

## Fehérjék szerkezetének predikciója, szerkezeti adatok felhasználása adatbázisok segítségével, a számítógépes molekuladinamikai modellezés alapjai

Hegedűs Tamás

tamas@hegelab.org



MTA-SE Molekuláris Biofizikai Kutatócsoport  
SE Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Mai témák

- Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
- Informatikai eszközök – biológus szempontból
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérjék szerkezetének és dinamikájának jelentősége

A betegség molekuláris szintű oka?  
A gyógyszer-kötő zseb alakja?

37°C-on, oldatban nem egy szerkezet létezik,  
hanem egy konformációs sokaság.

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Számítógépes modellezés jelentősége

Atomi szintű információt ad mozgásokról.

Kísérletes módszerek általában nem  
szolgáltatnak közvetlen információt az  
atomi szintű történésekről.

PI. NMR és MD - igen

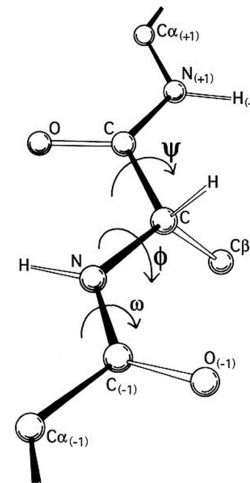
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Mai témák

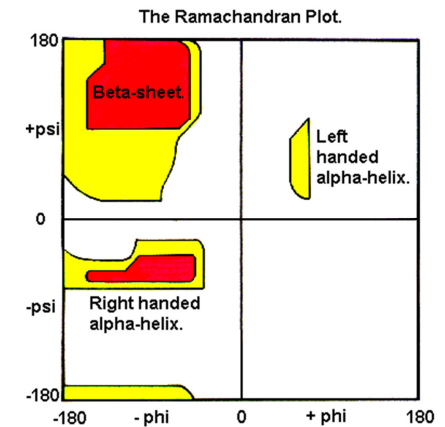
- Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
  - Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása
  - Rendezetlen fehérjék
  - Funkcionális régiók azonosítása
  - A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- Informatikai eszközök – biológus szempontból
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekercsítésének szimulációja

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Másodlagos szerkezeti elemek



wikipedia



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Másodlagos szerkezeti elemek predikciója

Megoldott szerkezetekből minden aminosavra meghatározott  
*helix*, *β-redő*, *coil* formáló hajlamból 60 %

Ezek kombinálása szekvenciák illesztésével 70-80 %

### Megvalósítási lehetőségek:

- neurális hálózatok,
- support vector machines,
- rejtett Markov modellek, stb.

Megbízhatósági érték minden pozícióra

GOR4, HNN, Prof, JPred/JNet

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Rendezetlen fehérjék I.

### Intrinsically Disordered Proteins

Becslések alapján a fehérjéknek akár 25 %-a rendezetlen lehet.

Komplexitással nő a rendezetlen fehérjék aránya

Az emberi fehérjék felében van min. 30 a.a. hosszú rendezetlen szakasz

Nem teljesen random.

Strukturálisan igen flexibilisek.

Nincs kompakt globuláris hajtogatódás, reziduális szerkezet.

**Megdőlt a paradigma,**  
mely szerint csak jól definiált 3D szerkezethez kapcsolható fehérje funkció.

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Rendezetlen fehérjék II.

<b>Miért jó?</b>	Specifikus és adaptálódó Rendezetlen/redezett reverzibilis átmenete Nagy kötőfelület Gyors kötés	
<b>Mire jó?</b>	Entrópiikus lánc: Effektor: Scavangers: Összeszerelődés: Bemutató felület:	K+ csatorna inaktiválása peptid inhibitorok kazein calmodesmon, F-aktin foszforilációs és proteolitikus helyek

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Rendezetlen fehérjék III.

DisProt adatbázis: <http://www.disprot.org>  
 kb. 650 fehérje

K. Dunker – Indiana University

Tompa Péter, Dosztányi Zsuzsa – MTA Enzimológiai Intézet

### A rendezetlenség jóslása

**Tanuló algoritmusok**  
 PDB-ben előforduló  
 rendezetlen fehérjék szekvenciája alapján  
 (nincs bennük sok hidrofób a.a.)

**Disopred2**

**Kölcsönhatási energiák becslése**

**IUPred.enzim.hu**

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## IUPred

**Fizikai alapok!**

**Ha van szerkezet:**

$$E_{\text{calculated}} = \sum_{i,j} M_{ij} C_{ij}$$

**Ha csak szekvencia van:**

$$E_{\text{estimated}} = L \sum_{i,j} P_{ij} f_i f_j$$

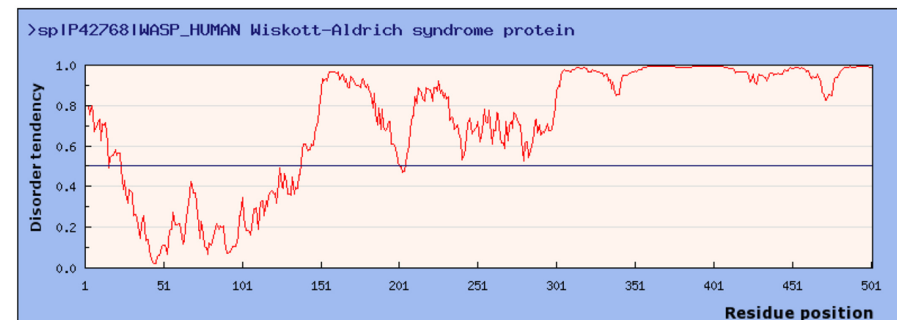
**Egy aminosav rendezetlensége:**

$$E_j^k = \sum_{i=1}^{20} P_{ij} f_i^k (w_0)$$

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## IUPred kimenete



Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Mai témák

- **Bevezetés – szimulációk és a fehérje dinamika jelentősége**
- **Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel**
  - Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása
  - Rendezetlen fehérjék
  - Funkcionális régiók azonosítása
  - A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- **Informatikai eszközök – biológus szempontból**
- **Fehérjék dinamikájának modellezése**
- **Fehérjék felterjedésének szimulációja**

## Funkcionális régiók azonosítása

**Mintázat keresés (pattern search)**  
**P-x-[STA]-x-[LIV]-[IVT]-x-[GS]-G-Y-S-[QL]-G**  
**P.[STA].[LIV][IVT].[GS]GYS[QL]G (regular expression pattern)**

**P.[STA].[LIV][IVT].[GS]GYS[QL]G (regular expression pattern)**

**Konszenzus matrix, profile (Isd. ProSite dokumentáció)**

MA /M: SY='D'; M=-10,26,-29,38,34,-34,-14,-2,-33,7,-24,-23,8,-6,8,-4,0,-9,-27,-33,-19,21;  
MA /M: SY='I'; M=-8,-31,-23,-35,-28,7,-32,-27,27,-24,15,13,-27,-26,-24,-23,-20,-9,25,-4,2,-27;  
MA /M: SY='R'; M=-11,-12,-26,-12,-1,-13,-23,-1,-8,1,-7,-3,-8,-11,-2,8,-9,-6,-8,-22,-3,-4;  
MA /M: SY='E'; M=-11,17,-27,23,29,-24,-15,-3,-27,1,-22,-20,9,-1,6,-6,3,-4,-25,-32,-17,17;  
MA /M: SY='D'; M=-7,10,-23,11,2,-25,0,-6,-26,-4,-23,-18,7,-6,-5,-8,7,7,-20,-31,-17,-2;

**MA /M: SY='D'; M=-7,10,-23,11,2,-25,0,-6,-26,-4,-23,-18,7,-6,-5,-8,7,7,-20,-31,-17,-2;**

Már mások megtették, adatbázisokba gyűjtötték ☺  
Enzimek osztályozása (EC)  
Domének azonosítása (pl. Pfam: <http://pfam.sanger.ac.uk>)

**Domének azonosítása (pl. Pfam: <http://pfam.sanger.ac.uk>)**

## Harmadlagos szerkezet jóslása

- **CASP** (Critical Assessment of Techniques for Protein Structure Prediction)
- **kényszerfeltételek kísérletekből**

- **feltételezi: konzervált szekvencia == konzervált struktúra**
- **> 30% hasonlóság**
- **összeillesztés jósága a meghatározó**

## Szekvencia-illesztés

	Ala	Arg	Asn	Asp	Cys	Gln	Glu	Gly	His	Ile	Leu	Lys	Met	Phe	Pro	Ser	Thr	Trp	Tyr	Val
Ala	4																			
Arg	-1	5																		
Asn	-2	0	6																	
Asp	-2	-2	1	6																
Cys	0	-3	-3	-3	9															
Gln	-1	1	0	0	-3	5														
Glu	-1	0	0	2	-4	2	5													
Gly	0	-2	0	-1	-3	-2	-2	6												
His	-2	0	1	-1	-3	0	0	-2	8											
Ile	-1	-3	-3	-3	-1	-3	-3	-4	-3	4										
Leu	-1	-2	-3	-4	-1	-2	-3	-4	-3	2	4									
Lys	-1	2	0	-1	-3	1	1	-2	-1	-3	-2	5								
Met	-1	-1	-2	-3	-1	0	-2	-3	-2	1	2	-1	5							
Phe	-2	-3	-3	-3	-2	-3	-3	-3	-1	0	-3	0	6							
Pro	-1	-2	-2	-1	-3	-1	-1	-2	-2	-3	-3	-1	-2	-4	7					
Ser	1	-1	1	0	-1	0	0	0	-1	-2	-2	0	-1	-2	-1	4				
Thr	0	-1	0	-1	-1	-1	-1	-2	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	1	5			
Trp	-3	-3	-4	-4	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2	-3	-1	1	-4	-3	-2	11		
Tyr	-2	-2	-3	-2	-1	-2	-3	2	-1	-1	-2	-1	3	-3	-2	-2	2	7		
Val	0	-3	-3	-3	-1	-2	-2	-3	-3	1	-2	1	-1	2	-2	0	-3	-1	4	

Ala Arg Asn Asp Cys Gln Glu Gly His Ile Leu Lys Met Phe Pro Ser Thr Trp Tyr Val

CLUSTAL W (1.83) multiple sequence alignment

### Alignment – pl. ClustalW

Basic Local Alignment **Search** Tool, or **BLAST**



## Negyedleges szerkezet

Fehérje-fehérje dokkolás – rendkívül nehéz feladat  
(felületek leírása, dinamika)

PISA - Protein Interfaces, Surfaces and Assemblies  
Molecular Dynamics

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Two-state model of protein folding

$$G_{\text{protein}} = H_{\text{protein}} - TS_{\text{protein}}$$

$$\begin{aligned} -RT \ln K &= \Delta G_{\text{protein}} = \\ &= \Delta H_{\text{protein}} + \Delta H_{\text{solvent}} + \Delta H_{\text{protein-solvent}} - T\Delta S_{\text{protein}} - T\Delta S_{\text{solvent}} \end{aligned}$$

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje-fehérje kölcsönhatások

- Hidrofóbicitás
- Elérhető felület (500-1500Å<sup>2</sup>)
- Alak komplementaritás
- Aminosav preferenciák (4-8 atomi kontaktus)
- Evolúciósan konzerváltabb szakasz

$$\Delta_r G^\circ = \Delta_r H^\circ - T\Delta_r S^\circ$$

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje-fehérje kölcsönhatás modelljei

- Lock-and-key
- Induced fit
- Conformational selection

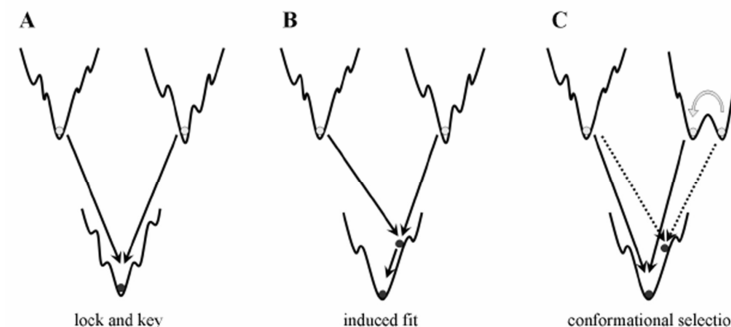


Figure 2: modes of molecular recognition in folded protein complexes

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Rendezetlen fehérjék kölcsönhatásai

- 3000 Å<sup>2</sup>
- Smaller regions: <100 a.a., 30 a.a.
- 70% are continuous segments
- hydrophobic-hydrophobic contacts
- higher conservation

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Rendezetlen kötőrégiók jóslása

Rendezetlen régióban

$$S_k = \frac{1}{N} \sum_{k \neq j=b_{lower}}^{b_{upper}} S_j \quad b_{lower} = \max(k-w_l; 1) \text{ and } b_{upper} = \min(k+w_l; l)$$

Nem tudnak elegendő kedvező kölcsönhatásokat kialakítani foldinghoz

$$E_i^{int,k} = \sum_{j=1}^{20} P_{ij} f_j^k(w_2)$$

Kötőpartner jelenlétében viszont igen

$$E_i^{glob} = \sum_{j=1}^{20} P_{ij} \bar{f}_{glob,j} \quad E_i^{gain,k} = E_i^{int,k} - E_i^{glob}$$

$$I_k = p_1 S_k + p_2 E_i^{int,k} + p_3 E_i^{gain,k}$$

Mészáros B. PhD dolgozat

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Az ANCHOR tréningje

anchor.enzim.hu

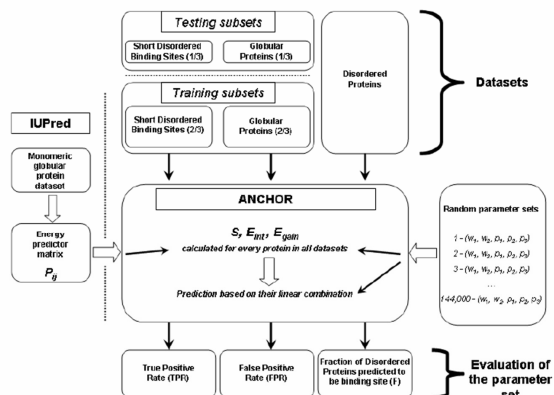


Figure 5: Outline of the training of ANCHOR

Mészáros B. PhD dolgozat

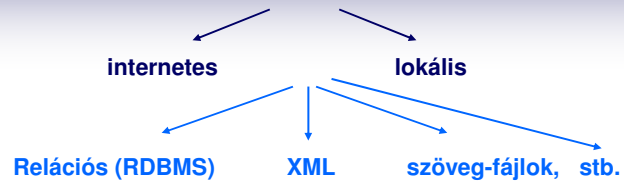
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Mai témák

- Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
- Informatikai eszközök – biológus szempontból adatbázisok programok programozási nyelvek
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Adatbázisok I.



### Internetes adatbázisok előnyei:

- Mások tartják karban (frissítés és annotálás)
- Máshol foglal erőforrásokat
- Általában több helyen elérhető (hardware hiba toleráns)

### Hátrányai:

- Mások tartják karban
- Adott eszköztár
- Lassú elérés

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Adatbázisok II.

### Lokális adatbázisok:

- RDBMS
- fájlok

### Előnyei:

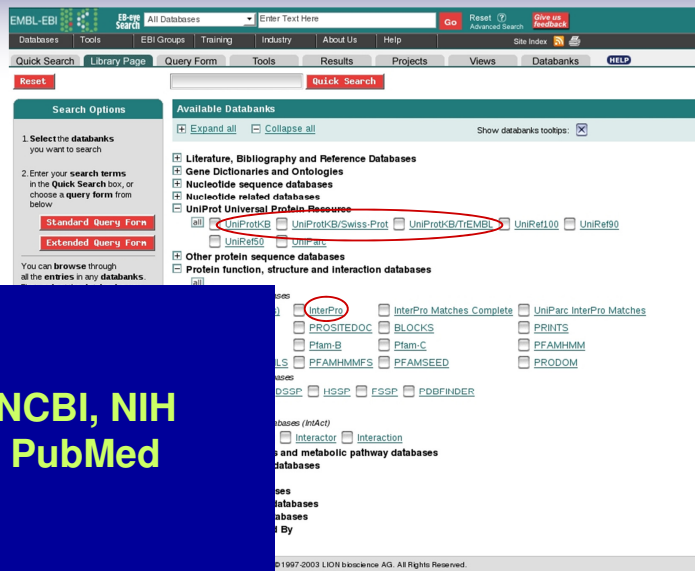
- lokális
- gyors elérés
- adott verzió (kézirat!)
- „akármilyen” szoftverrel használható

### Hátrányai:

- lokális
- erőforrás-igény
- hozzáértés-igény

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Adatbázisok III.

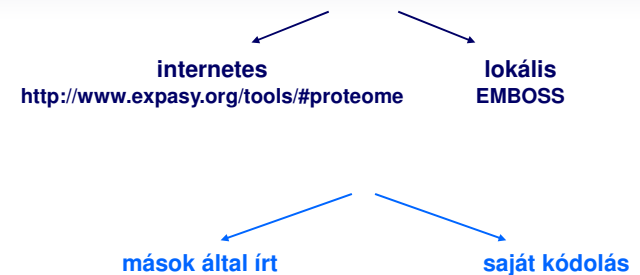


NCBI, NIH  
PubMed

<http://srs.ebi.ac.uk>

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Programok



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Saját programok – programozási nyelvek

**C/C++:** lassú fejlesztés  
ha sebesség kell; mégis ritkán tanácsolt

**Script nyelv:** igen gyors fejlesztés  
bizonyos feladatokhoz igen lassú

**Java:** lassú fejlesztés; általában a szükségelt  
csomag beta ☹

**GUI**

- Könyvtárak
- Olvashatóság, dokumentálhatóság
- Objektum orientáltság
- Több fejlesztő: subversion vagy hasonló megoldások
- Egyéni száj-íz

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Mai témák

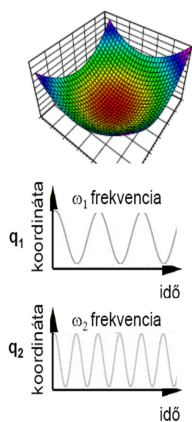
- Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel  
Másodlagos szerkezeti mintázatok jóslása  
Rendezetlen fehérjék  
Funkcionális régiók azonosítása  
A harmadlagos és negyedleges szerkezet
- Informatikai eszközök – biológus szempontból  
Adatbázisok  
programok  
programozási nyelvek  
operációs rendszerek
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja
- Hálózatok, gének, fehérjék, drogok

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje dinamika vizsgálata

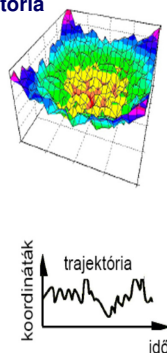
### Normál-módus elemzés

- harmonikus potenciál
- analitikus mozgásegyenletek
- normál módusok



### Molekuláris dinamika (MD)

- valós potenciálfelület
- mozgásegyenletek  
idő-lépésenkénti numerikus megoldása
- trajektória



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## A „force field”

$$E_{\text{prot}} = W_{\text{rot}} E_{\text{rot}} + W_{\text{atr}} E_{\text{atr}} + W_{\text{rep}} E_{\text{rep}} + W_{\text{solv}} E_{\text{solv}} + W_{\text{pair}} E_{\text{pair}} + W_{\text{mbenv}} E_{\text{mbenv}} + W_{\text{hbond}} E_{\text{hbond}} - E_{\text{ref}}$$

$$E_{\text{solv}} = - \sum_i^{\text{natom}} \sum_{j>i}^{\text{natom}} \left\{ \frac{2\Delta G_i^{\text{free}}}{4\pi\sqrt{\pi}\lambda_i r_{ij}^2} \exp(-d_{ij}^2) V_j + \frac{2\Delta G_j^{\text{free}}}{4\pi\sqrt{\pi}\lambda_j r_{ij}^2} \exp(-d_{ji}^2) V_i \right\} \quad \text{Lazaridis (2003)}$$

TABLE I. Solvation Parameters<sup>†</sup>

Atom types <sup>a</sup>	Volume	$\Delta G_i^{\text{ref b}}$	$\Delta G_i^{\text{free c}}$	$\Delta f_i^{\text{ref b}}$	$\Delta C_{P_i}^{\text{ref d}}$
C	14.7	0.000	0.00	0.000	0.00
CR	8.3	-0.890	-1.40	2.220	6.90
CH1E	23.7	-0.187	-0.25	0.876	0.00
CH2E	22.4	0.372	0.52	-0.610	18.60
CH3E	30.0	1.089	1.50	-1.779	35.60
CR1E	18.4	0.057	0.08	-0.973	6.90
NH1	4.4	-5.950	-8.90	-9.059	-8.80
NR	4.4	-3.820	-4.00	-4.654	-8.80
NH2	11.2	-5.450	-7.80	-9.028	-7.00
NH3	11.2	-20.000	-20.00	-25.000	-18.00
NC2	11.2	-10.000	-10.00	-12.000	-7.00
N	0.0	-1.000	-1.55	-1.250	8.80
OH1	10.8	-5.920	-6.70	-9.264	-11.20
O	10.8	-5.330	-5.85	-5.787	-8.80
OC	10.8	-10.000	-10.00	-12.000	-9.40
S	14.7	-3.240	-4.10	-4.475	-39.90
SH1E	21.4	-2.050	-2.70	-4.475	-39.90

Lazaridis (1999)

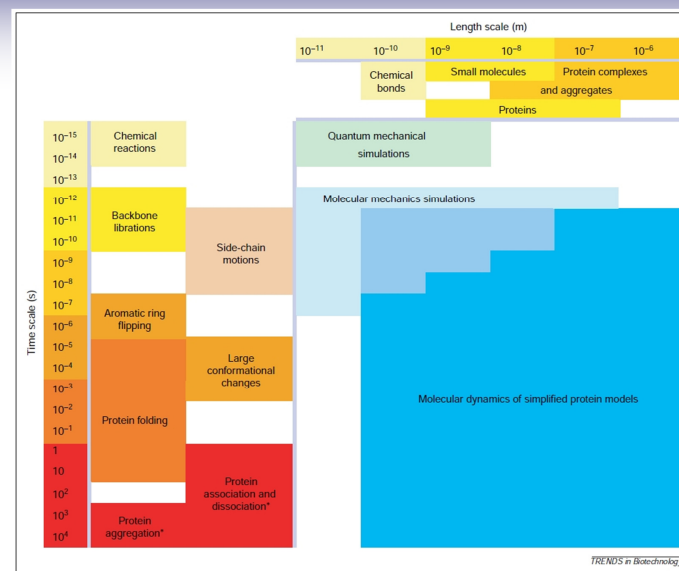
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Az MD korlátjai

- idő (CPU, valós)
- potenciál kiszámolása a szűk keresztmetszet
- numerikus integrálás hibája
- fs-os integrációs lépések
- oldószer (explicit/implicit)
- „boundary condition”

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

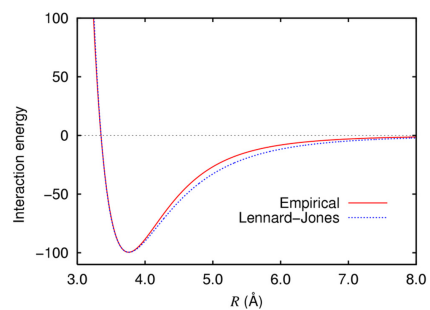
## „Események” időskálája



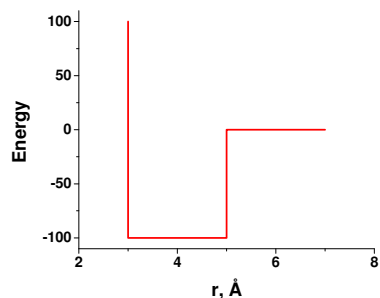
F. Ding and N.V. Dokholyan, TRENDS in Biotechnology, 23:450 (2005)

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Diszkrét Molekuláris Dinamika (DMD)



wikipedia



Ding, F., Dokholyan, N. V. PLoS Comput Biol 2:e85

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Egyszerűsített (Coarse Grain) modellek

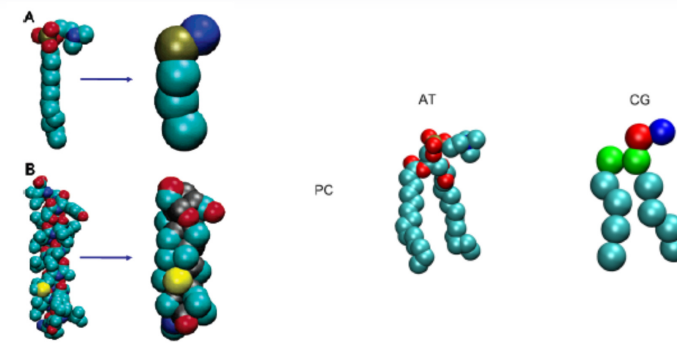


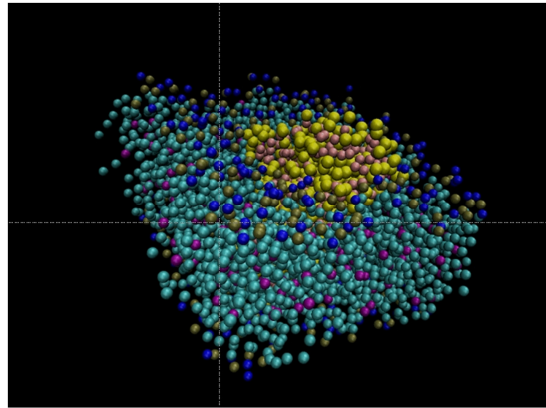
Figure 1. Atomistic (left-hand) and coarse-grained (right-hand) models compared for (A) a DPC molecule and (B) a GpA helix. Colors for atoms:

Bond, Sansom: MARTINI

Fehérjére pl. 2 bead vagy 4+ bead modellek

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

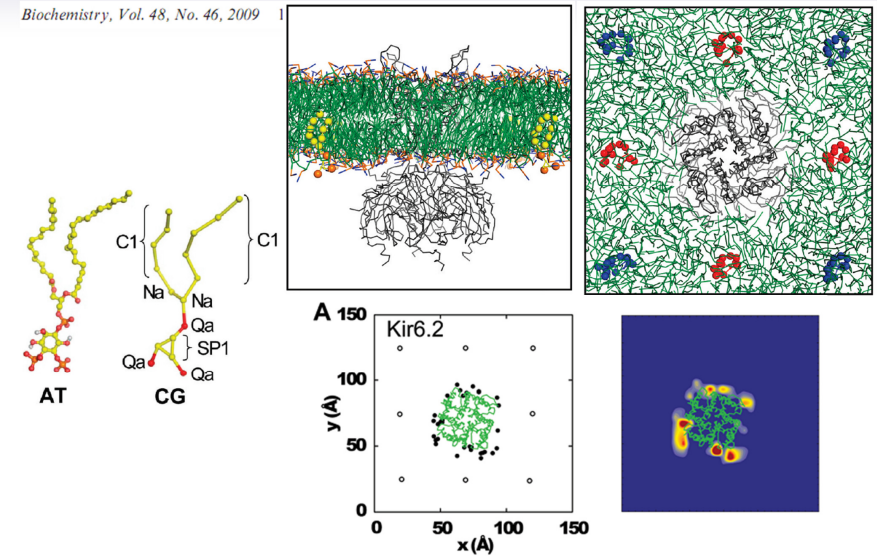
## Kettősréteg felépülése a fehérje köré



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

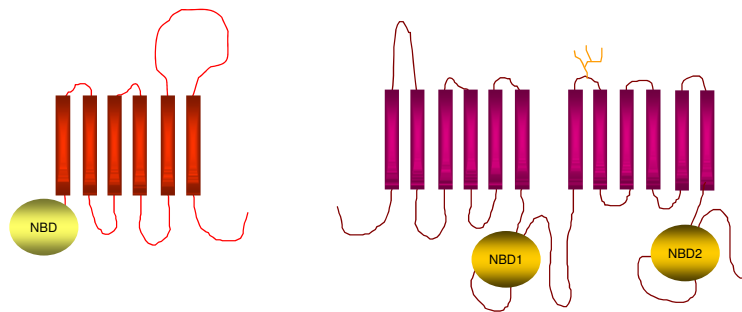
## PIP2 kötődése a Kir kálium csatornához

*Biochemistry, Vol. 48, No. 46, 2009*



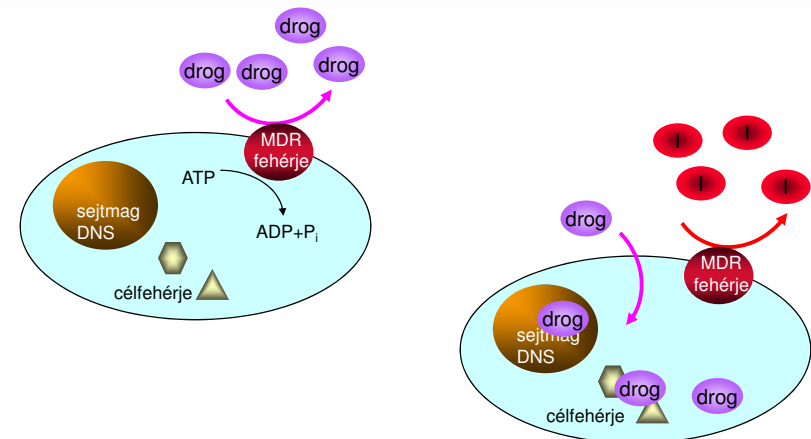
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

## ATP Binding Cassette (ABC) fehérjék



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

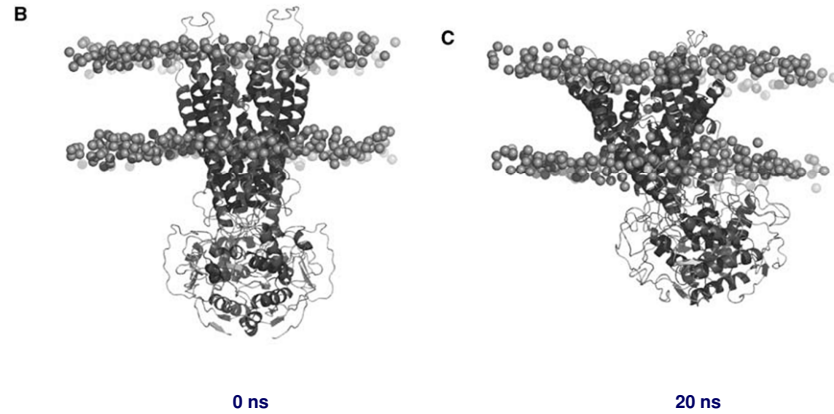
## A multidrog-rezisztencia és felfüggesztése



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

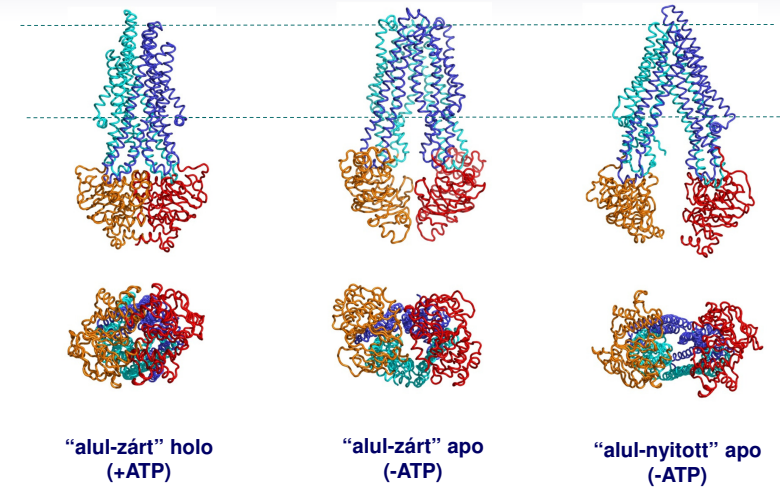
## Fehérjék konformációinak stabilitása

Eur Biophys J (2008) 37:403–409



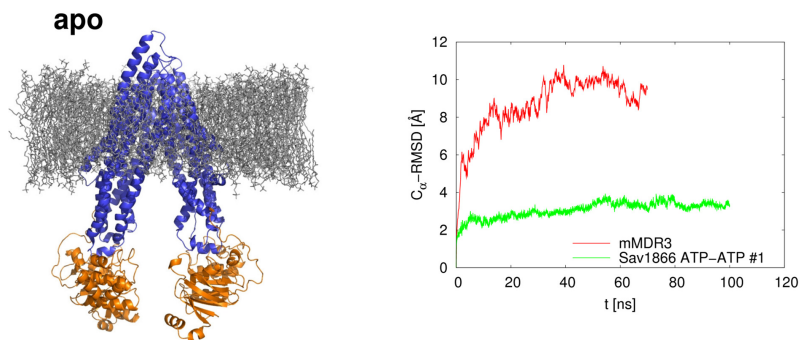
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## ABC fehérjék konformációi



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

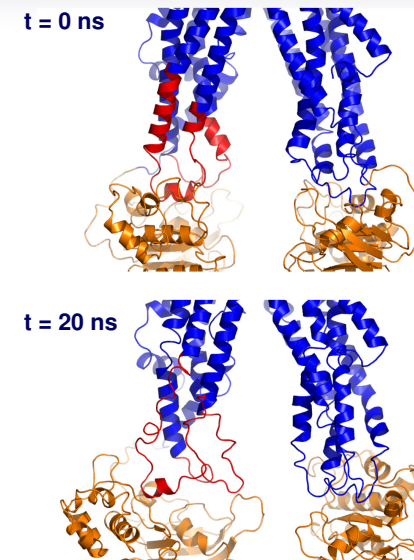
## Az alul nyitott apo szerkezet nem stabil



Gyimesi *et al.* BBA 2012

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Az alul nyitott apo szerkezet nem stabil

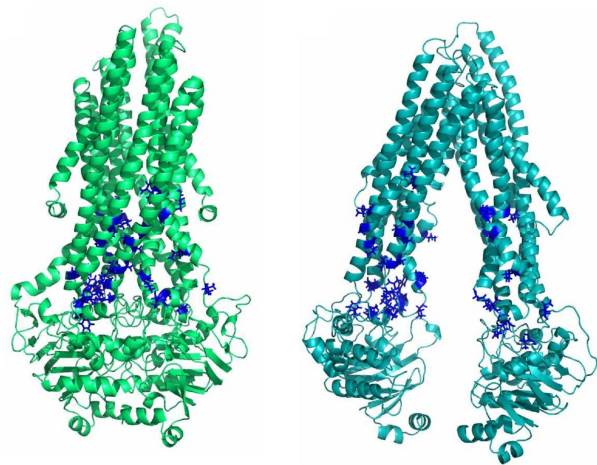


rendszer	megtartott hélix tartalom
Sav1866 ATP/ATP #1	90.04%
hMDR1 holo	91.84%
hMDR1 apo	64.30%
mMDR3	63.13%

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org



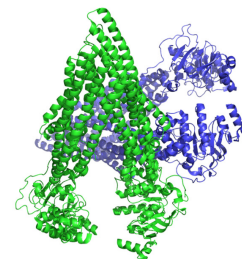
## Hidrofób aminosavak kerülnek felszínre



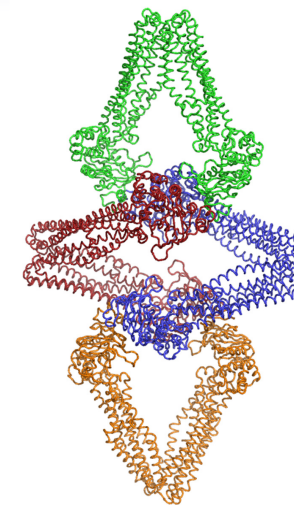
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Alul nyitott apo szerkezet elemi cellája

mMDR3, PDBID:3G5U

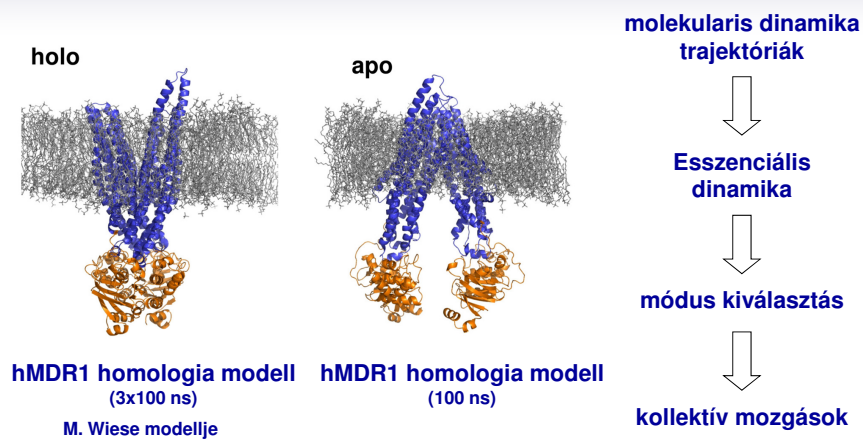


MsbA, PDBID:3B5W



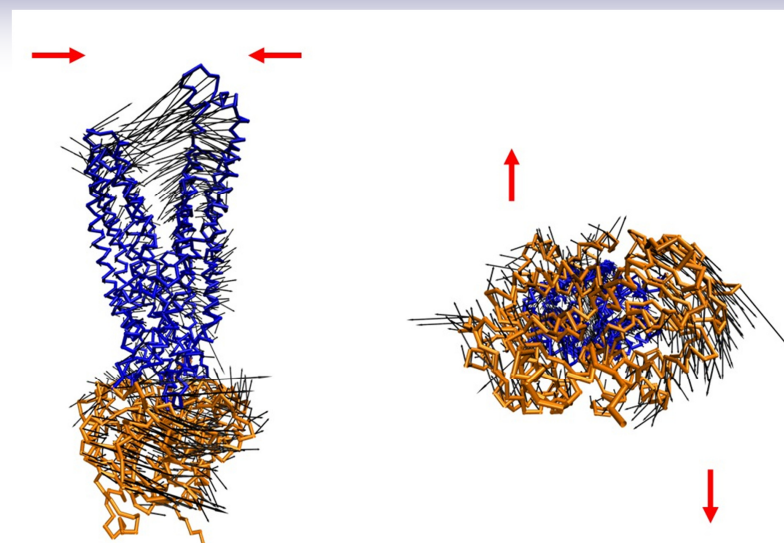
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Zárt-nyitott átmenet jellemzése molekuláris dinamikával



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Zárt-nyitott átmenet



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org



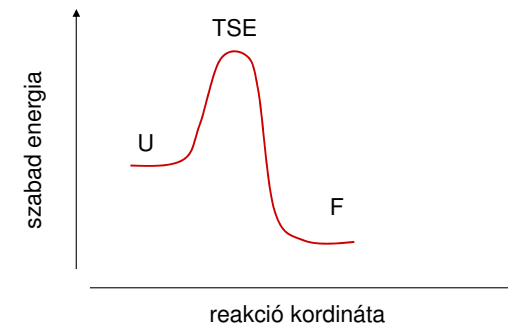
## Mai témák

- Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
- Informatikai eszközök – biológus szempontból
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja
- Hálózatok, gének, fehérjék, drogok

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje feltekeredés

Levinthal paradoxon



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje stabilitás I.

Konformációs stabilitást elősegítik:

- Hidrofób kölcsönhatások
- Intramolekuláris H-híd kötések
- Intramolekuláris ionos kölcsönhatások
- Intramolekuláris van der Waals kölcsönhatások
- Intramolekuláris diszulfid hidak

Destabilizáló tényezők:

- H-híd az oldószerrel
- Van der Waals kölcsönhatás az oldószerrel
- Az ionos csoportok solvatációja
- entrópia

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje stabilitás II.

A fehérje stabilitás nem ér el maximális értéket.

Erre utalnak:

termofil baktériumok fehérjéi;  
igen stabil, tervezett fehérjék.

Ennek okai lehetnek:

az evolúció nem igényel stabilabb fehérjét mint a funkció önmaga;  
a fehérjéknek le is kell bomlaniuk;  
a funkcióhoz flexibilitás szükséges.

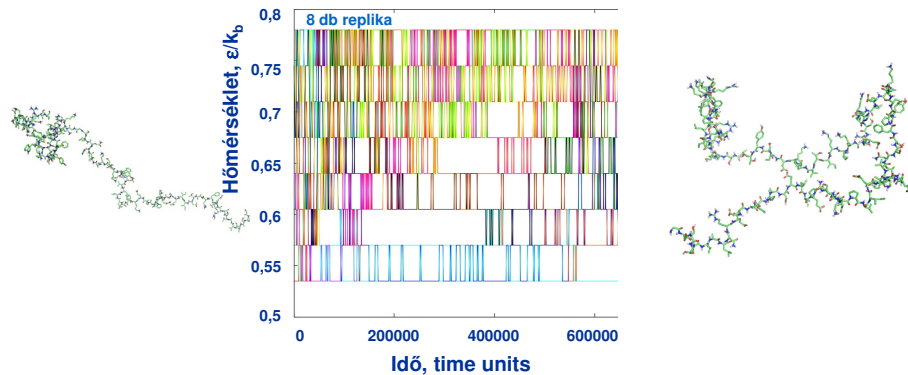
Folding szimulációk során mi az abszolút energiaminimumot  
(maximum stabilitást) keressük.

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - www.hegelab.org

## Fehérje feltekeredés szimulációja – I.

All atom force-field:

Potenciál függvény számolása erőforrásigényes  
Reprezentatív konformációs mintavételezés problémás  
Umbrella sampling, [replica exchange](#).



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

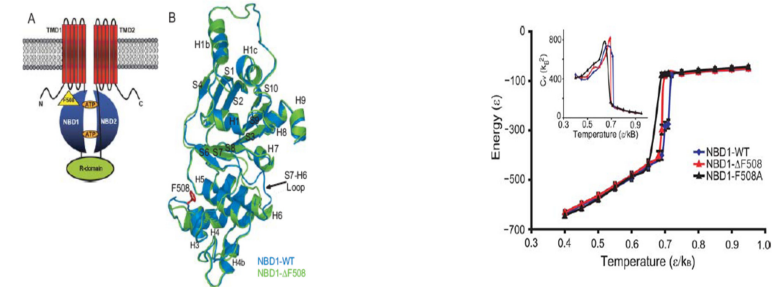
## Fehérje feltekeredés szimulációja – II.

Coarse grained, Gō-model:

- Egyszerű, szerkezetből származtatott, nem átvihető potenciál függvény
- Egyszerűsített fehérje reprezentáció

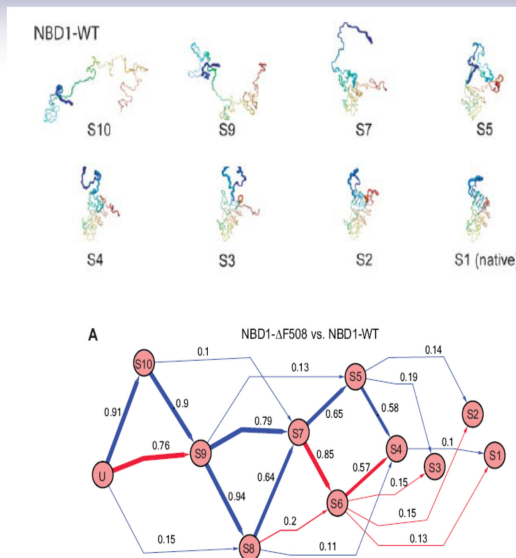
### CFTR NBD1 : 4+ bead model

Serohijos *et al.* 2008 PLoS Computational Biology, 4:e10000008



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

## Köztes állapotok közötti átmenetek jellemzése



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

## Mai témák

- Bevezetés – a fehérje dinamika és a szimulációk jelentősége
- Fehérjék jellemzése bioinformatikai eszközökkel
- Informatikai eszközök – biológus szempontból
- Fehérjék dinamikájának modellezése
- Fehérjék feltekeredésének szimulációja
- Hálózatok, gének, fehérjék, drogok

PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

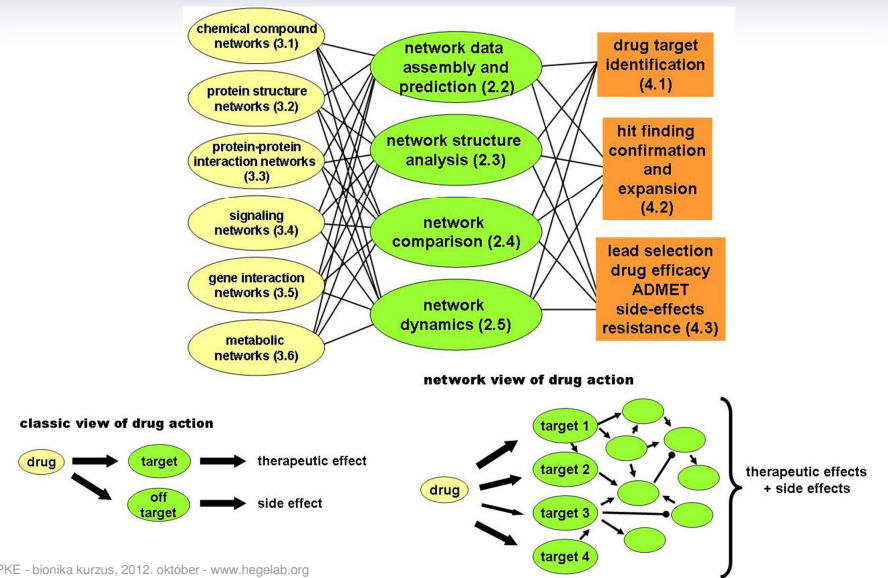
## Hálózatok – fehérje hálózatok

- Rendszerbiológia
- Fehérjék-fehérjék kölcsönhatási hálózata
- Gének-fehérjék-drogok kölcsönhatása
- Kapcsolatok aminosavak mozgásaiban

Csermely P. et al. 2012, <http://arxiv.org/abs/1210.0330>

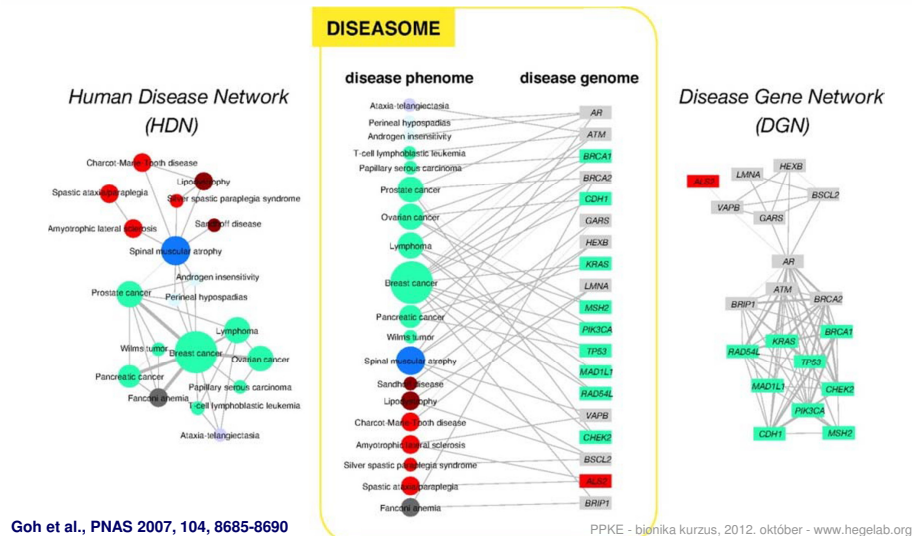
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

## Hálózatok és gyógyszertervezés



PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

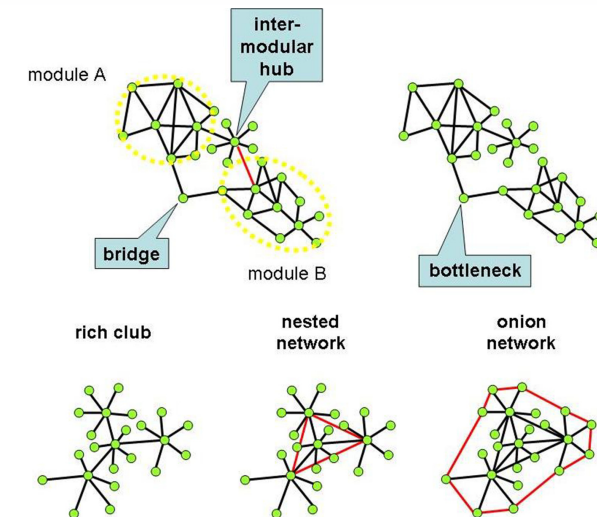
## Network assembly



Goh et al., PNAS 2007, 104, 8685-8690

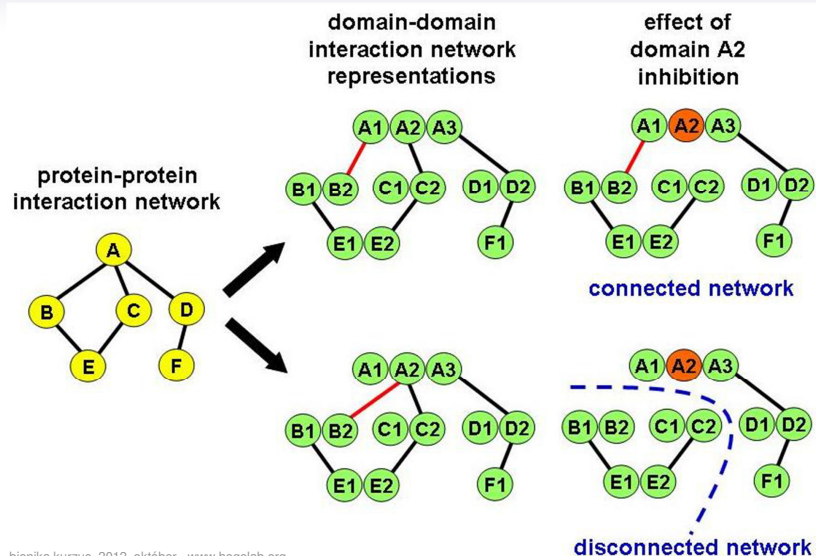
PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

## Hálózatok szerkezete

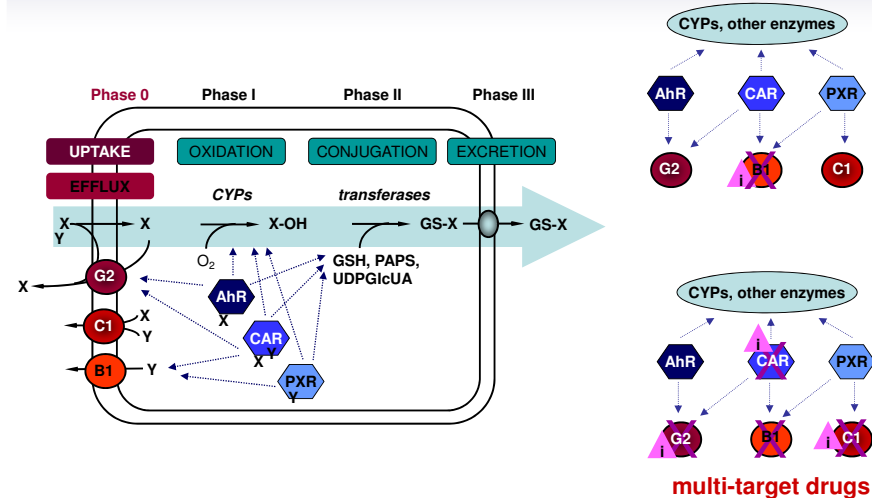


PPKE - bionika kurzus, 2012. október - [www.hegelab.org](http://www.hegelab.org)

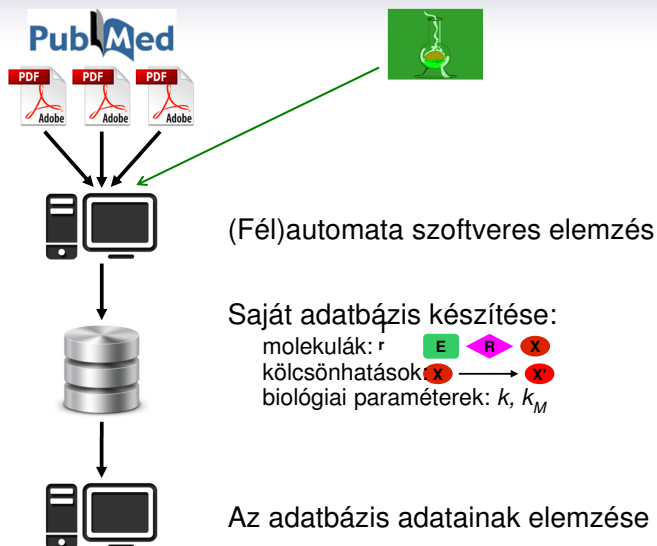
## Fehérje-fehérje kölcsönhatási hálózatok



## A sejt vegyvédeme (sejtszintű immunitás)



## Adatbányászat



## Hálózatok működésének feltérképezése

