

Laboratoř výpočetní chemie

přehled výzkumné činnosti

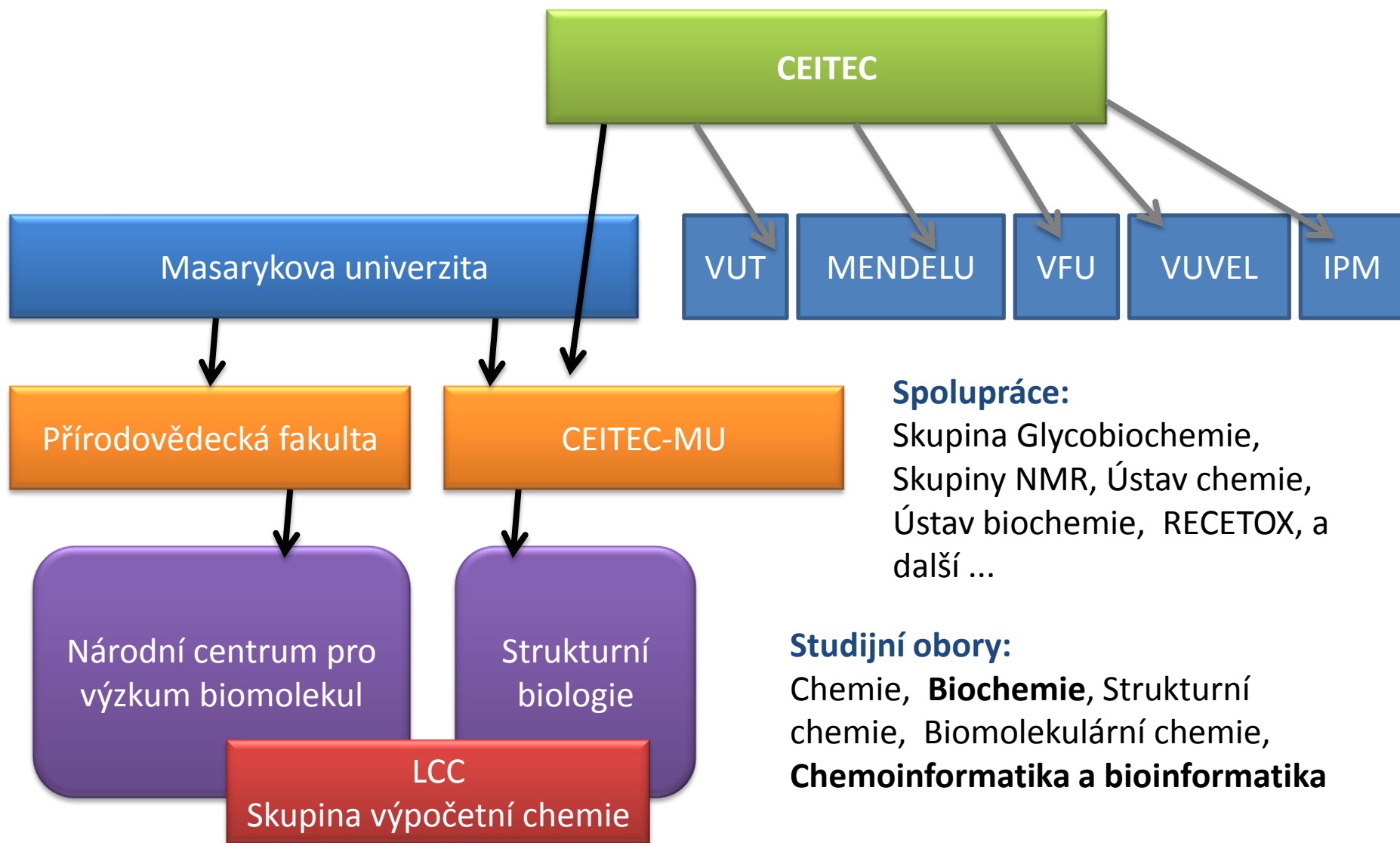
Petr Kulhánek

petr.kulhanek@ceitec.muni.cz

Národní centrum pro výzkum biomolekul
&

CEITEC – Středoevropský technologický institut
Univerzitní kampus Bohunice, Pavilon A4
Masarykova Univerzita
Kamenice 5A, Brno

Kam patříme ...



Kdo jsme ...



prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.

- 1 profesor
- 5 výzkumných asistentů
- 2 postdoci
- 11 doktorských studentů
- 7 bakalářských a magisterských studentů



Mgr. Zdeněk Kříž, Ph.D.

E-mail: zdenek.kriz@ceitec.muni.cz
Expertise: QM, MD, Docking



RNDr. Petr Kulhánek, Ph.D.

E-mail: petr.kulhanek@ceitec.muni.cz
Expertise: QM, QM/MM, MD, Free Energy



Mgr. Martin Prokop, Ph.D.

E-mail: martin.prokop@ceitec.muni.cz
Expertise: Software dev, Docking



RNDr. Radka Svobodová, Ph.D.

E-mail: radka.svobodova@ceitec.muni.cz
Expertise: Chemo and Bioinformatics



RNDr. Robert Vácha, Ph.D.

E-mail: robert.vacha@ceitec.muni.cz
Expertise: MD, MC, Coarse Grain, Free Energy



Mgr. Stanislav Kozmon, Ph.D.

E-mail: stano@chemi.muni.cz
Expertise: QM, QM/MM

Co děláme

Výpočetní chemie (Computational Chemistry, počítačová chemie)

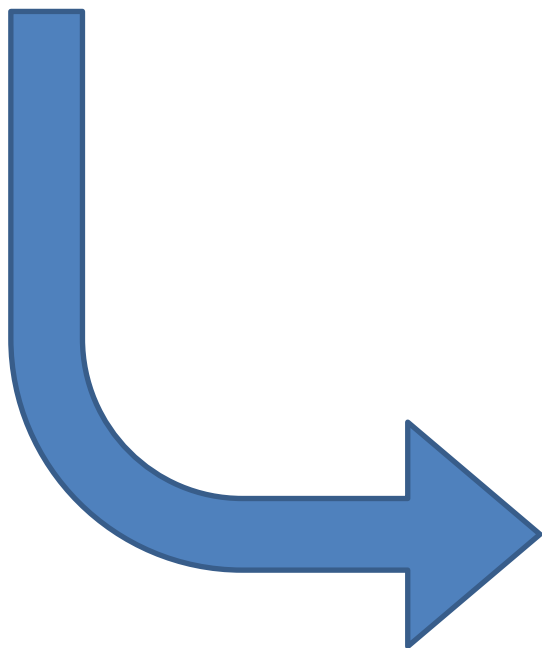
je odvětví chemie, které využívá **počítačů** při řešení **chemických problémů**. Používá výsledků **teoretické chemie** implementované do výkonných **počítačových programů** určených k výpočtům struktury, vlastností a reaktivity molekul a pevných látek. I když její výsledky doplňují informace získané chemickými experimenty, v určitých případech může předpovědět doposud nepozorované chemické jevy. Výpočetní chemie je široce používána v **návrhu nových léčiv a materiálů**.

www.wikipedia.org

Výpočetní chemie

reálný problém
(chování chemického systému na
makroskopické úrovni)

experiment



molekulární podstata
(chování chemického systému na
mikroskopické úrovni)

Výpočetní chemie

reálný problém
(chování chemického systému na
makroskopické úrovni)

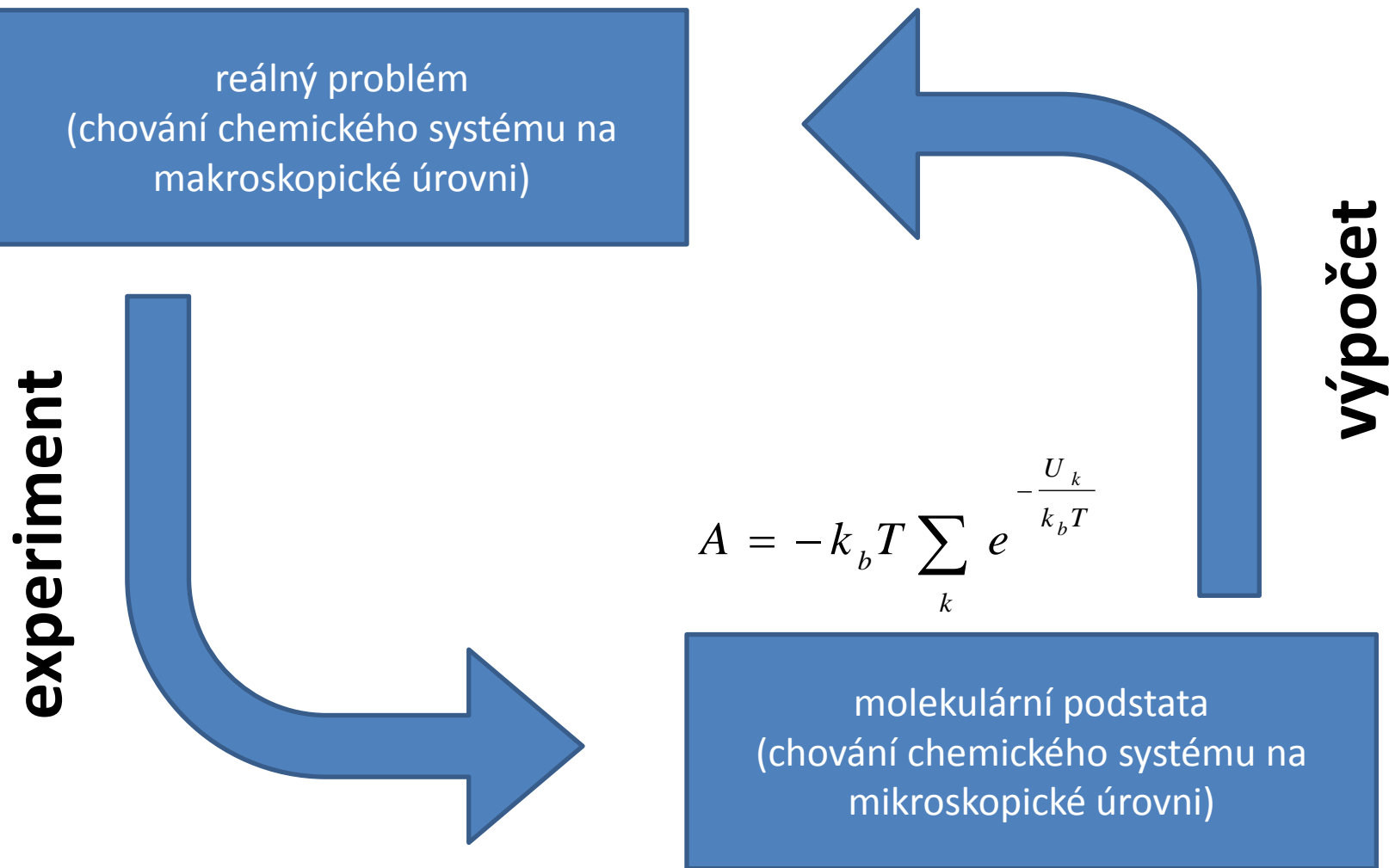
experiment

$$A = -k_b T \sum_k e^{-\frac{U_k}{k_b T}} \quad \text{a další}$$

molekulární podstata
(chování chemického systému na
mikroskopické úrovni)

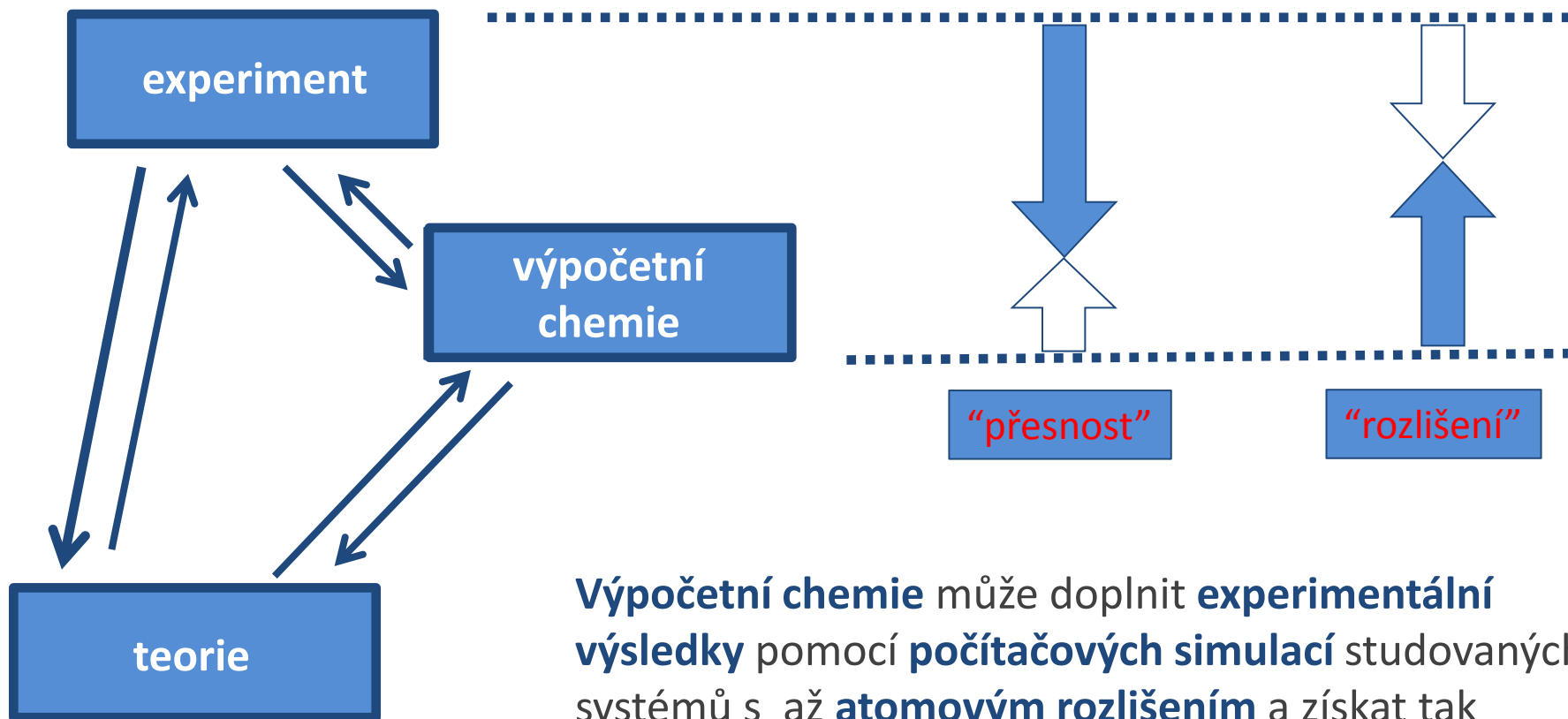
$$\hat{H} \psi_k(\mathbf{r}) = E_k \psi_k(\mathbf{r}) \quad \frac{d^2 r_i}{dt^2} = -m_i \frac{\partial V(\mathbf{R})}{\partial r_i}$$

Výpočetní chemie



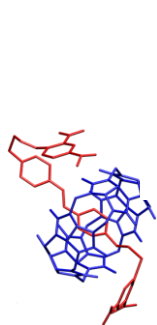
$$\hat{H} \psi_k(\mathbf{r}) = E_k \psi_k(\mathbf{r}) \quad \frac{d^2 r_i}{dt^2} = -m_i \frac{\partial V(\mathbf{R})}{\partial r_i}$$

Výpočetní chemie

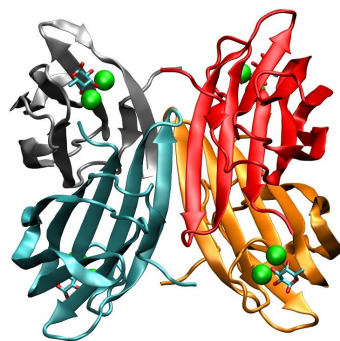


Výpočetní chemie může doplnit **experimentální výsledky** pomocí **počítačových simulací** studovaných systémů s až **atomovým rozlišením** a získat tak **ucelený a konzistentní pohled** na studovaný problém.

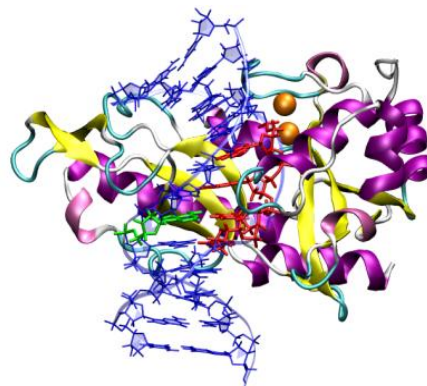
Co děláme ...



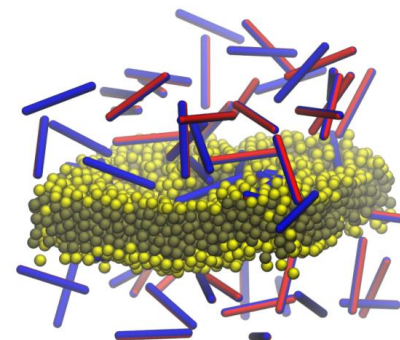
malé komplexy



lectiny



enzymy



velké biomolekulární komplexy

- **expertíza v oblastech výpočetní chemie**

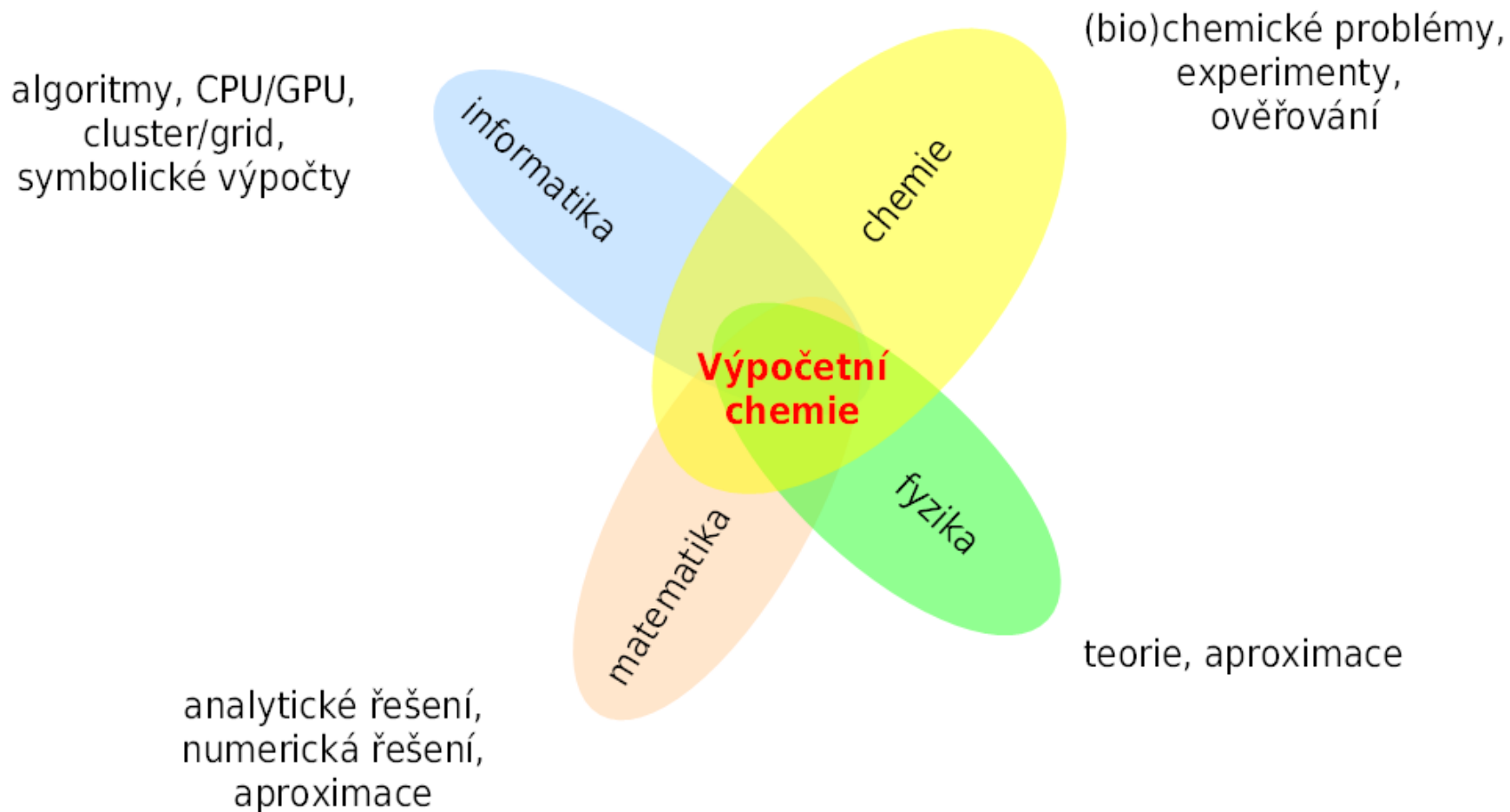
molekulárně dynamické simulace, dokování, chemo a bioinformatika, vazebné energie, kvantová mechanika, hrubozrnné modely ...

- **vývoj výpočetních nástrojů, postupů a softwaru**

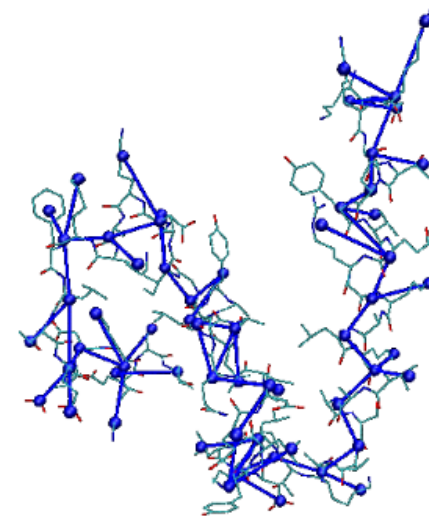
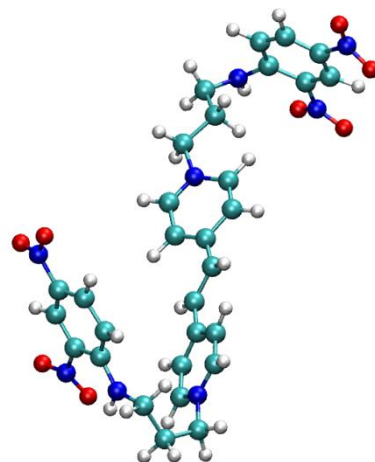
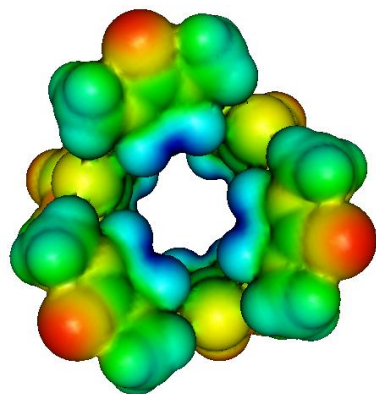
in silico návrh léčiv a mutantních proteinů, výpočty volných energií, rychlé výpočty nábojů, virtuální screening, predikce tunelů a kavit v biomolekulách...

- **studium systémů různých velikostí**

Interdisciplinární obor



Úrovně teorie



Kvantová mechanika

Molekulová mechanika

***Coarse-grained* mechanika**

atomové rozlišení

bead resolution

reaktivita

konformační pohyby

pohyb domén, folding

až 1'000 atomů *

až 1'000'000 atomů *

až 1'000'000 beads *

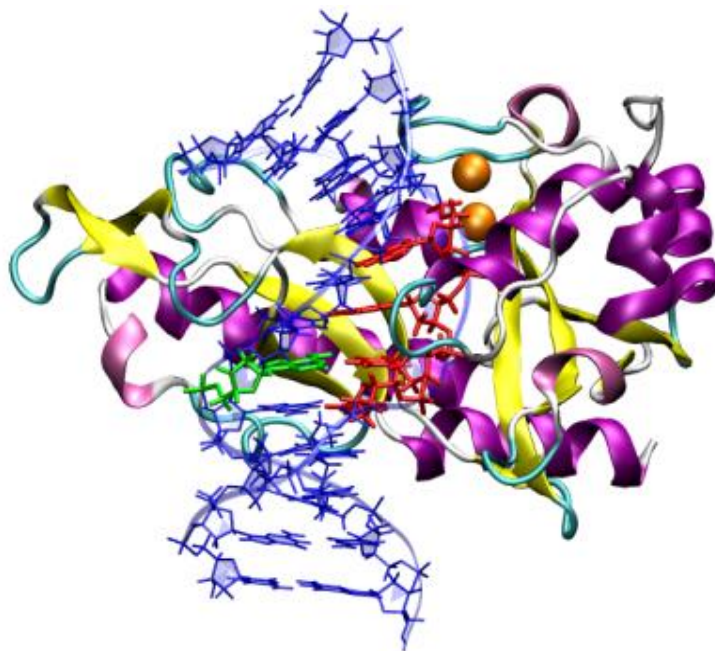
až 100 ps *

až 1 μ s *

až ms *

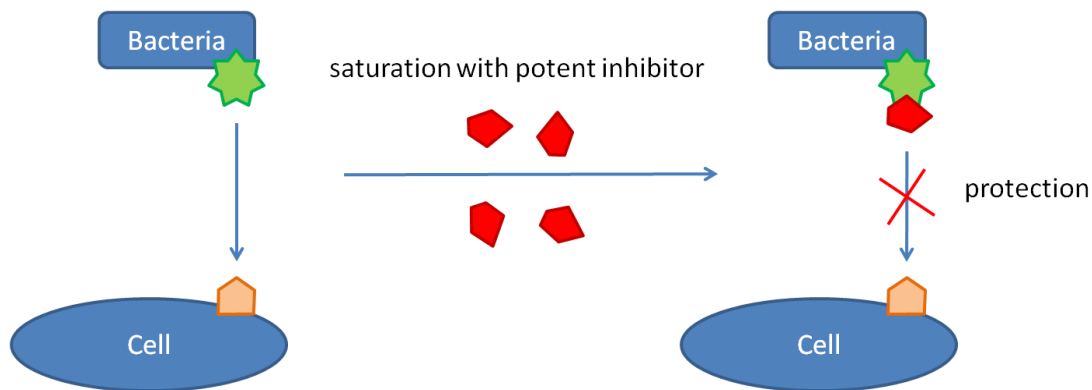
Projekty I

Studium (bio)molekulárních systémů

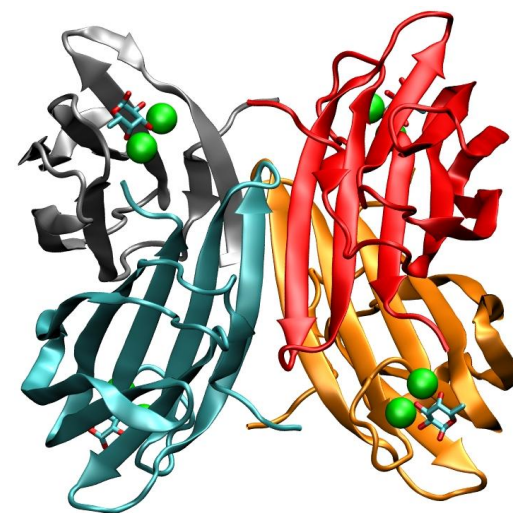


Virtuální screening

Motivace

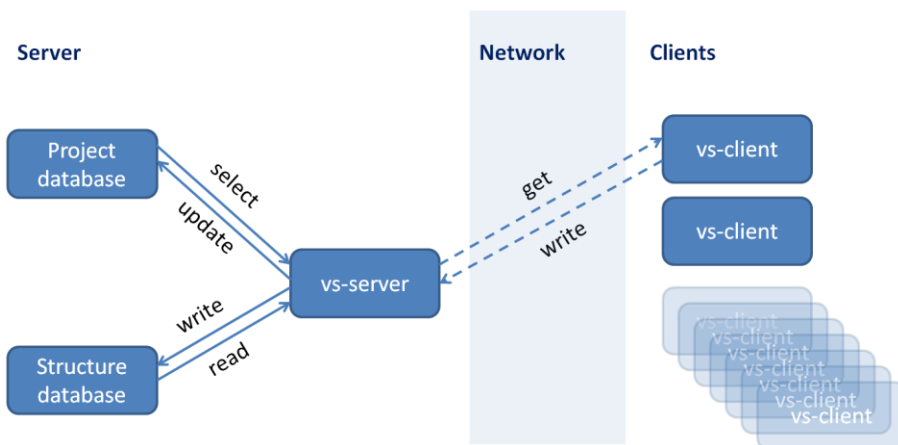


Cíl



Lectin PA-III

Software nástroje

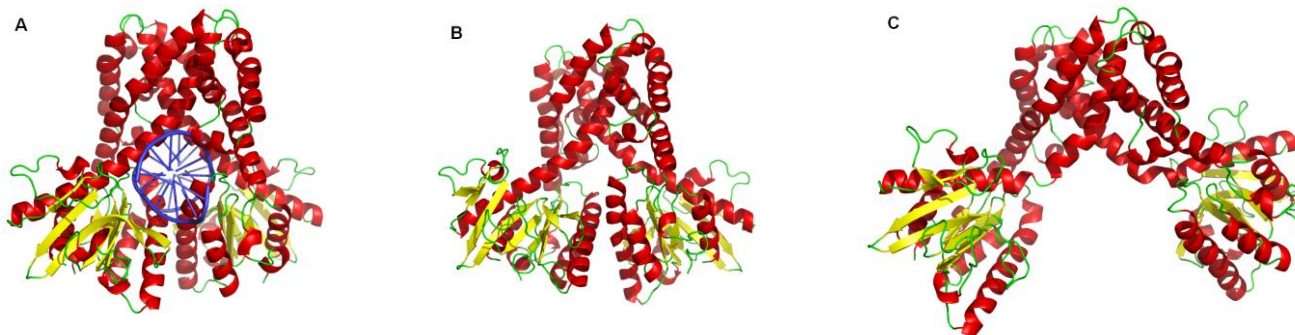


Výkonnost

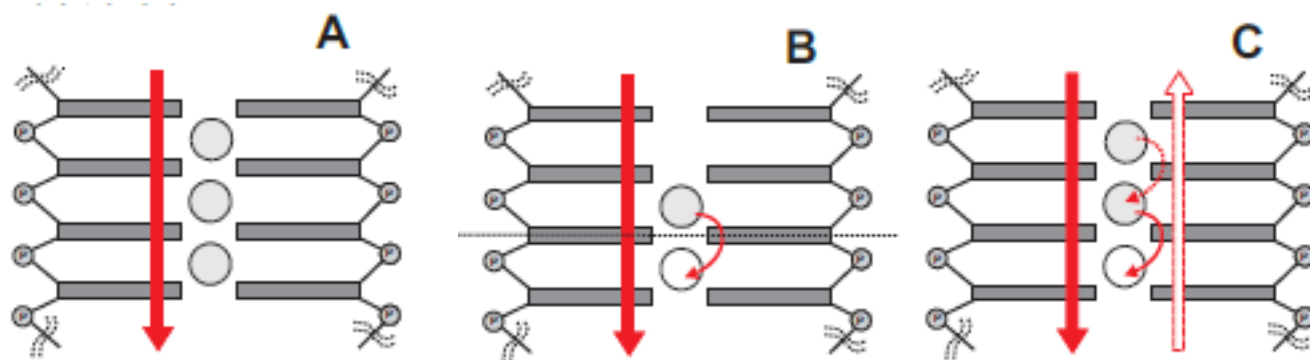
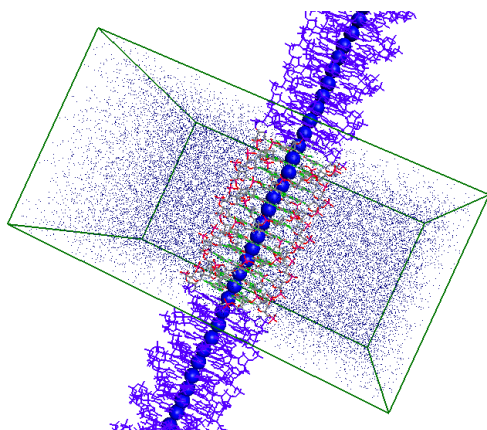
- Autodock Vina
- heterogenní výpočetní zdroje
- jeden doking cca 1-10 minut/ligand
- ca **900 souběžně běžících úloh**
- rychlost hledání cca **250 000 ligandů za den**

Konformační pohyby a transport

- Konformační pohyby a transport jsou důležité pro funkci bimolekulárních systémů

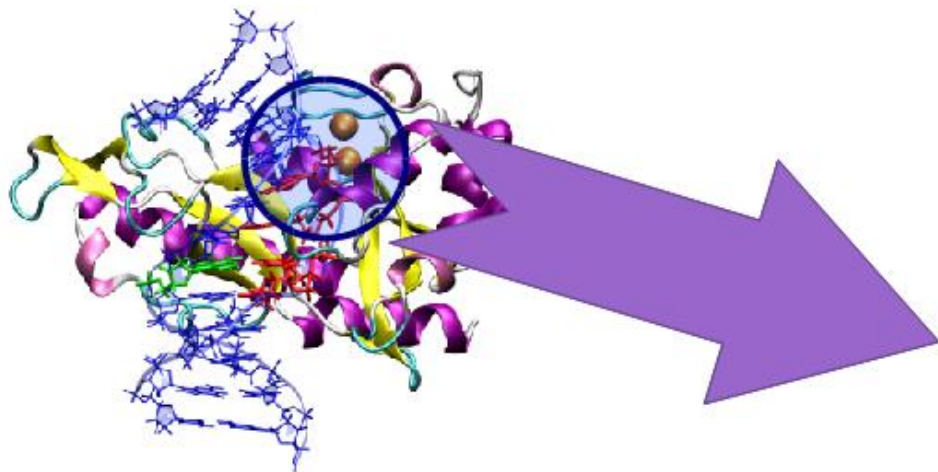


otevírání endonukleasy BsoBI

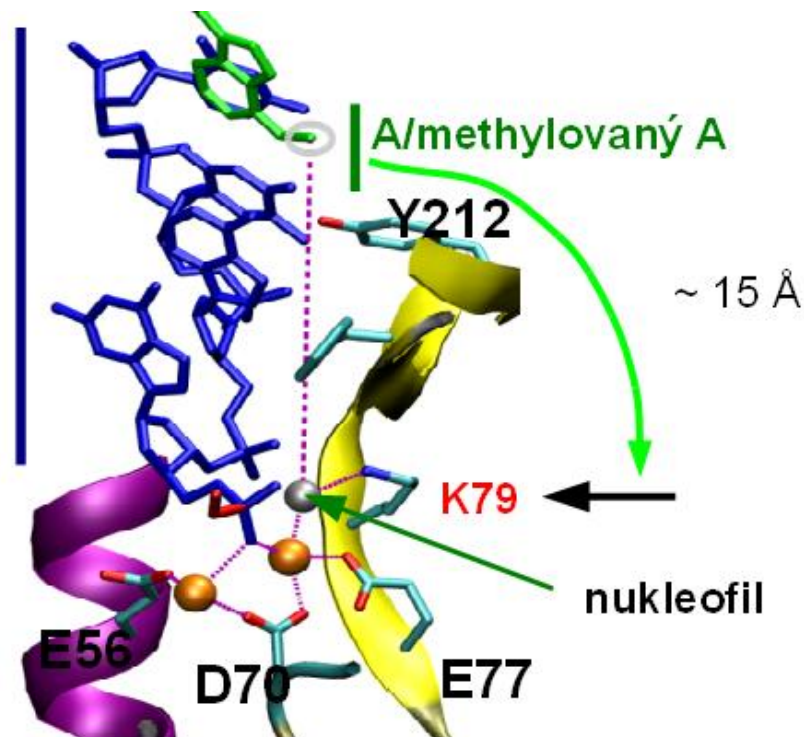


transport ionů v DNA kvadruplexech

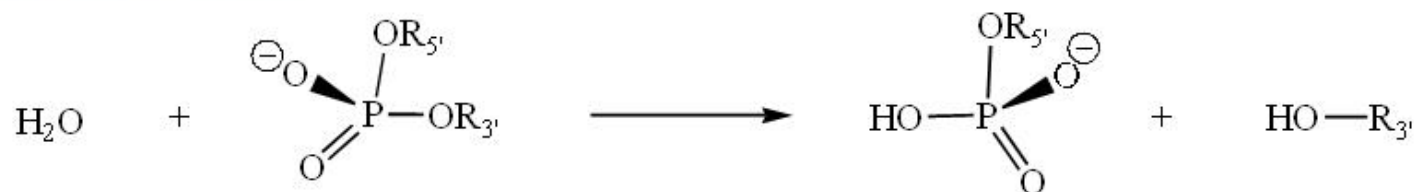
Reakční mechanismy enzymů



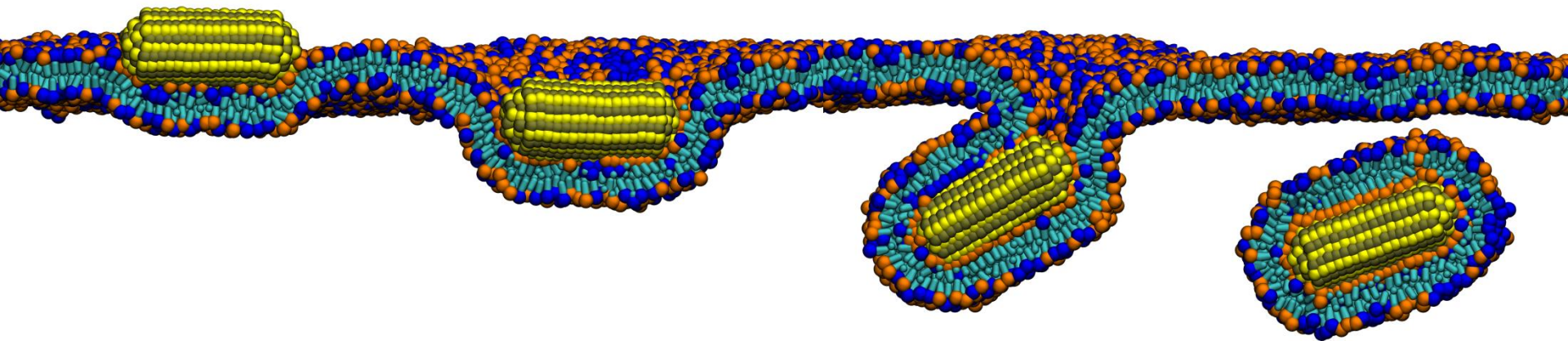
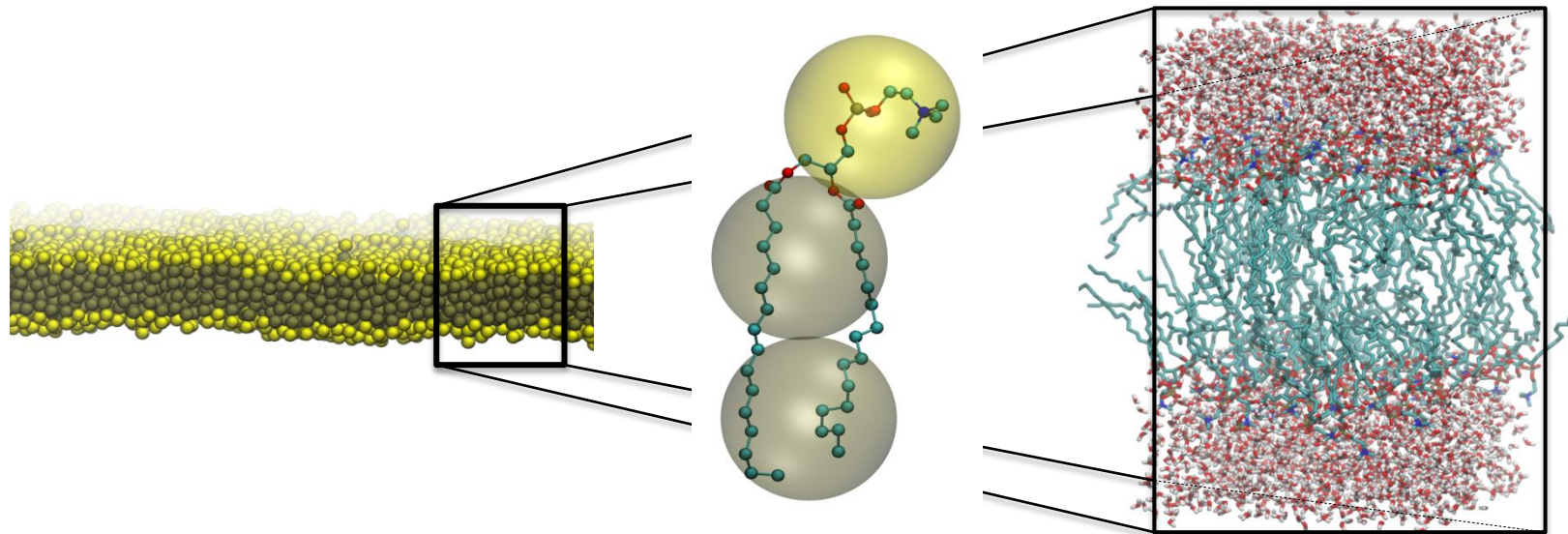
Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



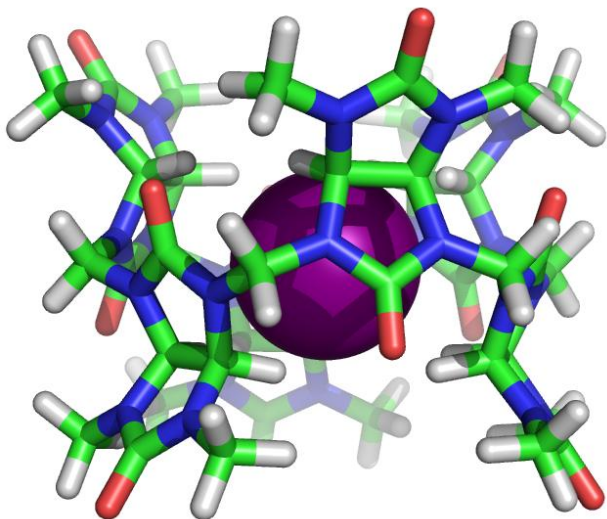
Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



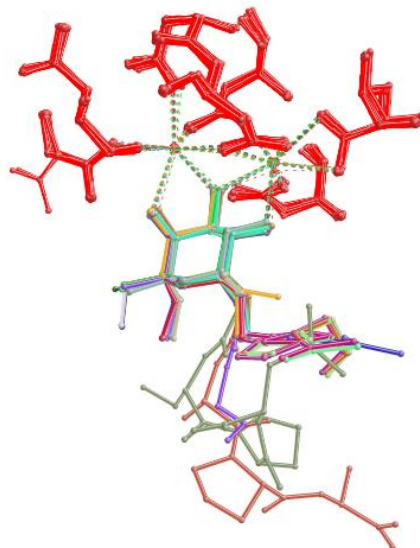
Hrubozrnné simulace



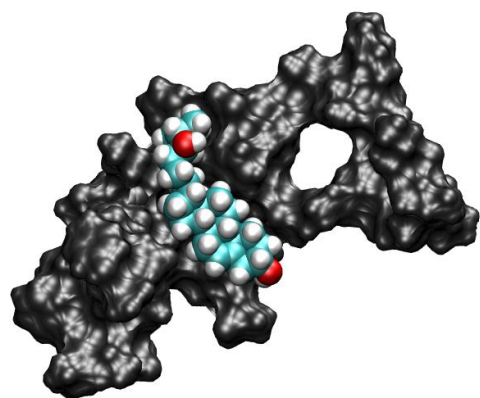
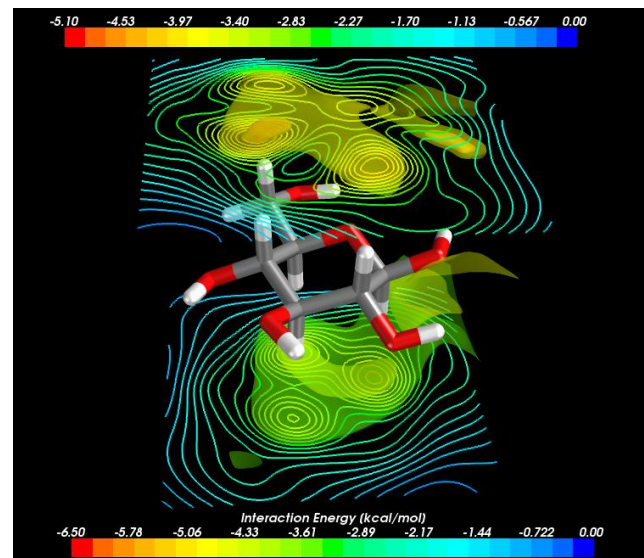
Další projekty v LCC ...



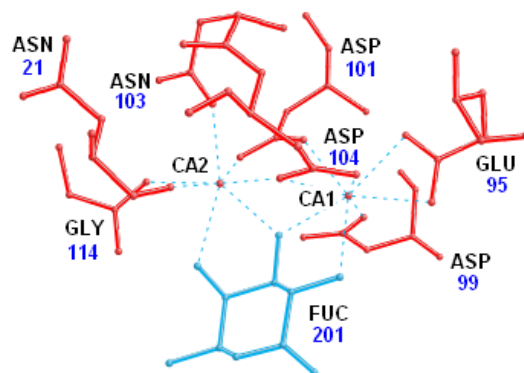
supramolekulární komplexy



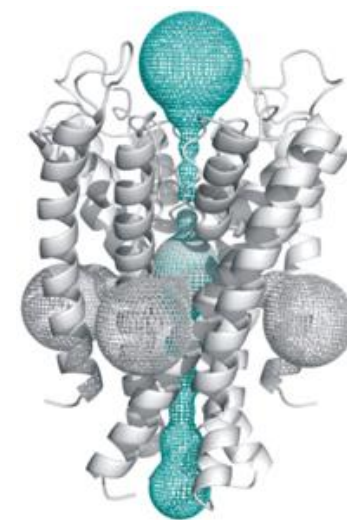
strukturní motivy



interakce β -amyloid / cerebrosterol



rychlé výpočty nábojů



tunely v proteinech

Projekty II

Vývoj metod

$$\log P_{ow} = \frac{(\Delta G_{ort}^{rel} - \Delta G_{water}^{rel})}{-1.3635} + \kappa \sum_{i \neq j} \frac{q_i q_j}{R_{ij}}$$

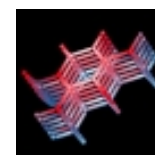
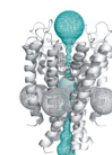
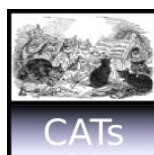
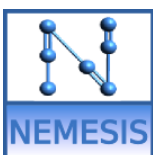
$$A_i + B_i q_i = \chi_i$$

$$\bar{\chi} = \chi_a = \chi_a^* + 2q_a^* q_a + \sum_{a-b} C_{a,b} q_a q_b + k \left(\sum_{b(\neq a)} \frac{q_b}{R_{a,b}} + \sum_{g-h(\neq a-b)} \frac{q_g q_h}{R_{a-b,g-h}} \right)$$

$$\chi = \chi_{a-b} = \chi_{a-b}^* + 2q_{a-b}^* q_{a-b} + \sum_{((m,a,b))} C_{i,a} q_i q_a + k \left(\sum_{j(\neq a,b)} \frac{q_j}{R_{j,a-b}} + \sum_{g-h(\neq a-b)} \frac{q_g q_h}{R_{a-b,g-h}} \right)$$

Total atom charges		
1	C2	0.305
2	C2	-0.071
3	C2	-0.071
4	H	0.106
5	C2	0.305
6	H	0.106
7	O2	-0.222
8	O2	-0.236
9	O2	-0.222
Sum		0.000

Vyvíjený software

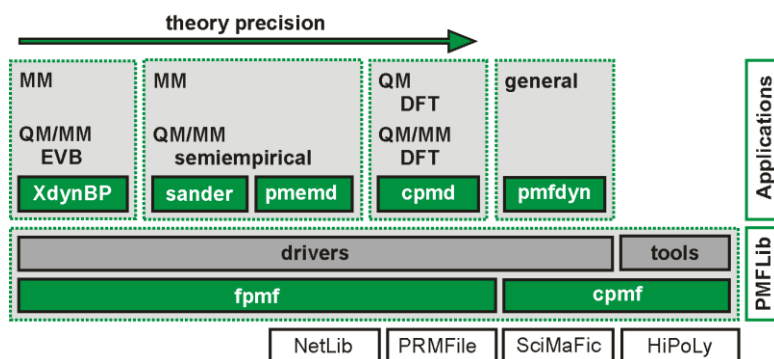


Triton

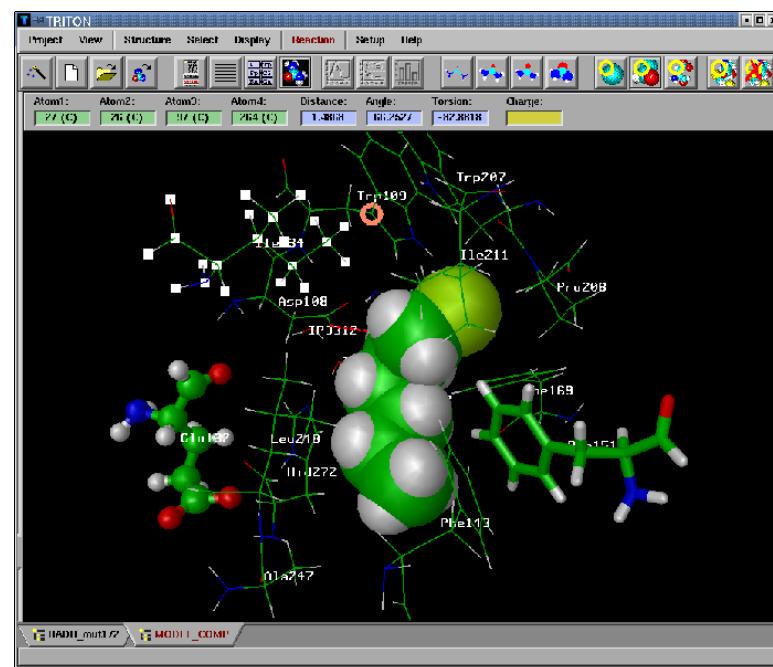
Mole

SiteBinder

EEM



PMFLib is a set of various programs and libraries suited for free energy calculations. It implements: adaptive biasing method, constrained dynamics, metadynamics, and others.



The program **TRITON** is a graphical tool for computational aided protein engineering.

Více na: <https://lcc.ncbr.muni.cz>

NEMESIS

Residue Editor

Project: test1

Graphics Manager

Graphics objects

Active profile: Profile 1

Profile: Profile 1

Profile objects

Residue Editor

Residue: DG

Local index

Editor Atoms

SerIndx	LocIndx	Name	Symbol	Type	X [A]	Y [A]	Z [A]	Ch
232	1	P	P	P	44.435	16.285	30.110	
233	2	O1P	O	O2	45.693	16.741	29.607	
234	3	O2P	O	O2	43.638	15.272	29.407	
235	4	O5'	O	OS	44.770	15.625	31.489	
236	5	C5'	C	CI	45.445	16.396	32.453	

Build panel

Basic General

Geometry

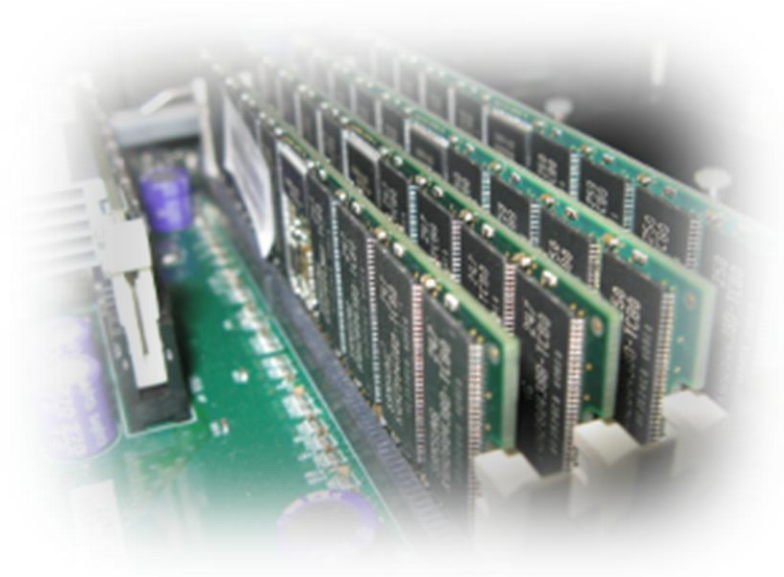
Position Distance Angle Torsion

SubID	Name	Type	ID	Desc
0	Na+	Atom	8599	
0	Na+	Atom	8600	

Value: 3.305 A

Petr Kulhánek, Jakub Štěpán, Milan Lenčo, Petr Balík, Jiří Klusák, Zora Střelcová ...

Výpočetní zdroje



Výpočetní zdroje



MetaCentrum

- Národní gridová infrastruktura
- ca 2500 CPU jader
- **CEITEC/NCBR vlastní zdroje cca 850 CPU jader**
- 2 x 100 TB úložných diskových polí
 - cca **3 TB na uživatele**

<http://www.metacentrum.cz/>

Účet může získat student libovolné vysoké školy.

IT4Innovation

- **ve stavu vystavby**
- **strojový čas dle přihlášek**

<http://www.it4i.cz/>

Klastr WOLF



- Učebna s 20 PC
- 3D vizualizace
- Uspořádání do výpočetního klastru

Učebna je volně přístupná bakalářským studentům, kteří jsou členové LCC skupiny.

C2110 Operační systém UNIX a základy programování

C7790 Počítačová chemie a molekulové modelování I

C7800 Počítačová chemie a molekulové modelování I – cvičení

C2150 Zpracování informací a vizualizace v chemii

C2115 Praktický úvod do superpočítání

C2160 Programování v jazyce C pro chemiky

Shrnutí

- Práce na zajímavých projektech
- Využívání nejmodernějších výpočetních technologií
- Práce ve zkušeném kolektivu
- Možnost práce z domu

Kontakty

Laboratoř výpočetní chemie

Národní centrum pro výzkum biomolekul, UKB, Pávilon A4

<http://lcc.ncbr.muni.cz>



Semináře LCC skupiny každý čtvrtek v 10 hodin v místnosti 2.11/A4.