

LOSCHMIDT
LABORATORIES

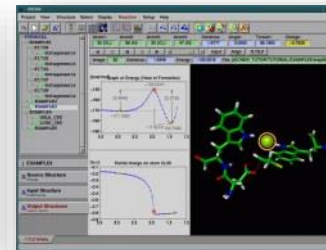
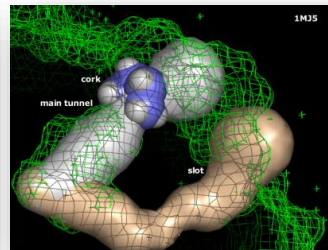


Metoda pro analýzu transportu ligandů tunely proteinů

Ondřej Vávra, Jiří Filipovič, Jan Šťourač, Gaspar Pinto, Sérgio Marques, Jan Plhák, David Bednář, Luděk Matyska, Jiří Damborský

Loschmidtovy Laboratoře

- 40 členů ve dvou týmech
- Proteinové inženýrství a krystalografie
- Bioinformatika a molekulové modelování
- Vývoj softwarových nástrojů
- Desetitisíce uživatelů z celého světa



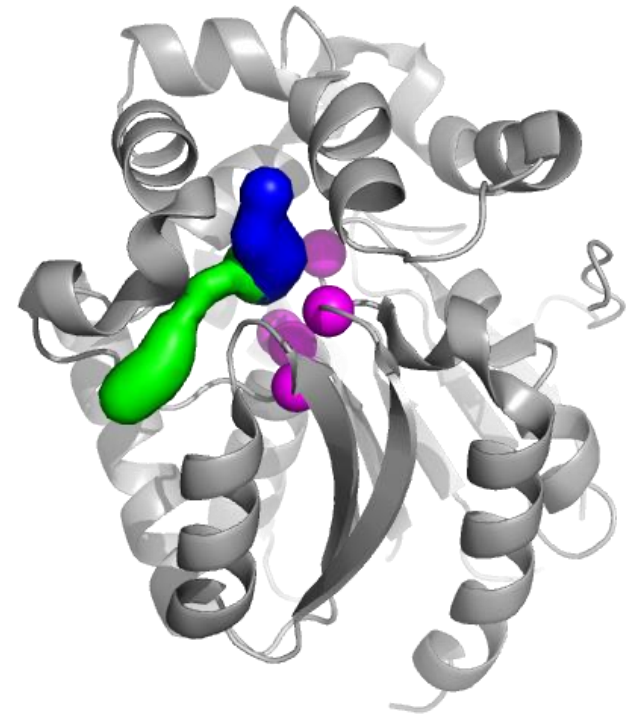
Studium proteinů

- Funkce v buňkách
 - Katalýza chemických reakcí
 - Strukturní funkce
 - Regulace procesů
 - Transport látek
- Průmyslový význam

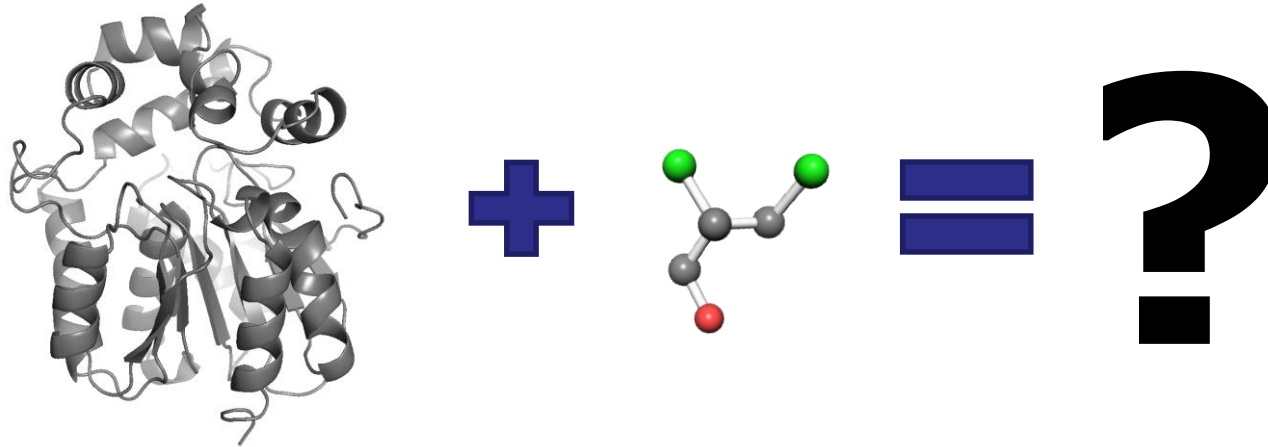


Studium proteinů

- Enzymy
 - Katalýza chemických reakcí
 - Aktivní místo
 - Tunely
 - Transport molekul substrátů a produktů (ligandů)



Transport ligandů



- Experimenty časově a finančně nákladné
- Molekulová dynamika je náročná na výpočetní zdroje
- Geometrické metody jsou příliš aproximativní

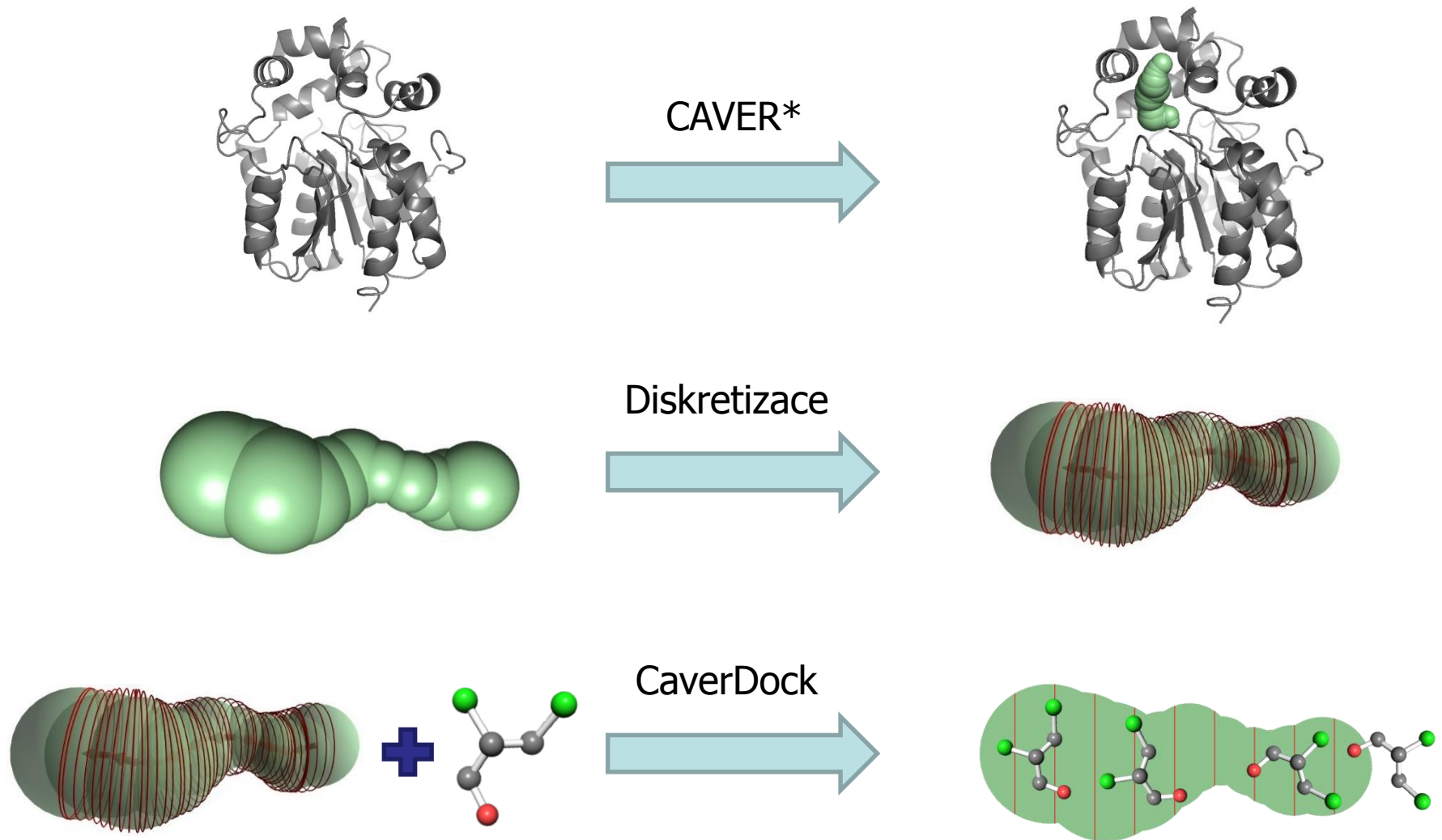
CaverDock

- Nový nástroj pro analýzu transportu ligandů tunely proteinů
- Rychlá a snadno nastavitelná metoda
- Systémové požadavky: Boost, OpenMPI
- Princip molekulového dokování
- Optimalizovaný algoritmus Autodock Vina^a

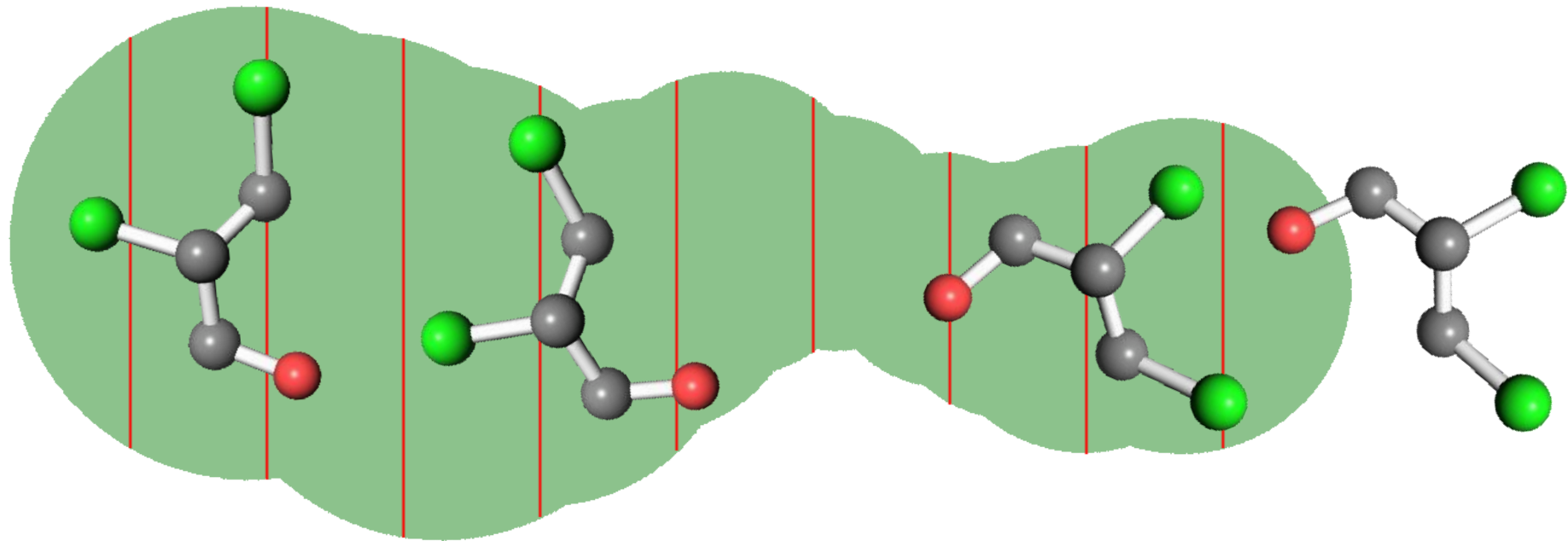


- Diskretizér a heuristický algoritmus pro hledání trajektorií

CaverDock

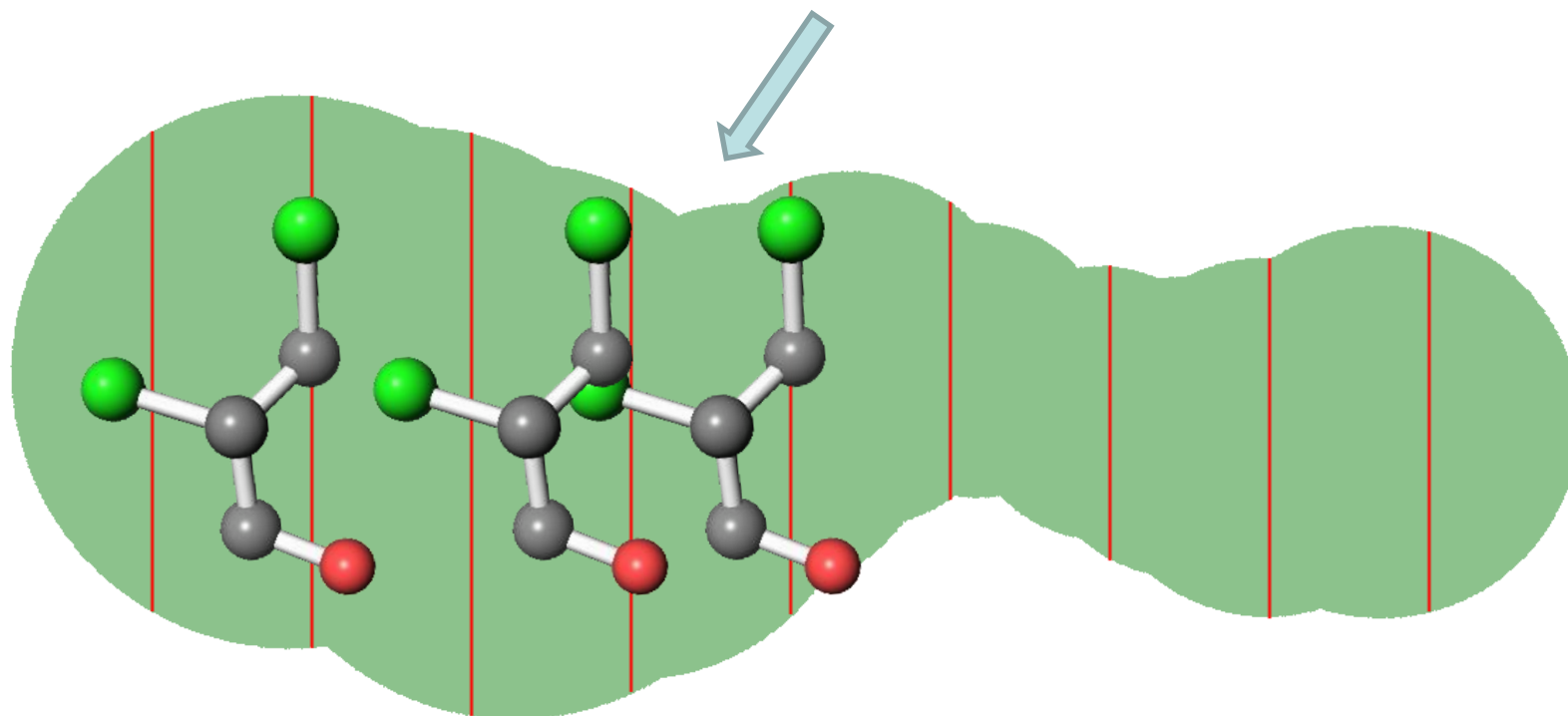


Lower-bound

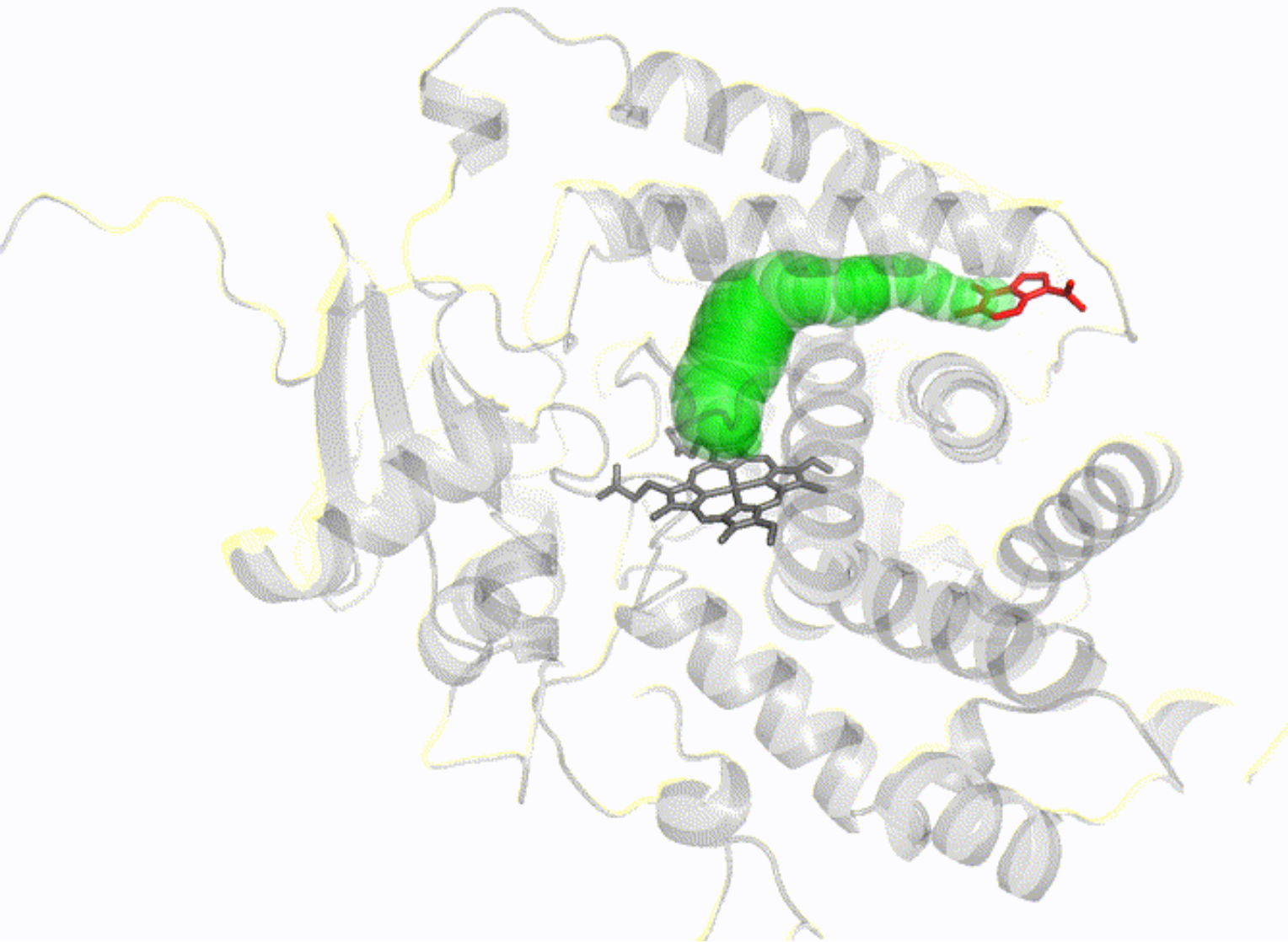


Upper-bound

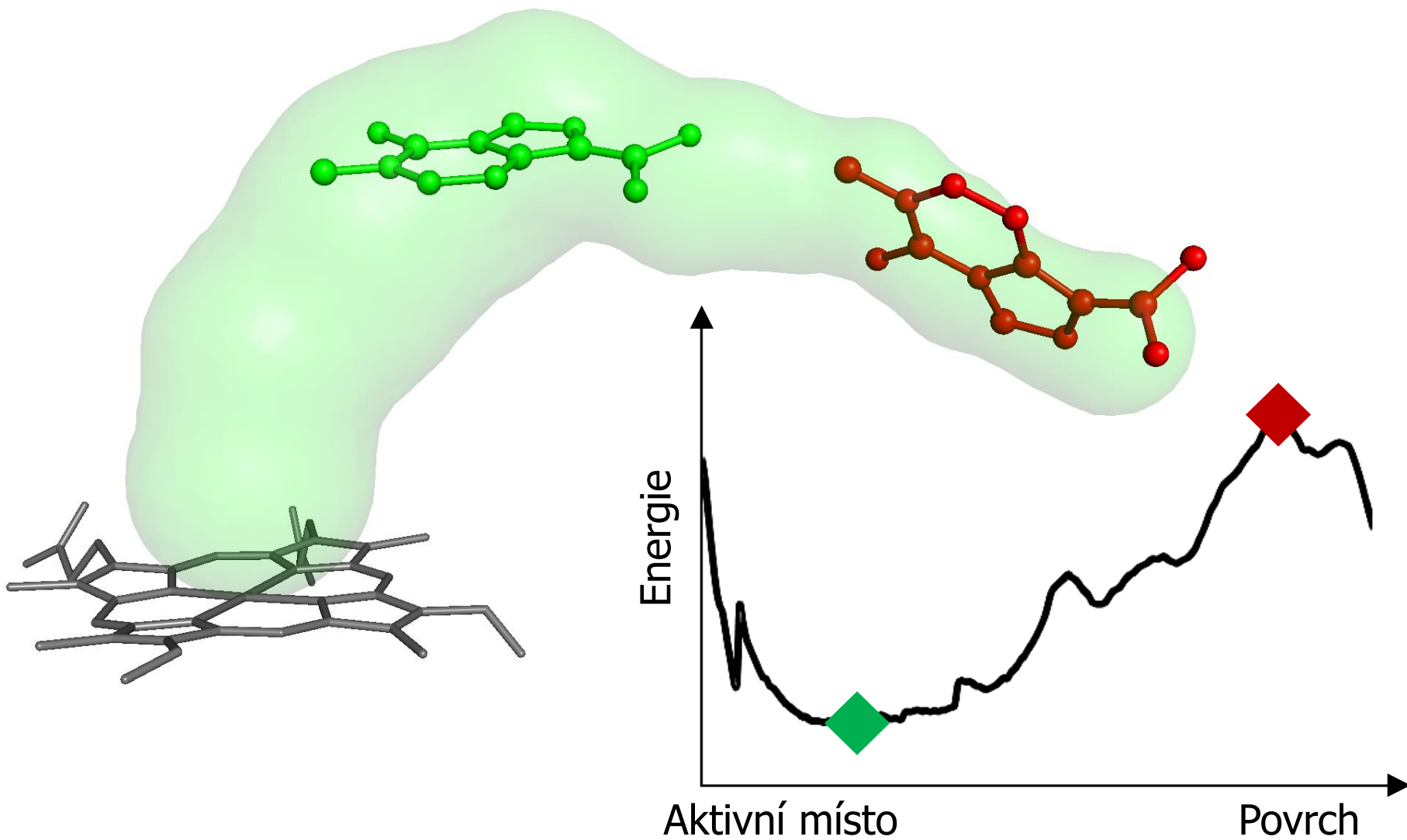
Heuristický algoritmus spustí backtracking



Ukázkový výstup




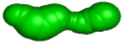
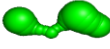

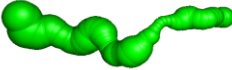





Ukázkový výstup



Validace - Srovnávací dataset

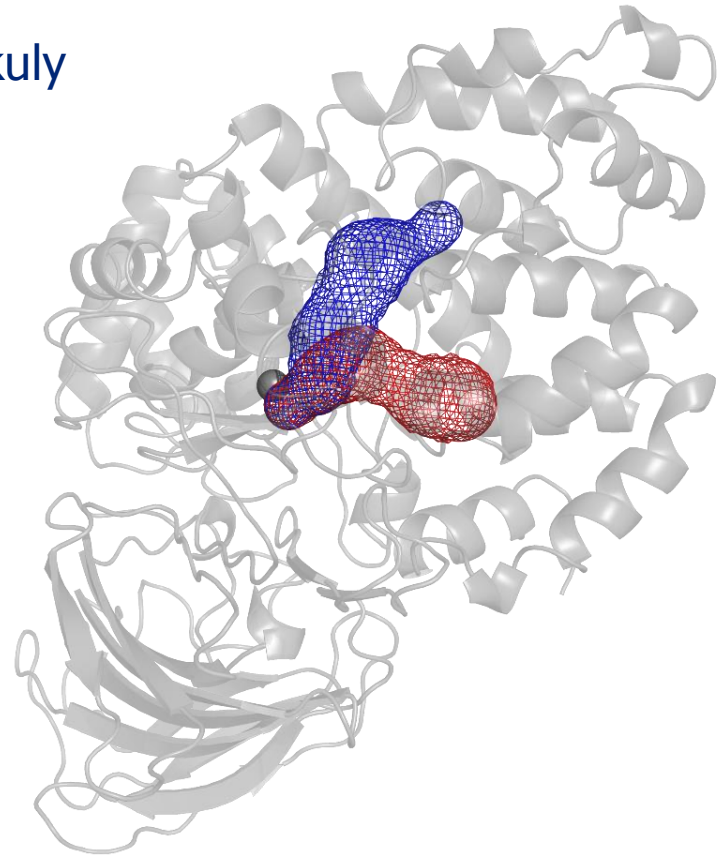
- Porovnání nástrojů CaverDock, SLITHER^a a MoMaLigPATH^b
- SLITHER
 - Autodock4/Meddock
 - Nespojité dokování pouze v jednom směru
- MoMaLigPATH
 - Robotický algoritmus pro prohledávání prostoru
 - Bez informací o energii

Validace - Srovnávací dataset

Enzym	Ligand	Tvar Tunelu	CaverDock	SLITHER	MOMA-LigPath
Halogenalkandehalogenasa	1-chlorobutan		ANO	ANO	ANO
Acetylcholinesterasa	Acetylcholin		ANO	ANO	ANO
Leucinový transportér	Leucin		ANO	ANO	ANO
Permeasa laktózy	Laktosa		ANO	ANO	ANO
Glukózový transportér	α -D-glukopyranosa		ANO	ANO	NE
Lipasa B	4-metyloktanová kyselina		ANO	NE	ANO
Insulinový hexamer	Phenol		ANO	NE	ANO
Aquaporin Z	Glycerol		ANO	NE	NE
Receptor vitamínu D	1,25-dihydroxyvitamin D3		Pouze Lower-bound	NE	NE
Cytochrom P450 2E1	Arachidonová kyselina		Pouze Lower-bound	NE	NE

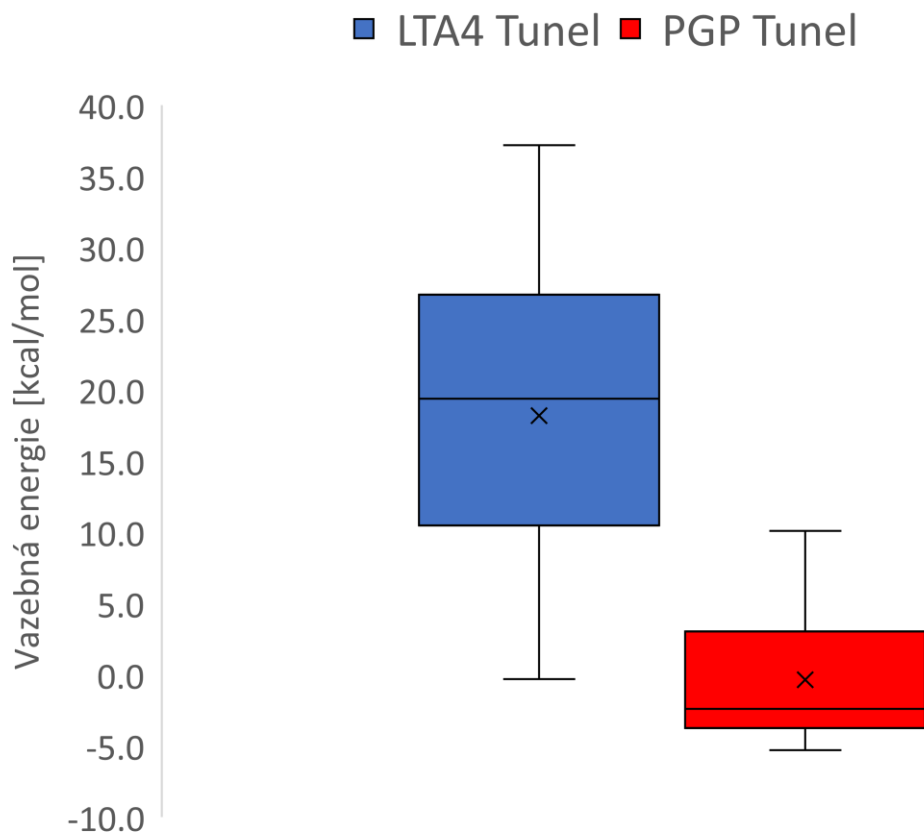
Validace - Virtuální screening

- Leukotrien A4
 - Biosyntéza prozánětlivé signální molekuly
- Validáční knihovna:
 - Protizánětlivé látky
 - 54 molekul léčiv



Validace - Virtuální screening

Leukotrien A4 - Upper-bound bariéry



- Testování nástroje CaverDock
 - 500 unikátních systémů
- Komplikace způsobené různorodostí strojů
- Plánování délky úloh
 - Předvídatelné pouze pro Lower-bound

CaverWeb

- Nová webová aplikace pro analýzu tunelů v proteinech
- Implementace nástrojů CAVER a CaverDock

The screenshot displays the CaverWeb web application interface. It features a 'Tunnels info' table, a 'Viewer' window showing a 3D protein structure with highlighted tunnels, and a 'Job information' panel with various settings and buttons.

Tunnels info

<input checked="" type="checkbox"/>	id	bottleneck radius [Å]	length [Å]	curvature	throughput
<input checked="" type="checkbox"/>	1	1.4	10.6	1.1	0.74
<input checked="" type="checkbox"/>	2	1.0	12.6	1.3	0.53

Viewer

The viewer shows a 3D protein structure with two tunnels highlighted in blue and green. The protein backbone is shown in grey ribbon representation.

Job information

Job ID: 4e8esv
Title: 1cqw
Structure: null

Buttons: Download PyMOL session, Download results in single zip, View CAVER configuration, View CAVER log

Visualization settings

Tunnel visualization style: Spheres (selected), Line

Structure visualization style: Wireframe, Cartoon (selected), Sticks, Trace, Balls & sticks, Backbone, Balls

Buttons: Show pocket, Show starting point, Zoom to selection, Clear selection, Save image, Reset view

Job information (bottom)

Start new calculation

	id	ligand	tunnel	direction
✓	8ppfcbump	1-chlorbutan	1	out
✓	pbhpmj2at	1-chlorbutan	1	in



- Společný projekt se skupinou Janet Thornton
 - PROCOGNATE database
- Společné projekty se skupinou Sameera Velankara
 - PDBe-KB
 - FunPDBe

Poděkování



MUNI



Softwarové nástroje LL & Co.



CaverDock

<https://loschmidt.chemi.muni.cz/caverdock/>



CAVER, Caver Analyst

<http://www.caver.cz>



FireProt

<http://loschmidt.chemi.muni.cz/fireprot>



Hotspot Wizard

<http://loschmidt.chemi.muni.cz/hotspotwizard>



Predict SNP

<http://loschmidt.chemi.muni.cz/predictsnp>