Molekulová mechanika

Martin Novák, Jan Novotný

NCBR

4. listopadu 2015

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Otázky na rozjezd

1. Molekulové modelování je založeno na kvantové nebo klasické fyzice?
2. Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
3. Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
4. Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
5. Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?
6. Z jakých částí se skládá Hamiltonián v QM a MM?

Úloha 1: Lennard-Jonesův potenciál

- Vypočtěte interakční energii a sílu působící mezi dvěmi atomy argonu, jejihž vzdálenost je 400 pm. Použijte Lennard-Jonesův potenciál:

$$V = \epsilon \left[\left(\frac{r_e}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_e}{r} \right)^{6} \right] \tag{1}$$

Úloha 1: Lennard-Jonesův potenciál

- Vypočtěte interakční energii a sílu působící mezi dvěmi atomy argonu, jejihž vzdálenost je 400 pm. Použijte Lennard-Jonesův potenciál:

$$V = \epsilon \left[\left(\frac{r_e}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_e}{r} \right)^{6} \right] \tag{1}$$

- kde:
  - V je hodnota potenciálu
  - ϵ je hloubka potenciálové jámy
  - r_e je rovnovážná vzdálenost
  - r je aktuální vzdálenost
- Použijte hodnoty r_e = 3,4 Å a ϵ = 1,0 kJ mol^{-1}

Úloha 1: Řešení

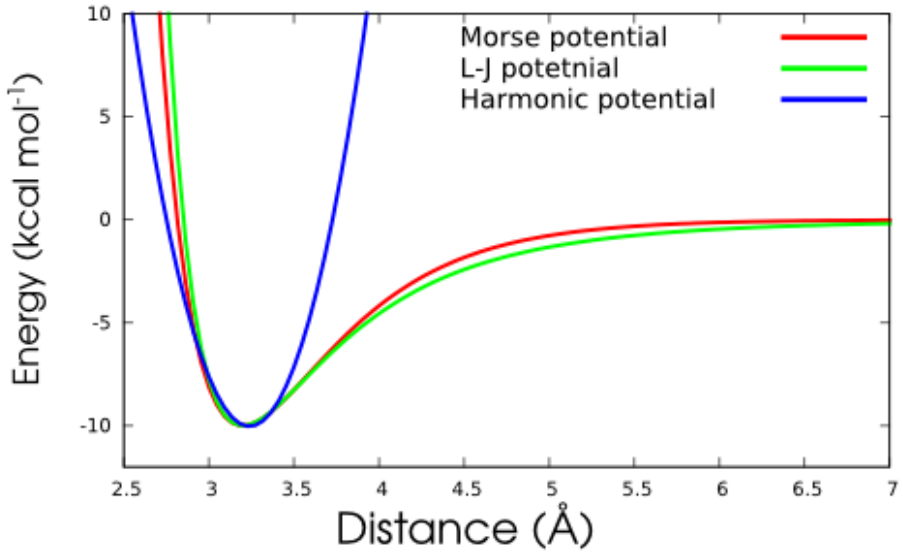
- Dosazením hodnot do Rovnice (1) dostaneme hodnotu potenciálu rovnou -0,61 kJ mol^{-1}
- Sílu působící na atomy spočítáme jako derivaci potenciálu:

$$F = \frac{\partial V}{\partial r} = \epsilon \left[-12 r_e^{12} \left(\frac{1}{r} \right)^{13} + 12 r_e^{6} \left(\frac{1}{r} \right)^{7} \right] \tag{2}$$

- Dosazením hodnot získame sílu 0,70 kJ mol $^{-1}$ Å^{-1}

Úloha 2: Modelové potenciály

- Jak se bude lišit potenciál vypočtený pomocí Morseho, Lennard-Jonesovy a harmonické aproximace pro dva atomy při vzdálenostech:
  - $r = r_e$; $r = r_e + 0,4$ Å;$r = r_e - 0,4$ Å
- Použijte tyto definice křivek:
  - $V_{Morse} = 10[1 - e^{-1,8(r-3,2)}]^2 - 10$
  - $V_{L-J} = 10\left[\left(\frac{3,2}{r}\right)^{12} - 2\left(\frac{3,2}{r}\right)^{6}\right]$
  - $V_{Harm} = 42,18r^2 - 273,25r + 432,51$



Úloha 2: Řešení

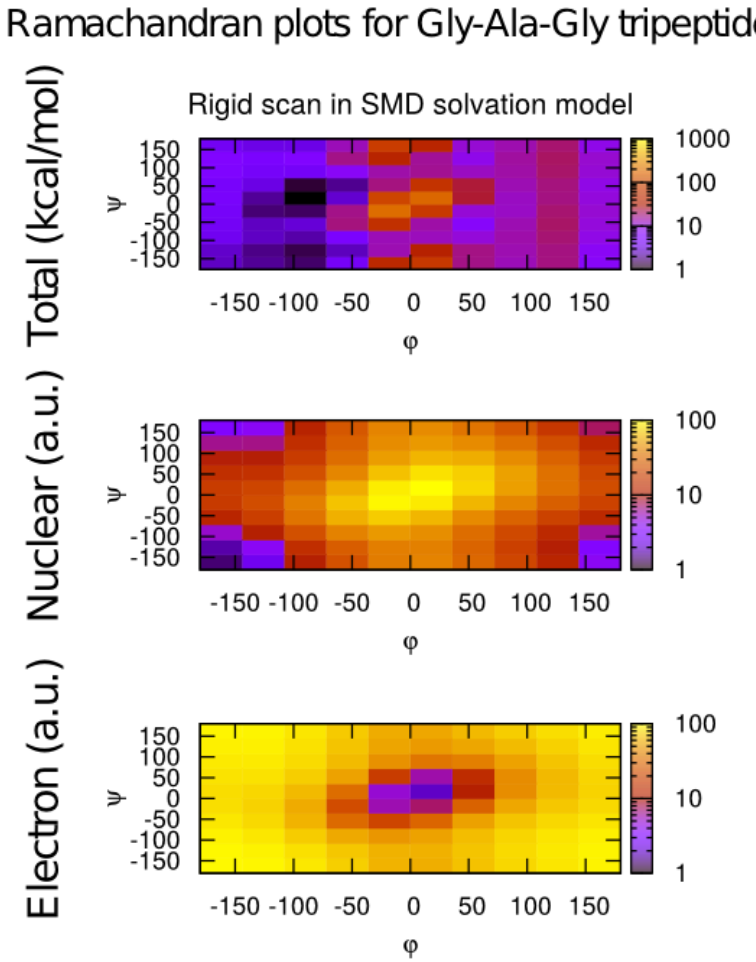
	$r = r_e$	$r = r_e + 0,4$ Å	$r = r_e - 0,4$ Å
Morse	-10,0	-7,4	1,1
L-J	-10,0	-7,4	5,1
Harmonický	-10,0	-4,5	-1,9

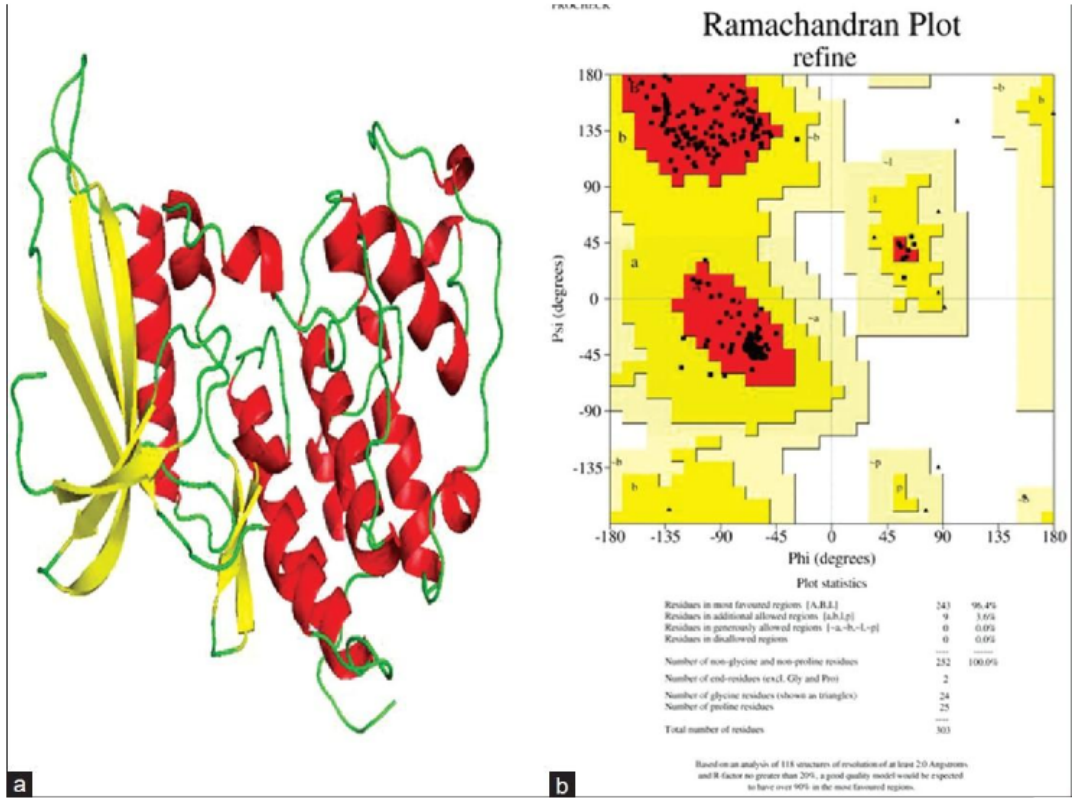
- Jaké jsou výhody a nevýhody jednotlivých potenciálů?

Úloha 3: Ramachandranův graf

- Co znázorňuje Ramachandranův graf a proč se využívá?
- Srovnejte data spočtená pro tripeptid a experimentální data pro CDK4
- Je možné najít některá rezidua v „zakázané” části grafu?
- Roznodněte, zda-li sterické kolize atomů má na svědomí elektronový nebo jaderný příspěvek.

Ramachandranovy grafy:





Úloha 3: Řešení

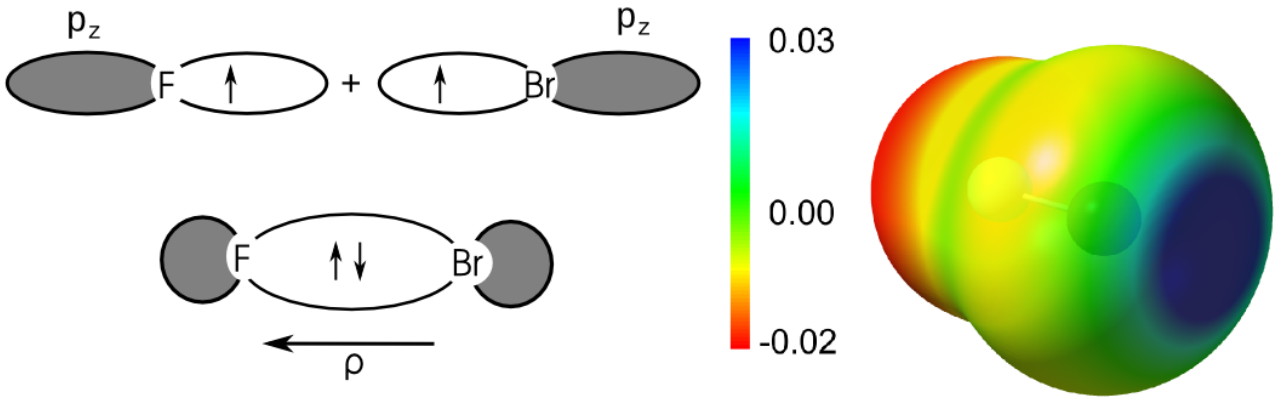
- Ramachandranův graf znázorňuje pozici jednotlivých aminokyselin v závislosti na torzních úhlech φ a ψ
- Určité pozice v grafu jsou vyhrazeny pro aminokyseliny v alfa šroubovici, jiné pro beta listy
- Některé pozice jsou tzv „zakázány” z hlediska sterických kolizí mezi atomy.
- Data vypočtená pro tripeptid ukazují zakázanou oblast kolem nulové hodnoty úhlu φ. V této oblasti nenajdeme takřka žádná rezidua v proteinu CDK4. Naopak pro záporné hodnoty úhlu φ (gauche$^-$) máme nejvíce aminokyselin - alfa šroubovice a beta listy.
- V zakázané oblasti můžeme najít rezidua v enzymech, kde se podílejí na chemických reakcích nebo ta, kolem nichž můžeme pozorovat velké strukturni změny.
- Za sterické kolize mezi atomy je odpovědný jaderný příspěvek k celkové energii. Elektronový příspěvek naopak částečně kompenzuje jadernou penalizaci.

Úloha 4: Halogenová vazba

- Halogenová vazba je stabilizující interakce mezi halogenem a částí molekuly s vysokou elektronovou hustotou. Podmínkou vzniku je, že halogen musí být navázán na elektronakceptorní skupinu.
- Pokuste se pomocí jednoduchých orbitálních interakcí v molekule BrF popsat, proč je tato zdánlivě neočekávaná interakce pozorována v mnoha experimentálních i teoretických strukturách.

Úloha 4: Řešení

- Atom halogenu má základní elektronovou konfiguraci $s^2 p_x^2 p_y^2 p_z^1$
- Při tvorbě sigma vazby se nejvíce projeví překryv orbitalů p_z
- Je-li tato vazba dostatečně polarizována, vznikne na vnějším povrchu halogenu pozitivní elektrostatický potenciál, tzv. σ-díra.
- Velikost závisí na rozdílu elektronegativity mezi halogenem a substituentem a na schopnosti substituentu akumulovat elektronovou hustotu.



Úloha 4: diskuze

- Který z halogenů bude potenciálně nejlepší donor halogenové vazby?
- Jaká bude nejvýhodnější orientace mezi donorem a akceptorem halogenove vazby?

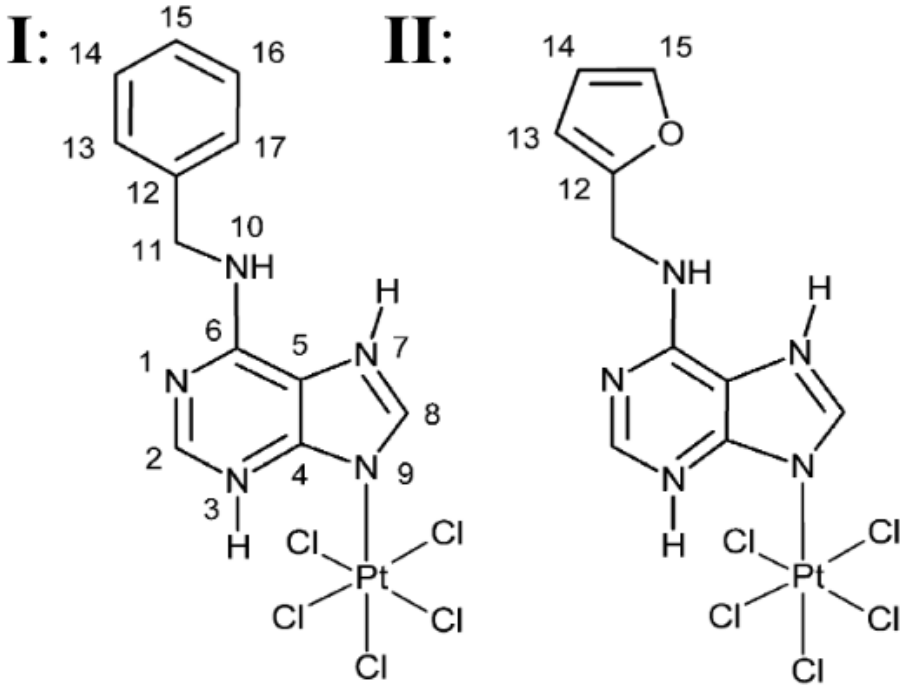
Úloha 5: Protonační rovnováhy adeninových derivátů[1]

- Nakreslete dvě chemikálie, které byly použity v této studii:
  1. 9-[6-(benzylamino)]purin-pentachloroplatičitan
  2. 9-[6-(furfurylamino)]purin-pentachloroplatičitan
- Jake mohou mít tautomerní formy a jaký je jejich náboj?

[1] Vícha, J et al *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1371-1379

Úloha 5: Protonační rovnováhy adeninových derivátů[1]

- Nakreslete dvě chemikálie, které byly použity v této studii:
  1. 9-[6-(benzylamino)]purin-pentachloroplatičitan
  2. 9-[6-(furfurylamino)]purin-pentachloroplatičitan
- Jake mohou mít tautomerní formy a jaký je jejich náboj?



[1] Vícha, J et al *Inorg. Chem.*, **2012**, *51*, 1371-1379

Úloha 5: Protonační stav

- Z NMR experimentů pro **II** v DMF-d_7 plyne následující:
  - N1 je deprotonován
  - N3 je protonován
  - N7 je částecně protonován
- Teoretický výpočet říká, že sloučenina **II** protonovaná na N7 by měla mít chemický posun δ = 155,7 ppm a struktura bez protonu by měla mít δ = 247,7 ppm
- Experimentální hodnota N7 byla δ = 211,2 ppm. Okyselením vzorku pomoci HCl klesla hodnota δ na 185,3 ppm
- Vypočtěte rovnovážné zastoupení obou forem sloučeniny **II** před a po okyselení vzorku

Úloha 5: Řešení

- Protonace/deprotonace je rychlý proces na NMR časové škále
- Výsledný chemický posun je váženým průměrem obou extrémních případů
- Je potřeba určit rovnici přímky procházející body [0; 247,7] a [100; 155,1]:

$$\delta(ppm) = -0,926p(N7H) + 247,7 \tag{3}$$

- Dosazením experimentálně naměřených hodnot do této rovnice dosáhneme zastoupení protonované formy 39% respektive 67% před a po okyselení vzorku

Příště:

Proteinové inženýrství