

Caver Web 2.0: Identifikace proteinových tunelů s využitím molekulárních dynamik

Petr Kohout^{1,3}, Jan Stourac^{1,2}, David Bednar^{1,2}, Jiri Damborsky^{1,2}

(1) Loschmidt Laboratories, Department of Experimental Biology and RECETOX, Faculty of Science, Masaryk University, Brno, Czech Republic; (2) International Centre for Clinical Research, St. Anne's University Hospital Brno, Brno, Czech Republic; (3) Faculty of Information Technology, Brno University of Technology, Brno, Czech Republic

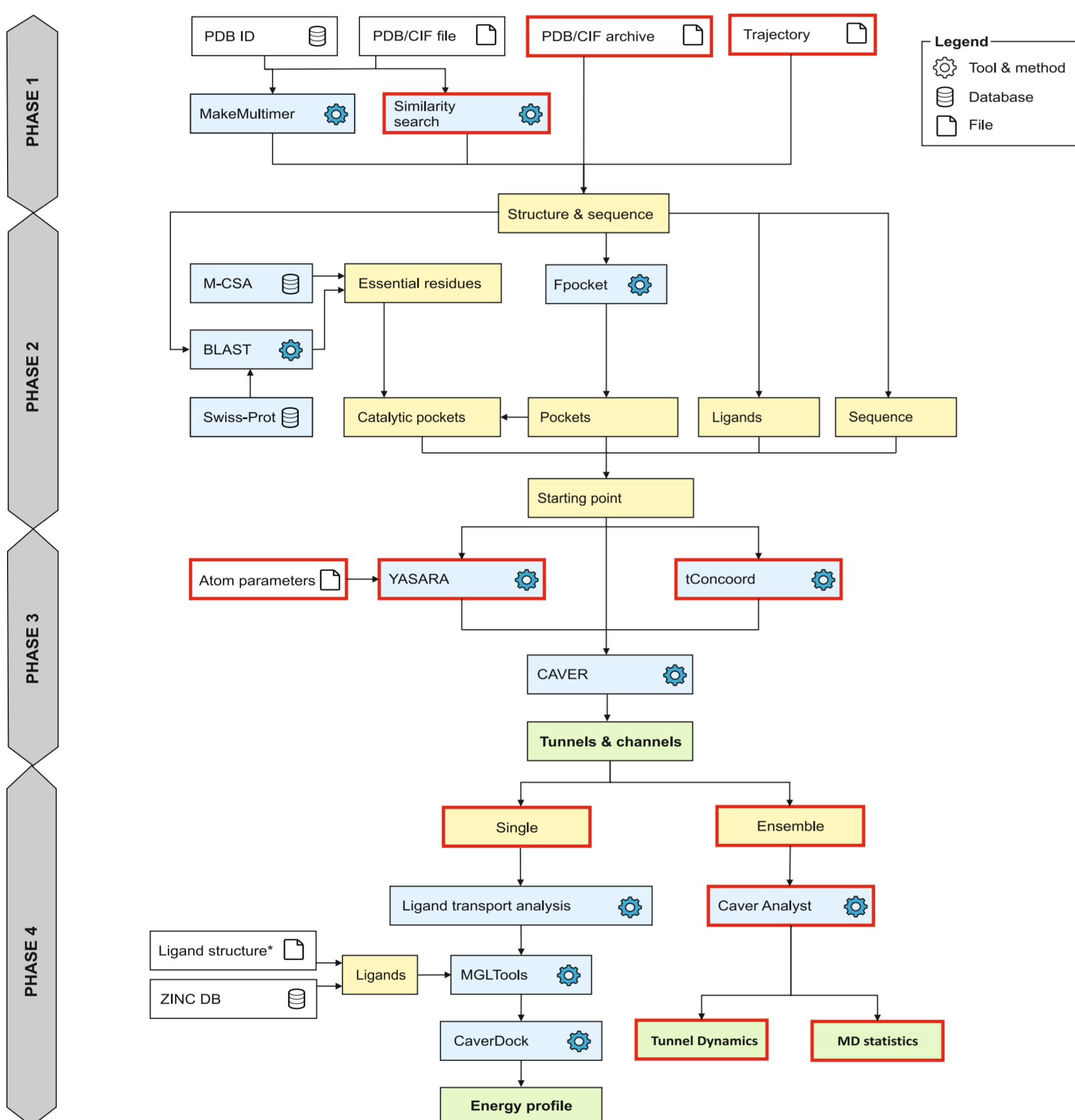
ÚVOD

Bílkoviny jsou makromolekuly, které jsou zodpovědné za většinu funkcí všech živých organismů. Jejich aminokyselinová sekvence se u každého proteinu skládá do specifické konformace. Tato struktura obsahuje množství zákrutů, otvorů a slepých chodeb, které se nazývají tunely a kanály. Tunely jsou velmi důležité pro enzymy, které obsahují svá aktivní místa hluboko pod povrchem, takže tunely jsou jedinou přístupovou cestou pro ligandy. [2, 3]

Caver Web je webový server vhodný pro identifikaci proteinových tunelů a kanálů s možností následné analýzy transportu ligandů. Program poskytuje přímočarý, jednoduchý pracovní postup a uživatelsky přívětivé rozhraní s minimem požadovaných vstupů od uživatele. Server je vhodný i pro výzkumníky bez pokročilých bioinformatických nebo technických znalostí. Jeho současná verze je ve vědecké komunitě dobře zavedená a velmi využívána (35000 dokončených výpočtů během dvou let provozu). [1]

Nejvýznamnějším omezením současné verze je možnost analyzovat pouze statickou strukturu, což často poskytuje neúplný biologický obraz. Proto jsme hledali způsoby, jak uživateli poskytnout relevantnější výsledky a potlačit vliv překážek (artefaktů) ve statických strukturách. Po navýšení našich výpočetních zdrojů jsme se rozhodli integrovat novou verzi nástroje Caver, umožnit analýzu tunelů v trajektoriích získaných ze simulací molekulárních dynamik a vydat novou verzi této populární aplikace.

WORKFLOW



ZÁVĚR

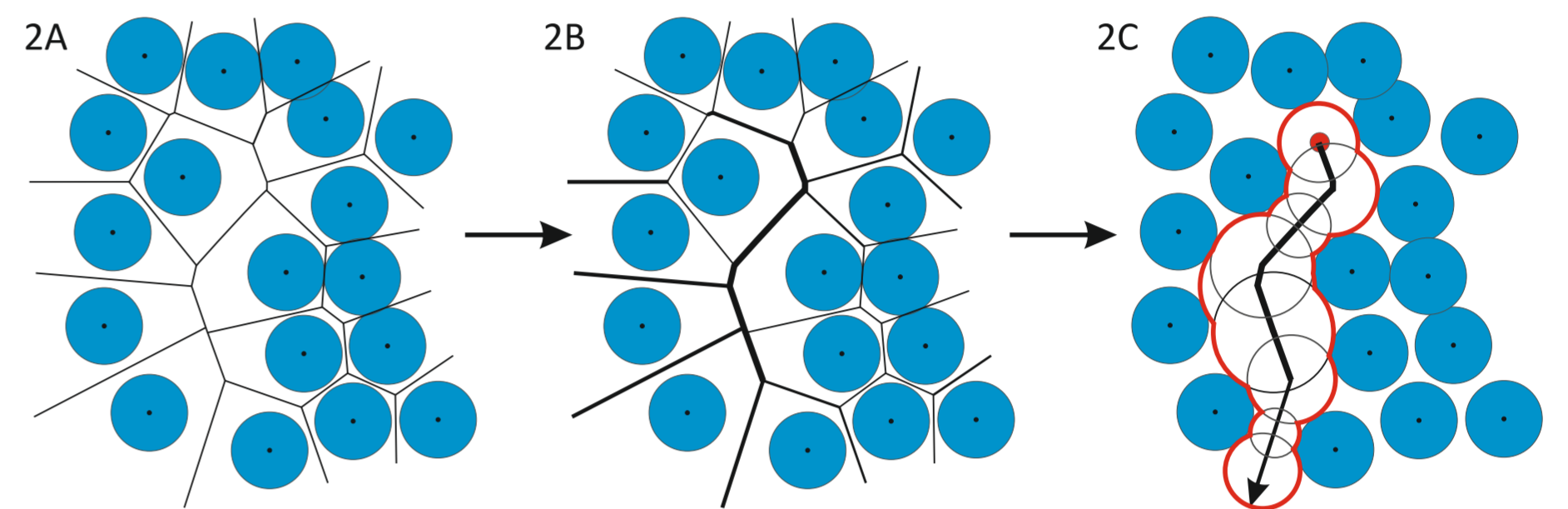
- Postaveno na robustních nástrojích CAVER [4] a CaverDock [5] a důkladně ověřeno
- Jednoduché a interaktivní grafické rozhraní vhodné i pro nezkušené uživatele
- Zavedeny strategie pro automatický výběr výchozího bodu a analýzy energetických profilů
- První webový nástroj umožňující analýzu tunelů a transportu ligandů bez manuálních výpočtů molekulárních dynamik
- Tunelové analýzy vypočteny na snímcích z molekulárních dynamik včetně statistické analýzy

CITACE

- Stourac, J., Vavra, O., Kokkonen, P., Filipovic, J., Pinto, G., Brezovsky, J., Damborsky, J., & Bednar, D. (2019). **Caver Web 1.0: identification of tunnels and channels in proteins and analysis of ligand transport.** *Nucleic acids research*, 47(W1), W414-W422.
- Marques, S., Brezovsky, J., & Damborsky, J. (2016). **Role of tunnels and gates in enzymatic catalysis.** *Understanding Enzymes: Function, Design, Engineering, and Analysis*, 421-463.
- Marques, S. M., Daniel, L., Buryška, T., Prokop, Z., Brezovsky, J., & Damborsky, J. (2017). **Enzyme tunnels and gates as relevant targets in drug design.** *Medicinal research reviews*, 37(5), 1095-1139.
- Chovancova, E., Pavelka, A., Benes, P., Strnad, O., Brezovsky, J., Kozlikova, B., ... & Damborsky, J. (2012). **CAVER 3.0: a tool for the analysis of transport pathways in dynamic protein structures.**
- Vavra, O., Filipovic, J., Plhak, J., Bednar, D., Marques, S. M., Brezovsky, J., Stourac, J., Matyska, L., Damborsky, J. (2019). **CaverDock: a molecular docking-based tool to analyse ligand transport through protein tunnels and channels.** *Bioinformatics*, 35(23), 4986-4993.
- Krieger, E., & Vriend, G. (2014). **YASARA View—molecular graphics for all devices—from smartphones to workstations.** *Bioinformatics*, 30(20), 2981-2982.
- Seeliger, D., Haas, J., & de Groot, B. L. (2007). **Geometry-based sampling of conformational transitions in proteins.** *Structure*, 15(11), 1482-1492.

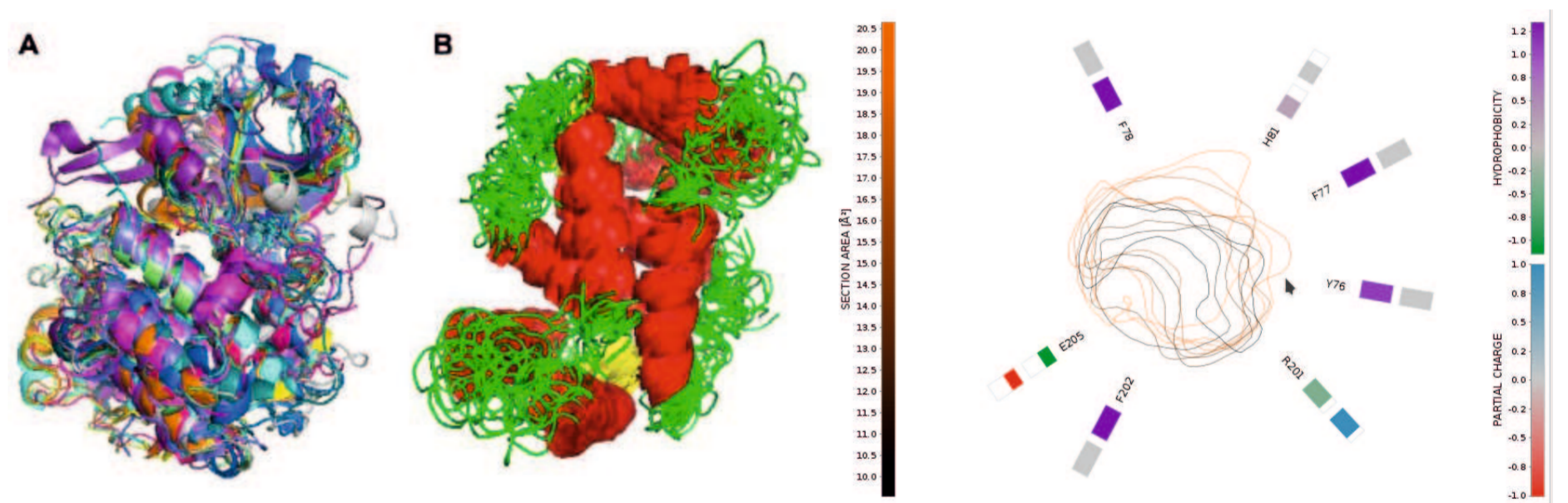
CAVER

CAVER [4] je nástroj pro detekci tunelů a kanálů v proteinových strukturách a jejich trajektoriích. V prvním kroku se sestaví reprezentace struktury pomocí Voroného diagramu (obrázek 2A) a vypočítá se cena každé Voroného hrany s ohledem na její šířku (obrázek 2B). Ve druhém kroku se odfiltrují příliš úzké hrany a pomocí Dijkstrova algoritmu se najdou všechny nejkratší cesty k povrchu proteinu (obrázek 2C). Ve třetím kroku se tunely shlukují a příliš podobné tunely se odstraňují. V posledním kroku se pro všechny tunely vypočítají vlastnosti, jako je délka a propustnost, a uloží se jejich sférická reprezentace.



VYLEPŠENÍ

- Výpočty simulací **molekulárních dynamik** jsou poskytnuty jednoduchým a přímočarým způsobem
- Aplikace je **prvním webovým nástrojem**, který poskytuje analýzu tunelů bez nutnosti manuálních výpočtů molekulárních dynamik
- Pro výpočty různých konformací proteinů se používají nástroje **Yasara** [6] a **tCONCOORD** [7]
- Uživatelé mohou **analyzovat** identifikované **tunely statisticky**, a to i po jednom, v **novém interaktivním webovém rozhraní**
- Aplikace umožňuje **vyhledávání podobných proteinových struktur** s následnou možností jejich porovnání
- Program využívá **Mol*** - moderní webový toolkit pro vizualizaci a analýzu molekulárních dat



UŽIVATELSKÉ ROZHŘANÍ

