

Základy molekulového modelování

Metody na úrovni atomárního rozlišení

- ⇒ **experimentální metody**
 - rentgenová krystalografie
 - NMR spektroskopie
- ⇒ **teoretické metody**
 - metody kvantové chemie
 - empirické metody

Rentgenostrukturní analýza

⇒ 50. léta – analýza vláken DNA

Wilkins, Franklinová - 1953

⇒ vznik prvních modelů struktury dvojšroubovice

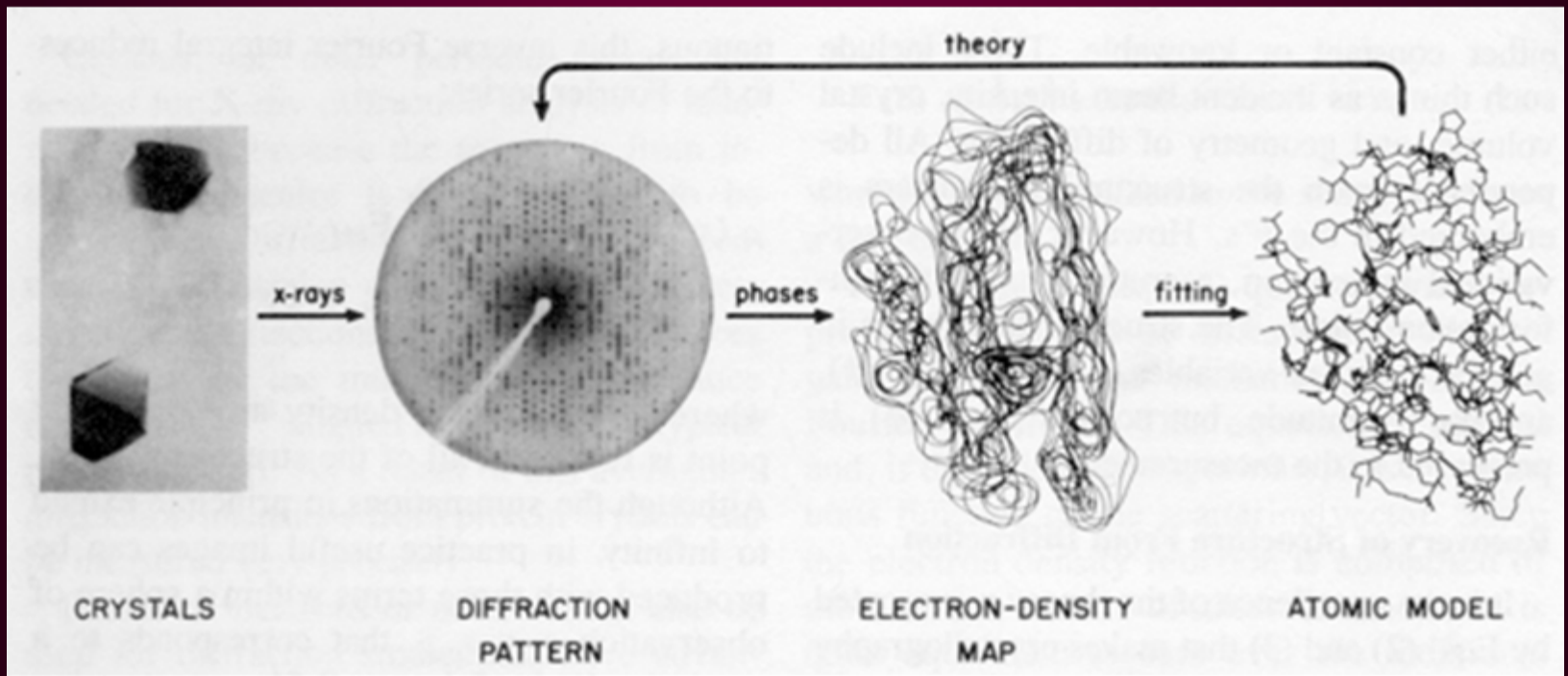
⇒ 70. – 80. léta – první krystaly

1979 Z-DNA

1979 B-DNA

fragment DNA Eco-RI, Dickerson - Drew

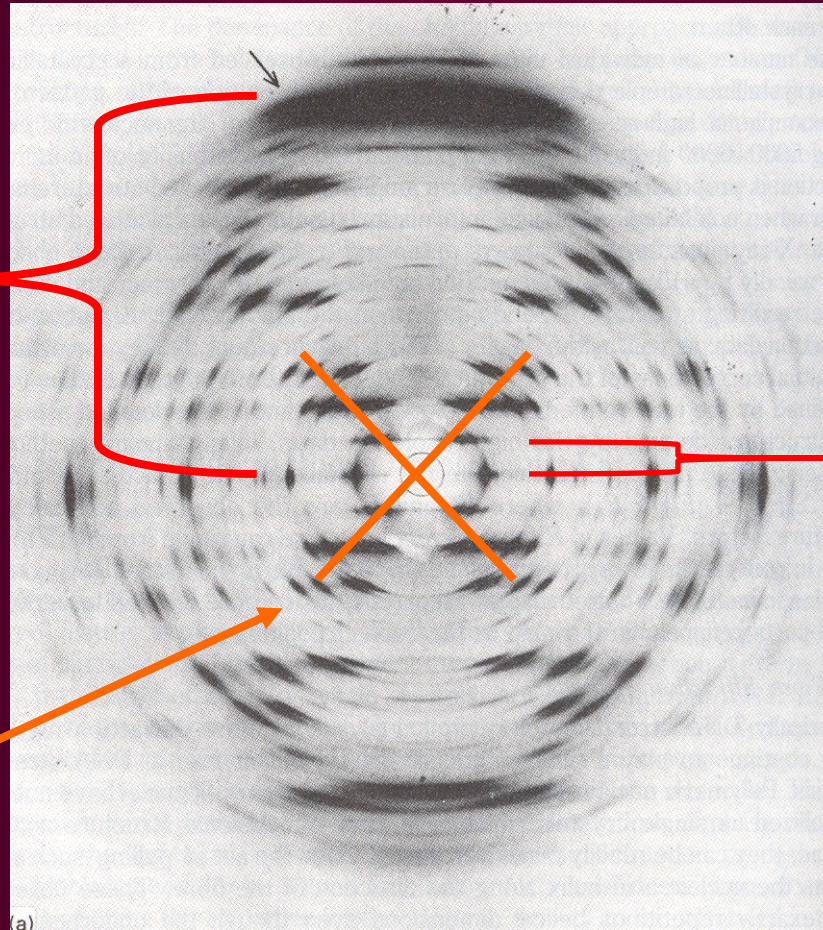
RTG analýza



Difrakční obrazec

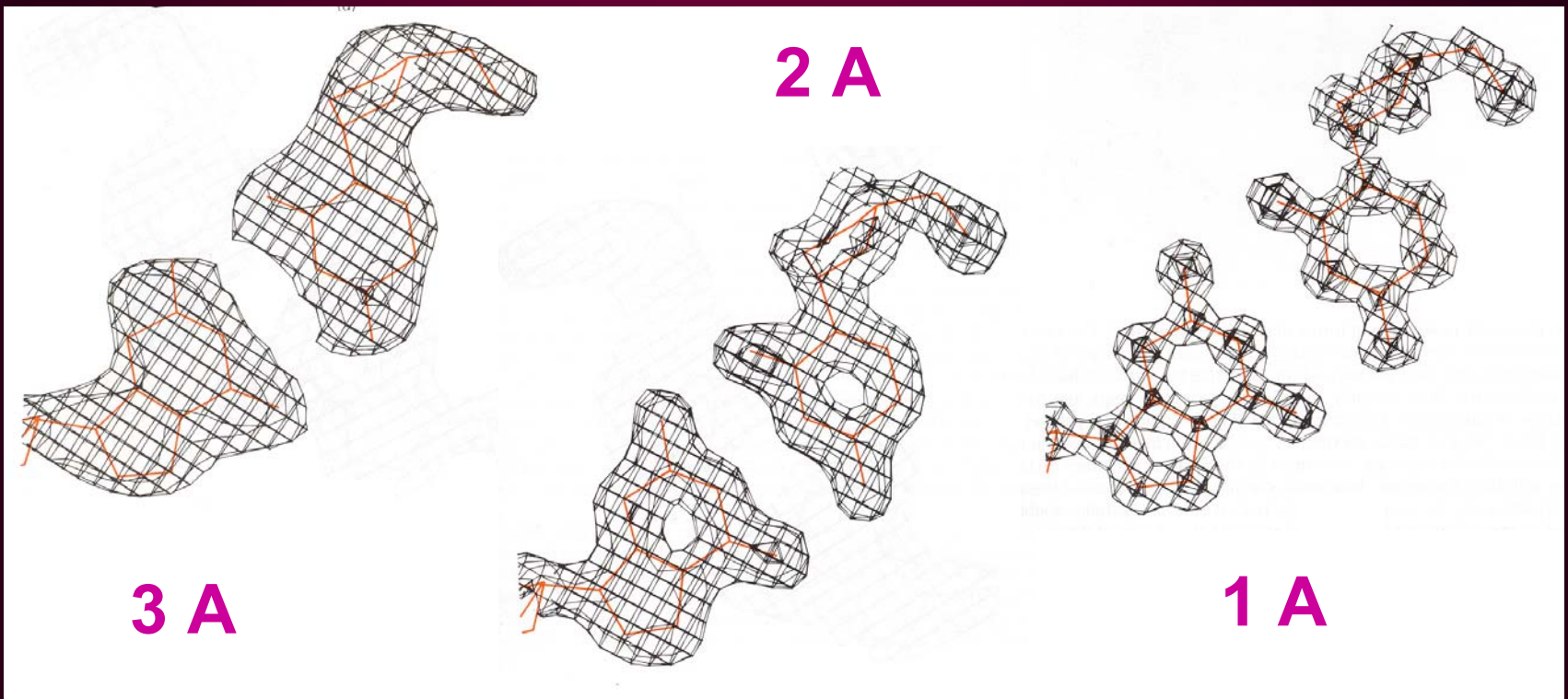
Vzdálenost
mezi páry
bází (3.4 Å)

Dvojitá
šroubovice



Vzdálenost
mezi otáčkami
(34 Å)

Parametr rozlišení



RTG analýza - omezení

- ⇒ náročná a drahá
- ⇒ ne všechny sekvence lze úspěšně krystalizovat
- ⇒ omezení velikosti studovaného systému při požadavku vysokého rozlišení
- ⇒ nedostatečná rafinace → chybné struktury, ovlivnění dalších metod (databázové studie, simulace MD)

RTG analýza - omezení

- ⇒ vliv prostředí krystalu a procesu krystalizace na studovanou molekulu
- ⇒ čím vyšší je rozlišení krystalu, tím větší efekt působení krystalových sil
- ⇒ neposkytuje žádné informace o termodynamických vlastnostech a dynamice

RTG analýza - úspěchy

- ⇒ struktury s velmi vysokým rozlišením (paralelní G-kvadruplex 0.9 Å)
- ⇒ struktury velkých a významných molekul (50S ribozom 2.4 Å)
- ⇒ velký význam v oblasti studia molekul RNA

Spektroskopie NMR

- ⇒ výhoda: studuje molekuly v roztoku
- ⇒ nevýhody: nižší rozlišení, použití empirických potenciálů při rafinaci struktury
- ⇒ neumožňuje studovat vzájemnou polohu vzdálených fragmentů
- ⇒ problém rozlišení několika konformerů

Spektroskopie NMR

- ⇒ nelze sledovat hydrataci a přítomnost iontů
- ⇒ neposkytuje informace o termodynamických vlastnostech
- ⇒ jedna z nejvýznamnějších metod, vedla například k nalezení struktury Z-DNA, objevu neobvyklé i-DNA

Teoretické metody - cíle

- ⇒ reprodukce dat získaných pomocí experimentů s atomovým rozlišením
- ⇒ doplnění experimentálních dat o další informace
- ⇒ vysvětlení dějů u experimentů postrádajících atomární rozlišení
- ⇒ předpovědi a náhledy do problémů, které nelze řešit experimentálně

Teoretické metody - dělení

⇒ kvantově chemické metody *ab initio*

přesné kvantově chemické výpočty,
nevyžadují vstupní empirické parametry,
téměř žádná zjednodušení

⇒ empirické metody

založeny na jednoduchých mechanických
modelech popsaných empirickými
parametry

Metody *ab initio*

- ⇒ řešení Schrödingerovy rovnice
- ⇒ výpočty jsou velmi přesné
- ⇒ nelze aplikovat na větší fragmenty
- ⇒ přesnost závisí na velikosti báze atomových orbitalů a na úrovni zahrnutí elektronové korelace
- ⇒ komplexní analýza molekulových interakcí bází, interakce s ionty
- ⇒ 1998 J.A. Pople – Nobelova cena

Empirické metody

- ⇒ popis fyzikálních vlastností pomocí jednoduchých funkcí klasické fyziky
- ⇒ oblasti vývoje počítačových simulací:
 - vývoj výpočetní techniky
 - vývoj silových polí
 - vývoj nových simulačních technik

Vývoj empirických metod

⇒ 1953 Metropolis – metoda Monte Carlo

molekuly = těžké koule

⇒ model molekuly vody

1969 Monte Carlo, 1971 MD

⇒ 70. léta 20. století

primitivní modely s rigidními vazbami,
pohyb pouze změnou dihedrálů

Vývoj empirických metod

⇒ 80. léta 20. století

vznik silových polí pro nukleové kyseliny a proteiny, první simulace MD

⇒ 90. léta 20. století

nanosekundové simulace v explicitním solventu, vylepšení silových polí

Ewaldova sumační metoda (PME)

Metoda Monte Carlo

- ⇒ stochastická metoda
- ⇒ nová konfigurace systému závislá pouze na předcházející konfiguraci
- ⇒ náhodné generování konfigurací
- ⇒ kritérium přijetí:
 - $E_{\text{nová}} < E_{\text{stará}}$
 - $E_{\text{nová}} > E_{\text{stará}}$: Boltzmannův faktor $\exp(-E/kt)$ větší než náhodně vygenerované číslo

Molekulová dynamika

⇒ **deterministická metoda**

budoucí stav systému předpovězen na základě současného stavu

⇒ **řešení diferenciálních rovnic vycházejících z Newtonova 2. pohybového zákona**

⇒ integrace pomocí numerických metod

⇒ silové působení na každý atom po daný okamžik konstantní ⇒ výpočet polohy a rychlosti pro následující časový okamžik

Molekulová dynamika

⇒ první simulace – konec 50. let

tuhé koule pohybující se po přímých drahách konstantní rychlostí, elastické srážky, mezi koulemi nepůsobí žádné síly



Molekulová dynamika

⇒ reálné systémy (Lennard-Jonesův potenciál)

1964

argon

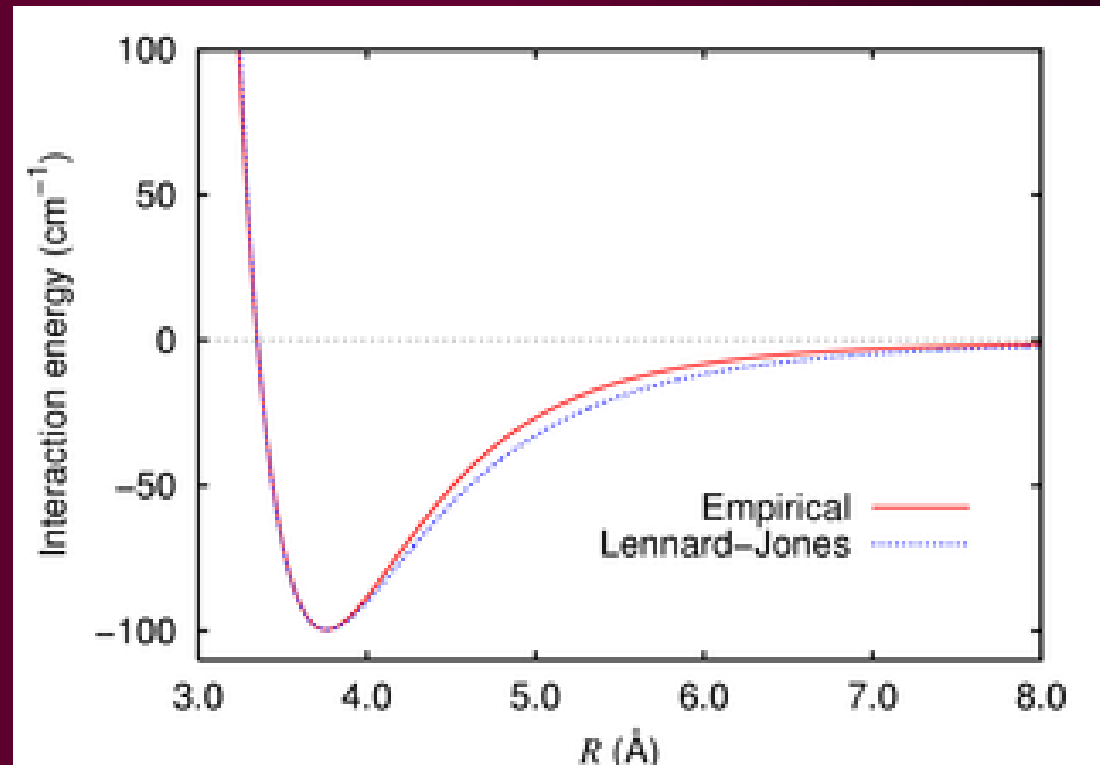
1971

molekula vody

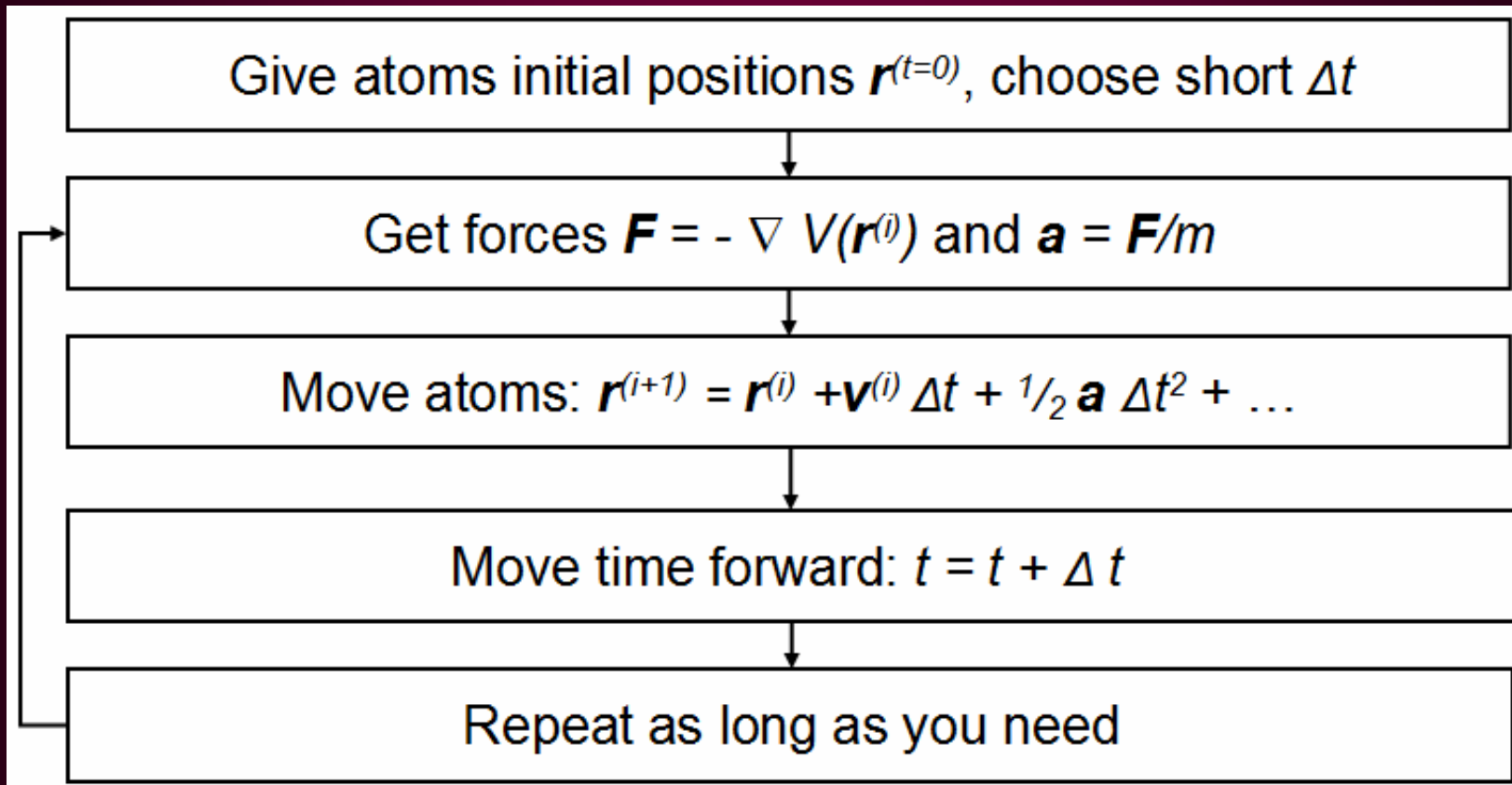
1977

první

biomolekula



Molekulová dynamika

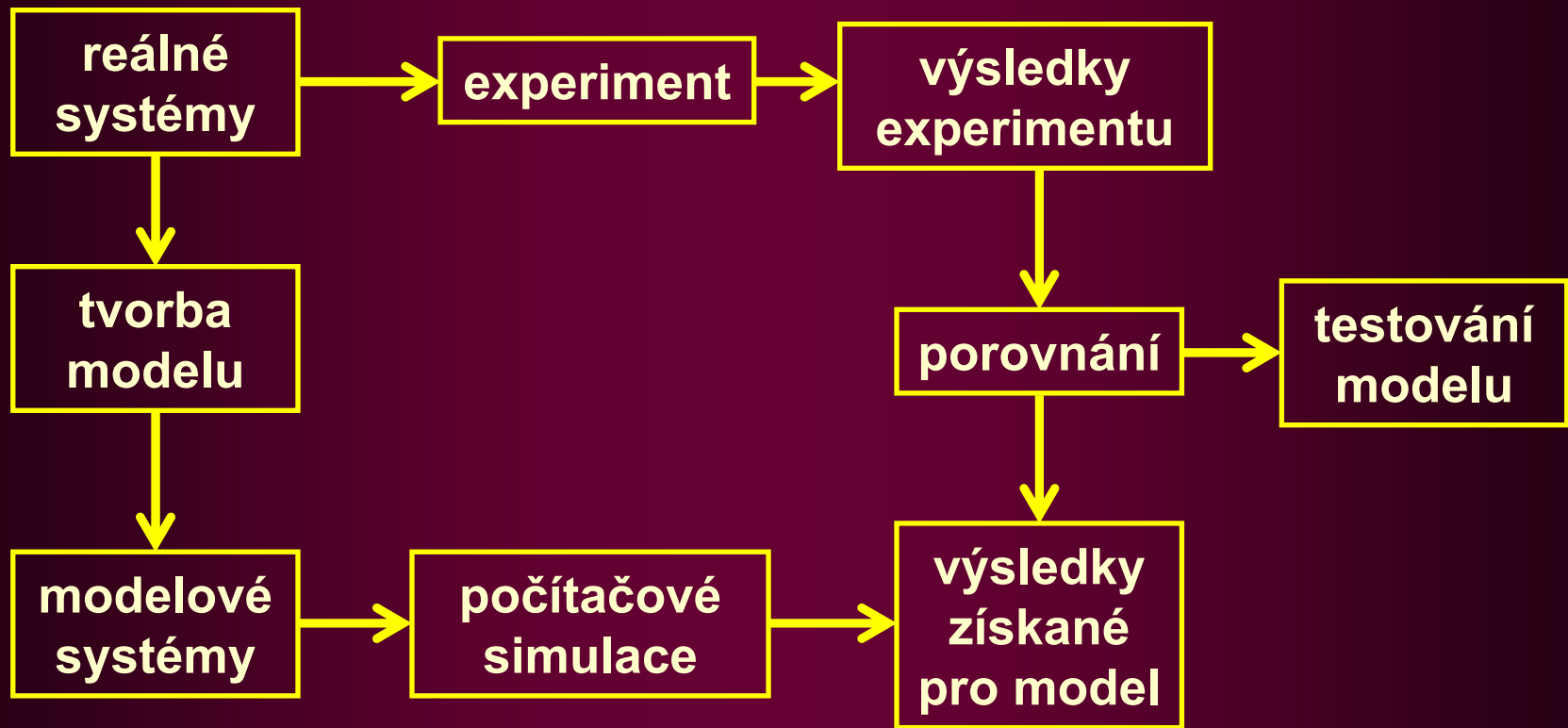


Empirický potenciál

- ⇒ Fyzikální vlastnosti popsány jednoduchými funkcemi klasické mechaniky
- ⇒ Parametry silového pole jsou získány **empiricky** (pro reprezentativní sadu molekul)
- ⇒ Potenciální energie:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dihedral}} + E_{\text{electrostatic}} + E_{\text{VDW}}$$

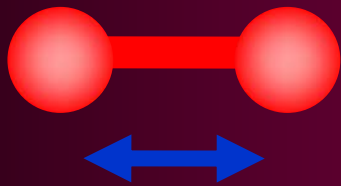
Propojení teorie a experimentu



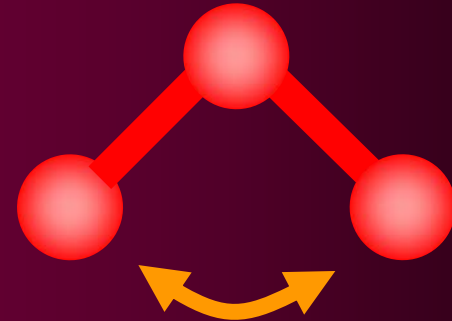
Empirický potenciál

$$E_{total} = \sum_{bonds} K_r (r - r_0)^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihed} \frac{V_n}{k} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] + \sum_{vdw} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right) + \sum_{elstat} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$

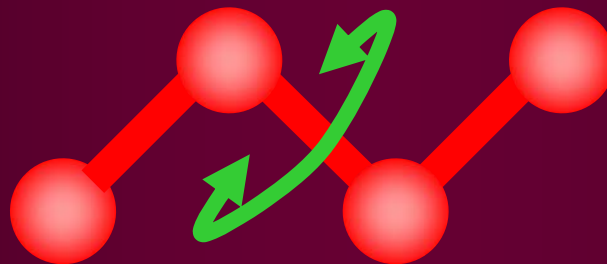
Vazebné interakce



bond



angle



dihedral

Energie vazeb

$$E_{bonds} = \sum_{bonds} K_r (r - r_0)^2$$

- vazba = harmonický oscilátor – popis pomocí Hookova zákona
- parametry získány z X-ray (r) a vibrační analýzy (K)

Energie vazebných úhlů

$$E_{angles} = \sum_{angles} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

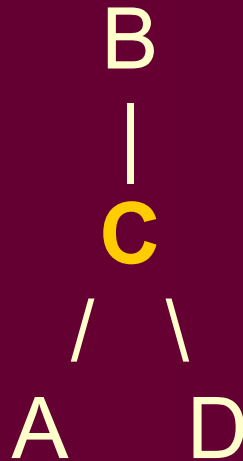
- vazba = harmonický oscilátor – popis pomocí Hookova zákona
- parametry získány z X-ray (r) a vibrační analýzy (K)

Energie dihedrálních úhlů

$$E_{dihed} = \sum_{dihed} \frac{V_n}{k} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)]$$

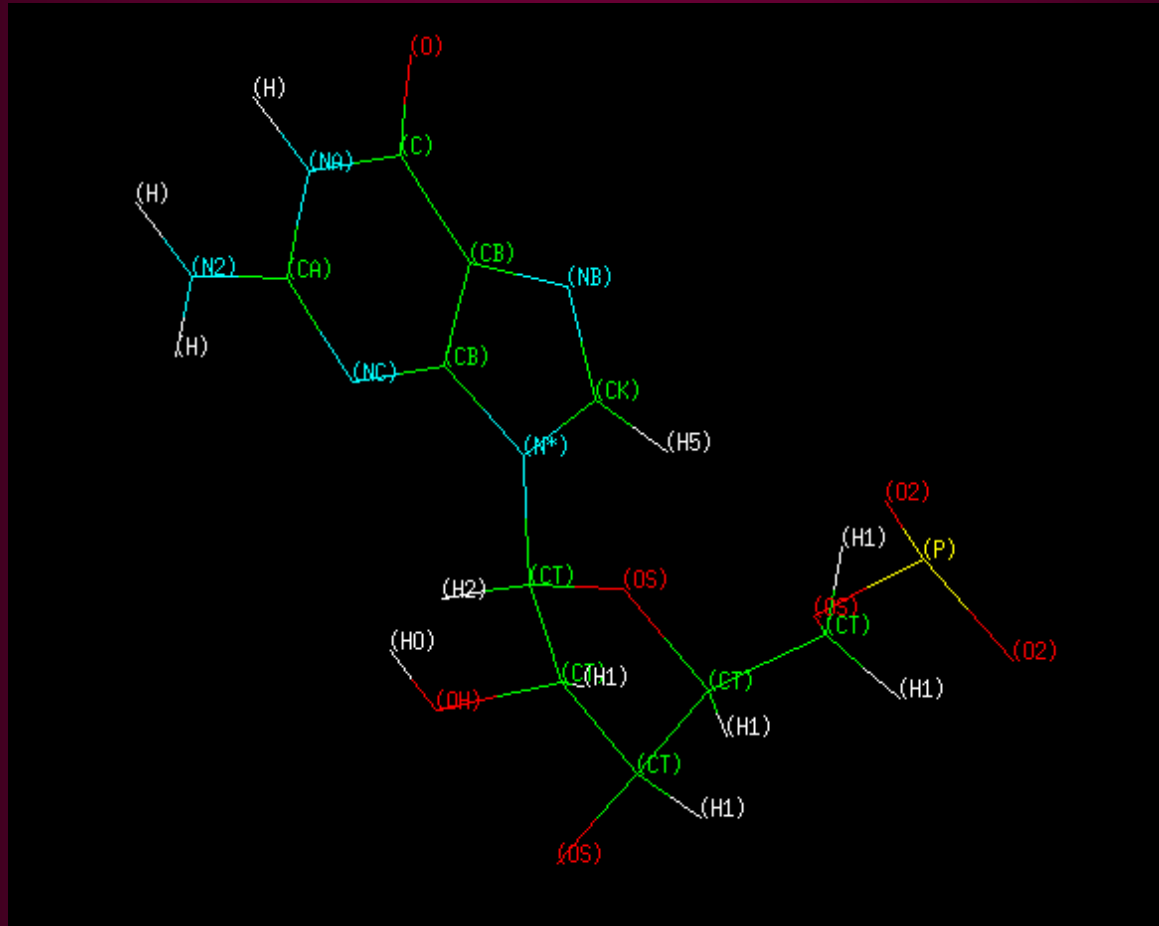
- zkrácená Fourierova řada
- n ...periodicita, γ ...fáze, V_n ...sil. konst., k ...počet torzí na jednu vazbu
- parametry jsou optimalizovány pro nejjednodušší možnou molekulu, a pak aplikovány na složitější systémy (omezení závislosti na setu testovacích molekul)

Improper torze



- zakázané torze
- centrální atom je třetí v pořadí
- fáze vždy 180 stupňů

Atomový typ



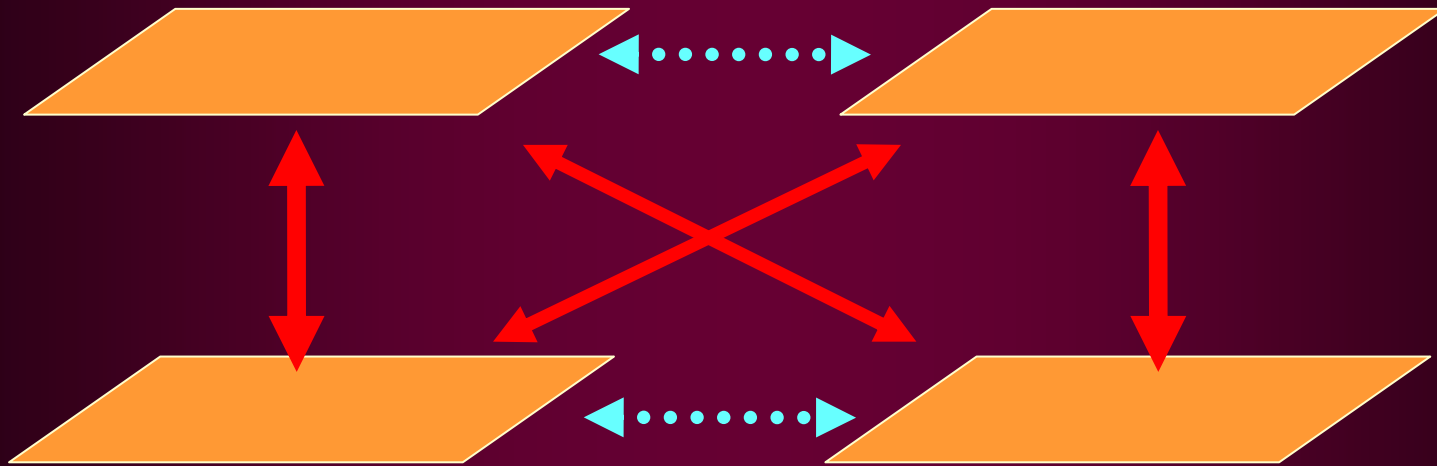
Atomový typ

MOD4	RE		
H	0.6000	0.0157	!Ferguson base pair geom.
HO	0.0000	0.0000	OPLS Jorgensen, JACS,110,(1988),1657
HS	0.6000	0.0157	W. Cornell CH3SH --> CH3OH FEP
HC	1.4870	0.0157	OPLS
H1	1.3870	0.0157	Veenstra et al JCC,8,(1992),963
H2	1.2870	0.0157	Veenstra et al JCC,8,(1992),963
H3	1.1870	0.0157	Veenstra et al JCC,8,(1992),963
HP	1.1000	0.0157	Veenstra et al JCC,8,(1992),963
HA	1.4590	0.0150	Spellmeyer
H4	1.4090	0.0150	Spellmeyer, one electrowithdr. neighbor
H5	1.3590	0.0150	Spellmeyer, two electrowithdr. neighbor
HW	0.0000	0.0000	TIP3P water model
HZ	1.4590	0.0150	H bonded to sp C (Howard et al JCC 16)
O	1.6612	0.2100	OPLS
O2	1.6612	0.2100	OPLS
OW	1.7683	0.1520	TIP3P water model
OH	1.7210	0.2104	OPLS
OS	1.6837	0.1700	OPLS ether
C*	1.9080	0.0860	Spellmeyer
CT	1.9080	0.1094	Spellmeyer
C	1.9080	0.0860	OPLS
N	1.8240	0.1700	OPLS
N3	1.8240	0.1700	OPLS
NY	1.8240	0.1700	N in nitrile
S	2.0000	0.2500	W. Cornell CH3SH and CH3SCH3 FEP's
SH	2.0000	0.2500	W. Cornell CH3SH and CH3SCH3 FEP's
P	2.1000	0.2000	JCC,7,(1986),230;
IM	2.47	0.1	Cl- Smith & Dang, JCP 1994,100:5,3757
Li	1.1370	0.0183	Li+ Aquist JPC 1990,94,8021. (adapted)
IP	1.8680	0.00277	Na+ Aquist JPC 1990,94,8021. (adapted)

Parametry vazeb, úhlů a torzí

CQ-H5	367.0	1.080	changed from 340. bsd on C6H6 nmodes; ADE		
CQ-NC	502.0	1.324	JCC,7,(1986),230; ADE		
CT-CT	310.0	1.526	JCC,7,(1986),230; AA, SUGARS		
CT-HC	340.0	1.090	changed from 331 bsd on NMA nmodes; AA, SUGARS		
CT-H1	340.0	1.090	changed from 331 bsd on NMA nmodes; AA, RIBOSE		
HW-DW-HW	100.	104.52	TIP3P water		
CA-C -CA	63.0	120.00	changed from 85.0 bsd on C6H6 nmodes; AA		
CA-C -OH	70.0	120.00	AA (not used in tyr)		
CB-C -NA	70.0	111.30	NA		
CB-C -O	80.0	128.80			
X -C -C -X	4	14.50	180.0	2.	Junmei et al, 1999
X -C -CA-X	4	14.50	180.0	2.	intrpol.bsd.on C6H6
X -C -CB-X	4	12.00	180.0	2.	intrpol.bsd.on C6H6
X -C -CM-X	4	8.70	180.0	2.	intrpol.bsd.on C6H6
X -C -CT-X	6	0.00	0.0	2.	JCC,7,(1986),230
X -C -N -X	4	10.00	180.0	2.	AA,NMA
CT-CT-N -C	1	0.50	180.0	-4.	phi,psi,param94
CT-CT-N -C	1	0.15	180.0	-3.	phi,psi,param94
CT-CT-N -C	1	0.00	0.0	-2.	JCC,7,(1986),230
CT-CT-N -C	1	0.53	0.0	1.	phi,psi,param94
X -X -C -O		10.5	180.	2.	JCC,7,(1986),230
X -O2-C -O2		10.5	180.	2.	JCC,7,(1986),230
X -X -N -H		1.0	180.	2.	JCC,7,(1986),230
X -X -N2-H		1.0	180.	2.	JCC,7,(1986),230

Nevazebné interakce



Vodíkové vazby

Vertikální interakce (stacking)

Van der Waalsova energie

$$E_{vdw} = \sum_{vdw} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right)$$

- Lennard-Jonesův potenciál
- parametry A, B spočteny na základě r (vdw poloměr) a e (hloubka potenciálové jámy)
- parametry získány z difrakčních dat, z volných energií solvatace ve vodě či jiném solventu

Vertikální interakce

⇒ alias stacking

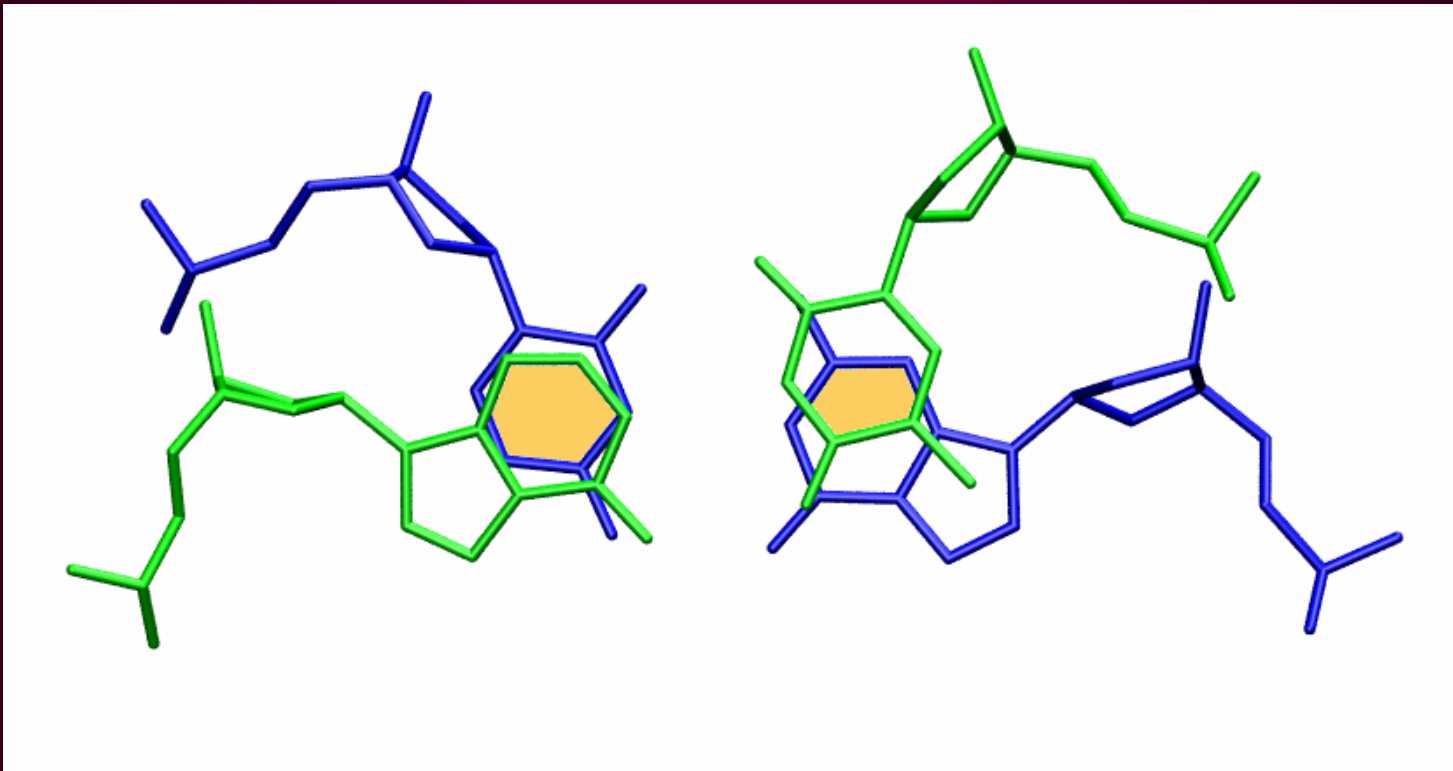
⇒ podstata: disperzní interakce (přitažlivá)

krátkodosahová repulze

elektrostatika

⇒ žádné specifické $\pi - \pi$ interakce se na stabilizaci nepodílejí

Vertikální interakce

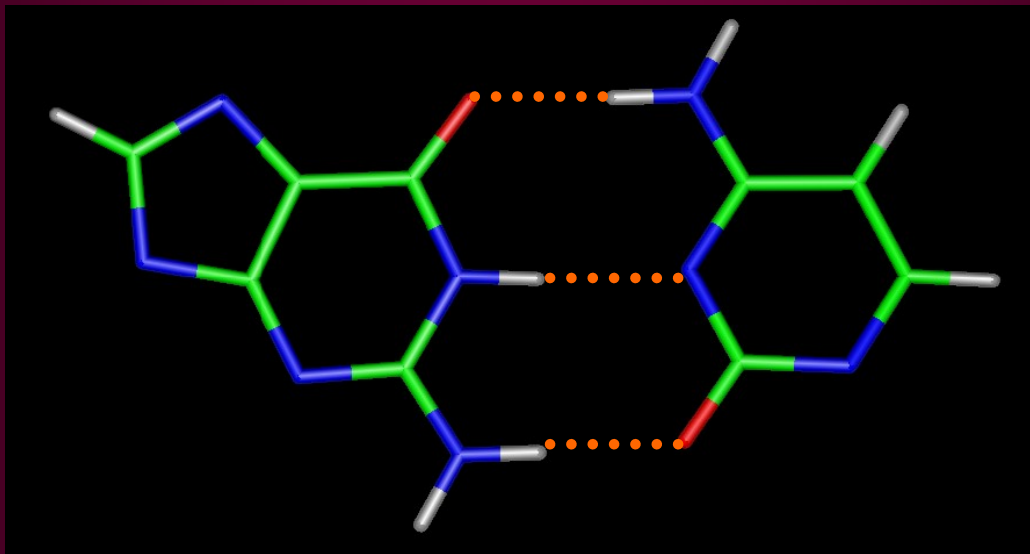


Elektrostatická energie

$$E_{elstat} = \sum_{elstat} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$

- Coulombův zákon
- RESP náboje
- bodové náboje nastaveny tak, aby co nejlépe reprodukovaly elektrostatický potenciál molekuly

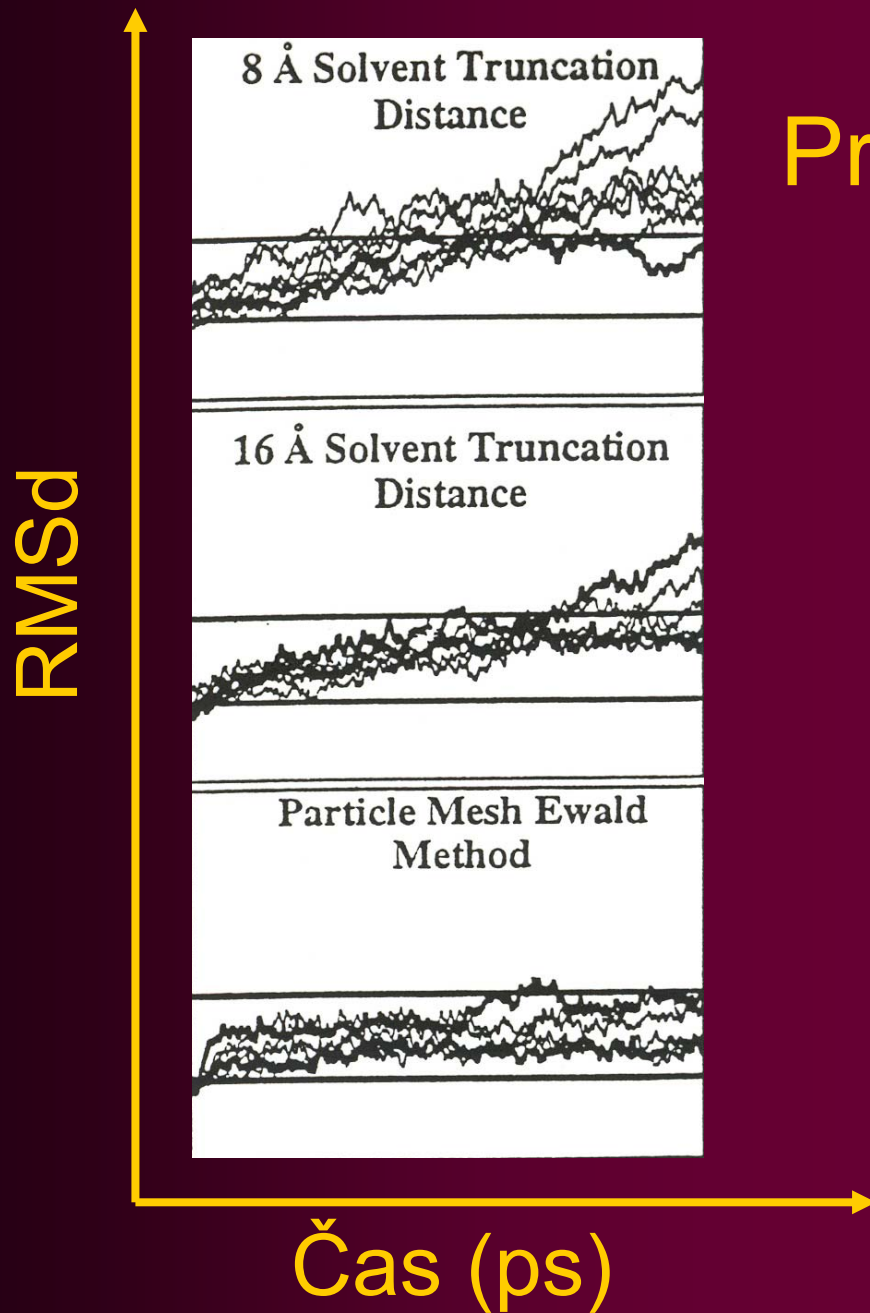
Vodíkové vazby



⇒ podstata: elektrostatické interakce

Elektrostatická interakce

- ⇒ dalekodosahová
- ⇒ systém s explicitním solventem – velké množství částic
- ⇒ systém N částic \Rightarrow náročnost výpočtu roste s N^2
- ⇒ zavedení omezující vzdálenosti (cutoff) vede k hromadění chyb, deformacím, rozpadu celé struktury

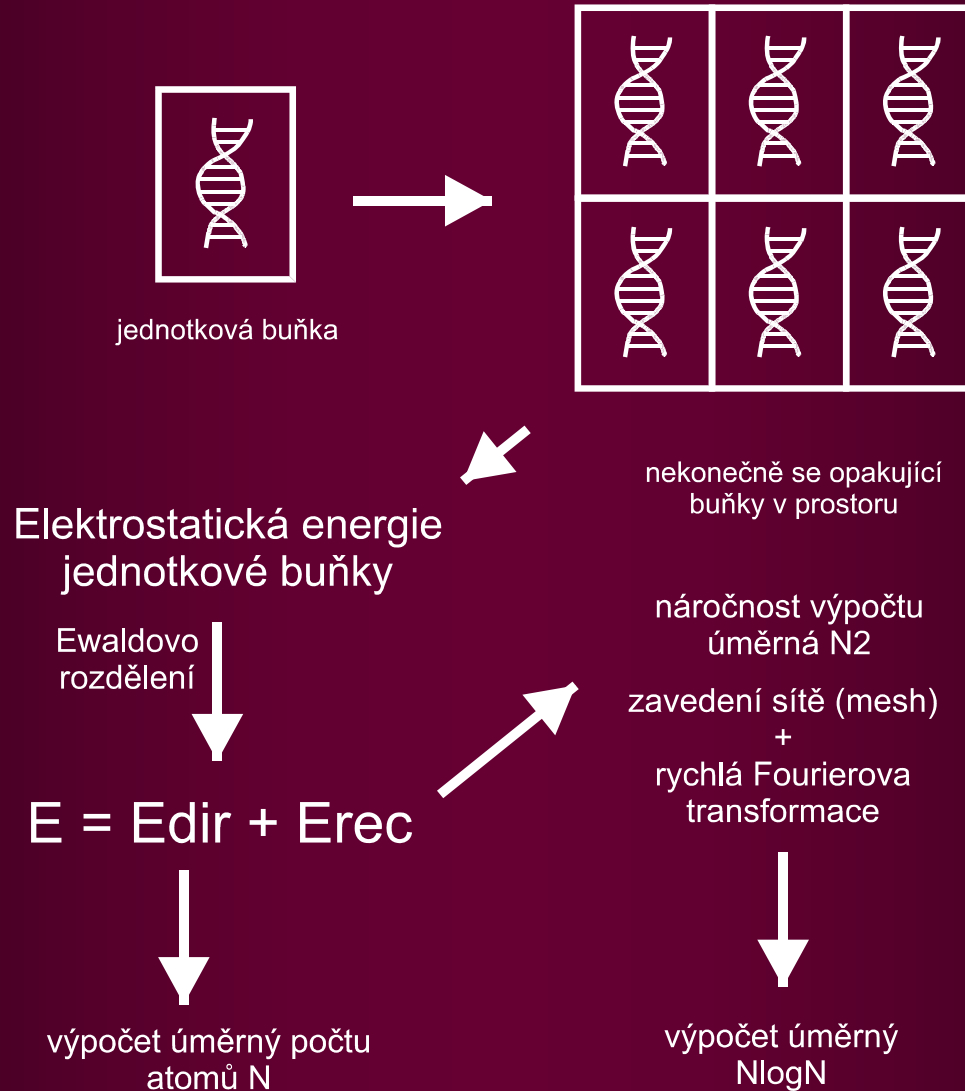


Problémy s výpočtem
elektrostatické
interakce



Řešení:
Ewaldova sumační
metoda

Ewaldova sumační metoda



Omezení empirických potenciálů

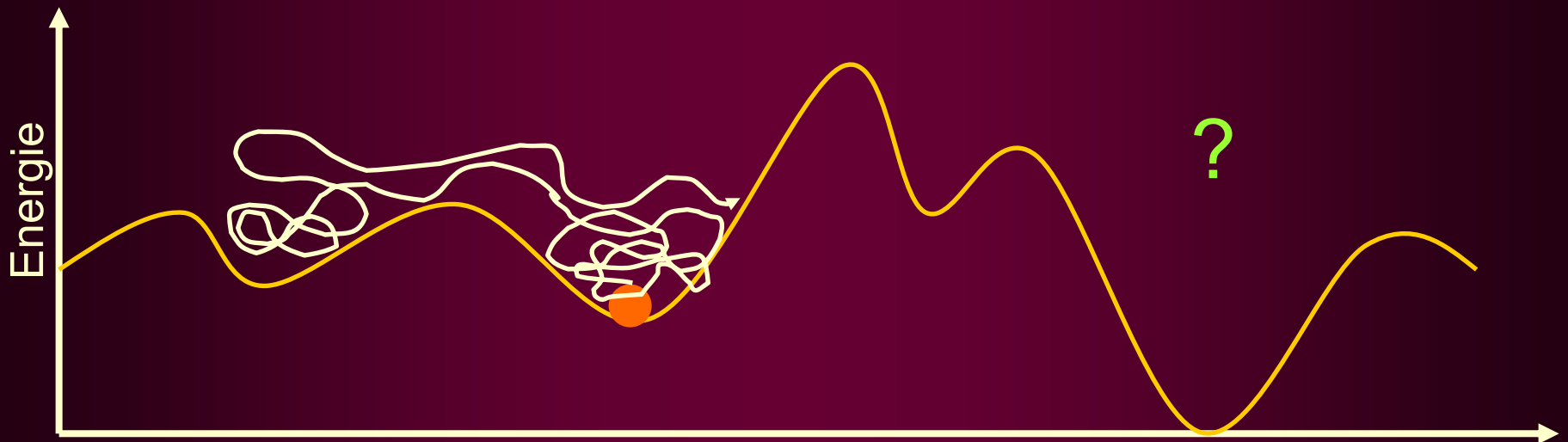
⇒ **bodové náboje**, které jsou konstantní po celou dobu simulace

⇒ **párová aditivita**

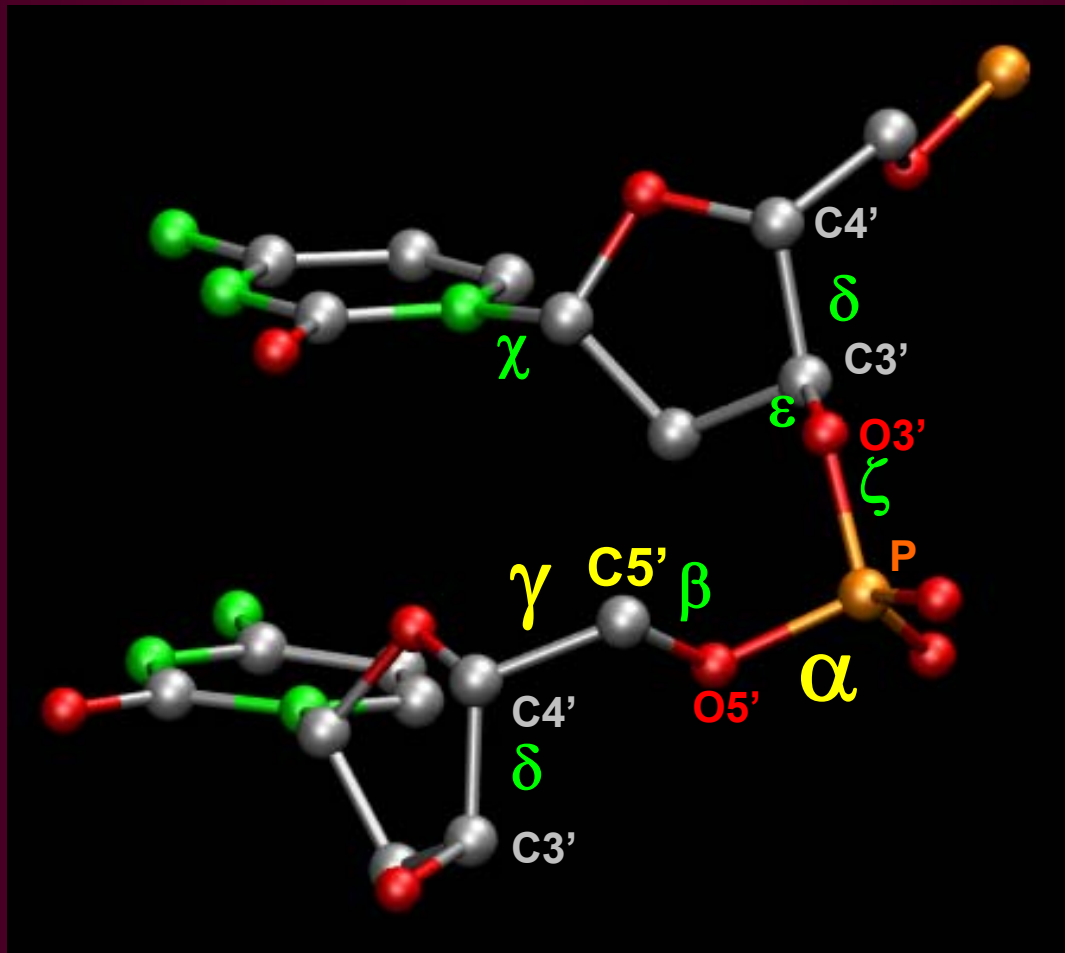
$$E_{ABC} = E_{AB} + E_{BC} + E_{AC} + E_x$$


Neaditivní příspěvek není v empirických potenciálech zahrnut

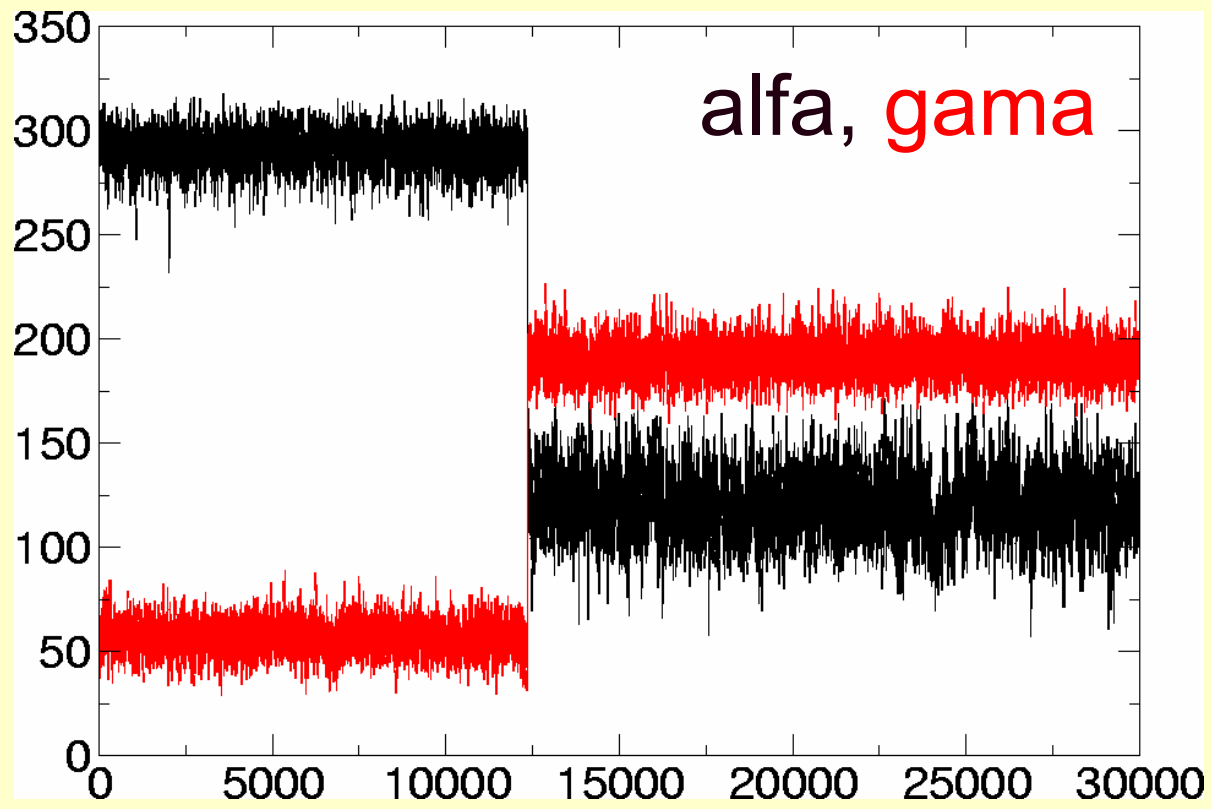
Problémy simulací



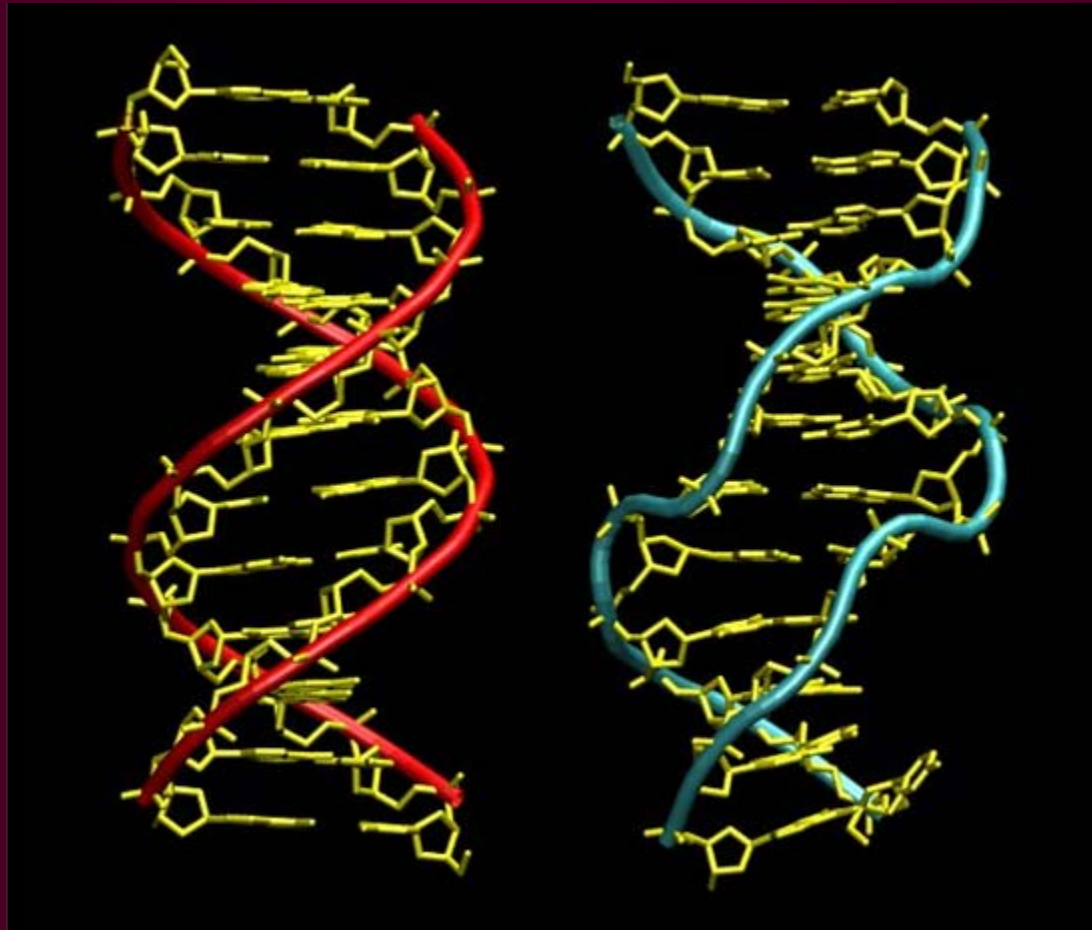
Úhly cukrfosfátové páteře



Alfa-gama flip



Důsledky kumulativních flipů



Problémy spojené s úhlem chi (anti – high anti přechod)

