

Mezimolekulové interakce

Martin Novák

NCBR

3. listopadu 2016

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Otázky na rozjezd

- 1 Jaký je rozdíl mezi experimentem *in vitro* a *in silico*? Jmenujte přednosti a nedostatky jednotlivých přístupů.
- 2 Molekulová mechanika je založena na kvantové nebo klasické fyzice?
- 3 Lze pomocí MM simulovat vznik a zánik kovalentních vazeb?
- 4 Lze pomocí MM simulovat denaturaci terciární struktury proteinů?
- 5 Vyjmenujte souřadné systémy, které znáte.
- 6 Co je stupeň volnosti?
- 7 Co je to hyperplocha potenciální energie (PES)?
- 8 Působí na jádra molekuly síly, je-li molekula v lokálním minimu/v sedlovém bodě PES?

Úloha 1: Mezimolekulové interakce

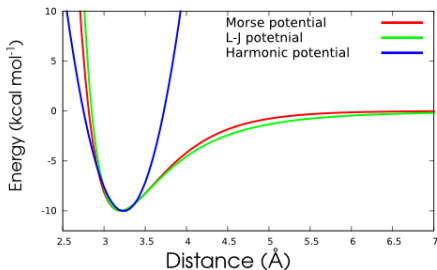
- Jaké mezimolekulové interakce znáte? Seřadte je z hlediska síly (velikosti stabilizace). Zkuste odhadnout, jaká je fyzikální podstata jednotlivých interakcí.

Úloha 1: Mezimolekulové interakce

- Jaké mezimolekulové interakce znáte? Seřadte je z hlediska síly (velikosti stabilizace). Zkuste odhadnout, jaká je fyzikální podstata jednotlivých interakcí.
- 1 Vodíková vazba
- 2 Elektrostatické interakce: náboj - náboj ... indukovaný dipól - indukovaný dipól
- 3 Disperzní interakce (Stacking, van der Waals)
- 4 „Sigma díra” (halogenové vazby, chalkogenové vazby...)
- 5 CH- π
- 6 ion- π

Úloha 2: Modelové potenciály

- Jak se bude lišit potenciál vypočtený pomocí Morseho, Lennard-Jonesovy a harmonické aproximace pro dva atomy při vzdálenostech:
 - $r = r_e$; $r = r_e + 0,4 \text{ \AA}$; $r = r_e - 0,4 \text{ \AA}$
- 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

	$r = r_e$	$r = r_e + 0,4 \text{ \AA}$	$r = r_e - 0,4 \text{ \AA}$
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: Lennard-Jonesův potenciál

- Vypočtete interakční energii a sílu působící mezi dvěma atomy argonu, jejichž vzdálenost je 400 pm. Použijte Lennard-Jonesův potenciál:

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

- kde:
 - V je hodnota potenciálu
 - ϵ je hloubka potenciálové jámy
 - r_e je rovnovážná vzdálenost
 - r je aktuální vzdálenost
- Použijte hodnoty $r_e = 3,4 \text{ \AA}$ a $\epsilon = 100,0 \text{ kJ mol}^{-1}$

Úloha 3: Řešení

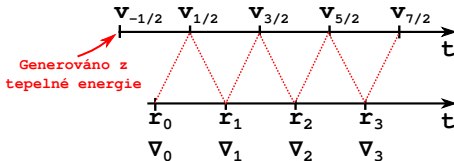
- Dosazením hodnot do Rovnice (1) dostaneme hodnotu potenciálu rovnou -61 kJ mol^{-1}
- Sílu působící na atomy spočítáme jako derivaci potenciálu:

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

- Dosazením hodnot získáme sílu $70 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$

Úloha 4: Algoritmus „Leap frog”

- Algoritmus propagace systému v čase (Molekulová dynamika)
- Souřadnice se počítají na časových bodech
- Rychlosti částic se počítají mezi dvěma časovými souřadnicemi



- Pokuste se odhadnout, jaký časový krok je zapotřebí zvolit a proč
- Odvod'te několik prvních kroků propagace systému z úlohy 3
- Zvolte počáteční rychlost rovnu nule

Úloha 4: Řešení

$$F = ma \quad (3)$$

$$M_r(\text{Ar}) = 40 \text{ gmol}^{-1} \quad (4)$$

$$a = \frac{\Delta v}{\Delta t} \quad (5)$$

$$v_{n+1/2} = v_{n-1/2} + \frac{F_n \Delta t}{m} \quad (6)$$

$$r_{n+1} = r_n + v_{n+1/2} \Delta t \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \Delta v &= \frac{F \Delta t}{m} = \frac{70 \text{ kJmol}^{-1} \text{ \AA}^{-1} 10^{-15} \text{ s}}{40 \text{ gmol}^{-1}} = \frac{70 \times 10^6 \text{ gm}^2 \text{ s}^{-2} \text{ mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1} 10^{-15} \text{ s}}{40 \text{ gmol}^{-1}} = \\ &= \frac{70 \times 10^6 \text{ gm}^2 \text{ s}^{-2} \text{ \AA}^{-1} 10^{-15} \text{ s}}{40 \text{ g}} \frac{10^{20} \text{ \AA}^2}{1 \text{ m}^2} = 1.75 \times 10^{11} \text{ \AA s}^{-1} = 1.75 \times 10^{-4} \text{ \AA fs}^{-1} \end{aligned}$$

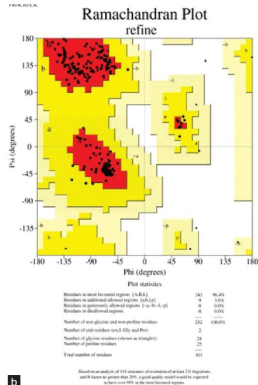
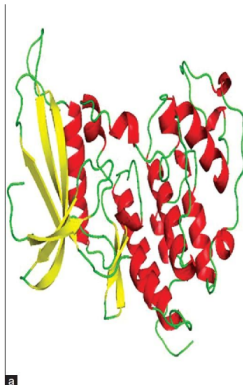
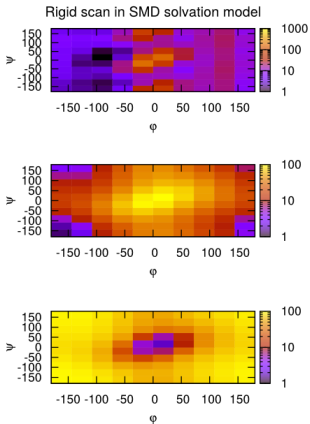
Úloha 5: Ramachandranův graf

- 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:

Ramachandran plots for Gly-Ala-Gly tripeptide

Electron (a.u.) Nuclear (a.u.) Total (kcal/mol)

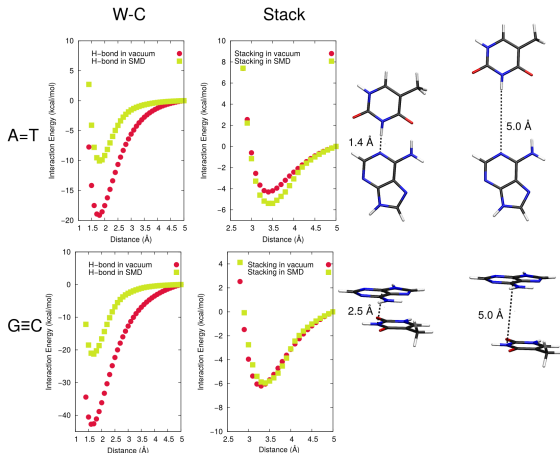


Úloha 5: Řešení

- 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 strukturní změny.
- Za sterické kolize mezi atomy je odpovědný jaderný příspěvek k celkové energii. Elektronový příspěvek naopak částečně kompenzuje jadernou penalizaci.

Úloha 6: Vliv solventu na vodíkové vazby a stacking

- Vysvětlete, čím je zapříčiněna dramatická změna interakční energie mezi dvěma bázemi v případě Watson-Crickova párování. Proč je stacking ovlivněn pouze minimálně?



Úloha 6: Řešení

- Implicitní vs. Explicitní solvatační model.
- Na čem jsou založeny jednotlivé interakce?
- Jak solvent ovlivní chování oproti vakuu?

Bonus

Co je to „Referenční stav“?

Jaký referenční stav byl použit v tomto případě?

Byla jeho volba vhodná?

Úloha 6: Řešení

- Implicitní vs. Explicitní solvatační model:
 - Implicitní model tvoří pole s danými vlastnostmi, které ovlivňuje elektronovou hustotu solutu. Používá se zde selfkonzistentí řešení vzájemné polarizace solutu a solventu. Implicitní solvent popisuje dobře slabé solvatační efekty. Pokud ale například existují směrové interakce (např. vodíkové vazby, koordinace vody apod.), je nutné zahrnout “explicitní” molekuly rozpouštědla.
- Na čem jsou založeny jednotlivé interakce?
 - Vodíkové vazby jsou založeny na elektrostatické atrakci a orbitalovém překryvu.
 - Stacking je primárně založen na disperzi, která vychází z elektronové korelace (kvantové jevy).
- Jak solvent ovlivní chování oproti vakuu?
 - Elektrostatické interakce jsou právě atenuovány přítomností dielektrického pole. Z Coulombova zákona plyne, že energie je nepřímo závislá na dielektrické konstantě okolí. Interakce založené na elektrostatické stabilizaci jsou proto ovlivněny mnohem více.

Úloha 6: Řešení

Bonus

Co je to „Referenční stav“?

Jaký referenční stav byl použit v tomto případě?

Byla jeho volba vhodná?

- Referenčním stavem myslíme jednoznačně definovaný systém, ke kterému vztahujeme pozorovanou veličinu v našem systému. Obvykle přiřkneme referenčnímu stavu nulovou hodnotu.
- V příkladu byl zvolen jako referenční stav systému na konci skenu potenciální energie. (Pro tento stav systému byla zvolena nulová interakční energie)
- Nejvhodnější referenční stav při takto simulované chemické reakci je energie nekonečně vzdálených interagujících fragmentů. Toho je v praxi docíleno výpočtem energie každého fragmentu zvlášť a následným sečtením. Alternativně je možné výslednou křivku proložit Morseho funkcí a tím extrapolovat chování v nekonečnu.
- Zvolený referenční systém byl naprosto nevhodný ve většině případů, pouze u Watson-Crickova párování v implicitním modelu vody lze předpokládat, že křivky téměř zkonvergovaly do své limity.