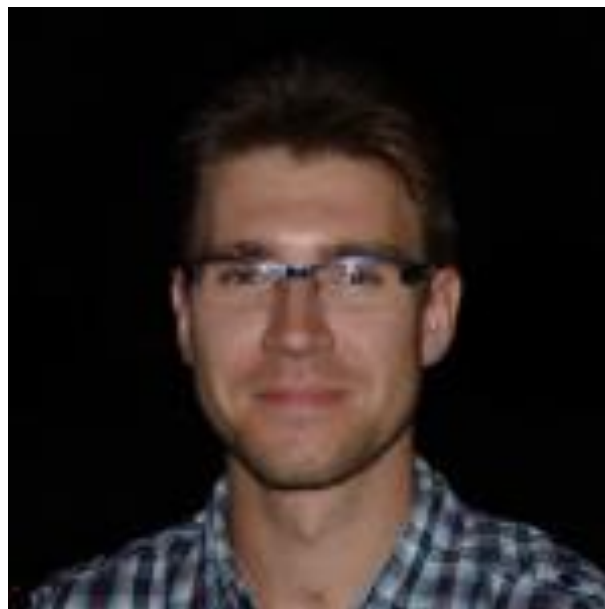


Od kofeinu k návrhu léčiv

Molekulové dokování

Studijní text k druhé úloze
ViBuCh 2013/2014

Představení



Miroslav Brumovský

mbrumovsky@chemi.muni.cz

Osnova

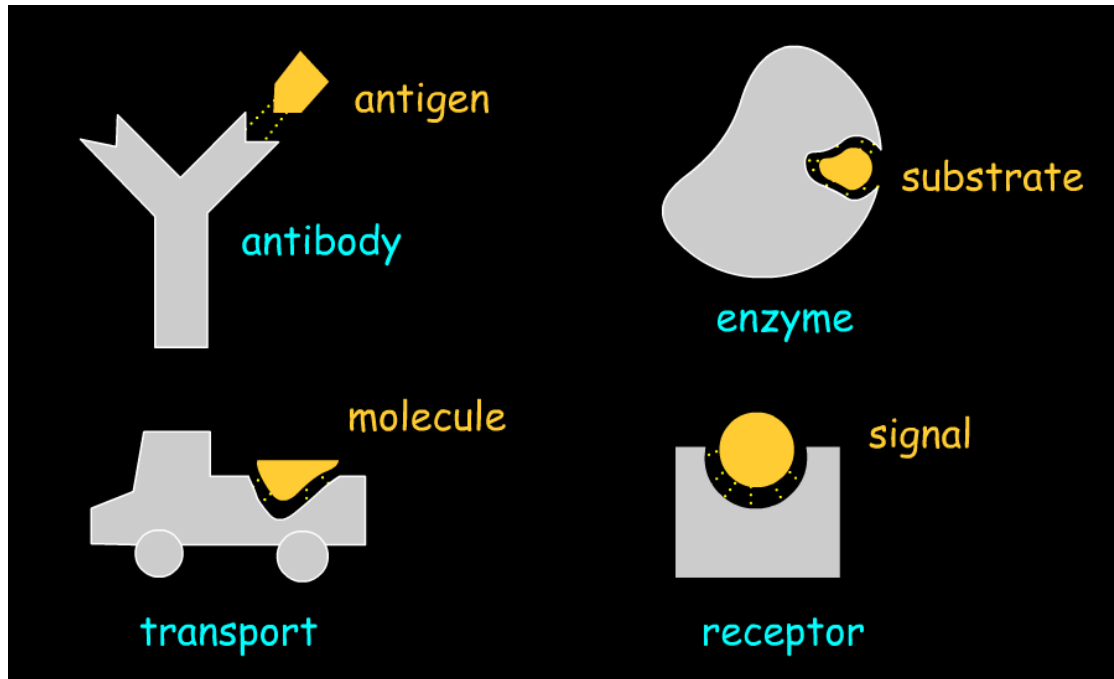
- Teorie molekulového dokování
- Představení softwaru
- Ukázka dokování

Osnova

- **Teorie molekulového dokování**
- Představení softwaru
- Ukázka dokování

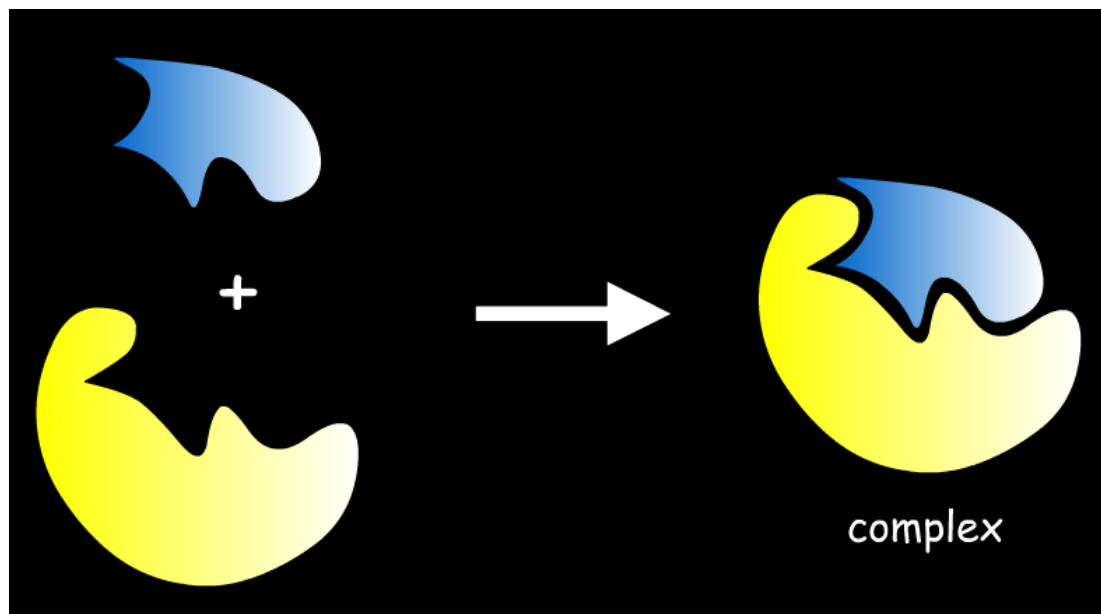
Molekulové rozpoznávání

- Biomolekuly rozpoznávají jiné (bio)molekuly
- Jejich vzájemná interakce vede k biologické odezvě (regulace, imunita)



Molekulové dokování

- Vzájemnou interakci dvou molekul odhaduje molekulové dokování
- Pokud známe strukturu receptoru, lze dokování použít k návrhu léčiva



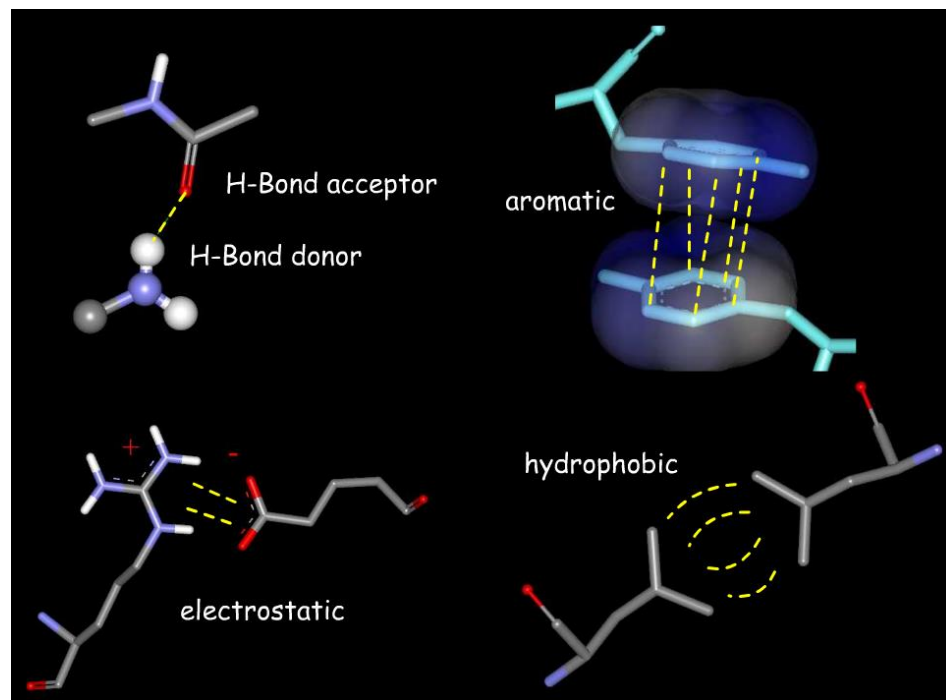
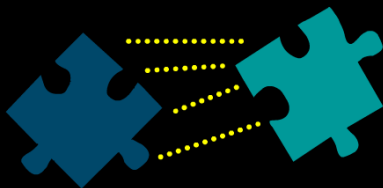
Molekulová komplementarita

- Komplementarita tvarů
- Komplementarita fyzikálně-chemická

Shape complementarity

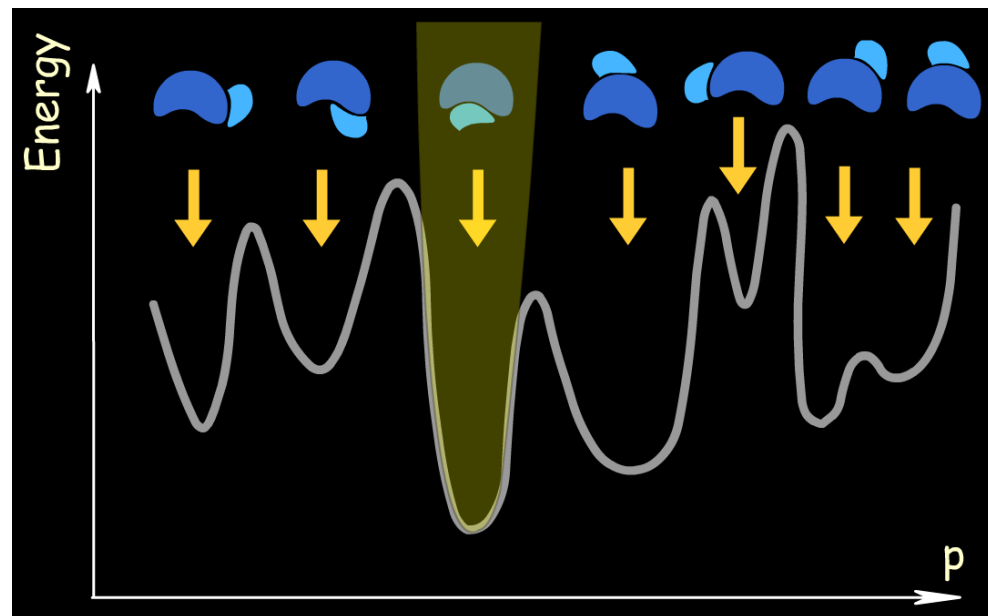
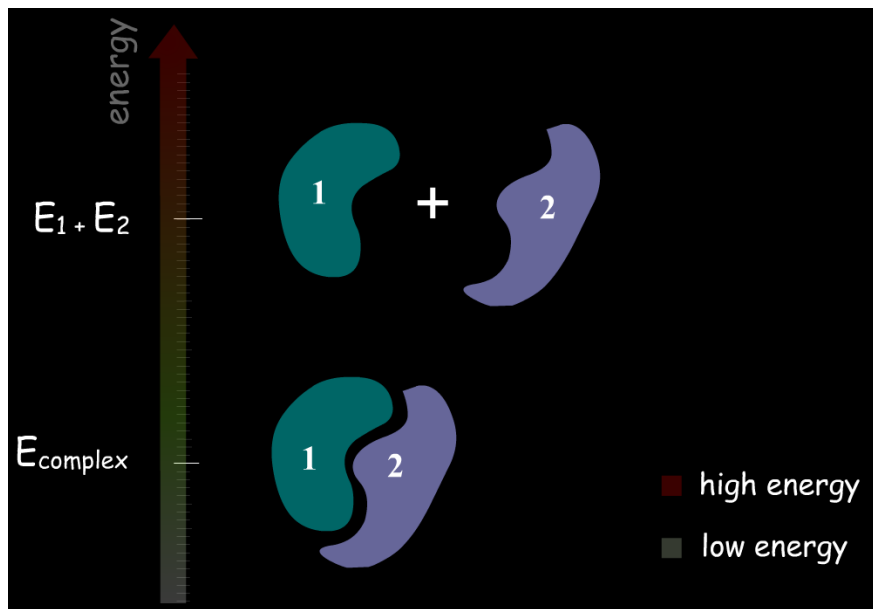


Chemical complementarity

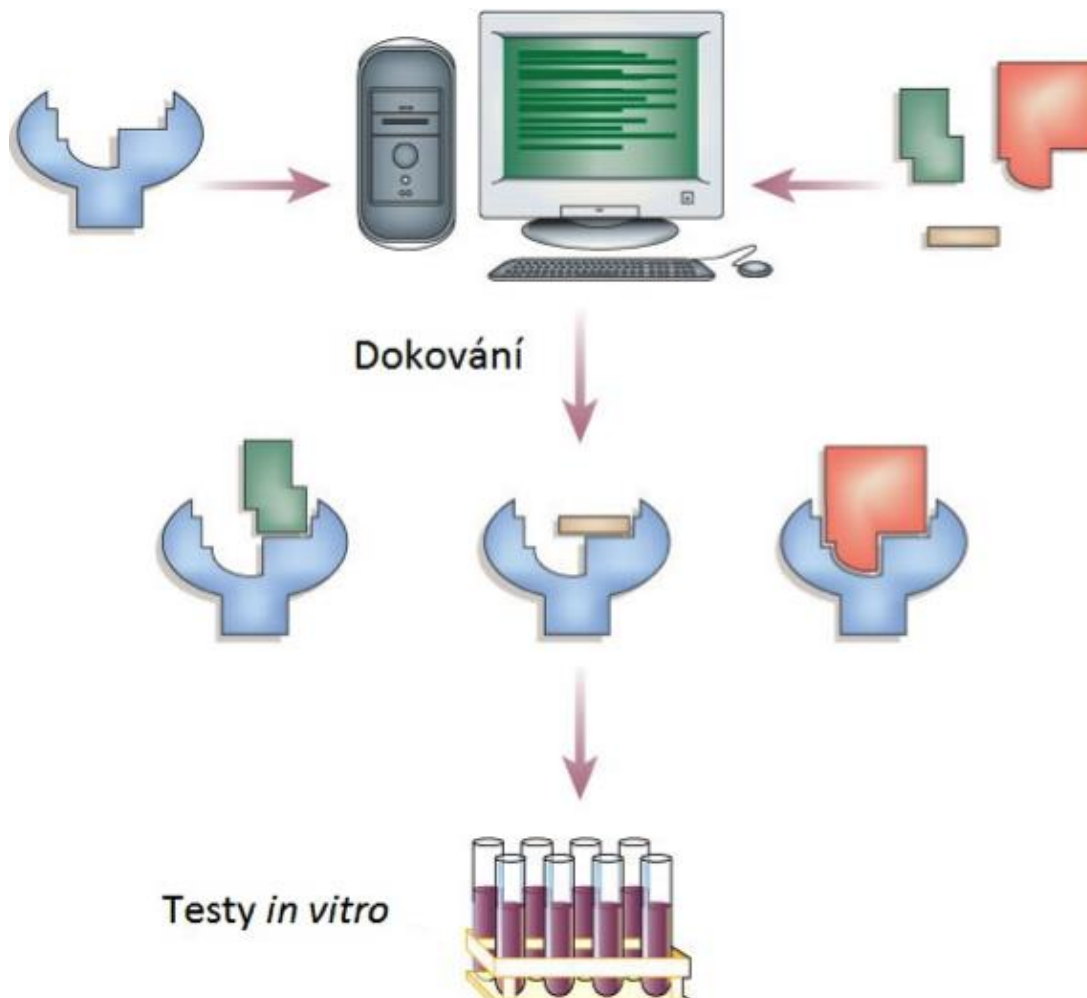


Energie komplexu

- Vznik komplexu je řízen energeticky
- Cílem dokování je najít strukturu komplexu, který má nejnižší energii (často v kcal/mol)

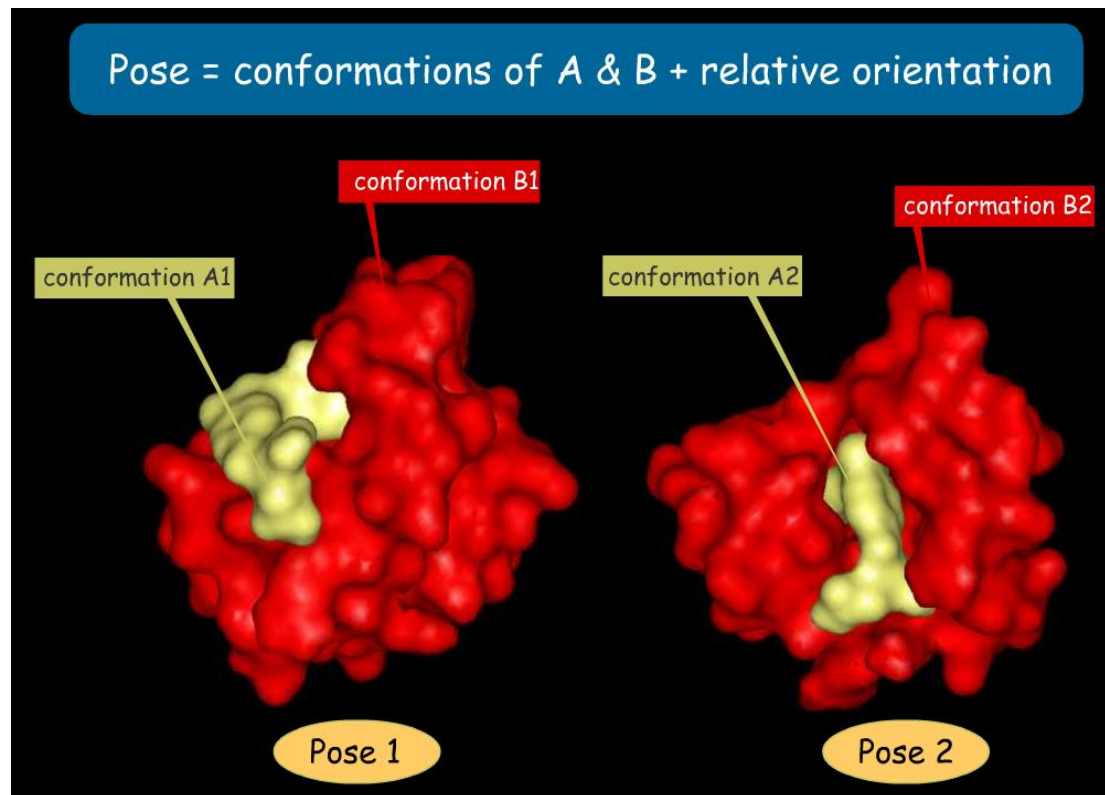


Virtuální skríníng



Póza

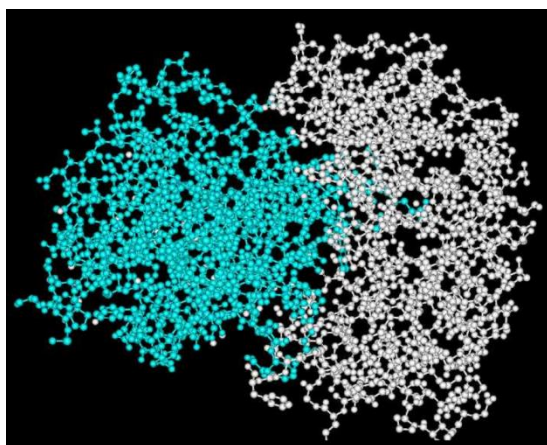
- konkrétní geometrické uspořádání komplexu receptor-ligand (angl. „pose“)



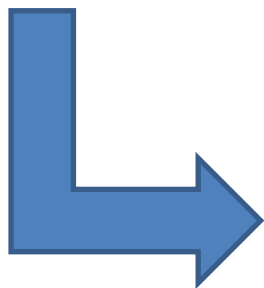
Součásti dokovacího software

- **Reprezentace molekul** – způsob, jak znázornit molekuly (atomy, povrch, grid)
- **Prohledávací algoritmus (searching algorithm)** – algoritmus generující pózy (ideálně energeticky co nejvýhodnější)
- **Skórovací metoda (funkce)** – metoda posuzující energii nadokovaného komplexu (např. silové pole)

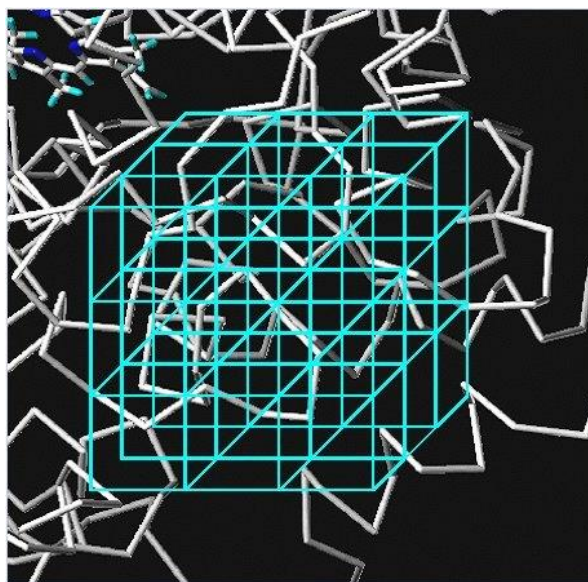
Grid



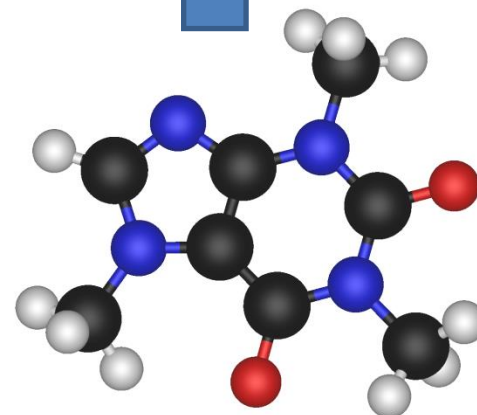
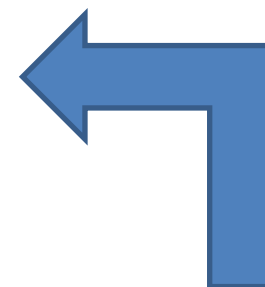
10 000
atomů



1000
bodů



Interpolace potenciálů do pravidelné
mříže → zrychlení výpočtu
ale nižší přesnost!



Ukázka výstupu

mode		affinity		dist from best mode
		(kcal/mol)		rmsd l.b. rmsd u.b.

-----+-----+-----+-----

1	-5.4	0.000	0.000
2	-5.3	1.112	3.671
3	-5.2	1.808	4.551
4	-5.2	1.661	3.927
5	-5.2	6.848	8.617
6	-5.1	6.694	8.202
7	-5.1	2.610	4.230
8	-5.1	2.650	4.940
9	-5.1	2.655	5.609
10	-5.0	1.993	3.372

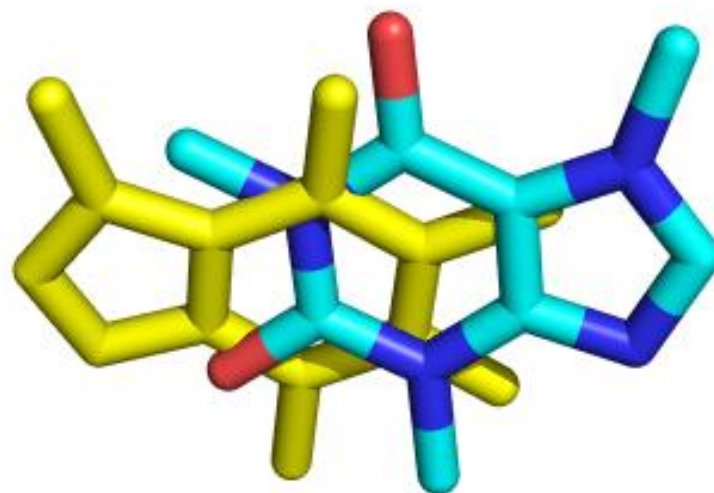
$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (x_{1,t} - x_{2,t})^2}{n}}$$



se započtením symetrie

RMSE

- Spočítám vzdálenost odpovídajících atomů
- Umocním na druhou
- Provedu pro všechny dvojice a sečtu
- Vydělím sumu celkovým počtem atomů
- Odmocním



$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{t=1}^n (x_{1,t} - x_{2,t})^2}{n}}.$$

Inhibiční konstanta



$$K_i$$

$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

$$\Delta G^0 = - RT \ln K_{eq}$$

Osnova

- Teorie molekulového dokování
- **Představení softwaru**
- Ukázka dokování

Instalace Pymoldock

- Odkaz v brožurce

<http://cheminf.cz/pymoldock/>

- Stáhněte si Pymoldock_v1.zip (dole)
- Nainstalujte Python

Osnova

- Teorie molekulového dokování
- Představení softwaru
- **Ukázka dokování**

Užitečné odkazy

- http://pymolwiki.org/index.php/Main_Page
- <http://www.pymolwiki.org/images/7/77/PymolRef.pdf>
- <http://vina.scripps.edu/tutorial.html>
- http://wwwuser.gwdg.de/~dseelig/plugin_tutorial.html

Zdroje

Materiál k předmětu:

Strukturní bioinformatika (C3210)

Mgr. Martin Prokop, Ph.D.