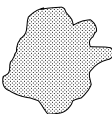
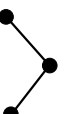


Erőterek

Probléma:
féhéjéknél nagy dimenziók ⇒ értelmetlen QM eredmények

Megoldás:
egyszerűsítés ⇒ dimenzió-csökkentés


→


QM
MM

Erőterek

Közelítések


- Born-Oppenheimer közelítés ($\Psi_{\text{mol}} = \Psi_{\text{el}} \Psi_{\text{mag}}$; $E_{\text{tot}} = E_{\text{el}} + E_{\text{mag}}$)
- az energia párkölcsönhatások összege
- a konformációs energia tagokra bontható (kötéshossz nyújtás, kötésszög hajlítás, torzió)
- konformációs tagok járuléka egyszerű függvényekkel leírhatók
- az atomok pont-töltéseknek tekinthetők

Erőterek


$$E(r^N) = \sum_{i,j} \frac{k}{2} (l_i - l_{i0})^2 + \sum_{i,j,k} \frac{k_t}{2} (\theta_{ij} - \theta_{ij0})^2 + \sum_{i,j,k,l} \frac{V_{ijkl}}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) + \sum_{i,j} \sum_{\alpha,\beta} \left(A_{\alpha\beta} \left[\left(\frac{\sigma_{i\alpha}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{i\alpha}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

Meghatározandók:


- erőállandók (k, V)
- egyensúlyi paraméterek (l_{i0}, θ_{ij0})
- atomi paraméterek ($q_i, \epsilon_i, \sigma_i$)




kötés-nyújtás




kötésszög-hajlítás



torzió változtatás



van der Waals tag



elektrosztatikus tag

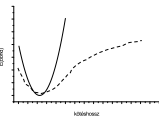
Erőterek

Alapelv:

- molekulák atomtípusokra bontása (pl. sp³ C, sp² C, C-N)
- hidrogének kezelése (all-atom vs. united atom erőterek)
- azonos típusú atomok paraméterei azonosak
- a paraméterek átvihetők kell legyenek
- hasonló molekulákra kifejlesztett paraméterek (féhéjék, kisebb szerves molekulák, nukleinsavak)
- figyelembe kell venni a környezeti feltételeket is (AMBER vs. CHARMM erőter)

Erőterek

Kötésnyújtás



magasabb rendű tagok:
 $E(l) = \frac{k}{2} (l - l_0)^2 \left[1 - k'(l - l_0) - k''(l - l_0)^2 - k'''(l - l_0)^3 \dots \right]$

paraméterek meghatározása :
ab initio számítások, geometria optimalás, rezgési analízis

harmonikus közelítés:
 $E(l) = \frac{k}{2} (l - l_0)^2$ Hook törvény

anharmonikus közelítés
 $E(l) = D_e \left[1 - \exp\left[-a(l - l_0)\right] \right]^2$
Morse potenciál

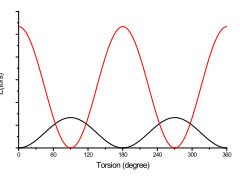
Erőterek

Kötésszög hajlítás

Harmonikus közelítés: $E(\theta) = \frac{k}{2} (\theta - \theta_0)^2$

Anharmonikus közelítés
 $E(\theta) = \frac{k}{2} (\theta - \theta_0)^2 \left[1 - k'(\theta - \theta_0) - k''(\theta - \theta_0)^2 - k'''(\theta - \theta_0)^3 \dots \right]$

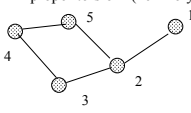
Torzió változtatás

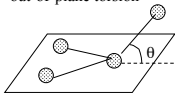


$E(\omega) = \sum_{m=0}^N \frac{V_m}{2} \left[1 + \cos(n\omega - \gamma) \right]$

a planáris rendszerekre külön tagot kell bevezetni (out of plane)

Erőterek

Planáris rendszerek:
 "improper torsion" (nem folyamatosan kötött atomok)

 $1-5-3-2$ (nem $1-2-3-4$)
 $E(\omega) = k(1 - \cos 2\omega)$

"out-of-plane torsion"

 $E(\theta) = \frac{k}{2}\theta^2$

Erőterek
Parametrizálás

ab initio potenciáltérkép számítása:
 MP2/TZP, DFT módszerrel \Rightarrow geometriai paraméterek, erőállandók
 gáz fázisban

Probléma:
 dipeptid egységeknek más az energiaminimuma

Megoldás:
 • magas felbontású röntgenszerkezetekhez fittelni
 • oldatfázisban kell fittelni


Erőterek
Elektrosztatikus hozzájárulás számítása

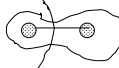
Coulomb törvény

$$E(eI) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2}$$

Probléma:
 • atomi töltések (nem fizikai paraméter, függ a konformációtól)
 • ϵ_0 (fémhéjék dielektromosan inhomogének)
 • magasabb rendű kölcsönhatásokat elhanyagolja (dipól-dipól, dipól-quadrupól, stb.)

Erőterek

Atomi töltések számítása
 Mulliken analízis 

Bader analízis 

Elektrosztatikus potenciálhoz fittelés (RESP)

$$\phi(r) = \phi_{max}(r) + \phi_{el}(r) = \sum_{i=1}^M \frac{Z_i}{|r - R_i|} - \int \frac{dr' \rho(r')}{|r' - r|}$$

$$R = \sum_{i=1}^M w_i (\phi_i^0 - \phi_i^{min})^2$$

Erőterek

Töltések parametrizálása

Molekuláris környezet hatása: \Rightarrow polarizáció hatását is figyelembe kell venni
 gázfázisban kisebb a töltés szétválás

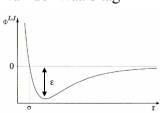
- magasabb bázisok használata
- nagyobb fragmensek számítása
- hosszabb szimulációk

geometria hatása: konformerek átlagolása

polarizálható erőterek léteznek, de még nem eléggé eredményesek

Erőterek

van der Waals tag



12-6 potenciál

$$E(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]$$

ütközési átmérő: σ , potenciálvölgy mélysége: ϵ

Különböző atomok esetén: $\sigma_{AB} = \frac{1}{2}(\sigma_{AA} + \sigma_{BB})$
 $\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$

1,4 kölcsönhatások speciális esetet képeznek (skalázás 1/1.2)

Erőterek

van der Waals paraméterek számítása
korai erőterek: *ab initio* számítások gázfázisban

Probléma:
sok-test kölcsönhatások \Rightarrow effektív párpotenciálok

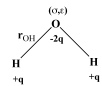
Paraméterek optimalizálása, tesztelése:
szimulációk folyadékfázisban

kísérleti és számított adatok összehasonlítása

- geometria, párkorrelációs függvények,
- fajhő, belső energia,
- dipólusmomentum, dielektromos állandó
- sűrűség

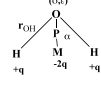
Víz

3 pontos modell



SPC, SPC/E, TIP3P

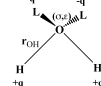
4 pontos modell



TIP4P

Polarizálható:
BSV, Chialvo-Cummings,
Dang-Chang, PPC

5 pontos modell



ST2, TIP5P

SPC, TIP4P: szerkezet, termodinamika, dinamika

SPC/E: molekulák átlagos polarizálhatósága

BSV: dielektromos állandó, szerkezet

sűrűségmaximum: BSV, PPC (SPC, SPC/E nincs max., TIP4P -30 °C max.)

Erőterek

Ismertebb erőterek:

Biomolekulákra:

AMBER Kollman csoport (USF, Scripps)
CHARMM Karplus csoport (Harvard)

Oldatfázisra:

OPLS Jorgensen csoport

Általános (kisebb molekulákra is)

GROMOS Berendsen, van Gunterzen (united atom)

MM Allinger csoport

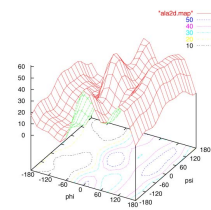
CVFF Lifson, Hagler (Discover)

TRIPOS SYBYL

ECEPP Scheraga, Némethy

Molekulamechanika

Potenciális energia felszín (sokváltozós függvény)



Alakja

- minimumok
- maximumok
- nyeregpontok

Molekulamechanika

Célkitűzések

- optimális geometria (legalacsonyabb energiájú minimum) meghatározása
- stabil konformerek meghatározása
- konformerek arányának meghatározása
- konformációs átalakulások útvonalának meghatározása
- szterikus ütközések megszüntetése
- molekula mozgásirányainak meghatározása

Molekulamechanika

Optimalizációs probléma:

$$\frac{\partial f}{\partial x_i} = 0 \quad \frac{\partial^2 f}{\partial x_i^2} > 0$$

MM: optimalizálás descartes koordinátákban

QM: optimalizálás belső koordinátákban

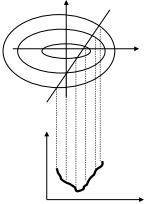


legközelebbi minimum helyét
határozzuk meg

konformációs paraméter

Molekulamechanika
Optimalás

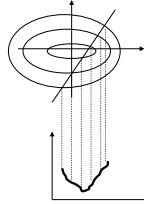
Steepest descent módszer
lépés iránya mindig párhuzamos az eredő erő irányával
 $s_k = -g_k / |g_k|$



line search
↓
fittelés (quadratikus)
↓
lépés; új irány: $g_k, g_{k-1} = 0$
 $x_{k+1} = x_k + \lambda_k s_k$

Molekulamechanika
Optimalás

Conjugate gradient módszer
lépés iránya függ az előző lépés irányától



$v_k = -g_k + \gamma_k v_{k-1}$
 $\gamma_k = \frac{g_k \cdot g_k}{g_{k-1} \cdot g_{k-1}}$
 $g_k \cdot g_j = 0$
 $g_k \cdot v_j = 0$
kevesebb lépés is elég

Molekulamechanika
Optimalás

Módszerválasztás:

1. minimumtól távol: lassabb, pontosabb módszer
2. minimum közelében: gyorsabb, pontatlanabb módszer

Stratégia:

1. Oldószert környezetet optimálni
2. ionokat optimálni
3. flexibilis részeket optimálni
4. mindent optimálni

Molekulamechanika

Környezetválasztás (tárgyalása később)

- víz modellezése
 - csak kristályvizek
 - grid vizek
 - MC vizek
 - (NPT) MD vizek
- ionok beépítése

Fázis modellezése:

- periódusos határfeltétel
- első hidrárburok
- többretegű vízburkok

Hosszú távú kölcsönhatások kezelése (Ewald, reakcióter korrekció)

Molekulamechanika

Normál mód analízis
rezgési sajátvektorok és sajátfrekvenciák meghatározása

$$E(x) = E(x_k) + (x - x_k)E'(x_k) + (x - x_k)^2 E''(x_k) / 2 + \dots$$

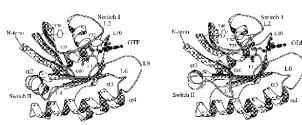
- Hessian mátrix meghatározása $E''(x_k)$
- Erőállandó mátrix $F = M^{-1/2} E'' M^{-1/2}$
- $|F - \lambda I| = 0$ λ sajátérték
- $v_i = \frac{\sqrt{\lambda_i}}{2\pi}$ v sajátfrekvencia

harmonikus közelítés!
minimumtól távolabb kváziharmonikus analízis (QHA) MD alapján

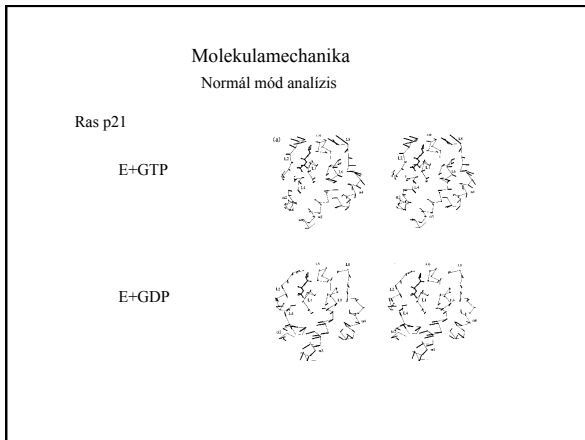
Molekulamechanika

Normál mód analízis
Alacsony frekvenciájú 20-200 cm^{-1} mozgások az érdekesek (domain movement)

Ras p21



E+GTP E+GDP



Molekulamechanika
Ras p21

Módszer	→	Következtetés
• Energiaminimalizálás	→	„Switch” régiók szerepe
• Normál mód analízis	→	GTP forma: szoros nukleotid kötés GDP forma: aktív hely nyílás-zárás
• GTP* forma NMA	→	minimumtól való eltérés
• G12D mutáns	→	merevebb, „on-state” marad

J.Ma, M. Karplus: J. Mol. Biol. (1997) 274, pp.114-131