

C7790

Počítačová chemie a molekulové modelování I

3. Výpočetní chemie vs experiment

Petr Kulhánek

kulhanek@chemi.muni.cz

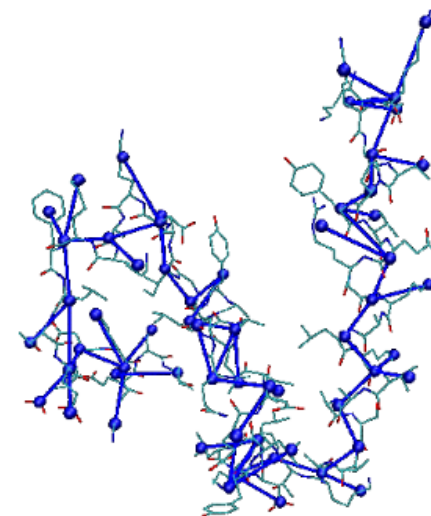
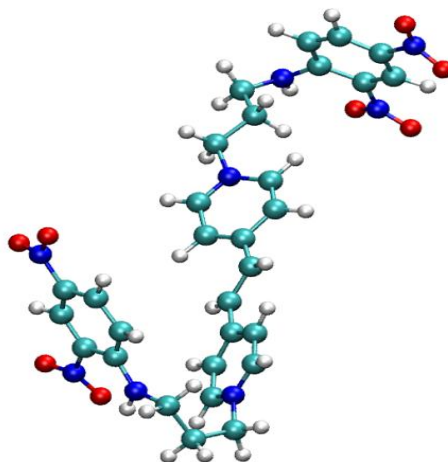
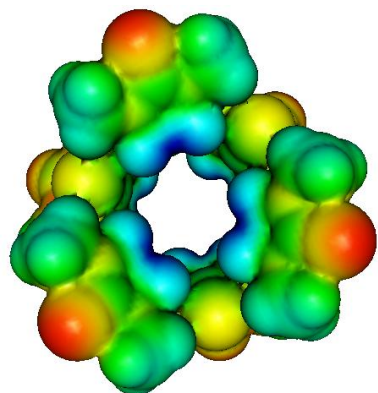
Národní centrum pro výzkum biomolekul, Přírodovědecká fakulta
Masarykova univerzita, Kotlářská 2, CZ-61137 Brno

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

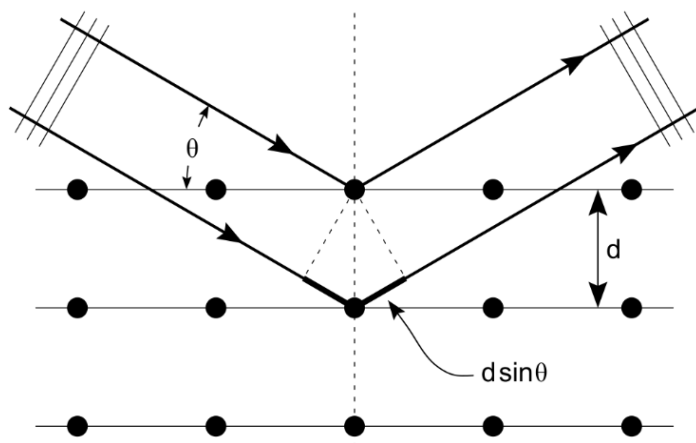
Experimenty s jednomolekulárním
rozlišením.

Anglicky: Single Molecule Experiments

Experimenty s atomovým rozlišením

X-ray krystalografie

Difrakce X-ray na krystalické struktuře



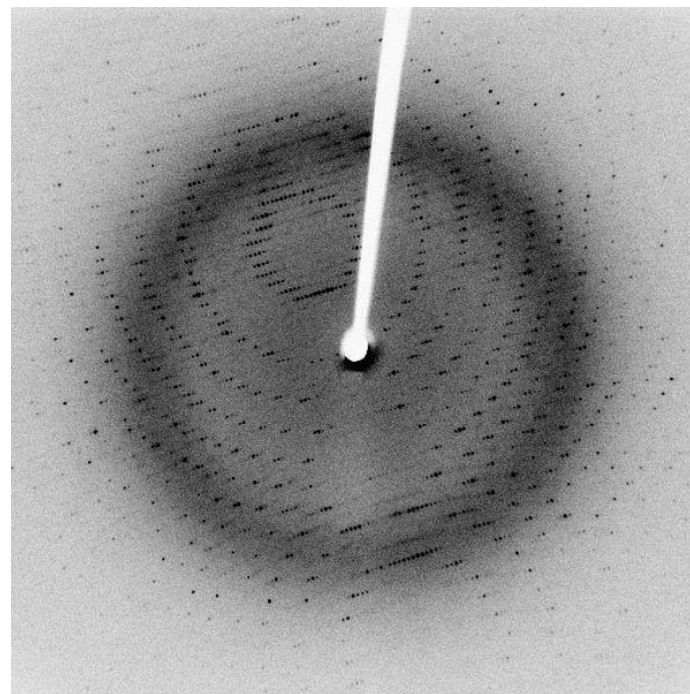
Braggova podmínka:

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

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:

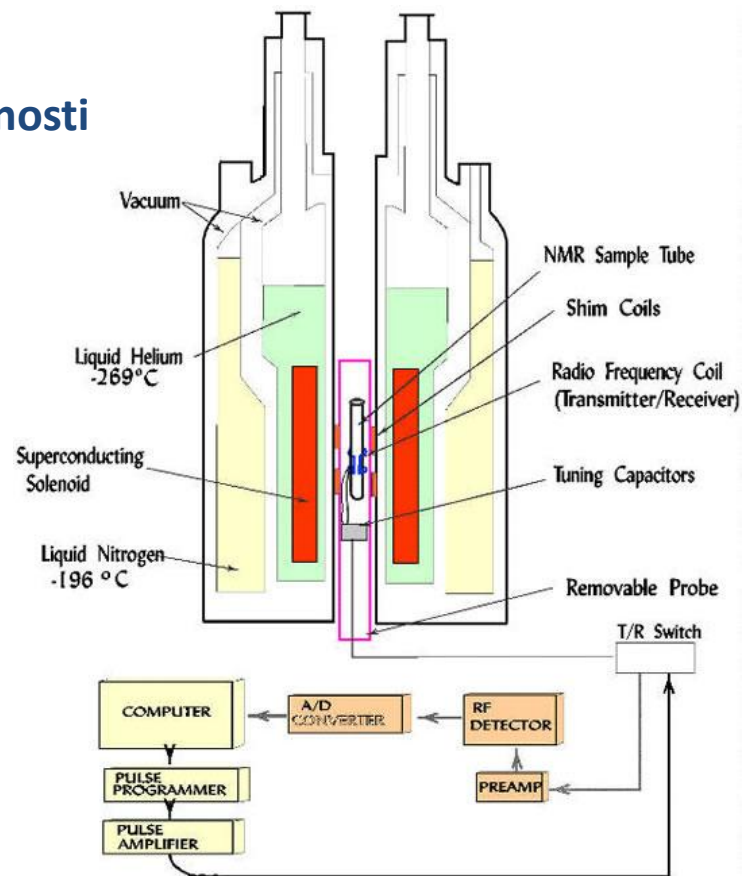
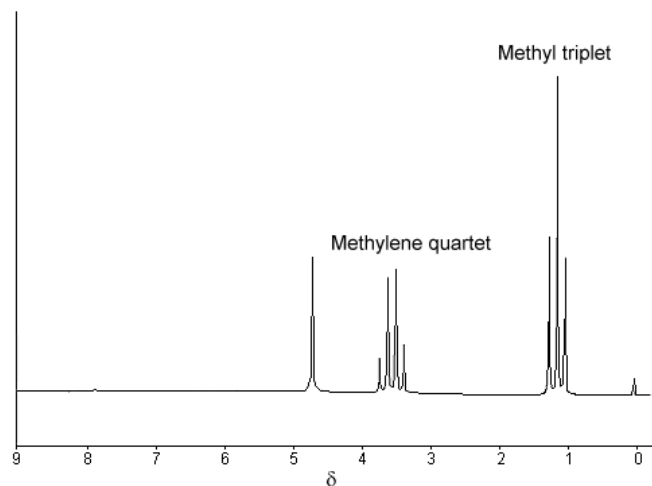
C8800 Rtg strukturní analýza

CB070 Proteinová krystalografie

CB080 Proteinová krystalografie - seminář

Nukleární magnetická rezonance

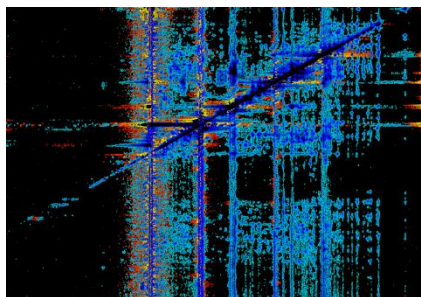
- chemický posun
- štěpení (J-coupling)
- NOE (Nuclear Overhauser Effect) – úměrný vzdálenosti
- a další



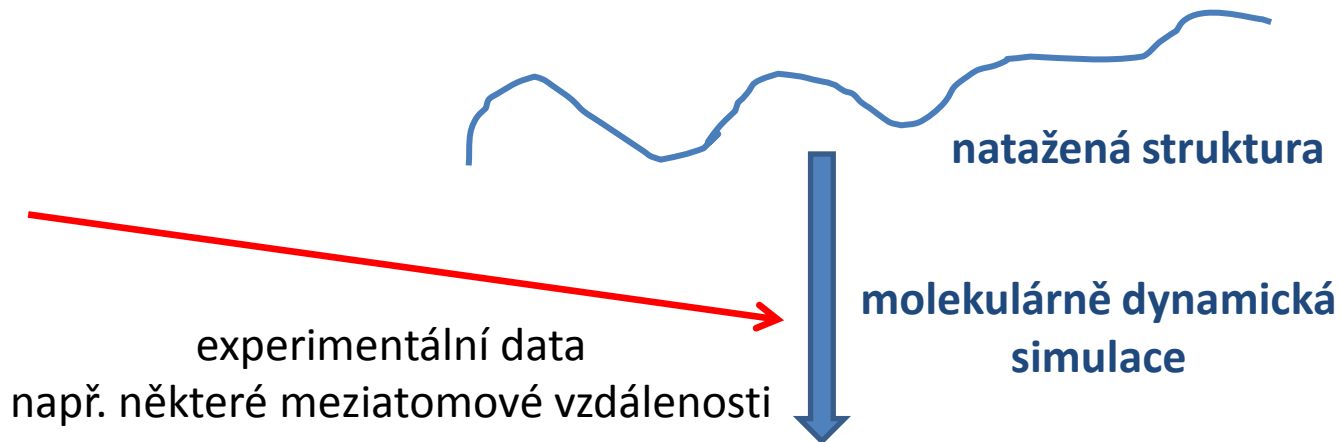
Výhoda: vzorek v roztoku

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

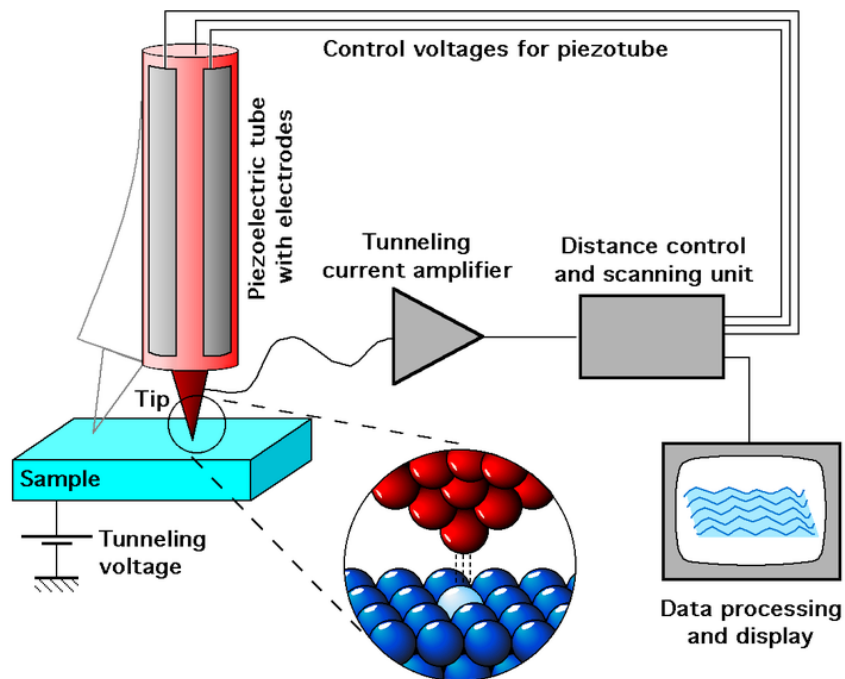
C9550 Kvantová chemie a molekulová spektroskopie

C6770 NMR Spectroscopy of Biomolecules

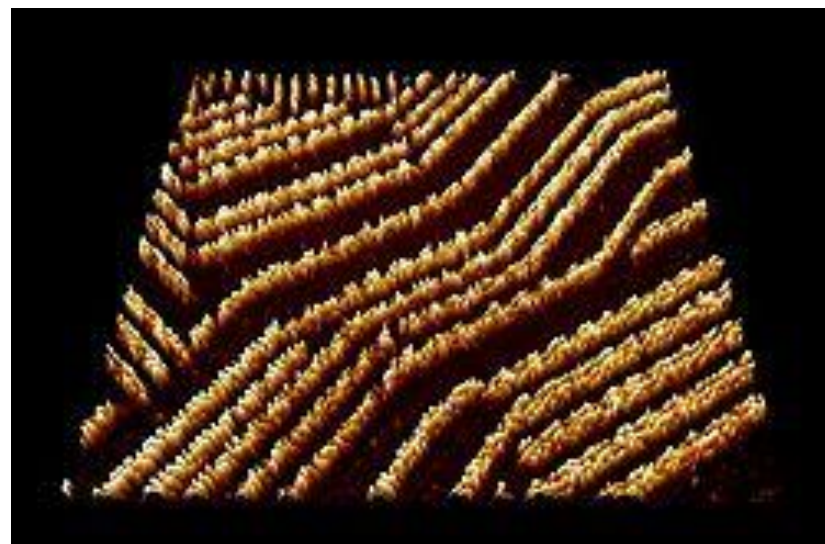
C7995 Advanced Methods of Biomolecular NMR

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 |

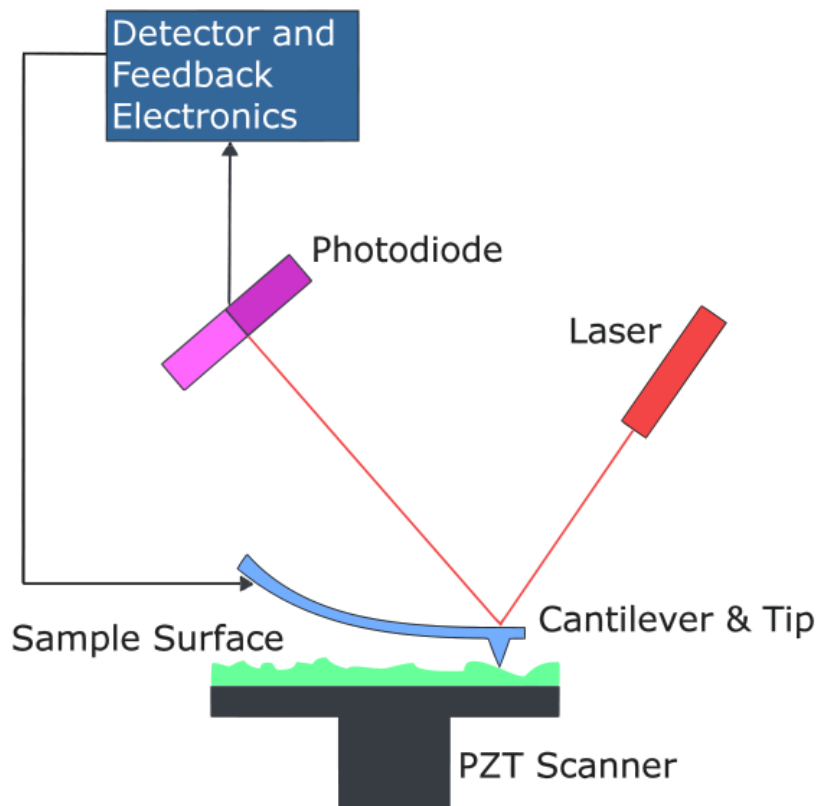
stav v září 2013

Experimenty s molekulárním rozlišením

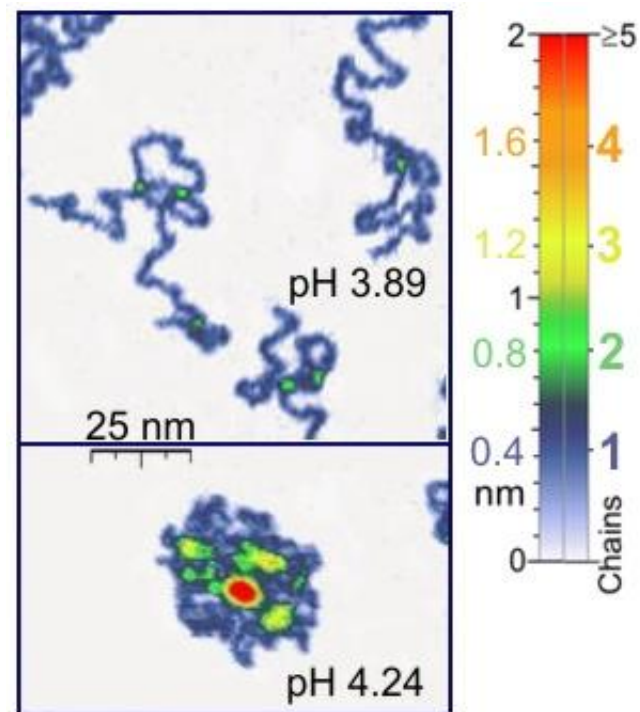
Anglicky: Single Molecule Experiments

Mikroskopie atomárních sil

Princip:



Výsledek:



<http://www.wikipedia.org>

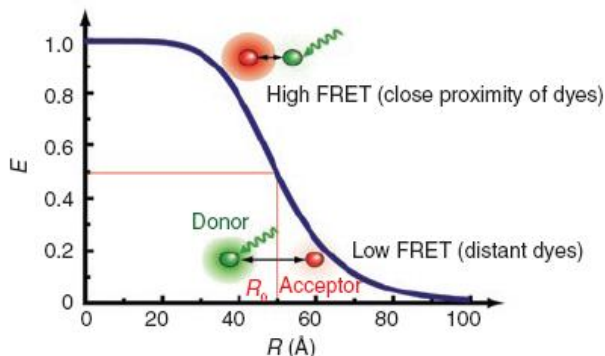
Anglicky: Atomic Force Microscopy (AFM)

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

FRET experimenty

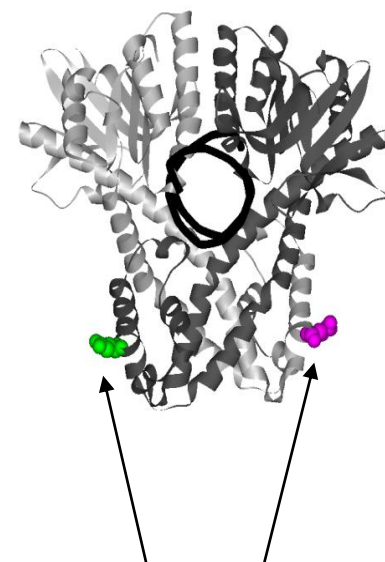
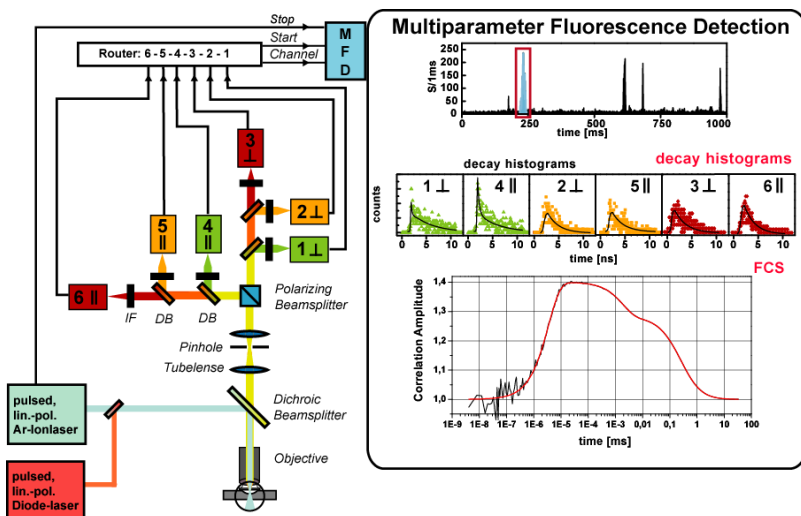
FRET: Fluorescenční rezonanční přenos energie

Princip:



Výsledek:

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

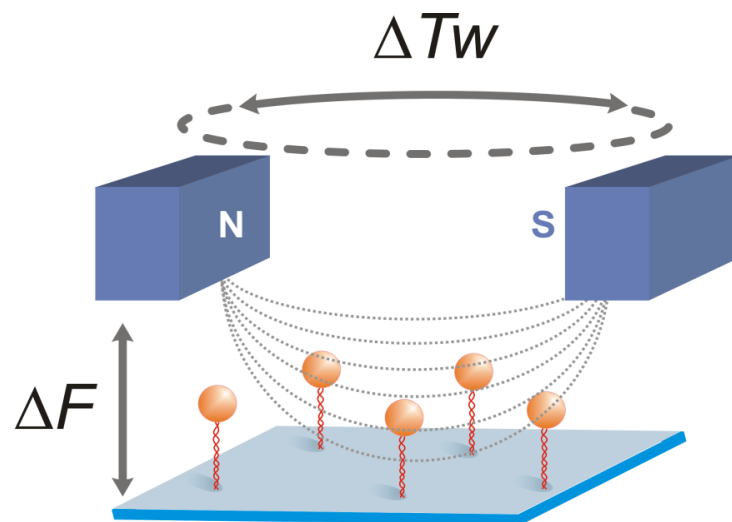
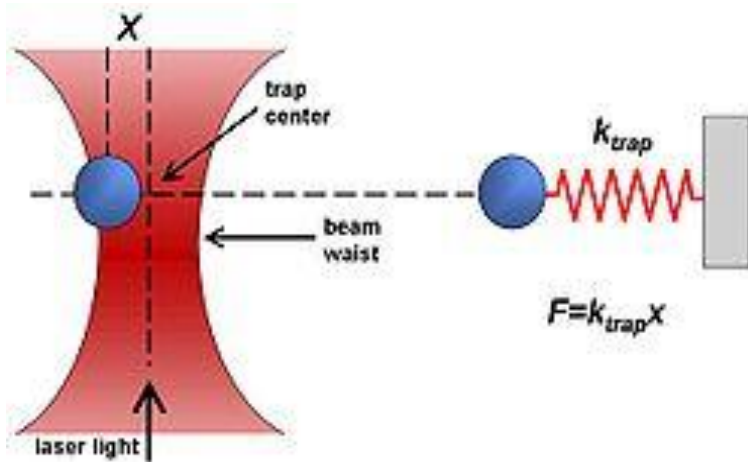


dva chromofory
můžeme určit vzdálenost

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



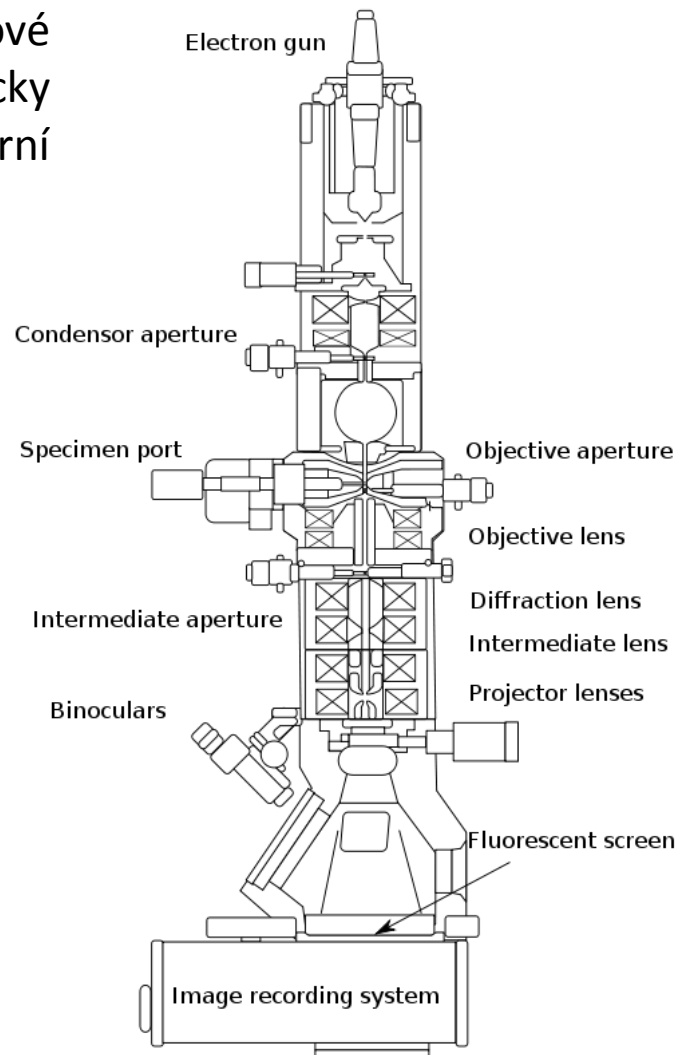
Elektronová kryomikroskopie - cryoEM

Elektronová mikroskopie je forma transmisní elektronové mikroskopie, kde je vzorek studován za nízké teploty (typicky teplota kapalného dusíku). Technika je využívána ve strukturní biologii.



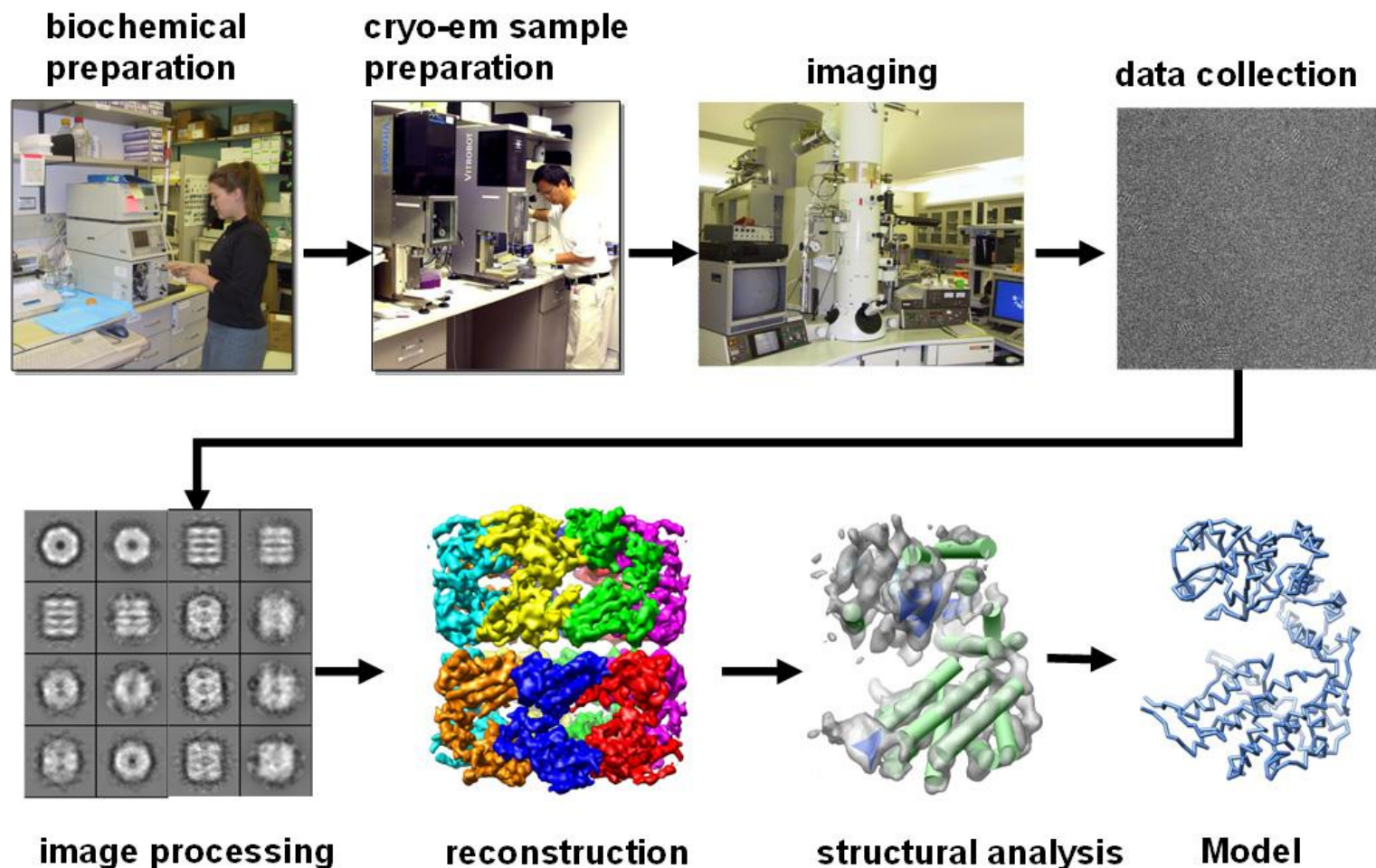
Urychlovací napětí: 300 kV

Pavilon A35/CEITEC



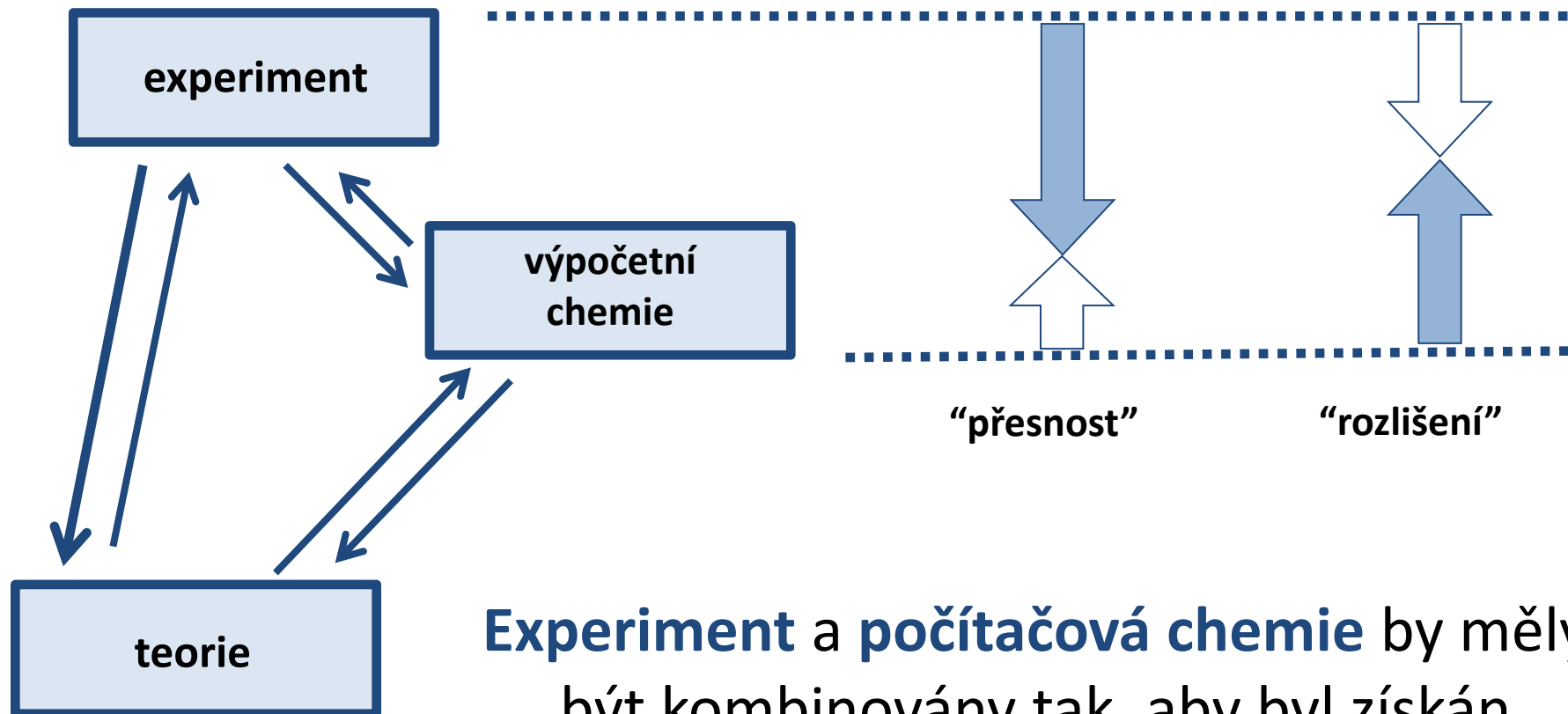
Elektronová kryomikroskopie - cryoEM

Pipeline in Biological Cryo-EM



<http://proj.ncku.edu.tw/research/commentary/e/20080919/2.html>

Shrnutí



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