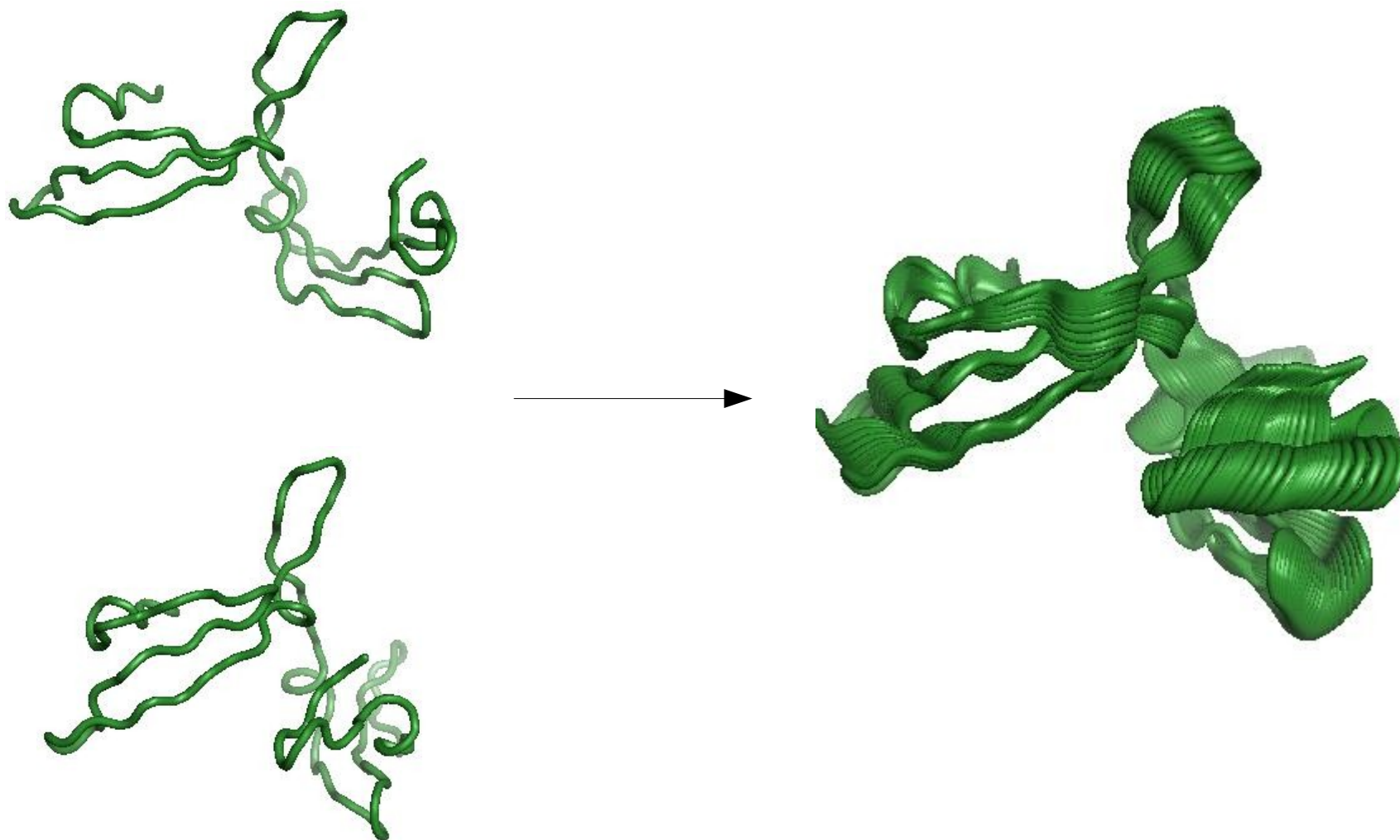


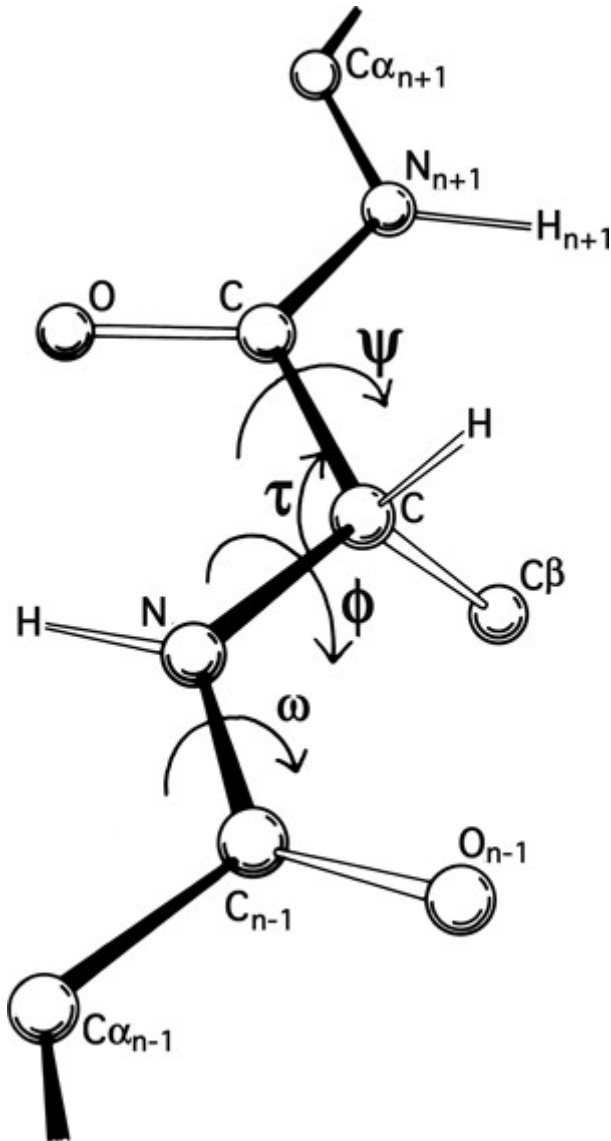
Алгоритм поиска переходов в конформационных ландшафтах белков

Сергей Князев, Университет ИТМО

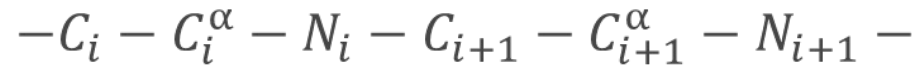
Моделирование конформационной подвижности



Модель конформации



Основная цепь:

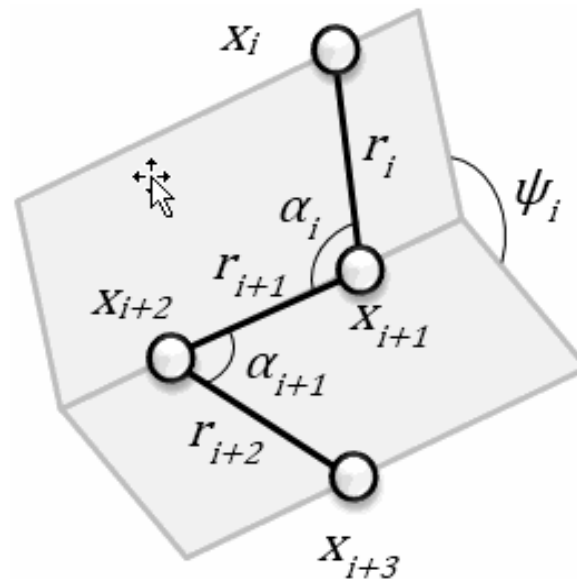


Конформация:

$$C = \{(r_i)_{i=1}^{n-1}, (\alpha_i)_{i=1}^{n-2}, (\psi_i)_{i=1}^{n-3}\}$$

Трансформация:

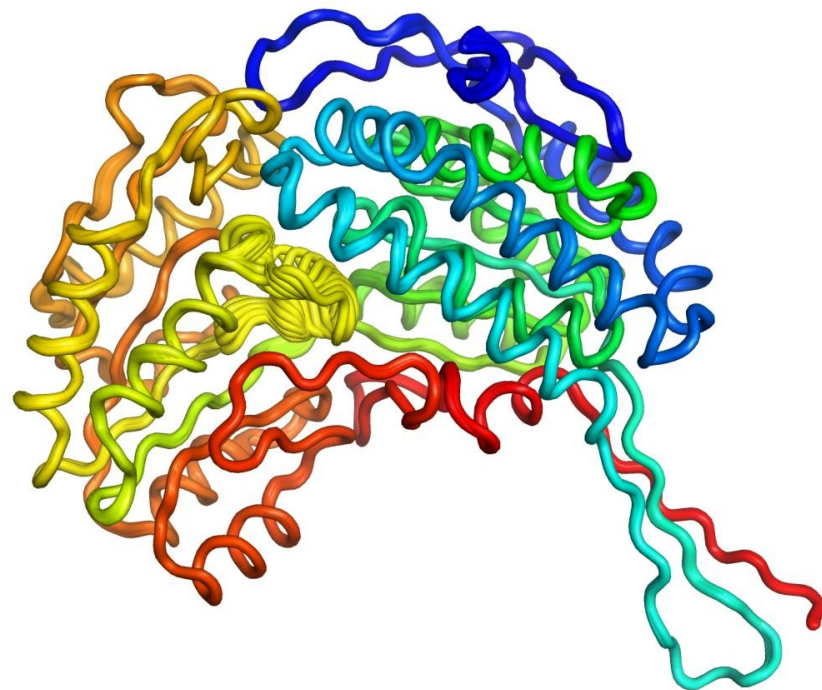
$$T = (C^j)_{j=1}^m = \left(\left\{ (r_i^j)_{i=1}^{n-1}, (\alpha_i^j)_{i=1}^{n-2}, (\psi_i^j)_{i=1}^{n-3} \right\} \right)_{j=1}^m$$



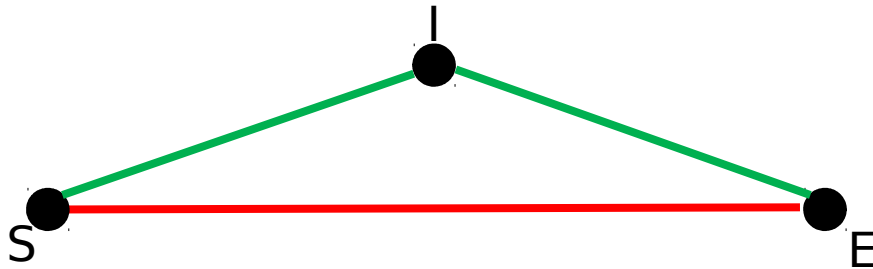
Стоимость перехода между конформациями

$$d(C_s, C_e) = \sqrt{\sum_{i=0}^{|P|-1} \sum_{j=0}^{j_{max}} m(P_{i,j}) \|P_{i,j} - P_{i+1,j}\|_2^2}$$

- Knyazev et. al. Biophysics (2015)
- Tamazian et al. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics (2015)
- Knyazev et. al. ICUMT – 2014
- Князев и др. Человек и Лекарство – 2014
- Koshevoy et al. Biophysics (2014)



Использование информации о прочих конформациях



$$d(C_i, C_e) \leq f(d(C_s, C_i), d(C_s, C_e))$$

1. $x_1 \leq x_2 \Leftrightarrow f(x_1) \geq f(x_2)$ т.е. f – монотонно убывающая функция.
2. $d(C_s, C_i) + f(d(C_s, C_i), d(C_s, C_e)) \leq nd(C_s, C_e)$ т.е. $P(C_s, C_i, C_e)$ не должен быть более чем в n раз больше пути $P(C_s, C_e)$.
3. $f(0, d(C_s, C_e)) = d(C_s, C_e)$
4. $f(d(C_s, C_e), d(C_s, C_e)) = 0$

$$f = \min \left(d(C_s, C_e) - kd(C_s, C_i), \frac{d(C_s, C_e) - d(C_s, C_i)}{k}, nd(C_s, C_e) - d(C_s, C_i) \right) \quad 5$$

Алгоритм и результаты

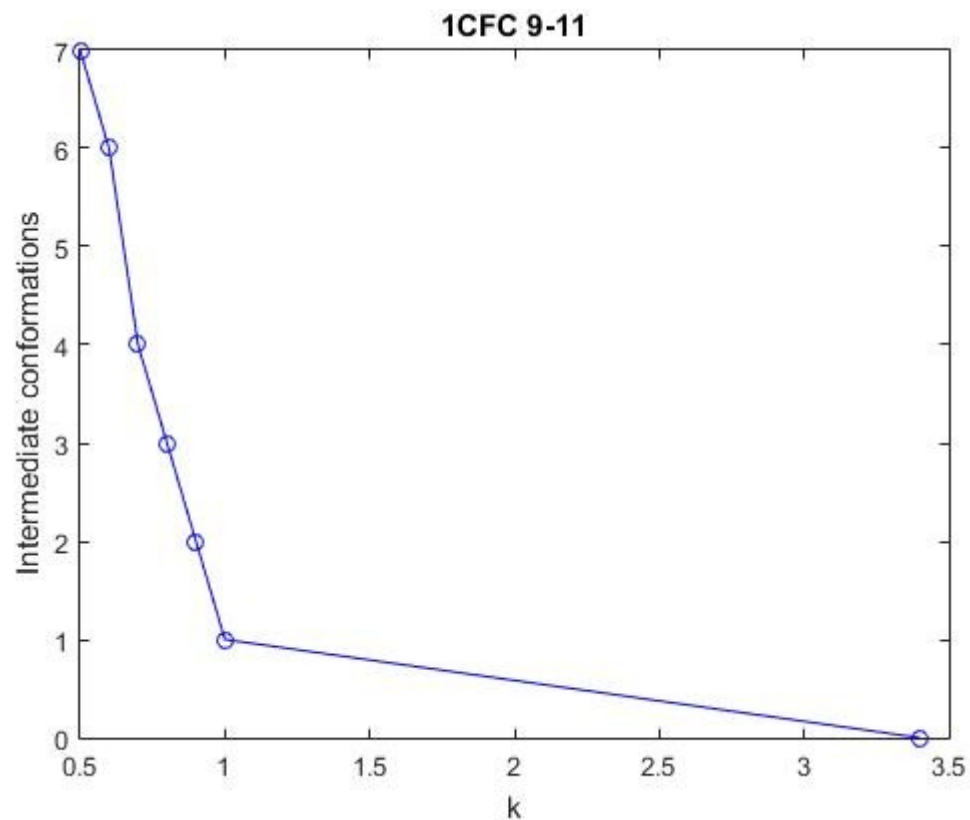
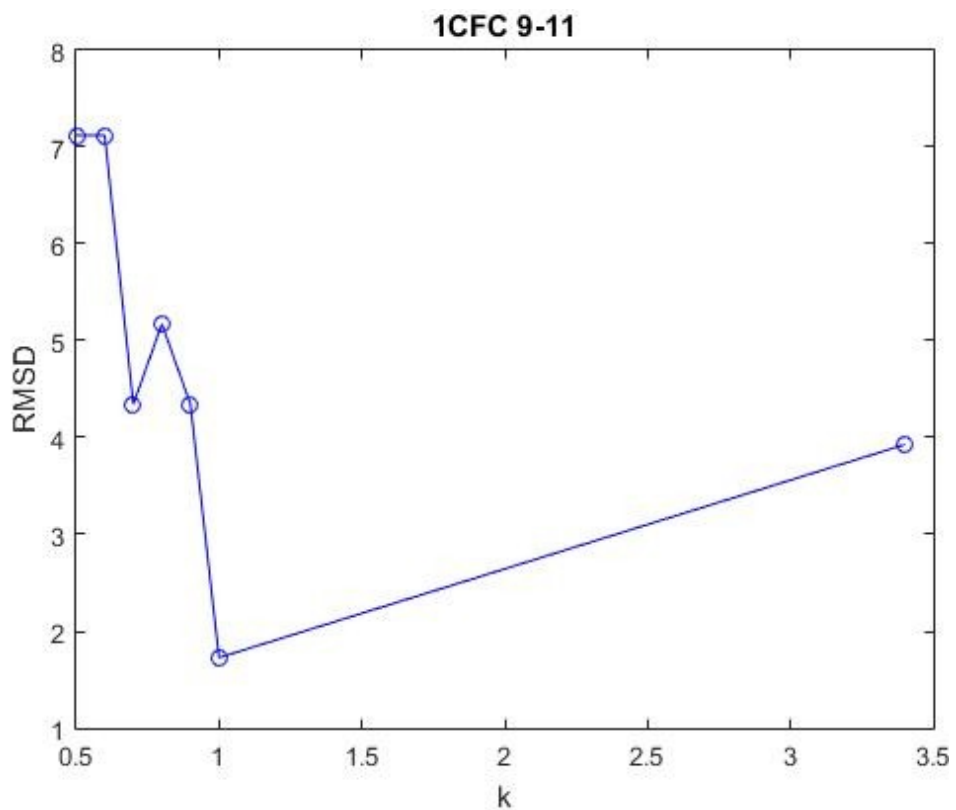
- Алгоритм

- На вход алгоритма подаётся полный граф путей между n конформациями одного белка
- Алгоритм выдаёт кратчайший путь из возможных путей, которые имеют наибольшее число промежуточных вершин и соответствуют критерию f
- Алгоритм работает в 2 этапа:
 - Фильтрация рёбер согласно критерию f
 - Перебор всех путей в графе и выбор лучшего

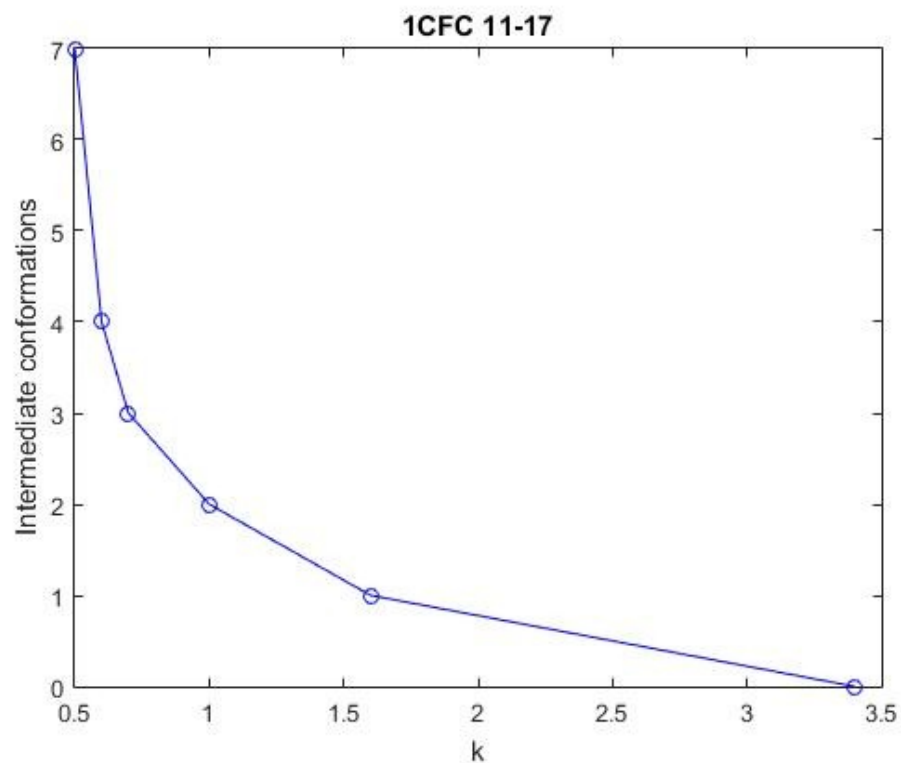
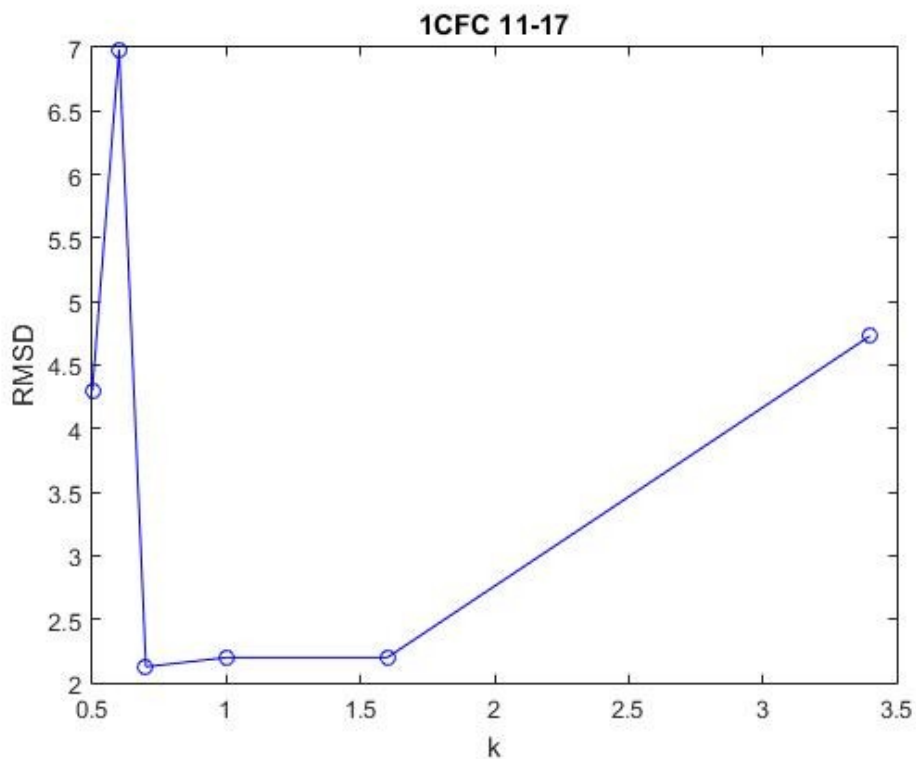
- Результаты

- Алгоритм был протестирован на пуле конформаций белков Calmodulin (1CFC) и maltose-binding protein (1EZO), которые содержат 25 и 10 конформаций в pdb файлах соответственно
- Полученные пути были сравнены с путями, полученными с помощью метода MinActionPath(MAP) предложенная Joel Franklin et. al (2007). Для каждой конформации из MAP искалась наиболее похожая из предложенного пути

Схожесть МАР и нашего пути в 1CFC 9-11



Схожесть МАР и нашего пути в 1CFC 11-17



Спасибо за внимание!