Примеры задач структурной биоинформатики

А. Залевский

Факультет биоинженерии и биоинформатики
МГУ им. М. В. Ломоносова

Москва, 2013





Факультет биоинженерии и биоинформатики

- Это специалисты, владеющие последними достижениями фундаментальной биологической науки и способные целенаправленно изменять биологические объекты в соответствии с поставленными задачами.



Модификация биологических объектов

- Представляется...

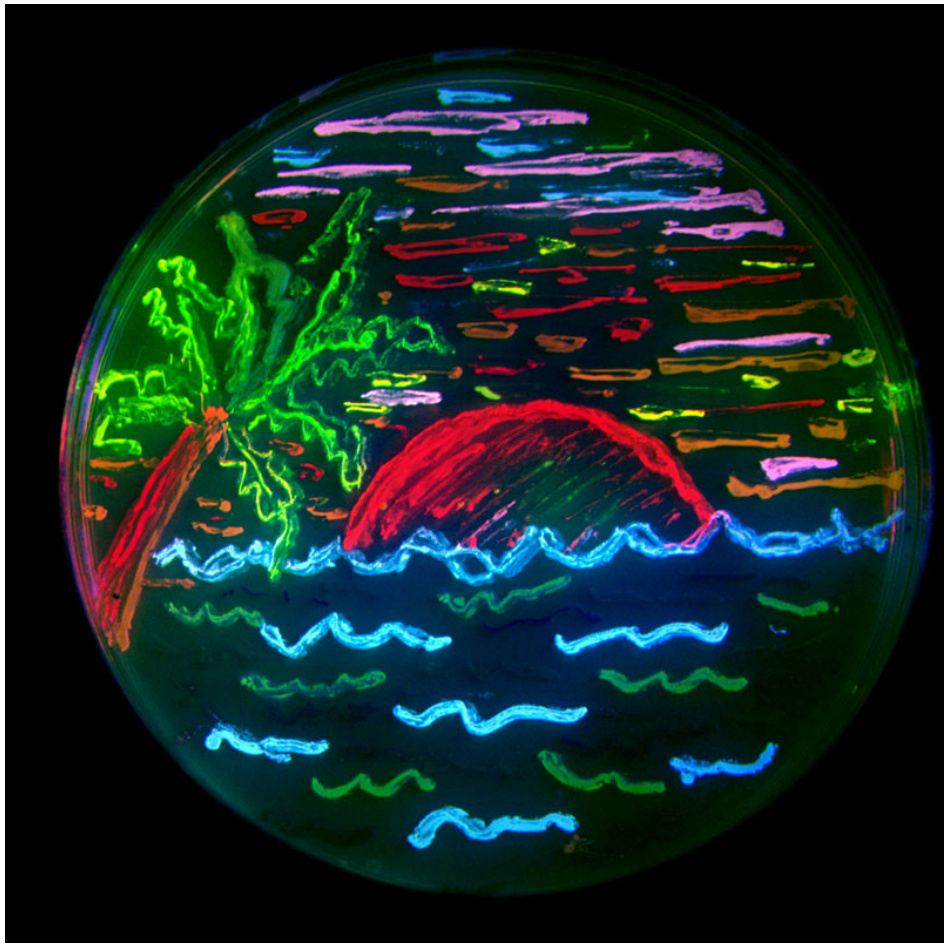


pensanoamor.blogspot.com



Модификация биологических объектов

- В реальности...



en.wikipedia.org



Биоинформатика

Биоинформатика - междисциплинарная область, разрабатывающая и улучшающая методы хранения, получения, организации и анализа биологической информации
Направления:

- Анализ последовательностей
- Вычислительная эволюционная биология
- Анализ изображений
- Анализ экспрессии генов
- Вычислительная системная биология
- ...
- Структурная биоинформатика

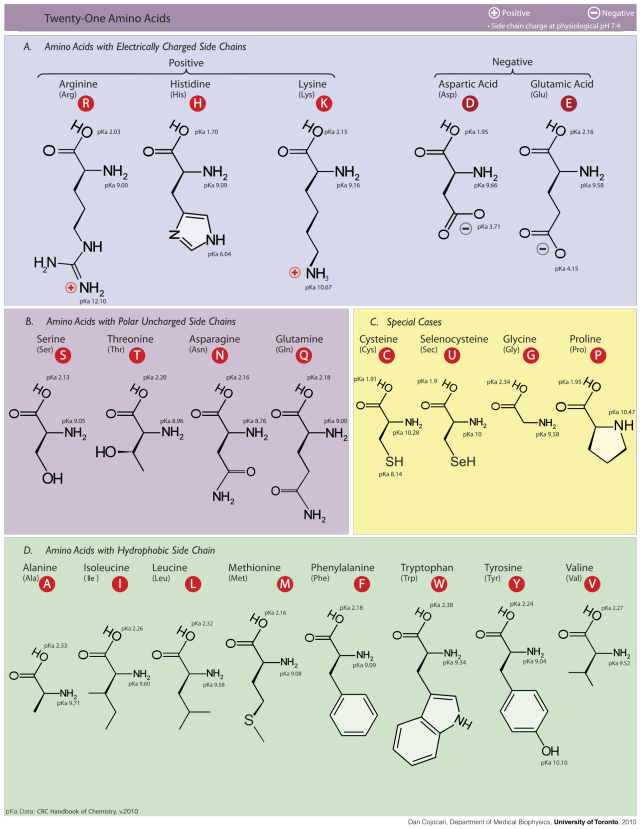


Биологический алфавит

- **DNA**: A, T, G, C
- **RNA**: A, U, G, C
- **Белки**: G, A, V, L, I, P, S, T, C, M, N, Q, F, Y, W, D, E, K, R, H



Эффективный алфавит



en.wikipedia.org

- Некоторые а.к. можно заменить без изменения структуры и свойств белка, поэтому эффективный алфавит еще меньше



Неоднозначность

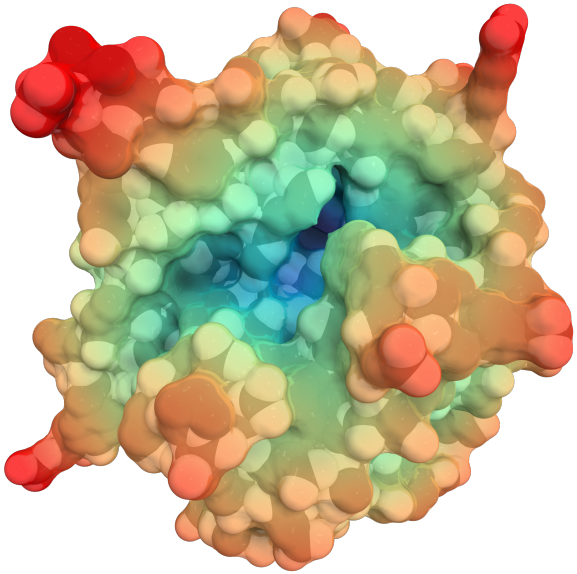
- Одна последовательность может сворачиваться несколькими способами
- Разные последовательности могут иметь сходную трехмерную структуру

Функция определяется структурой



Объекты

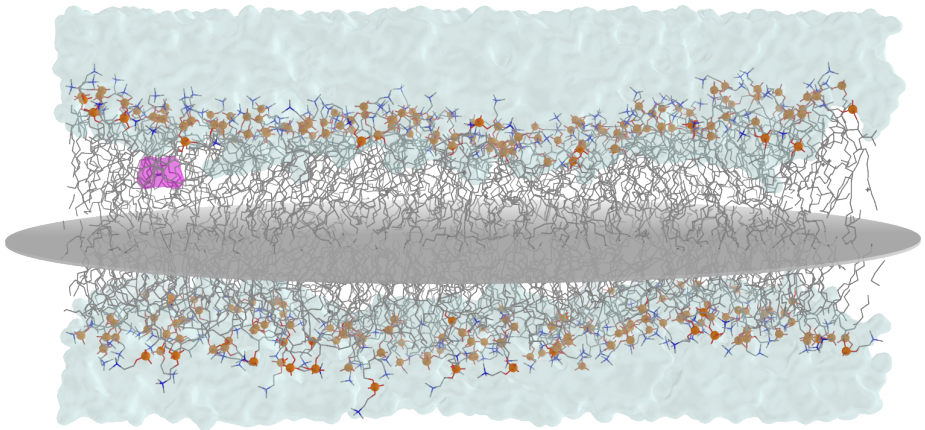
- Белки





Объекты

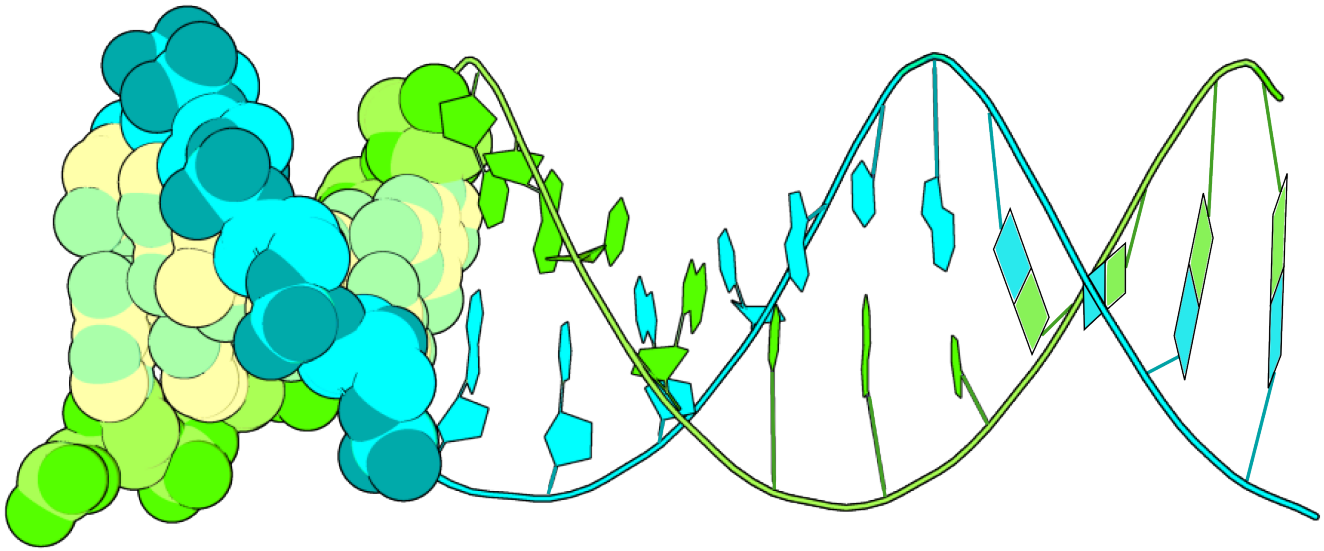
- Белки
- Липиды





Объекты

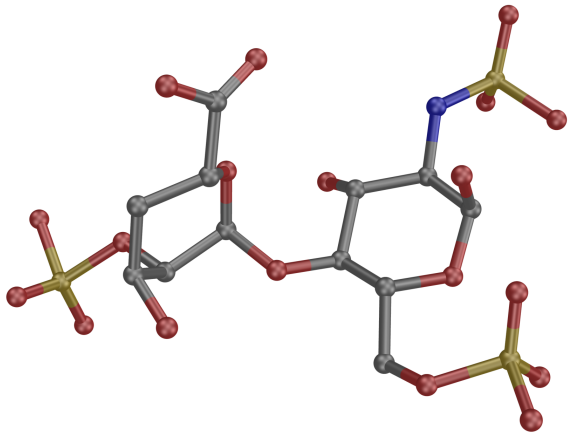
- Белки
- Липиды
- Нуклеиновые кислоты





Объекты

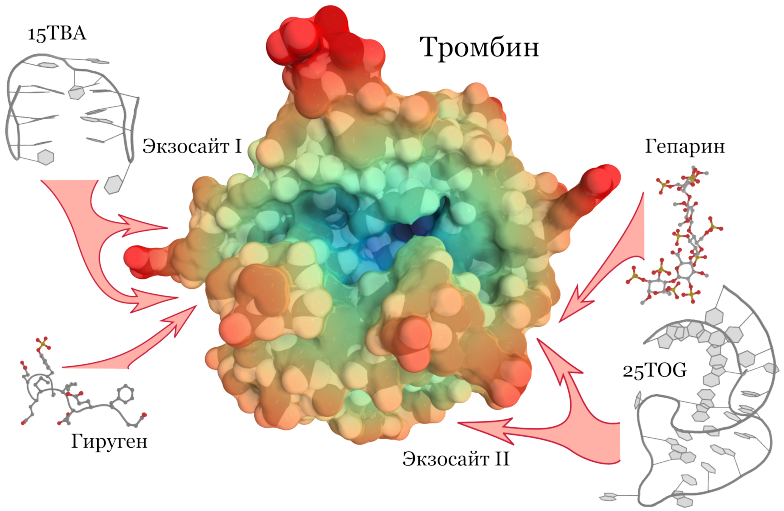
- Белки
- Липиды
- Нуклеиновые кислоты
- Низкомолекулярные соединения

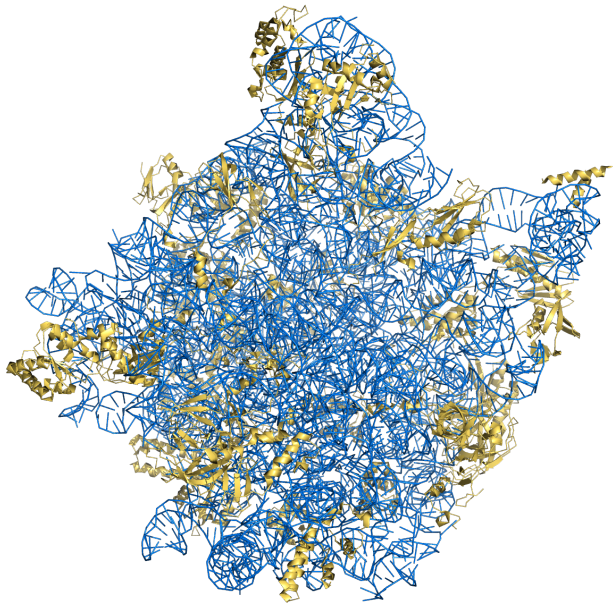




Объекты

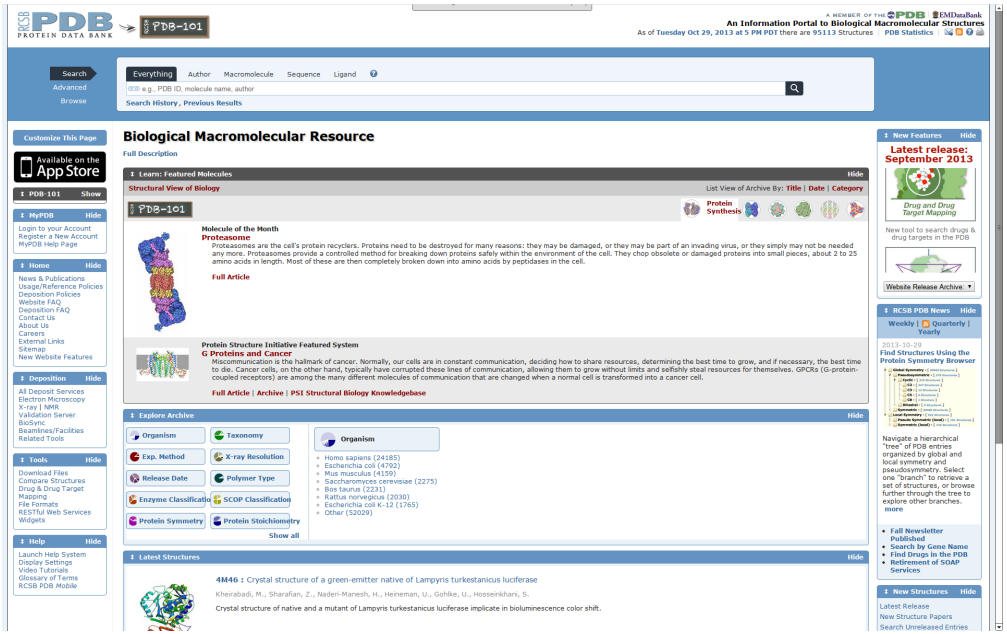
- Белки
- Липиды
- Нуклеиновые кислоты
- Низкомолекулярные соединения
- Комплексы





PDB

- Protein Data Bank - банк данных 3D структур биологических молекул



- PyMOL - удобный инструмент для визуализации



Зачем?

- Любопытство



Зачем?

- Любопытство
- Рациональный дизайн



Рациональный дизайн

Создание новых объектов с **заданными характеристиками**, основываясь на возможности предсказания влияния структуры на свойства при помощи различных физических моделей

Применение:

- Дизайн ферментов и каскадов для биотехнологии
- Дизайн лекарств



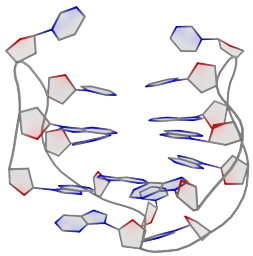
Аспирин

- Тошнота, снижение аппетита, гастралгия, диарея
- Аллергические реакции (кожная сыпь, ангионевротический отек, бронхоспазм)
- Нарушение функции печени и/или почек
- Тромбоцитопения, анемия, лейкопения, синдром Рейе (энцефалопатия и острая жировая дистрофия печени с быстрым развитием печеночной недостаточности)
- Формирование на основе гаптенового механизма аспириновой астмы и аспириновой триады (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК и ЛС пиразолонового ряда)

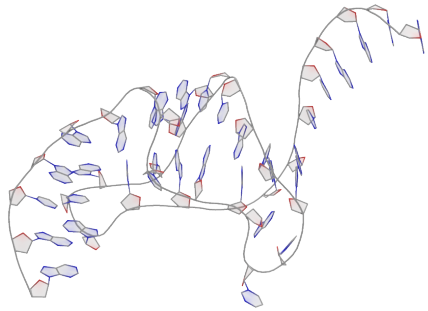


Аптамеры

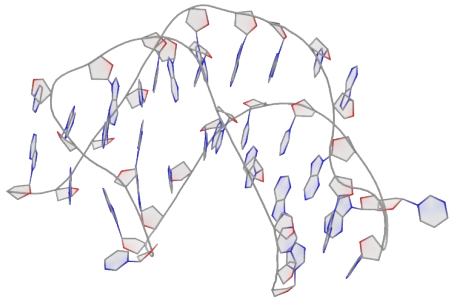
Аптамеры - синтетические олигонуклеотиды, специфично связывающиеся с мишенью



Thrombin binding aptamer



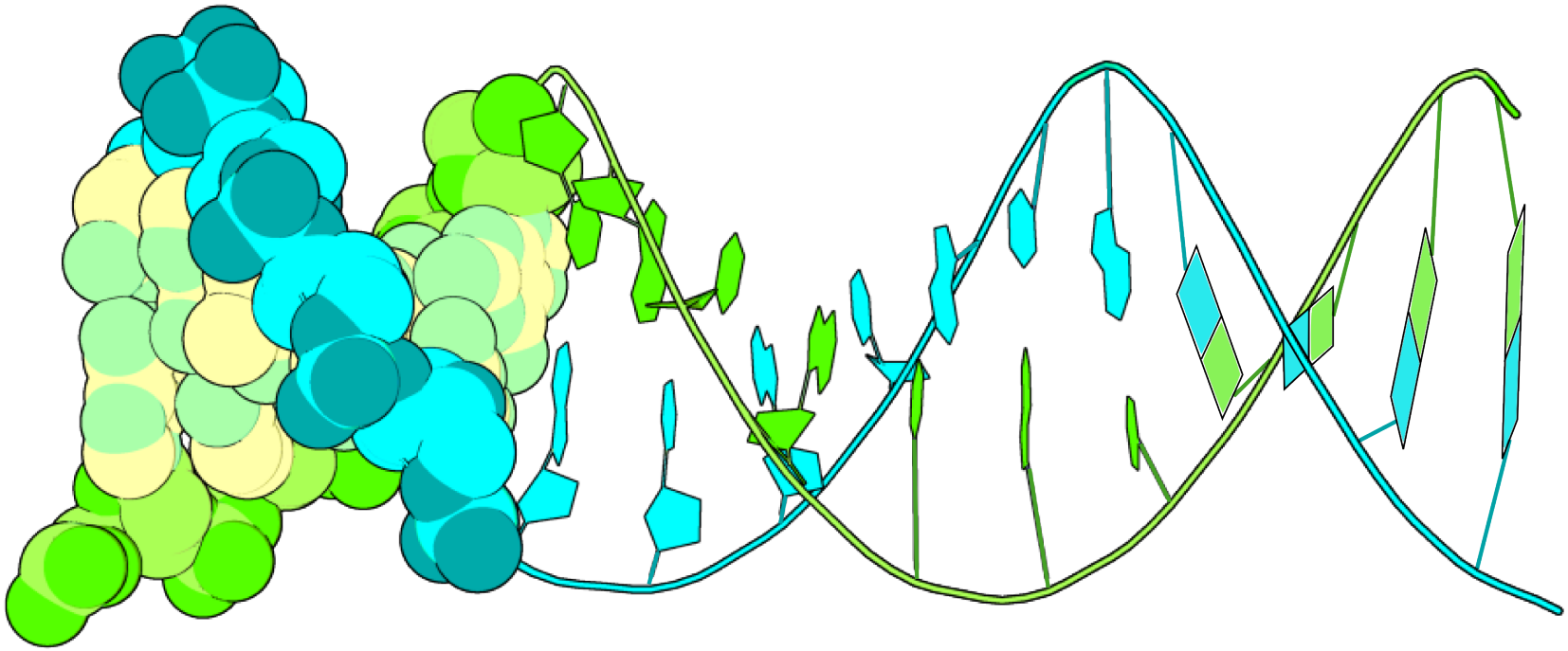
PreQ1 riboswitch aptamer



Vitamin B12 aptamer

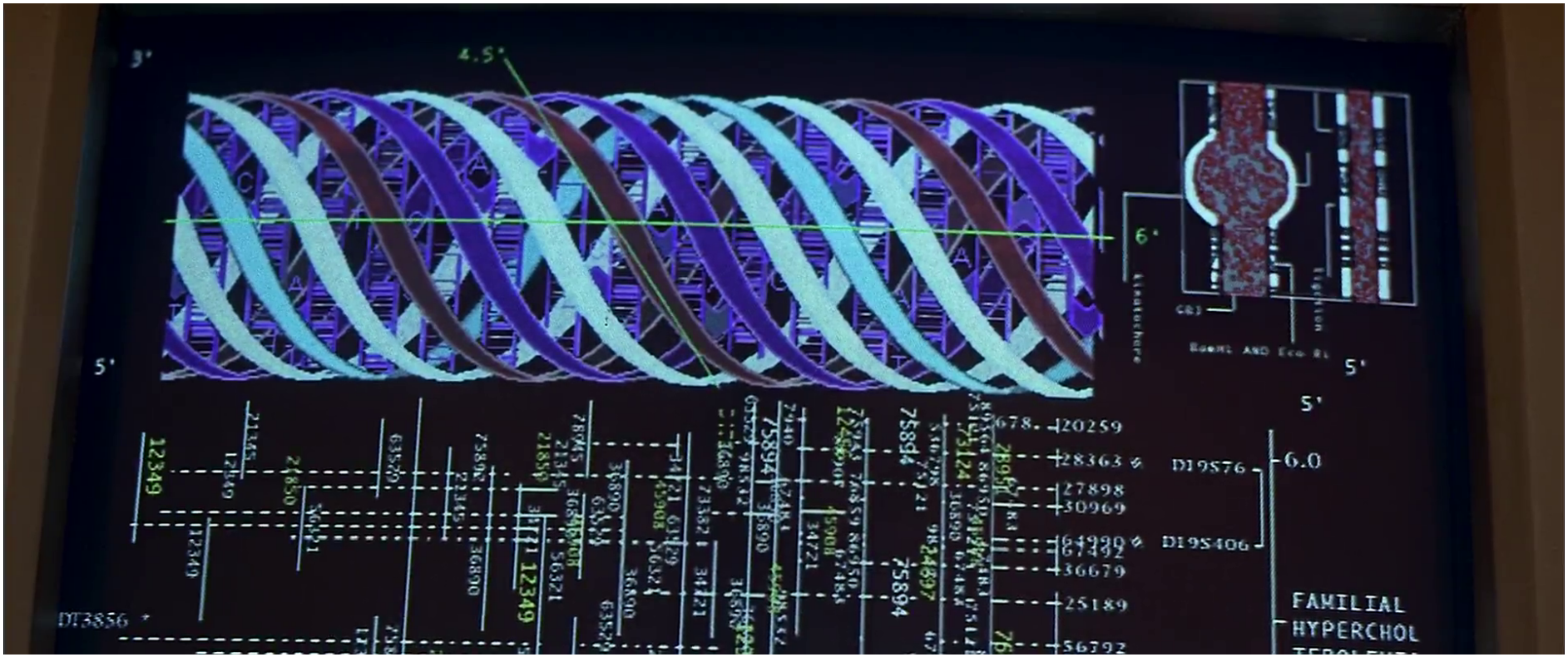


Обычная ДНК



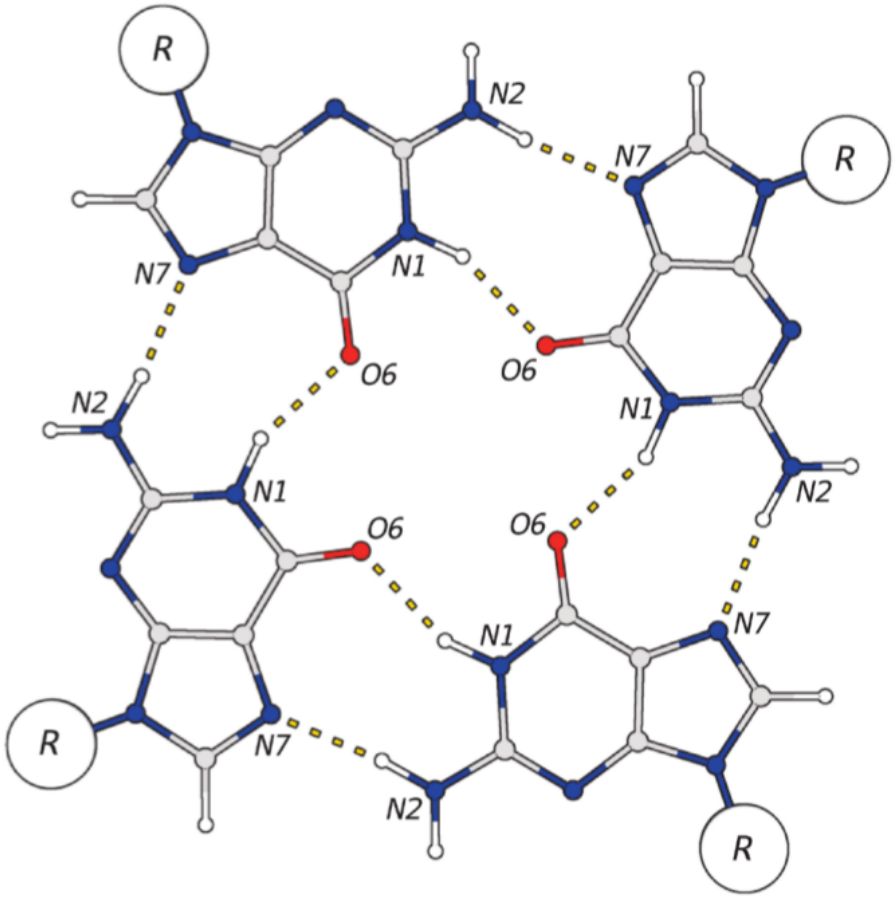


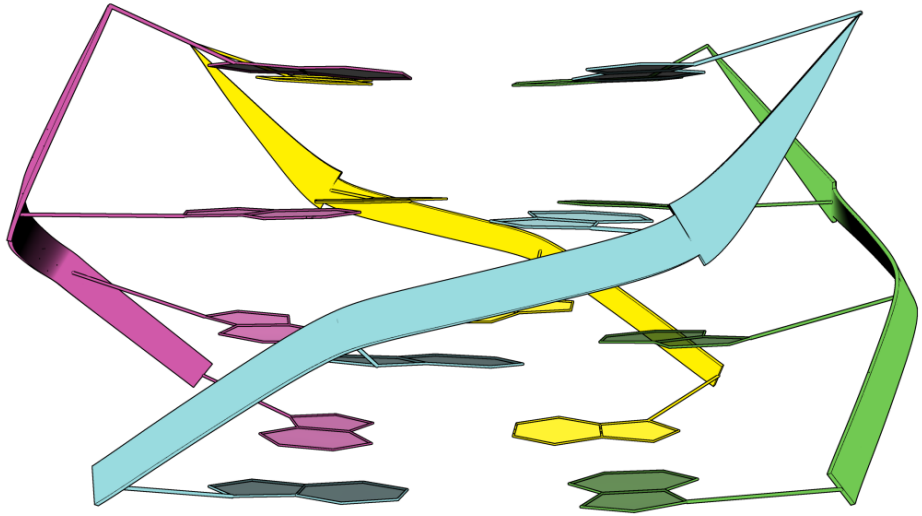
Инопланетная ДНК



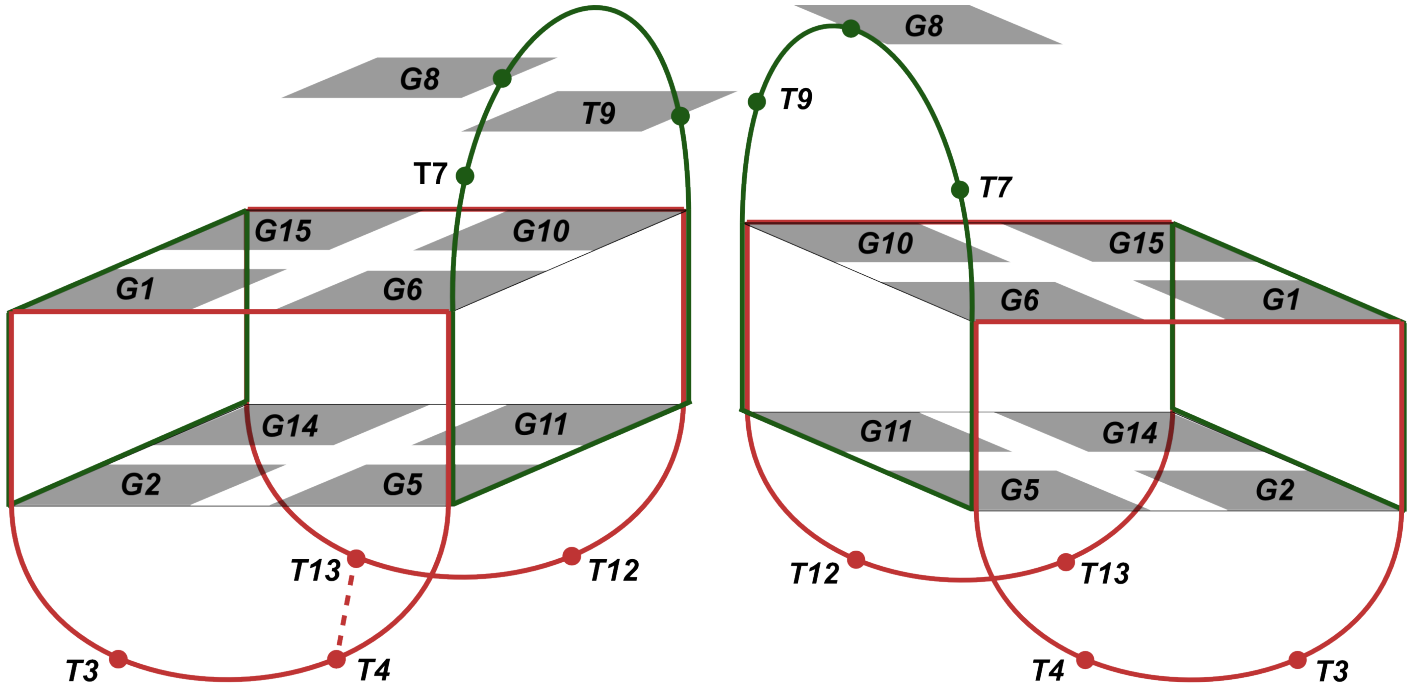
The Fifth Element

Квадруплексные ДНК





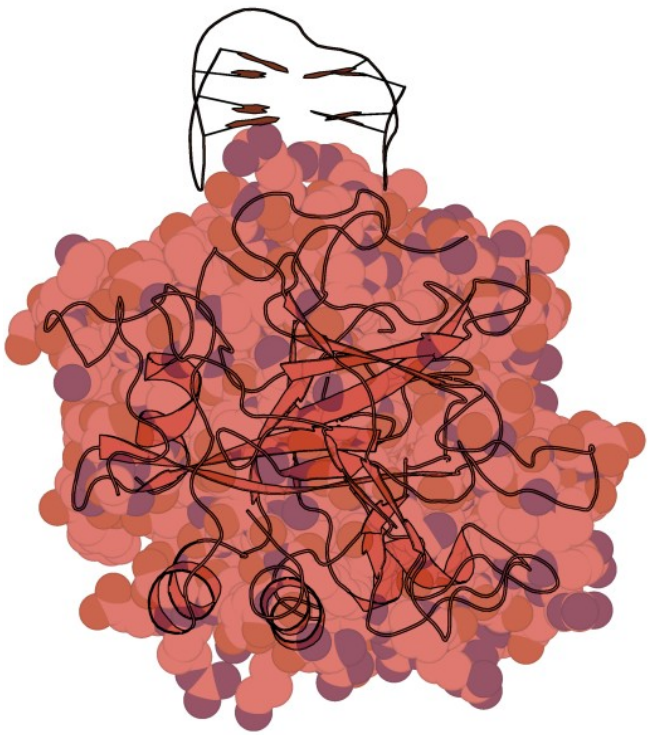
15-TBA



ЯМР PCA*

* по данным на 2010 год.

Комплекс тромбина с 15-TBA



ЯМР



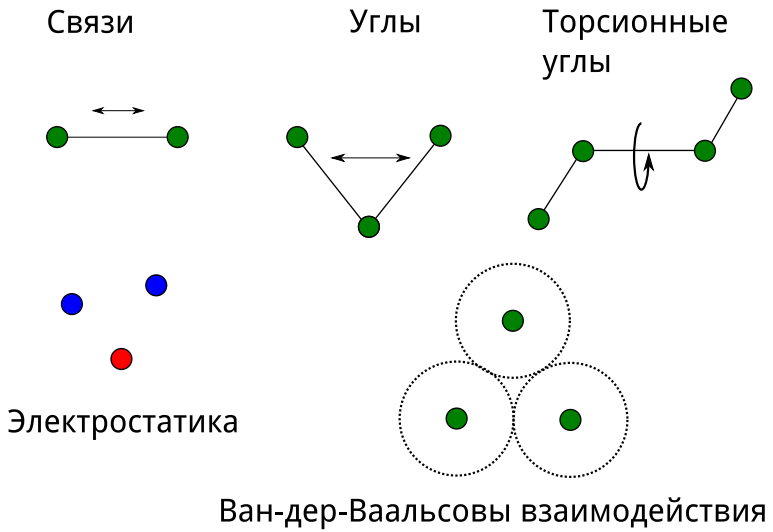
PCA



Молекулярная механика

$$U = \sum_{bonds} \frac{k_i}{2}(l_i - l_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2}(1 + cos(n\omega - \gamma)) +$$

$$+ \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=i+1}^{N} \left(4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{6} \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$





Моделирование

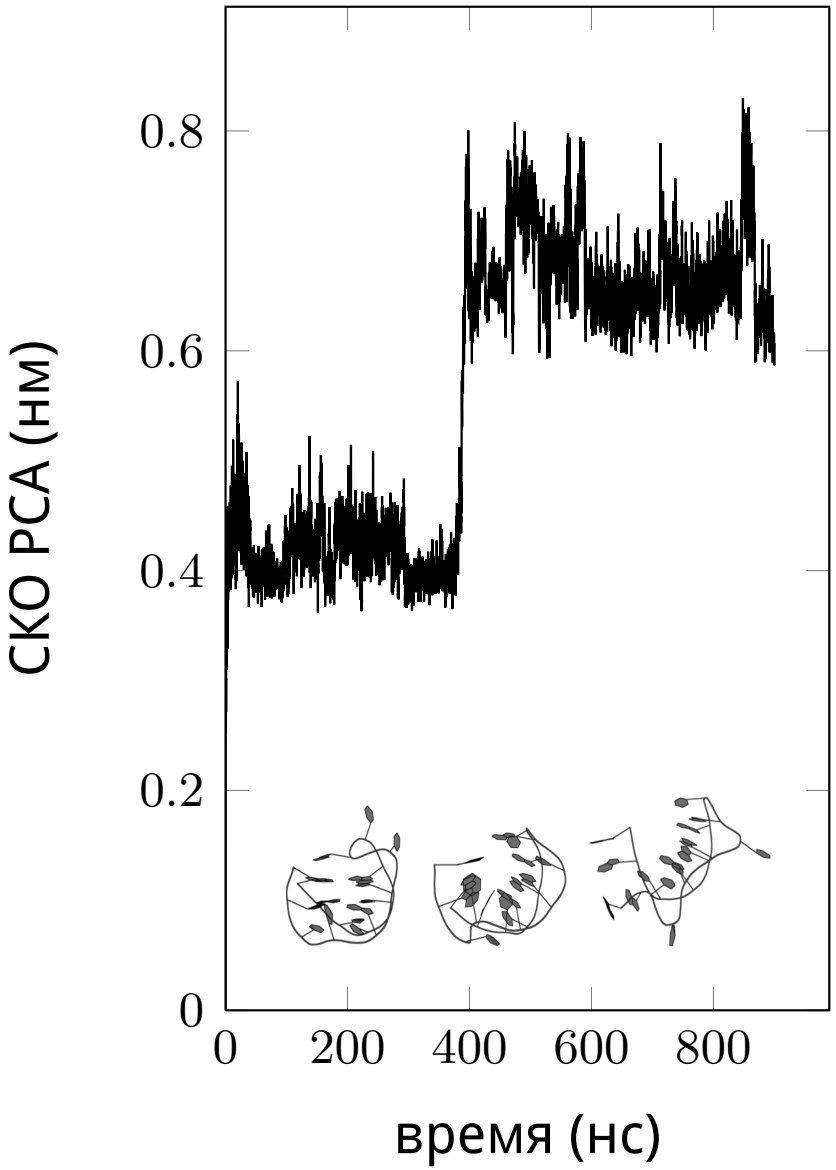
- GROMACS 4.5.4
- Суперкомпьютер Ломоносов
  - CPU: Intel Xeon X5570/X5670/E5630 2.93/2.53 GHz
  - GPU: Nvidia Tesla 2070
  - Kernels: 78660
  - Network: Infiniband QDR
  - RAM: 92Tb
  - HDD: 1.75Pb
  - OC: Clustrx (Linux)
  - Kernel: 2.6.32-358.6.2.el6.x86_64

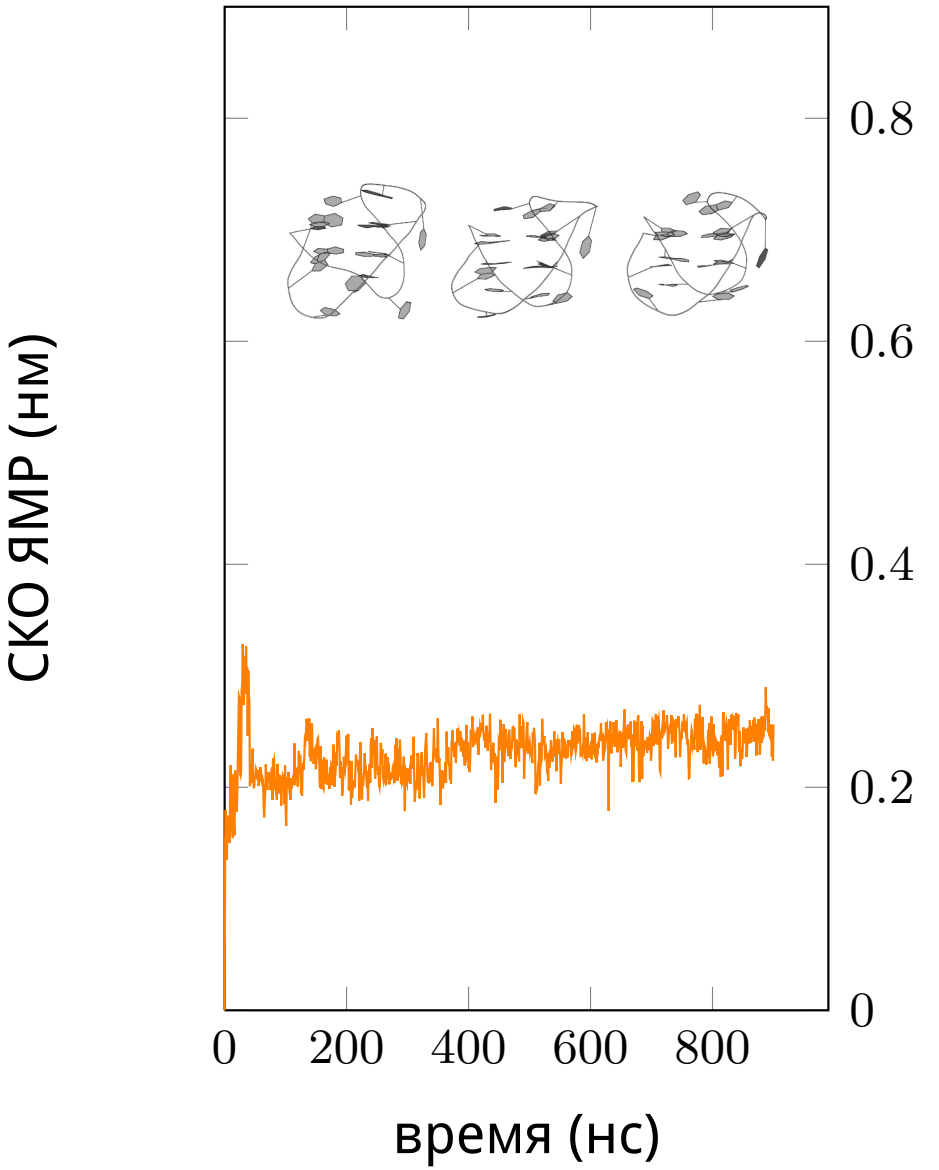


Ломоносов

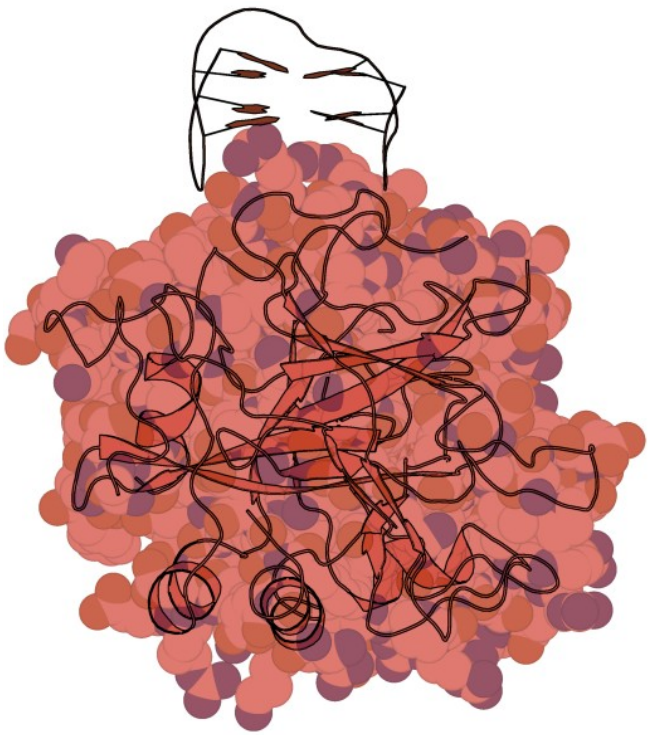


Структуры ЯМР и РСА





Комплекс тромбина с 15-TBA



ЯМР



PCA



Комплекс с тромбином

Начальная модель			Конечная модель		
донор	водород	акцептор	донор	водород	акцептор
N3 (T12)	H3 (T12)	OE2 (Glu77)	ND2 (Asn 78)	HD22	O3' (T13)
N3 (T12)	H3 (T12)	O (Glu77)	NH2 (Arg 77A)	HH22	O1P (G14)
OG (Ser153)	HG (Ser153)	O4 (T7)	NH2 (Arg 77A)	HH22	O4' (G14)
OH (Tyr117)	HH (Tyr117)	O1P (T13)	NH1 (Arg 77A)	HH12	O (T13)
N (Asn78)	H (Asn78)	O (T13)	NH1 (Arg 77A)	HH12	O5' (G14)
NE (Arg77A)	HE (Arg77A)	O1P (G14)	NH1 (Arg 77A)	HH12	O4' (G14)
N (Tyr76)	**H (Tyr76)**	**O4' (T4)**	**N (Tyr 76)**	**H**	**O4' (T4)**
NH2 (Arg75)	**HH22 (Arg75)**	**O (T4)**	**NH2 (Arg 75)**	**HH22**	**O4 (T13)**
NH1 (Arg75)	**HH12 (Arg75)**	**O4 (T13)**	**NH1 (Arg 75)**	**HH12**	**O (T4)**
NE (Arg75)	HE (Arg75)	O (T4)	NH1 (Arg 75)	HH12	O4 (T13)

Новые водородные связи **Сохранившиеся водородные связи**



Лекарство

Зная детали взаимодействия 15-TBA с тромбином и используя моделирование, можно разработать безопасный антикоагулянт обратимого действия

И мы его разработали (проходит доклинические исследования)



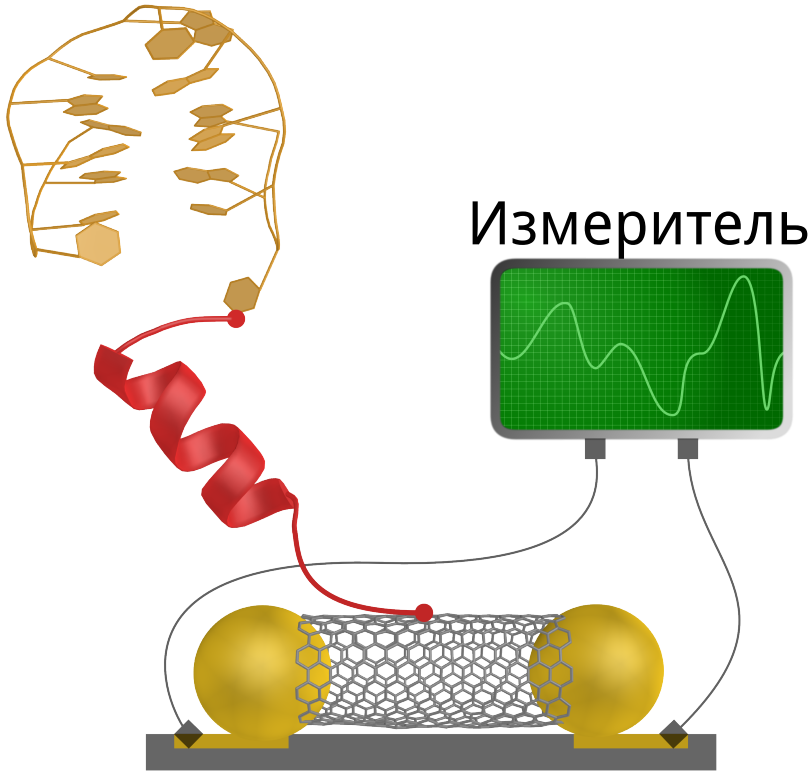
Конструкция

Аптамер

Линкер

Нанотрубка

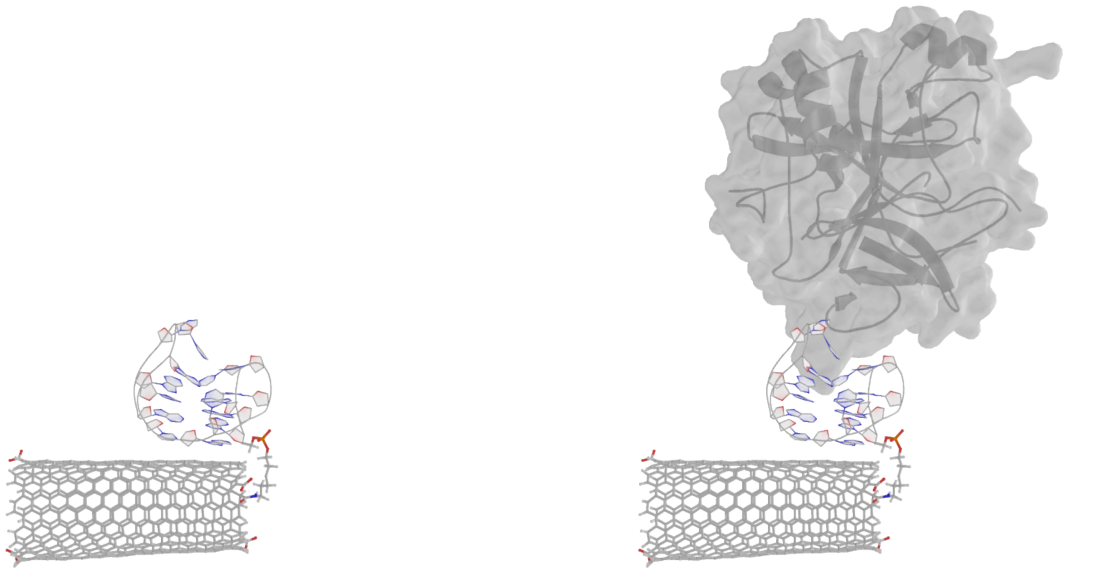
Подложка

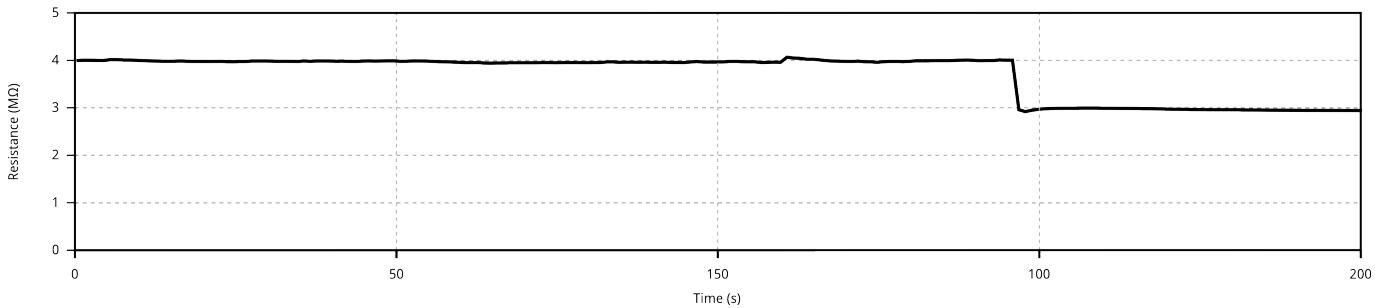


- Сенсор имеет электрохимическую природу



Механизм

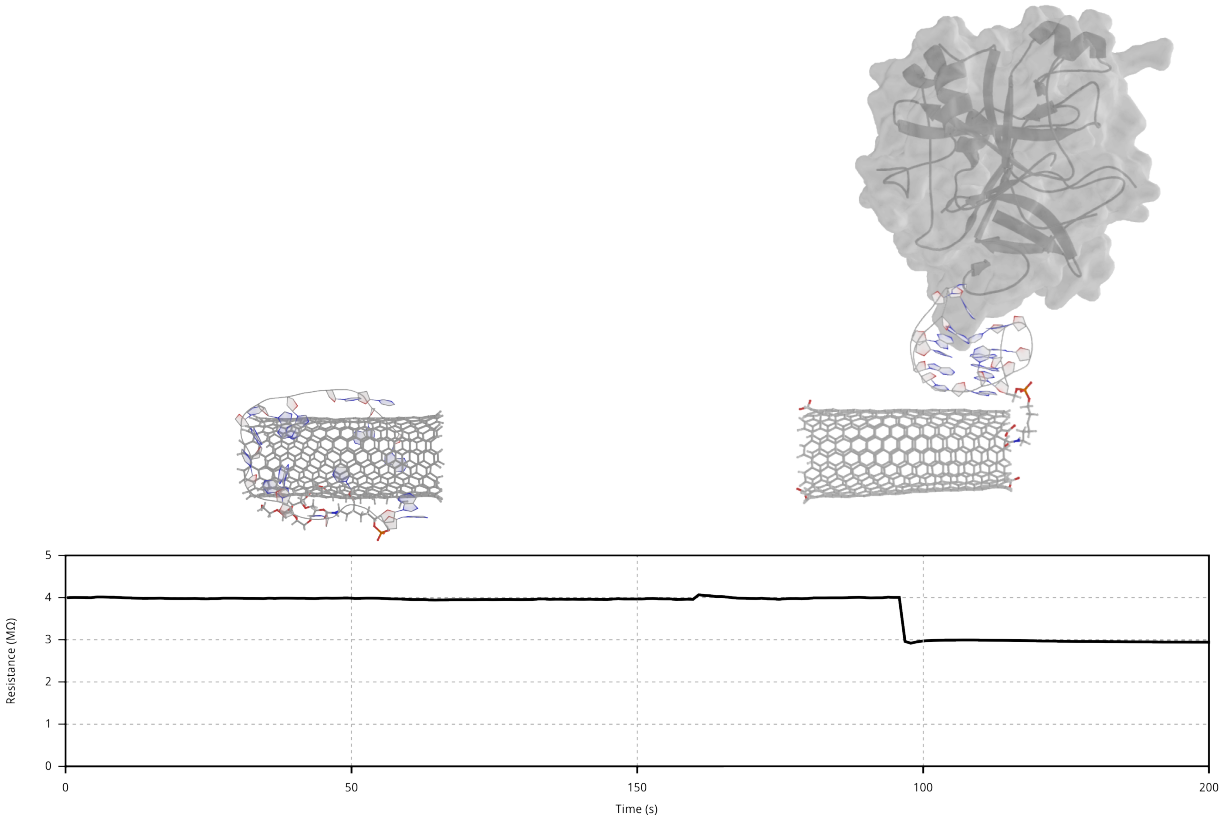




- Связывание мишени меняет проводимость нанотрубки



Механизм



- Сигнал сильнее за счет изменения положения отрицательно заряженной н.к.

Моделирование

Аптамер

- 5' амино-15-TBA
- 3' амино-15-TBA

Раствор

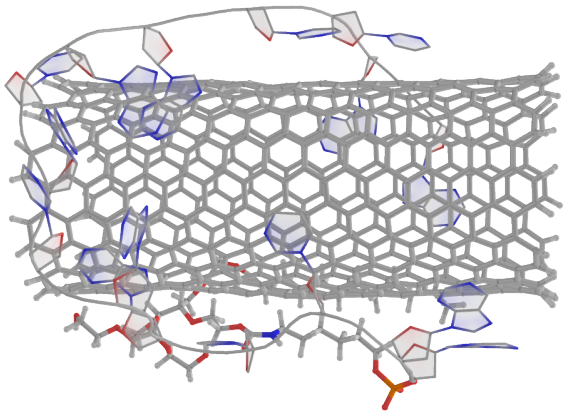
- 0.15 NaCl в воде
- 0.15 NaCl в воде с Et-Tween 20
- 0.15 тетраметиламмоний в воде
- 0.15 тетраметиламмоний в воде с Et-Tween 20

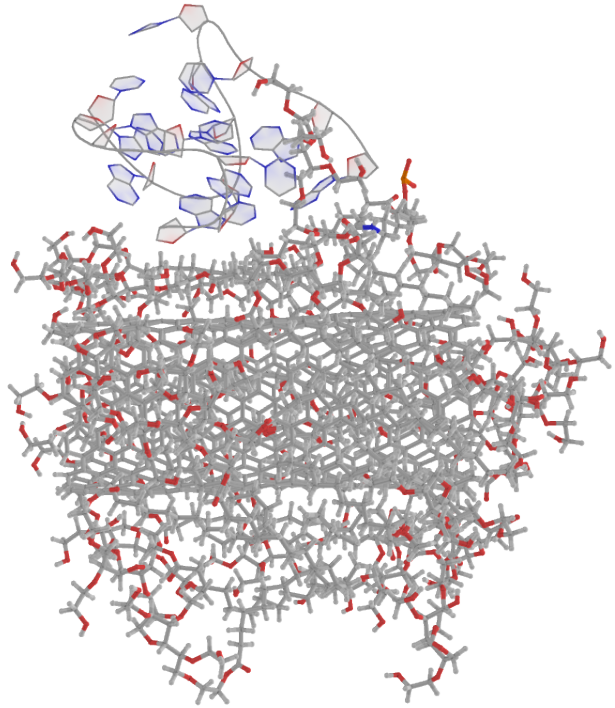
Технические детали

- Средний размер системы - 50k атомов
- Траектории - 8 * 1 μs
- Средний размер сырой траектории - 500Gb



Оболочка из Tween

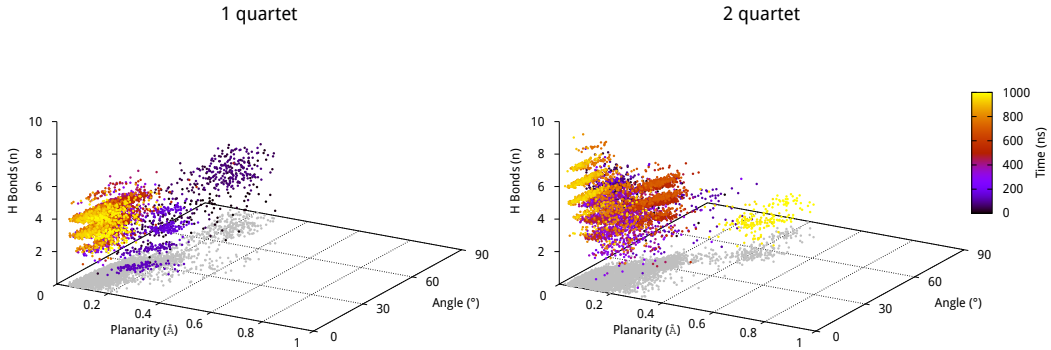




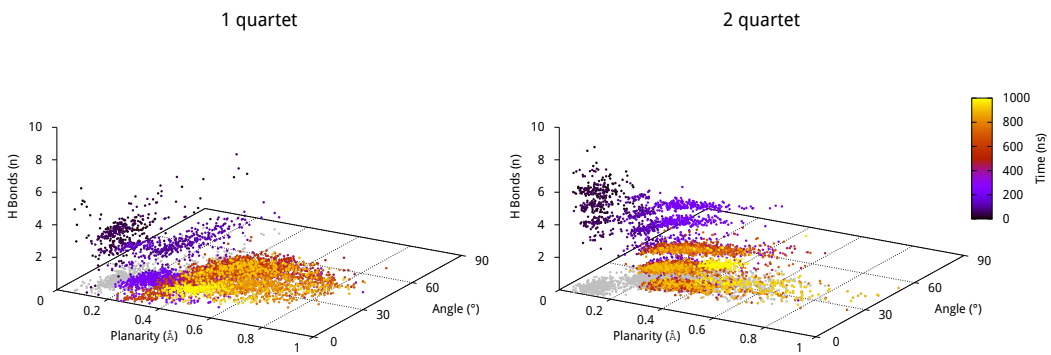
- Линкер формирует оболочку вокруг трубки, изолируя аптамер

Стабильность аптамера

3' амино



5' амино



- 5' вариант менее стабилен, что должно способствовать переключению структуры и более сильному сигналу

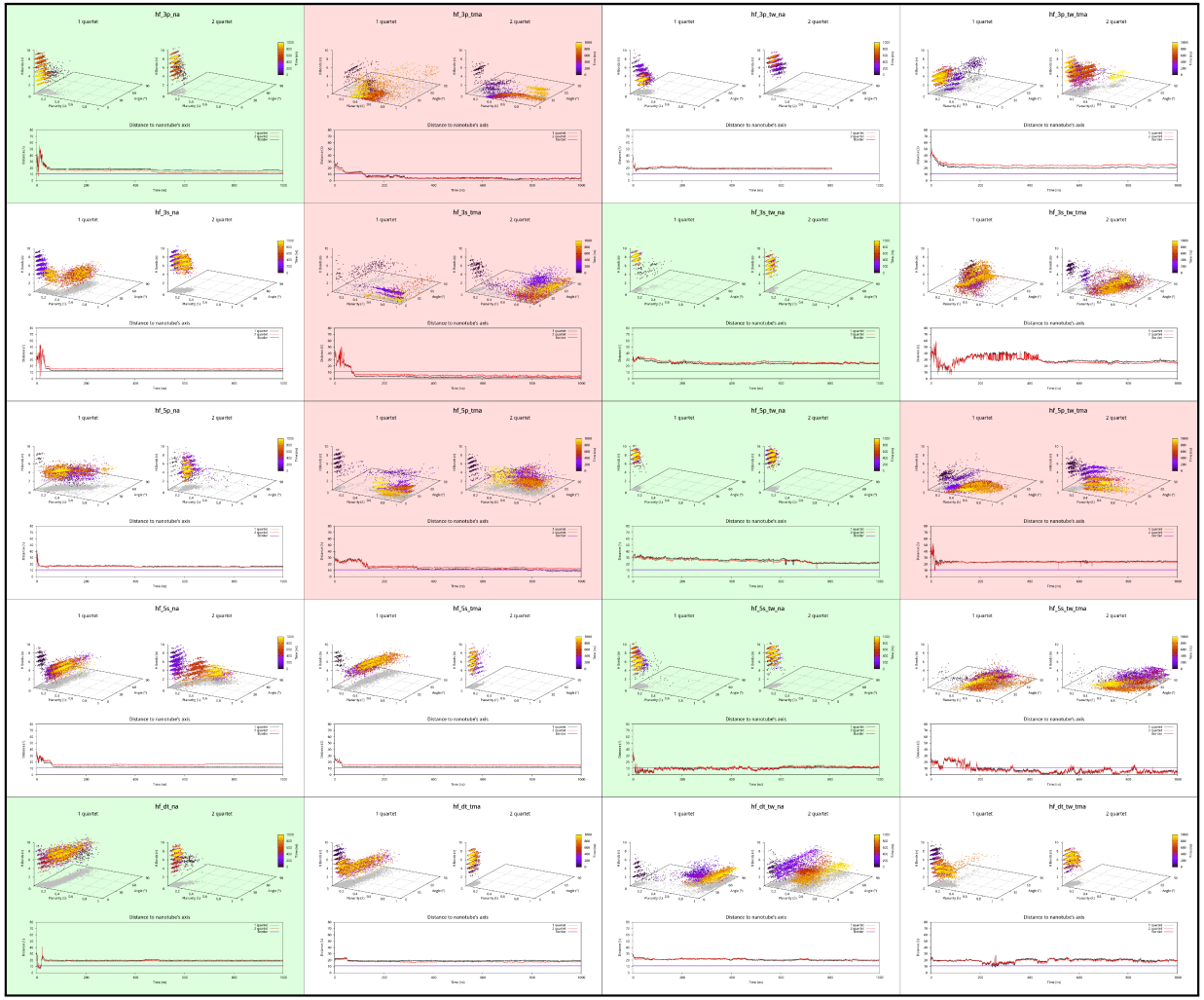


Причем тут GNU/Linux?

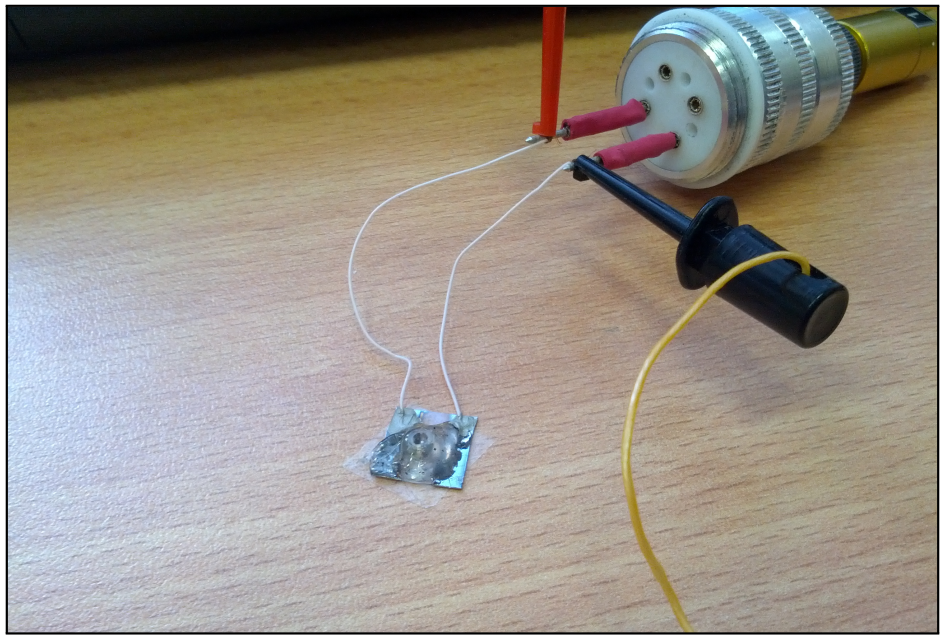
- NAS: Ubuntu 12.04.3 LTS, 14Tb (Raid5), NFS
- Анализ: Ubuntu 12.04.3 LTS, gnuplot, python, bash, Imagemagick



Анализ



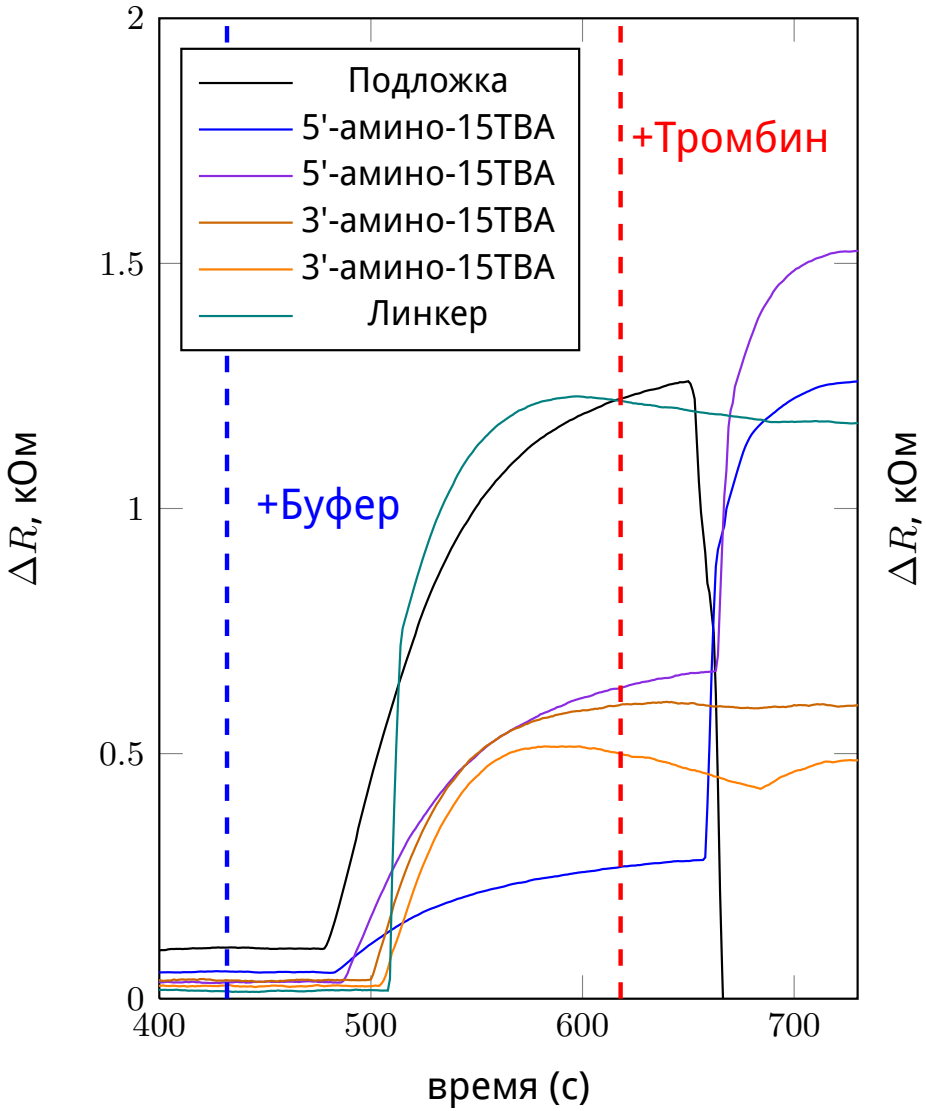
Сенсор в сборе

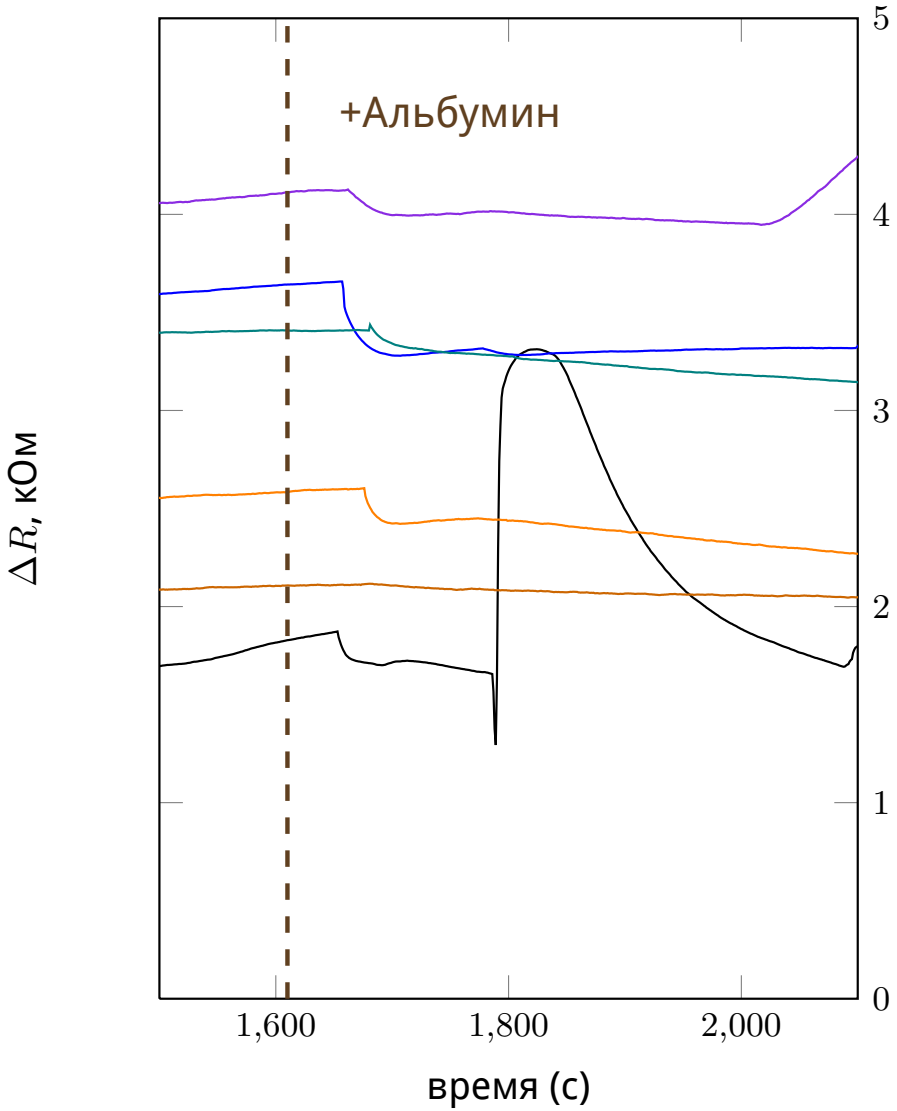


- Площадь контакта с образцом изолирована
- Рабочее напряжение 0.6В

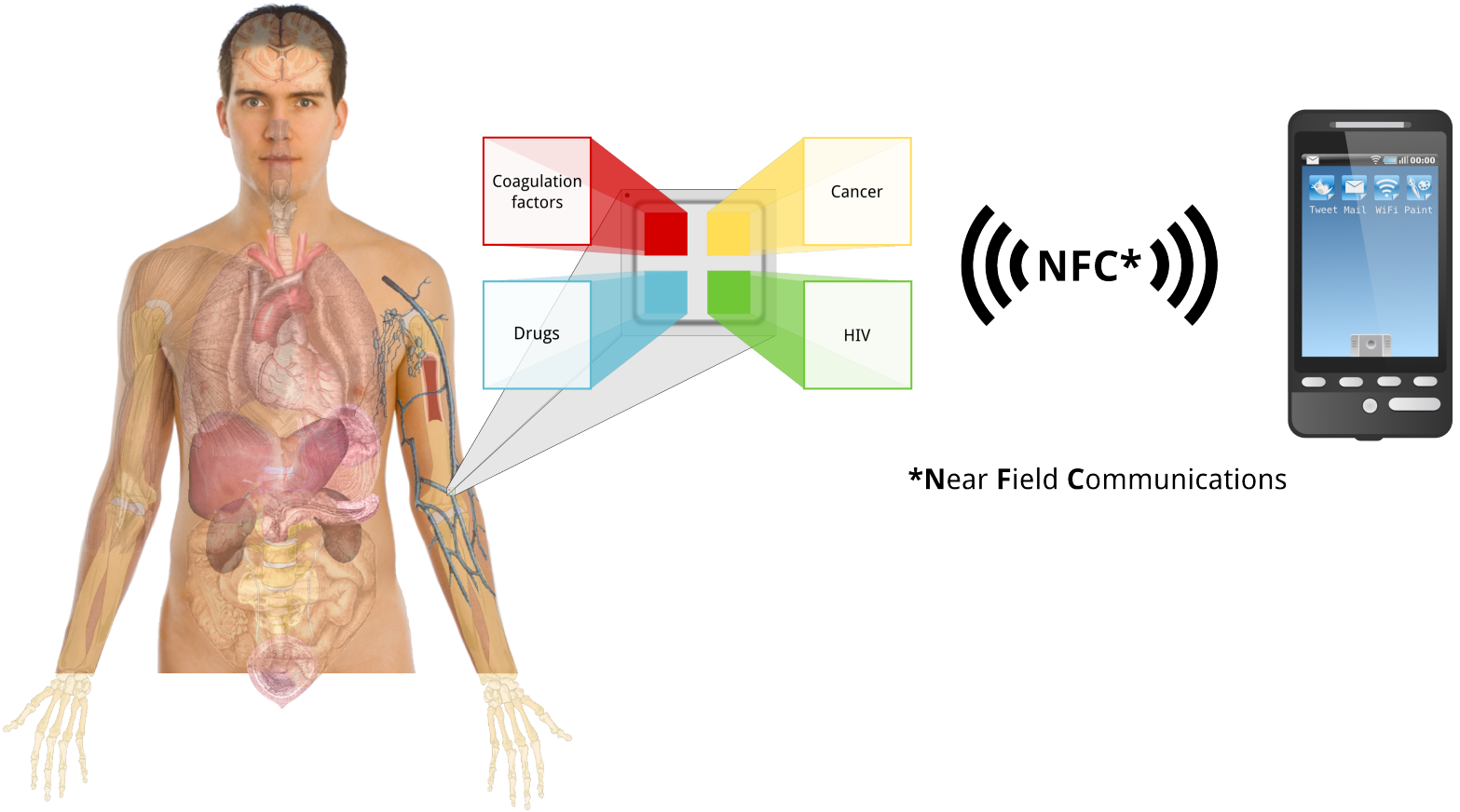


Тестирование





Перспективы



***N**ear **F**ield **C**ommunications

- Мультисенсор: факторы свертывания, рак, ВИЧ, наркотики
- Может быть дополнен беспроводным интерфейсом



Почему Ubuntu?

- Бинарный дистрибутив, большая пакетная база
- Относительная стабильность в сочетании со свежим ПО
- Большое комьюнити - быстрое решение проблем
- Легко построить гомогенную инфраструктуру (серверы, рабочие станции, ноутбуки)



Другие технологии

- Расчеты: GROMACS, CPMD, MOPAC, ORCA, Gamess (US)
- Анализ: Bash, Python
- Визуализация: PyMOL, Blender, xmgrace, gnuplot, R, Inkscape, Gimp
- Верстка: LaTeX
- Виртуализация: Qemu-KVM, OpenNebula
- Инфраструктура: LDAP, NFS, Redmine, Mercurial+Rhodecode, Zentyal



Контакты

aozalevsky@fbb.msu.ru

http://vsb.fbb.msu.ru



Вопросы?

