

Факультет биоинженерии и биоинформатики,
Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова



Молекулярное распознавание. Нековалентные взаимодействия.

Лекция 2, биоинформатика, 4 курс ФББ МГУ, осенний семестр
Злобин А. С., alexander.zlobin@fbb.msu.ru

План на сегодня

БИОинформатика

Алфавит взаимодействий аминокислот

Примеры распознавания в биологии – как это происходит на структурном уровне

Молекулярное распознавание и аффинность

биоИНФОРМАТИКА

Программы и подходы для поиска водородных связей

Программы для разметки взаимодействий

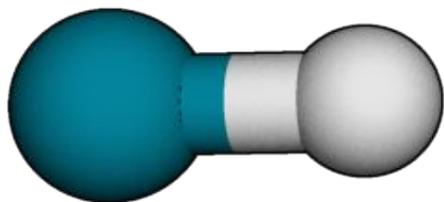
Базы данных

Снова про водородную связь

δ^-

δ^+

δ^-

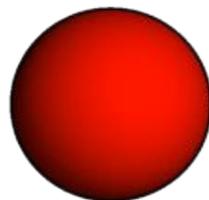
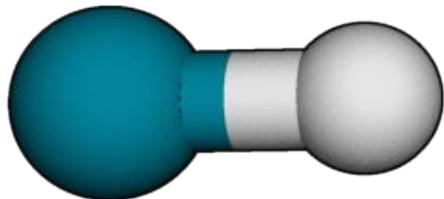


Электростатический
компонент

H^+

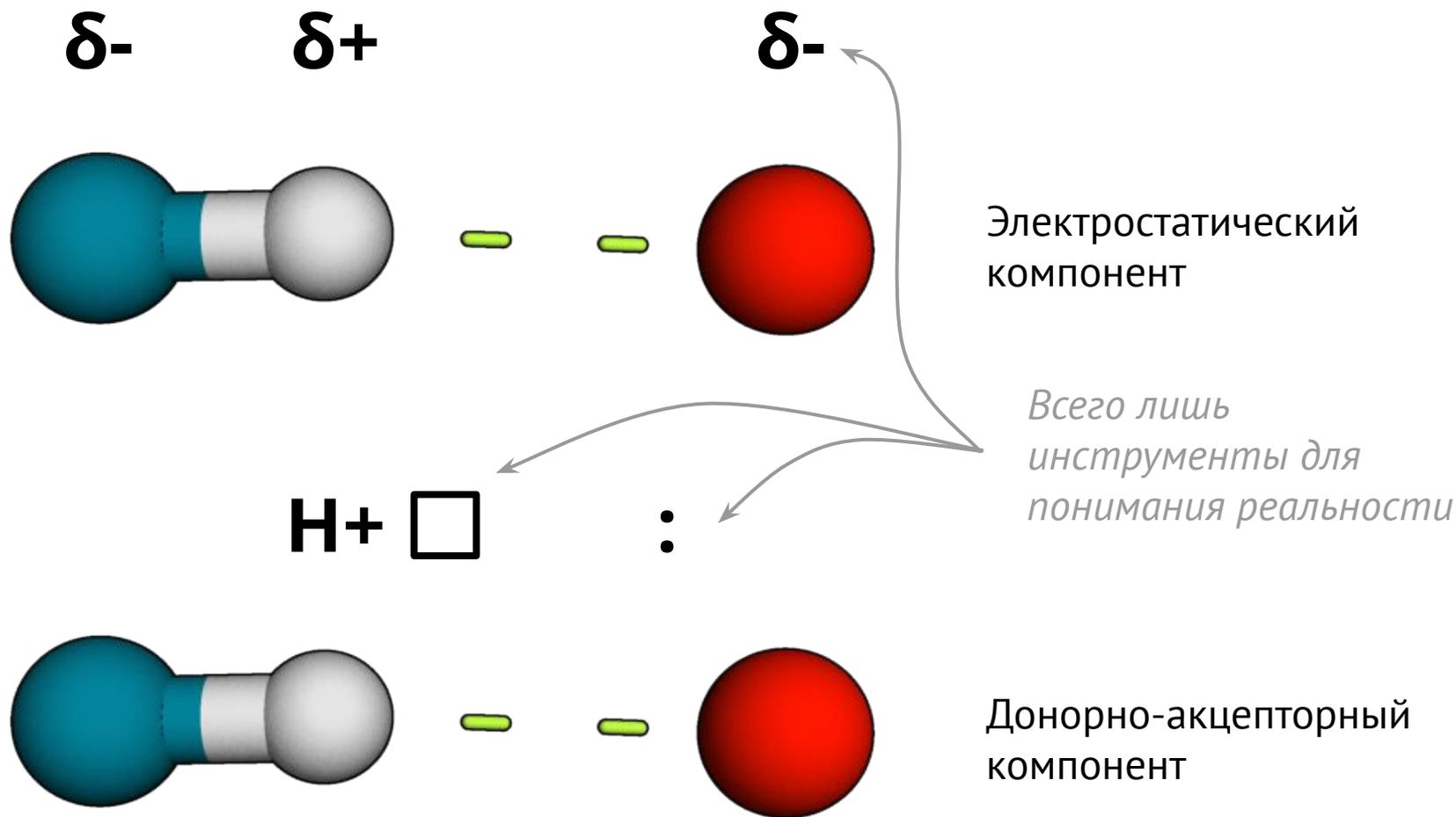


:

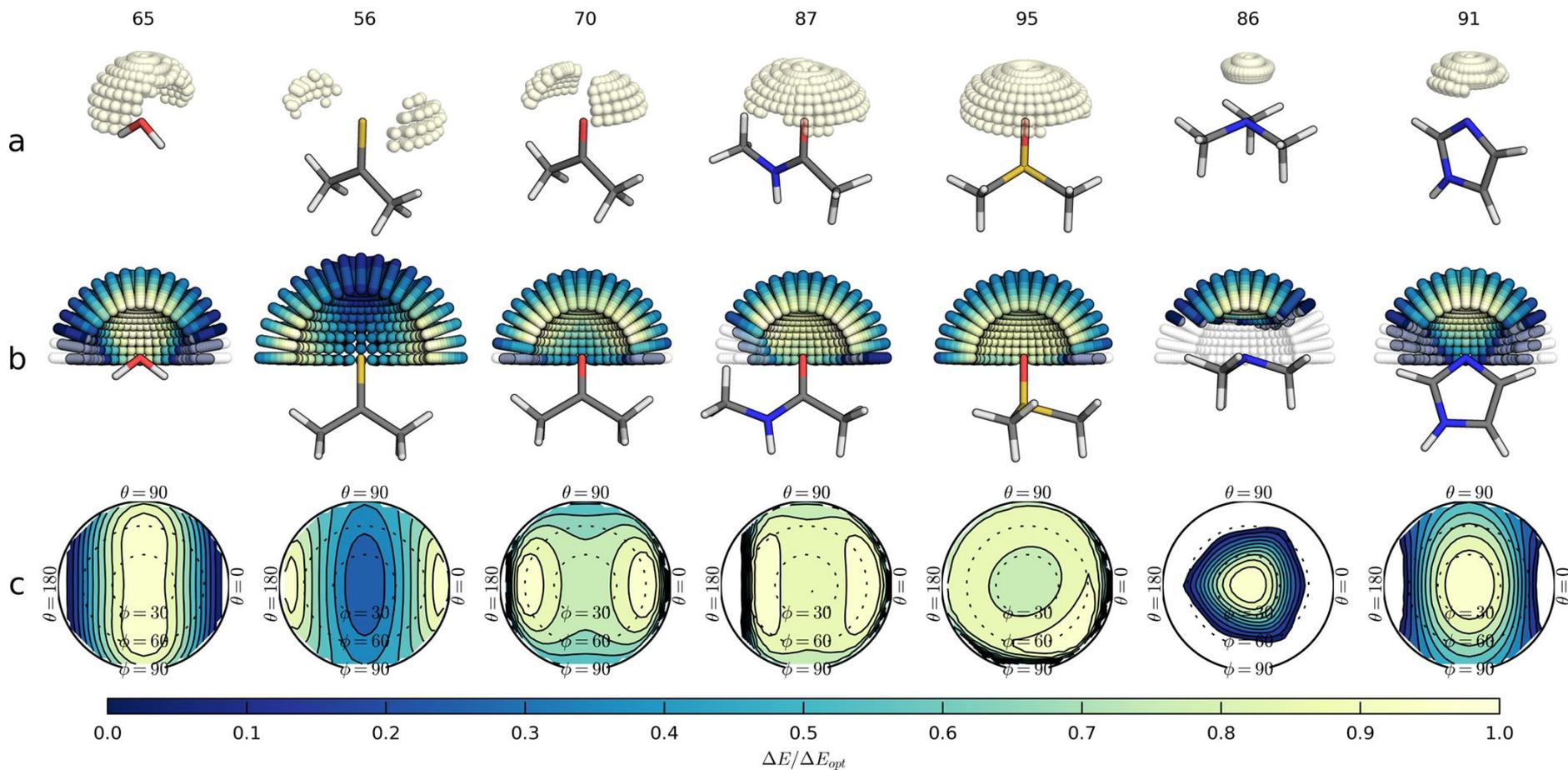


Донорно-акцепторный
компонент

Снова про водородную связь



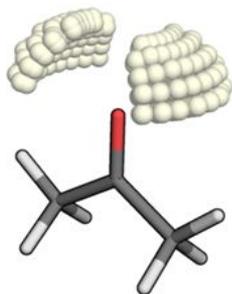
Суровая реальность



Charting Hydrogen Bond Anisotropy.

Diogo Santos-Martins and Stefano Forli, *J.Chem.Theory Comput.* 2020, 16, 2846–2856

Пары и резонанс спешат на помощь

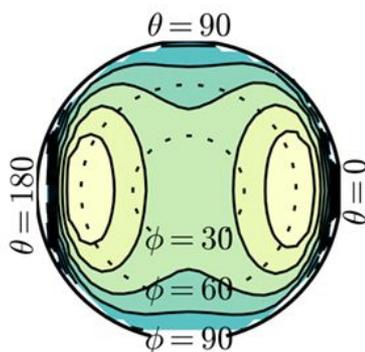
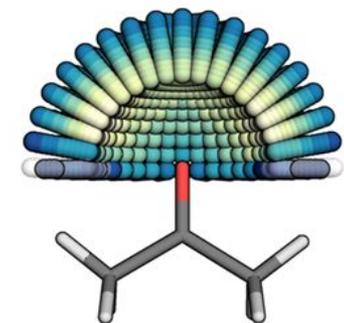


Можно более-менее хорошо качественно предсказать предпочтительные геометрии, опираясь на положение неподеленных пар.

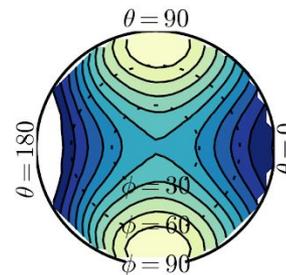
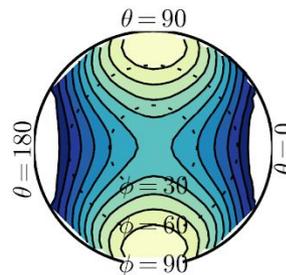
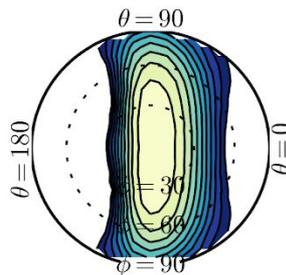
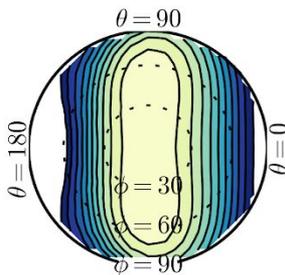
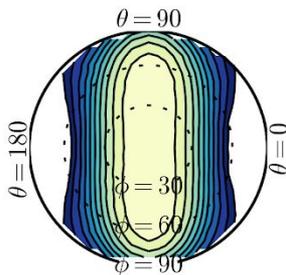
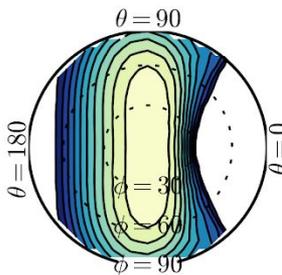
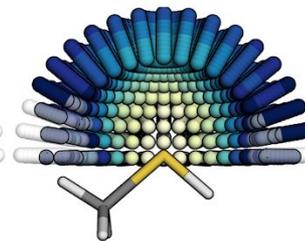
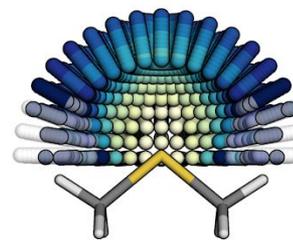
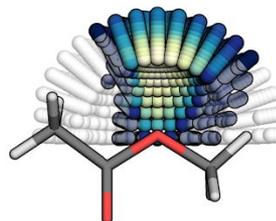
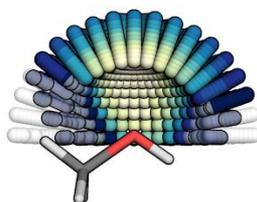
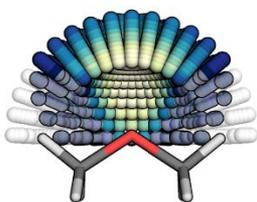
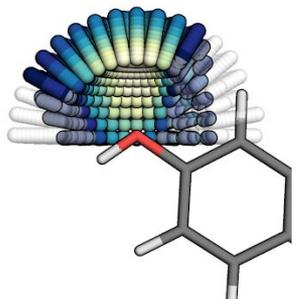
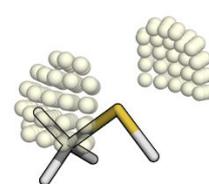
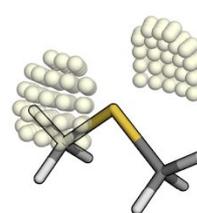
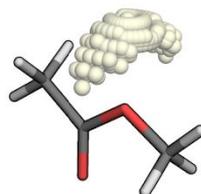
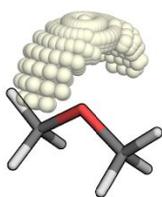
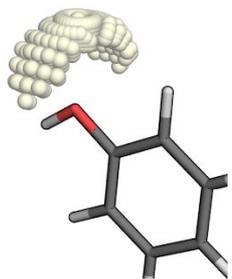
sp^2 -гибридизованный кислород

2 неподеленные пары,
лежащие в одной плоскости со связью $C=O$

Углы ~ 120 градусов



sp³ акцепторы



TYR

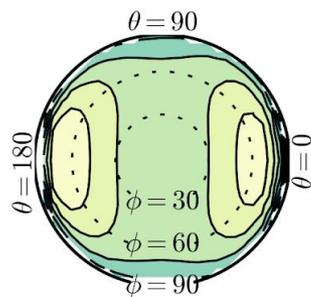
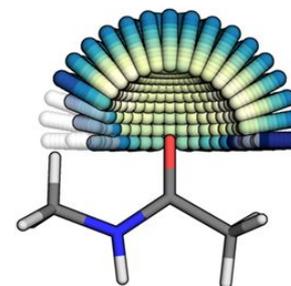
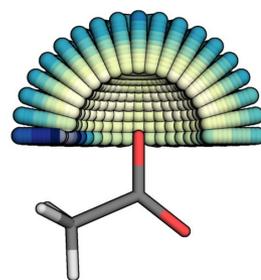
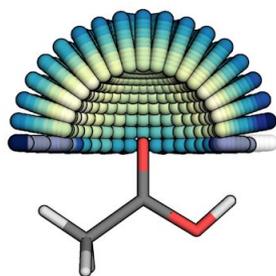
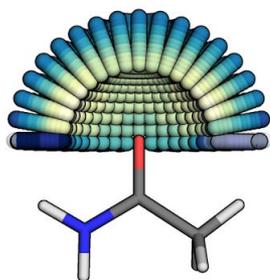
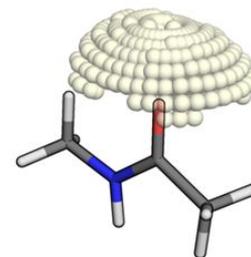
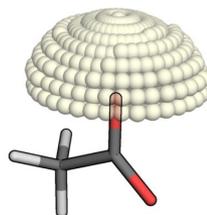
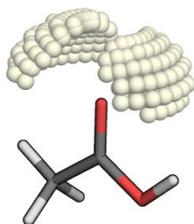
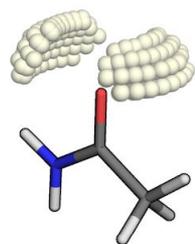
Сакана

SER, THR

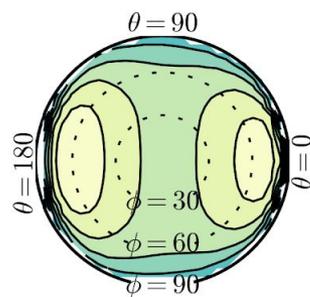
MET

CYS

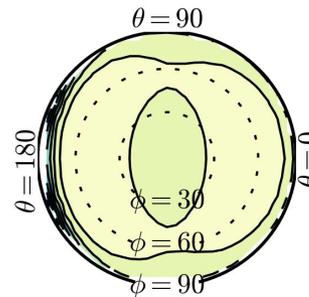
sp² акцепторы



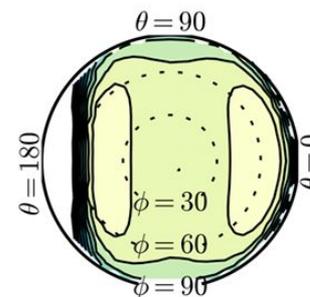
ASN, GLN



ASPH, GLUH,
протонированный С-
конец

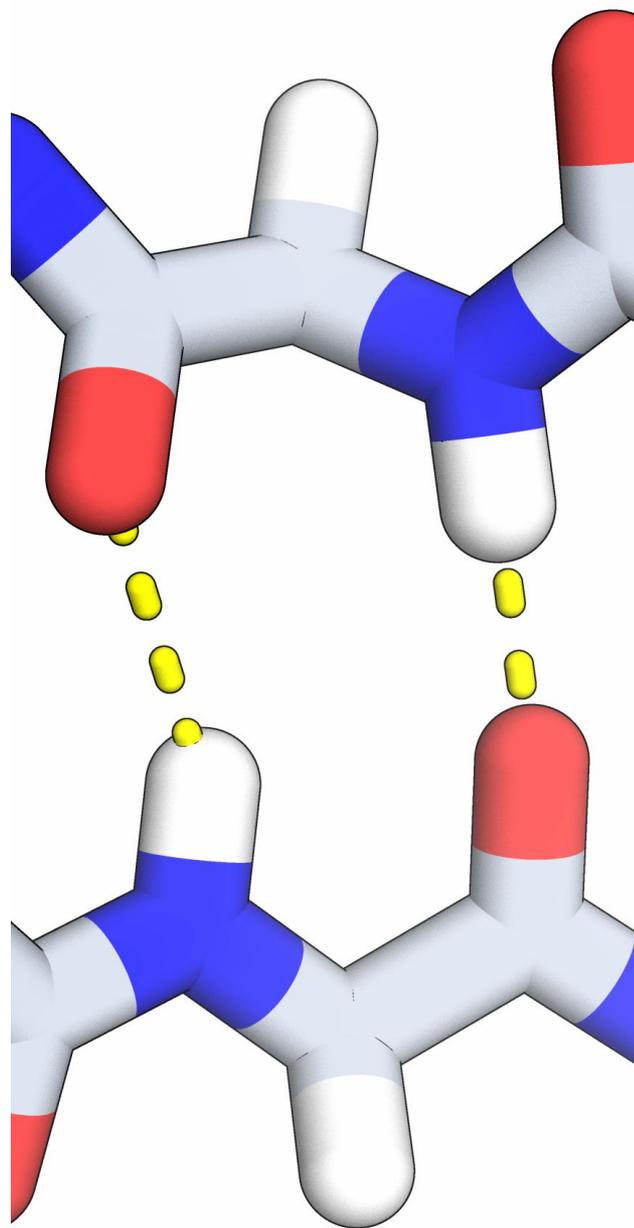
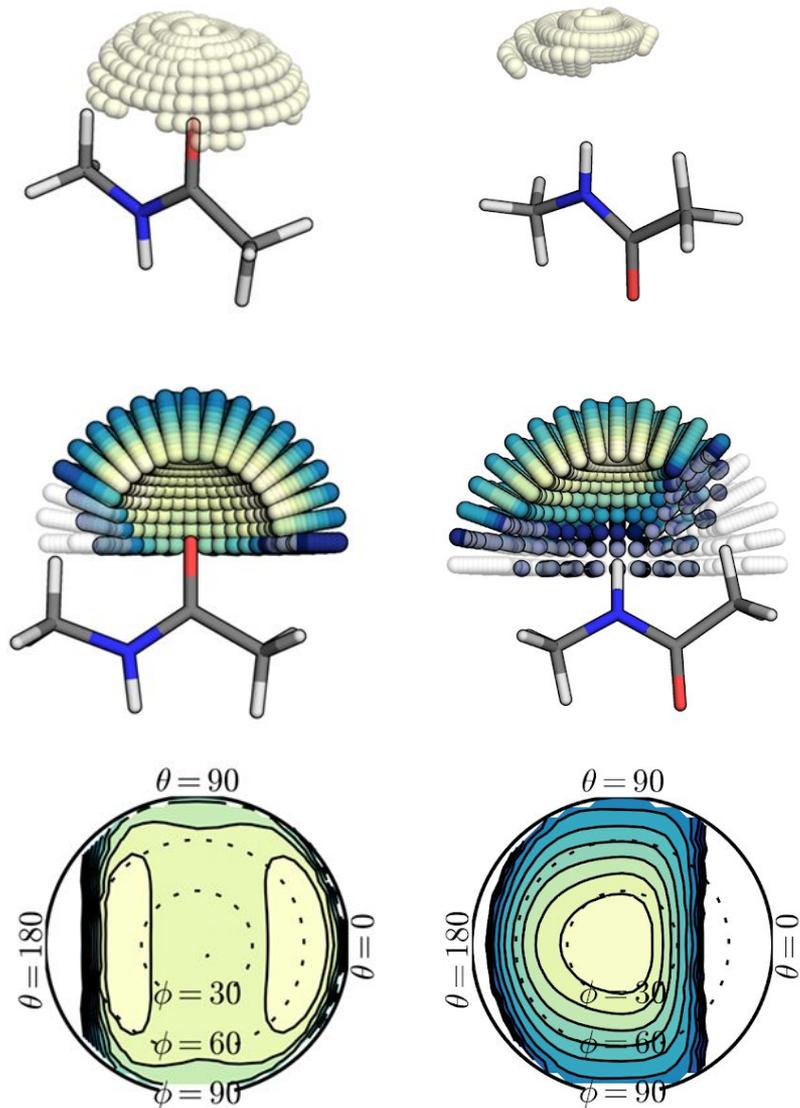


ASP, GLU,
депротонированный
С-конец

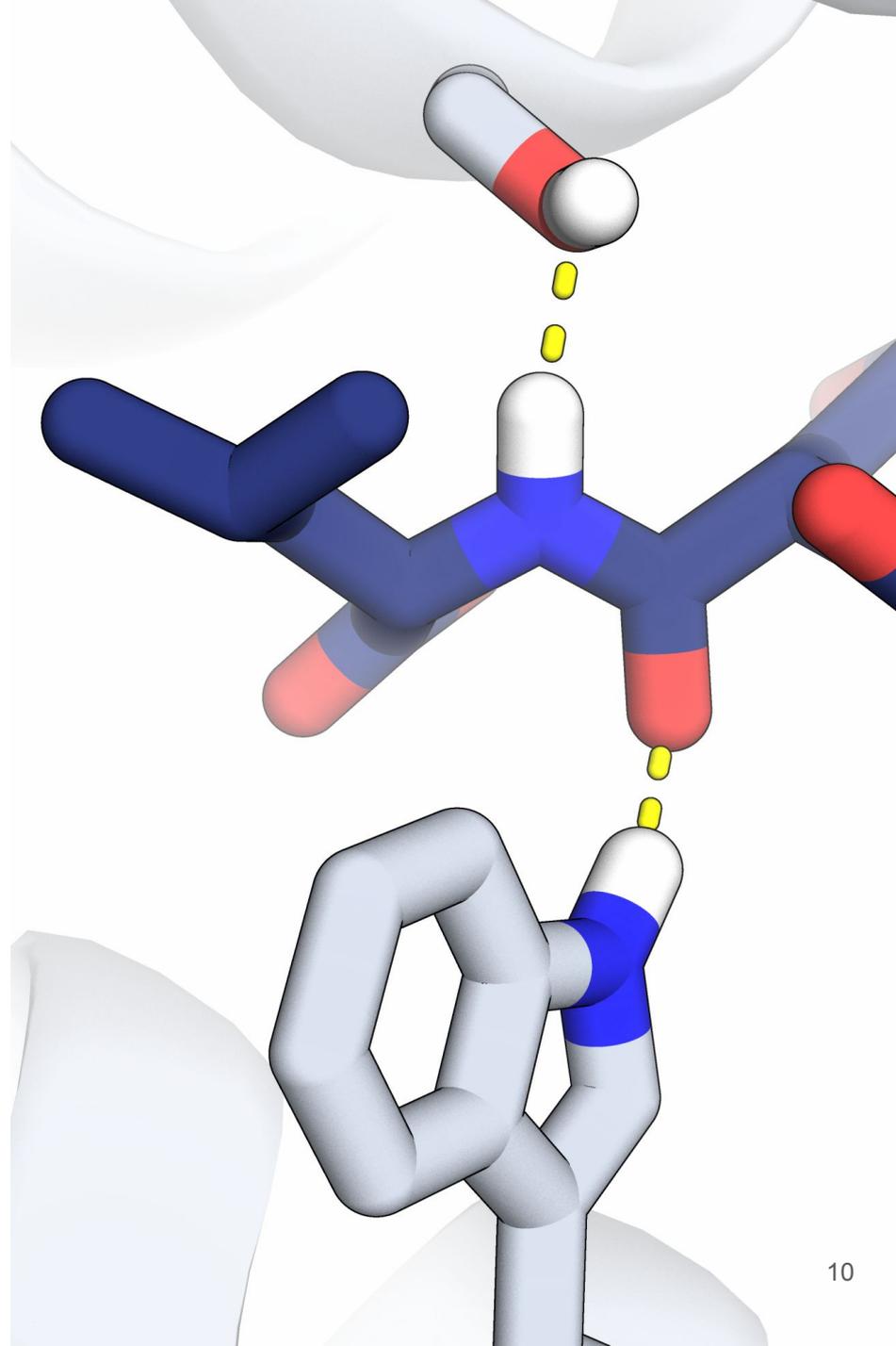
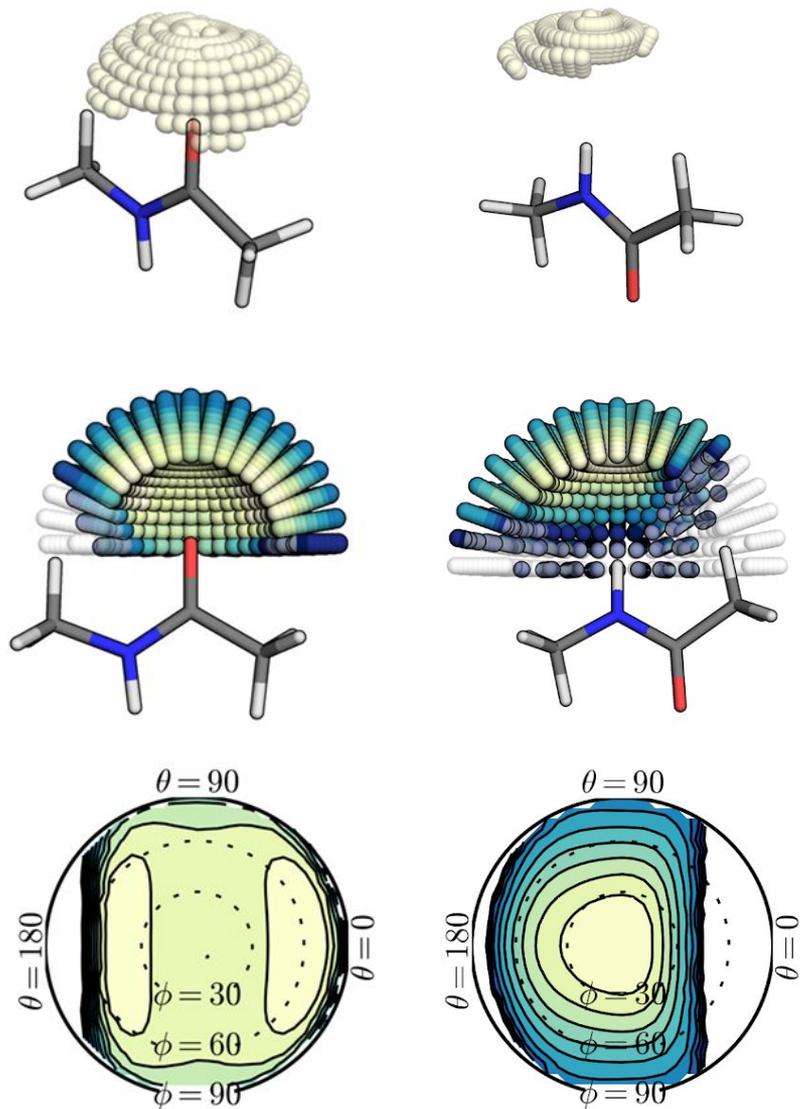


Остов

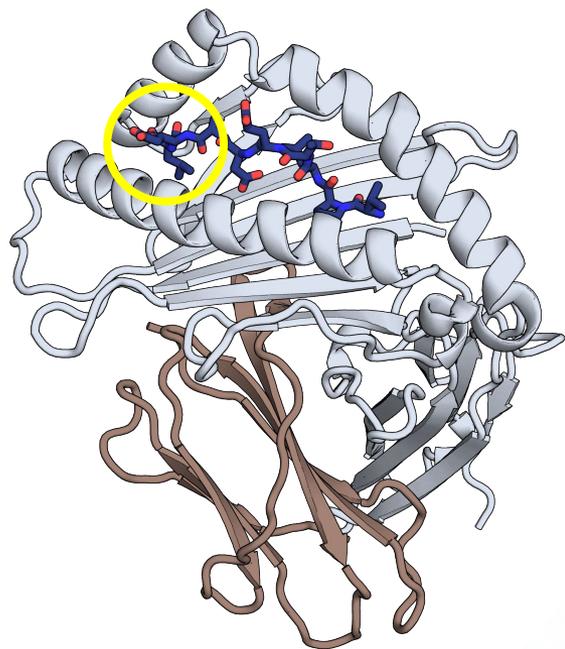
Взаимодействия остова



Взаимодействия остова

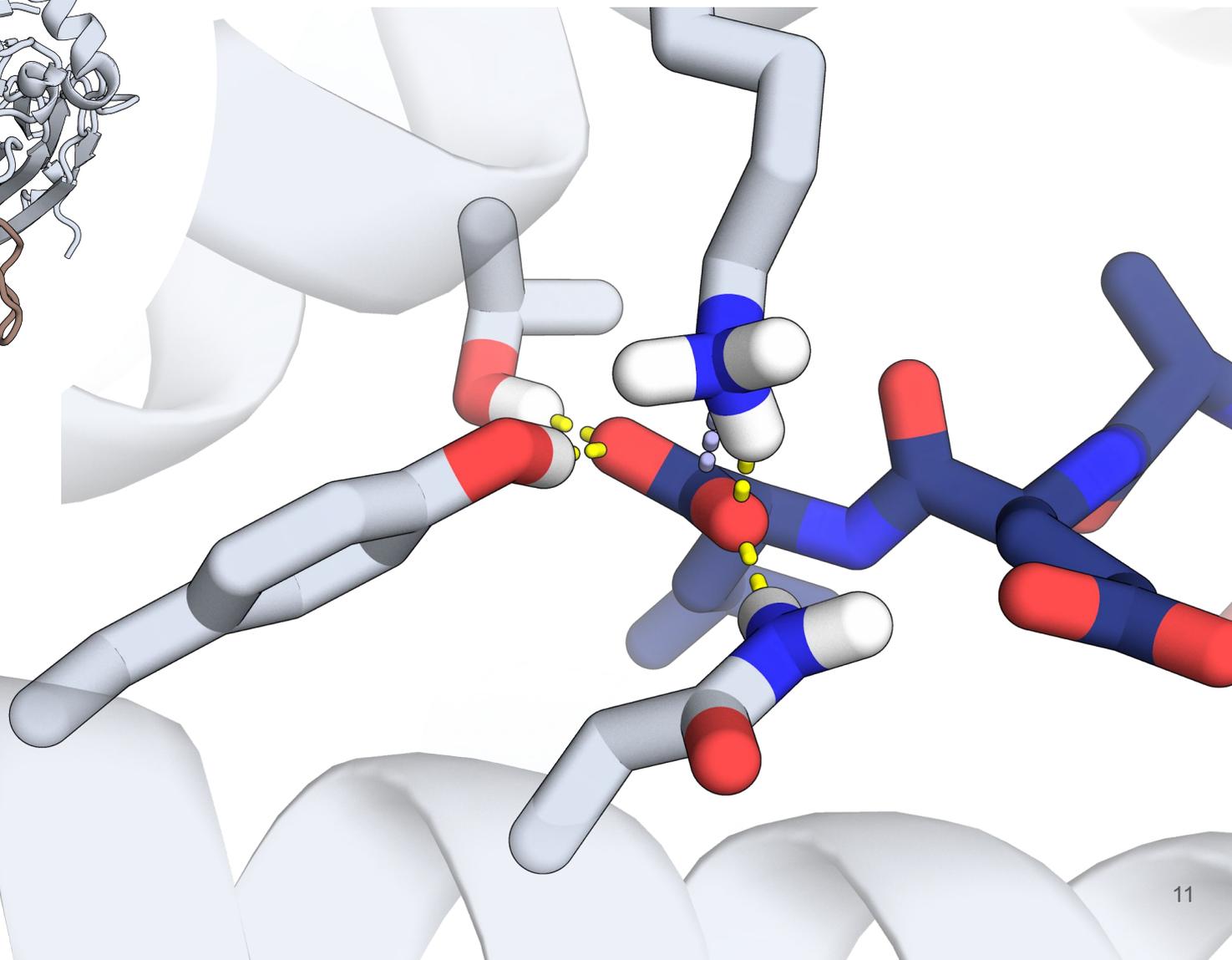


Взаимодействия остова – концы

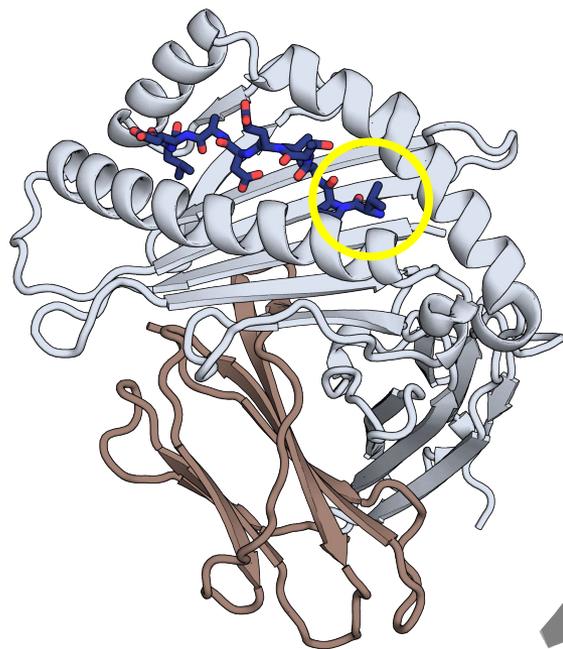


Главный комплекс
гистосовместимости
с антигеном ВИЧ

PDB ID 6BJ8

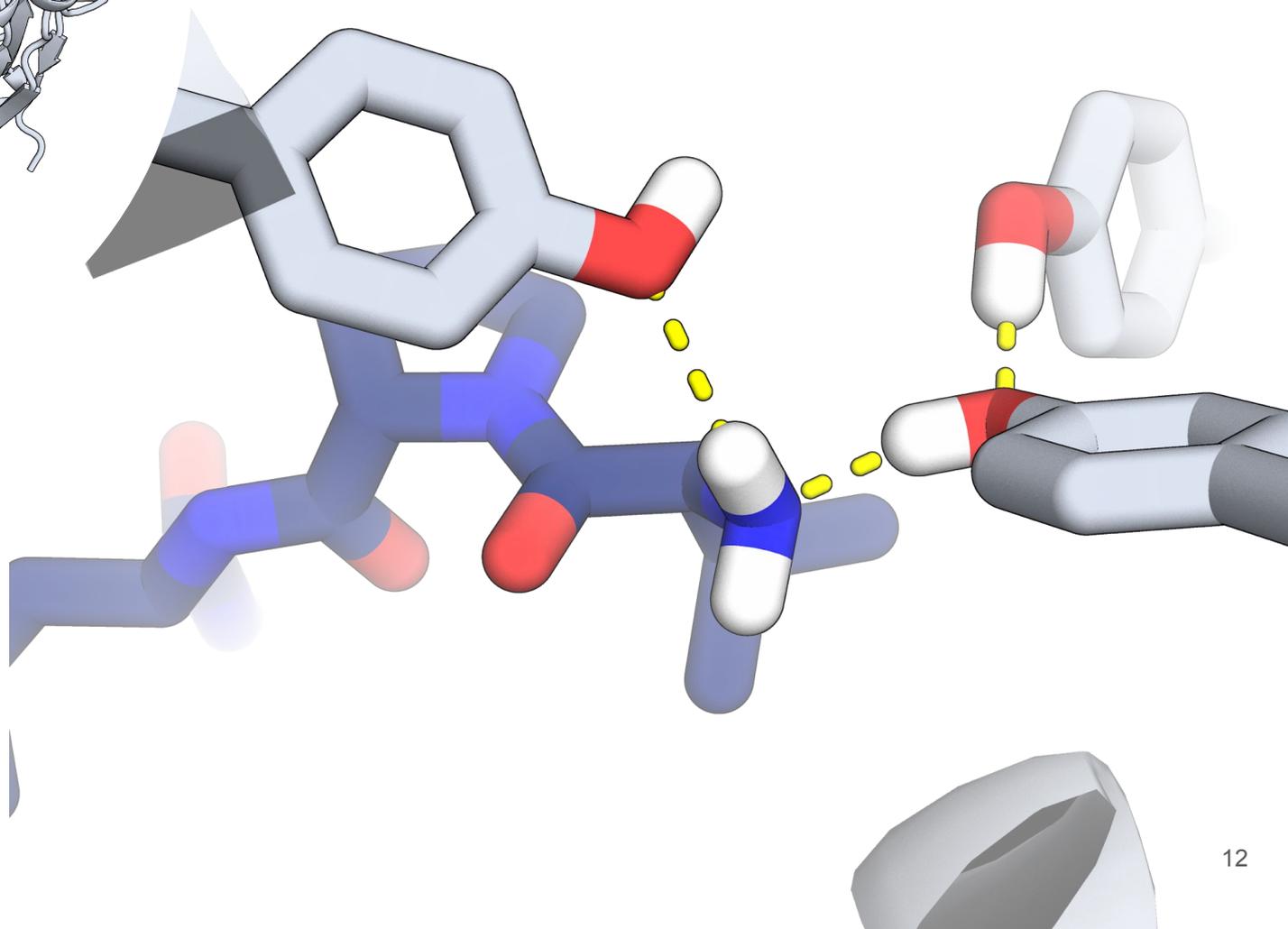


Взаимодействия остова – концы



Главный комплекс
гистосовместимости
с антигеном ВИЧ

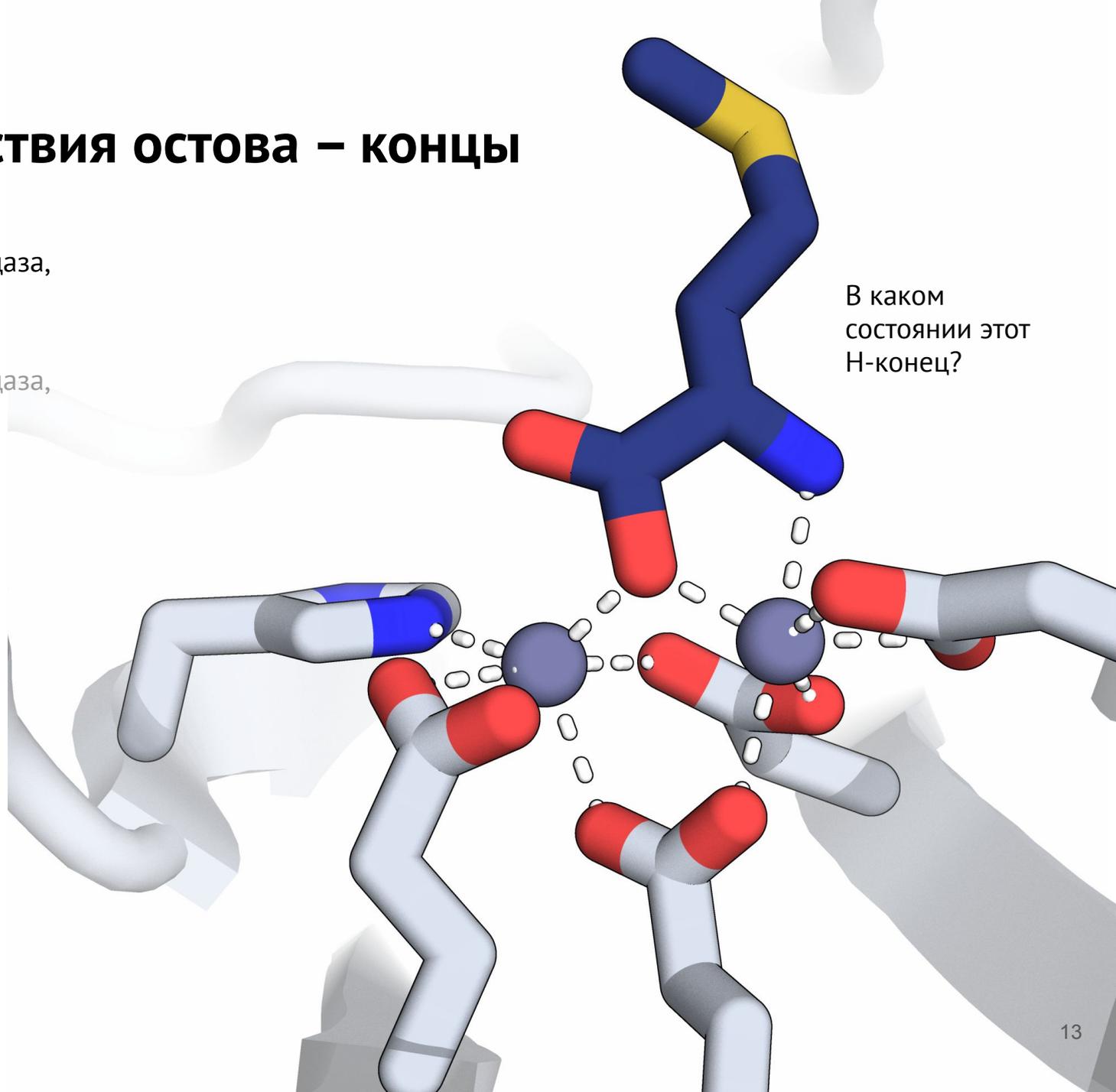
PDB ID 6BJ8



Взаимодействия остова – концы

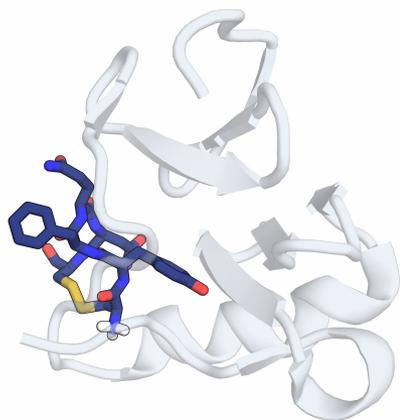
Метионин-аминопептидаза,
тип 2, PDB ID 1KQ9

Метионин-аминопептидаза,
тип 1, PDB ID 4U6J

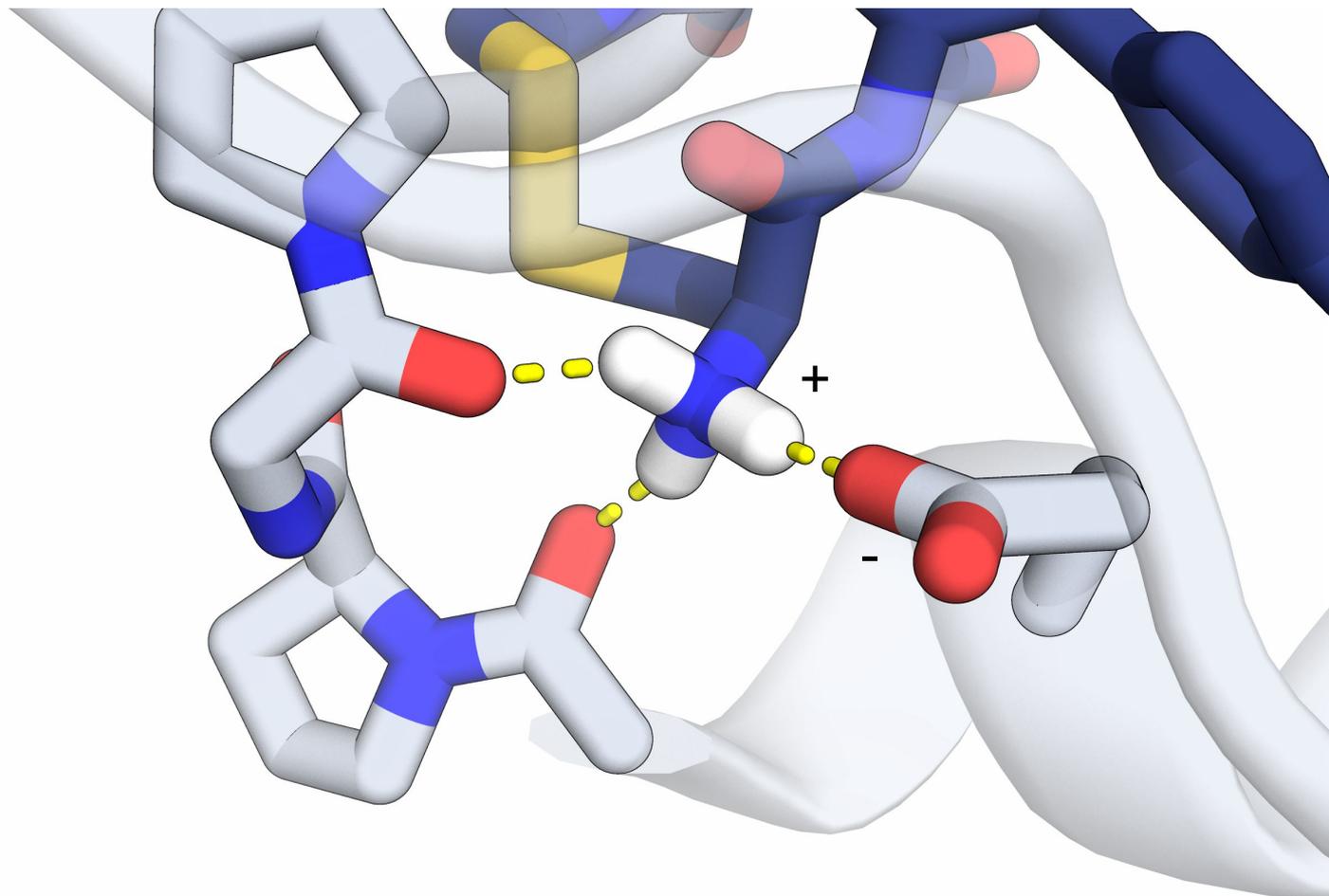


В каком
состоянии этот
Н-конец?

Взаимодействия остова – концы



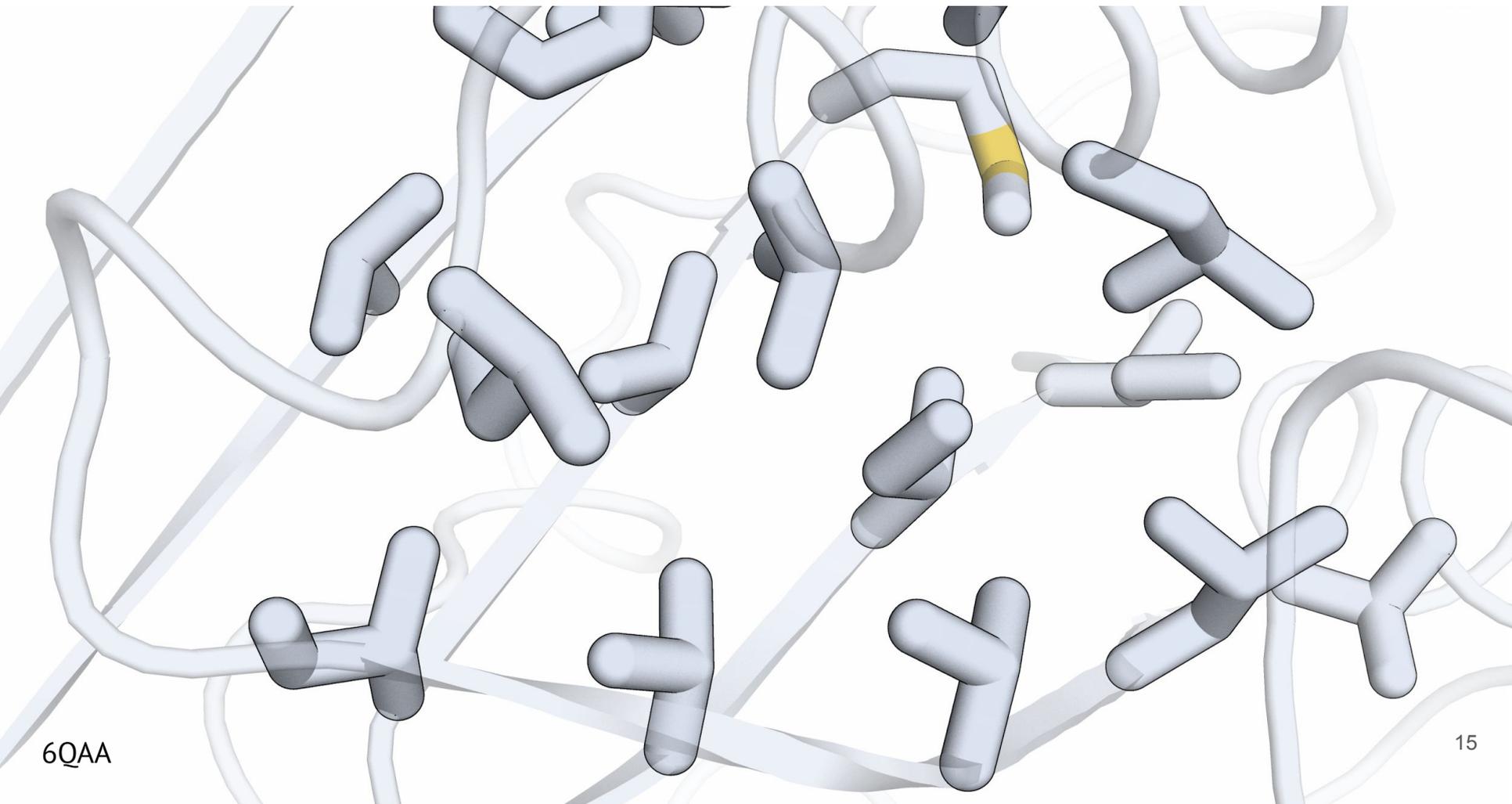
Вазопрессин
(**CYFQNCPRG-NH₂**)
с переносчиком
нейрофизинном
PDB ID 1JK4



*Нейрофизин также переносит окситоцин (**CYIQNCPLG-NH₂**). Предположите, какие участки пептида ответственны за способность быть узанным и связанным переносчиком. Проверьте с помощью PyMol.

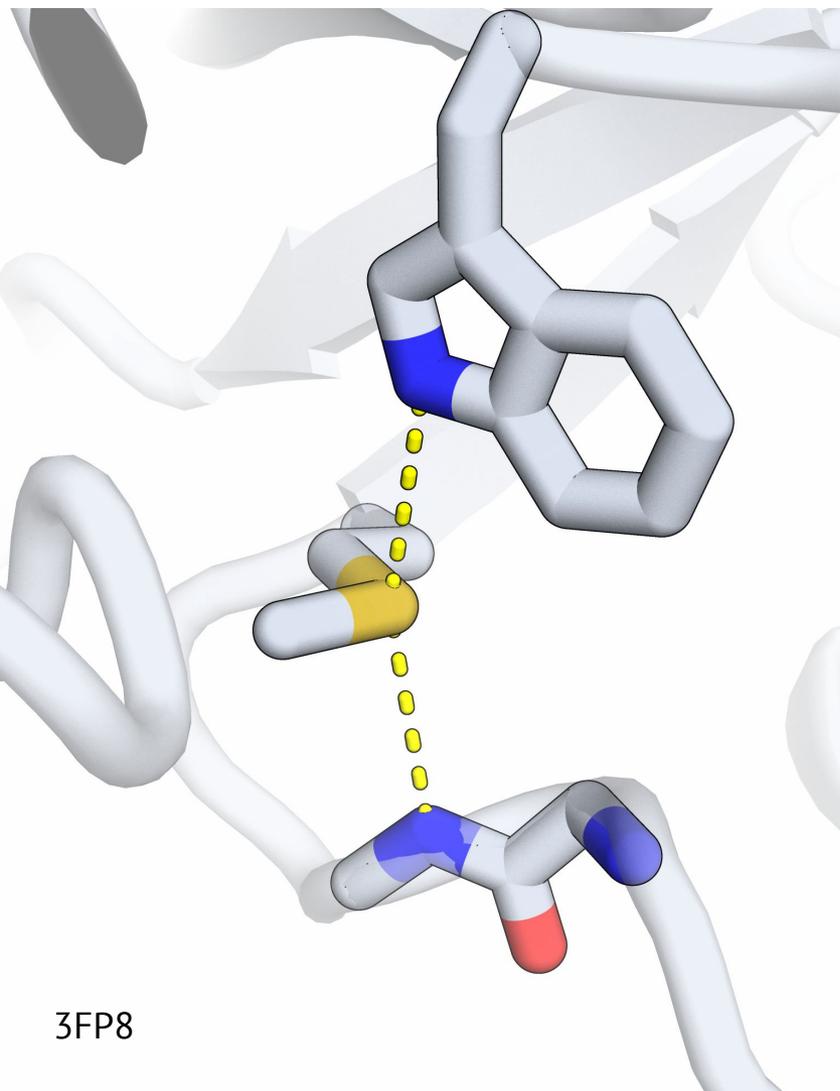
Алифатика – молекулярный тетрис

В этом тетрисе могут участвовать и неполярные группы в целом полярных остатков

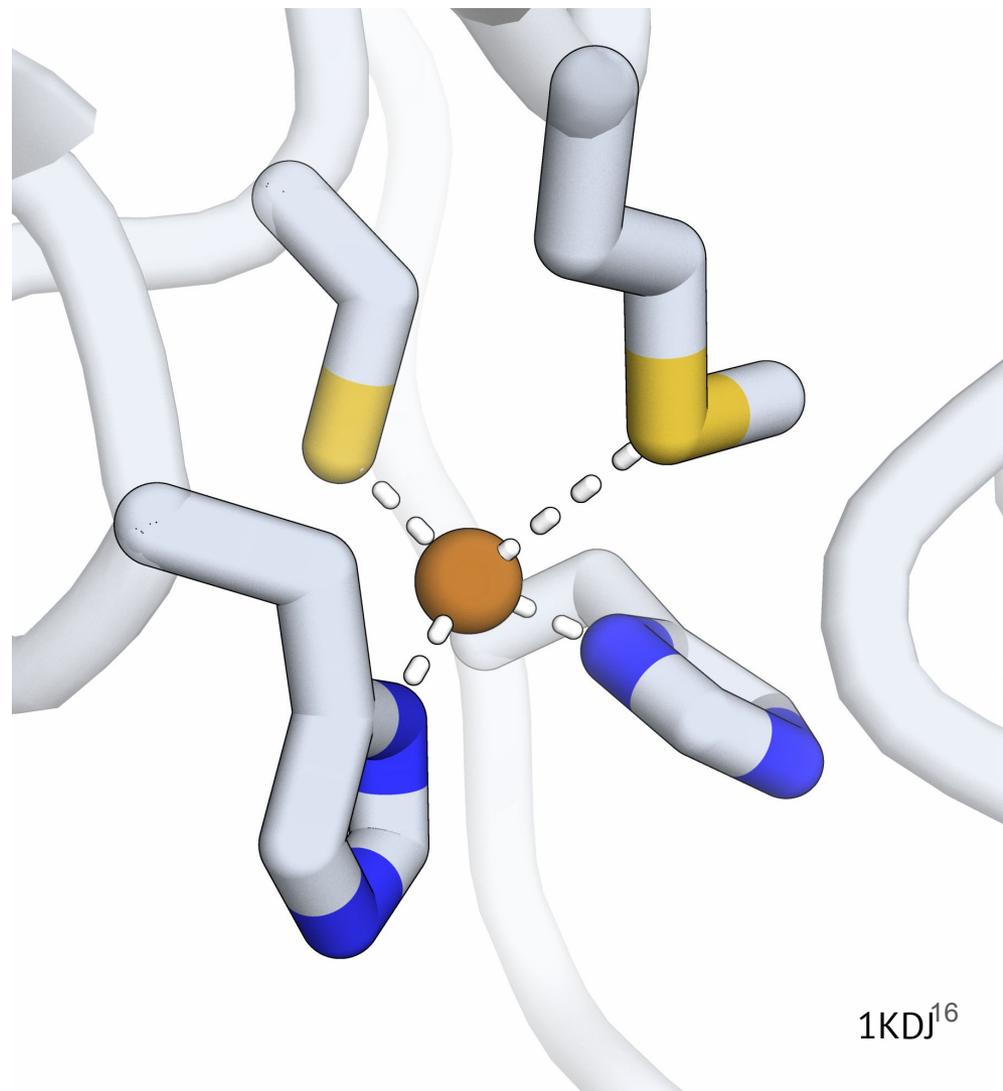


Метионин – слабый акцептор (2 пары, sp³)

Для серы метионина оказаться без партнера по водородной связи вполне правдоподобно



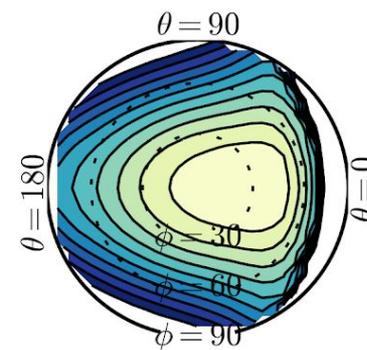
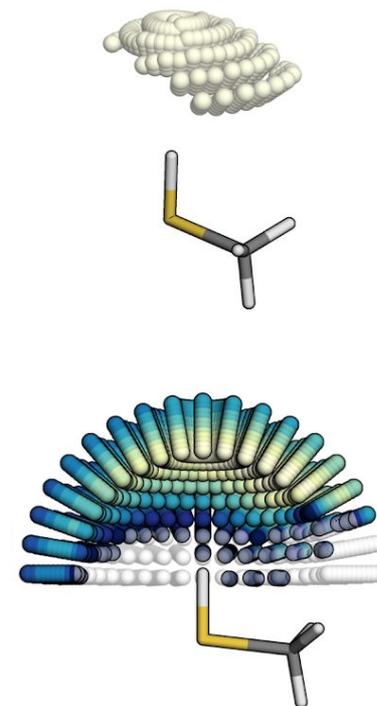
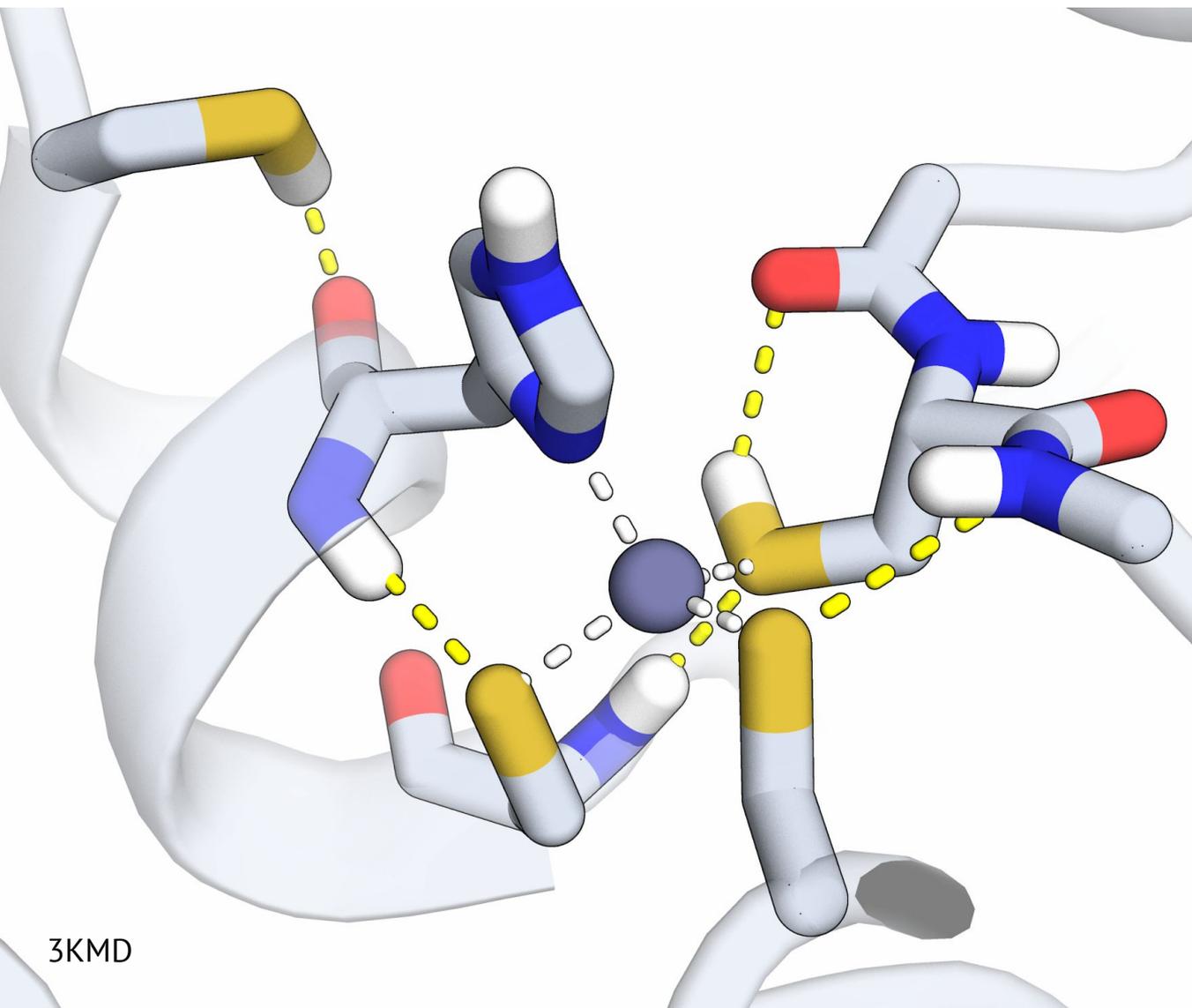
3FP8



1KDJ¹⁶

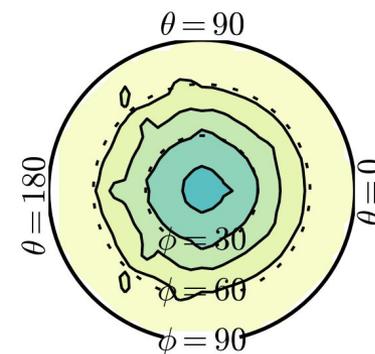
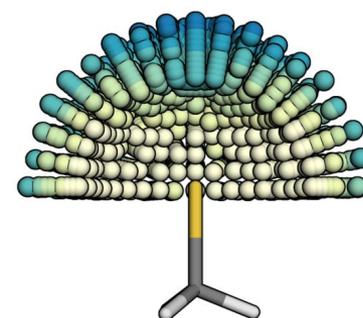
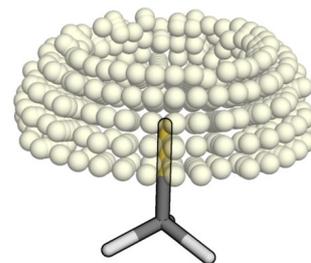
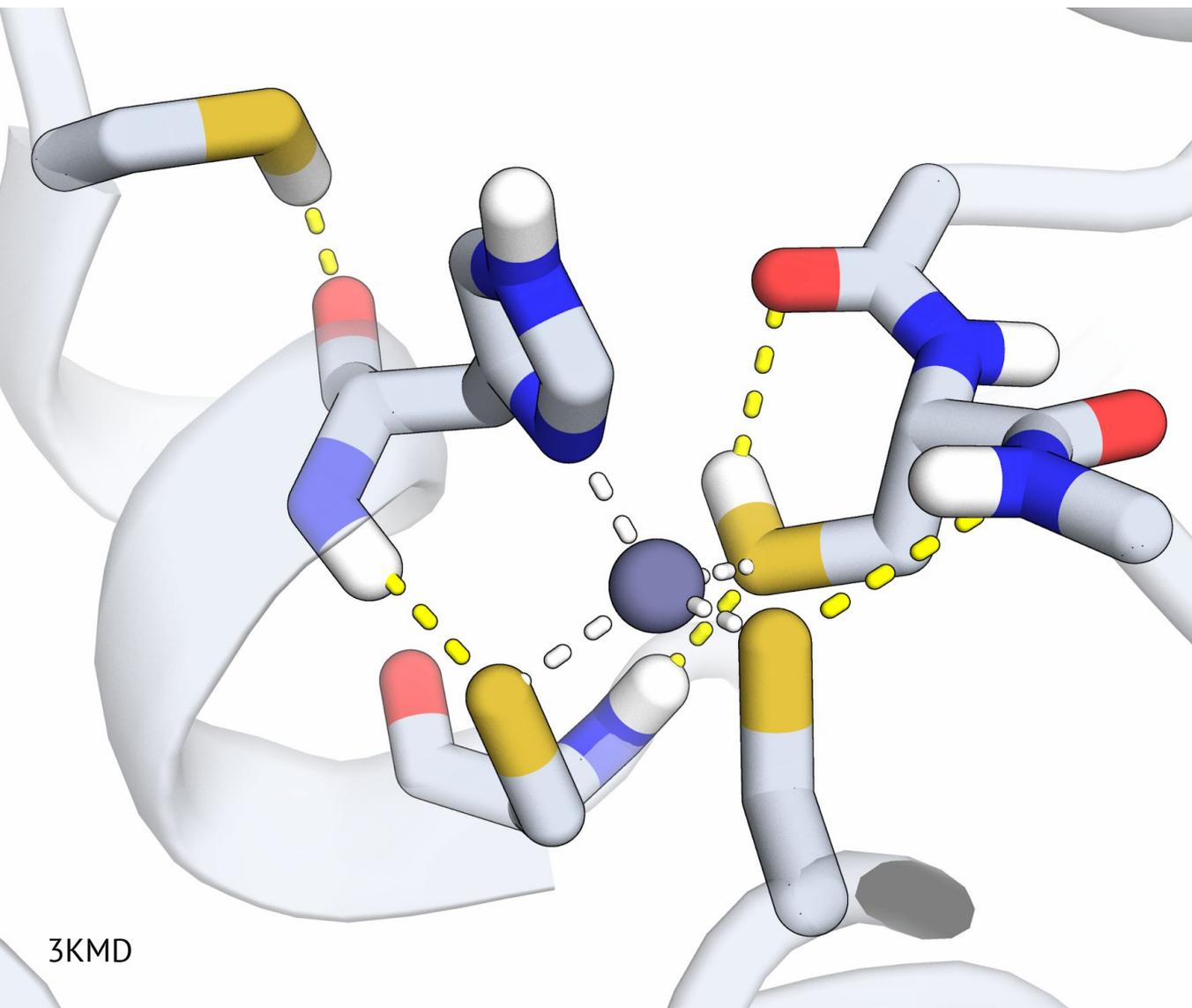
Цистеин

Цистеин как донор имеет необычно смещенный оптимум расположения акцептора



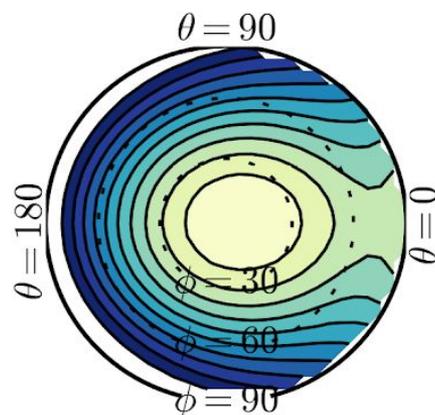
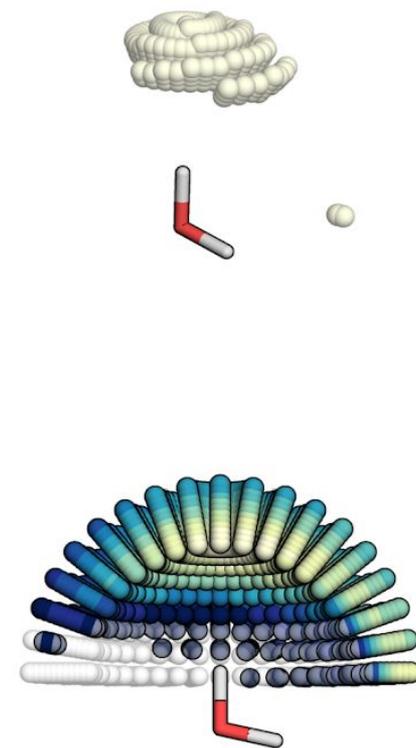
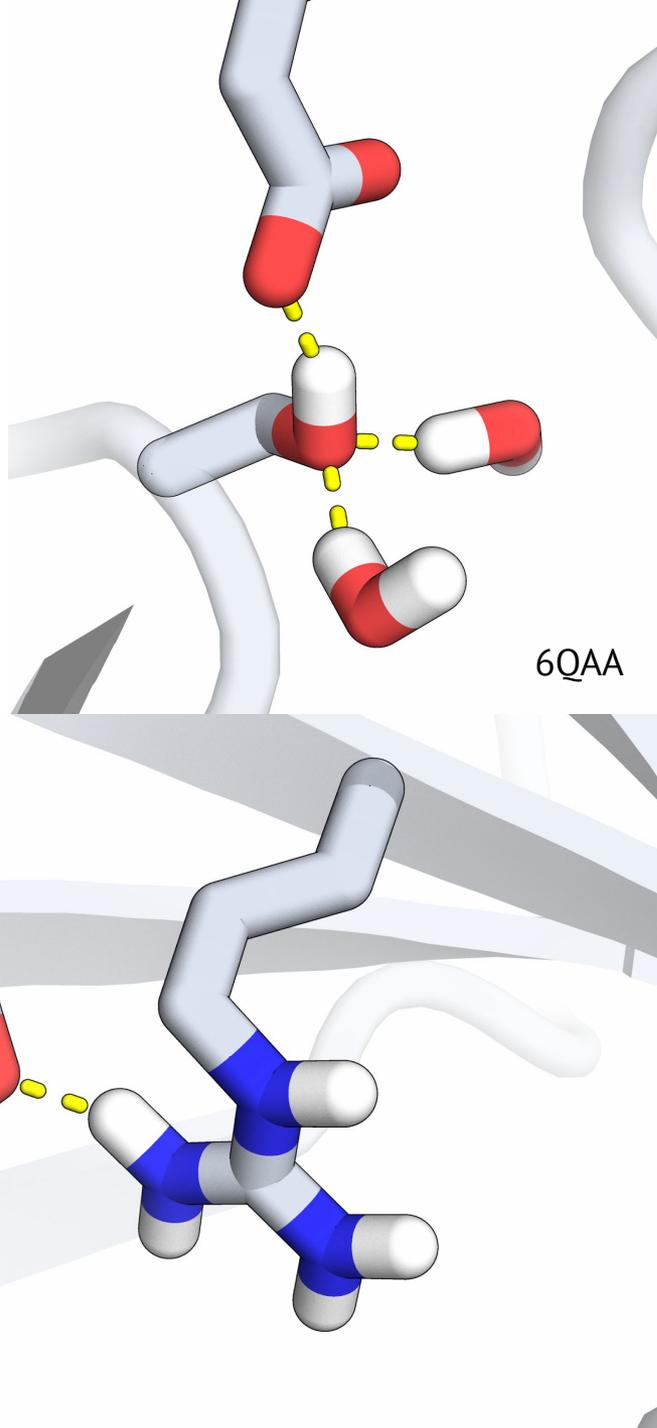
Цистеинил-анион

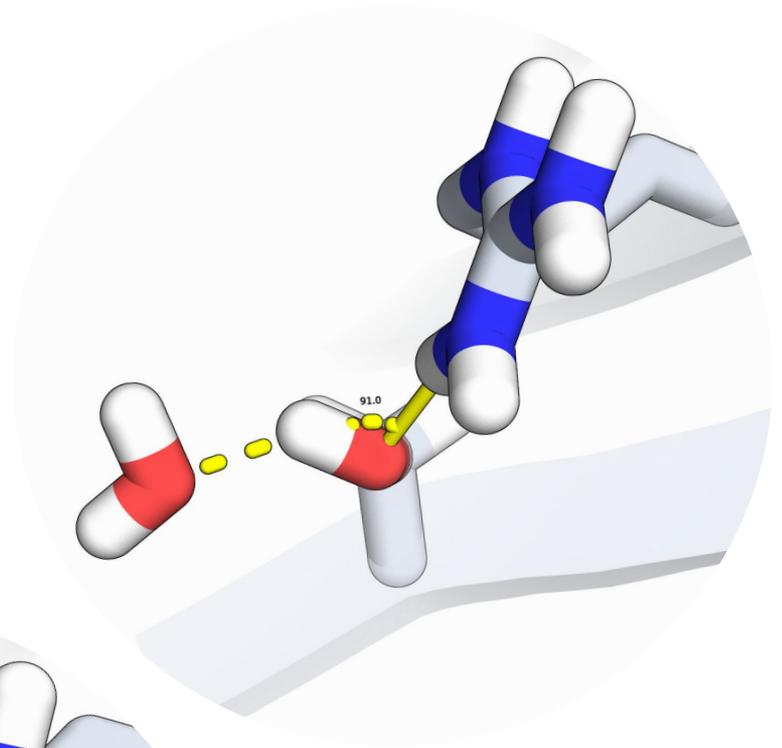
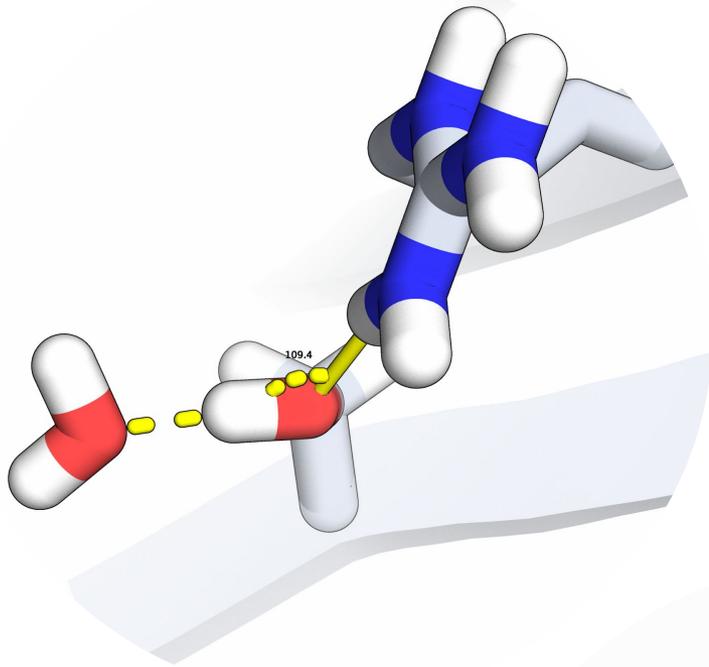
Как акцептор допускает угол даже 90 градусов



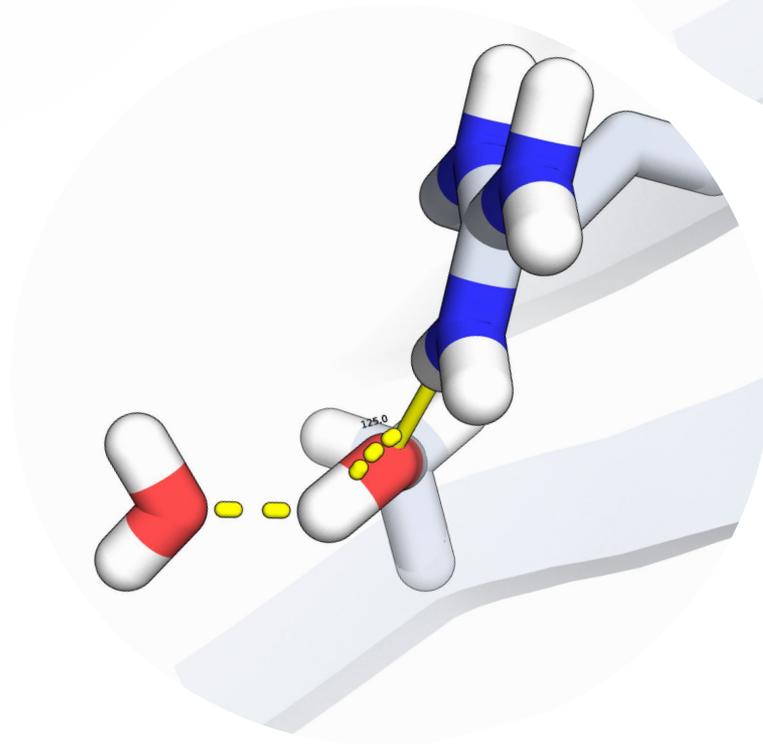
Серин

У серина (и вообще всех остальных, помимо цистеина) гораздо более обычный оптимум расположения акцептора.

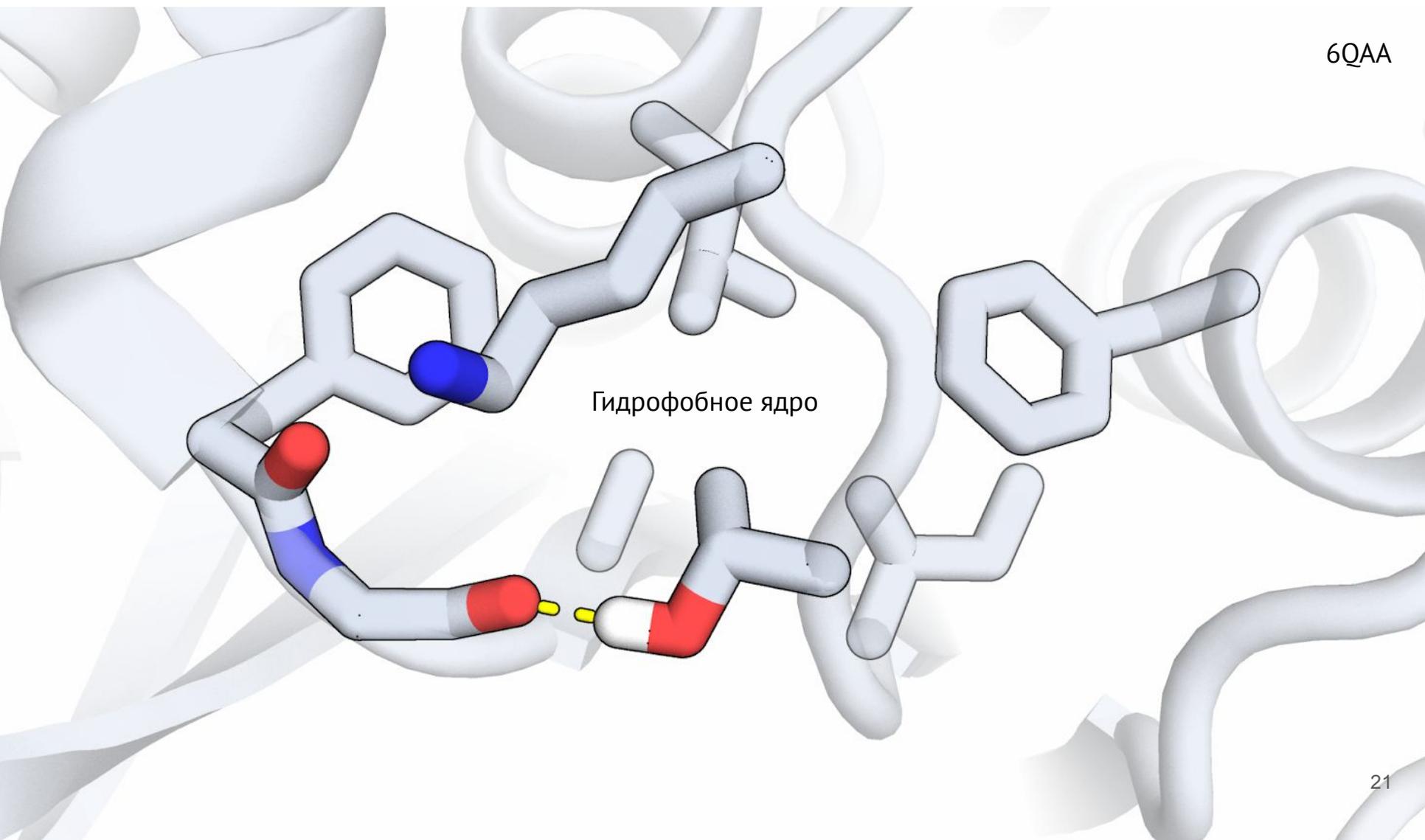




Баланс сил

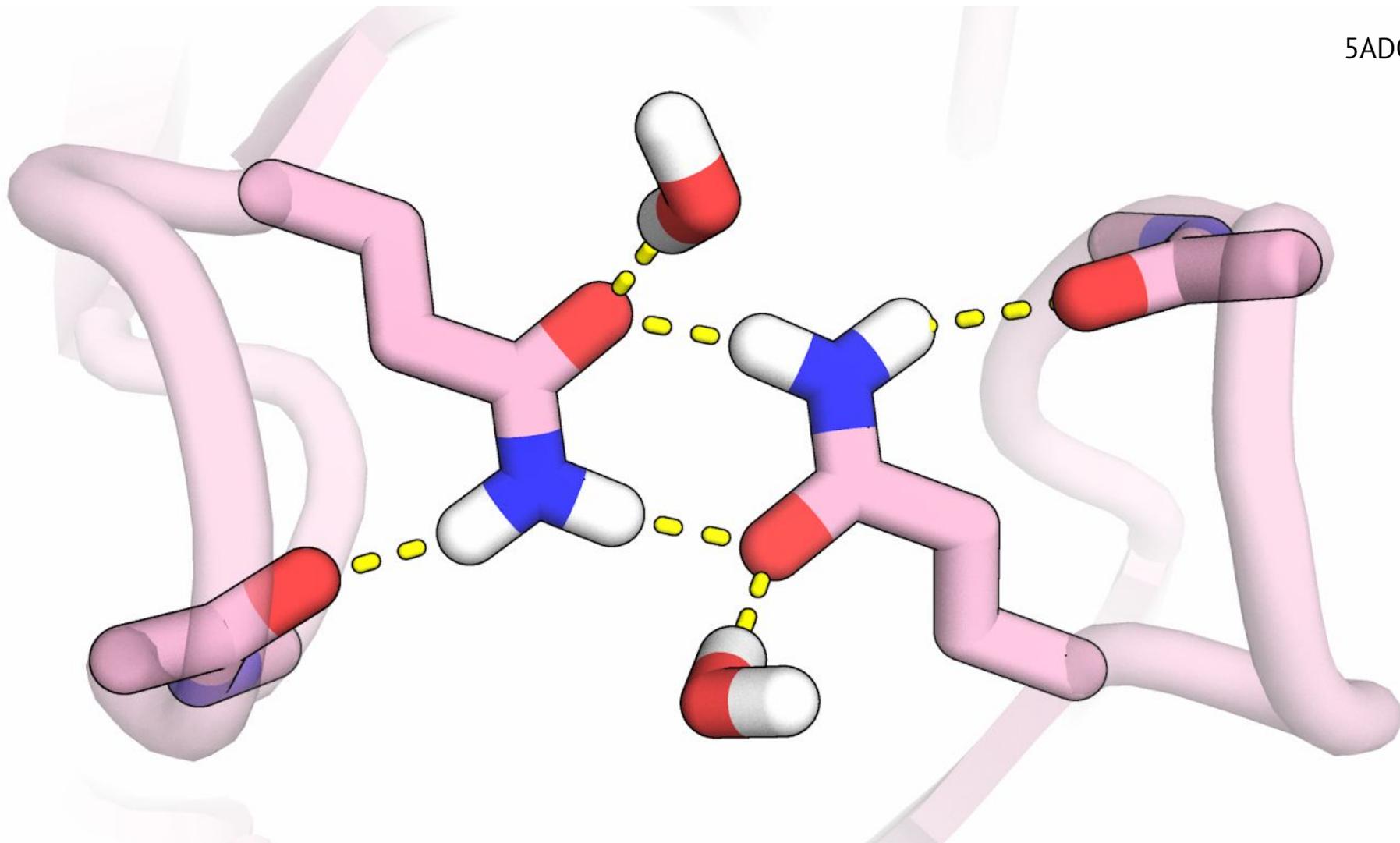


Треонин = серин + пакинг

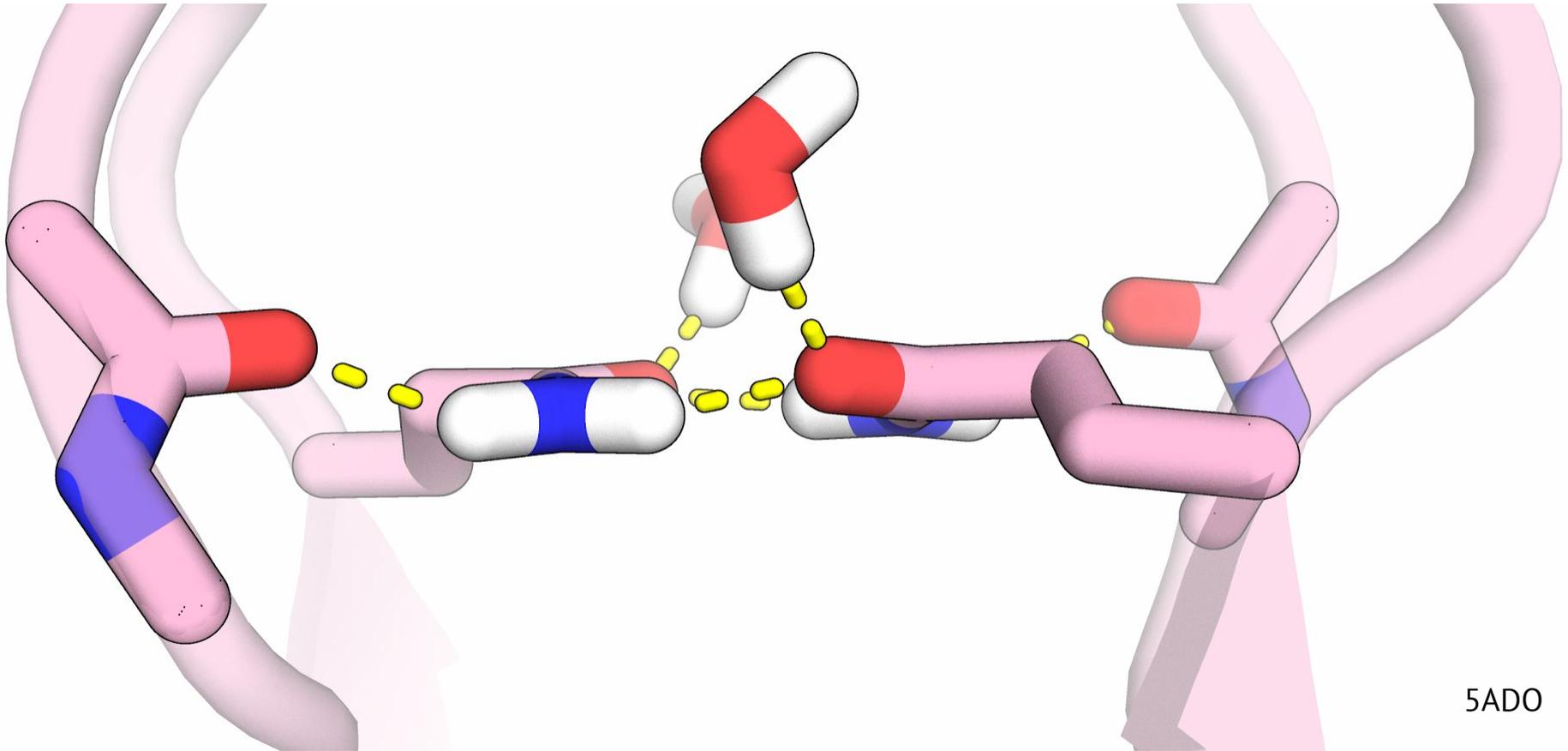


Аспарагин и глутамин

5ADO



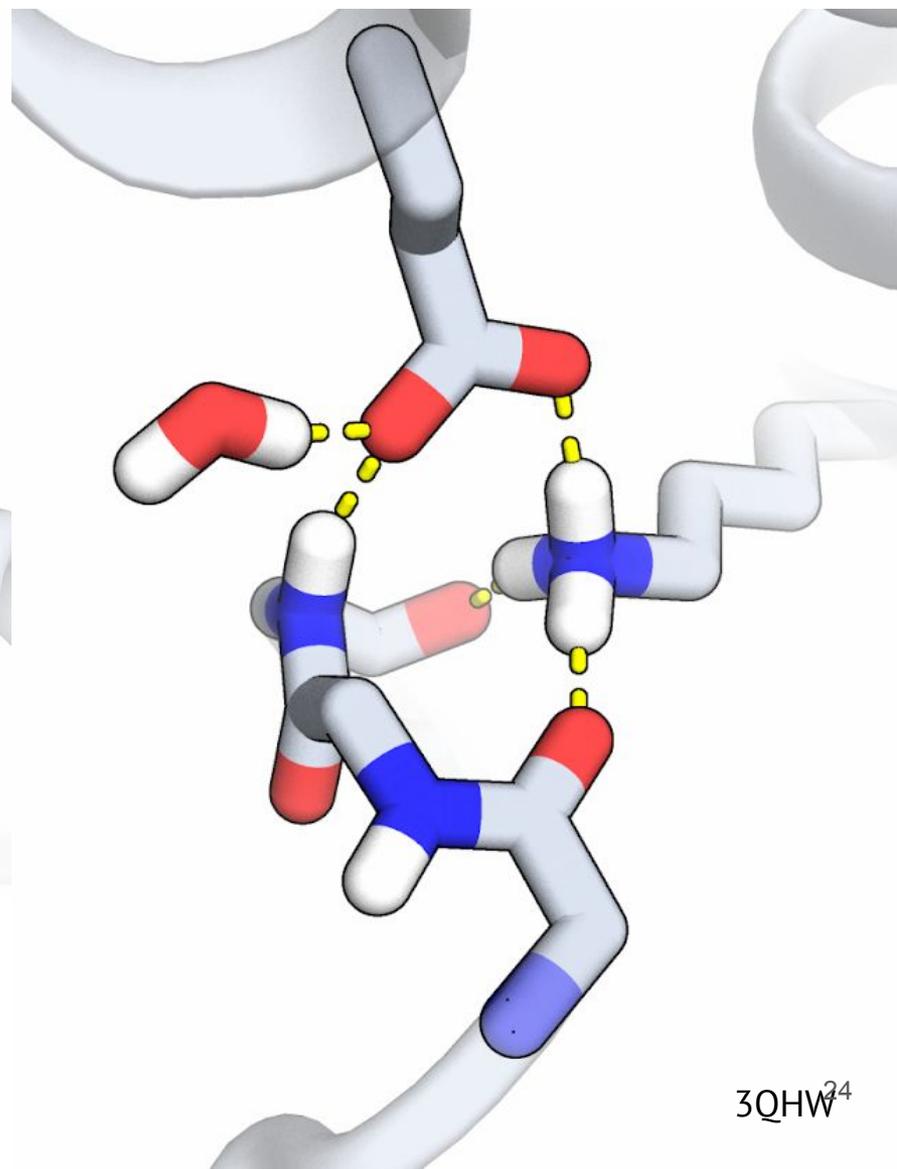
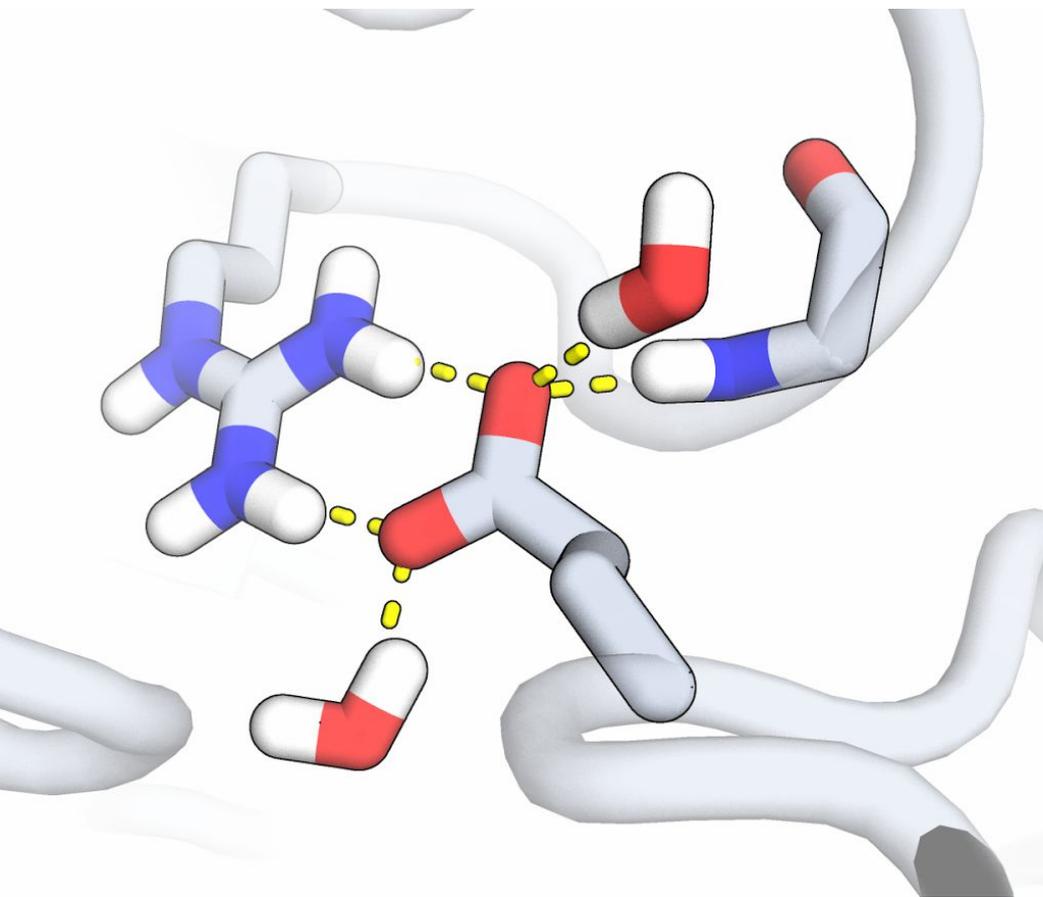
Аспарагин и глутамин

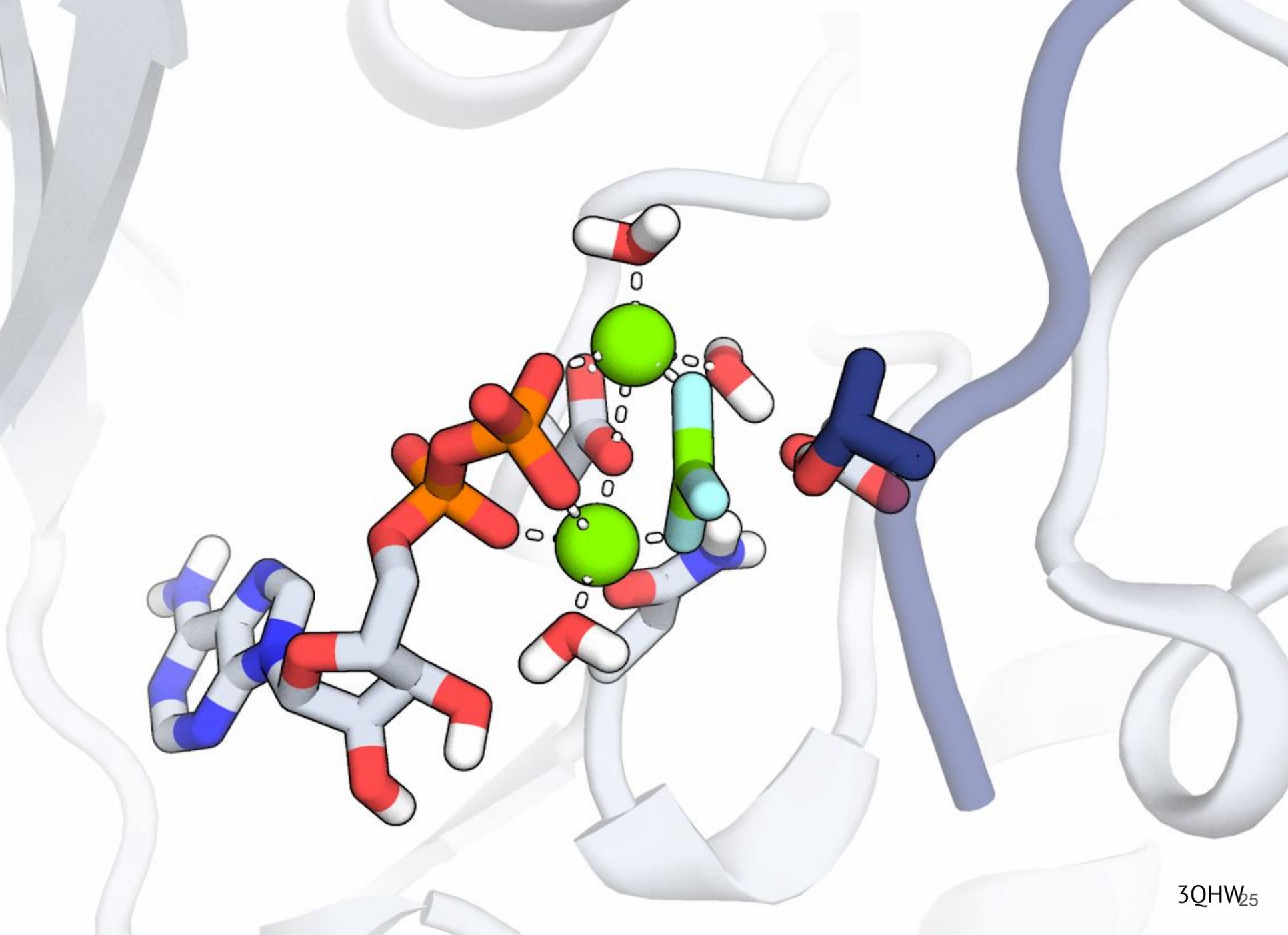


5ADO

Чем больше расположение близко к плоскости, тем сильнее взаимодействие

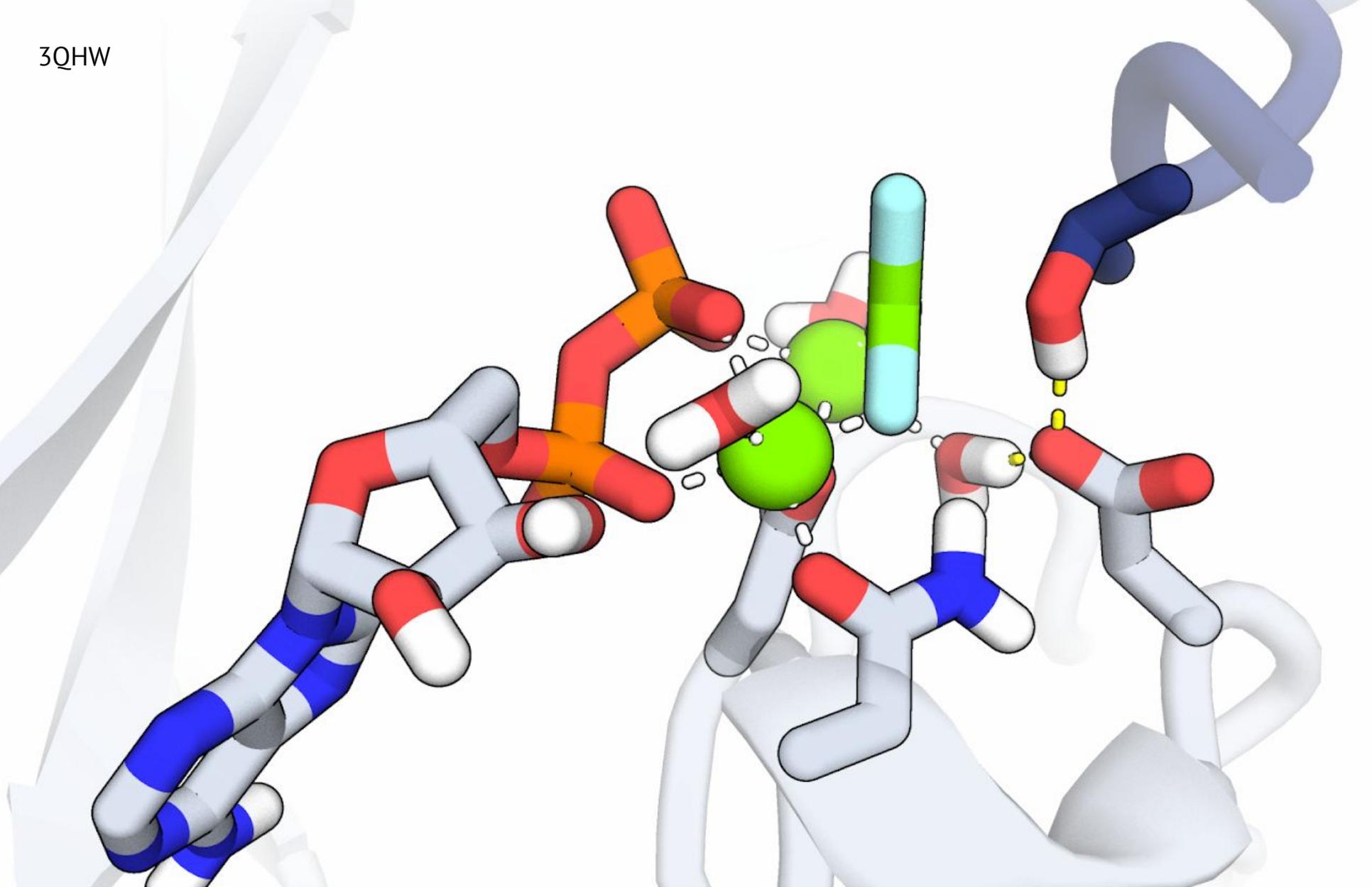
Аспаратат и глутамат



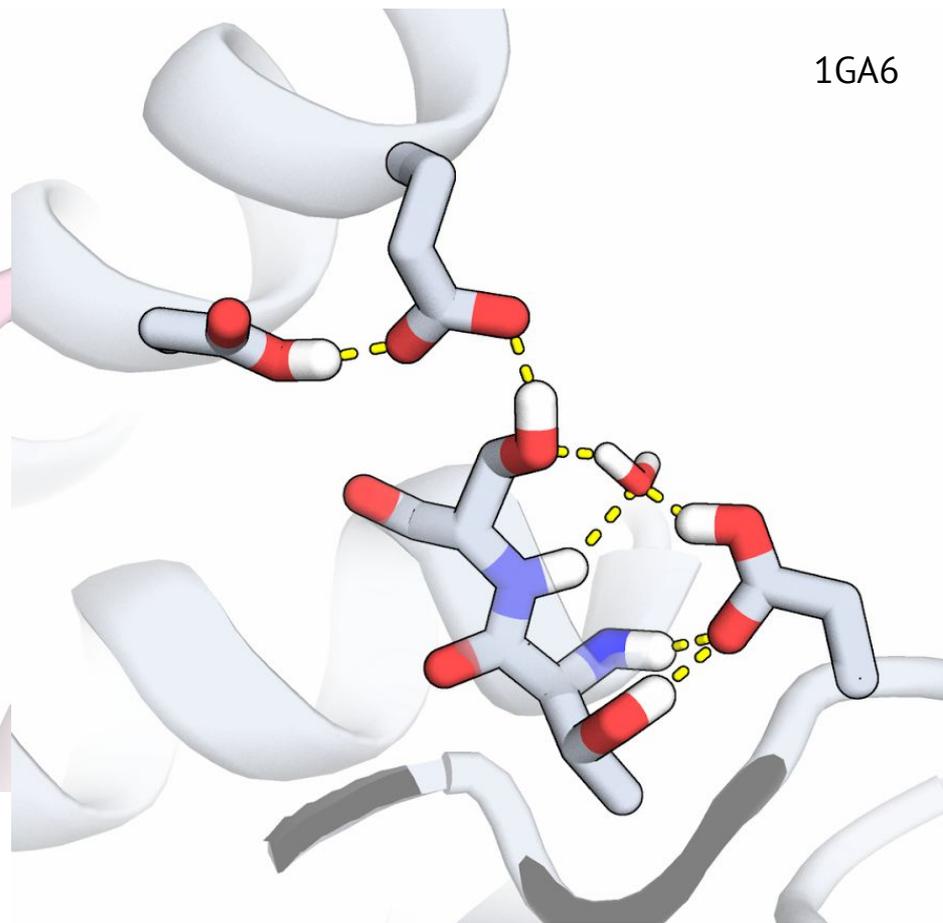
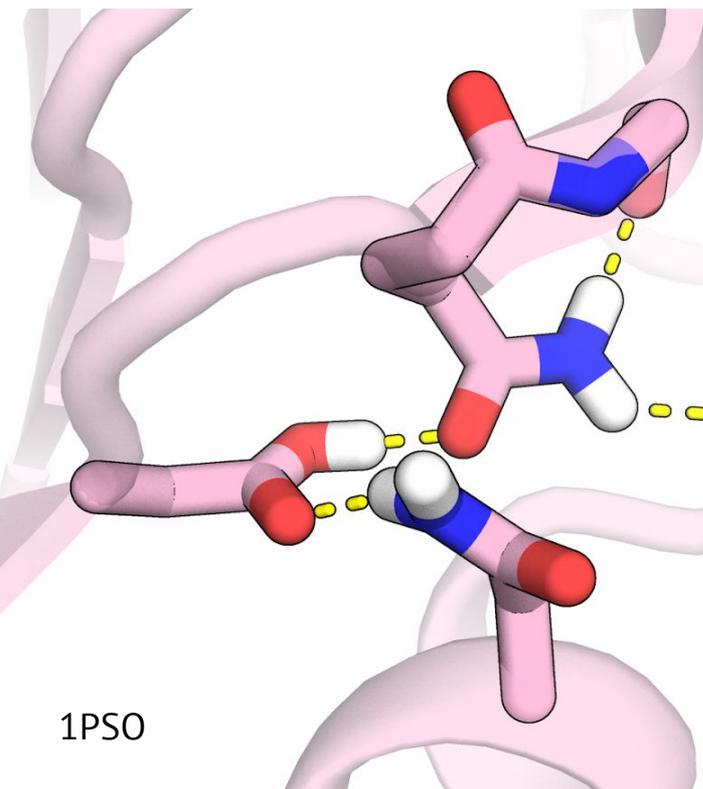


3QHW₂₅

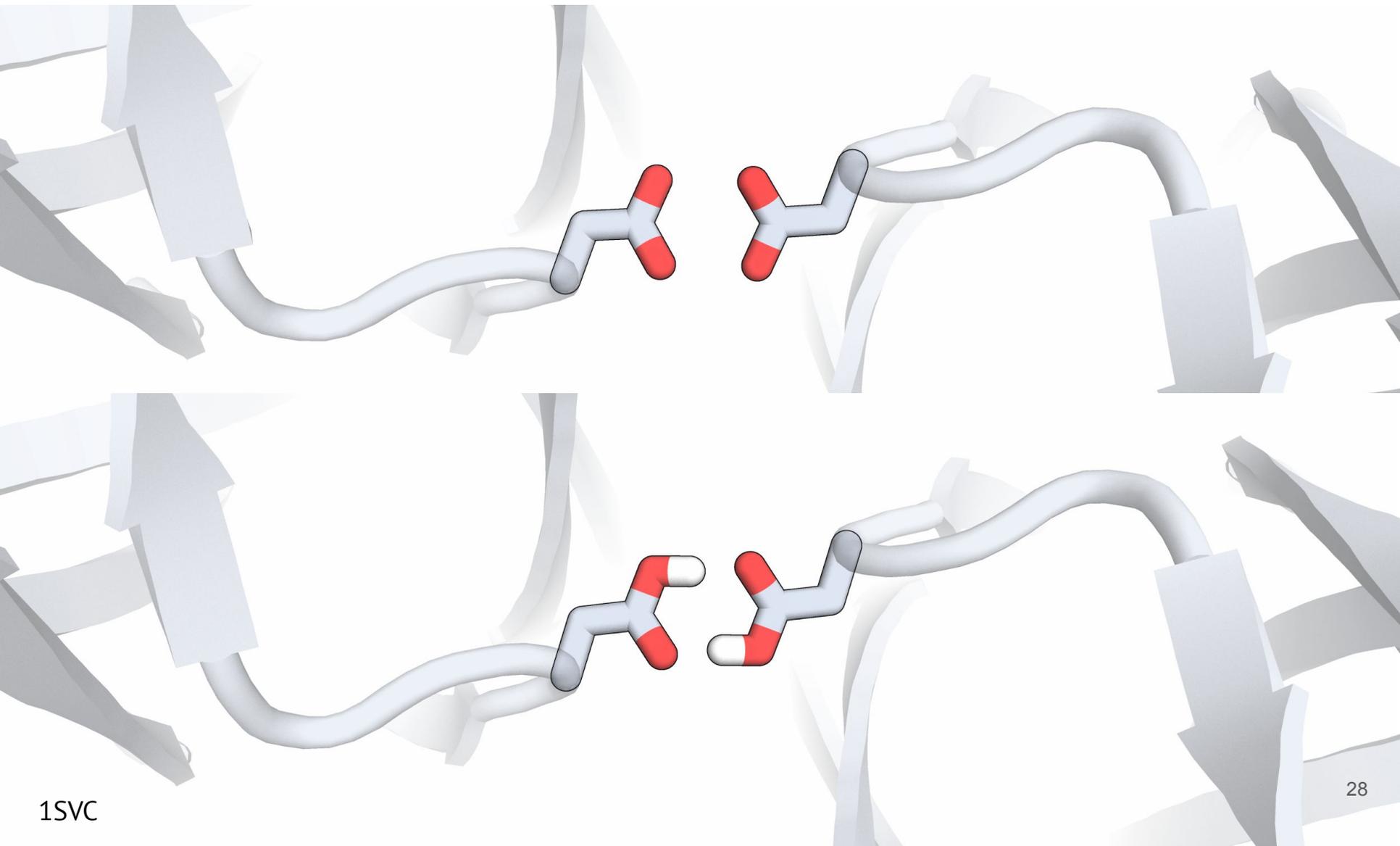
3QHW



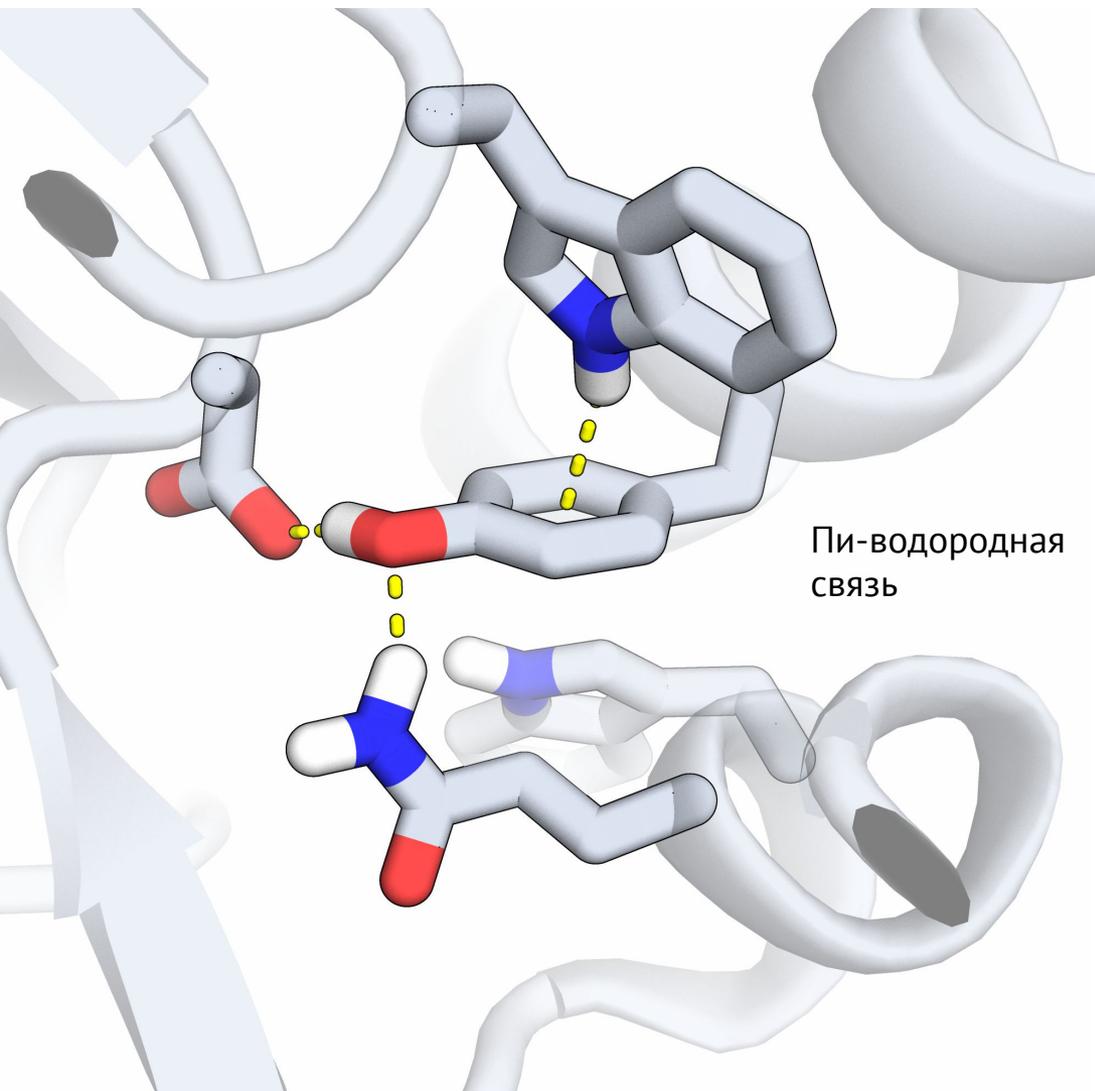
Аспарагиновая/глутаминовая кислота



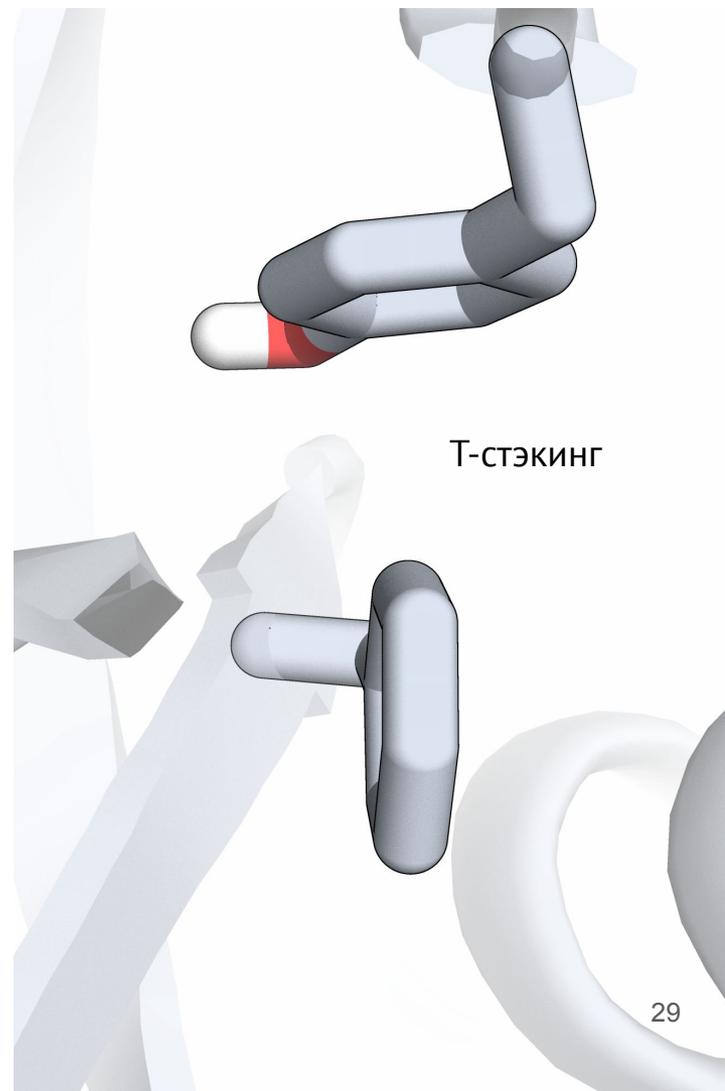
Аспарагиновая/глутаминовая кислота



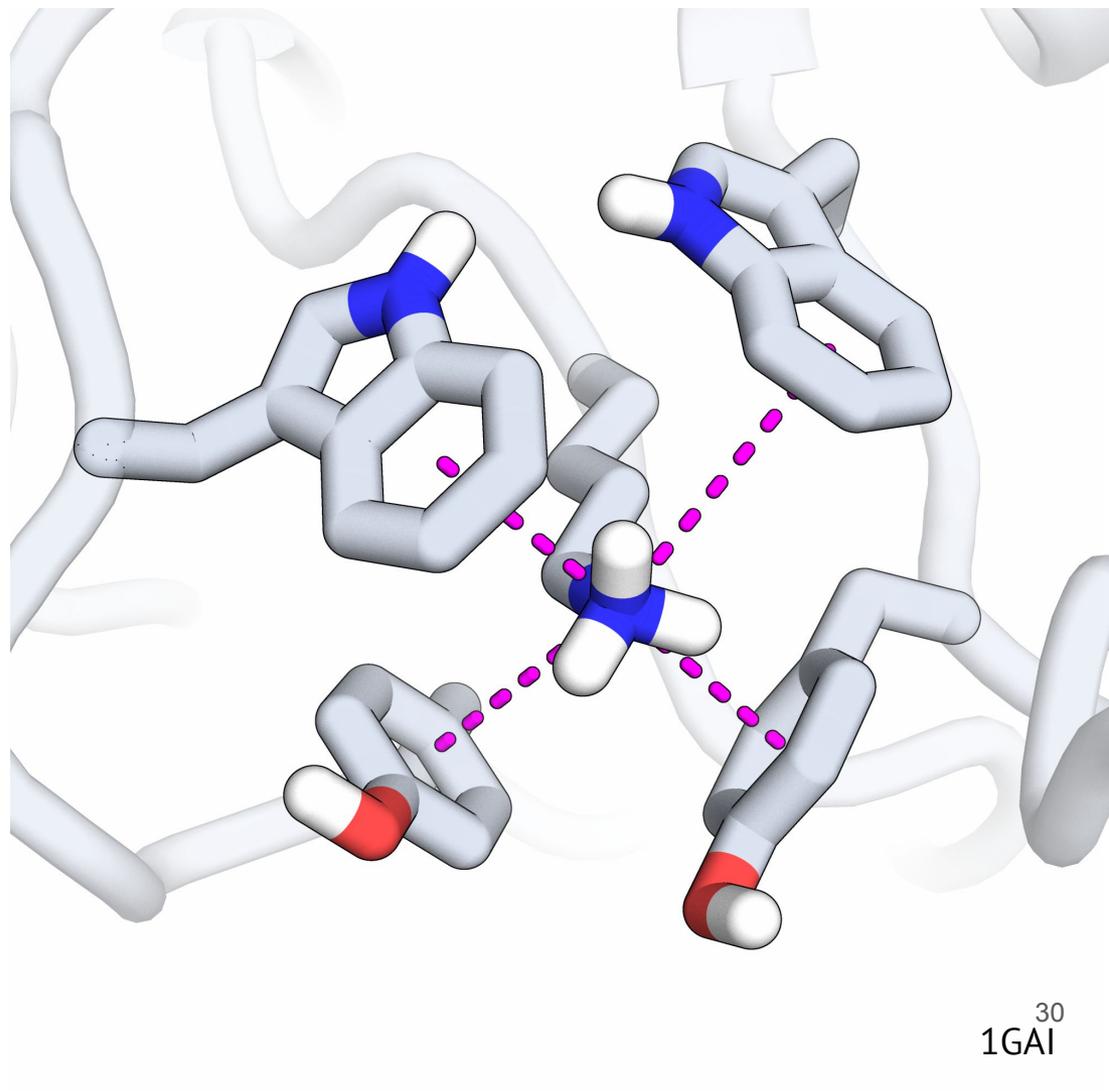
Тирозин – водород в плоскости



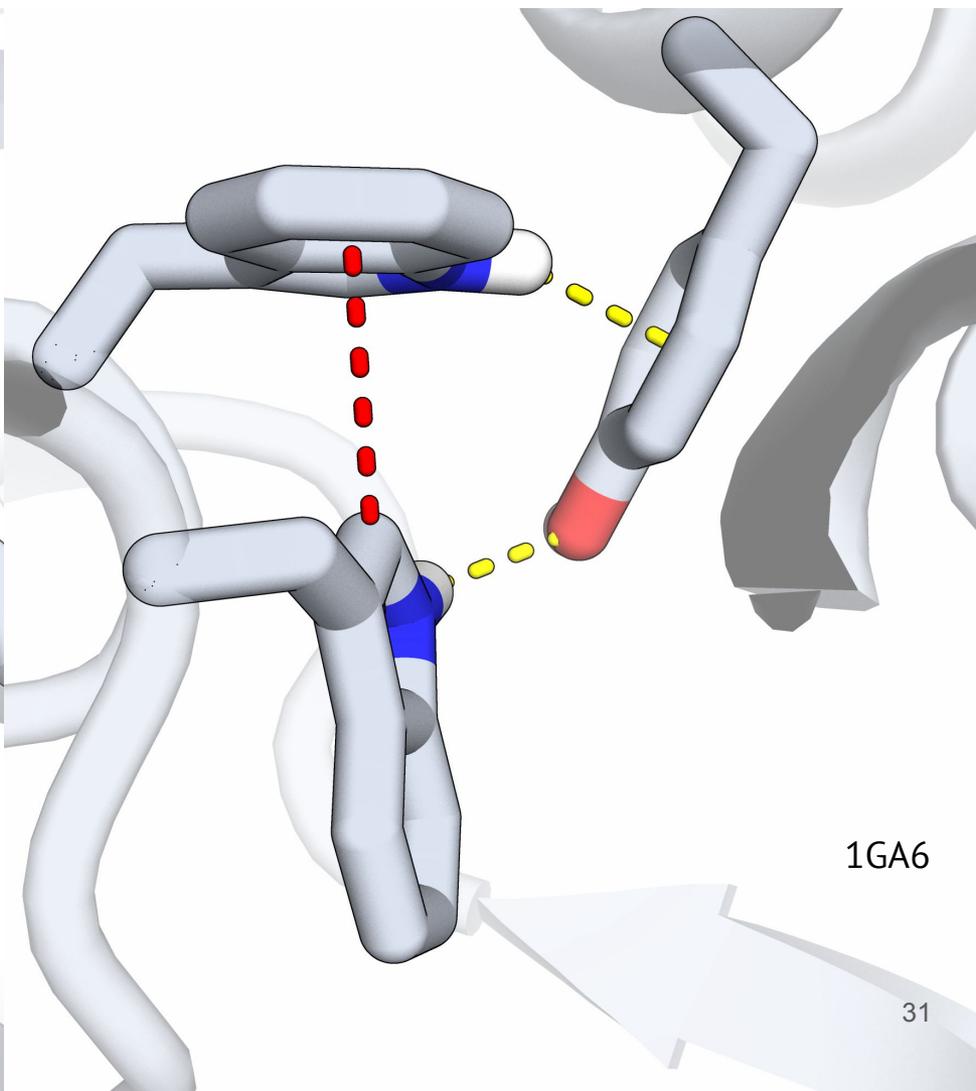
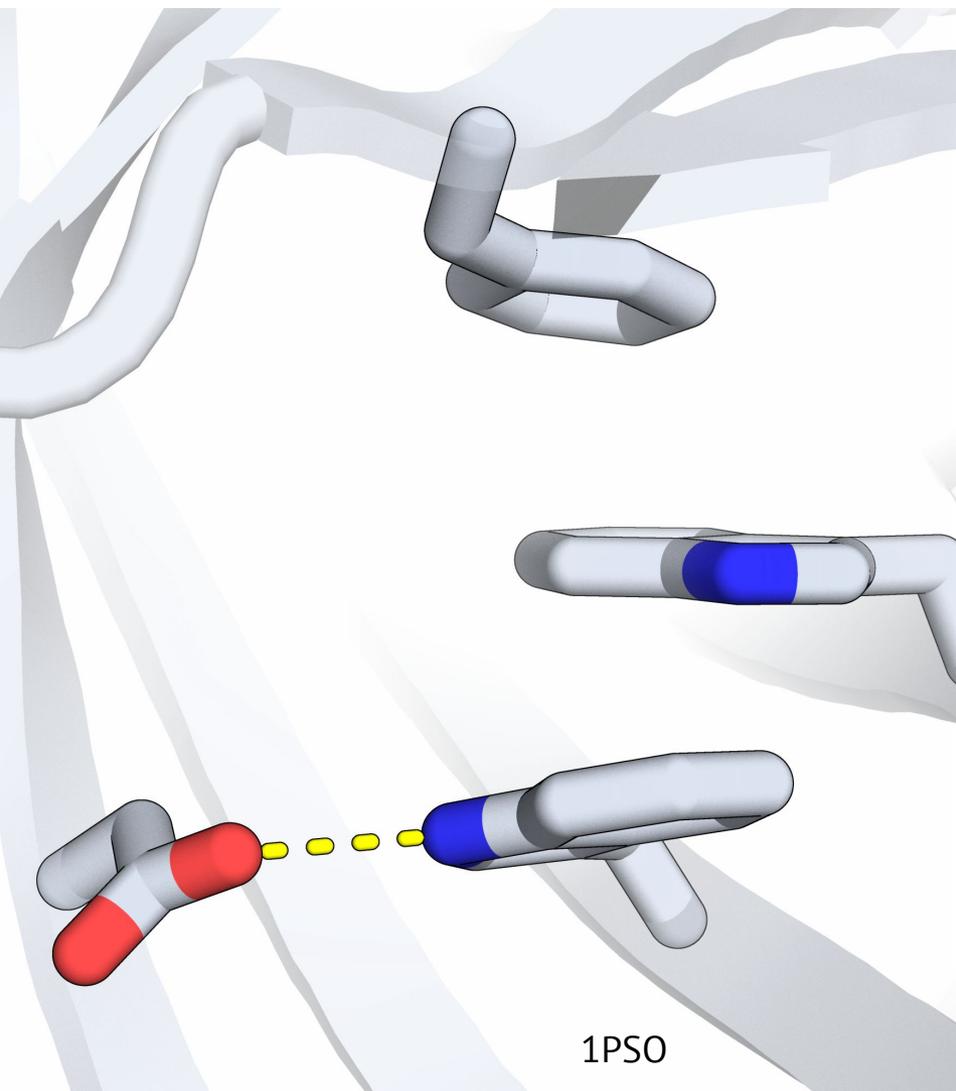
1GA6



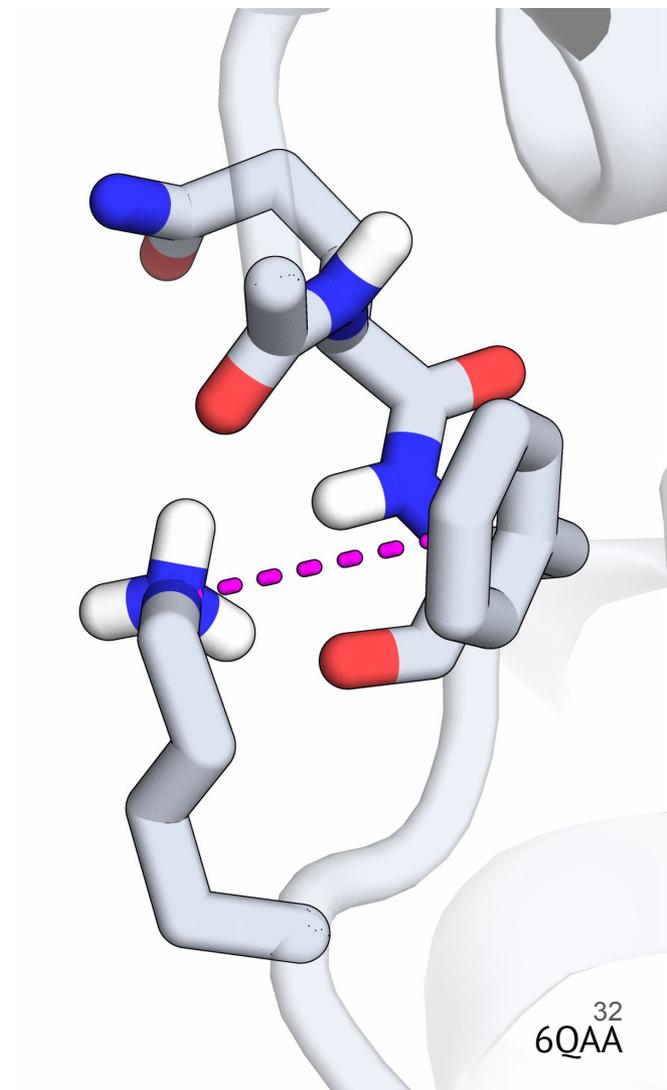
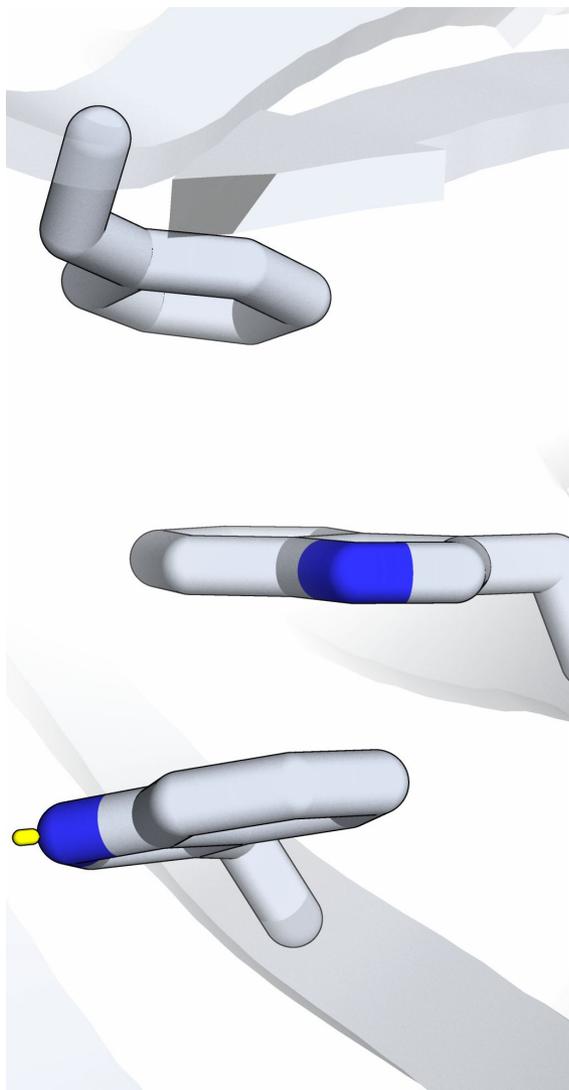
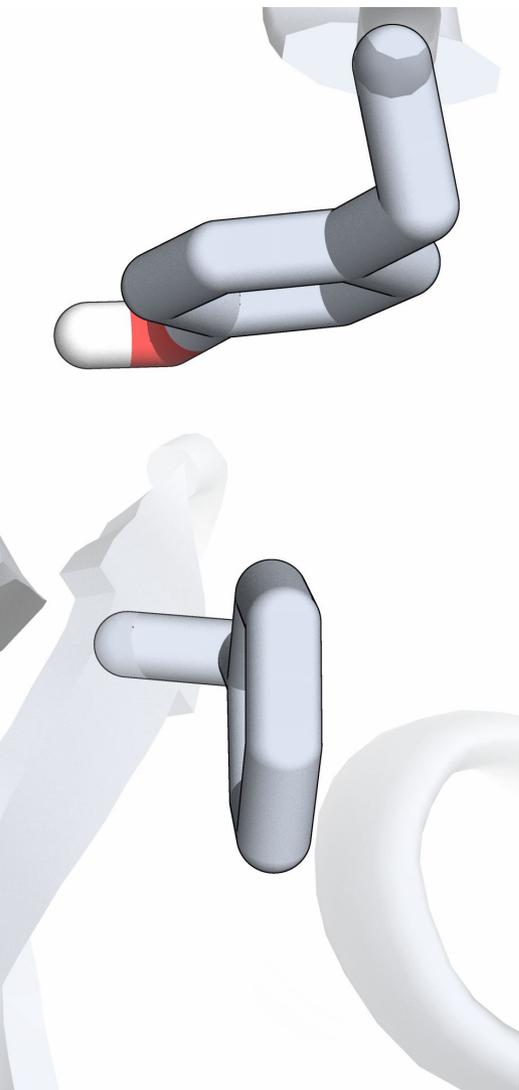
Еще стэкинги тирозина



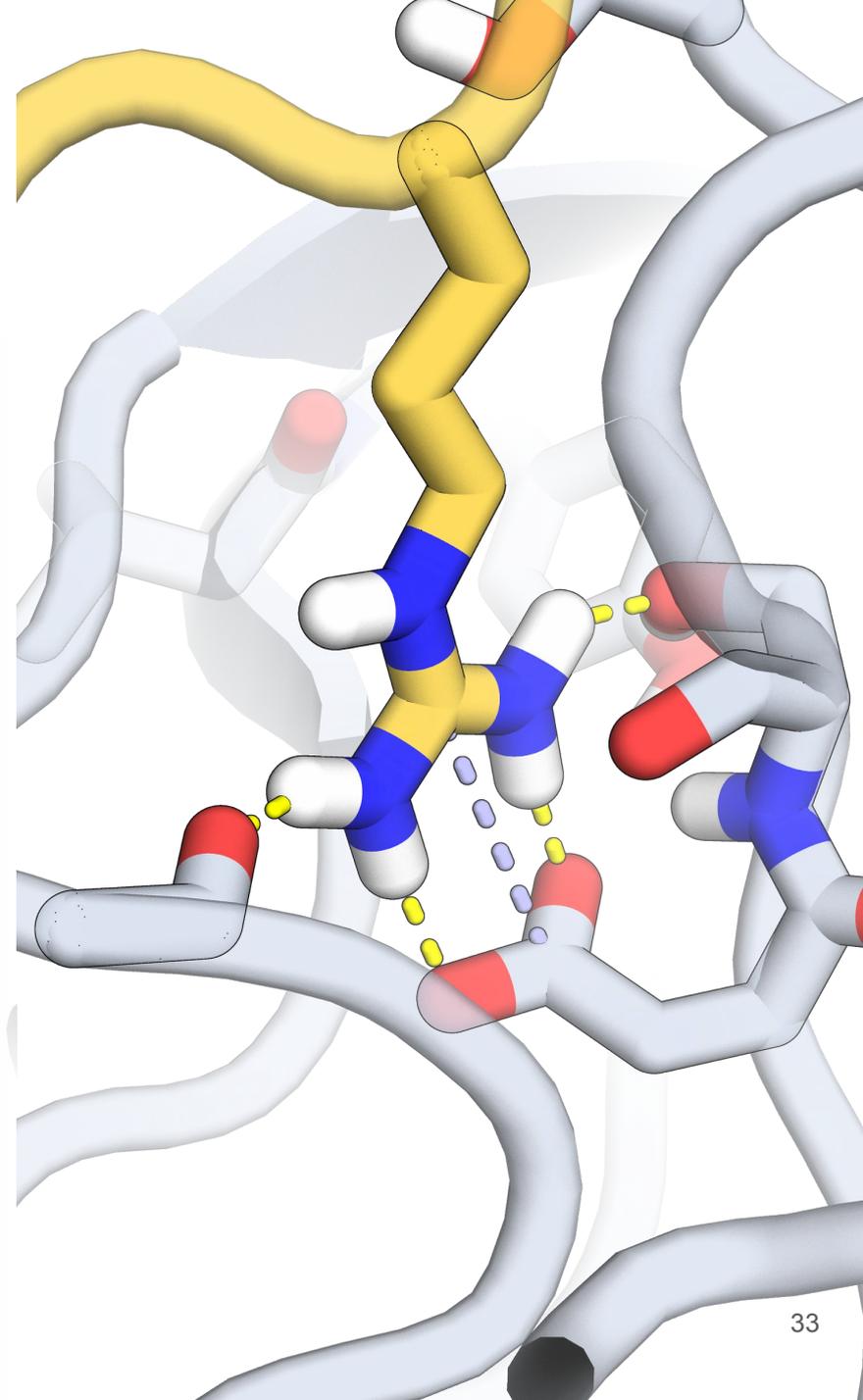
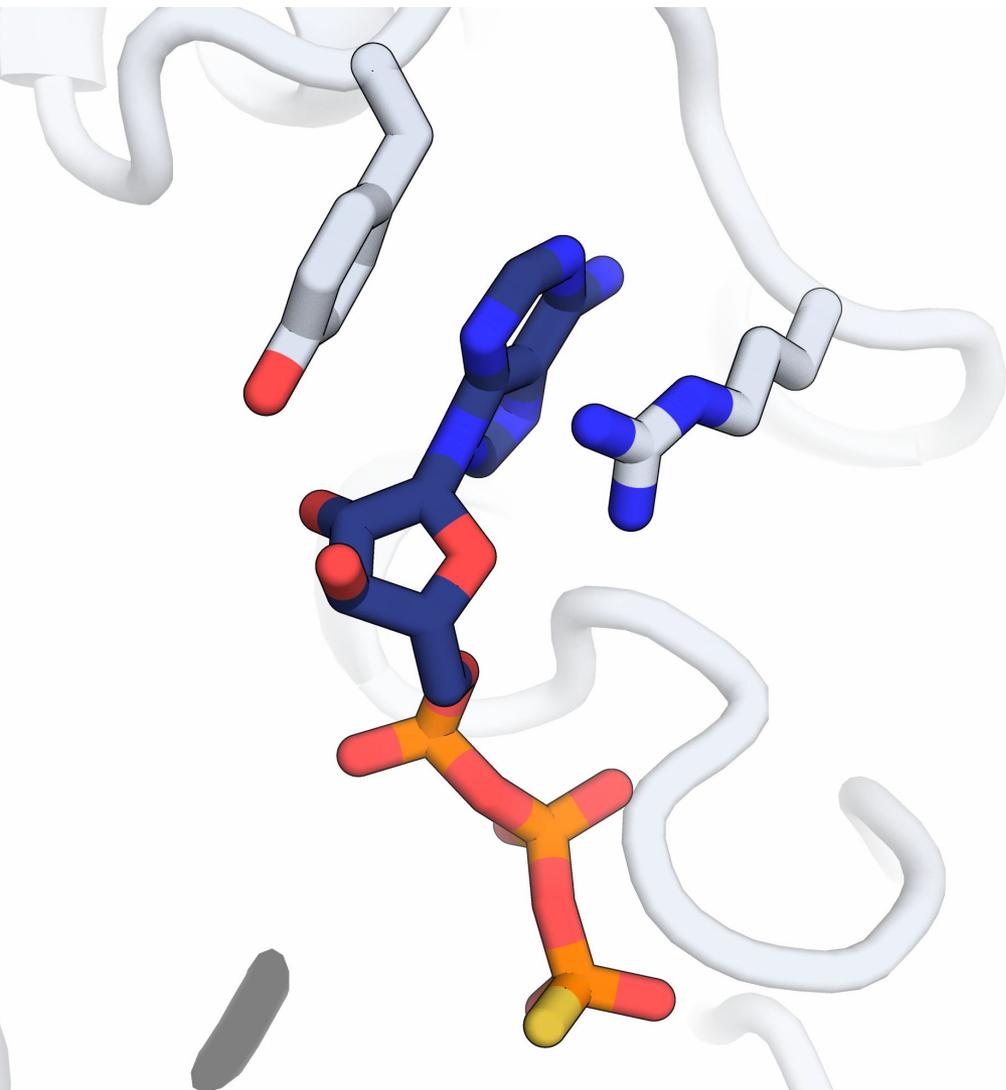
Триптофан



Фенилаланин



Аргинин



Аргинин

Article | [Open Access](#) | Published: 29 January 2020

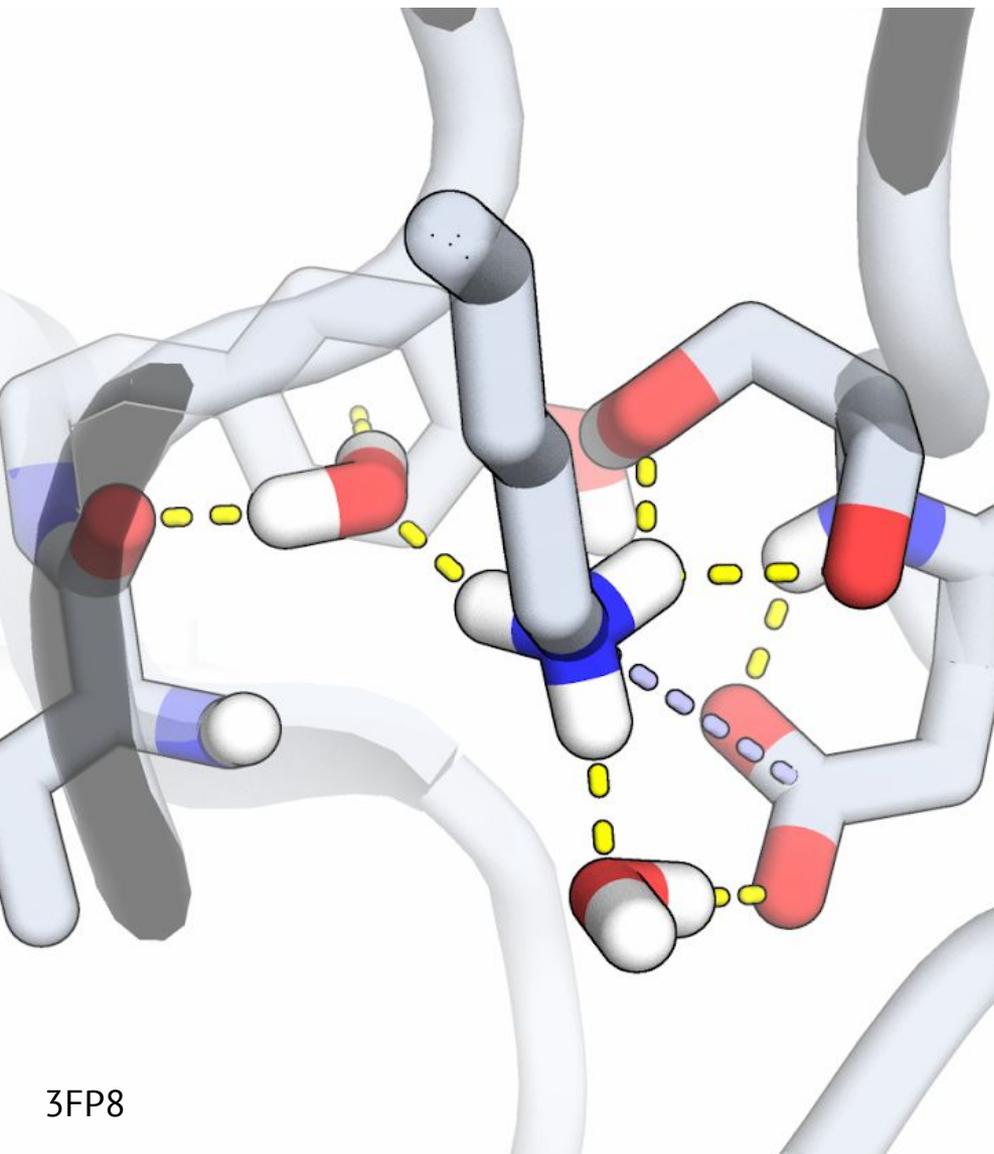
Arginine π -stacking drives binding to fibrils of the Alzheimer protein Tau

Luca Ferrari, Riccardo Stucchi, Katerina Konstantoulea, Gerarda van de Kamp, Renate Kos, Willie J. C. Geerts, Laura S. van Bezouwen, Friedrich G. Förster, Maarten Altelaar, Casper C. Hoogenraad & Stefan G. D. Rüdiger 

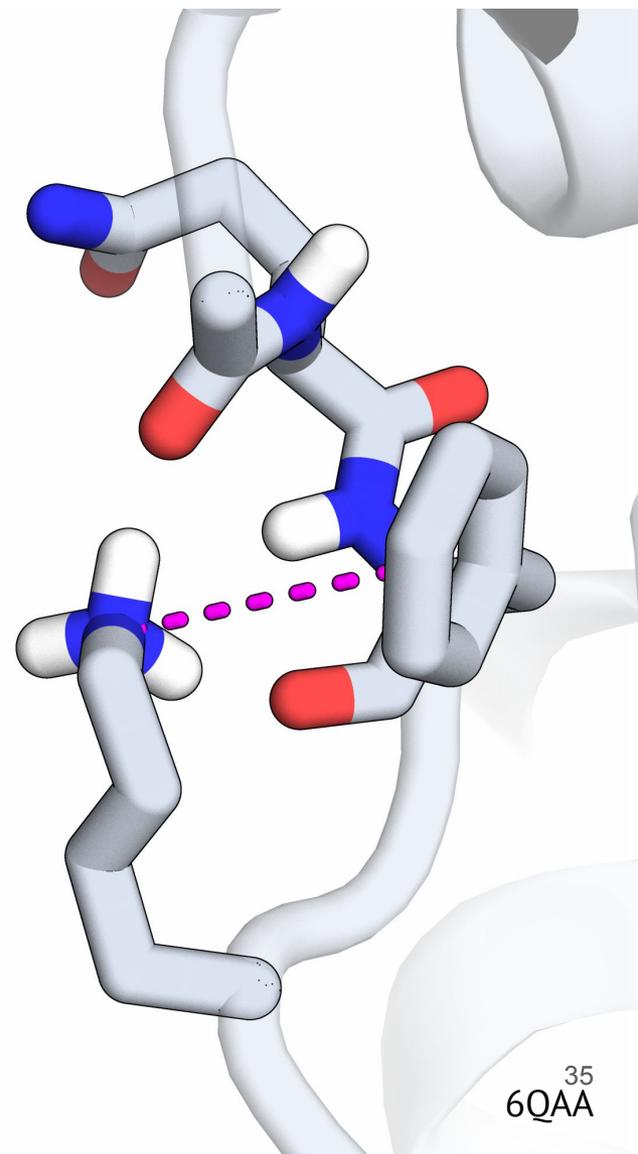
Nature Communications **11**, Article number: 571 (2020) | [Cite this article](#)

Here we show that π -stacking by Arginine side-chains drives protein binding to Tau fibrils. ... Crucial for scavenging is the guanidinium group of its side chain, not its charge, indicating a key role of π -stacking chemistry for driving aberrant fibril interactions.

Лизин

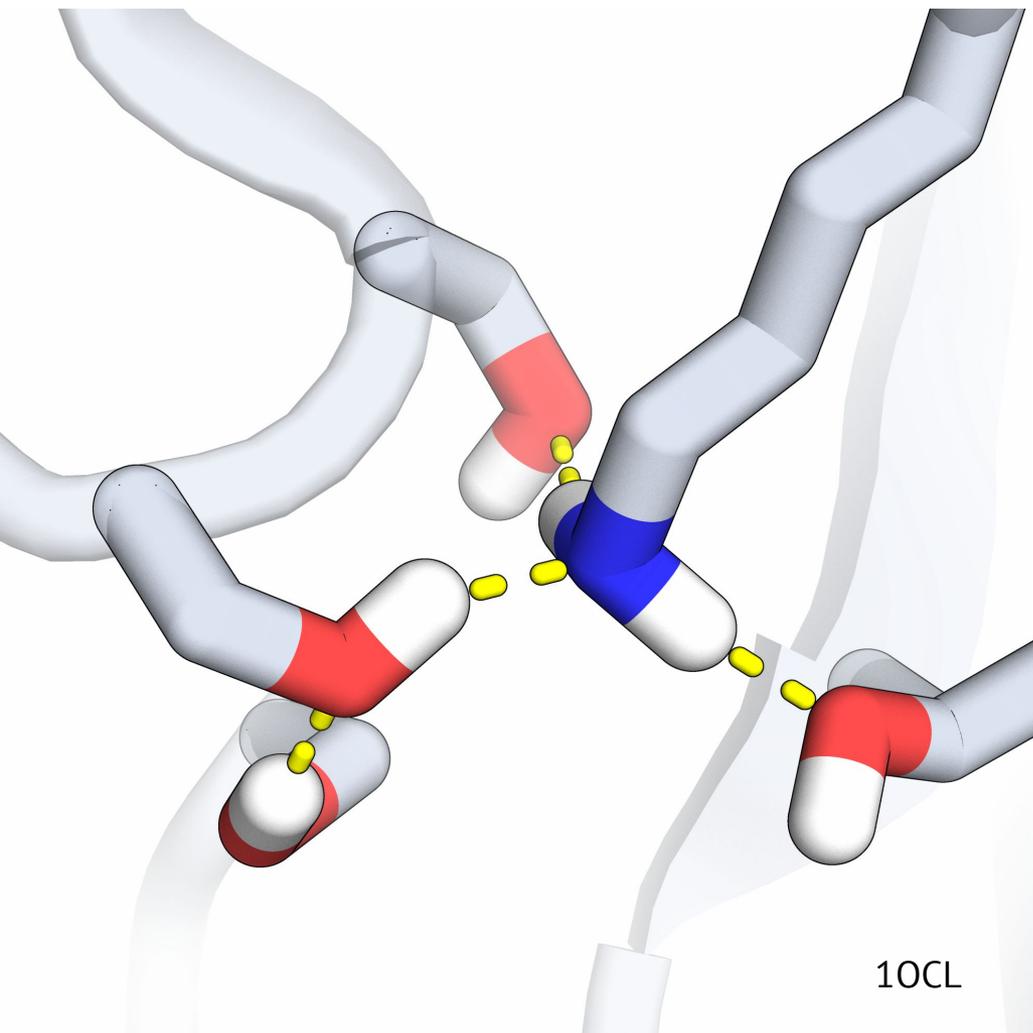


3FP8



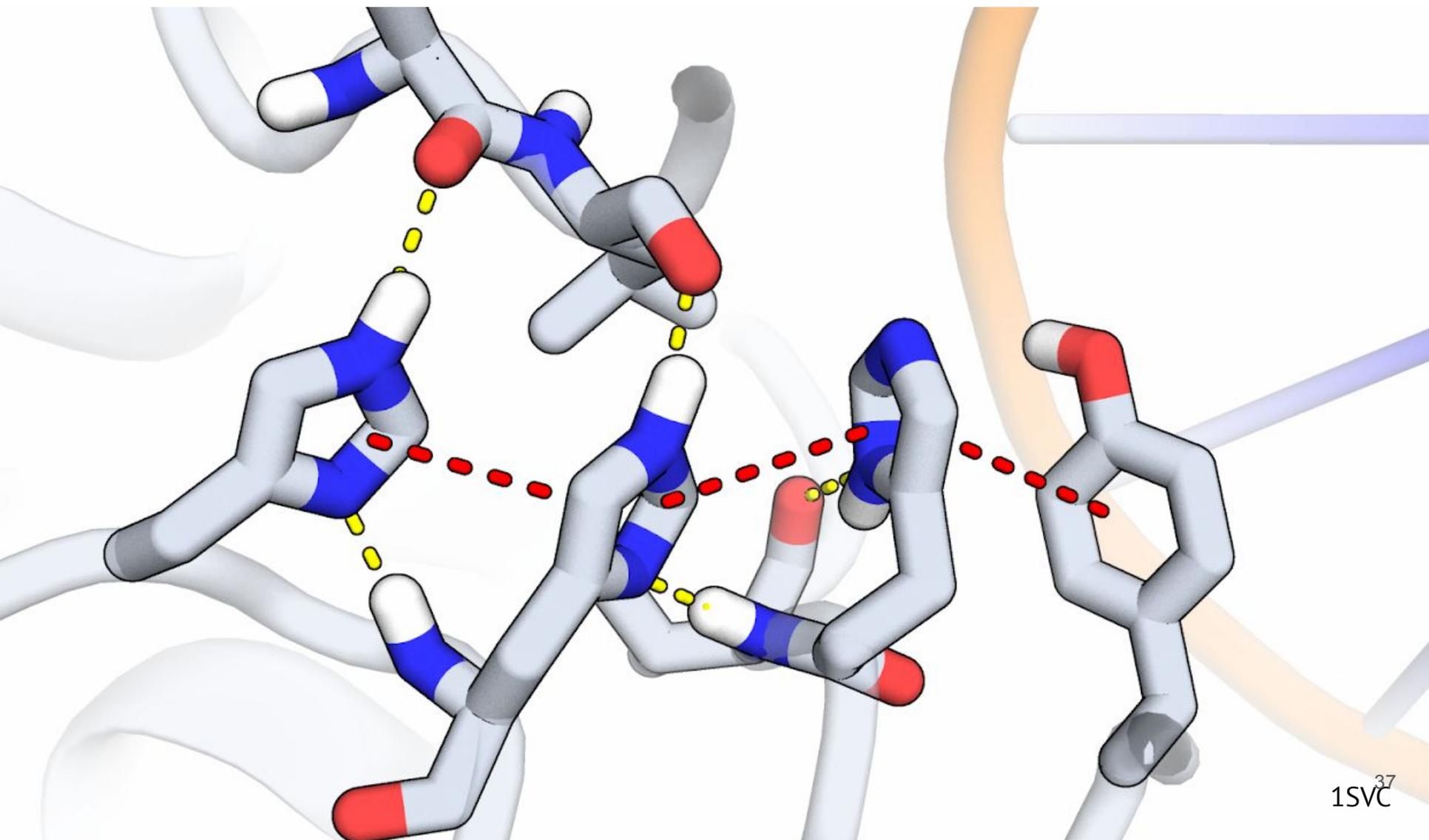
35
6QAA

Лизин

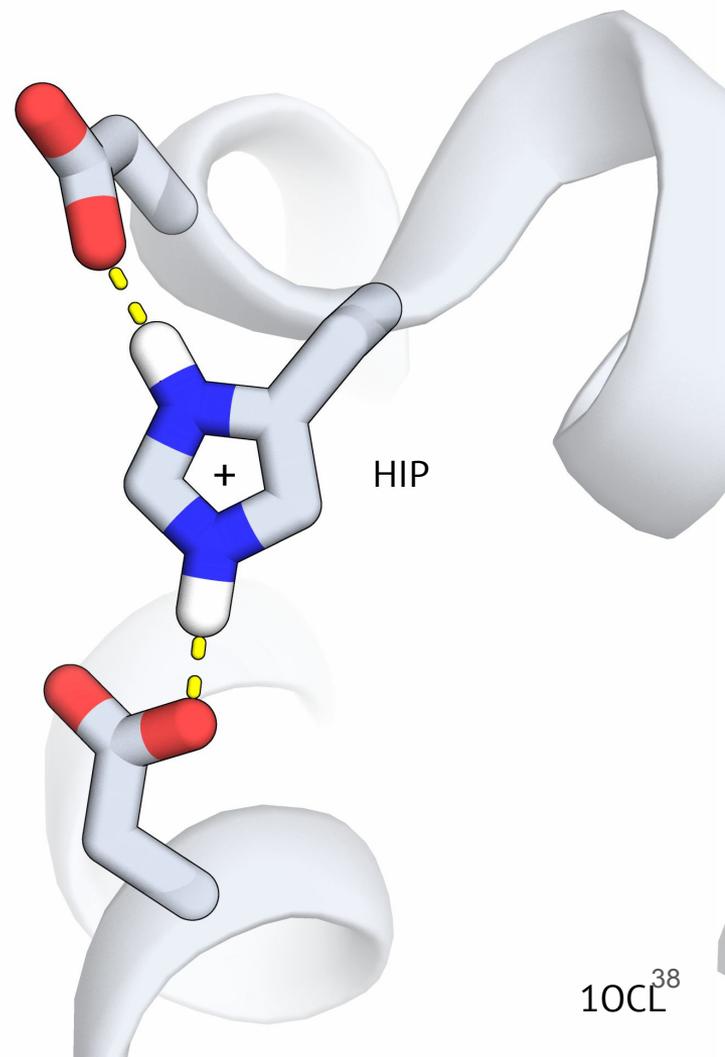
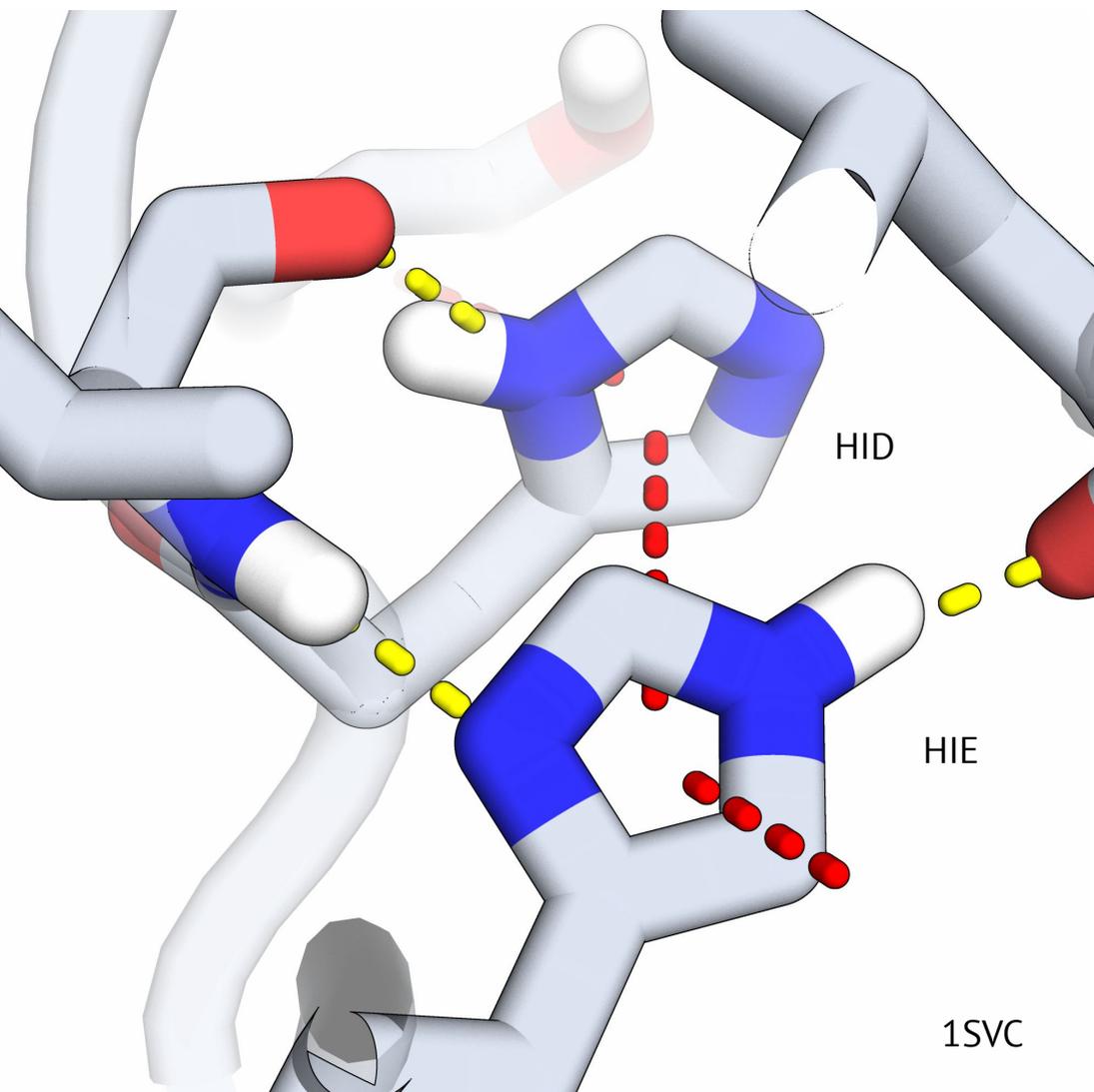


1OCL

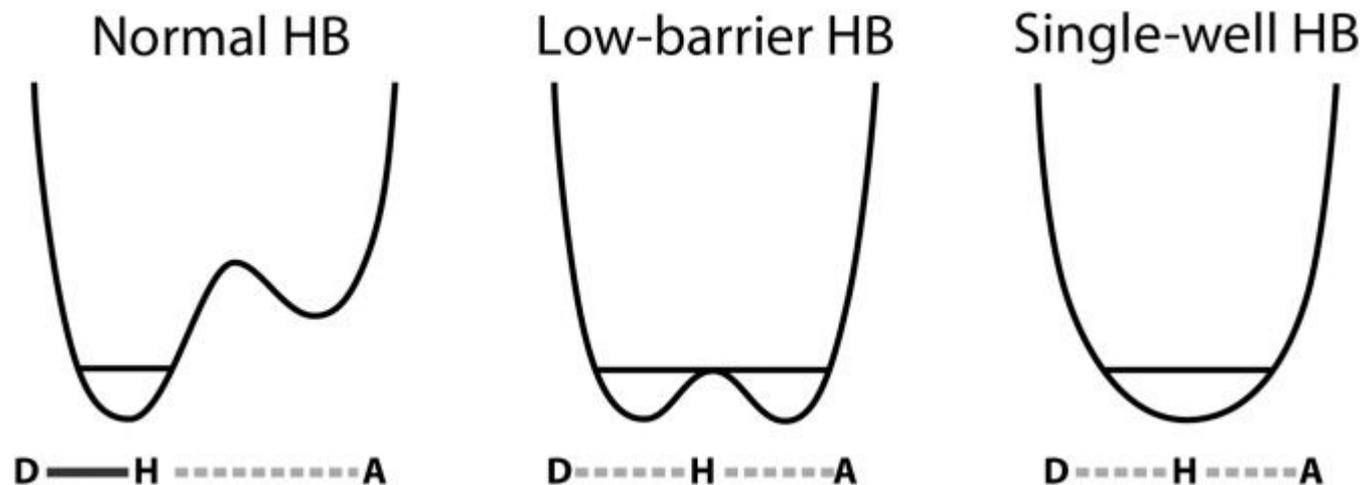
Гистидин



Гистидин



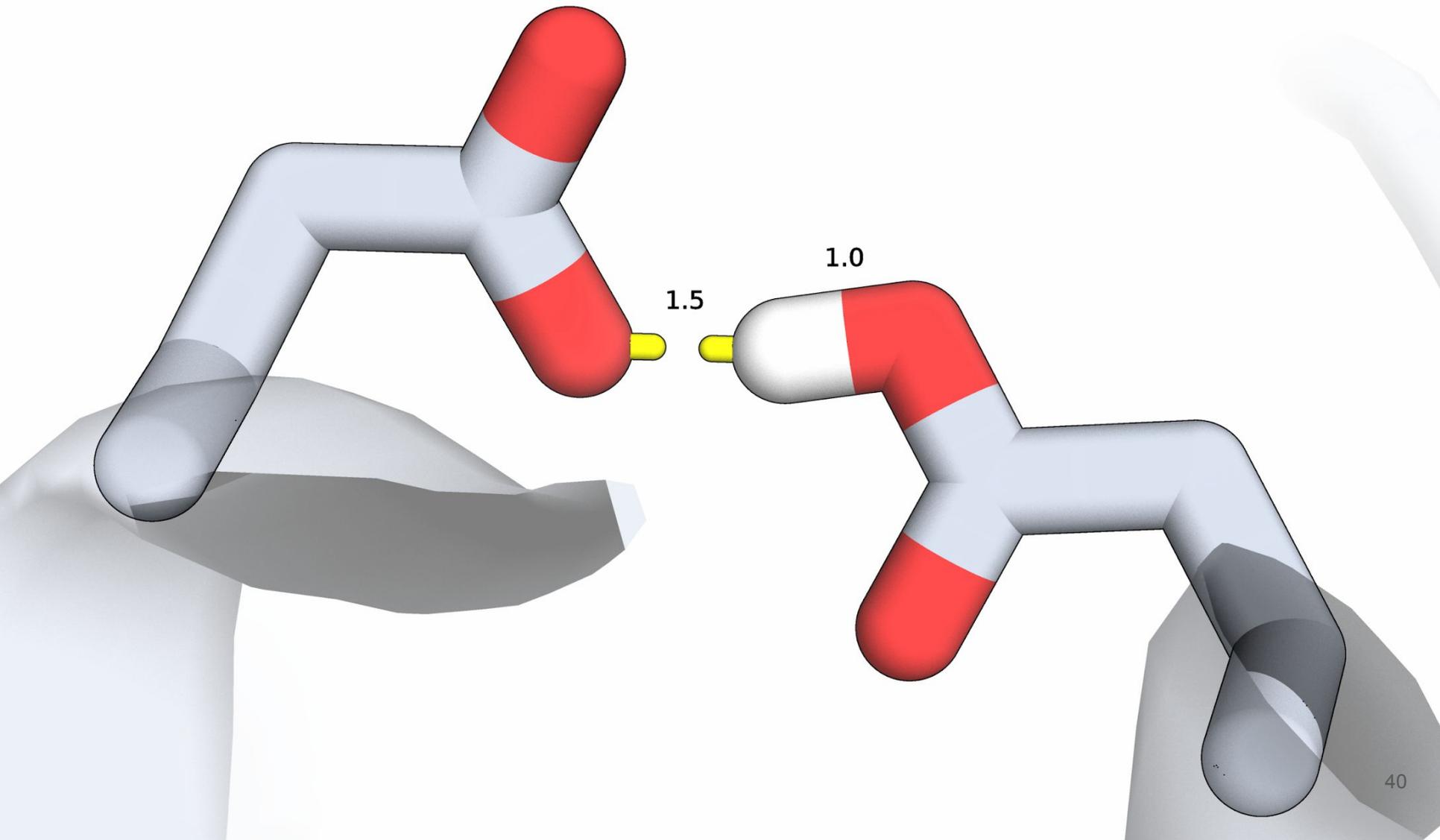
Водородные связи тоже могут быть разными



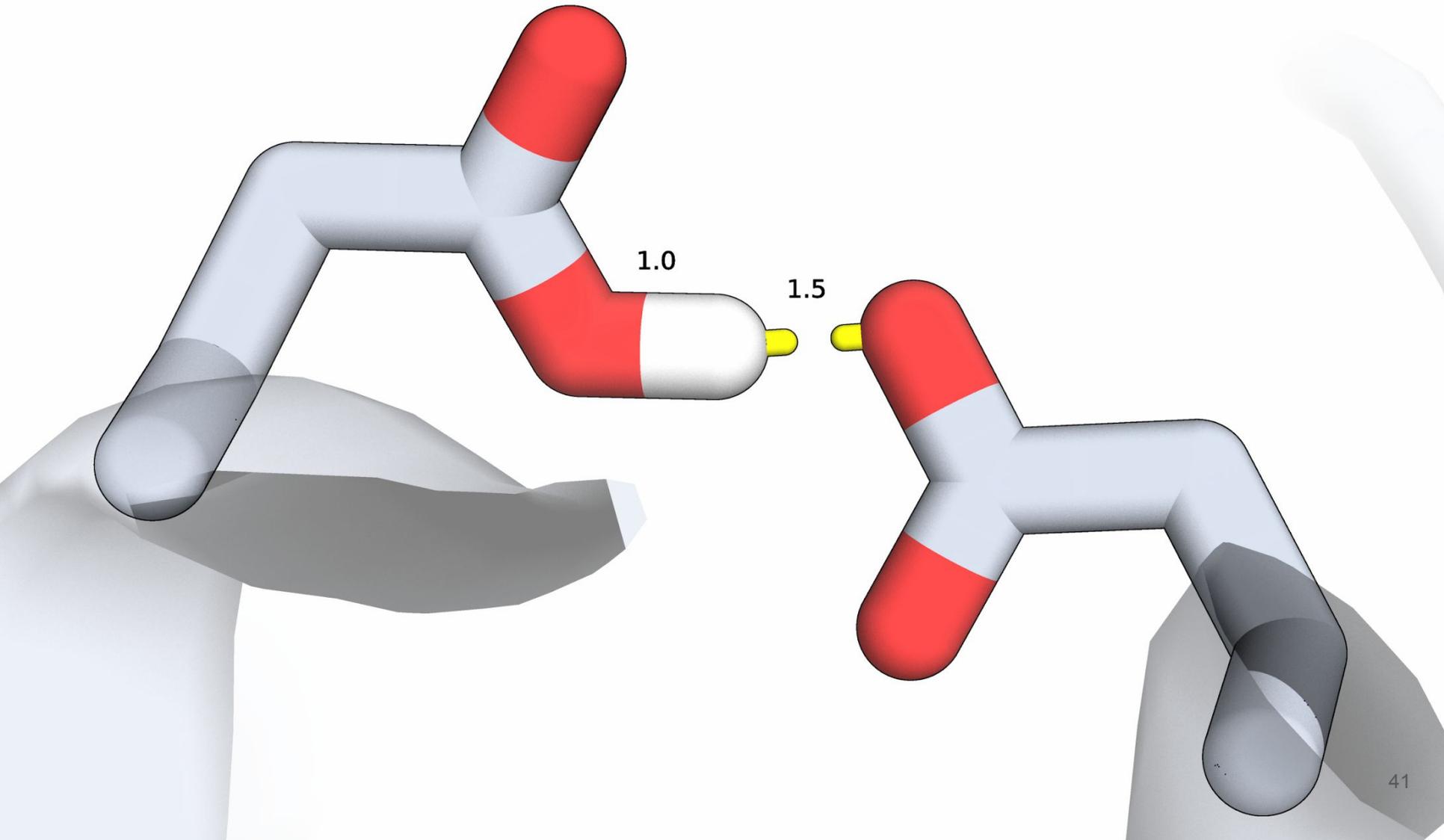
LBHB имеют меньшую длину и большую силу. SWHB пока что не были обнаружены в биологических объектах.

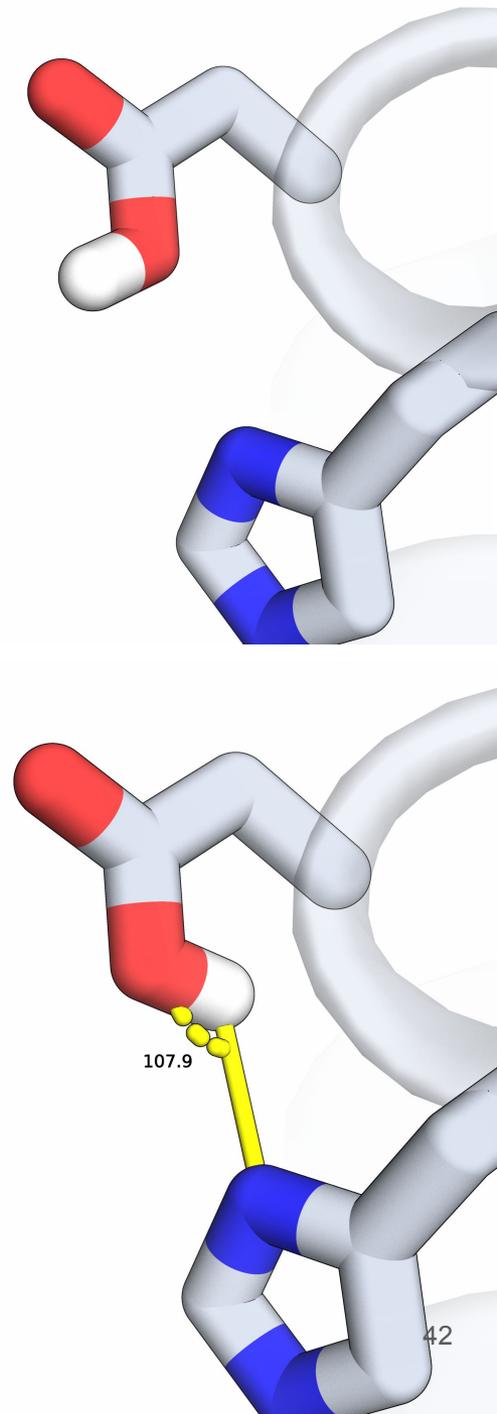
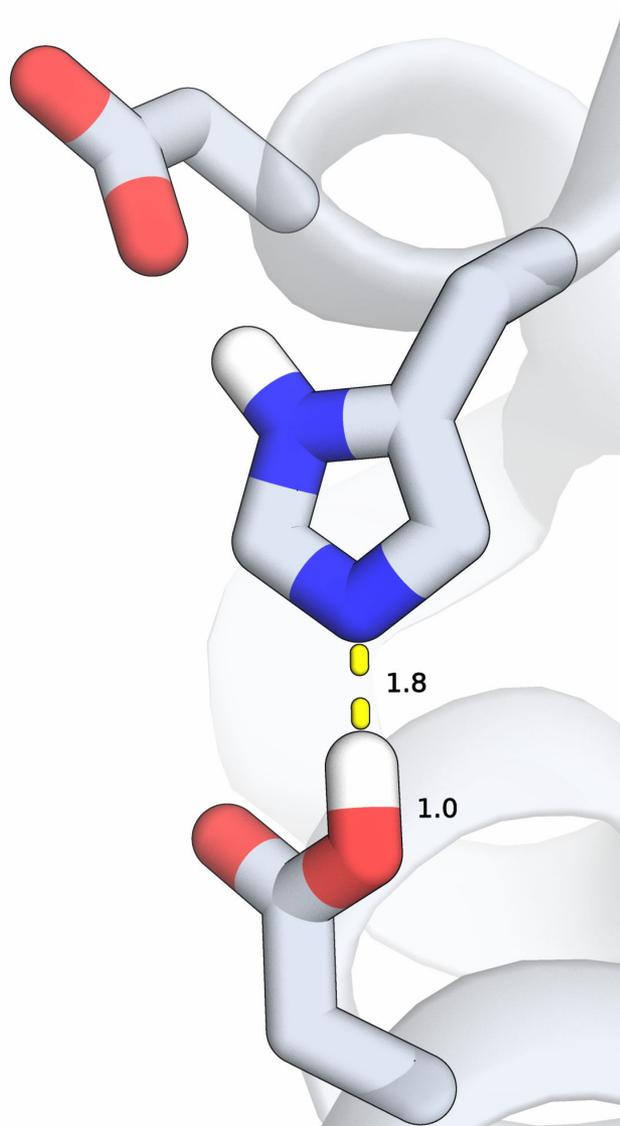
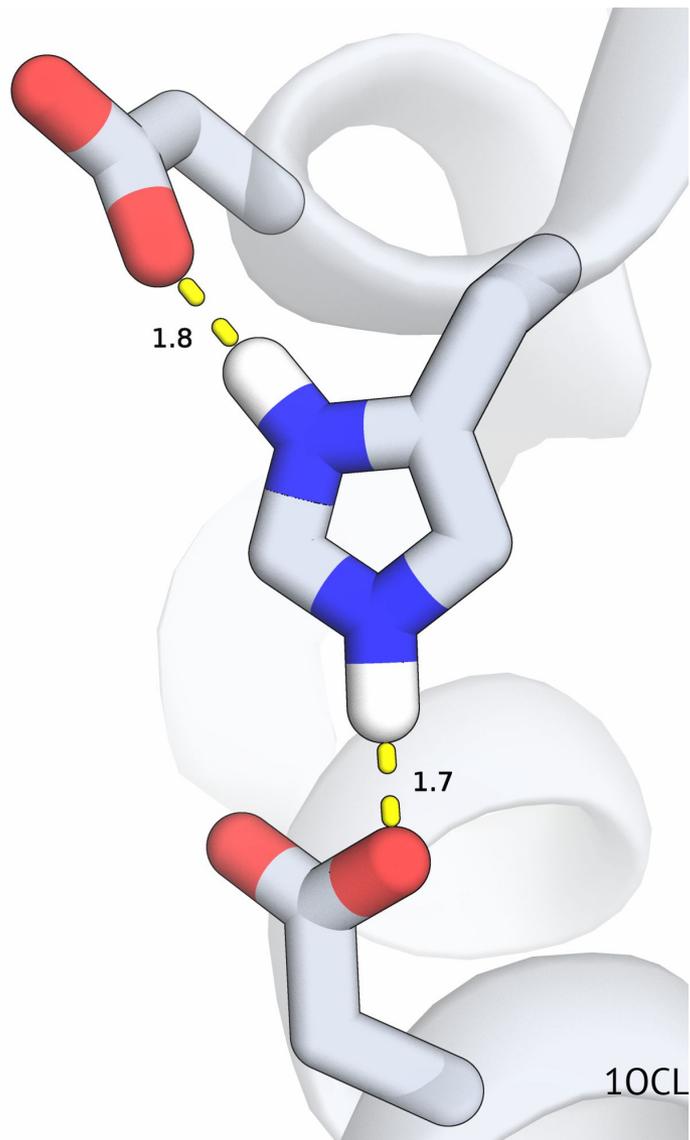
M. Trent Kemp, Eric M. Lewandowski, Yu Chen,
Low barrier hydrogen bonds in protein structure and function,
Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics,
Volume 1869, Issue 1, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140557>.

LBHB



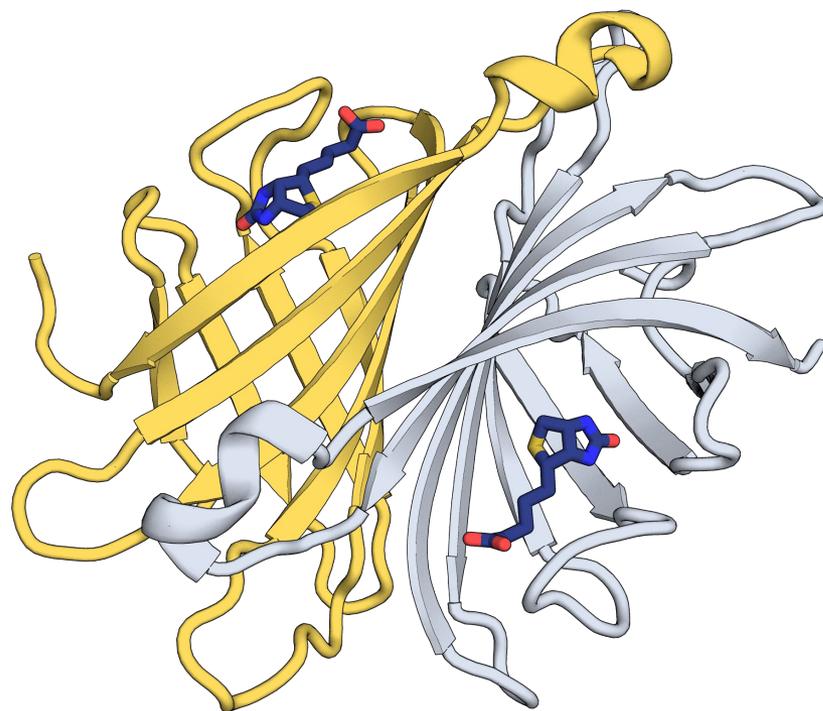
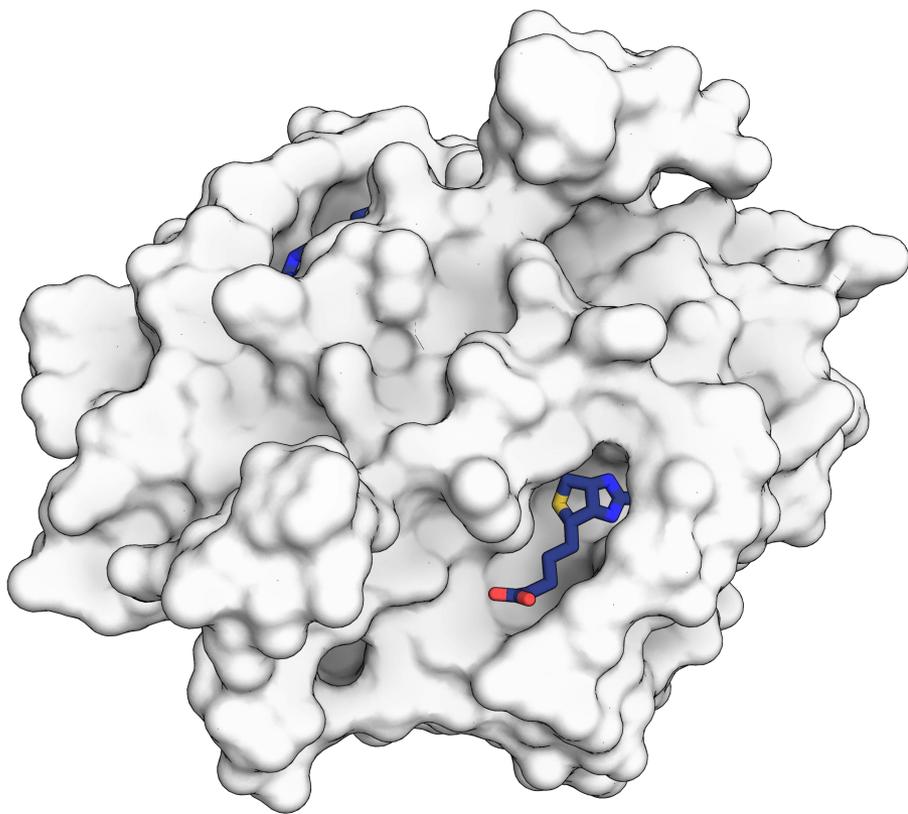
LBHB



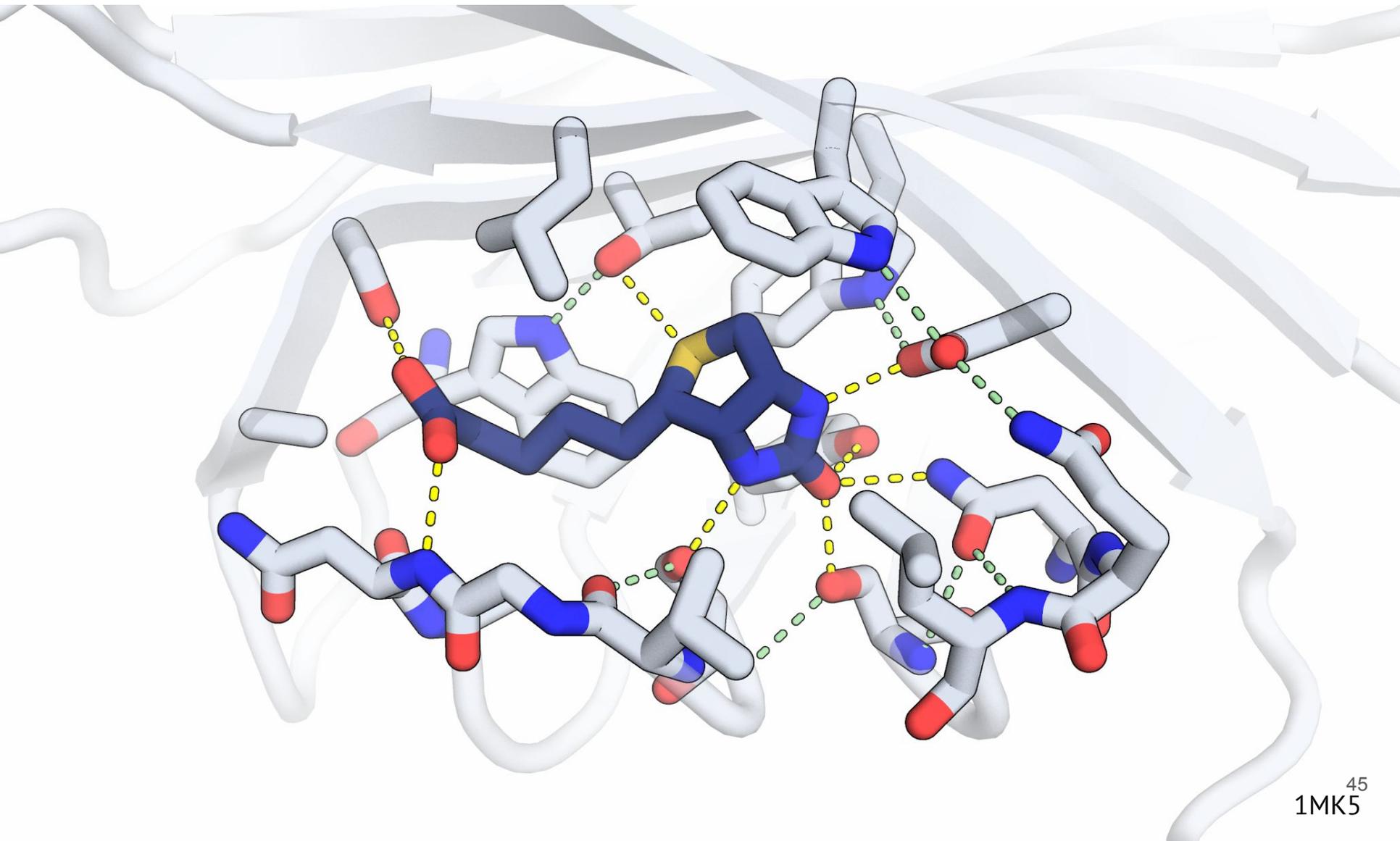


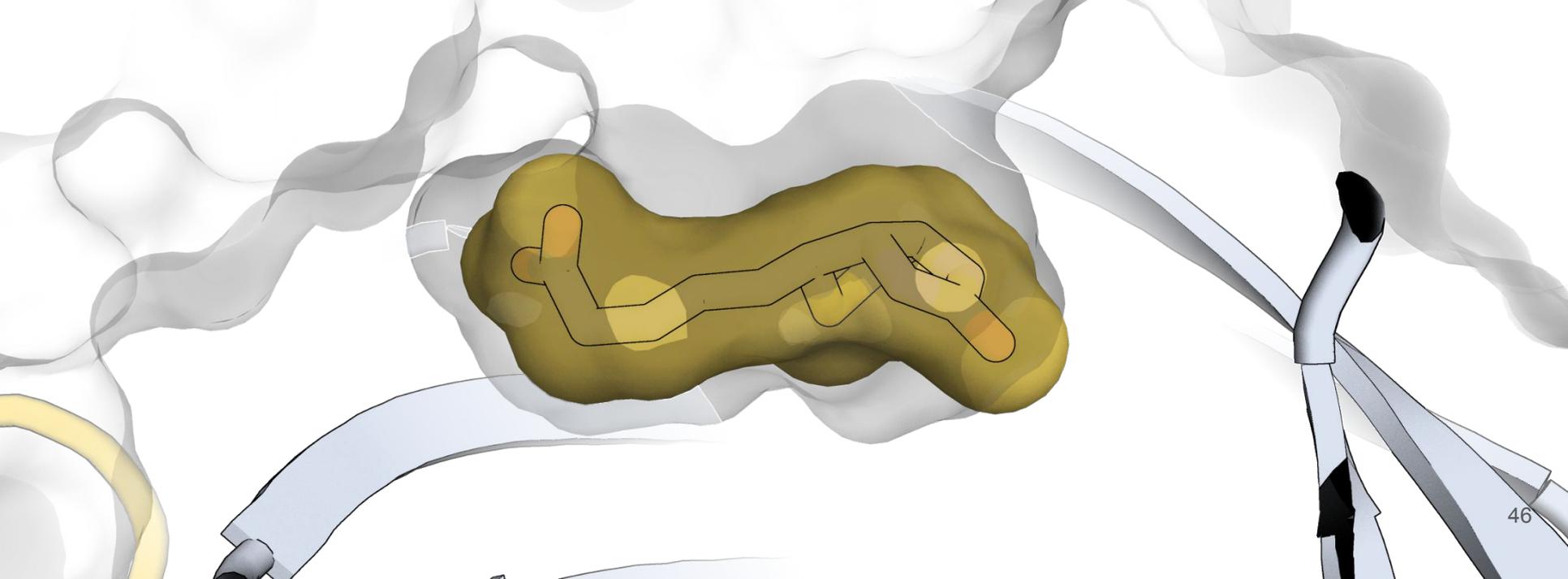
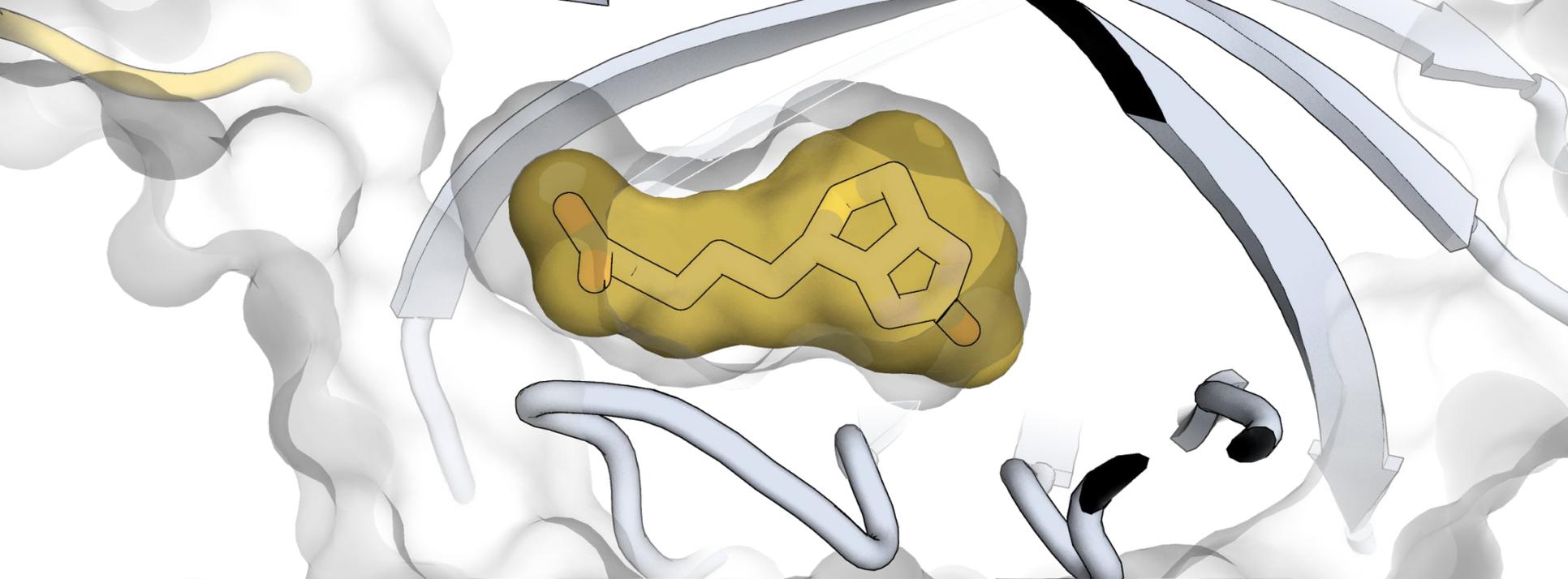
Примеры комплексов

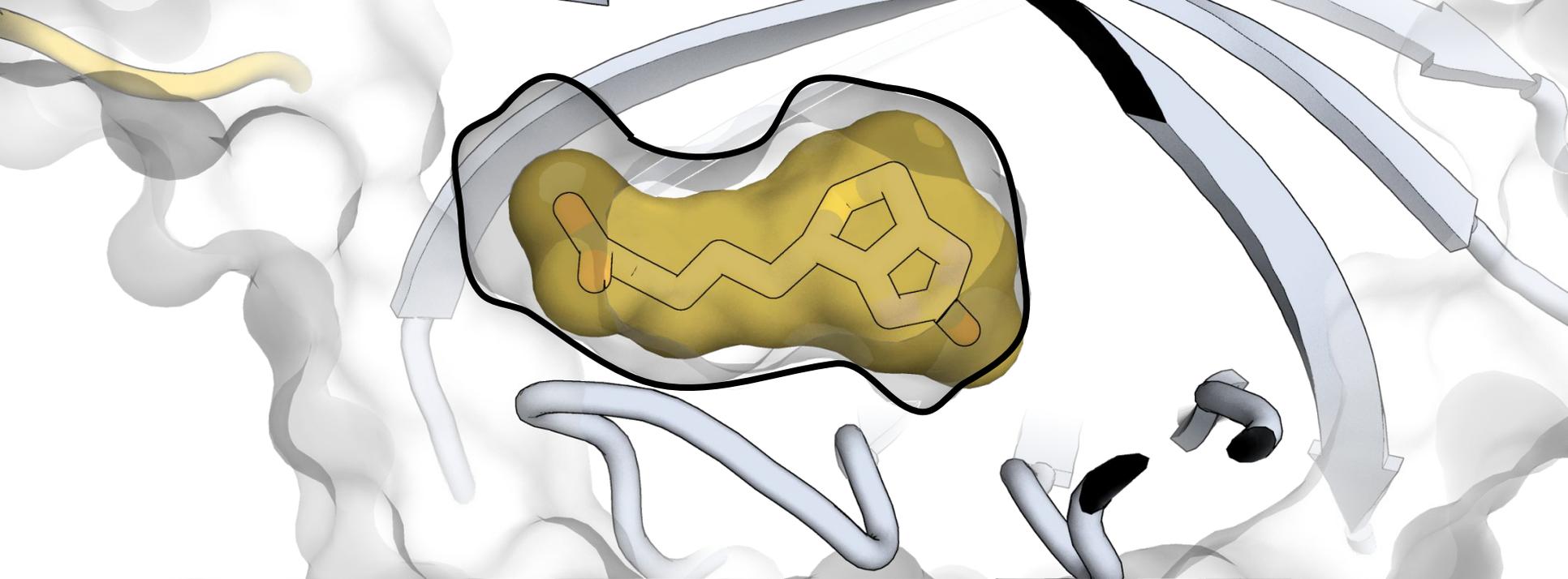
Биотин-стрептавидин

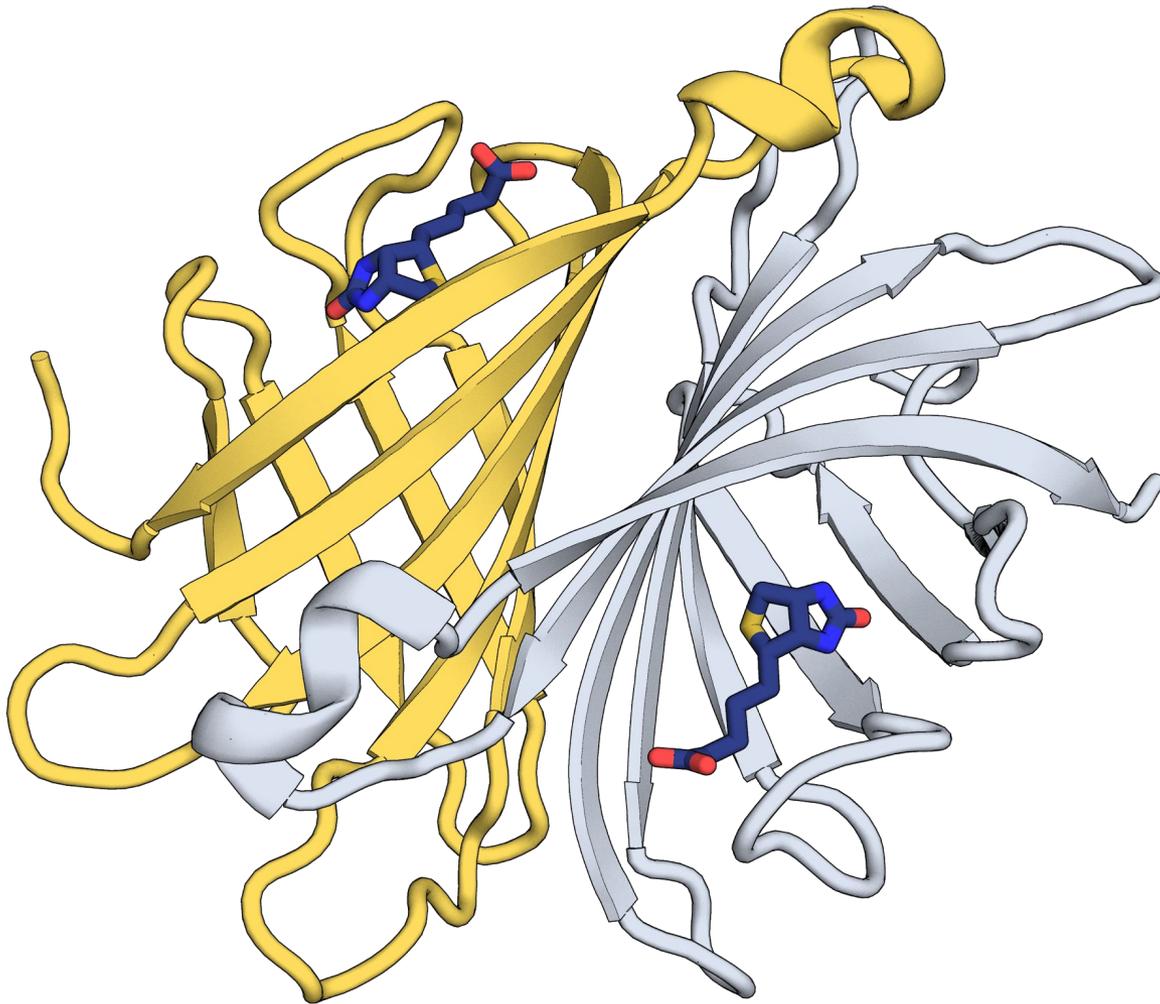


Биотин-стрептавидин









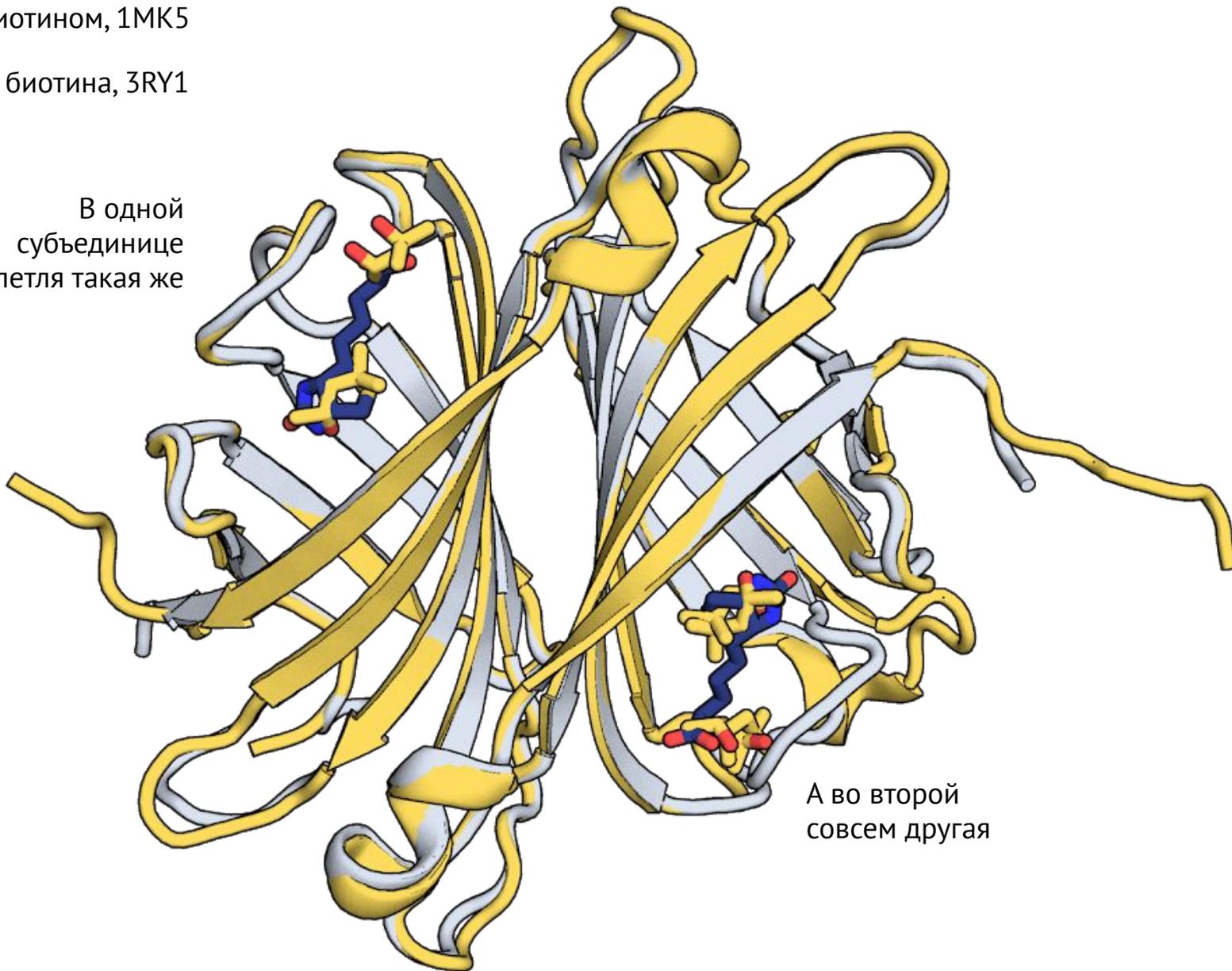
Остается ли сайт связывания таким же в отсутствие лиганда?

Остается ли конформация лиганда такой же в отсутствие кармана связывания?

С биотином, 1MK5

Без биотина, 3RY1

В одной
субъединице
петля такая же



Ходовые концепции

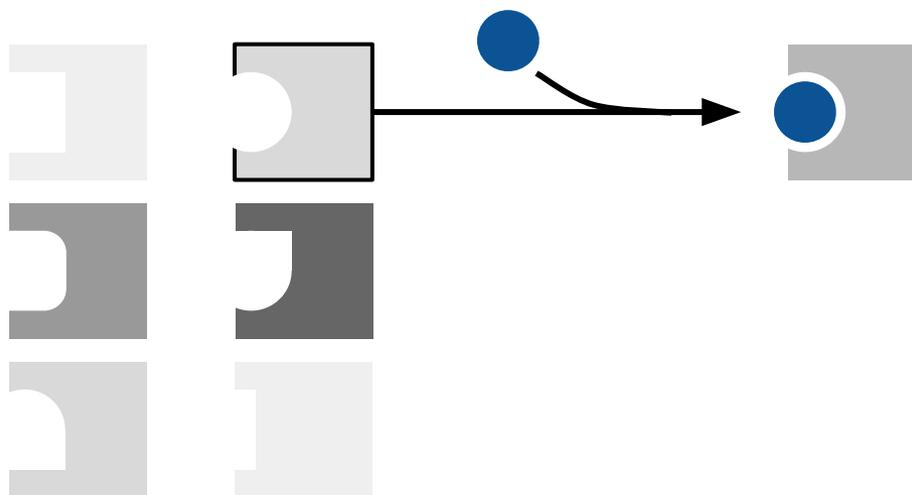
Ключ-замок



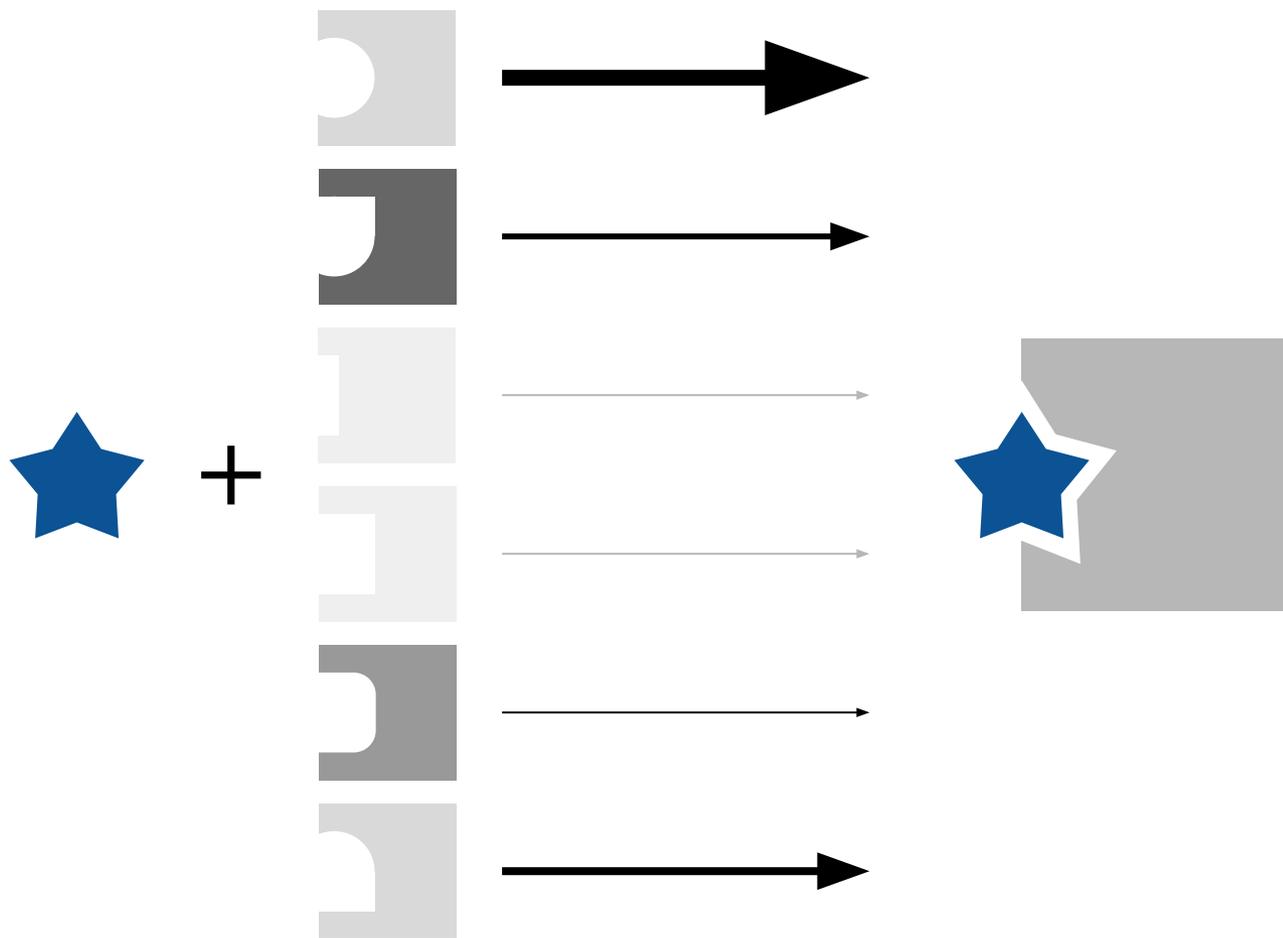
Induced Fit



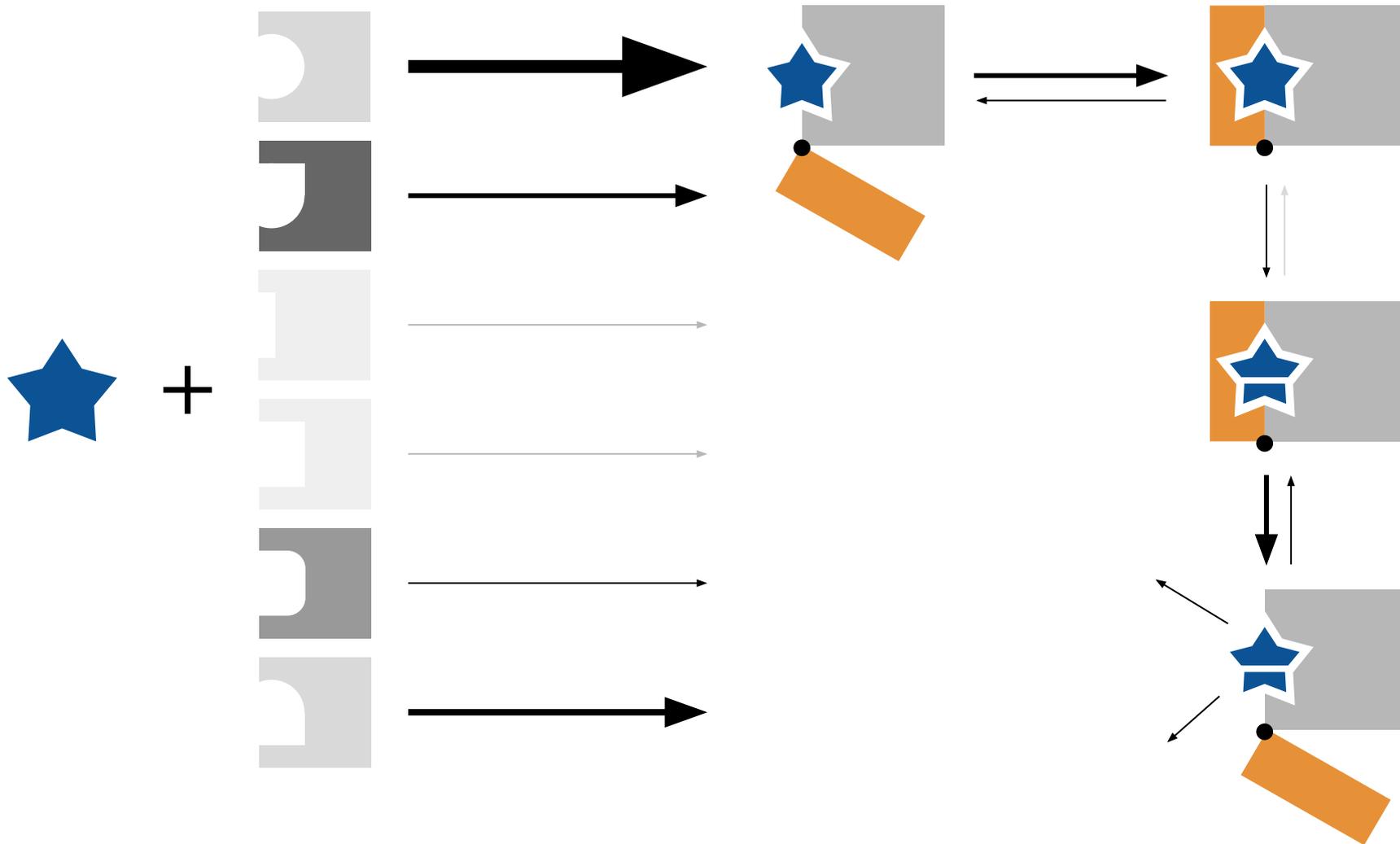
Conformational selection



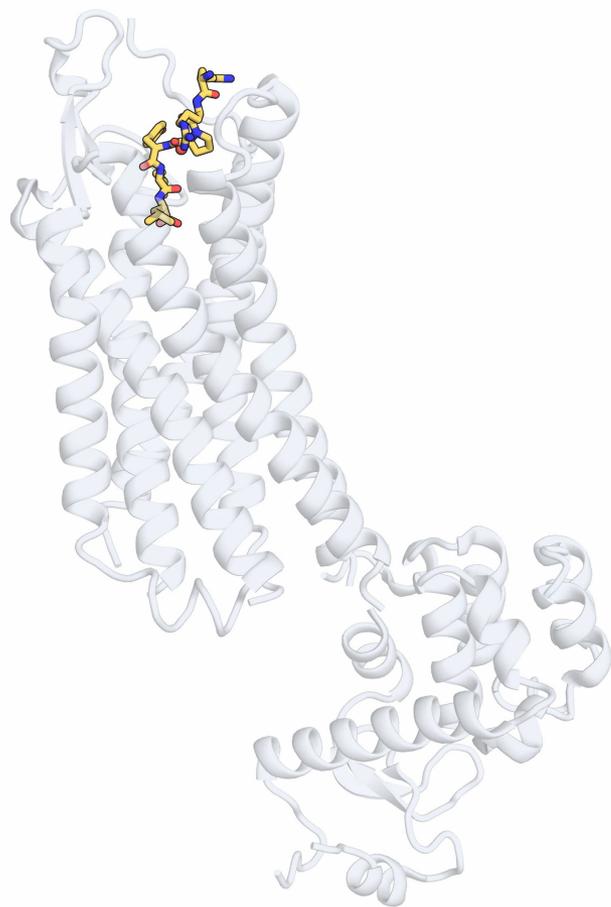
Реальность (?)



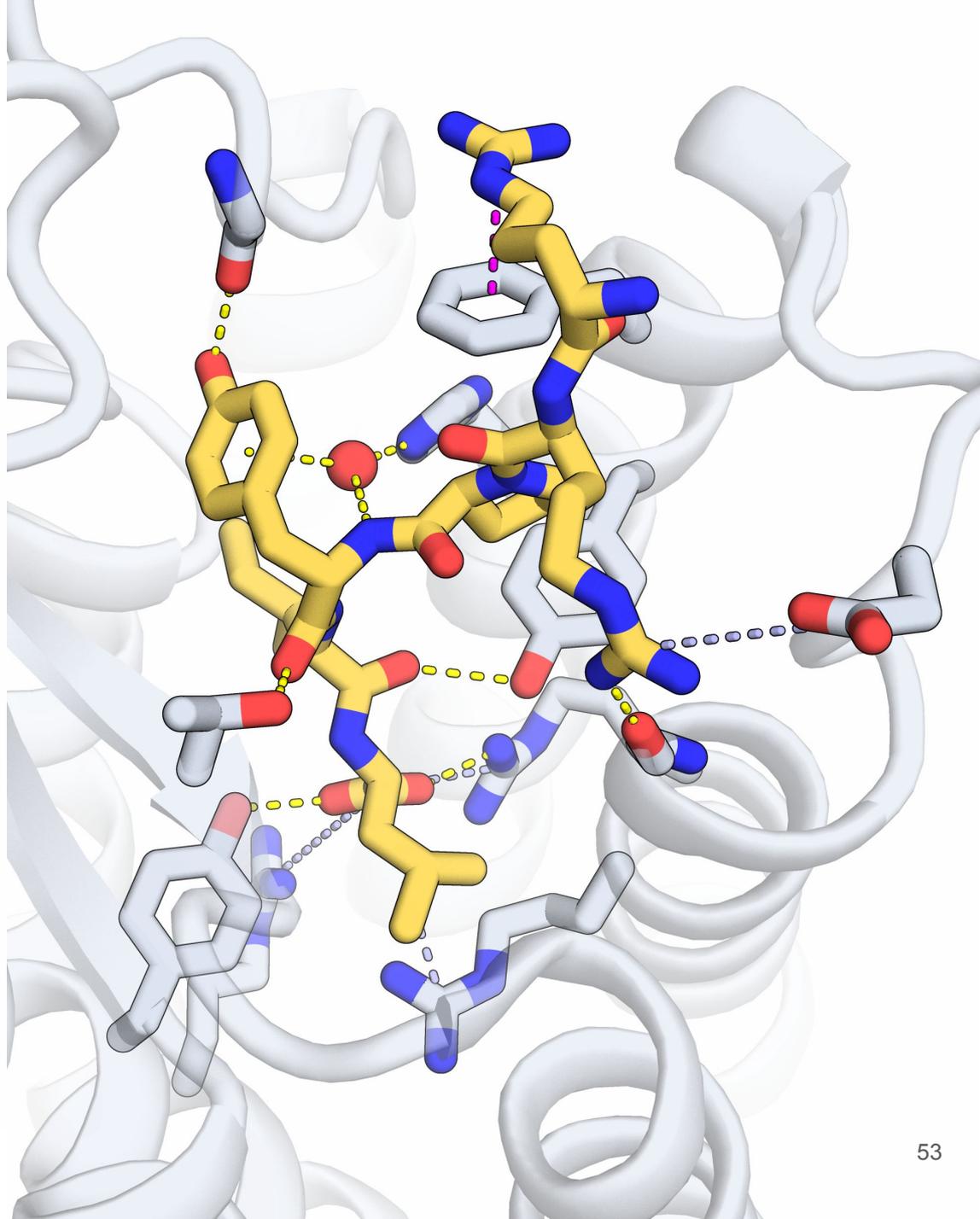
Реальность (?)

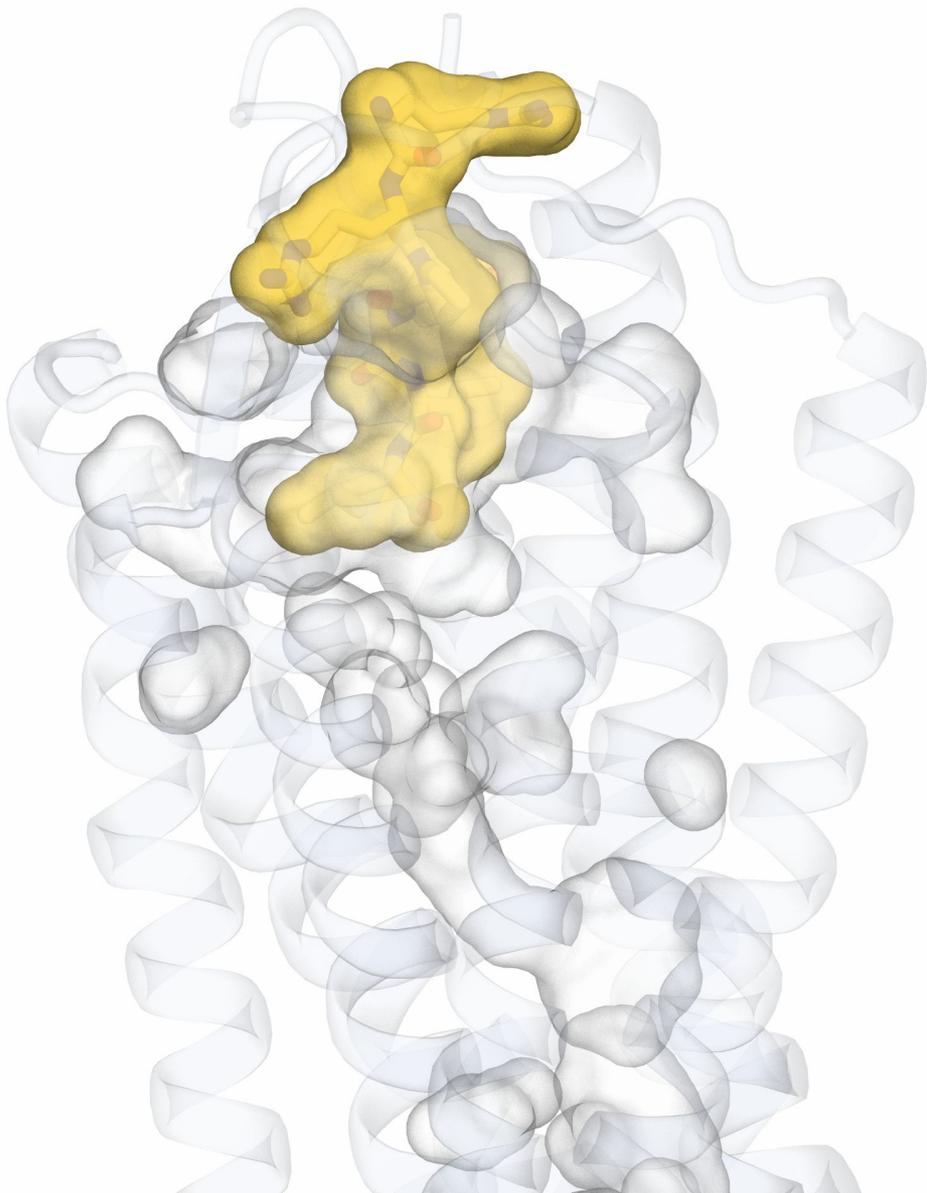


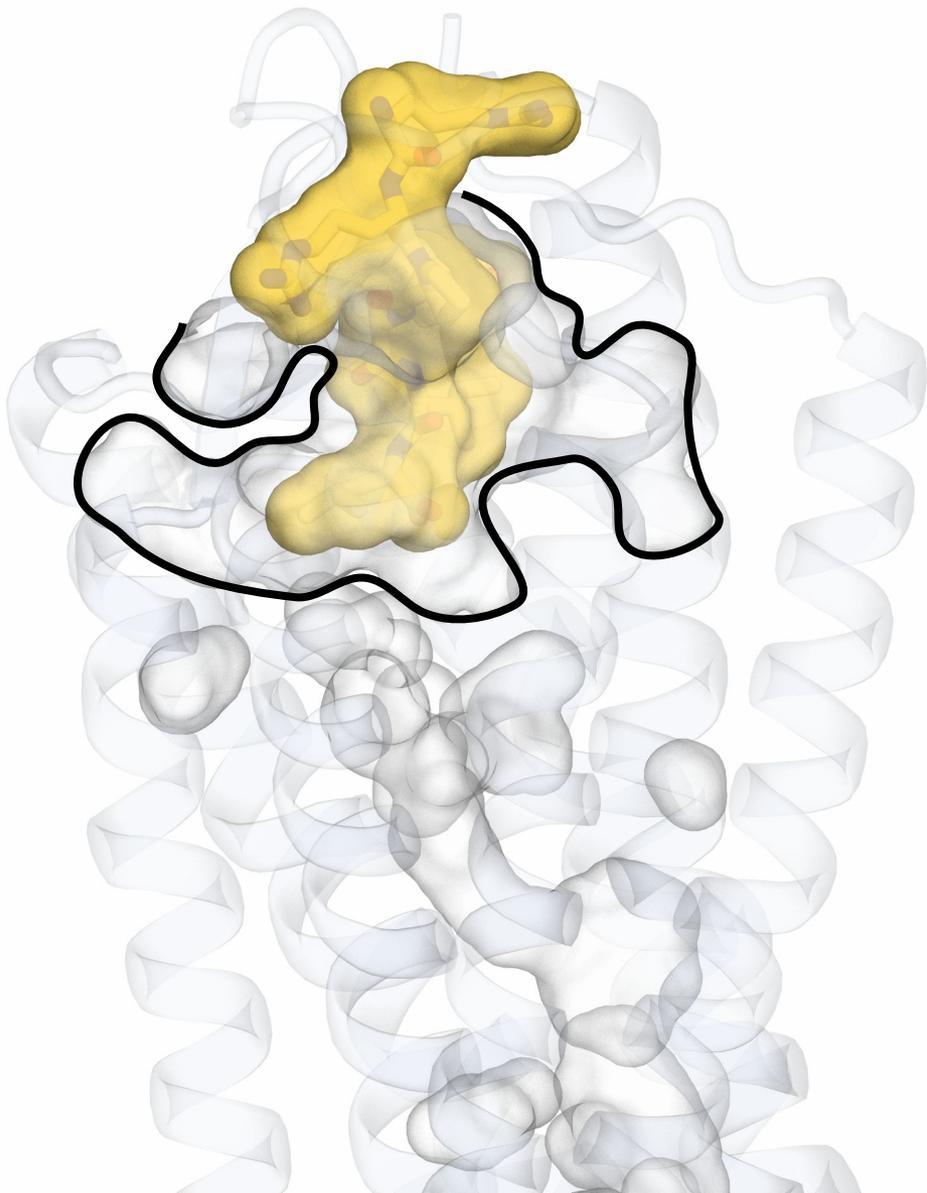
GPCR

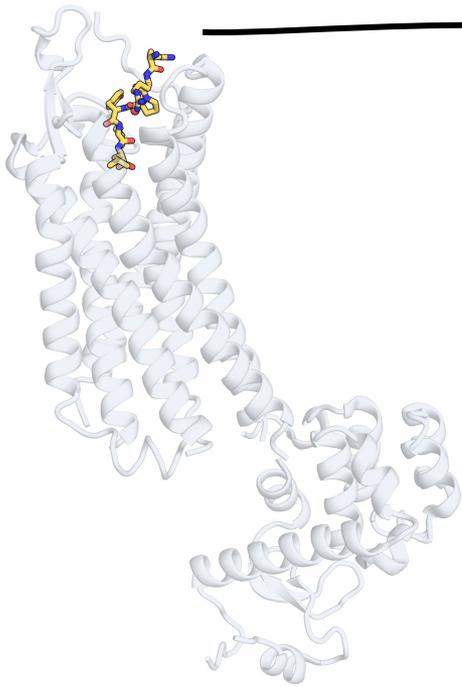


4GRV

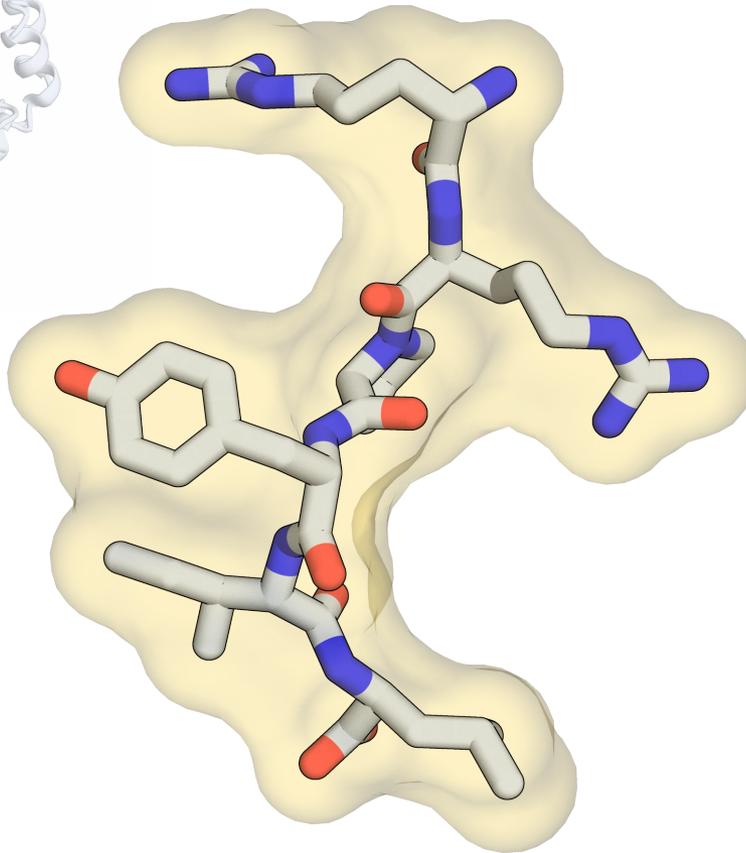




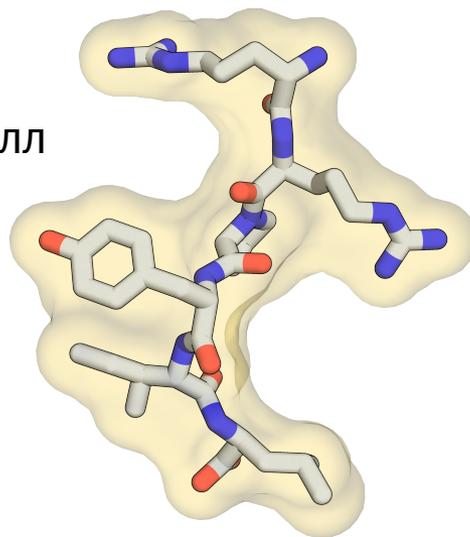




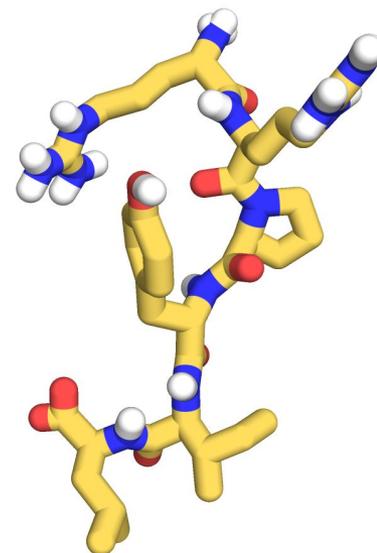
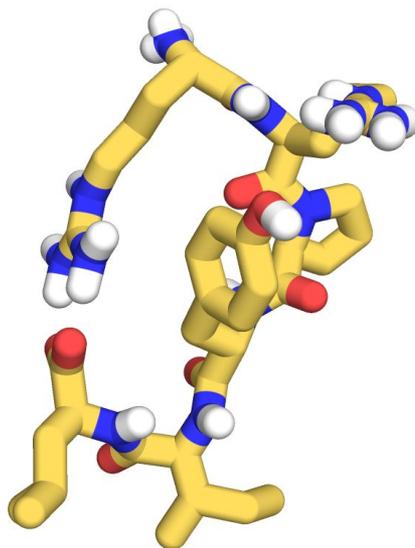
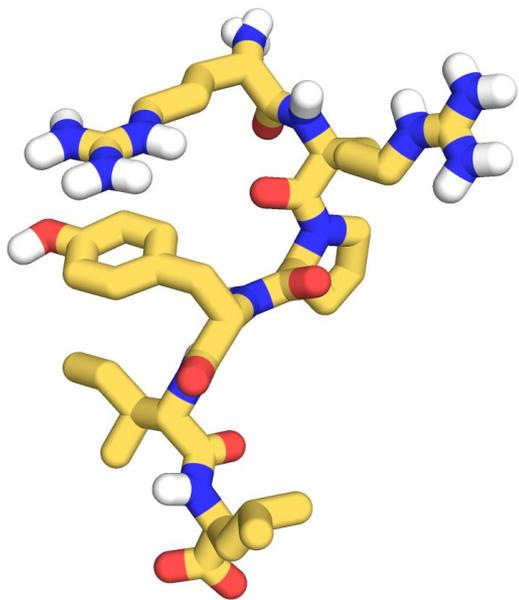
Насколько пептид жесткий?
Можем ли мы ожидать
такую же конформацию в растворе?



Кристалл

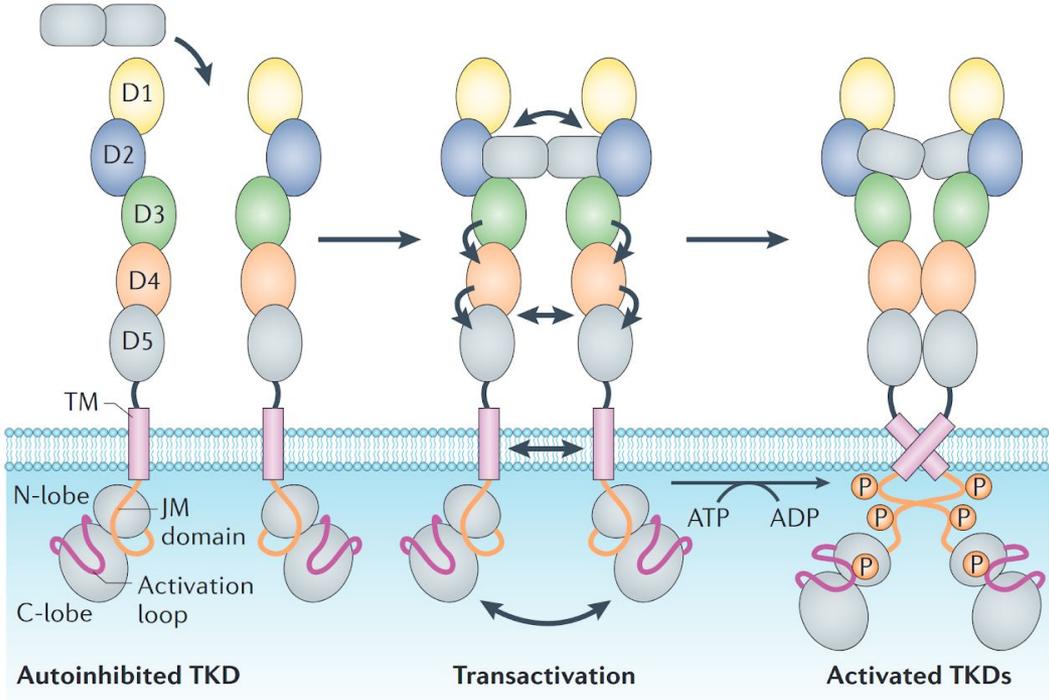
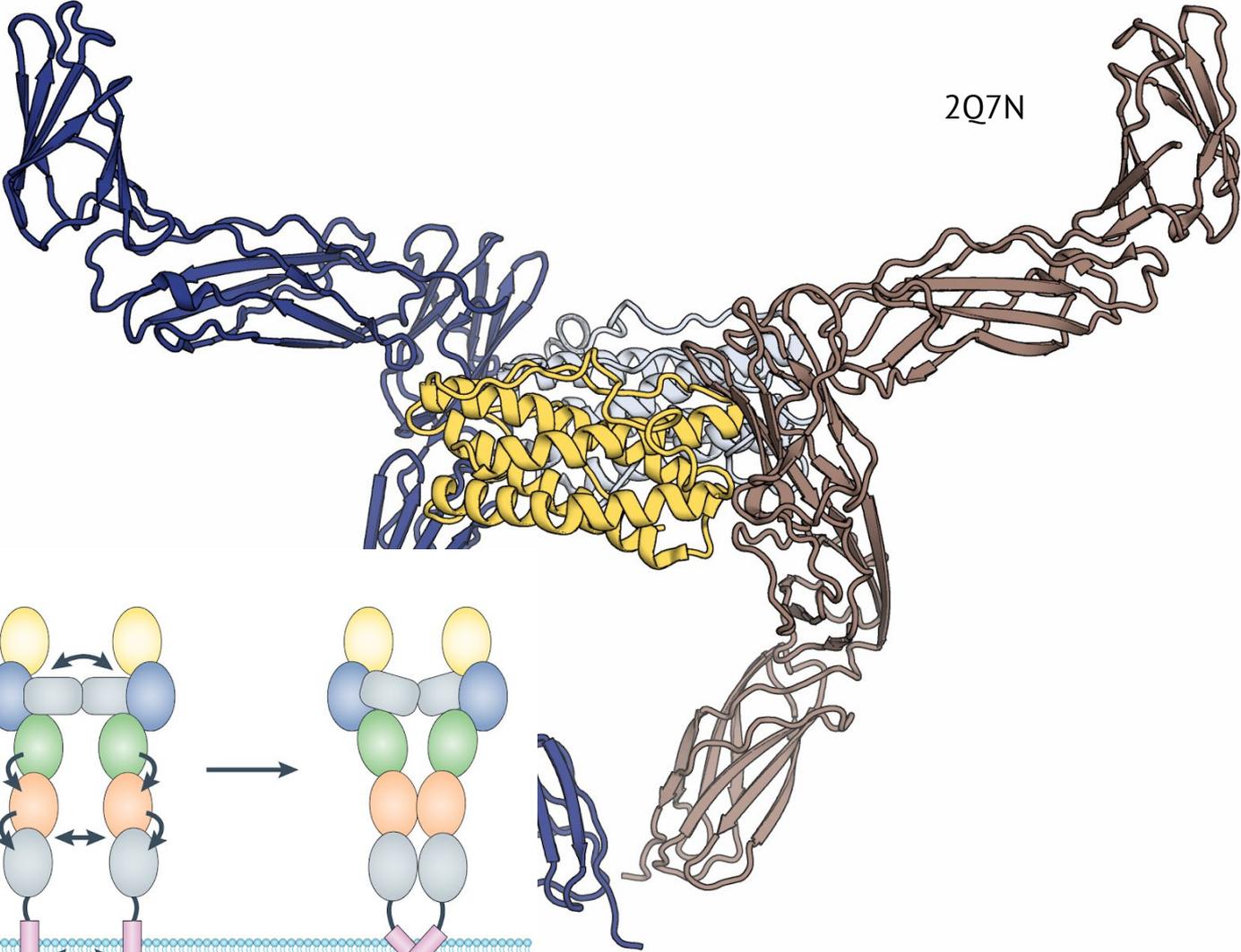


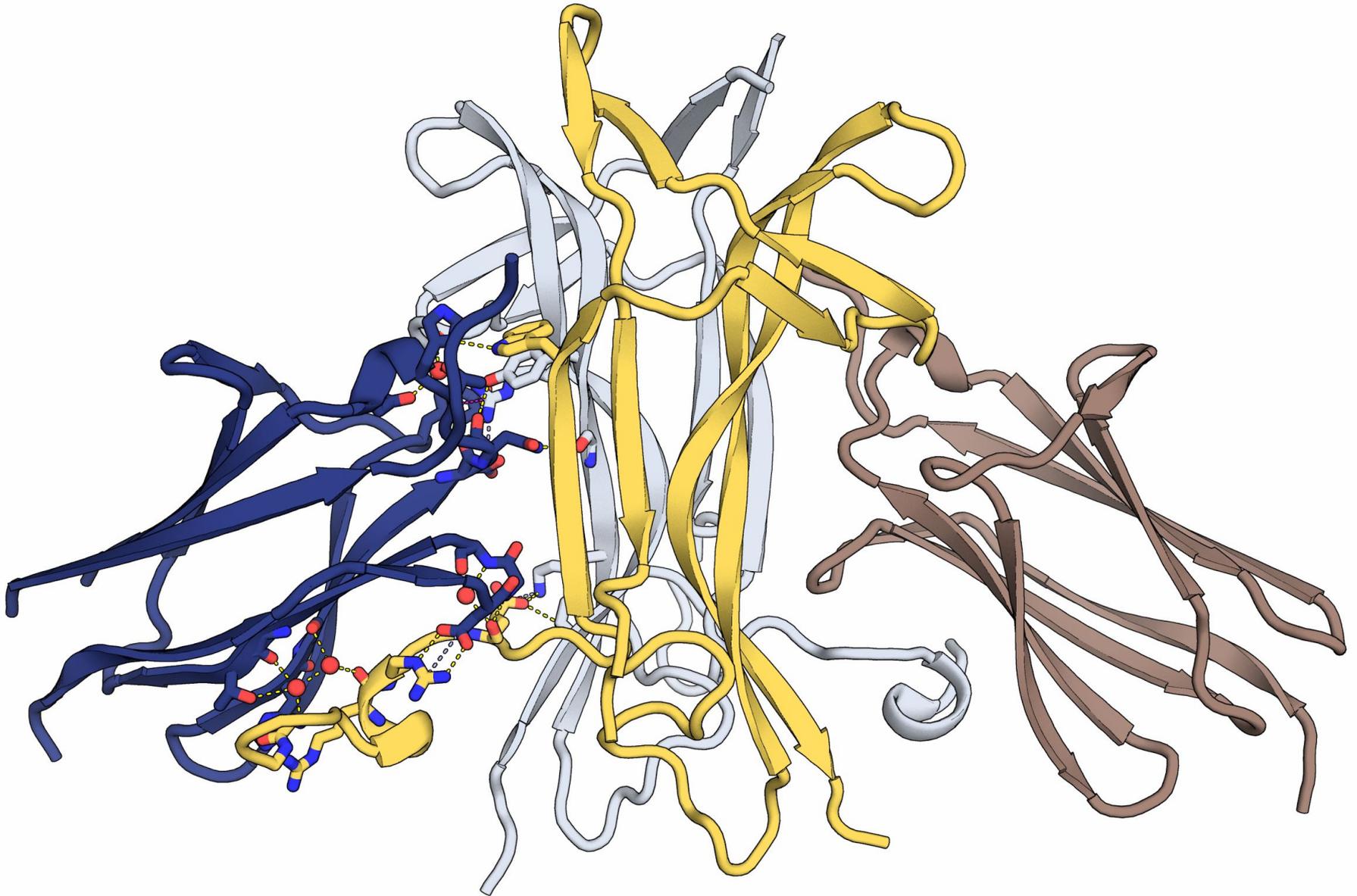
Раствор

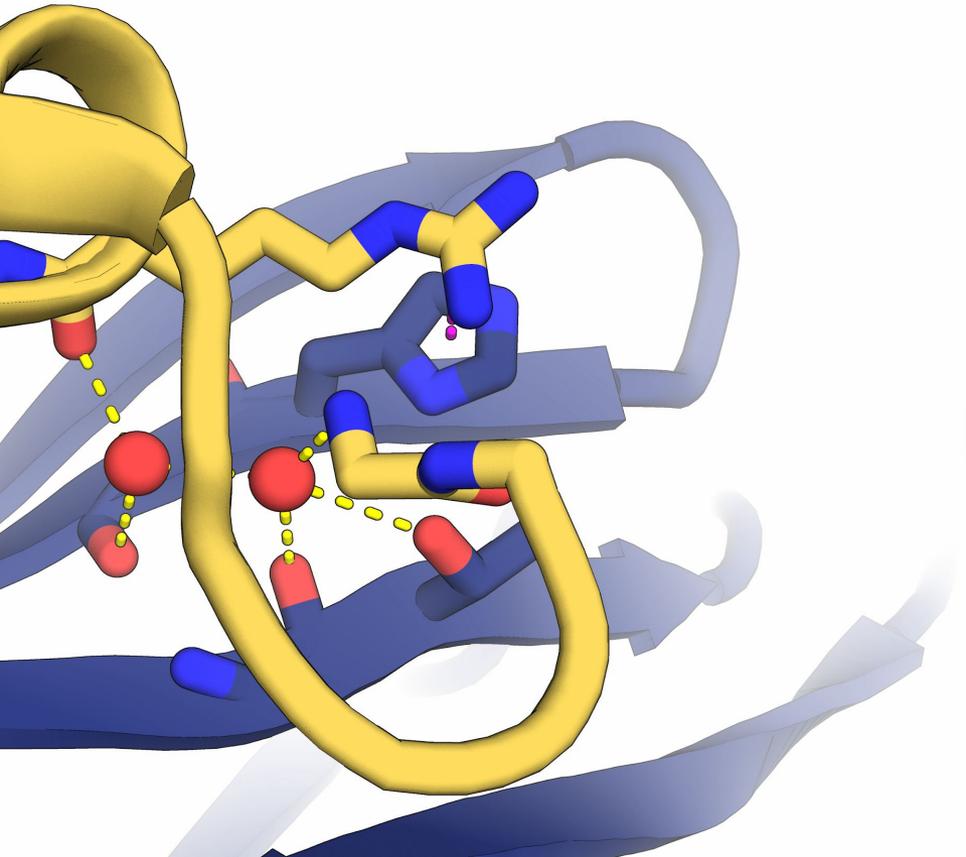
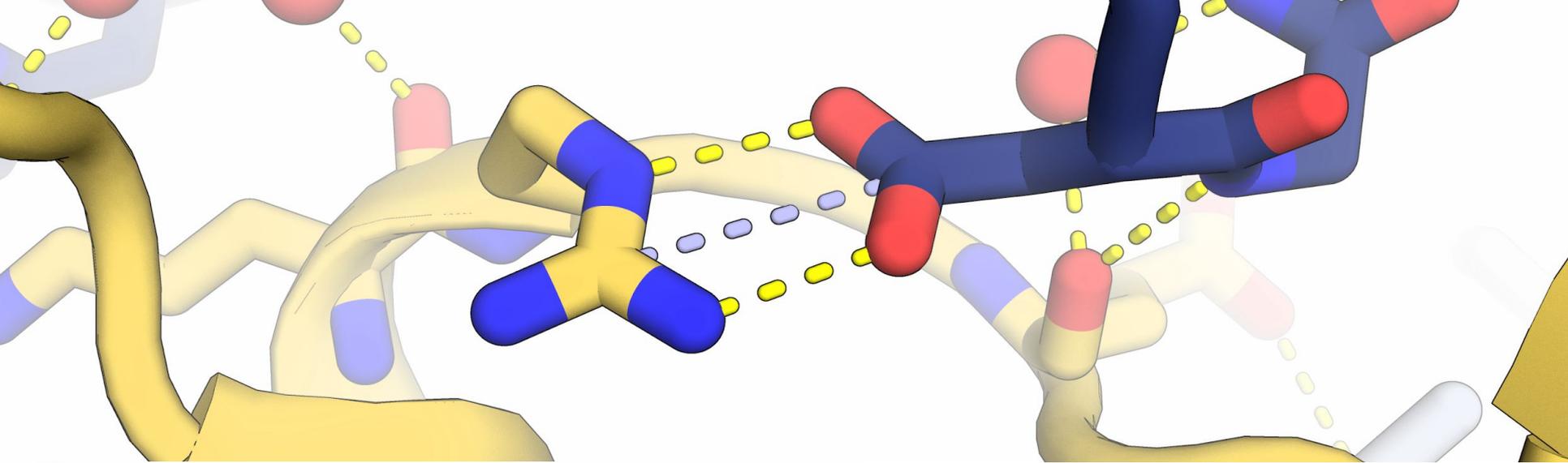


RTK

2Q7N

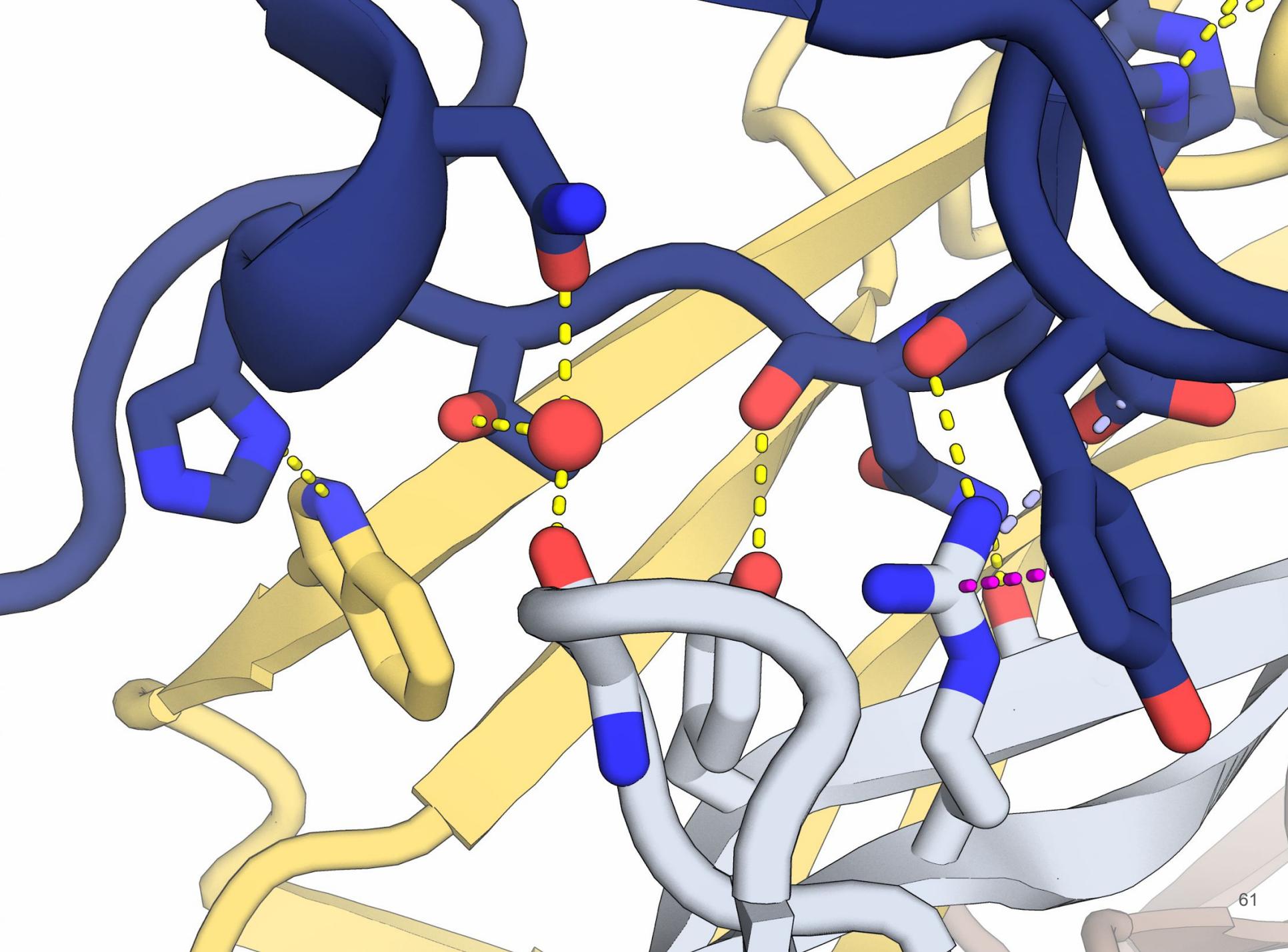


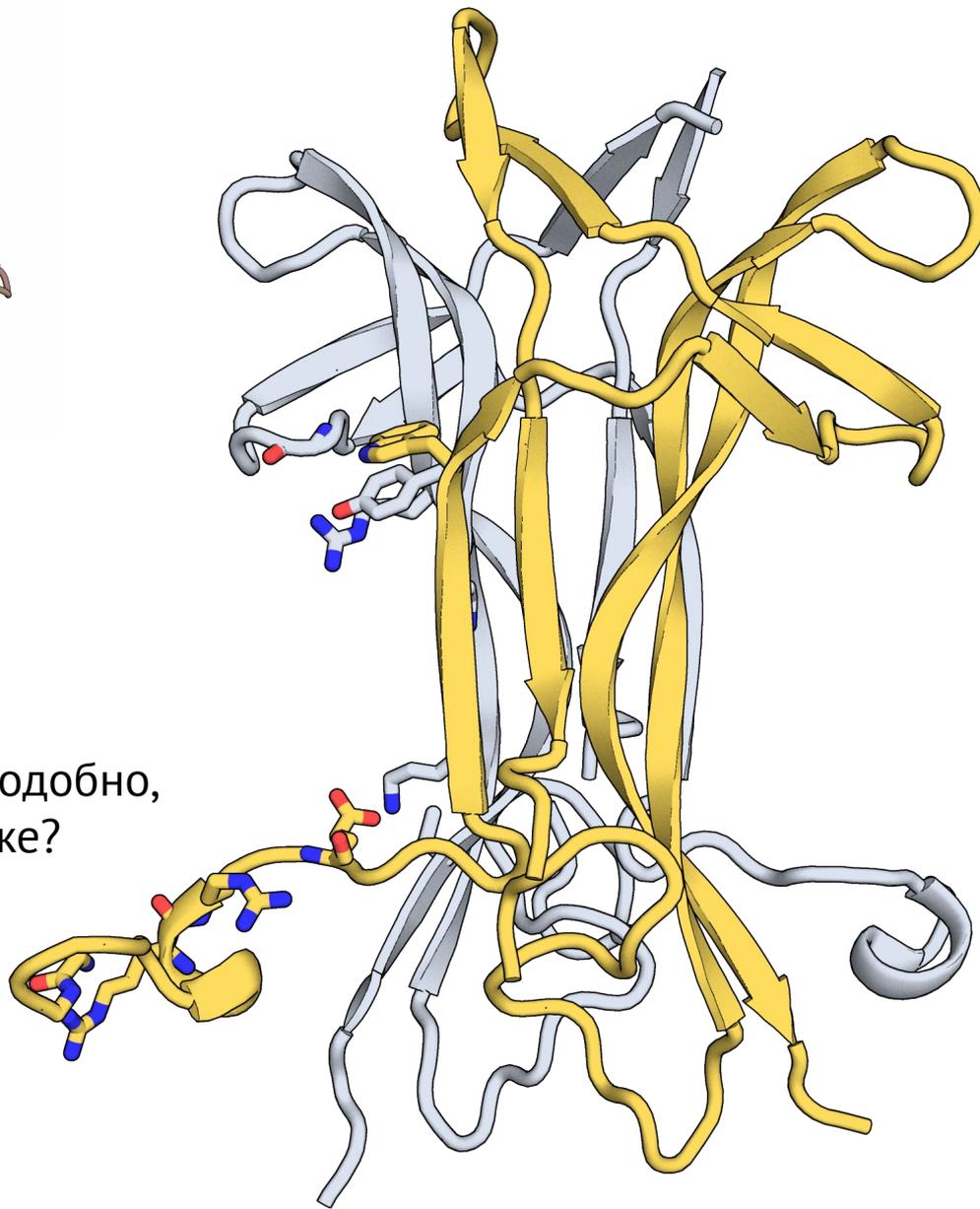
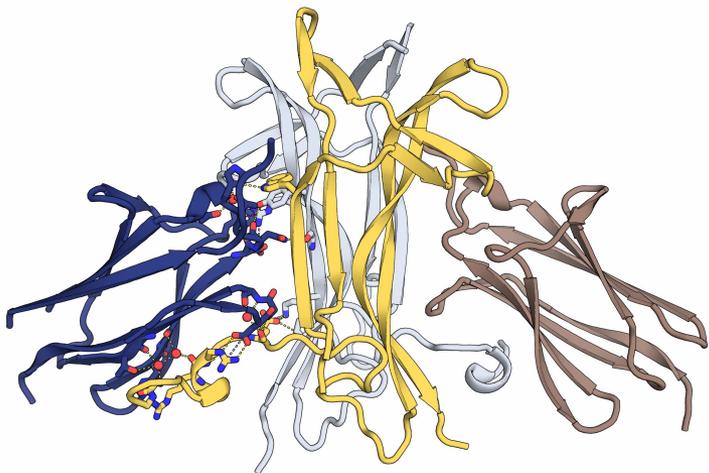




Узнаете мотивы?

Кстати, протонирован ли
N-конец нейротрофина?



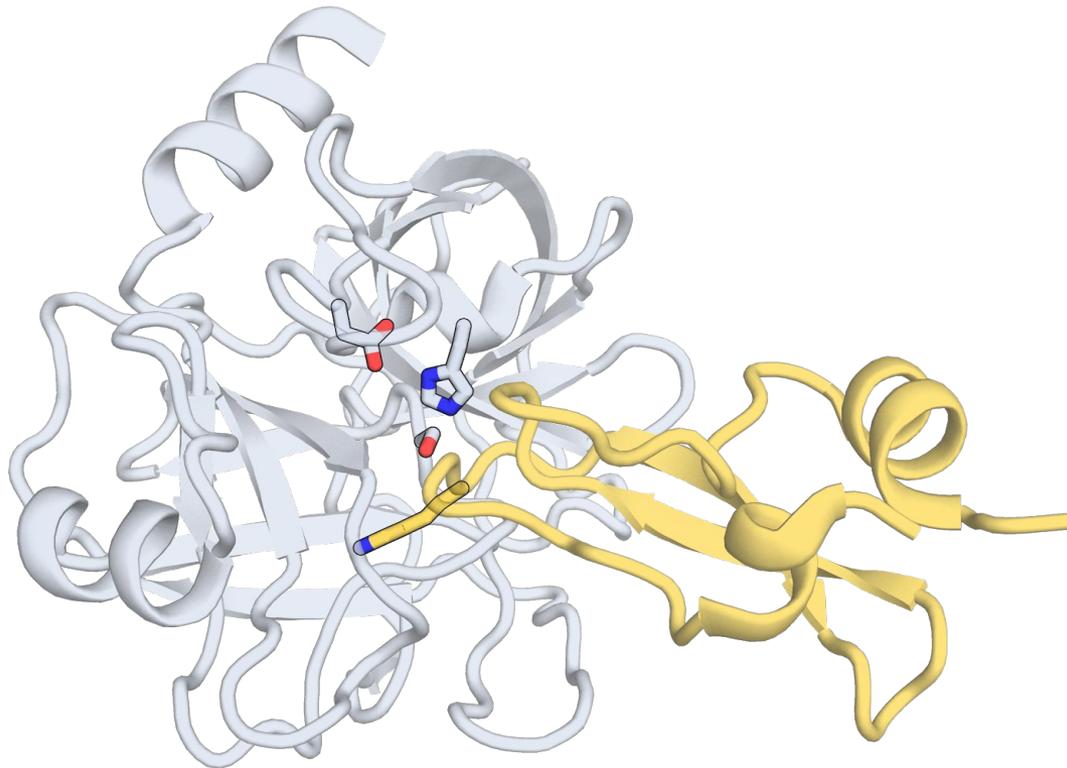


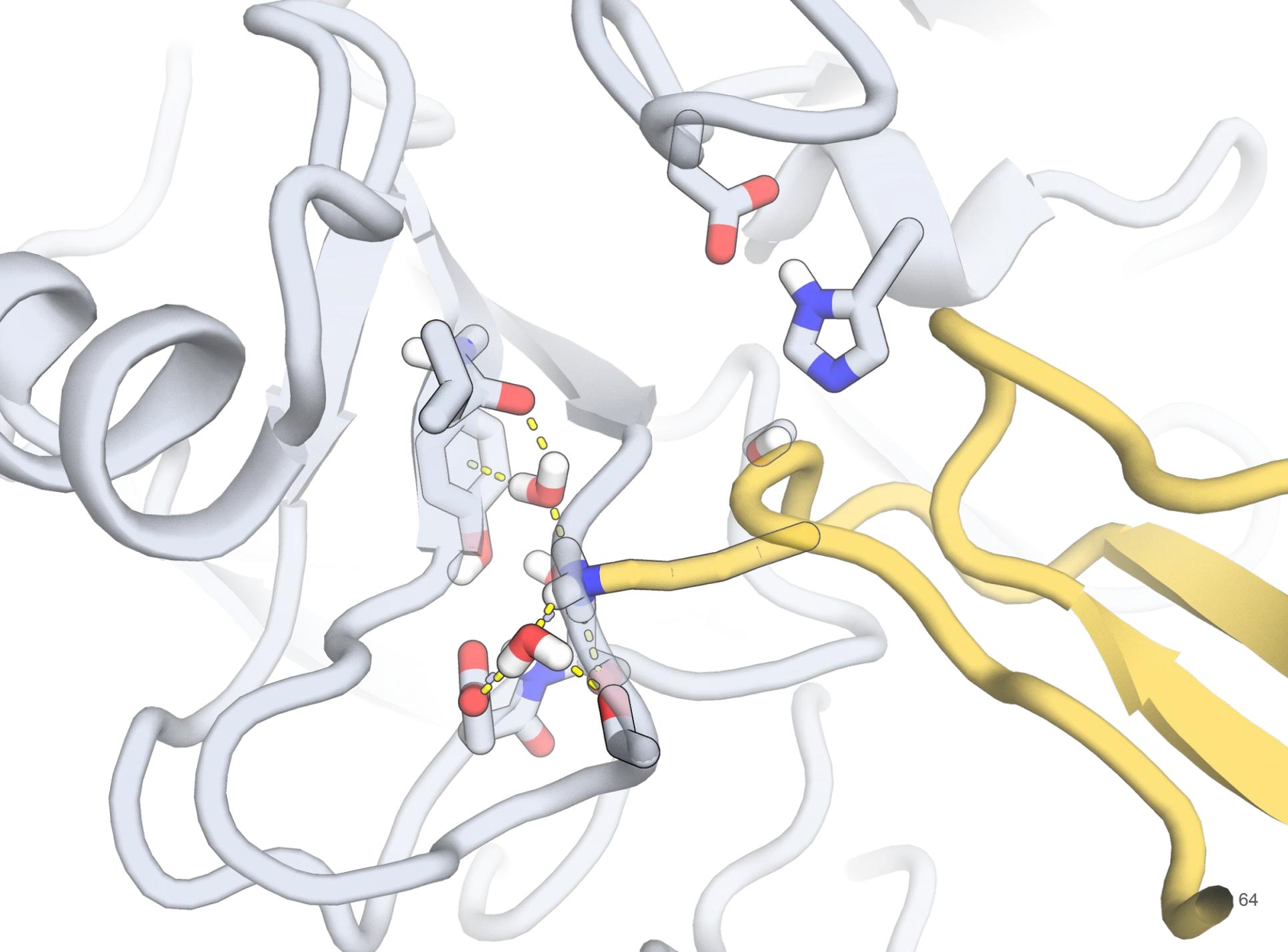
Насколько правдоподобно,
что в растворе так же?

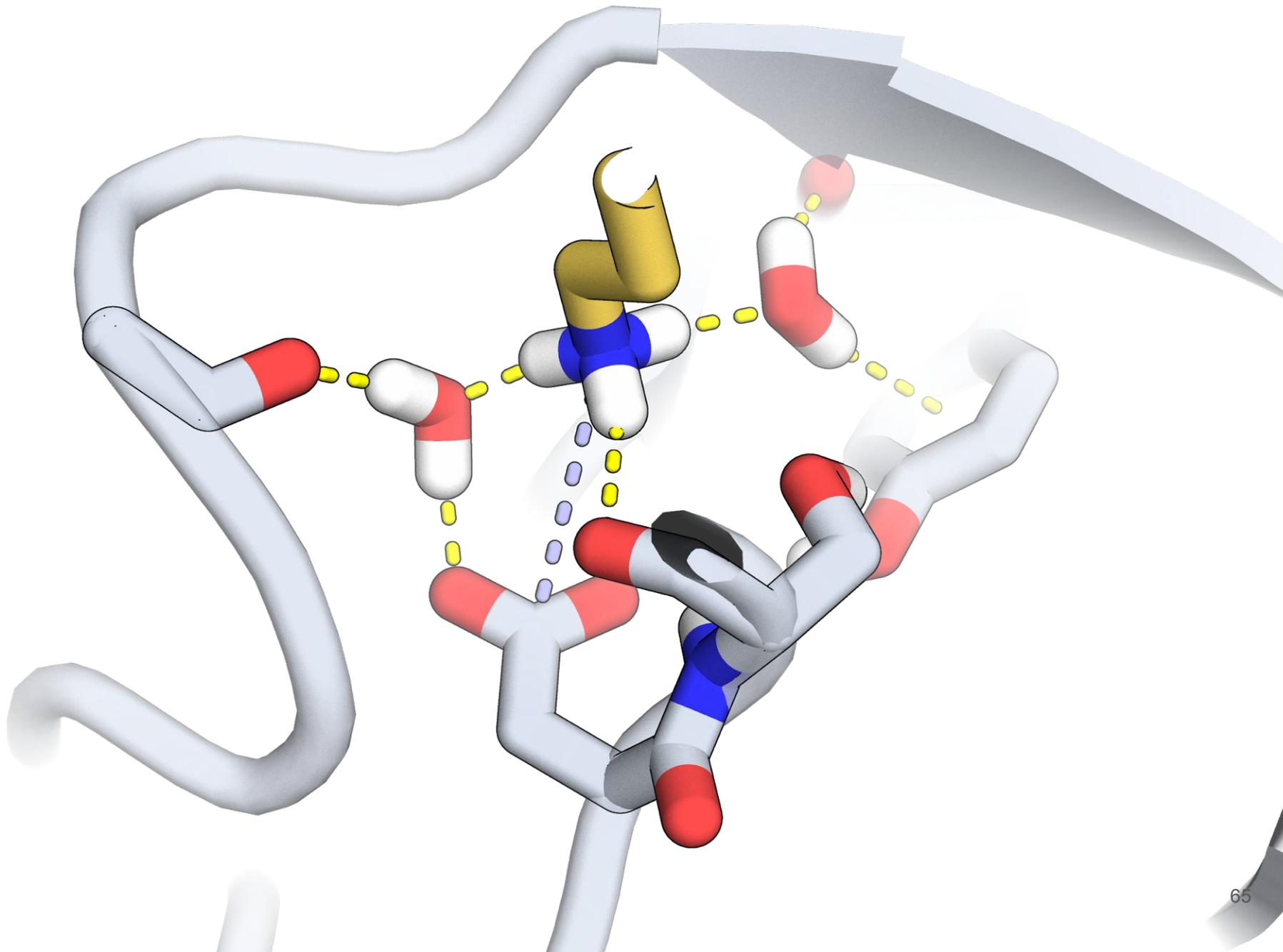
Протеазы

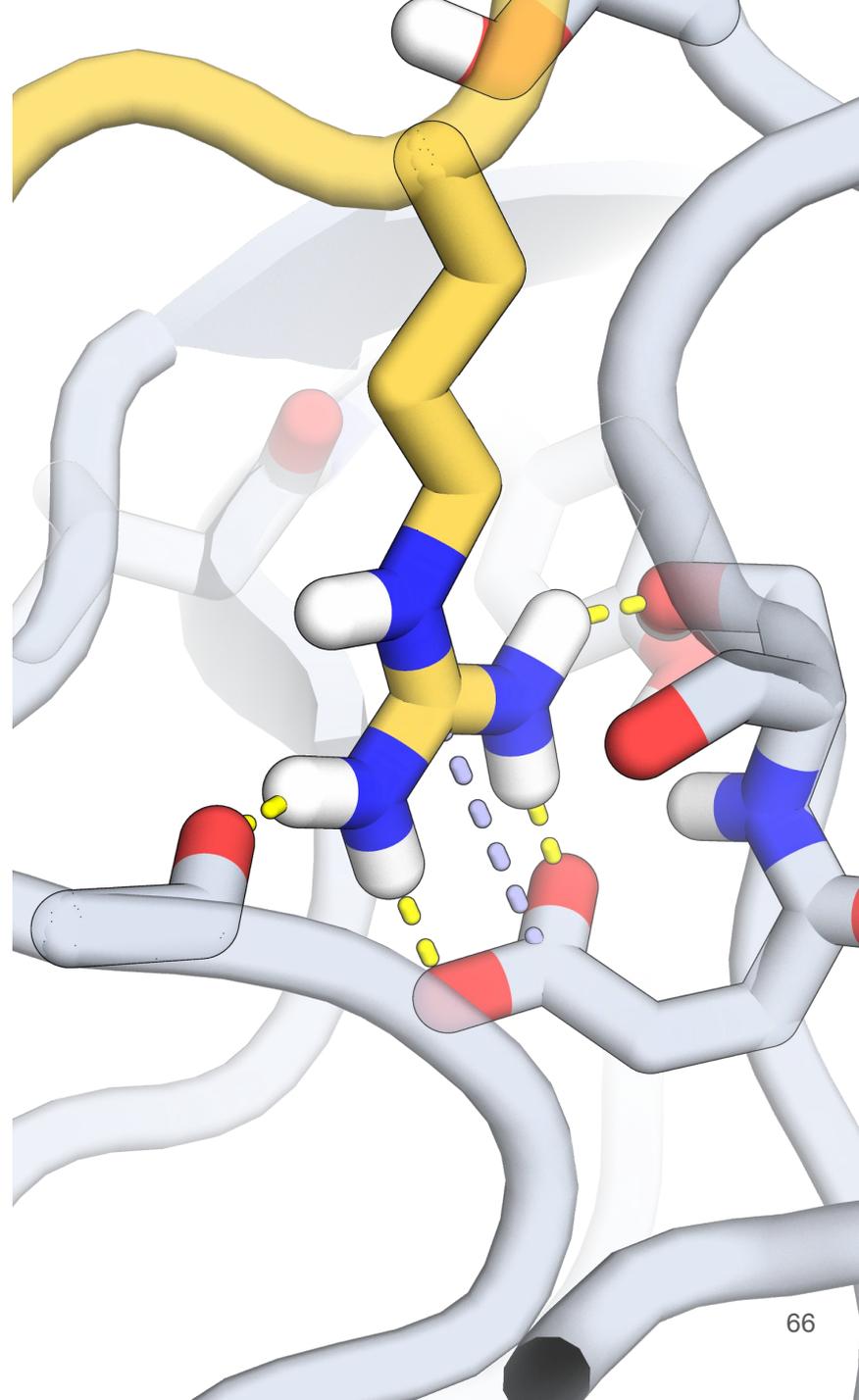
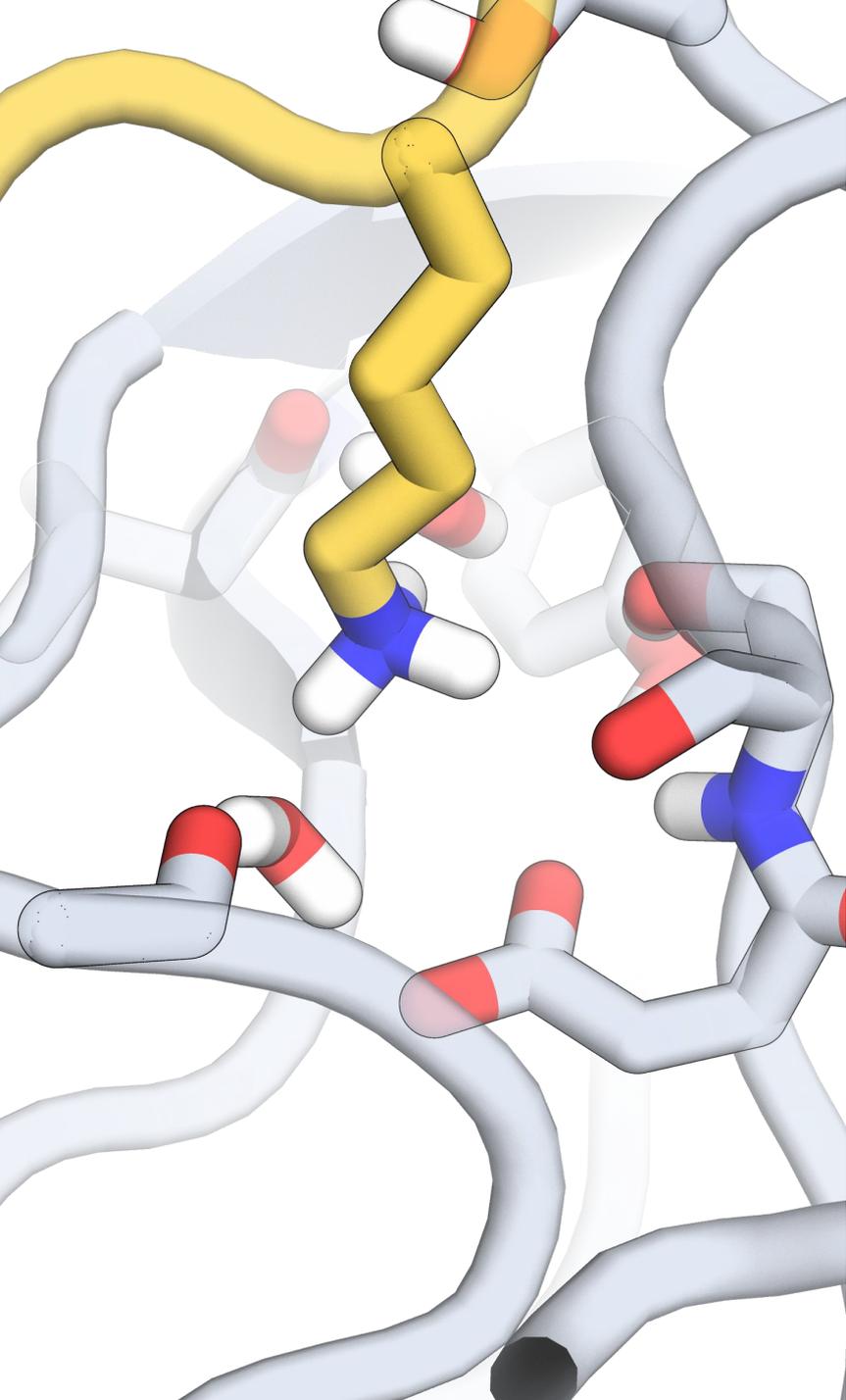
MEROPS – база данных протеолитических ферментов

Трипсин разрезает строго после лизина или аргинина









Полезные базы данных

| | | |
|---------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PDBe-KB | Агрегированная информация о всех PDB для данного белка | https://www.ebi.ac.uk/pdbe/pdbe-kb |
| KLIFS | Структуры киназ и их ингибиторов | https://klifs.net/ |
| GPCRdb | GPCR-ы и их модуляторы | https://gpcrdb.org/ |
| Channelopedia | Ионные каналы | https://channelpedia.epfl.ch/ |
| STCRDab | T-клеточные рецепторы, их партнеры по комплексам, аффинности | http://opig.stats.ox.ac.uk/webapps/stcrdab/ |
| SabDab | Антитела, их партнеры по комплексам, аффинности | http://opig.stats.ox.ac.uk/webapps/newsabdab/sabdab/ |
| UniLectin3D | Взаимодействия с сахарами | https://www.unilectin.eu/unilectin3D/ |
| NPIDB | ДНК-связывающие белки, классификация взаимодействий | http://npidb.belozersky.msu.ru/ |
| MetalPDB | Сайты связывания металлов в 3D | http://metalpdb.cerm.unifi.it/ |
| SKEMPI2 | Влияние мутаций на аффинность белок-белковых комплексов | https://life.bsc.es/pid/skempi2/ |
| PLATINUM | Влияние мутаций на аффинность белок-лигандных комплексов | http://biosig.unimelb.edu.au/platinum/ |

Без протонов не понятно

HAAD: A Quick Algorithm for Accurate Prediction of Hydrogen Atoms in Protein Structures

Yunqi Li, Ambrish Roy, Yang Zhang 

Published: August 20, 2009 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006701>

Server not found

JOY: protein sequence–structure representation and analysis.

K Mizuguchi, C M Deane, T L Blundell, M S Johnson, J P Overington

Bioinformatics, Volume 14, Issue 7, 1998, Pages 617–623, <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/14.7.617>

Published: 01 August 1998

Server not found

H++

<http://biophysics.cs.vt.edu/>

PDB2PQR

<http://server.poissonboltzmann.org/pdb2pqr>

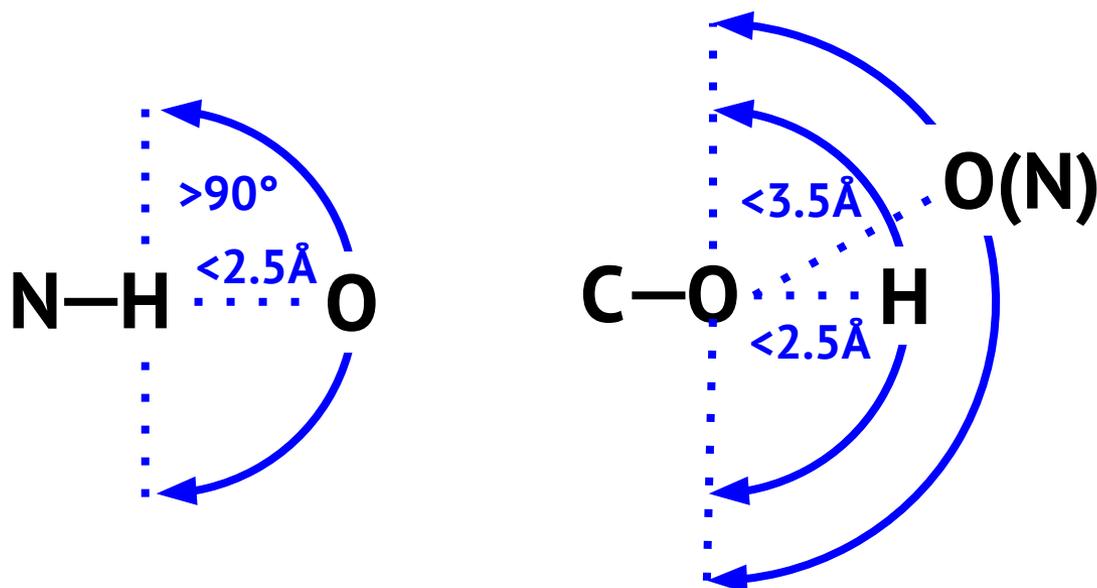
MolProbity (REDUCE)

<http://molprobity.biochem.duke.edu/>

PROTOSS

<https://www.zbh.uni-hamburg.de/forschung/amd/software/protoss.html>

Автоматизация разметки водородных связей



Золотой стандарт: N/A

Выборка: 15 вручную отобранных белков с разнообразной укладкой и разрешением 1.4-1.8Å

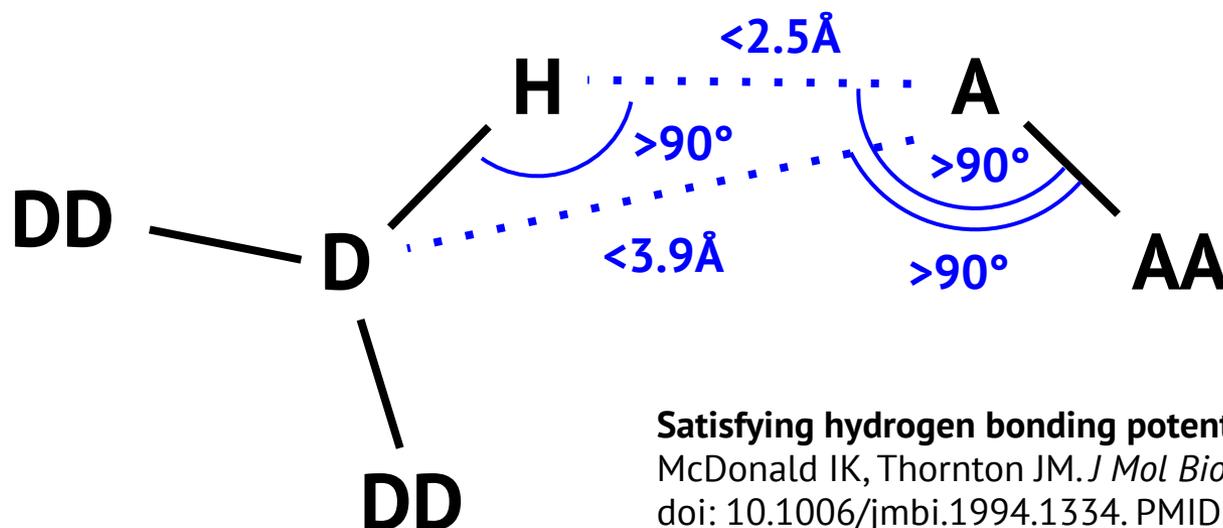
Результаты: статистика по вторичным структурам и в общем. Большинство водородных связей приходится на остов-остовные. Остов-не остовные связи концентрируются на краях спиралей.

Hydrogen bonding in globular proteins.

Baker EN, Hubbard RE. *Prog Biophys Mol Biol.* 1984;44(2):97-179.

doi: 10.1016/0079-6107(84)90007-5. PMID: 6385134.

Автоматизация разметки водородных связей



Satisfying hydrogen bonding potential in proteins.

McDonald IK, Thornton JM. *J Mol Biol.* 1994 May 20;238(5):777-93.
doi: 10.1006/jmbi.1994.1334. PMID: 8182748.

Программа HBPlus

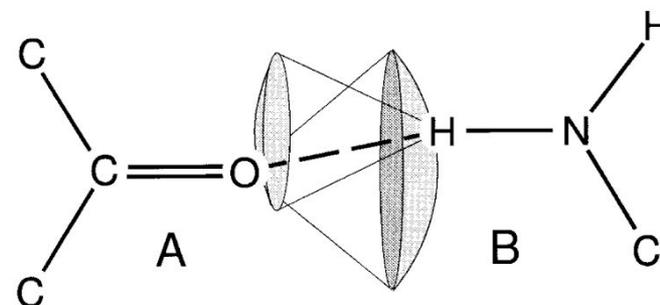
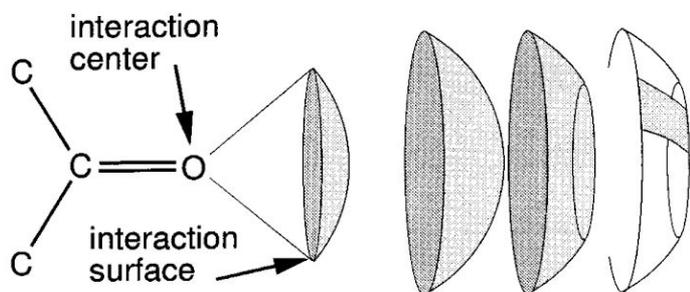
Последнее обновление сайта в 2013 году, для скачивания все еще нужно отправлять подписанное соглашение по факсу.

Золотой стандарт: 57 белков с высоким разрешением

Выборка: Все белковые PDB на данный момент

Результаты: оценка ненасыщенности вакансий для водородных связей (1.3% NH, 1.8% CO, остов в глубине белка)

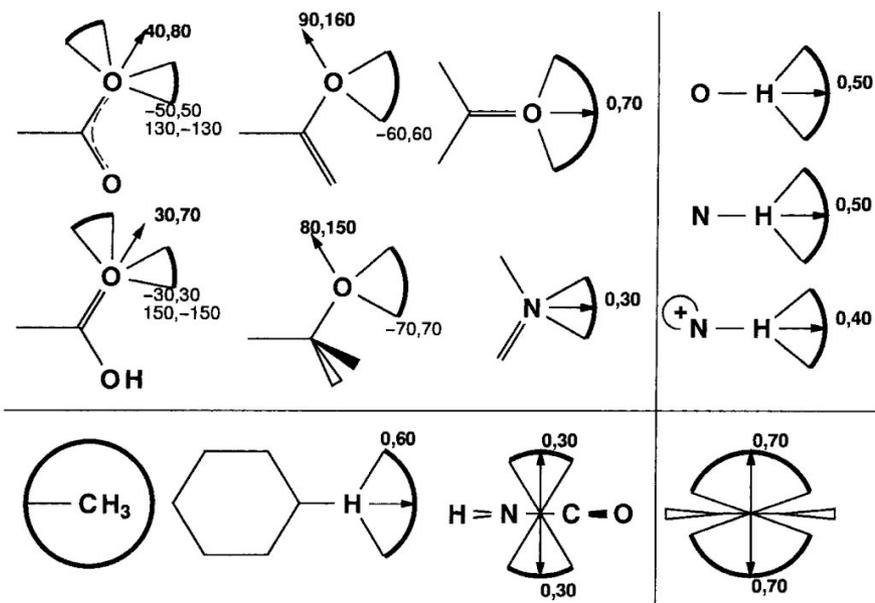
Творческий подход – FleXx



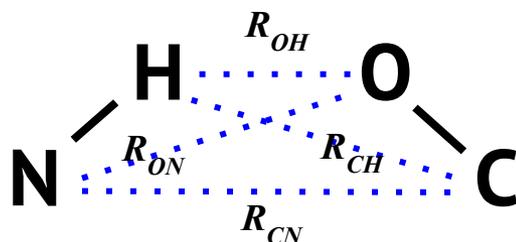
1.9 Å водородная связь
 2.0 Å координация металла
 4.5 Å гидрофобика

Matthias Rarey, Bernd Kramer, Thomas Lengauer,
 Gerhard Klebe,
**A Fast Flexible Docking Method using an Incremental
 Construction Algorithm,**
Journal of Molecular Biology,
 Volume 261, Issue 3, 1996

Исходно рутина внутри программы докинга.
 Сама программа давно не используется, но
 поиск взаимодействий много кто применяет
 в отрыве от какого-либо докинга.



DSSP и “энергия”



Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features.

Kabsch W, Sander C. *Biopolymers*. 1983 Dec;22(12):2577-637. doi: 10.1002/bip.360221211. PMID: 6667333

$$E = 0.084 \cdot \left(\frac{1}{R_{ON}} + \frac{1}{R_{CH}} - \frac{1}{R_{OH}} - \frac{1}{R_{CN}} \right) \cdot 322 \text{ kcal/mol}$$

$q_1 \cdot q_2$, где
 $q_1 = -0.42$
 $q_2 = 0.20$

То, что имеет $E < 0.5 \text{ kcal/mol}$, то и есть водородная связь

STRIDE и выход из плоскости

$$E_{hb} = E_r \cdot E_t \cdot E_p$$

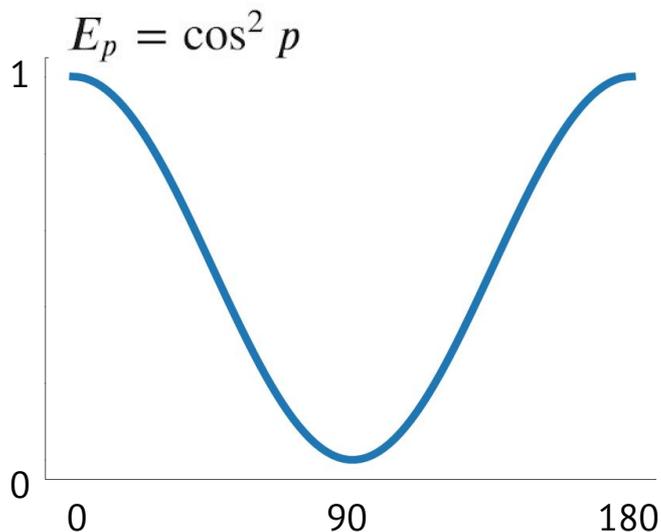
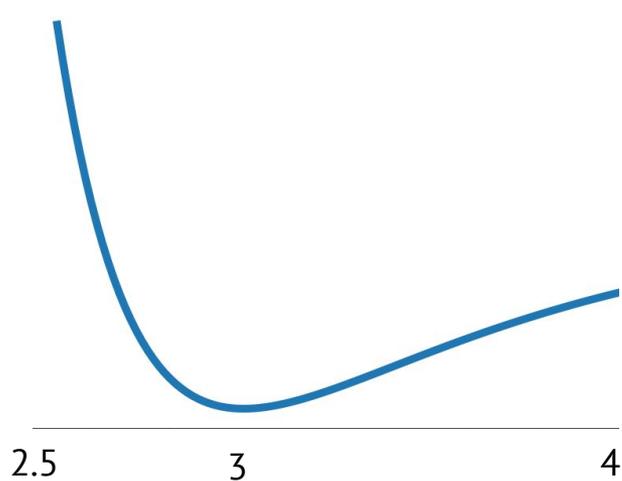
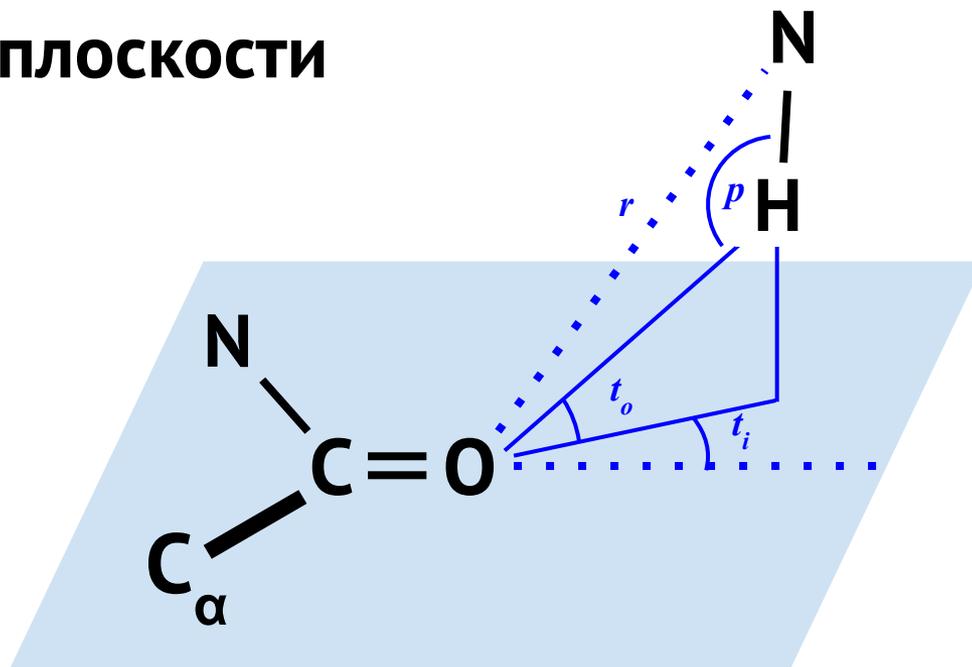
$$E_r = \frac{C}{r^8} - \frac{D}{r^6}$$

$$C = -3E_m r_m^8 \quad \text{kcal} \cdot \text{\AA}^8 / \text{mol}$$

$$D = -4E_m r_m^6 \quad \text{kcal} \cdot \text{\AA}^6 / \text{mol}$$

$$E_m = -2.8 \quad \text{kcal/mol}$$

$$r_m = 3.0 \quad \text{\AA}$$

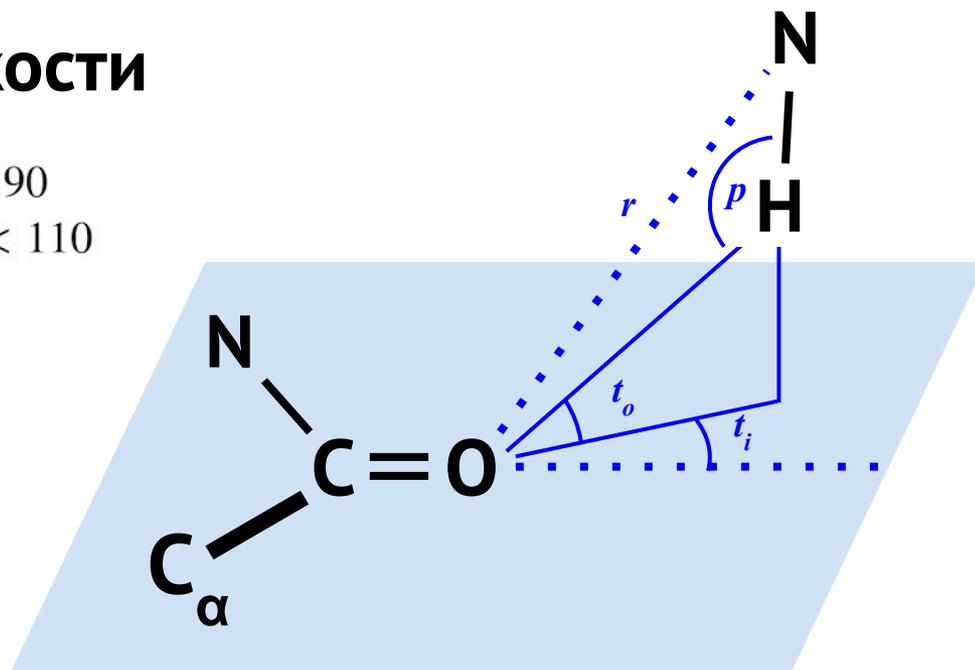
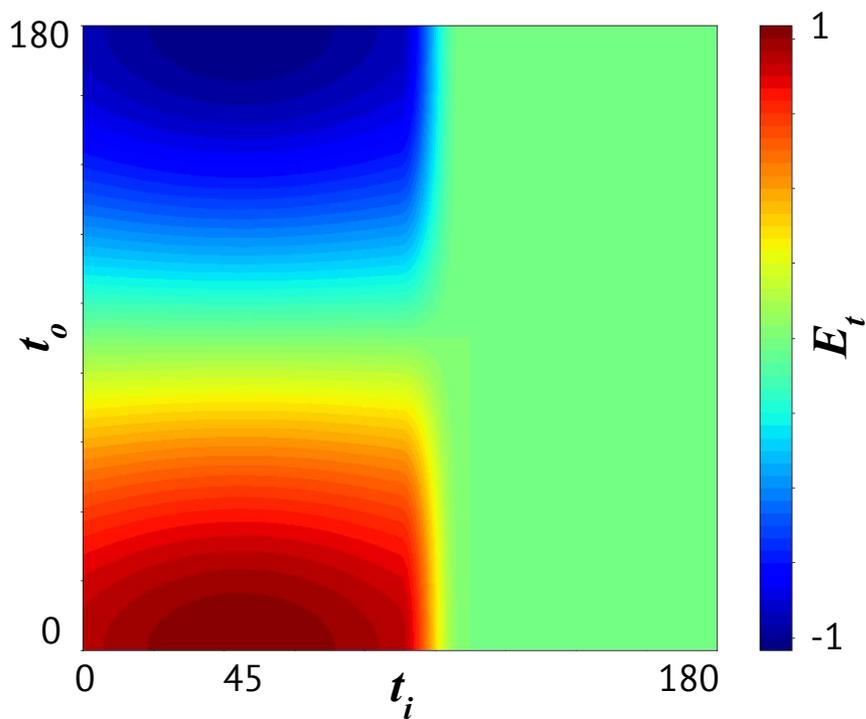


STRIDE И ВЫХОД ИЗ ПЛОСКОСТИ

$$E_t = \begin{cases} (0.9 + 0.1 \sin 2t_i) \cos t_o, & 0 < t_i < 90 \\ K_1(K_2 - \cos^2 t_i)^3 \cos t_o, & 90 < t_i < 110 \\ 0, & t_i > 110 \end{cases}$$

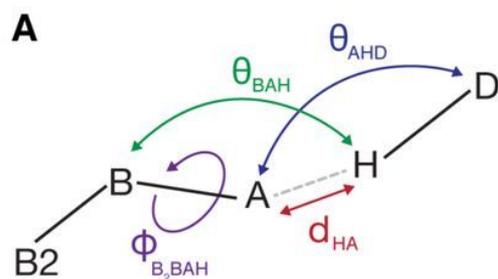
$$K_1 = 0.9 / \cos^6(110^\circ)$$

$$K_2 = \cos^2(110^\circ)$$

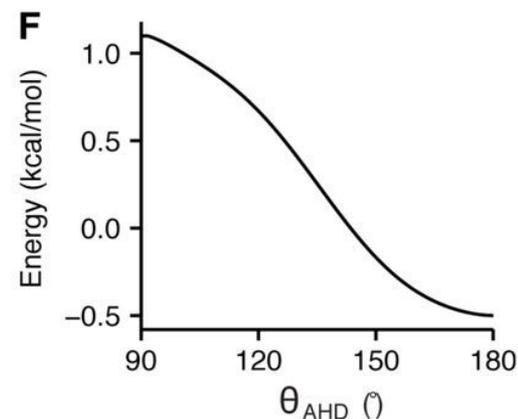
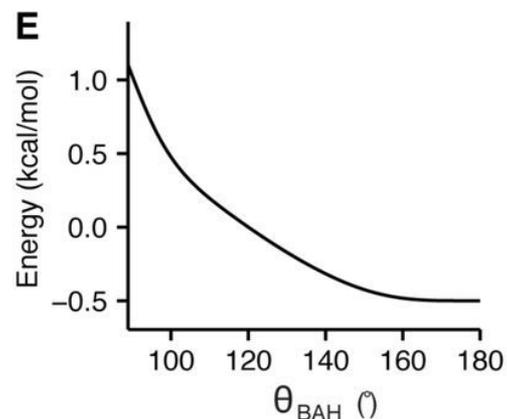
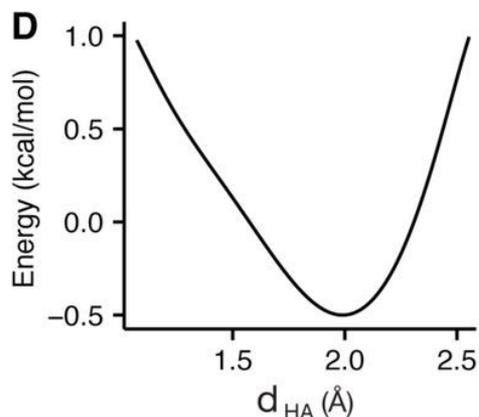
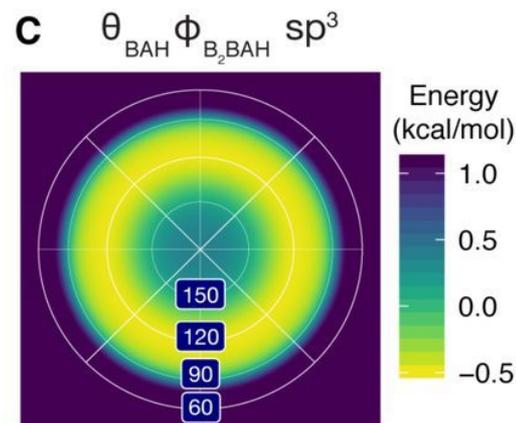
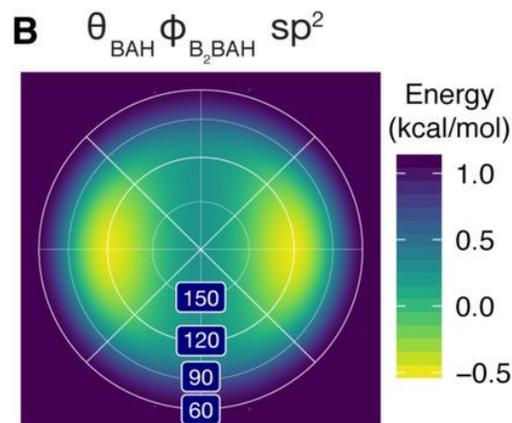


Rosetta – для дизайна нужен новый уровень

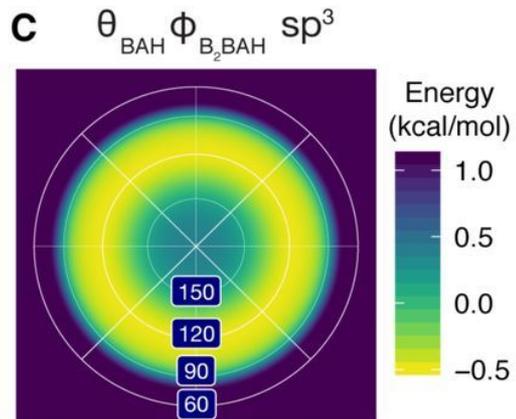
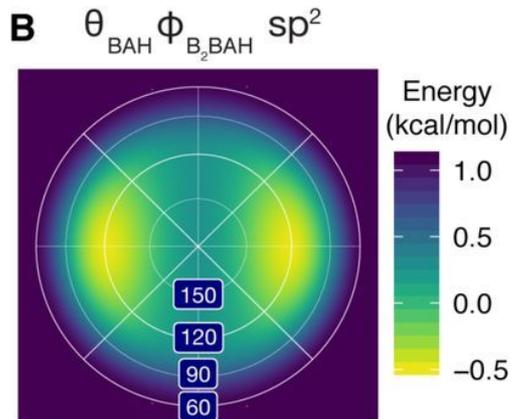
2 функциональные формы на гибридизацию + веса на типы атомов



A = Acceptor H = Hydrogen
D = Donor B = Base B2 = Parent

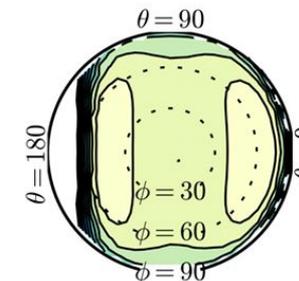
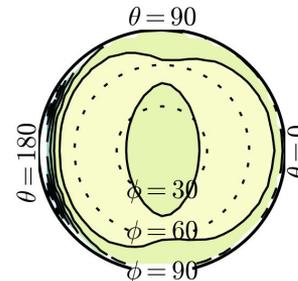
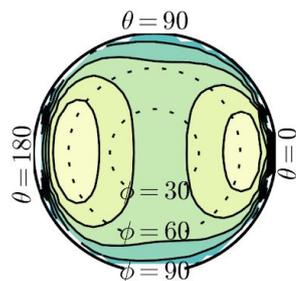
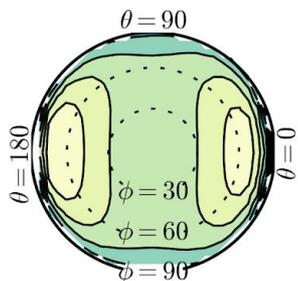
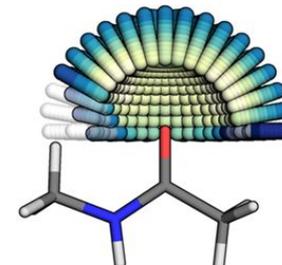
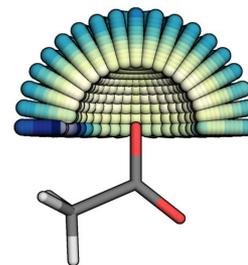
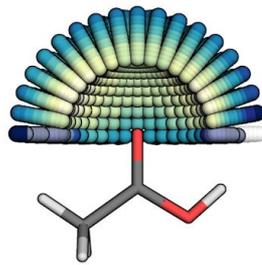
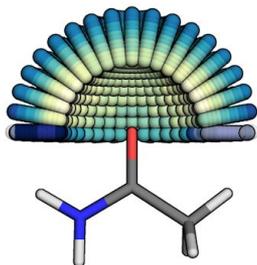
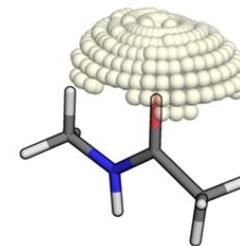
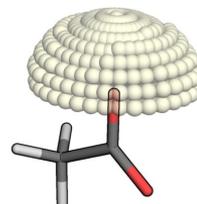
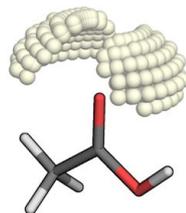
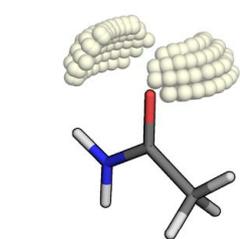


$$E_{\text{hbond}} = \sum_{H,A} w_H w_A f \left(E_{\text{hbond}}^{HA}(d_{HA}) + E_{\text{hbond}}^{AHD}(\theta_{AHD}) + E_{\text{hbond}}^{BAH}(\theta_{BAH}) + E_{\text{hbond}}^{B_2BAH}(\rho, \phi_{B_2BAH}, \theta_{BAH}) \right)$$

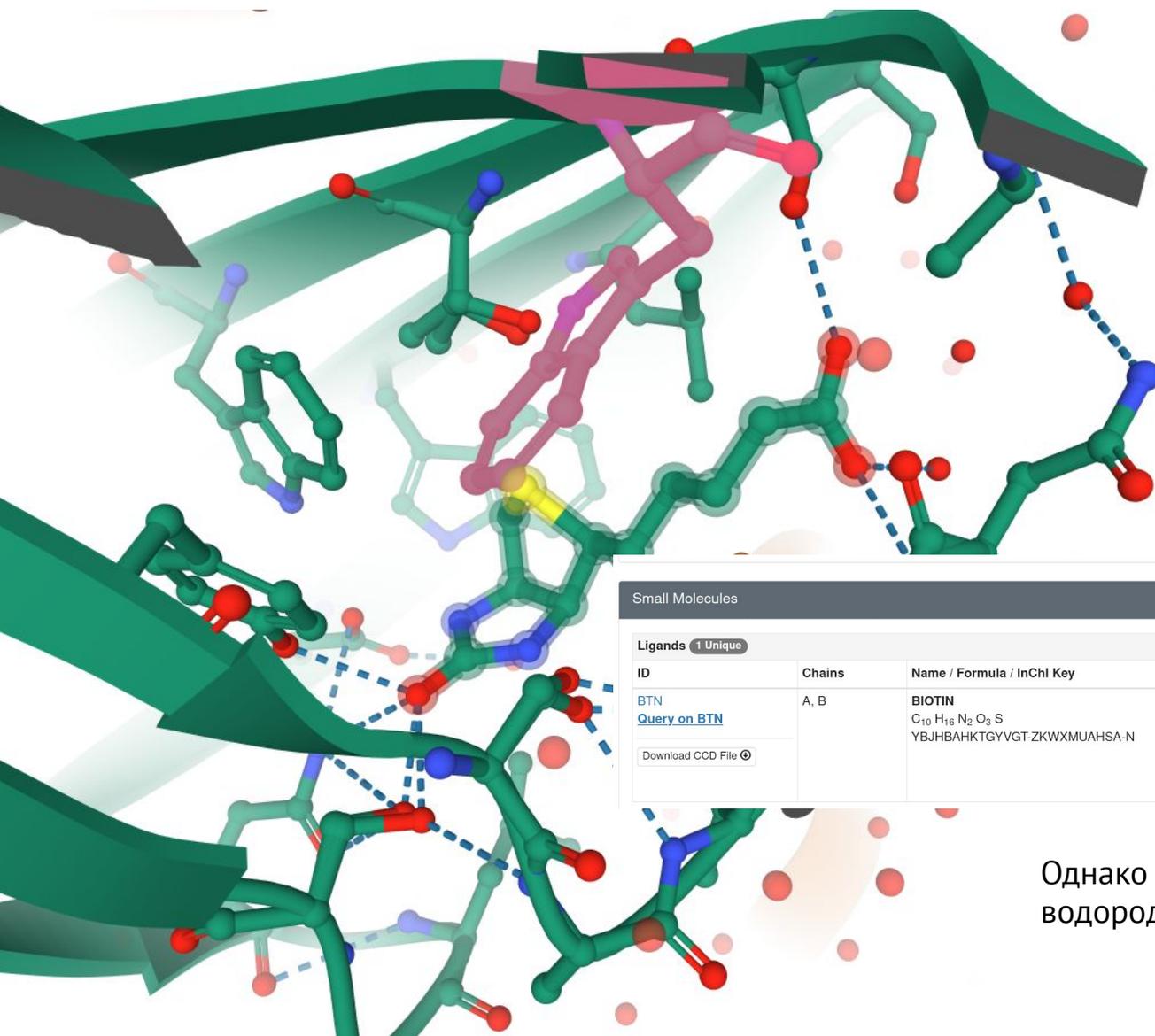


Близко, но не идеально
Ждем новых свершений

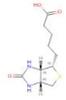
Alford RF, Leaver-Fay A, Jeliazkov JR, O'Meara MJ, DiMaio FP, Park H, Shapovalov MV, Renfrew PD, Mulligan VK, Kappel K, Labonte JW, Pacella MS, Bonneau R, Bradley P, Dunbrack RL Jr, Das R, Baker D, Kuhlman B, Kortemme T, Gray JJ. **The Rosetta All-Atom Energy Function for Macromolecular Modeling and Design.** *J Chem Theory Comput.* 2017



Подспорье: PDB



Внутри самого PDB есть инструментарий просмотра взаимодействий лиганда с белком в 3Д. Прокрутите до перечисления лигандов:

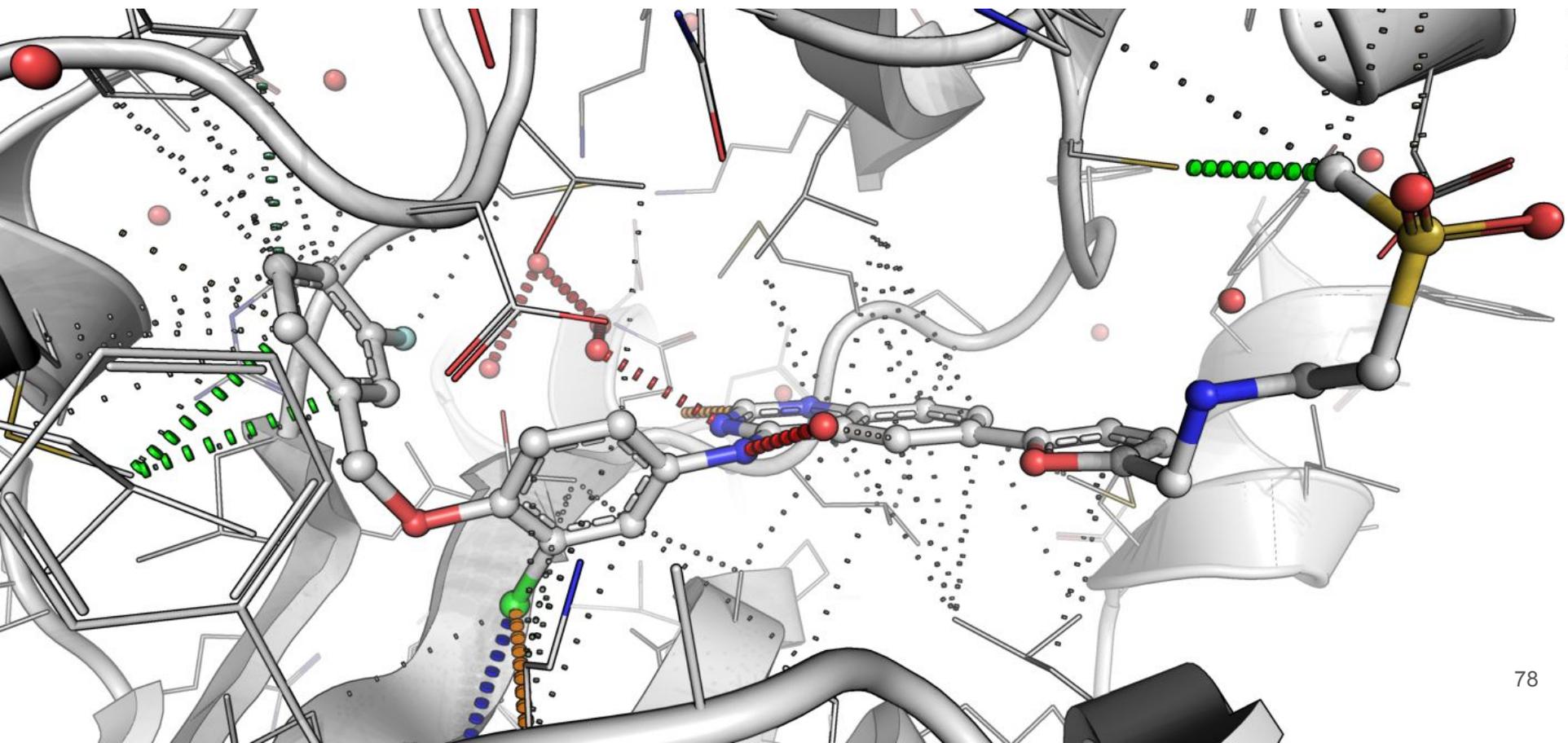
| Small Molecules | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Ligands 1 Unique | | | | |
| ID | Chains | Name / Formula / InChI Key | 2D Diagram | 3D Interactions |
| BTN Query on BTN Download CCD File | A, B | BIOTIN C ₁₀ H ₁₆ N ₂ O ₃ S YBJHBAHKTYVGT-ZKWXMUAHSA-N |  | Ligand Interaction |

Однако он довольно слаб в детекции водородных связей, много пропускает

Подспорье: Arpeggio

Jubb HC, Higuero AP, Ochoa-Montaño B, Pitt WR, Ascher DB, Blundell TL. **Arpeggio: A Web Server for Calculating and Visualising Interatomic Interactions in Protein Structures.** *J Mol Biol.* 2017;429(3):365-371. doi:10.1016/j.jmb.2016.12.004

<http://biosig.unimelb.edu.au/arpeggioweb>



А как он работает?

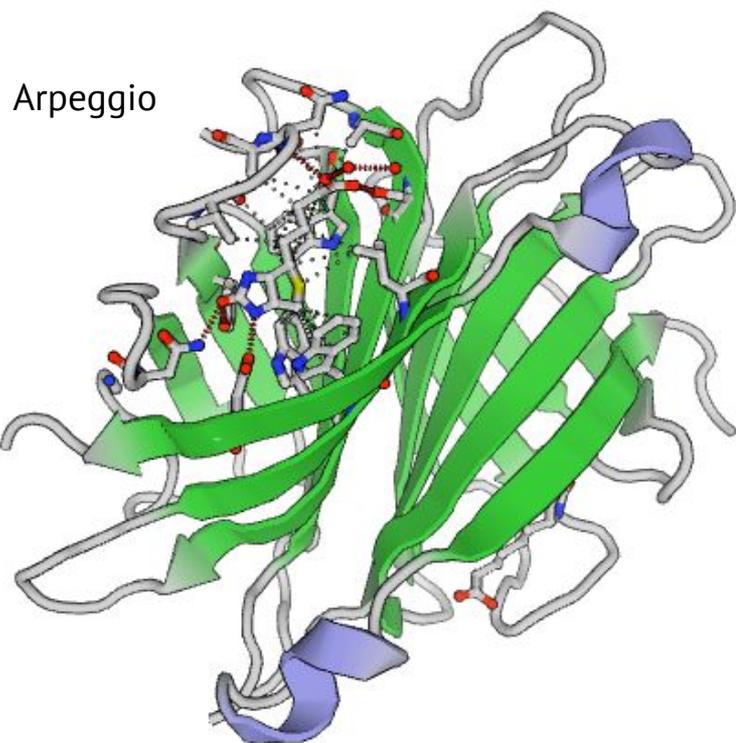
Удручающе примитивно

Table 4. Geometric Rules Used in Determining IFPs

| interaction | rule 1 ^a | rule 2 ^b |
|-------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| H-bond | $\ \overrightarrow{DA}\ \leq 3.5 \text{ \AA}$ | $\langle \overrightarrow{DH}, \overrightarrow{HA} \rangle \in \left[\frac{-\pi}{4}, \frac{\pi}{4} \right]$ |
| Weak H-bond | $\ \overrightarrow{DA}\ \leq 2.8 \text{ \AA}$ | $\langle \overrightarrow{DH}, \overrightarrow{HA} \rangle \in \left[\frac{-\pi}{6}, \frac{\pi}{6} \right]$ |
| Ionic | $\ \overrightarrow{+ -}\ \leq 4.0 \text{ \AA}$ | |
| Hydrophobe | $\ \overrightarrow{Y_1 Y_2}\ \leq 4.5 \text{ \AA}$ | |
| Aromatic (Face to face) | $\ \overrightarrow{ac_1 ac_2}\ \leq 4.0 \text{ \AA}$ | $\langle \overrightarrow{n_1}, \overrightarrow{n_2} \rangle \in \left[\frac{-\pi}{6}, \frac{\pi}{6} \right]$ |
| Aromatic (Edge to face) | $\ \overrightarrow{ac_1 ac_2}\ \leq 4.0 \text{ \AA}$ | $\langle \overrightarrow{n_1}, \overrightarrow{n_2} \rangle \in \left[\frac{\pi}{6}, \frac{5\pi}{6} \right]$ |
| π -cation | $\ \overrightarrow{ac +}\ \leq 4.0 \text{ \AA}$ | $\langle \overrightarrow{n}, \overrightarrow{ac +} \rangle \in \left[\frac{-\pi}{6}, \frac{\pi}{6} \right]$ |
| Metal | $\ \overrightarrow{MA}\ \leq 2.8 \text{ \AA}$ | |

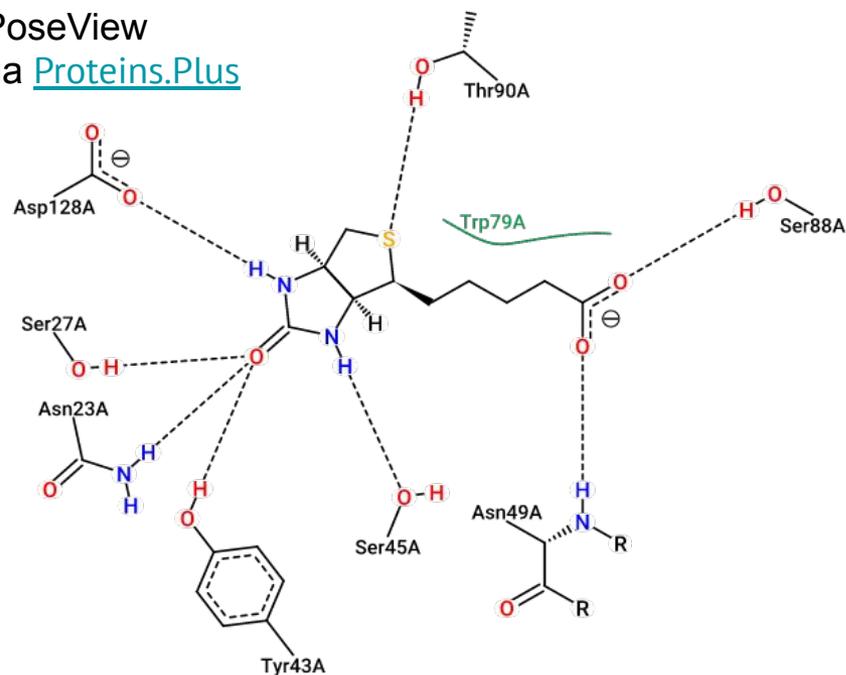
^a *D*, H-bond donor; *A*, H-bond acceptor; +, cation; -, anion; *Y*, hydrophobe; *ac*, geometric center of an aromatic ring; *M*, metal. ^b *H*, hydrogen; *n*, normal to the aromatic ring.

Трёхмерная боль, двухмерное счастье (задание №1)

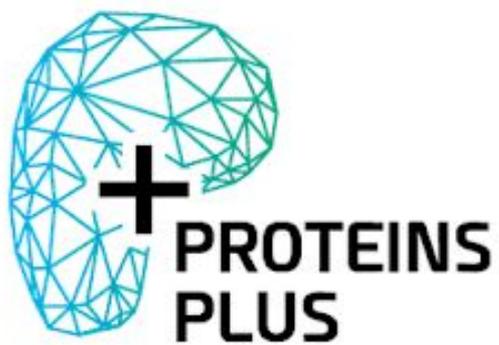


Часто очень трудно подобрать хороший ракурс в 3Д, чтобы были видны все взаимодействия. Поиск может занять десятки минут или вовсе обернуться ничем.

PoseView
на [Proteins.Plus](https://www.proteins.plus/)



Поэтому часто используют 2Д диаграммы наиболее значимых взаимодействий. PoseView использует FleXx для разметки взаимодействий.



Сюда ваш PDB

PDB-Code or search term:

Ⓞ Upload Protein (PDB format):

Browse...

No file selected.

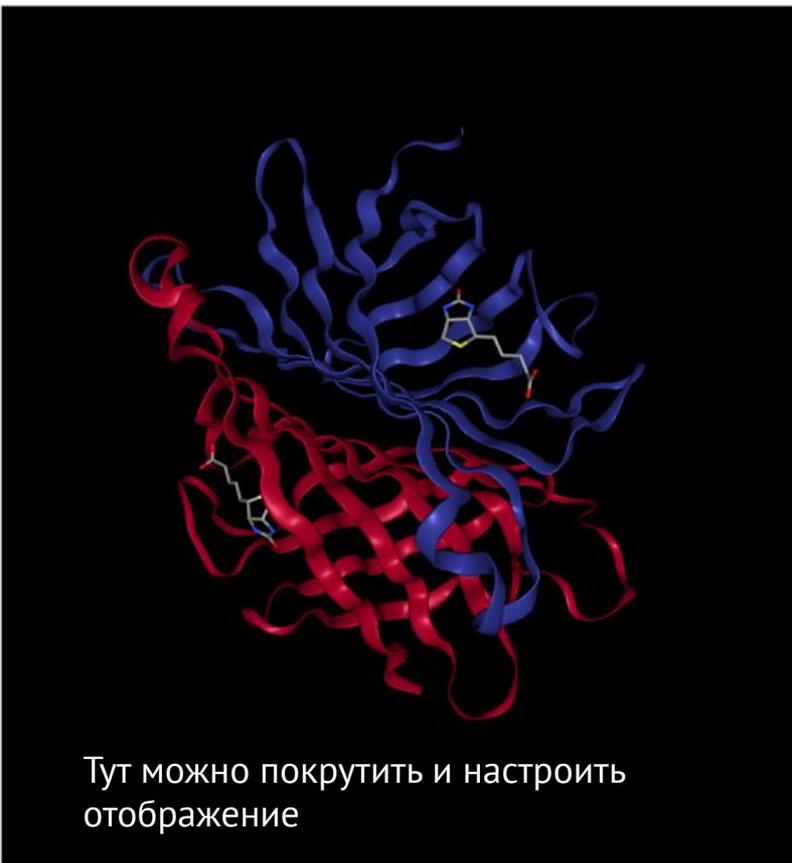
Ⓞ Upload Ligand (SDF format):

Browse...

No file selected.

[Advanced search](#)

[Go!](#)



Тут можно покрутить и настроить отображение

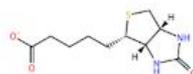
| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Representation options: Protein <input type="text" value="Cartoon"/> Ligand <input type="text" value="Licorice"/> Solvent <input type="text" value="Off"/> | Surface options: Surface <input type="text" value="Off"/> Color <input type="text" value="White"/> Opacity <input type="text" value="100%"/> | Viewer options: Background <input type="text" value="Black"/> Mouse behavior <input type="text" value="Default"/> View <input type="text" value="Perspective View"/> | More options: Screenshot <input type="text" value="-Resolution-"/> View <input type="button" value="Reset"/> 3D Viewer <input type="button" value="Interaction controls"/> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Clip width
 Clip distance

Ligands Pockets

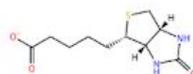
Ligands

BTN_A_5100



create pocket

BTN_B_5200



create pocket

Protoss Hydrogen prediction

Protoss is a fully automated hydrogen prediction tool for protein-ligand complexes. It adds missing hydrogen atoms to protein structures (PDB-format) and detects reasonable protonation states, tautomers, and hydrogen coordinates of both protein and ligand molecules. Protoss investigates hydrogen bonds, metal interactions and repulsive atom contacts for all possible states and calculates an optimal hydrogen bonding network within these degrees of freedom. Furthermore, alternative conformations or overlapping entries which might be annotated in the original protein structure are removed, as they could disturb the analysis of molecular interactions¹².

1. Lippert, T., Rarey, M.: *Fast automated placement of polar hydrogen atoms in protein-ligand complexes*. Journal of Cheminformatics 2009, 1:13
 2. Bietz, S., Urbaczek, S., Schulz, B., Rarey, M.: *Protoss: a holistic approach to predict tautomers and protonation states in protein-ligand complexes*. Journal of Cheminformatics 2014, 6:12.

DoGSiteScorer Binding site detection

PoseView 2D interaction diagrams

Выберите этот

SIENA Structure ensemble assembly

HyPPI Protein-protein interactions classification

EDIA Structural quality elucidation

METALizer Metal complex geometry prediction

ActivityFinder Protein-ligand affinity data (ChEMBL link) **Alpha-Version**

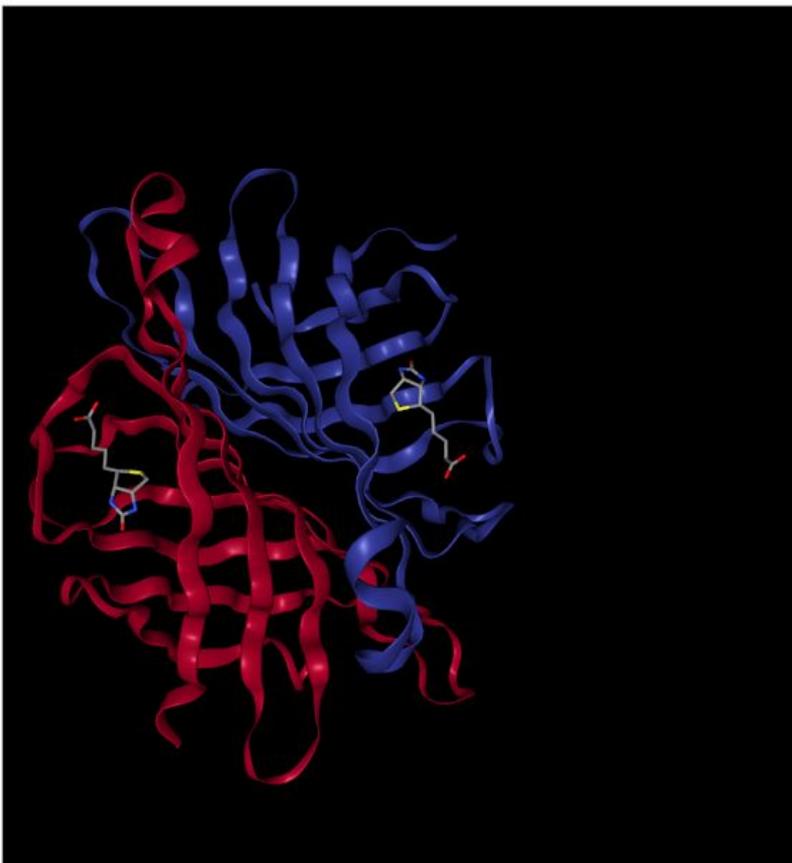
WarPP Water molecules placement procedure

StructureProfiler Protein-ligand complex profiling

GeoMine Textual, numerical, and chemical 3D searching in the PDB

JAMDA Protein-ligand docking **BETA**

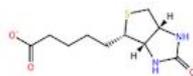
Доступ к различным сервисам



Ligands Pockets

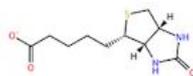
Ligands

BTN_A_5100



create pocket

BTN_B_5200



create pocket

PoseView

PoseView automatically creates two-dimensional diagrams of complexes with known 3D structure according to chemical drawing conventions.

Settings

Ligands

Set your Ligand by clicking on the left Tab or by entering its Name

Calculate

Можно просто щелкнуть по лиганду в окне левее или вбить его название (BTN_A_5100 в данном случае).

После чего нажмите Calculate.

Полученное изображение можно скачать в растре или векторе.

| | | | |
|-------------------------|------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Representation options: | Surface options: | Viewer options: | More options: |
| Protein Cartoon | Surface Off | Background Black | Screenshot --Resolution-- |
| Ligand Licorice | Color White | Mouse behavior Default | View Reset |
| Solvent Off | Opacity 100% | View Perspective View | 3D Viewer Interaction controls |

Clip width

Clip distance

Альтернативы (2Д)

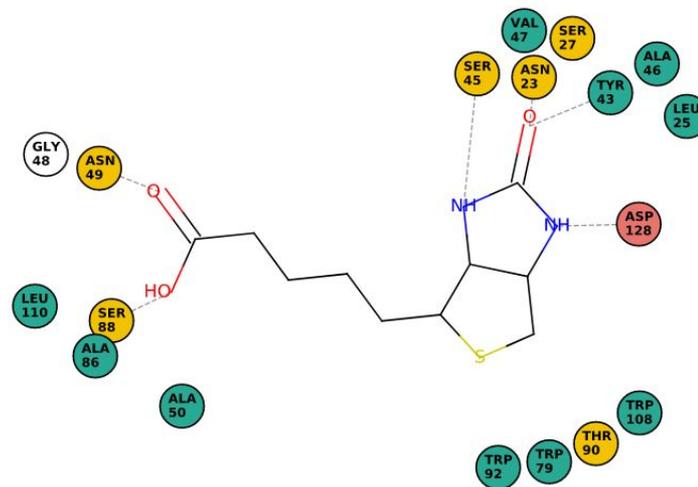
Веб:

<https://www.playmolecule.com/PlexView/>

Standalone:

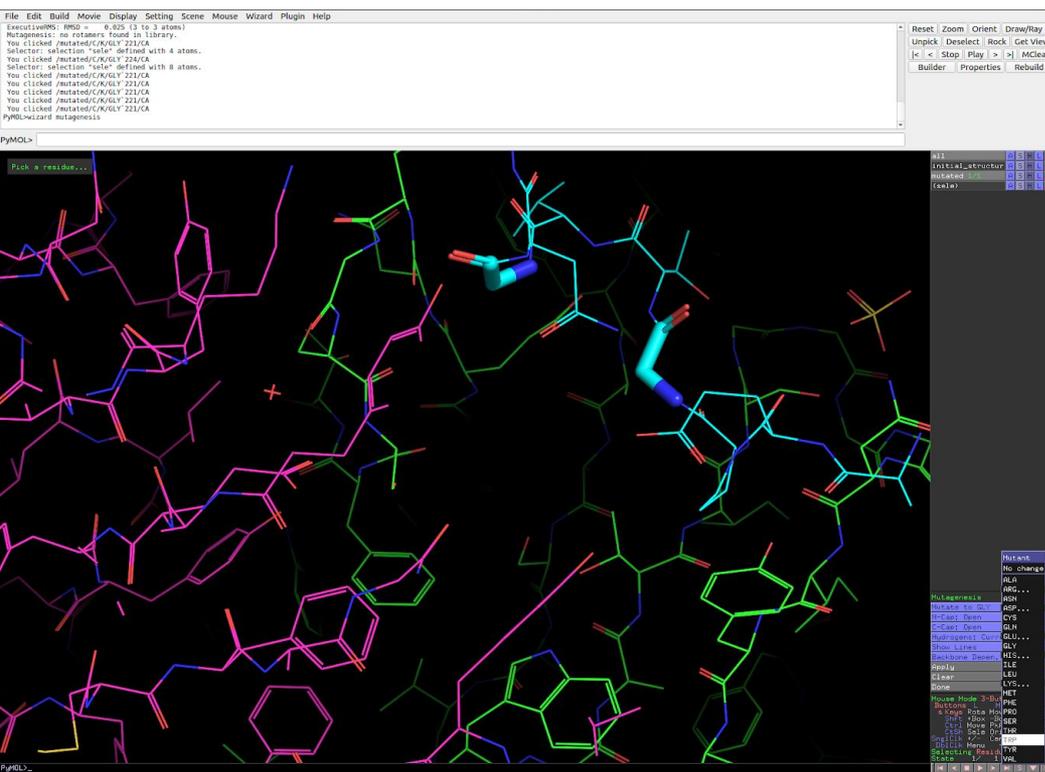
NCIplot

LigPlot+



PyMol mutagenesis (Задание 2)

В PyMol есть примитивный инструмент для генерации структуры аминокислотных замен. При использовании Wizard > Mutagenesis > Protein вы можете перебирать наиболее вероятные при данном ходе остова ротамеры и смотреть, как они впишутся. Ограничение: никак не моделируется ситуация с влиянием замены на сам ход остова, поэтому инструмент стоит использовать лишь для генерации примерных предположений.

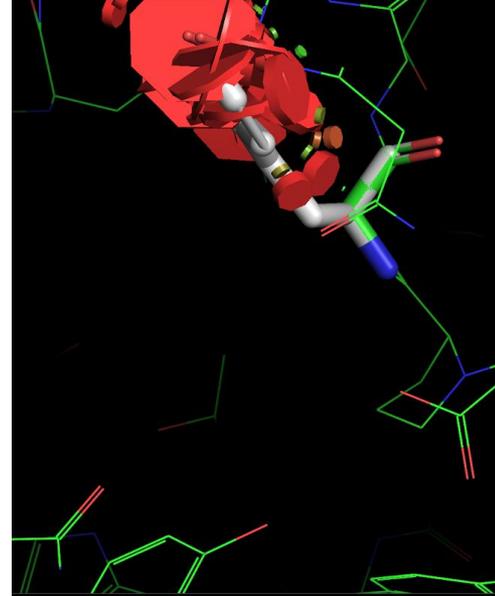
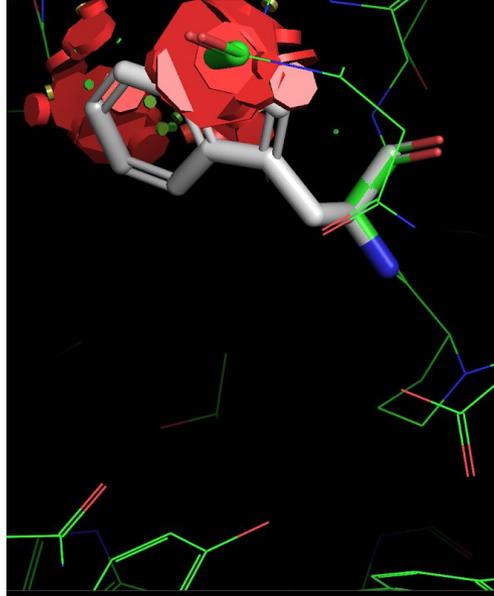
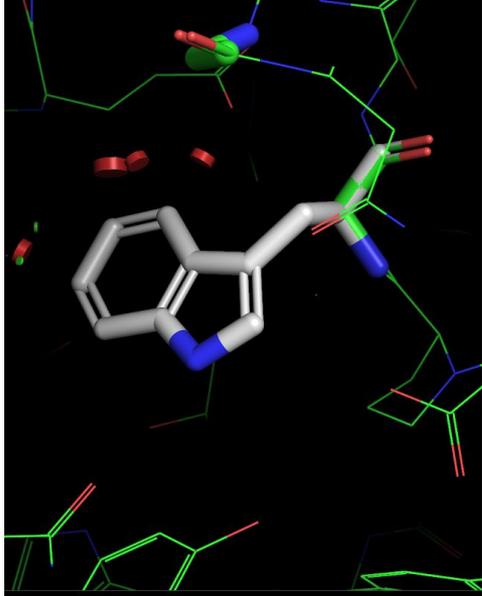


Щелчок по **Mutate to GLY** откроет окно выбора

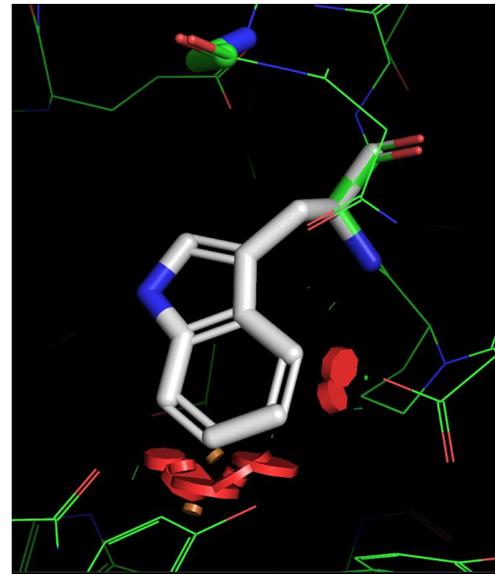
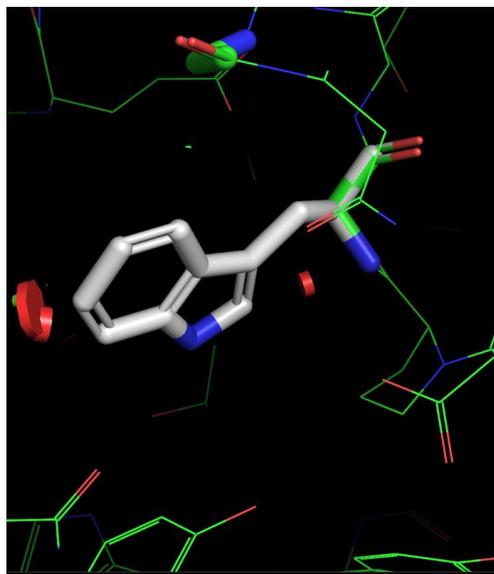
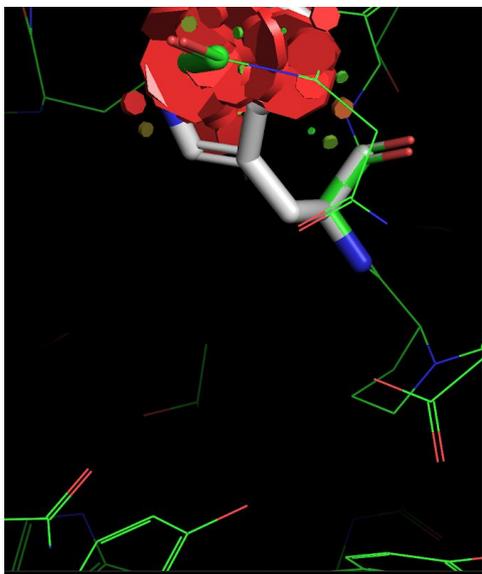
Когда выбрано, на что мутировать, щелчок по любому атому аминокислоты промутирует ее в новую.



| Mutant |
|-----------|
| No change |
| ALA |
| ARG... |
| ASN |
| ASP... |
| CYS |
| GLN |
| GLU... |
| GLY |
| HIS... |
| ILE |
| LEU |
| LYS... |
| MET |
| PHE |
| PRO |
| SER |
| THR |
| TRP |
| TYR |
| VAL |



Стрелочками можно переключаться между ротамерами. В верхней командной строке будет отображаться номер ротамера и его стерическая напряженность (пересечения Ван-дер-Ваальсовых сфер). Например Rotamer 4/6, strain=107.93.

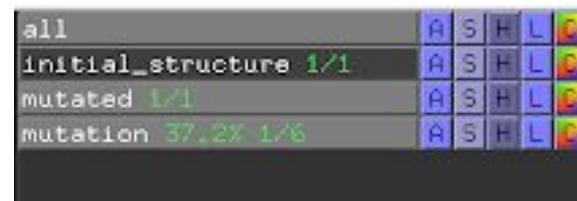


Справа появляется объект mutation, в котором указана общая вероятность встретить такой ротамер в PDB. Ротамеры отсортированы по встречаемости от большей к меньшей.

Чтобы применить мутацию нажмите **Apply**.

Чтобы сбросить нажмите **Clear**.

Чтобы выйти из режима мутирования нажмите **Done**.



| | A | S | H | L |
|-----------------------|---|---|---|---|
| all | | | | |
| initial_structure 1/1 | | | | |
| mutated 1/1 | | | | |
| mutation 37.2% 1/6 | | | | |

