

C7790

Počítačová chemie a molekulové modelování I

C7800 Počítačová chemie a molekulové modelování I - cvičení

1. Výpočetní chemie (versus experiment)

Petr Kulhánek

kulhanek@chemi.muni.cz

Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita, Kotlářská 2, CZ-61137 Brno

Obsah - přednáška

➤ Výpočetní chemie

definice, výpočetní chemie versus experiment, přehled řešených projektů, experimentální metody s atomárním a jednomolekulárním rozlišením

➤ Kvantová mechanika I

stručný úvod, Bornova-Oppenheimerova aproximace, koncept hyperploch potenciální energie, stručný přehled metod pro výpočet potenciální energie

➤ Struktura

struktura, vizualizace, formáty, typy souřadnic (interní, kartézské)

➤ Plochy potenciální energie I

definice, stacionární body, jejich charakterizace a význam, optimalizační metody, lokální a globální minima

➤ Kvantová mechanika II

volná částice, tuhý rotátor, harmonický oscilátor, atom vodíku, variační a poruchové metody, Hartree-Fockova metoda, semiempirické metody

➤ Plochy potenciální energie II

reakční cesty a konformační přeměny, reakční koordináta, hledání tranzitních stavů, vztah potenciální energie k termodynamickým veličinám, primární a sekundární izotopový efekt

➤ Molekulová mechanika I

silová pole, vazebné a nevazebné interakce, dalekodosahové interakce, bodové náboje, přehled silových polí

➤ Molekulová dynamika

vývoj systému v čase, pohybové rovnice, přehled integračních metod, vlastnosti systému, termostaty, barostaty

➤ Kvantová mechanika III

post-HF metody (MP_x, CC), CBS, DFT metody, korekce disperzních interakcí, BSSE

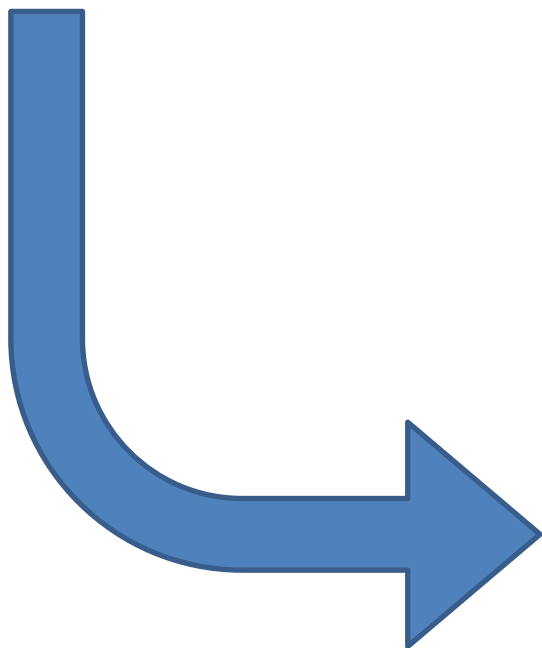
➤ Molekulová mechanika II

dalekodosahové interakce, modelování rozpouštědel, polarizovatelná silová pole

Výpočetní chemie

reálný problém
(chování chemického systému na
makroskopické úrovni)

experiment



molekulární podstata
(chování chemického systému na
mikroskopické úrovni)

Výpočetní chemie

reálný problém
(chování chemického systému na
makroskopické úrovni)

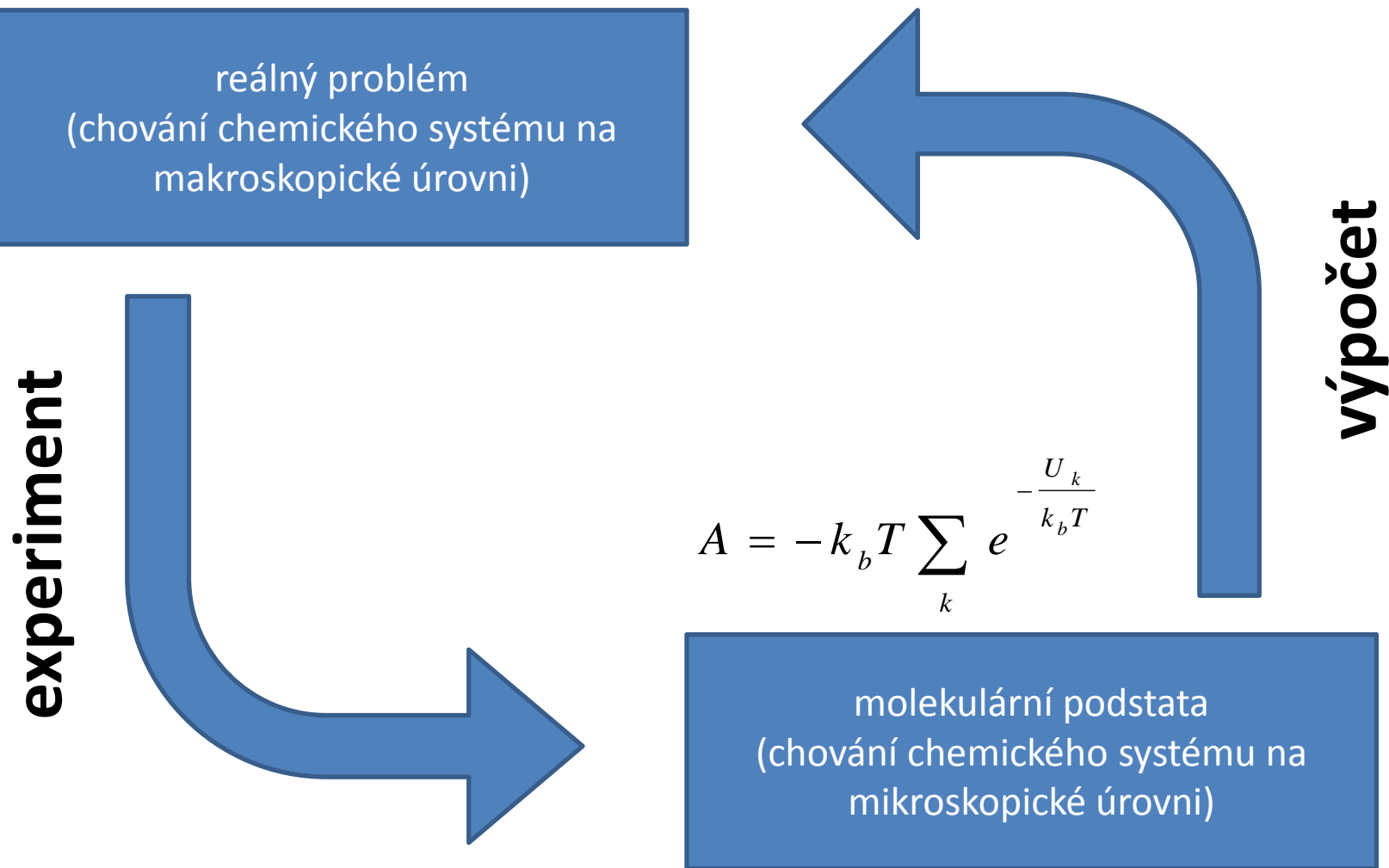
experiment

$$A = -k_b T \sum_k e^{-\frac{U_k}{k_b T}} \quad \text{a další}$$

molekulární podstata
(chování chemického systému na
mikroskopické úrovni)

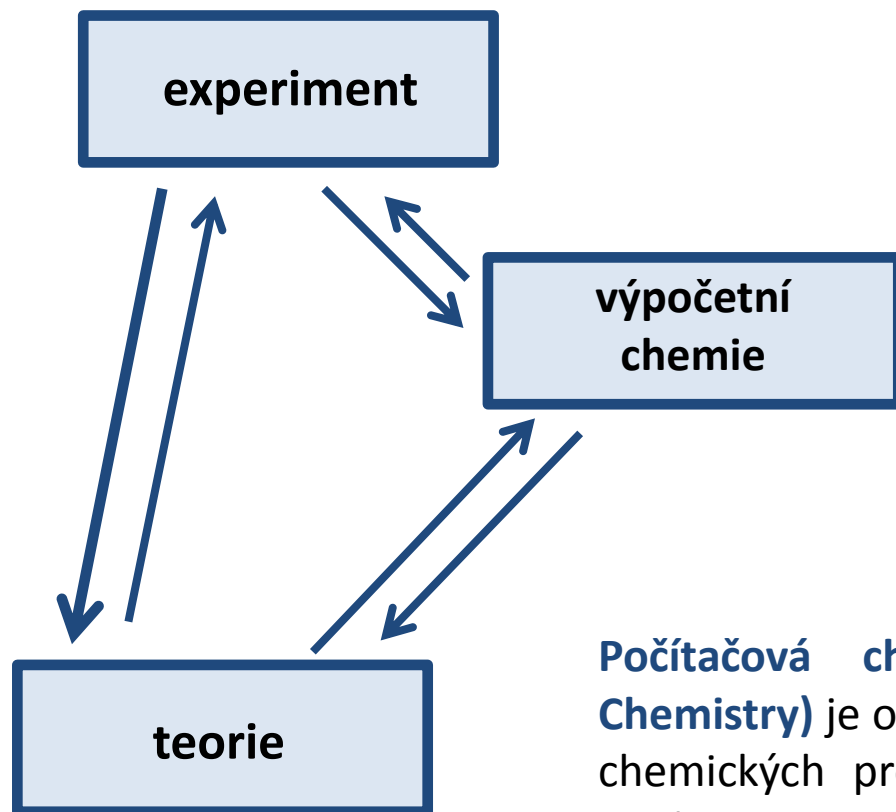
$$\hat{H} \psi_k(\mathbf{r}) = E_k \psi_k(\mathbf{r}) \quad \frac{d^2 r_i}{dt^2} = -m_i \frac{\partial V(\mathbf{R})}{\partial r_i}$$

Výpočetní chemie



$$\hat{H} \psi_k(\mathbf{r}) = E_k \psi_k(\mathbf{r}) \quad \frac{d^2 r_i}{dt^2} = -m_i \frac{\partial V(\mathbf{R})}{\partial r_i}$$

Výpočetní chemie

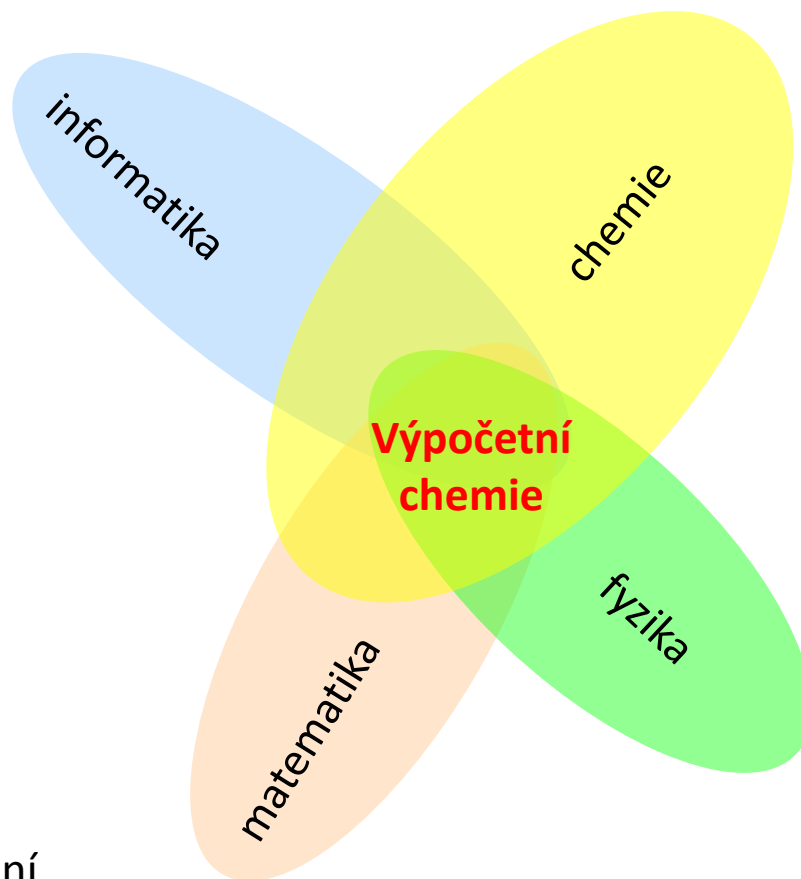


Počítačová chemie (výpočetní chemie, Computational Chemistry) je odvětví chemie, které využívá počítačů při řešení chemických problémů. Používá výsledků teoretické chemie implementované do výkonných počítačových programů určených k výpočtům struktury, vlastností a reaktivity molekul a pevných látek.

<http://www.wikipedia.org>

Multidisciplinární obor

algoritmy, CPU/GPU,
cluster/grid,
symbolické výpočty



(bio)chemické problémy,
experimenty,
ověřování

analytické řešení,
numerická řešení,
aproximace

teorie, aproximace

Realita vs Simulace

Je možné přesně simulovat realitu kolem nás?

Realita vs Simulace

Je možné přesně simulovat realitu kolem nás?

Úkol:

Určete velikost počítačové paměti v GB potřebné k uložení aktuální polohy a rychlosti všech atomů, které obsahuje 180 ml kapalně vody při standardních podmínkách.

Počítačová reprezentace reálného čísla (jednoduchá přesnost): 4 B

Realita vs Simulace

Je možné přesně simulovat realitu kolem nás?

Bohužel NE :-)

Proč?

- neúplná teorie
- nedostatečný výkon současných i budoucích(?) počítačů

Řešení ...

- použití **aproximací** umožňujících řešení problému za použití dostupné výpočetní kapacity



Realita vs Simulace

Je možné přesně simulovat realitu kolem nás?

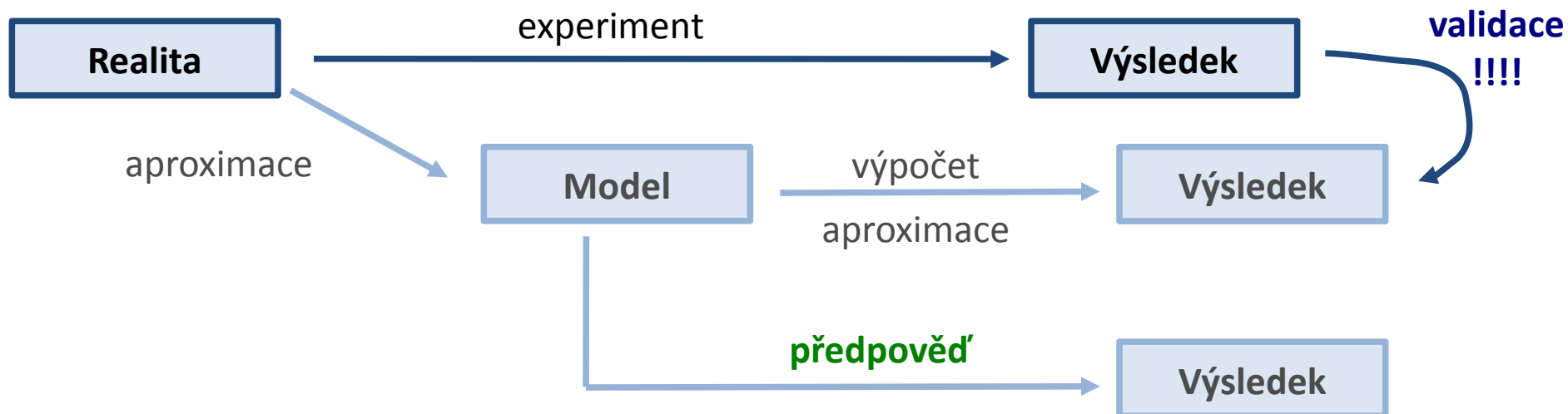
Bohužel NE :-)

Proč?

- neúplná teorie
- nedostatečný výkon současných i budoucích(?) počítačů

Řešení ...

- použití **aproximací** umožňujících řešení problému za použití dostupné výpočetní kapacity



Validace výsledků výpočtů

Srovnání předpovězené struktury se strukturou experimentální

- 3D struktura (X-ray, docking)
- tvar (kryogenní elektronová mikroskopie)
- geometrické parametry
- vzdálenosti (NMR)
- radiální distribuční funkce (X-ray rozptyl, rozptyl neutronů)

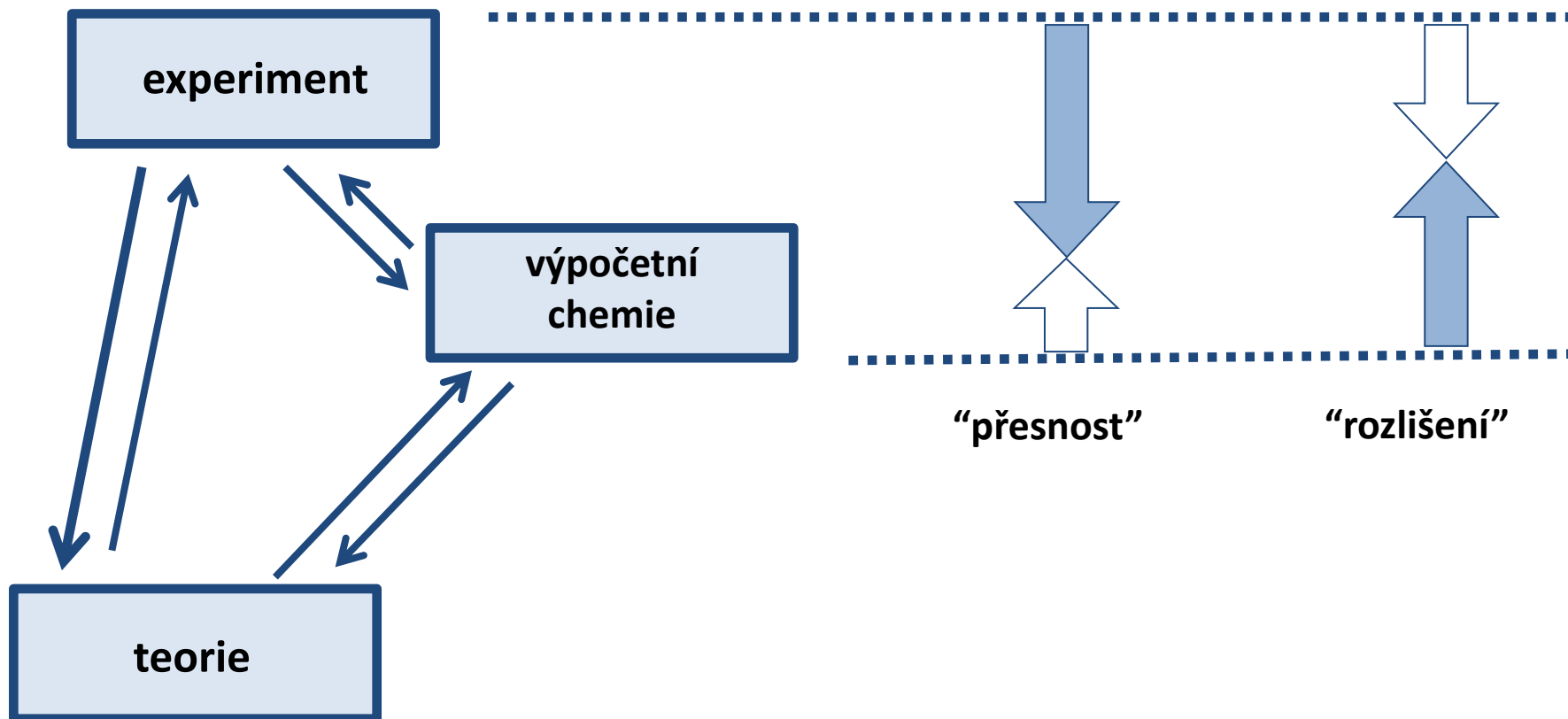
Vlastnosti molekul

- elektronové spektra (UV/VIS spektroskopie)
- vibrační spektra (IR spektroskopie)
- dipolový moment
- difuzní koeficient
- chemické posuny, spin-spinové interakční konstanty (NMR)

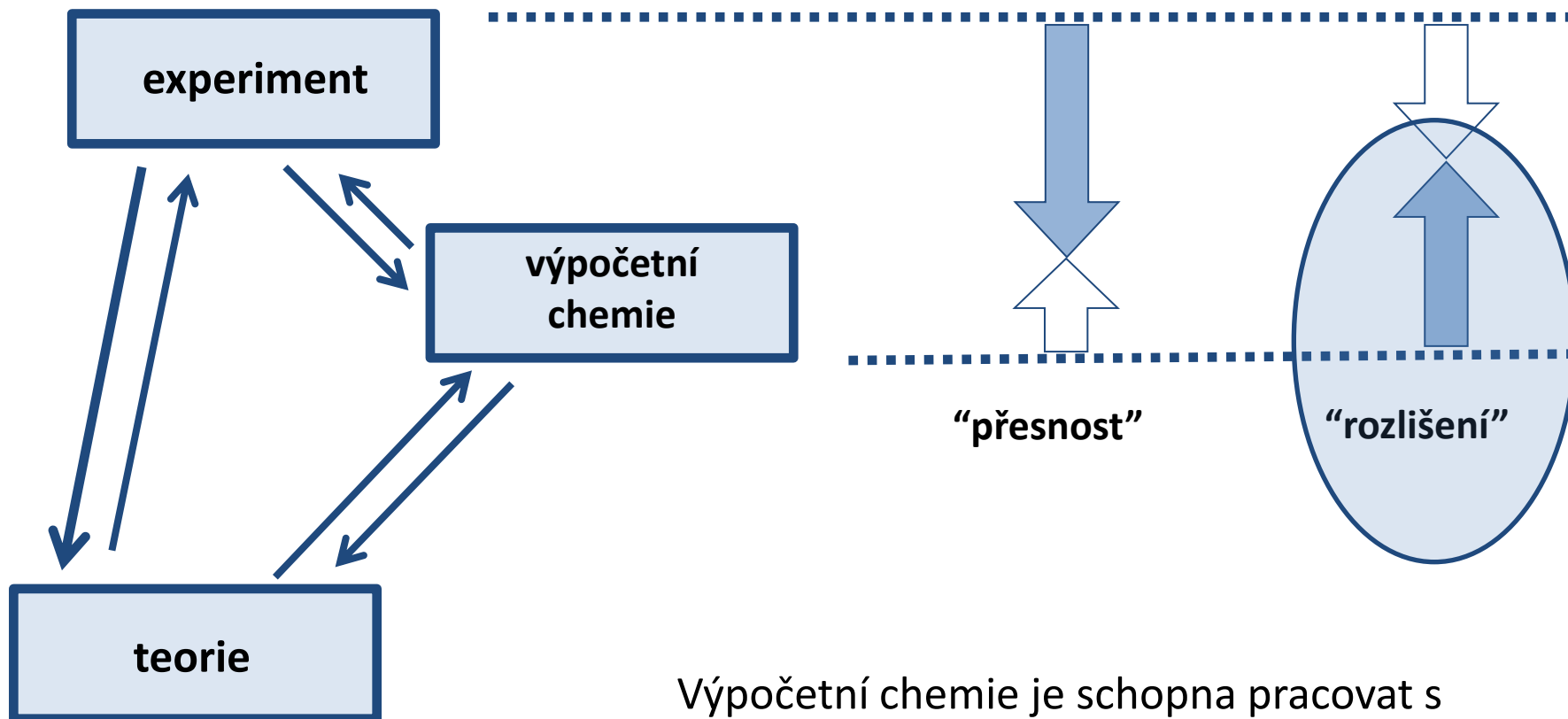
Srovnání vypočtených a experimentálních termodynamických a kinetických dat

- enthalpie (isothermální titrační kalorimetrie - ITC)
- entropie (ITC)
- volná energie (Gibbsova, Helmholtzova) (ITC, kinetické měření)

Přínos výpočetní chemie



Přínos výpočetní chemie



Výpočetní chemie je schopna pracovat s
jednoatomovým rozlišením.

Shrnutí

Počítačová chemie:

- je **interdisciplinární** vědní disciplína kombinující současné poznatky z fyziky, chemie, matematiky a informatiky k počítačovému studiu **struktury, vlastností a reaktivity** molekulárních systémů
- používá **aproximativních** modelů a výpočetních postupů
- vyžaduje **validaci (kalibraci)** použitých modelů a výpočetních postupů vůči experimentálním datům
- dosahuje **kvalitativních až kvantitativních** výsledků (podle použitých modelů)
- typicky pracuje s **atomovým rozlišením**

Během přednášky se seznámíme s metodami umožňující studium systémů obsahujících až **100 000 atomů** v časové škále **několika nanosekund**.

Skupina výpočetní chemie

CEITEC-MU

(přehled řešených projektů)

CEITEC – Skupina výpočetní chemie



prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.
(vedoucí)

1 profesor
4 výzkumní asistenti
3 postdoktorální studenti
11 doktorští studenti



RNDr. Petr Kulhánek, Ph.D.

E-mail: petr.kulhanek@ceitec.muni.cz
Expertise: QM, QM/MM, MD, Free Energy



Mgr. Martin Prokop, Ph.D.

E-mail: martin.prokop@ceitec.muni.cz
Expertise: Software dev, Docking



RNDr. Radka Svobodová, Ph.D.

E-mail: radka.svobodova@ceitec.muni.cz
Expertise: Chemo and Bioinformatics



RNDr. Robert Vácha, Ph.D.

E-mail: robert.vacha@ceitec.muni.cz
Expertise: MD, MC, Coarse Grain, Free Energy

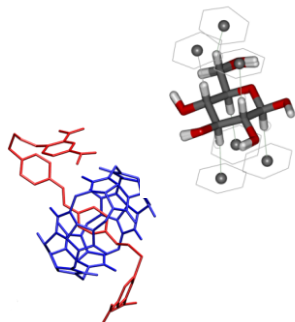


Mgr. Stanislav Kozmon, Ph.D.

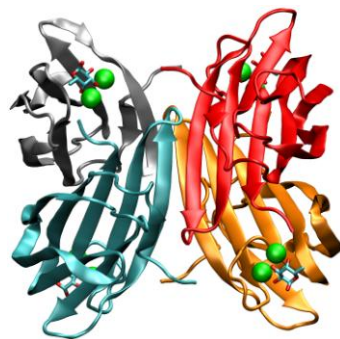
E-mail: stano@chemi.muni.cz
Expertise: QM, QM/MM

Cíle skupiny

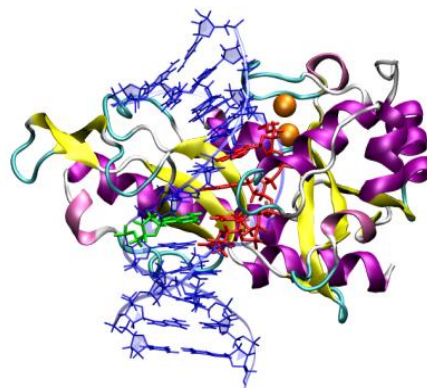
- **Využití výpočetních metod k předpovědi**
 - dynamických vlastností biomolekulárních systémů
 - reakčních mechanismů
 - struktury
- **Vývoj nových výpočetních metod k**
 - rychlejšímu získání výsledků
 - přesnějším výsledkům
 - výsledkům nedostupných běžnými metodami



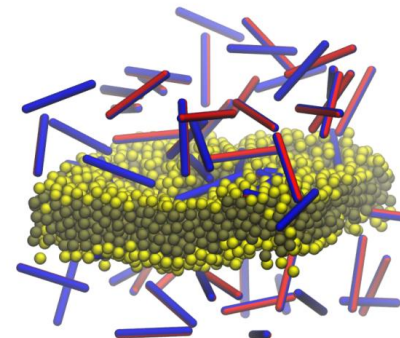
malé komplexy



lektiny



enzymy



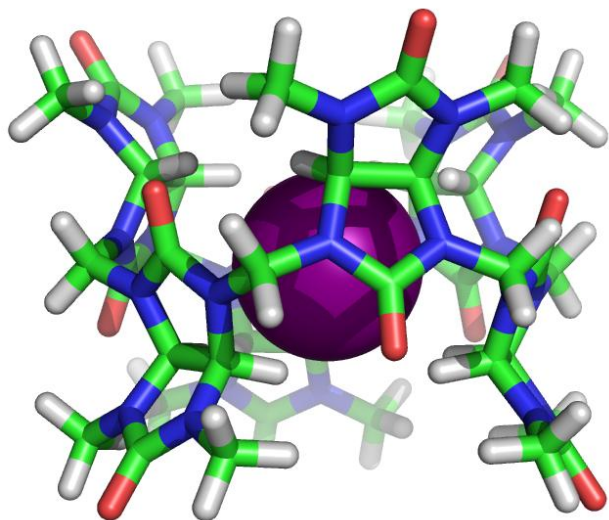
velké biomolekulární komplexy

Kvantově mechanické výpočty

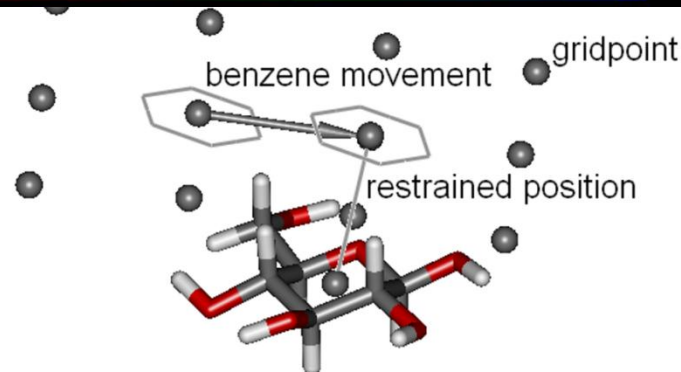
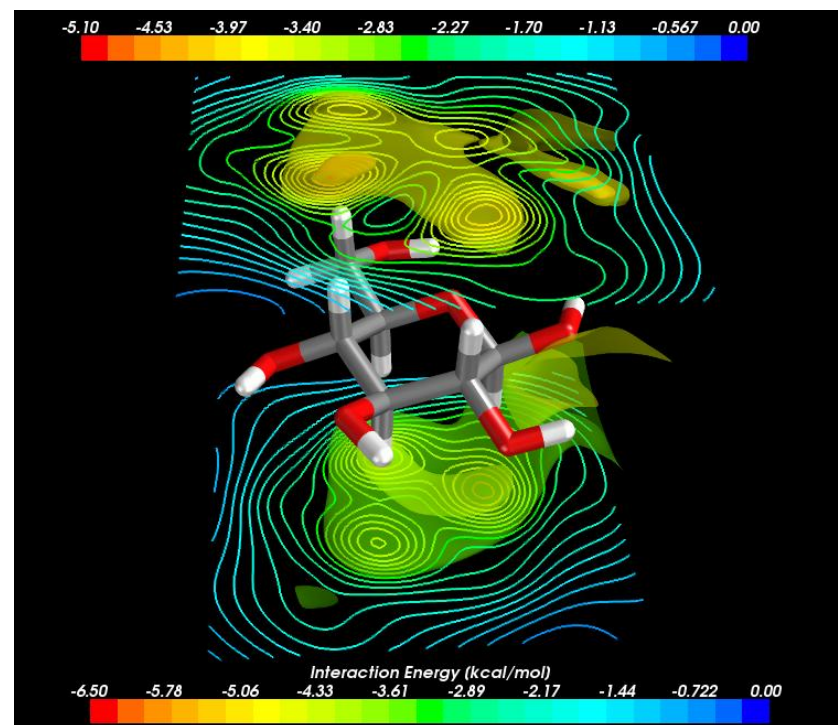
- Velmi přesné interakční energie
- Reakční mechanismy

Methody: semiempirical, DFT, ab initio, CCSD(T)

Software: gaussian, turbomole, adf, jaguar, dft-b, cpmd, mopac



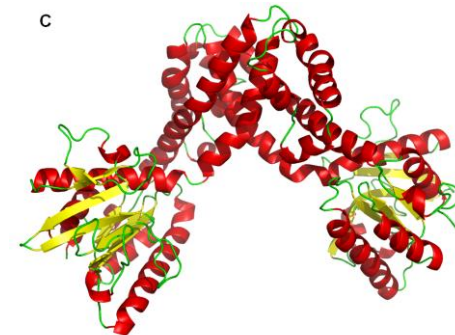
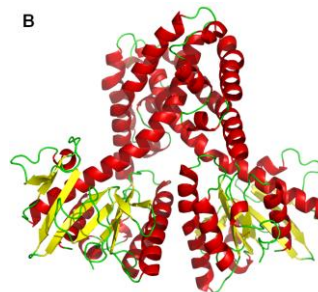
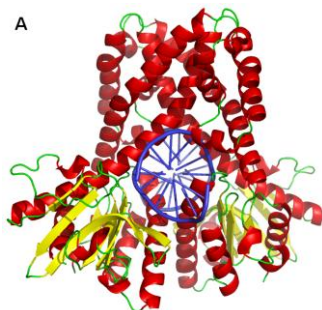
bambus[6]uril/anion interakce



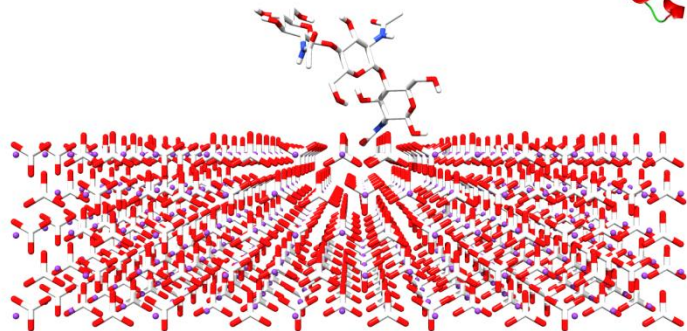
testování CH- π disperzní interakce

Molekulová dynamika

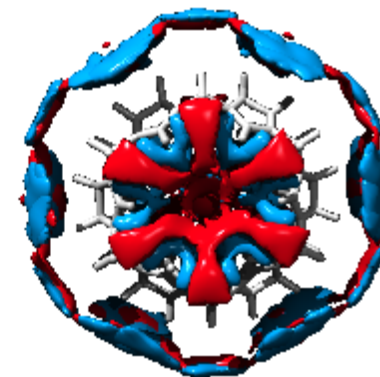
- Konformační přeměny, vazebné energie, výpočty volných energií



otevírání volné BsoBI endonukleasy



interakce kalcit/chitin

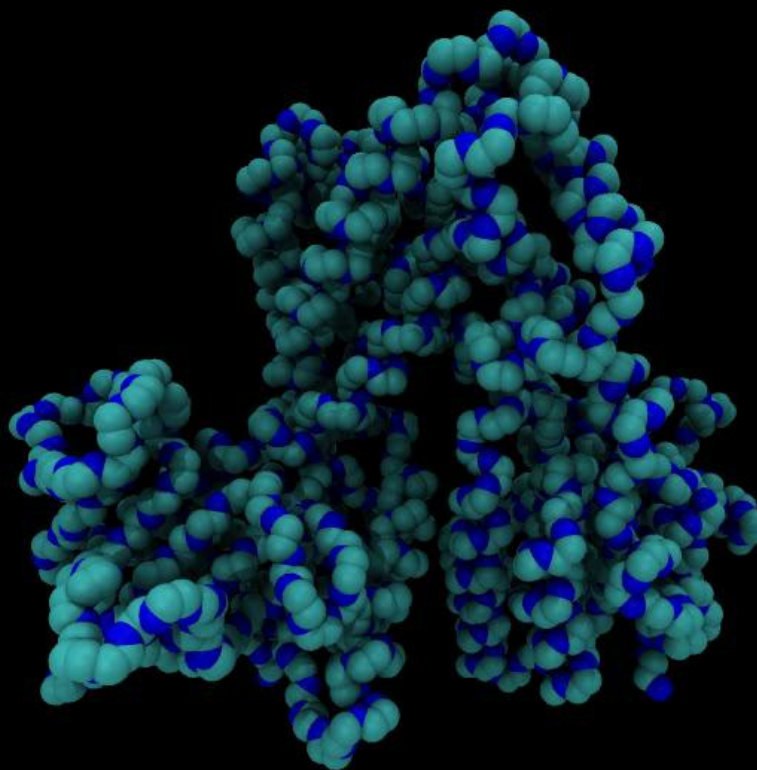


struktura rozpouštědla okolo cucurbiturilu

Methody: molekulová mechanika (GAFF, PARM99SBBSC0)

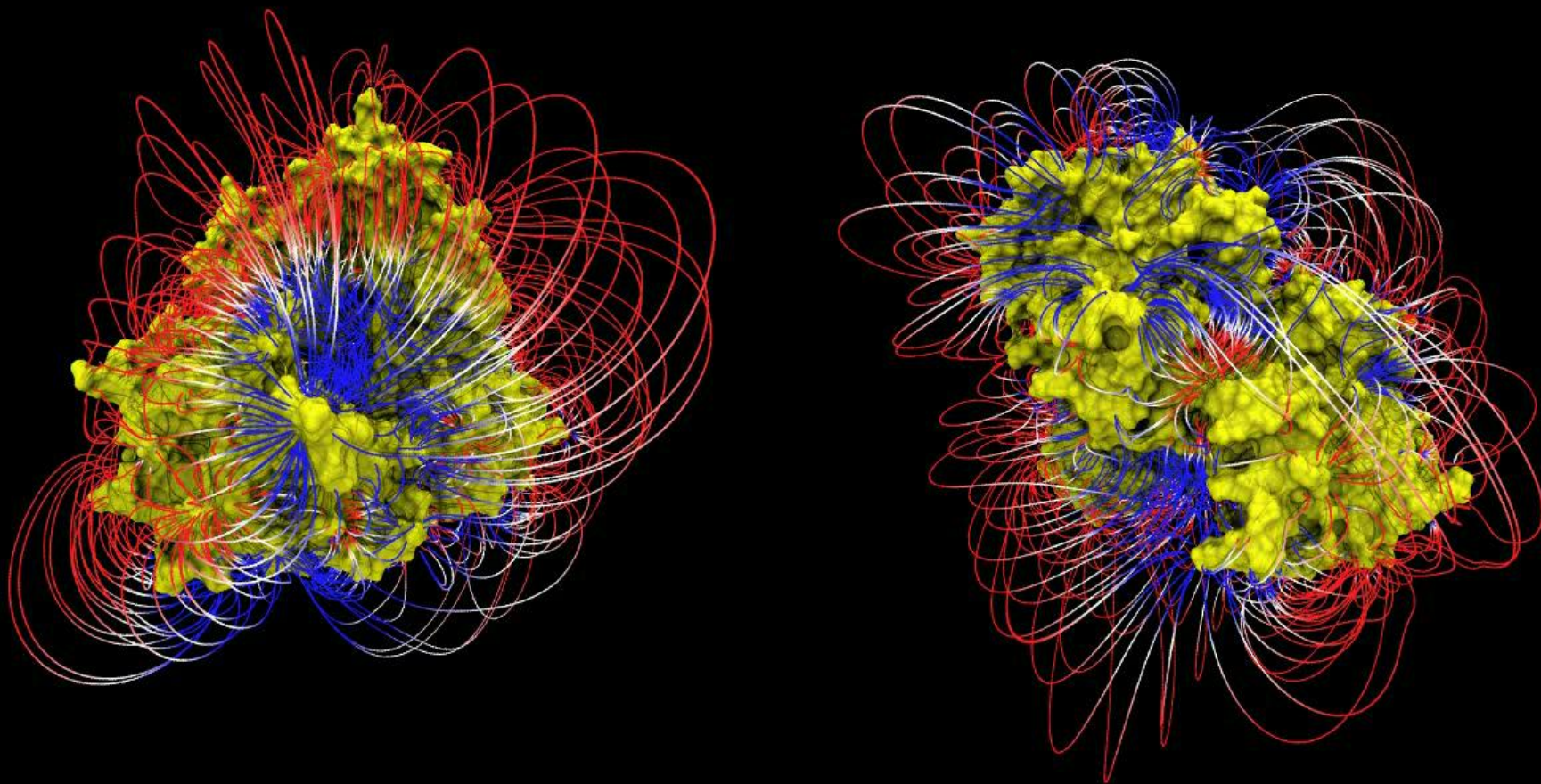
Software: Amber + PMFLib, Q package

BsoBI – otevírání I



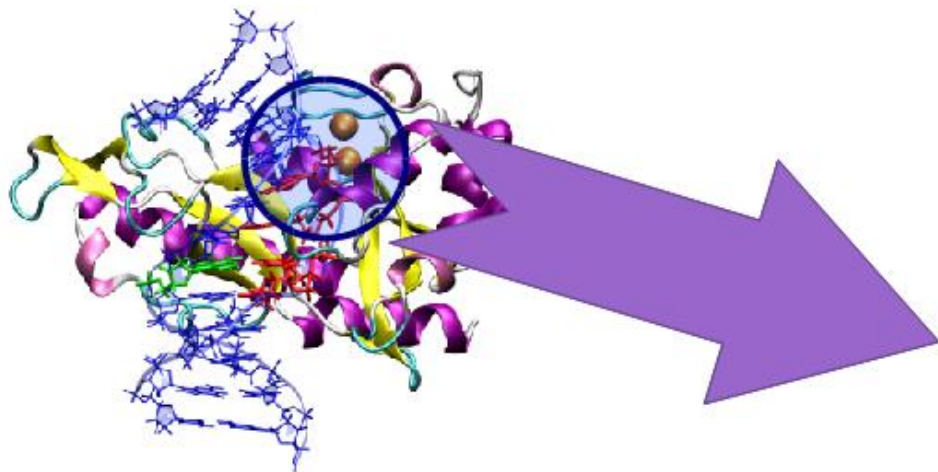
Bc. Ivo Kabelka

BsoBI – otevírání II

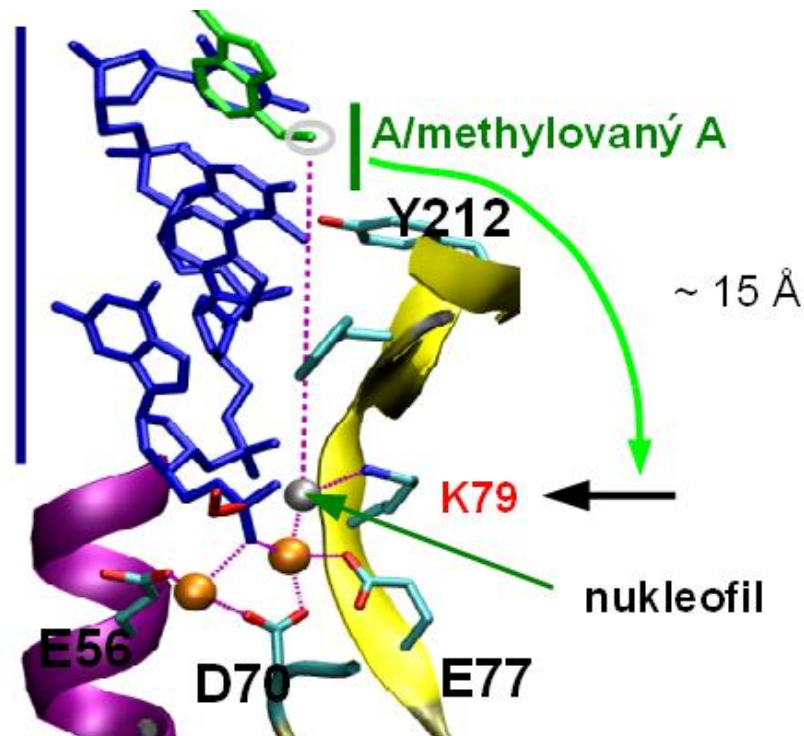


Bc. Ivo Kabelka

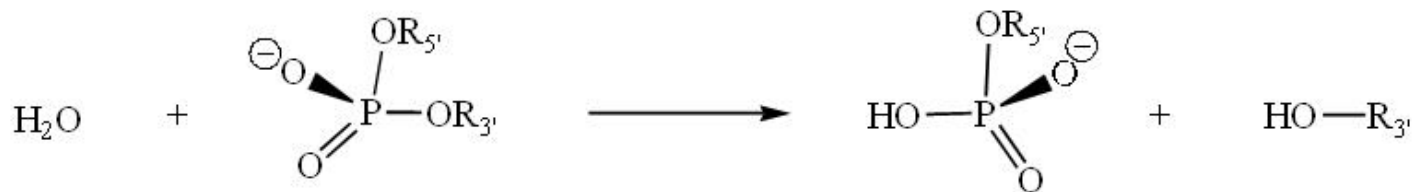
Studium enzymatických reakcí



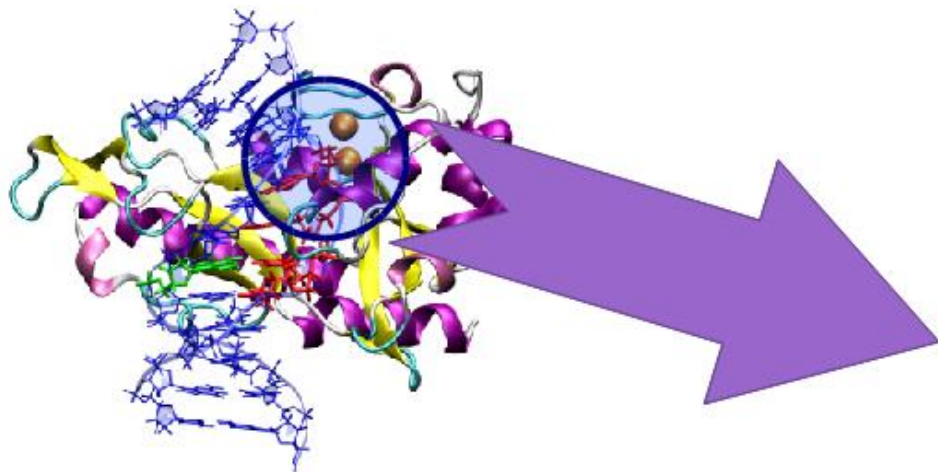
Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



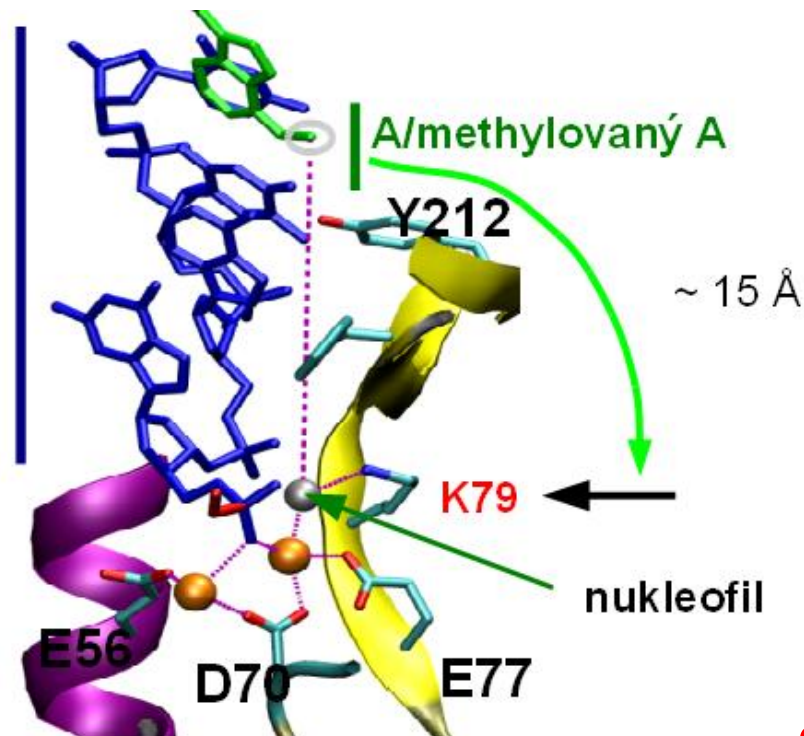
Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



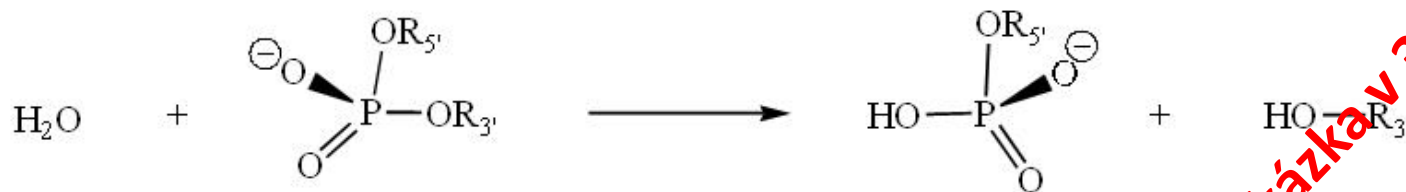
Studium enzymatických reakcí



Je součástí opravných mechanismů poškozené DNA v bakteriích.



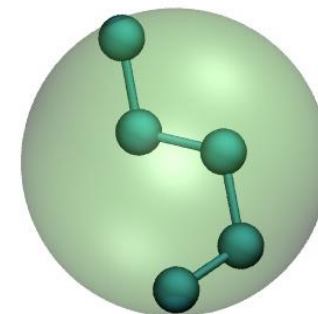
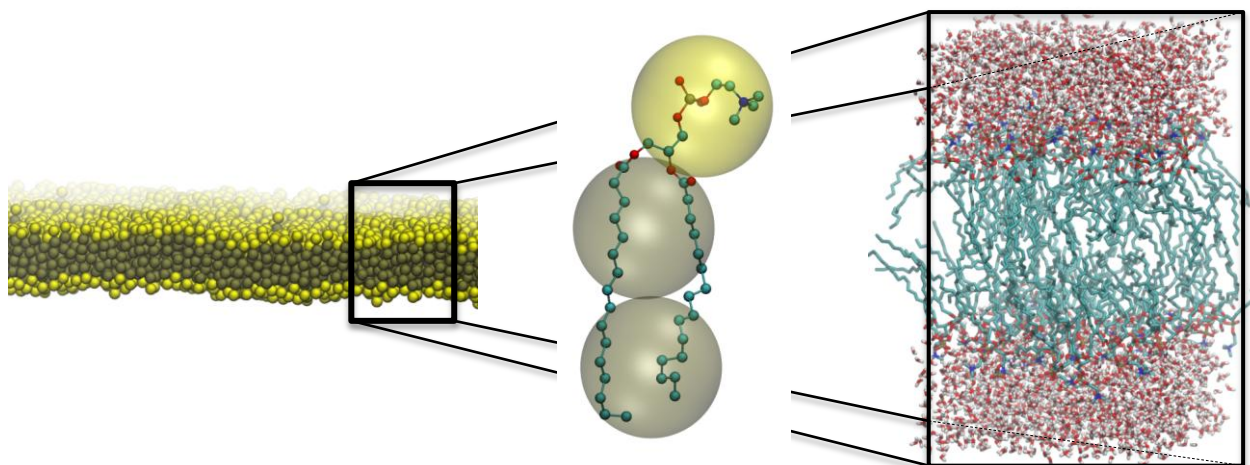
Katalyzovaná reakce - hydrolýza fosfodiesterové vazby



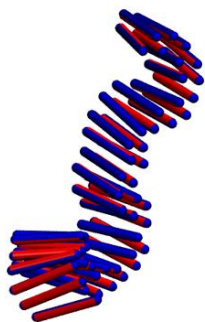
Ukázka v 3D ve cvičení!

Hrubozrné modely

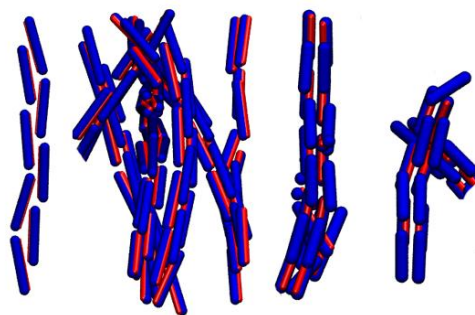
- zpřístupňuje větší systémy a časové škály
- redukuje nedůležité stupně volnosti



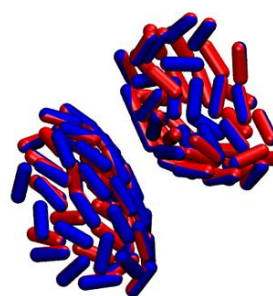
Ribbons



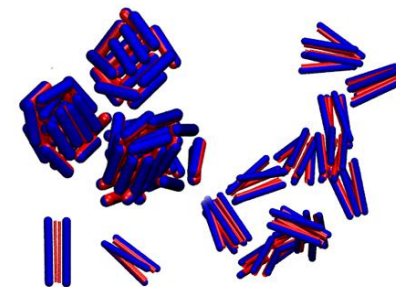
Multi-strand Fibrils



Vesicles

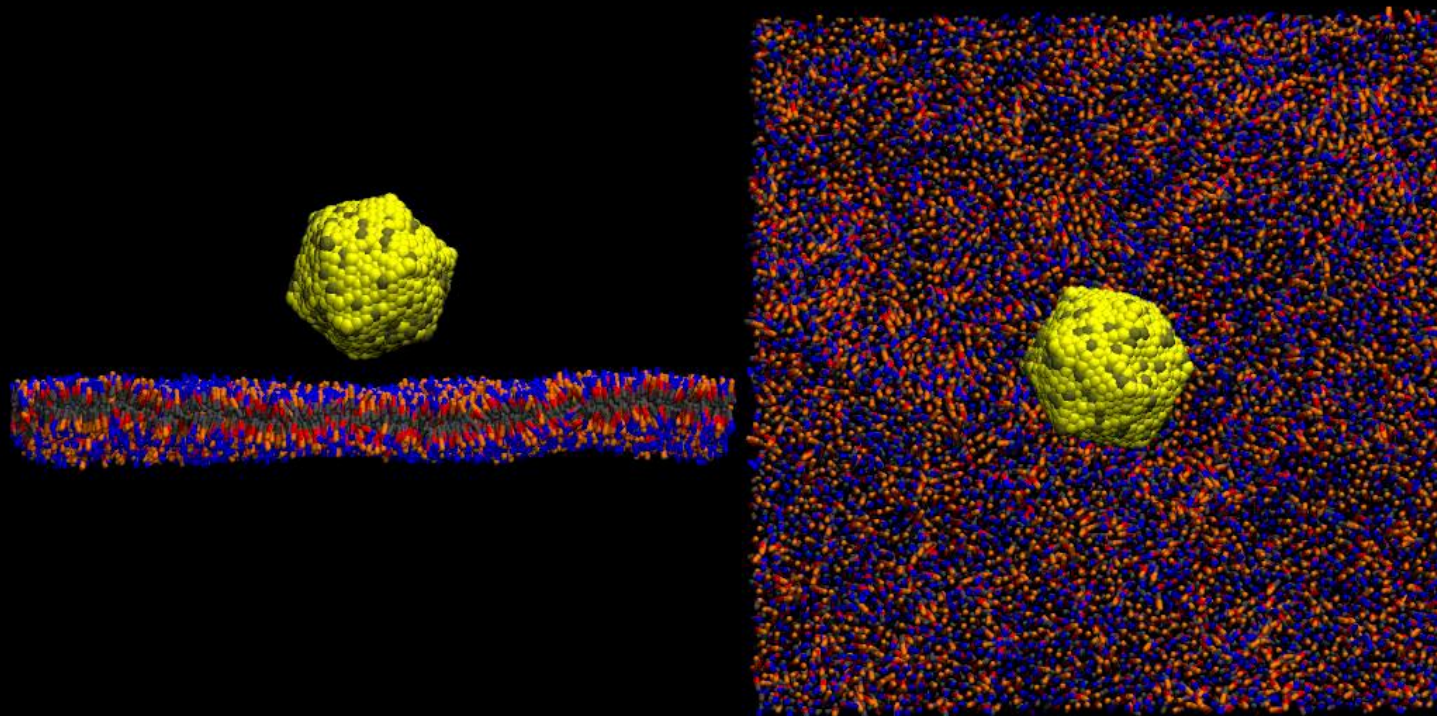


Clusters



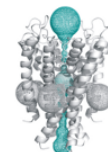
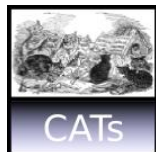
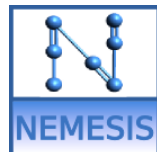
Průchod nanočástice membránou

Particle undergoing endocytosis



RNDr. Robert Vácha, PhD.

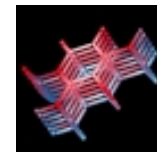
Software



Mole



SiteBinder

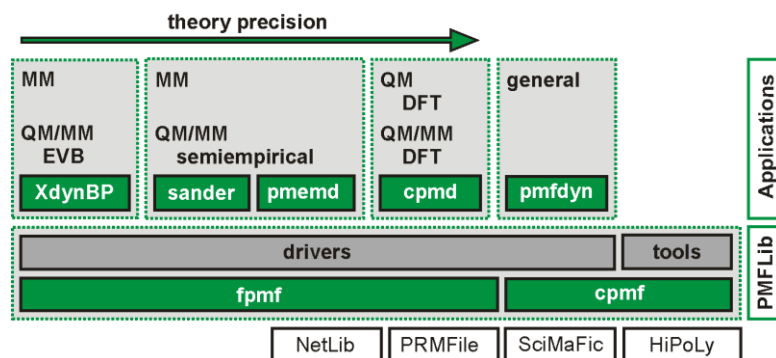


EEM

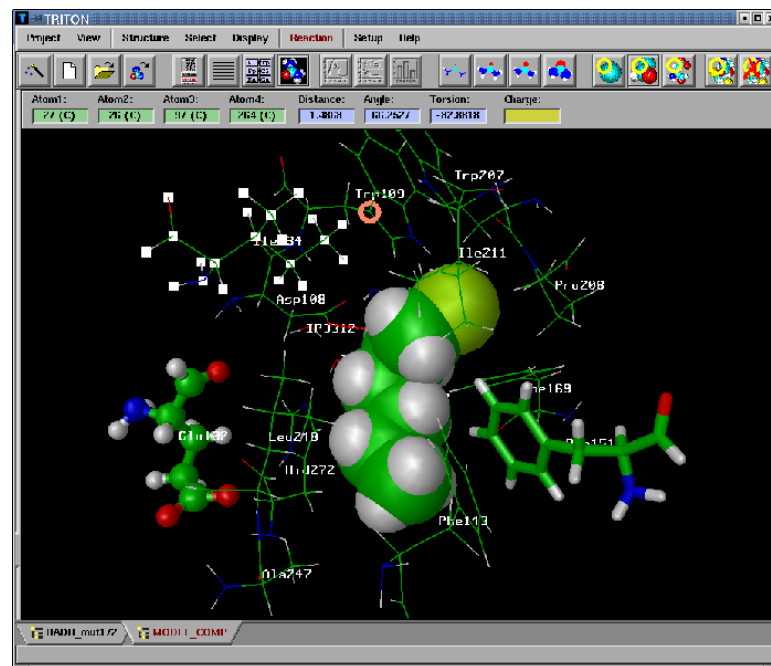


QSPR Designer

Triton



PMFLib is a set of various programs and libraries suited for free energy calculations. It implements: adaptive biasing method, constrained dynamics, metadynamics, and others.



The program **TRITON** is a graphical tool for computational aided protein engineering.

More at: <https://lcc.ncbr.muni.cz>

Nemesis – Stavba molekul

Project 1 : NEMESIS - Molecular Modelling Package

Graphics Manager

Graphics objects

| Name | Type |
|------------------|------------|
| Light 1 | Light |
| Background 1 | Background |
| Standard Model 1 | Standard |
| Freezed Atoms 1 | Freezed |

Active profile: Profile 1

Profile: Profile 1

Profile objects

| Name | Type |
|------------------|------------|
| Light 1 | Light |
| Background 1 | Background |
| Standard Model 1 | Standard |
| Freezed Atoms 1 | Freezed |

Build panel

Basic General

Delete atom Make bond

Break bond Delete bond

Optimize

Geometry

Position Distance Angle Torsion

R L

S T C G D P

Nemesis – Vzdálená spolupráce



Ve spolupráci s FI: Milan Lenčo, Aleš Křenek

Hardware



Přístup a expertiza s heterogenními výpočetními zdroji:

MetaCentrum

- Národní gridový projekt
- ca 2000 CPU jader
- **CEITEC/NCBR zdroje cca 850 CPU jader**

<http://metavo.metacentrum.cz/>

VOCE

- Evropský gridový projekt
- ca 8000 CPU jader
- 120 TB disková kapacita

<http://egee.cesnet.cz/en/voce/>

Stereoprojekce

- Počítačová místnost 1.18/A4 (22+1 brýlí)
- Seminární místnost 2.11/A4 (22 brýlí)



Kontakt

prof. RNDr. Jaroslav Koča, DrSc.

url: <http://lcc.ncbr.muni.cz>

Budova A4, Univerzitní kampus Bohunice

Masarykova univerzita

Kamenice 753/5, 625 00 Brno

**Spolupráce je
vítána!**



Jiné výzkumné skupiny

Department of Structure and Dynamics of Nucleic Acids (DSDNA)

prof. RNDr. Jiří Šponer, DrSc.

<http://www.ibp.cz/en/departments/structure-and-dynamics-of-nucleic-acids/info-about-the-department/>

National Centre for Biomolecular Research

prof. RNDr. Radek Marek, prof. RNDr. Michaela Wimmerová, Ph.D. ,
doc. Mgr. Lukáš Žídek, Ph.D., doc. Mgr. Richard Štefl, Ph.D.,
Mgr. Karel Kubíček, PhD.

<http://ncbr.muni.cz>

Institute of Chemistry

prof. RNDr. Mojmír Šob, DrSc., prof. RNDr. Radek Marek, Ph.D.,
Mgr. Markéta Munzarová, Dr. rer. nat.

<http://ustavchemie.sci.muni.cz>

Loschmidt Laboratories

prof. Mgr. Jiří Damborský, Dr.

<http://loschmidt.chemi.muni.cz>

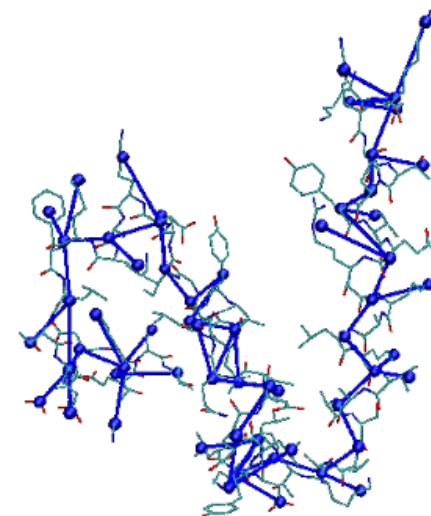
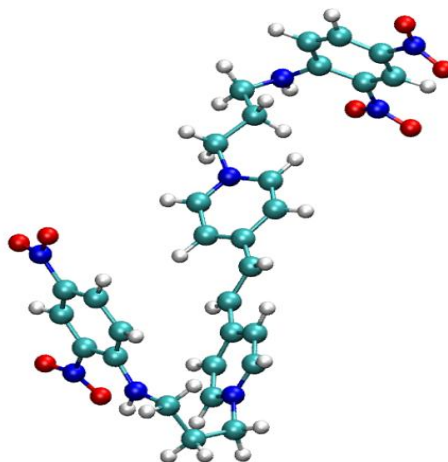
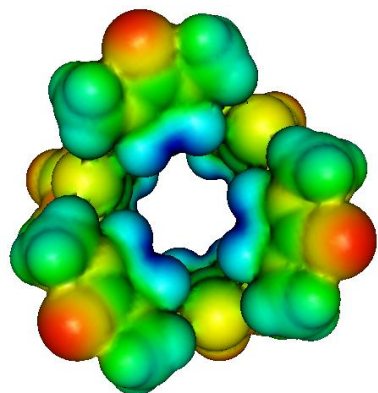
Neúplný přehled!

Výpočetní chemie

vs

Experiment

Přehled metod výpočetní chemie



Kvantová mechanika

Molekulová mechanika

***Coarse-grained* mechanika**

atomové rozlišení

bead resolution

reaktivita

konformační pohyby

pohyb domén, folding

až 1'000 atomů *

až 1'000'000 atomů *

až 1'000'000 beads *

až 100 ps *

až 1 μ s *

až ms *

Atomové rozlišení

**výpočetní
chemie**

**atomové rozlišení od uvedení kvantové
teorie (1925)**

- zpřesňuje modely
- zpřesňuje výpočetní postupy
- dosahuje přesnějších výsledků v kratším výpočetním čase

experiment

**atomové rozlišení od zavedení X-ray
krystalografie (1923)**

- zpřesňuje techniky
- zpřesňuje rozlišení

Historický vývoj

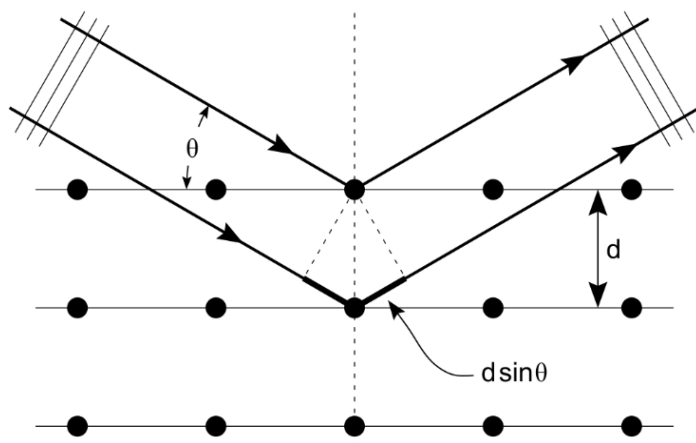
Experimenty s jednomolekulárním
rozlišením.

Anglicky: Single Molecule Experiments

Experimenty s atomovým rozlišením

X-ray krystalografie

Difrakce X-ray na krystalické struktuře



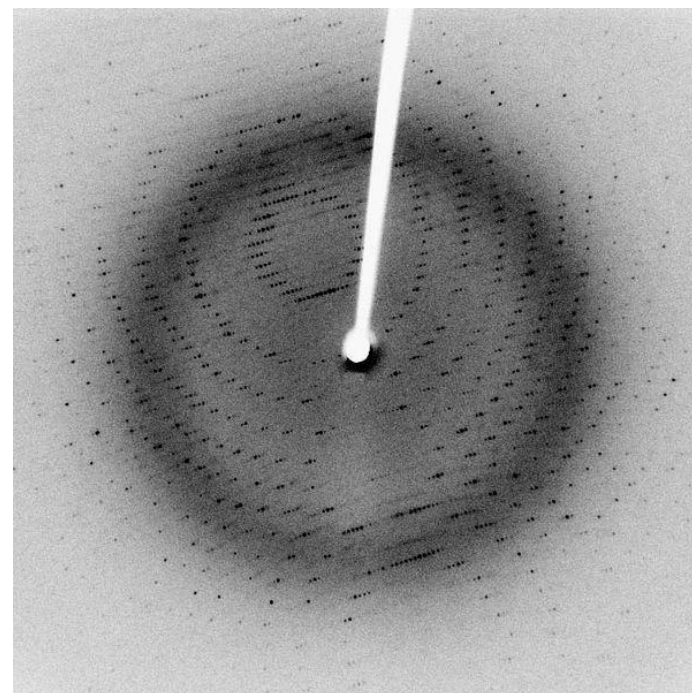
Braggova podmínka:

$$2d \sin \theta = n \lambda$$

Rentgenové záření difraktuje na elektronech jednotlivých atomů.

Nevýhoda: vzorek musí být v krystalickém stavu

atomové rozlišení



Difrakční obrazec (krystal enzymu)

<http://www.wikipedia.org>

X-ray krystalografie

Metoda určuje polohu jednotlivých atomů. V případě nízkého rozlišení nebo vnitřního neuspořádání v základní buňce krystalu mohou být **polohy některých atomů neurčeny**. Typicky se jedná o atomy vodíků (slabě difraktují), postranní řetěze v biomolekulách nebo v slabě vázaných substrátech.

Místo rentgenového záření lze použít i proud neutronů, mluvíme pak o **neutronové difrakci**. V tomto případě dochází k difrakci na jádrech jednotlivých atomů.

Přednášky:

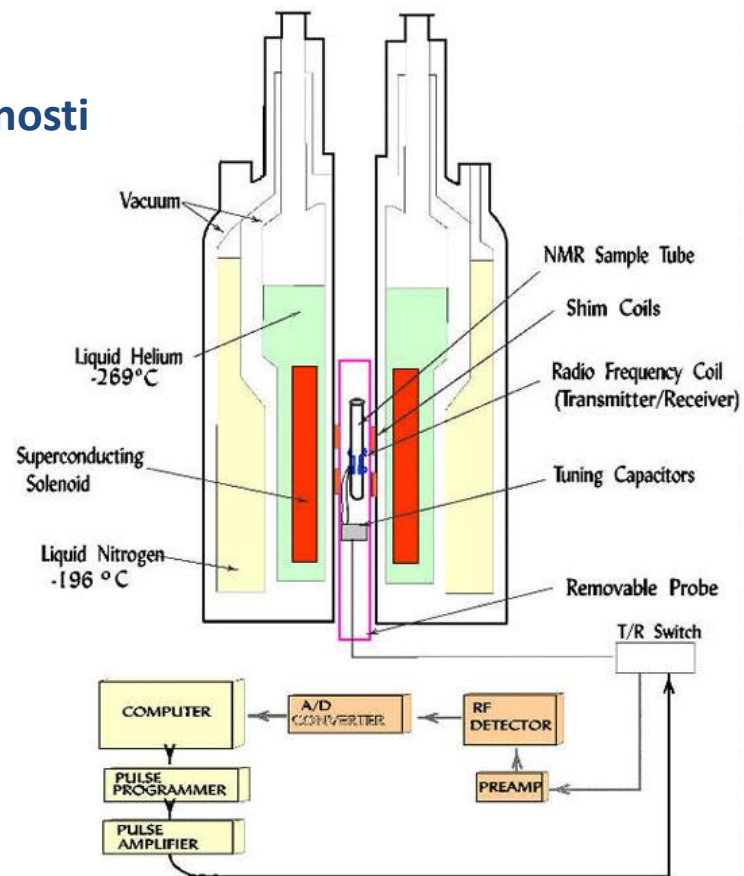
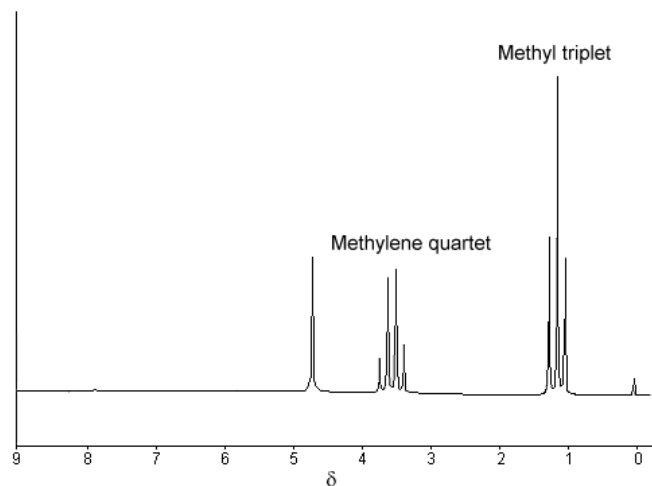
C8800 Rtg strukturní analýza

CB070 Proteinová krystalografie

CB080 Proteinová krystalografie - seminář

Nukleární magnetická rezonance

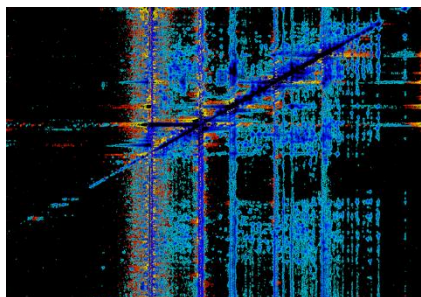
- chemický posun
- štěpení (J-coupling)
- NOE (Nuclear Overhauser Effect) – úměrný vzdálenosti
- a další



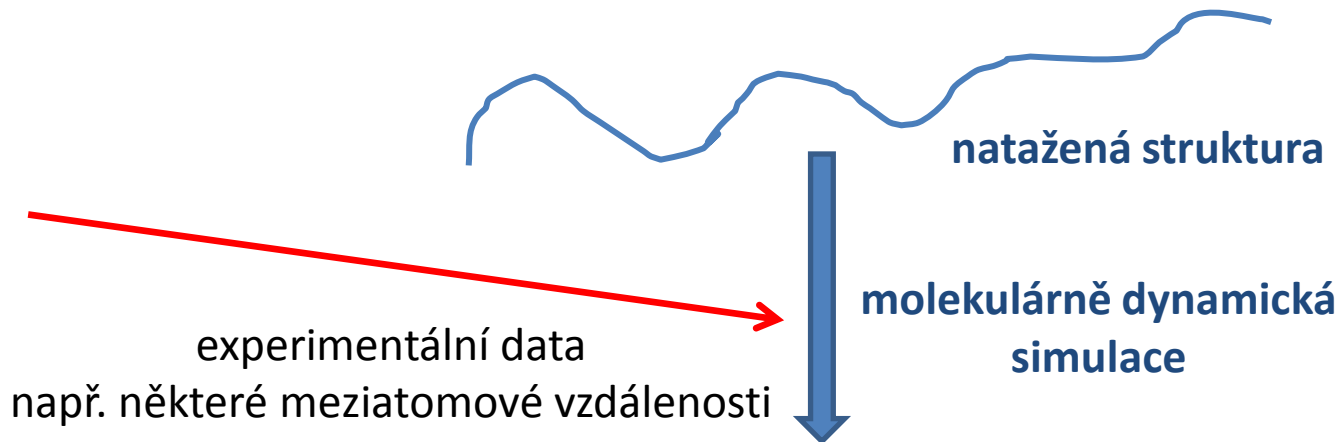
Výhoda: vzorek v roztoku

atomové rozlišení

Nukleární magnetická rezonance

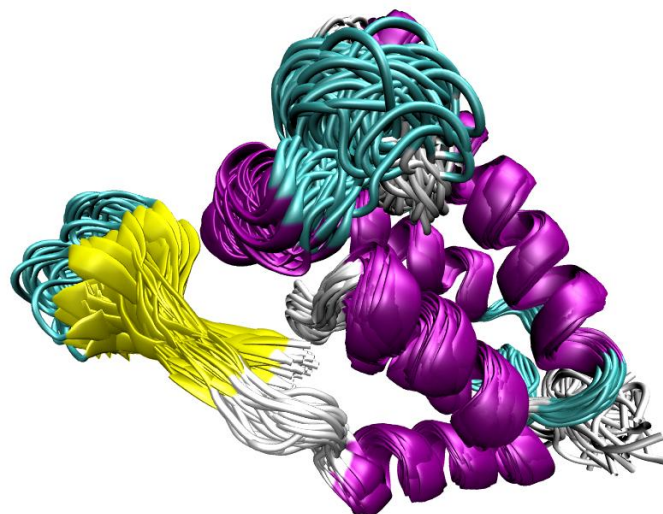


NMR spektra



výsledná struktura je reprezentována **několika konformacemi**

struktura obsahuje atomy vodíku, jejichž poloha je však dána použitým modelem a ne experimentem



Macek, P.; Chmelík, J.; Křížová, I.; Kadeřávek, P.; Padrta, P.; Židek, L.; Wildová, M.; Hadravová, R.; Chaloupková, R.; Pichová, I.; et al. NMR Structure of the N-Terminal Domain of Capsid Protein from the Mason–Pfizer Monkey Virus. *Journal of Molecular Biology* **2009**, 392, 100–114.

Nukleární magnetická rezonance

Přednášky:

C9530 Strukturní biochemie

C5320 Fyzikálně chemické základy NMR

C8950 NMR - Strukturní analýza

C8953 NMR - Strukturní analýza – seminář

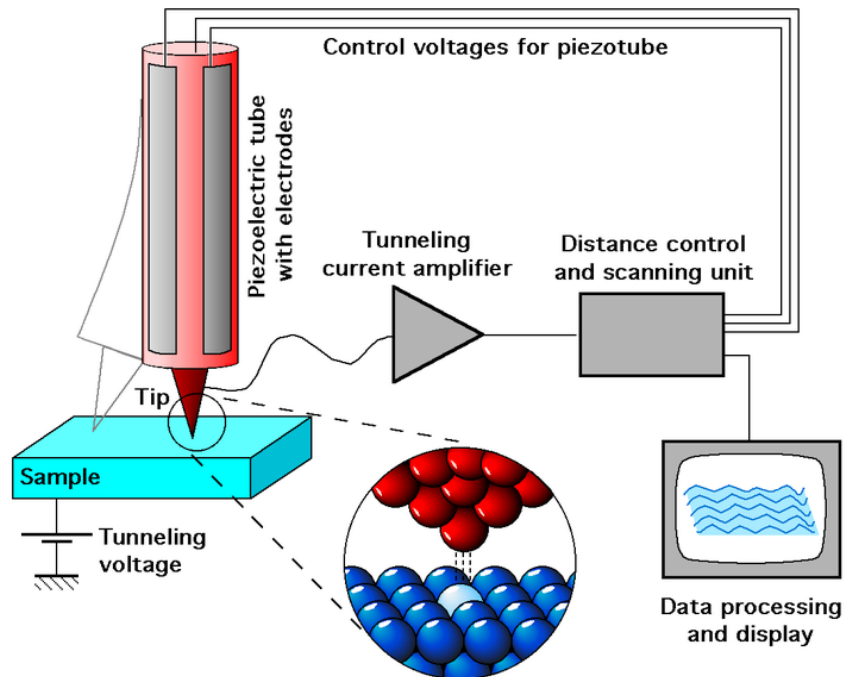
C9550 Kvantová chemie a molekulová spektroskopie

C6770 NMR Spectroscopy of Biomolecules

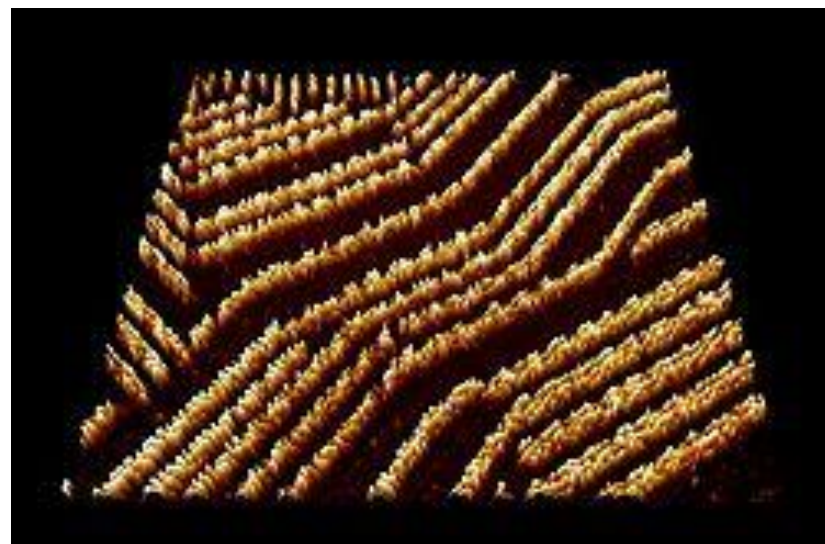
C7995 Advanced Methods of Biomolecular NMR

Řádkovací tunelová mikroskopie

Princip:



Výsledek:



Anglicky: Scanning Tunneling Microscope

<http://www.wikipedia.org>

Databáze exp. určených struktur

Cambridge Structural Database (CSD)

<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Solutions/CSDSystem/Pages/CSD.aspx>

Obsahuje zhruba půl miliónu struktur malých molekul určených pomocí rentgenové a neutronové difrakce. Software pro práci s daty: Mercury
<http://www.ccdc.cam.ac.uk/Solutions/CSDSystem/Pages/Mercury.aspx>

Protein Data Bank (PDB)

<http://www.pdb.org>

Obsahuje zhruba 94 tisíc struktur biomolekulárních systémů určených převážně pomocí rentgenostrukturní analýzy.

| Experimentální metoda | Proteiny (P) | Nucleové kyseliny (NA) | P/NA komplexy | Jiné | Celkově |
|-------------------------|--------------|------------------------|---------------|------|---------|
| X-ray | 77445 | 1481 | 4069 | 3 | 82998 |
| NMR | 8851 | 1046 | 193 | 7 | 10097 |
| elektronová mikroskopie | 469 | 45 | 129 | 0 | 643 |

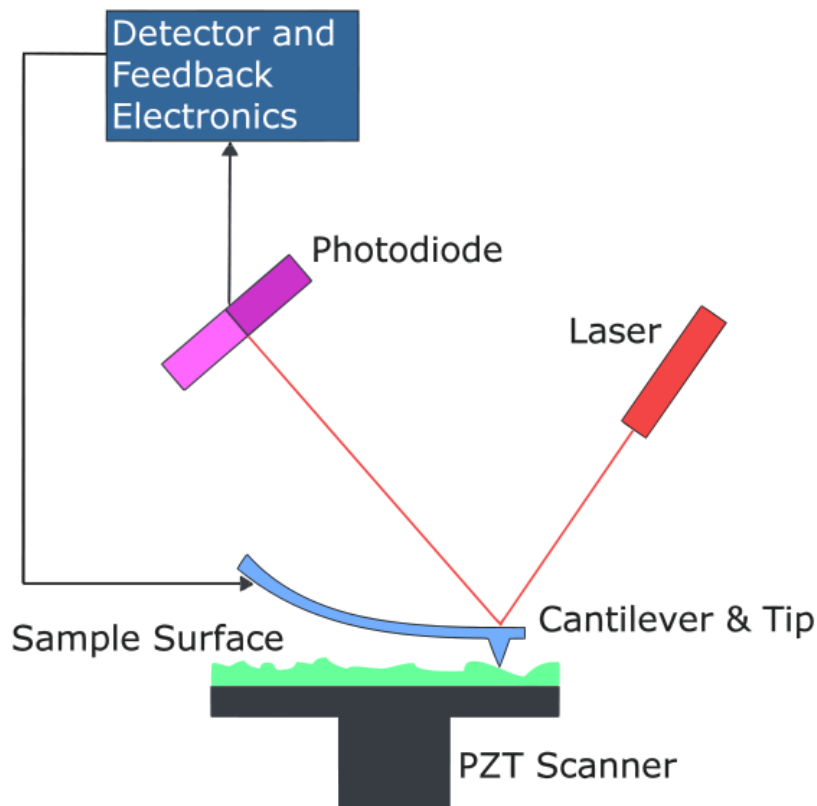
stav v září 2013

Experimenty s molekulárním rozlišením

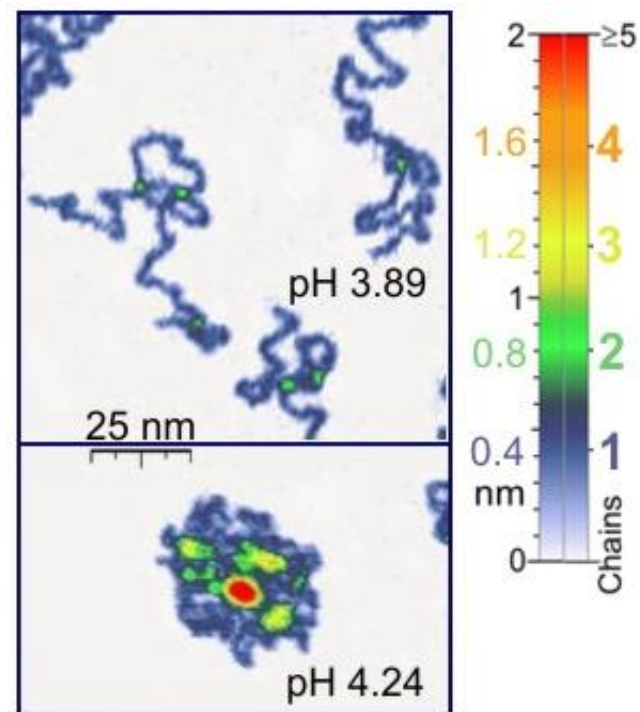
Anglicky: Single Molecule Experiments

Mikroskopie atomárních sil

Princip:



Výsledek:



<http://www.wikipedia.org>

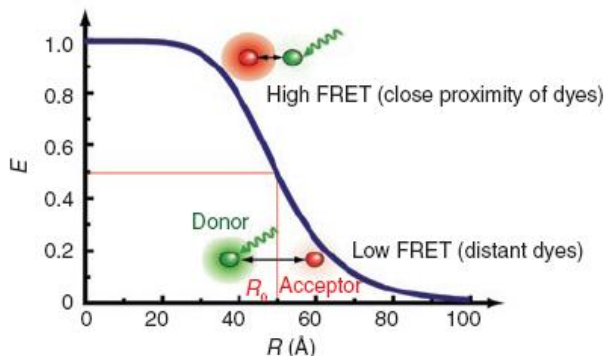
Anglicky: Atomic Force Microscopy (AFM)

doc. RNDr. Petr Skládal, CSc.; <http://biosensor.chemi.muni.cz/nanobio/>

FRET experimenty

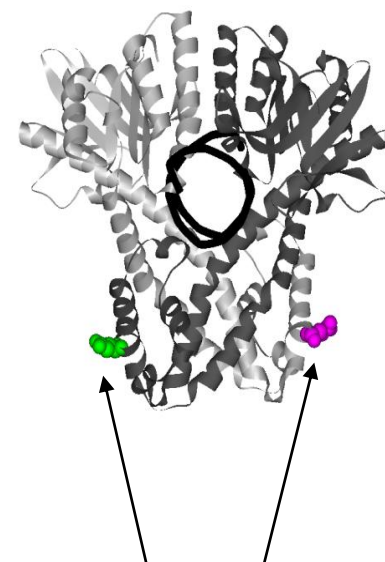
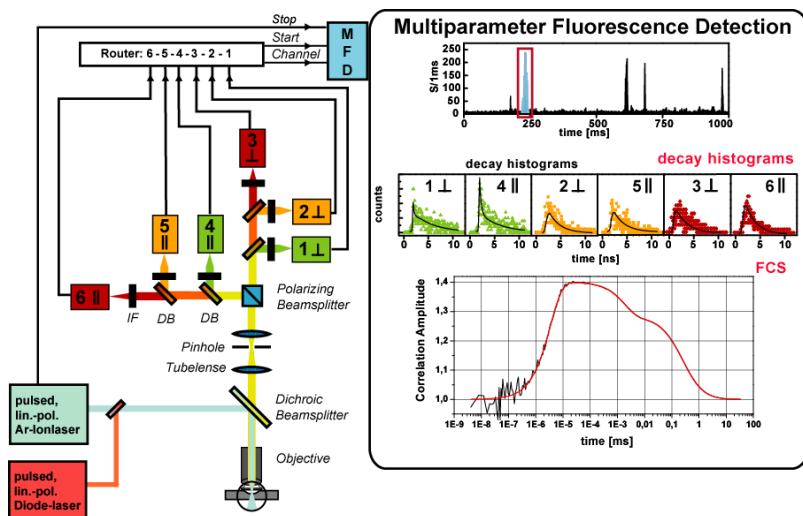
FRET: Fluorescenční rezonanční přenos energie

Princip:



Výsledek:

$$E = \frac{1}{1 + (R / R_0)^6}$$

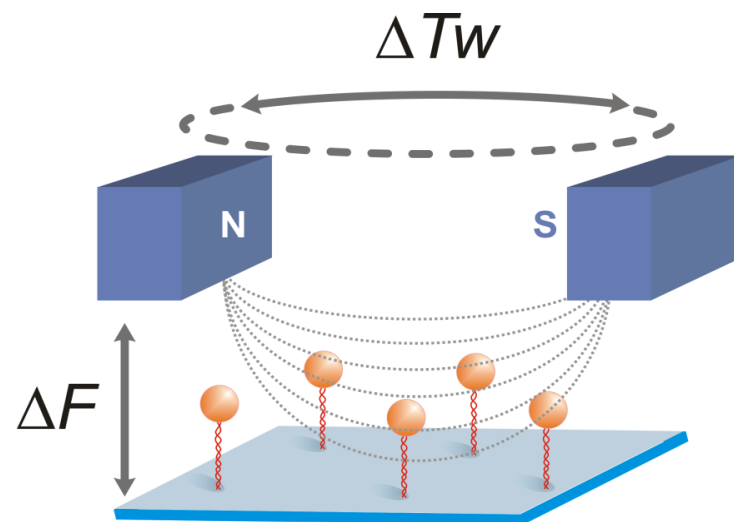
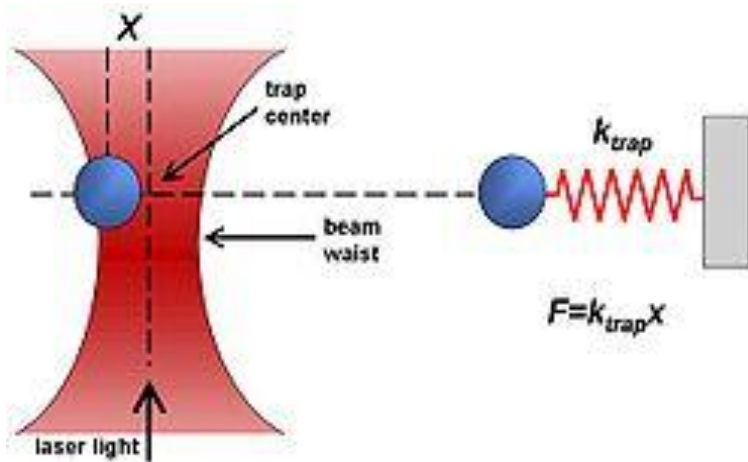


dva chromofory
můžeme určit vzdálenost

Anglicky: Fluorescence Resonance Energy Transfer

Magnetické a optické pinzety

Princip:



Anglicky: Optical Tweezers
Magnetic Tweezers

<http://www.wikipedia.org>

Optické pinzety - použití

VU University, Amsterdam



Experiment a **počítačová chemie** by měly být kombinovány tak, aby byl získán **ucelený** a **konzistentní** pohled na studovaný systém.