

C2150

Zpracování informací a vizualizace v chemii a biochemii

6. lekce (3D vizualizace II)

Petr Kulhánek

kulhanek@chemi.muni.cz

Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta,
Masarykova univerzita, Kamenice 5, CZ-62500 Brno

Experimentální struktury

X-ray strukturní krystalografie

Rentgenové záření dopadající na elektron vyvolává sekundární sférické vlny z něj vycházející. Tento jev se nazývá **pružný rozptyl**.

Pravidelná soustava elektronů vytváří pravidelnou soustavu sférických vln. Ačkoli se tyto vlny ve většině směrů vzájemně ruší destruktivní interferencí, v několika specifických směrech, určených **Braggovým zákonem**, se konstruktivně sčítají:

$$2d \sin \theta = n\lambda$$

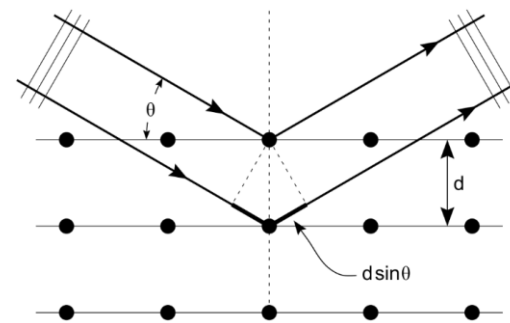
X-ray záření difraktuje na elektronech atomů.

Z měření je tedy možné určit elektronovou hustotu a z ní vyvodit **polohu atomů**.

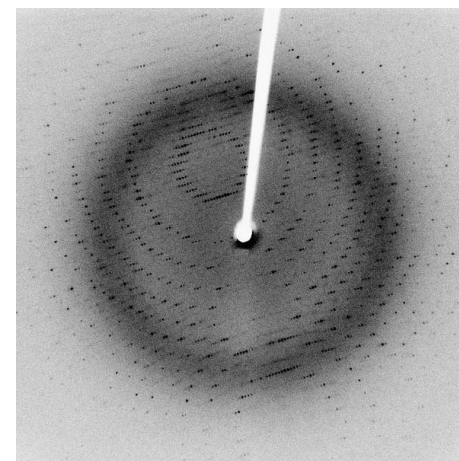
Nevýhody:

- měřený vzorek musí být monokrystal
- radiační poškození vzorku

Difrakce (model)



Difrakční vzor (krystal enzymu)



<http://www.wikipedia.org>

Zdroje 3D struktur - experiment

Cambridge Structural Database (CSD)

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Solutions/CSDSystem/Pages/CSD.aspx>

Obsahuje struktury malých molekul určených pomocí rentgenové a neutronové difrakce.

Protein Data Bank (PDB)

<http://www.pdb.org>

Obsahuje struktury biomolekulárních systémů určených převážně pomocí rentgenové strukturní analýzy.

Experimentální metoda	Proteiny (P)	Nucleové kyseliny (NA)	P/NA komplexy	Jiné	Celkově
X-ray	77445	1481	4069	3	82998
NMR	8851	1046	193	7	10097
elektronová mikroskopie	469	45	129	0	643

stav v září 2013

Experimentální struktury ...

- Experimentální struktury jsou obvykle zdrojem modelů biomolekulárních struktur nebo komplikovaných malých molekul.
- Vzhledem k nízkému rozlišení a flexibilitě molekul mohou být některé části nerozlišené (poloha atomů tedy není známá).
- Chybějící části je třeba modelovat *in silico*
 - atomy vodíku (přiřazení atomů vodíku může být citlivé na pH obzvláště u snadno ionizovatelných skupin, je možné použít program PROPKA, <https://github.com/jensengroup/propka>).
 - flexibilní proteinové smyčky (je možné dostavět pomocí programu Modeller, <https://salilab.org/modeller/>).
- Struktury mohou být ovlivněny krystalovým balením.
- Je vhodné zkontrolovat zdrojovou elektronovou hustotu, zejména u struktur s nízkým rozlišením.

Cambridge Structural Database

ConQuest provides advanced 3D searching of structures in the Cambridge Structural Database.

komerční licence
(CEITEC, Marek Nečas)

Volné vyhledávání struktur podle CCDC nebo CSD identifikátoru:

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures/>

CIF (Crystallographic Information File) struktury je možné vizualizovat v programu Mercury.

Program Mercury

Mercury offers a comprehensive range of tools for 3D structure visualisation and the exploration of crystal packing.

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/csd-community/FreeMercury/>

- **Spuštění programu Mercury**

```
$ module add mercury
```

```
$ mercury
```

Při prvním spuštění aktivovat komunitní verzi.

Cvičení 1

1. Získejte CIF soubory se strukturami publikovanými v následující publikaci:

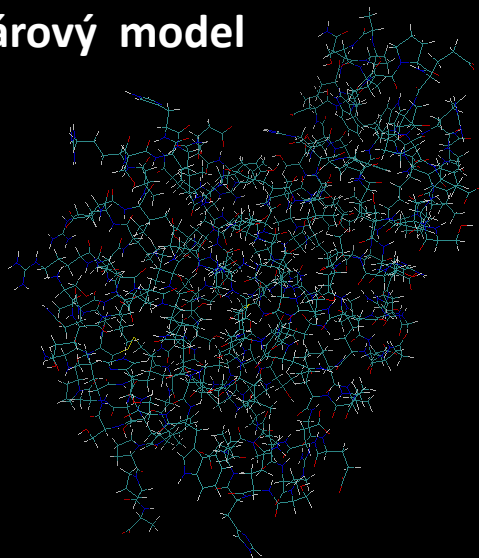
[1] Man, S.; Kulhanek, P.; Potacek, M.; Necas, M. New Fused Heterocycles by Combined Intra-Intermolecular Criss-Cross Cycloaddition of Nonsymmetrical Azines. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 (36), 6431–6433. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)01378-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01378-3).

2. Struktury zobrazte v programu Mercury.
 1. Molekulu zobrazte různým stylem.
 2. Zobrazte "Crystal Packing".
3. V programu Mercury zobrazte vámi vybranou strukturu z databáze "Teaching Subset".

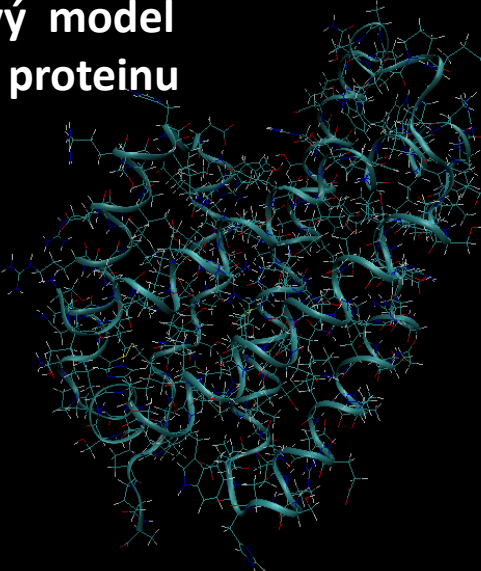
Vizualizace biomolekul

Vizualizace – biomolekuly

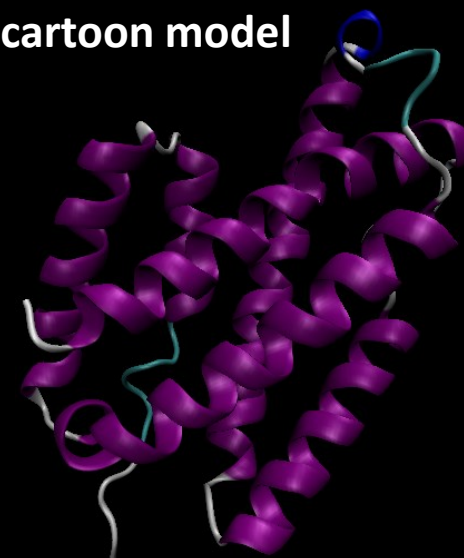
čárový model



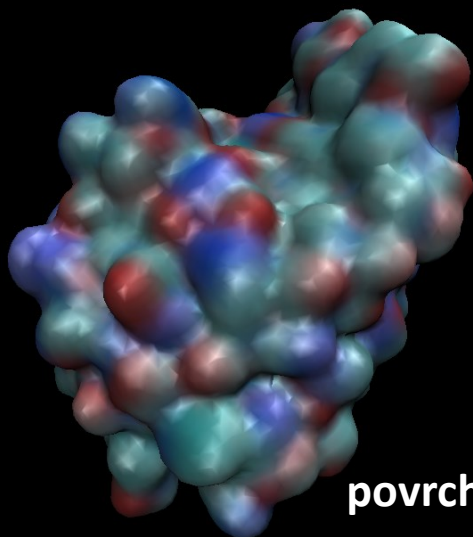
čárový model
páteř proteinu



cartoon model



stejná struktura
jiná vizualizace

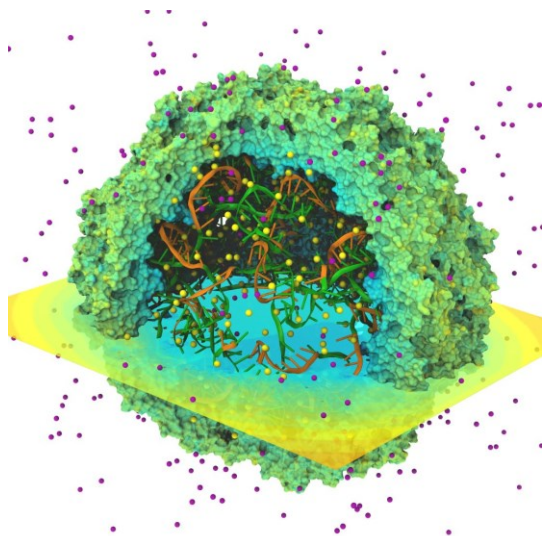


povrch biomolekuly

Různé modely slouží k zvýraznění určité strukturní informace nebo vnitřní vlastnosti molekuly či uskupení molekul, které pak usnadňuje snadnější pochopení studovaného problému.

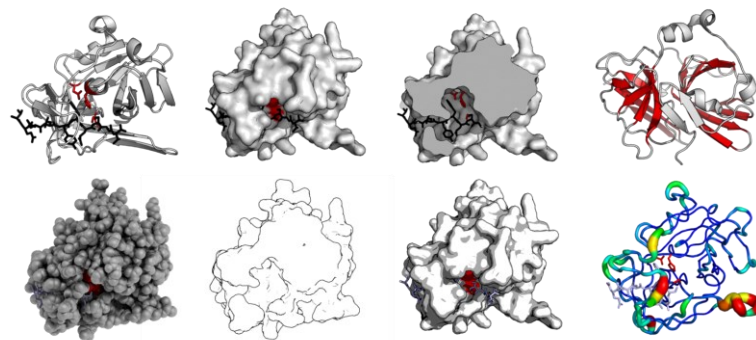
Software

Visual Molecular Dynamics (VMD)



<https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd>

PyMOL



<https://en.wikipedia.org/wiki/PyMOL>

- scriptable (TCL, Python)
- advanced rendering
- available for MS Windows, Linux, macOS

Dále např. **Chimera** (<https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/>)

Overview of software:

https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_molecular_graphics_systems

Spuštění programů

- VMD

```
$ module add vmd
```

```
$ vmd
```

- PyMOL

```
$ module add pymol
```

```
$ pymol
```

- Chimera

```
$ module add chimera
```

```
$ chimera
```

Spuštění programů

- VMD

```
$ module add vmd
```

```
$ vmd
```

- PyMOL

```
$ module add pymol
```

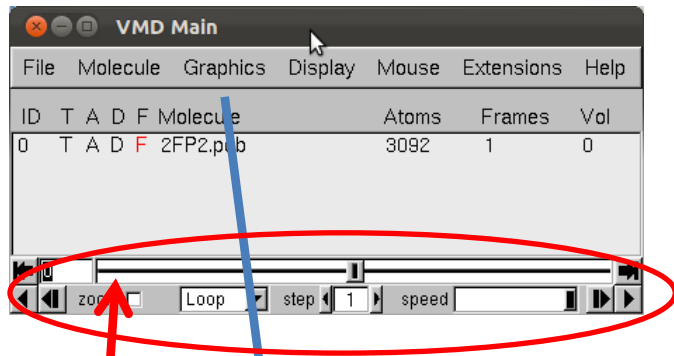
```
$ pymol
```

- Chimera

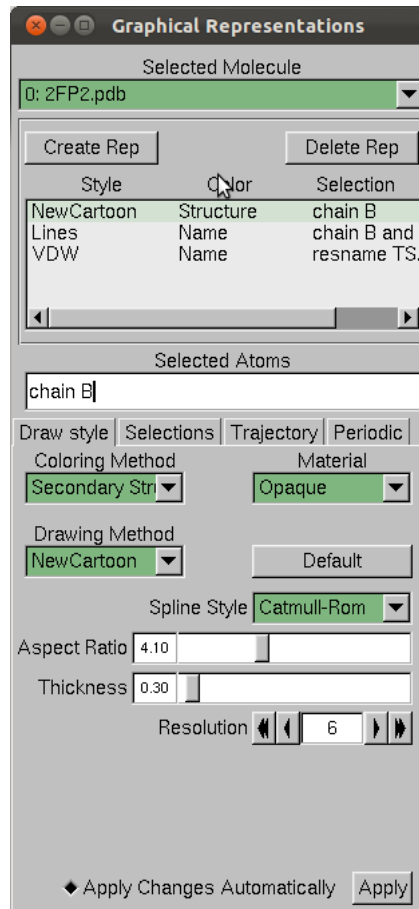
```
$ module add chimera
```

```
$ chimera
```

VMD

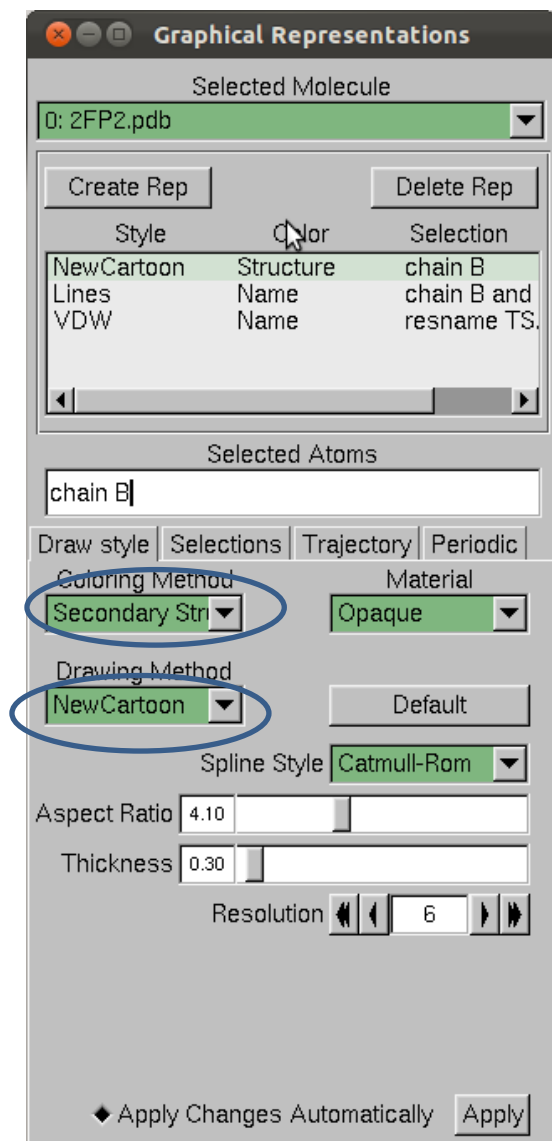


Representation



posun v čase u trajektorií

VMD program - vizualizace



Create/Delete representation



Representation List

dvojklik - aktivace/deaktivace



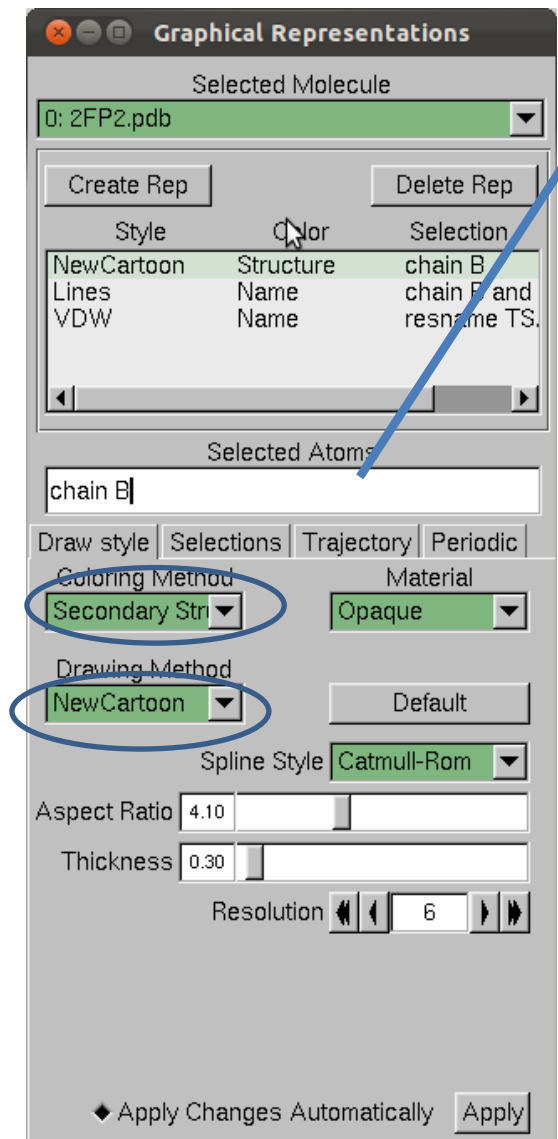
Selection

jaká část struktury má být zobrazena)



Coloring method a drawing method

Program VMD – změna modelů



Selekcce (volba, maska) části molekuly:

- water – zvolí všechny molekuly vody
- resname X – zvolí residuum s názvem X
- resid X – zvolí residuum s číslem X
- not hydrogen – nezobrazuj atomy vodíků
- nucleic – nezobrazuj atomy vodíků
- not water – nezobrazí molekuly vody

Příklady:

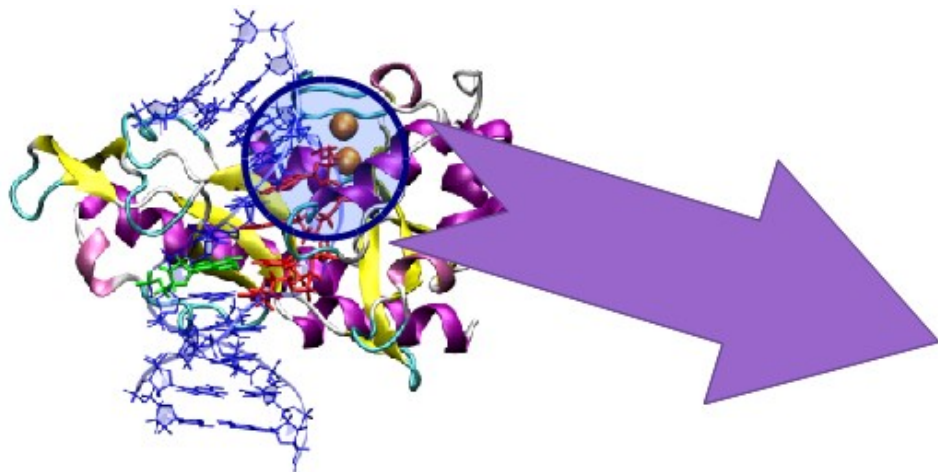
- resid 1 to 7
- resid 8 9 10

residuum může být aminokyselina, nukleotid, ligand, či část ligandu

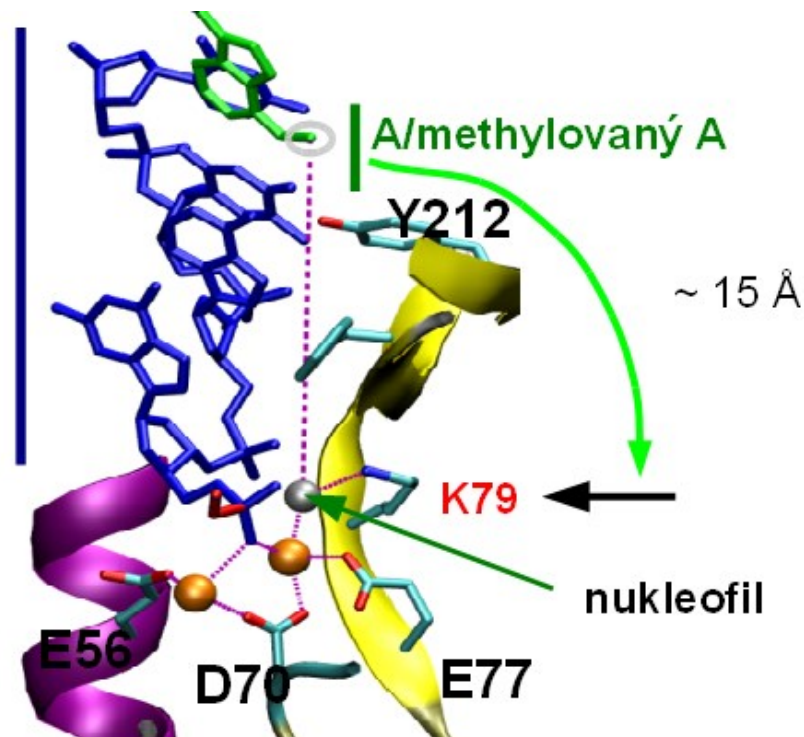
Cvičení 2

1. Kolik struktur je v současné době deponovaných v PDB databázi? Zjištění srovnajte s rokem 2013 (tabulka na straně 4).
2. Z PDB databáze stáhněte strukturu 2AOQ. Jaké biomolekuly struktura obsahuje? Jaká je jejich funkce?
3. Strukturu 2AOQ zobrazte v programu VMD. Použijte různé vizualizační styly. Zobrazte protein a molekulu DNA různým stylem.
4. Obsahuje struktura 2AOQ atomy vodíku? Pozorování zdůvodněte.

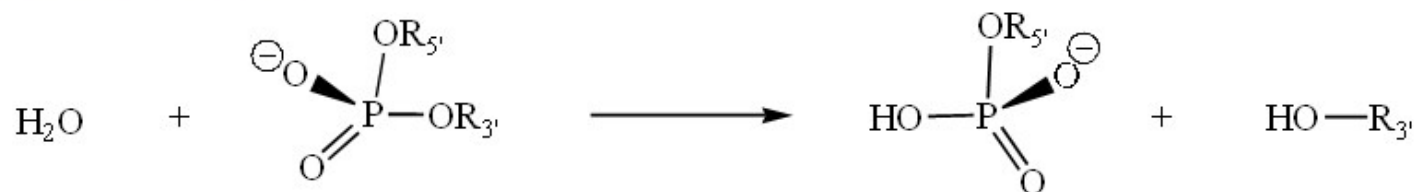
Endonukleáza MutH



Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.

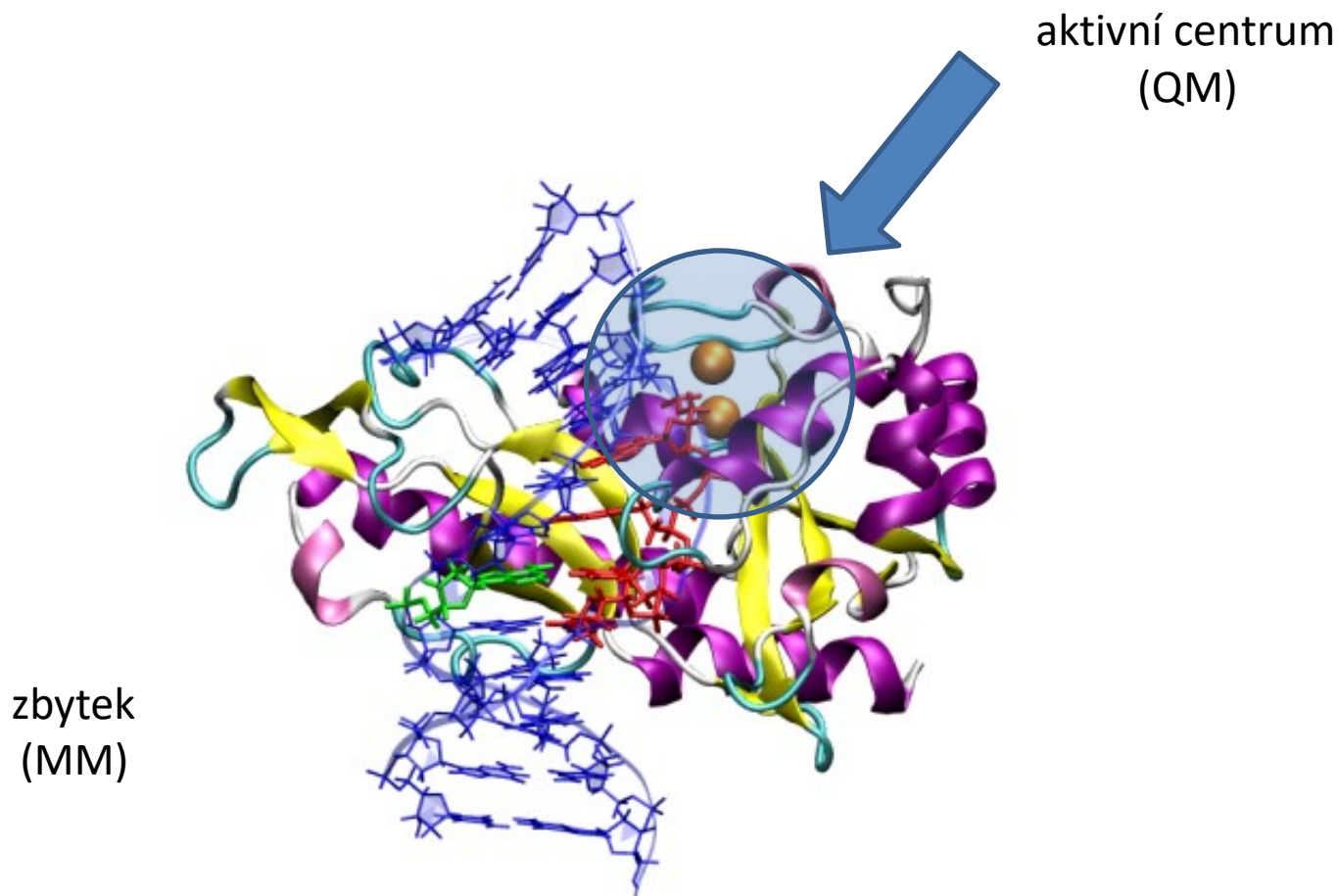


Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



Endonukleáza MutH

Hybridní QM/MM přístup



Cvičení 3

V terminálu zadejte následující příkaz:

```
$ ~kulhanek/start-vmd-2
```

- Lokalizujte aktivní místo enzymu. Jakou roli mají hořčnaté kationty?
- Jakou reakci enzym katalyzuje?
- Lokalizujte štěpenou molekulu DNA.
- Ve struktuře DNA nalezněte GC páry.
- Změřte vzdálenost atakujícího atomu kyslíku k atomu fosforu a zobrazte její časový vývoj.
- Co se stane s odstupující alkoxy skupinou?