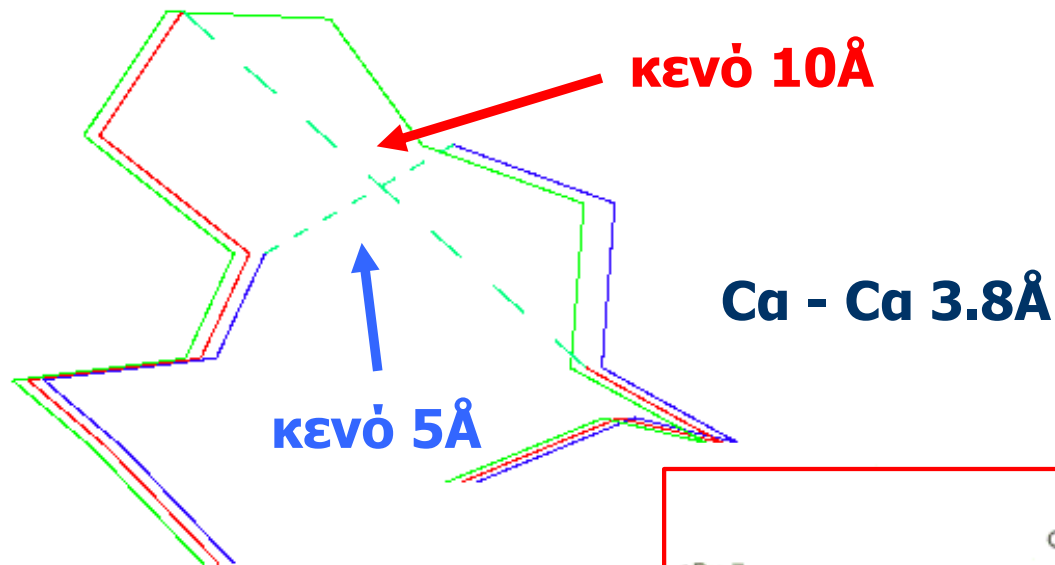
Στοίχιση Ακολουθιών Προτύπου – Στόχου 1/2

- **Καθοριστικός παράγοντας** της επιτυχίας της μεθόδου
- Βελτίωση στοίχισης
 - **Πολλαπλή στοίχιση** ακολουθιών
 - Στοίχιση ακολουθιών βάσει **δομικής πληροφορίας**
 - Ενθέσεις / διαγραφές συνήθως στις στροφές
 - Δομική στοίχιση προτύπων
 - Πρόβλεψη δευτεροταγούς δομής στόχου
 - Ευθυγράμμιση προτύπων - στόχου



Στοίχιση Ακολουθιών Προτύπου – Στόχου 2/2

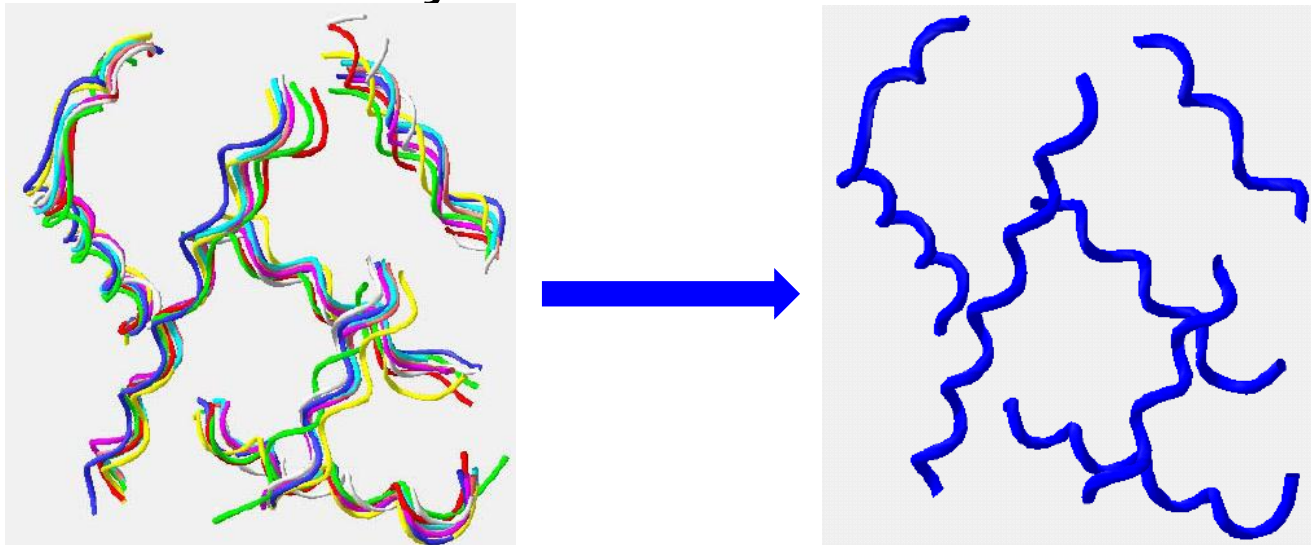
PHE ASP ILE CYS ARG LEU PRO GLY SER ALA GLU ALA VAL CYS
 PHE ASN VAL CYS ARG THR PRO --- --- --- GLU ALA ILE CYS
 PHE ASN VAL CYS ARG --- --- --- THR PRO GLU ALA ILE CYS





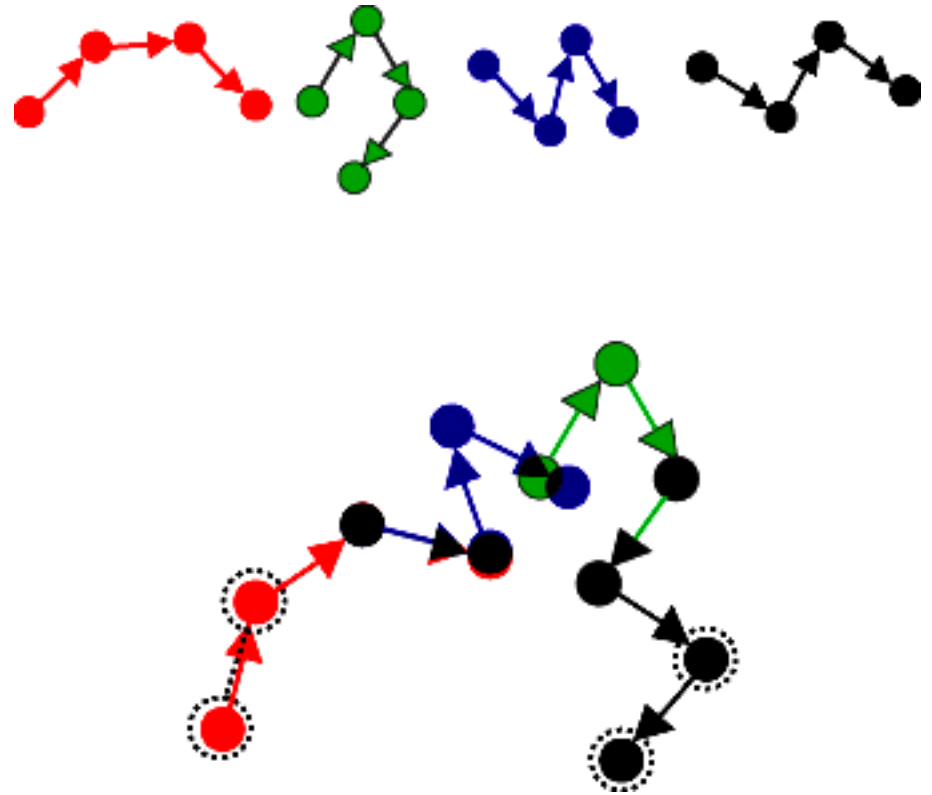
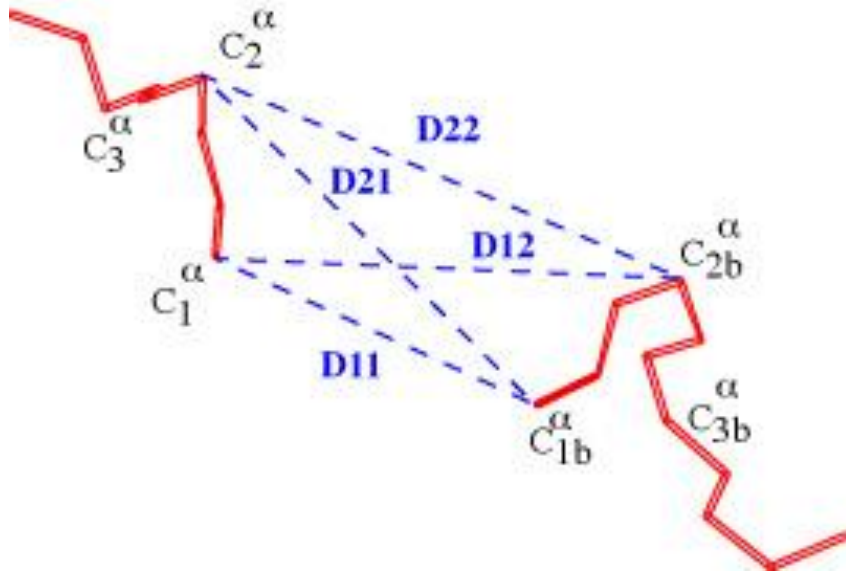
Κατασκευή Κύριας Αλυσίδας

- ένα πρότυπο
 - αντιγραφή των συντεταγμένων των τμημάτων της ακολουθίας που έχουν ευθυγραμμιστεί
- πολλά πρότυπα
 - ανάθεση στατιστικών βαρών βάσει της ομοιότητας κάθε ακολουθίας





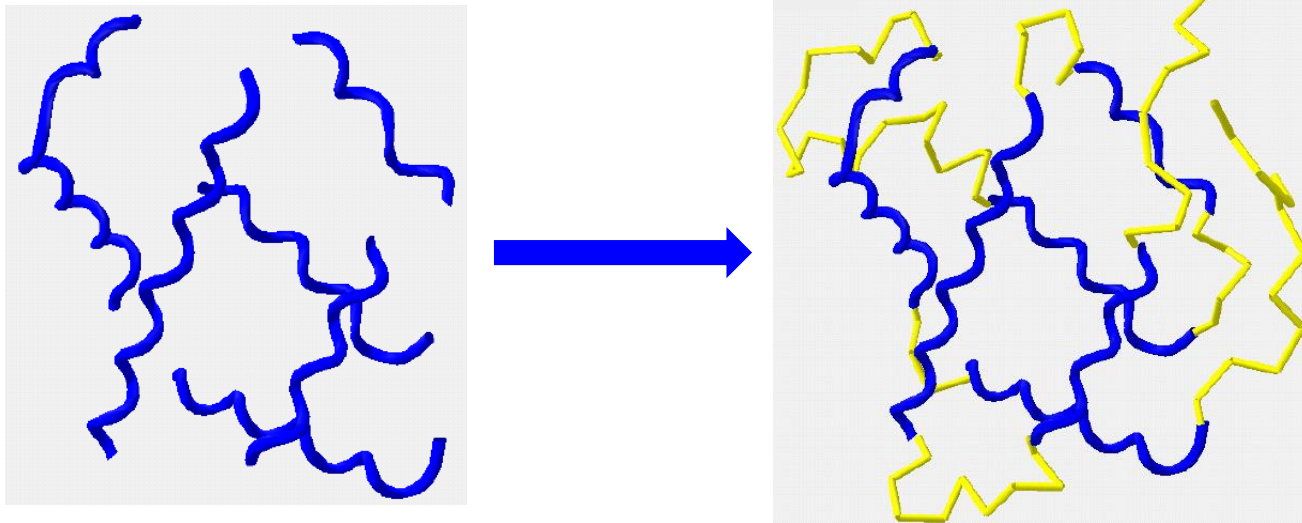
Προτυποποίηση Στροφών 1/2





Προτυποποίηση Στροφών 2/2

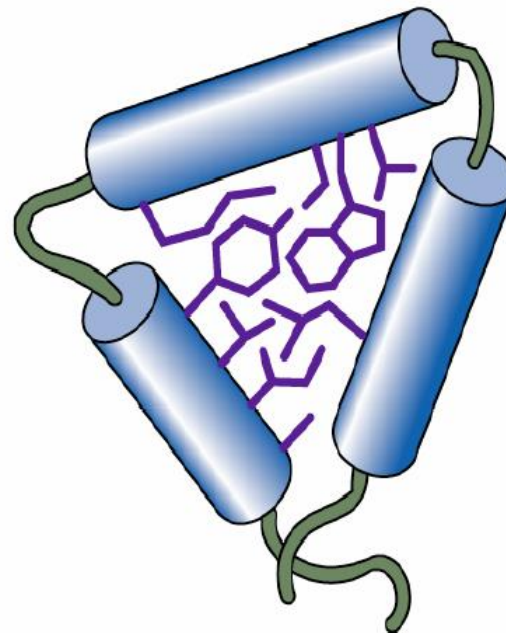
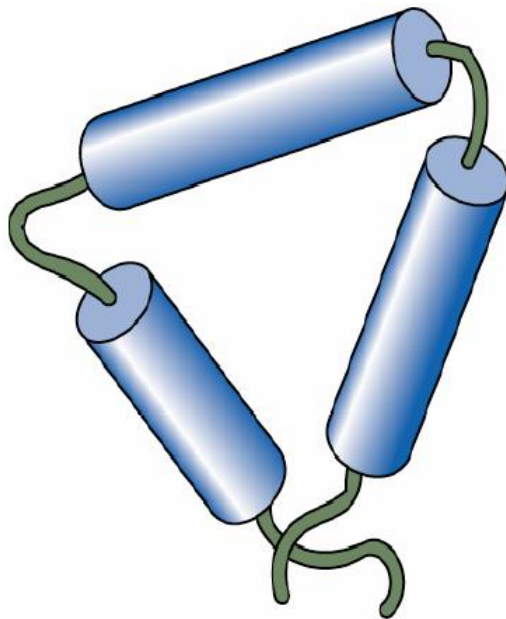
- Knowledge based
 - Αναζήτηση σε **βάσεις δεδομένων στροφών**
- Energy based
 - **Ab initio κατασκευή** των στροφών και ελαχιστοποίηση ενέργειας με μεθόδους Μοριακής Δυναμικής ή Monte Carlo





Προτυποποίηση Πλευρικών Αλυσίδων 1/3

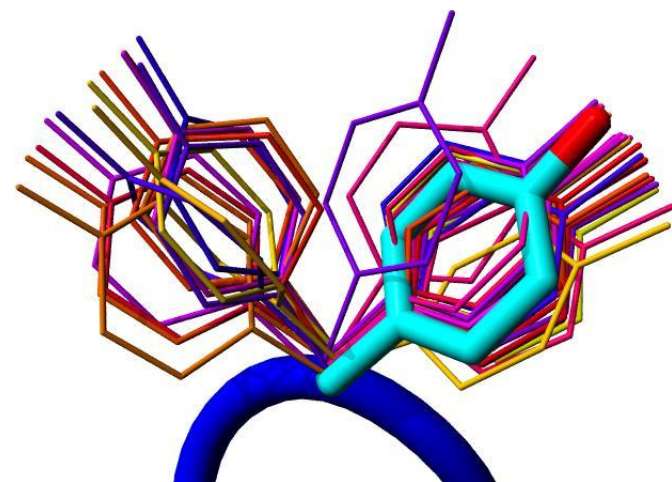
- αντιγραφή πλευρικών αλυσίδων από τη δομή πρότυπο
- βιβλιοθήκες στροφομερών
- κριτήρια ενέργειας και πακεταρίσματος





Προτυποποίηση Πλευρικών Αλυσίδων 2/3

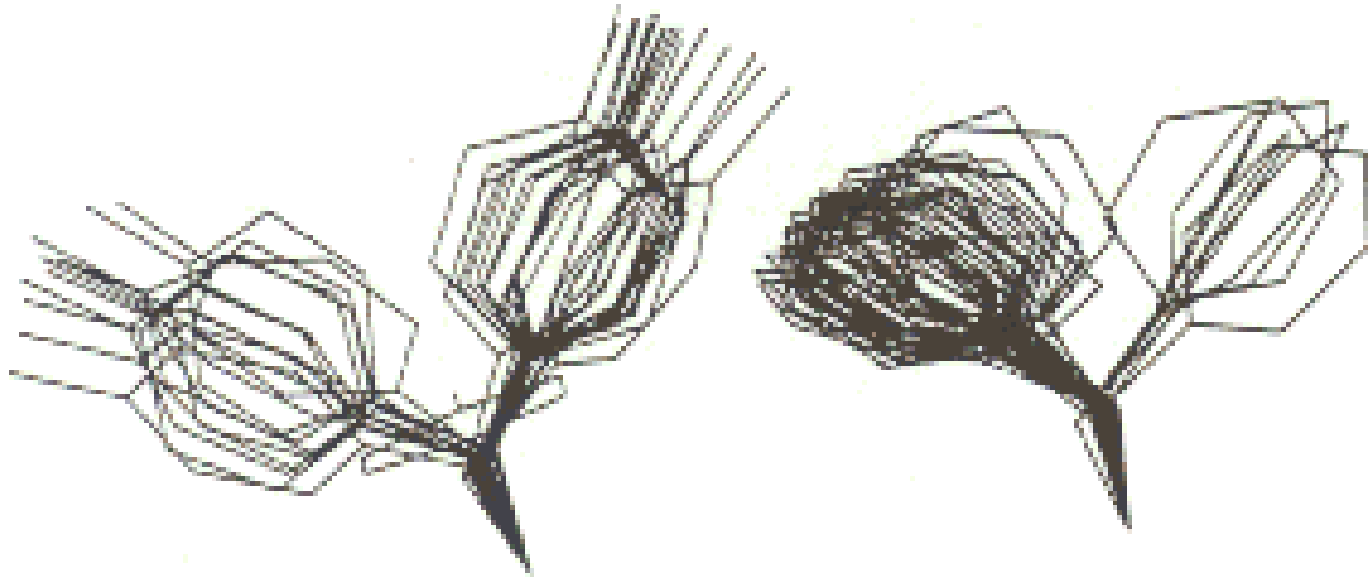
- **στροφομερή**
- Ένα μικρό ποσοστό όλων των δυνατών διαμορφώσεων των πλευρικών αλυσίδων παρατηρούνται στις πειραματικά προσδιορισμένες δομές.
- Επιλογή στροφομερούς
 - διαμόρφωση κύριας αλυσίδας
 - γειτονικές πλευρικές αλυσίδες





Προτυποποίηση Πλευρικών Αλυσίδων 3/3

- Συνδυαστικό πρόβλημα
- Απόδοση
 - Καλή στον υδρόφοβο πυρήνα
 - Μειωμένη στα επιφανειακά κατάλοιπα

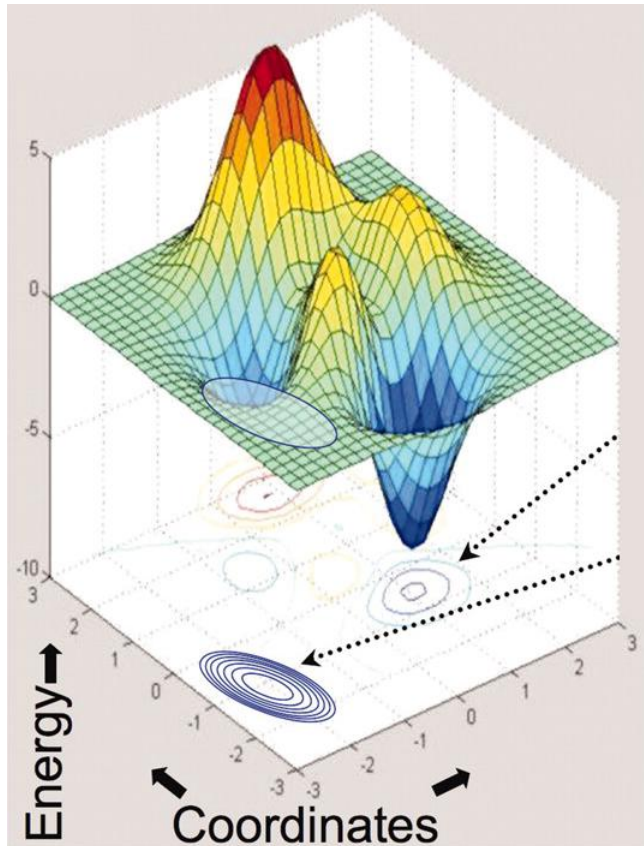




Βελτιστοποίηση του Μοντέλου

- **Ελαχιστοποίηση ενέργειας**

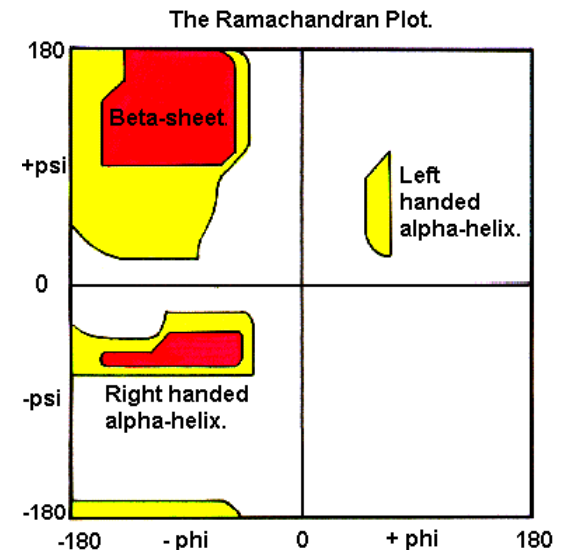
- χρήση με φειδώ μεθόδων Μοριακής Μηχανικής





Έλεγχος της Ποιότητας της Δομής

- μήκος και γωνίες δεσμών
- Ramachandran plot
- κατανομή πολικών και μη πολικών αμινοξέων στο εσωτερικό και εξωτερικό της πρωτεΐνης
- κανόνες πακεταρίσματος αμινοξέων και δομικών στοιχείων
- κατάλοιπα στο ενεργό κέντρο





Σφάλματα και Εφαρμογές

Sources of errors			Applications
- experimental errors and uncertainties in X-ray, NMR	1Å 100%		- studying catalytic mechanism / function
- side-chain packing - mis-placed side-chains	1.5Å 95%		- structure-based drug design, ligand docking
- modeling of loop regions (insertions and deletions) - distortions of aligned regions	60%		- structural support for mutagenesis studies - molecular replacement
- alignment errors	3Å 40%		- integrative modeling - modeling into low-resolution density maps
- sub-optimal template selection - model may even have the wrong fold	>3Å <30%		- domain boundaries - identification of structural motives



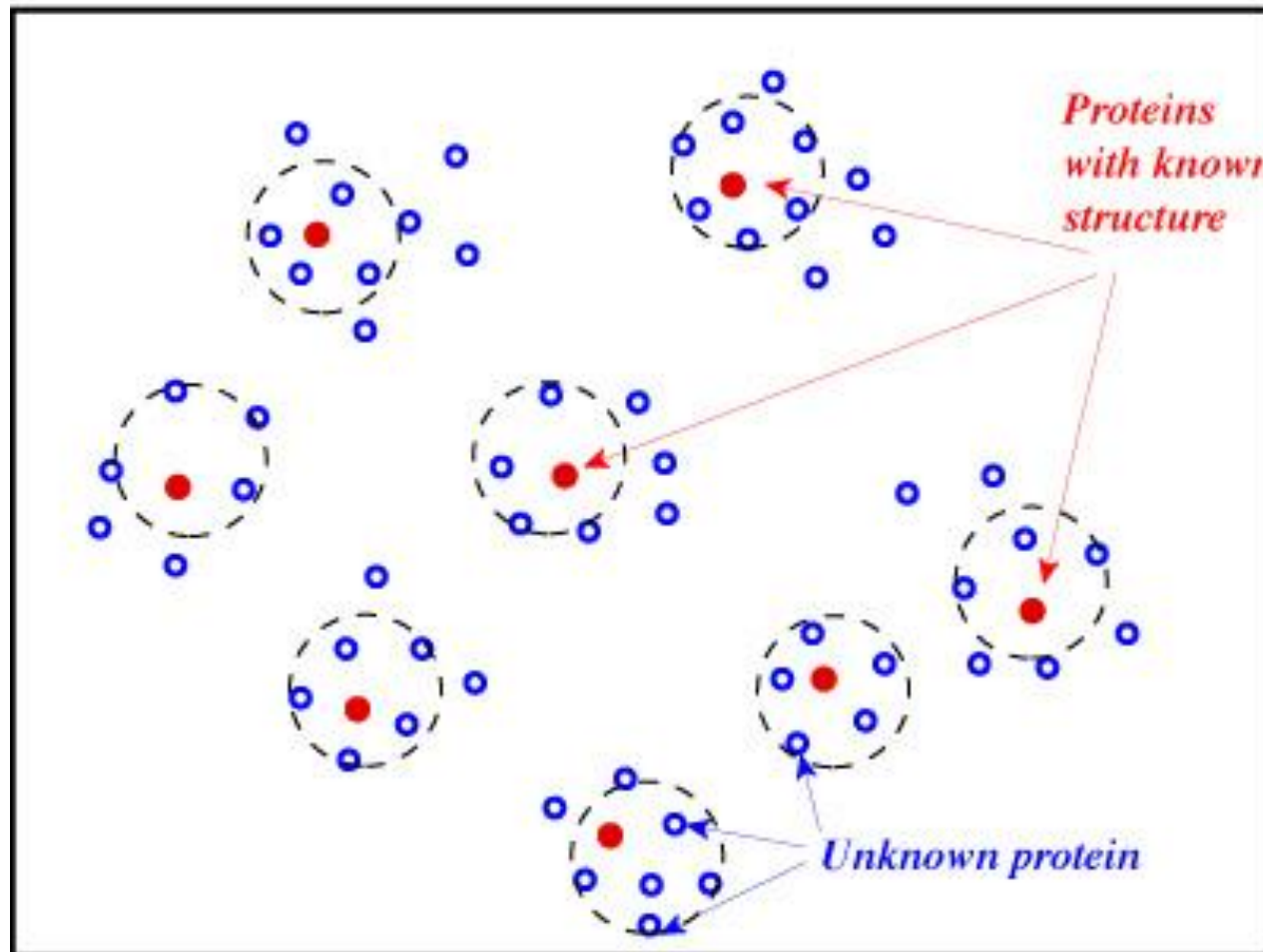
Homology Modeling

- SWISS-MODEL <http://swissmodel.expasy.org/>
- MODELLER <http://salilab.org/modeller/>
- Protein Model Portal (PMP)
<http://www.proteinmodelportal.org/>
- CPHmodels <http://www.cbs.dtu.dk/services/CPHmodels/>
- PROCHECK <http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/PROCHECK/>
- ModFOLD
http://www.reading.ac.uk/bioinf/ModFOLD/ModFOLD_form_3_0.html
- QMEAN <http://swissmodel.expasy.org/qmean/cgi/index.cgi>



Structural Genomics 1/2

The protein sequence space





Structural Genomics 2/2

- **Μεγάλης κλίμακας** προγράμματα πειραματικού προσδιορισμού δομών με στόχο τον **πειραματικό ή υπολογιστικό προσδιορισμό της δομής** όλων των πρωτεϊνών
 - Οργάνωση πρωτεϊνικών ακολουθιών σε οικογένειες
 - Επιλογή αντιπροσωπευτικών ακολουθιών ως στόχων
 - Επιλογή πρωτεϊνών ειδικού ενδιαφέροντος
 - Πειραματικός προσδιορισμός της δομής των πρωτεϊνών-στόχων
 - Κατασκευή μοντέλων για τα υπόλοιπα μέλη κάθε οικογένειας



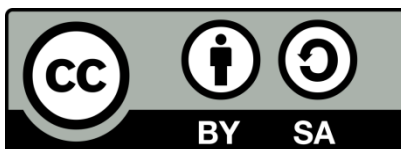
Βιβλιογραφία

- David Mount, "Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis", Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2nd edition (March 12, 2013)
- Jonathan Pevsner, "Bioinformatics and Functional Genomics", Wiley-Blackwell; 2nd edition (May 4, 2009)
- Andreas D. Baxevanis, B. F. Francis Ouellette, "Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins", Wiley-Interscience; 3rd edition (October 29, 2004)
- Jenny Gu, Philip E. Bourne, "Structural Bioinformatics", Wiley-Blackwell; 2nd edition (March 16, 2009)



Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.





Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΣΠΑ
2007-2013
πρόγραμμα για την ανάπτυξη
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ



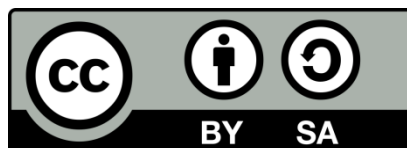
Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών 2015. Τμήμα Βιοτεχνολογίας, Θηραίου Τριάς. «Βιοπληροφορική». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:
<https://mediasrv.aua.gr/eclass/courses/OCDB100/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων, π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



Η άδεια αυτή ανήκει στις άδειες που ακολουθούν τις προδιαγραφές του Ορισμού Ανοικτής Γνώσης [2], είναι ανοικτό πολιτιστικό έργο [3] και για το λόγο αυτό αποτελεί ανοικτό περιεχόμενο [4].

[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

[2] <http://opendefinition.org/okd/ellinika/>

[3] <http://freedomdefined.org/Definition/EI>

[4] <http://opendefinition.org/buttons/>



Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
 - το Σημείωμα Αδειοδότησης
 - τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
 - το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)
- μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.