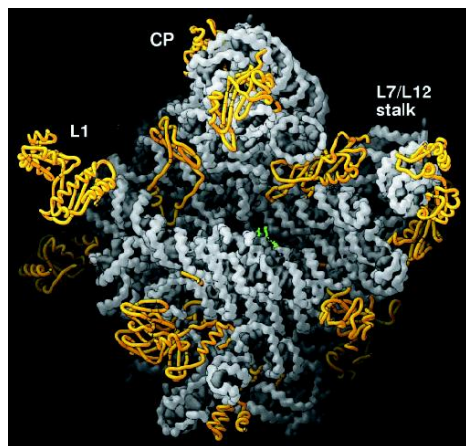
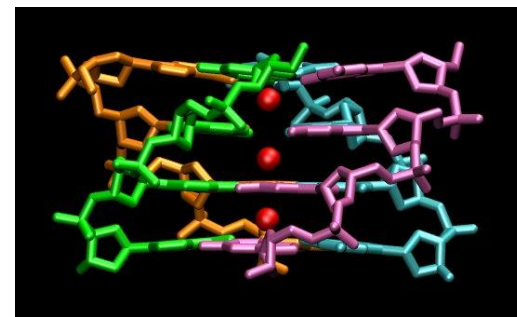


# Počítačové modelování nukleových kyselin - metoda molekulové dynamiky

Mgr. Nad'a Špačková, Ph.D.



3. 2. 2012 9:30h  
MENDELU Brno



Reg.č.projektu: CZ.1.07/2.3.00/20.0148

Název projektu: Mezinárodní spolupráce v oblasti "in vivo" zobrazovacích technik



# Počítačová chemie

- využití počítačových nástrojů ke studiu struktury, dynamiky, termodynamiky molekul, ke studiu chemických reakcí

počítačová  
chemie



experiment

# Metody na úrovni atomárního rozlišení

- **experimentální metody**
  - rentgenová krystalografie
  - NMR spektroskopie
- **teoretické metody**

# Metody počítačové chemie

- metody „ab initio“

kvantová chemie

- semiempirické metody

- empirické metody

molekulová mechanika, molekulová dynamika

# Teoretické metody - dělení

- **kvantově chemické metody *ab initio***

přesné kvantově chemické výpočty, nevyžadují vstupní empirické parametry, téměř žádná zjednodušení

- **empirické metody**

založeny na jednoduchých mechanických modelech popsaných empirickými parametry

# Metody *ab initio*

- řešení Schrödingerovy rovnice
- výpočty jsou velmi přesné
- nelze aplikovat na větší fragmenty
- komplexní analýza interakcí v molekulách
- 1998 J.A. Pople – Nobelova cena

# Empirické metody

- Fyzikální vlastnosti popsány jednoduchými funkcemi klasické mechaniky
- Parametry jsou získány **empiricky** (pro reprezentativní sadu molekul)

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



evropský  
sociální  
fond v ČR



EVROPSKÁ UNIE



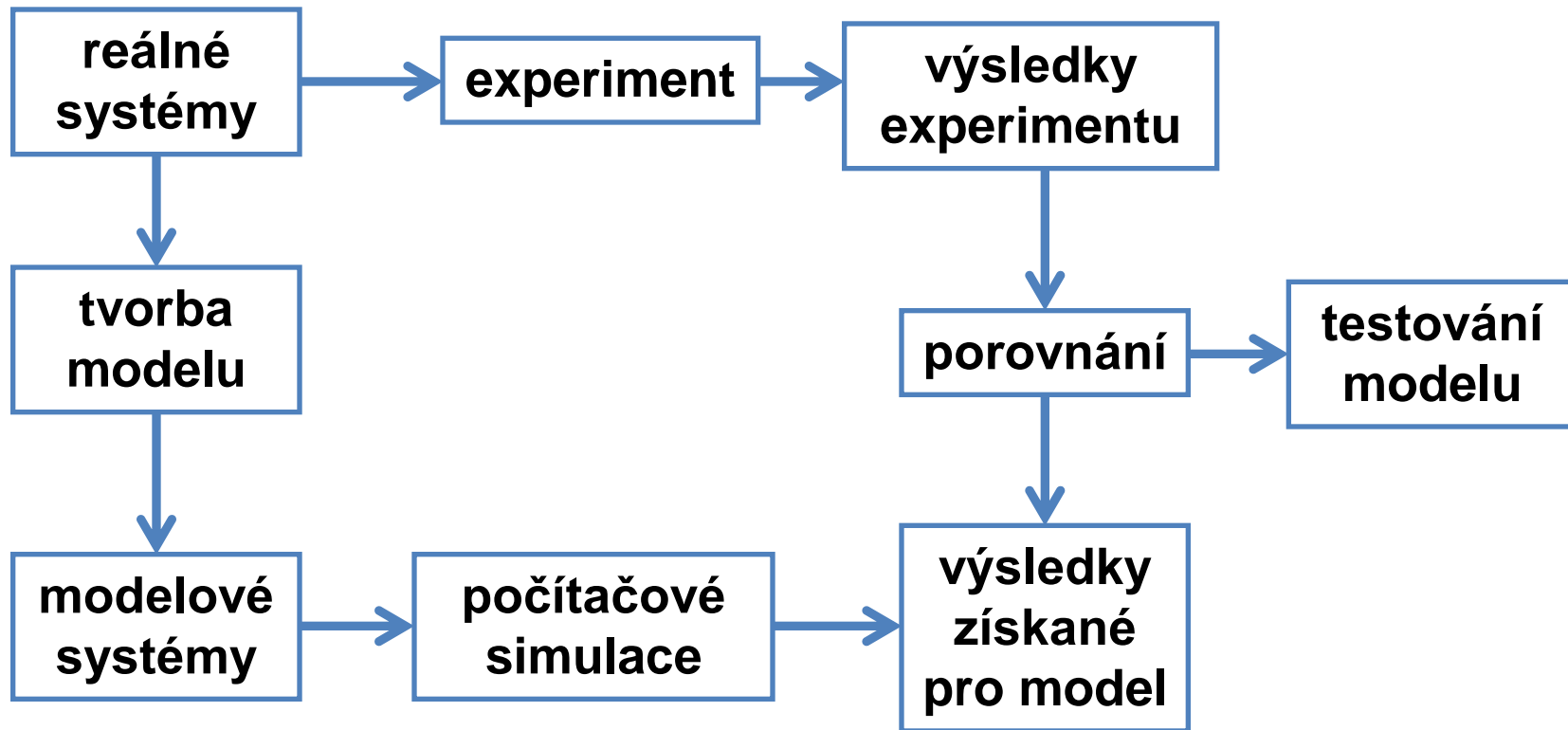
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



OP Vzdělávání  
pro konkurenceschopnost

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

# Propojení teorie a experimentu

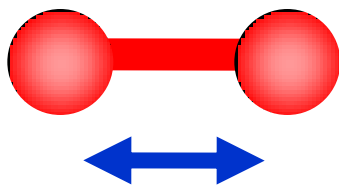




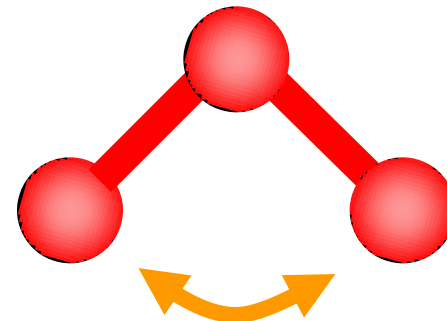
# Empirické metody - cíle

- reprodukce dat na atomární úrovni
- doplnění experimentálních dat o další informace
- vysvětlení dějů u experimentů postrádajících atomární rozlišení
- studium jevů, které nelze řešit experimentálně

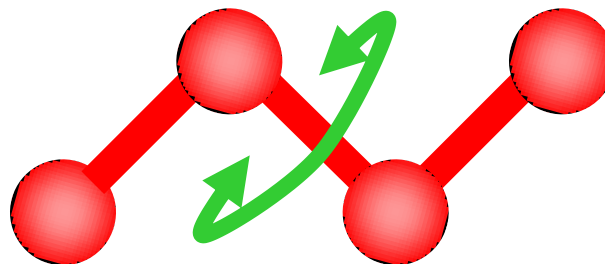
# Vazebné interakce



bond

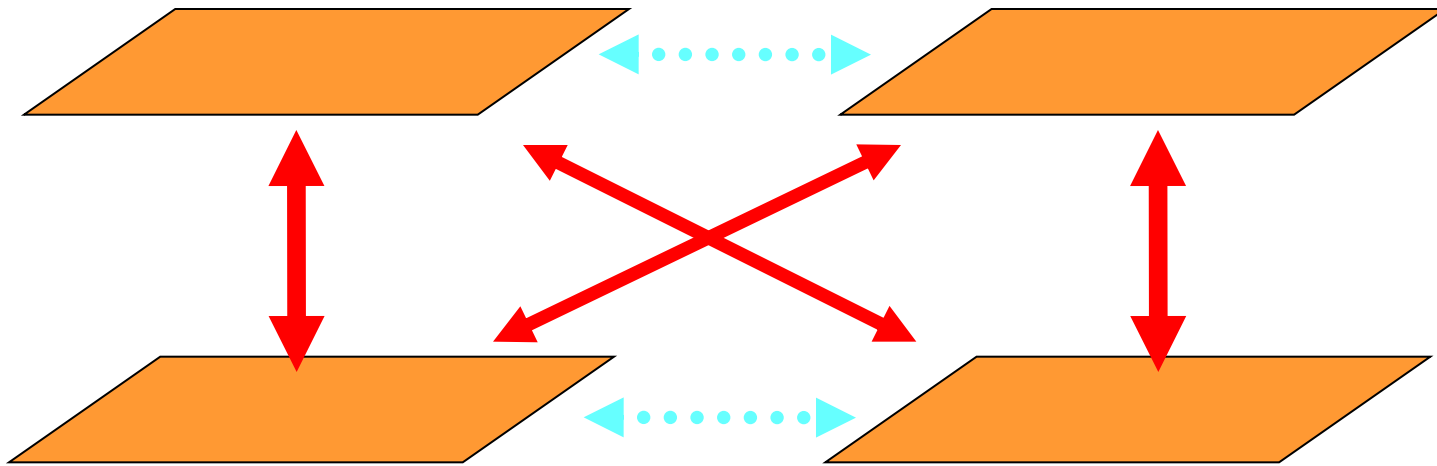


angle



dihedral

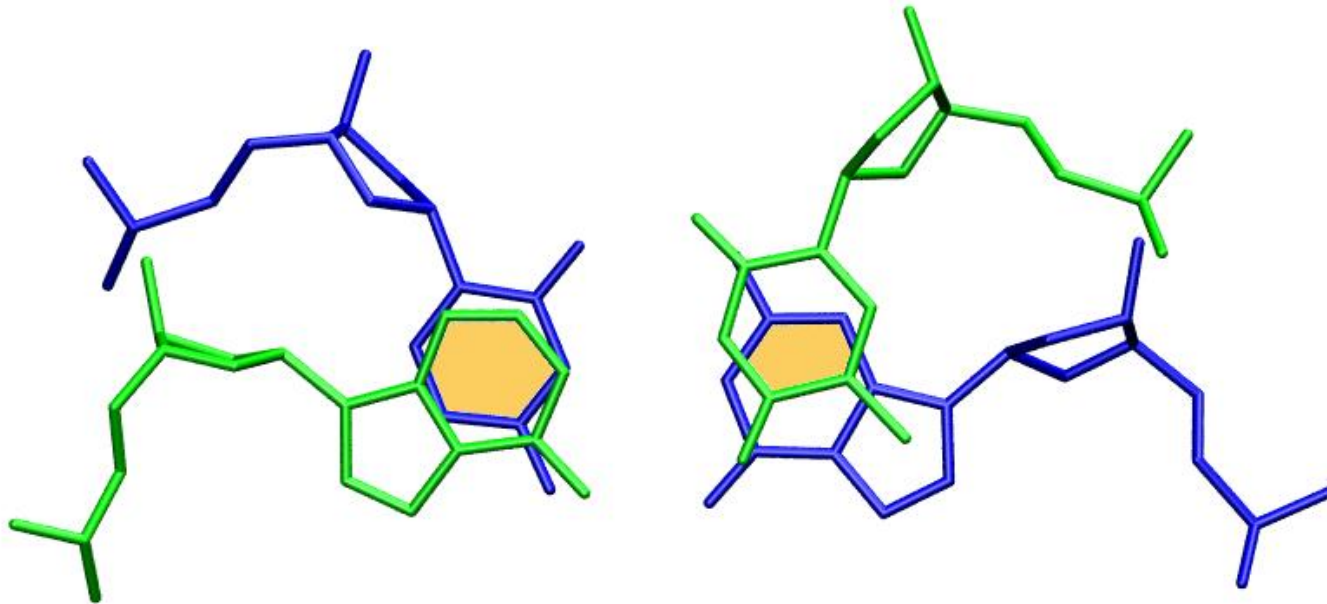
# Nevazebné interakce



Vodíkové vazby

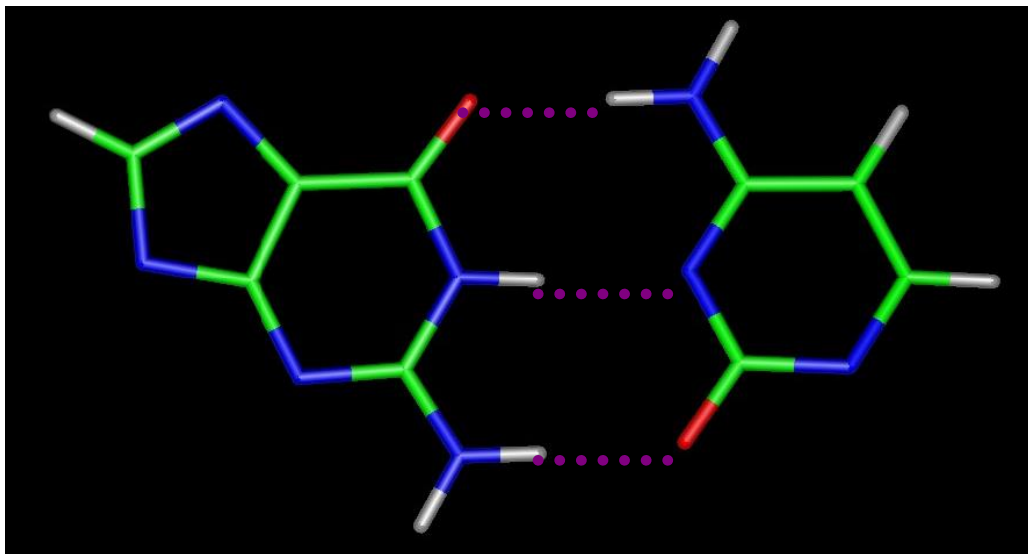
Vertikální interakce (stacking)

# Vertikální interakce



⇒ podstata: disperzní interakce (VDW)

# Vodíkové vazby



- podstata: elektrostatické interakce

# Empirický potenciál

$$E_{total} = \sum_{bonds} K_r (r - r_0)^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 +$$

$$\sum_{dihed} \frac{V_n}{k} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] + \sum_{vdw} \left( \frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right) + \sum_{elstat} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$

# Molekulová dynamika

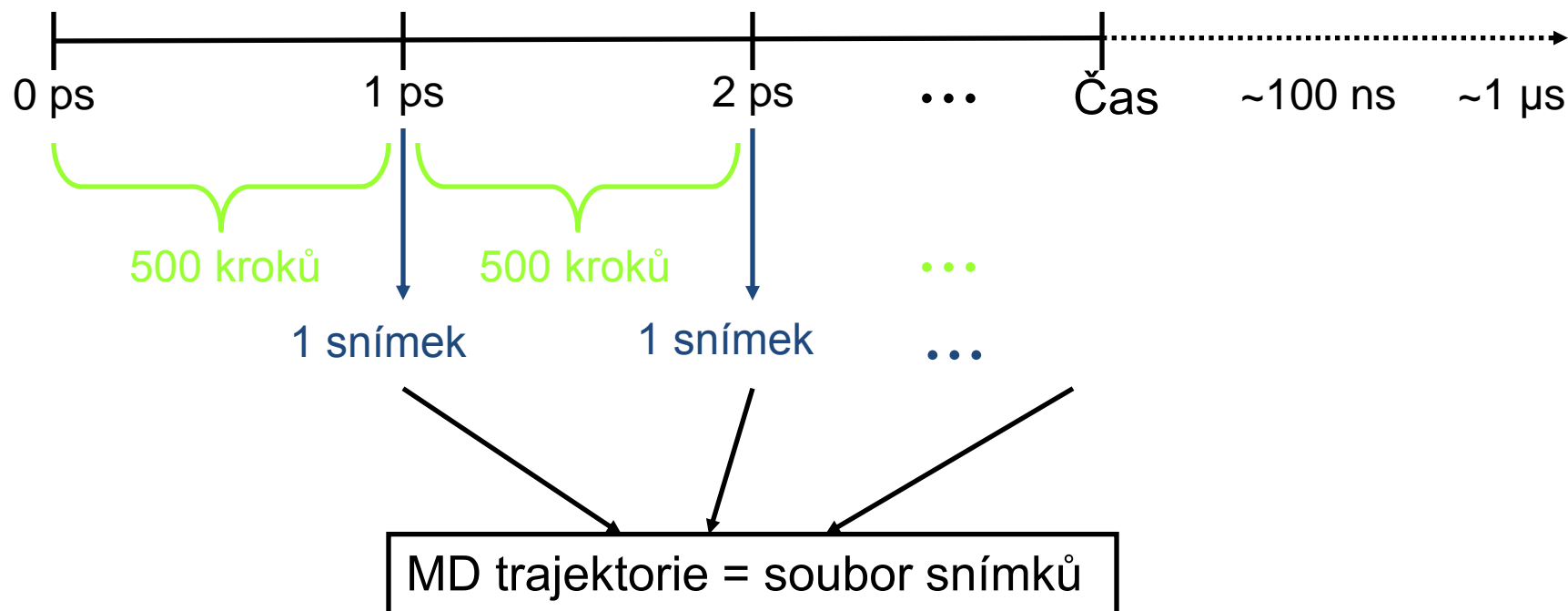
- řešení Newtonových pohybových rovnic  $F = m \cdot a$
- potenciální energie

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

# Molekulová dynamika - simulace

1 krok MD = 0.002 ps = 2 fs

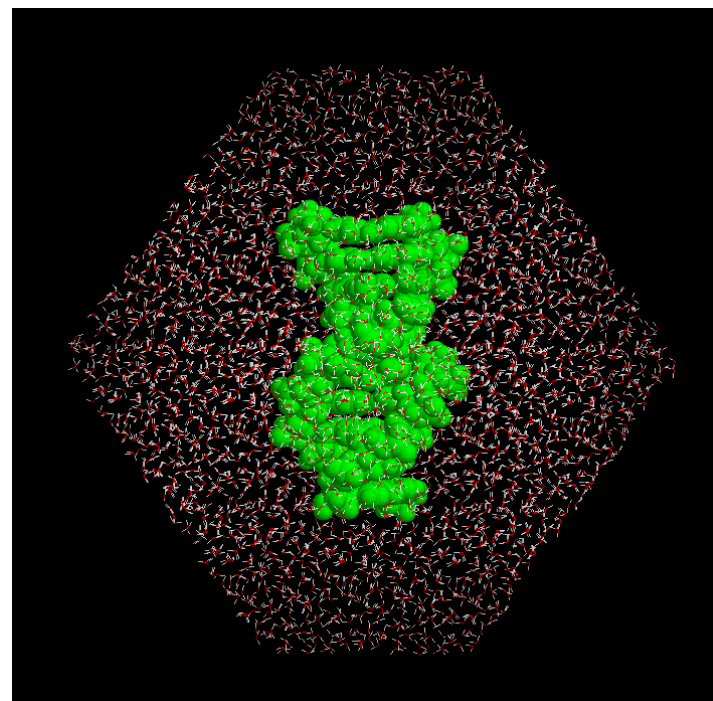
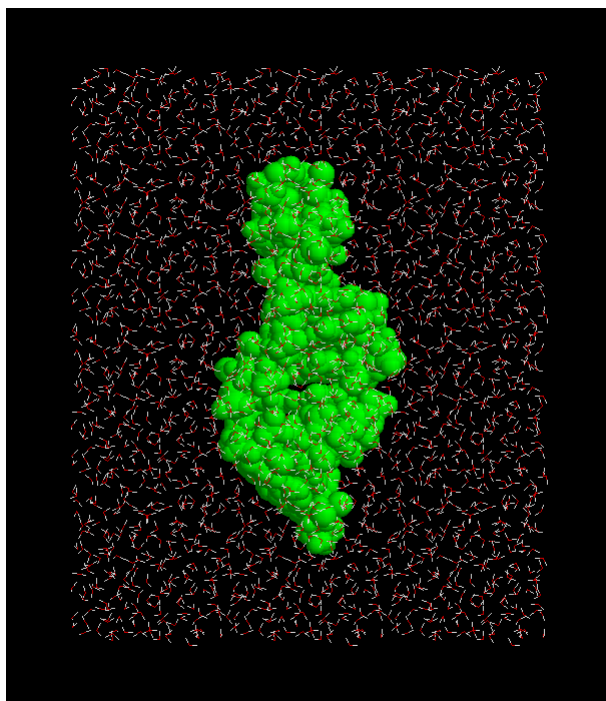
Frekvence ukládání snímků  
= 500 kroků





# Studium molekul v roztoku

- box kubický (kvadratický) nebo oktahedrální



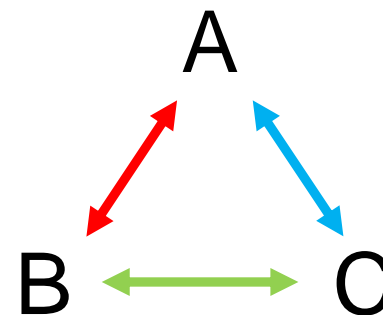
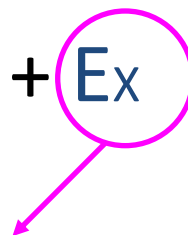
# Empirické metody

- popis fyzikálních vlastností pomocí jednoduchých funkcí klasické fyziky
- oblasti vývoje empirických metod:
  - vývoj výpočetní techniky
  - vývoj silových polí
  - vývoj nových simulačních technik

# Omezení silových polí

- **bodové náboje**, které jsou konstantní po celou dobu simulace
- **párová aditivita**

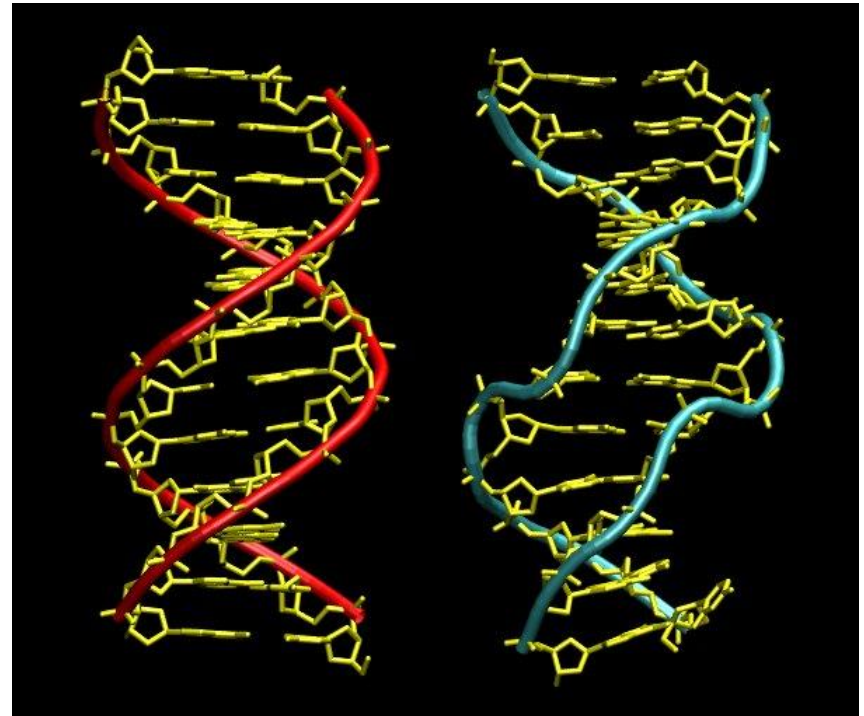
$$E_{ABC} = E_{AB} + E_{BC} + E_{AC} + E_x$$



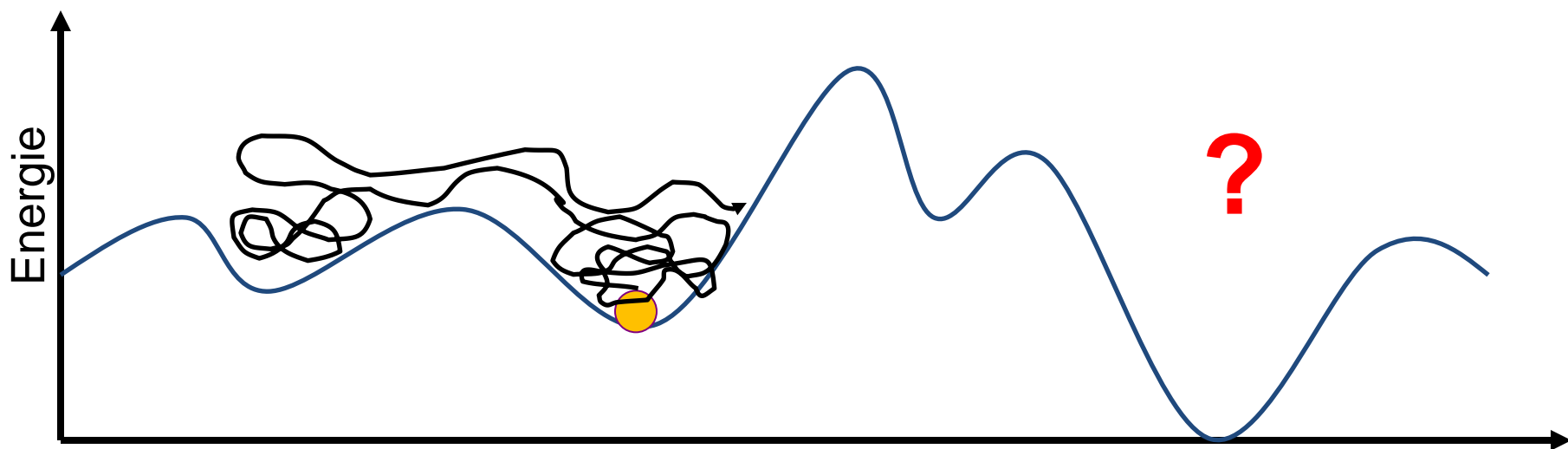
Neaditivní příspěvek

# Cukrfosfátová páteř

- je flexibilní  
konstantní bodové náboje ☹️
- je polarizovatelný aniont  
nemáme polarizaci ☹️



# Problémy molekulové dynamiky



Neumí překonat vyšší energetické bariéry

# Fáze počítačových simulací

- příprava počáteční struktury
- ekvilibrace
- produkční fáze
- analýza výsledků

# Reálná délka výpočtů

system obsahující 23 nukleotidů a 6800 molekul vody (21000 atomů):

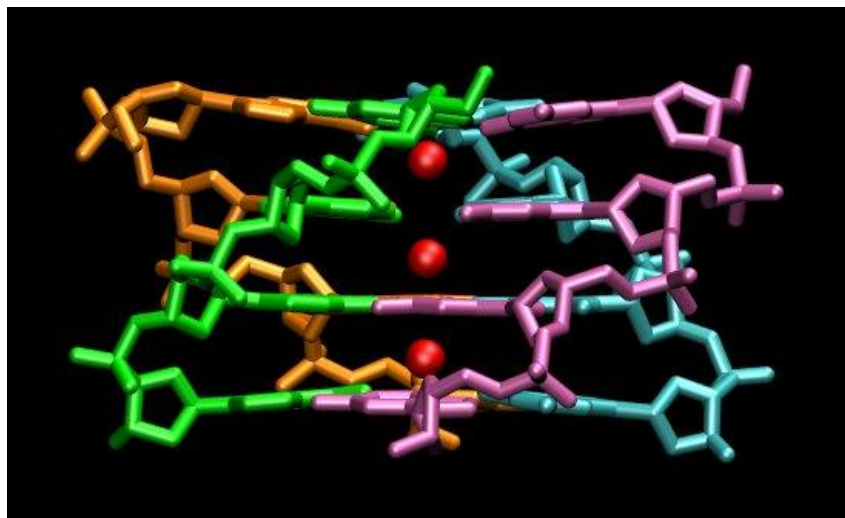
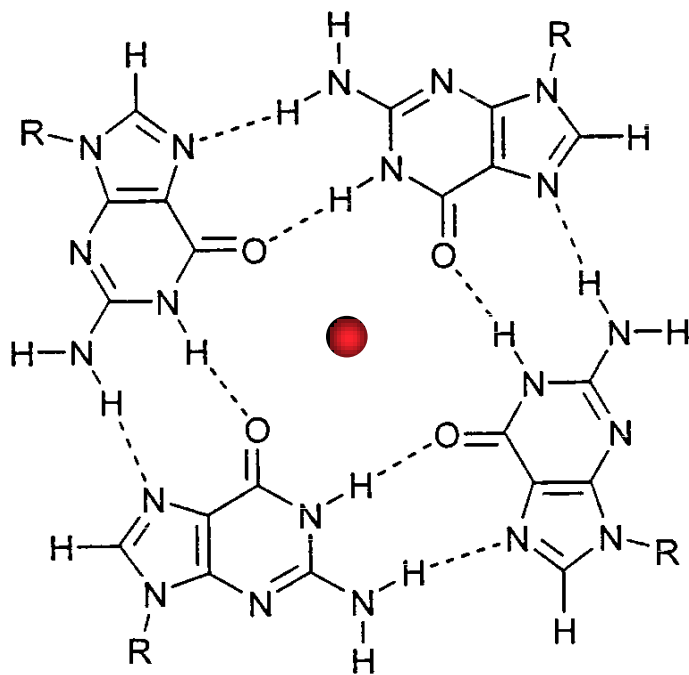
8 CPU                      3 ns/den

48 CPU                     8 ns/den

100 ns = 1 měsíc (2 týdny)

obvyklá délka simulace = 100-500 ns

# Guaninový kvadruplex

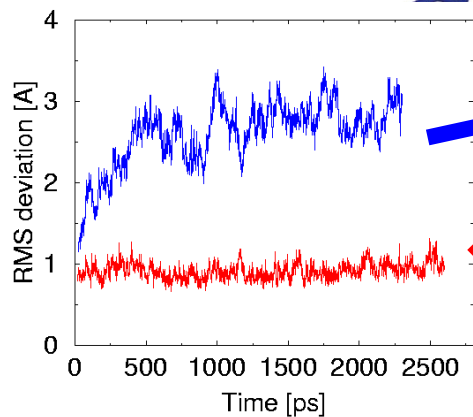
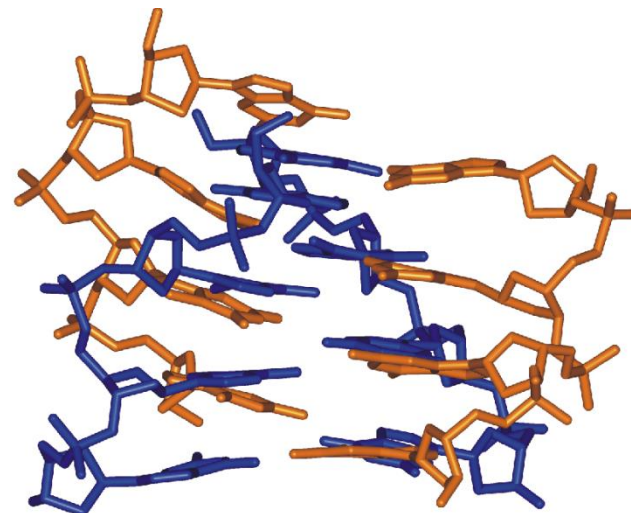
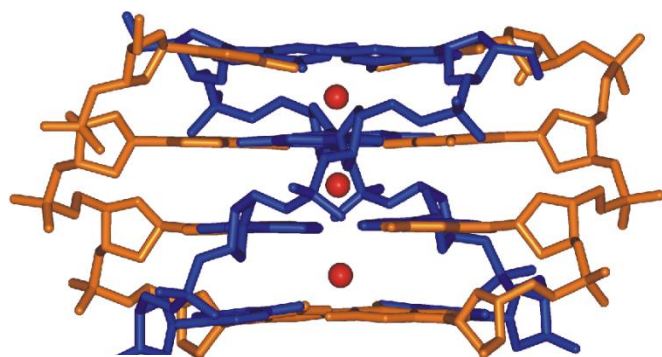


- unikátní stabilita a tuhost



# Guaninový kvadruplex

G-DNA s ionty  
v centrálním  
kanálu



G-DNA  
bez iontů  
v kanálu