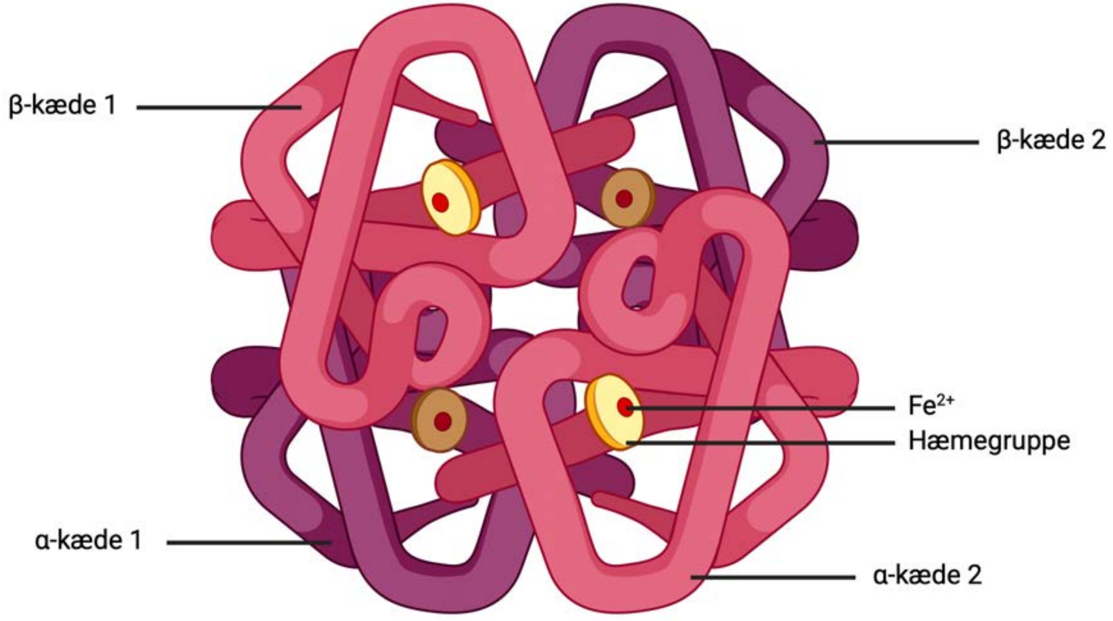
VISUALISERING I BIOKEMI-UNDERVISNINGEN

Prof. Ditlev E. Brodersen
Institut for Molekylærbiologi og Genetik
Aarhus Universitet

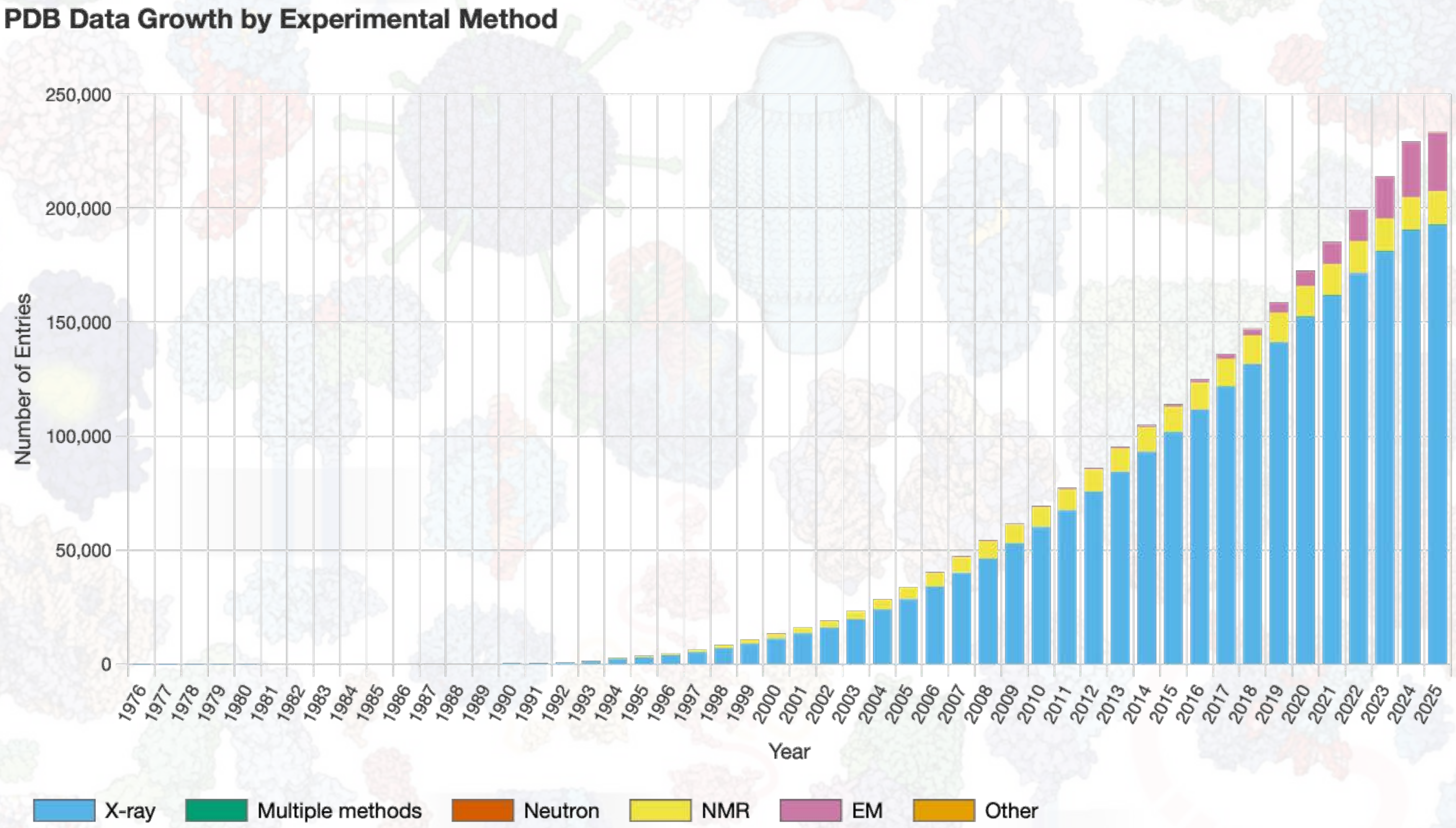
HÆMOGLOBIN OG MYOGLOBIN

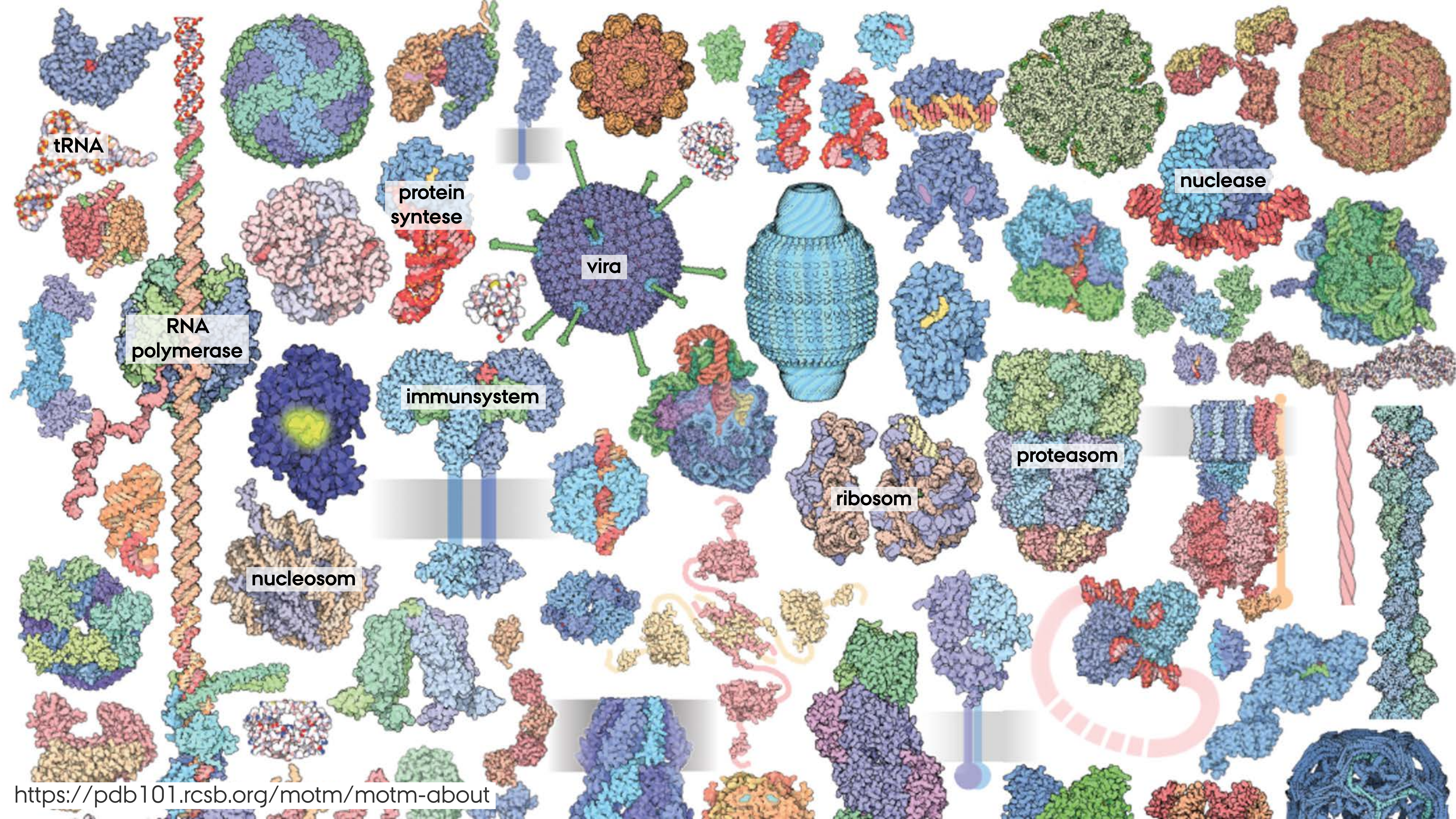
Max Perutz and John Kendrew, 1962



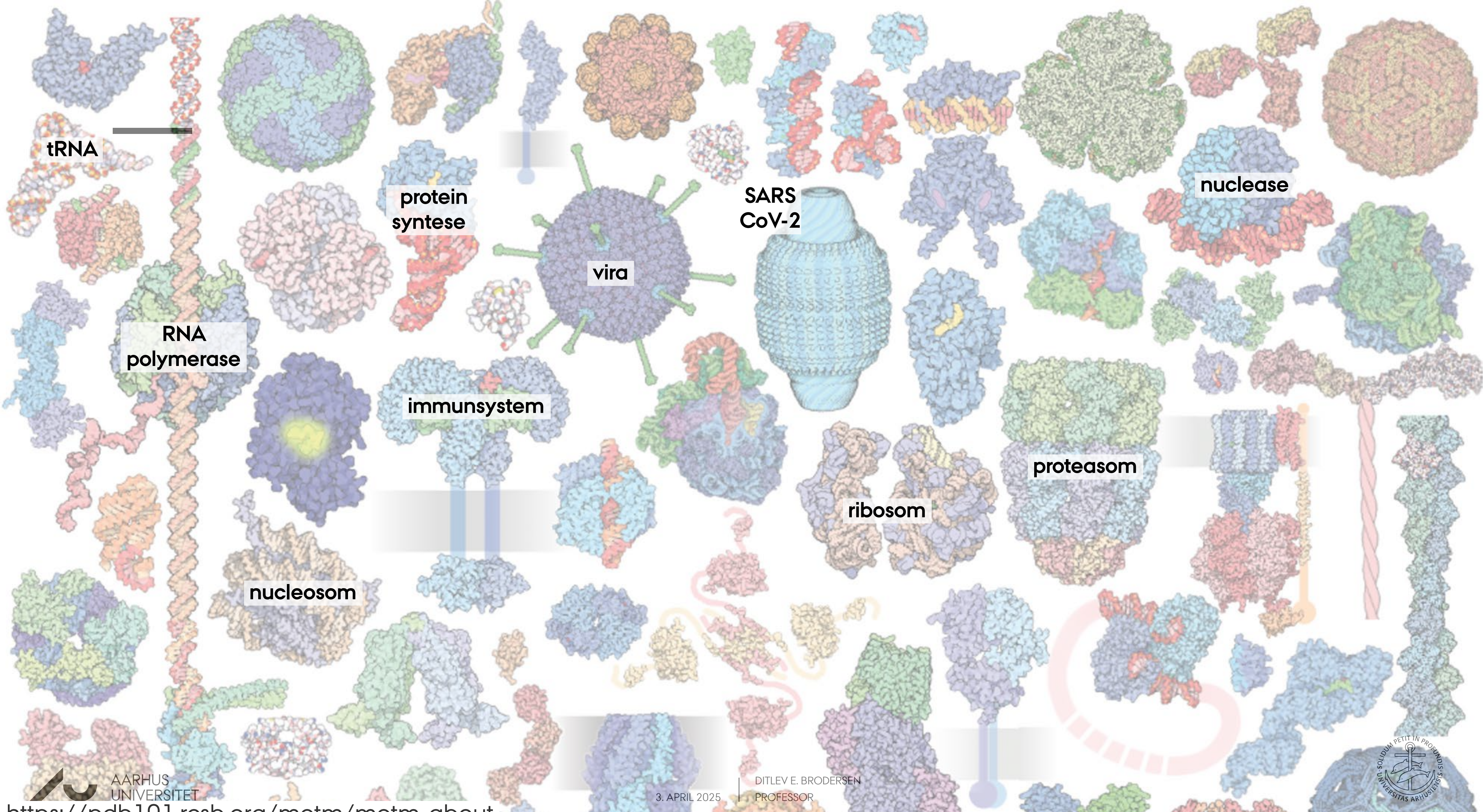
tetramer af hæmoglobin

VI HAR I DAG OVER 225.000 STRUKTURER





https://pdb101.rcsb.org/motm/motm-about



https://pdb101.rcsb.org/motm/motm-about

alphafoldserver.com

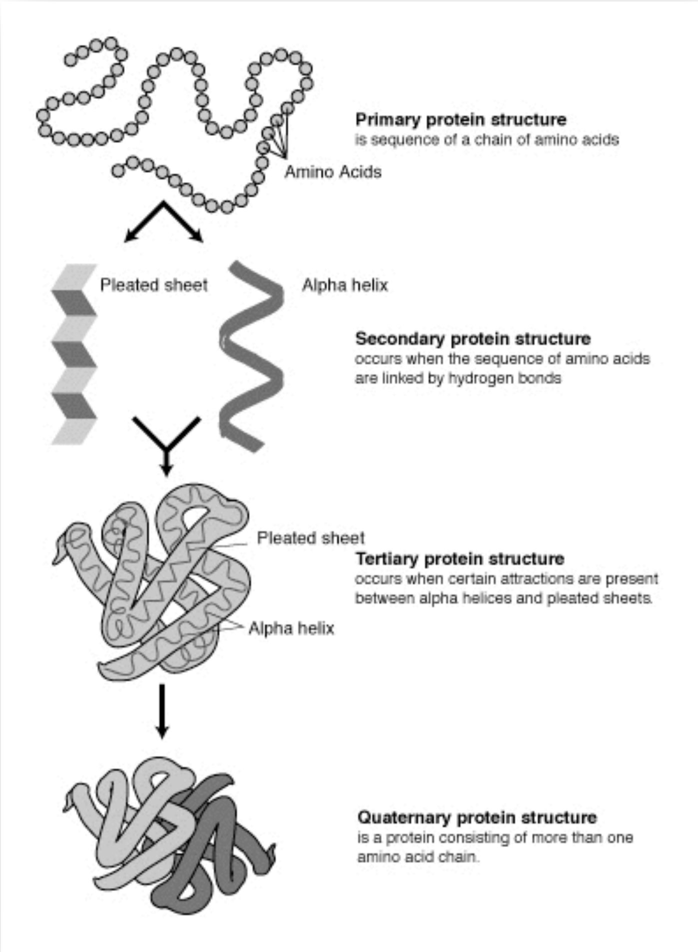
I dag har vi strukturforudsigelser
for 200+ mio. proteiner
i UniProt-databasen

Hvor mange af jer benytter jer af 3D visualisering af molekyler i undervisningen?

Hvilke udfordringer oplever I ved at undervise i 3D?

HVORFOR 3D-VISUALISERING?

- **Naturen er kompleks** og svær at repræsentere på en figur i en bog.
- 3D-visualisering giver en **intuitiv forståelse** for komplekse sammenhænge.
- **Interaktivitet** (dreje, forstørre, ændre) giver mulighed for at udforske og besvare spørgsmål.
- Understøtter forskellige **læringsstile** udover at læse og forstå figurer.



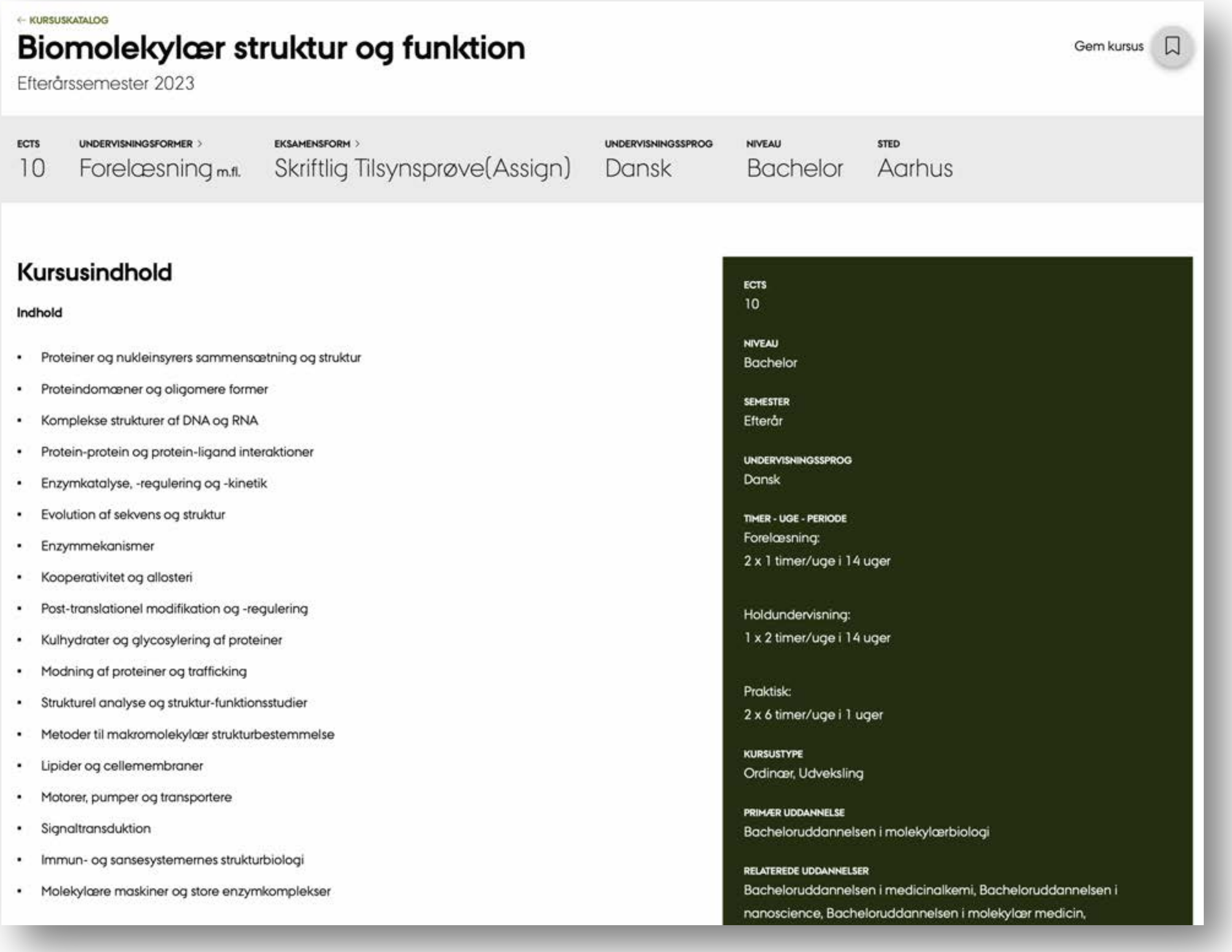
BIOMOLEKYLÆR STRUKTUR OG FUNKTION

- Kursus på 2. år for studerende i **molekylærbiologi og molekylær medicin.**

- Grundig gennemgang af alle livets molekyler
  DNA/RNA, proteiner, lipider, sukkerstoffer

- Fokus på **strukturbiologi**, baseret på at den tredimensionelle struktur kan lære os noget om funktionen.

- Mange hands-on-elementer ved brug af **visualiserings-software**.



Biomolekylær struktur og funktion

Efterårssemester 2023

ECTS	UNDERVISNINGSFORMER >	EKSAMENSFORM >	UNDERVISNINGSSPROG	NIVEAU	STED
10	Forelæsning m.fl.	Skriftlig Tilsynsprøve(Assign)	Dansk	Bachelor	Aarhus

Kursusindhold

Indhold

- Proteiner og nukleinsyrers sammensætning og struktur
- Proteindomæner og oligomere former
- Komplekse strukturer af DNA og RNA
- Protein-protein og protein-ligand interaktioner
- Enzymkatalyse, -regulering og -kinetik
- Evolution af sekvens og struktur
- Enzymmekanismer
- Kooperativitet og allosteri
- Post-translationel modifikation og -regulering
- Kulhydrater og glycosylering af proteiner
- Modning af proteiner og trafficking
- Strukturel analyse og struktur-funktionsstudier
- Metoder til makromolekylær strukturbestemmelse
- Lipider og cellemembraner
- Motorer, pumper og transportere
- Signaltransduktion
- Immun- og sansesystemernes strukturbiologi
- Molekylære maskiner og store enzymkomplekser

ECTS
10

NIVEAU
Bachelor

SEMESTER
Efterår

UNDERVISNINGSSPROG
Dansk

TIMER - UGE - PERIODE
Forelæsning:
2 x 1 timer/uge i 14 uger

Holdundervisning:
1 x 2 timer/uge i 14 uger

Praktisk:
2 x 6 timer/uge i 1 uger

KURSUSTYPE
Ordinær, Udveksling

PRIMÆR UDDANNELSE
Bacheloruddannelsen i molekylærbiologi

RELATEREDE UDDANNELSER
Bacheloruddannelsen i medicinalkemi, Bacheloruddannelsen i nanoscience, Bacheloruddannelsen i molekylær medicin,

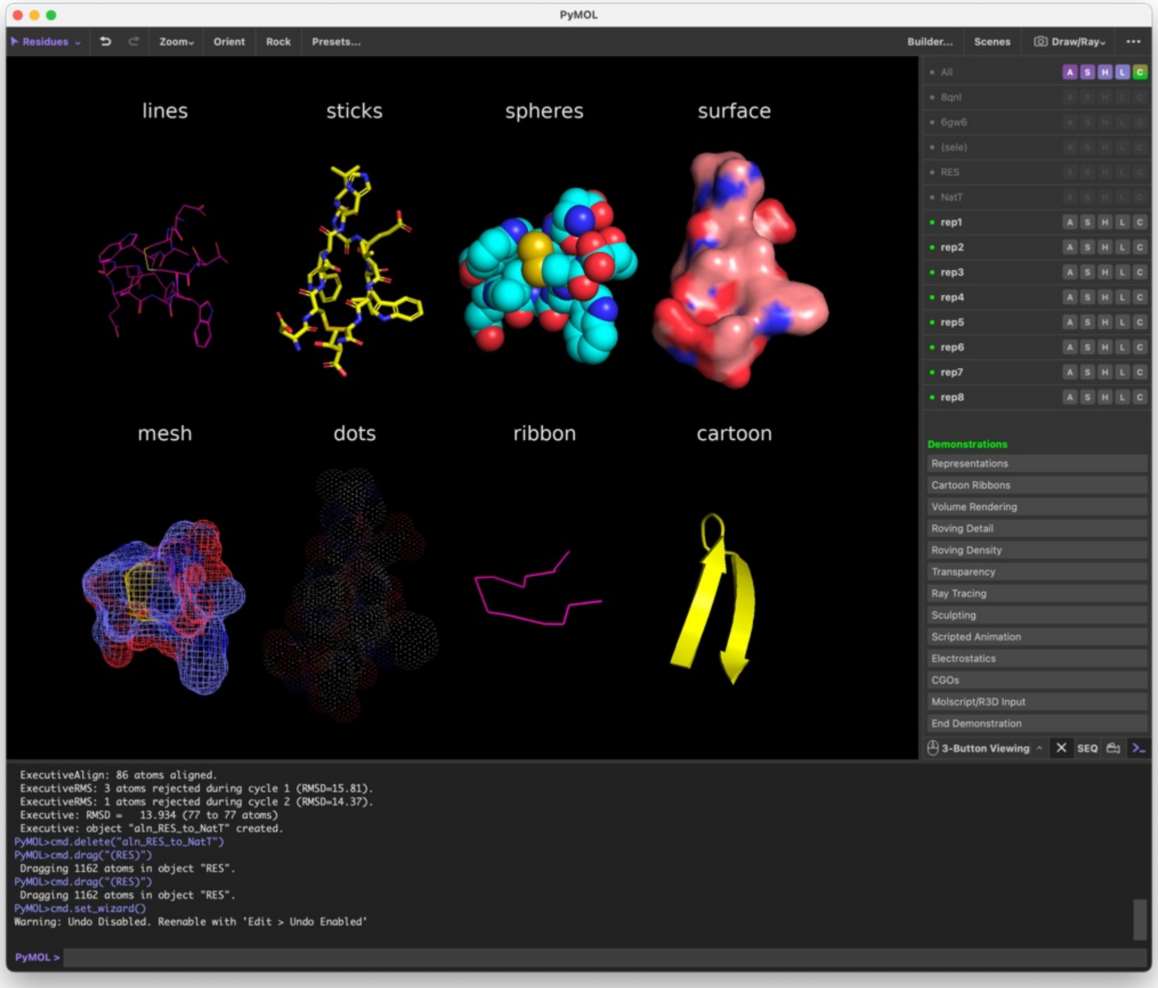
PYMOL

PyMOL er et bruger-sposoreret molekylært visualiseringssystem baseret på open-source, vedligeholdt og distribueret af Schrödinger.

Kan hentes fra pymol.org og gratis licens fås til undervisere og studerende.

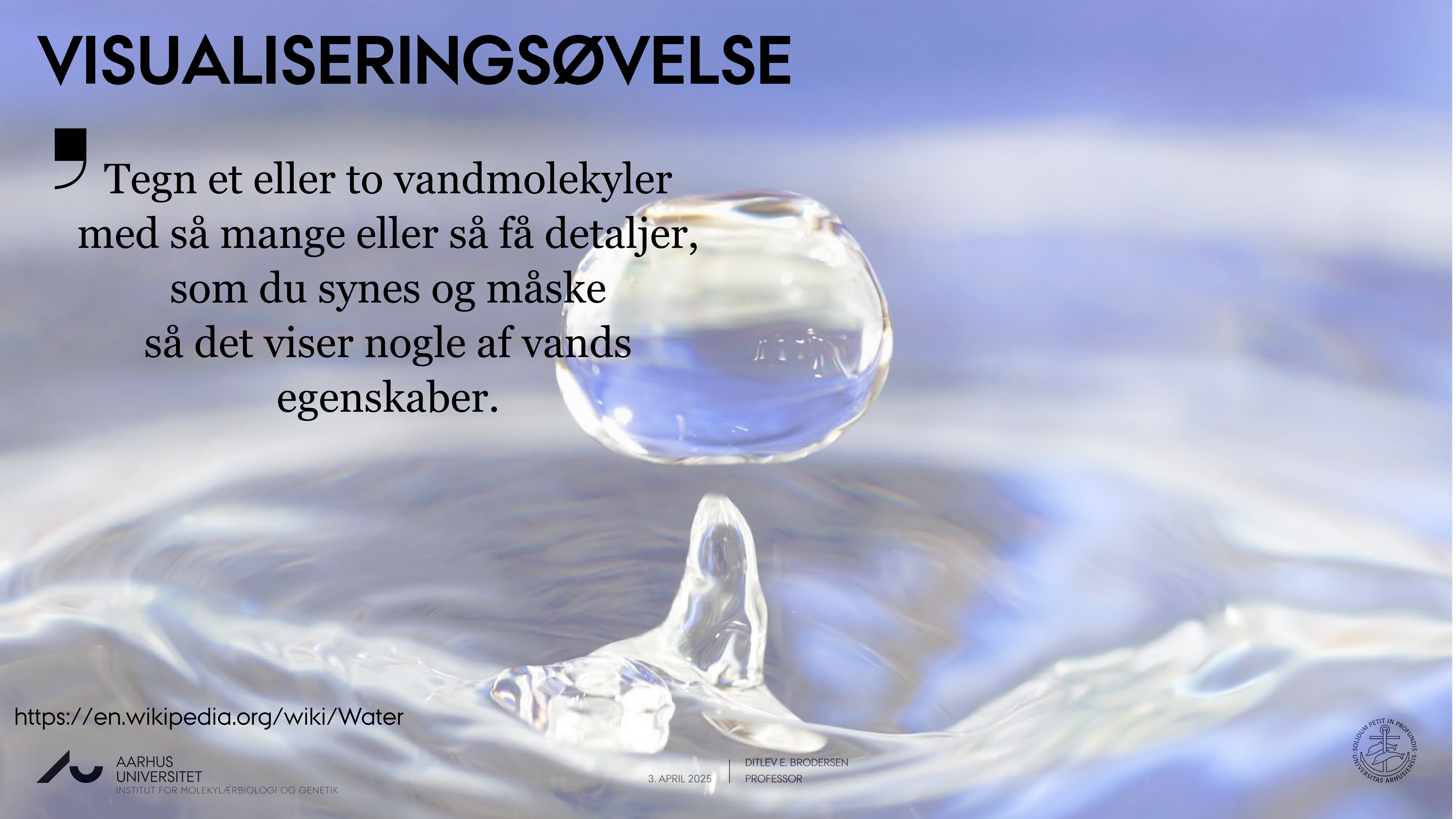
Pædagogiske fordele:

- Styrker rumlig forståelse af biomolekyler.
- Kan vække interesse for bioinformatik og er en “ufarlig” vej ind i programmering.
- Fremmer teknologiforståelse.



```
 ExecutiveAlign: 86 atoms aligned.
 ExecutiveRMS: 3 atoms rejected during cycle 1 (RMSD=15.81).
 ExecutiveRMS: 1 atoms rejected during cycle 2 (RMSD=14.37).
 Executive: RMSD =   13.934 (77 to 77 atoms)
 Executive: object "aln_RES_to_NatT" created.
PyMOL>cmd.delete("aln_RES_to_NatT")
PyMOL>cmd.drag("(RES)")
 Dragging 1162 atoms in object "RES".
PyMOL>cmd.drag("(RES)")
 Dragging 1162 atoms in object "RES".
PyMOL>cmd.set_wizard()
Warning: Undo Disabled. Reenable with 'Edit > Undo Enabled'
```

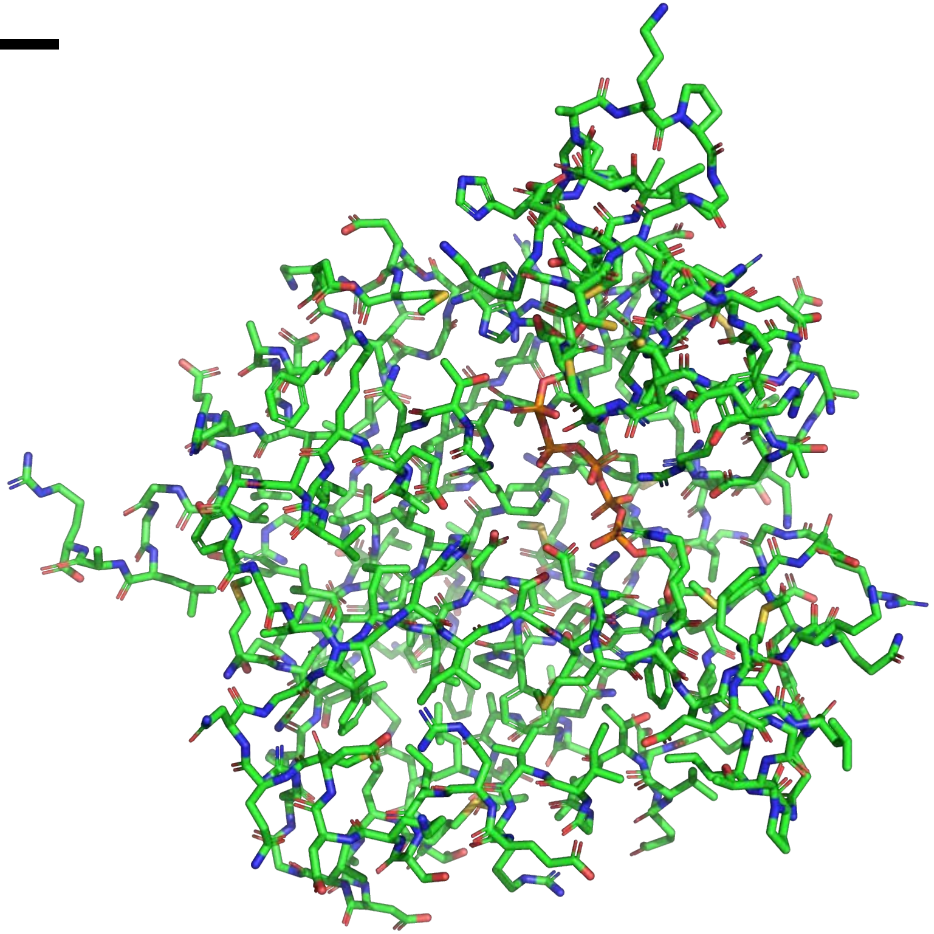
VISUALISERINGSØVELSE



Tegn et eller to vandmolekyler
med så mange eller så få detaljer,
som du synes og måske
så det viser nogle af vands
egenskaber.

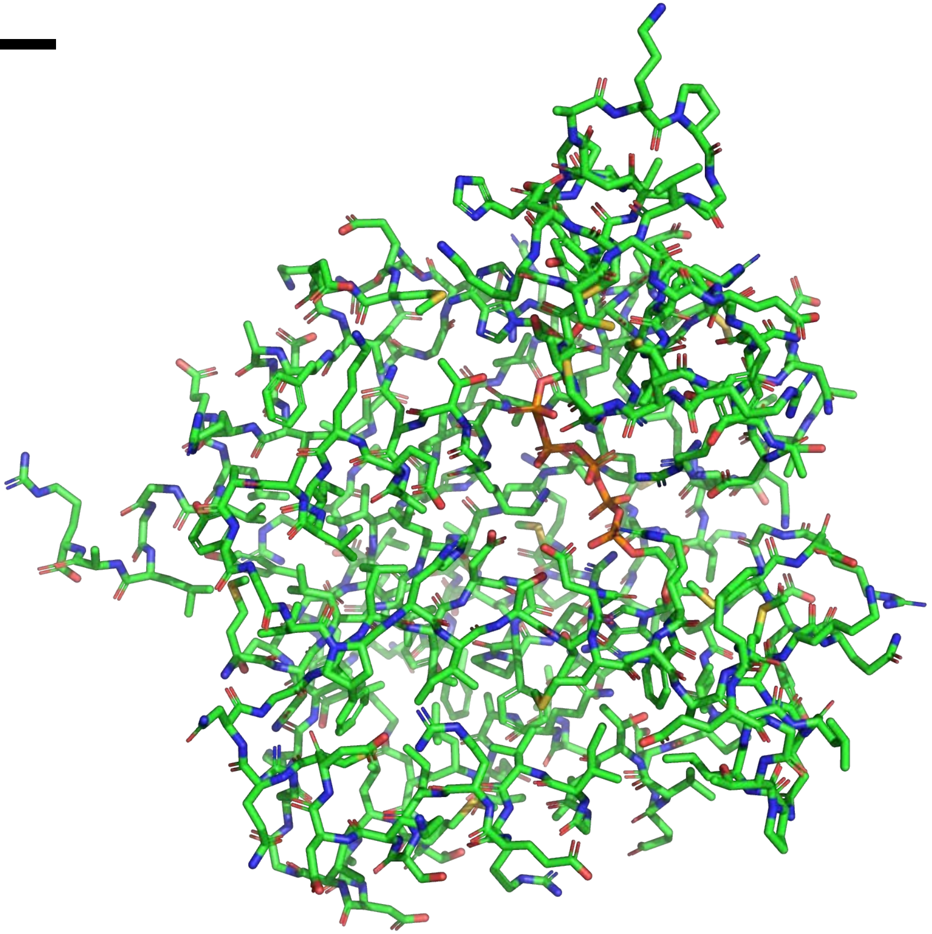
https://en.wikipedia.org/wiki/Water

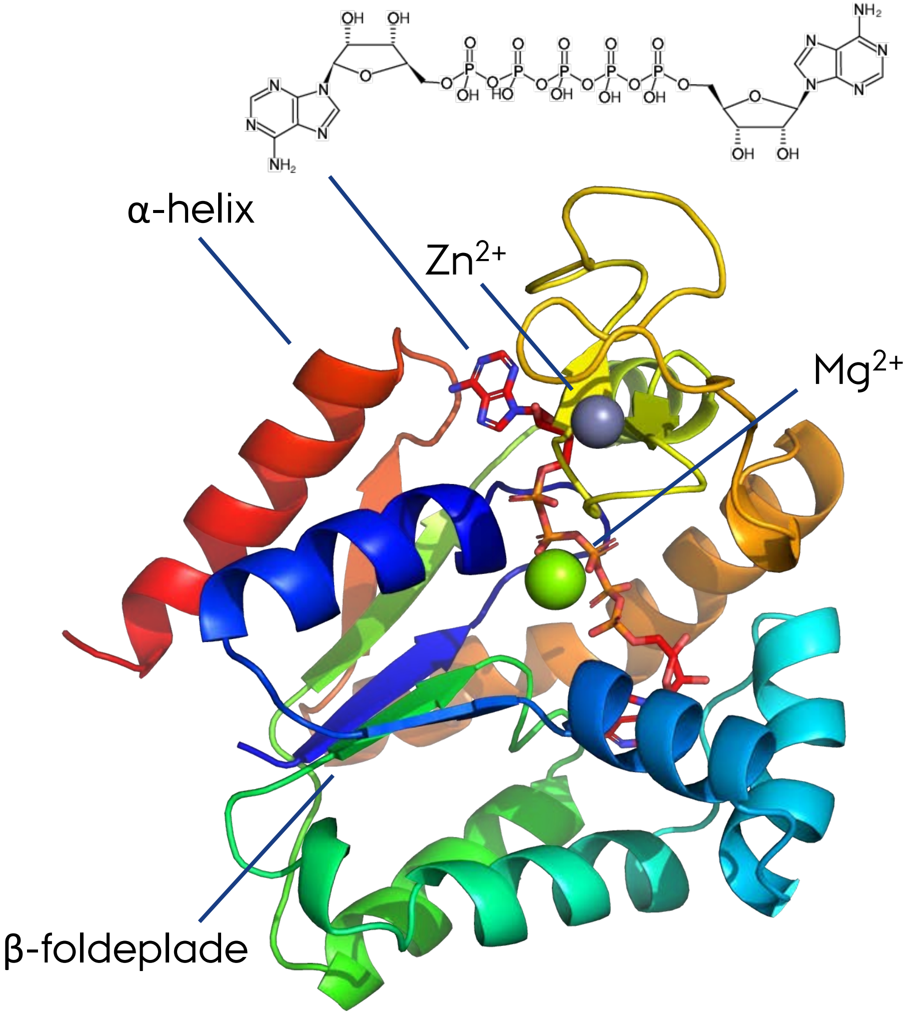
REPRÆSENTATIONEN ER VIGTIG FOR FORSTÅELSEN



B. stearothermophilus adenylate kinase with bound Ap$_5$A, Mg^{2+} (1ZIO)

REPRÆSENTATIONEN ER VIGTIG FOR FORSTÅELSEN

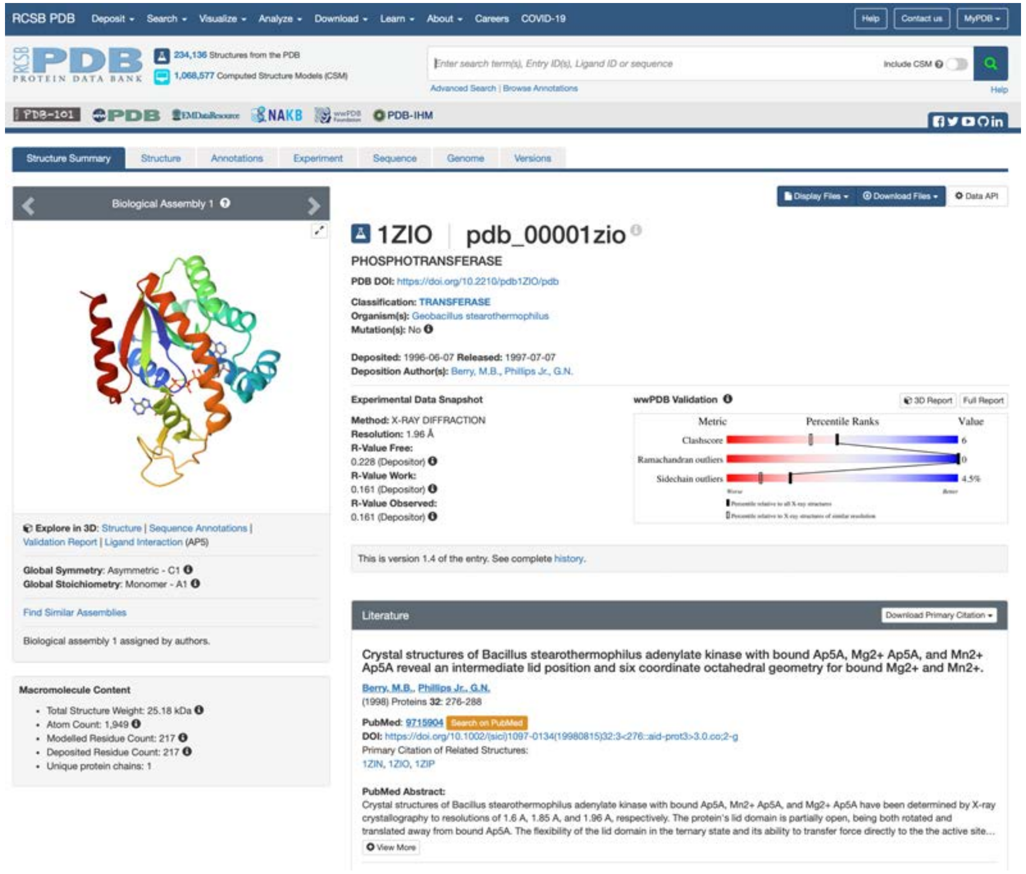




P^1-(5'-Adenosyl) P^5-(5'-adenosyl) pentaphosphat

B. stearothermophilus adenylate kinase with bound Ap$_5$A, Mg^{2+} (1ZIO)

PDB OG PYMOL DEMONSTRATION



234,136 Structures from the PDB
1,068,577 Computed Structure Models (CSM)

1ZIO | pdb_00001zio

PHOSPHOTRANSFERASE

PDB DOI: https://doi.org/10.2210/pdb1ZIO/pdb

Classification: TRANSFERASE
Organism(s): Geobacillus stearothermophilus
Mutation(s): No

Deposited: 1996-06-07 **Released:** 1997-07-07
Deposition Author(s): Berry, M.B., Phillips Jr., G.N.

Experimental Data Snapshot

Method: X-RAY DIFFRACTION
Resolution: 1.96 Å
R-Value Free: 0.228 (Depositor)
R-Value Work: 0.161 (Depositor)
R-Value Observed: 0.161 (Depositor)

wwPDB Validation

This is version 1.4 of the entry. See complete history.

Explore in 3D: Structure | Sequence Annotations | Validation Report | Ligand Interaction (AP5)

Global Symmetry: Asymmetric - C1
Global Stoichiometry: Monomer - A1

Find Similar Assemblies

Biological assembly 1 assigned by authors.

Macromolecule Content

- Total Structure Weight: 25.18 kDa
- Atom Count: 1,949
- Modelled Residue Count: 217
- Deposited Residue Count: 217
- Unique protein chains: 1

Crystal structures of Bacillus stearothermophilus adenylate kinase with bound Ap5A, Mg2+ Ap5A, and Mn2+ Ap5A reveal an intermediate lid position and six coordinate octahedral geometry for bound Mg2+ and Mn2+.

Berry, M.B., Phillips Jr., G.N.
(1998) Proteins **32**: 276-288

PubMed: 9715904
DOI: https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0134(19980815)32:3<276::aid-prot3>3.0.co;2-g
Primary Citation of Related Structures:
1ZIN, 1ZIO, 1ZIP

PubMed Abstract:
Crystal structures of Bacillus stearothermophilus adenylate kinase with bound Ap5A, Mn2+ Ap5A, and Mg2+ Ap5A have been determined by X-ray crystallography to resolutions of 1.6 A, 1.85 A, and 1.96 A, respectively. The protein's lid domain is partially open, being both rotated and translated away from bound Ap5A. The flexibility of the lid domain in the ternary state and its ability to transfer force directly to the the active site...

PDB-databasen: www.rcsb.org

Script til PyMOL:

```
fetch 1zio
remove solvent
spectrum count, rainbow, elem C
select active_site, resi 36+88+127+160+13+15+175
show sticks, active_site
util.cnc
select none
```

AU EDU-IT PROJEKT (2021)

2 January 2023

Institut for Molekylærbiologi og Genetik

Undervisere går sammen med studerende om at integrere programmering i undervisningen

En gruppe undervisere fra Institut for Molekylærbiologi og Genetik går sammen med tidligere studerende om at udvikle undervisningen i strukturbiologi. Resultatet er en hel ny måde at undervise i computerfærdigheder, og den bliver godt modtaget af nye studerende.

Underviserne Magnus Kjærgaard og Ditlev Brodersen (yderst th) går sammen med tidligere studerende Johan Nygaard Vinther (yderst tv) og Laura Skak Rasmussen om at integrere programmering i undervisningen i strukturbiologi. Foto: Lisbeth Heilesen.

Johan Laura Magnus

A Semester-Long Learning Path Teaching Computational Skills via Molecular Graphics in PyMOL

Magnus Kjaergaard[1,2*], Laura Skak Rasmussen[1], Johan Nygaard Vinther[1,2], Kasper Røjkjær Andersen[1], Ebbe Sloth Andersen[1,2], Esben Lorentzen[1], Søren S. Thirup[1], Daniel E. Otzen[1,2], and Ditlev Egeskov Brodersen[1*]

[1]Department of Molecular Biology and Genetics, Aarhus University, Aarhus, Denmark
[2]Interdisciplinary Nanoscience Center (iNANO), Aarhus University, Aarhus, Denmark

ABSTRACT Structural biology describes biological processes at the molecular level and is an integral part of undergraduate study programs in molecular biosciences. Students are often fascinated by the visualizations created by molecular graphics software, which allow them to see the molecular world for the first time. Today, molecular visualization and structural analysis do not require expensive high-end computers but can be performed on the students' own laptops and are therefore highly suited for active learning approaches. We have designed a semester-long learning path that integrates molecular graphics and structural analysis using PyMOL into an undergraduate course in biomolecular structure and function. Compared to stand-alone PyMOL introductions, the semester-long learning path allows for an improved pedagogical design. The path progressively introduces more advanced functions in relevant scientific contexts and allows for spaced repetition. Advanced analysis functions in PyMOL are available only via the command line, so the learning path also teaches basic scripting and serves as an accessible introduction to computational thinking because a few lines of code can produce stunning results. Student surveys carried out at the end of the course suggest that the learning path supported the ability to perform structural analysis to a high degree. Moreover, a simulated exam showed that almost all students were able to carry out basic visualization tasks using PyMOL scripts, while three-quarters could undertake advanced structural analysis after following the course. In summary, integration of molecular graphics software with teaching of structural biochemistry allows a hands-on approach to analyzing molecular mechanisms and introduces biologically oriented students to computational thinking.

I. INTRODUCTION

The nearly 200,000 structural models in the Protein Data Bank (PDB) constitute a treasure trove for biochemistry. This resource will only get richer as the pace of structural biology accelerates due to advances in cryo-electron microscopy (1) and computational structure prediction (2, 3), which have provided structural models for whole proteomes (4). This implies that a structural understanding of biomolecules is no longer a specialized topic but rather an integral part of biochemistry. Consequently, all scientists working in the molecular biosciences will need to know how to analyze and evaluate structural models at some level. To accomplish this, an undergraduate degree program in the molecular biosciences should not only provide students with a

"*" corresponding authors

Received: 23 May 2022
Accepted: 14 October 2022
Published: 27 December 2022

Kjaergaard et al. The Biophysicist 2022; 3(2). DOI: 10.35459/tbp.2022.000219

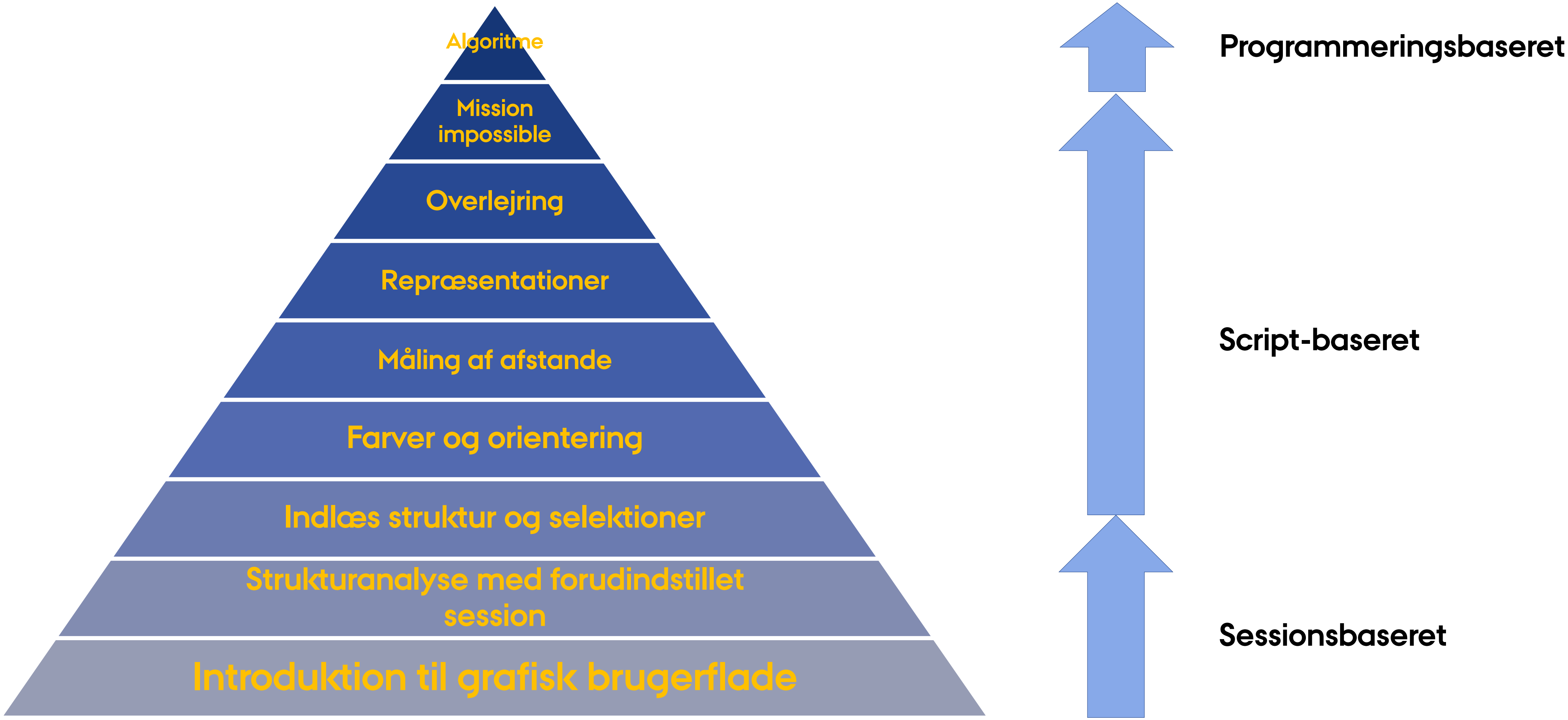
PROJEKTETS FORMÅL

Mål 1:
Videreudvikling af **teoretiske øvelser** til 22 klassesessioner for at sikre **progression** af de studerendes evne til at udvikle **PyMOL-scripts**.

Mål 2:
Kobling til **Python-programmeringsfærdigheder** fra programmeringskursus til strukturkursus.

Brug af tidligere studerende på kurset gør undervisningen mere relevant og tidssvarende.

DIDAKTISK PROGRESSION I PYMOL



Algoritme

Mission impossible

Overlejring

Repræsentationer

Måling af afstande

Farver og orientering

Indlæs struktur og selektioner

Strukturanalyse med forudindstillet session

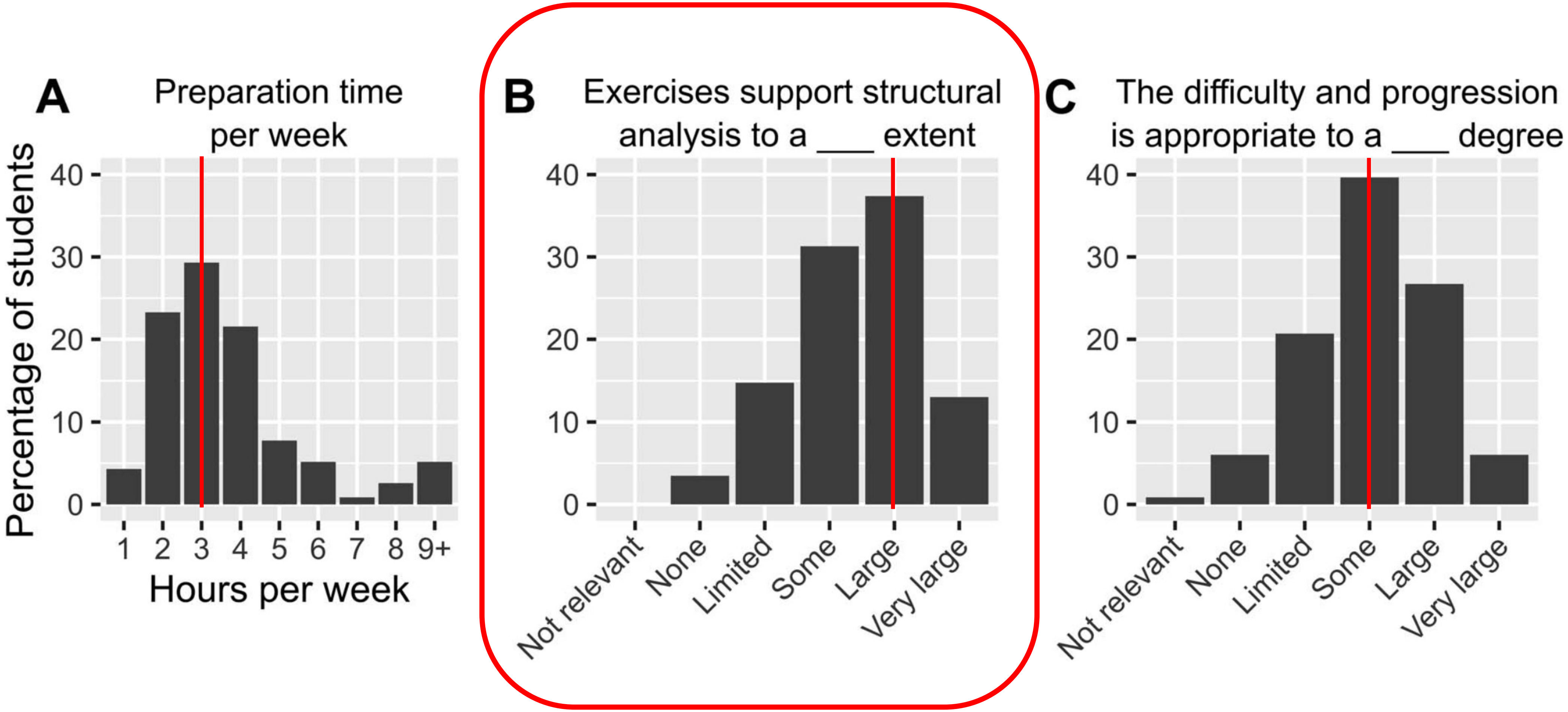
Introduktion til grafisk brugerflade

Programmeringsbaseret

Script-baseret

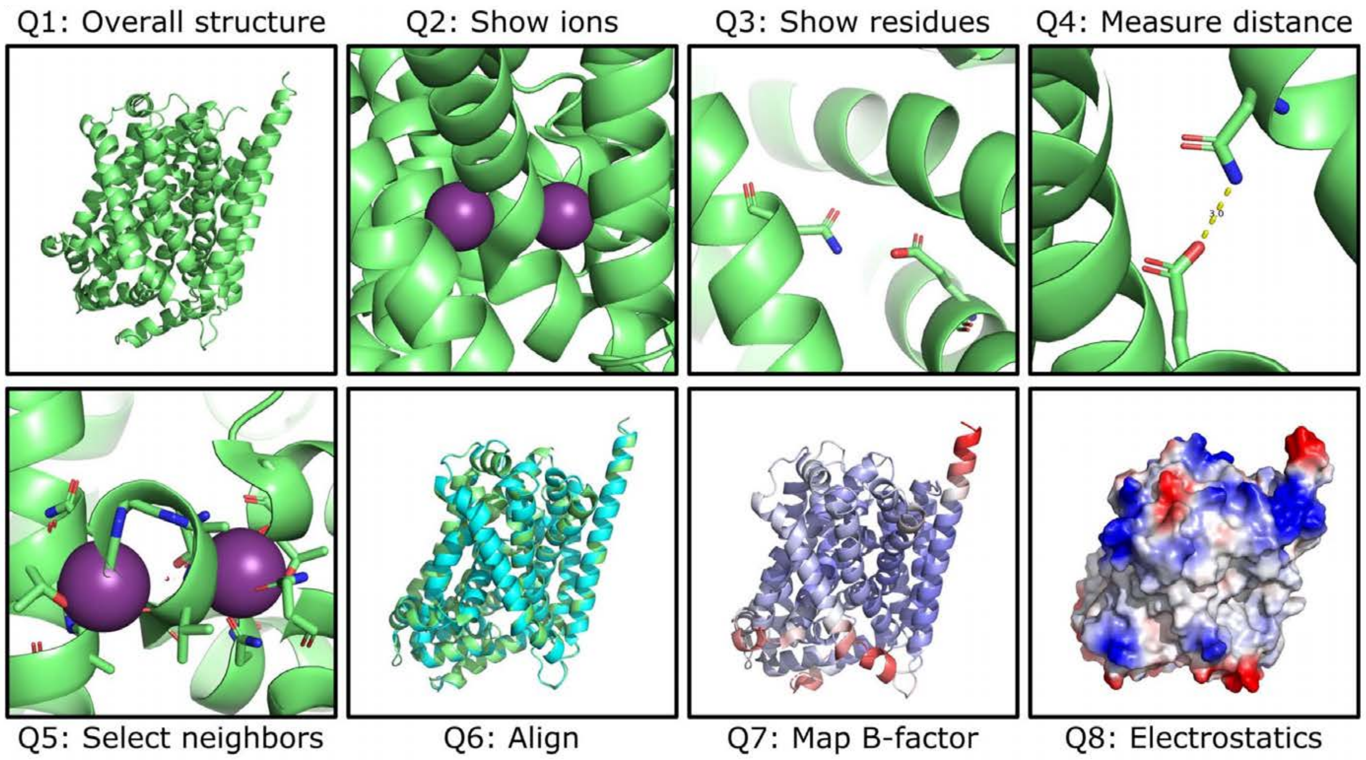
Sessionsbaseret

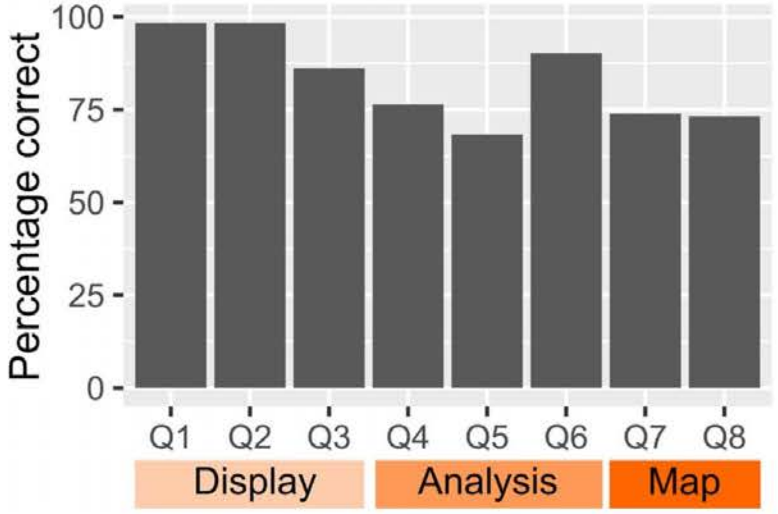
RESULTATER

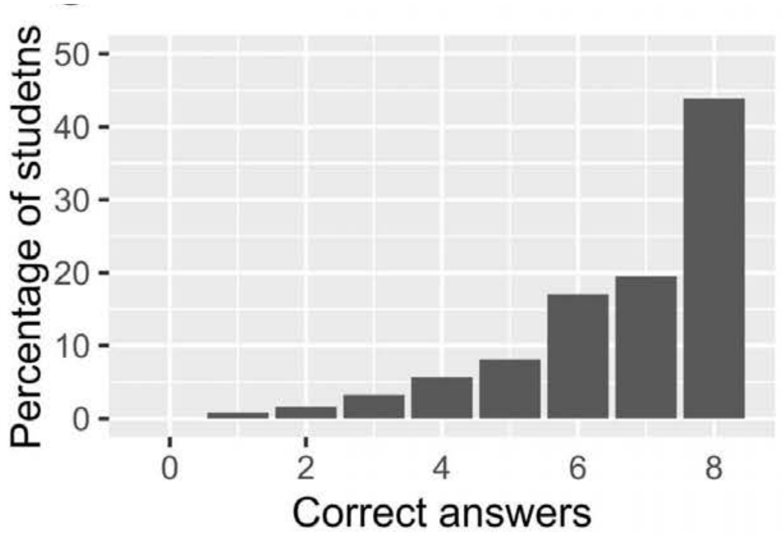


Kjaergaard, M., et al., and Brodersen, D. E. (2022), The Biophysicist 3, 106-114.

RESULTATER





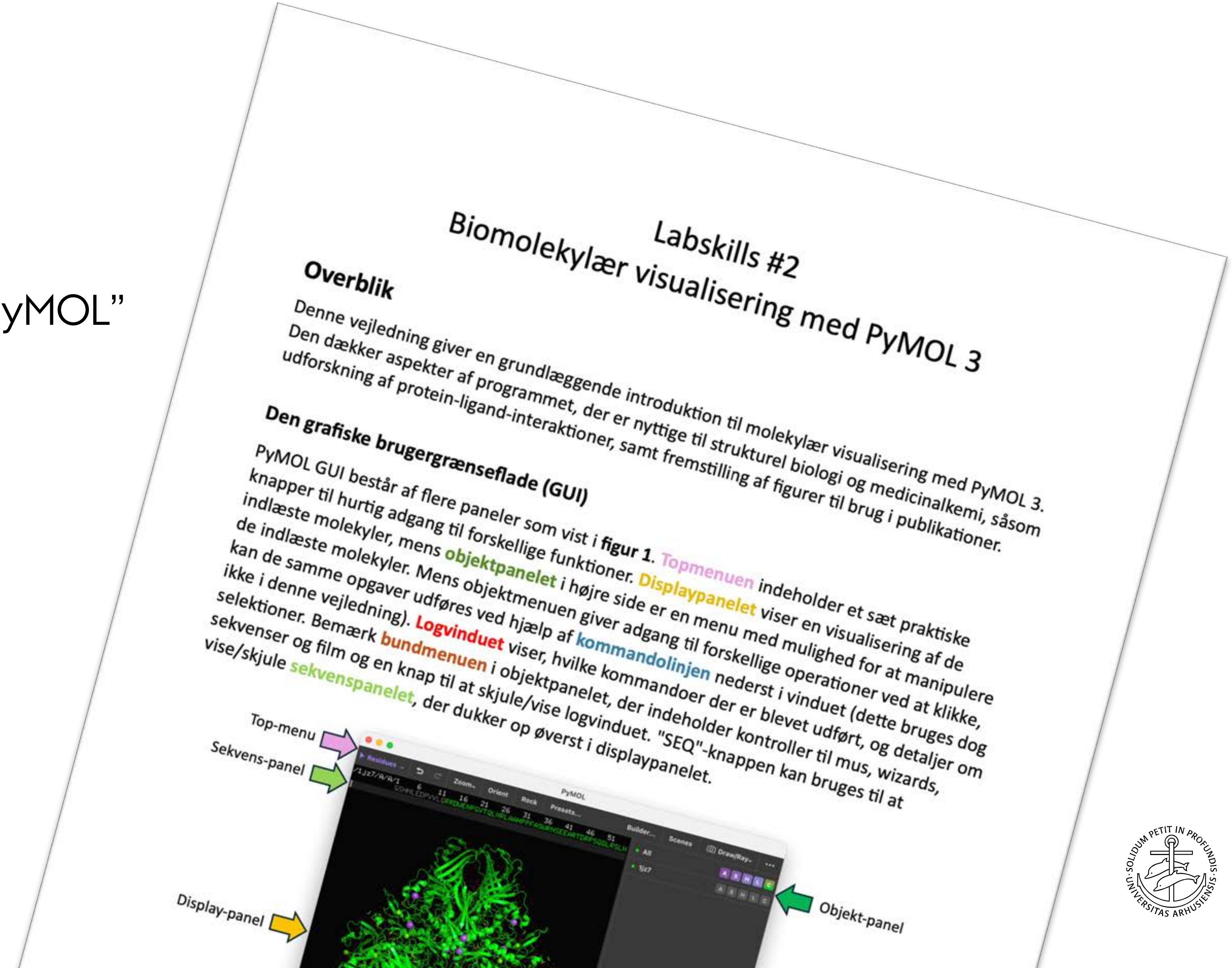


Kjaergaard, M., et al., and Brodersen, D. E. (2022), The Biophysicist 3, 106-114.

GUIDE TIL UNDERVISERE OG STUDERENDE

Af min gode underviserkollega,
Ebbe Sloth Andersen

Baseret på
"Biomolecular Visualiation with PyMOL"
Lars Skjærven, Uni. Bergen, 2017



Labskills #2
Biomolekylær visualisering med PyMOL 3

Overblik

Denne vejledning giver en grundlæggende introduktion til molekylær visualisering med PyMOL 3. Den dækker aspekter af programmet, der er nyttige til strukturel biologi og medicinalkemi, såsom udforskning af protein-ligand-interaktioner, samt fremstilling af figurer til brug i publikationer.

Den grafiske brugergrænseflade (GUI)

PyMOL GUI består af flere paneler som vist i **figur 1**. **Topmenuen** indeholder et sæt praktiske knapper til hurtig adgang til forskellige funktioner. **Displaypanelet** viser en visualisering af de indlæste molekyler, mens **objektpanelet** i højre side er en menu med mulighed for at manipulere de indlæste molekyler. Mens objektmenuen giver adgang til forskellige operationer ved at klikke, kan de samme opgaver udføres ved hjælp af **kommandolinjen** nederst i vinduet (dette bruges dog ikke i denne vejledning). **Logvinduet** viser, hvilke kommandoer der er blevet udført, og detaljer om selektioner. Bemærk **bundmenuen** i objektpanelet, der indeholder kontroller til mus, wizards, sekvenser og film og en knap til at skjule/vise logvinduet. "SEQ"-knappen kan bruges til at vise/skjule **sekvenspanelet**, der dukker op øverst i displaypanelet.

HVOR ER VI PÅ VEJ HEN?

- **”Computational thinking” i undervisningen:**
  Python-programmering i alle fag via Jupyter notebooks
  Ny uddannelse i ”molekylær biologi og molekylær medicin” starter i 2025.

- **”AI literacy” i strukturbiologi**
  Hvordan lærer vi at bruge AI-forudsagte strukturer på en fornuftig måde?

- **Inddragelse af tidligere studerende i undervisningsplanlægning**
  De kan huske hvad der er svært ved at lære netop det pensum.

OPLÆG TIL DISKUSSION

- **Hvordan kan 3D-visualisering bruges i undervisningen?**
  Kunne eleverne undersøge effekten af specifikke mutationer?
  Analysere forskelle mellem proteiner?

- **Hvad ville der være af barrierer for brug på forskellige niveauer?**

AARHUS
UNIVERSITET