

# C7790

# Počítačová chemie a molekulové modelování I

## 2. Skupina výpočetní chemie

Petr Kulhánek

[kulhanek@chemi.muni.cz](mailto:kulhanek@chemi.muni.cz)

Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta  
Masarykova univerzita, Kotlářská 2, CZ-61137 Brno

# Skupina výpočetní chemie

## CEITEC-MU

(přehled řešených projektů)

# CEITEC – Skupina výpočetní chemie



**prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.**  
**(vedoucí)**

1 profesor

4 výzkumní asistenti

3 postdoktorální studenti

11 doktorští studenti



**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



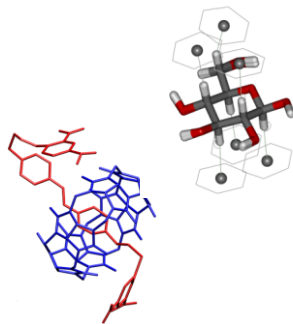
**Mgr. Stanislav Kozmon, Ph.D.**

E-mail: stano@chemi.muni.cz

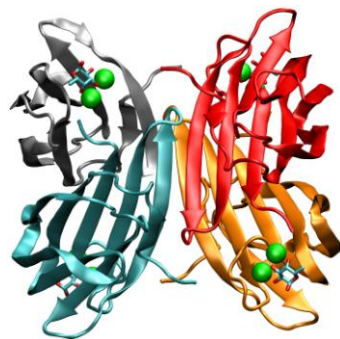
Expertise: QM, QM/MM

# Cíle skupiny

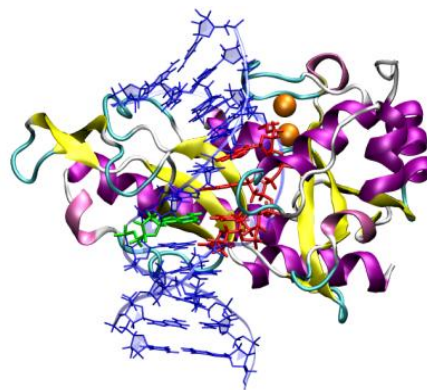
- **Využití výpočetních metod k předpovědi**
  - dynamických vlastností biomolekulárních systémů
  - reakčních mechanismů
  - struktury
- **Vývoj nových výpočetních metod k**
  - rychlejšímu získání výsledků
  - přesnějším výsledkům
  - výsledkům nedostupných běžnými metodami



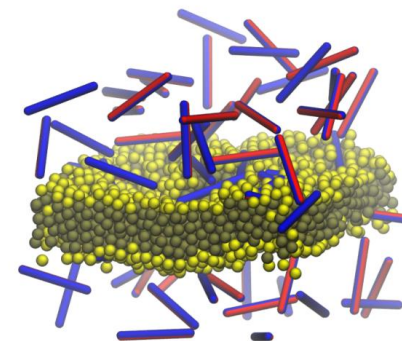
malé komplexy



lektiny



enzymy



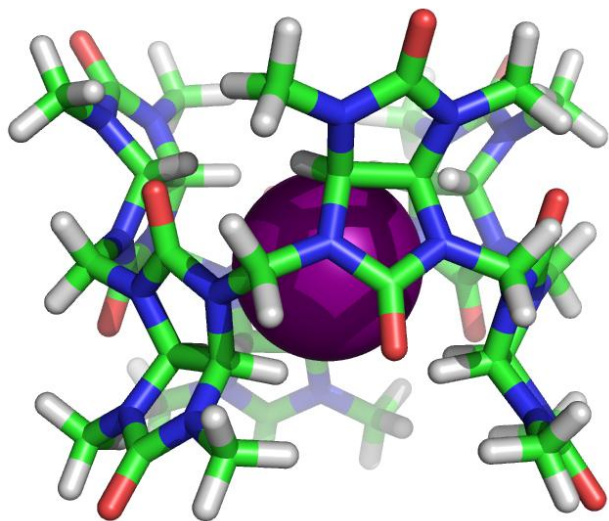
velké biomolekulární komplexy

# Kvantově mechanické výpočty

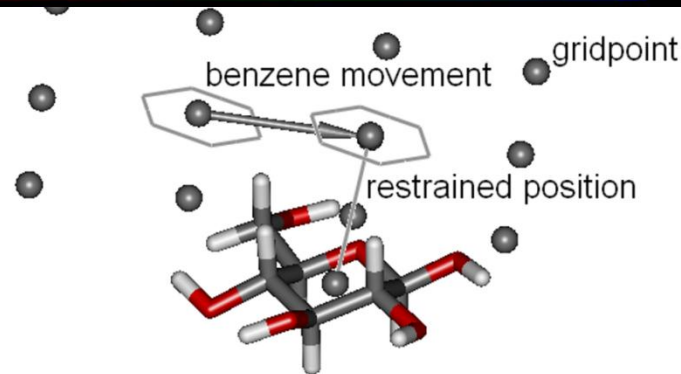
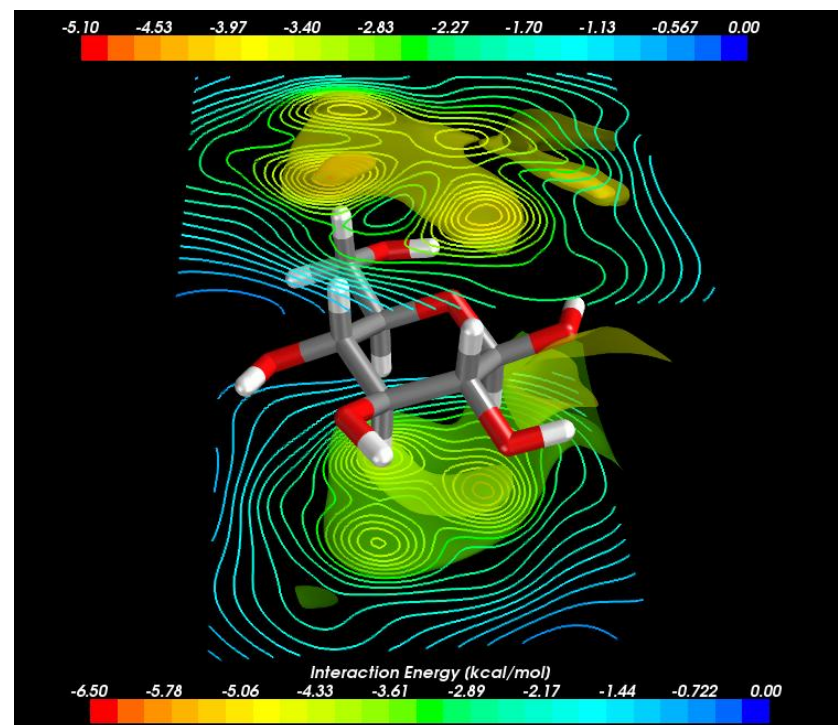
- Velmi přesné interakční energie
- Reakční mechanismy

**Methody:** semiempirical, DFT, ab initio, CCSD(T)

**Software:** gaussian, turbomole, adf, jaguar, dft-b, cpmd, mopac



bambus[6]uril/anion interakce

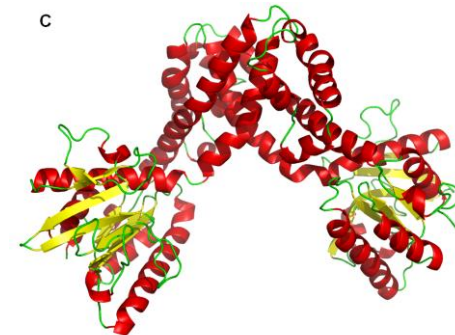
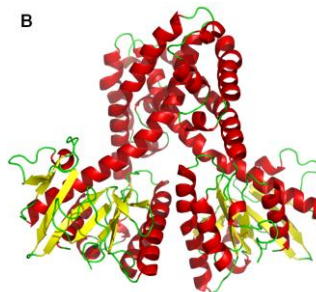
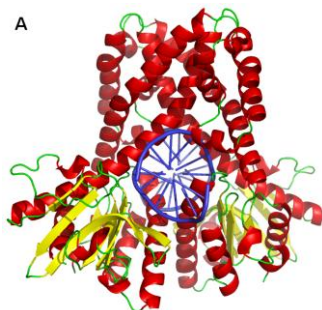


testování CH- $\pi$  disperzní interakce

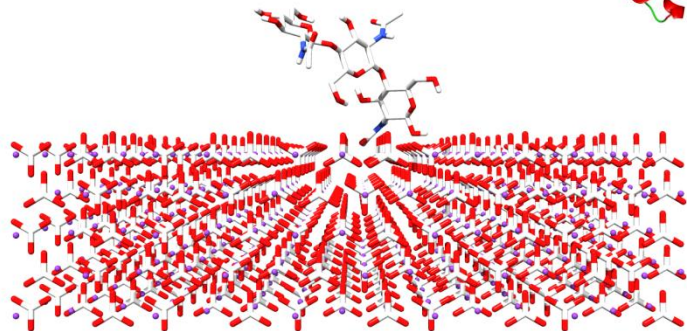


# Molekulová dynamika

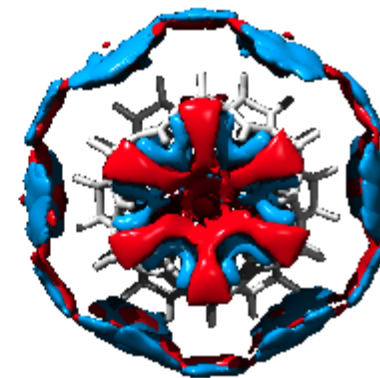
- Konformační přeměny, vazebné energie, výpočty volných energií



otevírání volné BsoBI endonukleasy



interakce kalcit/chitin

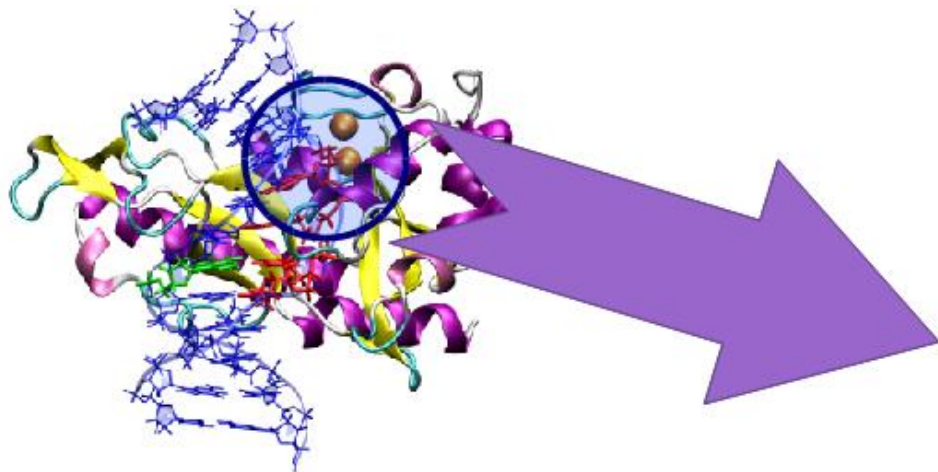


struktura rozpouštědla okolo cucurbiturilu

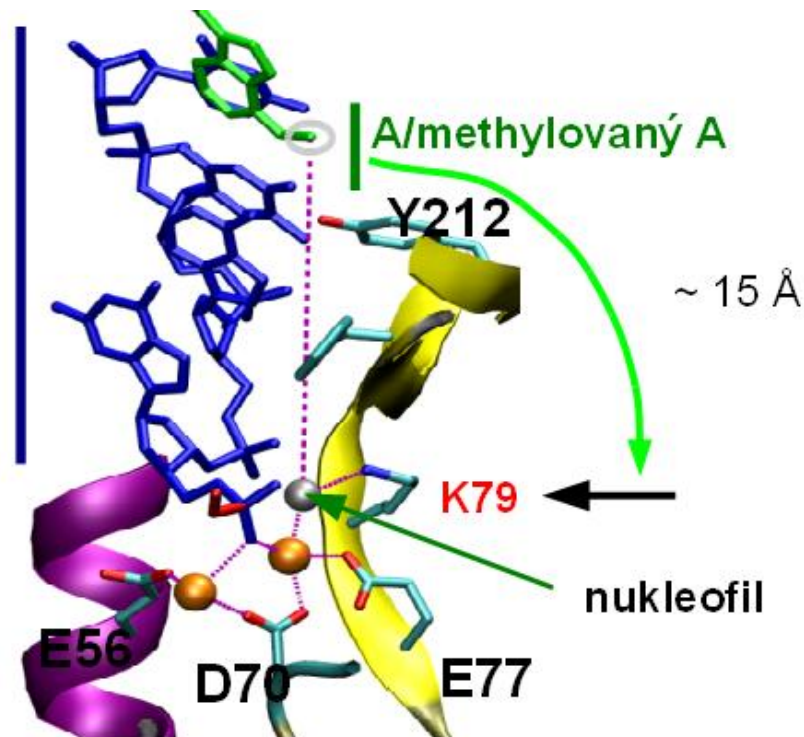
**Methody:** molekulová mechanika (GAFF, PARM99SBBSC0)

**Software:** Amber + PMFLib, Q package

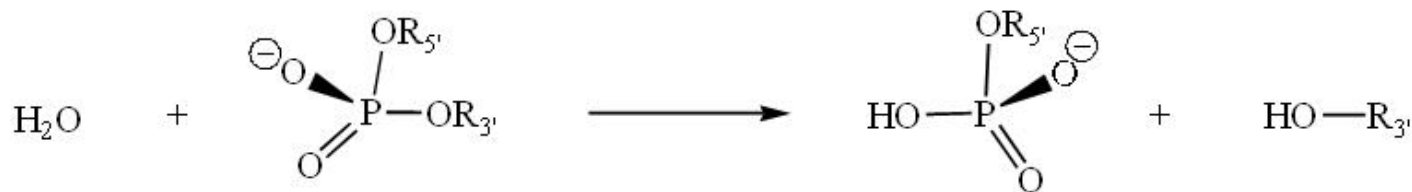
# Studium enzymatických reakcí



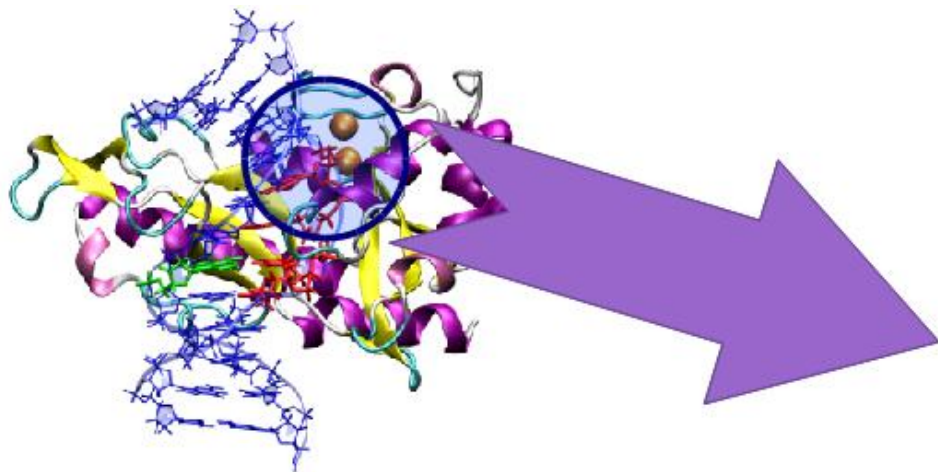
Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



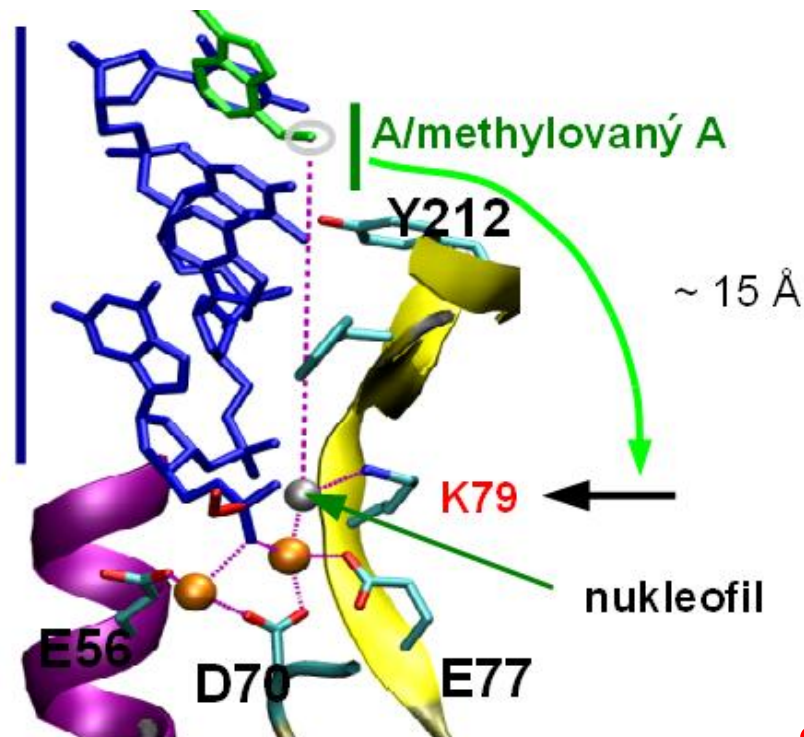
**Katalyzovaná reakce** - hydrolýza fosfodiesterové vazby



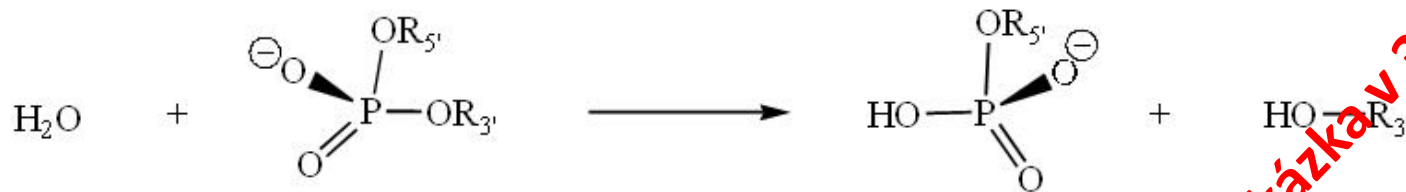
# Studium enzymatických reakcí



Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



**Katalyzovaná reakce** - hydrolýza fosfodiesterové vazby

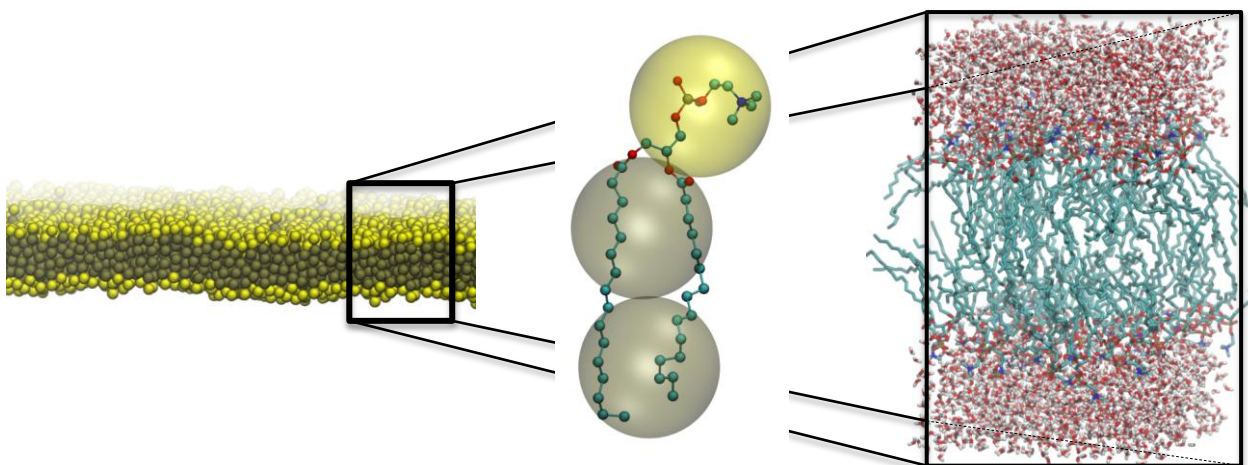


**Ukázka v 3D ve cvičení!**

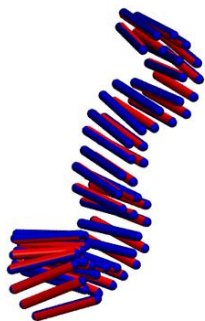


# Hrubozrné modely

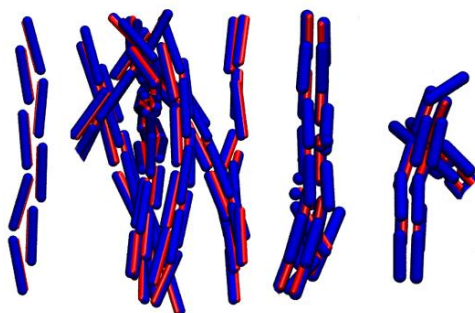
- zpřístupňuje větší systémy a časové škály
- redukuje nedůležité stupně volnosti



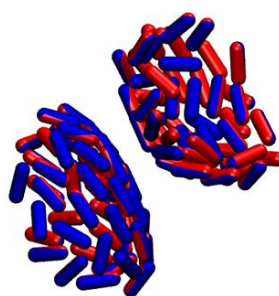
Ribbons



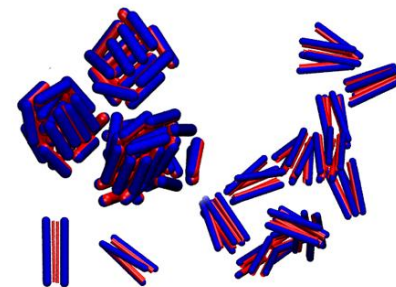
Multi-strand Fibrils



Vesicles

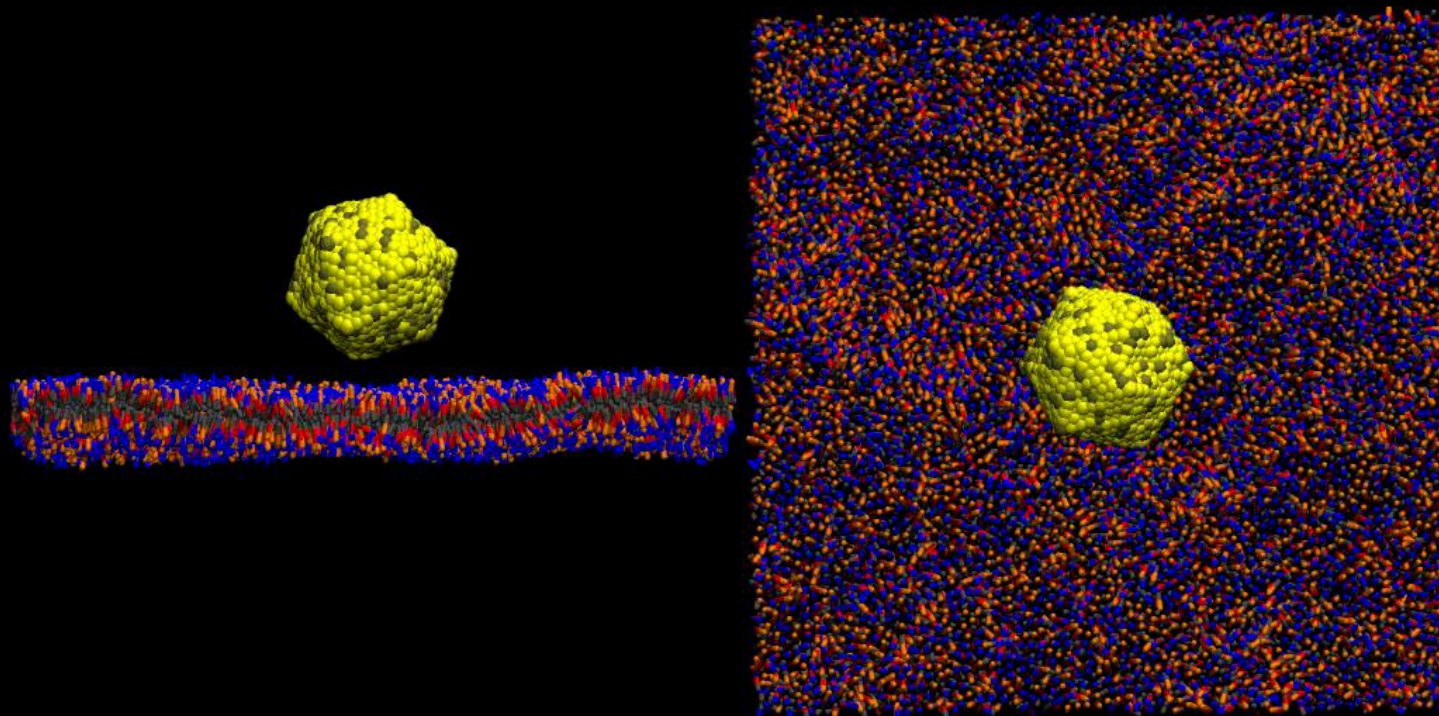


Clusters



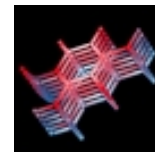
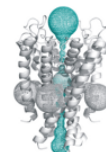
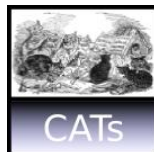
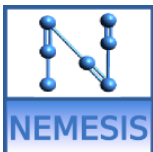
# Průchod nanočástice membránou

Particle undergoing endocytosis



RNDr. Robert Vácha, PhD.

# Software

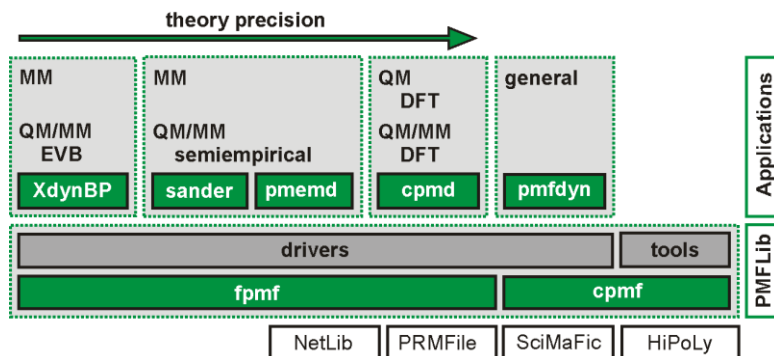


Triton

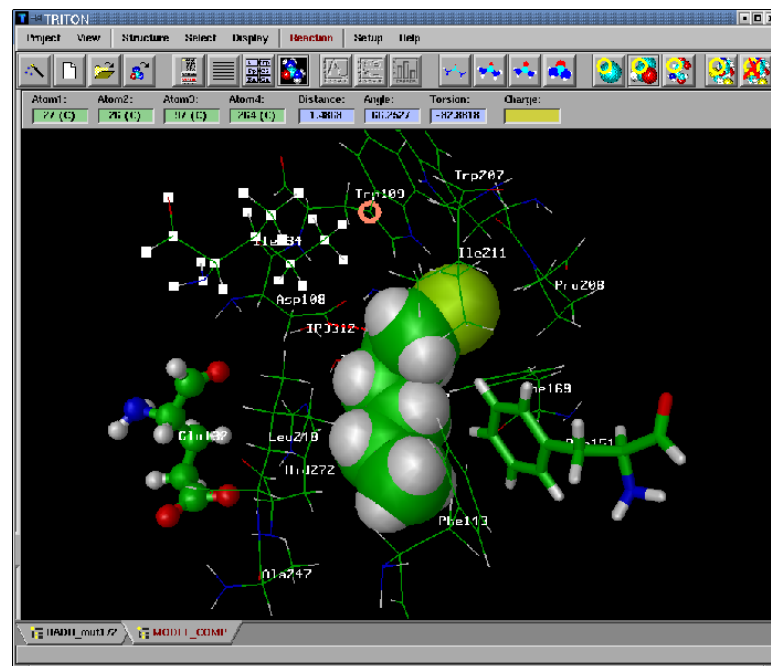
Mole

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.

More at: <https://lcc.ncbr.muni.cz>



# Hardware



**Přístup a expertiza s heterogenními výpočetními zdroji:**

## MetaCentrum

- Národní gridový projekt
- cca **11000 CPU** jader, **1100 TiB** diskové pole, **17 PiB** hierarchická úložiště

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

## IT4Innovations (<http://it4i.cz>)

- Národní superpočítačové centrum
- salomon (cca 24192 CPU jader, 129TB RAM)

<http://it4i.cz/>

## Stereoprojekce

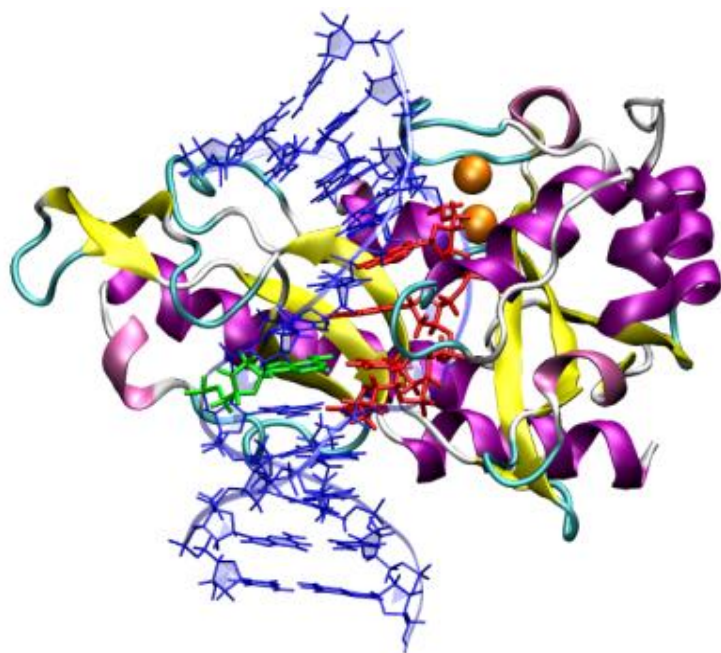
- Počítačová místnost 1.18/A4 (22+1 brýlí)
- Seminární místnost 2.11/A4 (22 brýlí)





# Vybrané projekty

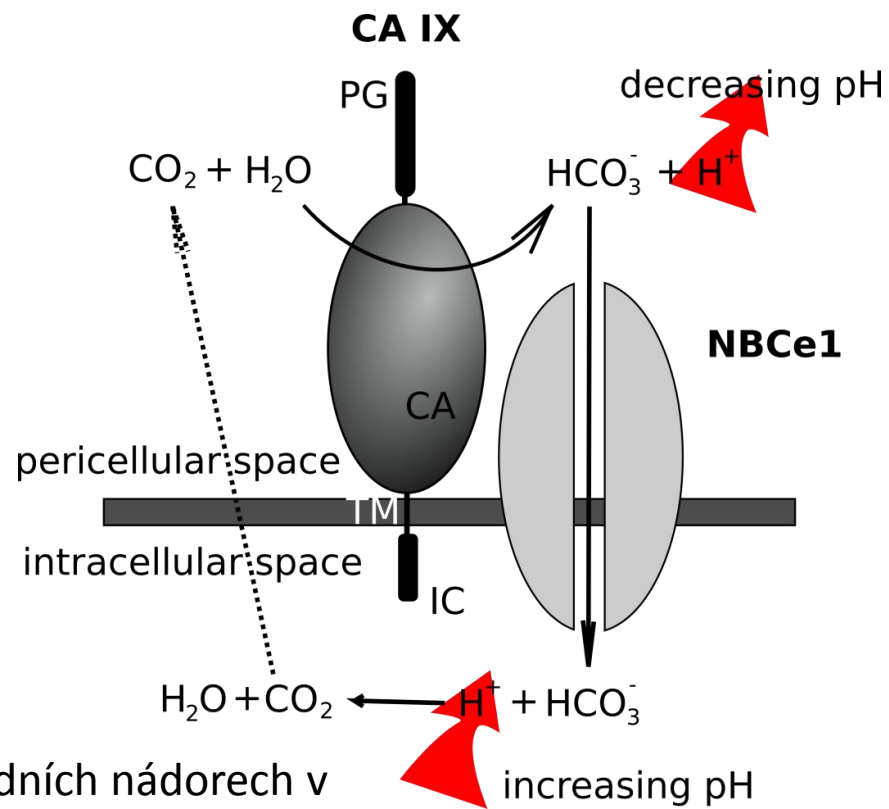
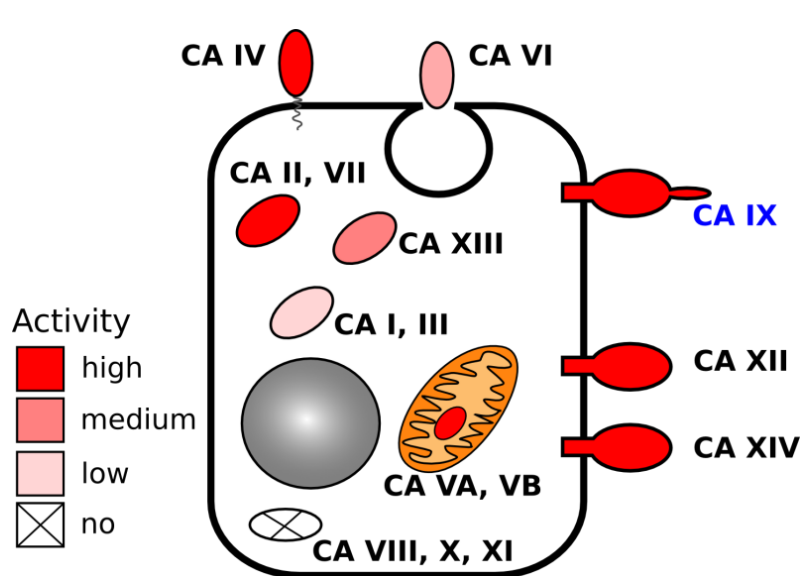
*Studium (bio)molekulárních systémů*  
*RNDr. Petr Kulhánek, Ph.D.*



- Karbonická anhydráza IX
- Reakční mechanismy enzymatických reakcí
- DNA mutační motivy
- Mechanika nanostruktur nukleových kyselin

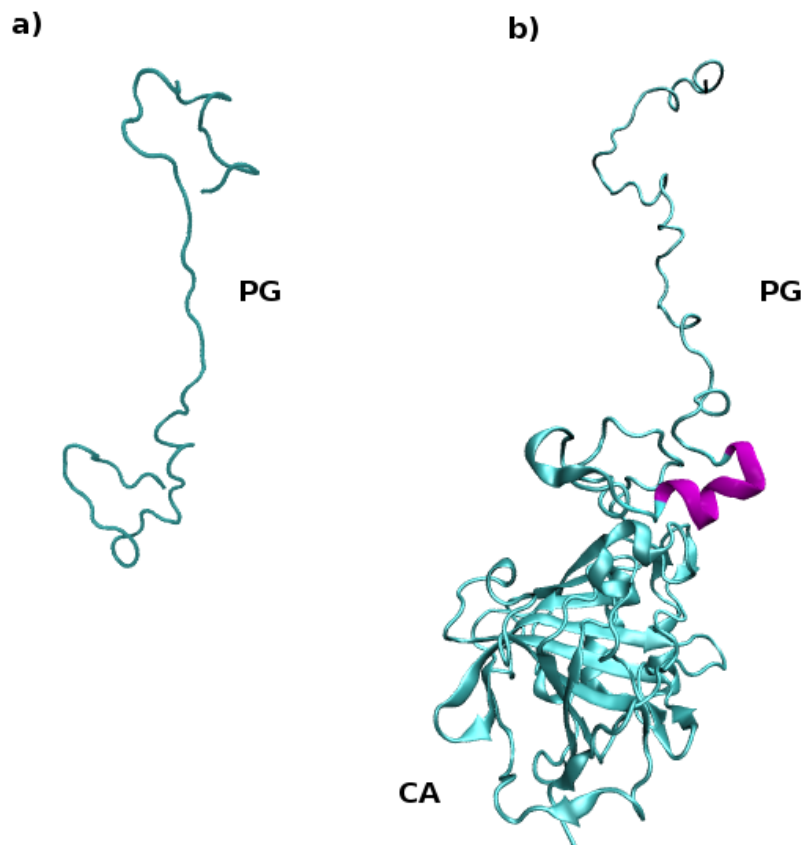
# Karbonická anhydráza IX

Karbonické anhydrázy tvoří rodinu enzymů, které katalyzují rychlou **přeměnu oxidu uhličitého na hydrogenuhličitan a protony** (nebo naopak). Jedná se o **metaloproteiny** obsahující zinečnatý iont v aktivním místě.



Zvýšená produkce karbonické anhydrázy IX v solidních nádorech v důsledku hypoxie snižuje pH v mezibuněčném prostoru což vede k zvýšené mobilitě nádorových buněk.

# Karbonická anhydráza IX - projekty



## Studované oblasti:

- **struktura a dynamika PG domény**, která není známa (důležité pro vývoj selektivních inhibitorů)
- **oligomerace enzymu**
- **chování enzymu na membráně**

## Simulační techniky:

- **molekulová dynamika** s atomovým rozlišením
- **Monte Carlo simulace** na zhrubených modelech

## Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):

- **Mgr. Kamila Réblová, Ph.D.**  
(Lékařská genomika - Centrum molekulární medicíny - Středoevropský technologický institut)
- **RNDr. Robert Vácha, PhD.**  
(Výpočetní chemie - Centrum strukturní biologie - Středoevropský technologický institut)
- **Mgr. Naděžda Špačková, Ph.D.**  
(Ústav fyziky kondenzovaných látek - Fyzikální sekce - Přírodovědecká fakulta)

## Zahraniční spolupráce Slovenská akademie věd:

- **Ing. Igor Lacík, DrSc.**  
(Ústav polymerů)
- **prof. RNDr. Silvia Pastoreková, DrSc.;**  
(Virologický ústav)

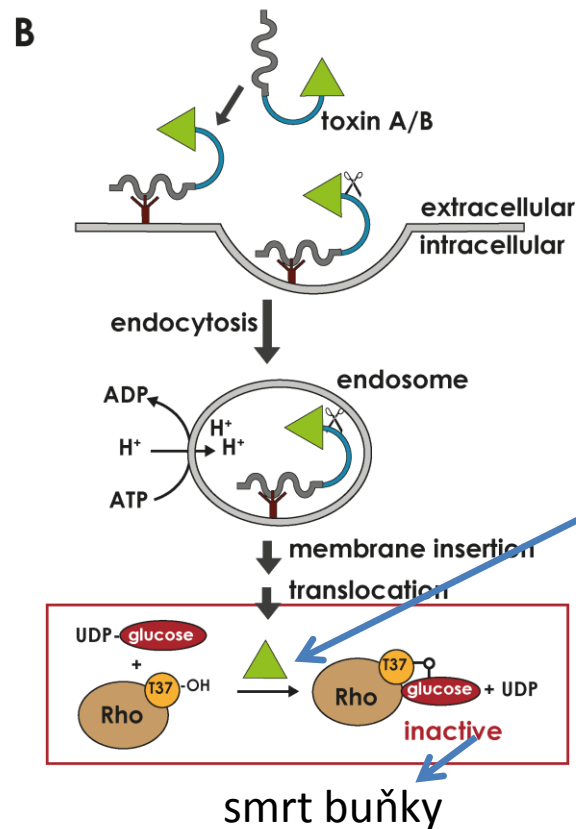
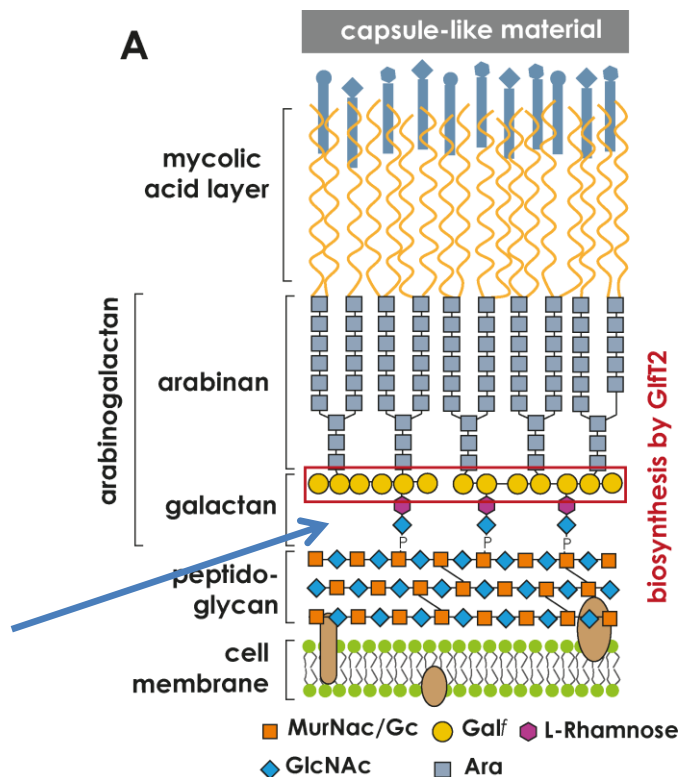
# Glykosyltransferázy

Glykosyltransferázy jsou enzymy, které **katalyzují přenos aktivovaného cukerného zbytku** na (oligo)sacharidy, proteiny či jiné biomolekuly. Jsou důležité v post-translační modifikaci proteinů, regulaci, či vytváření strukturní podpory.

*Mycobacterium tuberculosis*  
(patogenní bakterie)

*Clostridium difficile*  
(patogenní bakterie)

Motivace: inhibitor syntézy důležité složky membrány -> **antibiotikum**



Motivace: inhibitor glykosyltransferázové aktivity toxinu -> **protijed**

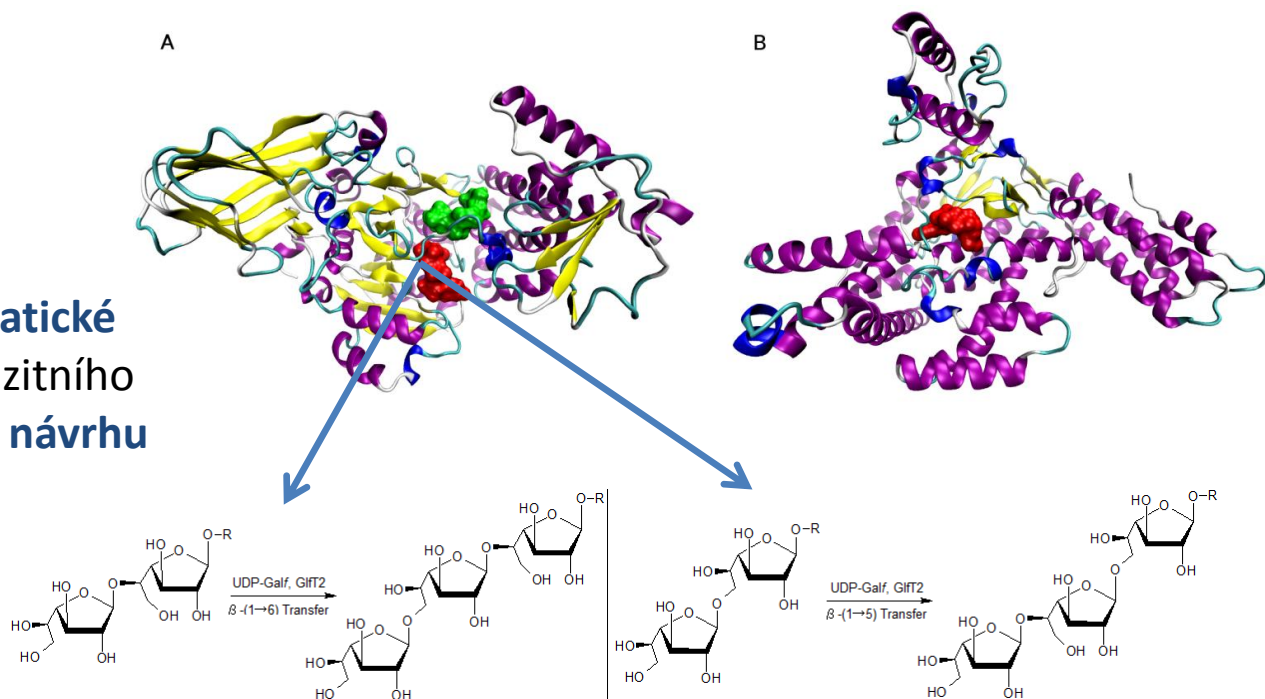


# Reakčních mechanismy - projekty

A) Glycosyltransferáza GlfT2

B) Katalytická doména TcdB

Nalezení **mechanismu enzymatické reakce** a určení struktury tranzitního stavu je důležitým krokem při **návru selektivních inhibitorů**.



dvě různé reakce v jednom aktivním místě

**Simulační techniky:**

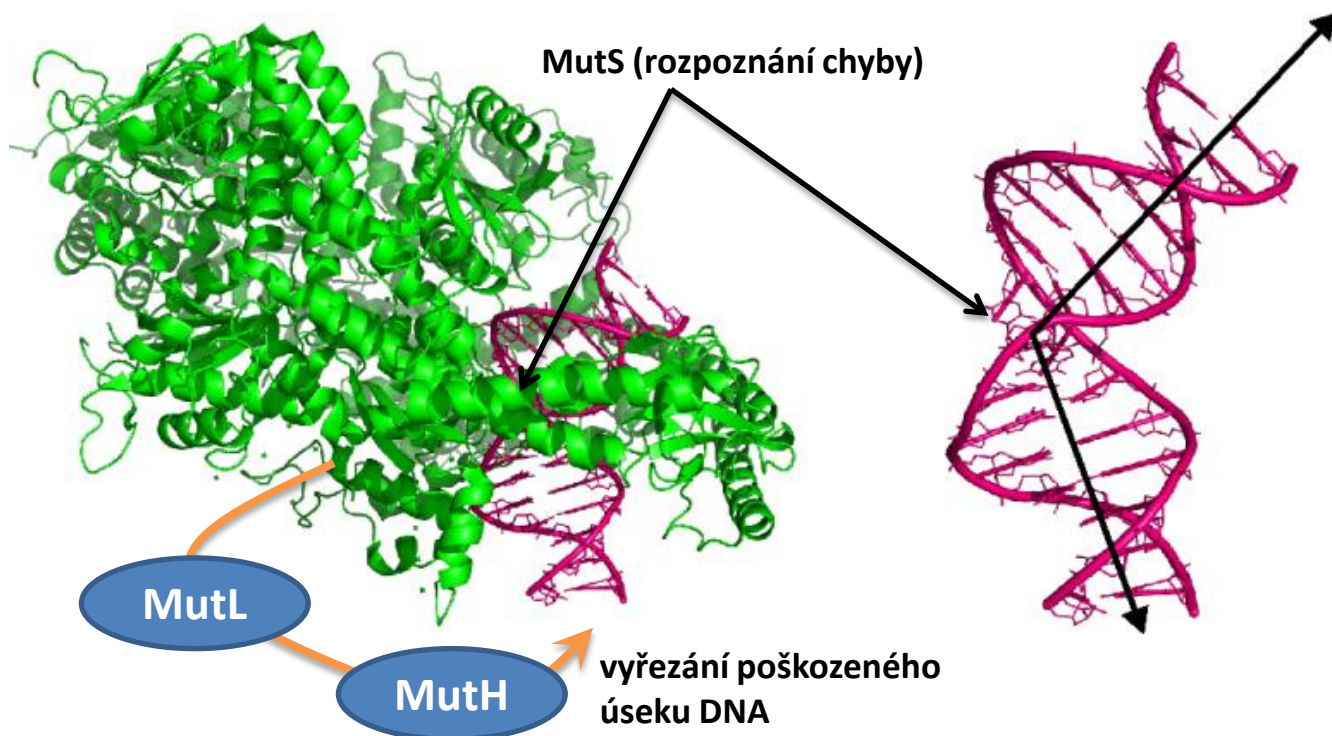
- molekulová dynamika
- kvantově chemické výpočty
- výpočty volných (Gibbsových) energií

**Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):**

- prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.  
(Výpočetní chemie - Centrum strukturní biologie - Středoevropský technologický institut)
- Mgr. Stanislav Kozmon, Ph.D.  
(Výpočetní chemie - Centrum strukturní biologie - Středoevropský technologický institut)
- Ing. Igor Tvaroška, DrSc.  
(Ústav chemie, Slovenská akademie věd)

# DNA mutační motivy

Při replikaci DNA dochází k celé řadě chyb, které jsou opravovány s různou účinností. Cílem projektu je určit vliv mutací na mechanické vlastnosti DNA a případnou souvislost s opravnými mechanismy.



Chyby v párování bází mění flexibilitu DNA, která je detekována proteinem MutS.

# DNA mutační motivy - projekty

Cílem projektu je studovat **vliv sekvenčního kontextu na mechanické vlastnosti DNA**.

Coldspot **AAAAA**

5'G=C3'  
A-T  
A-T  
C=G  
C=G  
A-T  
A-T  
A-T  
A-T  
A-T  
C=G  
T-A  
A-T  
G=C  
3'G=C5'

Coldspot **AAAAA**  
with **wobble pair**

5'G=C3'  
A-T  
A-T  
C=G  
C=G  
A-T  
A-T  
**G•T**  
A-T  
A-T  
C=G  
T-A  
A-T  
G=C  
3'G=C5'

Hotspot **AGGTA**

5'G=C3'  
A-T  
A-T  
C=G  
C=G  
A-T  
G=C  
G=C  
T-A  
A-T  
C=G  
T-A  
A-T  
G=C  
3'G=C5'

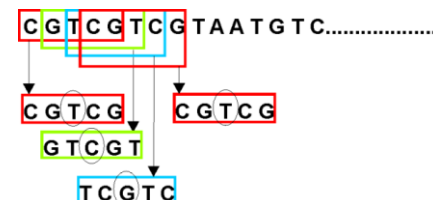
Hotspot **AGGTA**  
with **wobble pair**

5'G=C3'  
A-T  
A-T  
C=G  
C=G  
A-T  
G=C  
**G•T**  
T-A  
A-T  
C=G  
T-A  
A-T  
G=C  
3'G=C5'



## Studované mutace v genech:

- PAH (související s hyperfenylalaniniémií)
- LDLR (související s hypercholesterolémií)
- CFTR (související s cystickou fibrosou)



## Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):

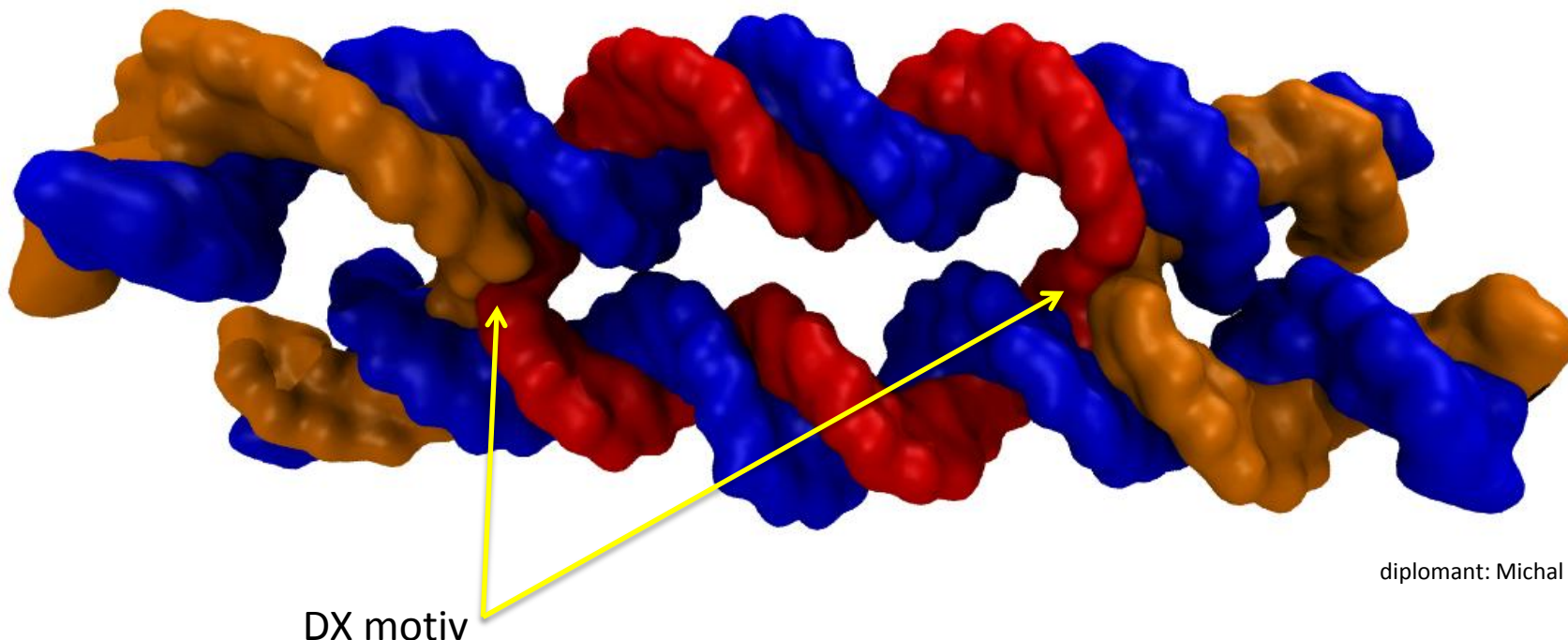
- Mgr. Kamila Réblová, Ph.D.  
(Lékařská genomika - Centrum molekulární medicíny - Středoevropský technologický institut)
- Mgr. Naděžda Špačková, Ph.D.  
(Ústav fyziky kondenzovaných látek - Fyzikální sekce - Přírodovědecká fakulta)

## Metody:

- molekulová dynamika
- výpočty volných (Gibbsových) energií
- kvantově chemické výpočty
- bioinformatika

# Mechanika nanostruktur NA

Metodicky související z předchozím projektem. Cílem je studovat mechanické vlastnosti nanostruktur vznikajících z nukleových kyselin.



## Simulační techniky:

- molekulová dynamika
- výpočty volných (Gibbsových) energií

## Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):

- Mgr. Kamila Réblová, Ph.D.  
(Lékařská genomika - Centrum molekulární medicíny - Středoevropský technologický institut)
- Mgr. Naděžda Špačková, Ph.D.  
(Ústav fyziky kondenzovaných látek - Fyzikální sekce - Přírodovědecká fakulta)



# Nemesis – Stavba molekul

Project 1 : NEMESIS - Molecular Modelling Package

Graphics Manager

Graphics objects

Name	Type
Light 1	Light
Background 1	Background
Standard Model 1	Standard
Freezed Atoms 1	Freezed

Active profile: Profile 1

Profile: Profile 1

Profile objects

Name	Type
Light 1	Light
Background 1	Background
Standard Model 1	Standard
Freezed Atoms 1	Freezed

Build panel

Basic General

Delete atom      Make bond

Break bond      Delete bond

Optimize

Geometry

Position    Distance    Angle    Torsion

R L

S T C G D P      

# Kontakt

**prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.**

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

Budova A4, Univerzitní kampus Bohunice

Masarykova univerzita

Kamenice 753/5, 625 00 Brno



# Jiné výzkumné skupiny

## Department of Structure and Dynamics of Nucleic Acids (DSDNA)

prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.

<http://www.ibp.cz/en/departments/structure-and-dynamics-of-nucleic-acids/info-about-the-department/>

## National Centre for Biomolecular Research

prof. RNDr. Radek Marek, prof. RNDr. Michaela Wimmerová, Ph.D. ,  
doc. Mgr. Lukáš Žídek, Ph.D., doc. Mgr. Richard Štefl, Ph.D.,  
Mgr. Karel Kubíček, PhD.

<http://ncbr.muni.cz>

## Institute of Chemistry

prof. RNDr. Mojmír Šob, DrSc., prof. RNDr. Radek Marek, Ph.D.,  
Mgr. Markéta Munzarová, Dr. rer. nat.

<http://ustavchemie.sci.muni.cz>

## Loschmidt Laboratories

prof. Mgr. Jiří Damborský, Dr.

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

Neúplný přehled!