

Modelowanie homologiczne

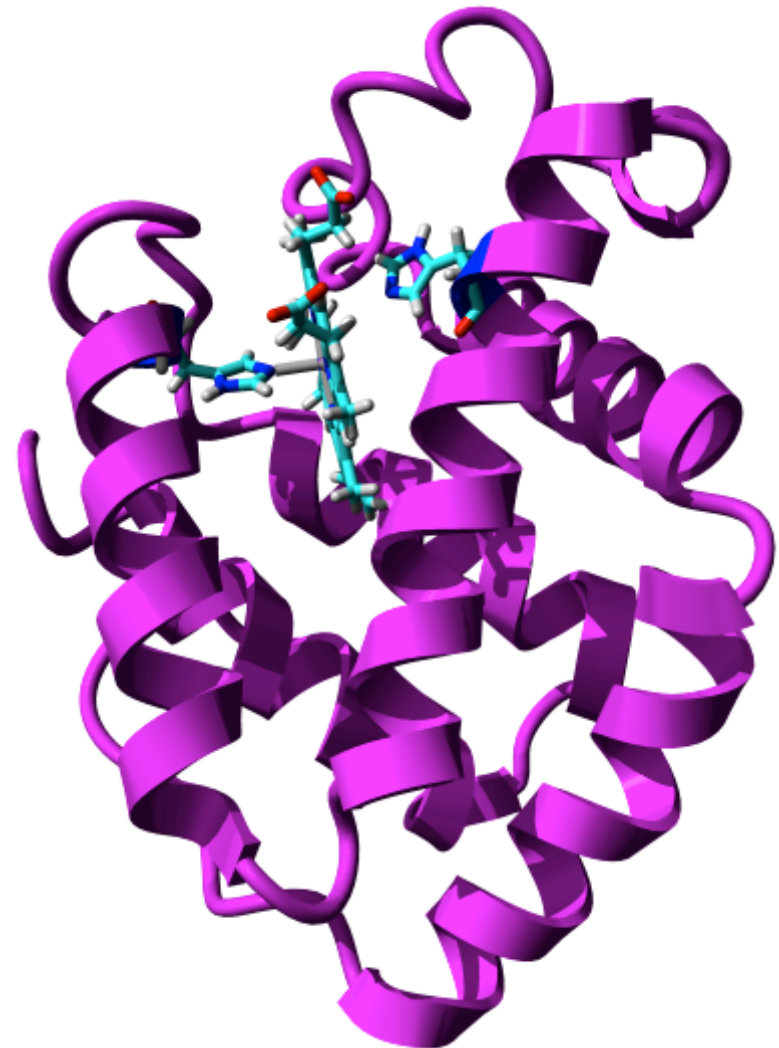


Struktura trzeciorzędowa

- ❖ ułatwia planowanie eksperymentów oraz interpretację otrzymanych wyników

Struktura trzeciorzędowa

- ❖ Hemoglobiny - na 226 białek z tej rodziny zawsze grupa wiążąca hem - histydyna i fenyloalanina z naprzeciwka hemu są zawsze w tym samym miejscu



Struktura trzeciorzędowa

- ❖ ułatwia planowanie eksperymentów oraz interpretację otrzymanych wyników
- ❖ dostarcza informację o położeniu każdego aminokwasu względem innych aminokwasów oraz względem reszty białka

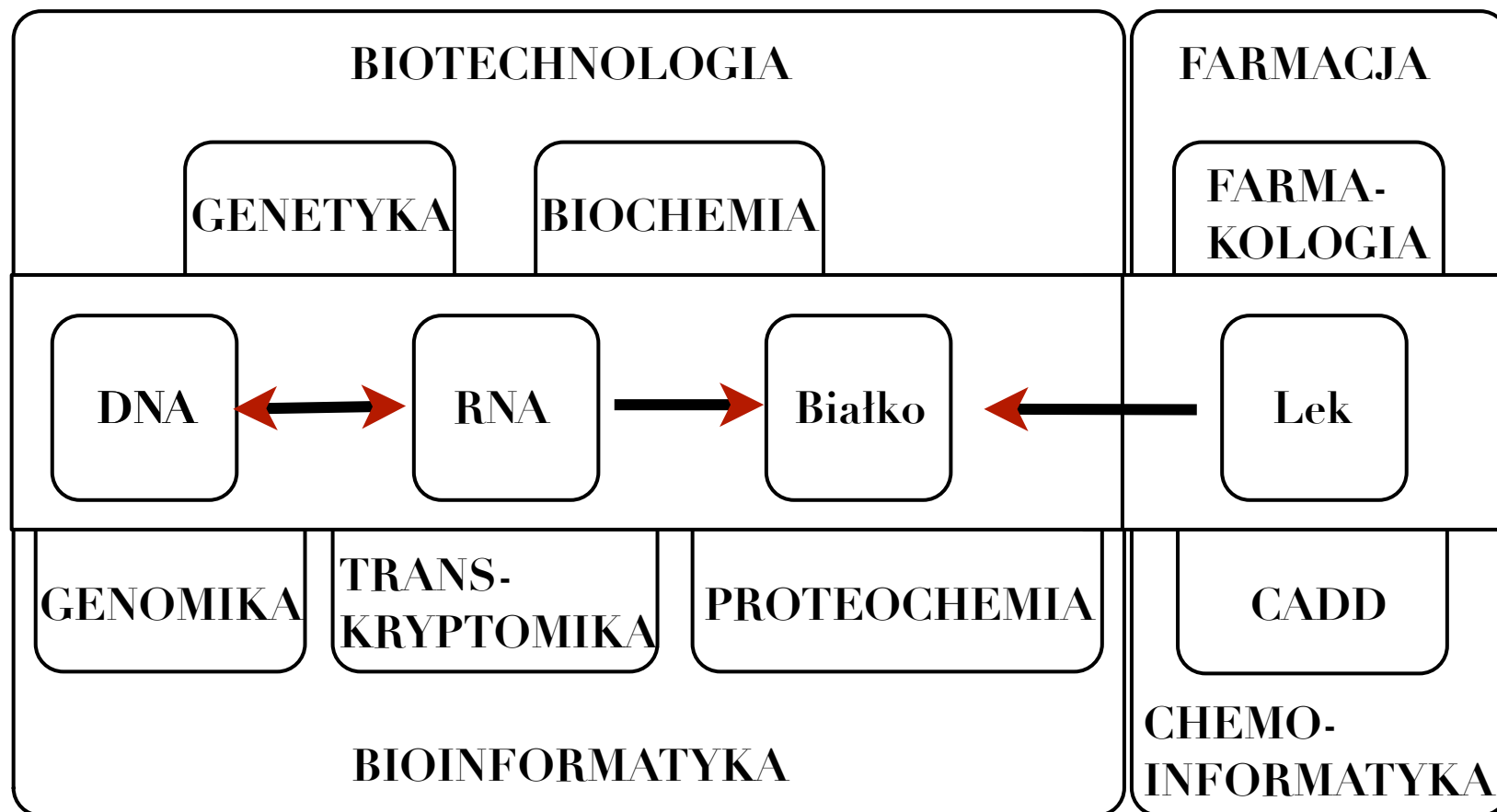
Struktura trzeciorzędowa

- ❖ ułatwia planowanie eksperymentów oraz interpretację otrzymanych wyników
- ❖ dostarcza informację o położeniu każdego aminokwasu względem innych aminokwasów oraz względem reszty białka
- ❖ dostarcza informację o cechach białka (np.: rozkład potencjału elektrostatycznego na powierzchni białka, obecność hydrofobowych reszt na powierzchni, itp.)

Biologia Molekularna

- ❖ proteom- lista struktur i właściwości wszystkich białek, jakie mogą istnieć w organizmie ludzkim
- ❖ proteomika- dziedzina zajmująca się gromadzeniem informacji dotyczącej identyfikacji struktur białkowych, rozpoznawania i selekcjonowania białek oraz badaniem ich funkcji

Biologia Molekularna



Wyznaczanie struktury białka

Krystalografia

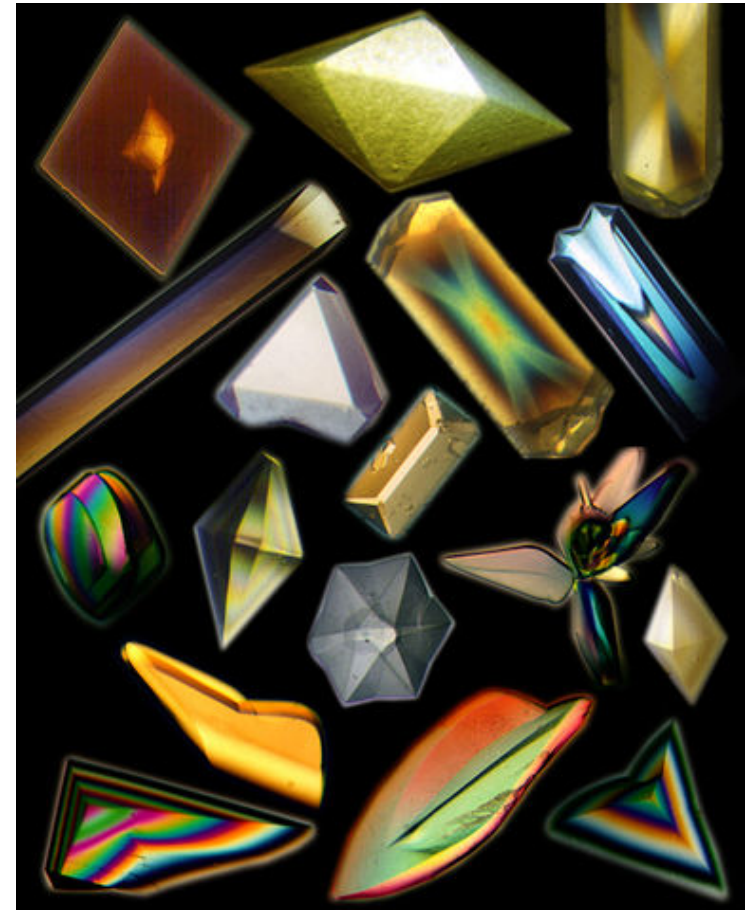
Spośród metod eksperymentalnych służących wyznaczeniu trójwymiarowej struktury białek jest najdokładniejszą metodą.

zalety:

- ustalenie struktury chemicznej związków z niemal absolutną pewnością.

wady:

- posiadani czystego monokryształu analizowanego związku chemicznego o wymiarach liniowych rzędu 0,1 – 1 mm;
- krystalografii nie można również stosować do ustalania struktury cząsteczek w fazie gazowej i ciekłej;
- wysoki koszt i czasochłonność wykonywania analizy.



Kryształy białek pochodzące z promu kosmicznego i stacji Mir - NASA.

Wyznaczanie struktury białka

Krystalografia

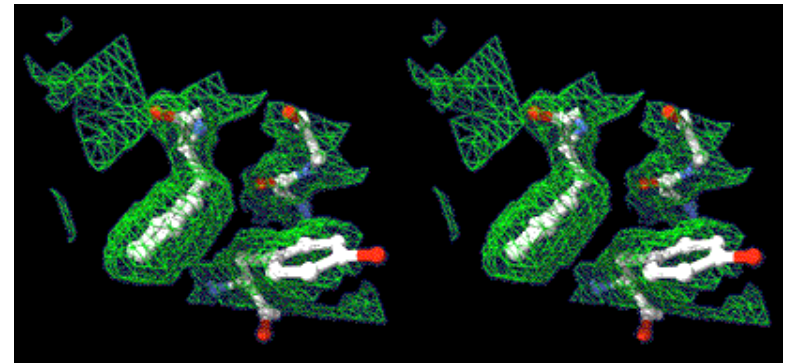
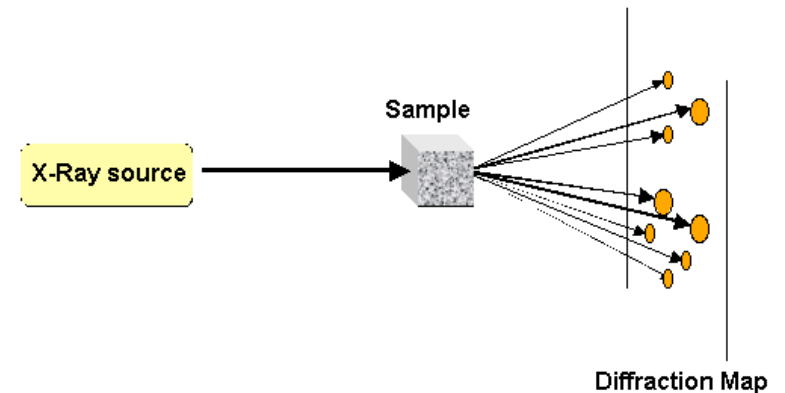
Spośród metod eksperymentalnych służących wyznaczeniu trójwymiarowej struktury białek jest najdokładniejszą metodą.

zalety:

- ustalenie struktury chemicznej związków z niemal absolutną pewnością.

wady:

- posiadani czystego monokryształu analizowanego związku chemicznego o wymiarach liniowych rzędu 0,1 – 1 mm;
- krystalografii nie można również stosować do ustalania struktury cząsteczek w fazie gazowej i ciekłej;
- wysoki koszt i czasochłonność wykonywania analizy.



Wyznaczanie struktury białka

Jądrowy rezonans magnetyczny (NMR - ang. *Nuclear Magnetic Resonance*).

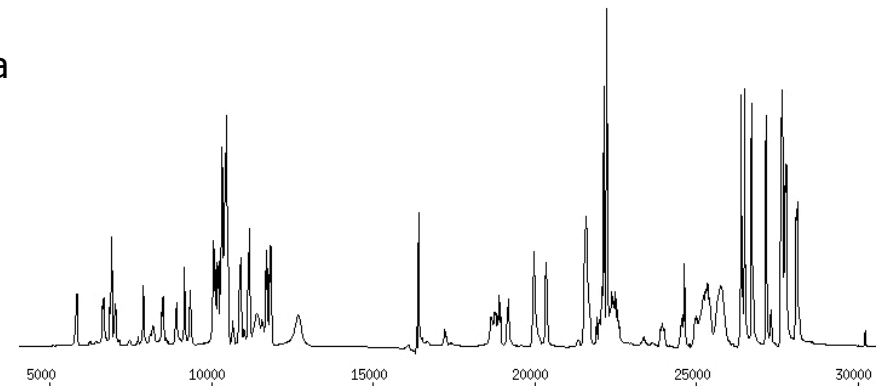
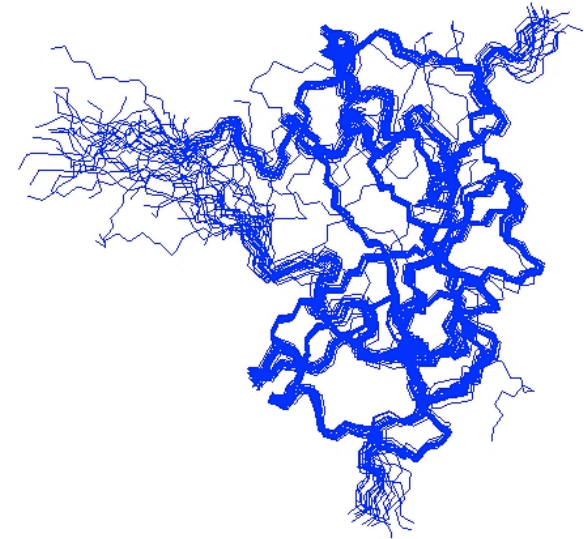
NMR pozwala na wyznaczenie struktury białek w roztworach. Zwłaszcza gdy uda się przygotować roztwory białka o dużym stężeniu (około 10^{-3} mol/l dla białka o masie molekularnej około 15 kDa).

zalety:

- technika spektroskopowa posługuje się promieniowaniem elektromagnetycznym o stosunkowo niskich energiach ($1,7 \cdot 10^{-7}$ eV - $3,7 \cdot 10^{-6}$ eV), które w najmniejszym stopniu nie naraża struktury białka na uszkodzenie;
- mały koszt wykonania analizy.

wady:

- rozdzielczość tej metody znacznie się pogarsza dla białek o masie przekraczającej 40 kDa .



Gdy struktura nie jest znana

Hipoteza Anfinsena:

„Sekwencja aminokwasowa białka ściśle determinuje jego strukturę przestrzenną, która w danych warunkach fizjologicznych odpowiada globalnemu minimum energii swobodnej.”

Oddziaływania stabilizujące białko

- ❖ aminokwasy w białku oddziałują ze sobą utrzymując stabilność struktury
- ❖ łańcuch białkowy będzie się skręcał i obracał w taki sposób, aby minimalizować niekorzystne oraz maksymalizować korzystne oddziaływania i będzie to robił do osiągnięcia najkorzystniejszej konformacji

Oddziaływania stabilizujące białko

- ❖ **wiązania jonowe** są to stosunkowo mocne wiązania, tworzące się między grupami obdarzonymi przeciwnymi ładunkami, ich siła wiązania = 20kJ/mol
- ❖ **wiązania wodorowe** mogą się tworzyć między elektroujemnymi atomami (np. tlen) i atomami wodoru przyłączonymi do elektroujemnych atomów, ich siła wiązania = 7-40 kJ/mol
- ❖ **oddziaływania van der Waalsa** występują między cząstkami hydrofobowymi. Oddziaływania te wynikają z niesymetrycznego rozkładu elektronów w tych obojętnych i niepolarnych resztach. Obszary o dużej gęstości elektronowej mogą przyciągać obszary o małej gęstości elektronowej. Siła wiązania = 1,9 kJ/mol
- ❖ **oddziaływania odpychające** gdy dwie grupy obdarzone identycznym ładunkiem (w trakcie zwijania)
- ❖ **wiązanie kowalencyjne** - najsilniejsze wiązanie - mostek siarczkowy, jego siła = 250 kJ/mol

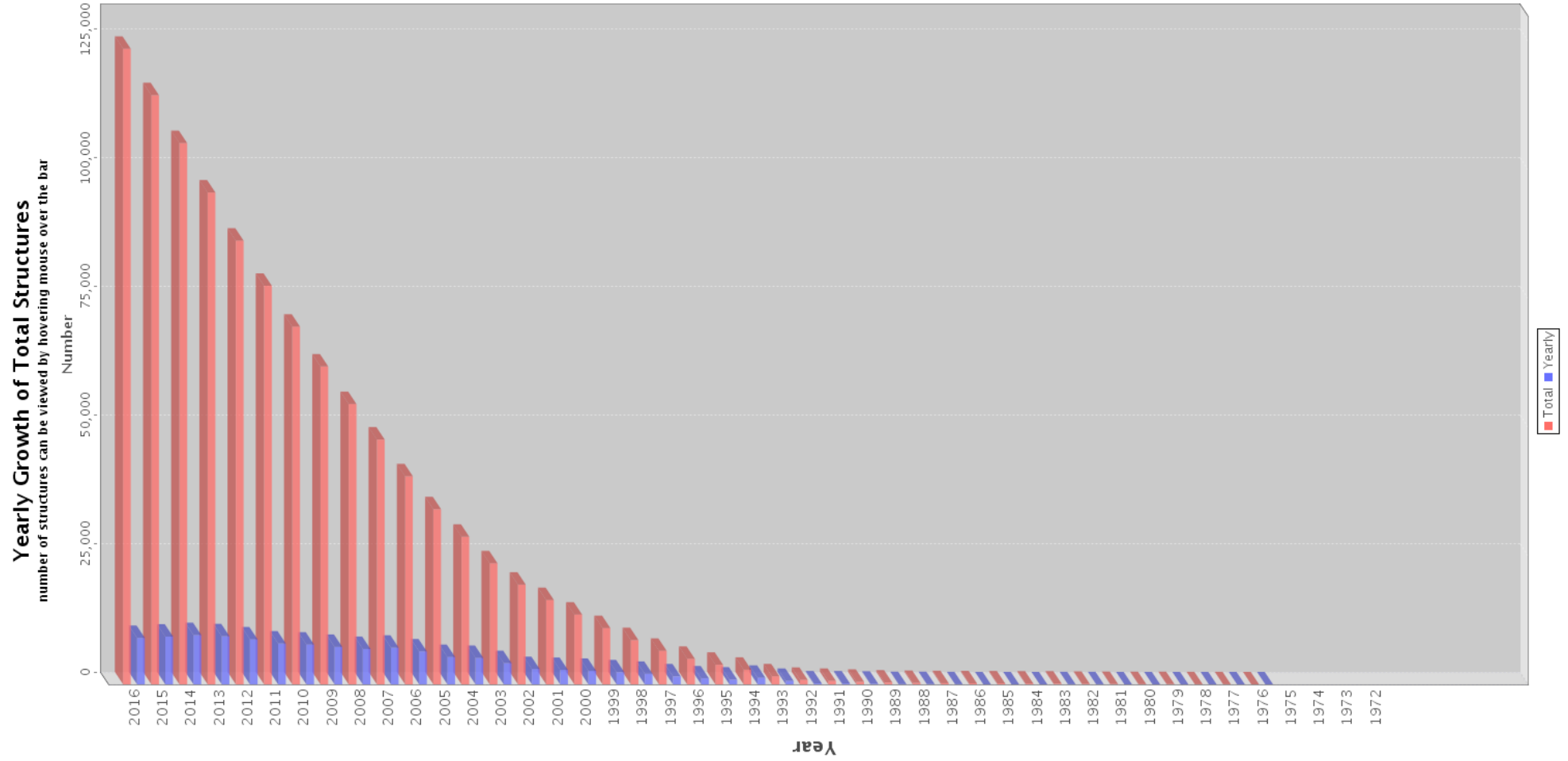
Oddziaływania stabilizujące białko

Które oddziaływania są najbardziej istotne w białku?

W większości białek najważniejszymi oddziaływaniami są oddziaływania van der Waalsa i wodorowe, a najmniej istotne to wiązania kowalencyjne i jonowe

W strukturze IV rzędowej oddziaływania jonowe odgrywają większą rolę niż w strukturze III rzędowej. Oddziaływania hydrofobowe (van der Waalsa) też mają w tym swój udział gdyż nie zawsze da się zwinać cząsteczkę białka tak żeby wszystkie grupy hydrofobowe znalazły się w jej wnętrzu

Gdy struktura nie jest znana



„Rozwijająca się inicjatywa „genomiki strukturalnej” stawia sobie za cel doświadczalne rozwiązanie struktury jedynie dla najważniejszych bądź dla najbardziej reprezentatywnych białek. Dla pozostałych białek, czyli dla olbrzymiej większości, proponuje się zastosowanie metod modelowania teoretycznego.” (BAKER i SALI 2001).

Gdy struktura nie jest znana

PODEJŚCIE EWOLUCYJNE —
SZKOŁA DARWINOWSKA
Rekonstrukcja procesu powstania
sekwencji i struktury białka na
drodze ewolucji (przyrodzie zabiera
to miliony lat)

PODEJŚCIE FICZYCZNE —
SZKOŁA BOLTZMANNOWSKA
Modelowanie zwijania białka
(procesu poszukiwania przez
łańcuch konformacji o najniższej
energii swobodnej, który w
komórkach trwa zaledwie ułamki
sekundy) korzystając z praw fizyki
statycznej

Podójście ewolucyjne

Białka homologiczne zachowują podobieństwo struktury, na tej podstawie opracowano podejście zwane modelowaniem homologicznym

Podójście ewolucyjne polega na symulacji ewolucji sekwencji i struktury

Modelowanie fizyczne bazuje wyłącznie na analizie sekwencji aminokwasowej badanego białka (tzw. celu), podczas gdy homologiczne wymaga dodatkowo znajomości struktury innego spokrewnionego białka, które służy jako tzw. szablon

Białka homologiczne

Homologia (*ang. homology*) oznacza obecność podobnych właściwości ze względu na pochodzenie od wspólnego przodka.

Białka homologiczne są to białka, których geny kodujące wywodzą się od wspólnego przodka, a w wyniku ewolucji uległy mutacjom.

IDENTYCZNOŚĆ SEKWENCJI	ISTNIENIE HOMOLOGII
>25%	Sekwencje są homologiczne
15-25%	Sekwencje prawdopodobnie są homologiczne
<15%	Sekwencje prawdopodobnie nie są homologiczne

Słowniczek

- ❖ białko o nieznannej strukturze - cel - *ang. target*
- ❖ białko o znanej strukturze - szablon - *ang. template*
- ❖ przyrównanie sekwencji białek - *ang. alignment*
(uliniwienie)
- ❖ metoda symulacji oparta na przyrównaniu sekwencji białek homologicznych i wymodelowaniu na tej podstawie struktury białka celu - modelowanie homologiczne - *ang. homology modeling*

Modelowanie homologiczne

- ❖ analiza sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury trzeciorzędowej
- ❖ ocena modelu

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
 - ❖ przyrównanie sekwencji
 - ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
 - ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
 - ❖ przewidywanie białek membranowych
- ❖ Większość białek zbudowana jest z konserwowanych ewolucyjnie domen.
 - ❖ Wykorzystanie informacji o liczbie domen, z których zbudowane jest białko, może być wskazówką dla określenia funkcji białka, jak również ma kluczowe znaczenie dla przeprowadzenia kolejnych etapów badania białka „in silico”.

Analiza sekwencji

- ❖ **identyfikacja domen** W bazach domen można znaleźć
- ❖ przyrównanie informacje o **dystrybucji filogenetycznej**
- sekwencji białek posiadających daną domenę, o
- ❖ przewidywanie **domenach występujących zwykle razem,**
- struktury **zwięzłe opisy najbardziej typowych**
- drugorzędowej **funkcji pełnionych przez domeny,**
- ❖ przewidywanie **odnośniki do publikacji opisujących**
- fragmentów **analizy rodzin lub ich reprezentatywnych**
- nieustrukturyzowanych **członków oraz odnośniki do innych baz**
- ❖ przewidywanie białek **danych.**
- membranowych

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Jeżeli w sekwencji celu zostanie zidentyfikowana więcej niż jedna domena, to następne etapy przewidywania struktury trzeciorzędowej białka powinny być przeprowadzone również dla każdej z domen osobno

Analiza sekwencji

❖ identyfikacja domen

❖ przyrównanie sekwencji

Program URL

Programy służące obliczaniu przyrównań wielosekwencyjnych

❖ przewidywanie struktury drugorzędowej

ClustalW <http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>

TCoffee http://igs-server.cnrs-mrs.fr/Tcoffee/tcoffee_cgi/index.cgi

Macaw <ftp://ncbi.nlm.nih.gov/pub/macaw/>

PCMA <ftp://iole.swmed.edu/pub/PCMA/>

❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych

❖ przewidywanie białek membranowych

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ **przyporównanie sekwencji**
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

MSA - ang. multiple sequence alignment - przyporównanie wielosekwencyjne

CLUSTALX, PCMA

Analiza sekwencji

MSA - przyrównanie wielosekwencyjne

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Algorytmy te różnią się sposobem przyznawania punktów i kar (punkty ujemne). Punkty przyznaje się za identyczność aminokwasów, za kod genetyczny (algorytm uwzględnia liczbę zmian zasad w DNA lub RNA, które są potrzebne do konwersji kodonów w aminokwasy), za podobieństwo właściwości fizykochemicznych, a kary za luki (ang. *gap*) w ułiniwionych sekwencjach.

Analiza sekwencji

PSI-BLAST

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Po przeszukaniu bazy danych algorytmem BLAST i identyfikacji sekwencji spokrewnionych z zadaną sekwencją można zbudować profil (*ang. PSSM – position-specific score matrix*), zawierający informacje na temat częstości występowania (konserwacji) aminokwasów w poszczególnych pozycjach przyrównania.

W kolejnych iteracjach baza danych sekwencji przeszukiwana jest przy użyciu całego profilu, który za każdym razem aktualizuje się poprzez dołączanie nowo zidentyfikowanych członków rodziny.

Przeszukiwania prowadzi się do momentu, kiedy nie można zidentyfikować więcej sekwencji, które spełniałyby wyznaczone kryteria podobieństwa.

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Alternatywnie, przyrównanie spokrewnionych sekwencji (MSA) może być użyte do stworzenia ukrytego modelu Markowa (*ang. HMM – Hidden Markov Model*), który może być użyty do przeszukiwania baz danych i identyfikacji odlegle spokrewnionych członków rodziny.

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen

- ❖ **przypórowanie sekwencji**

ISS (*ang. intermediate sequence search*)

- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej

Polega na wielokrotnym przeszukiwaniu baz danych przy osobnym użyciu każdej z sekwencji zawartych w MSA

- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych

- ❖ przewidywanie białek membranowych

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ **przejrzenie sekwencji**
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Edytory sekwencji:

BioEdit, DCSE, SeaView, GeneDoc

Analiza sekwencji

❖ identyfikacja domen

❖ przyrównanie sekwencji

❖ przewidywanie struktury drugorzędowej

❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych

❖ przewidywanie białek membranowych

Program URL

Serwisy służące przewidywaniu elementów struktury α/β /pętla

PSIPRED bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/

SSPRO www.igb.uci.edu/tools/scratch/

PHD cubic.bioc.columbia.edu/predictprotein/

PROF www.aber.ac.uk/~phiwww/prof/

PRED2ARY www.cmpharm.ucsf.edu/~jmc/pred2ary/

APSSP2 www.imtech.res.in/raghava/apssp2/

PREDATOR bioweb.pasteur.fr/seqanal/interfaces/predator-simple.html

NNSSP bioweb.pasteur.fr/seqanal/interfaces/nssp-simple.html

HMMSTR www.bioinfo.rpi.edu/~bystrc/hmmstr/

NPREDICT www.cmpharm.ucsf.edu/~nomi/nnpredict.html

Przewidywanie innych typów struktur drugorzędowych

URNS www.imtech.res.in/raghava/

COILS www.ch.embnet.org/software/COILS_form.html

Serwis prezentujący ocenę wiarygodności przewidywań struktury drugorzędowej

EVA cubic.bioc.columbia.edu/eva/doc/intro_sec.html

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
 - ❖ przyrównanie sekwencji
 - ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
 - ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
 - ❖ przewidywanie białek membranowych
- jeśli pośród bliskich homologów znajduje się białko o znanej strukturze (rozwiązanej krystalograficznie lub przez NMR) to „skopiowanie” struktury drugorzędowej daje zazwyczaj lepszy wynik, niż przewidywanie jej „*de novo*”.
- przed przystąpieniem do przewidywania struktury drugorzędowej warto jest użyć MSA, z którego usunięto najbardziej rozdywergowane sekwencje. W przypadku korzystania z programu, który nie pozwala na wprowadzenie wygenerowanego przez użytkownika MSA jako danych wejściowych, warto wykonać niezależne przewidywanie struktury drugorzędowej dla kilku członków rodziny. Otrzymanie pokrywających się wyników zwiększa pewność przewidywania.
- w miejscach dla których przewidywanie jest niejednoznaczne, warto jest porównać wyniki zaproponowane przez różne metody i zastanowić się nad przyczyną różnic.

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
 - ❖ przyrównanie sekwencji
 - ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
 - ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
 - ❖ przewidywanie białek membranowych
- | Program | URL (http://) |
|--|--|
| Serwisy służące przewidywaniu rejonów nieustrukturalizowanych | |
| NORSP | cubic.bioc.columbia.edu/services/NORSp/ |
| GLOBPLOT | globplot.embl.de/ |
| PONDR | www.pondr.com/ |
| “Meta-serwery” integrujące przewidywania generowane przez inne metody | |
| JPRED | www.compbio.dundee.ac.uk/~www-jpred/ |
| NPS@ | npsa-pbil.ibcp.fr |
| META-PP | cubic.bioc.columbia.edu/meta/ |

Analiza sekwencji

- ❖ identyfikacja domen
- ❖ przyrównanie sekwencji
- ❖ przewidywanie struktury drugorzędowej
- ❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych
- ❖ przewidywanie białek membranowych

Powszechnie występują białka transbłonowe dwóch typów:

- ❖ zbudowane z hydrofobowych regionów α -helikalnych
- ❖ zbudowane z szeregu β -wstęg, składających się na tzw. strukturę β -baryłki

Analiza sekwencji

	Program	URL
❖ identyfikacja domen	α-helikalne białka transmembranowe	
	HMMTOP	www.enzim.hu/hmmtop/
	DAS	www.sbc.su.se/~miklos/DAS/
❖ przyrównanie sekwencji	PHDhtm	cubic.bioc.columbia.edu/predictprotein/
	SOSUI	sosui.proteome.bio.tuat.ac.jp/sosuiframe0.html
	TMAP	www.mbb.ki.se/tmap/
❖ przewidywanie struktury drugorzędowej	TMHMM	www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-2.0/
	TMpred	www.ch.embnet.org/software/TMPRED_form.html
	MEMSAT	bioinf.cs.ucl.ac.uk/psipred/
	TopPred2	www.sbc.su.se/~erikw/toppred2/
	WHAT	saier-144-37.ucsd.edu/what.html
	UMDHMM	phyyz4.med.buffalo.edu/Softwares-Services_files/umdhmm.htm
❖ przewidywanie fragmentów nieustrukturyzowanych	PRED-TMR2	biophysics.biol.uoa.gr/PRED-TMR2/input.html
	ORIENTM	biophysics.biol.uoa.gr/OrienTM/submit.html
	BPROMPT	www.jenner.ac.uk/BPROMPT
	Białka transmembranowe zawierające struktury β	
	BBF	www-biology.ucsd.edu/~msaier/transport/software/bbfsource.tar.gz
❖ przewidywanie białek membranowych	HMM	www.biocomp.unibo.it

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

- ❖ metody oparte na identyfikacji szablonu strukturalnego
 - ❖ metody sekwencyjne
 - ❖ metody przewlekania

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

moduły programów do rozpoznawania architektury białka:

- ❖ baza danych struktur
- ❖ metody umożliwiające porównanie sekwencji celu do sekwencji białek zawartych w bazie danych
- ❖ algorytm umożliwiający optymalne przyrównanie sekwencji
- ❖ metody szacujące istotność i poprawność przyrównania oraz jego ocenę statystyczną

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

❖ metody sekwencyjne

-opierają się jedynie na podobieństwie sekwencyjnym celu i szablonu, nie uwzględniając informacji o strukturze szablonu.

-dokonują jedynie przyrównania sekwencji celu i sekwencji szablonu, zazwyczaj wykorzystując informacje o sekwencjach homologicznych i porównując nie same sekwencje, a całe profile, lub ukryte modele Markowa.

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

❖ metody przewlekania

- w funkcji oceniającej prawdopodobieństwo, że dana struktura może być dobrym szablonem, zawierają oszacowanie kompatybilności sekwencji celu z doświadczalnie określoną strukturą.

-ortodoksyjne metody przewlekania używają potencjałów fizyko-chemicznych, aby obliczyć energię oddziaływania aminokwasów celu gdy badana sekwencja dopasowana jest optymalnie do „rusztowania” jakie stanowi struktura szablonu. - metody mało skuteczne

-współczesne metod przewlekania łączą w swoich funkcjach oceny dopasowania zarówno podobieństwo sekwencyjne celu i szablonu (lub raczej odpowiadających im profili), jak i podobieństwo przewidywanej struktury celu z doświadczalnie określoną strukturą szablonu (pokrywanie się elementów struktury drugorzędowej, usytuowanie na powierzchni białka aminokwasów przewidywanych jako uwodnione itp.).

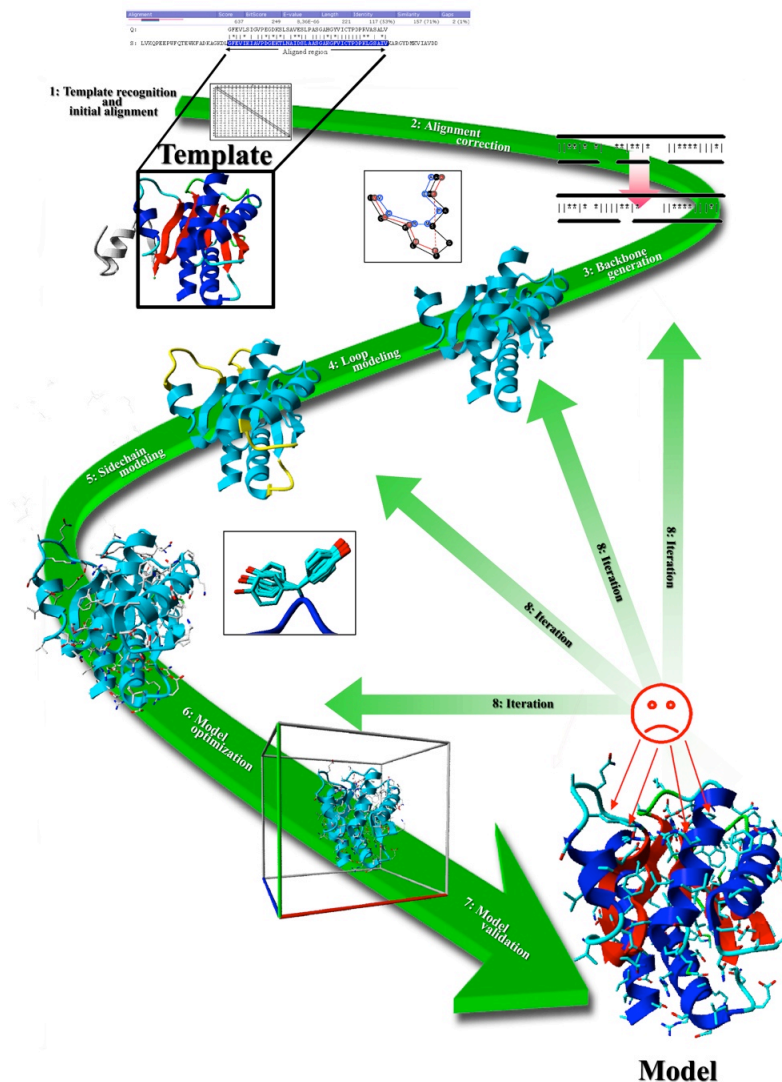
Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

budowa modelu

- najważniejszym etapem jest wybór szablonu oraz poprawne przyrównanie jego sekwencji z sekwencją celu.
- korekta przyrównania następować powinna w oparciu o:
 - dane literaturowe (jak np. identyfikacja wzajemnie odpowiadających sobie aminokwasów tworzących miejsce wiązania podobne w obu białkach mimo ich ogólnego braku podobieństwa sekwencyjnego),
 - sprawdzenie, czy wprowadzone delecje i insercje znajdują się w obrębach pętli, w których to rejonach zmiany są dużo bardziej dynamiczne niż w zazwyczaj wysoko konserwowanej strukturze rdzenia,
 - ocenę modelu pod względem występowania cech charakterystycznych dla dobrze zwiniętych i upakowanych białek

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

- ❖ identyfikacja modelu i wstępne przyrównanie,
- ❖ poprawa przyrównania,
- ❖ generowanie łańcucha głównego,
- ❖ modelowanie pętli,
- ❖ modelowanie łańcuchów bocznych,
- ❖ optymalizacja modelu,
- ❖ ocena modelu i korekta



Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

budowa modelu

SWISS-MODEL:

- ustala regiony konserwowane, które służą jako baza do wymodelowania całości
- łańcuchy boczne są dobudowywane w oparciu o konformację łańcuchów w szablonie

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

budowa modelu

MODELLER:

- nie kopiuje w sposób jawny koordynatów przestrzennych z szablonu, ale stosuje więzy przestrzenne (ang. restrains) na odpowiadających sobie atomach szablonu i celu
- dodatkowe więzy użytkownika

Przewidywanie struktury trzeciorzędowej

budowa modelu

MODELLER czy SWISS-MODEL?

-obydwa programy umożliwiają modelowanie struktury celu w oparciu o pojedynczy szablon, jak i o cały zestaw homologicznych szablonów (np. odpowiadających różnym domenom lub podjednostkom w multimerze).

-oba programy dostarczają zwykle modeli o porównywalnej jakości.

Ocena modelu

Otrzymany model poddajemy ocenie, aby określić poprawność struktury i jej stabilność. Sprawdzamy przestrzenne ułożenie łańcuchów bocznych aminokwasów oraz ich wzajemne oddziaływania (hydrofobowe, polarne czy wiązania wodorowe) oraz geometrię i stechiometrię białka. Istnieje wiele programów do oceny poprawności struktury. Różnice w ocenie modeli różnymi metodami wynikają z czułości i przypisywania różnych wag poszczególnym elementom funkcji oceny.

Ocena modelu

-ocena poprawności modelu teoretycznego wyłącznie pod względem stereochemii (np. popularne w badaniach krystalograficznych badanie wykresu Ramachandrana) ma zwykle niewielki sens dla modeli teoretycznych wygenerowanych metodami modelowania homologicznego.

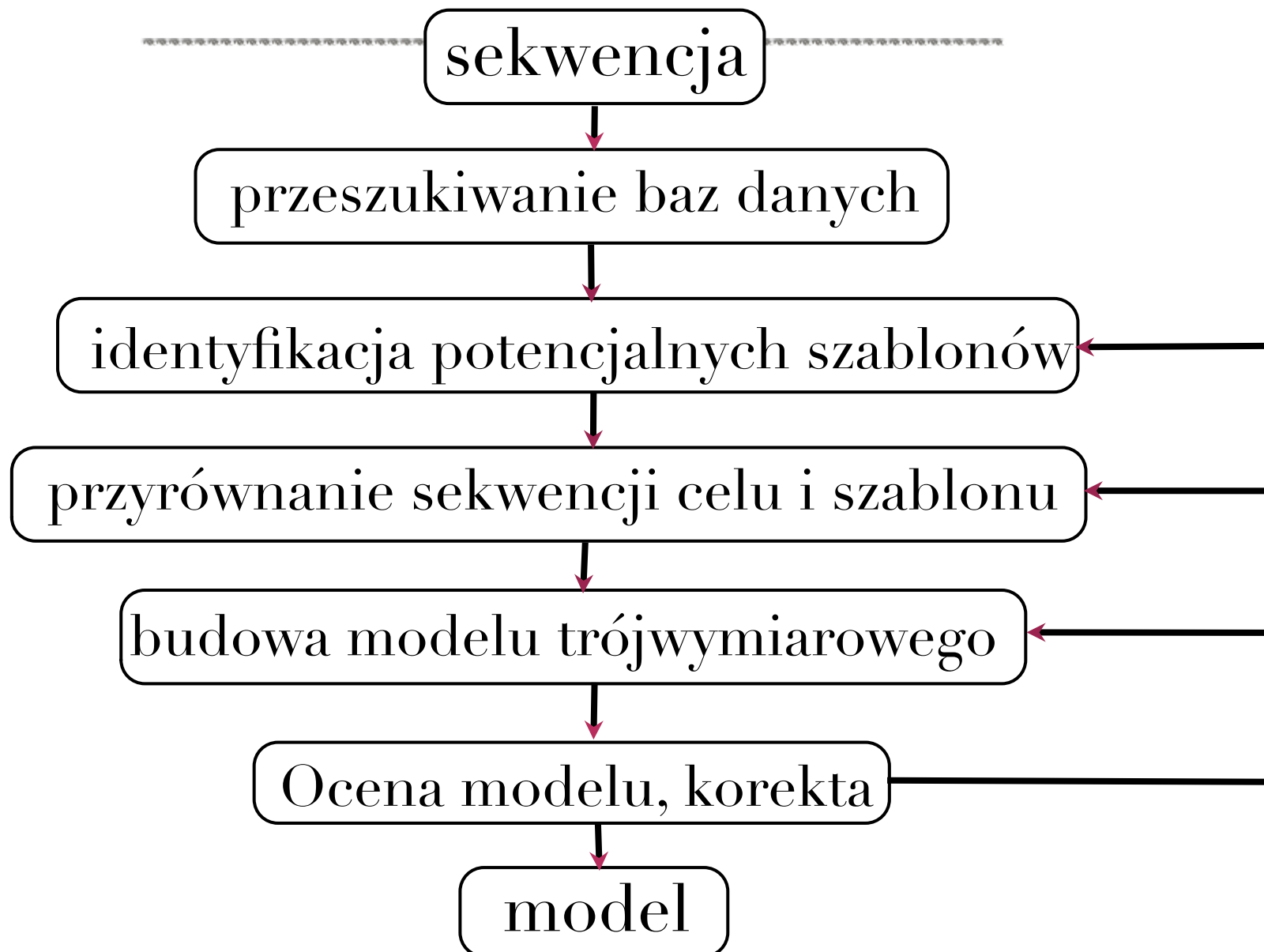
Np. można łatwo wygenerować zupełnie błędny model struktury białka wykazujący doskonałą stereochemię (np. przez błąd w przyrównaniu sekwencji celu do szablonu), jak i model bardzo bliski strukturze natywnej, w którym długości i kąty wiązań będą dalekie od idealnych (np. z powodu użycia kilku szablonów w których homologiczne aminokwasy miały odmienną konformację).

Ocena modelu

Program URL
Programy służące ocenie poprawności modelu

VERIFY3D	genesilico.pl/toolkit/unimod?method=Verify3D
ANOLEA	melolab.org/anolea/index.html
PROSAII	www.came.sbg.ac.at/prosa.php
SOESA	code.google.com/p/soesa/
WHAT IF	swift.cmbi.ru.nl/whatif/
ERRAT	www.doe-mbi.ucla.edu/Services/ERRATv2/
PROQ	www.sbc.su.se/~bjorn/ProQ/

Modelowanie homologiczne



Literatura

PRZEWIDYWANIE STRUKTURY BIAŁEK: BOLTZMANN I DARWIN. BUJNICKI JM,
Kosmos 2-3(54) 2005

ODGADYWANIE STRUKTUR ŻYCIA. Bujnicki JM, Ginalski K, Koliński A, Kosiński J, Świat
Nauki, Luty 2006, 38-47

PRZEWIDYWANIE STRUKTURY BIAŁEK: OD MODELOWANIA OPARTEGO O
SZABLONY DO REKOMBINACJI FRAGMENTÓW METODĄ DR FRANKENSTEINA.
Cymerman IA, Sasin JM, Bujnicki JM

PROTEIN-STRUCTURE PREDICTION BY RECOMBINATION OF FRAGMENTS. Bujnicki,
J. M. (2006) Chembiochem 7, 19-27

GENERALIZED PROTEIN STRUCTURE PREDICTION BASED ON COMBINATION OF
FOLD-RECOGNITION WITH DE NOVO FOLDING AND EVALUATION OF MODELS.
Kolinski, A. and Bujnicki, J. M. (2005). Proteins 61 Suppl 7, 84-90