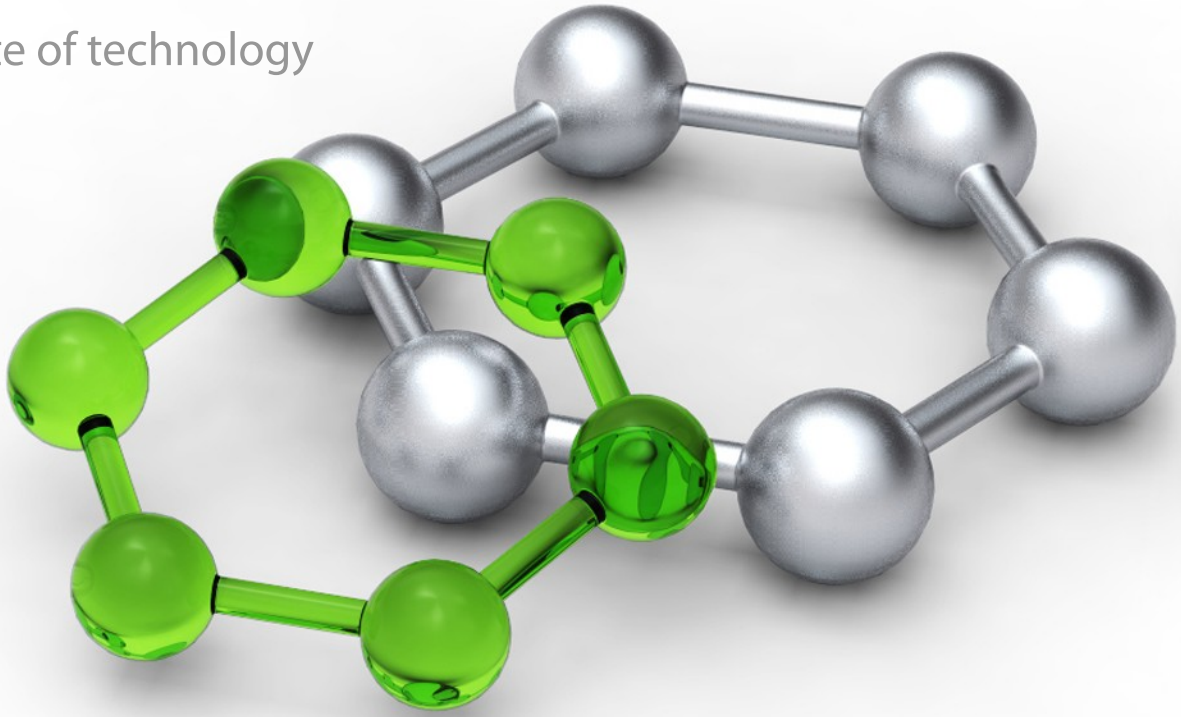
CEITEC

central european institute of technology

BRNO | CZECH REPUBLIC



Datové formáty pro zápis molekul

Model molekuly pro počítačové zpracování

Atomy:

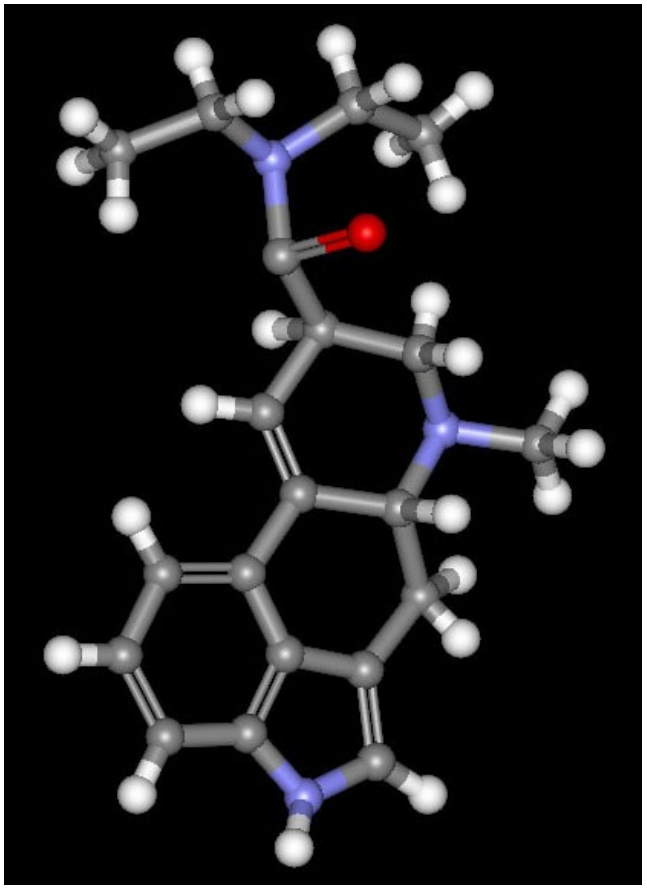
Body v prostoru

U každého uveden chemický symbol prvku

Vazby:

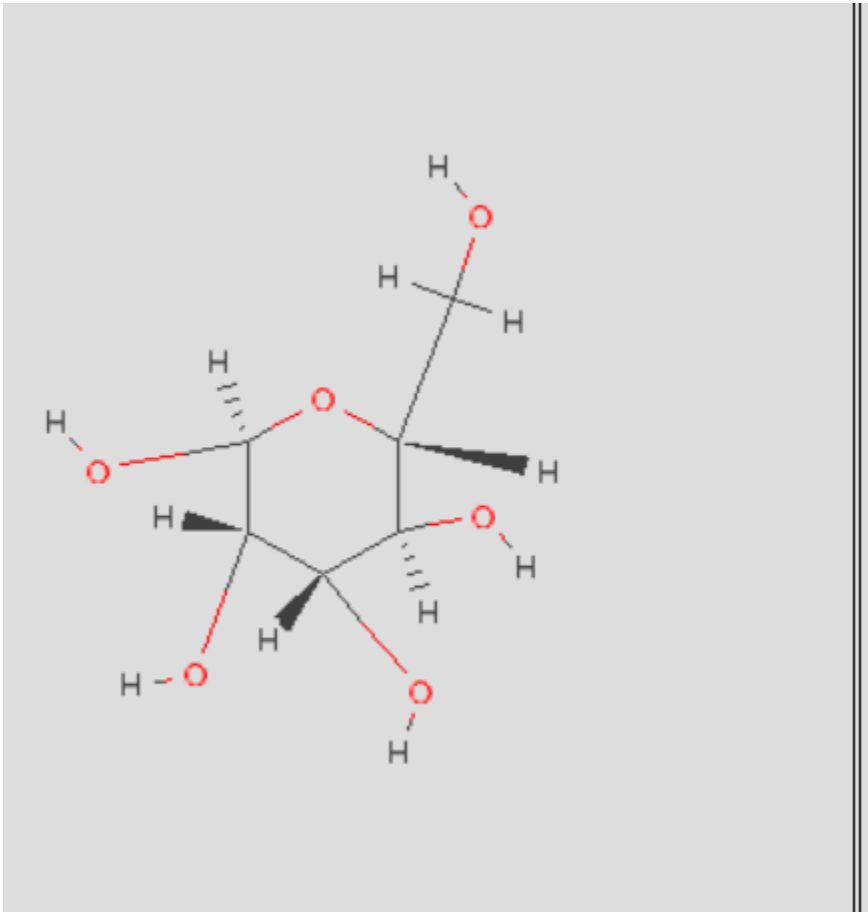
Dvojice atomů, které jsou vázány

Násobnost vazby

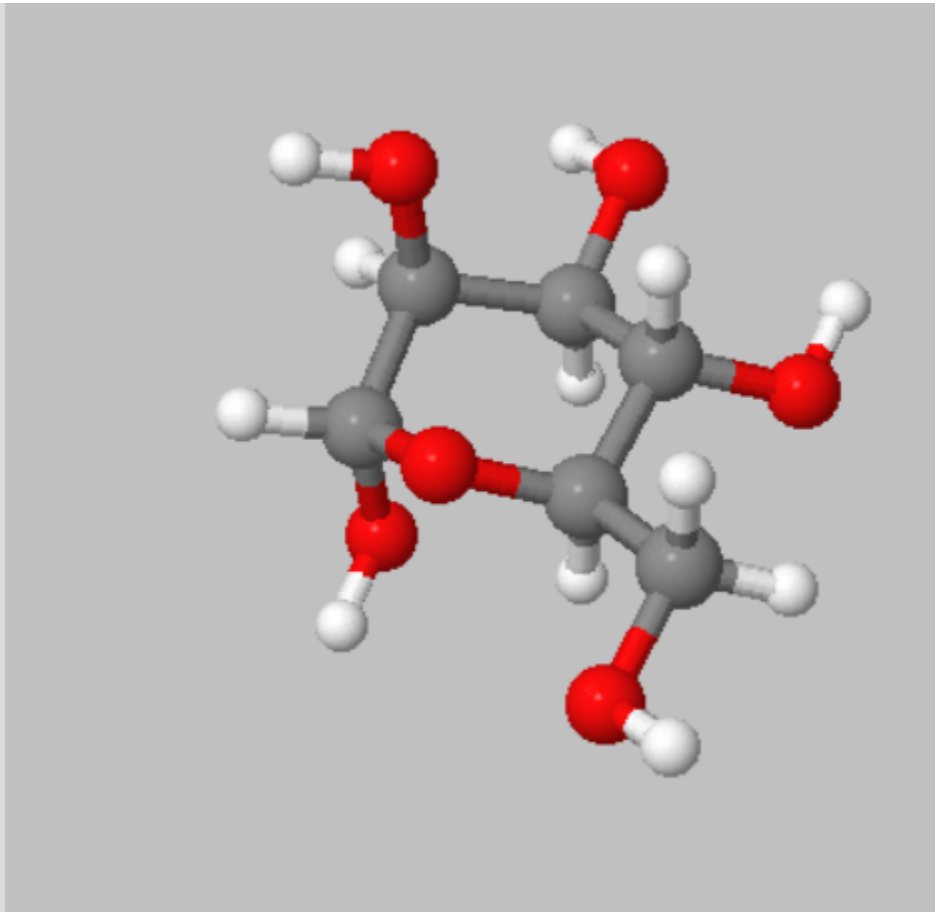


Model molekuly pro počítačové zpracování

2D struktura



3D struktura



Databáze

Malé molekuly:

- PubChem
- DrugBank
- LigandExpo

Proteiny a nukleové kyseliny:

- Protein Data Bank

Databáze

Příklady:

- PubChem: najdeme TNT
- DrugBank: najdeme ibalgin
- LigandExpo: najdeme chlorofyl
- Protein Data Bank: najdeme jed mamby zelené

Datové formáty

3D formáty:

- SDF/MOL formát
- PDB formát
- mmCIF formát

2D formáty:

- SMILES, SMIRKS, SSMARTS
- InChi, InChiKey
- CHUCKLES, CHORTLES, and CHARTS

Zápis molekuly v počítači - MOL a SDF soubor - organické molekuly

Počet atomů

Počet vazeb

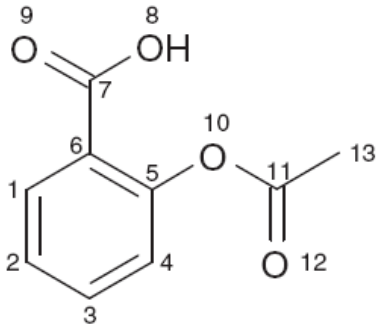
První atom je uhlík

```
  -ISIS-  09270222202D

 13 13  0  0  0  0  0  0  0  0999 V2000
   -3.4639   -1.5375    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -3.4651   -2.3648    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.7503   -2.7777    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.0338   -2.3644    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.0367   -1.5338    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.7521   -1.1247    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.7545   -0.2997    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -2.0413    0.1149    0.0000 O   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -3.4702    0.1107    0.0000 O   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -1.3238   -1.1186    0.0000 O   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -0.6125   -1.5292    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
   -0.6167   -2.3542    0.0000 O   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
    0.1000   -1.1125    0.0000 C   0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0  0
  1  2  2  0  0  0  0
  6  7  1  0  0  0  0
  3  4  2  0  0  0  0
  7  8  1  0  0  0  0
  7  9  2  0  0  0  0
  4  5  1  0  0  0  0
  5 10  1  0  0  0  0
  2  3  1  0  0  0  0
 10 11  1  0  0  0  0
  5  6  2  0  0  0  0
 11 12  2  0  0  0  0
  6  1  1  0  0  0  0
 11 13  1  0  0  0  0
M END
```

První tři čísla jsou x, y a z souřadnice atomů

První vazba je mezi atomy 1 a 2 a jde o dvojnou vazbu



Cvičení

Najděte a stáhněte MOL(nebo SDF) soubor s 3D strukturou cyklohexanu.

Prohlédněte si tento soubor.

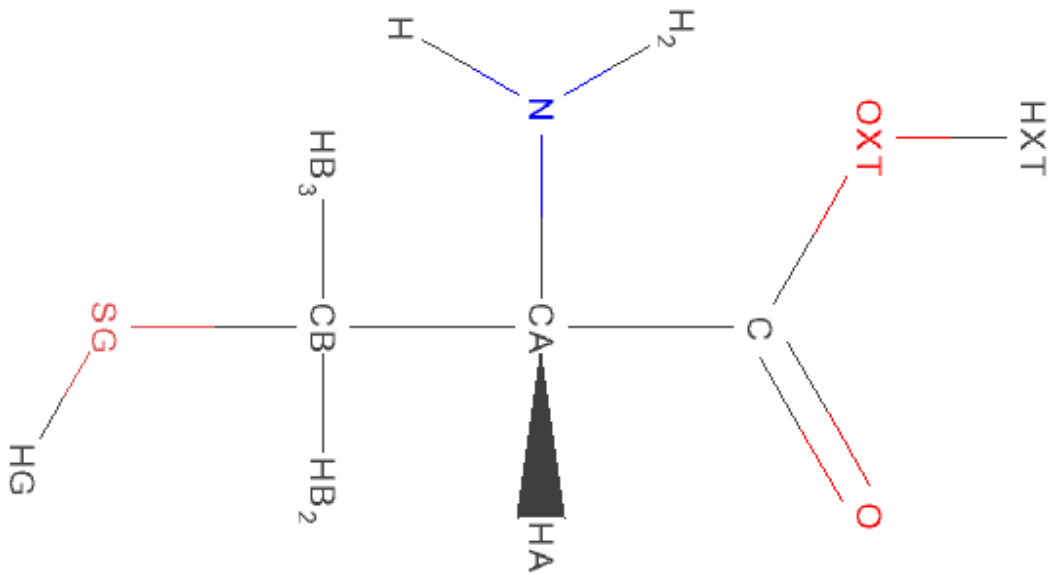
Cvičení

Najděte a stáhněte MOL soubor s 3D strukturou aspirinu v Pubchem a LigandExpo.

Prohlédněte si soubory.

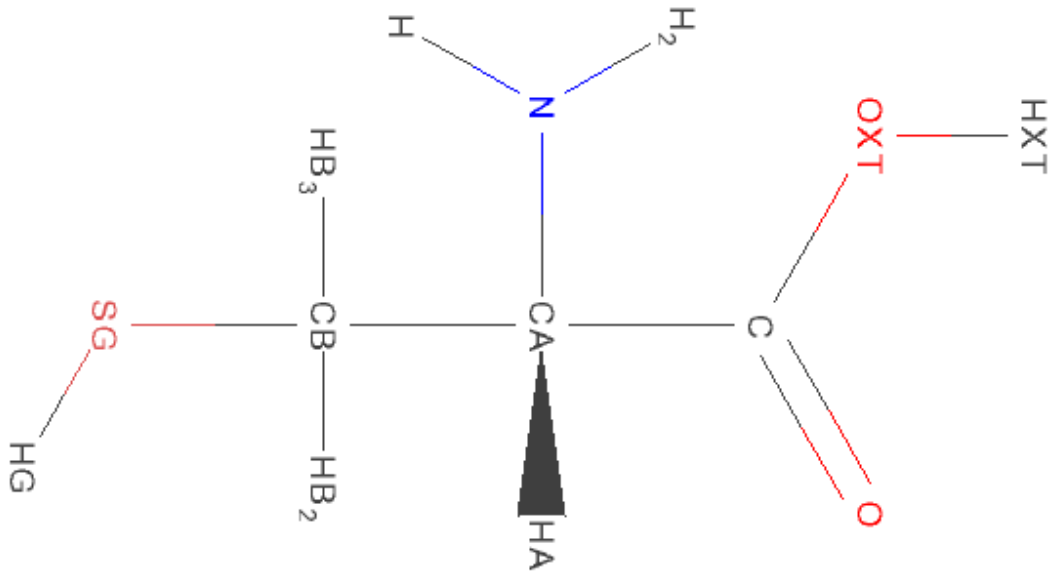
Zápis molekuly v počítači – PDB soubor – proteiny (čitelný, ale od roku 2016 nahrazen CIF/mmCIF formátem)

```
ATOM      1  N   CYS A   1      22.585  13.716  37.715  1.00 10.00           N
ATOM      2  CA  CYS A   1      22.372  13.468  39.168  1.00 10.00           C
ATOM      3  C   CYS A   1      21.806  14.686  39.893  1.00 10.00           C
ATOM      4  O   CYS A   1      22.614  15.553  40.277  1.00 10.00           O
ATOM      5  CB  CYS A   1      23.683  13.910  39.828  1.00 10.00           C
ATOM      6  SG  CYS
ATOM      7  OXT CYS
ATOM      8  H   CYS
ATOM      9  H2  CYS
ATOM     10  HA  CYS
ATOM     11  HB2 CYS
ATOM     12  HB3 CYS
ATOM     13  HG  CYS
ATOM     14  HXT CYS
CONECT    1    2    8
CONECT    2    1    3
CONECT    3    2    4
CONECT    4    3
CONECT    5    2    6
CONECT    6    5   13
CONECT    7    3   14
CONECT    8    1
CONECT    9    1
CONECT   10    2
CONECT   11    5
CONECT   12    5
CONECT   13    6
CONECT   14    7
END
```



Zápis molekuly v počítači – fragment CIF souboru - proteiny

```
CYS N   N   N 0 1 N N N 22.585 13.716 37.715 1.585  0.483  -0.081 N   CYS 1
CYS CA  CA  C 0 1 N N R 22.372 13.468 39.168 0.141  0.450  0.186  CA  CYS 2
CYS C   C   C 0 1 N N N 21.806 14.686 39.893 -0.095 0.006  1.606  C   CYS 3
CYS O   O   O 0 1 N N N 22.614 15.553 40.277 0.685  -0.742 2.143  O   CYS 4
CYS CB  CB  C 0 1 N N [illegible]
CYS SG  SG  S 0 1 N N
CYS OXT OXT O 0 1 N Y
CYS H   H   H 0 1 N N
CYS H2  HN2 H 0 1 N Y
CYS HA  HA  H 0 1 N N
CYS HB2 1HB H 0 1 N N
CYS HB3 2HB H 0 1 N N
CYS HG  HG  H 0 1 N N
CYS HXT HXT H 0 1 N Y
#
```



Cvičení

Najděte a stáhněte PDB a mmcif soubor hemoglobinu.

Prohlédněte si tyto soubory.

Zápis 2D struktury pomocí 3D formátů

Výhody:
?

Nevýhody:
?

Zápis 2D struktury pomocí 3D formátů

Výhody:

- Nejobecnější zápis struktury molekuly
- Snadno použitelné jako vstup pro algoritmy, pracující se strukturou

Nevýhody:

- Zabírá hodně místa
- Není vhodné pro některé speciální typy úkolů.

Formáty specifické pro zápis 2D struktury molekuly

- SMILES, SMIRKS, SSMARTS
- InChi, InChiKey
- CHUCKLES, CHORTLES, and CHARTS

atd

Chemical Description

Name	alpha-D-mannopyranose
Synonyms	alpha-D-mannose; D-mannose; mannose
Formula	C6 H12 O6
Formal charge	0
Molecular weight	180.156 g/mol
Component type	D-saccharide, alpha linking

Chemical features

Atom count	24
Chiral atom count	5
Chiral atoms	C1 C2 C3 C4 C5
Observed leaving atoms	O1 HO1 HO2 HO3 HO4 HO6
Bond count	24
Aromatic bond count	0

Chemical Identifiers

Systematic name (ACDLabs)	alpha-D-mannopyranose
Systematic name (OpenEye OEToolkits)	(2S,3S,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol

Chemical Descriptors

Stereo SMILES (CACTVS)	OC[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
SMILES (CACTVS)	OC[CH]1O[CH](O)[CH](O)[CH](O)[CH]1O
Stereo SMILES (OpenEye)	C([C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@@H]([C@H](O1)O)O)O)O)O
InChI descriptor	InChI=1S/C6H12O6/c7-1-2-3(8)4(9)5(10)6(11)12-2/h2-11H,1H2/t2-,3-,4+,5+,6+/m1/s1
InChIKey descriptor	WQZGKKKJIJFFOK-PQMKYFCFSA-N

PubChem Morphine (Compound)

CONTENTS

2.1.2 InChI

InChI=1S/C17H19NO3/c1-18-7-6-17-10-3-5-13(20)16(17)21-15-12(19)4-2-9(14(15)17)8-11(10)18/h2-5,10-11,13,16,19-20H,6-8H2,1H3/t10-,11+,13-,16-,17-/m0/s1

Computed by InChI 1.0.5 (PubChem release 2019.06.18)

PubChem

2.1.3 InChI Key

BQJCRHHNABKAKU-KBQPJGBKSA-N

Computed by InChI 1.0.5 (PubChem release 2019.06.18)

PubChem

2.1.4 Canonical SMILES

CN1CCC23C4C1CC5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C=C4)O

Computed by OEChem 2.1.5 (PubChem release 2019.06.18)

PubChem

2.1.5 Isomeric SMILES

CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@H]1CC5=C2C(=C(C=C5)O)O[C@H]3[C@H](C=C4)O

Computed by OEChem 2.1.5 (PubChem release 2019.06.18)

Formáty pro zápis 2D struktury molekuly - SMILES

SMILES znamená následující:

Simplified **M**olecular **I**nput **L**ine **E**ntry **S**pecification

= zakódování struktury molekuly do řetězce.

Dále uvedu stručný popis SMILES.

Podrobnější informace najdete např. zde:

http://www.daylight.com/dayhtml/smiles/

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování atomů - syntaxe

Syntaxe v jazyce*, specifikujícím SMILES:

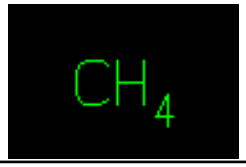
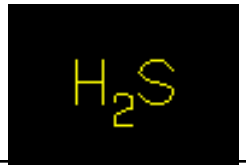
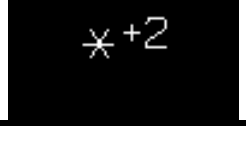
atom : '[' <mass> symbol <chiral> <hcount> <sign<charge>> ']' ;

Popis:

symbol	chemická značka atomu * = nespecifikovaný atom
<sign<charge>>	znaménko a náboj
<mass>	atomová hmotnost
<chiral>	chiralita (nebudeme používat)
<hcount>	počet vázaných vodíků

* analogie DTD.

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování atomů - příklady

Obrázek	SMILES string	Popis
	[S]	Elementární síra
	C	Methan (C vázaný s tolika H, aby měl plně obsazenou valneční vrstvu)
	S	Sirovodík (S vázaný s tolika H, aby měl plně obsazenou valneční vrstvu)
	[OH-], [OH-1]	Hydroxidový anion
	[235U]	Izotop uranu s at. hmot. 235
	[*+2]	Nespecif. atom s nábojem 2+

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování vazeb - syntaxe

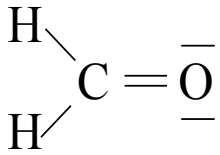
Syntaxe v jazyce, specifikujícím SMILES:

bond : *<empty>* | '-' | '=' | '#' | ':' ;

Popis:

<empty>	libovolná vazba (při níž je valenční vrstva plně obsazena)
-	jednoduchá vazba
=	dvojná vazba
#	trojná vazba
:	aromatická vazba

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování vazeb - příklady

Obrázek	SMILES string	Popis
CH_3-CH_3	CC, C-C, [CH3]-[CH3]	Ethan
	C=O, O=C	Formaldehyd
H-C≡N	C#N, N#C	Kyanovodík
CH_2=CH_2	C=C (lze i cc)	Ethen
CH_2=CH-CH=CH_2	C=C-C=C (lze i cccc)	1,3-butadien
?	ccc	Nelze odhadnout typ vazeb

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování větvení - syntaxe

Syntaxe v jazyce, specifikujícím SMILES:

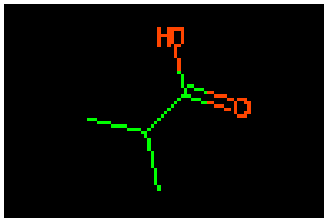
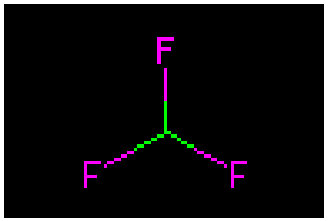
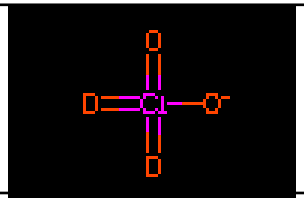
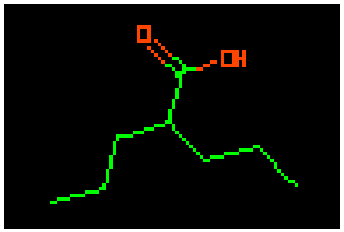
branch : '(' <chain> ')'
| '(' <chain> <branch> ')'
| '(' <branch> <chain> ')'
| '(' <chain> <branch> <chain> ')' ;

Popis:

<chain> řetězec

<branch> větev

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování větvení - příklady

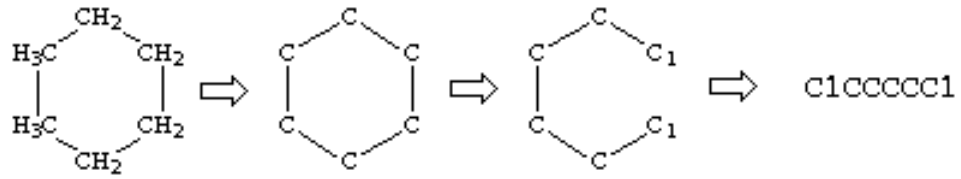
Obrázek	SMILES string	Popis
	CC(C)C(=O)O	Isobutanová kyselina
	FC(F)F, C(F)(F)F	Fluoroform
	O=Cl(=O)(=O)[O-], Cl(=O)(=O)(=O)[O-]	Perchlorátový anion
	CCCC(C(=O)O)CCC	4-heptanová kyselina

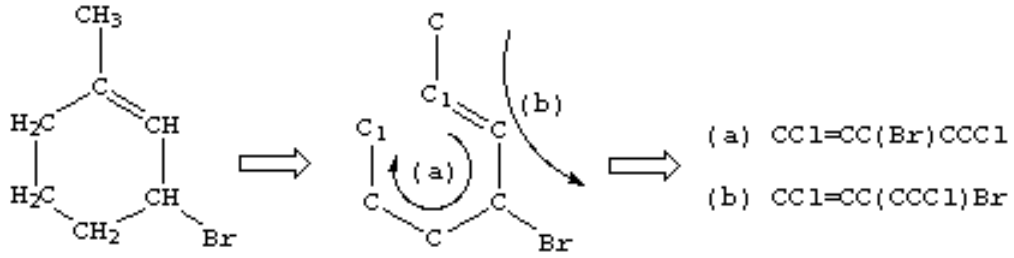
Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – kódování cyklů

Zvolíme v cyklu libovolnou vazbu a její koncové atomy označíme číslem.

Cyklus v místě dané vazby přerušíme a zapíšeme ho jako lineární sekvenci atomů.

Příklady:





Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES - zhodnocení

Výhody SMILES:

- Komprimace místa
- Možnost zápisu molekuly pomocí regulárního výrazu

Nevýhody SMILES:

- Nejednoznačnost (neexistuje „korektní“ pořadí atomů, 1 fakt lze zapsat více způsoby).
- Nutnost vytvoření úplného výpisu předtím, než lze na molekulu aplikovat nějaký algoritmus (izomorfismus, cykly atd.)

Formáty pro zápis struktury molekuly - SMILES – zhodnocení II

Využití SMILES:

- Názvosloví a automatické generování názvů.
- Vyhledávání částí molekul pomocí regulárních výrazů.

Rozšíření SMILES:

Pokročilejší verzí SMILES stringů jsou SMARTS stringy. Jsou definovány stejně jako SMILES + obsahují navíc další pravidla. Podrobněji o SMARTS:

http://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smarts.html

Cvičení

Najděte SMILES zápis aspirinu.

V jakých databázích je dostupný?

Chemical Description

Name	alpha-D-mannopyranose
Synonyms	alpha-D-mannose; D-mannose; mannose
Formula	C6 H12 O6
Formal charge	0
Molecular weight	180.156 g/mol
Component type	D-saccharide, alpha linking

Chemical features

Atom count	24
Chiral atom count	5
Chiral atoms	C1 C2 C3 C4 C5
Observed leaving atoms	O1 HO1 HO2 HO3 HO4 HO6
Bond count	24
Aromatic bond count	0

Chemical Identifiers

Systematic name (ACDLabs)	alpha-D-mannopyranose
Systematic name (OpenEye OEToolkits)	(2S,3S,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol

Chemical Descriptors

Stereo SMILES (CACTVS)	OC[C@H]1O[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
SMILES (CACTVS)	OC[CH]1O[CH](O)[CH](O)[CH](O)[CH]1O
Stereo SMILES (OpenEye)	C([C@@H]1[C@H]([C@@H]([C@@H]([C@H](O1)O)O)O)O)O
InChI descriptor	InChI=1S/C6H12O6/c7-1-2-3(8)4(9)5(10)6(11)12-2/h2-11H,1H2/t2-,3-,4+,5+,6+/m1/s1
InChIKey descriptor	WQZGKKKJIJFFOK-PQMKYFCFSA-N

InChI

- InChI = IUPAC International Chemical Identifier
- tento formát je unikátní pro všechny chemické substance
- byl vytvořen jako standard IUPAC v roce 2005
- je volně použitelný a šiřitelný pod licencí LGPL
- uchovává více informací než SMILES
- je stále čitelný pro člověka, který má dostatečnou praxi

InChI – jaké informace uchovává

- Identifikátor popisuje chemickou látku z několika pohledů:
  - atomy a vazby
  - tautomerie (může být vynechána, pokud není relevantní pro danou látku)
  - isometrie
  - stereometrie
  - elektrický náboj.

Proces překladu do InChI

- Algoritmus konverze struktury do InChI probíhá ve třech stupních:

  1) Normalizace - v tomto stupni se odstraní všechny redundantní informace

  2) kanonizace – v tomto kroku se každému atomu přiřadí jedinečné číslo

  3) Posledním stupněm je serializace, která generuje řetězec znaků.

Formát a vrstvy

- Každé InChI je uvozeno řetězcem „InChI=“
- Poté následuje číslo použité verze (v současné době „1“)
- Pak následuje písmeno S, splňuje-li toto InChI standard.
- Zbývající informace jsou rozděleny do šesti vrstev a podvrstev
- Každá tato vrstva obsahuje jiné specifické informace
- Oddělovačem vrstev je „/“ a začíná charakteristickým prefixem, s výjimkou vrstvy hlavní.

Hlavní vrstva

Musí být obsažena v každém InChI

•Sumární vzorec: nejprve jsou zapsány uhlíky, poté vodíky, následně ostatní atomy, které jsou v abecedním pořádku

•Vazby atomů (prefix: „c“): popisuje vazby mezi jednotlivými atomy v pořadí, v jakém byly očíslovány, tyto vazby jsou obsaženy pouze jednou

•Vazby atomů vodíku (prefix: „h“): popisuje, ke kterým atomům jsou navázány atomy vodíku

Vrstva nábojů

Protony (prefix: „p“): využívá se, pokud jsou v molekule kladné náboje

Elektrony (prefix: „q“): využívá se, pokud jsou v molekule záporné náboje.

Stereochemická vrstva

- dvojné vazby a kumuleny (prefix: „b“)
- tetrahedrická stereometrie atomů a allenů (prefix:„t“,„m“)
- jiný typ stereometrické informace (prefix: „s“).

Izotopová vrstva

- (prefix: „i“, „h“)
- Dále využívá prefixů stereometrické vrstvy, pokud se jedná o izotopickou stereochemii.

Pevná vrstva H

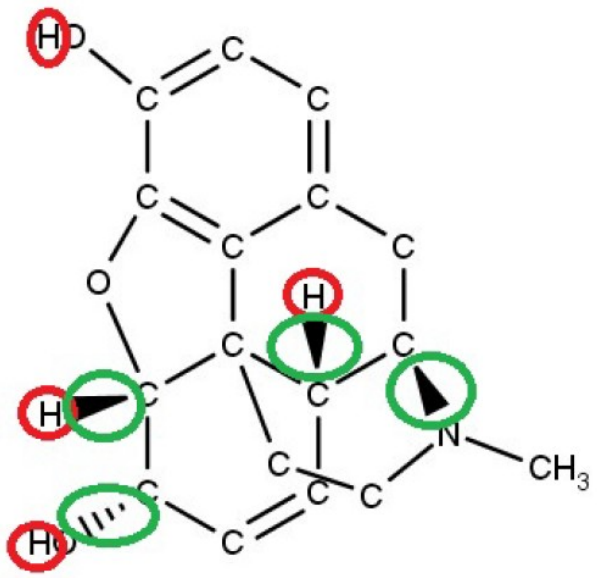
- (prefix: „f“)
- Tato vrstva se již ve standardním InChI nevyužívá, protože kumulovala informace z výše uvedených vrstev.

Znovu připojitelná vrstva

- (prefix: „r“)
- Tato vrstva se již ve standardním InChI nevyužívá, protože kumulovala informace z výše uvedených vrstev.

Příklad

- V InChI má molekula morfinu identifikátor:
  InChI=1S/C17H19NO3/c1-18-7-6-17-10-3-5-13(20)16(17)21-15-12(19)4-2-9(14(15)17)8-11(10)18/h2-5,10-11,13,16,19-20H,6-8H2,1H3/t10-,11+,13-,16-,17-/m0/s1.
- **Červené písmo** se shoduje s vodíky na obrázku
  Tato část je součástí hlavní vrstvy a musí být vždy přítomná.
- **Zelený text** jsou stereometrické informace - jsou označeny zelenými kolečky



InChIkey

- InChI je celkem dlouhý identifikátor nedeklarované délky
- to komplikuje jeho ukládání a další práci s ním
- proto byla vyvinuta alternativa, která z něj vychází
- kondenzovaný 27 znaků dlouhý InChIKey
- HASHInChI (algoritmus SHA-256)
- Pokud je vytvořen InChIKey z InChI, které je standardní, je standardní i InChIKey
- Díky použitému algoritmu je velmi malá pravděpodobnost duplicity mezi strukturami.

InChIkey

- InChIKey je rozdělen do několika částí: AAAAAAAAAAAAAA-BBBBBBBBFV-P
- „A“ označuje prvních 14 znaků a je vytvořeno zahashováním vazebných informací o molekule. Je zakončen pomlčkou.
- „B“ popisuje dalších osm znaků a je vytvořeno zahashováním zbytku InChI
- „F“ následuje znak identifikující druh InChIKey
- „V“ je identifikátor verze, v současné době se využívá „A“ pro první verzi, do budoucna se počítá s pokračováním abecedy pro verze další
- „P“ je protonový identifikátor

Příklad:
InChIKey molekuly morphinu:
BQJCRHHNABKAKU-KBQPJGBKSA-N

Cvičení

Najděte InChI zápis aspirinu.

V jakých databázích je dostupný?