

# **Fyzika biopolymerů**

**Empirický potenciál**

**Interakce v biomolekulách (nukleové kyseliny)**

**Interakce se solventem**

# Empirický potenciál

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

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

# Empirický potenciál

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

# 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

# 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
  
- úspěšné řešení problému dalekodosahovosti přinesla až Particle Mesh Ewaldova metoda (nevýhody: zavedení periodicity do systému)

# 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  $\Rightarrow$  výpočet polohy a rychlosti pro následující časový okamžik

$$\mathbf{F} = \frac{d\mathbf{p}}{dt} = m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = m\mathbf{a}$$

$$\mathbf{p} = m\mathbf{v}$$

# 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 x Monte Carlo

**Table 14.2** Differences between Monte Carlo and molecular dynamics methods

Property	MC	MD
Basic information needed	Energy	Gradient
Particles moved in each step	One	All
Coordinates	Any	Cartesian
Constraints	Easy	Difficult
Atomic velocities	No	Yes
Time dimension	No	Yes
Deterministic	No	(Yes)
Sampling	Non-physical	Physical
Natural ensemble	<i>NVT</i>	<i>NVE</i>

**Table 14.1** Constants in different ensembles, and corresponding equilibrium states

$N$	$P$	$V$	$T$	$E$	$\mu$	Acronym	Equilibrium	Name
×		×	×			<i>NVT</i>	$A$ has minimum	Canonical
×		×		×		<i>NVE</i>	$S$ has maximum	Micro-canonical
×	×		×			<i>NPT</i>	$G$ has minimum	Isothermal-isobaric
		×	×		×	<i>VEμ</i>	$(PV)$ has maximum	Grand canonical

$N$  = number of particles;  $P$  = pressure;  $V$  = volume;  $T$  = temperature;  $E$  = energy;  $\mu$  = chemical potential;  $A$  = Helmholtz free energy;  $S$  = entropy;  $G$  = Gibbs free energy

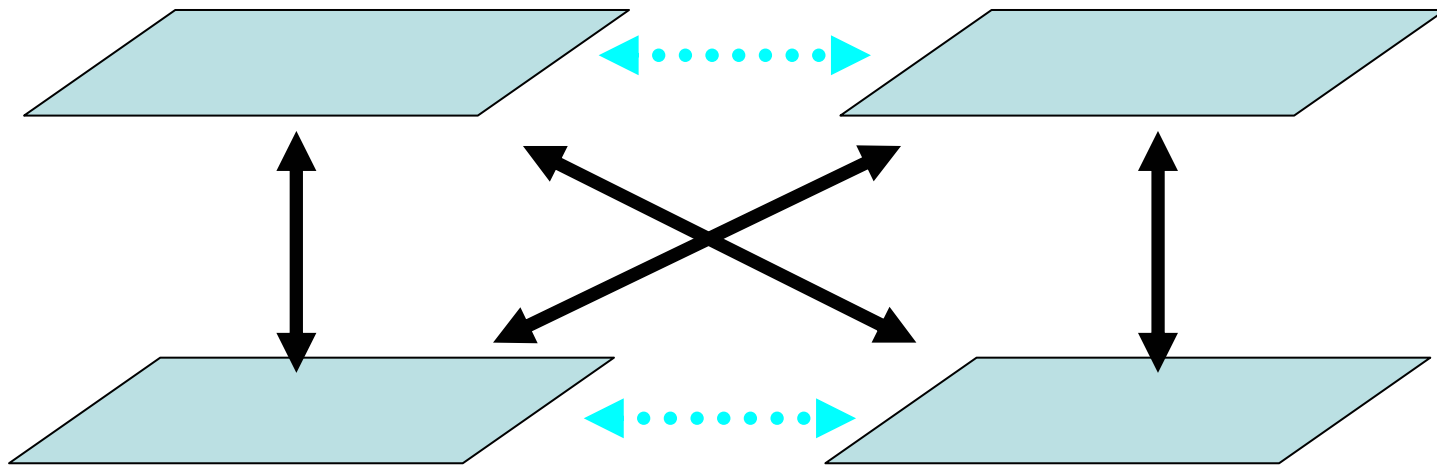


# Ergodická hypotéza

- výsledky simulací a experimentů představují průměrné hodnoty (průměrování přes počet molekul, čas)
- např. IR spektrum:  $10^{18}$  molekul, časový úsek  $10^{-14}$  s  
simulace:  $10^3$  molekul, časový úsek  $10^{-9}$  s
- **ergodická hypotéza**: průměr získaný pro malý počet molekul přes dlouhý čas je ekvivalentní průměrování přes velký počet molekul a krátký čas (v limitě: časový průměr pro jednu molekulu je ekvivalentní průměru pro velký počet molekul)

$$\langle X \rangle = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} X(t) dt = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X_i$$

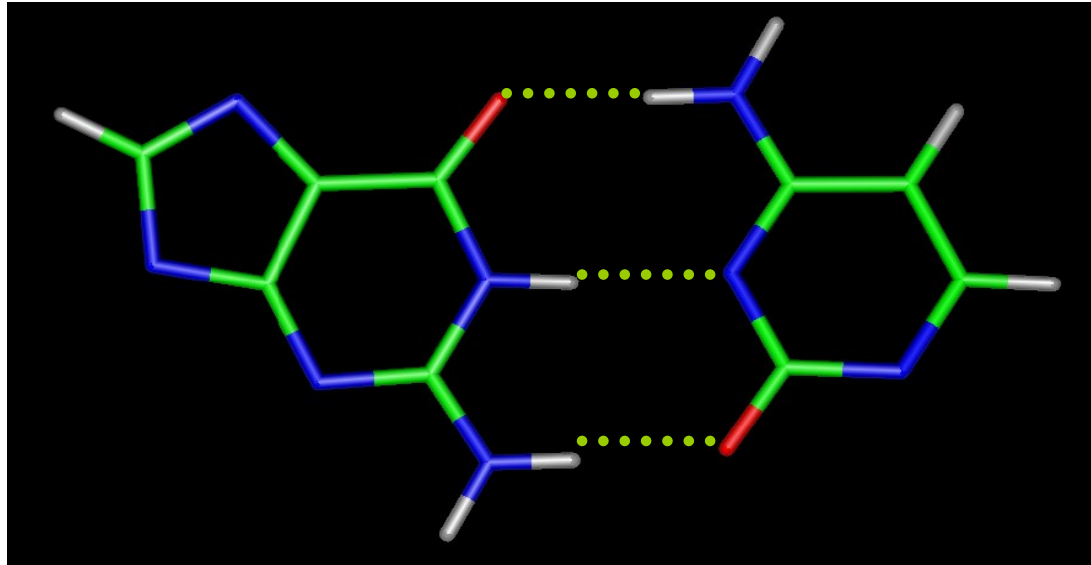
# Jak drží všechno pohromadě ?



Vodíkové vazby

Vertikální interakce

# Vodíkové vazby



stabilita párů ale není určena počtem vodíkových vazeb

G=C                      3 HB                      -24 kcal/mol

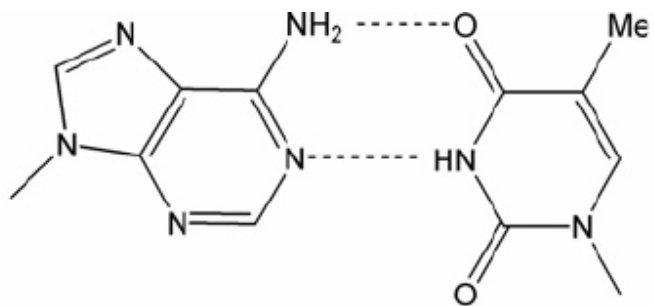
A-T                      2 HB                      -12 kcal/mol

2aminoA=T              3 HB                      -14 kcal/mol

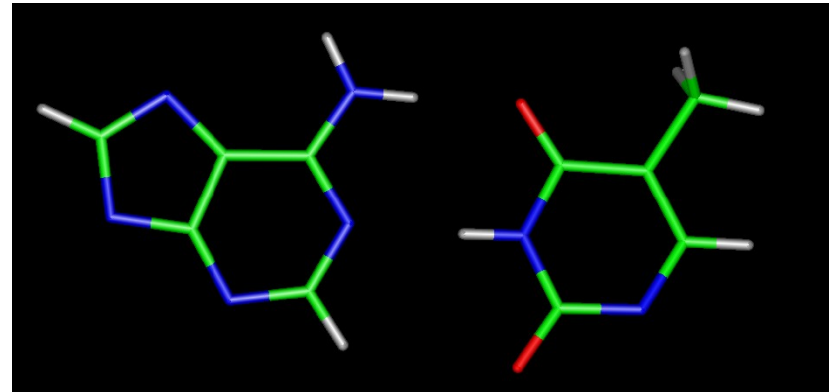
inosin-C                 2 HB                      -18 kcal/mol

# Párování bází

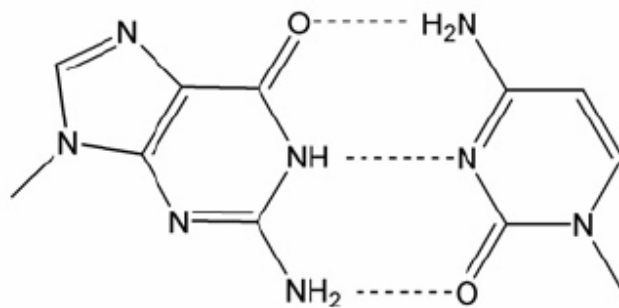
A:T



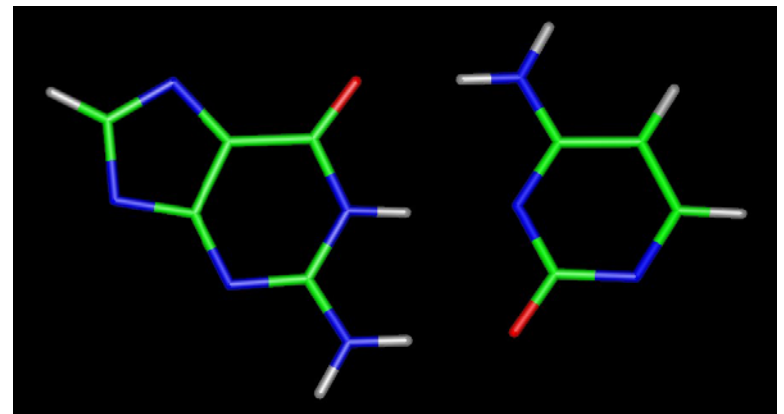
(a)



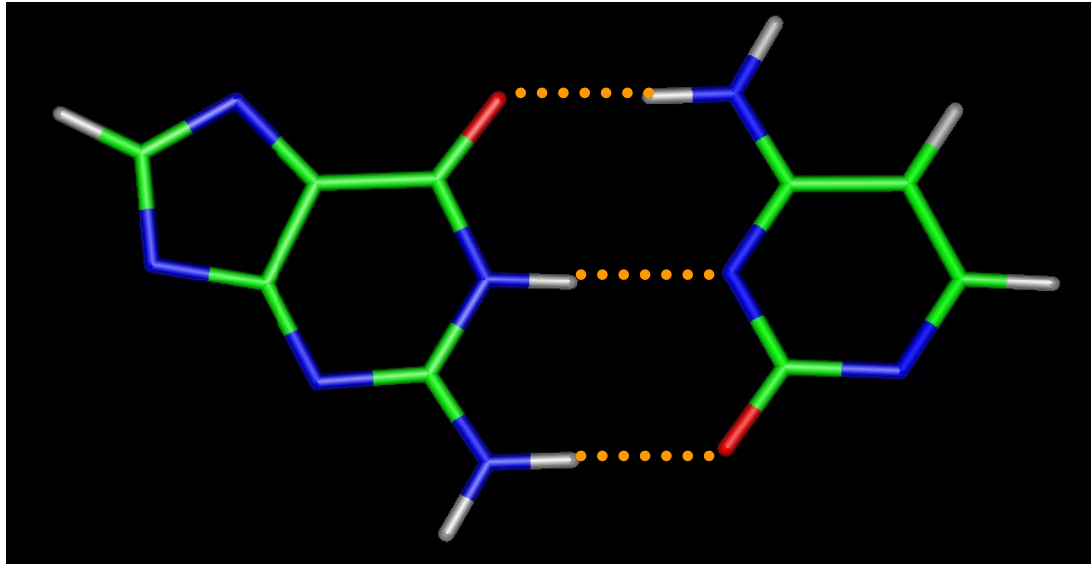
G:C



(b)



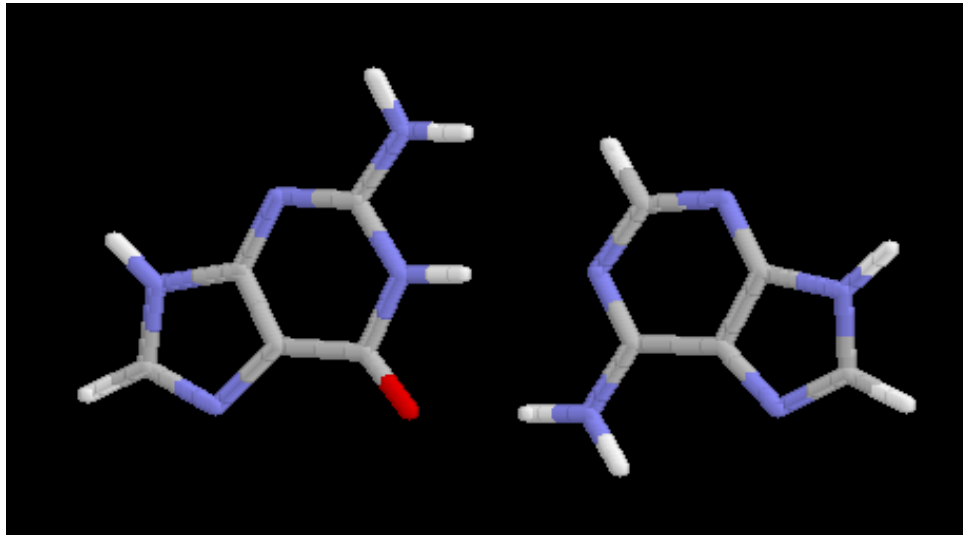
# Vodíkové vazby



podstata: elektrostatické interakce

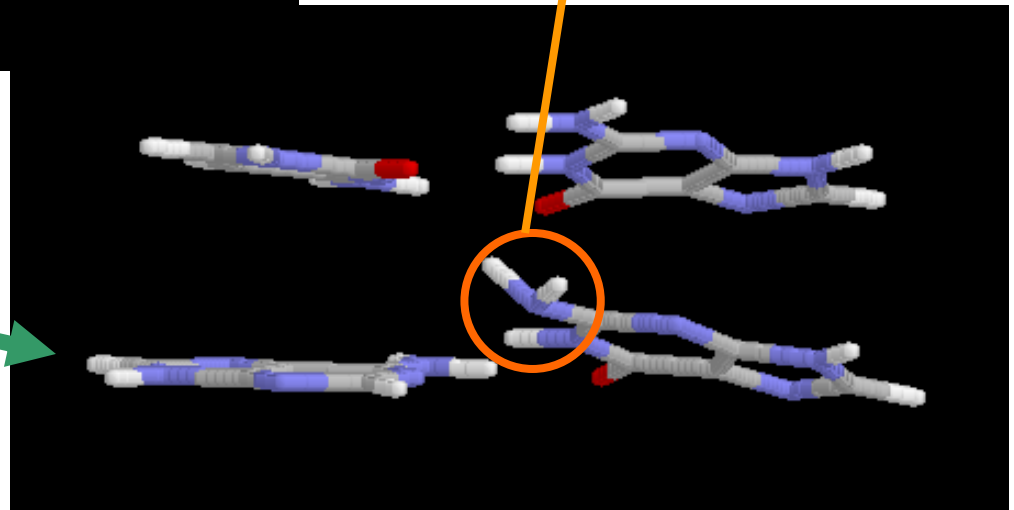
# Neplanarita párů

- nekanonické páry jsou často neplanární (atomy zúčastněné ve vodíkových vazbách nejsou v jedné rovině)



Neplanární aminoskupina

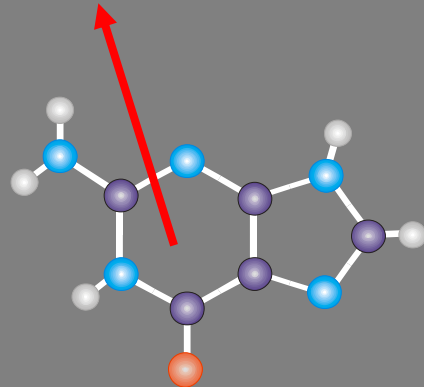
Pár je neplanární



# Dipólové momenty bází

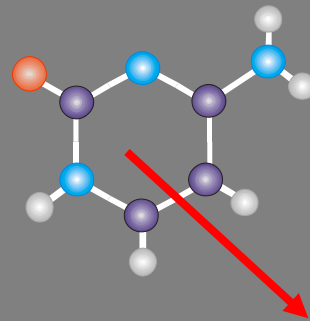
guanin

**6.7 D**



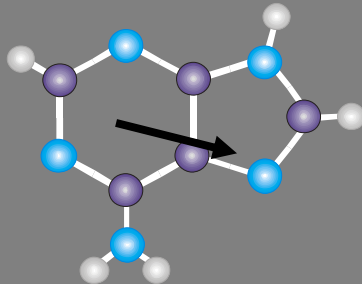
cytosin

**6.5 D**



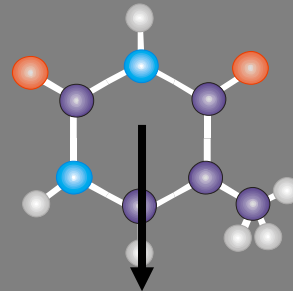
adenin

**2.5 D**

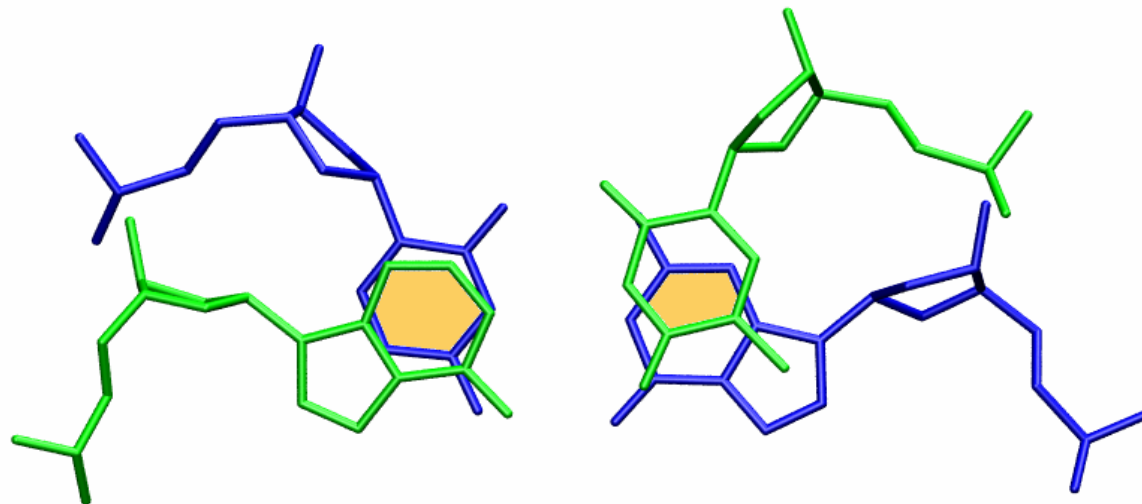


tymin

**4.3 D**



# Vertikální interakce v duplexu DNA



- alias stacking
- podstata: disperzní interakce (přitažlivá)  
krátkodosahová repulze  
elektrostatika

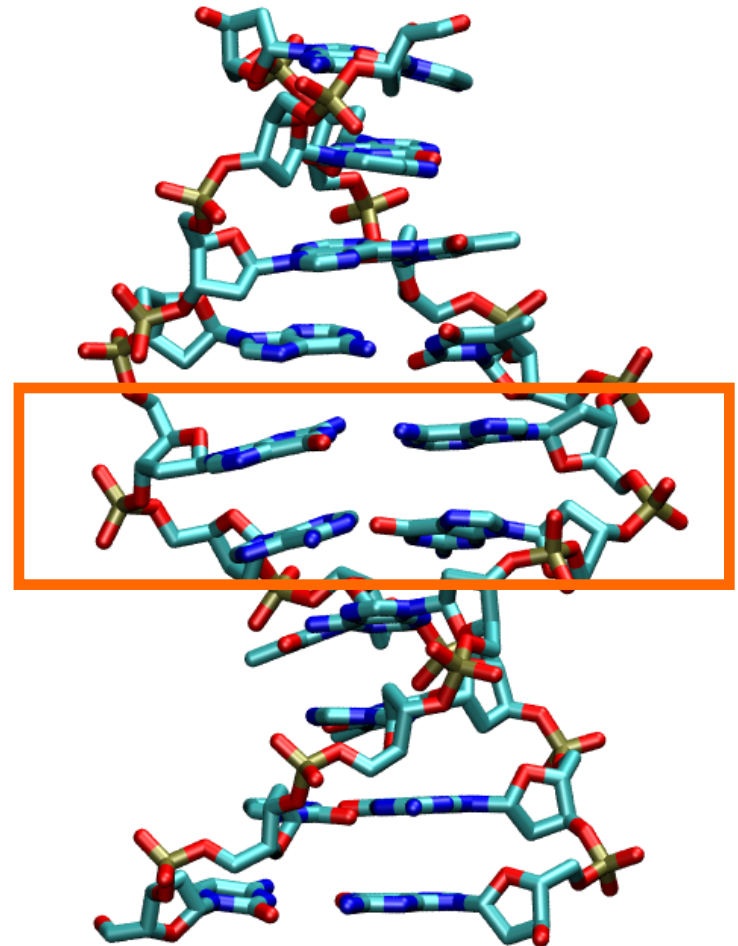


**Příklad:** vypočtete interakční energie pro systém dvou C.G párů umístěných nad sebou v sekvenci d(CG):

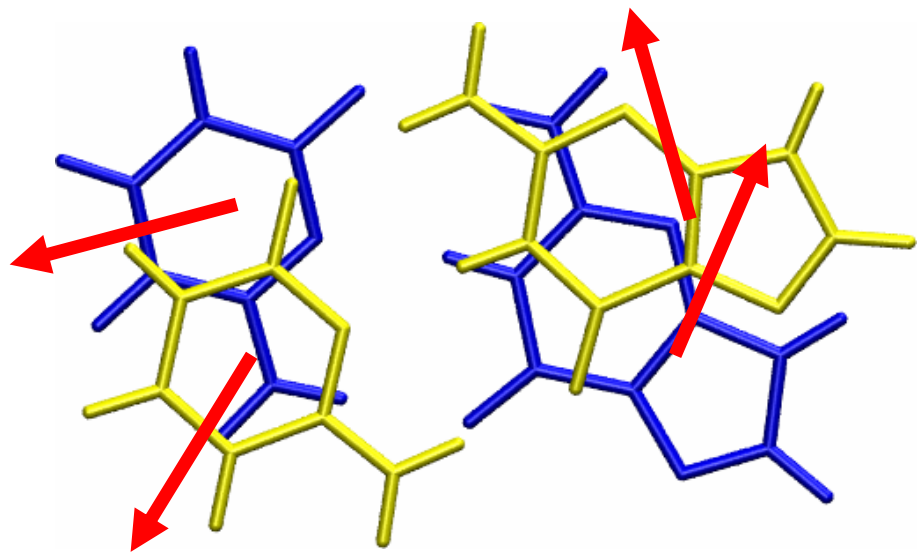
a) energii vertikální interakce dvou párů C.G

b) energii vodíkových vazeb v páru C.G

c) spočtete totéž pro sekvenci d(GG)

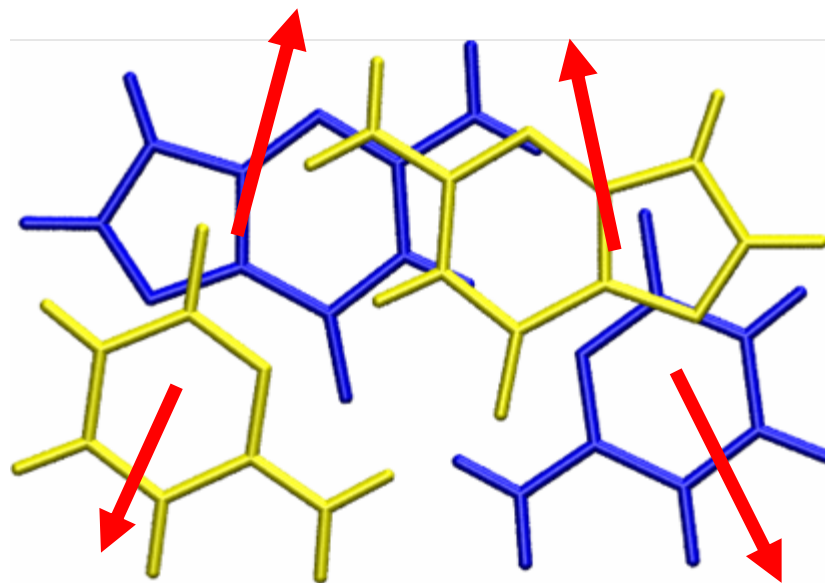


**d(GG)**



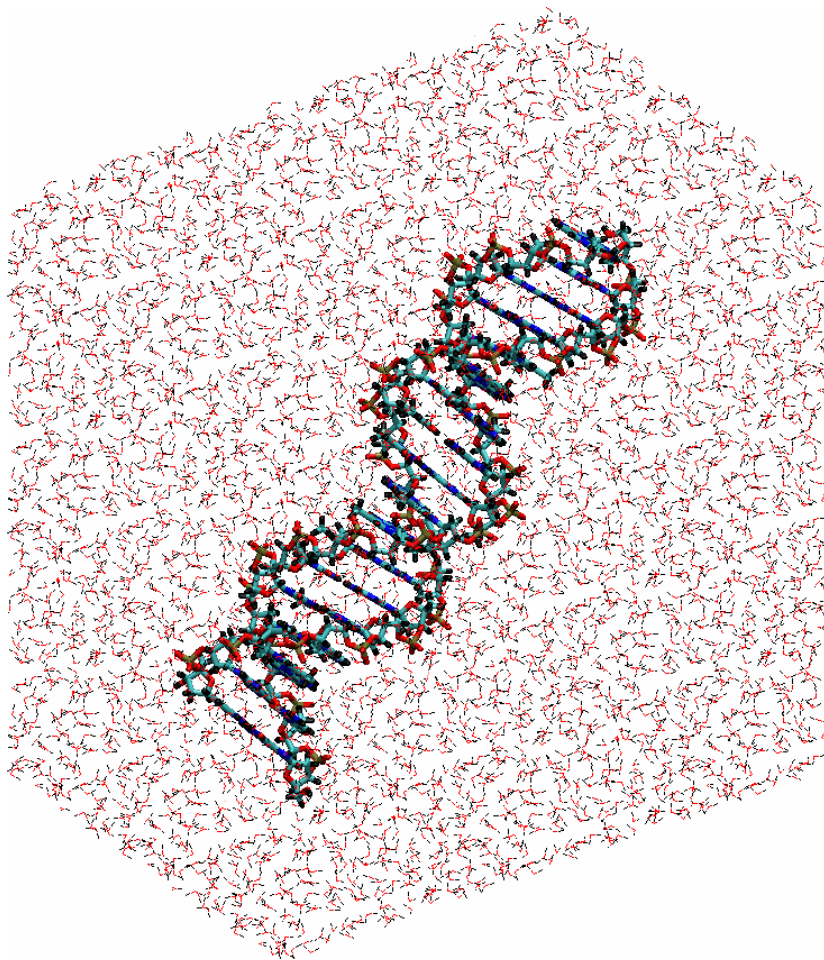
horní C.G pár – žlutě  
spodní C.G pár – modře

**d(CG)**



dipólové momenty

# Explicitní solvent



- přímá reprezentace molekul vody
- vysoká výpočetní náročnost
- řešení problému s výpočtem elektrostatické interakce
- možnost sledování interakcí voda-solut
- analýza hydratačních míst

# Solvent jako kontinuum

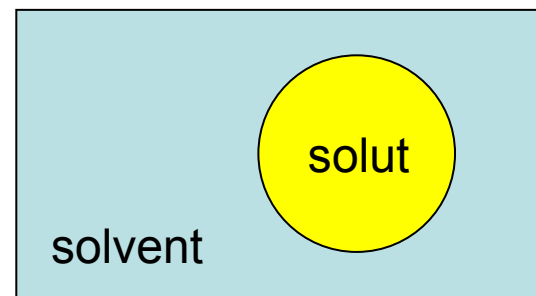
-solvent prezentován jako polarizovatelné médium s dielektrickou konstantou  $\epsilon$

-dielektrická konstanta charakterizuje POUZE solvent

látky se stejnou hodnotou  $\epsilon$ :

aceton: 20.7, 1-propanol: 20.1 - rozdíl ve tvorbě vodíkových vazeb

benzen: 2.28, tetrachlorid: 2.24 – planární vs. sférická geometrie



$$\Delta G_{\text{solvatace}} = \Delta G_{\text{kavita}} + \Delta G_{\text{disperze}} + \Delta G_{\text{elstat}}$$

# Termodynamika solvatace

Celková volná energie molekuly v solventu:

$$\begin{aligned}\Delta G_{total} = & \Delta H_{solut-solut}^{bonded} + \Delta\Delta H_{solut-solvent}^{bonded} + \\ & + \Delta H_{solut-solut}^{nonbonded} + \Delta H_{solut-solvent}^{nonbonded} + \Delta\Delta H_{solvent-solvent}^{nonbonded} + \\ & - T\Delta S_{solut} - T\Delta\Delta S_{solvent}\end{aligned}$$

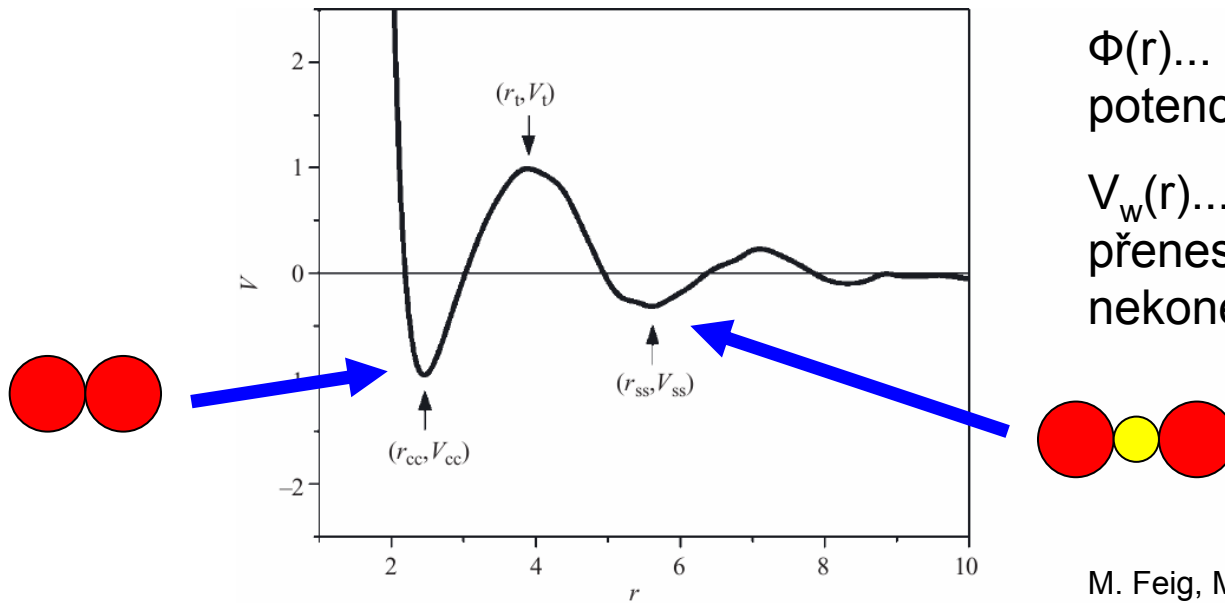
V rámci 1. aproximace nejsou vazebné členy ovlivněny interakcí solutu a solventu:

$$\Delta G_{total} = \Delta H_{solut-solut} - T\Delta S_{solut} + \Delta G_{solvation}$$

# Interakční potenciál dvou molekul ve vodě

$$V(r) = V_w(r) + \phi(r)$$

$$V_w(r) = -\frac{1}{2} \int_{\infty}^r [\langle F_A(r_A) \rangle_t - \langle F_D(r_D) \rangle_t] r dr$$



$\Phi(r)$ ... intermolekulový potenciál ve vakuu

$V_w(r)$ ... práce nutná k přenesení molekul ve vodě z nekonečna do vzdálenosti  $r$

M. Feig, Modeling Solvent Environments, 2010

**Figure 5.2** Typical intermolecular potential of mean force ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) calculated using Equation 5.1, showing the close-contact minimum  $V_{cc} \equiv V(r_{cc})$  at the close-contact

distance  $r_{cc}$  ( $\text{\AA}$ ), the desolvation barrier  $V_t \equiv V(r_t)$ , and the solvent-separated minimum  $V_{ss} \equiv V(r_{ss})$ . Other (shallower) minima and maxima are observed at  $r > r_{ss}$ .

# Distribuční funkce

-udává průměrnou hodnotu vlastnosti jako funkci nezávislé proměnné

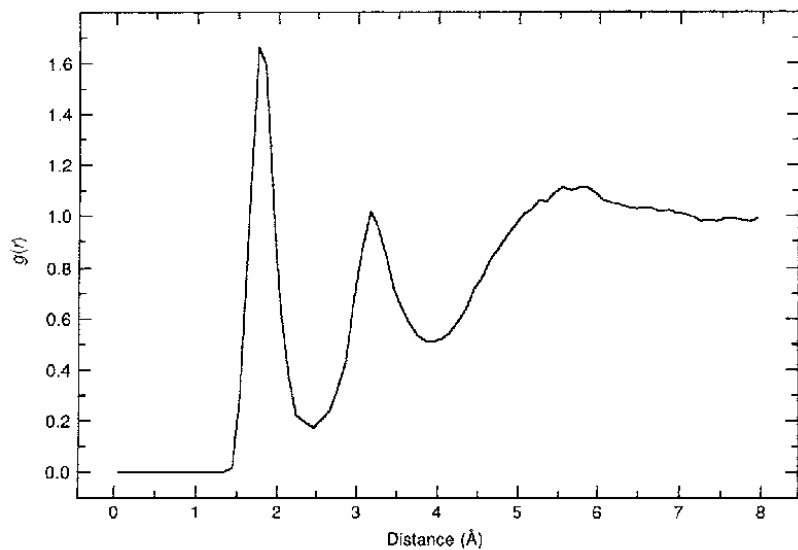
-radiální distribuční funkce  $g(r)$ : pravděpodobnost nalezení částice jako funkce vzdálenosti

$$g(r, \Delta r) = \frac{V}{N^2} \frac{\langle N(r, \Delta r) \rangle_M}{4\pi r^2 \Delta r}$$

počet molekul mezi  $r$  a  $r+\Delta r$

objem sférické slupky tloušťky  $\Delta r$

# Radiální distribuční funkce



voda u guaninu (G.C pár):

N3 černě, N7 červeně, O6  
zeleně

