

Лекция 1. Вводная лекция

Курс: Молекулярное моделирование биополимеров

Головин А.В. ¹

¹МГУ им М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики

Москва, 2023

Содержание

Общие рассуждения

Лекции

Практикум

Введение

Визуализация с PyMol

Selections

Анимация

Моделирование и редактирование в PyMol

Скриптование в PyMol



Как устроено вещество?

- Первые шаги к пониманию того, что вещество состоит из маленьких элементов сделал Лукреций, давно.
- Первые эксперименты по установлению структуры были проведены только в начале 20 века
- Появились специальные молекулярные наборы из шариков и палочек
- Правильное использование химической информации позволило строить первые модели, очень похожие на результаты РСА.



Как это работает?



Для чего нужны модели?

- Упрощение сложного объекта до анализа только той части которая предпологаемо является объектом интереса.
- Модель является иллюстрацией для дедуктивного анализа очень сложных или многочисленных явлений.
- Часто модели отражают реальность не полностью, но моделируемой точности бывает достаточно для понимания рассматриваемой системы.



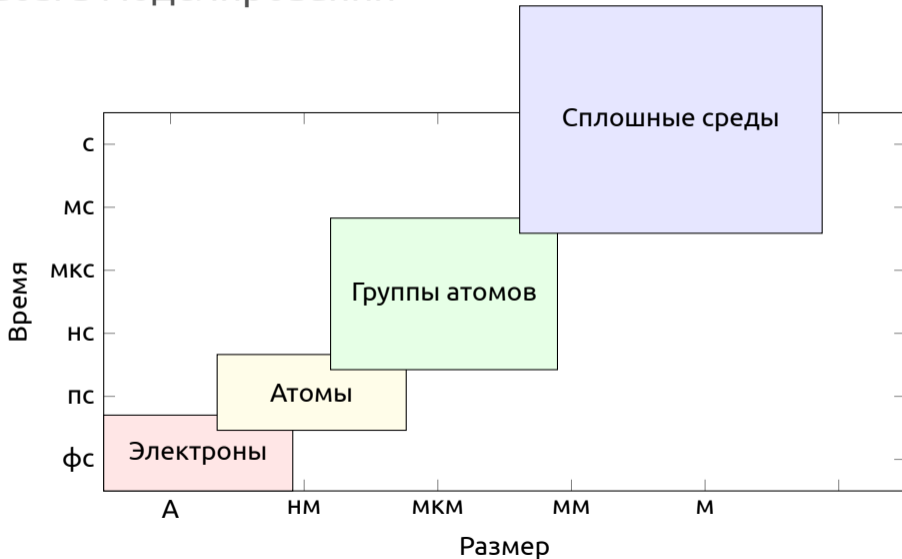
Финальный этап: Дизайн

Моделирование структуры, определение свойств это шаги к самому важному этапу :

дизайну или проектированию нового с заданными свойствами.



Масштабы в моделировании



Компьютер

- Формально для решения задач моделирования компьютер не является обязательным элементом
- Быстрый компьютер значительно увеличивает точность и широту исследования, и следовательно достоверность моделирования.
- Количество вычислений отражает степень исследования конформационного пространства



Компьютер и программы

Those programs **always provide a result**, the evaluation of which is at liberty of the user. The programs **tend stubbornly** to calculate **every absurd application** and present a result-not only a number, but also a graph and represent a further instrument of seduction for the uncritical use of algorithms.



Article types

Clinical Trial
Review
Customize ...

Text availability

Abstract
Free full text
Full text

Publication dates

5 years
10 years
Custom range...

Species

Humans
Other Animals

[Clear all](#)[Show additional filters](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾

Send to ▾

Filters: [Manage Filters](#)

Search results

Items: 1 to 20 of 225

<< First < Prev Page 1 of 12 Next > Last >>

- [Data-driven design of metal-organic frameworks for wet flue gas CO₂ capture.](#)
1. Boyd PG, Chidambaram A, García-Díez E, Ireland CP, Daff TD, Bounds R, Gładysiak A, Schouwink P, Moosavi SM, Maroto-Valer MM, Reimer JA, Navarro JAR, Woo TK, Garcia S, Stylianou KC, Smit B.
Nature. 2019 Dec;576(7786):253-256. doi: 10.1038/s41586-019-1798-7. Epub 2019 Dec 11.
PMID: 31827290 [Paperpile](#)
[Similar articles](#)
- [Smoothed stimulation by membrane sterols drives Hedgehog pathway activity.](#)
2. Deshpande I, Liang J, Hedeem D, Roberts KJ, Zhang Y, Ha B, Latorraca NR, Faust B, Dror RO, Beachy PA, Myers BR, Manglik A.
Nature. 2019 Jul;571(7764):284-288. doi: 10.1038/s41586-019-1355-4. Epub 2019 Jul 1.
PMID: 31263273 **Free PMC Article** [Paperpile](#)
[Similar articles](#)
- [Quantum simulation of black-hole radiation.](#)
3. Weinfurter S.
Nature. 2019 May;569(7758):634-635. doi: 10.1038/d41586-019-01592-x. No abstract available.
PMID: 31142860 [Paperpile](#)
[Similar articles](#)

Sort by:

Best match

Most recent

Results by year



Titles with your search terms

Biosolvation **Nature** of Ionic Liquids: **Molecular Dynamics Simulation** of M_i [ACS Omega. 2018]

Communication: Constant uncertainty **molecular dynamics: A sir** [J Chem Phys. 2016]

Trimethylamine-N-oxide switches from stabilizing **nature: A mechanistic** [Sci Rep. 2016]

[See more...](#)

Содержание курса, лекции

- Поиск новых био-активных молекул и химоинформатика
- Введение в квантовую механику.
- Молекулярная механика
- Оптимизация геометрии
- Переходные состояния
- Молекулярная динамика
- Мультимасштабное моделирование



Содержание курса, лекции

- Модификации молекулярной динамики: Метадинамика и прочее
- Моделирование структуры белков по аналогии
- Введение в методы Монте-Карло
- Докинг
- Дизайн белков



Практические навыки

PyMol

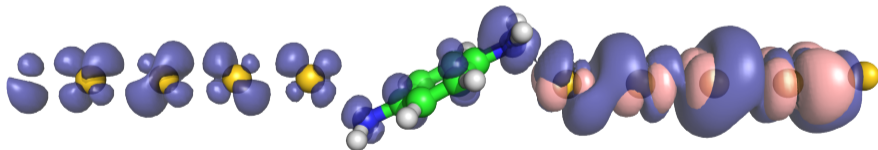
- Анимация
- Редактирование
- Моделирование
- Генерация структур
- Скриптование PyMol + Python



Практические навыки

Software: Gamess, ORCA, MOPAC, DFTb-plus

- Описание электронной структуры *ab initio*
- Рассчитывать электронные свойства системы
- Быстрый расчёт электронной структуры молекул полуэмпирическими методами для моделирования реакций

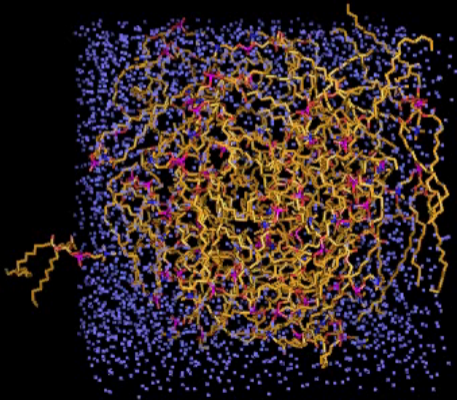


Практические навыки

Software: Gromacs, ACEMD, OpenMM

- Проводить моделирование молекулярной динамики
- Параметризовать новые соединения
- Моделировать само сборку бислоя
- Моделировать конформационные переходы в ДНК

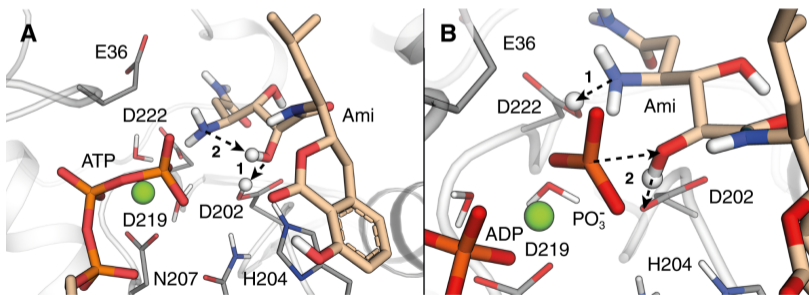




Дополнительные навыки

Software: Gromacs + DFTb

- Моделировать взаимодействия ионов с биополимерами методами ММ/QМ
- Моделировать химические реакции в белках



Практические навыки

Software: Modeller + Rosseta

- Строить структуру белка или РНК по гомологии
- Строить структуру комплексов белков с различными молекулами
- Вносить мутации в белок и моделировать сборку белка



Практические навыки

Software: Autodock vina + ZDOCK

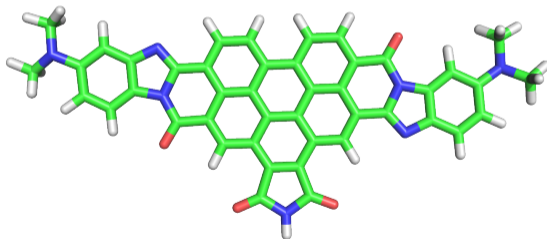
- Находить полости в структуре биополимера
- Проводить докинг низкомолекулярных лигандов в найденные полости
- Проводить компьютерный скрининг баз данных низкомолекулярных веществ на связывание с белком
- Делать белок-белок докинг



Практические навыки

Software: OpenBabel, RDkit

- Использовать химинформатические базы данных
- Использовать SMILES, SMARTs
- Строить структуру лиганда на основе структуры белка (??)



```
O=C1c2c3cc4c5c6c3c3c(cc7c8c3c(ccc8c3nc8ccc(cc8n3c7=O)N(C)C)c6ccc5c3nc5ccc(cc5n3c4=O)N(C)C)c2C(=O)N1
```



Перерыв



Визуализация с PyMol



Для чего нужен PyMol

- Визуализация pdb и прочих файлов с координатами атомов
- Изготовление высококачественных изображений
- Начальное редактирование структур



Системные требования

Компьютер: чем мощнее процессор и чем больше памяти, тем лучше

3D монитор не обязателен, но поддерживается

Операционная система: любая, под Linux проще установить, и он лучше работает с памятью.



Как установить?

- Компиляция из исходников: <http://pymol.svn.sourceforge.net/>
- Установка бинарных пакетов в Ubuntu Linux: `sudo apt-get install pymol`
- Установка с Conda: `conda install -c schrodinger pymol`
или `conda install -c conda-forge pymol-open-source`



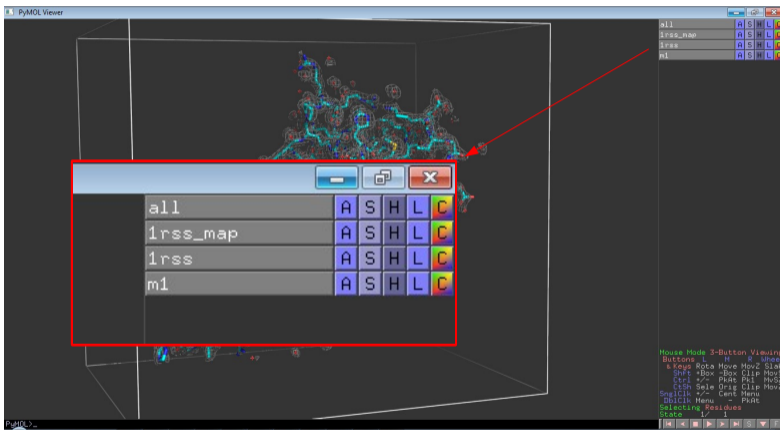
PyMol - это GPL программа?

Да, PyMol это GPL-программа;

- исходный код доступен на sourceforge.net
- Бинарные пакеты для windows стоят денег и продаются:
<http://pymol.org/academic.html>
- Бинарные пакеты для Linux собираются майтенерами



Меню объекта/выборки



A,S,H,L,C

Выборки

- Можно задать с помощью кликов мыши, удерживая SHIFT
- Удобнее писать выражения в командной строке

Например: *Select backbone, name ca+c+n*



Операторы множеств

- Логические операторы AND, OR, NOT
Операция OR может быть записана как ",".

Упражнение: Документ PDB содержит описание структуры, состоящей из белка, фрагмента ДНК и молекул воды. Что получится, если задать следующие команды?

```
select protein or dna  
select protein and dna  
select not water
```

- Оператор WITHIN(...)
select all within 3.5 of resi 20
select s1, (byres n. ca) within 3.5 of resn LIG



Help selections

Длинное

Короткое

name <atom names>	n. <atom names>
resn <residue names>	r. <residue names>
resi <residue identifiers>	i. <residue identifiers>
chain <chain ID>	c. <chain identifiers>
id <original-index>	
hydrogen	h.
all	*
visible	v.
hetatm	
byres <selection>	br. <selection>
byobj <selection>	bo. <selection>
around <distance>	a. <distance>
expand <distance>	e. <distance>
in <selection>	
like <selection>	l. <selection>
<selection> within <distance> of <selection>	
<selection> w. <distance> of <selection>	

Актуальное:

https://pymolwiki.org/index.php/Selection_Algebra



Примеры выборки

sel=select

- sel s1, n. ca and c. A : все атомы CA в цепи A
- sel s2, n. ca and (c. A or c. B) : атомы CA цепей A и B
- sel s3, resn GLU and resi 100 : остаток 100 если он GLU
- sel s4, resi 100-120+130 : атомы остатков 100-120 и 130
- sel s5, byres(name CG) : атомы остатков где есть CG



Иерархическое определение выборки

Легко увидеть иерархию правым кликом по атому

```

/1rss/A/ARG^102/CZ
drag object matrix
drag object coords
atom
residue
chain
segment
object
molecule
fragment
fragment+joint(s)
  
```

sel s1, a/102/cz : атом cz в остатке 102

sel s2, 100-120/N and c. A : атомы N в остатках 100-120 цепи а

sel s3, a/100+120/ : все атомы остатков 100 и 120 в цепи A

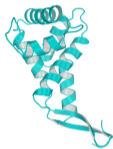


Трассировка лучей, команда ray

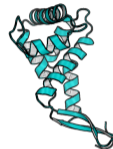
Подробнее: <http://www.pymolwiki.org/index.php/Ray>



No ray



ray_trace_mode,0



ray_trace_mode,1

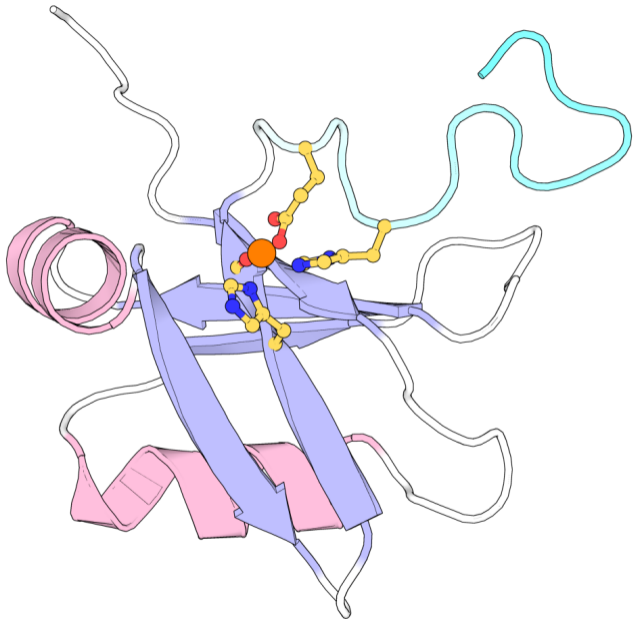


ray_trace_mode,2



ray_trace_mode,3





Настройки изображения

<http://www.rumolwiki.org/index.php/Category:Settings>

- PyMol содержит порядка 600 настроек
- Не все документированы
- Большинство интуитивно понятны
- Настройки доступны через меню или в командной строке набрать:
set первые буквы имени опции и клавиша tab для достроения



Примеры

#initial setup

`viewport 600, 600` — размер графического окна

`set auto_zoom, off` — не приближать новые объекты

`set auto_show_lines, off` — не показывать линии автоматически

`set auto_show_selections, off` — не показывать выборку автоматически

#cartoon parameters

`set cartoon_fancy_helices, 1` — изменение вида спиралей

`set cartoon_highlight_color, grey60` — цвет внутренней стороны спиралей

`set cartoon_dumbbell_length, 1.0` — ширина ленты в спирали

`set cartoon_rect_length, 1.40000` — ширина ленты в бета

`set cartoon_loop_radius, 0.3` — толщина неструкт. участка

`set cartoon_smooth_loops=0` — без сглаживания



\$HOME/.pymolrc

```
set sphere_scale , 0.2  
set async_builds , 1  
set ribbon_width , 8  
set antialias , 2
```



```
$HOME/.pymolrc.py
```

```
from pymol import cmd  
from pymol import stored
```

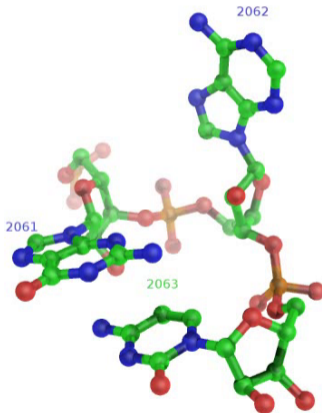
```
@cmd.extend
```

```
def superall(target):  
    seleobjs = cmd.get_object_list('all')  
    for o in seleobjs:  
        if o != target:  
            cmd.super(o, target)  
            print(o)
```



Анимация в PyMol

Если структура содержит более чем одну модель, то в PyMol можно анимировать движение молекулы переходом от одной модели к другой

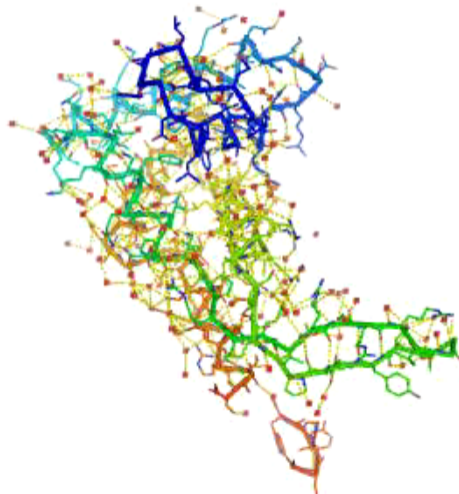


Пример

- Action->Preset->Technical (viewer gui)
- Scene->Store->F1
- zoom i. 90 # увеличение остатка 90
- Scene->Store->F2
- Movie->Program->Scene Loop->Y-Rock->4 Seconds Each
- File-> Save movie



Результат



Анимация, терминология

- Объект и выборка : смотри выше
- states: конформация или набор координат
- scene: позиция камеры и отображение
- frames: это кадры в анимации, содержит state и scene

Movie panel:



Анимация, команды

`mset 1 -55` : задать анимацию от 1 до 55 state на 55 кадров (frames)

`mset 1 x90` : задать анимацию первого state от 1 до 90 кадров

`mset 1 x30 1 -15 15 x30 15 -1` : первые 30 кадров state 1, следующие 15 кадров это состояния 1-15, следующие 30 кадров состояние 15, следующие 15 кадров состояния от 15 до 1



Анимация, команды

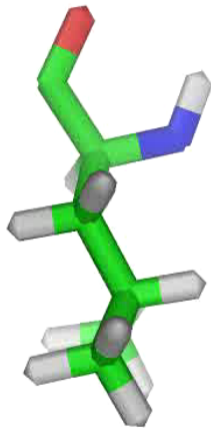
`mview` : команда для создания ключевых точек

Пример :

- `mset 1 x100`
- `frag leu #` создаём LEU
- `orient #` ориентируем его
- `mview store #` запоминаем ключевую точку
- `frame 100 #` переходим в кадр 100
- `zoom ID 10 #` увеличиваем атом №10
- `mview store #` запоминаем ключевую точку
- `mview interpolate #` делаем интерполяцию



Результат mview



Дополнительные команды

- `mmatrix` : устанавливает вид для первого кадра
- `util.mrock` : покачивание сцены на определённый угол
- `util.mrock(start, finish, angle, phase, loop-flag)`
- `util.mroll` : вращение вокруг оси Y
- `util.mroll(start, finish, loop-flag)`
- `mdo` : (устарело) запуск какой-либо команды в заданном кадре

Актуальная информация:

<https://pymolwiki.org/index.php/MovieSchool>



Сохранение анимации

Старый путь:

`set ray_trace_frames,1`

`png movie`

Нужны программы avidemux, Virtual Dub, mencoder для того, чтобы собрать ролик с нужным сжатием (кодек)

Новый путь: File->Save movie ; есть недостаток, старый офис понимает только avi с определённым кодеком



Моделирование и редактирование в PyMol

- Можно перемещать объекты и сохранять их новые координаты
- Можно рассчитать вторичную структуру
- Можно менять координаты отдельных атомов
- Можно вносить мутации в белок (но не НК)
- Можно конвертировать L->D аминокислоты
- Можно добавлять протоны
- Можно выравнивать в пространстве молекулы
- Можно добавлять некоторые фрагменты из библиотеки и собственные



Перемещение объектов

Рекомендуемый порядок действий:

- `set retain_order #` надо сохранить порядок атомов
- `create newobj, sele #` создаём новый объект, страховка
- `translate [0,10,0], newobj #` перемещаем
- `rotate x,90,newobj #` вращаем
- `save newfile.pdb, newobj`

Операции по перемещению и вращению можно делать мышкой в режиме editing



Изменение координат отдельных атомов и объектов

`alter_state 1,(pdb1cse),x=x-10.0`

Или `translate [0,10,0], A/100/NZ`



Удаление связей, но не атомов

- Выберите первый атом, ctrl+middle click, выберите второй атом, ctrl+middle click
- И unbond или ctrl+D

Внимание! Координаты атомов не меняются, только исчезает изображение связи



Мутация аминокислот

- Запустите wizard->mutagenesis
- Выберите аминокислоту для мутации
- Справа выберите, на что мутировать
- Выберите ротамер с помощью управления movie
- Закончите процедуру с Apply



Добавление протонов

Работает с молекулами, т.е. объектами

```
create gln, A/101/
```

```
h_add gln
```

Или через меню action объекта.

Есть вероятность, что протоны будут добавлены неверно, если PyMol неправильно угадал валентность тяжёлых атомов.



Суперпозиция в пространстве

Задача достаточно нетривиальная, и есть разные пути:

Белки:

`align, super, fit`

Другое:

`pair_fit`

Желательно указывать родственные атомы в молекулах

`pair_fit (trna10 and resid 10:15 and name P), (ref4 and resid 10:15 and name P)`



Добавление органических фрагментов или а.к.

- С помощью `ctrl+middle click` выделите шариком атом, к которому будет присоединяться фрагмент
- В меню `Build` выберите нужный фрагмент
- С помощью `ctrl+left click` выберите торсионный угол
Или
- Создайте свою молекулу (ChemSketch)
- Сохраните как `pkl` в `<pymol_path>/data/chempy/fragments`
- `editor.attach_fragment('pk1','my_fragment_name',11,0)`
11 - это номер атома в фрагменте для связи



Sculpting, что ЭТО?

Это похоже на real-time оптимизатор геометрии, но это алгоритм, который старается сохранить значения длины связей, углов, торсионных углов при изменении координат.



Как запустить sculpting?

У вас достаточно мощный компьютер? Тогда:

- Переводим мышь в режим редактирования
- Выбираем "auto-sculpting" из меню Sculpting
- Выбираем Sculpting из меню Wizard
- Выбираем центральный атом для модификаций Ctrl-middle-click
- Тянем атом в любую сторону ctrl-left-click-and-drag



Скриптование в PyMol

Возможны как скрипты из команд, так и скрипты на Python

Запуск скриптов из команд:

@ `myfile.pml`

Запуск скриптов на питоне:

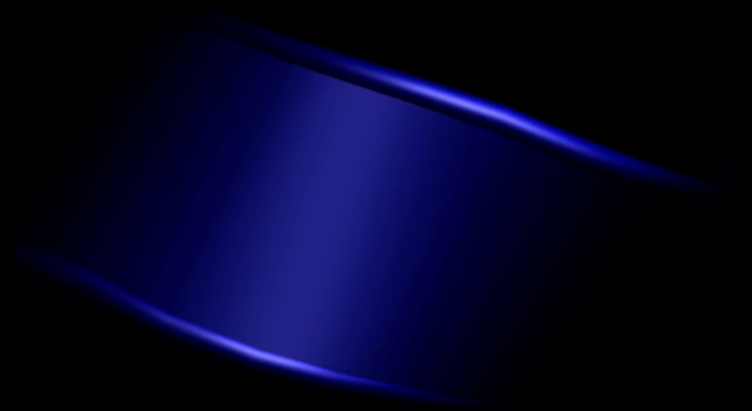
`run myfile.py`



Пример

```
fetch 1c1l, async=0
as lines, n. C+O+N+CA
zoom i. 4+5
mset 1 x1440
mview store
python
for x in range(0,144):
    cmd.frame((10*x)+1)
    cmd.zoom("n. CA and i. " + str(x) + "+" + str(x+1))
    cmd.mview("store")
python end
frame 288
mview store
mview reinterpolate
```





Объекты из Pymol можно использовать в разных 3D программах

