Εισαγωγή στην Υπολογιστική Βιολογία

Διάλεξη 10η :

Εφαρμογές της C : Δομική Βιολογία

Δομική βιολογία: ορισμός

Ο κλάδος της βιολογίας ο οποίος ασχολείται με τον προσδιορισμό και την ανάλυση των δομών βιολογικών μακρομορίων και των συμπλόκων τους.

Δομή μορίου: ορισμοί

Αυστηρός ορισμός :

Δομή ενός μορίου είναι η σχετική διευθέτηση στον τρισδιάστατο χώρο των ατόμων από τα οποία αποτελείται το μόριο.

Με άλλα λόγια, γνώση της δομής ενός μορίου σημαίνει ότι γνωρίζουμε που βρίσκεται κάθε άτομο του μορίου σε σχέση με όλα τα άλλα άτομα.

Protein Data Bank (PDB)

Είναι η μοναδική (πρωτοταγής) βάση δεδομένων της δομικής βιολογίας. Στις επόμενες διαφάνειες θα παρουσιαστεί η μορφή μιας καταχώρησης της.
Η διεύθυνση της βάσης είναι :

http://www.pdb.org/

PDB : παράδειγμα

```
HEADER     TRANSCRIPTION REGULATION     16-JAN-99   1B6Q
TITLE      ALANINE 31 PROLINE MUTANT OF ROP PROTEIN
COMPND     MOL_ID: 1;
COMPND    2 MOLECULE: ROP;
COMPND    3 CHAIN: NULL;
COMPND    4 SYNONYM: ROM;
COMPND    5 ENGINEERED: YES;
COMPND    6 MUTATION: A31P;
COMPND    7 BIOLOGICAL UNIT: HOMODIMER
SOURCE     MOL_ID: 1;
SOURCE    2 ORGANISM_SCIENTIFIC: ESCHERICHIA COLI;
SOURCE    3 CELLULAR_LOCATION: CYTOPLASM;
SOURCE    4 PLASMID: COLE1;
SOURCE    5 GENE: ROP;
SOURCE    6 EXPRESSION_SYSTEM: ESCHERICHIA COLI;
SOURCE    7 EXPRESSION_SYSTEM_STRAIN: 71/72 (71/18 PLUS PCI857);
SOURCE    8 EXPRESSION_SYSTEM_PLASMID: PEX43
```

PDB : παράδειγμα

```
KEYWDS     TRANSCRIPTION REGULATION
EXPDTA     X-RAY DIFFRACTION
AUTHOR     N.GLYKOS,G.CESARENI,M.KOKKINIDIS
REVDAT   1   09-JUL-99 1B6Q    0
JRNL         AUTH   N.M.GLYKOS,G.CESARENI,M.KOKKINIDIS
JRNL         TITL   PROTEIN PLASTICITY TO THE EXTREME: CHANGING THE
JRNL         TITL 2 TOPOLOGY OF A 4-ALPHA-HELICAL BUNDLE WITH A SINGLE
JRNL         TITL 3 AMINO-ACID SUBSTITUTION
JRNL         REF    STRUCTURE (LONDON)                V.   7   597 1999
JRNL         REFN   ASTM STRUE6  UK ISSN 0969-2126                  2005
REMARK   1
REMARK   1 REFERENCE 1
REMARK   1  TITL   MEANINGFUL REFINEMENT OF POLY-ALANINE MODELS USING
REMARK   1  TITL 2 RIGID-BODY SIMULATED ANNEALING : APPLICATION TO
REMARK   1  TITL 3 THE STRUCTURE DETERMINATION OF THE A31P ROP MUTANT
REMARK   1  REF    ACTA CRYSTALLOGR., SECT.D     V.  55  1301 1999
REMARK   1  REFN   ASTM ABCRE6  DK ISSN 0907-4449                0766
```

PDB : παράδειγμα

```
REMARK   2 RESOLUTION. 1.80 ANGSTROMS.
REMARK   3
REMARK   3 REFINEMENT.
REMARK   3   PROGRAM     : X-PLOR 3.851
REMARK   3   AUTHORS     : BRUNGER
REMARK   3
REMARK   3  DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK   3   RESOLUTION RANGE HIGH (ANGSTROMS) : 1.80
REMARK   3   RESOLUTION RANGE LOW  (ANGSTROMS) : 40.825
REMARK   3   DATA CUTOFF            (SIGMA(F)) : 0.0
REMARK   3   DATA CUTOFF HIGH         (ABS(F)) : NULL
REMARK   3   DATA CUTOFF LOW          (ABS(F)) : NULL
REMARK   3   COMPLETENESS (WORKING+TEST)   (%) : 99.9
REMARK   3   NUMBER OF REFLECTIONS             : 5103
REMARK   3
REMARK   3  FIT TO DATA USED IN REFINEMENT.
REMARK   3   CROSS-VALIDATION METHOD           : THROUGHOUT
REMARK   3   FREE R VALUE TEST SET SELECTION   : RANDOM
REMARK   3   R VALUE            (WORKING SET) : 0.189
REMARK   3   FREE R VALUE                      : 0.240
REMARK   3   FREE R VALUE TEST SET SIZE   (%) : 5.0
REMARK   3   FREE R VALUE TEST SET COUNT       : 286
```

PDB : παράδειγμα

```
REMARK 200 EXPERIMENTAL DETAILS
REMARK 200  EXPERIMENT TYPE                : X-RAY DIFFRACTION
REMARK 200  DATE OF DATA COLLECTION        : NULL
REMARK 200  TEMPERATURE             (KELVIN) : 293
REMARK 200  PH                             : 4.3
REMARK 200  NUMBER OF CRYSTALS USED        : 1
REMARK 200
REMARK 200  SYNCHROTRON              (Y/N) : N
REMARK 200  RADIATION SOURCE               : NULL
REMARK 200  BEAMLINE                       : NULL
REMARK 200  X-RAY GENERATOR MODEL          : SEALED TUBE
REMARK 200  MONOCHROMATIC OR LAUE    (M/L) : M
REMARK 200  WAVELENGTH OR RANGE        (A) : 1.5418
REMARK 200  MONOCHROMATOR                  : GRAPHITE MONOCHROMATOR
REMARK 200  OPTICS                         : MONOCHROMATOR
REMARK 200
```

PDB : παράδειγμα

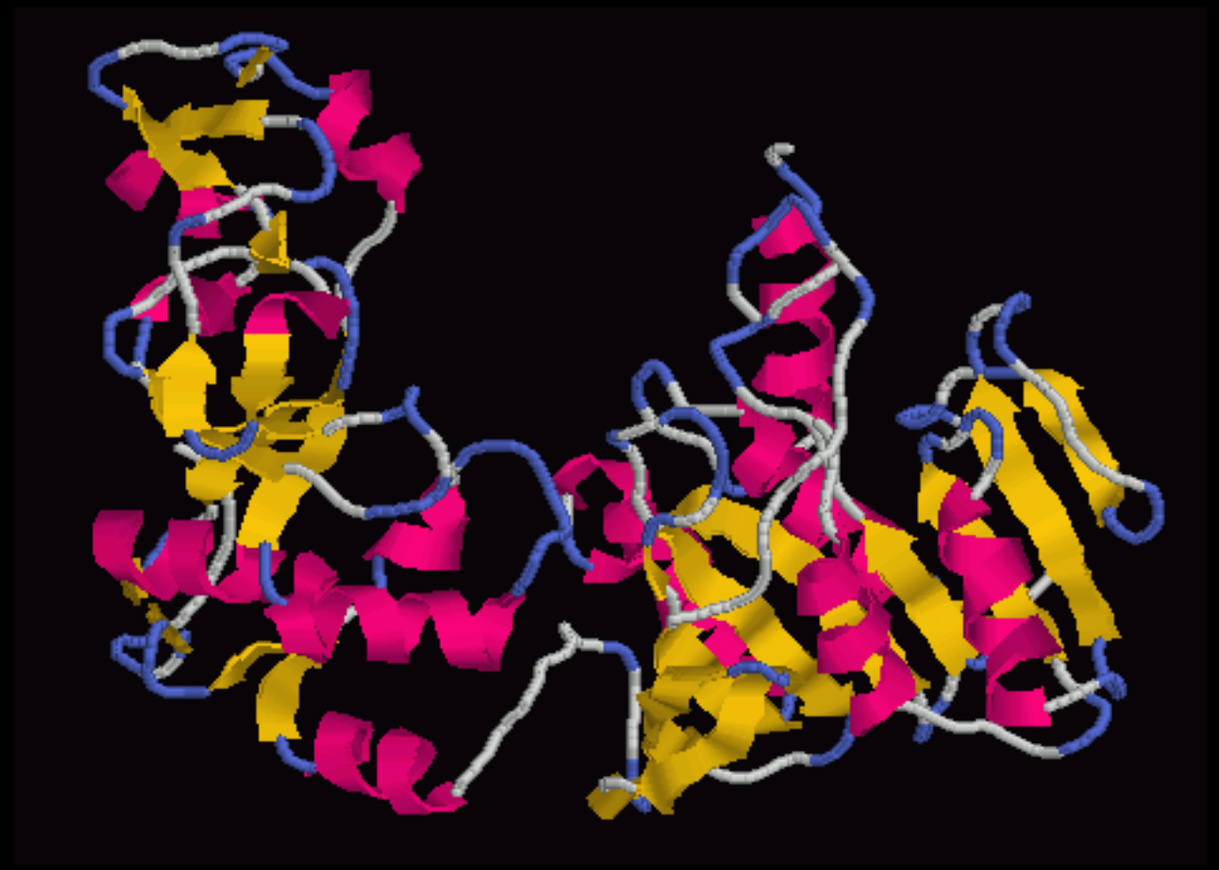
```
REMARK 999 SEQUENCE
REMARK 999 1B6Q        SWS     P03051       57 -     63 NOT IN ATOMS LIST
DBREF  1B6Q       1     56  SWS    P03051   ROP_ECOLI         1     56
SEQADV 1B6Q PRO     31  SWS  P03051    ALA    31 ENGINEERED MUTATION
SEQRES   1      63  MET THR LYS GLN GLU LYS THR ALA LEU ASN MET ALA ARG
SEQRES   2      63  PHE ILE ARG SER GLN THR LEU THR LEU LEU GLU LYS LEU
SEQRES   3      63  ASN GLU LEU ASP PRO ASP GLU GLN ALA ASP ILE CYS GLU
SEQRES   4      63  SER LEU HIS ASP HIS ALA ASP GLU LEU TYR ARG SER CYS
SEQRES   5      63  LEU ALA ARG PHE GLY ASP ASP GLY GLU ASN LEU
FORMUL   2  HOH   *56(H2 O1)
HELIX    1   1 LYS       3  GLU      28  1                                  26
HELIX    2   2 PRO      31  ALA      54  1                                  24
CRYST1   30.400   42.100   81.400  90.00  90.00  90.00 C 2 2 21       8
ORIGX1      1.000000  0.000000  0.000000        0.00000
ORIGX2      0.000000  1.000000  0.000000        0.00000
ORIGX3      0.000000  0.000000  1.000000        0.00000
SCALE1      0.032895  0.000000  0.000000        0.00000
SCALE2      0.000000  0.023753  0.000000        0.00000
SCALE3      0.000000  0.000000  0.012285        0.00000
```

PDB : παράδειγμα

```
ATOM      1  N   MET     1      -2.053  13.510  -6.199  1.00 47.14
ATOM      2  CA  MET     1      -1.894  13.110  -4.767  1.00 49.45
ATOM      3  C   MET     1      -0.688  12.186  -4.582  1.00 47.94
ATOM      4  O   MET     1      -0.774  10.982  -4.841  1.00 51.90
ATOM      5  CB  MET     1      -3.163  12.402  -4.276  1.00 51.84
ATOM      6  CG  MET     1      -3.059  11.814  -2.871  1.00 57.35
ATOM      7  SD  MET     1      -4.121  12.669  -1.683  1.00 62.43
ATOM      8  CE  MET     1      -2.938  13.041  -0.373  1.00 61.79
ATOM      9  N   THR     2       0.434  12.748  -4.134  1.00 42.11
ATOM     10  CA  THR     2       1.636  11.954  -3.914  1.00 34.48
ATOM     11  C   THR     2       1.551  11.168  -2.615  1.00 32.97
ATOM     12  O   THR     2       0.726  11.447  -1.749  1.00 32.39
```

Το πρόβλημα : επικράτειες

Οι πρωτεΐνες είναι συνηθέστατα οργανωμένες σε επικράτειες (domains), δηλ. σε δομικά (και ίσως λειτουργικά) διακριτές περιοχές. Σε πολλές περιπτώσεις η διάκριση μεταξύ των domains είναι οφθαλμοφανής, π.χ.

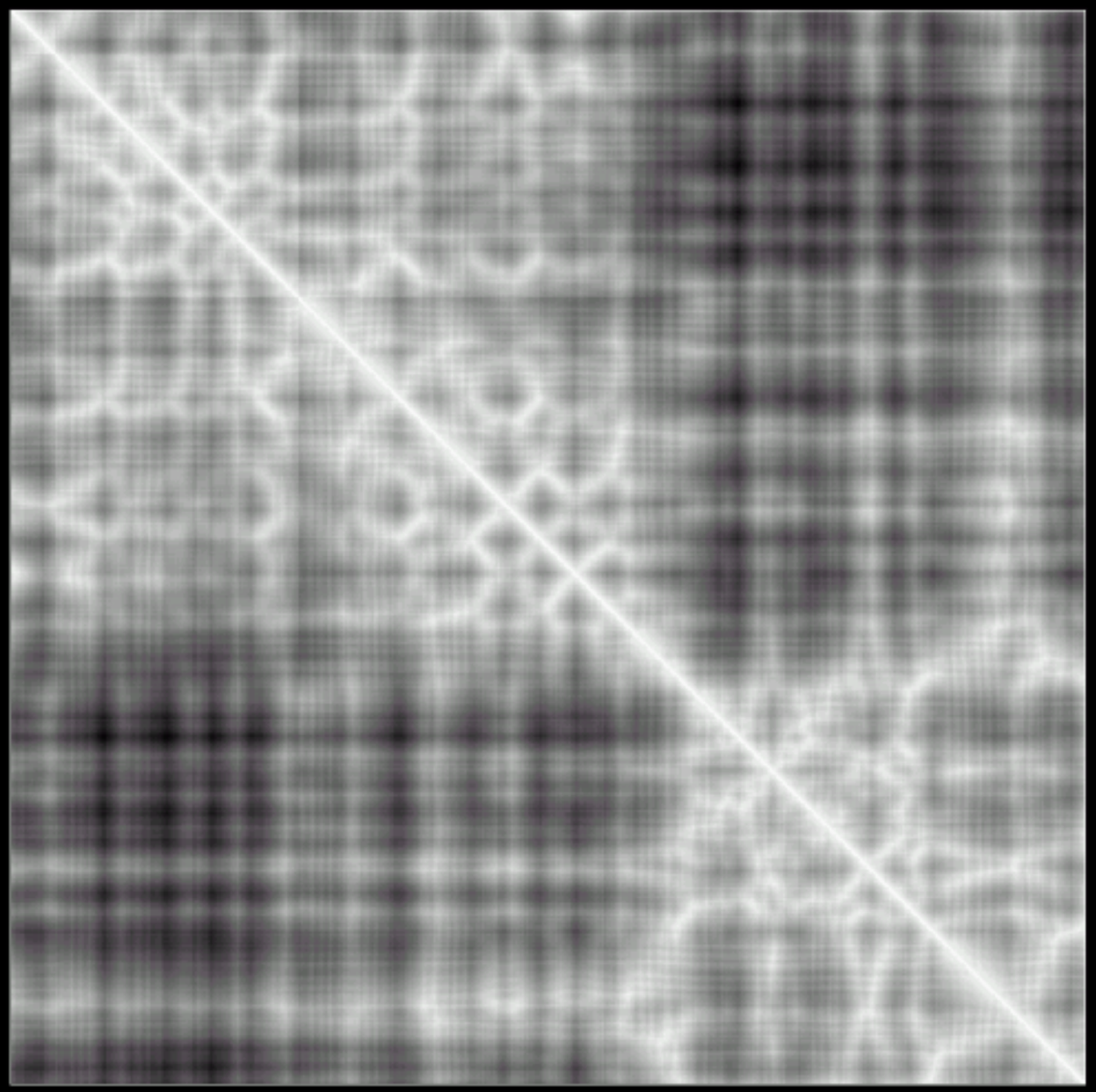


Το πρόβλημα : επικράτειες

... ενώ σε άλλες όχι, π.χ.

Το πρόβλημα : επικράτειες

Μία απλή μέθοδος για τη διάκριση επικρατειών είναι τα Cα-Cα distance maps :



Το πρόβλημα :

Αυτό που θέλουμε είναι ένα πρόγραμμα σε C το οποίο να διαβάζει (από την καθιερωμένη είσοδο) ένα PDB αρχείο για μια πρωτεΐνη, και να γράφει στην καθιερωμένη έξοδο τις αποστάσεις (σε Angstrom) μεταξύ όλων των ζευγών ατομών Cα της πρωτεΐνης. Δηλ.

Είσοδος :

```
ATOM      1  N   LEU    12      -23.473 -11.736  -9.882  1.00 65.95      N
ATOM      2  CA  LEU    12      -23.078 -12.360  -8.620  1.00 65.23      C
ATOM      3  C   LEU    12      -21.709 -13.037  -8.739  1.00 64.24      C
ATOM      4  O   LEU    12      -21.296 -13.759  -7.818  1.00 65.26      O
ATOM      5  CB  LEU    12      -24.085 -13.425  -8.194  1.00 66.24      C
ATOM      6  CG  LEU    12      -25.506 -13.030  -7.805  1.00 67.06      C
ATOM      7  CD1 LEU    12      -26.538 -13.970  -8.439  1.00 66.68      C
ATOM      8  CD2 LEU    12      -25.685 -13.060  -6.286  1.00 66.70      C
ATOM      9  N   ALA    13      -21.026 -12.860  -9.866  1.00 60.78      N
ATOM     10  CA  ALA    13      -19.736 -13.518 -10.047  1.00 58.43      C
.....................................
```

Έξοδος :

```
     0      0          0.0000000
     0      1          3.8139548
     0      2          6.2237191
     0      3          9.8304338
.....................
     0    163         40.3271141
     0    164         43.9487190
     1      0          3.8139548
     1      1          0.0000000
     1      2          3.8132520
.....................
   164    163          3.7846403
   164    164          0.0000000
```

Το πρόγραμμα :

Η κεντρική ιδέα είναι απλή : διαβάζουμε από την είσοδο συντεταγμένες x,y,z για κάθε άτομο του PDB αρχείου και εάν το άτομο είναι "CA", αποθηκεύουμε τις συντεταγμένες του σε διαδοχικές θέσεις τριών πινάκων (ένα για τις x συντεταγμένες, ένα για τις y, και ένα για τις z). Δεδομένου οτι η απόσταση μεταξύ δύο ατόμων είναι

D = sqrt[(x1-x2)^2 + (y1-y2)^2 + (z1-z2)^2]

το μόνο που μένει να υπολογισουμε τα D μέσω δυο ένθετων for().

Ο καθ'αυτός υπολογισμός :

```
for ( i=0 ; i < tot_atoms ; i++)
  for ( m=0 ; m < tot_atoms ; m++ )
  {
  distance = sqrt(  (x[i]-x[m])*(x[i]-x[m]) +
                    (y[i]-y[m])*(y[i]-y[m]) +
                    (z[i]-z[m])*(z[i]-z[m]) );
  printf("%5d %5d %15.7f\n", i, m, distance );
  }
}
```

Ανάγνωση δεδομένων :

... και προβλήματα της.

```
tot_atoms = 0;

while( scanf("%s %d %s %s %d %f %f %f %f %f %s", &s, &atid,
 &atname, &resname, &resid, &xx, &yy, &zz, &j, &j, &s) != EOF)
  {
    if ( atname[0] == 'C' && atname[1] == 'A' )
      {
        x[tot_atoms] = xx;
        y[tot_atoms] = yy;
        z[tot_atoms] = zz;
        tot_atoms++;
      }
  }
```

Το πρόγραμμα :

```
 #include <stdio.h>
 #include <math.h>

main()
{
char  s[20];
int   atid;
char  atname[5];
char  resname[5];
int   resid;
float xx, yy, zz;
float j;
float x[5000];
float y[5000];
float z[5000];
float distance;
int   tot_atoms;
int   i, m;
```

Το πρόγραμμα :

```
tot_atoms = 0;
while( scanf("%s %d %s %s %d %f %f %f %f %f %s", &s, &atid,
 &atname, &resname, &resid, &xx, &yy, &zz, &j, &j, &s) != EOF)
  {
    if ( atname[0] == 'C' && atname[1] == 'A' )
       {
         x[tot_atoms] = xx;
         y[tot_atoms] = yy;
         z[tot_atoms] = zz;
         tot_atoms++;
       }
  }

for ( i=0 ; i < tot_atoms ; i++)
  for ( m=0 ; m < tot_atoms ; m++ )
  {
  distance = sqrt(  (x[i]-x[m])*(x[i]-x[m]) +
                    (y[i]-y[m])*(y[i]-y[m]) +
                    (z[i]-z[m])*(z[i]-z[m]) );
  printf("%5d %5d %15.7f\n", i, m, distance );
  }
}
```

Επίδειξη χρήσης ...

```c
#include <stdio.h>

main()
{

 char     s[1000];
 char     t[10000];
 int      i, k, tot;


 if ( scanf("%s", s ) != 1 )
    exit(1);

 tot = 0;
 while ( scanf("%s", t ) != EOF )
    {
       i = 0;
       while( t[i] != 0 )
           {
                k = 0;
                while( s[k] == t[i+k] && s[k] != 0 && t[i+k] != 0 )
                    k++;

                if ( s[k] == 0 )
                    printf(" ----> %5d\n", tot );

                tot++;
                i++;
           }
    }
}
```