

C7790

Počítačová chemie a molekulové modelování I

C7800 Počítačová chemie a molekulové modelování I - cvičení

2. Skupina výpočetní chemie

Petr Kulhánek

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)**



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

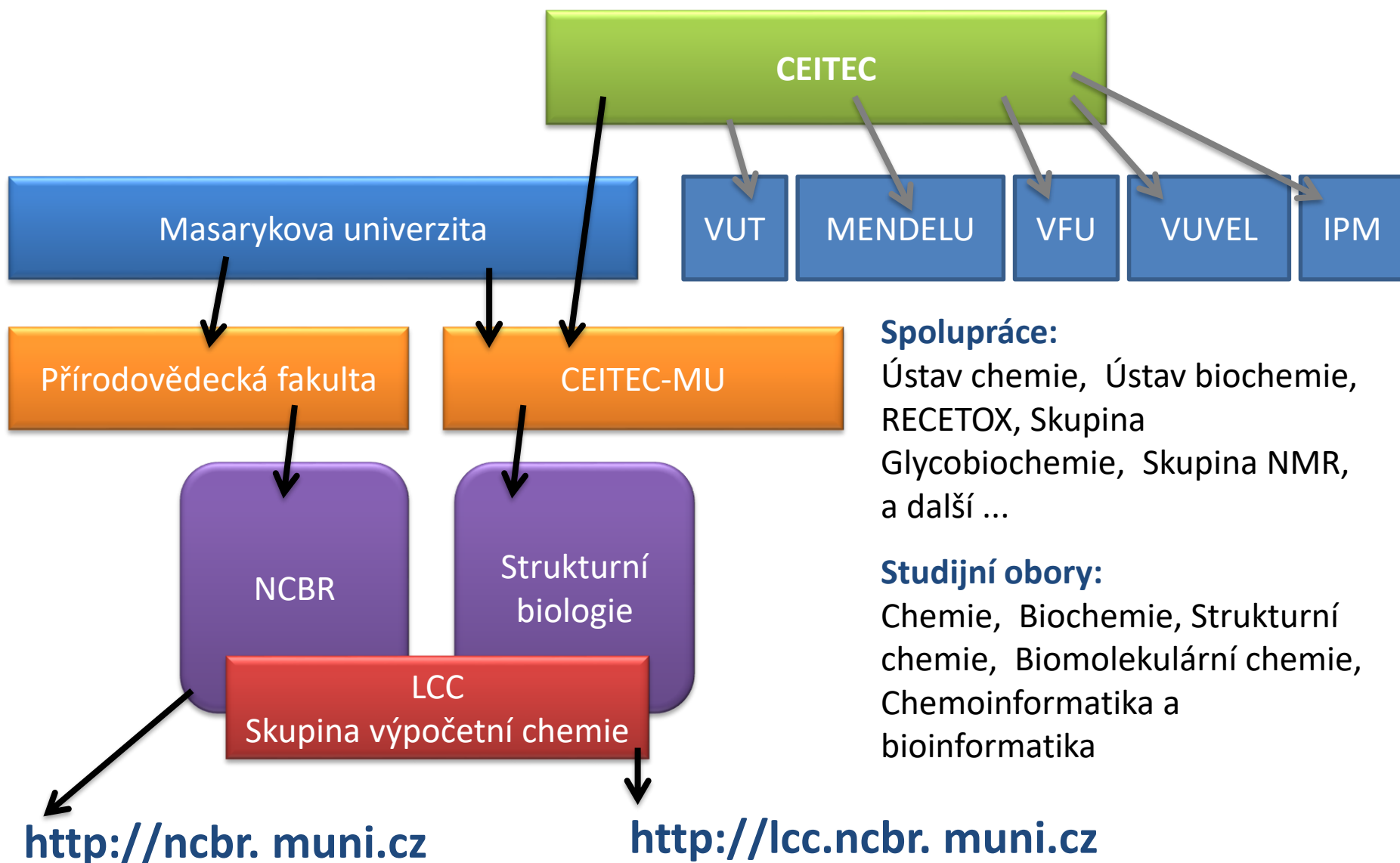


RNDr. Radka Svobodová, Ph.D.

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

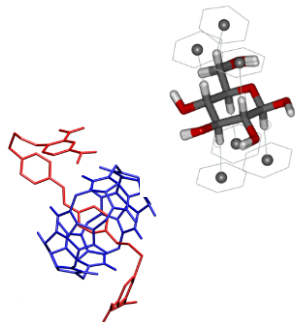


Kam patříme ...

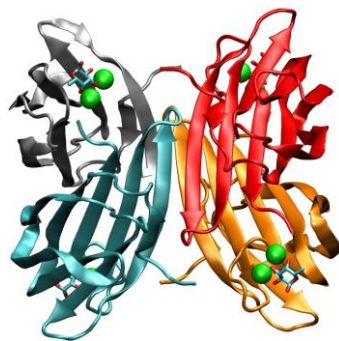


Cíle skupiny

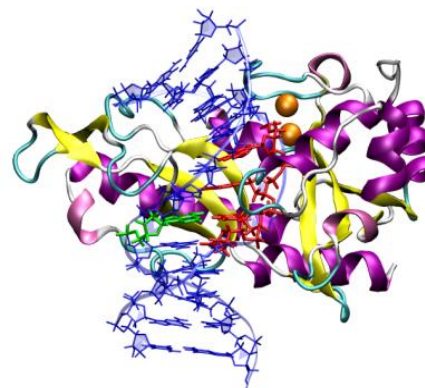
- **Využití výpočetních metod k předpovědi**
 - dynamických vlastností biomolekulárních systémů
 - reakčních mechanismů
 - struktury
- **Vývoj nových výpočetních metod k**
 - rychlejšímu získání výsledků
 - přesnějším výsledkům
 - výsledkům nedostupných běžnými metodami



malé komplexy



lektiny



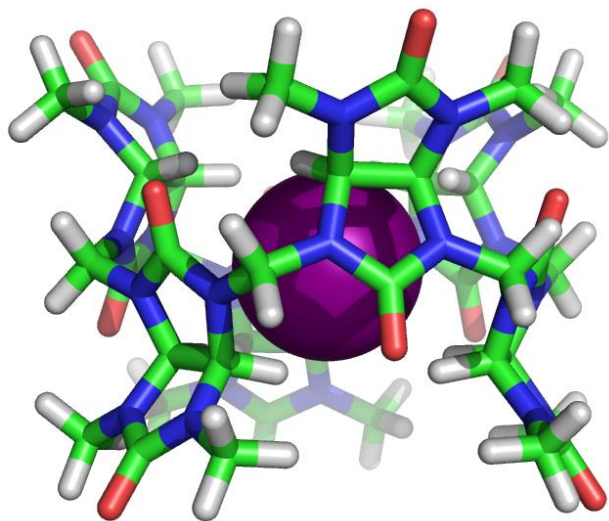
enzymy

Kvantově mechanické výpočty

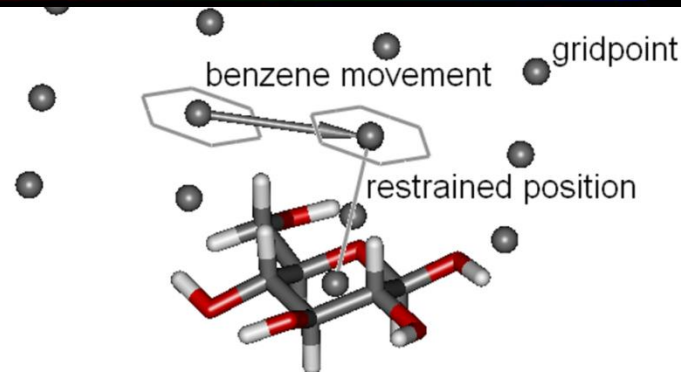
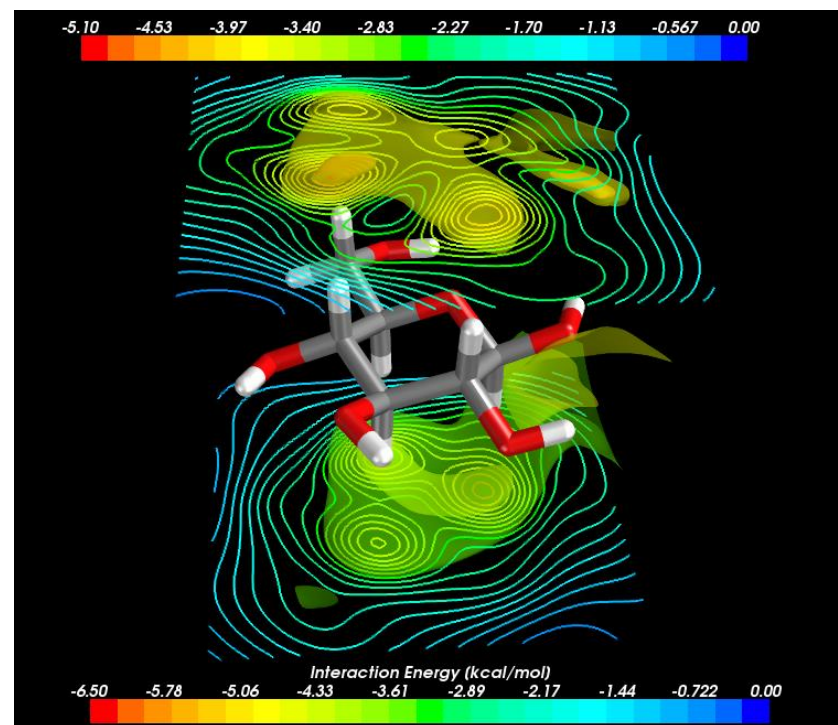
- Velmi přesné interakční energie
- Reakční mechanismy

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

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



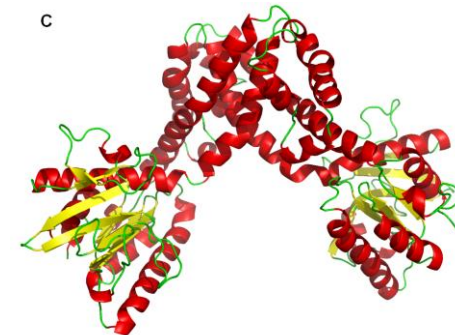
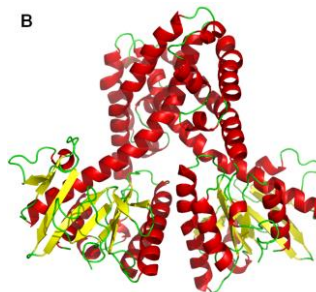
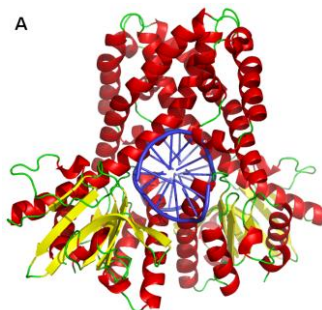
bambus[6]uril/anion interakce



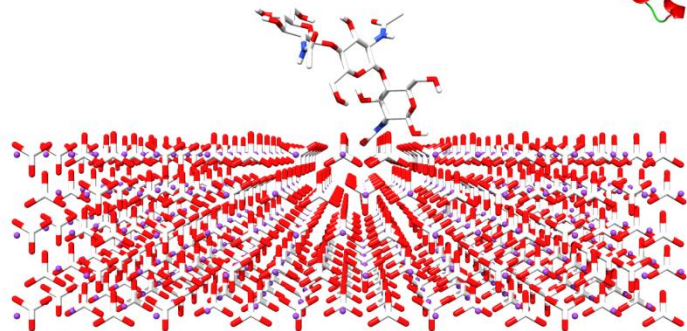
testování CH- π disperzní interakce

Molekulová dynamika

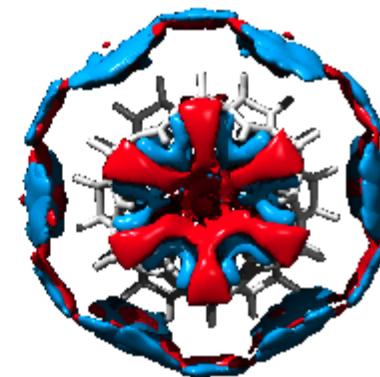
- Konformační přeměny, vazebné energie, výpočty volných energií



otevírání volné BsoBI endonukleasy



interakce kalcit/chitin

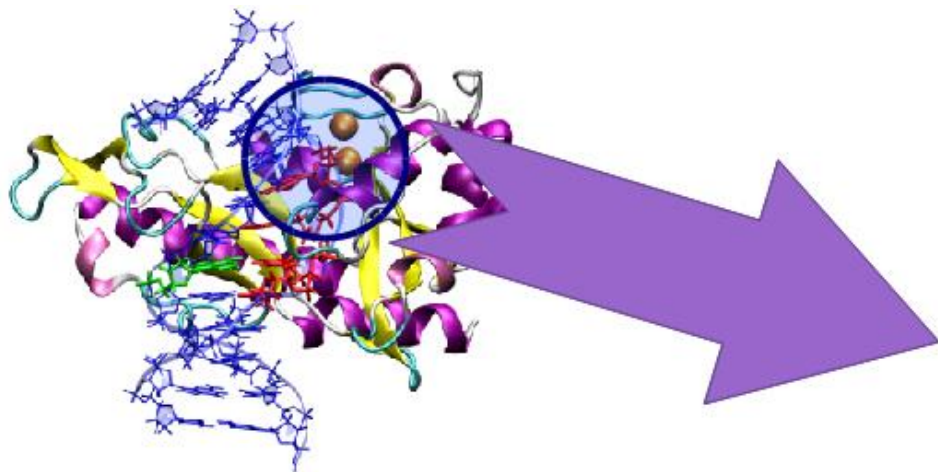


struktura rozpouštědla okolo cucurbiturilu

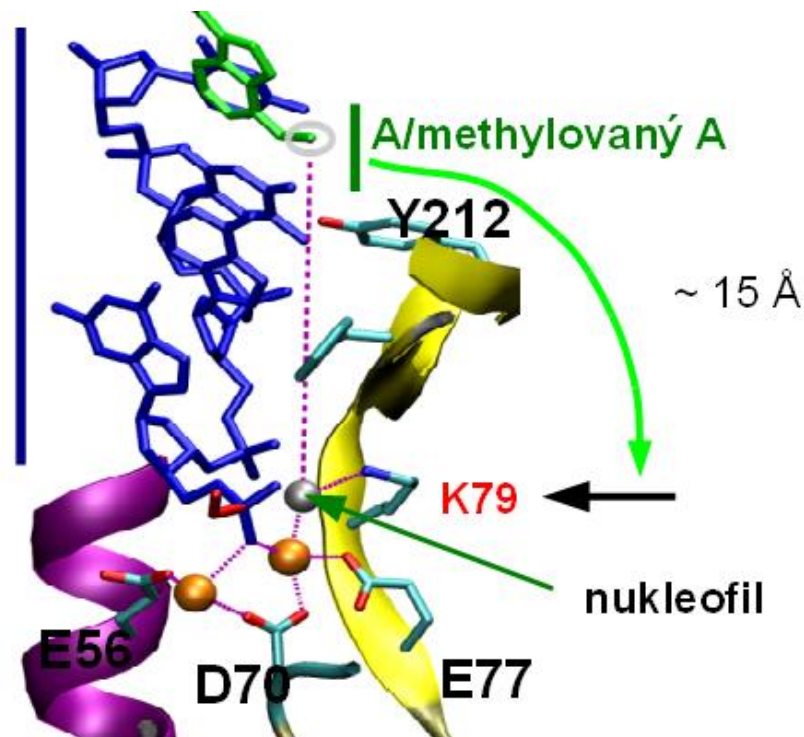
Methody: molekulová mechanika (GAFF, PARM99SBBSC0)

Software: Amber + PMFLib, Q package

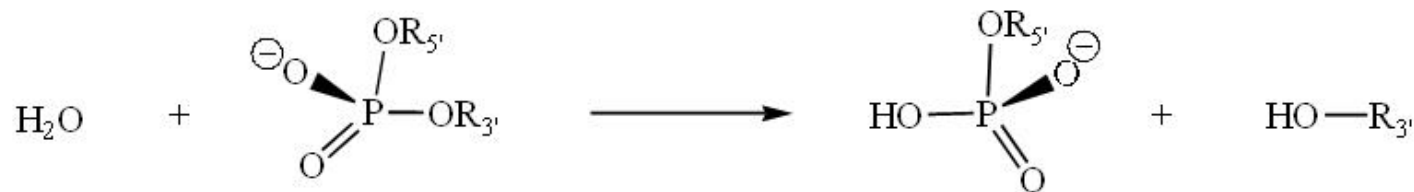
Studium enzymatických reakcí



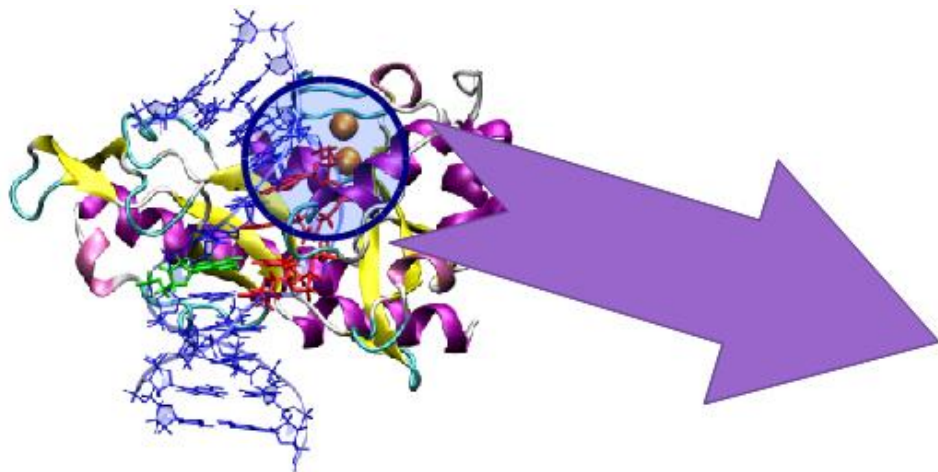
Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



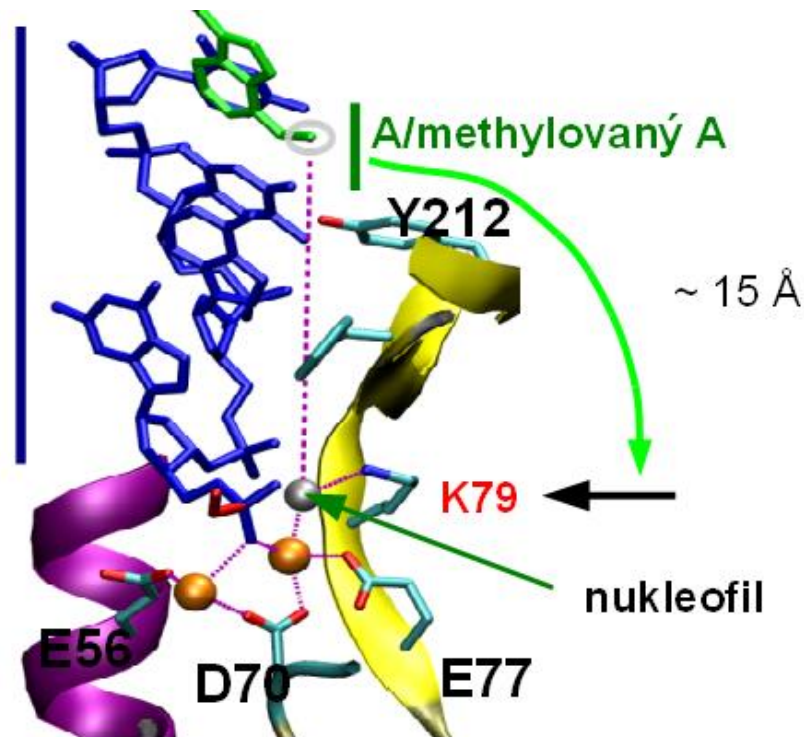
Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



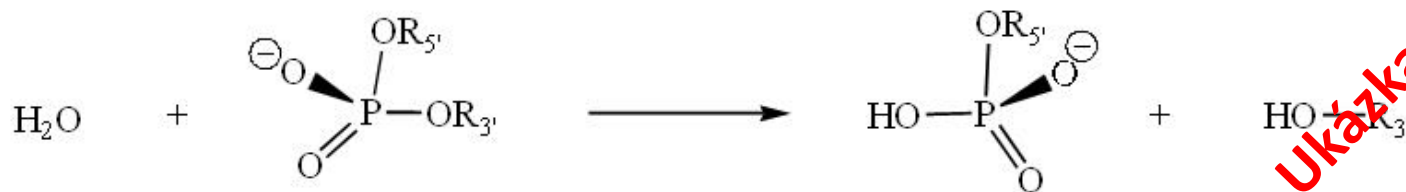
Studium enzymatických reakcí



Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



Ukázka v cvičení!

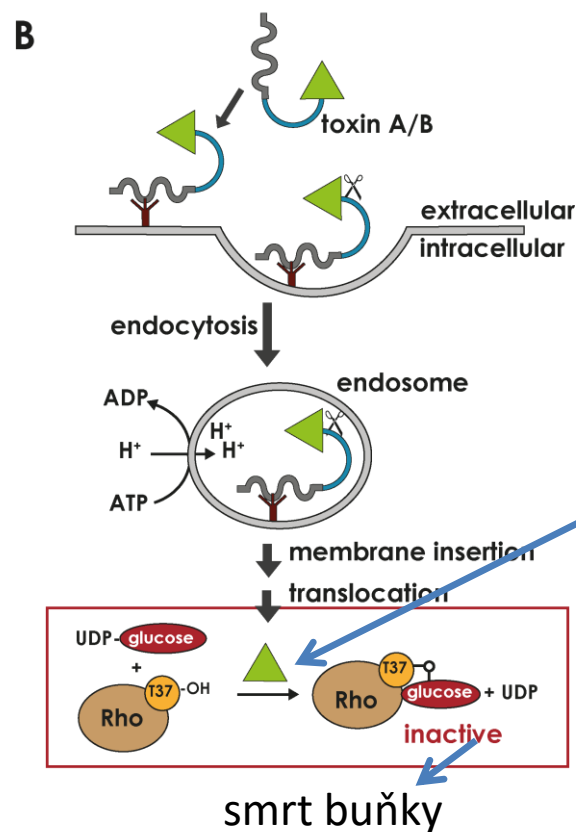
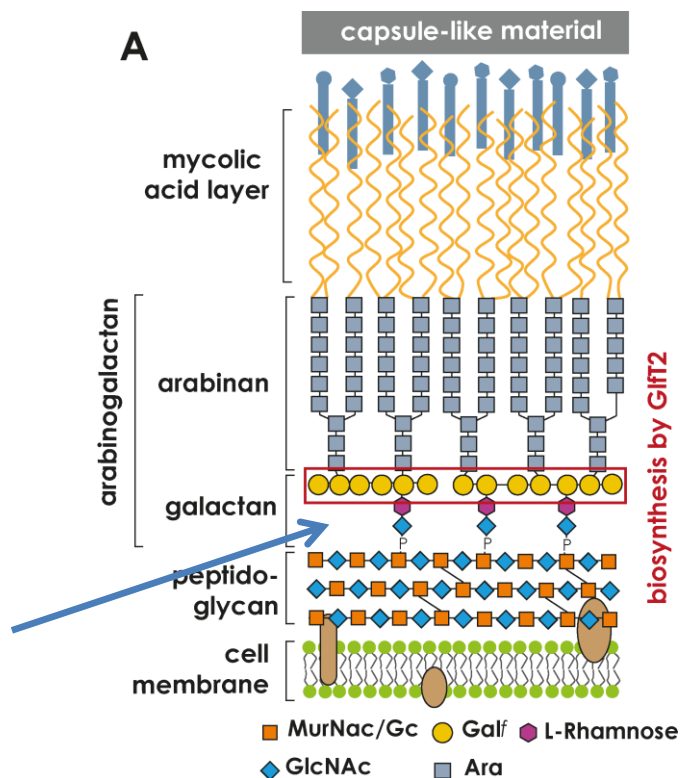
Glykosyltransferázy

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**



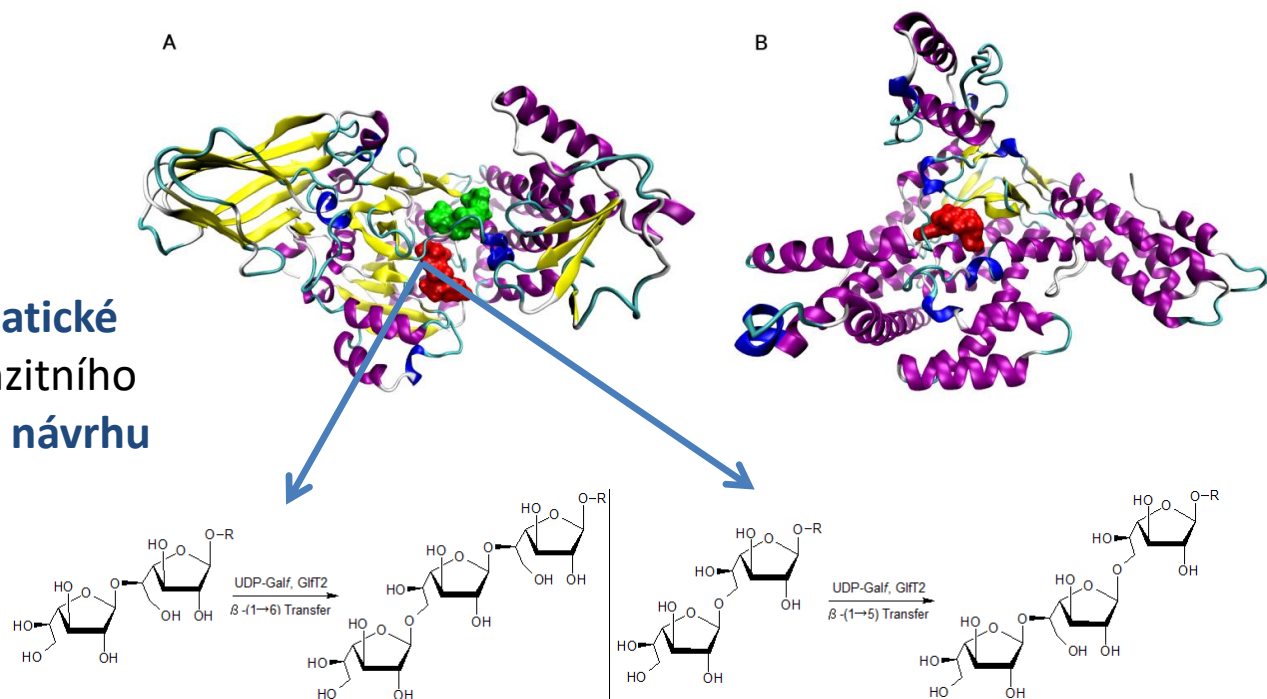
Motivace: inhibitor glykosyltransferázové aktivity toxinu -> **protijed**

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

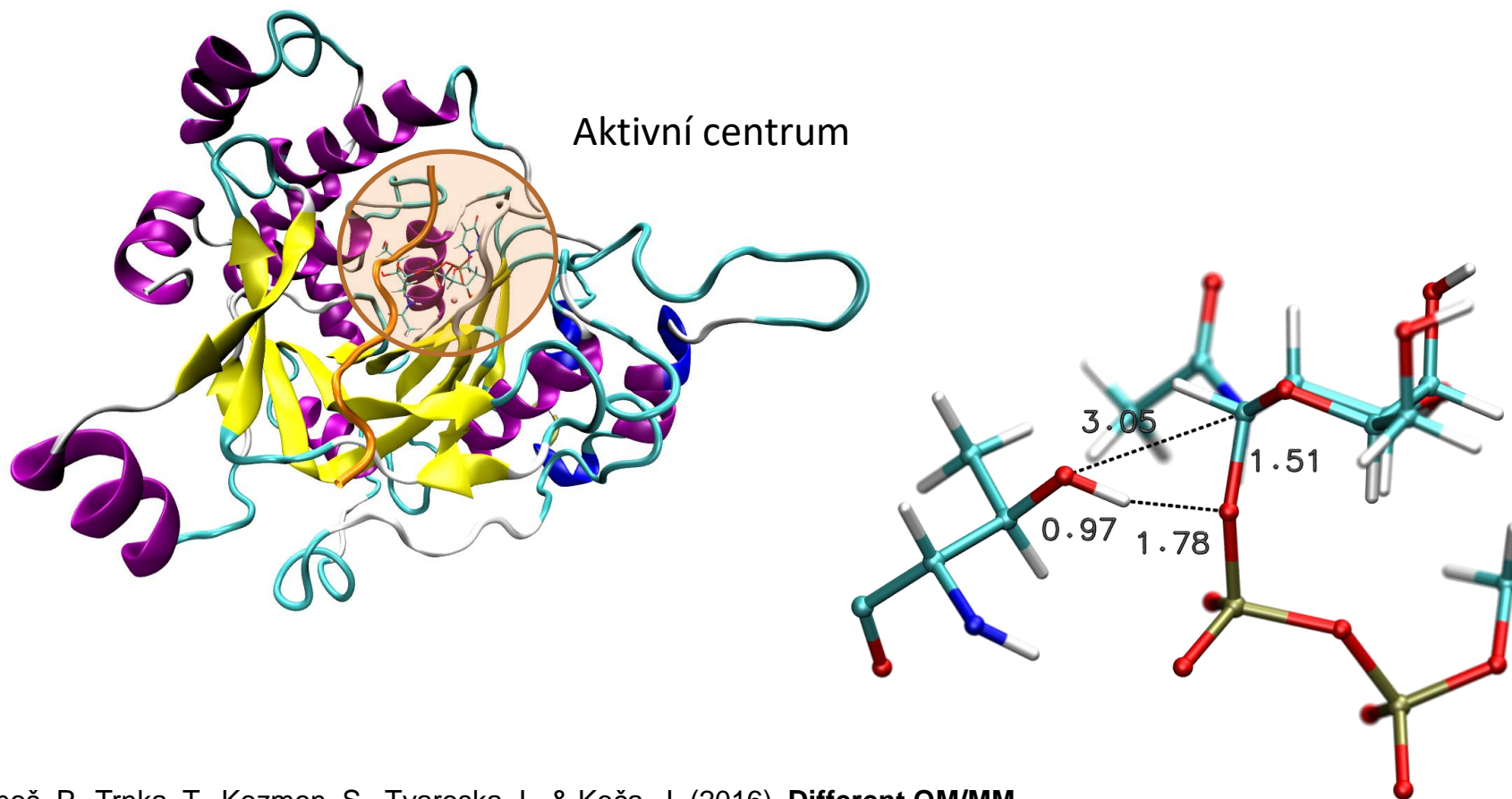
Simulační techniky:

- 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)

Příklad ppGalNAcT2

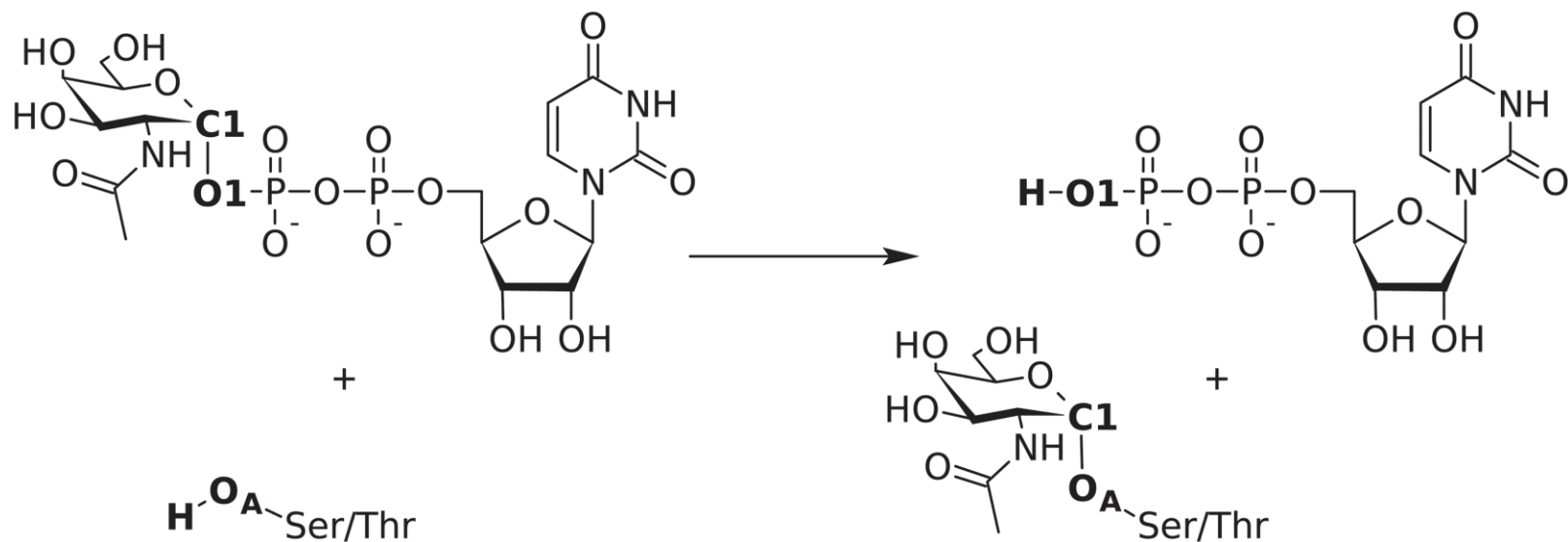


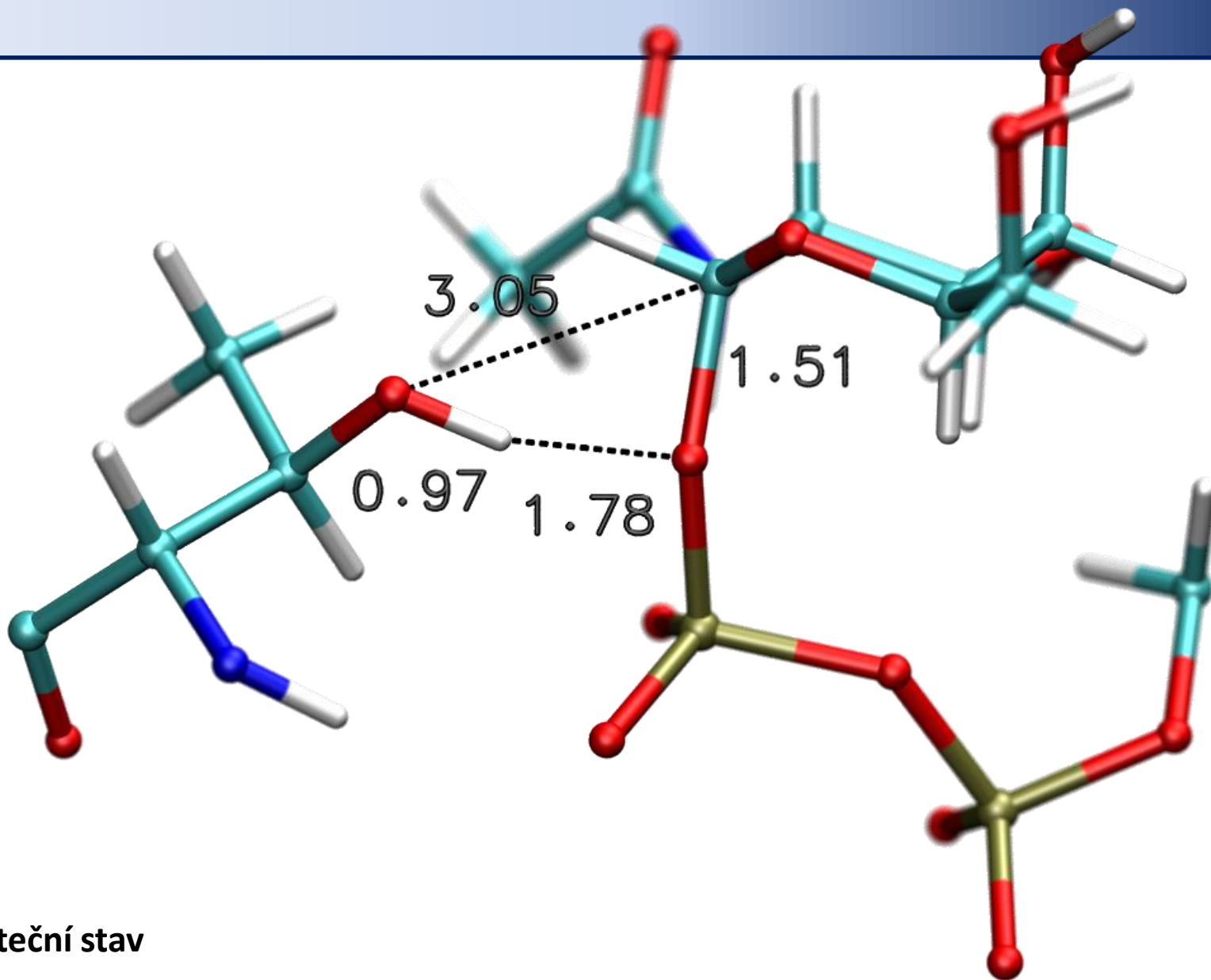
Janoš, P., Trnka, T., Kozmon, S., Tvaroska, I., & Koča, J. (2016). **Different QM/MM Approaches To Elucidate Enzymatic Reactions: Case Study on ppGalNAcT2.** *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12(12), 6062-6076.

Trnka, T., Kozmon, S., Tvaroška, I., & Koča, J. (2015). **Stepwise Catalytic Mechanism via Short-Lived Intermediate Inferred from Combined QM/MM MERP and PES Calculations on Retaining Glycosyltransferase ppGalNAcT2.** *PLoS Comput. Biol.*, 11(4), e1004061.

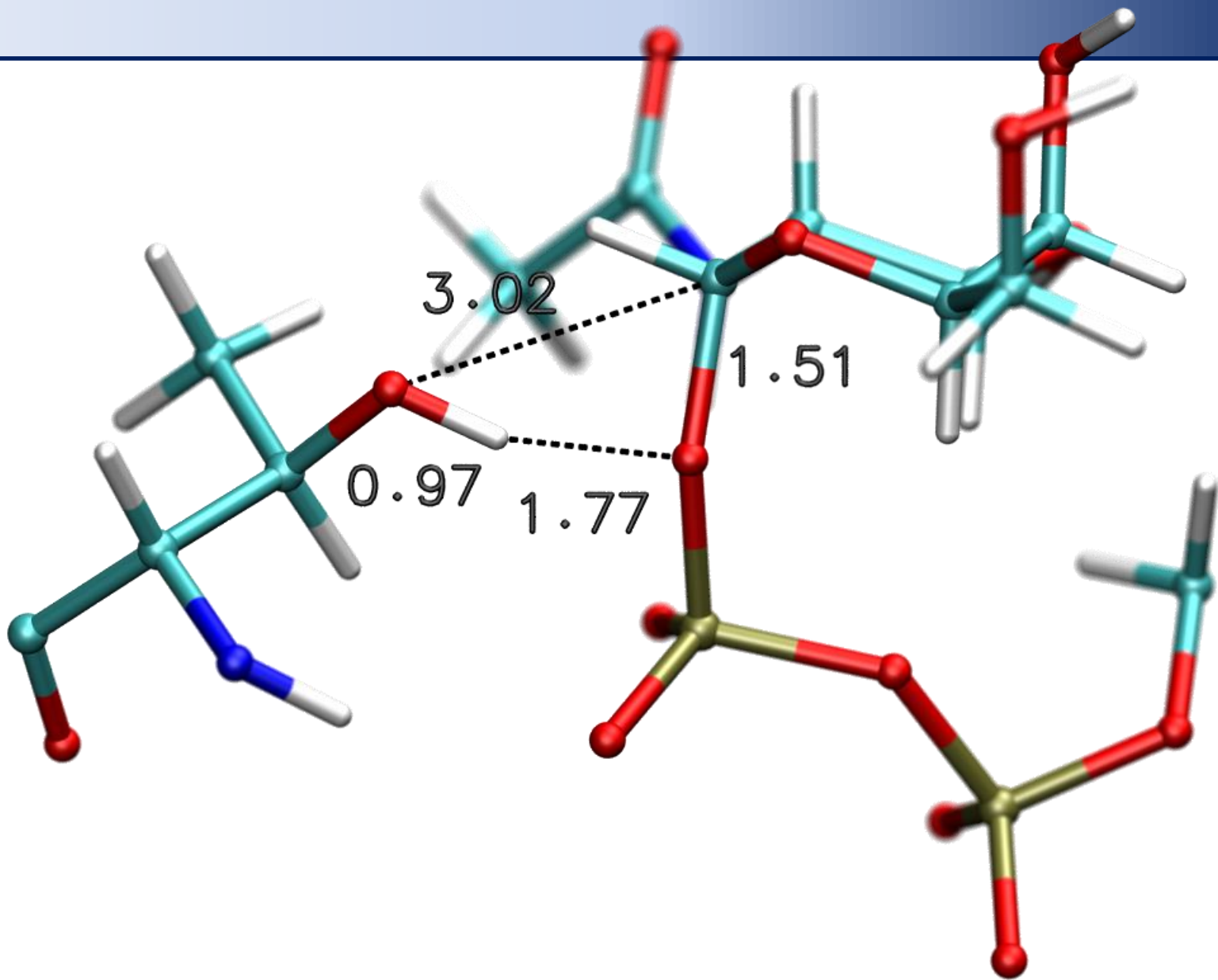
Příklad ppGalNAcT2

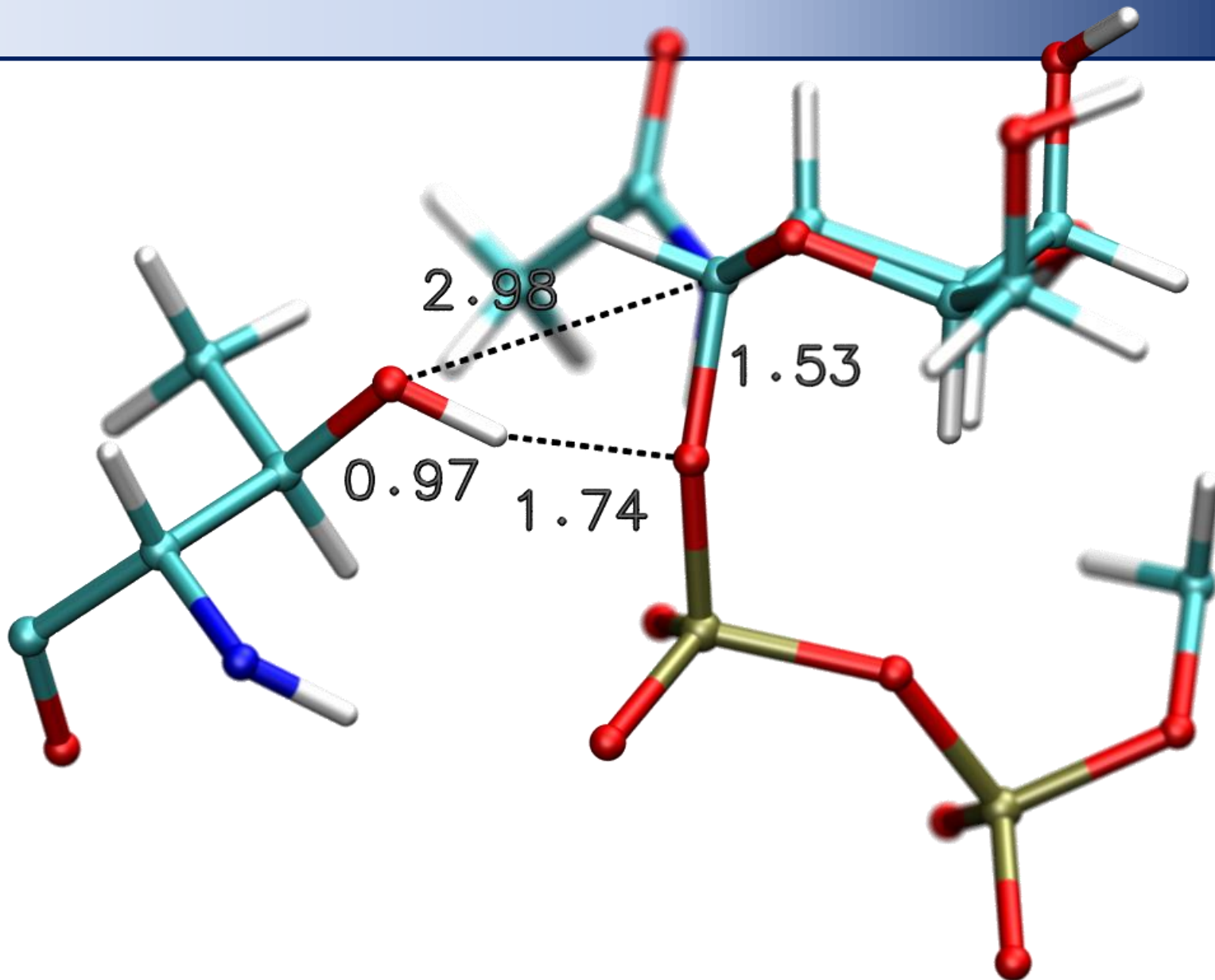
N-acetylgalaktosamin

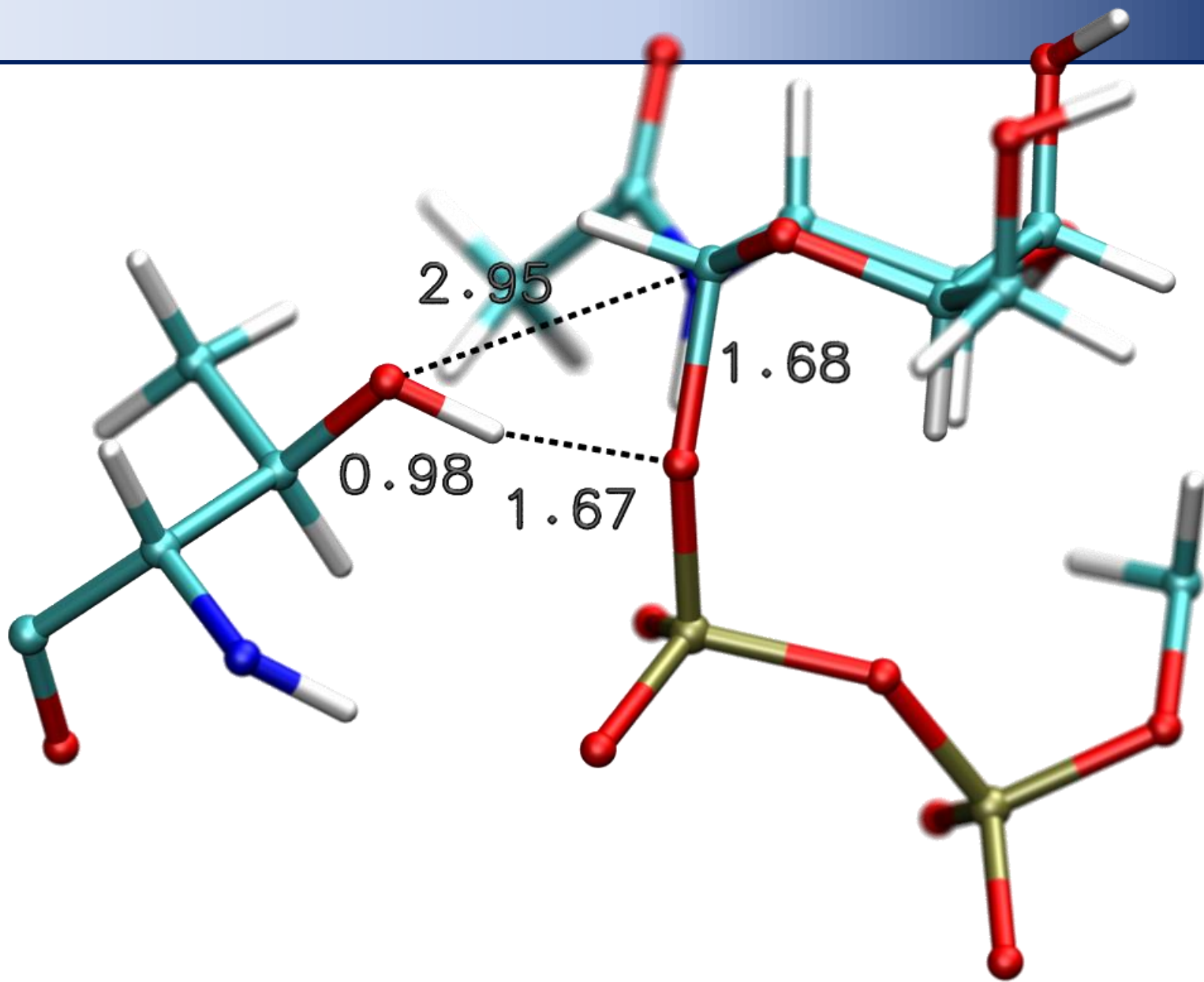


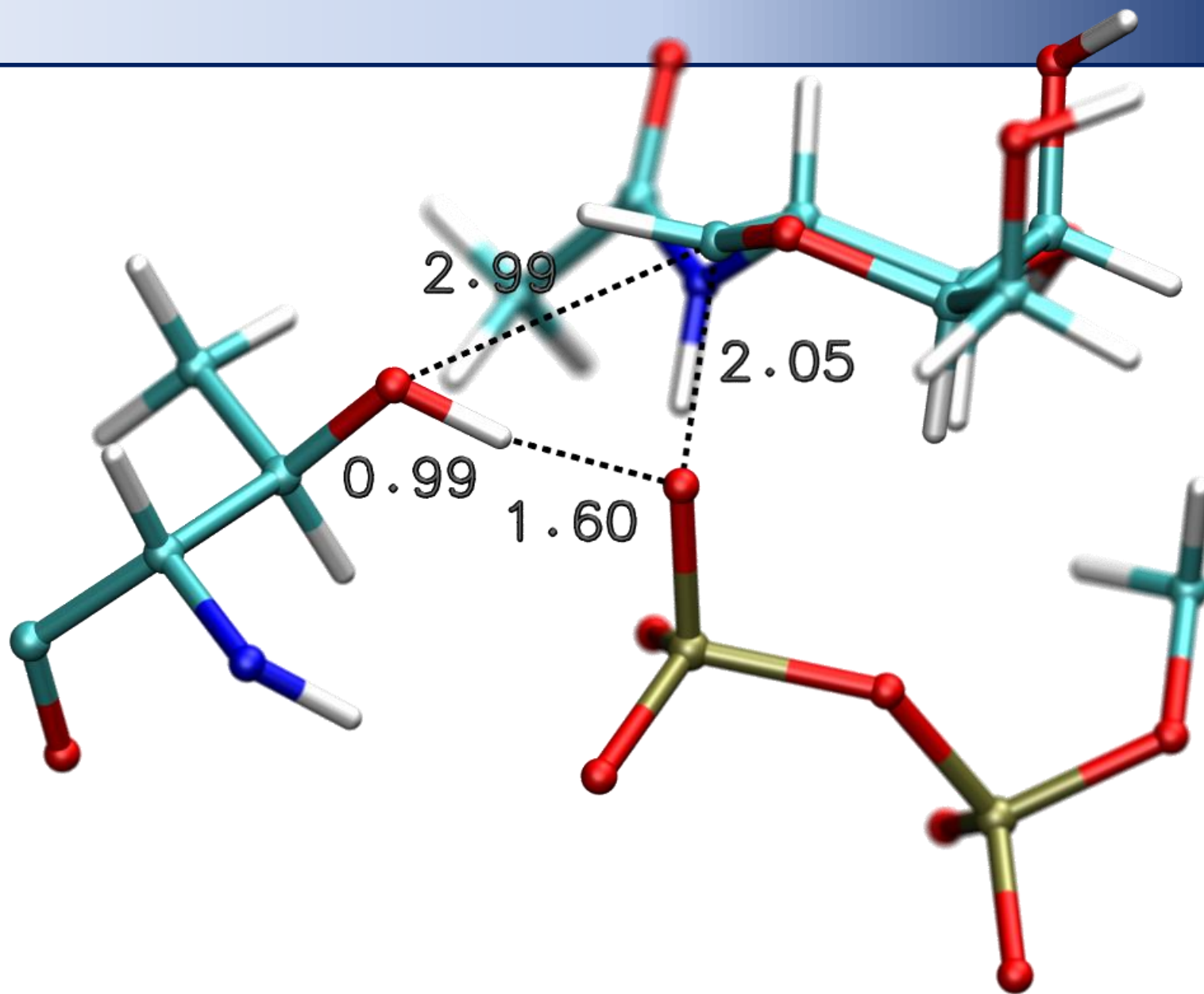


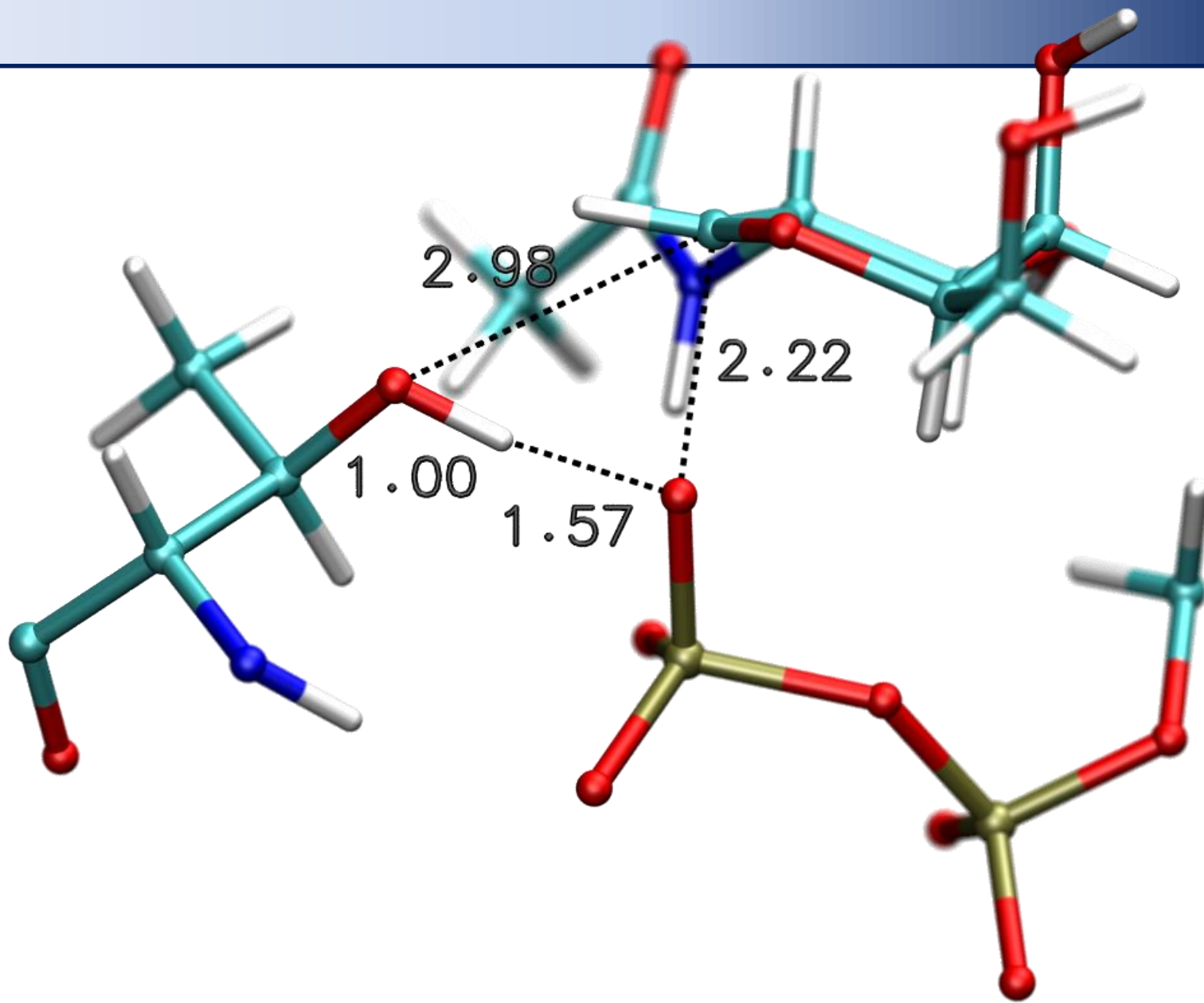
počáteční stav

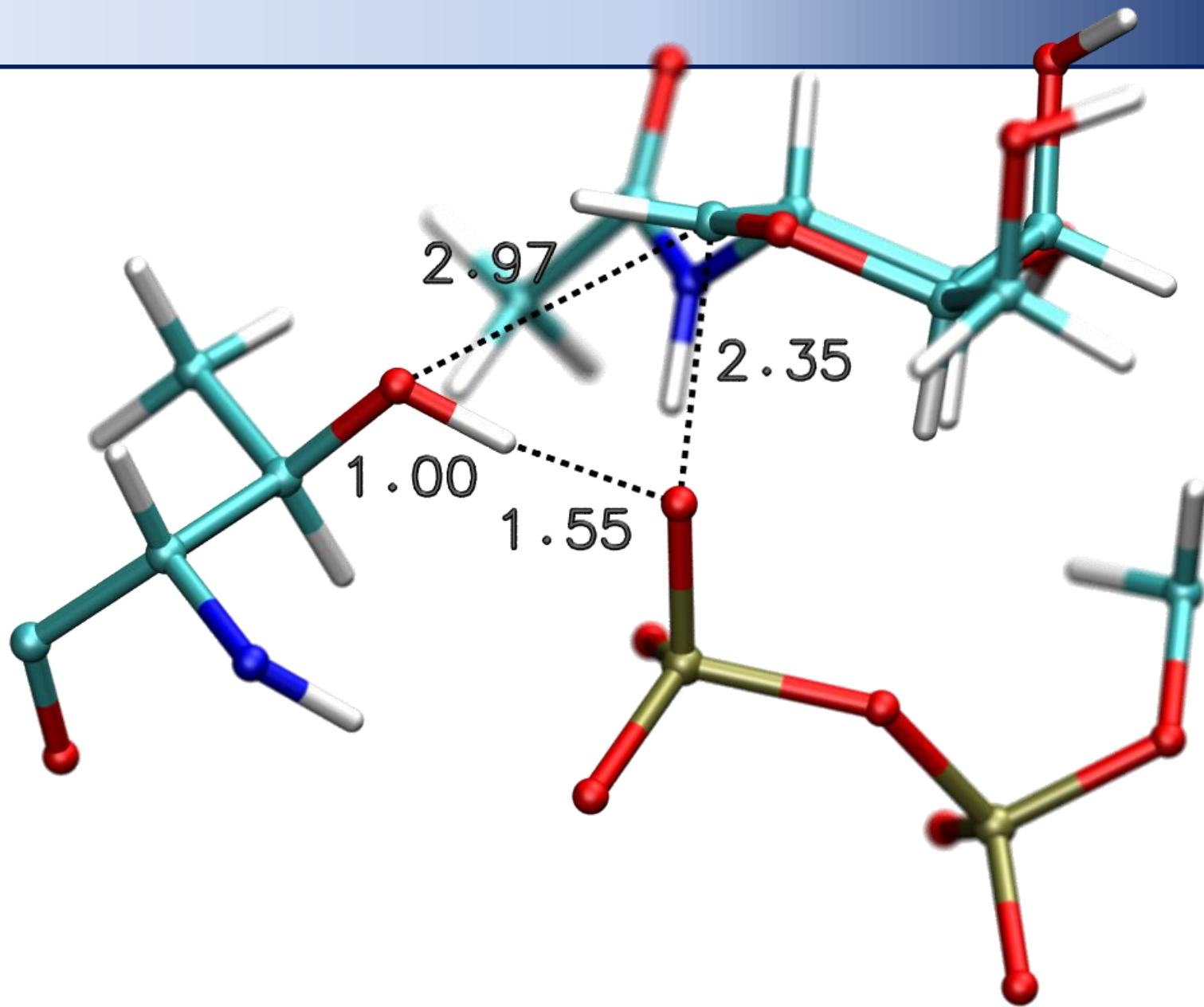


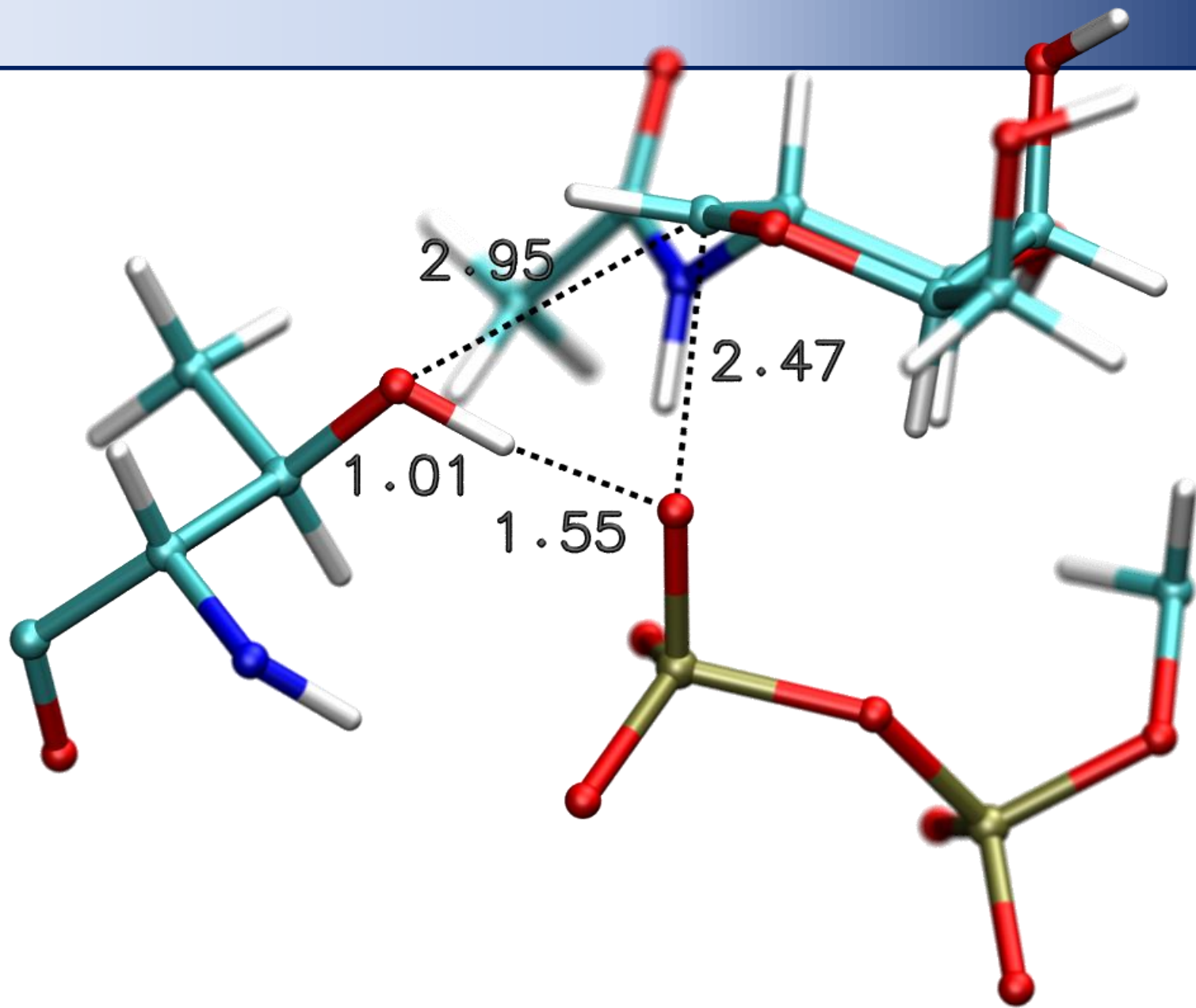


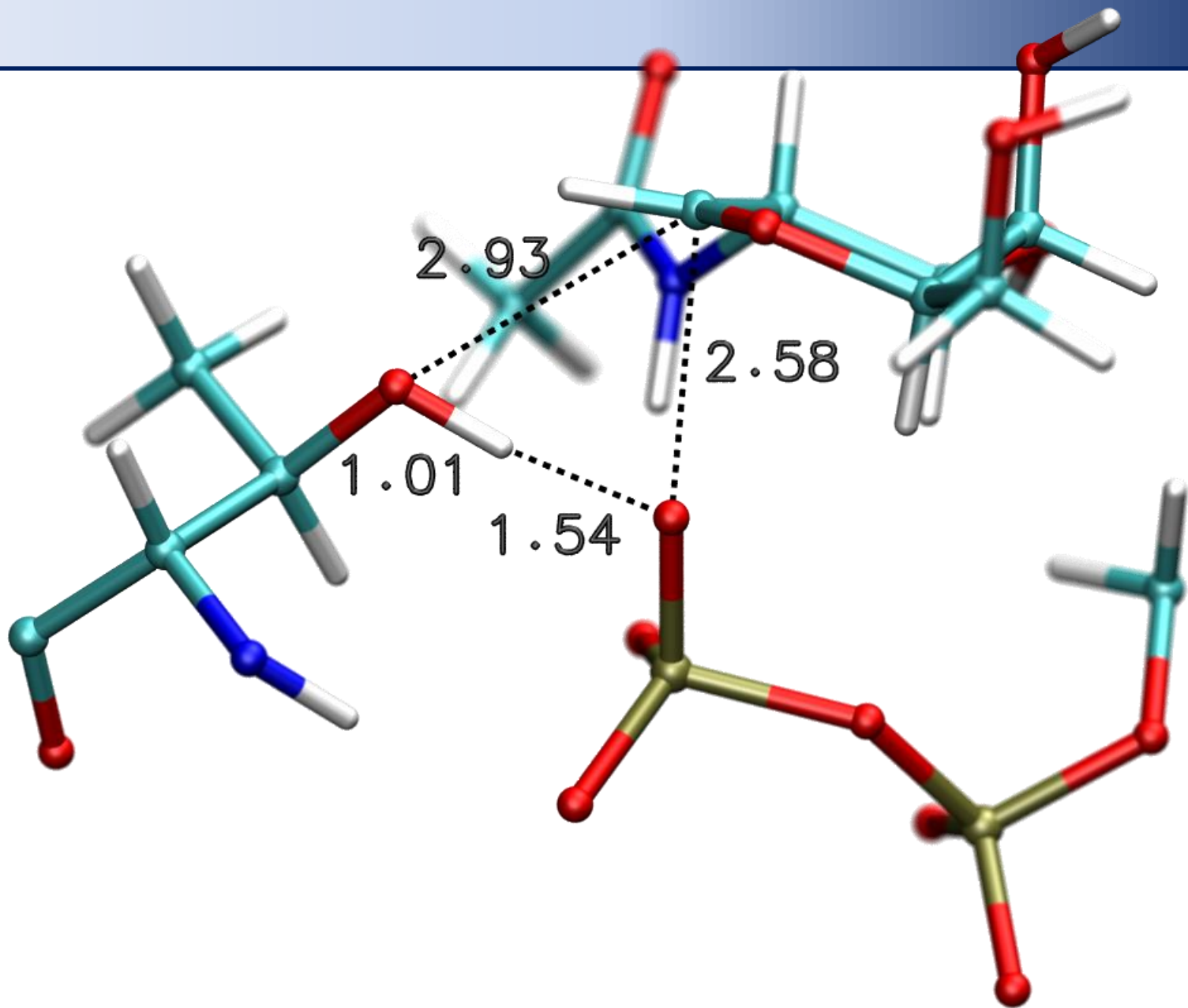


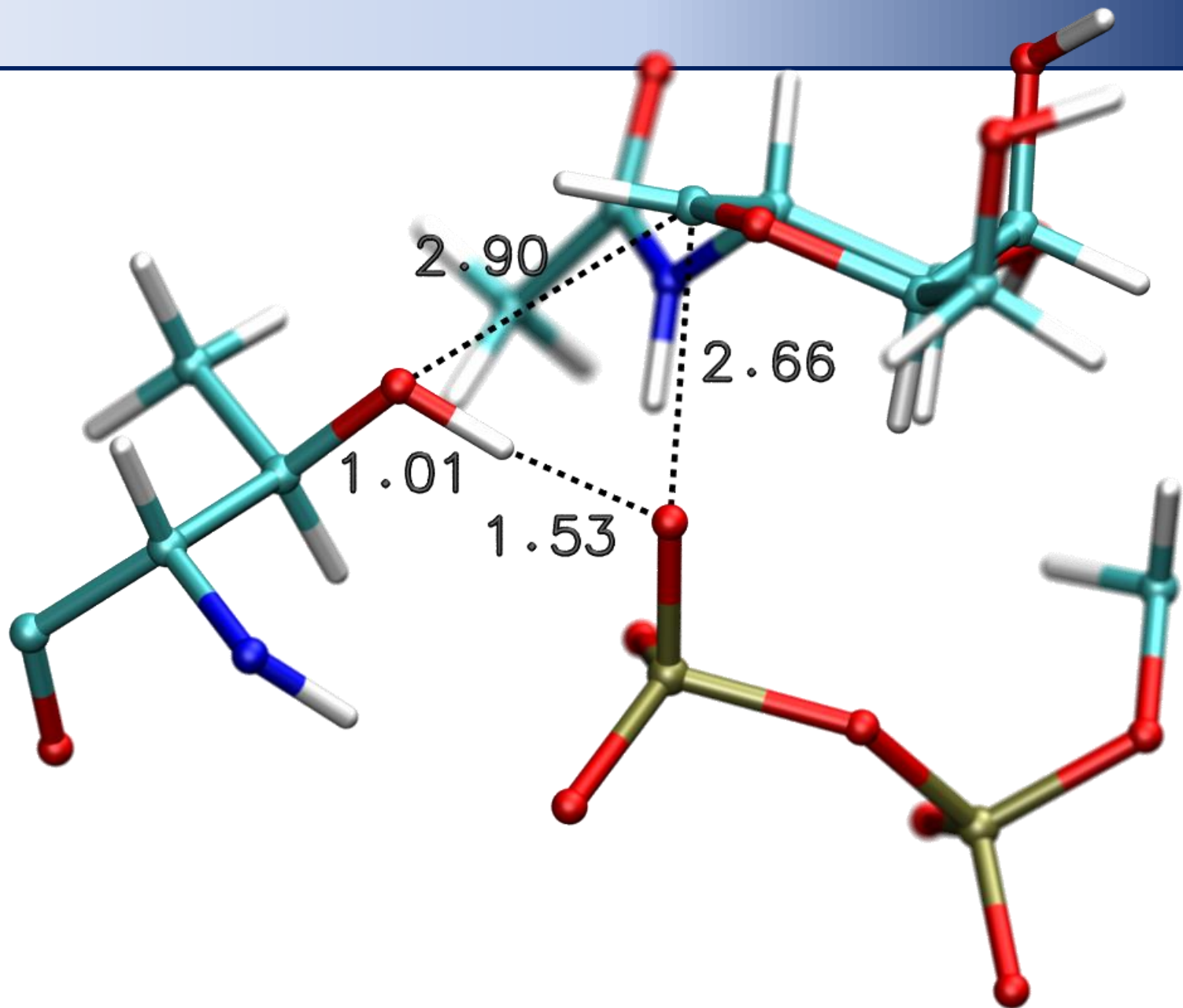


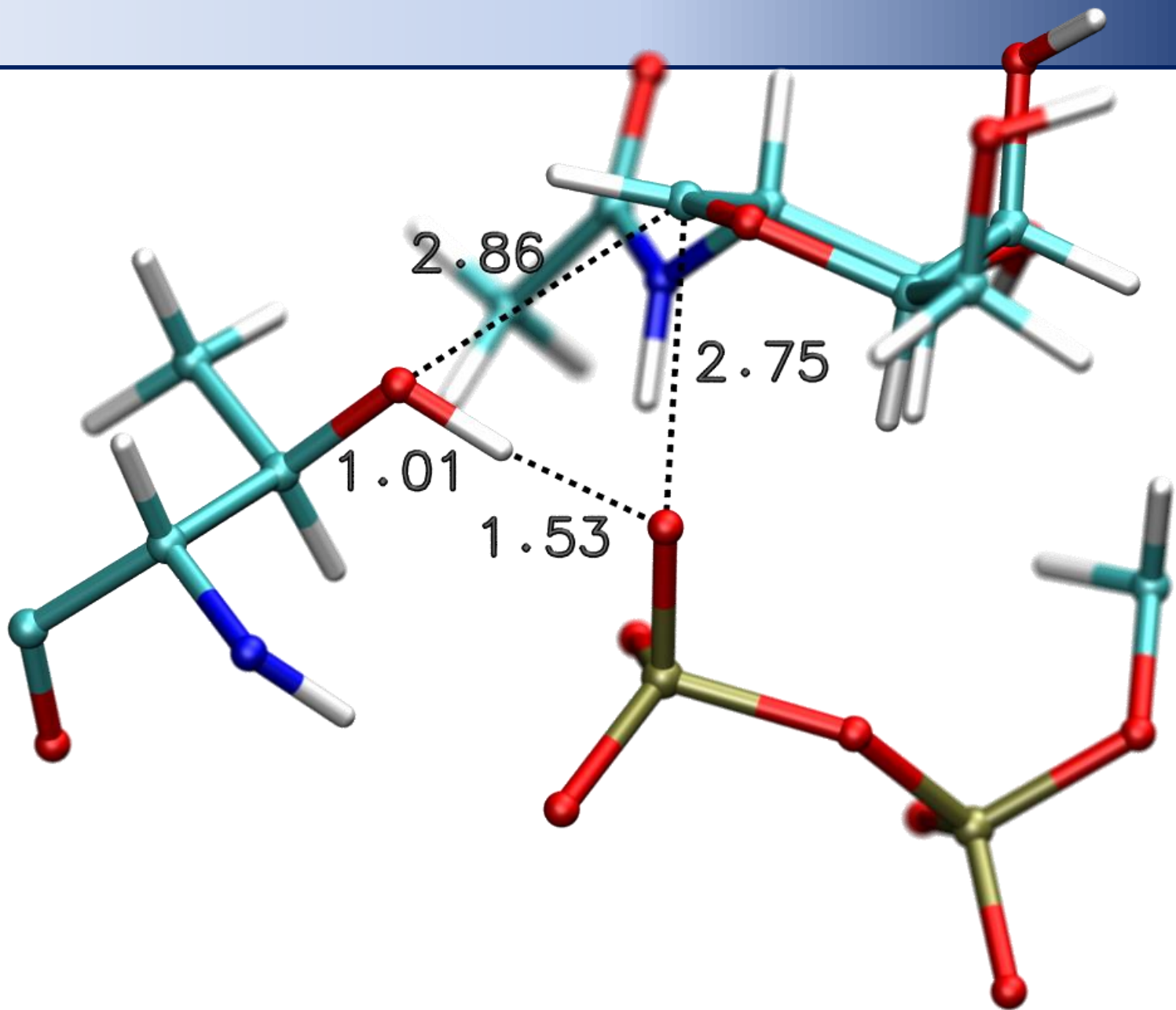


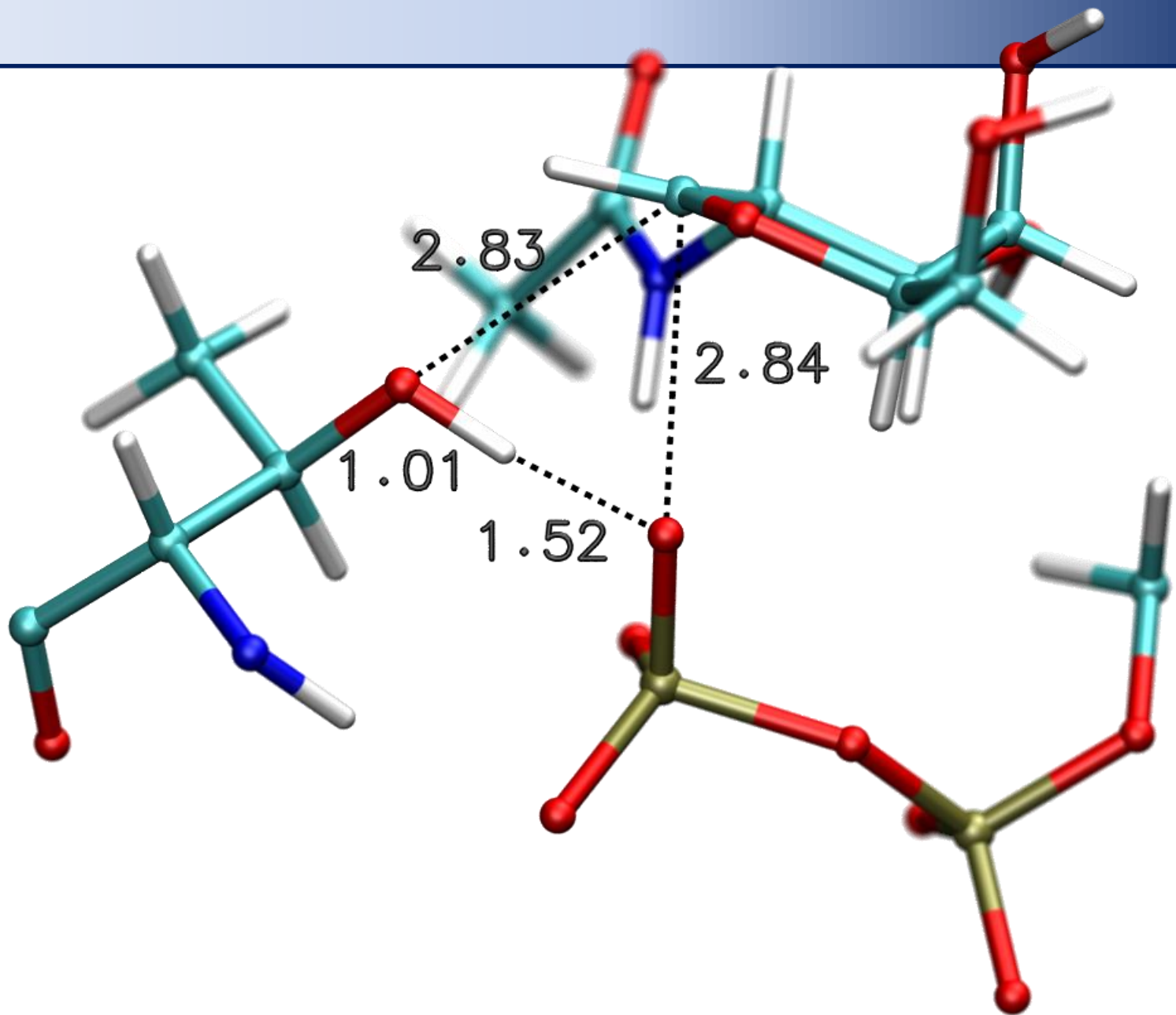


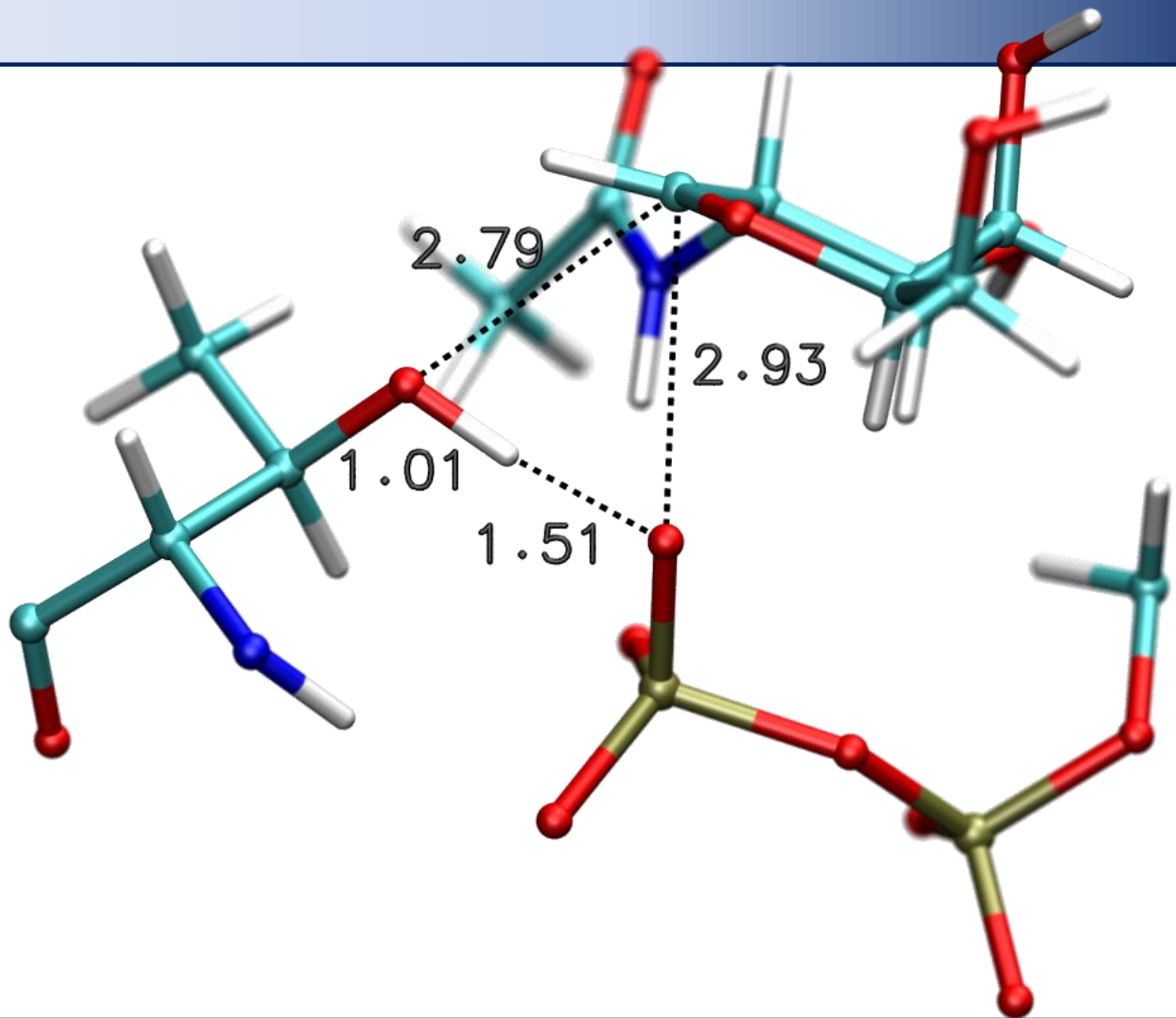


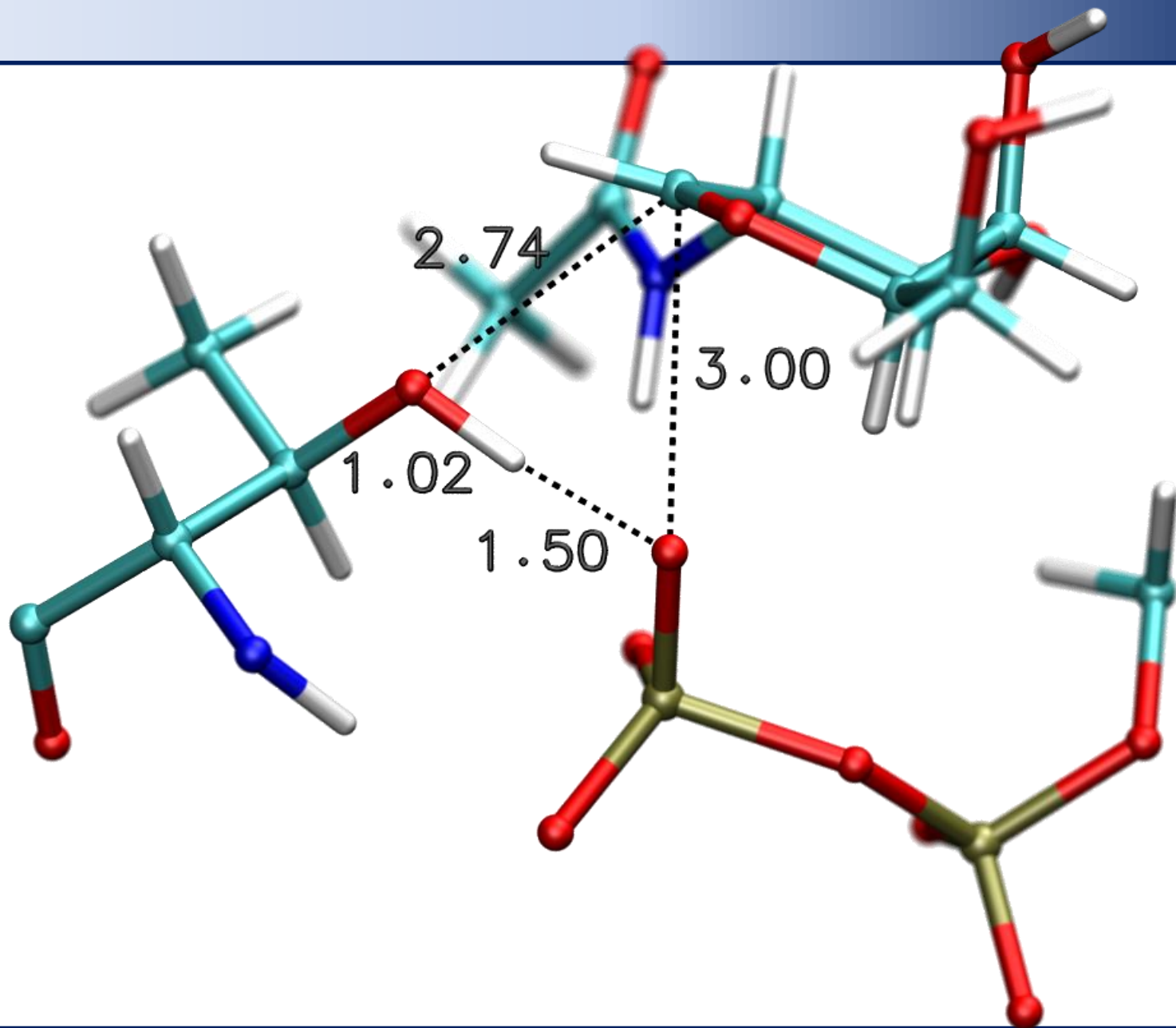


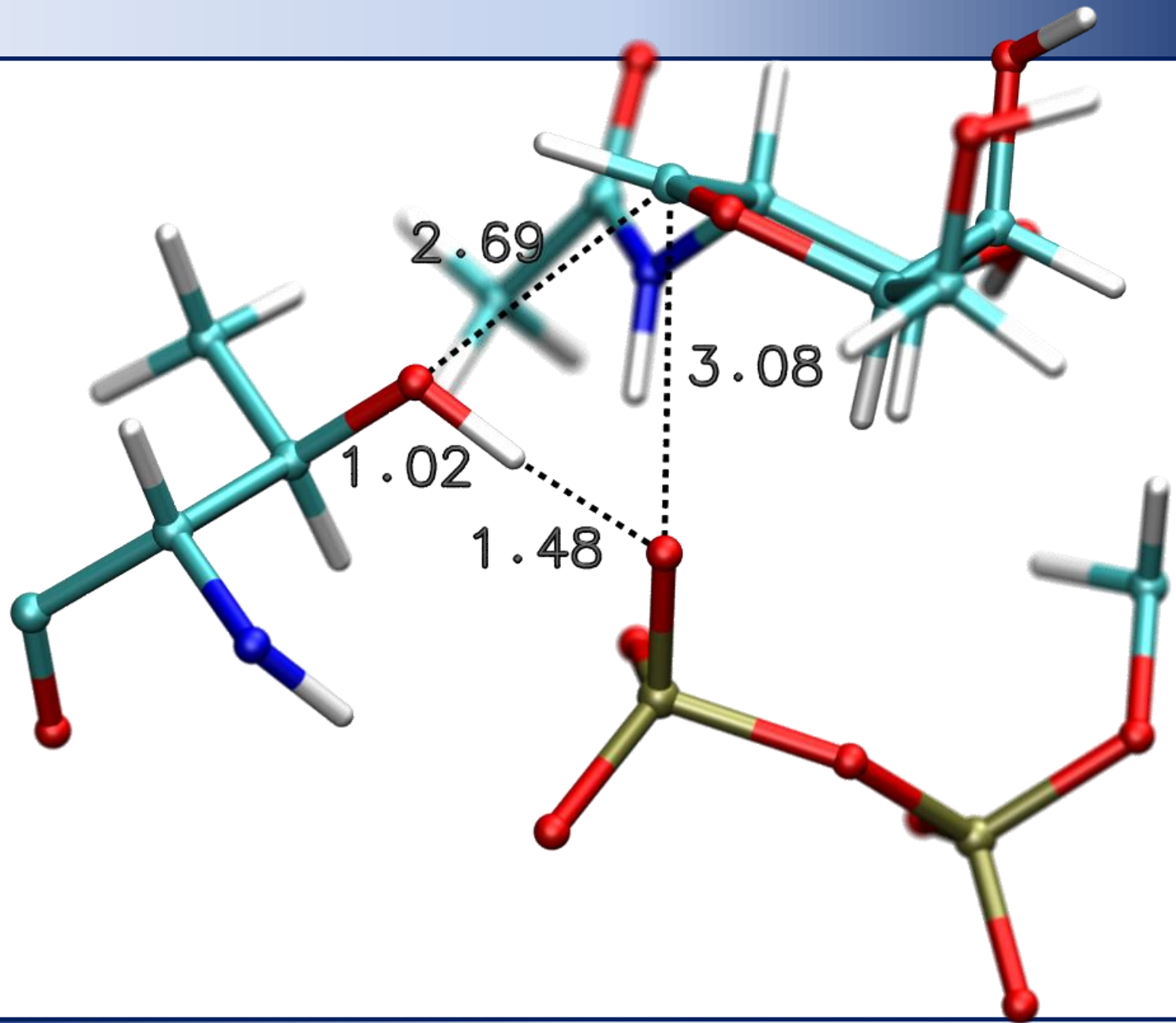


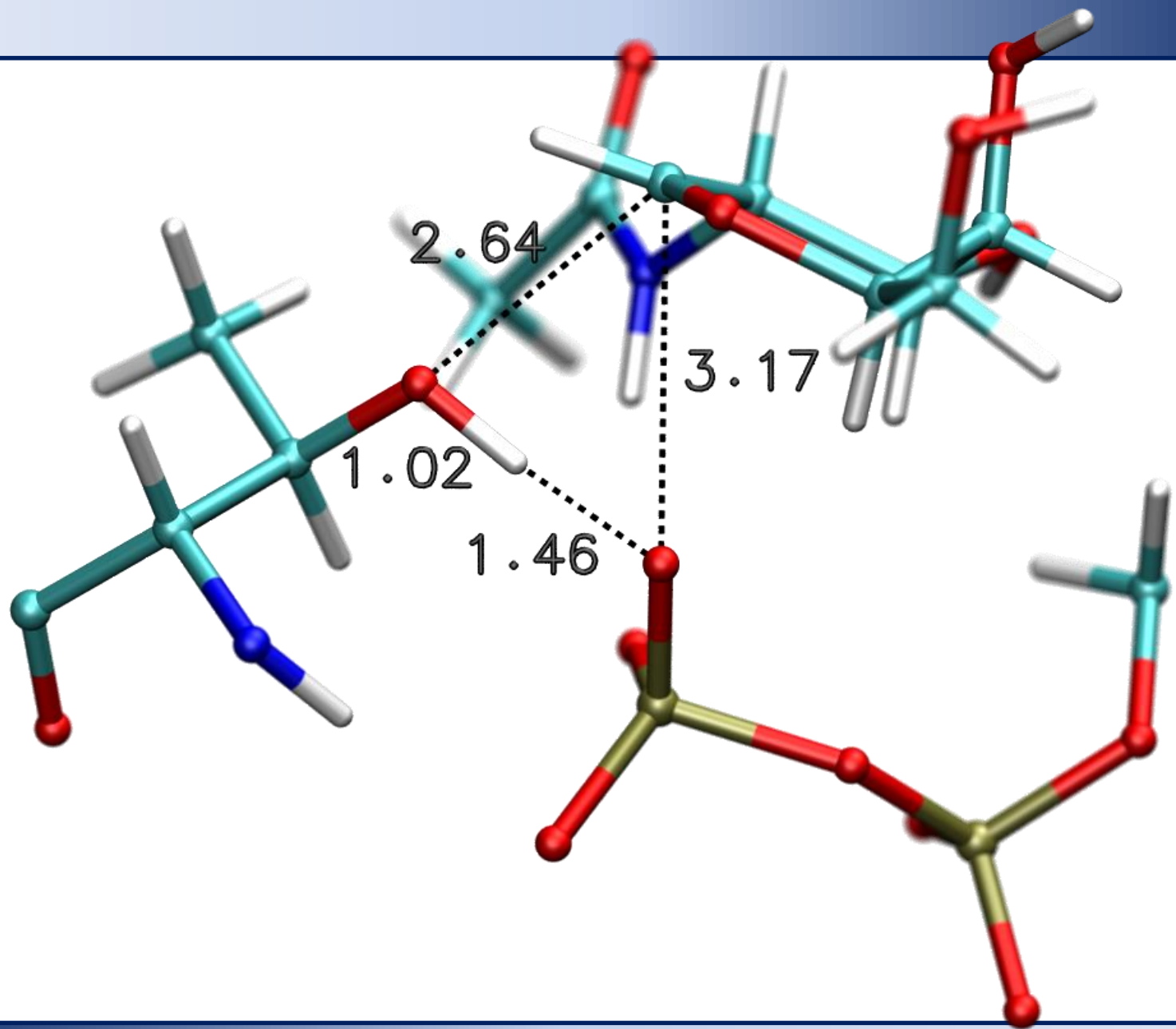


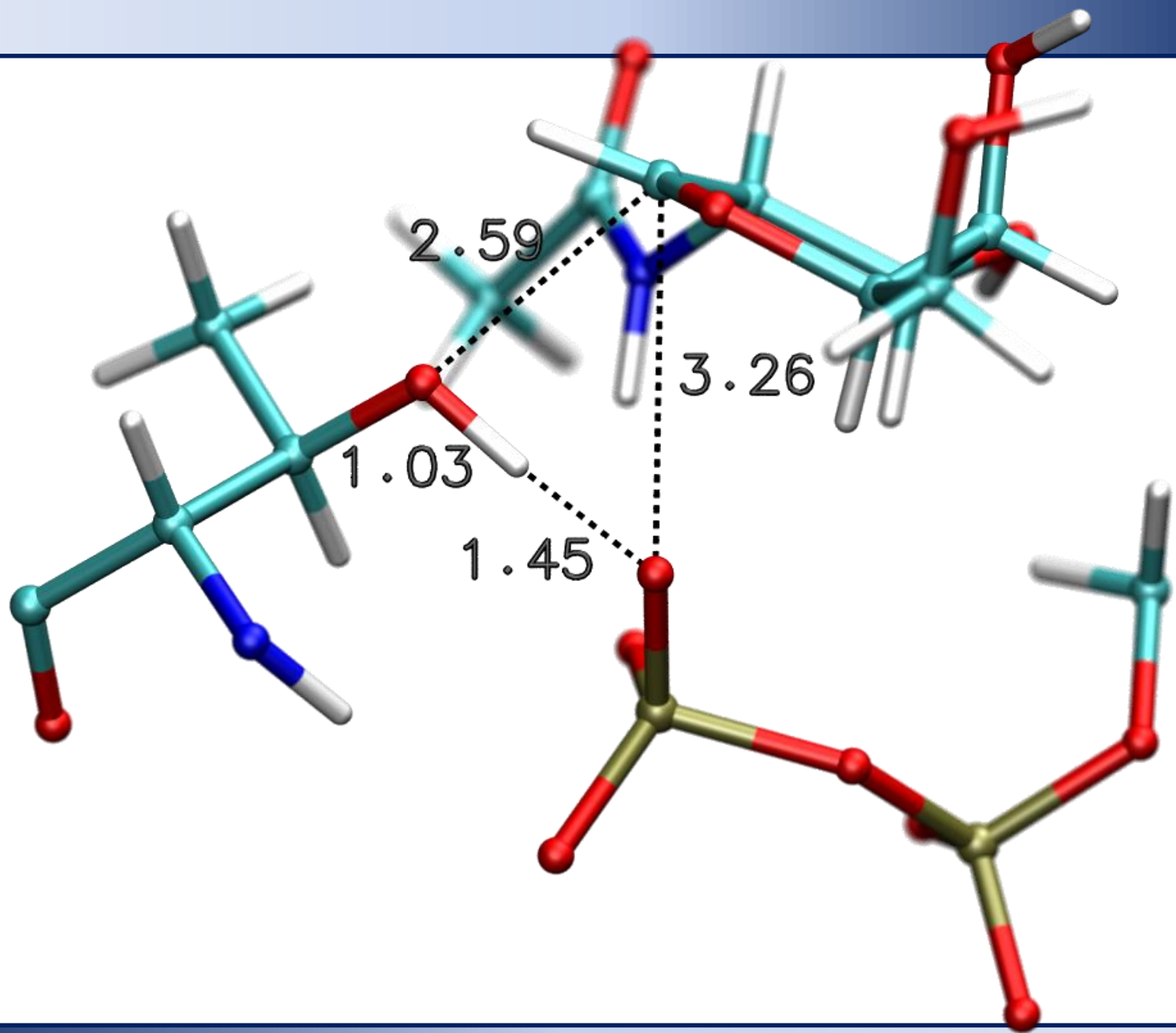


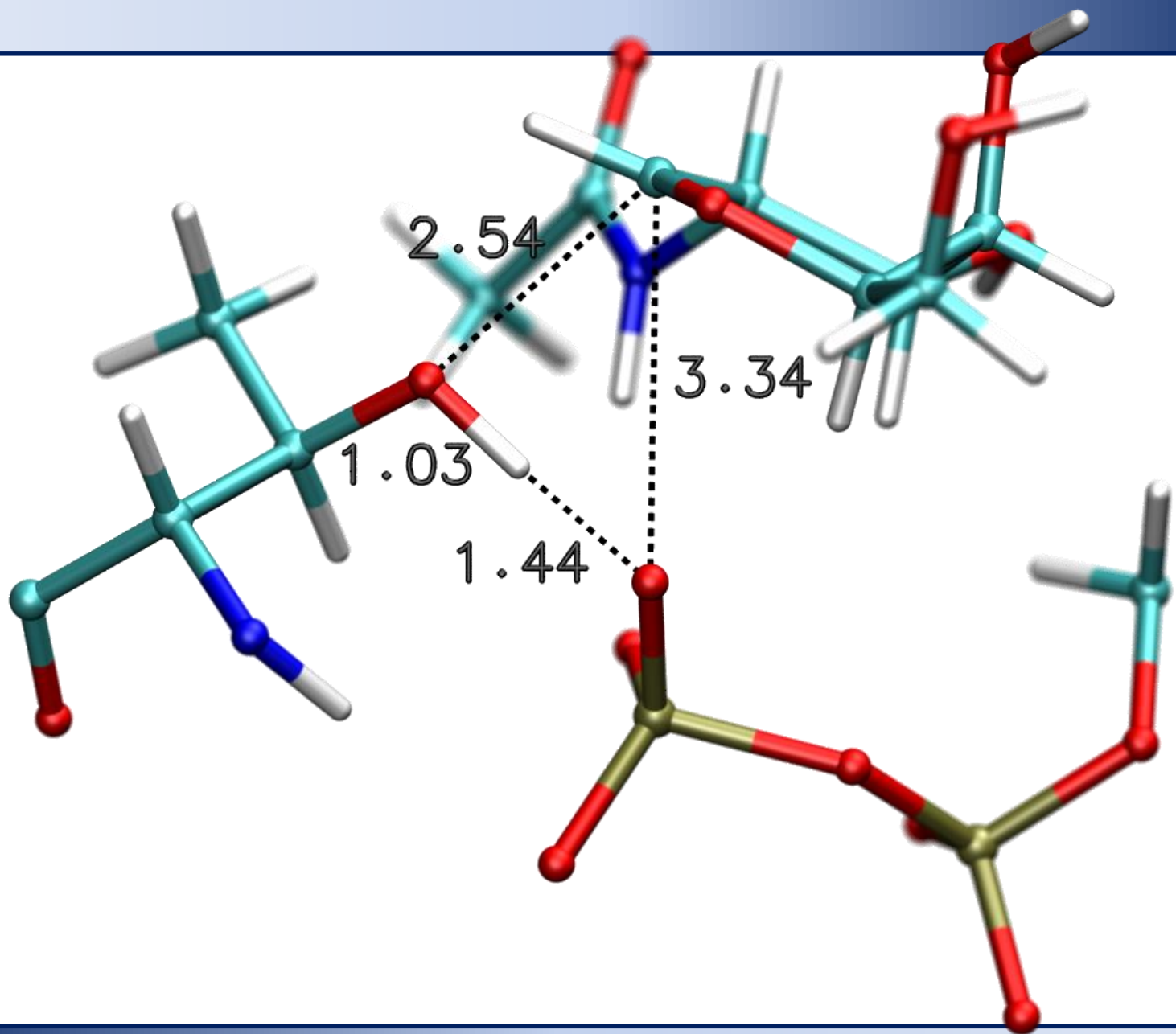


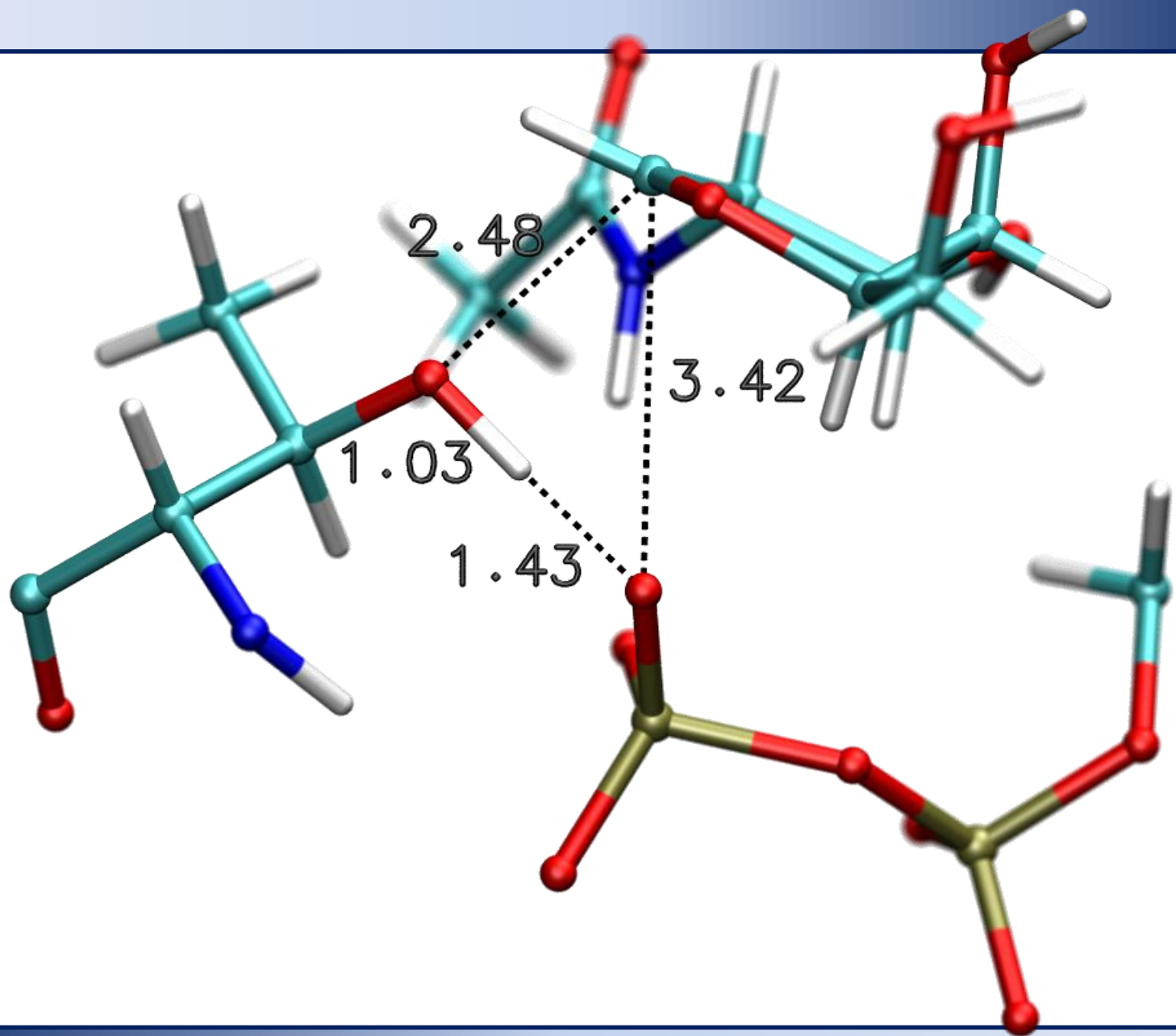


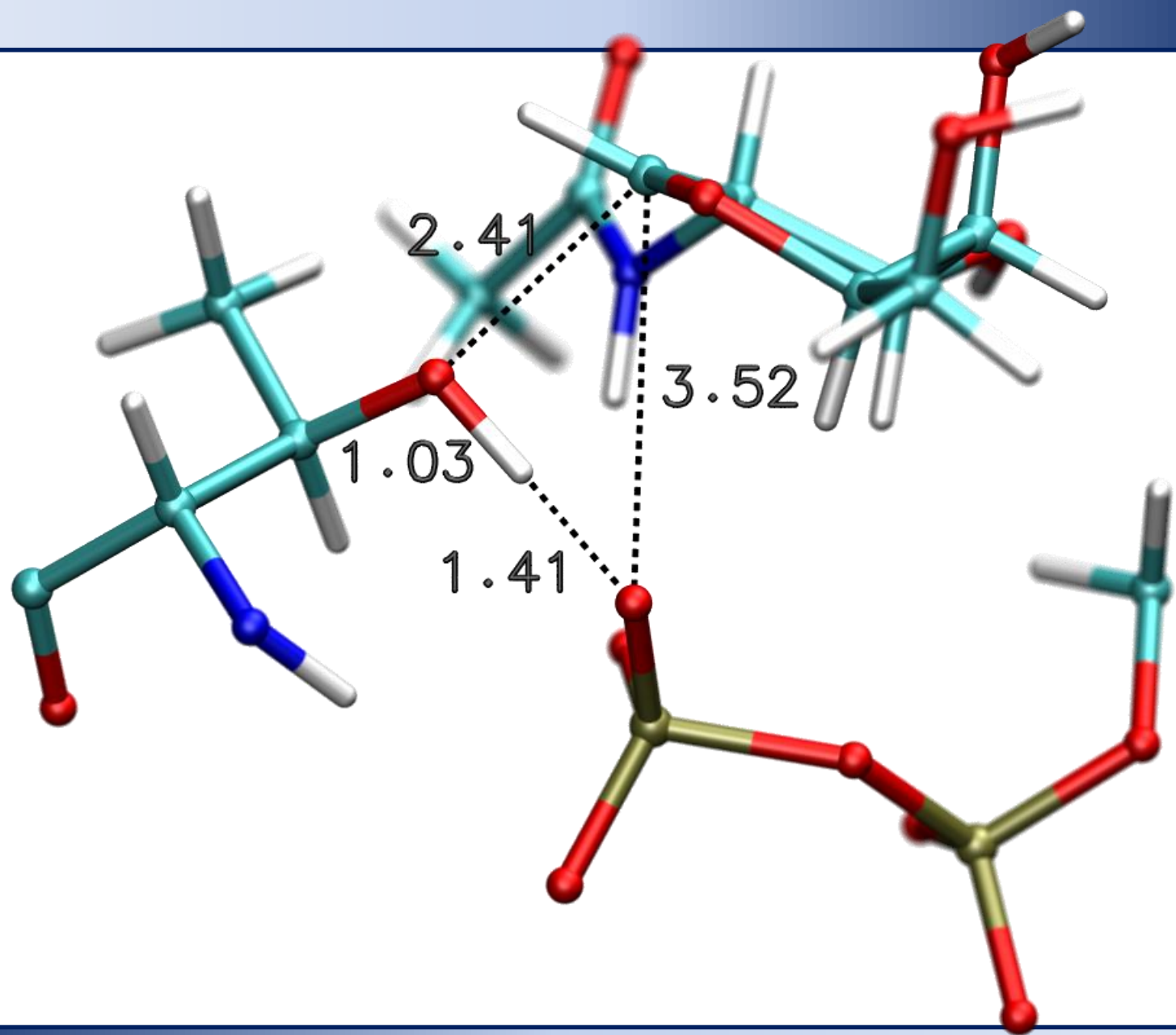


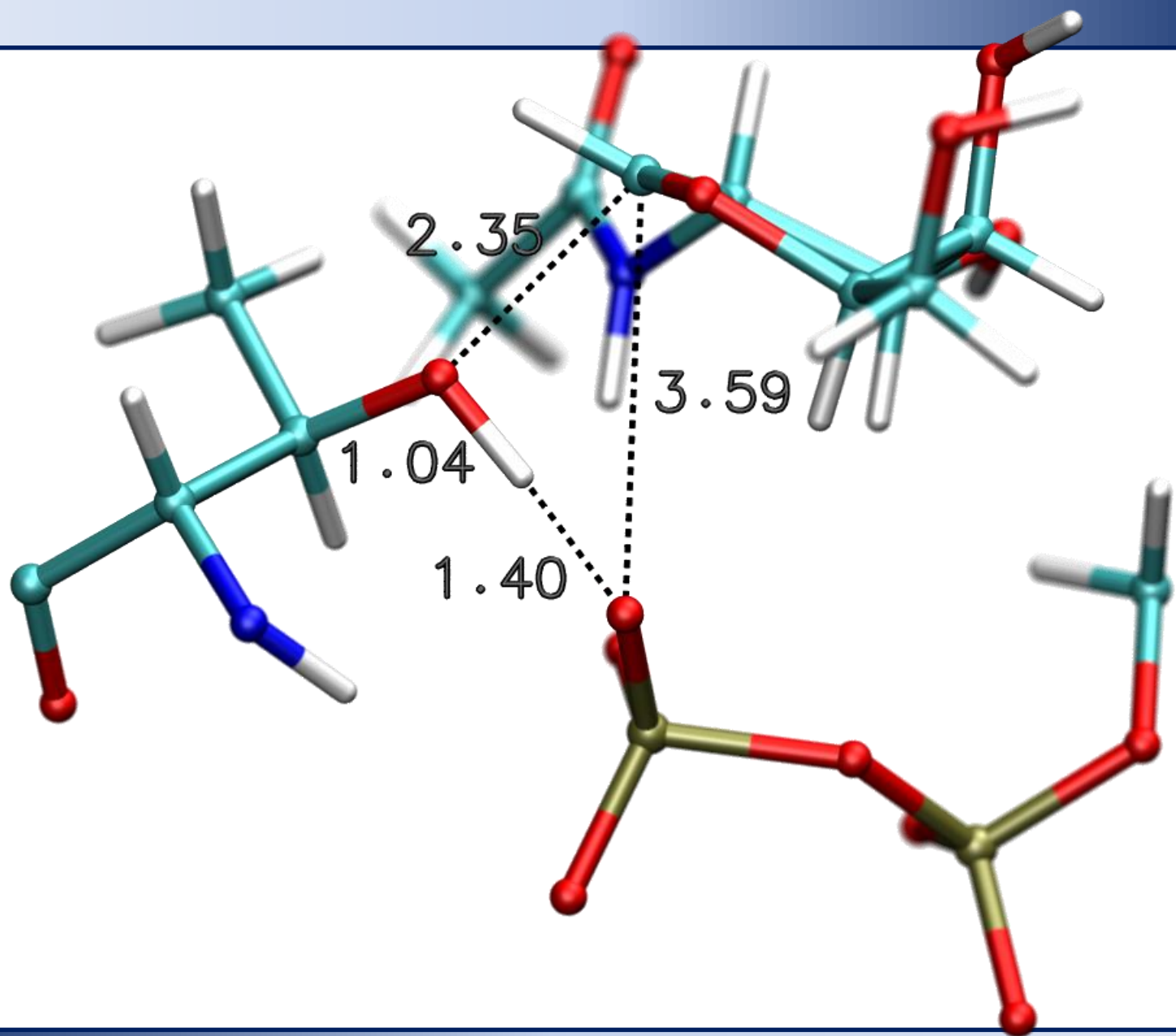


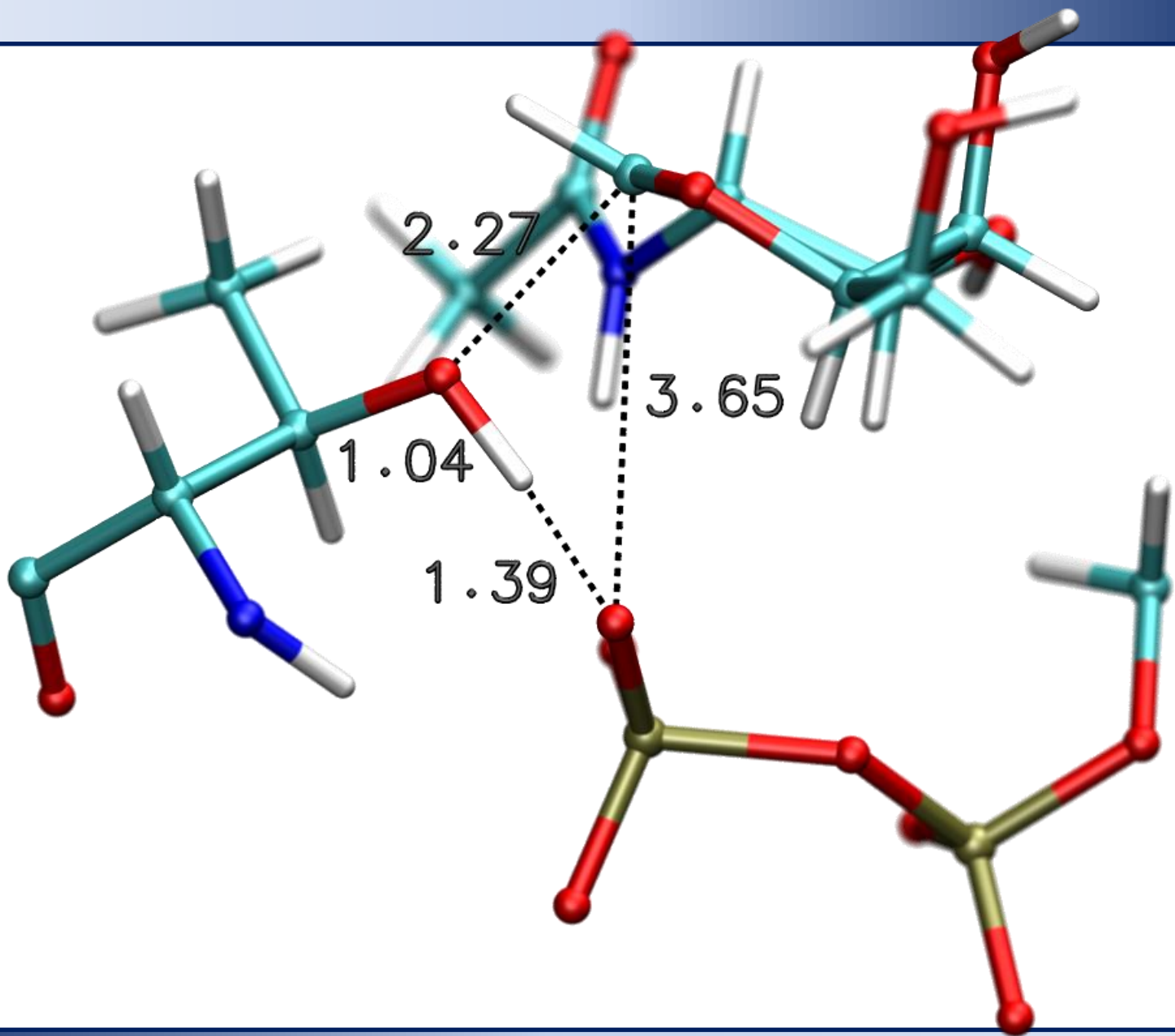


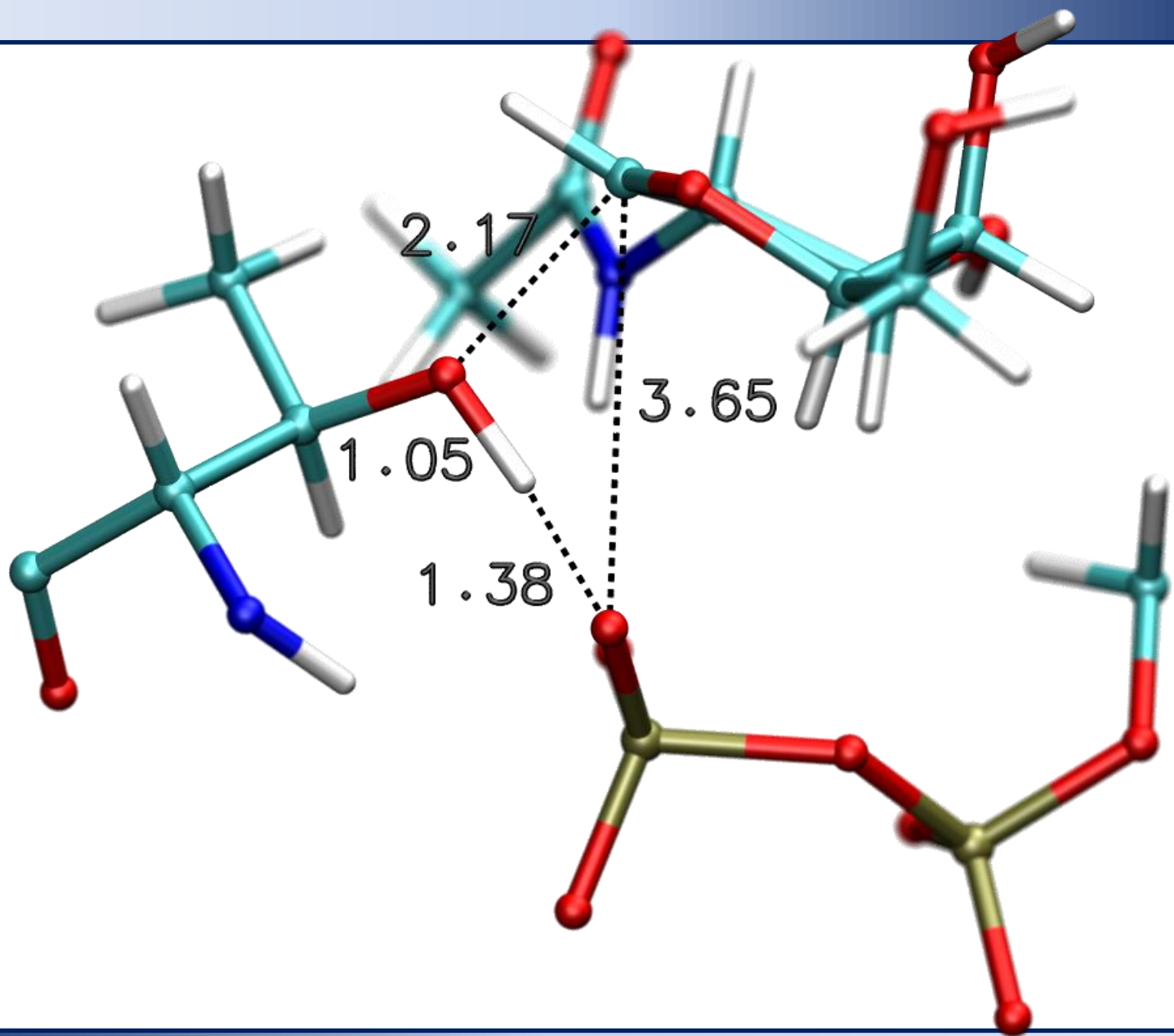


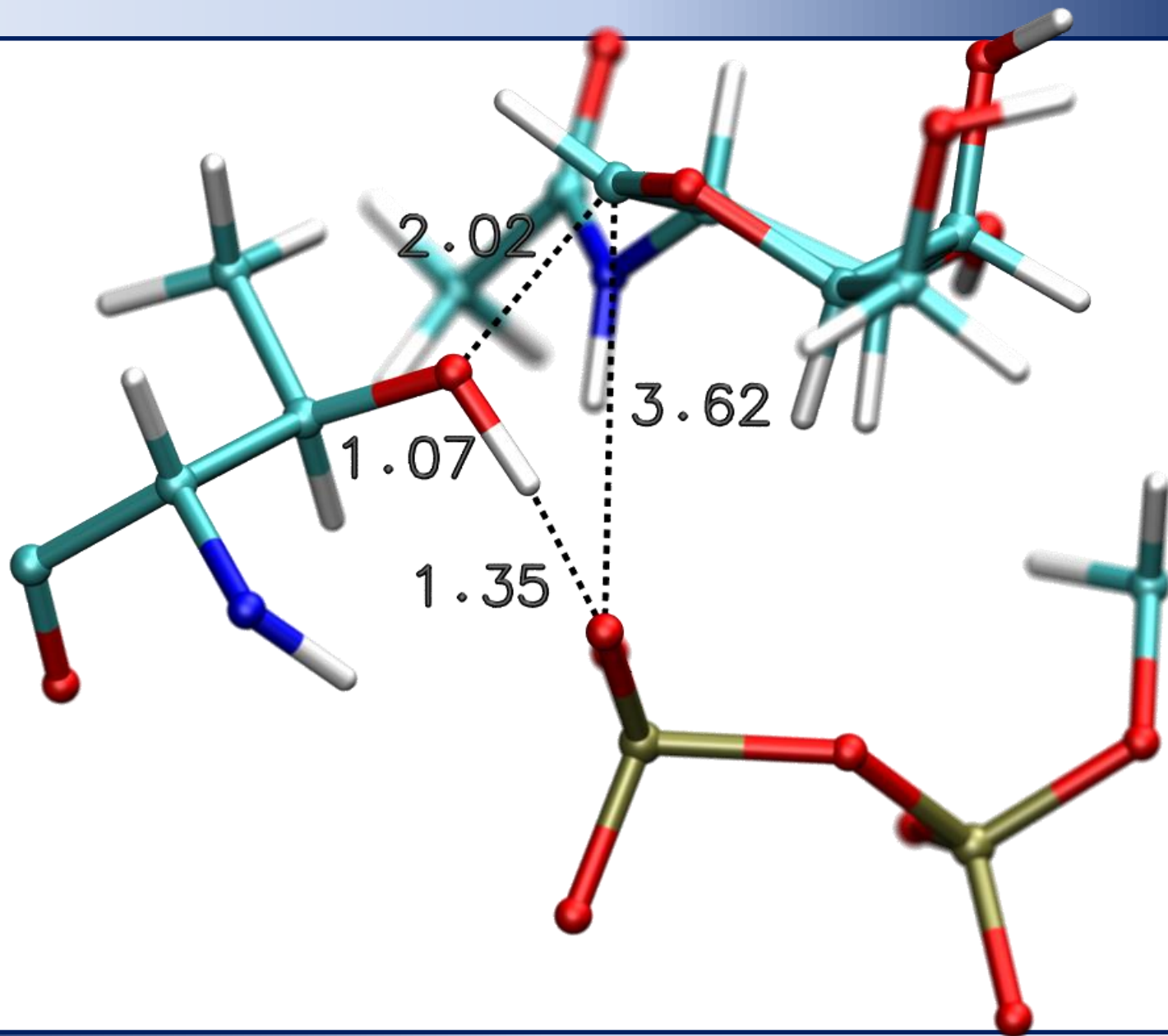


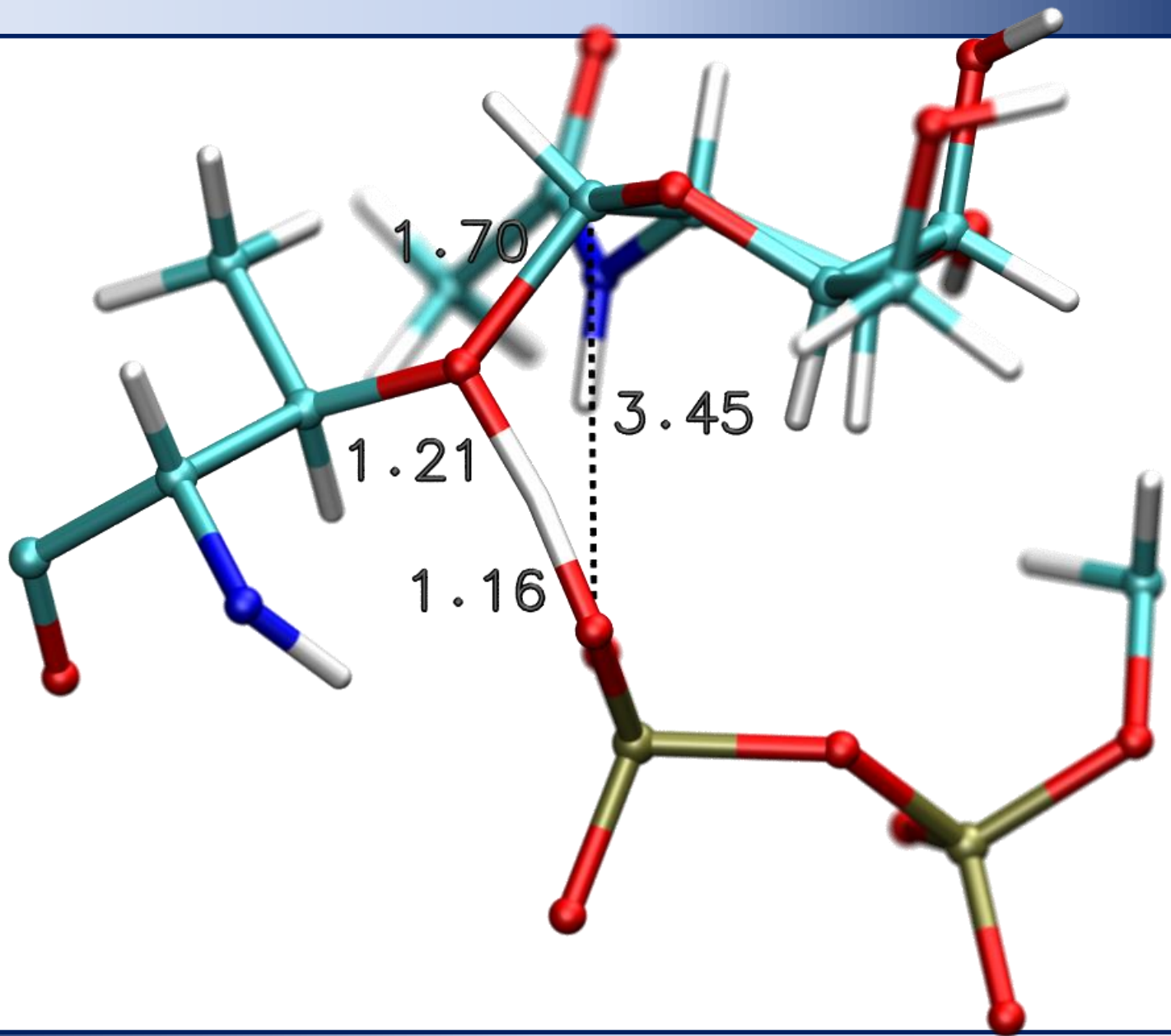


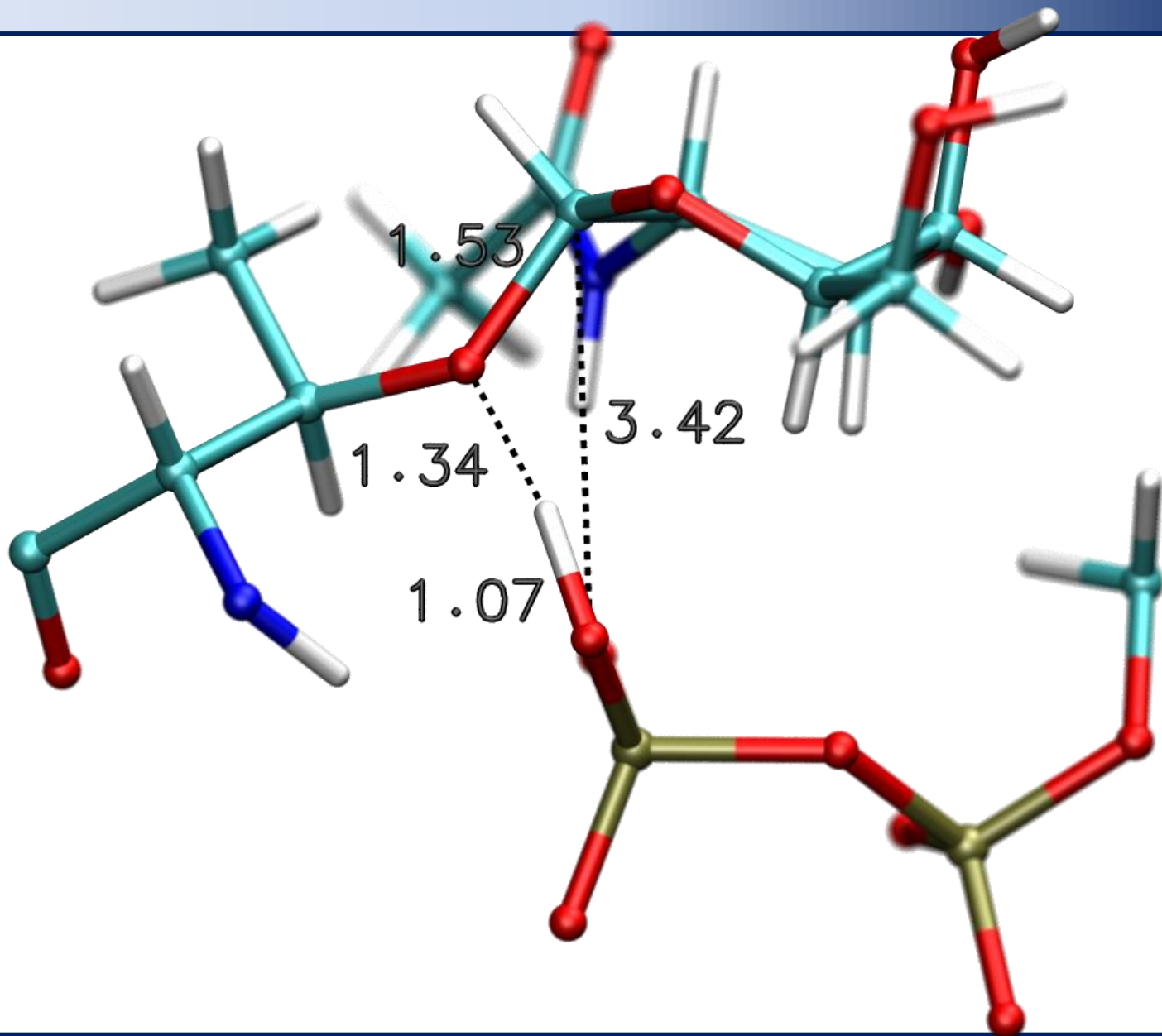


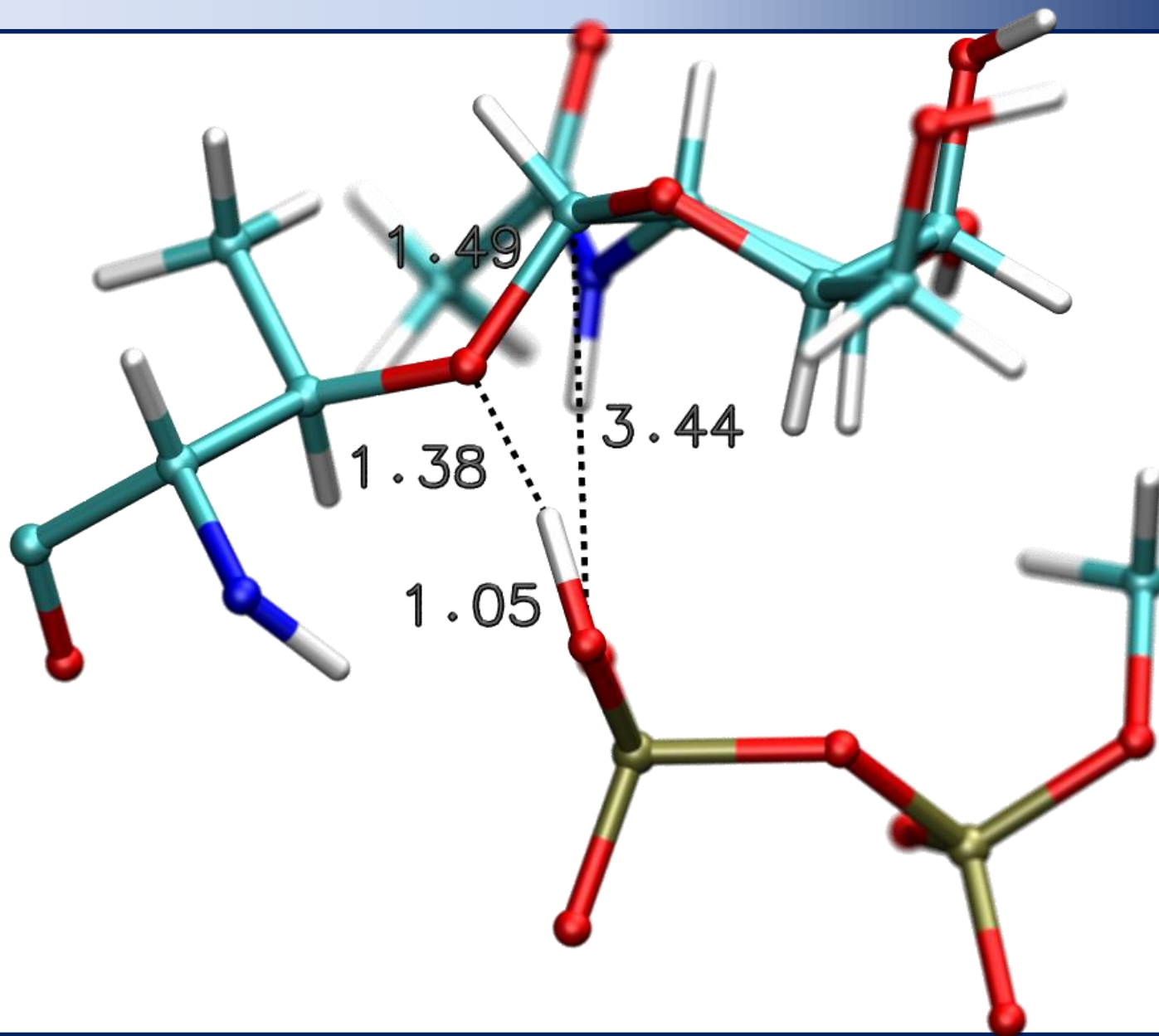


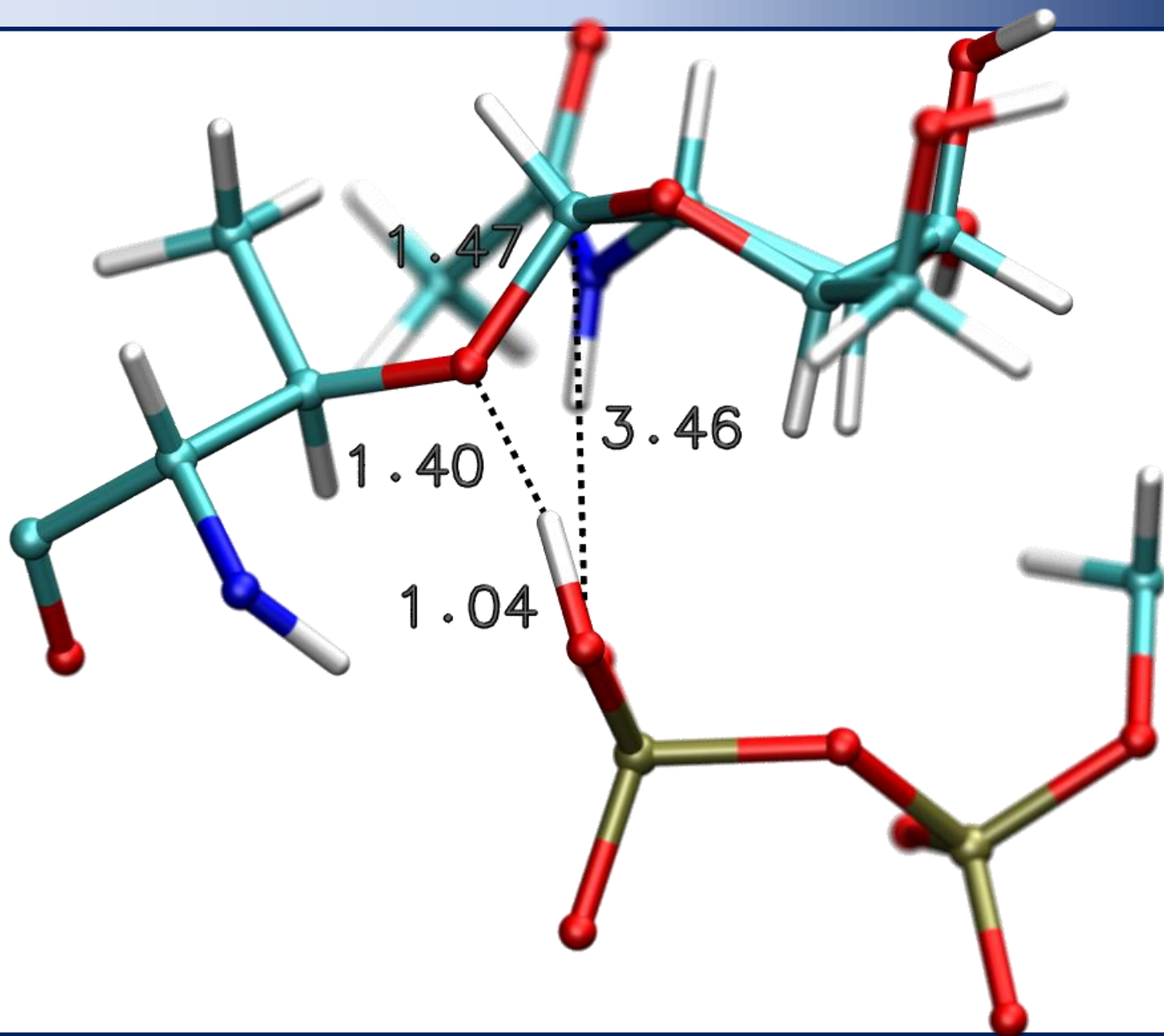


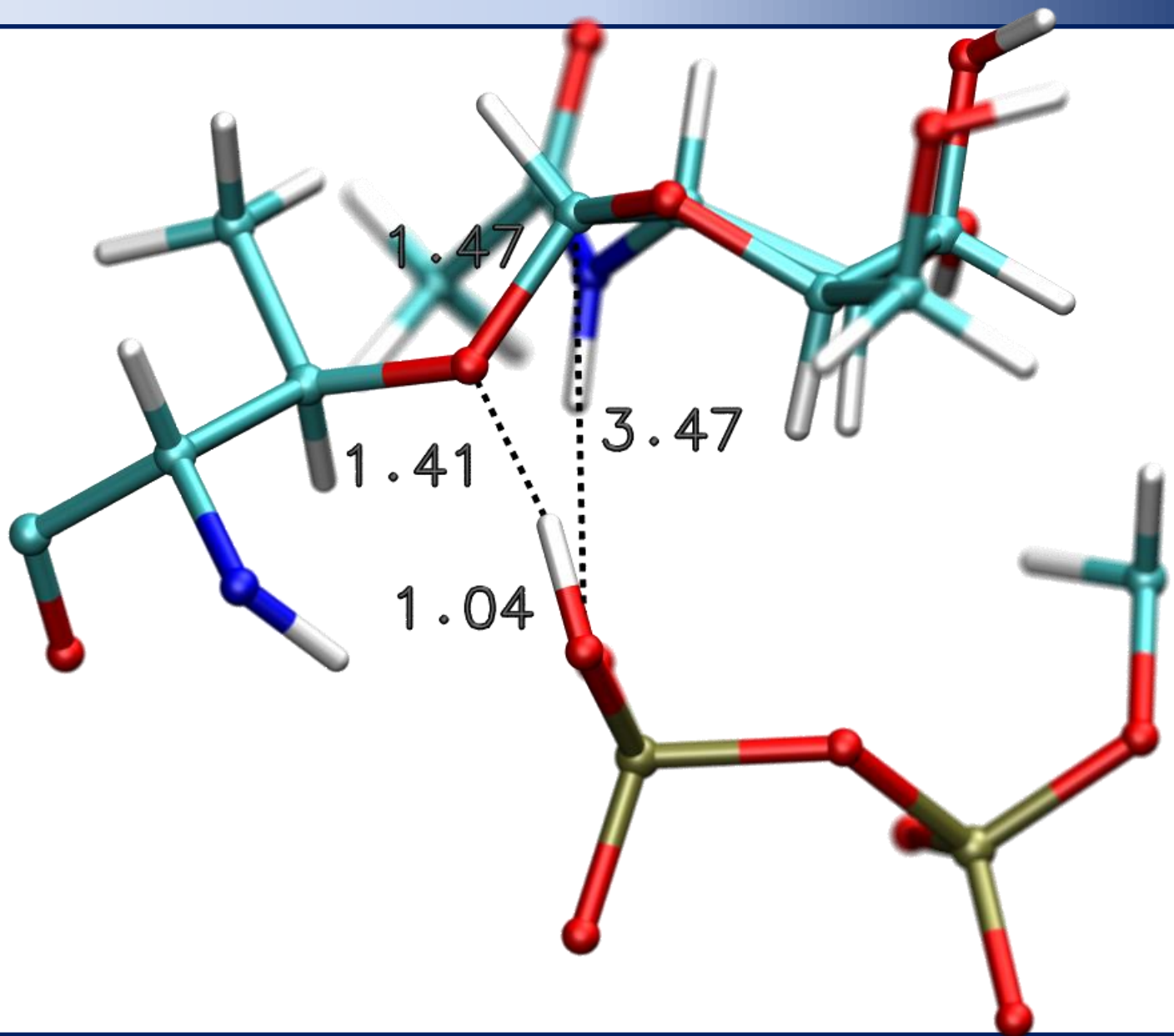


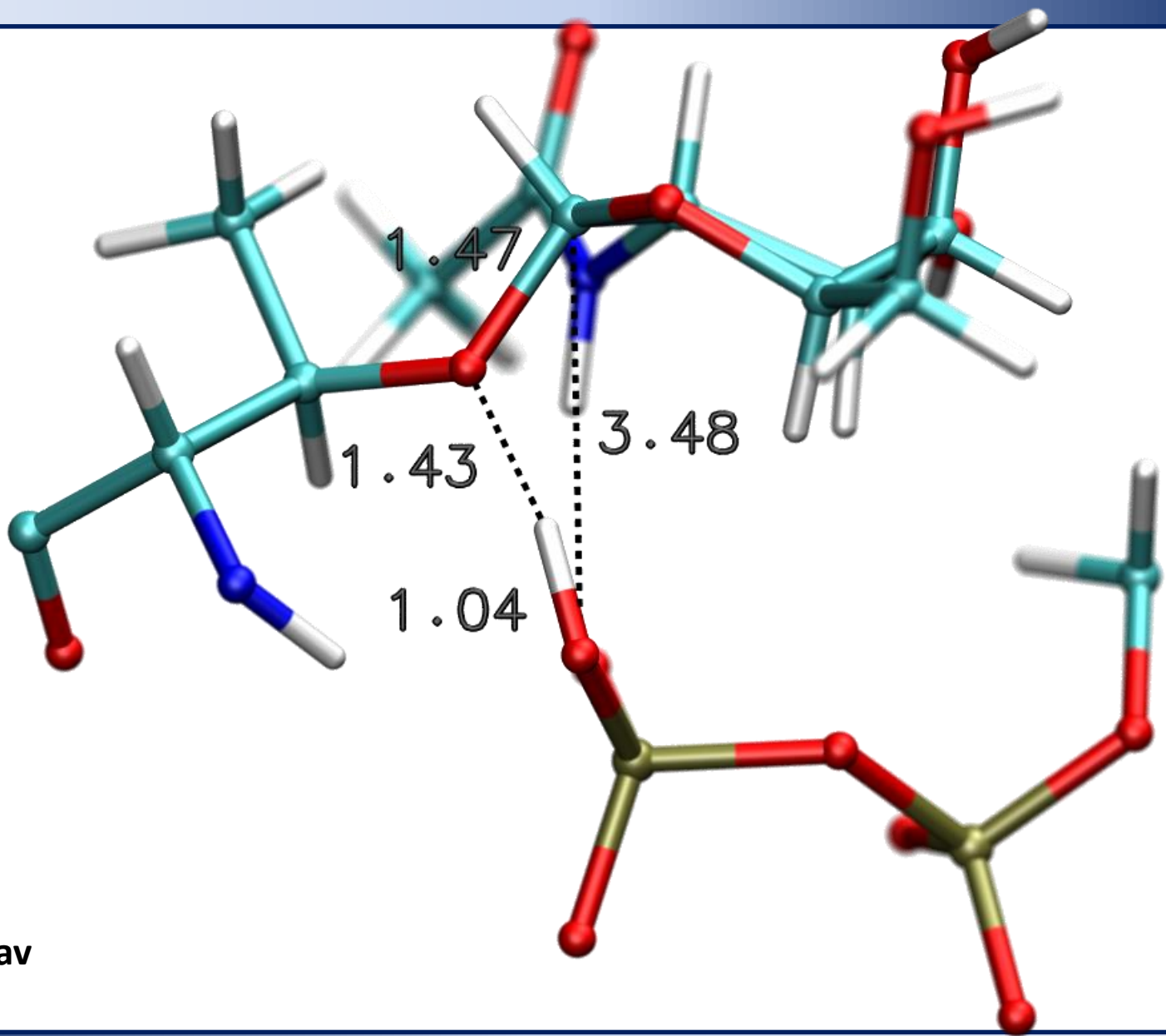






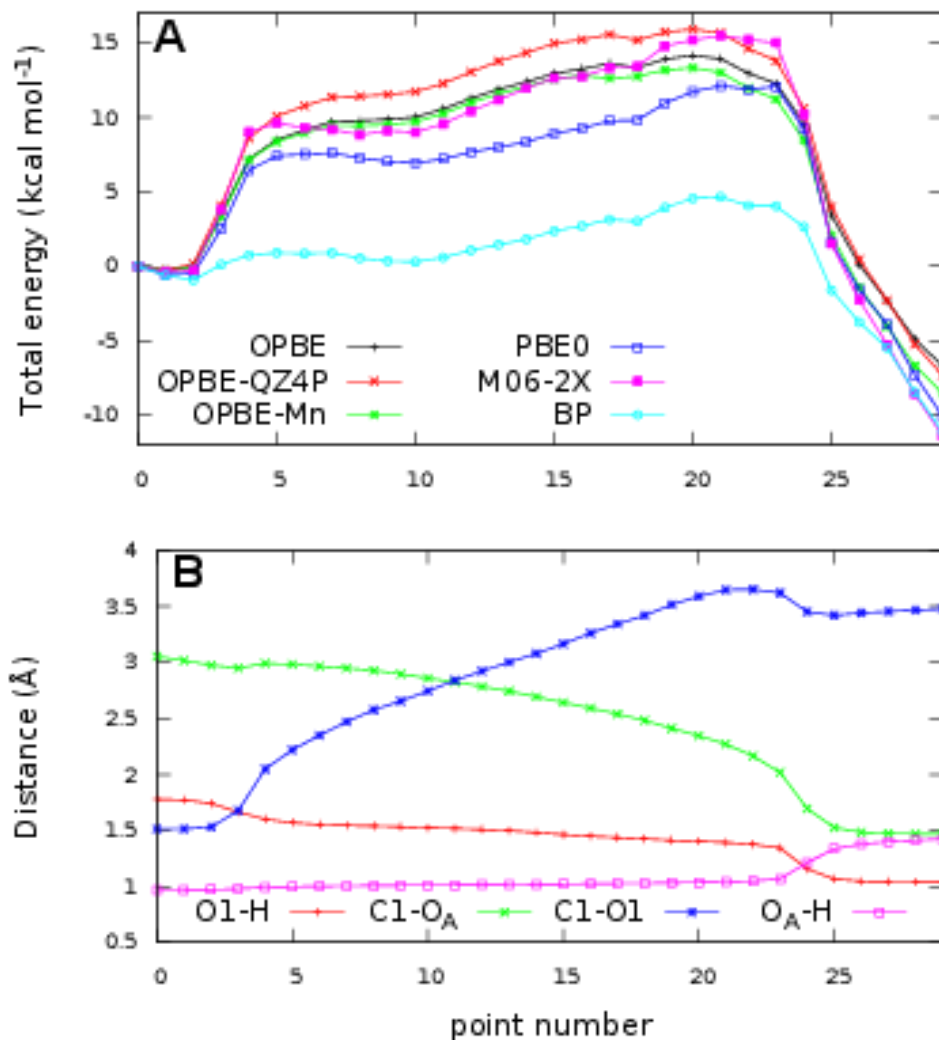




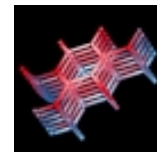
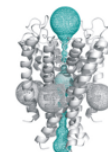
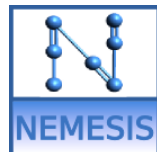


koncový stav

Výsledek



Software

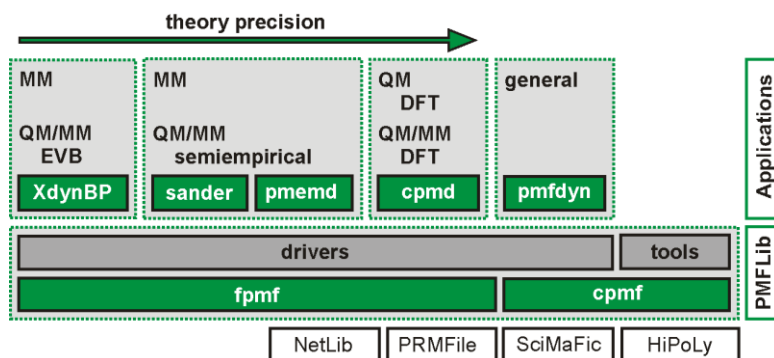


Triton

Mole

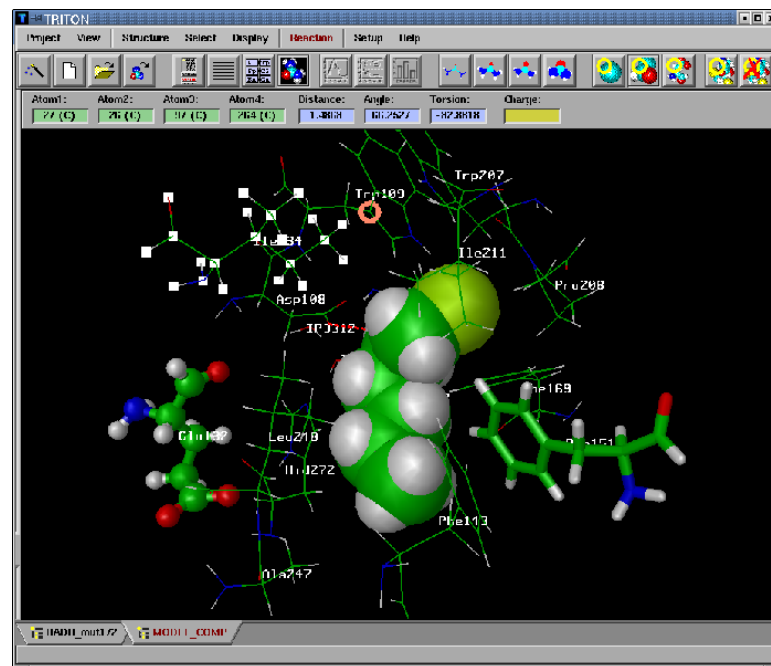
SiteBinder

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.

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



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

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/>

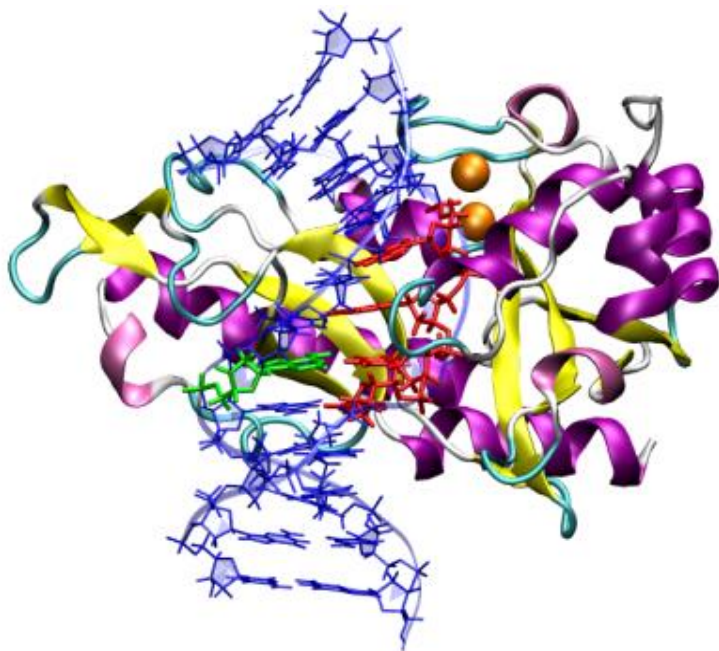
Stereoprojekce

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



Vybrané projekty

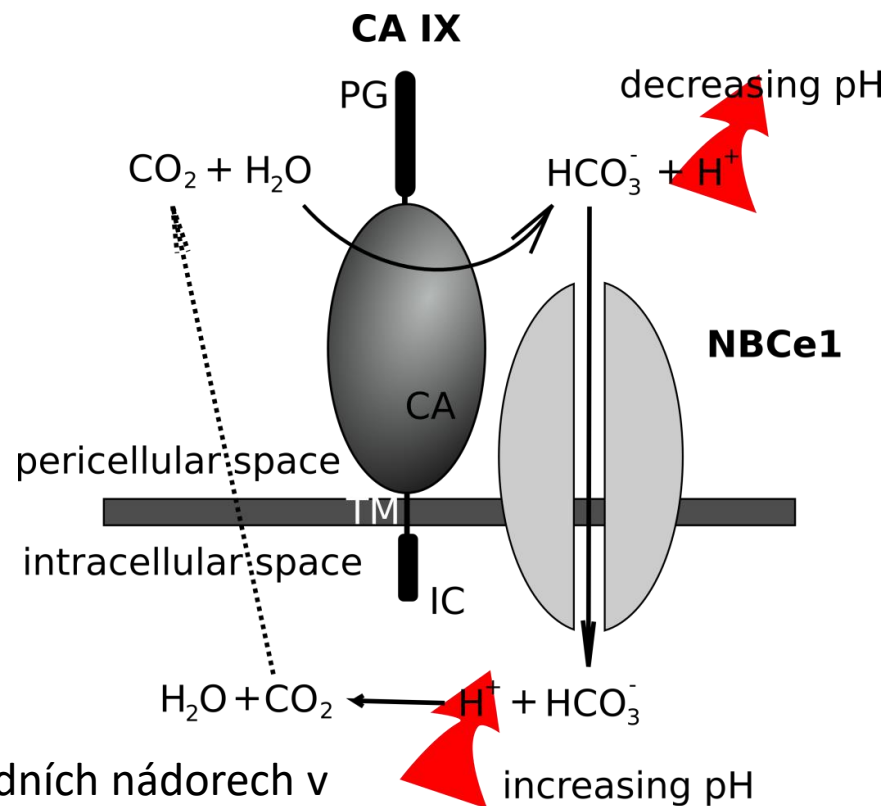
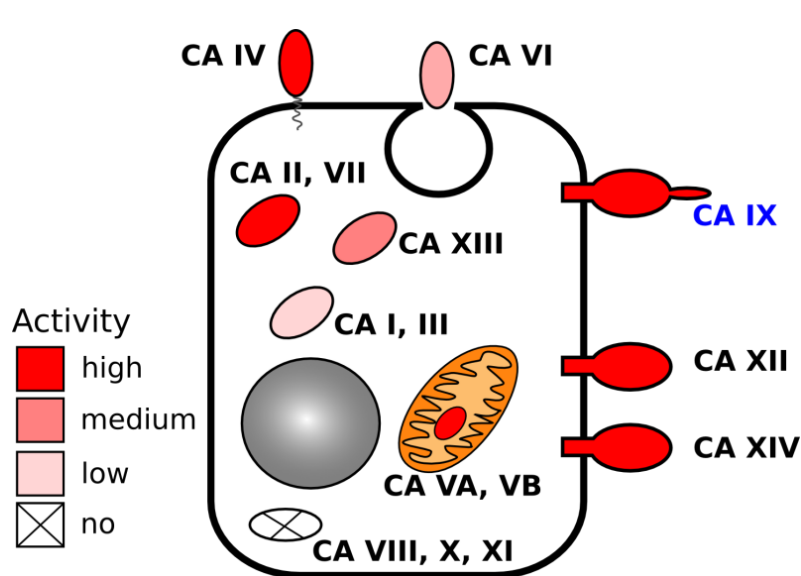
RNDr. Petr Kulhánek, Ph.D.



- Karbonická anhydráza IX
- **Mechanismy opravy DNA**
- Nanostruktury
- **Parametrizace silových polí**
- Software (Nemesis, PMFLib, CATs, FFDevel)

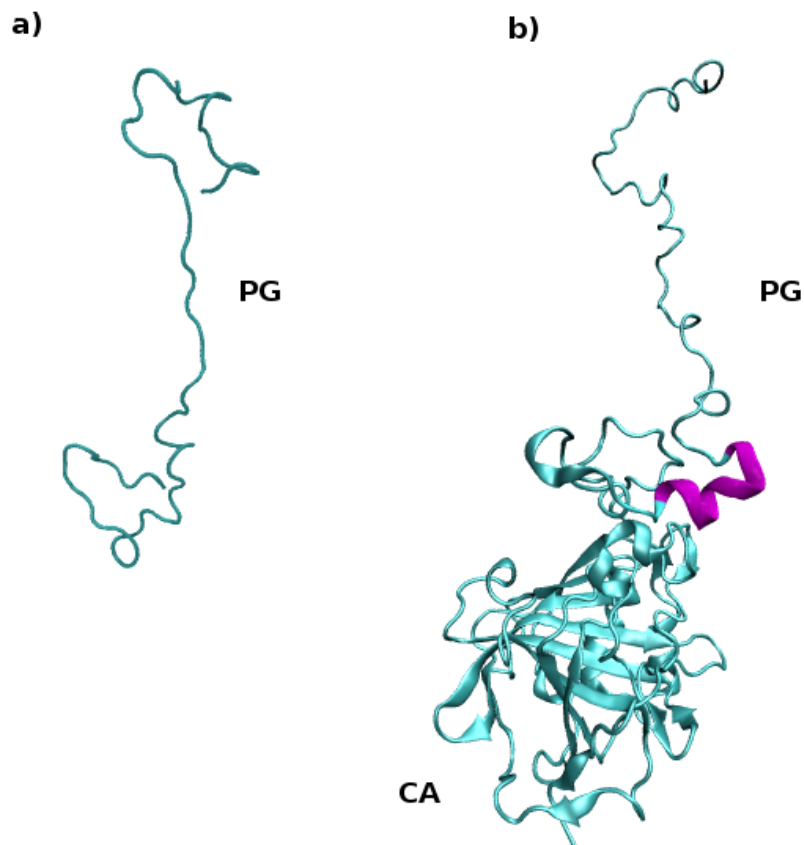
Karbonická anhydráza IX

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)

Simulační techniky:

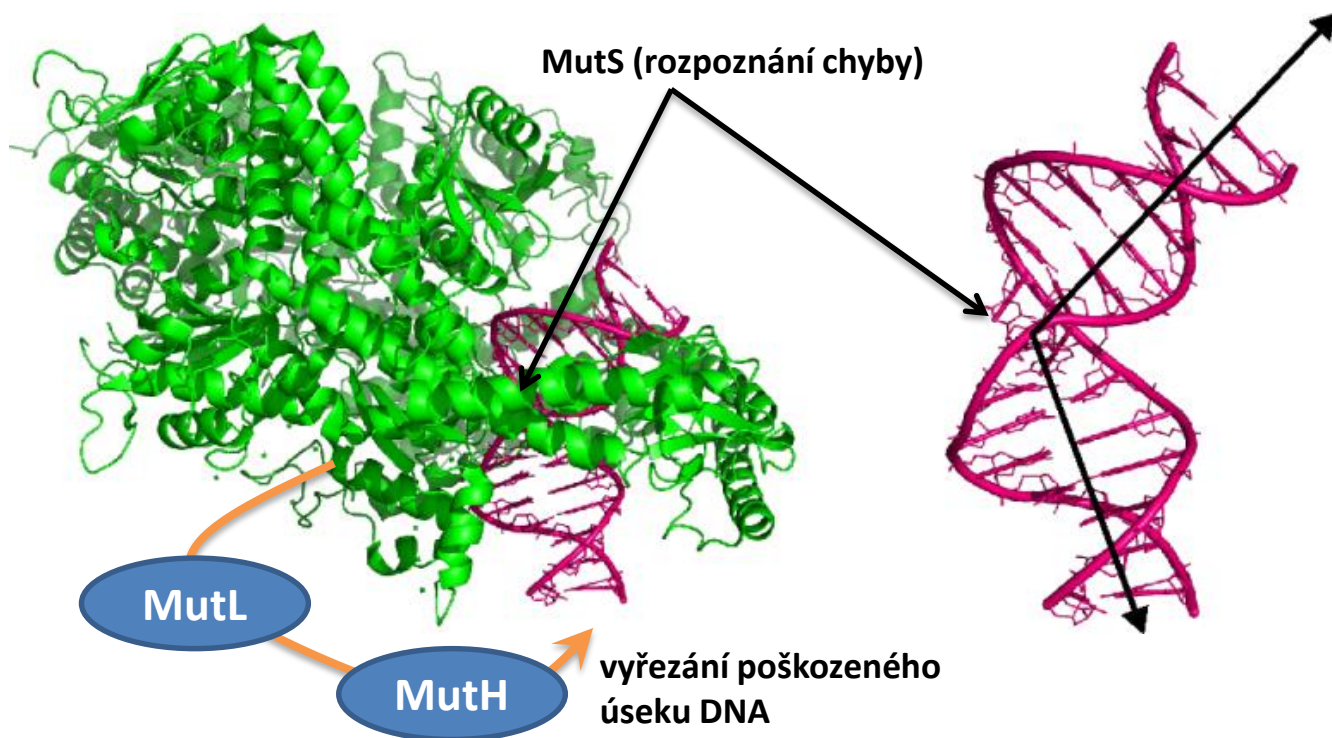
- **molekulová dynamika** s atomovým rozlišením

Zahraniční spolupráce Slovenská akademie věd:

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

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'

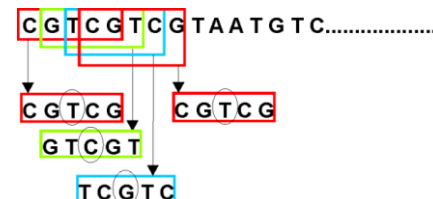


Studované mutace v genech:

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

Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):

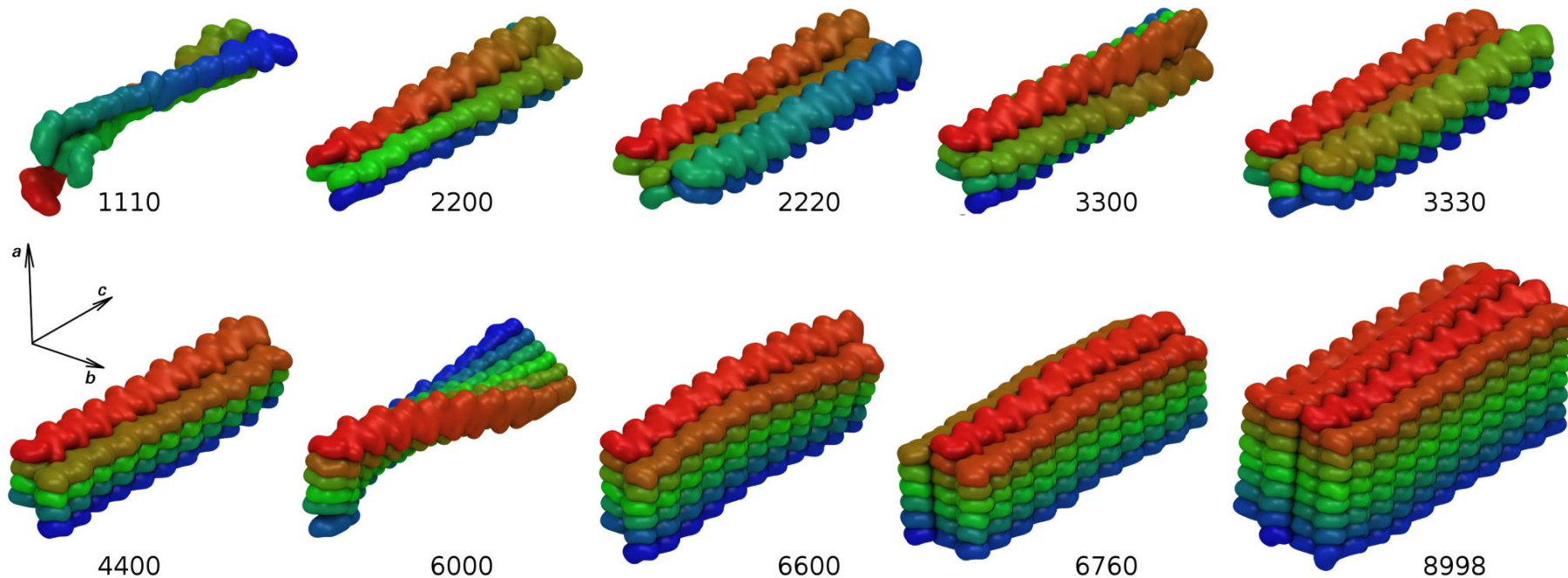
- Mgr. Kamila Réblová, Ph.D.
(Lékařská genomika - Centrum molekulární medicíny - Středoevropský technologický institut)
- Mgr. Naděžda Špačková, Ph.D.
(Ústav fyziky kondenzovaných látek - Fyzikální sekce - Přírodovědecká fakulta)



Metody:

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

Struktura chitinových nanovláken



Nový projekt:

Mechanické vlastnosti amorfního kalcitu.

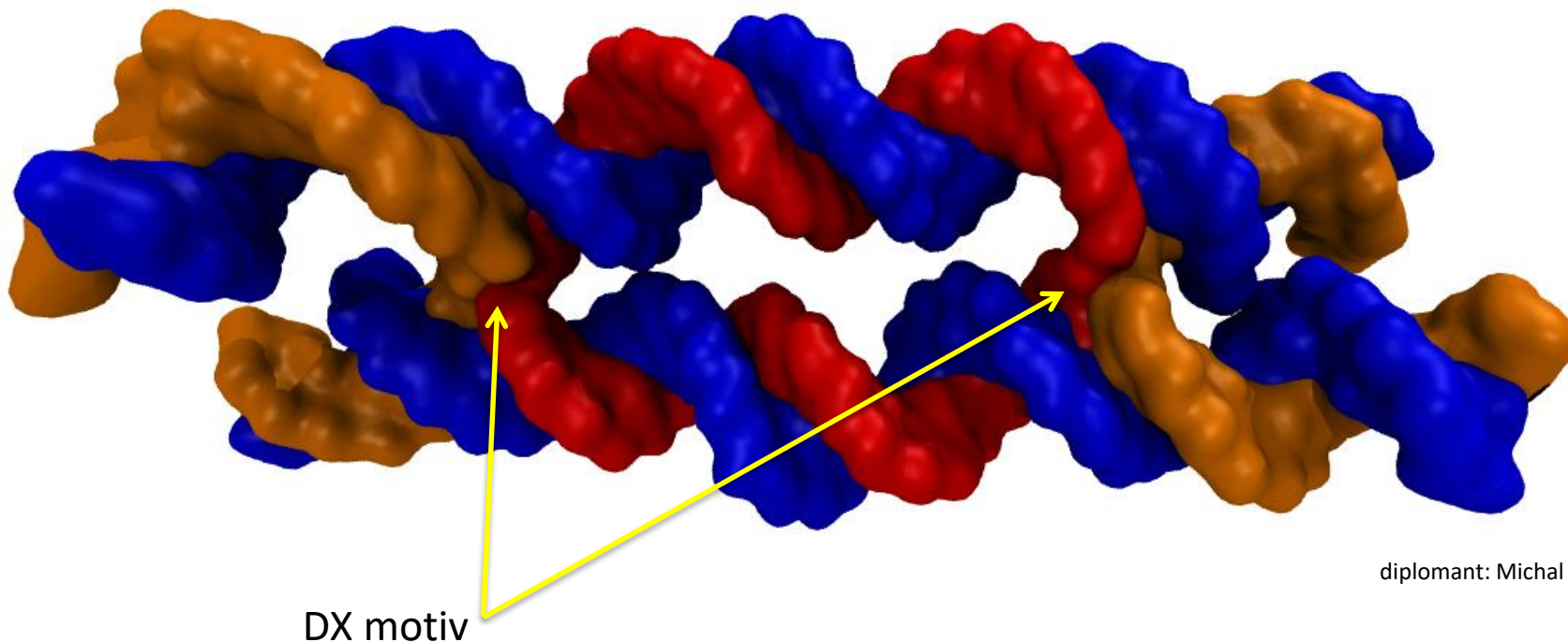
Spoluřešitelé (školitelé či konzultanti):

➤ Mgr. Martin Friák, Ph.D.

(Ústav fyziky materiálů)

Mechanika nanostruktur NA

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



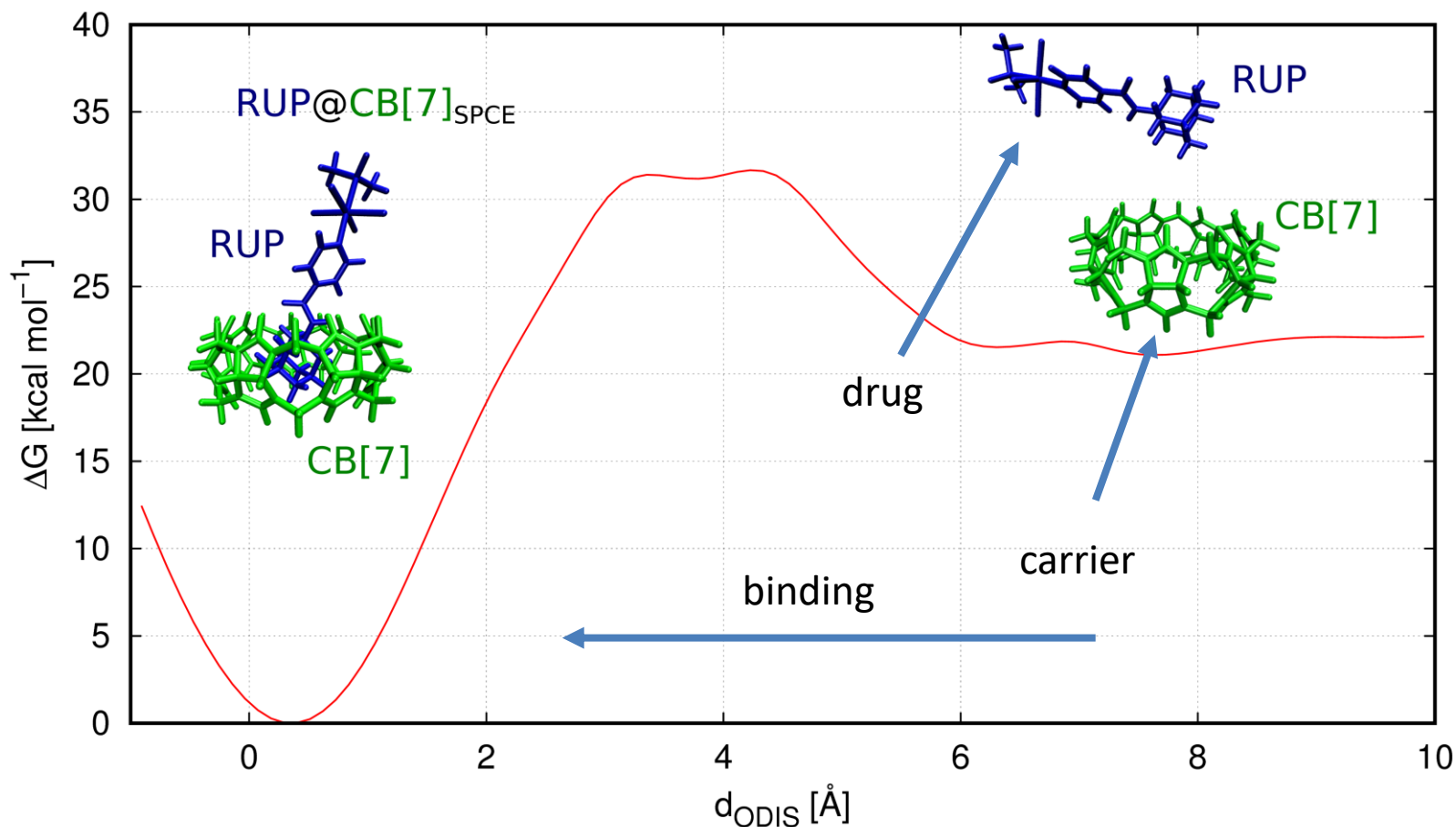
Simulační techniky:

- 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)

Parametrizace silových polí



General Amber Force Field (GAFF2)

J. Comput. Chem., 2004, 25(9), pp 1157–1174

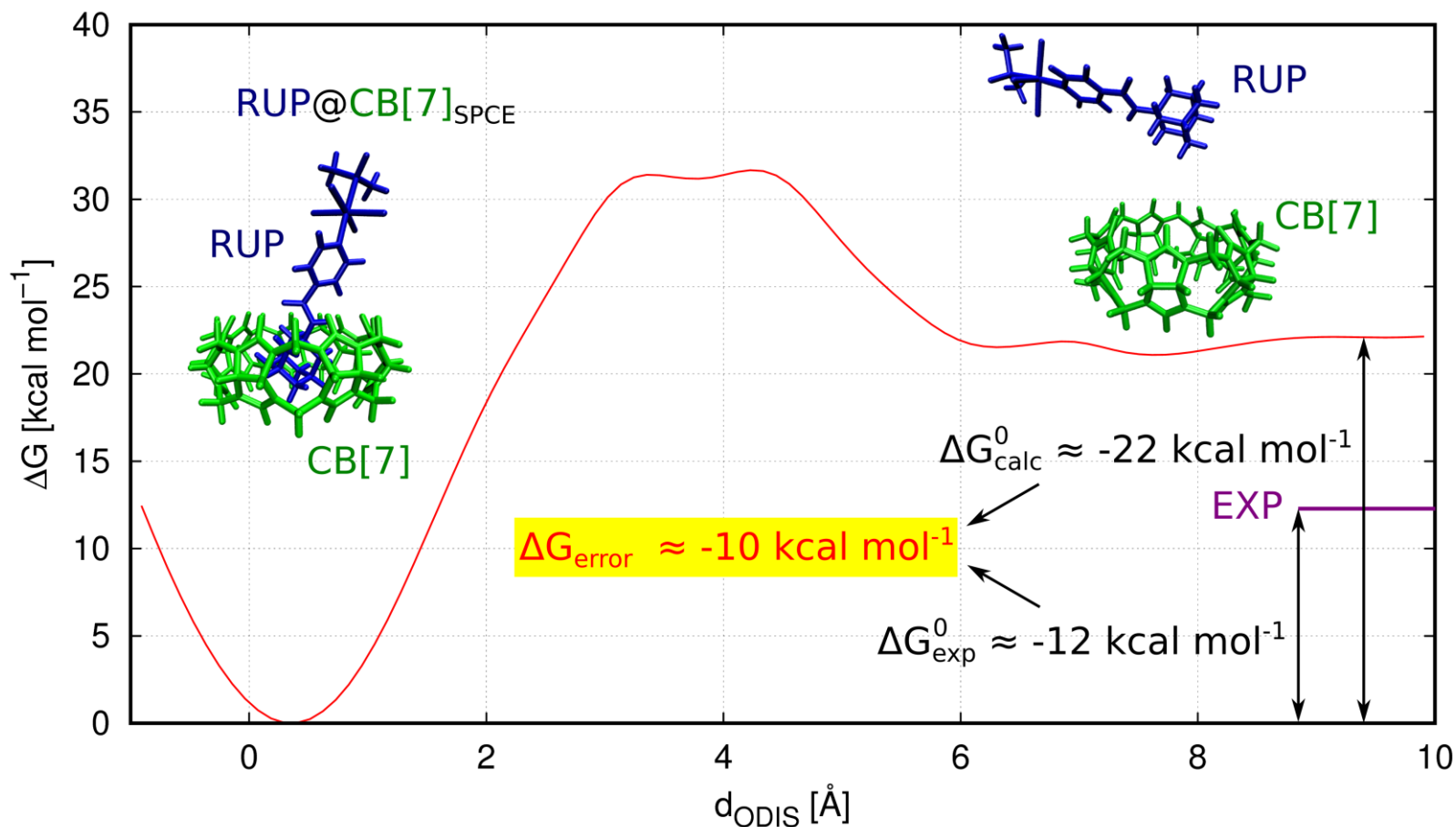
Estimation of Transition-Metal Empirical Parameters for Molecular Mechanical Force Fields

J. Chem. Theory Comput., 2016, 12 (8), pp 3681–3688

Method:

ABF, MWA, SPC/E, 1 Na⁺, 240 ns trajectory, Amber, PMFLib, d_{ODIS} = oriented distance

Parametrizace silových polí



General Amber Force Field (GAFF2)

J. Comput. Chem., 2004, 25(9), pp 1157–1174

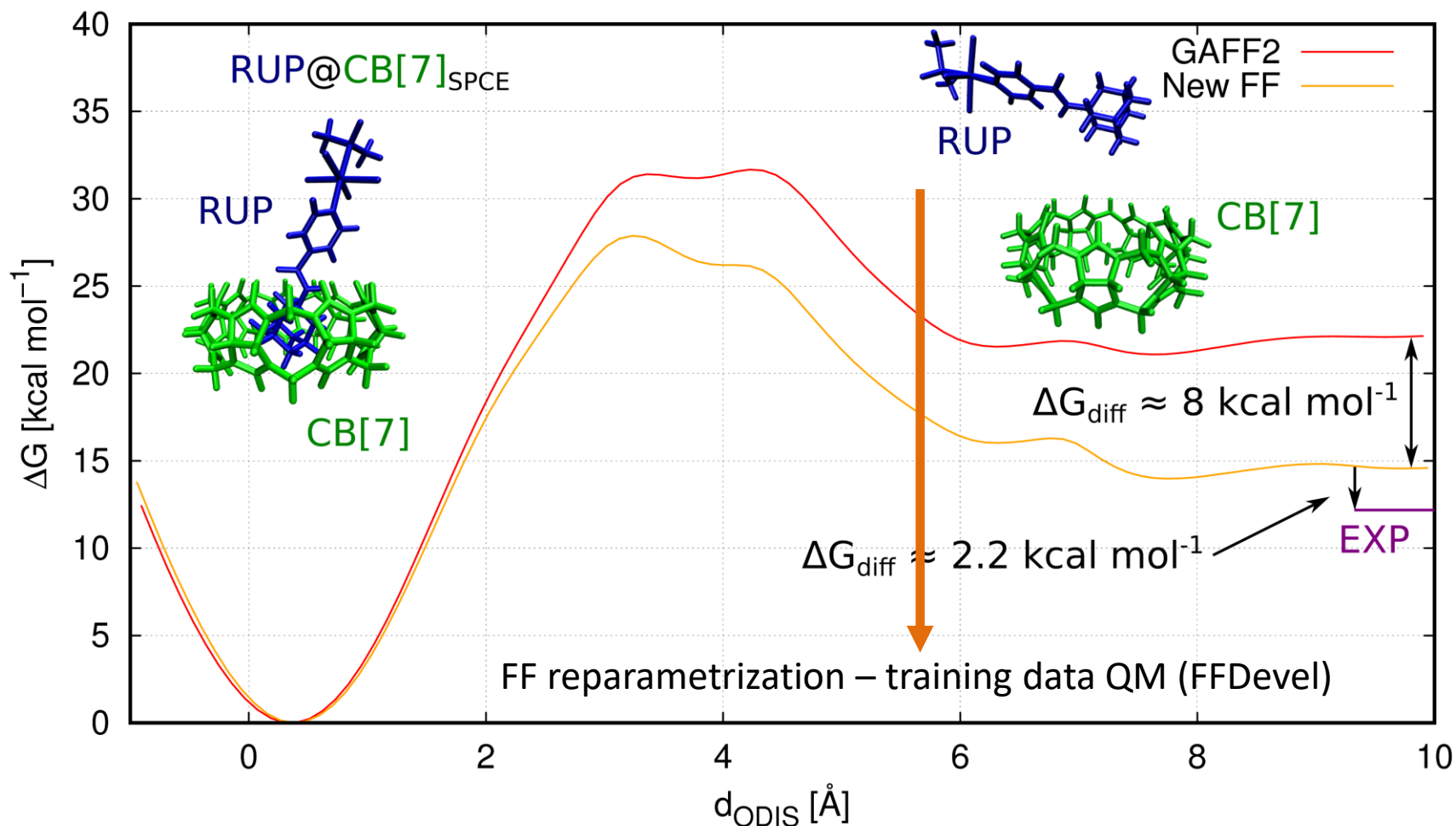
Estimation of Transition-Metal Empirical Parameters for Molecular Mechanical Force Fields

J. Chem. Theory Comput., 2016, 12 (8), pp 3681–3688

Method:

ABF, MWA, SPC/E, 1 Na⁺, 240 ns trajectory, Amber, PMFLib, d_{ODIS} = oriented distance

Parametrizace silových polí



Method:

ABF, MWA, SPC/E, 1 Na⁺, 240 ns trajectory, Amber, PMFLib, d_{ODIS} = oriented distance

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

Analýza trajektorií MD simulací

S nástupem GPU akcelerace v posledních 5 až 10 letech narůstá množství dat získaných z molekulárně dynamických (MD) simulací. Otázkou tedy již není jak **simulace** provést, ale jak je **efektivně analyzovat**.

Příklad:

FactorIX (90.906 atomů), int. krok 2 fs, NVT, pmemd 14.0, ambermd.org

2x E5-2650 (2 GHz, 20 CPU jader): 4,69 ns/den

2x GTX-Titan-X: 86,57 ns/den (18x rychlejší)

Uživatel:

vytváří skripty v JavaScriptu za účelem analýzy dat z MD simulací

CATs interpreter:

hybridní přístup kombinující JavaScriptový engine z QT knihovny (flexibilita) a rozšíření v C++ (rychlost), které zpřístupňuje výsledky simulací uživateli

Cíle projektu:

rozšiřovat funkcionalitu prostředí implementací nových modulů (typů analýz) v C++ a testovat implementované moduly na reálných MD simulacích

Něco Vás zaujalo?

Neváhejte se zeptat!