

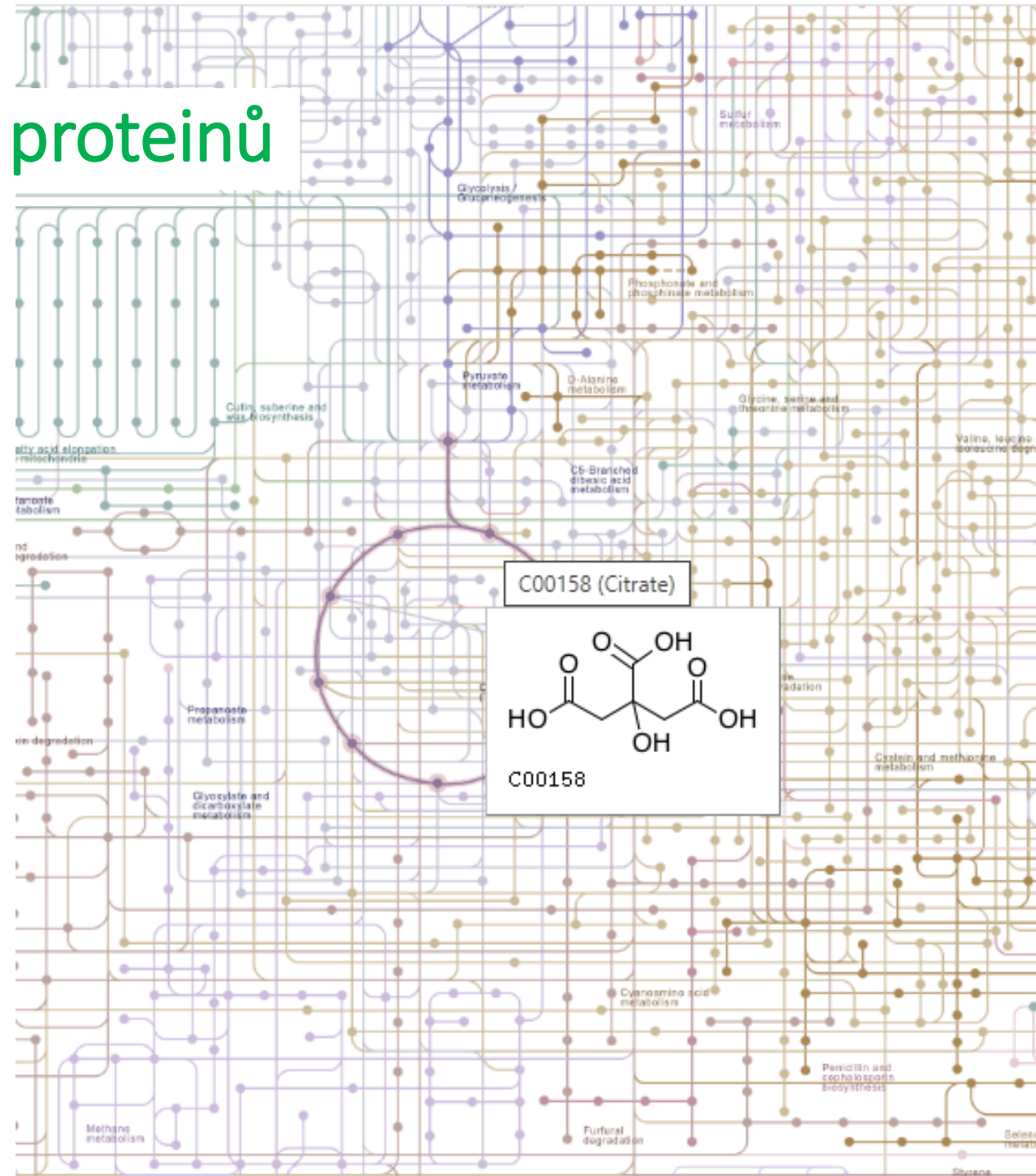
Interakce proteinů s malými molekulami

Molekulární dokování

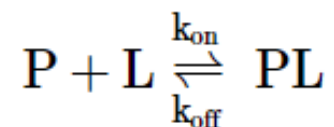
C3210 Strukturní bioinformatika, podzim 2023

Interakce proteinů

- **Molekulární rozpoznávání** – interakce biomakromolekul, interakce biomakromolekul s malými molekulami.
- Základ **všech** biologických procesů v živých organismech.
- **Proteiny:** strukturní, mechanické, biochemické, signální funkce
- **Proteiny:** interakce s proteiny, peptidy, nukleovými kyselinami, membránami, **malými molekulami**
- **Specifita** – upřednostňování některých interakčních partnerů
- **Afinita** – síla interakce
- **Ligand** – molekula schopná interagovat s proteinem s vysokou specifitou a afinitou



Vazebná kinetika a termodynamika



P	protein
L	ligand
PL	komplex protein ligand
k_{on}	asociační rychlostní konstanta
k_{off}	disociační rychlostní konstanta

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K_b$$

Kinetika interakce určuje termodynamiku interakce – **stabilitu** komplexu PL

$$k_{\text{on}}[P][L] = k_{\text{off}}[PL]$$

Rovnováha

$$K_b = \frac{k_{\text{on}}}{k_{\text{off}}} = \frac{[PL]}{[P][L]} = \frac{1}{K_d}$$

K_b (K_a)	rovnovážná vazebná (asociační, afinitní) konstanta
K_d	rovnovážná disociační konstanta

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

G	Gibbsova energie
H	entalpie
S	entropie

Mechanismy interakcí

- Pro popis mechanismu interakcí (vazby) byly navrženy různé modely.
- **„Lock and the key“** (zámek a klíč)

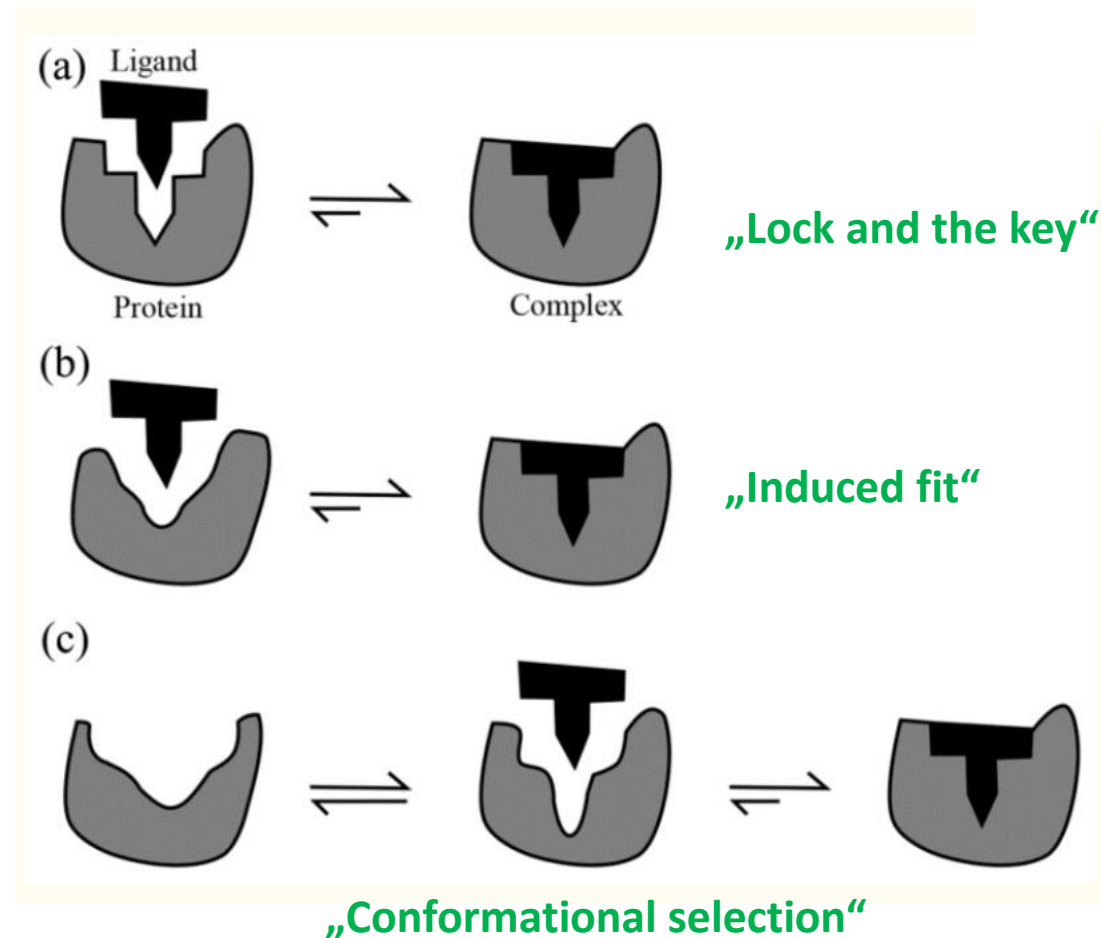
Protein a ligand jsou rigidní, ligand perfektně zapadá do vazebného místa. Mnohdy odporuje experimentálnímu pozorování.

- **„Induced fit“** (indukované přizpůsobení)

Vazebné místo proteinu je flexibilní, konformační změna indukovaná ligandem. Nezohledňuje dynamiku proteinů.

- **„Conformational selection“**

Protein se vyskytuje v mnoha různých konformačních stavech, ligand se váže na ten nejvhodnější.



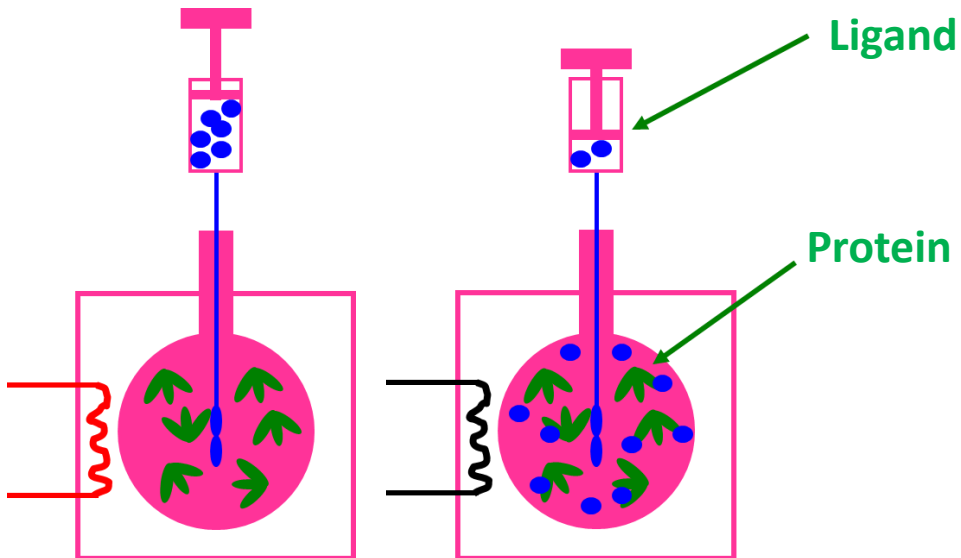
Review

Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods

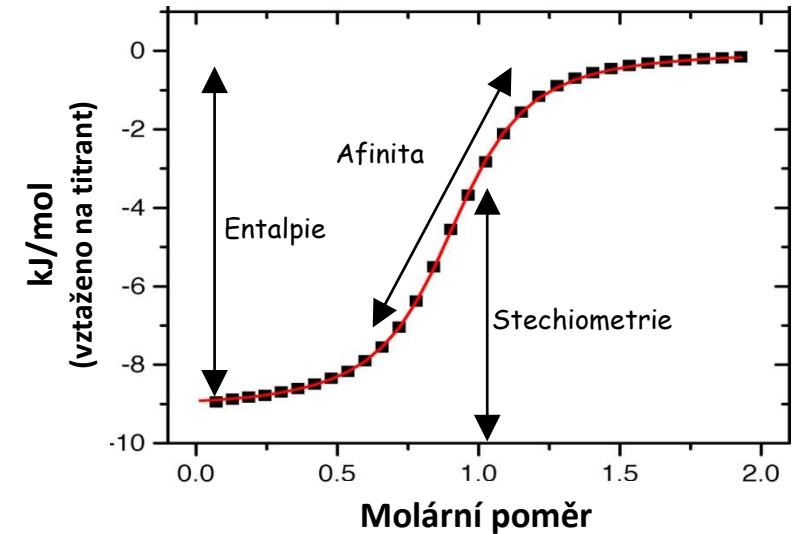
Xing Du ^{1,†}, Yi Li ^{1,†}, Yuan-Ling Xia ¹, Shi-Meng Ai ^{1,2}, Jing Liang ¹, Peng Sang ^{1,3}, Xing-Lai Ji ^{1,4}
and Shu-Qun Liu ^{1,4,*}

Experimentální metody studia interakcí

- Izotermní (izotermická, izotermální) **titrační kalorimetrie**.
- **Zlatý standard** (referenční metoda, nejlepší možná) studia interakcí.
- Termodynamická technika pro charakteristiku jakékoliv vazebné interakce.
- Během vazby je spotřebováno nebo uvolňováno teplo. Měření tepelných změn umožňuje přesné určení **vazebných konstant**, **reakční stechiometrie**, **entalpie** i **entropie**.



Bez značení, bez imobilizace
Měření v roztoku
“Eliminace” nespecifických interakcí
Určení termodynamiky a afinity v jednom měření

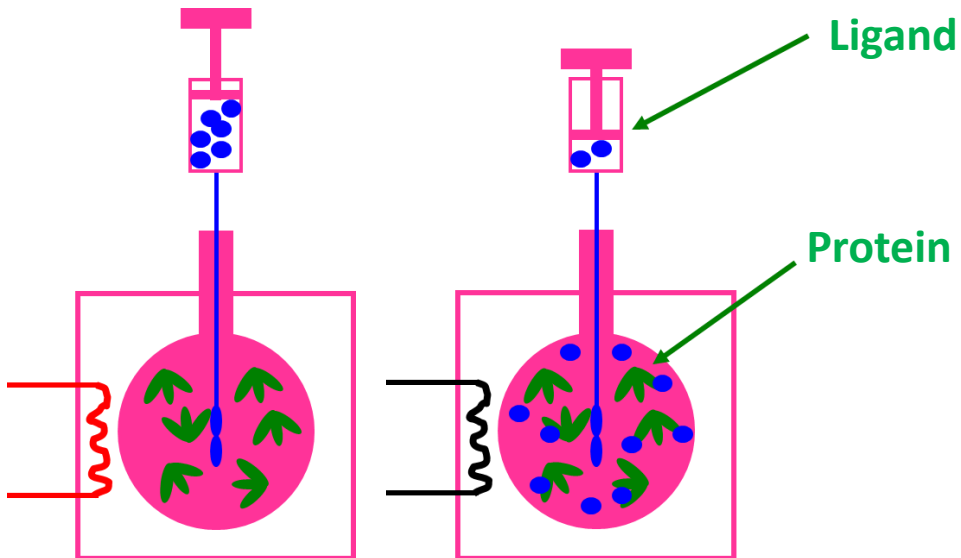


$$\Delta G_0 = -RT \ln K_a$$

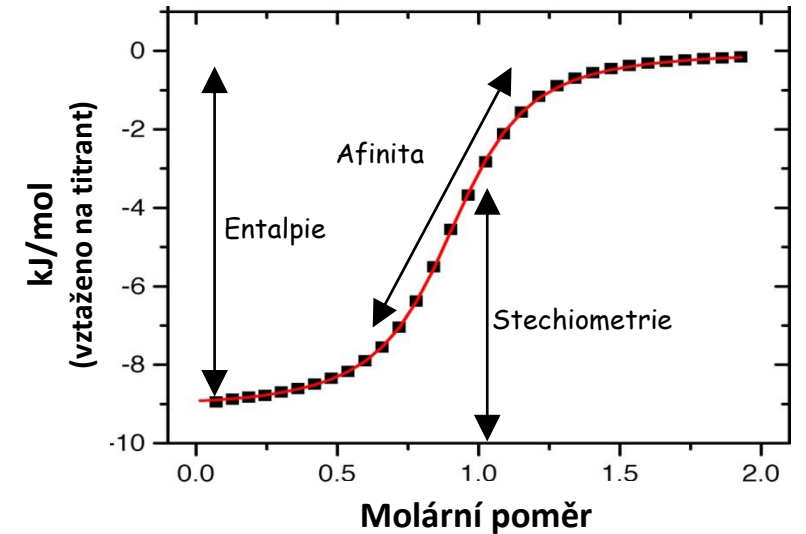
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Experimentální metody studia interakcí

- Izotermní (izotermická, izotermální) **titrační kalorimetrie**.
- **Zlatý standard** (referenční metoda, nejlepší možná) studia interakcí.
- Termodynamická technika pro charakteristiku jakékoliv vazebné interakce.
- Během vazby je spotřebováno nebo uvolňováno teplo. Měření tepelných změn umožňuje přesné určení **vazebných konstant**, **reakční stechiometrie**, **entalpie** i **entropie**.



Vysoká spotřeba vzorku
Citlivé na „buffer mismatch“
Problém bublin, agregace vzorku

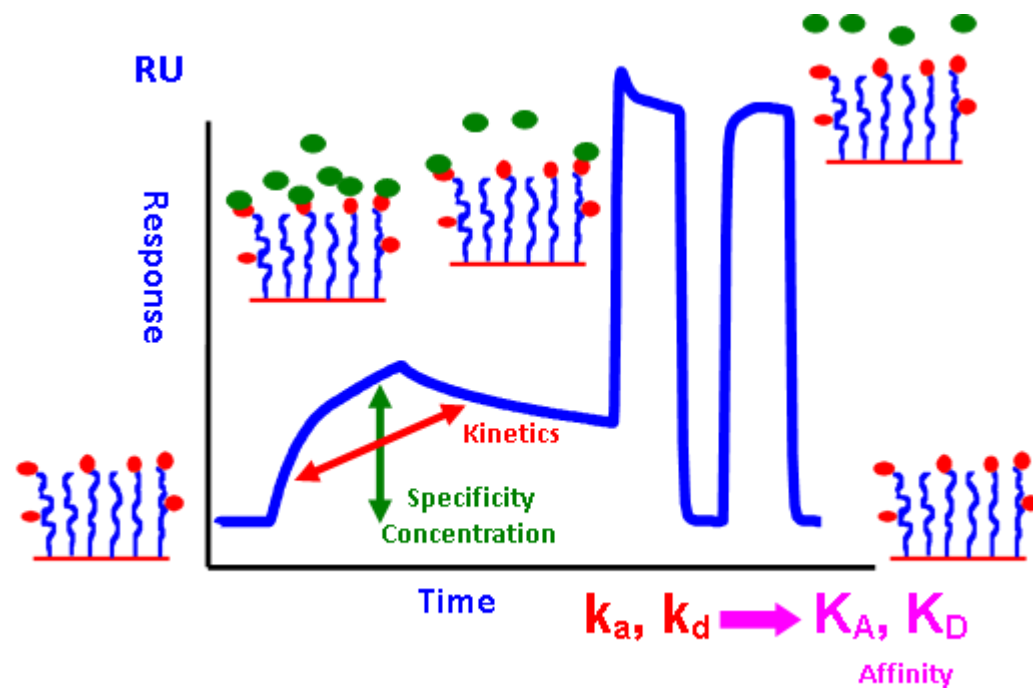
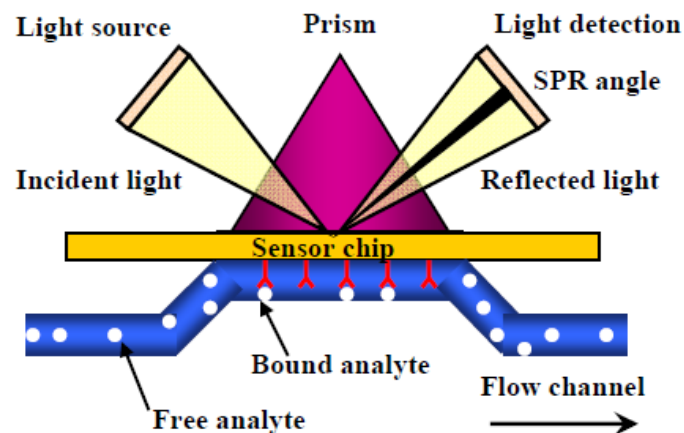


$$\Delta G_0 = -RT \ln K_a$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Experimentální metody studia interakcí

- **Rezonance povrchového plazmonu.**
- Jeden vazebný partner je imobilizován na povrchu biosenzoru, druhý volný v roztoku.
- Za podmínek totálního vnitřního odrazu vzniká při dopadu paprsku šířeného v opticky hustším prostředí v opticky řidším prostředí exponenciální vlna (tlumená, zhášivá).
- Při určité kombinaci úhlu dopadu a vlnové délky dochází k excitaci volných elektronů v kovu na povrchu biosenzoru, což se projeví poklesem intenzity odraženého světla.
- Tento jev je závislý na indexu lomu prostředí, který se mění s vazbou „volného“ partnera na imobilizovaného.
- Studium **specifity**, **kinetiky** a **afinity interakcí**.

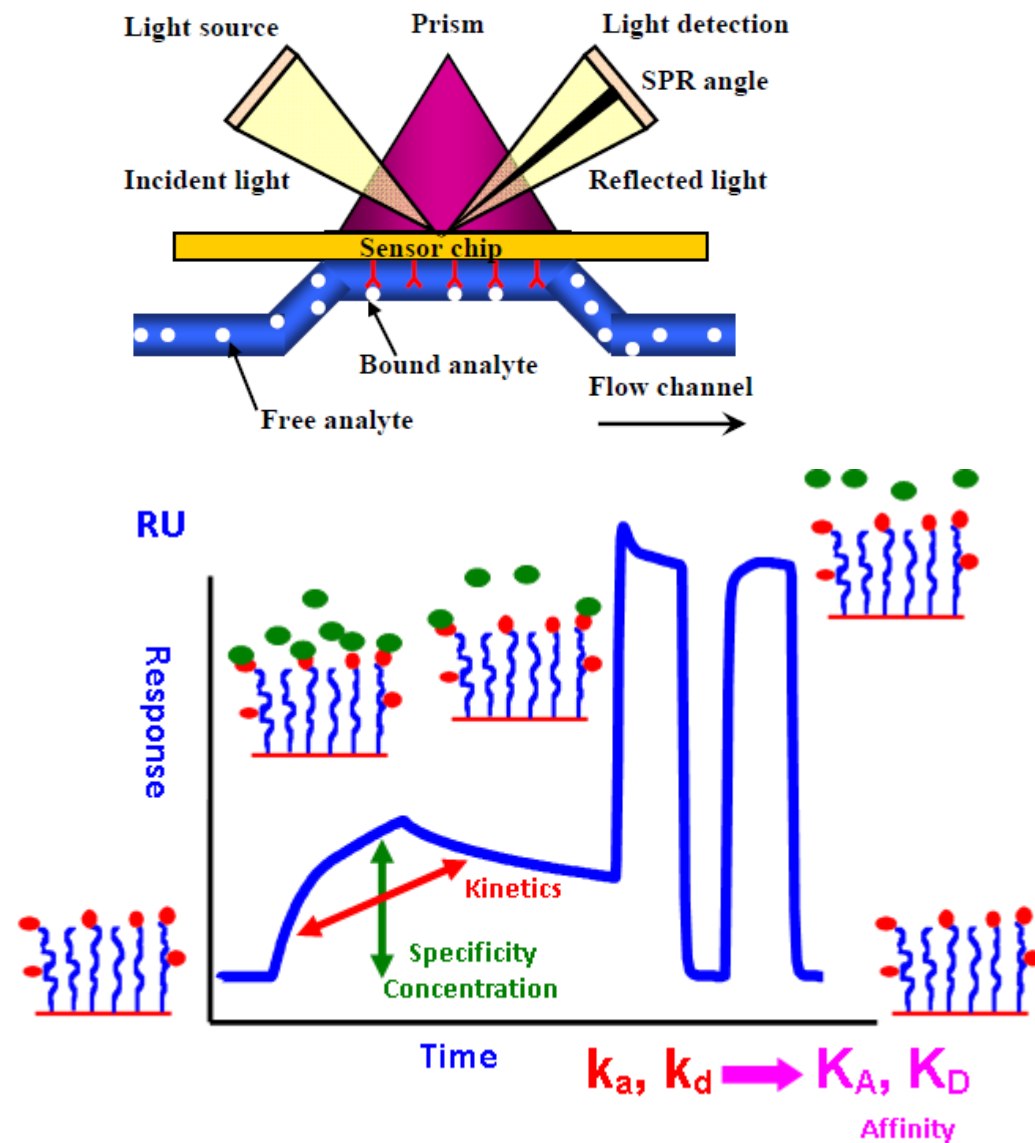


Měření v „reálném čase“
Bez nutnosti značení a detekční reakce
Nízká spotřeba vzorku
Vysoká citlivost

Experimentální metody studia interakcí

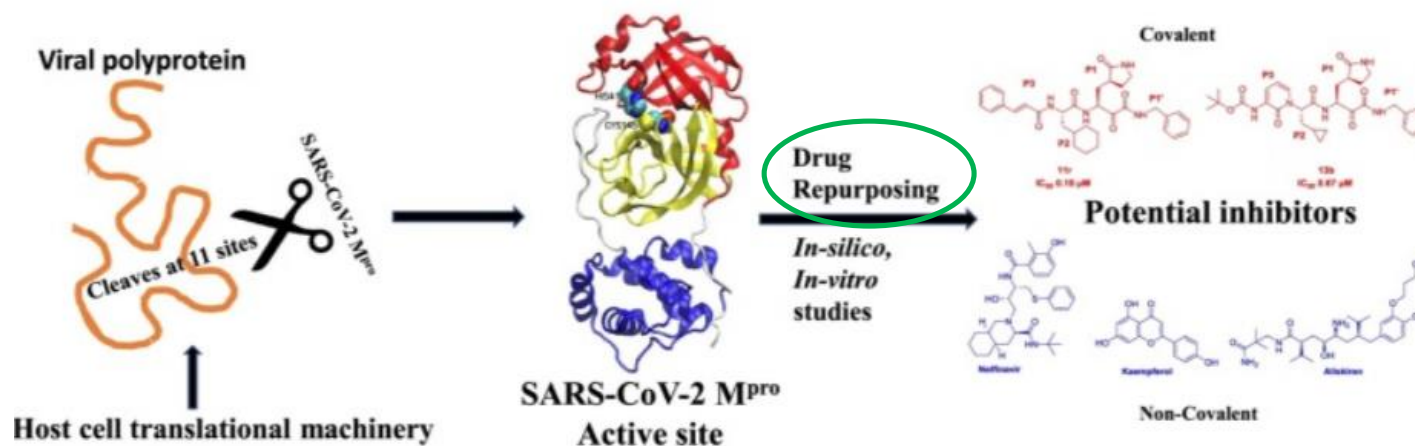
- **Rezonance povrchového plazmonu.**
- Jeden vazebný partner je imobilizován na povrchu biosenzoru, druhý volný v roztoku.
- Za podmínek totálního vnitřního odrazu vzniká při dopadu paprsku šířeného v opticky hustším prostředí v opticky řidším prostředí exponenciální vlna (tlumená, zhášivá).
- Při určité kombinaci úhlu dopadu a vlnové délky dochází k excitaci volných elektronů v kovu na povrchu biosenzoru, což se projeví poklesem intenzity odraženého světla.
- Tento jev je závislý na indexu lomu prostředí, který se mění s vazbou „volného“ partnera na imobilizovaného.
- Studium **specifity**, **kinetiky** a **afinity interakcí**.

Nutná imobilizace jednoho partnera
Nespecifické interakce (vysoká citlivost)
Finančně nákladné



Výpočetní metody studia interakcí

- **Molekulární dokování („docking“).**
- *In silico* modelování interakcí – predikce vzájemné orientace a pozice interagujících molekul tvořících stabilní komplex, predikce změny volné vazebné energie.
- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.



Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors

Riddhidev Banerjee¹, Lalith Perera² and L.M. Viranga Tillekeratne¹

Struktura proteinu
(experimentální,
predikovaná)



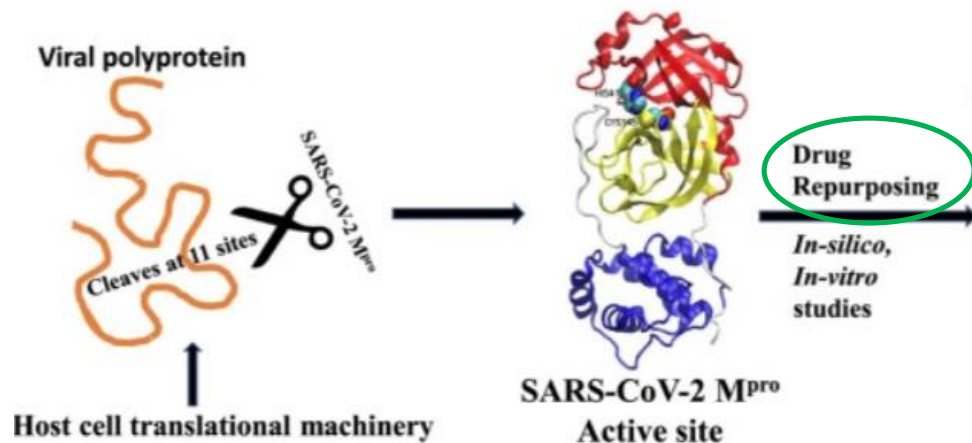
Virtuální screening desítek tisíců již
schválených léčiv, léčiv z klinických
testů, známých farmakologicky
aktivních látek



Identifikace
potenciálních léčiv

Výpočetní metody studia interakcí

- **Molekulární dokování („docking“).**
- *In silico* modelování interakcí – predikce vzájemné orientace a pozice interagujících molekul tvořících stabilní komplex, predikce změny volné vazebné energie.
- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.



Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors

Riddhidev Banerjee¹, Lalith Perera² and L.M. Viranga Tillekeratne¹



Léčba závislosti na alkoholu



Antihypertenzivum



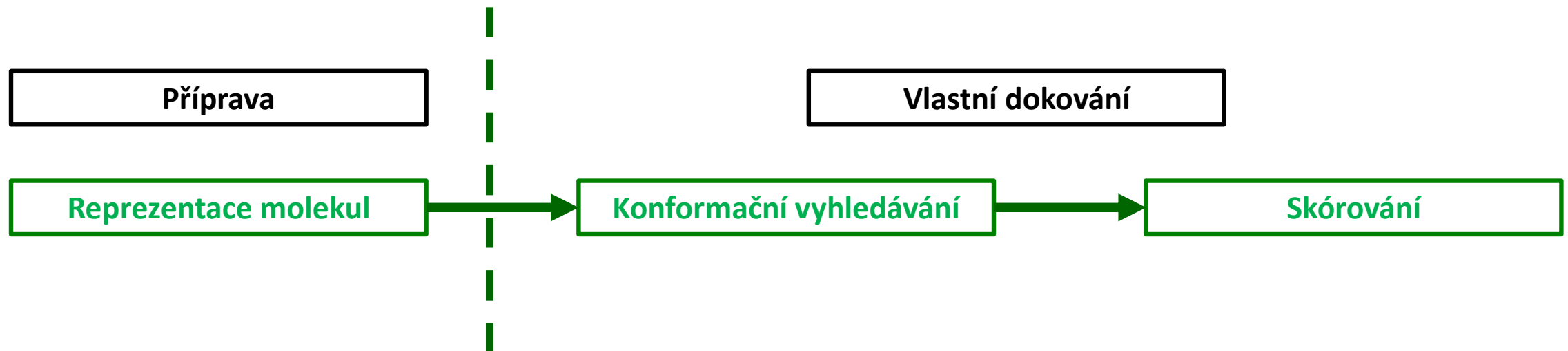
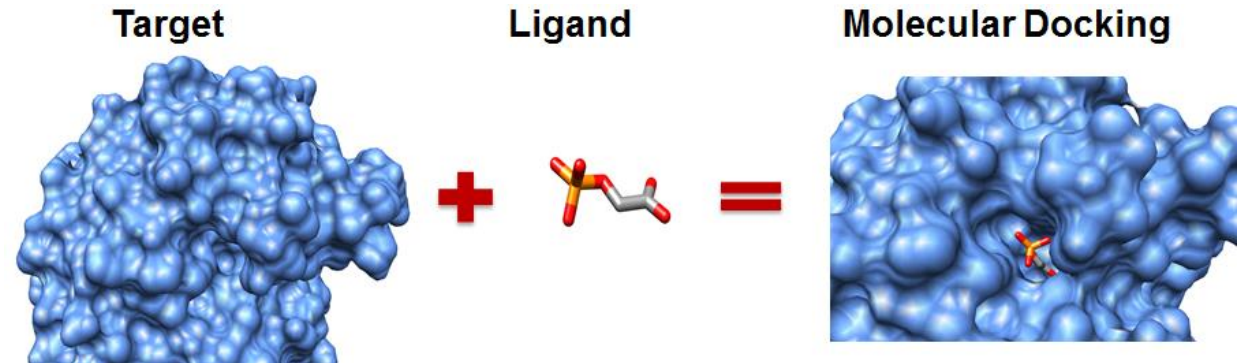
HIV protease inhibitor, 1997

Dokování protein-ligand

Protein-Protein and Protein-Ligand Docking

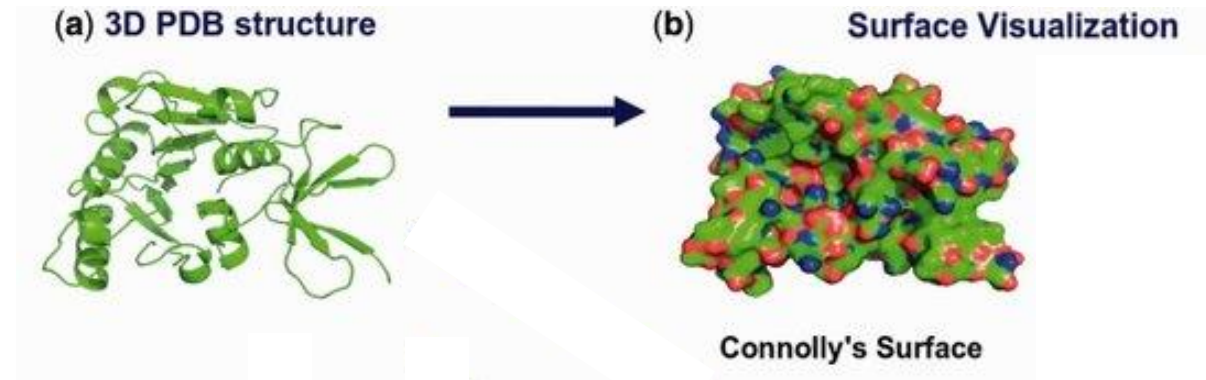
Alejandra Hernández-Santoyo,
Aldo Yair Tenorio-Barajas, Víctor Altuzar,
Héctor Vivanco-Cid and Claudia Mendoza-Barrera

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).

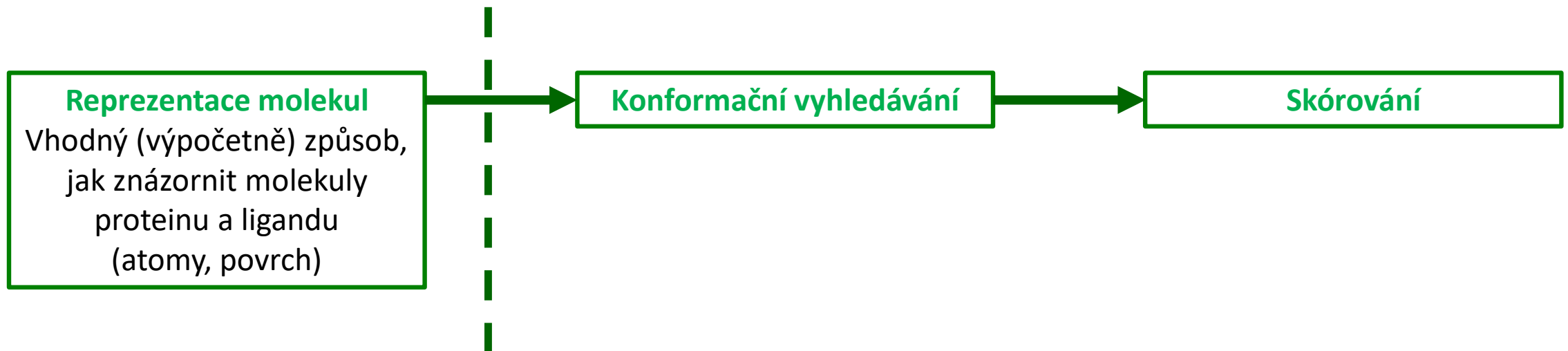


Dokování protein-ligand

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).



[10.1093/nar/gkt509](https://doi.org/10.1093/nar/gkt509)

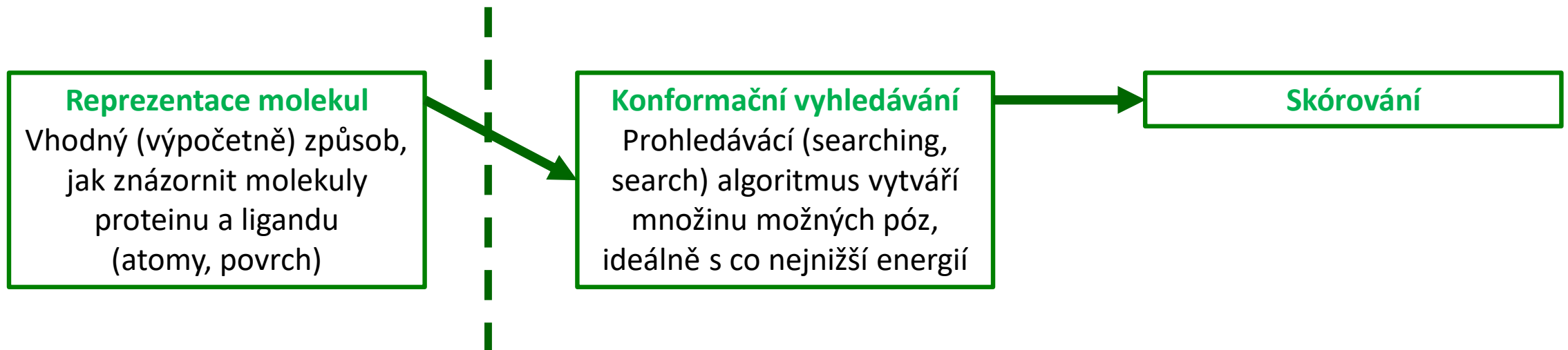
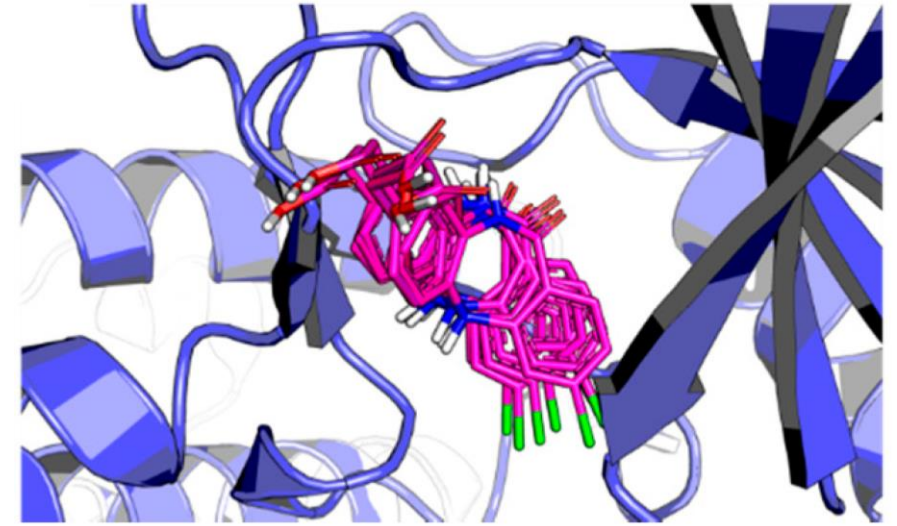


Dokování protein-ligand

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).

Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies

Leonardo G. Ferreira *, Ricardo N. dos Santos, Glaucius Oliva and Adriano D. Andricopulo *



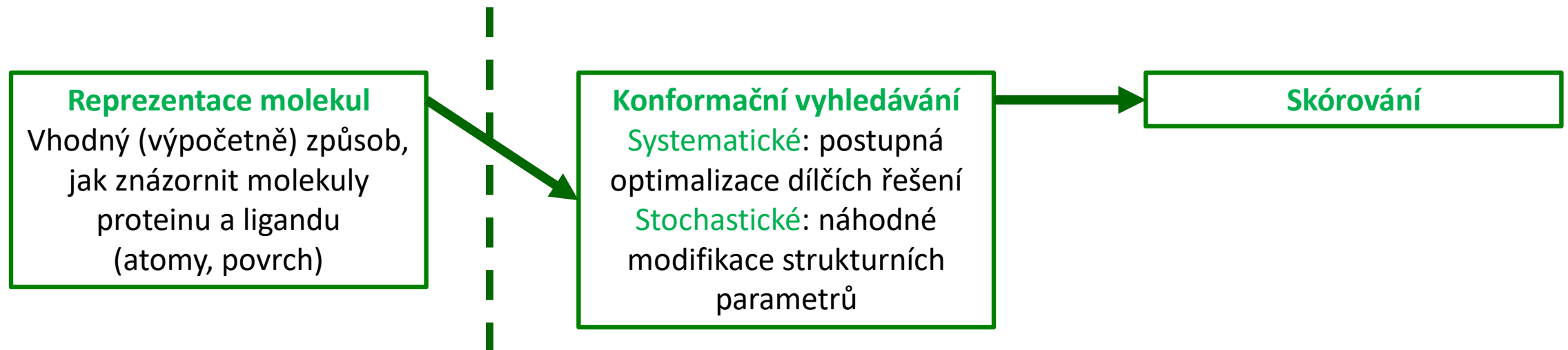
Dokování protein-ligand

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).

Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies

Leonardo G. Ferreira *, Ricardo N. dos Santos, Glaucius Oliva and Adriano D. Andricopulo *

Systematic Search	Random/Stochastic Search
eHiTS [28]	AutoDock [34]
FRED [30]	Gold [35]
Surflex-Dock [31]	PRO_LEADS [44]
DOCK [32]	EADock [45]
GLIDE [37]	ICM [46]
EUDOC [38]	LigandFit [47]
FlexX [39]	Molegro Virtual Docker [48]
Hammerhead [40]	CDocker [49]
Flog [41]	GlamDock [50]
SLIDE [42]	PLANTS [51]
ADAM [43]	MolDock [52]
	MOE_Dock [53]

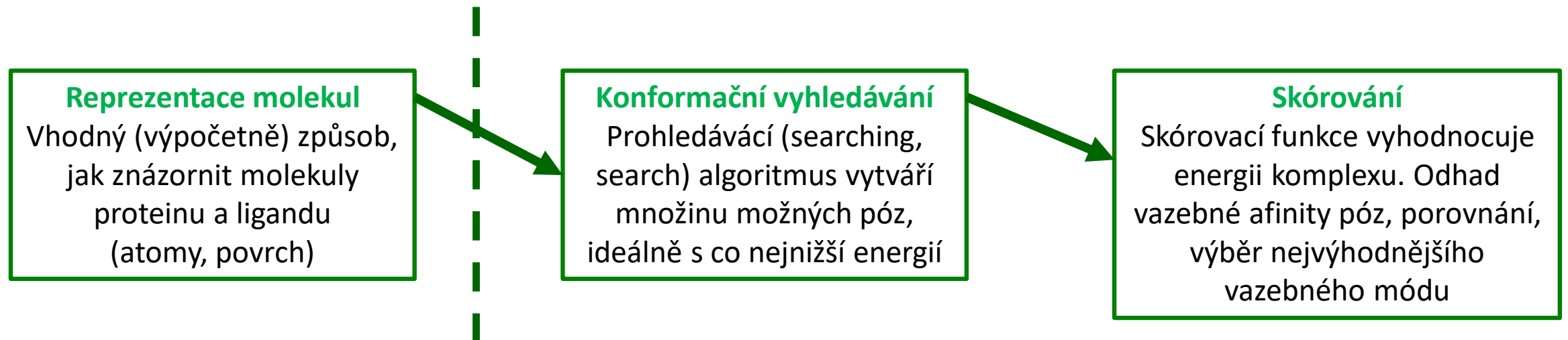
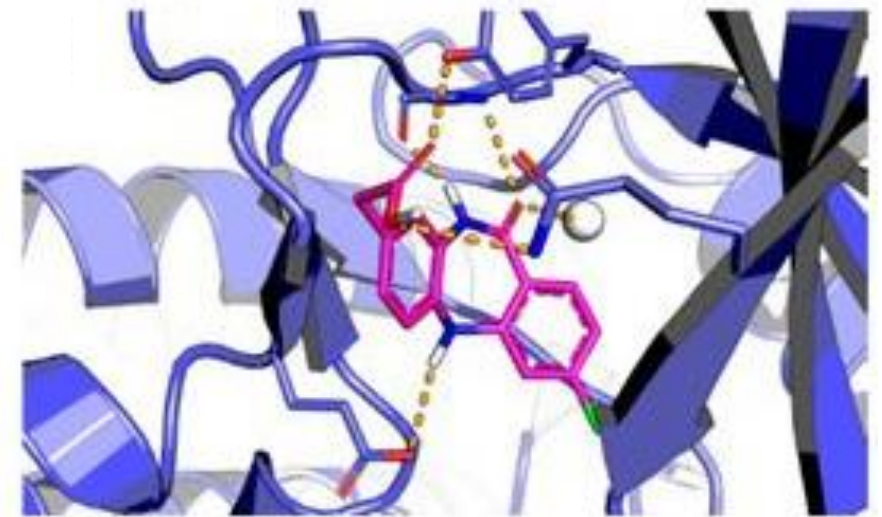


Dokování protein-ligand

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).

Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies

Leonardo G. Ferreira *, Ricardo N. dos Santos, Glaucius Oliva and Adriano D. Andricopulo *



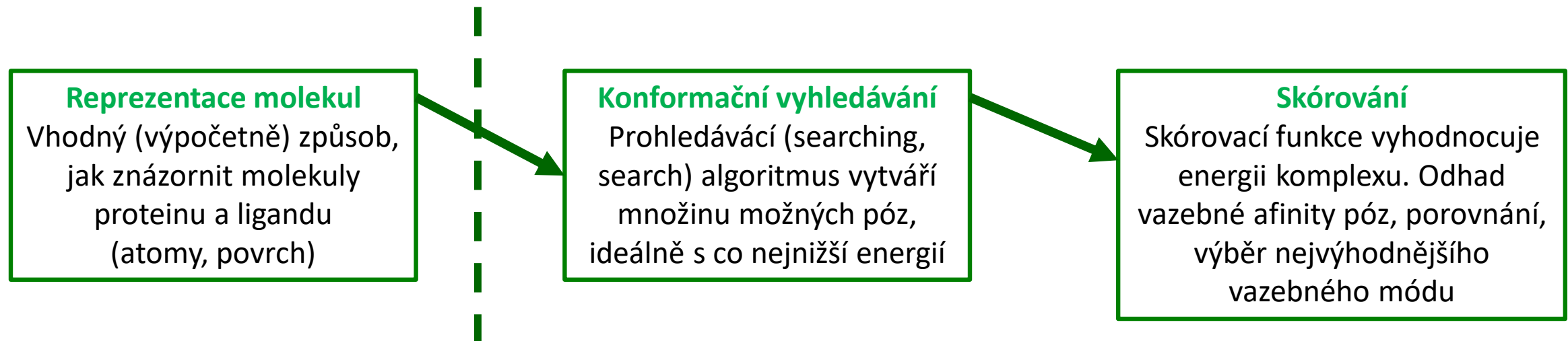
Dokování protein-ligand

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv, **virtuální screening** celých databází molekul pro výběr vhodného interakčního partnera (inhibitoru) proteinu.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Výstupy:** struktura komplexu (**póza** – konkrétní geometrické uspořádání komplexu protein-ligand), vazebná afinita (**skóre** – reprezentuje sílu vazby).

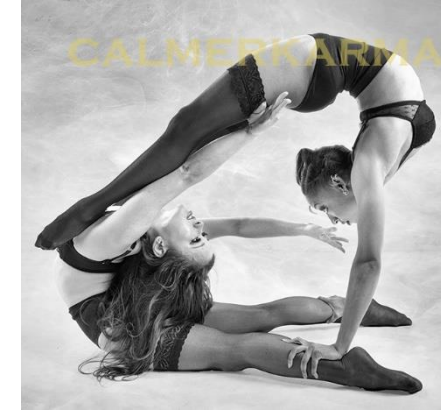
Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies

Leonardo G. Ferreira *, Ricardo N. dos Santos, Glaucius Oliva and Adriano D. Andricopulo *

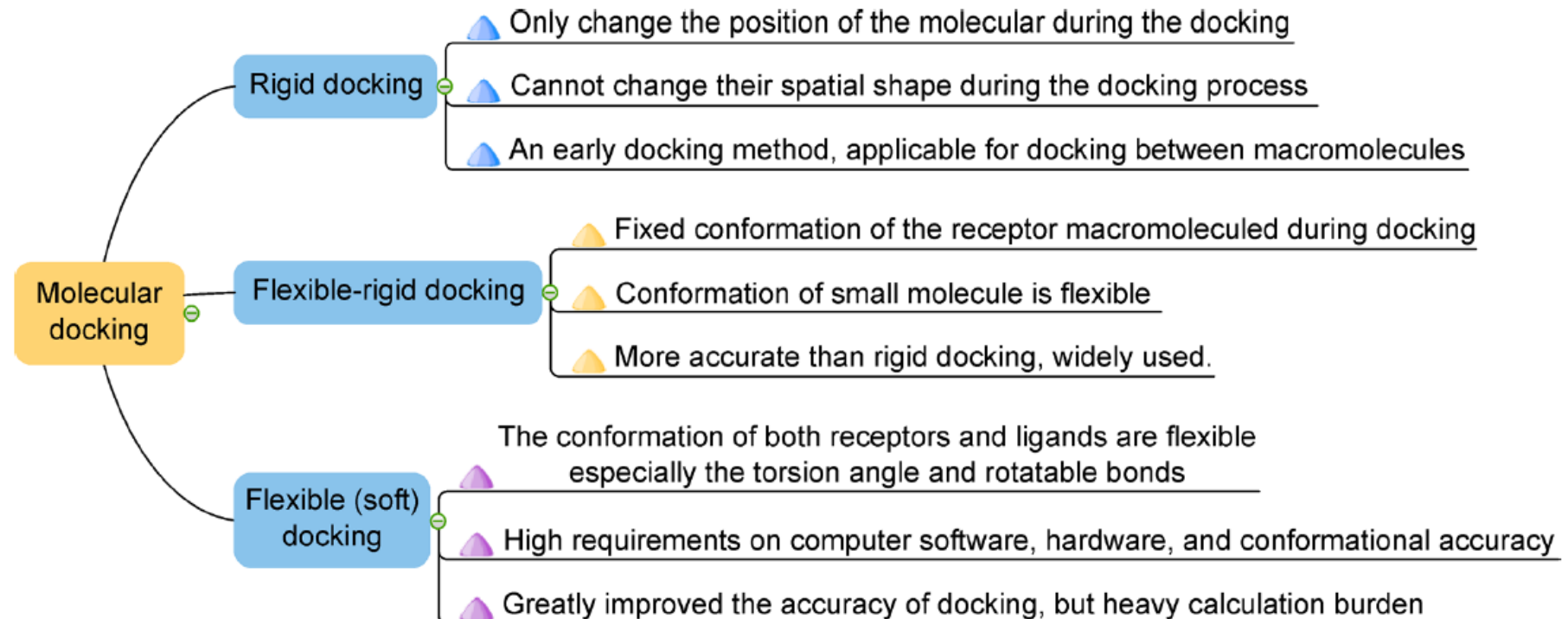
Force-Field-Based	Empirical	Knowledge-Based
DOCK [32]	AutoDock [34]	SMoG [82]
AutoDock [34]	GlideScore [37]	DrugScore [62]
GoldScore [35]	ChemScore [60]	PMF_Score [83]
ICM [46]	X_Score [66]	MotifScore [84]
LigandFit [47]	F_Score [73]	RF_Score [85]
Molegro Virtual Docker [48]	Fresno [75]	PESD_SVM [86]
SYBYL_G-Score [73]	SCORE [76]	PoseScore [87]
SYBYL_D-Score [73]	LUDI [77]	
MedusaScore [74]	SFCscore [78]	
	HYDE [79]	
	LigScore [80]	
	PLP [81]	



Problém flexibility

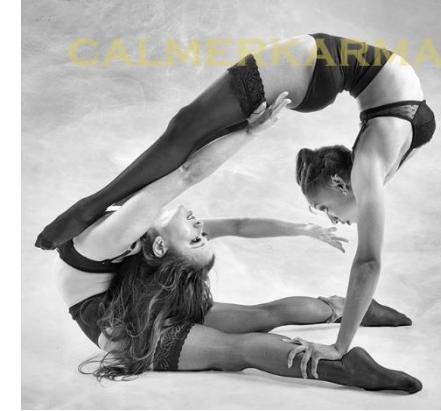


- **Dokování protein-ligand:** problém flexibility, tj. vzájemného přizpůsobení proteinu a ligandu, výskytu proteinu ve více konformacích.
- **Rigidní dokování** – ani protein, ani ligand nejsou flexibilní (zámek a klíč).
- **Semiflexibilní dokování** – rigidní protein, flexibilní ligand.
- **Flexibilní dokování** – flexibilní protein, flexibilní ligand.

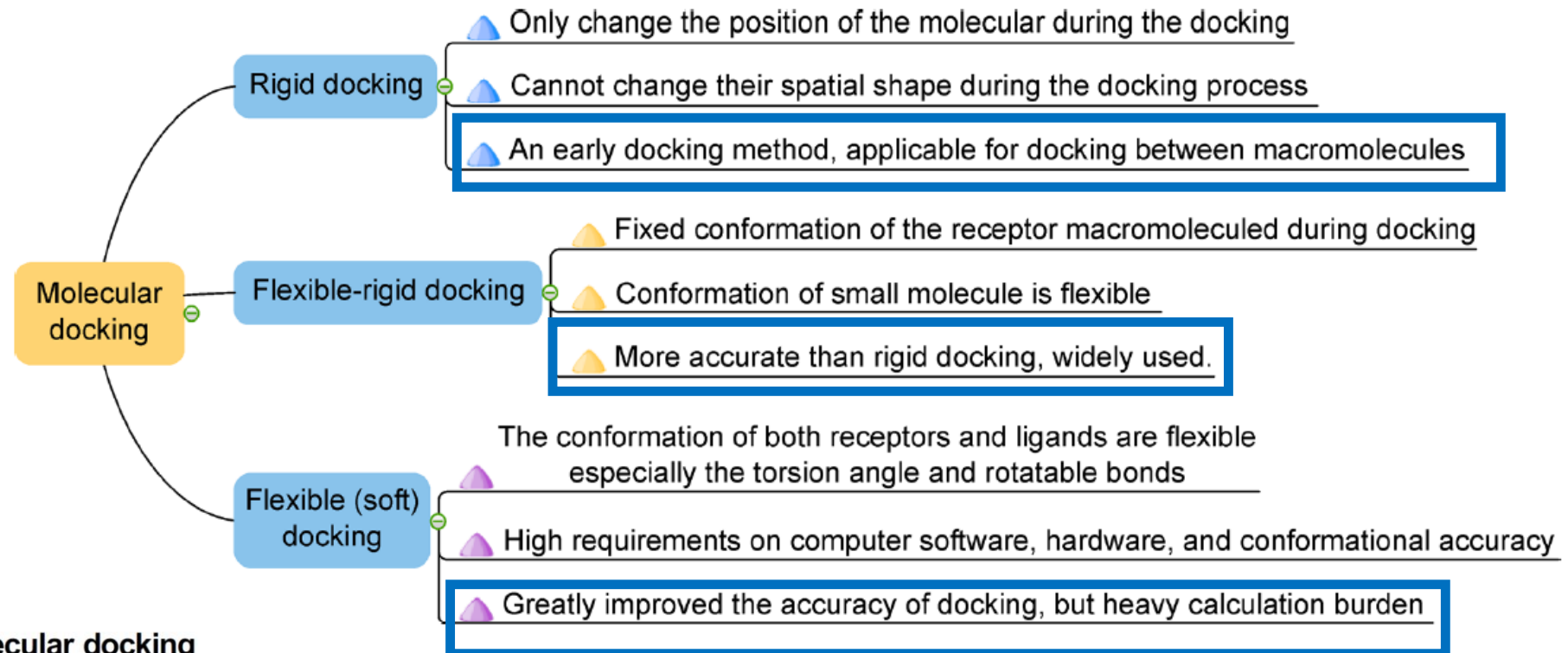


Progress in molecular docking

Problém flexibility



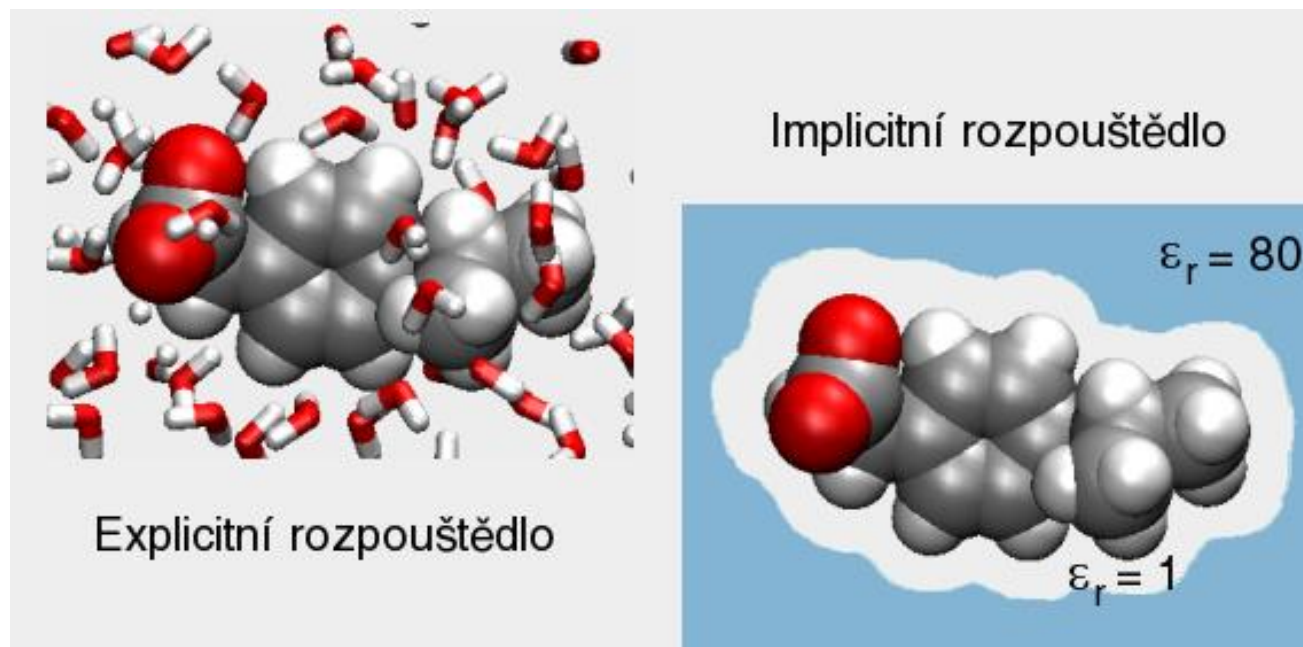
- **Dokování protein-ligand:** problém flexibility, tj. vzájemného přizpůsobení proteinu a ligandu, výskytu proteinu ve více konformacích.
- **Rigidní dokování** – ani protein, ani ligand nejsou flexibilní (zámek a klíč).
- **Semiflexibilní dokování** – rigidní protein, flexibilní ligand.
- **Flexibilní dokování** – flexibilní protein, flexibilní ligand.



Progress in molecular docking

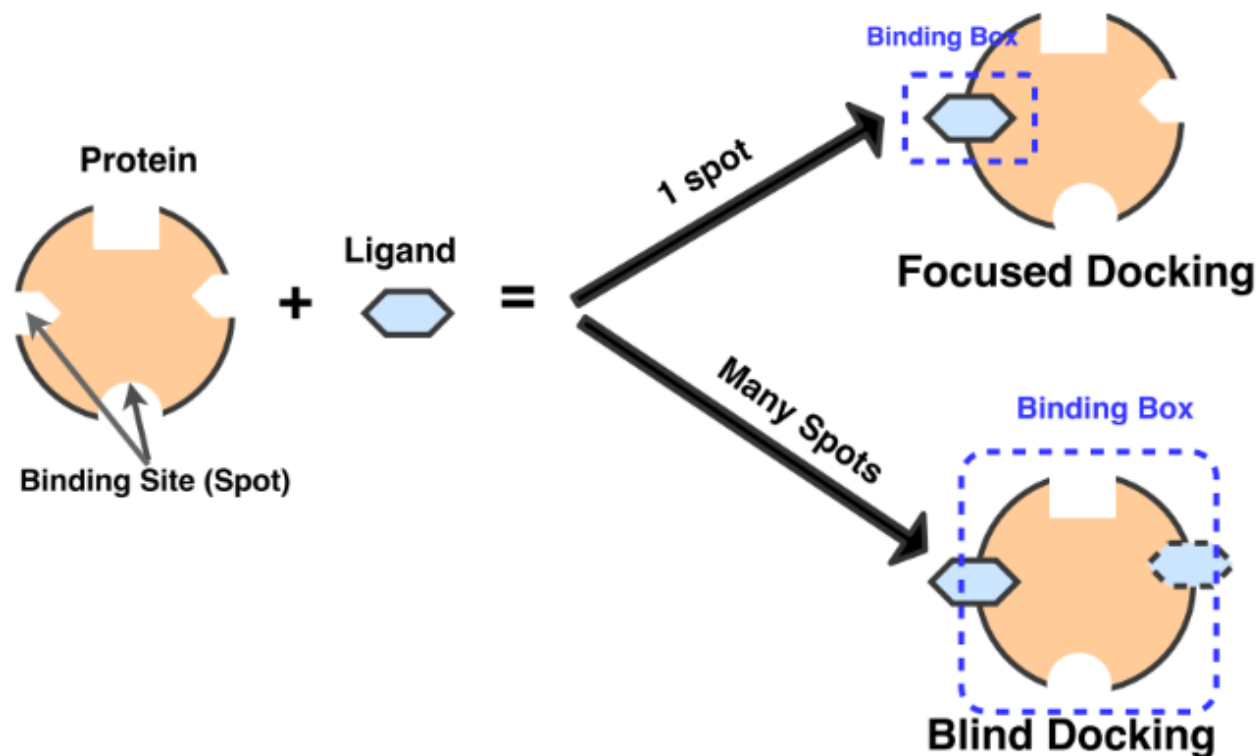
Problém vody

- **Dokování protein-ligand:** problém modelování molekul vody, molekuly vody mají vliv na změnu solvatační entropie, mohou se přímo zapojovat do vazby mezi proteinem a ligandem.
- **Implicitní model** – vodné prostředí je modelováno pomocí elektrické permitivity (konstantní x závislá na vzdálenosti atomů).
- **Explicitní model** – do modelu se přímo přidají molekuly vody (výpočetně náročné).



„Blind docking“

- **Molekulární dokování („docking“).**
- *In silico* modelování interakcí – predikce vzájemné orientace a pozice interagujících molekul tvořících stabilní komplex, predikce změny volné vazebné energie.
- **Vstupy:** struktura proteinu, struktura ligandu
- **Vazebné místo: známé x neznámé („blind docking“)**
- „Blind docking“ – prohledávání celého povrchu proteinu, hledání míst, kam se mohou stabilně navázat ligandy. Možnost objevení (**nových**) vazebných míst pro navázání ligandu (léčiva, inhibitoru). **Výpočetně náročné.**



Kovalentní dokování

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv.
- **Kovalentní inhibitor:** vysoká účinnost, dlouhotrvající účinek.
- **Kovalentní dokování:** nutné modelovat kovalentní vazbu. Jak zahrnout příspěvek kovalentní vazby do skórovací funkce?
- Pro popis vzniku/štěpení kovalentních vazeb nestačí klasické dokování, vyžaduje **kvantově-mechanický** přístup. Nebo trik.

On-the-Fly QM/MM Docking with Attracting Cavities

Prasad Chaskar, Vincent Zoete,* and Ute F. Röhrig*

SIB Swiss Institute of Bioinformatics, Molecular Modeling Group, CH-1015 Lausanne, Switzerland

Klasický dokovací algoritmus
(Attracting Cavities)

Pózy

QM/MM

Výsledky

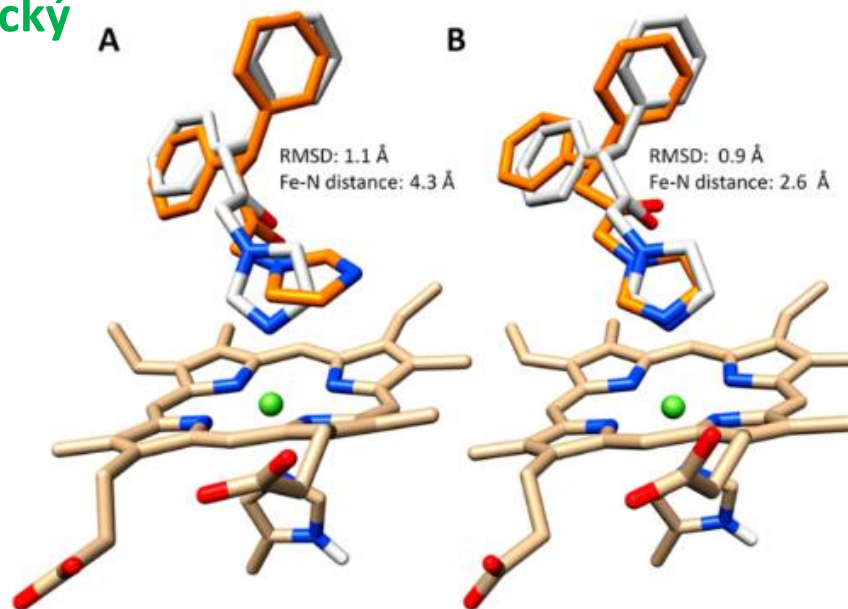


Figure 4. Example of ligand–iron binding in the best predicted docking pose using (A) the classical Attracting Cavities and (B) the QM/MM approach. The X-ray pose of the ligand is presented in gray, while the best predicted pose is depicted in orange (PDB ID: 3tgm).

Kovalentní dokování

- **Dokování protein-ligand:** význam při vývoji nových léčiv.
- **Kovalentní inhibitor:** vysoká účinnost, dlouhotrvající účinek.
- **Kovalentní dokování:** nutné modelovat kovalentní vazbu. Jak zahrnout příspěvek kovalentní vazby do skórovací funkce?
- Pro popis vzniku/štěpení kovalentních vazeb nestačí klasické dokování, vyžaduje kvantově-mechanický přístup. Nebo **trik**.

CovalentDock: Automated Covalent Docking with Parameterized Covalent Linkage Energy Estimation and Molecular Geometry Constraints

Xuchang Ouyang,^{†[a]} Shuo Zhou,^{†[b]} Chinh Tran To Su,^[a] Zemei Ge,^[b] Runtao Li,^{*[b]} and Chee Keong Kwoh^{*[a]}

On-the-Fly QM/MM Docking with Attracting Cavities

Prasad Chaskar, Vincent Zoete,^{*[b]} and Ute F. Röhrig^{*[b]}

SIB Swiss Institute of Bioinformatics, Molecular Modeling Group, CH-1015 Lausanne, Switzerland

Klasický dokovací
algoritmus
(Attracting Cavities)

Pózy

QM/MM

Výsledky

*Příspěvek kovalentní
vazby vyjádřen pomocí
Morseho potenciálu*

*Morseho potenciál: model
potenciální energie
dvouatomové molekuly*

Validace dokovacích nástrojů

<http://dude.docking.org/>

- **Validační množiny:** ligandy s **krystalograficky** určenou konformací ve vazebném místě cílové molekuly a **experimentálně** zjištěnou afinitou k cílové molekule (**actives**) + molekuly podobné ligandům, ale neschopné tvořit s cílovou molekulou komplex (**decoys**).

Soutěže a výzvy:

D3R Grand Challenge



Drug Design Data Resource

<https://drugdesigndata.org/about/grand-challenge>



D U D ● E

A Database of Useful Decoys: Enhanced

[Home](#)

[Targets](#)

[Subsets](#)

[Generate](#)

[Other](#)

[FAQ](#)

[Revisions](#)

[Thanks](#)

Welcome to DUD●E, an enhanced and rebuilt version of DUD, a directory of useful decoys. DUD-E is designed to help benchmark molecular docking programs by providing challenging decoys. It contains:

- 22,886 active compounds and their affinities against 102 targets, an average of 224 ligands per target
- 50 decoys for each active having similar physico-chemical properties but dissimilar 2-D topology.

CAPRI (Critical Assessment of **P**redicted Interactions) is a community wide initiative for testing computational algorithms in blind predictions of experimentally determined 3D structures of protein complexes, the “targets”, provided to CAPRI prior to publication.

CAPRI: Critical Assessment of PRediction of Interactions

<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/complex-pred/capri/>

Predikce vazebných míst

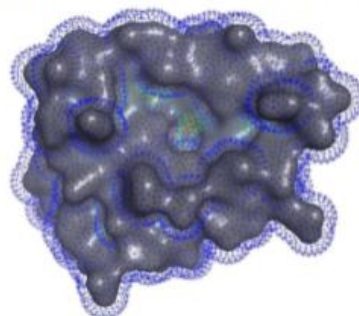
(LBSs – ligand-binding sites)

<http://cao.labshare.cn/cb-dock/>

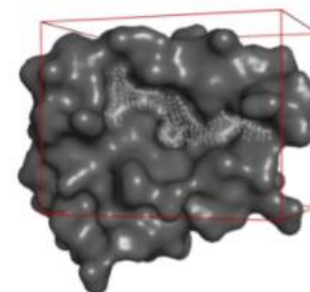
- Identifikace **vazebných míst** je důležitá pro studium interakcí a vývoj léčiv.
- Experimentální metody (X-Ray) jsou přesné, ale časově náročné.
- **Predikce vazebných míst – metody založené na studiu 3D struktur proteinů**
- Předpoklad – pro vznik stabilního komplexu je nutné dostatečně velké interakční rozhraní.
- Vyhledávání **kapes a kavit**, které mohou sloužit jako vazebná místa.

CB-Dock is a protein-ligand docking method which automatically identifies the binding sites, calculates the center and size, customizes the docking box size according to the query ligands and then perform the molecular docking with **AutoDock Vina**. Large-scale benchmarks show that the cavity-focused docking can enhance the hit ratio and accuracy of blind docking. Accordingly, CB-Dock can facilitate the docking procedure and improve the accuracy by predicting the binding sites of target proteins using our curvature-based cavity detection approach (**CurPocket**) and the binding poses of query ligands using AutoDock Vina.

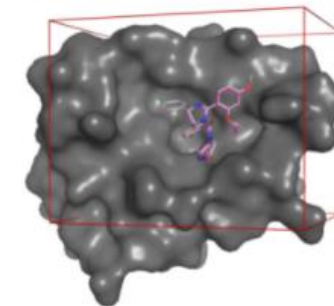
Curvature of protein surface



Cavity detected by clustering




Docking with AutoDock Vina



Predikce vazebných míst

(LBSs – ligand-binding sites)

- Identifikace **vazebných míst** je důležitá pro studium interakcí a vývoj léčiv.
- Experimentální metody (X-Ray) jsou přesné, ale časově náročné.
- **Predikce vazebných míst – metody založené na podobnosti**
- Předpoklad – proteiny jsou výsledkem evoluce, homologní proteiny jsou strukturně a funkčně podobné.
- Využití známých proteinů jako templátů (sekvence x struktura).



The image shows the logo for COACH (for Protein-ligand binding site prediction). The logo features the word "COACH" in large, bold, black letters, with "for" in smaller letters below it. To the right of the text are two molecular models: a ball-and-stick model of a protein-ligand complex and a 3D surface representation of a protein binding site. Below the text and models is a horizontal line.

COACH is a meta-server approach to protein-ligand binding site prediction. Starting from given structure of target proteins, COACH will generate complementary ligand binding site predictions using two comparative methods, TM-SITE and S-SITE, which recognize ligand-binding templates from the [BioLiP protein function database](#) by binding-specific substructure and sequence profile comparisons. These predictions will be combined with results from other methods (including [COFACTOR](#), [FINDSITE](#) and [ConCavity](#) to generate final ligand binding site predictions. Users are also allowed to input primary sequence, where [I-TASSER](#) will be used to generate 3D models first which are then fed into the COACH pipeline for ligand-binding site prediction. The COACH algorithm was ranked as the best method in the [weekly CAMEO ligand Binding Site Prediction Experiments](#).

<https://zhanggroup.org/COACH/>

Predikce vazebných míst

(LBSs – ligand-binding sites)

- Identifikace **vazebných míst** je důležitá pro studium interakcí a vývoj léčiv.
- Experimentální metody (X-Ray) jsou přesné, ale časově náročné.
- **Predikce vazebných míst – metody založené na podobnosti**
- Předpoklad – proteiny jsou výsledkem evoluce, homologní proteiny jsou strukturně a funkčně podobné.
- Využití známých proteinů jako templátů (sekvence x struktura).



```
>example
MHHHHHSSGVDLGTENLYFQSMKIAIMGAMPEEISPILEKIGSYKSTSYAGNKYYEATYQGVELVIAYSKIGKVFALSAA
TMIEHF GATKLLFSGVAGAISTNLKVGDLIVATKLSQHDLDITAFGHPYGYVPEGSVFVEADKMIELSKKVALEMGKSVQE
GIIATGDQFVANEERKNWIGTTFGADALEMEGGSVGVVNCNALNIPFFILRSISDAADMDSFDFEFLESSAKESAEIFMKM
VDELVALPLQDIK
```



COACH job CH2099406285

The protein with name "your_protein" has been successfully submitted and is being processed.....
[Download the submitted file](#)

It will take about **10 hours** to complete (job submitted at: Wed Nov 3 11:04:06 EDT 2021). Please **DO NOT** re-submit your job!

If email address was provided, you will receive an email notification once the job is finished.

This page is reloaded every 5 seconds and you will find the results automatically at this page once it's done.


You can bookmark this page to check the results later.

Predikce vazebných míst

(LBSs – ligand-binding sites)

- Identifikace **vazebných míst** je důležitá pro studium interakcí a vývoj léčiv.
- Experimentální metody (X-Ray) jsou přesné, ale časově náročné.
- **Predikce vazebných míst – metody založené na podobnosti**
- Předpoklad – proteiny jsou výsledkem evoluce, homologní proteiny jsou strukturně a funkčně podobné.
- Využití známých proteinů jako templátů (sekvence x struktura).

COACH Results Hide



Cscore Predicted binding site residues by COACH
0.894 9, 50, 53, 58, 62, 86, 89, 99, 106, 107, 109, 112

The outputs of other methods are briefly summarized below:

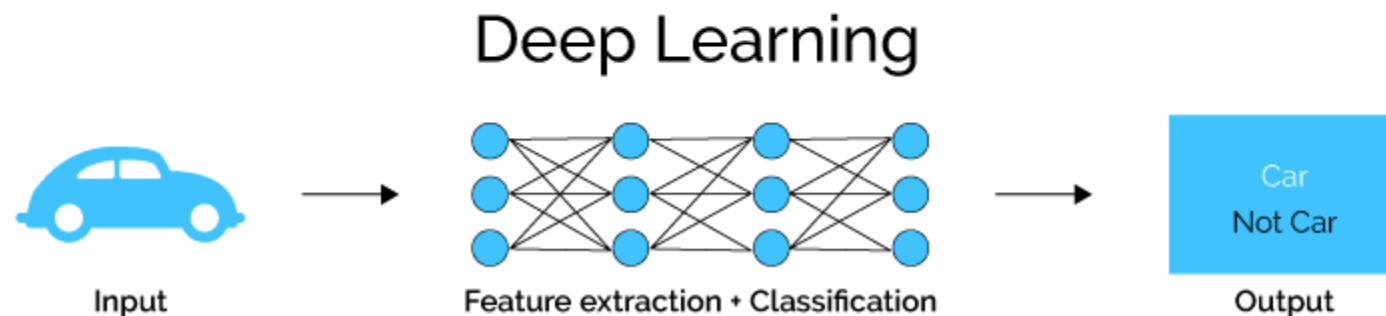
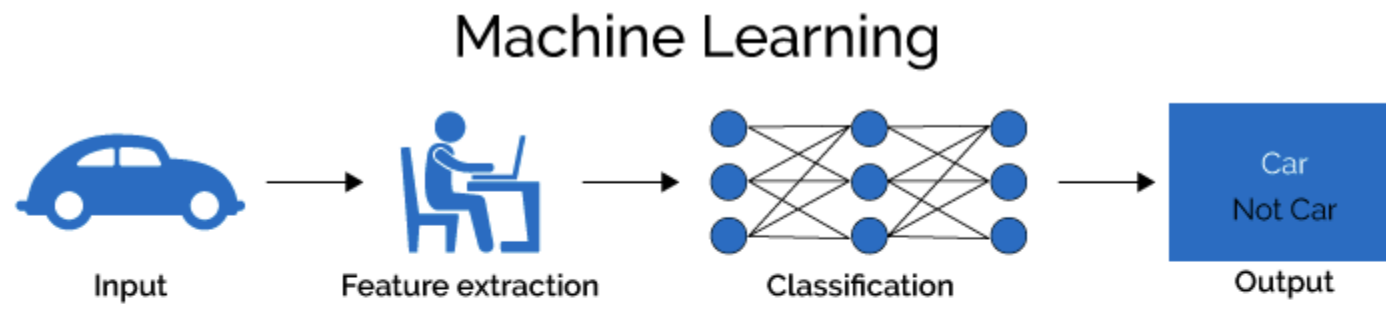
Method	Rank	Cscore	Predicted binding site residues
COFACTOR	1	0.95	53, 62, 86, 89, 90, 99, 106
	2	0.93	9, 50, 53, 58, 62, 86, 89, 99, 106, 107, 109
	3	0.92	9, 50, 99, 112
	4	0.92	9, 50, 58, 99, 106, 107, 112
	5	0.68	53, 86
TMSITE	1	0.82	9, 50, 53, 58, 62, 86, 99, 106, 107, 109, 112
	2	0.05	86, 89, 99, 112, 113
	3	0.04	9, 49, 50, 112, 113
	4	0.04	9, 50, 86, 99, 111, 112, 113
	5	0.03	53, 62, 86, 89, 90, 99, 106
FINDSITE	1	0.93	9, 50, 52, 53, 56, 58, 62, 86, 99, 106, 107, 109, 112, 115
	2	0.02	86, 91, 99
	3	0.02	26
	4	0.02	54, 55, 56
	5	0.02	26, 31, 77
SSITE	1	0.3	9, 50, 53, 58, 86, 99, 106, 109, 112
ConCavity	1	N/A	49, 50, 52, 53, 112, 113, 114, 115

Spin On/Off

Predikce vazebných míst

(LBSs – ligand-binding sites)

- Identifikace **vazebných míst** je důležitá pro studium interakcí a vývoj léčiv.
- Experimentální metody (X-Ray) jsou přesné, ale časově náročné.
- **Predikce vazebných míst – metody využívající strojové učení**
- Využití umělé inteligence, v současnosti hlavně metody „deep learning“ (hluboké učení).



DeepSite: a binding pocket predictor using neural-networks

Neural Networks Binding Pocket

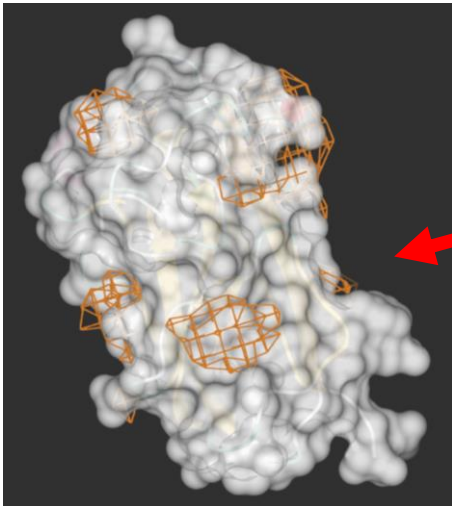
<https://playmolecule.com/deepsite/>

Predikce vazebných míst (LBSs – ligand-binding sites)



DeepSite: a binding pocket predictor using neural-networks

Neural Networks Binding Pocket



PA-I GALACTOPHILIC LECTIN
<https://files.rcsb.org/down...> | Model 1 | Instance 1_555 | A | ILE 94

Input

PDB ID
1oko

Upload your own protein PDB
Vybrat soubor

DEEPSITE MODEL DeepSite/models/default

Select chain *
A

I agree to the [Terms of Use](#) and to cite this application if results are published

SUBMIT ETA ~ 1-2 min CITE

OPEN CHAT

Shrnutí

- **Molekulární rozpoznávání - základ všech biologických procesů**
- **Vazebná kinetika + termodynamika**
- **Různé modely mechanismu interakcí**
- **Experimentální metody studia interakcí – náročné na čas, peníze a vzorek**
- **Molekulární dokování – predikce**
- **Mnoho různých typů dokování – různě náročné, různě přesné**
- **Predikce vazebných míst – 3D struktury, podobnost, strojové učení**

Použitá a doporučená literatura

Review

Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods

Xing Du^{1,†}, Yi Li^{1,†}, Yuan-Ling Xia¹, Shi-Meng Ai^{1,2}, Jing Liang¹, Peng Sang^{1,3}, Xing-Lai Ji^{1,4} and Shu-Qun Liu^{1,4,*}

Protein-Protein and Protein-Ligand Docking

Alejandra Hernández-Santoyo,
Aldo Yair Tenorio-Barajas, Victor Altuzar,
Héctor Vivanco-Cid and Claudia Mendoza-Barrera

Progress in molecular docking

Jiyu Fan¹, Ailing Fu², Le Zhang^{1,3,4,*}

CovalentDock: Automated Covalent Docking with Parameterized Covalent Linkage Energy Estimation and Molecular Geometry Constraints

Xuchang Ouyang,^{†[a]} Shuo Zhou,^{†[b]} Chinh Tran To Su,^[a] Zemei Ge,^[b] Runtao Li,^{*[b]} and Chee Keong Kwoh^{*[a]}

Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors

Riddhidev Banerjee¹, Lalith Perera² and L.M. Viranga Tillekeratne¹

Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies

Leonardo G. Ferreira^{*}, Ricardo N. dos Santos, Glaucius Oliva and Adriano D. Andricopulo^{*}

Chem. Listy 111, 754–759 (2017)

MOLEKULOVÉ DOKOVÁNÍ JAKO NÁSTROJ PRO VIRTUÁLNÍ NÁVRH LÉČIV

On-the-Fly QM/MM Docking with Attracting Cavities

Prasad Chaskar, Vincent Zoete,^{*} and Ute F. Röhrig^{*}

SIB Swiss Institute of Bioinformatics, Molecular Modeling Group, CH-1015 Lausanne, Switzerland