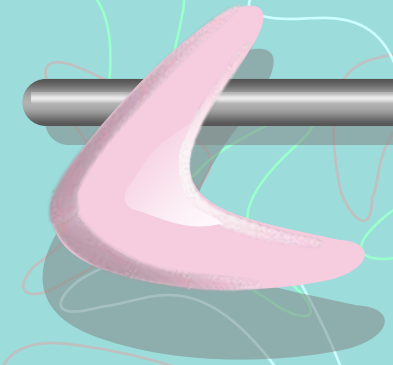
Neues zu NeedleHaystack



- Effizienz
- Totaler Oberflächenvergleich
- Patch-Normalisierung

Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

NeedleHaystack ist schnell und effizient

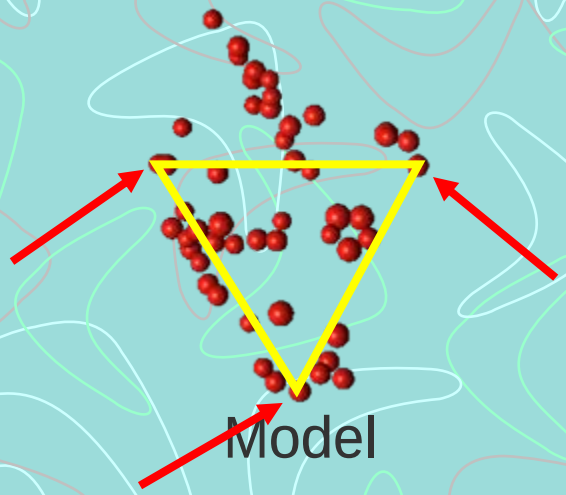
wenn ...

die Parameter richtig eingestellt sind!

Needle Haystack schneller

- Parameter zu scharf: schnell, aber keine Lösungen gefunden
- Parameter zu lasch: viel zu viele Lösungen werden berechnet, langsam
- Etliche wichtige Parameter, die den Trade-off Laufzeit/Lösungsanzahl beeinflussen

NeedleHaystack-Algorithmus

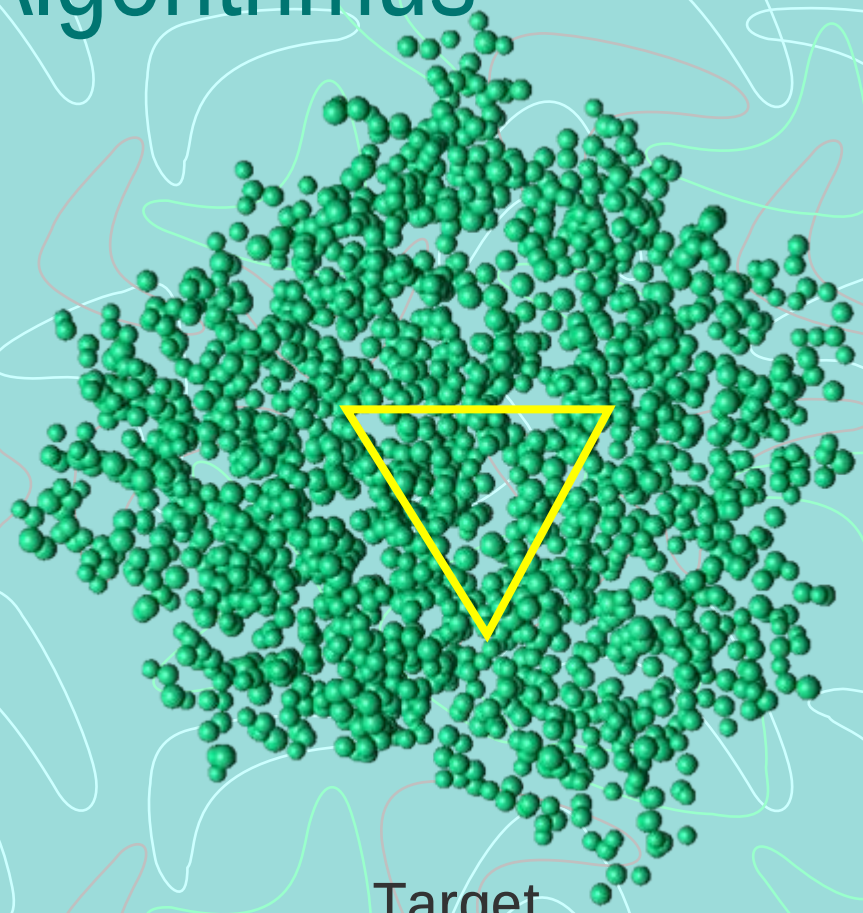


1. Auswahl dreier Atome (nicht colinear) im Model (Anchor).

Parameter: Anzahl der Anchors

NeedleHaystack-Algorithmus

2. Iteration über alle ähnlichen Dreiecke im Target (Anchor match).

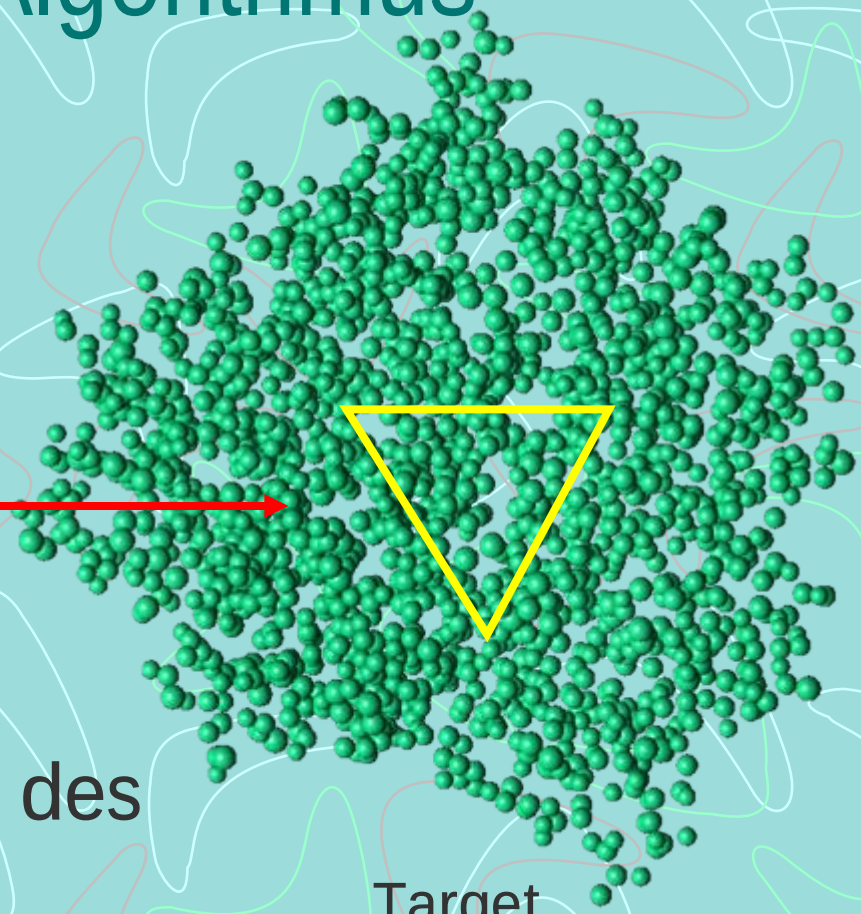


Target

Parameter: Anchor match tolerance

NeedleHaystack-Algorithmus

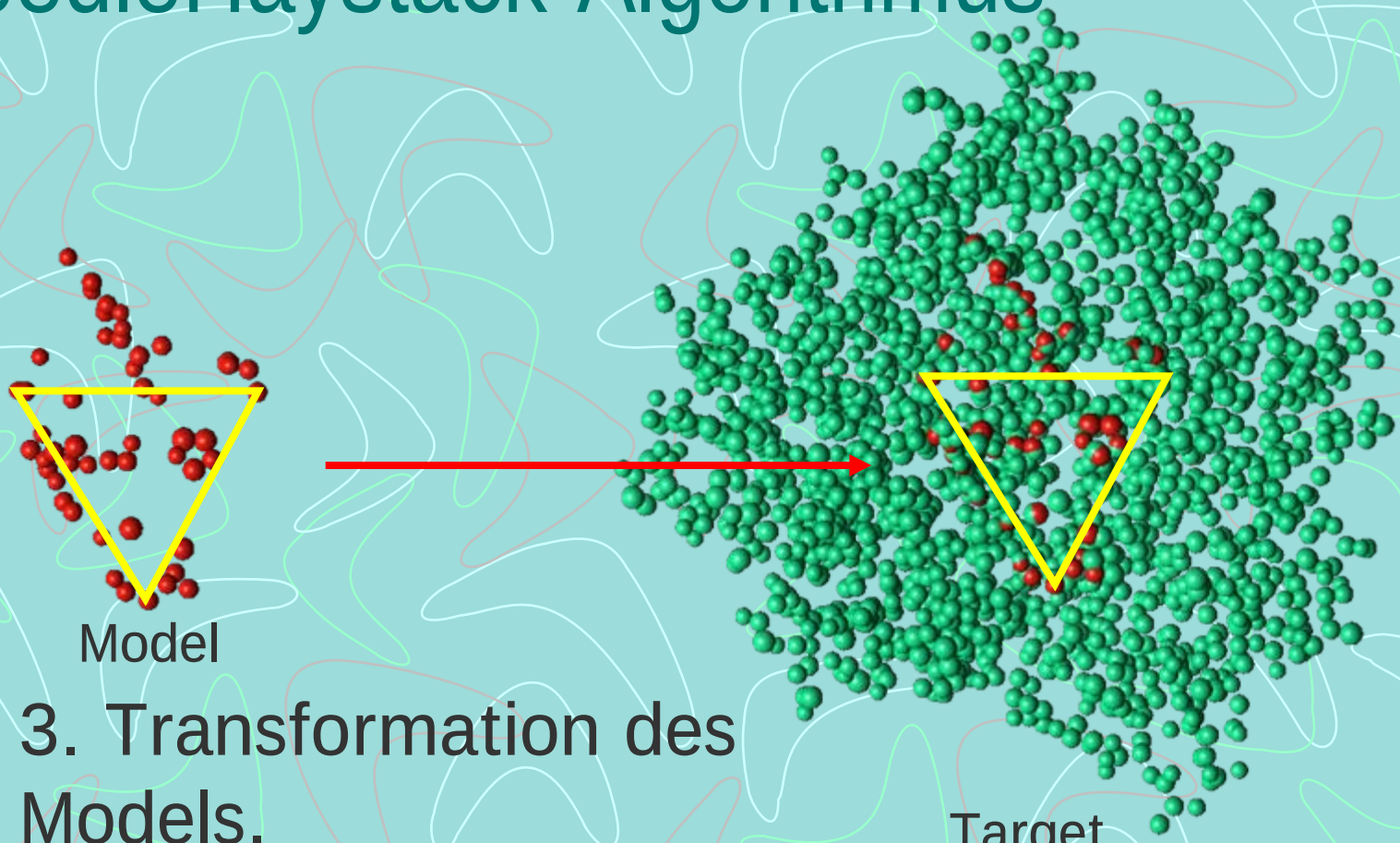
Model



Target

3. Transformation des Models.

NeedleHaystack-Algorithmus



Model

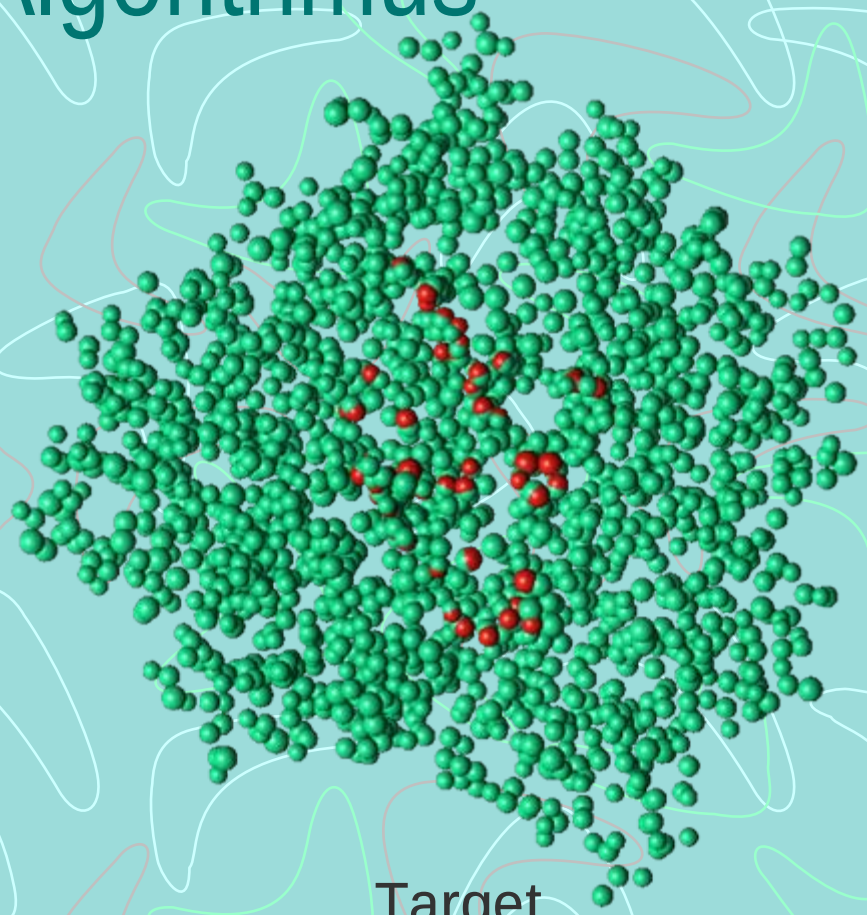
Target

3. Transformation des Models.

NeedleHaystack-Algorithmus

4. Zuordnung der Atome.

Parameter: MaxDist, MaxSkips, MaxAverage, PruningSafety

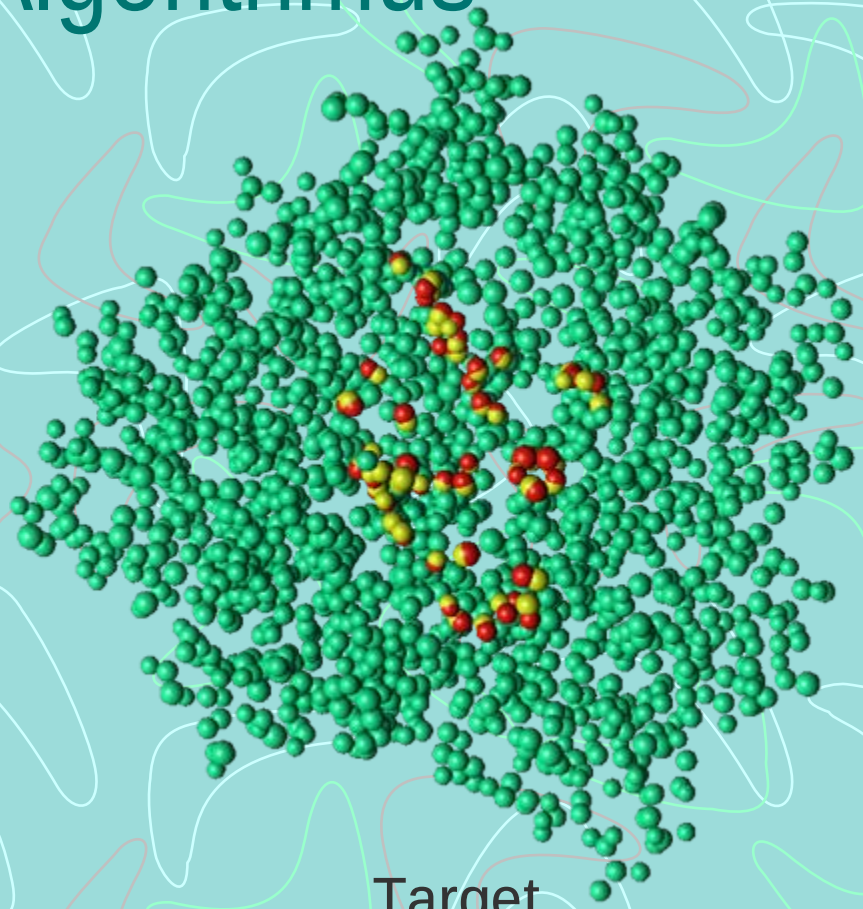


Target

NeedleHaystack-Algorithmus

4. Zuordnung der Atome.

Parameter: MaxDist, MaxSkips, MaxAverage, PruningSafety



Target

NeedleHaystack parameter

- MaxDist: Cutoff für eine einzelne Atomzuordnung
- MaxSkips: maximale Anzahl Skips
- Cutoff für Average (pRMSD)
- PruningSafety
- Toleranz für den Anker-Match
- Anzahl der Anker

Konzept 1

Dynamische Anpassung der Parameter zur Laufzeit:

- implementiert: Absenkung des cutoffs für den Gesamtscore (Average)
- schwierig: Laufzeitabschätzung während der Berechnung

Konzept 2

Verwendung von optimierten Parametersätzen

- repräsentative Daten (Astex, Pisces)
- Festlegung entweder MaxDist oder maximal Skips-Anzahl
- Festlegung einer Reihenfolge der Optimierung

Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Rauschanalyse

Rauschen: Score der besten Überlagerung von mit Sicherheit nichtverwandten Oberflächenstücken

- Größenfaktor (besonders des Models)
- Suchschärfenfaktor (MaxDist/Skips-Tradeoff)
- Formfaktor

Rauschanalyse—Größenfaktor

- Erlernter Korrekturfaktor
- Standardisierung auf eine bestimmte Atomanzahl

Rauschanalyse—Suchschärfenfaktor

- Trennung nach Anwendungsbereich
  - Ligandendesign
  - Kreuzreaktivitätssuche
  - Bindungsmotivsuche

Rauschanalyse—Formfaktor

- Standardisierung der Form: relativ kompaktes Oberflächenstück:

1. Standardform bei der Erzeugung
2. Sukzessive Umwandlung eines Oberflächenstücks in eine Standardform (Patch-Normalisierung)

Inhalt

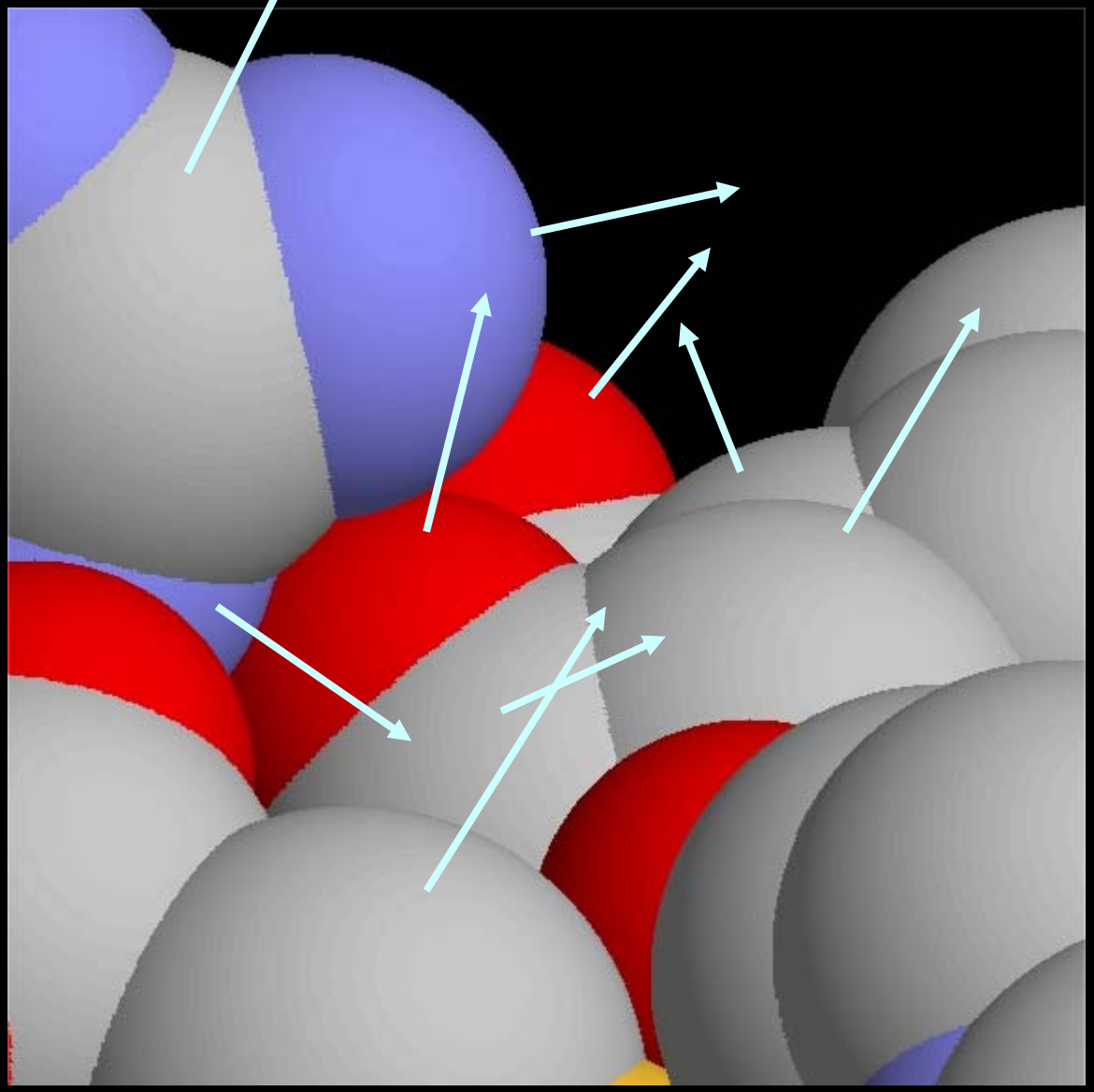
- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Orientierte Oberflächen

NeedleHaystack eines Oberflächenstücks auf einem anderen

- Typische falsch positive: Innenseite mit Außenseite überlagert
- Lösung: Jedes Oberflächenatom erhält Vektor: nach außen
- Implementation in Testphase

Orientierte Oberflächen



Orientierte Oberflächen

Definition der Orientierungsvektors eines Atoms?

- Punkt mit maximalen Abstand von allen Schnittkreisen (schnell berechnen?)
- Vektorsumme der Normalen der Ebenen der Schnittkreise (Wichtung?)
- Durchschnitt der Segmentmittelpunkte

Orientierte Oberflächen

Überlagerung zweier Atome mit Orientierung

- Orientierungsähnlichkeit=Vektorprodukt
- Wichtung Atomabstand/ Orientierungsähnlichkeit?
- Eindeutigkeitsproblem (ein Atom mit zweifachem Oberflächenkontakt hat 2 verschiedene Orientierungen)

Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Totaler Oberflächenvergleich

Wie gut findet sich ein Oberflächenstück eines Proteins (Model) auf der Oberfläche eines anderen (Referenz)?

Totaler Oberflächenvergleich

- Aufteilung der Oberfläche des Models in standardisierte Patches
- NeedleHaystack-Aufrufe für jedes Patch
- Farbdarstellung der Scores (pRMSD)

Aufteilung in Standard-Patches

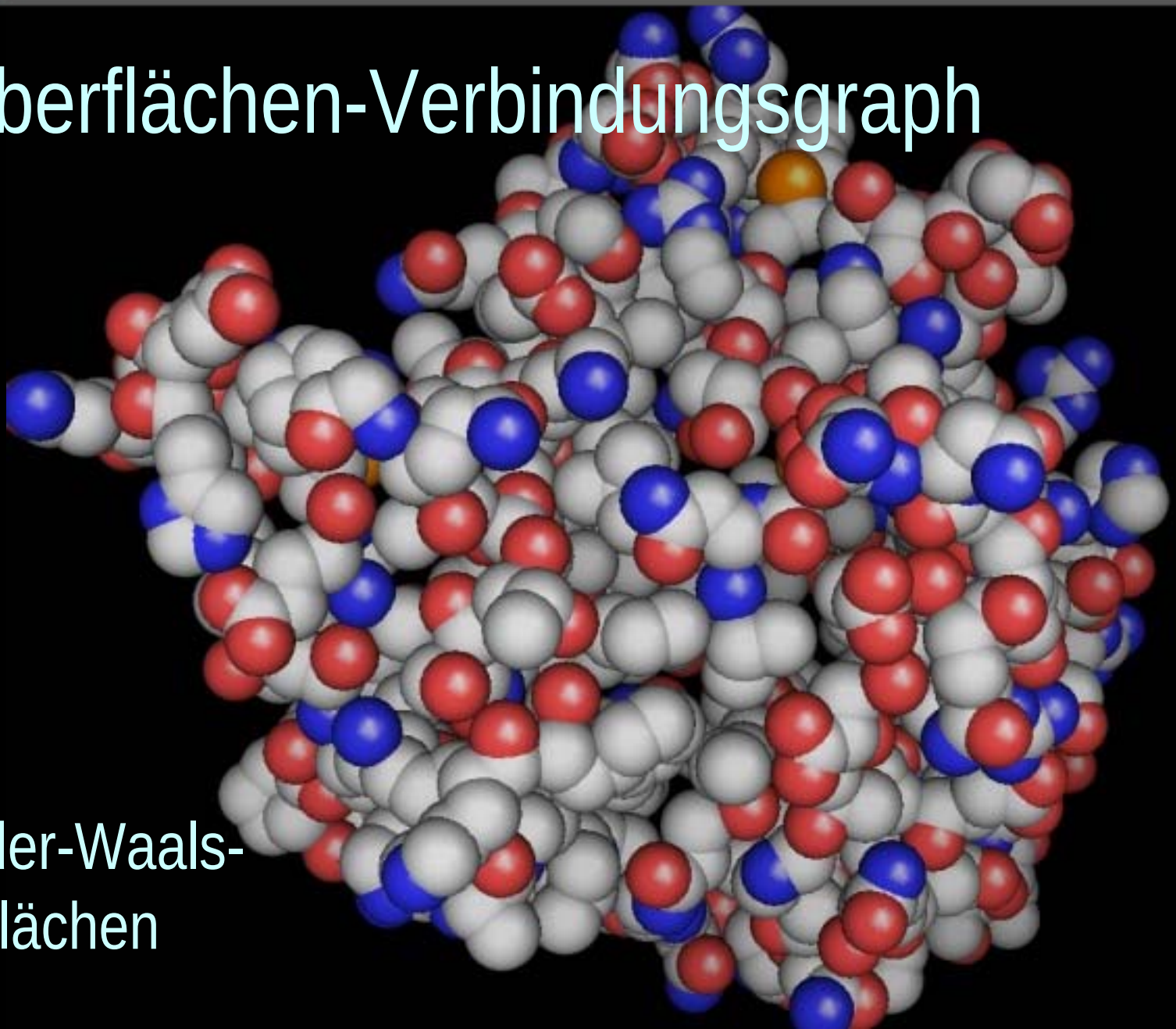
- Zentral-Atom (wird eingefärbt)
- Konstante Atomanzahl (z.B. 25)
- Alle Atome mit kleinem Abstand zum Zentral-Atom *bezüglich der Oberfläche*

Wie orientiert man sich an der Oberfläche?

Inhalt

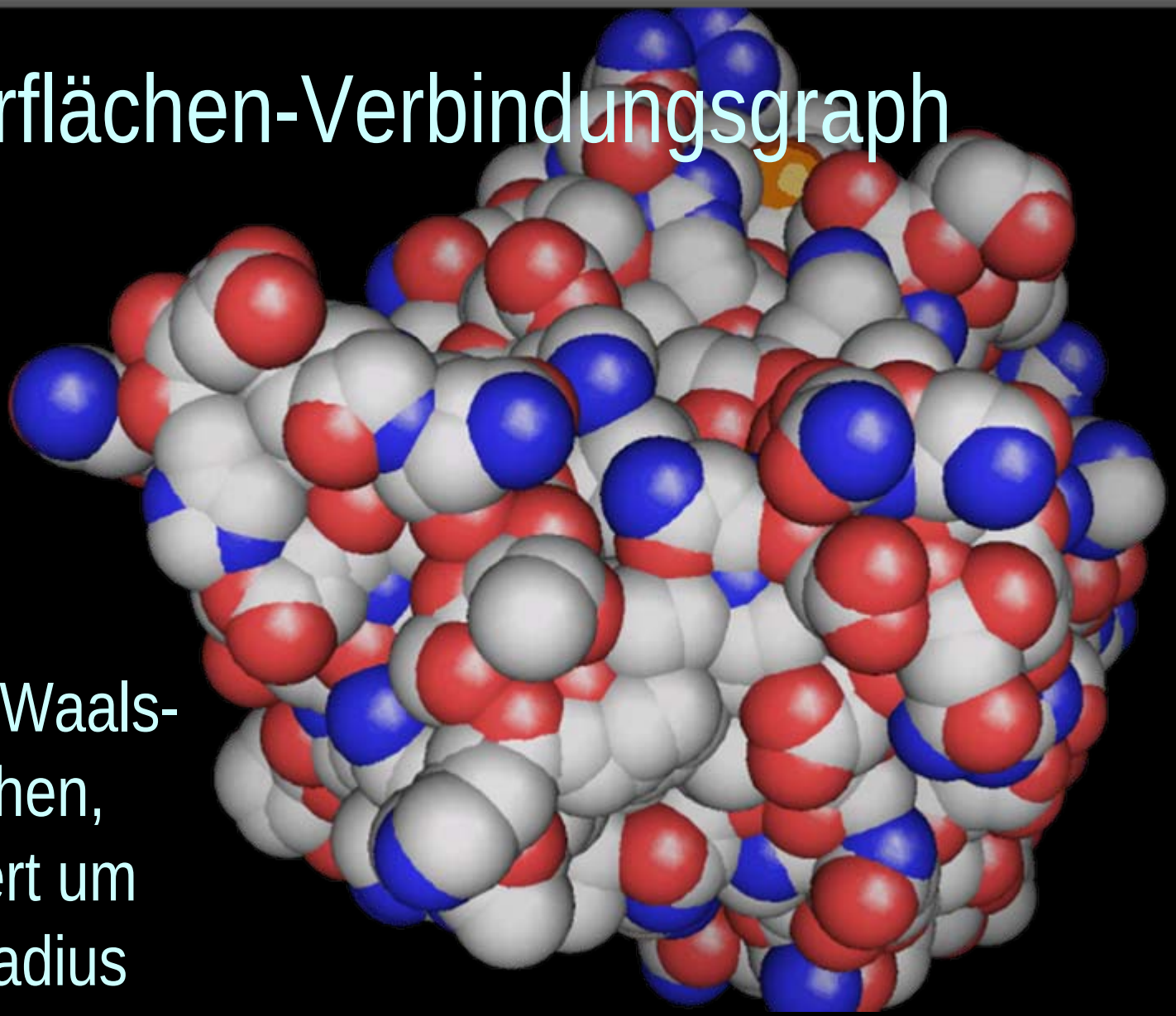
- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Oberflächen-Verbindungsgraph



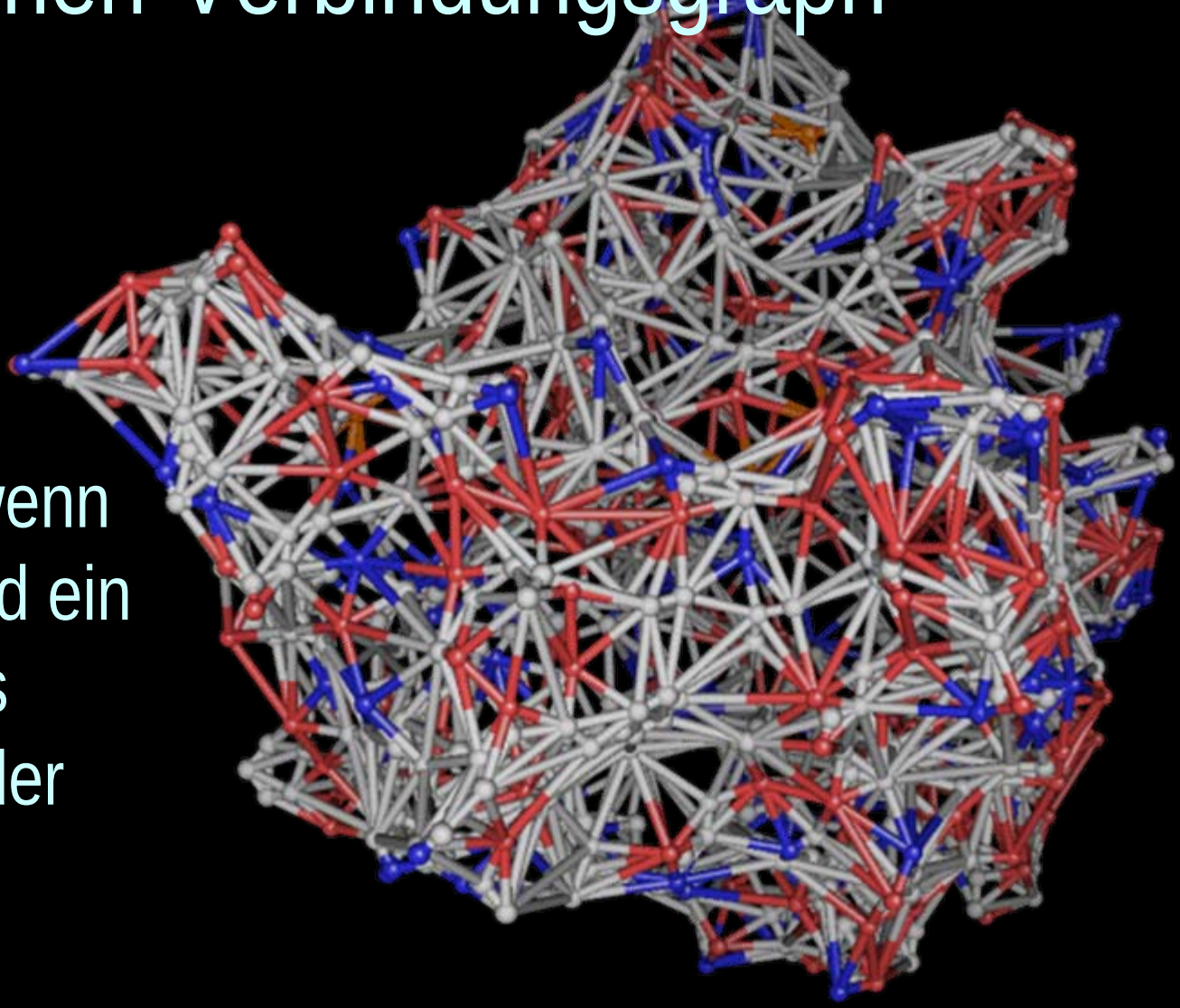
Van-der-Waals-Oberflächen

Oberflächen-Verbindungsgraph



Van-der-Waals-Oberflächen, vergrößert um Wasserradius

Oberflächen-Verbindungsgraph



Verbunden, wenn im vorigen Bild ein gemeinsames Segment an der Oberfläche

Oberflächen-Verbindungsgraph

- 2 Atome werden verbunden, wenn ein Wassermolekül (1.4Å-Kugel) so an der Oberfläche des Proteins liegen kann, dass beide Atome berührt werden
- Nebenprodukt des Segment-Follow-Algorithmus
- Implementation: 1s (1.35GHz CPU) für 1000er-Protein

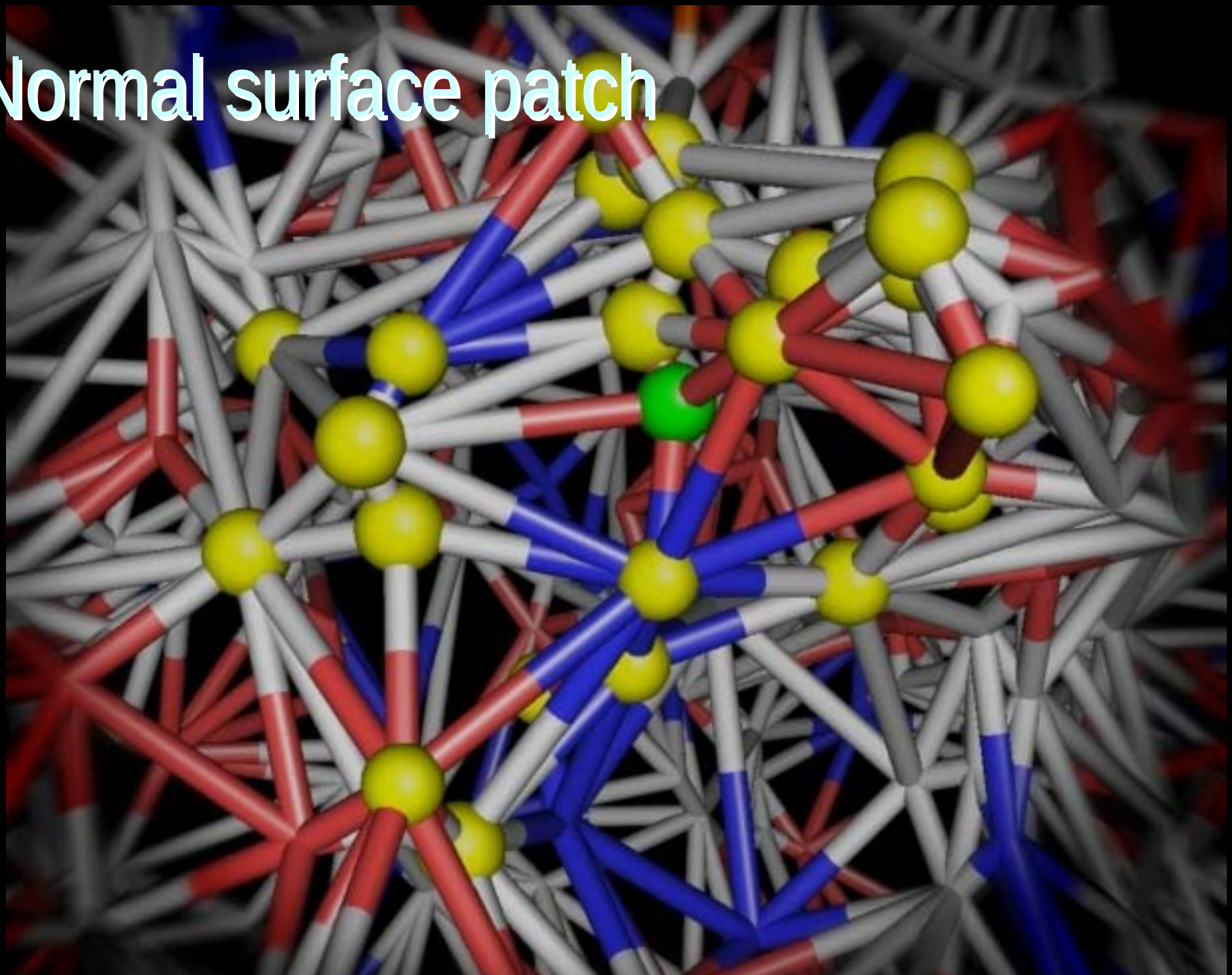
Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Normal surface patch

- 25 Atome (o.ä.) bezüglich eines Zentralatoms *Z*
- Minimal Schritte im Oberflächengraphen von *Z* entfernt
- Bei gleich vielen Schritten: minimaler Raumabstand von *Z*

Normal surface patch



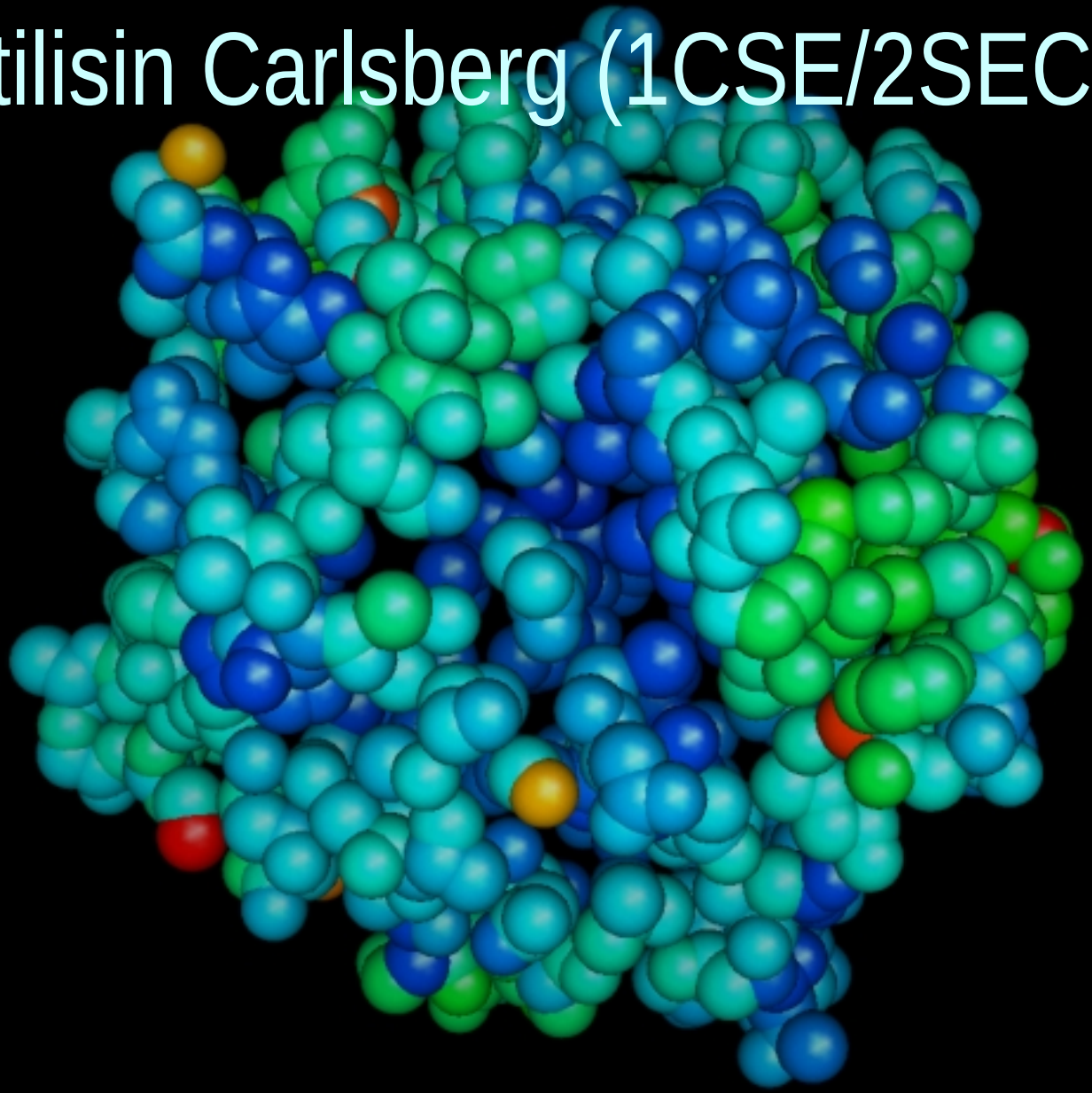
Inhalt

- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

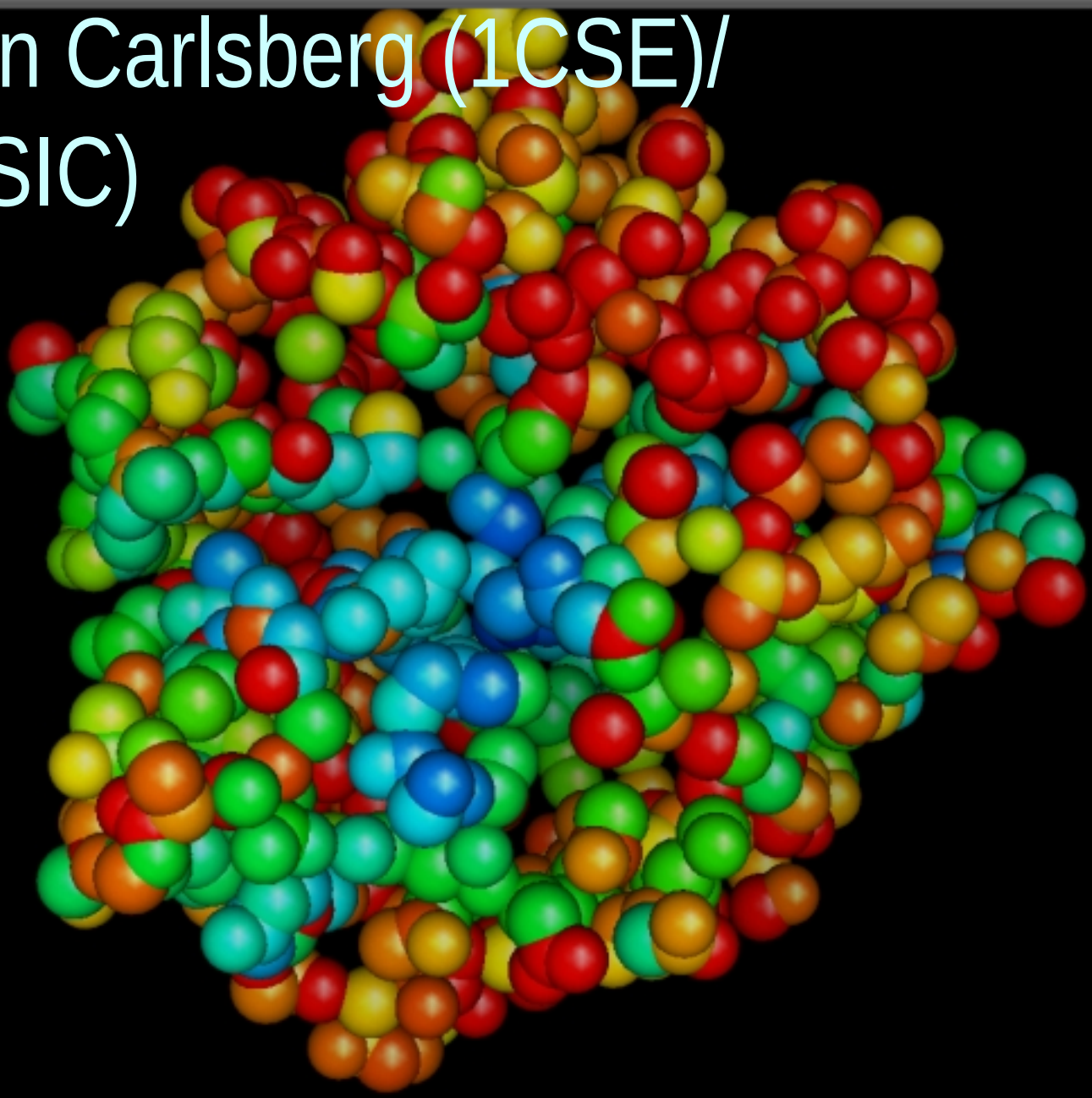
Totaler Oberflächenvergleich

- Rot: das zu diesem Atom gehörige 25-er Patch wird *schlecht* auf der Oberfläche der anderen Struktur wiedergefunden
- Blau: das zu diesem Atom gehörige 25-er Patch wird *gut* auf der Oberfläche der anderen Struktur wiedergefunden

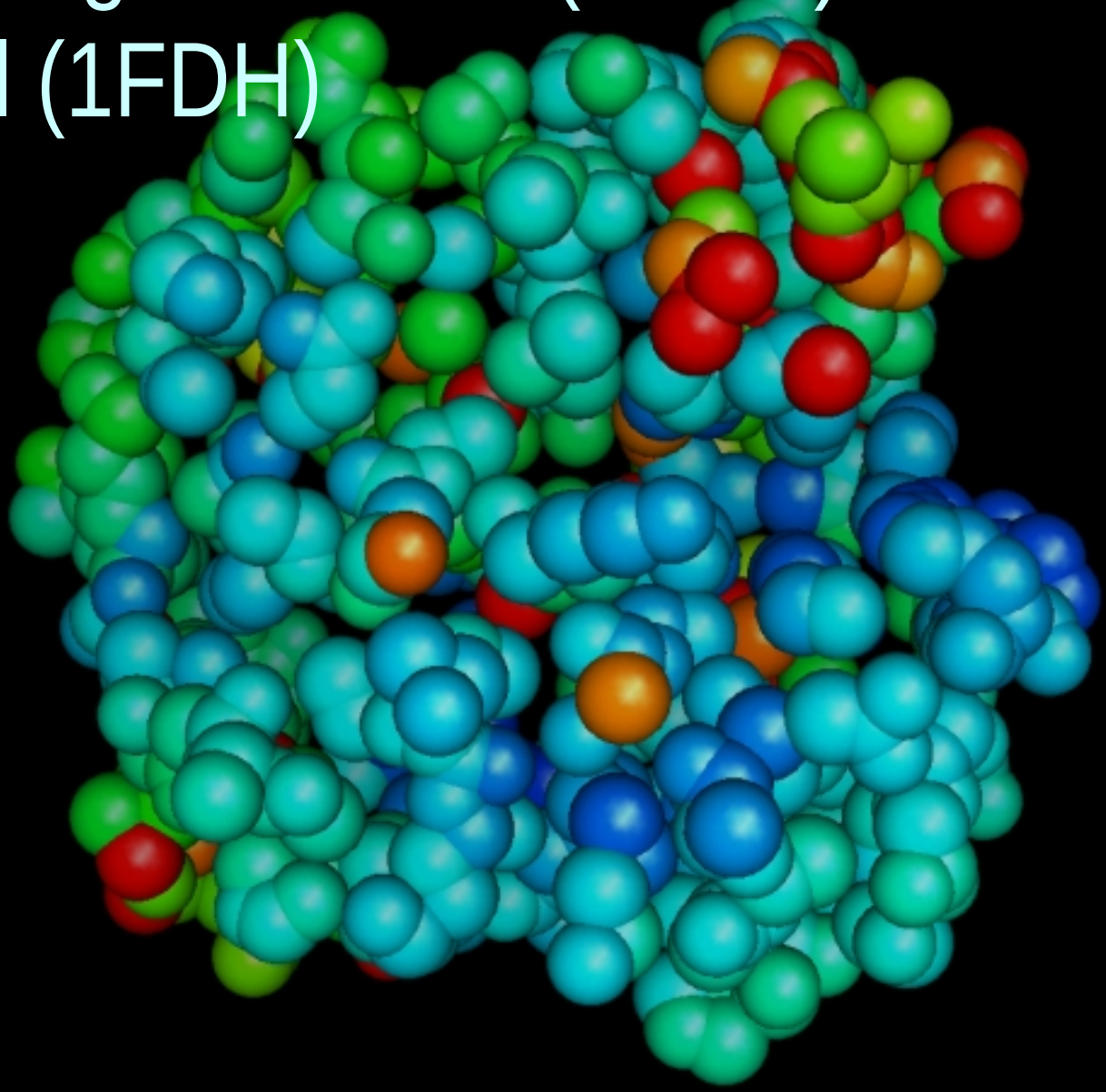
Subtilisin Carlsberg (1CSE/2SEC)



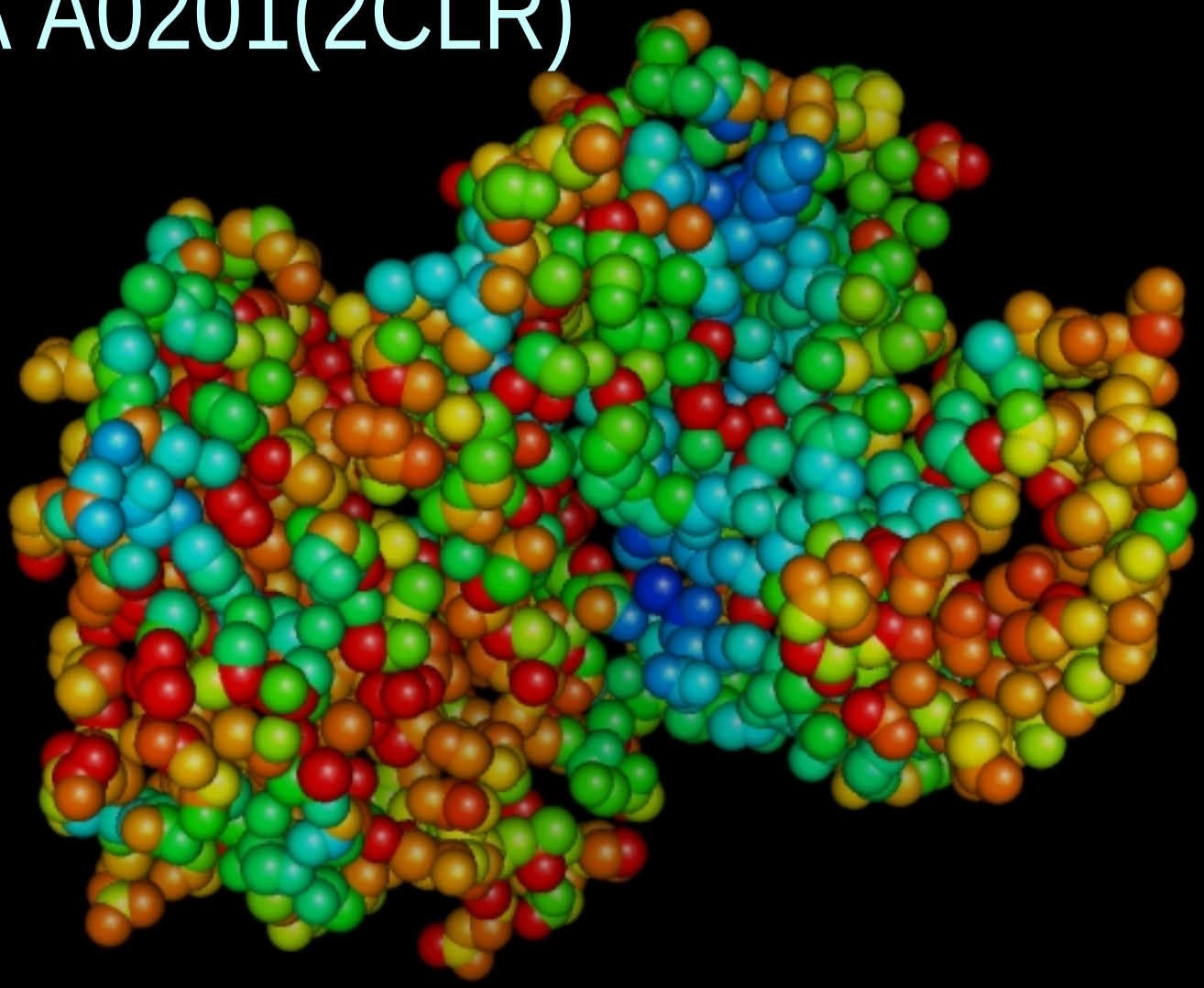
Subtilisin Carlsberg (1CSE)/ BPN (2SIC)



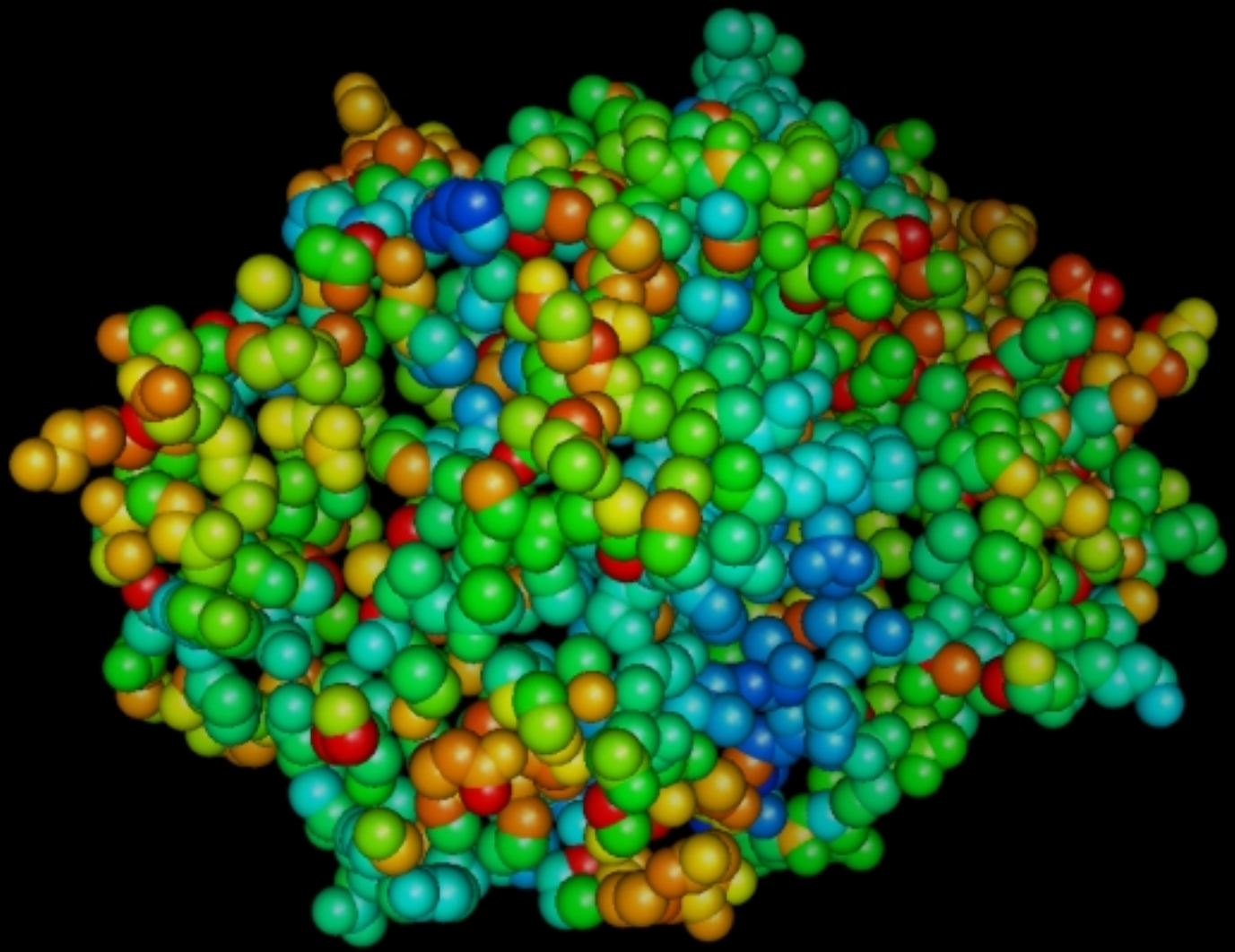
Hämoglobin adult (1HHB)/ fetal (1FDH)



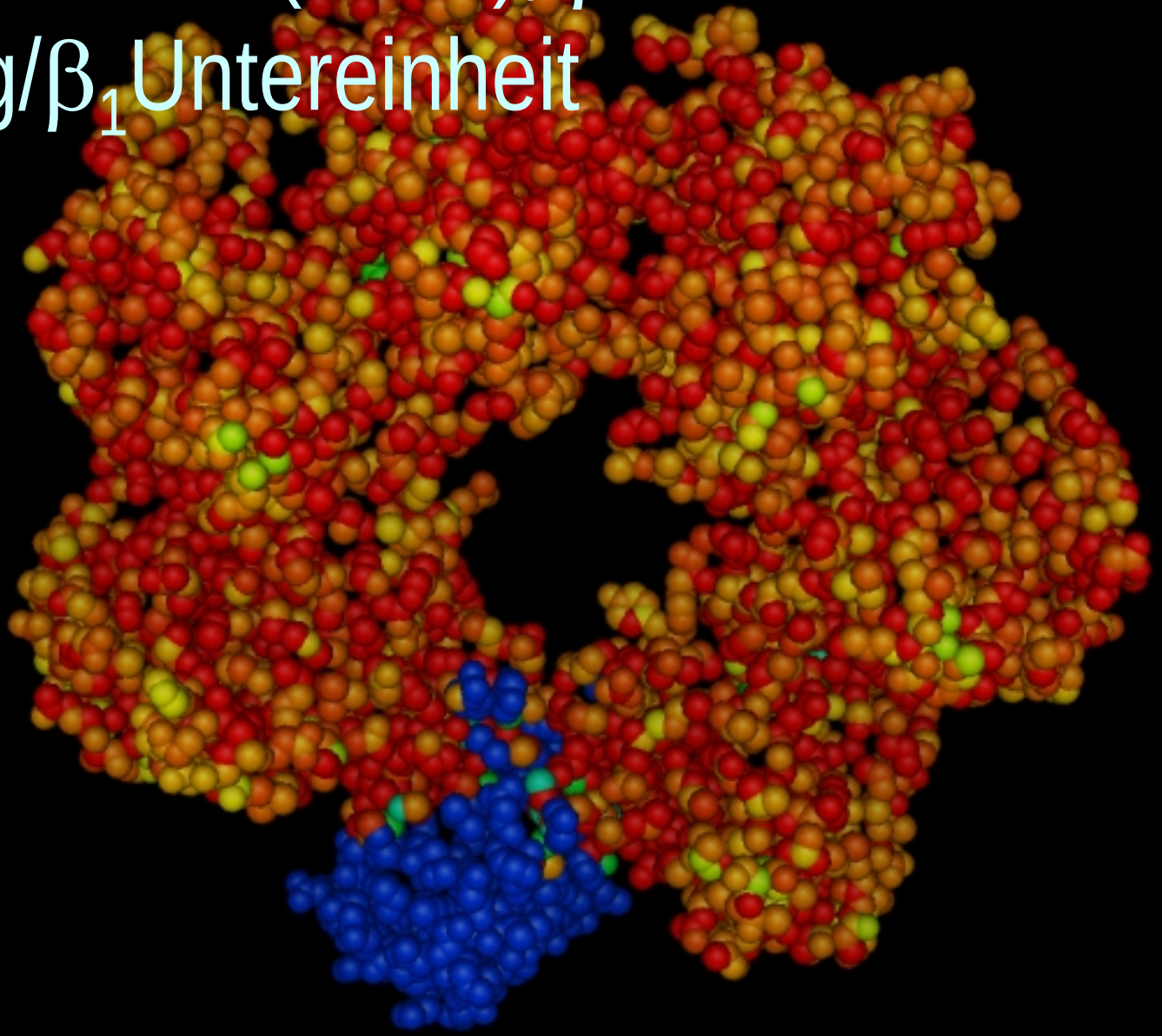
MHC I, HLA B51 (1E27)/ HLA A0201(2CLR)



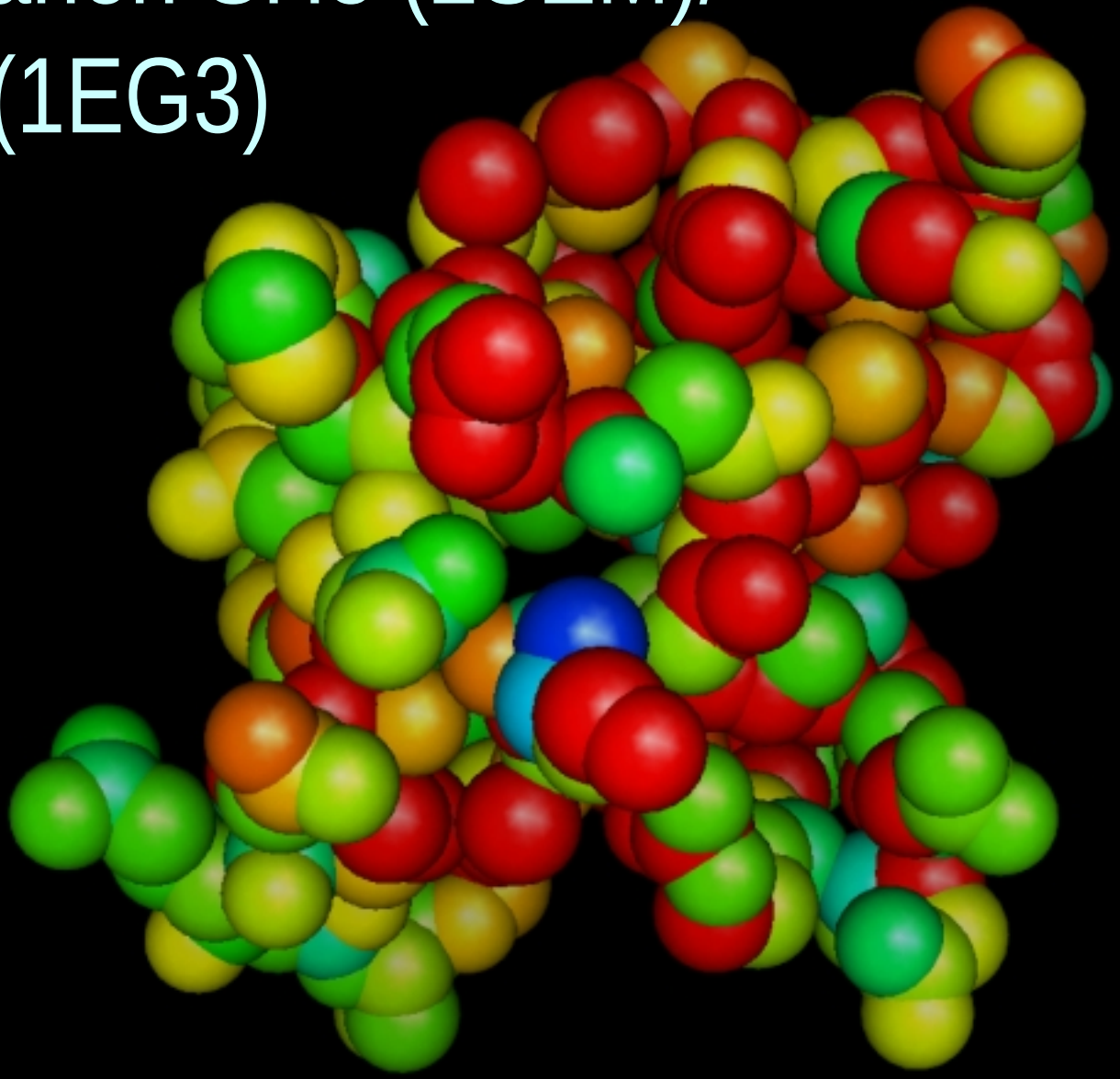
MHC II, HLA-DR1 (1DLH/1AQD)



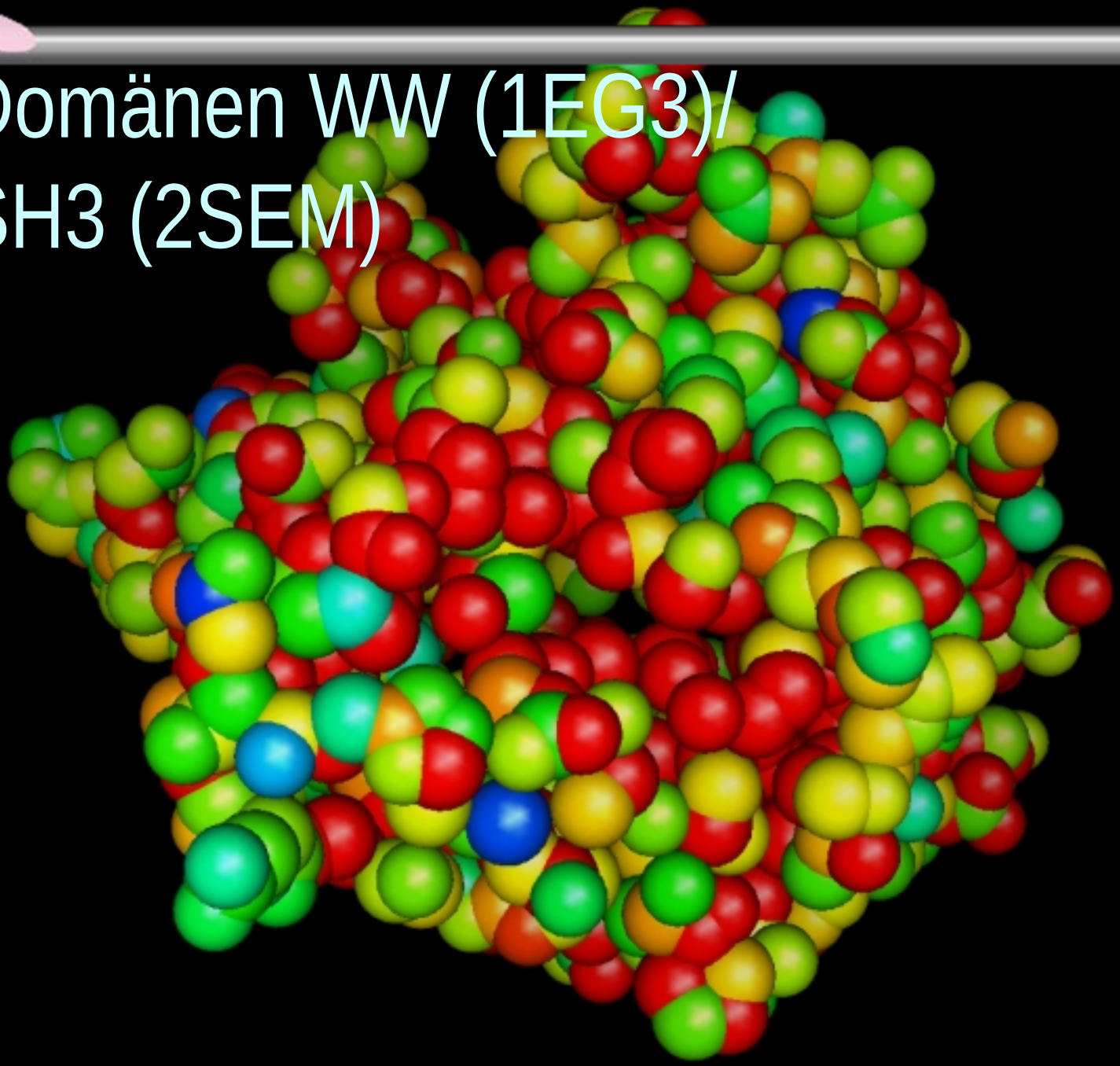
Proteasom (1IRU), β-Ring/β_1Untereinheit



Domänen SH3 (2SEM)/ WW (1EG3)



Domänen WW (1EG3)/ SH3 (2SEM)



Totaler Oberflächenvergleich

- Doppelt zusammenhängende Cluster:
  - Zwei Zentralatome benachbart
  - NeedleHaystack-Zuordnung der Patches
  - Überlagertes Patch auch benachbart
- Interessant: möglichst große Cluster mit guten zugeordneten Scores

Web-Interface des Programms

http://brigitte.biochemie.charite.de/totsurf2

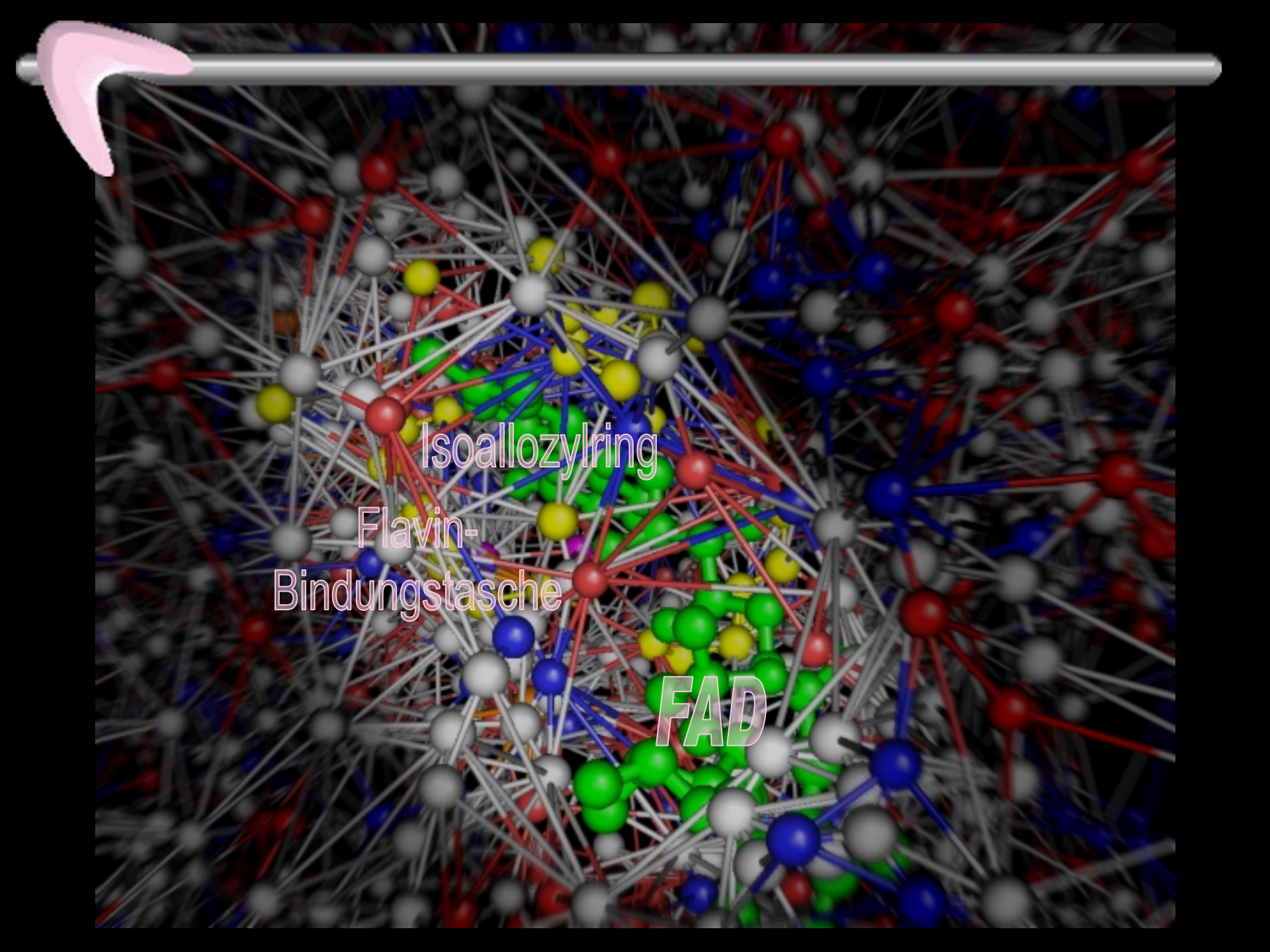
Richtwert 4h pro Vergleich

Inhalt

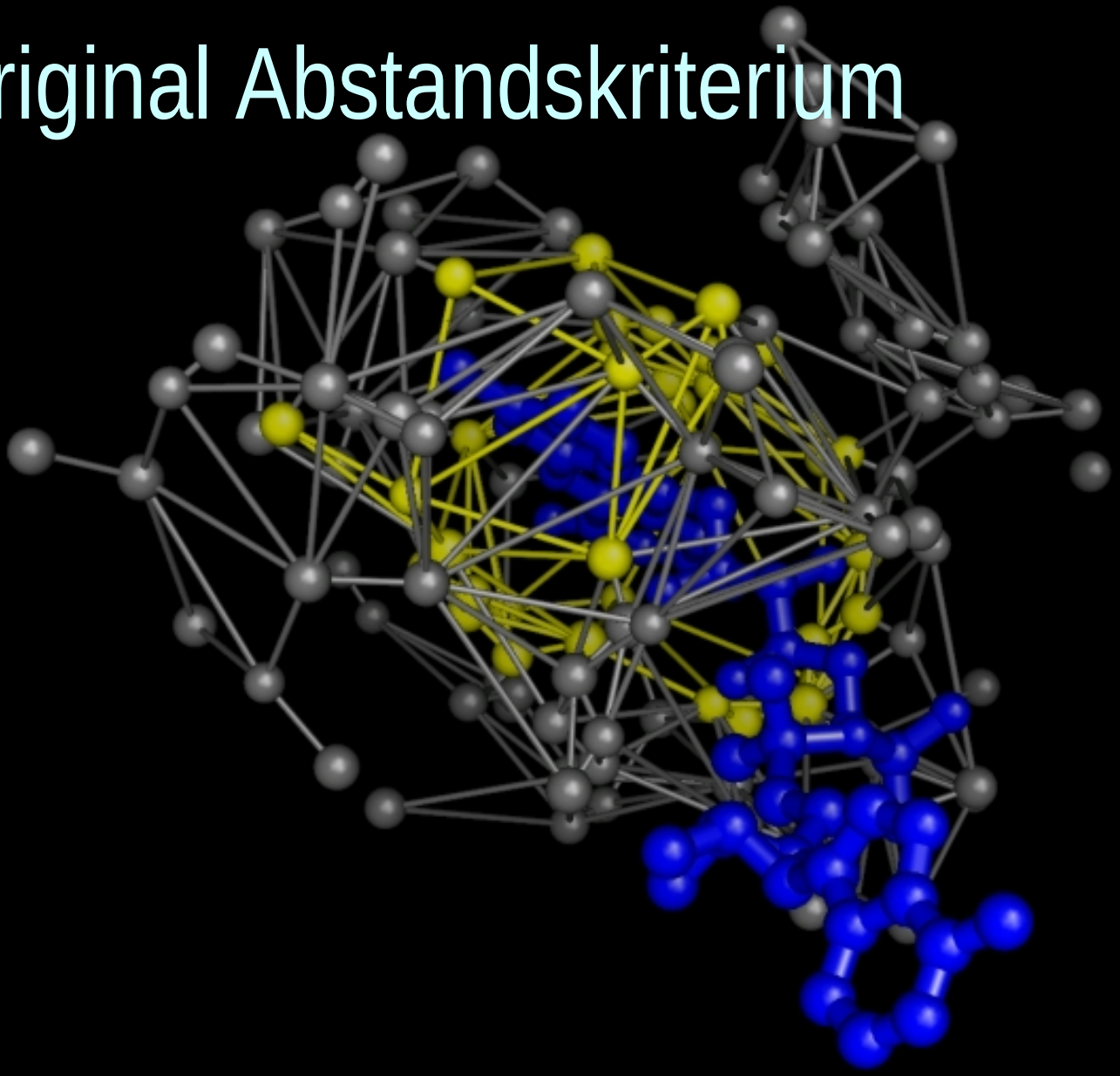
- NeedleHaystack schneller!
  - Optimierte Parametersätze
  - Rauschanalyse
  - Orientierte Oberflächen
- Totaler Oberflächenvergleich
  - Oberflächen-Verbindungsgraph
  - Normal surface patches
  - Beispiele
- Patch-Normalisierung

Patch-Normalize

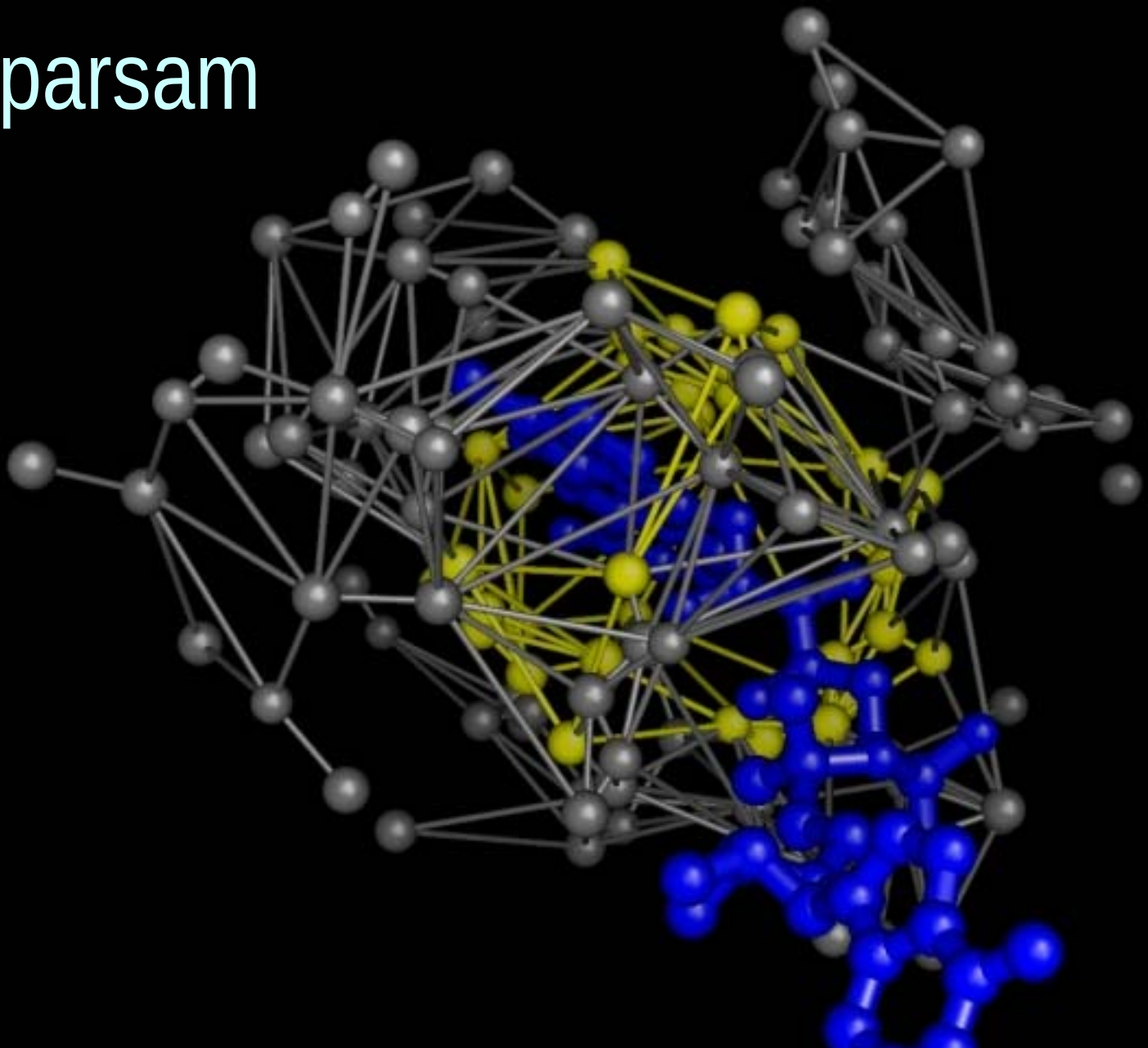
- Oberflächenpatch
  - Abstandskriterium
  - Kovalente Bindungen
- Entspricht nicht der Oberflächenstruktur


Isoallozylring
Flavin-
Bindungstasche
FAD

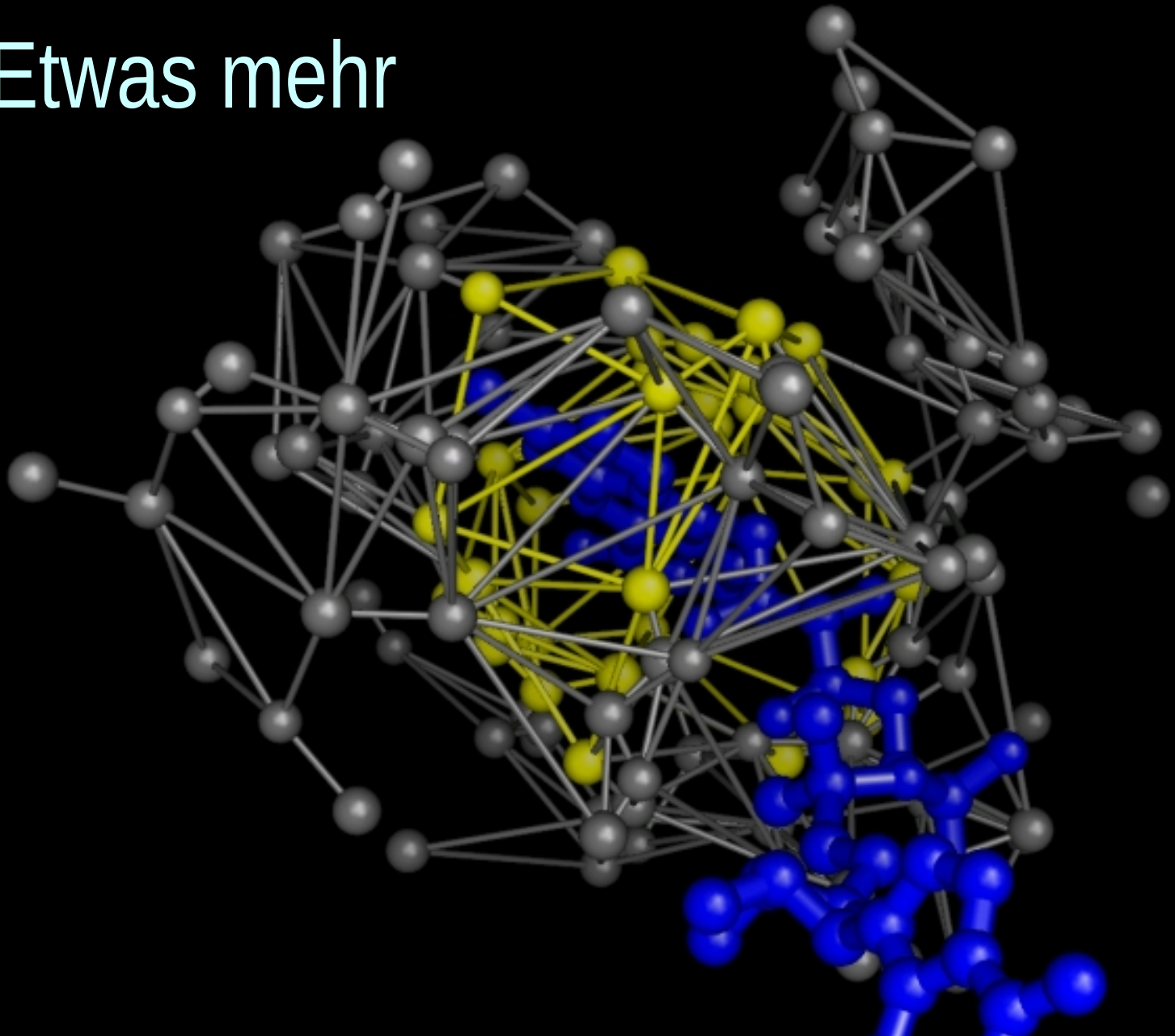
Original Abstandskriterium



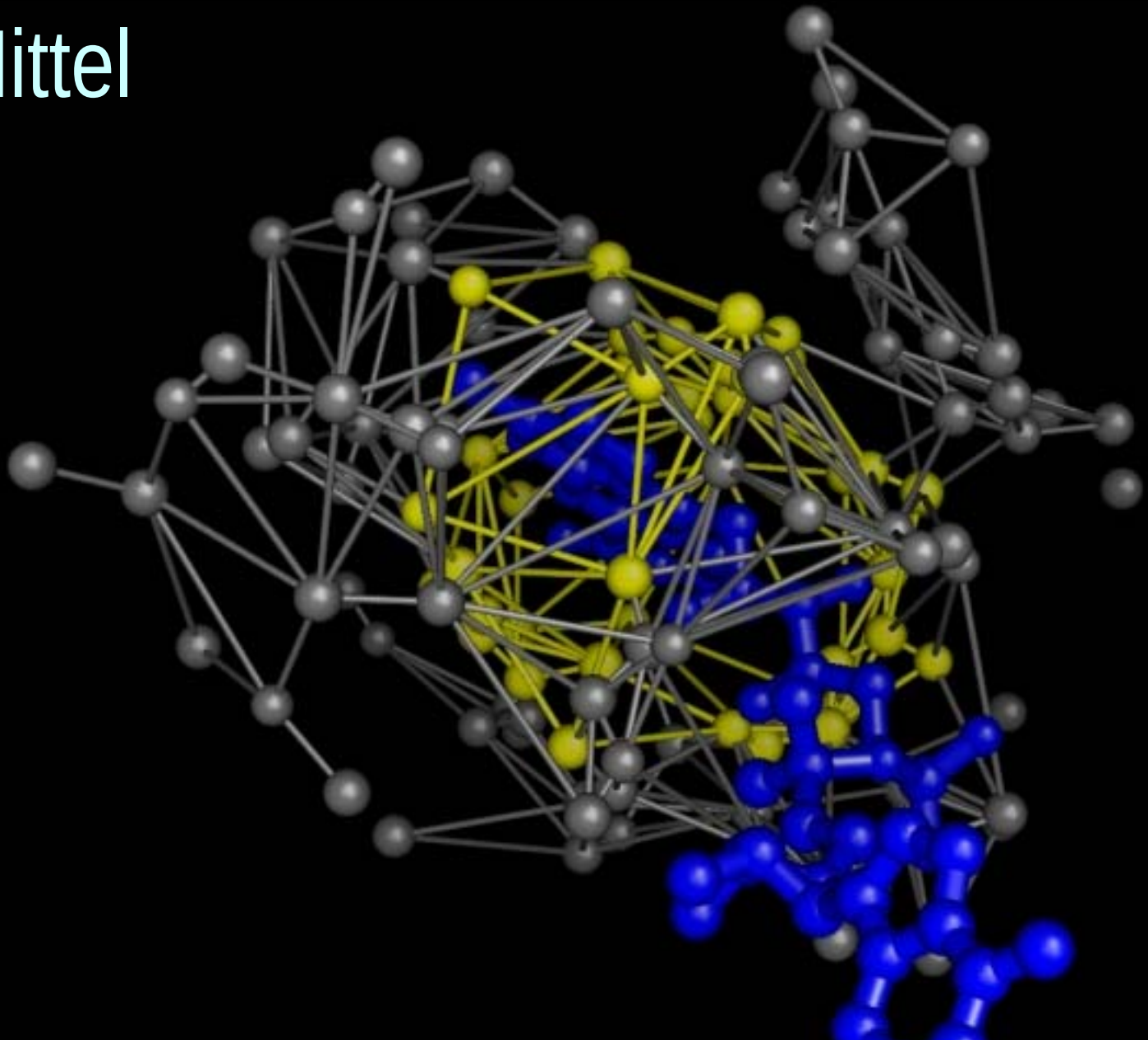
Sparsam



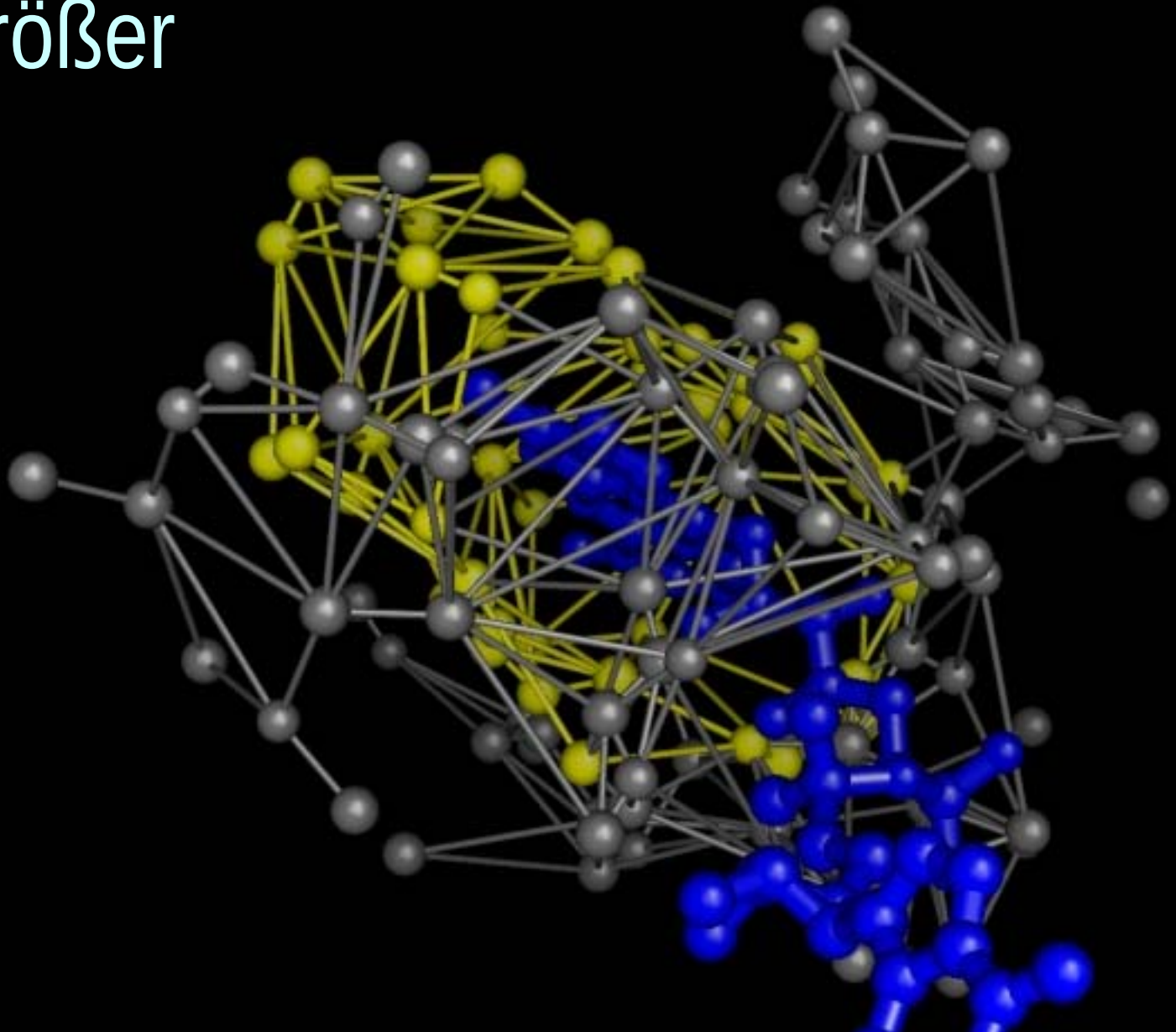
Etwas mehr



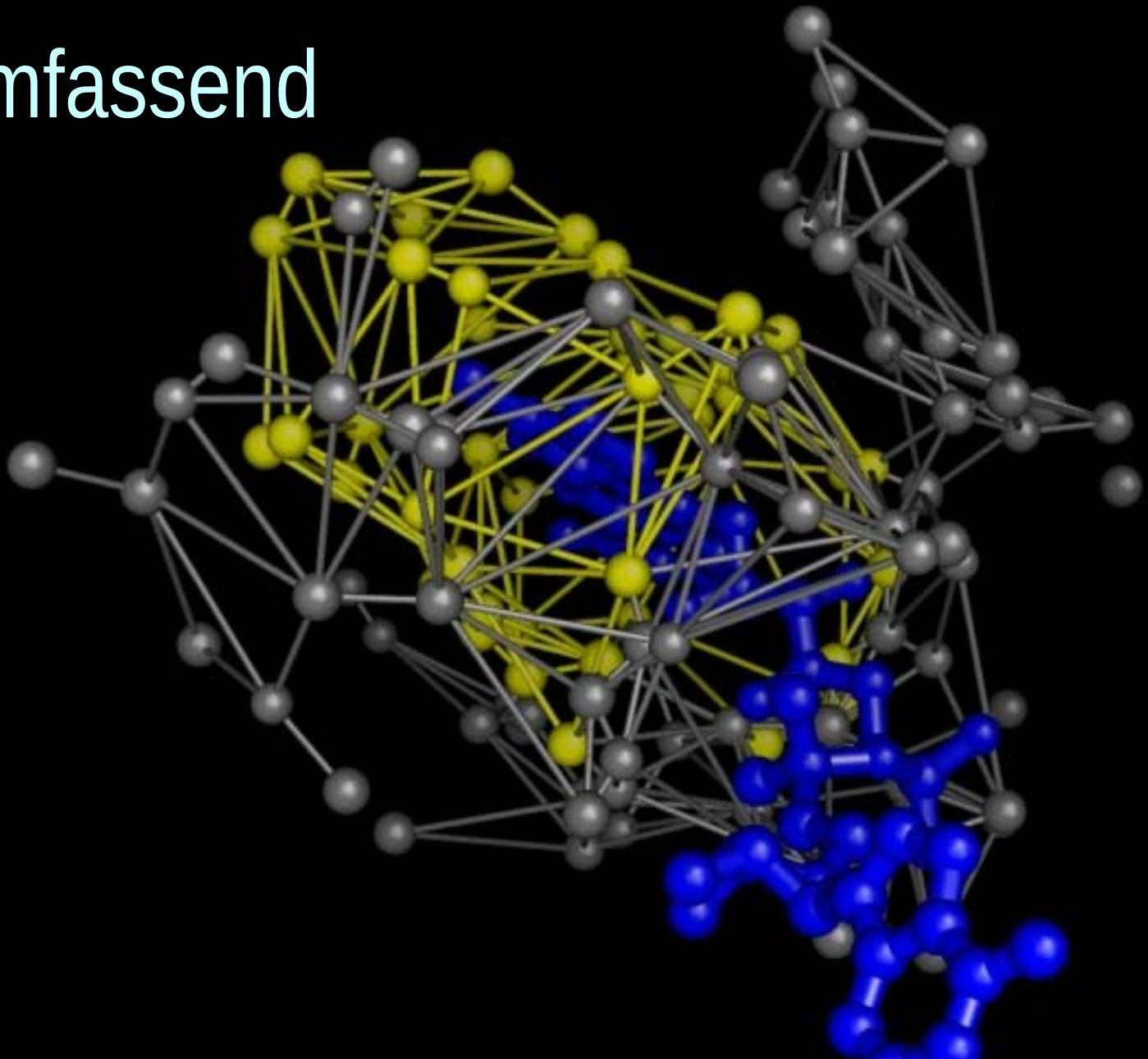
Mittel



Größer



Umfassend



Patch normalize

- Nur zu Oberfläche gehörige Atome
- Stopfen von Löchern
- Entfernen von Vereinzelten
- Hinzunehmen von Verbindenden
- Atomanzahl forcieren
- Pulsieren/Durchschütteln

Danke für die Aufmerksamkeit

Dieser Vortrag ist nachzulesen unter

http://brigitte.biochemie.charite.de/Vortrag/AG_TotalSurface.ppt

Totaler Oberflächenvergleich Web-ausführbar:

http://brigitte.biochemie.charite.de/totsurf2

Programme NeedleHaystack, Surface, Patch_normalize etc. LINUX-executables unter

http://brigitte.biochemie.charite.de