



Научно-технологический  
университет

Сириус

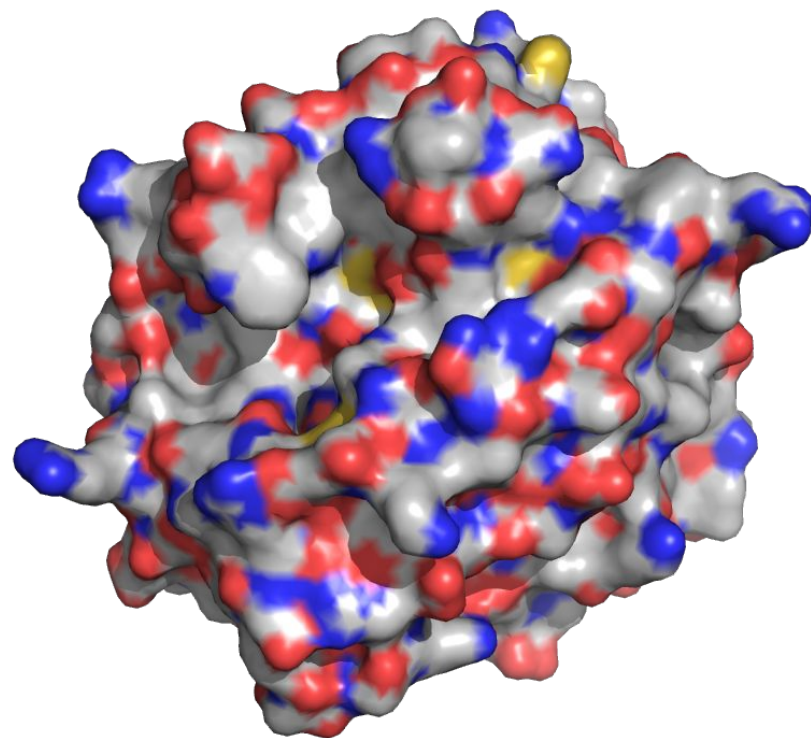
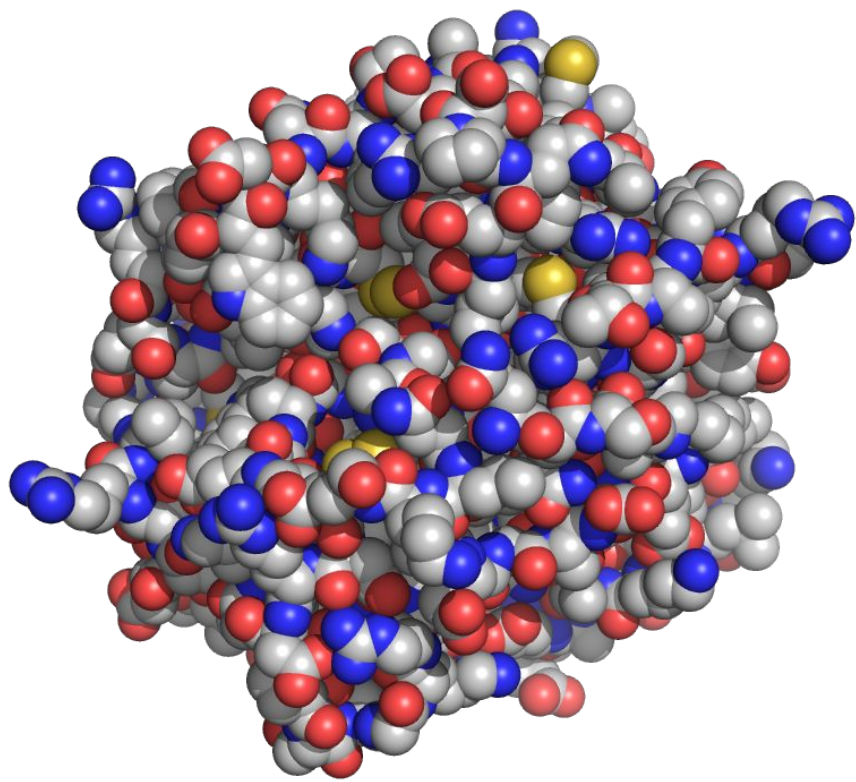
Структурная биоинформатика | Лекция 10

# Поверхность макромолекул

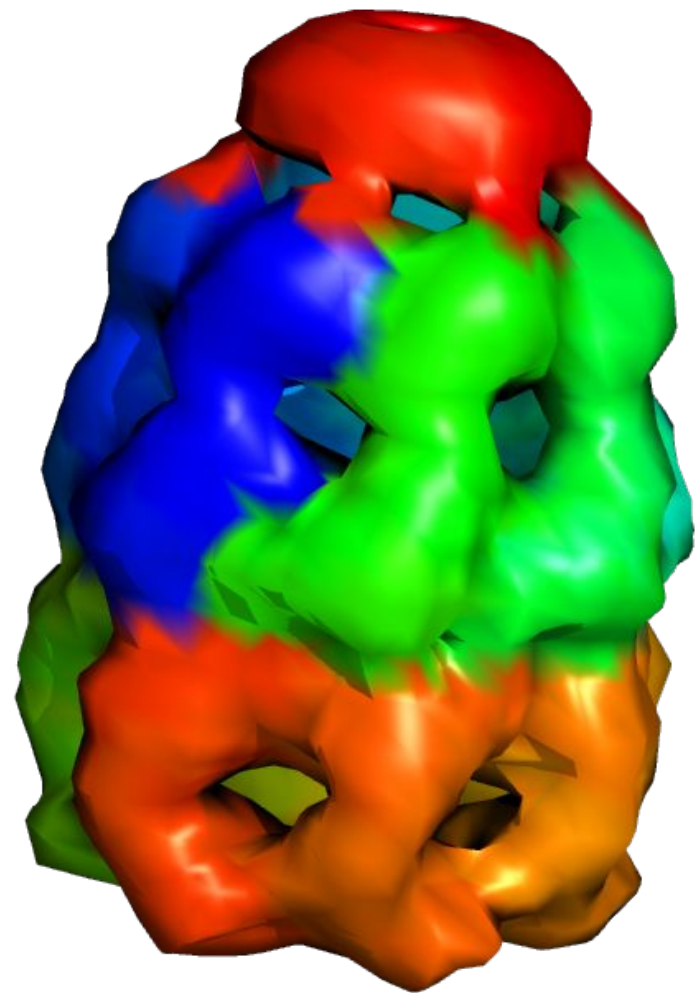
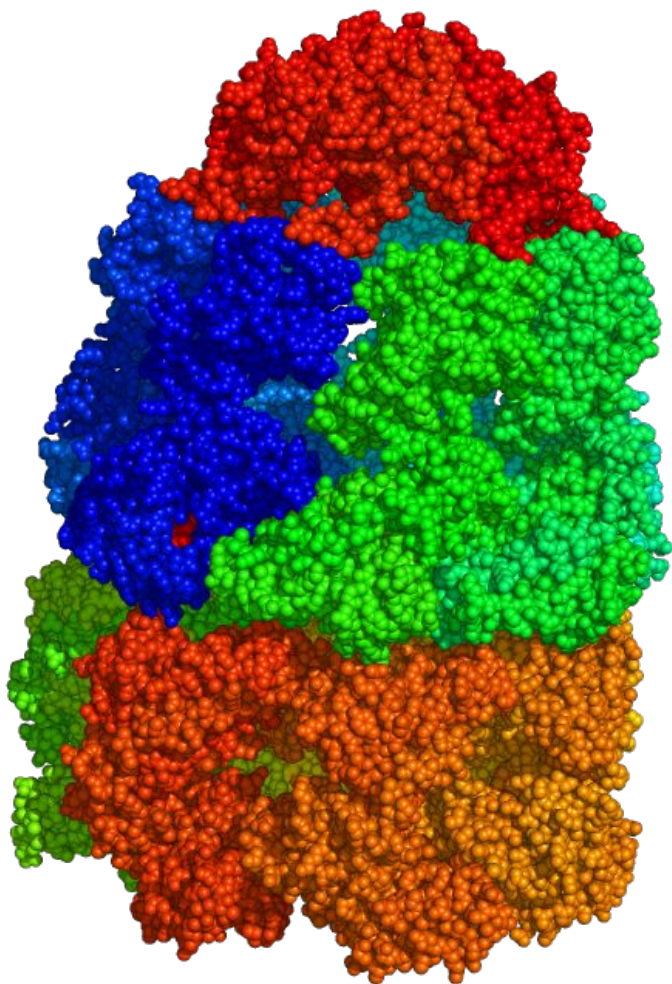
Александр Злобин

# I. Поверхность белковой молекулы

# Тромбин (3DUX)



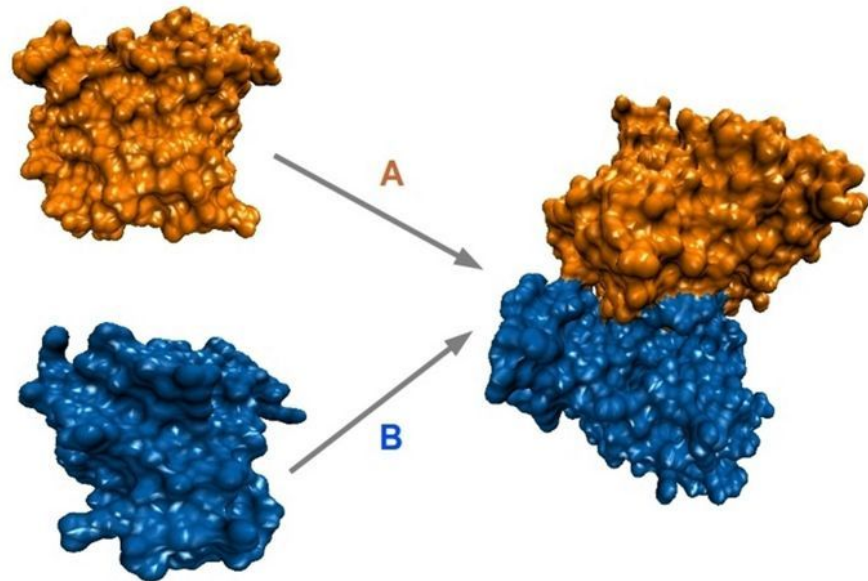
# Поверхность шаперона GroEL (1AON)



# Зачем нужна поверхность как отдельный объект?

## Вычисление площади поверхности

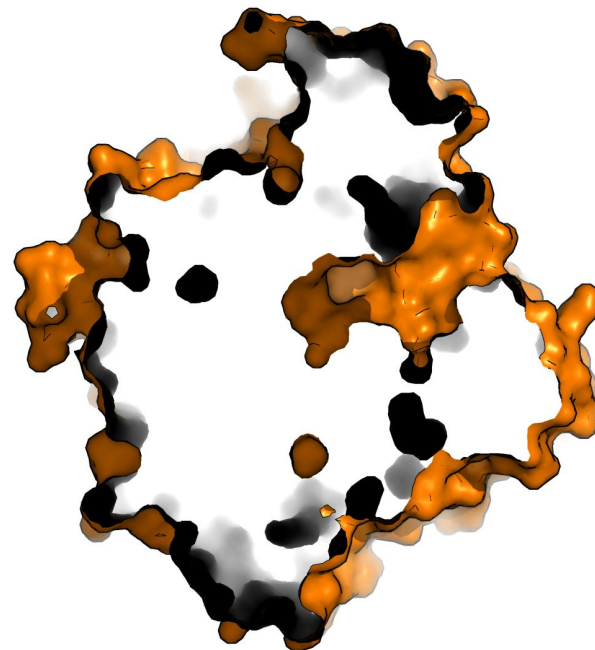
- Важнейший параметр в фолдинге
- Shape complementarity - важный концепт в изучении связывания. Аффинность пропорциональна площади поверхности контакта (если точнее, то компонент энергии взаимодействия, обусловленный гидрофобным эффектом)



# Зачем нужна поверхность как отдельный объект?

## Определение полостей и каналов

- В полости может связываться лиганд
- По каналу он может транспортироваться

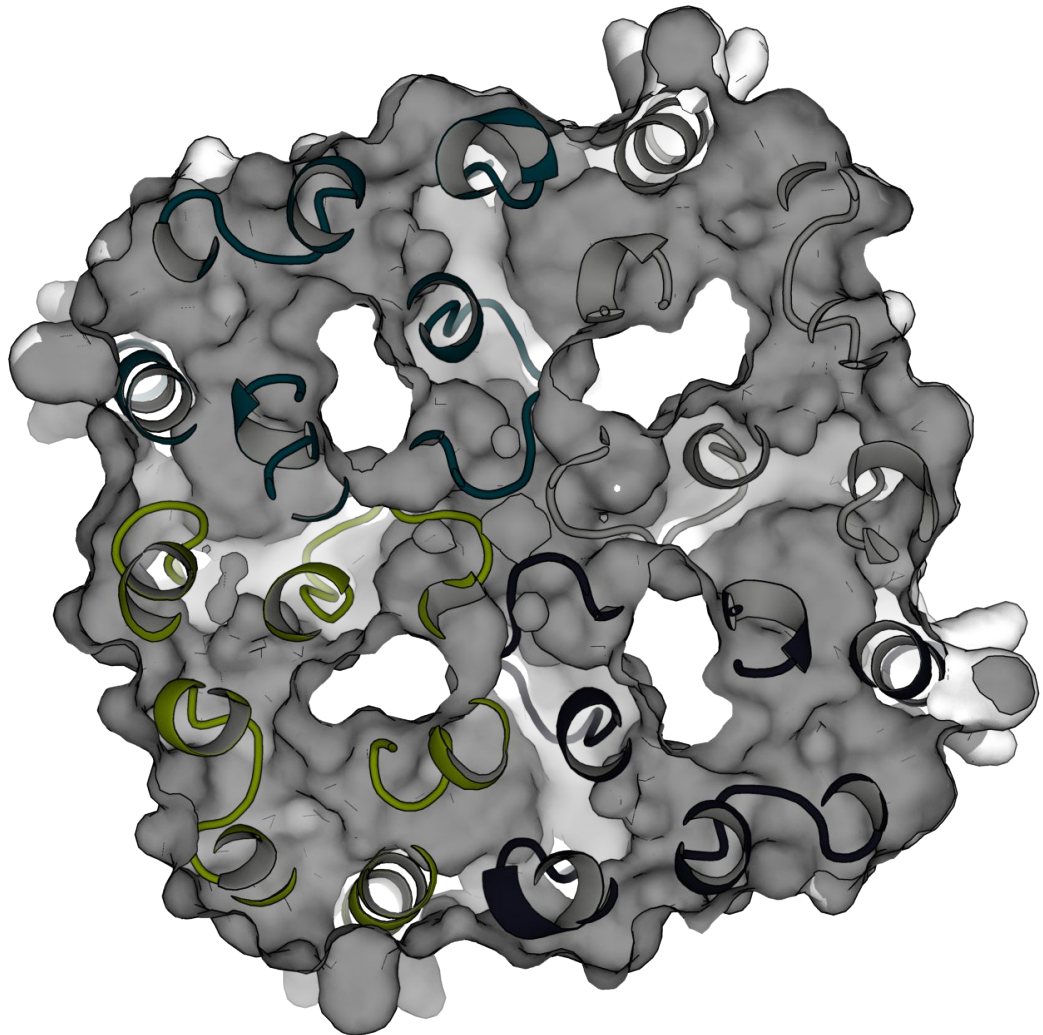




# Зачем нужна поверхность как отдельный объект?

## Определение полостей и каналов

- В полости может связываться лиганд
- По каналу он может транспортироваться



# Зачем нужна поверхность как отдельный объект?

## **Расположен ли остаток на поверхности?**

**(и, следовательно, является ли он доступным растворителю)**

- Одинаково ли эволюционирует поверхность и все остальное?
- Одинаково ли эволюционирует внутренняя и внешняя поверхности?
- Есть ли связь вторичной структуры остатка и его экспонированности?
- Что может значить аномальная экспонированность остатка?
- Сколько полярных остатков на поверхности - связь с растворимостью



# Что может значить аномальная экспонированность остатка?

- В среднем по больнице Glu, Asp хорошо экспонированы.  
Glu, Asp без контактов с растворителем - часть каталитического сайта
- В среднем по больнице Phe, Trp, Ala, Leu, Ile, Val плохо экспонированы. Если видим их на поверхности, вероятно, наш белок в реальности в этом месте контактирует с другим белком

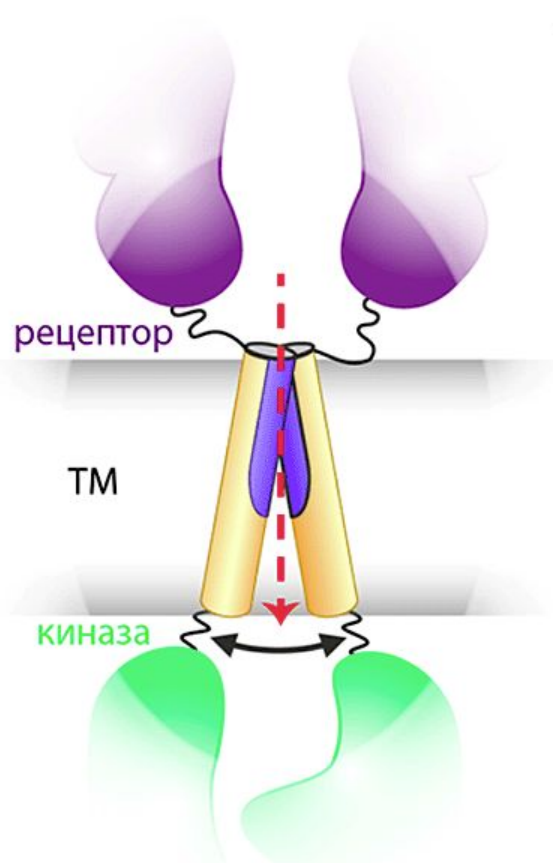
# Зачем нужна поверхность как отдельный объект?

**Можем нанести физикохимические свойства на поверхность и визуализировать - помогает делать выводы быстро**

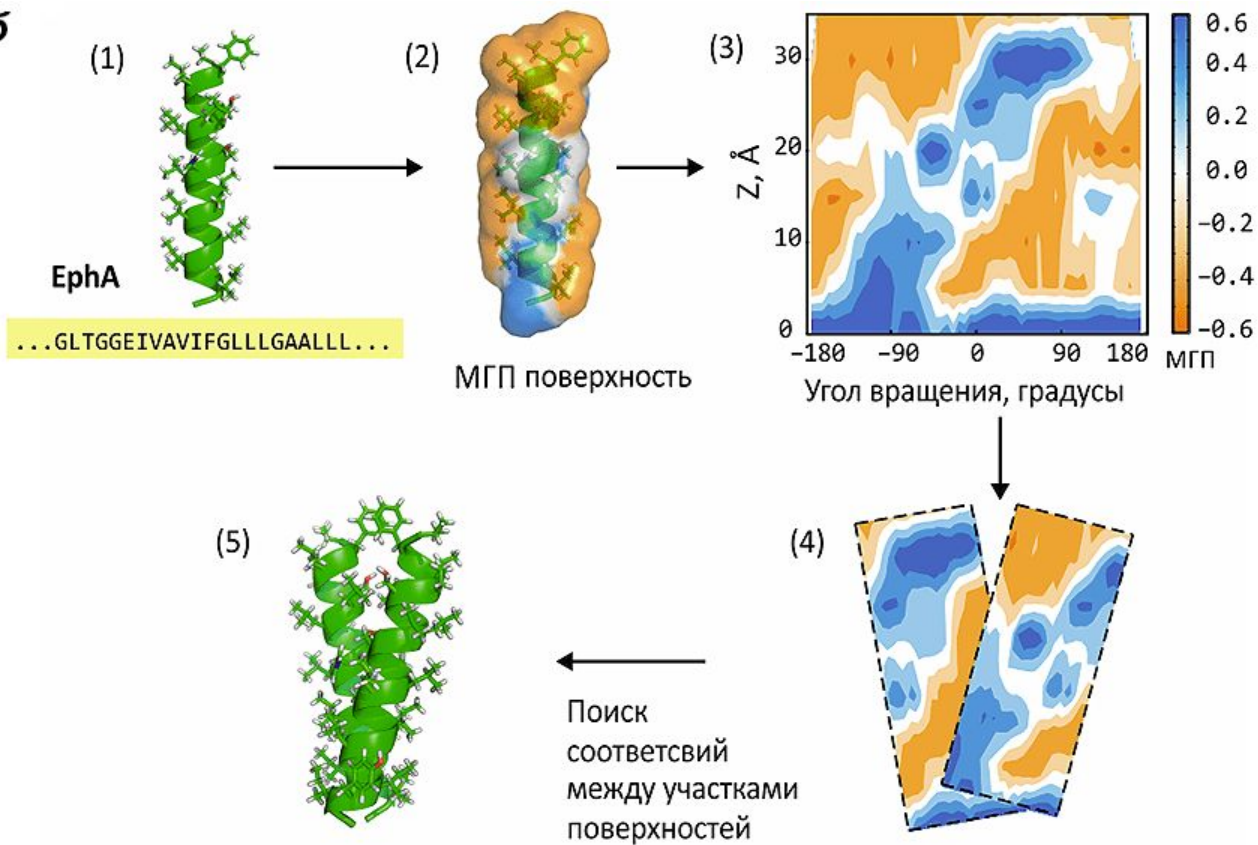
- Визуализация электростатического потенциала
- Визуализация гидрофильных/гидрофобных областей

# Предсказание ориентации спиралей при димеризации

**a**

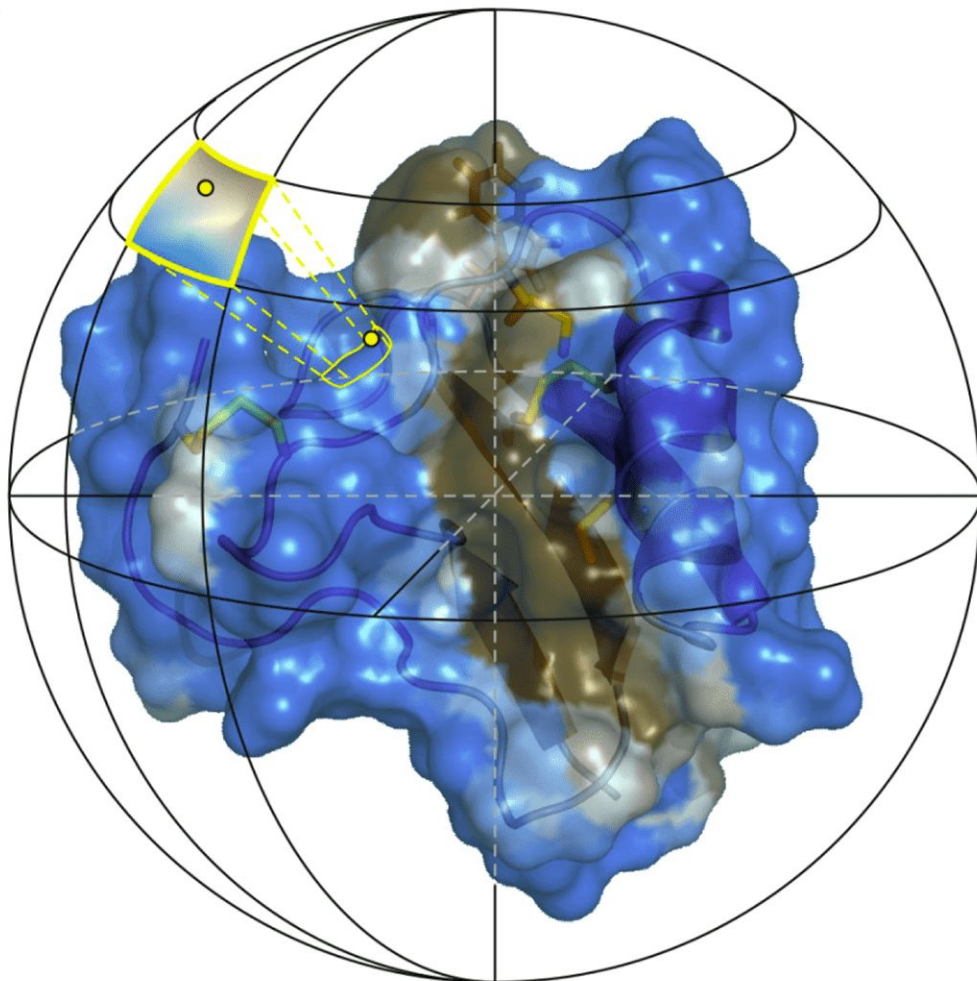


**б**

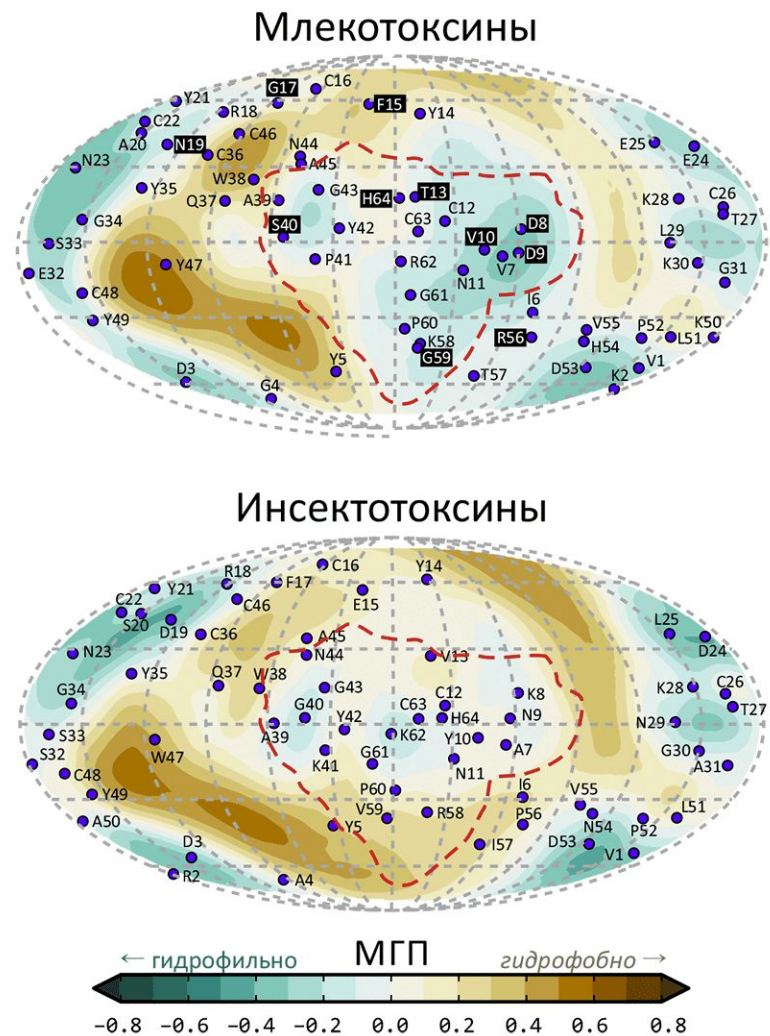


# Сравнение белков

**а**



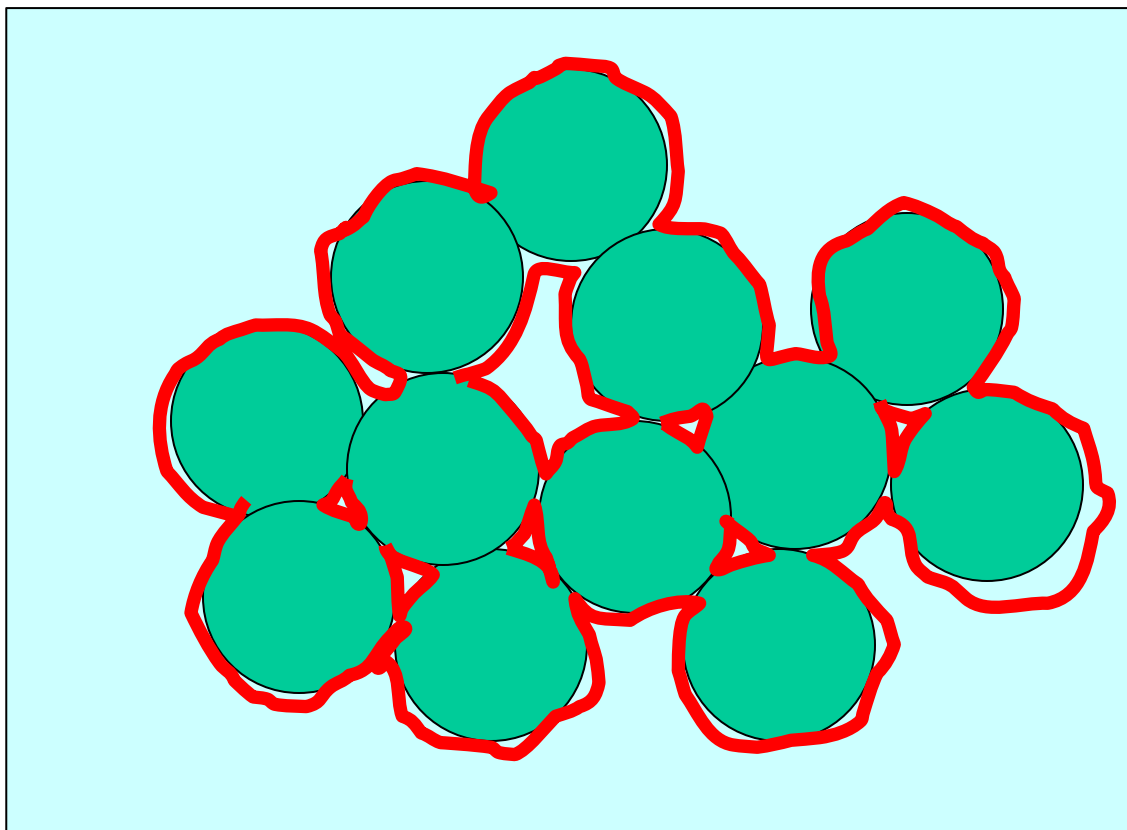
**б**



## Три поверхности макромолекулы

- ван-дер-ваальсова поверхность (VdW)
- поверхность, доступная для растворителя (SAS)
- молекулярная поверхность Конноли (MS)

# Что такое “поверхность”?



Ван-дер-ваальсова  
поверхность (схема)



Ван-дер-Ваальсовы радиусы (Å) для  
атомов некоторых элементов  
(по Ли и Ричардсу)

S 1,80

P 1,80

O 1,52

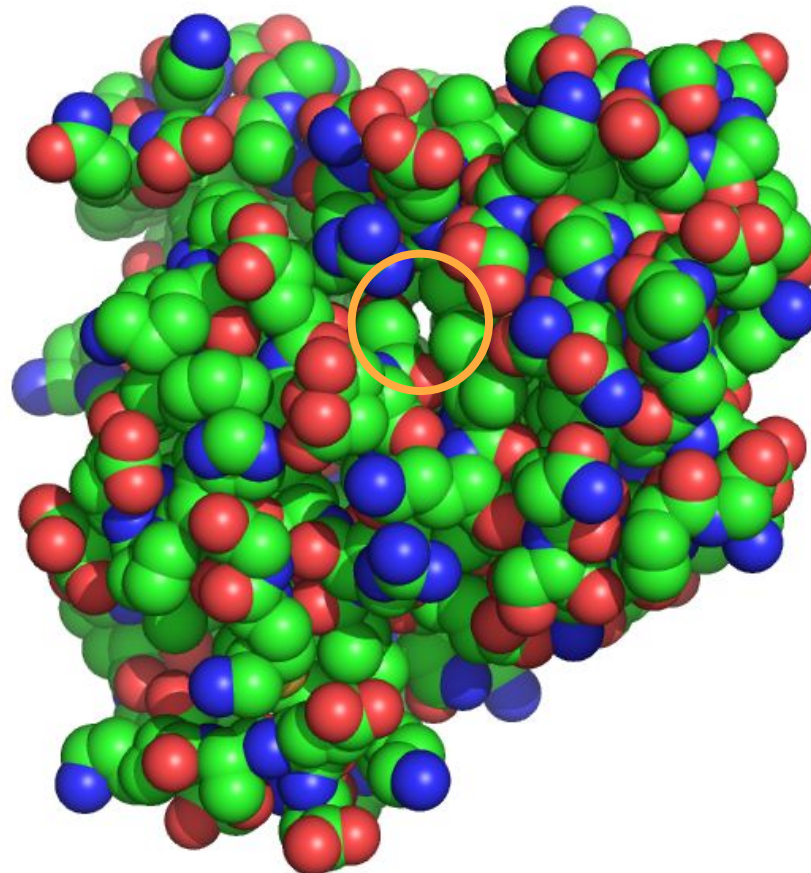
N 1,55

C 1,70

H 1,20

(в литературе можно найти и другие значения)

1MNO: миоглобин свиньи  
шариковая модель; видны сквозные просветы



## Что такое "поверхность"?

В геометрии поверхность тела – это граница между ним и внешней средой

**В микромире “непрерывных тел” не бывает!**

Нужно указывать для каких частиц непроницаема область пространства – нейтрино? фотонов? электронов? протонов? других молекул (каких)?

# Поверхность фонтана (!?)

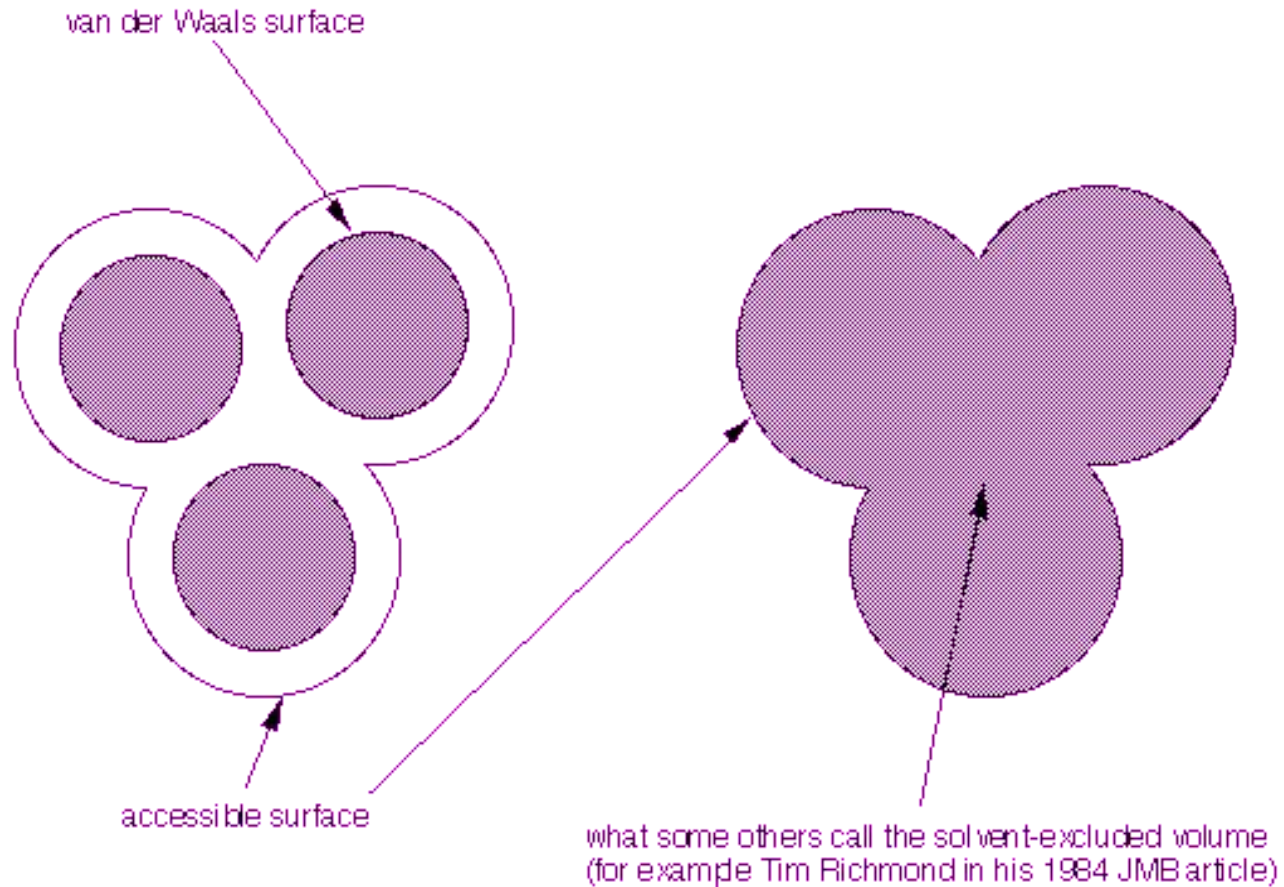


# Концепция поверхности белка (Lee, Richards, JMB 1971)

1. Ван-дер-Ваальсова поверхность
2. Поверхность, доступная для растворителя  
(обычно, воды)  
(SAS, solvent accessible surface)

SAS — это поверхность области допустимых положений **центров** молекул растворителя

# VdW поверхность и поверхность, доступная для ВОДЫ





Поверхность, доступная для растворителя, определяется аналогично VdW поверхности, но для условных радиусов (вместо ван-дер-ваальсовых):

*усл. радиус = VdW радиус + радиус молекулы растворителя ( $\approx 1,4 \text{ \AA}$ )*

Поэтому “для математика” поверхности VdW и SAS одинаковы (строятся по одному правилу)

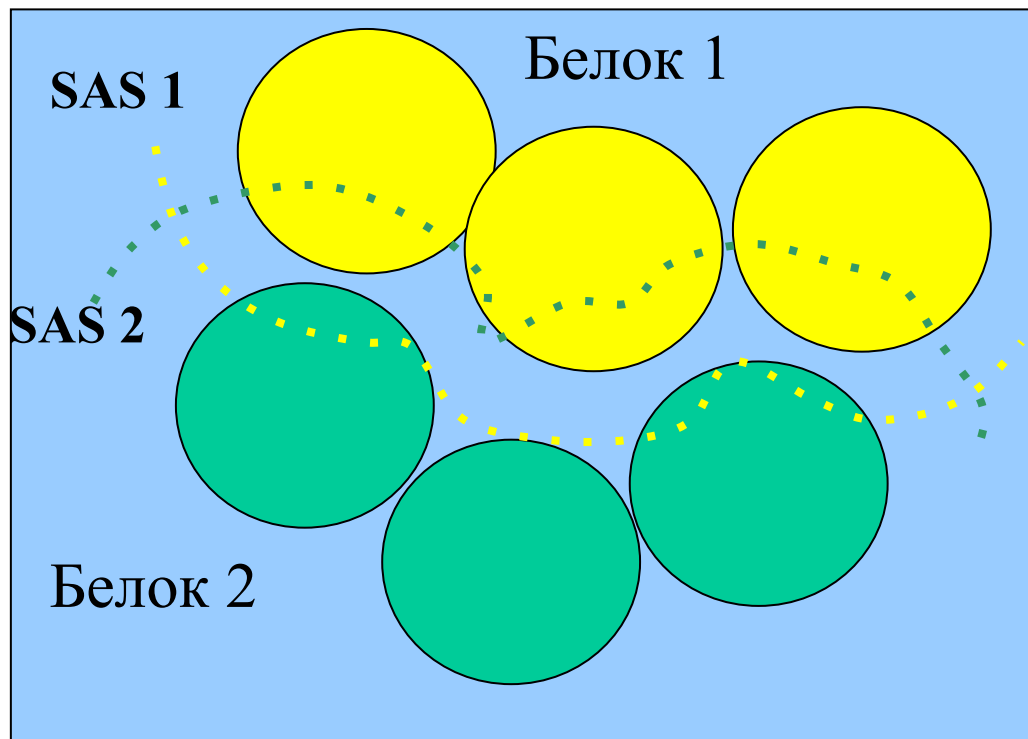
# Применение SAS

Поверхность, доступная для воды, используется, например, для того, чтобы показать, какие аминокислотные остатки чаще экспонированы – доступны для воды.

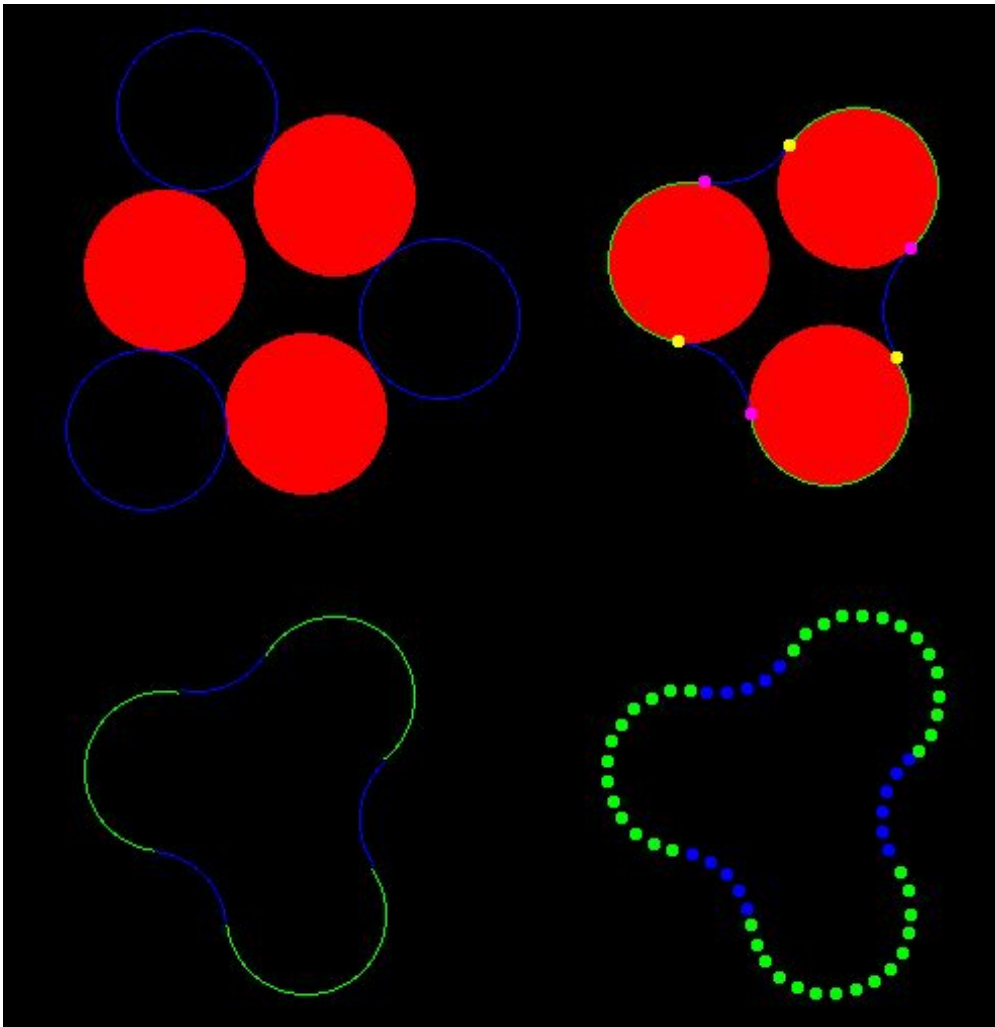
# Применение SAS

SAS не всегда применима, так как «раздувает» молекулу.

Например, при контакте двух белков их SAS пересекаются:



### 3. Молекулярная поверхность molecular surface (MS) или Connolly surface (Richards, 1977; Connolly, 1983)



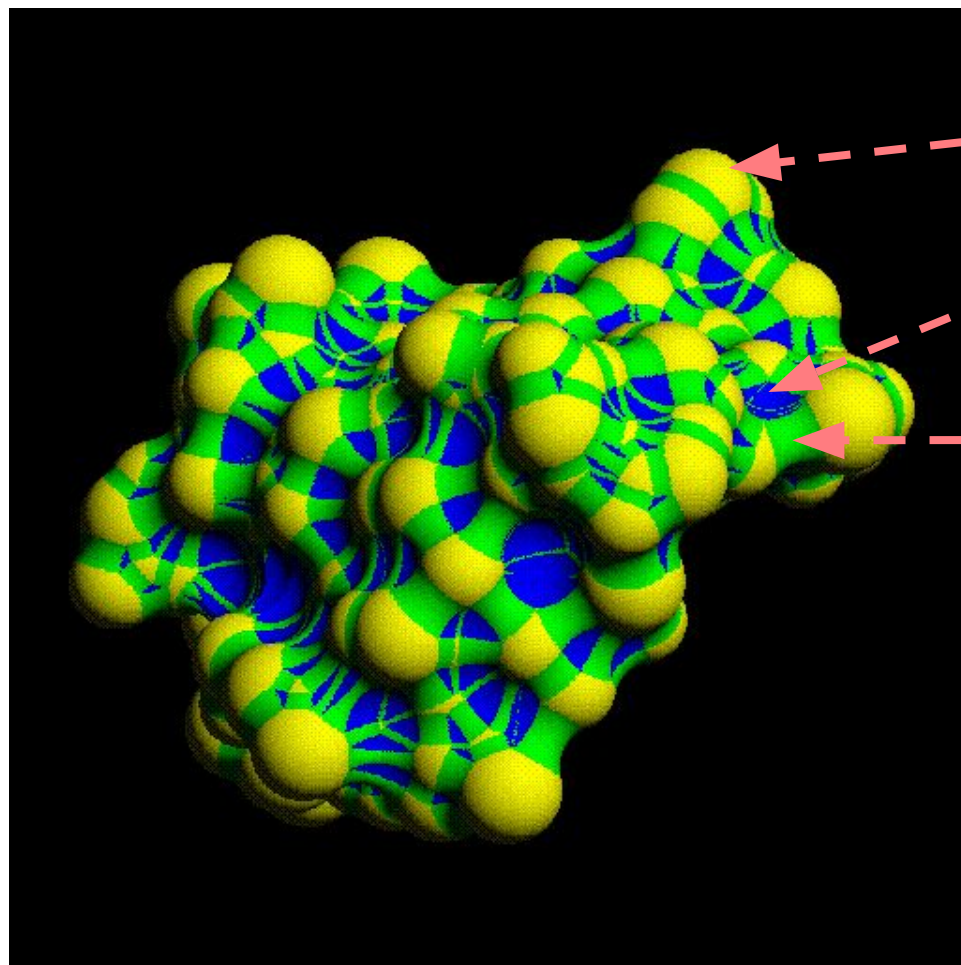
Поверхность контакта  
(contact surface) –  
зеленая

Дополнительная  
поверхность (reentrant  
surface) – синяя

## Молекулярная поверхность (MS)

- Делится на **две части**:
  - поверхность контакта с водой;
  - дополнительная поверхность.
- **Поверхность контакта** образована точками ван-дер-ваальсовых сфер атомов белка, которых может коснуться ван-дер-ваальсова сфера молекулы воды
- **Дополнительная поверхность** образована поверхностью молекул воды, касающихся белка в двух или трех точках

## Молекулярная поверхность состоит из кусков трёх видов:

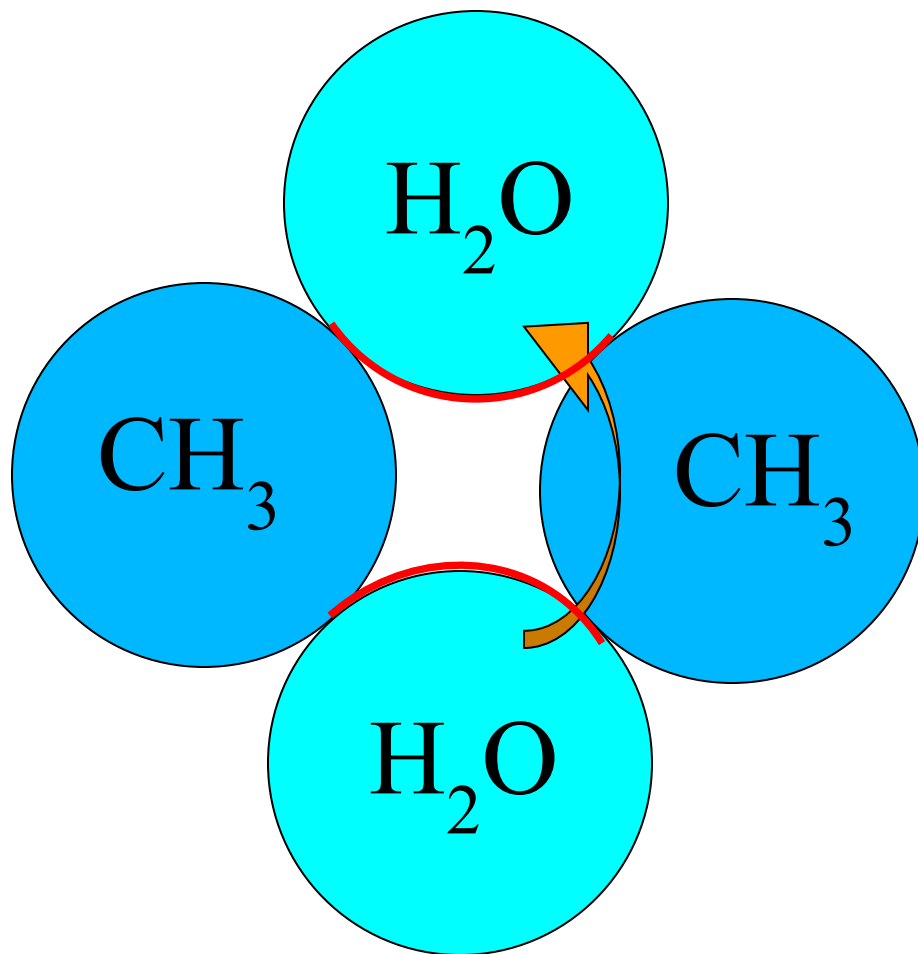


- кусок “выпуклой” сферы (жёлтая)
- кусок “вогнутой” сферы (синяя)
- тороидальная часть (зеленая)

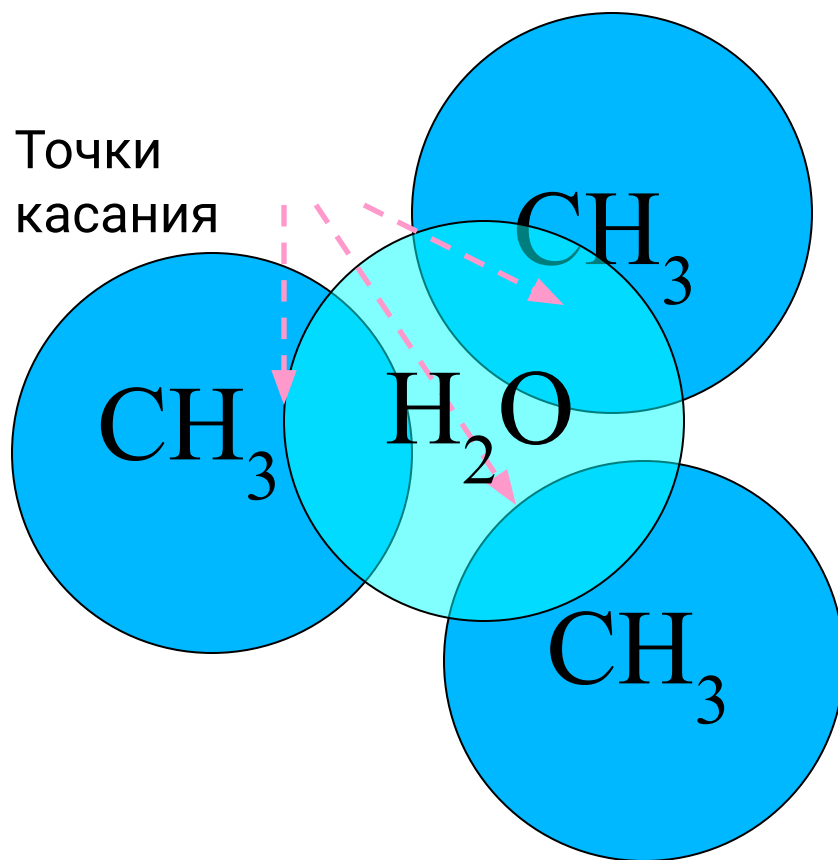
Все куски соединяются  
гладким образом – без  
углов



Тороидальная поверхность заметается подвижным шариком ( $\text{H}_2\text{O}$ ), который вращается между двумя фиксированными шарами ( $\text{CH}_3$ ), все время касаясь обоих

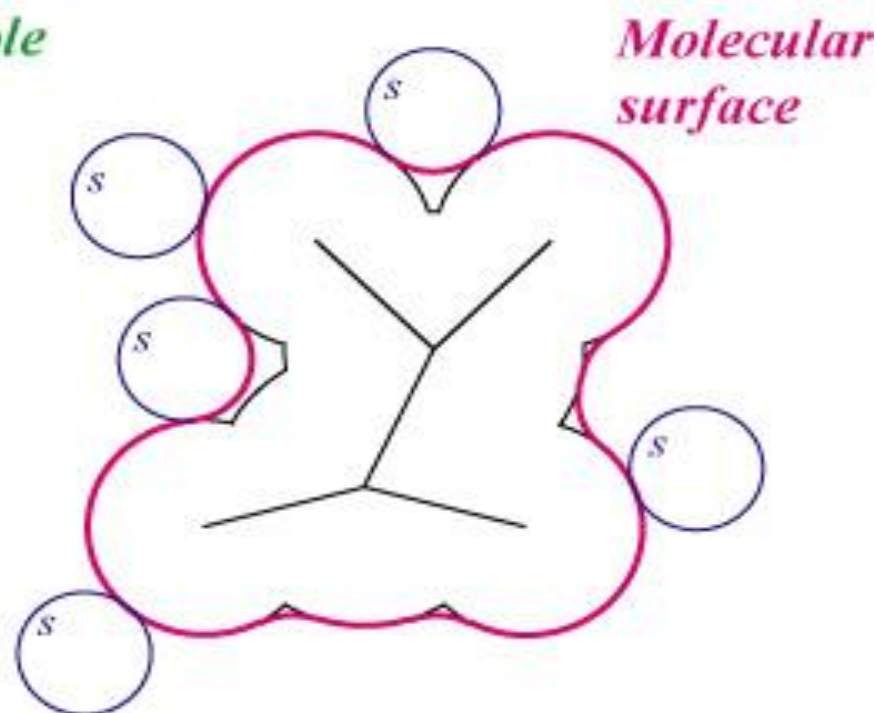
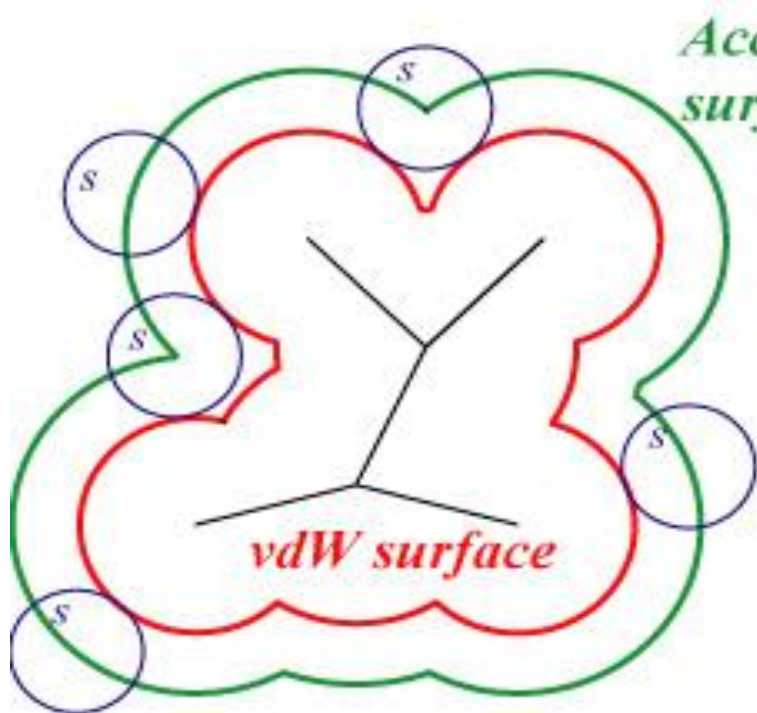


Вогнутая сфера получается в том случае, когда шар  $\text{H}_2\text{O}$  касается одновременно трёх атомов белка



## Три поверхности молекулы:

- ван-дер-Ваальсова (vdWS)
- доступная для воды (SAS)
- молекулярная (MS)



## II. Вычисление площади поверхности

# Основные алгоритмы построения поверхности и вычисления её площади

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

## Метод срезов Ли – Ричардса для вычисления площади SAS

- Структура режется на «ломтики» фиксированной толщины
- Для каждого «ломтика» находятся круги от «срезов» атомов
- Вычисляется длина границы
- Умножается на толщину дольки
- Берется сумма по всем срезам



## Молекулярная поверхность: “Connolly dot surface algorithm”

- Контактная поверхность
  - на поверхности каждой VdW сферы атома белка строится равномерная сеть точек;
  - для каждой точки проверяется, что молекула воды, касающаяся этой точки, не пересекается с белком;
  - если пересекается, то точка удаляется.

## Продолжение

- Дополнительная поверхность – тороидальная
  - Каждая пара соседних атомов определяет тороидальную поверхность между ними
  - На этой поверхности строится равномерная сеть точек
  - Далее – как для контактной поверхности



## Продолжение

- Дополнительная поверхность – сферическая
  - Каждая тройка соседних атомов определяет сферическую дополнительную поверхность – вандер-ваальсову поверхность молекулы воды, касающейся этих атомов
  - Если эта молекула воды не пересекается с белком, то на подходящей части этой поверхности строится равномерная сеть точек

## Продолжение

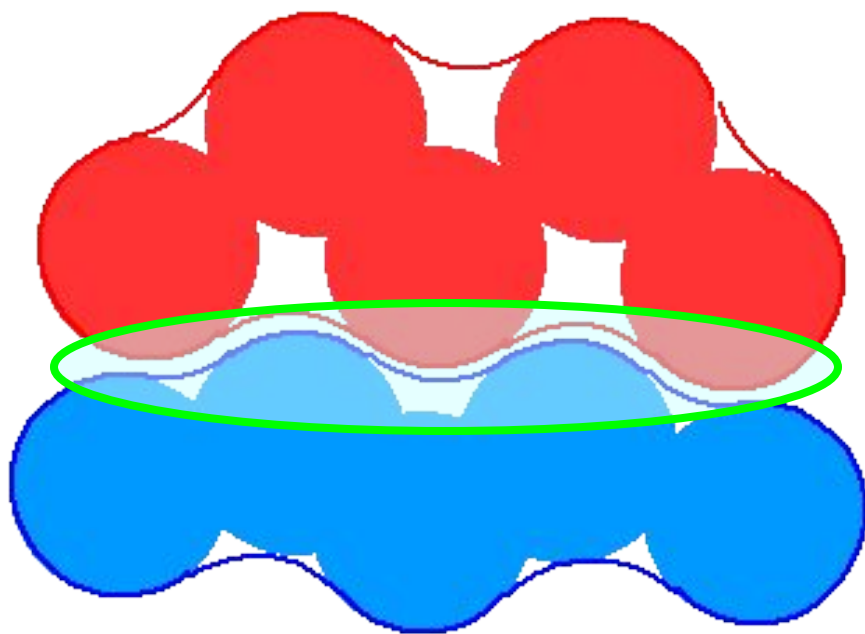
- Оставшиеся точки представляют поверхность молекулы белка
- Их число пропорционально площади поверхности. На этих точках может быть построена триангуляция поверхности для визуализации (или более точного подсчета площади)

## Аналитический метод определения площади поверхности (Kratky, 1981)

- Площадь  $S_A$  ван-дер-ваальсовой сферы атома  $A$  равна  $4\pi r^2$
- Нужно найти площадь  $(S_A)_0$  области, не попадающей внутрь сфер других атомов; тогда  $S = \sum_A (S_A)_0$
- Для двух пересекающихся сфер площадь области на первой сфере, попадающей внутрь второй, вычисляется (в зависимости от радиусов и расстояния между центрами)
- Примерно так же может быть вычислена площадь более сложных пересечений и, следовательно,  $(S_A)_0$

## Поверхность контакта двух молекул А и В

- $S_{\text{cont}} = (S(A) + S(B) - S(A \cup B))/2$



$S$  – площадь молекулярной поверхности или же SAS белка

Вклад взаимодействия макромолекул (или частей макромолекул) в энергию системы примерно пропорционален площади, «скрывающейся» при взаимодействии.

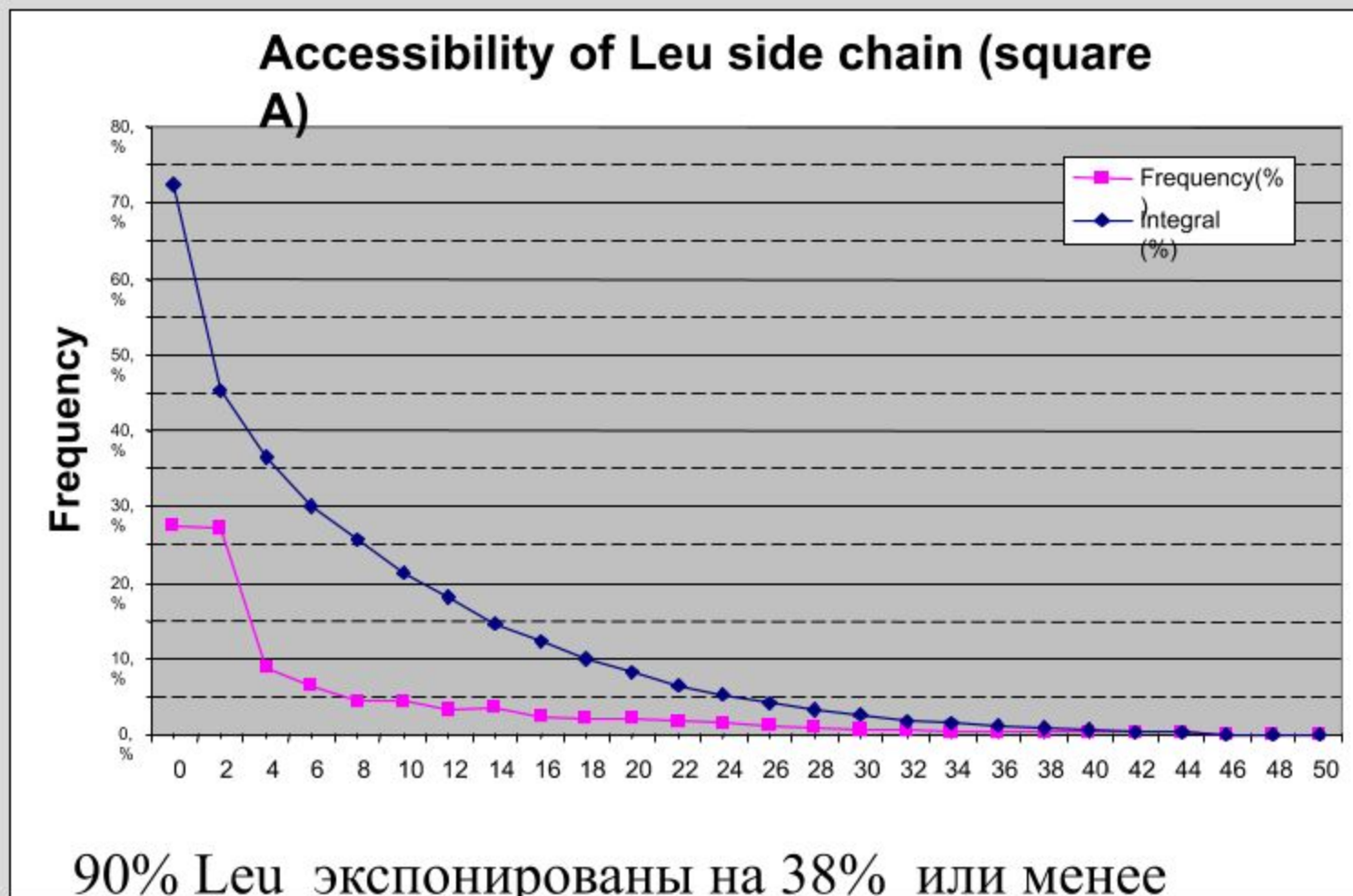
# III. Экспонированность аминокислотного остатка

# Экспонированность аминокислотного остатка белка

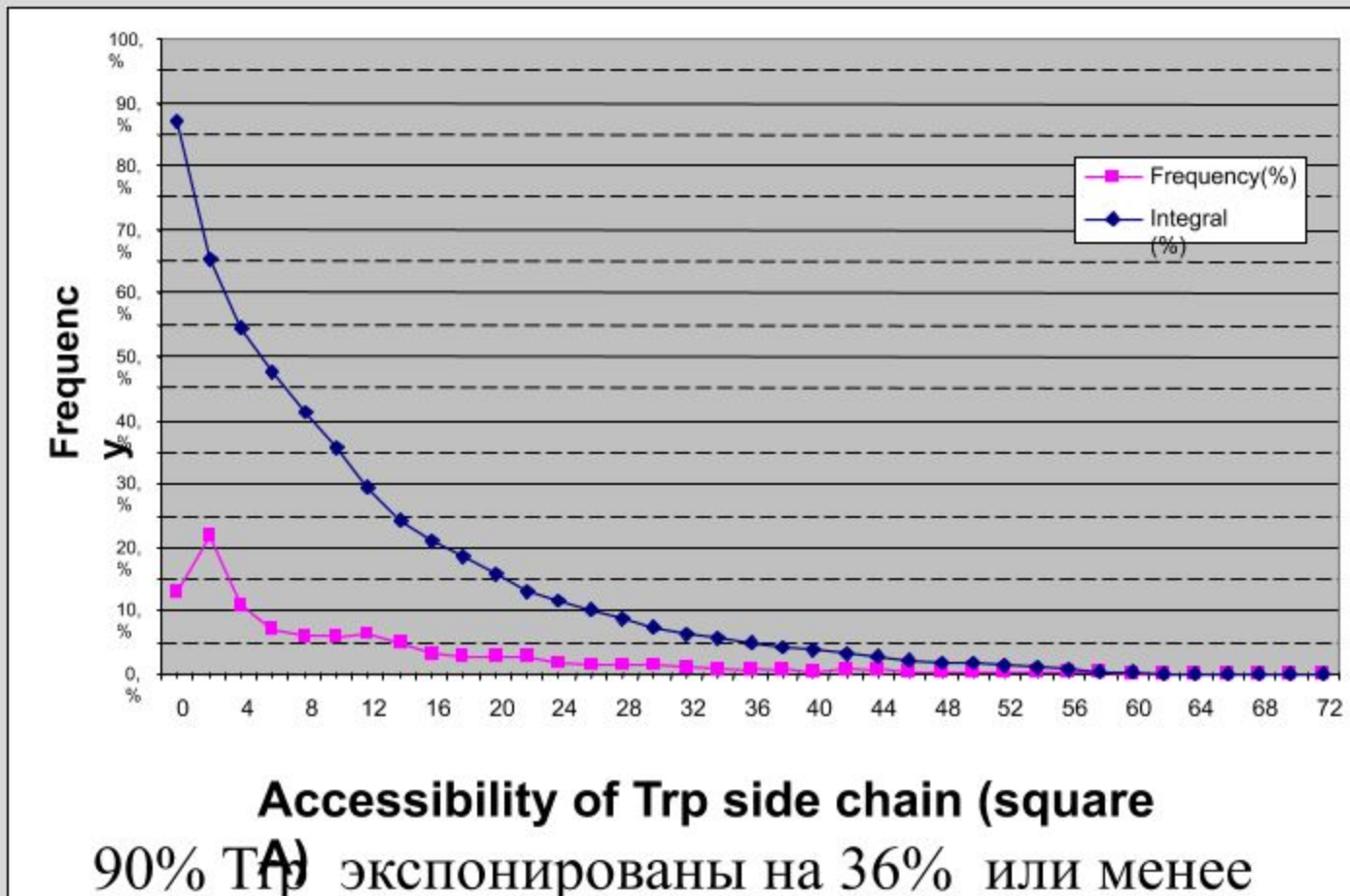
- Для каждого остатка считается площадь, выходящая на молекулярную поверхность (дополнительная площадь делится между соседями)
- Эта площадь сравнивается с максимально возможной – при полностью раскрытой боковой цепи остатка того же типа в составе трипептида Gly – X – Gly
- Вычисляется процент экспонированности

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

Max=48Å<sup>2</sup>



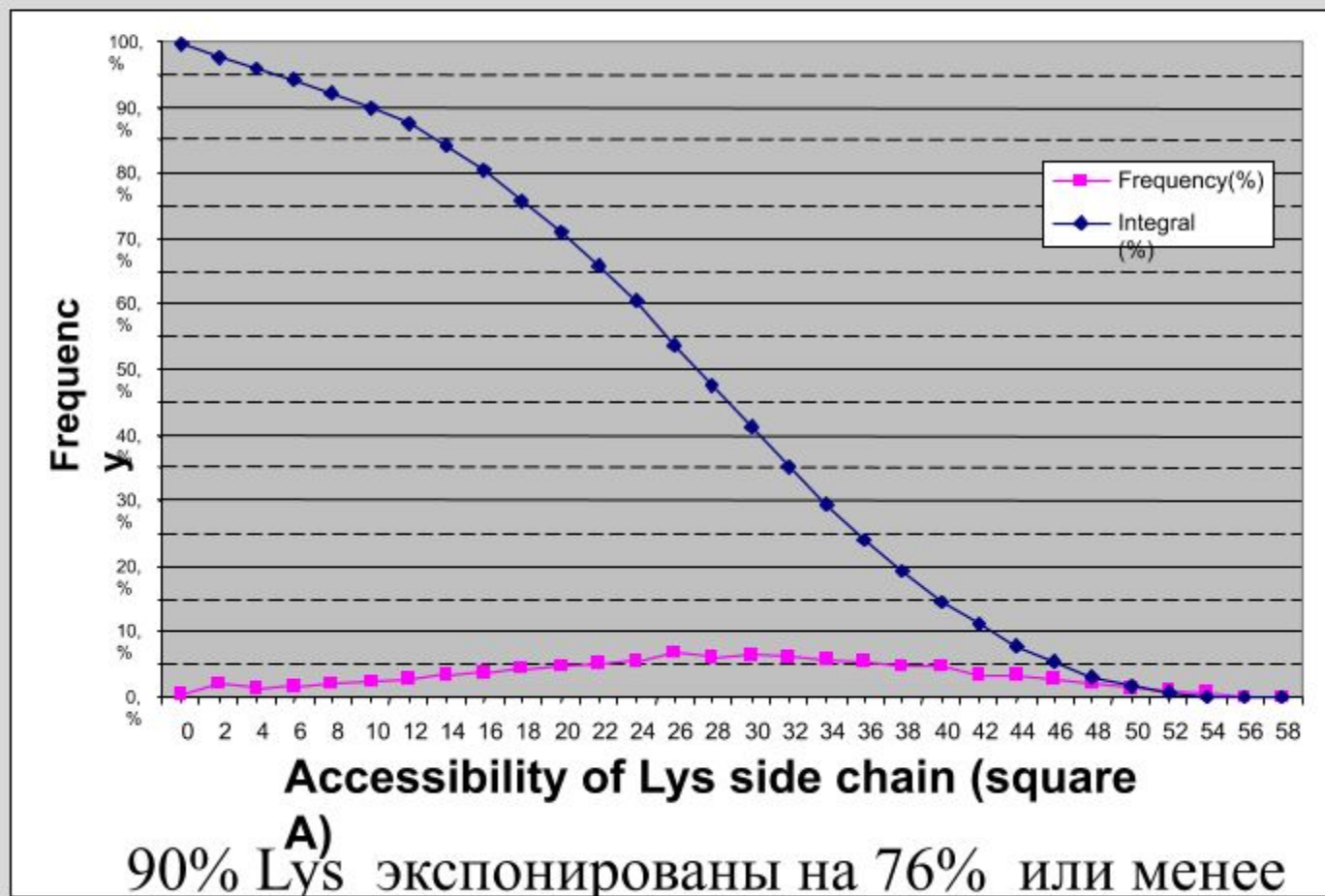
# Экспонированность боковой цепи Trp (похожие графики у Tyr, His, Phe, Pro)



Max=72Å<sup>2</sup>

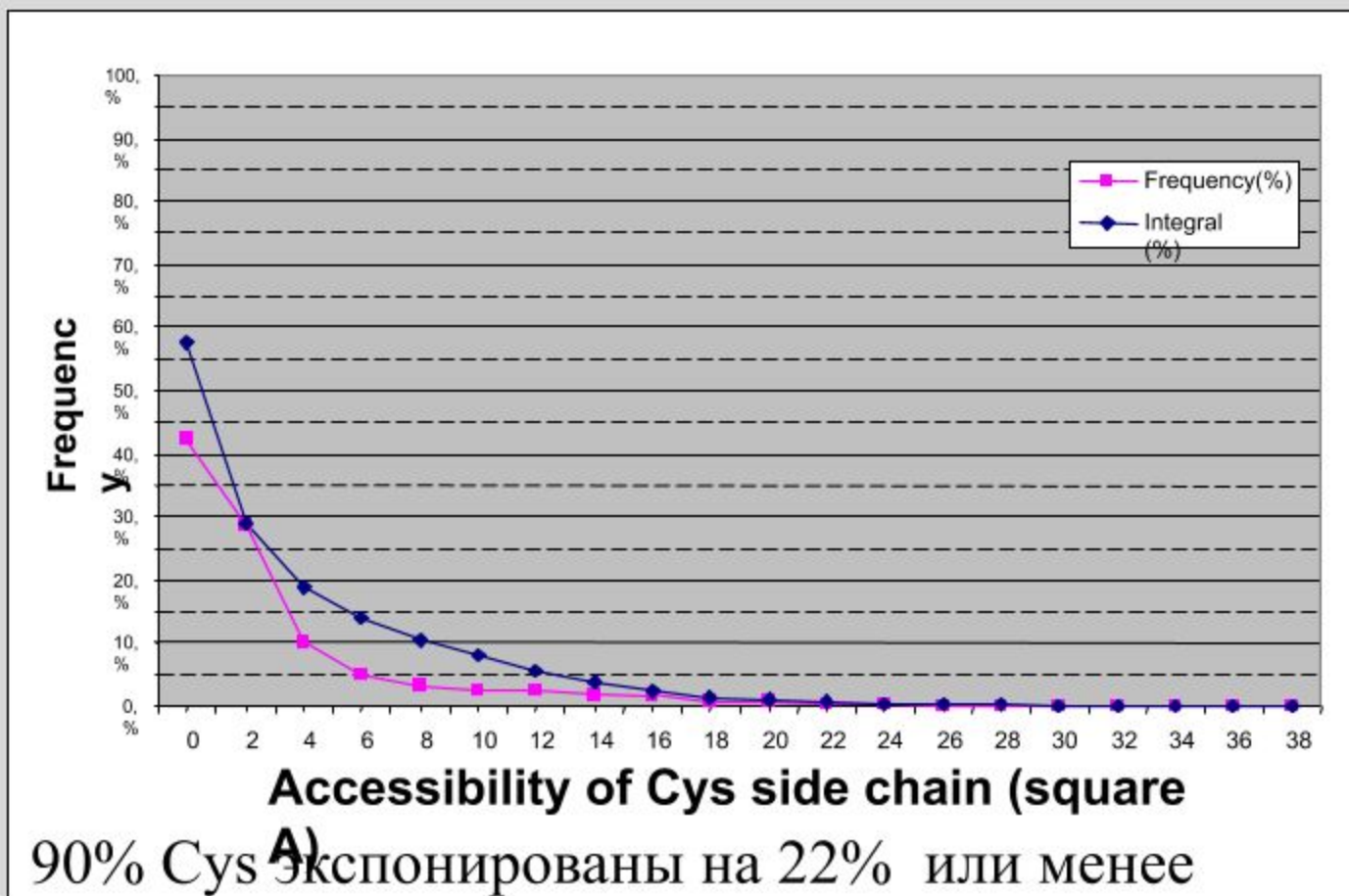


# Экспонированность боковой цепи Lys (похожие графики у Arg, Gln, Glu, Asn, Asp)



# Экспонированность боковой цепи Cys

Max=37Å<sup>2</sup>



# Инструменты

MS:

- PyMol: show surface

SAS:

- Freesasa: <https://freesasa.github.io/>
- PyMol: get\_area()
- Gromacs: gmx sasa (<http://www.gromacs.org/>)

# Потенциальные артефакты при подсчете SAS

- Присутствие лигандов (в том числе биомолекулярной природы)
- Отсутствие протонов
- Отсутствие атомов радикалов
- Наличие alt loc'ов
- Выбор радиуса растворителя
- Выбор алгоритма (тип и уровень приближения может существенно сказываться)

# ССЫЛКИ

**Molecular Surfaces & Volumes** (коллекция гиперссылок)

<http://www.ugr.es/~hilario/PMPLAB/Surfaces.html>

**“Molecular Surfaces: A Review”, by *Michael L. Connolly***

<http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature14.html>