

Vorlesung 12205: Einführung ins Molecular Modeling

M. Smieško & A. Vedani — Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel, HS-2017



Das Kraftfeld (force field)

J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4759–4767, ChemMedChem 2010, 5, 2088–2101

$$\begin{aligned} E_{total} = & \sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] + \\ & \sum_{nb\ pairs} \frac{q_i \cdot q_j}{4\pi\epsilon_0 D(r) r_{ij}} + \sum_{nb\ pairs} \left(\frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right) + \\ & \sum_{H\ bonds} \left(\frac{C}{r_{ij}^{12}} - \frac{D}{r_{ij}^{10}} \right) \cdot \cos^2(\theta_{Don-H\cdots Acc}) \cdot \cos^n(\omega_{H\cdots Acc-LP}) + \\ & \sum_{metal\ pairs} \frac{q_i^{CT} \cdot q_j^{CT}}{4\pi\epsilon_0 D(r) r_{ij}} + \sum_{metal\ pairs} \left(\frac{E}{r_{ij}^{12}} - \frac{F}{r_{ij}^{10}} \right) + \\ & (E_{MC} + E_{LFS}) \cdot \prod_{angles} \cos^2(\Psi_{Lig-Met-Lig'} - \Psi_{eq}) \cdot \frac{1}{n} \sum_{ligands} \cos^n(\omega_{Met\cdots Lig-LP}) \end{aligned}$$

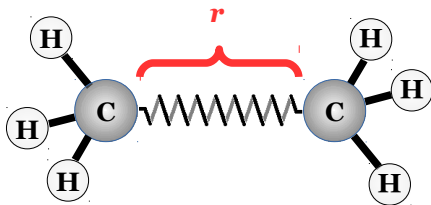
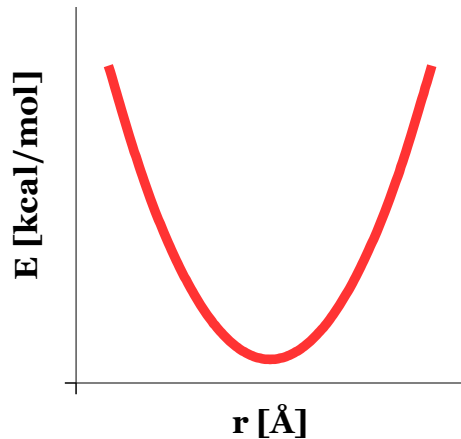


Intramolekulare Wechselwirkungen

Bindungslänge (1-2 WW), Bindungswinkel (1-3 WW), Torsionswinkel (1-4 WW)

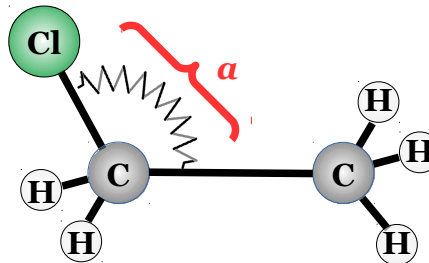
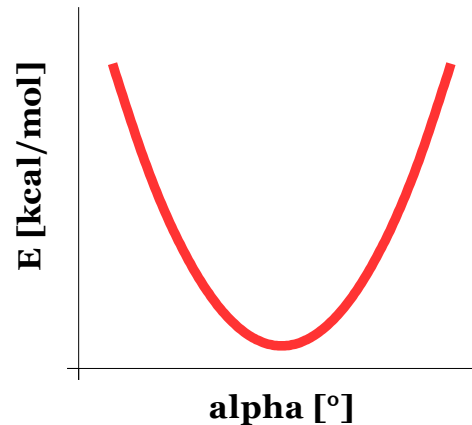
$$E_{1-2} = K_r \cdot (r - r_{\text{opt}})^2$$

$$K_r \approx x \cdot 100 \text{ kcal}/\text{\AA}^2$$



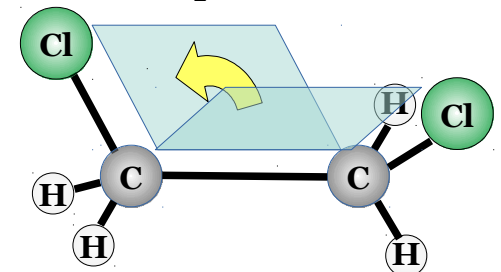
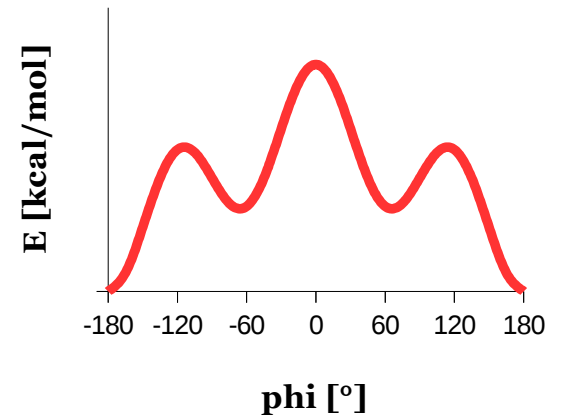
$$E_{1-3} = K_{\theta} \cdot (\alpha - \alpha_{\text{opt}})^2$$

$$K_{\theta} \approx x \cdot 10 \text{ kcal}/^{\circ 2}$$



$$E_{1-4} = 1/2 \cdot V_n [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

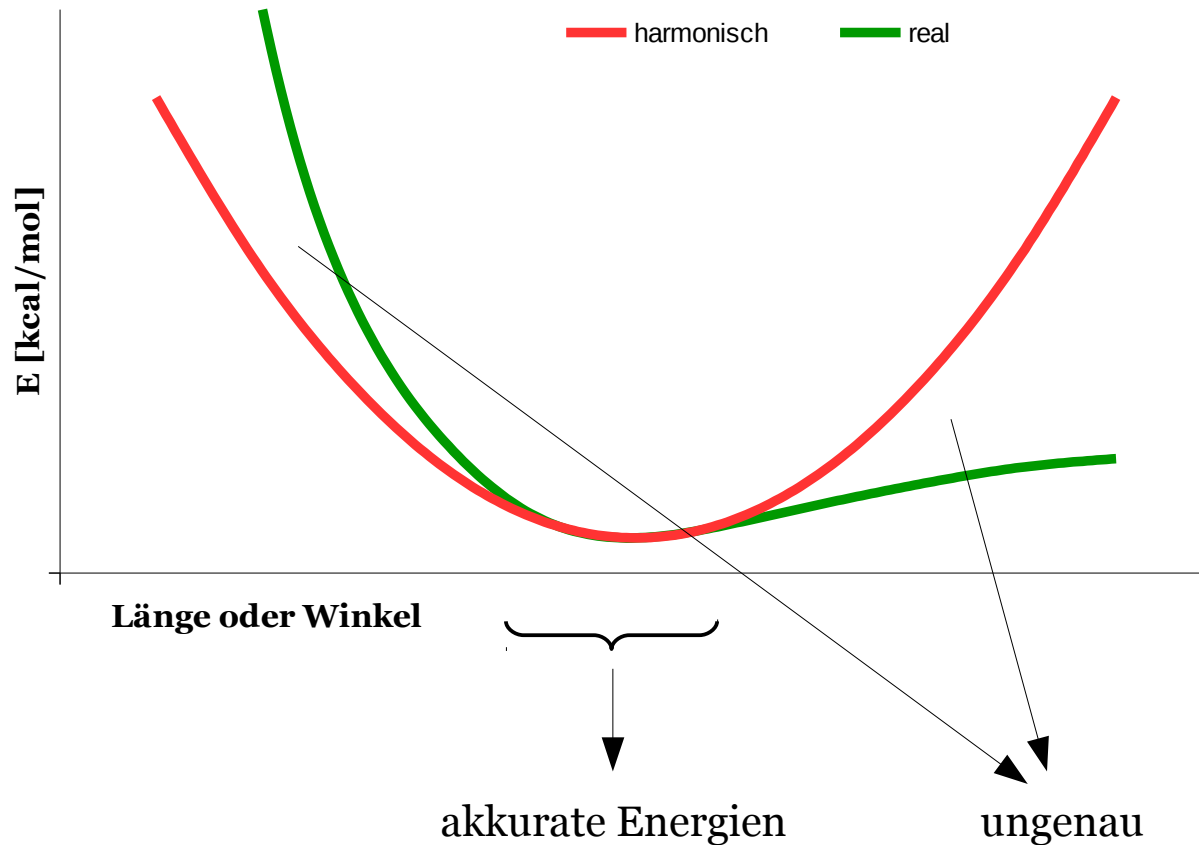
$$V_n \approx 1 - 10 \text{ kcal}/\text{\AA}^2$$





Ungenauigkeiten

Kraftfeld: idealisierte Beschreibung → symmetrisches Potenzial
Realität: asymmetrisches Potenzial





Torsionswinkel: Peptidbindung (*cis/trans*)

$$E_{1-4} = 1/2 \cdot V_1 [1 + \cos(\phi - \gamma)] + 1/2 \cdot V_2 [1 - \cos(2 \cdot \phi - \gamma)] + 1/2 \cdot V_3 [1 + \cos(3 \cdot \phi - \gamma)]$$

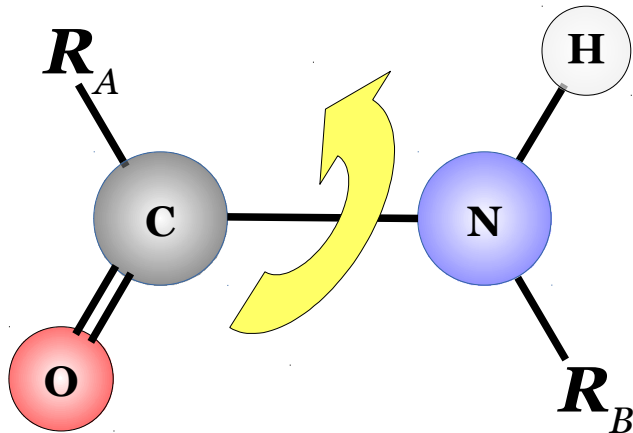
Torsionsparameter für die Peptidbindung in AMBER force field:

$$V_1 = 0.65 \text{ kcal/mol}$$

$$V_2 = 2.5 \text{ kcal/mol}$$

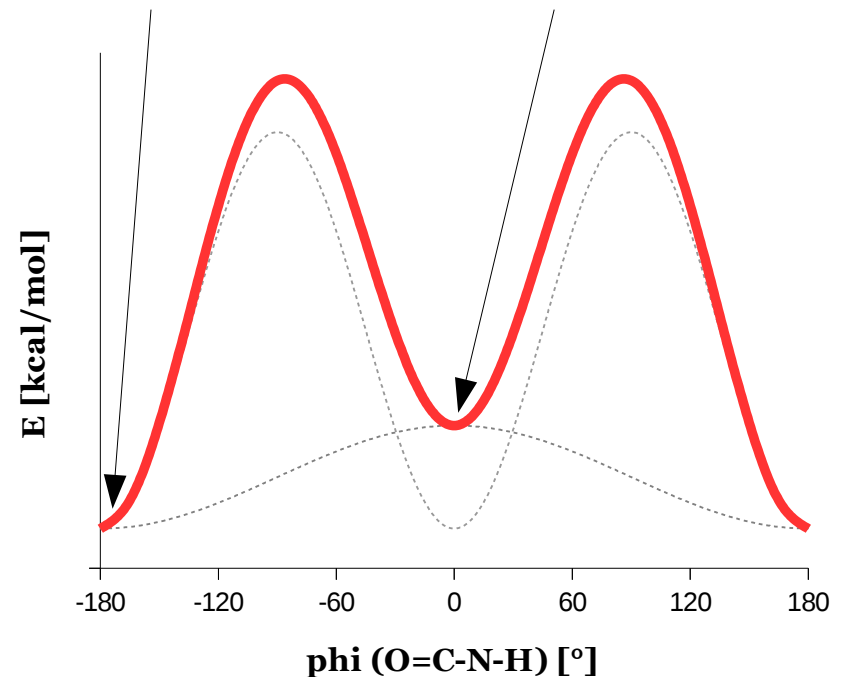
$$V_3 = 0$$

$$\gamma = 0$$



trans Konformation

cis Konformation





Torsionswinkel: Peptidbindung (*cis/trans*)

$$E_{1-4} = 1/2 \cdot V_1 [1 + \cos(\phi - \gamma)] + 1/2 \cdot V_2 [1 - \cos(2 \cdot \phi - \gamma)] + 1/2 \cdot V_3 [1 + \cos(3 \cdot \phi - \gamma)]$$

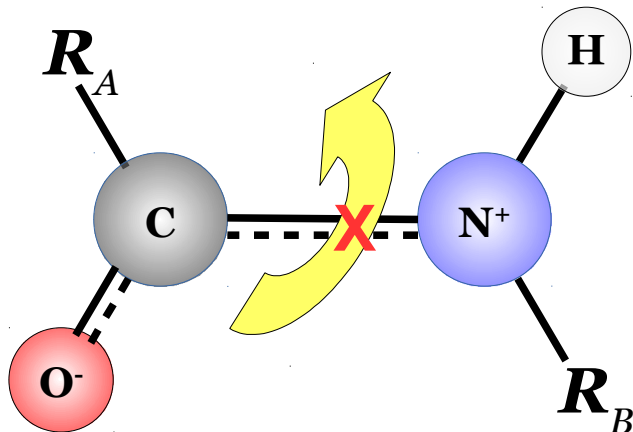
Torsionsparameter für die Peptidbindung in AMBER force field:

$$V_1 = 0.65 \text{ kcal/mol}$$

$$V_2 = 2.5 \text{ kcal/mol}$$

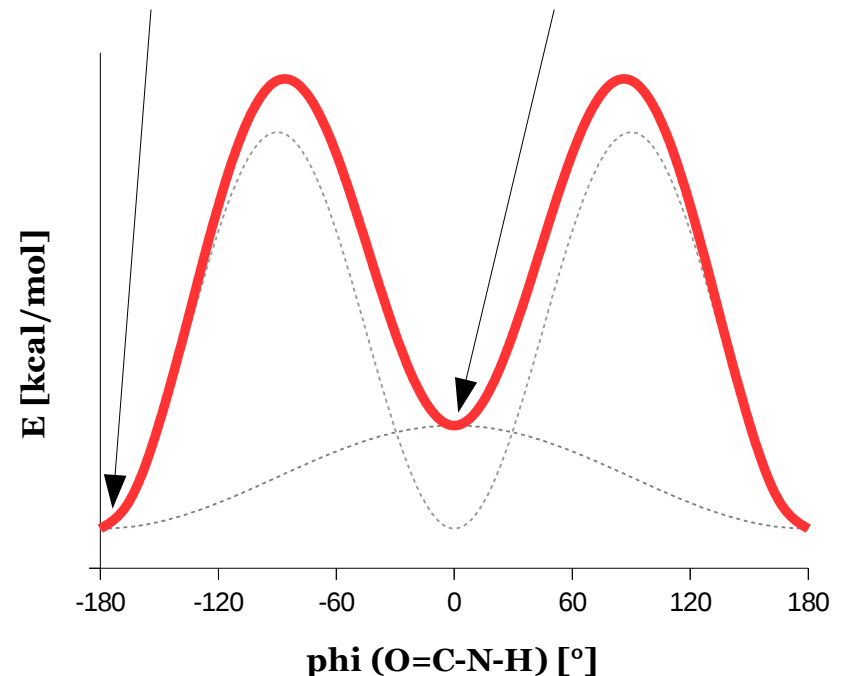
$$V_3 = 0$$

$$\gamma = 0$$



trans Konformation

cis Konformation





Elektrostatische Wechselwirkungen

intra- (*non-bonded*, d.h. > 1-3) und intermolekulare WW

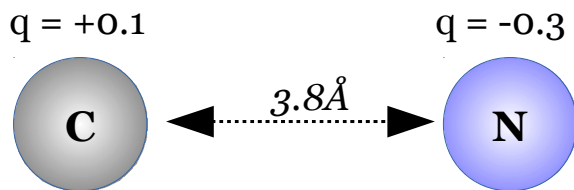
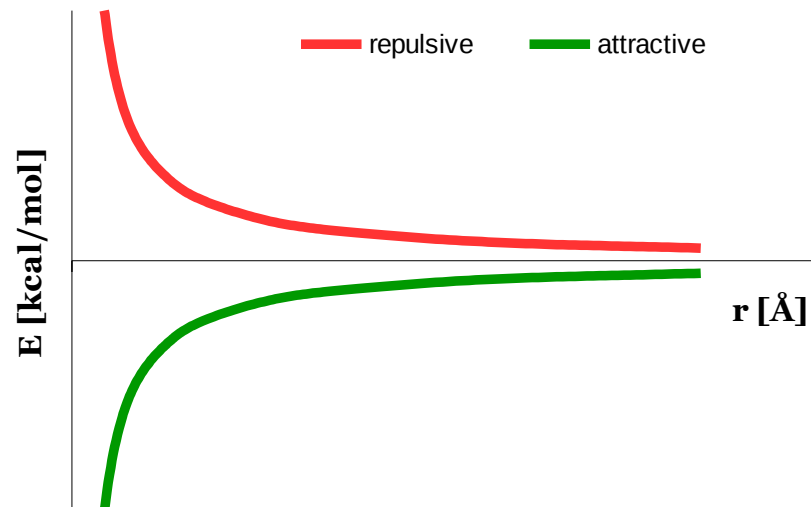
$$E_{el.-stat. ij} = \frac{q_i \cdot q_j}{4\pi \epsilon_o D(r) r_{ij}}$$

q_i und q_j : Partialladungen der Atome i und j

r : Abstand zwischen den Atomen i und j

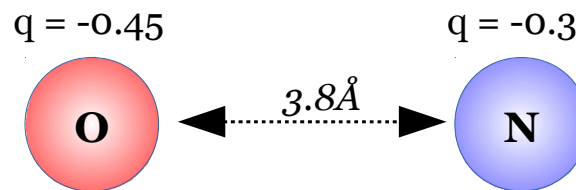
$1/4\pi\epsilon_o = 332.4$

$D(r)$ = distanzabhängiger Dielektrizitätsparameter,
z.B. $D(r) = 2r$



$$E_{elstat} = 0.1 \cdot -0.3 \cdot 332.4 / 3.8 =$$

-2.62 kcal/mol (in der Gasphase)



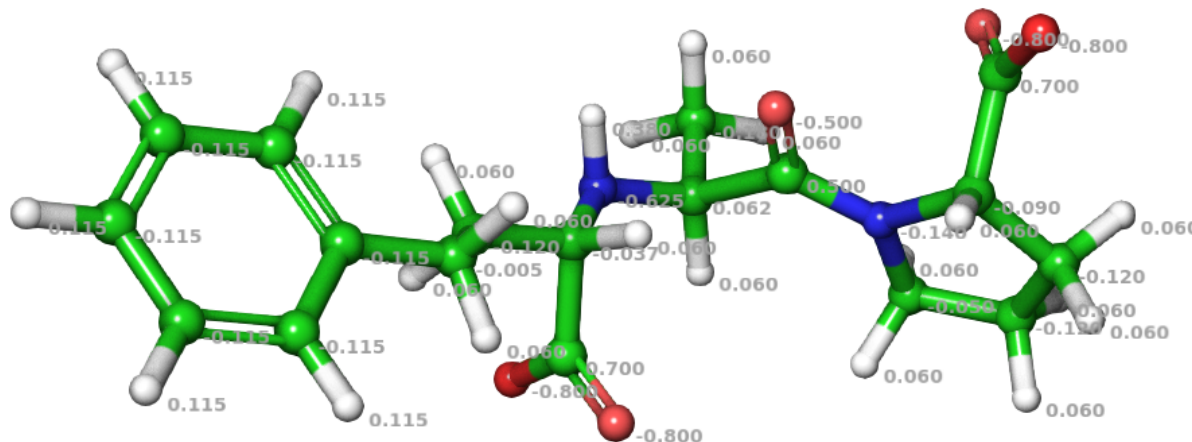
$$E_{elstat} = -0.45 \cdot -0.3 \cdot 332.4 / 3.8 =$$

+11.81 kcal/mol (in der Gasphase)



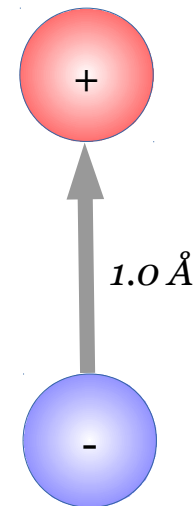
Atomare partielle Ladungen

- grosse relative Reichweite und Stärke
- akkurate (ausgewogene mit den anderen Kraftfeldparametern) partielle Ladungen sind sehr wichtig
- viele verschiedene Algorithmen (Gasteiger, Mulliken, Löwdin, Coulson, QM, ...)
- Grundlage: Spektrometrie, *high-res* X-ray, Dipolmomente



Enalaprilat : OPLS_2005 partielle Ladungen
(vom Kraftfeld → zusammen mit dem Atomtyp)

Dipolmoment
Grösse und Richtung
Einheit: 1 Debye [D]
 $= 10^{-18}$ statC·cm
 ≈ 0.2082 eÅ





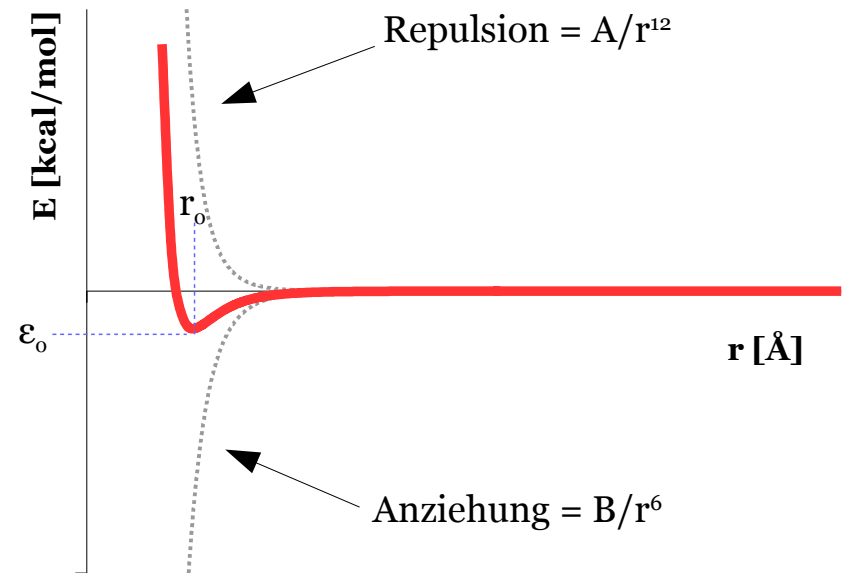
Van der Waals Wechselwirkungen

intra- (*non-bonded*, d.h. > 1-3) und intermolekulare WW

$$E_{VdW_{ij}} = \left(A/r_{ij}^{12} \right) - \left(B/r_{ij}^6 \right)$$

Die Werte A und B können aus dem Gleichgewichtsabstand r_0 (\rightarrow Kristallstrukturen, Spektroskopie) und der Wellentiefe ϵ_0 (\rightarrow Quantenmechanik, Spektroskopie) errechnet werden:

$$A = -\epsilon_0 \times r_0^{12} \quad B = -2\epsilon_0 \times r_0^6 \quad \epsilon_{ij} = \sqrt{(\epsilon_i \times \epsilon_j)}$$

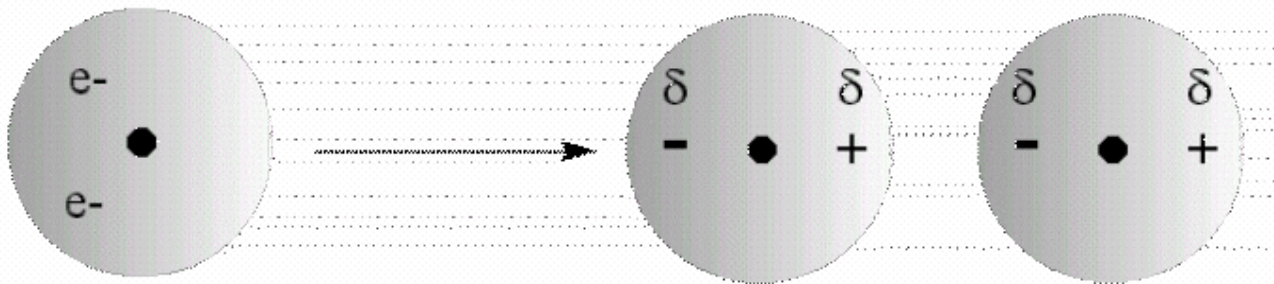


van der Waals-Kräfte sind schwach, fallen mit $1/r^6$ ab und sind daher nicht weitreichend

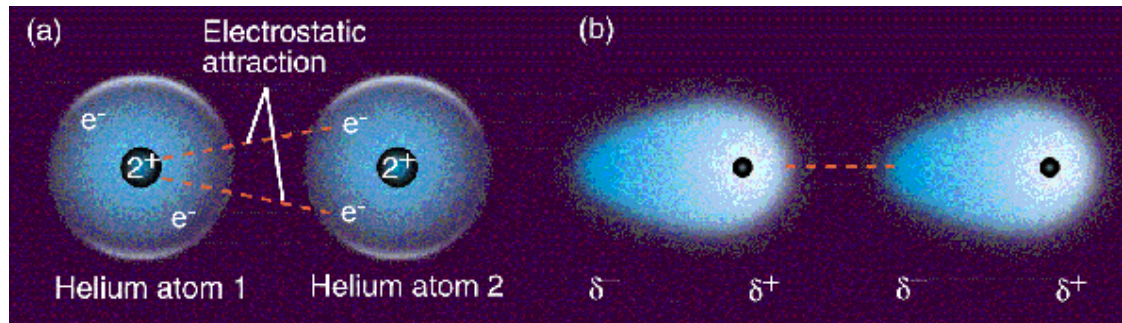


Temporäre Dipole: London-Dispersions-Kräfte

London-Dispersionskräfte sind die schwächsten intermolekularen Wechselwirkungen. Sie wirken nicht permanent, sondern nur, wenn sich die Elektronen zweier benachbarter Atome Positionen innehaben, die einen temporären Dipol erzeugen. Diese Kräfte sind verantwortlich, dass sich apolare Verbindungen (z.B. Benzol) zu Flüssigkeiten kondensieren lassen und – bei entsprechender Kühlung – in fester Form ausfrieren. Diese Kräfte wirken bei allen Molekülen (auch bei polaren), wenn sie sich gerade berühren.



studentweb.usq.edu.au



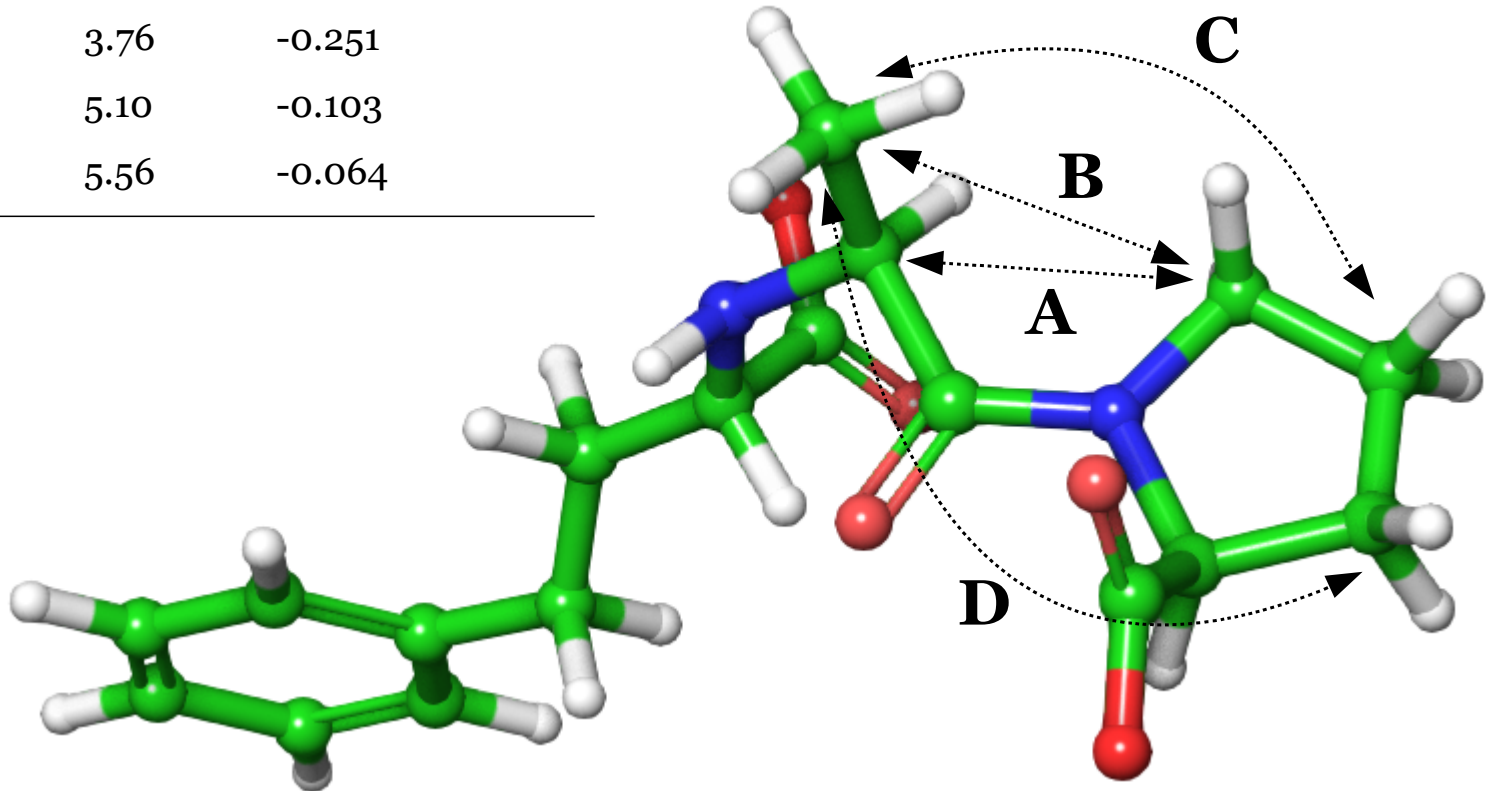
itl.chem.ufl.edu



Van der Waals Wechselwirkungen

Beispiel: intramolekular (OPLS_2005 Kraftfeld)

WW	r [Å]	E_{vdW} [kcal/mol]
A	3.14	+0.942
B	3.76	-0.251
C	5.10	-0.103
D	5.56	-0.064

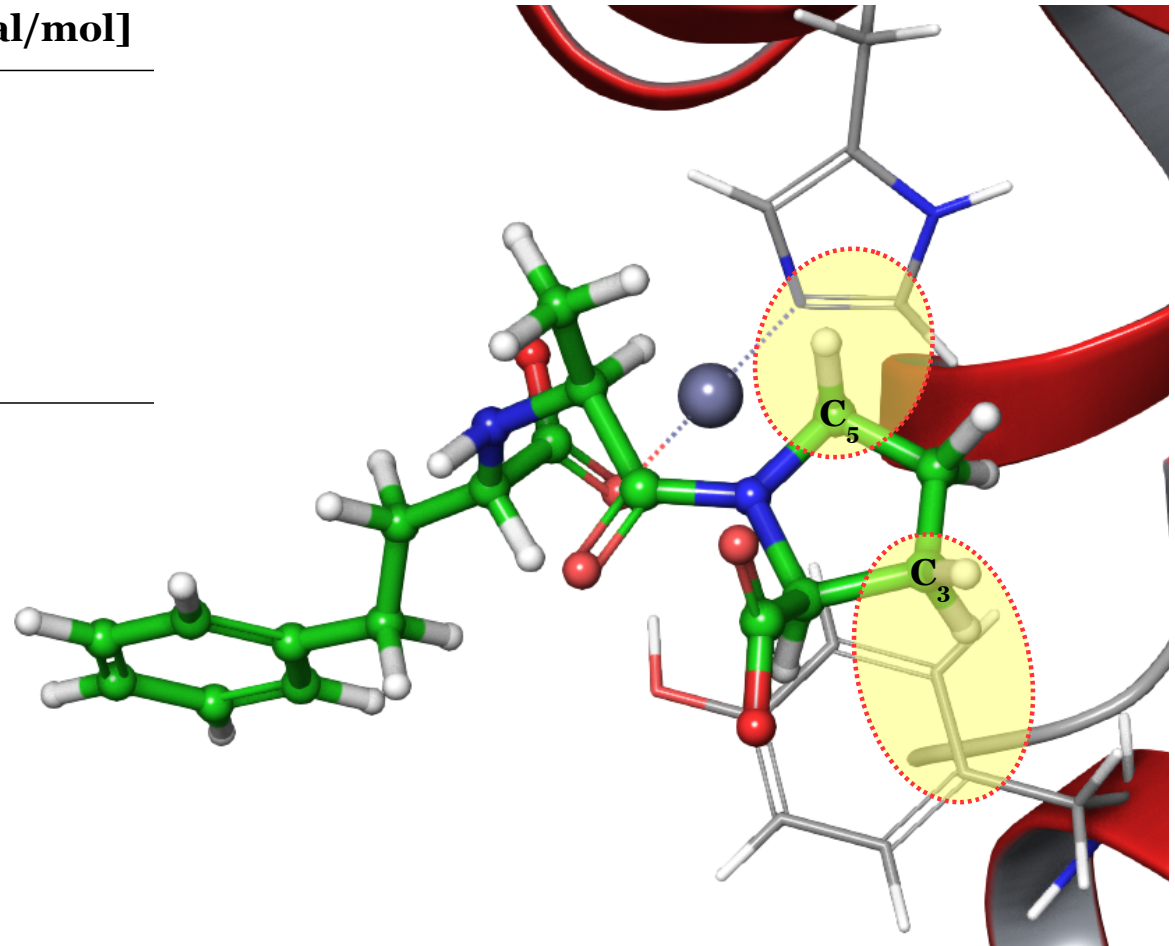
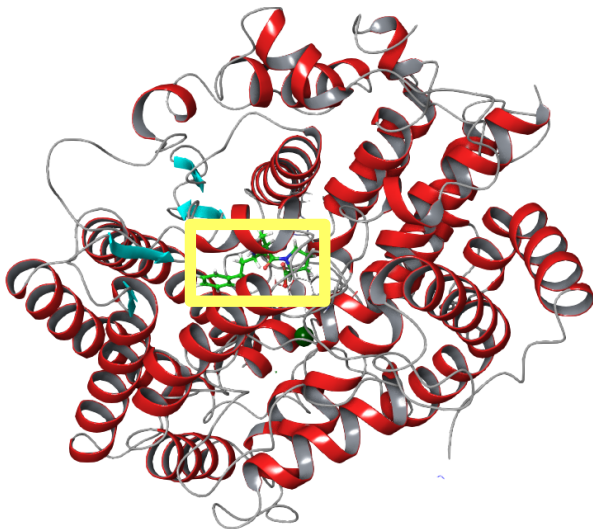




Van der Waals Wechselwirkungen

Beispiel: intermolekular (OPLS_2005 Kraftfeld)

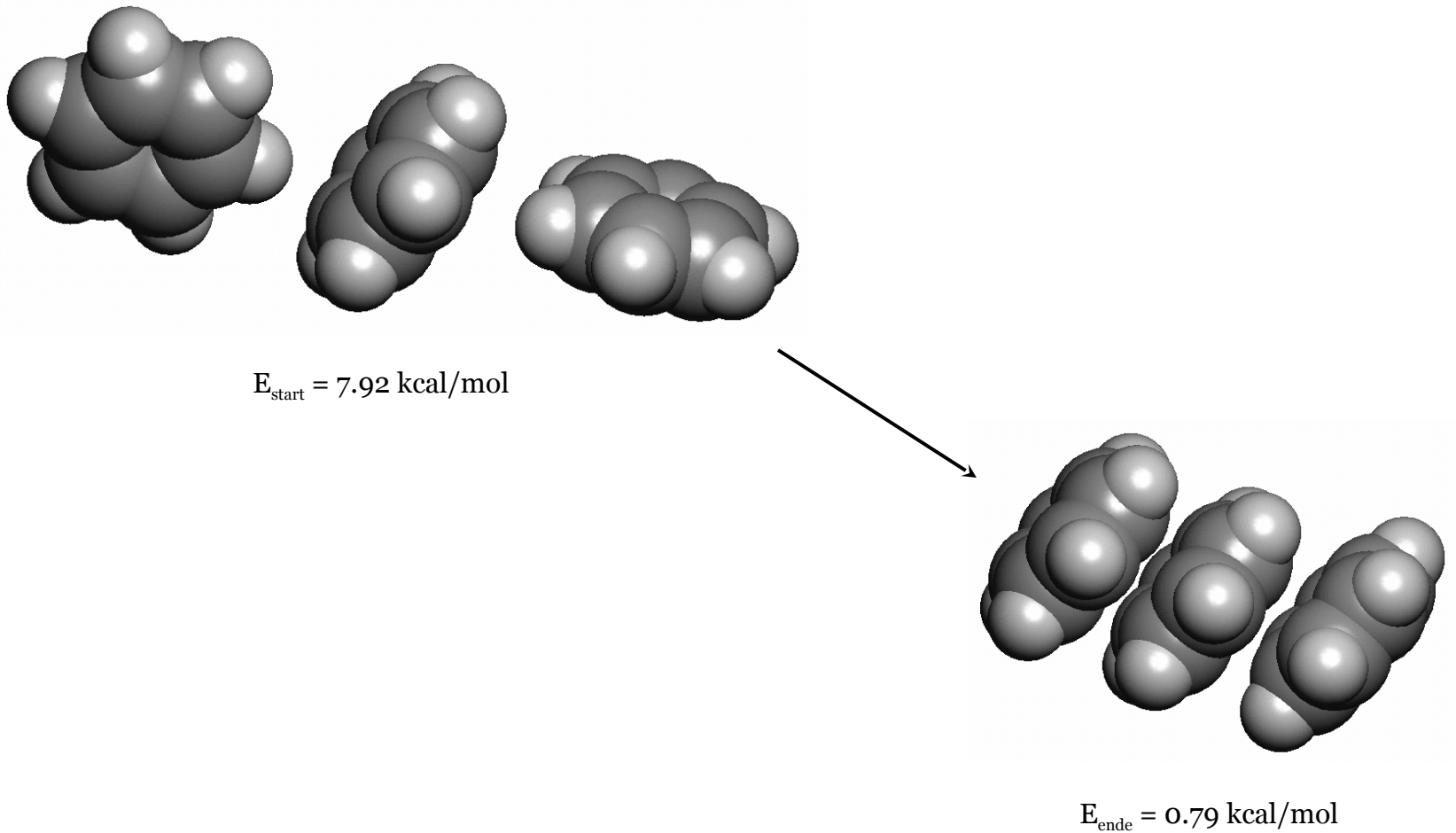
WW	r [Å]	E _{v_dw} [kcal/mol]
C ₅ ...N _ε	3.83	-0.442
C ₅ ...C _ε	3.90	-0.282
C ₃ ...C _δ	3.71	-0.221
C ₃ ...C _γ	4.07	-0.277



Protein-Ligand VdW-WW → sterische Komplementarität



van der Waals (London, Dispersions)-Kräfte



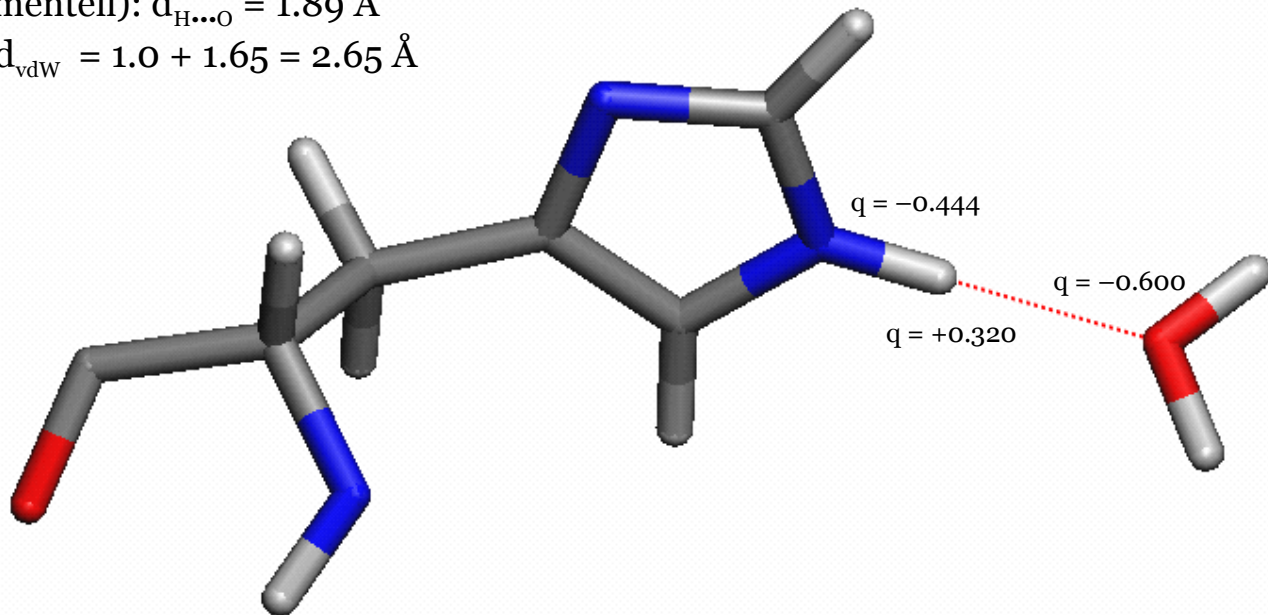


Wasserstoffbrücken

Donor (O, N, S)–H ··· Akzeptor (O, N, S)

H-Brücke (experimentell): $d_{\text{H}\cdots\text{O}} = 1.89 \text{ \AA}$

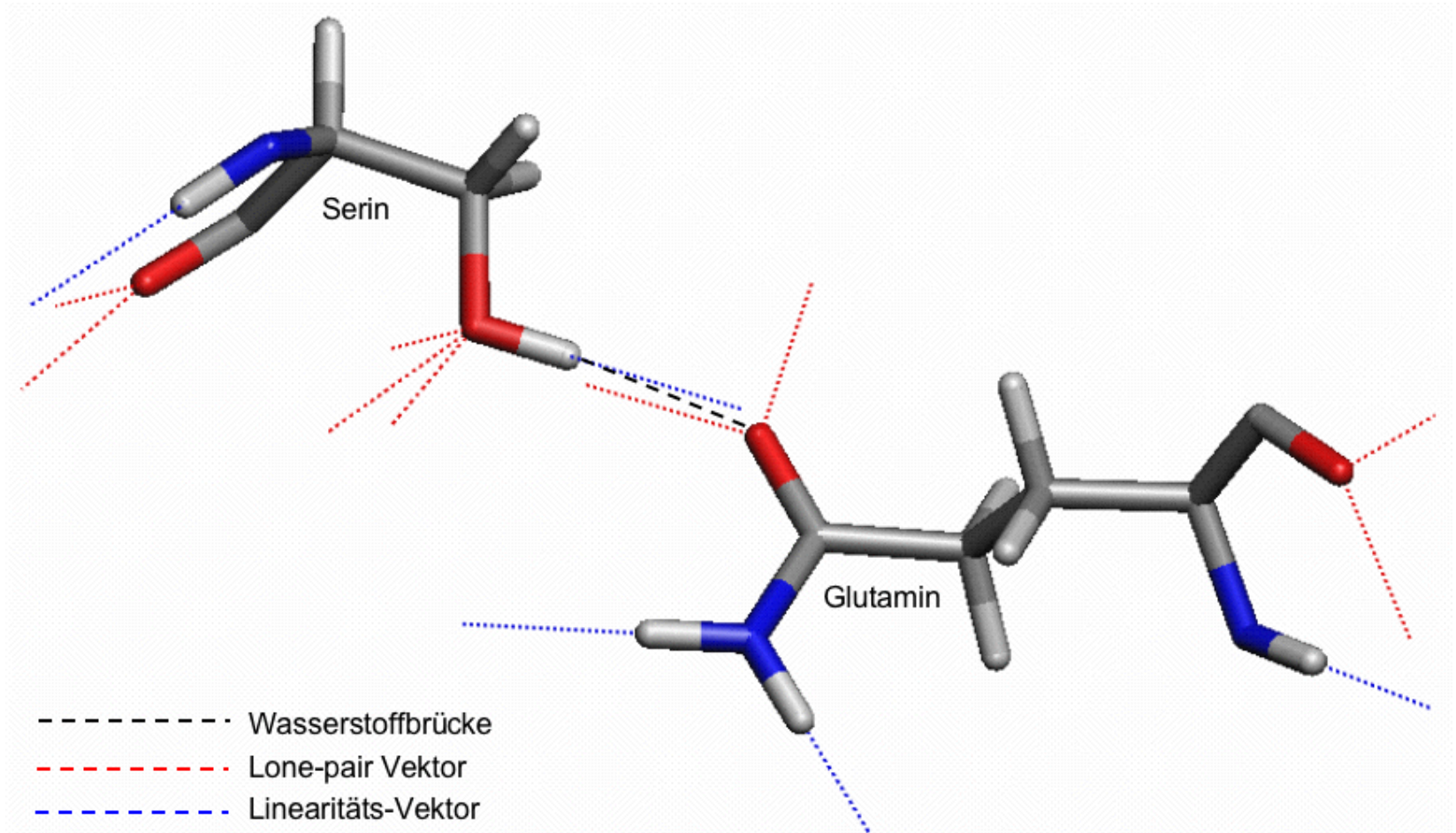
Nicht-gebunden: $d_{\text{vdW}} = 1.0 + 1.65 = 2.65 \text{ \AA}$



- Elektrostatische Komponenten:**
- Anziehung zwischen H und Akzeptor (stark)
 - Abstossungen zwischen Donor und Akzeptor (schwach)
- van der Waals Komponente:**
- Anziehung zwischen Donor und Akzeptor (schwach)
- “Kovalente” Komponente:**
- Anziehung zwischen H und Akzeptor (stark)



Wasserstoffbrücken



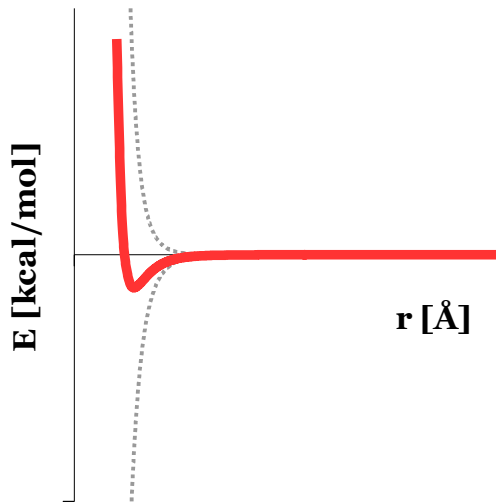
Wasserstoffbrücken sind gerichtete Kräfte



Wasserstoffbrücken

$$E_{HB\ ij} = \left(\frac{C}{r^{12}} \right) - \left(\frac{D}{r^{10}} \right) \cdot \cos^2(\theta_{\text{Don-H}\dots\text{Acc}}) \cdot \cos^n(\omega_{\text{H}\dots\text{Acc-LP}})$$

- der “kovalente” Anteil wird mit einem 12/10 → Lennard–Jones-Potential berechnet
- die Linearität mit einem \cos^2 -Term
- die Direktionalität mit einem \cos^n -Term ($n = 2,4$)



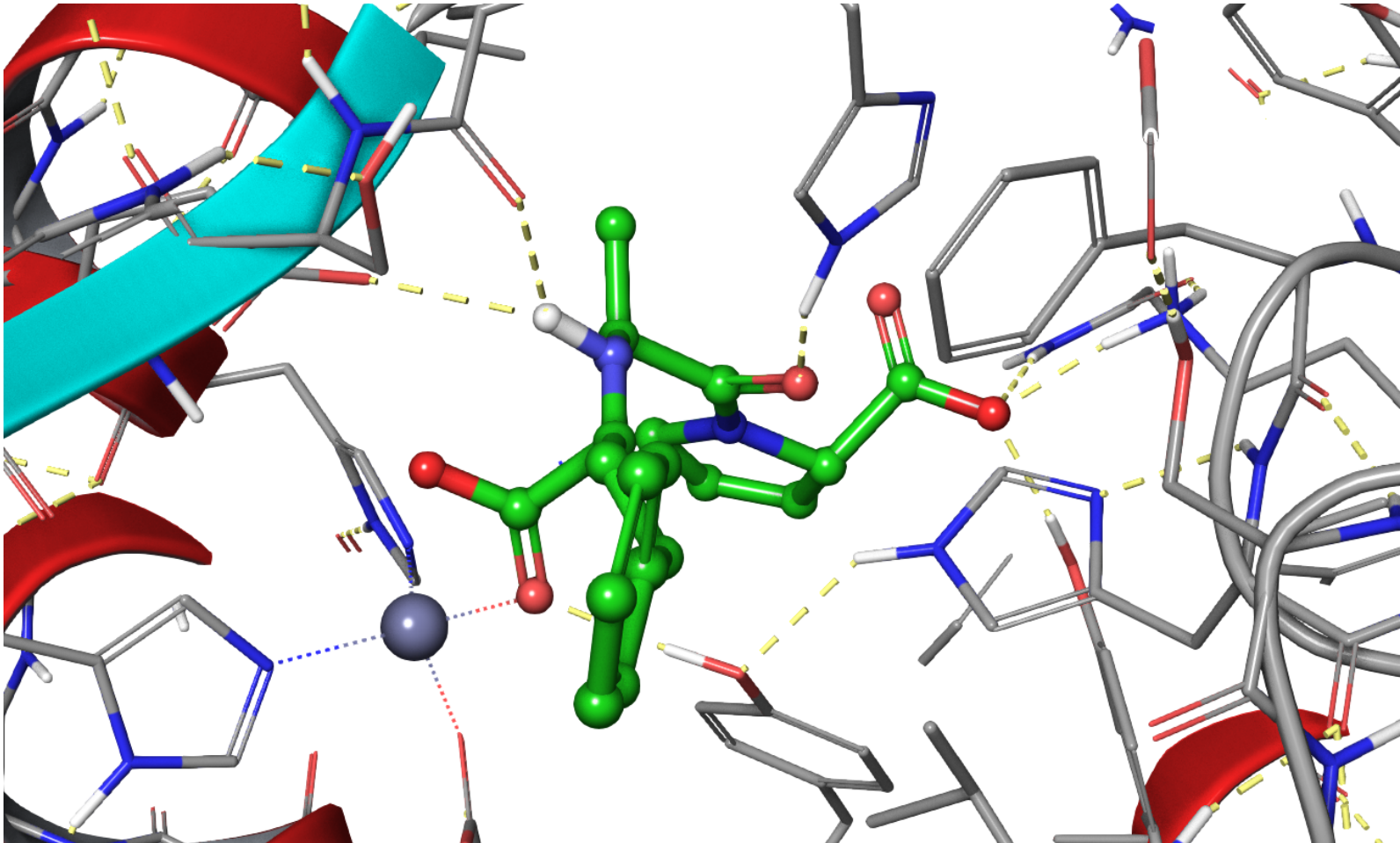
12/10-Energien

Typ	Optimaler H···Akzeptor-Abstand [in Å]	Energie [in kcal/mol]
O-H···O	1.79	-4.95
O-H···N	1.89	-4.65
O-H···S	2.54	-1.75
N-H···O	1.89	-4.10
N-H···N	1.99	-3.50
N-H···S	2.64	-1.50
S-H···O	2.09	-2.30
S-H···N	2.19	-2.00
S-H···S	2.84	-1.20



Wasserstoffbrücken

gerichtete WW → gewährleisten die Selektivität der Liganden





Metallionen in Proteinen

Anzahl Strukturen in der Protein Data Bank: 122,799

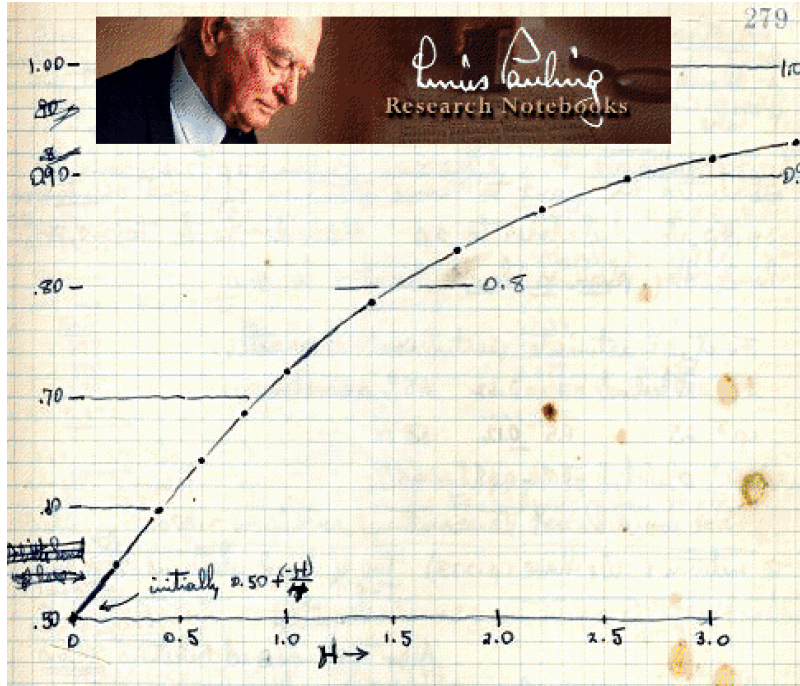
Stand: 09/2016

Zink	11,575	Carboxypeptidase, Carboanhydrase, Alkohol Dehydrogenase
Eisen	6,354	Hämoglobin, Myoglobin, Cytochrome
Mangan	2,738	Carboamyl Phosphat-Synthetase
Kupfer	1,268	Superoxid-Dismutase, Cytochrom c Oxidase
Nickel	1,123	Coenzym B ₁₂ , Methionin-Aminopeptidase
Kobalt	1,044	Urease, Ribonuklease A
Cadmium	851	Retinol-bindendes Protein
Molybdän	198	Ferredoxine
Vanadium	127	Nitrogenasen, Chloroperoxidase
Chrom	11	Cytochrom c7
Magnesium	11,348	DNA, Tyrosin Phosphatase
Calcium	8,961	Serin Proteasen, Thermolysin
Natrium	6,017	DNA
Kalium	2,112	DNA
Lithium	59	Rusticyanin
Rubidium	45	Dialkyglycin Decarboxylase





Metall–Ligand-Bindungen: kovalent oder ionisch?

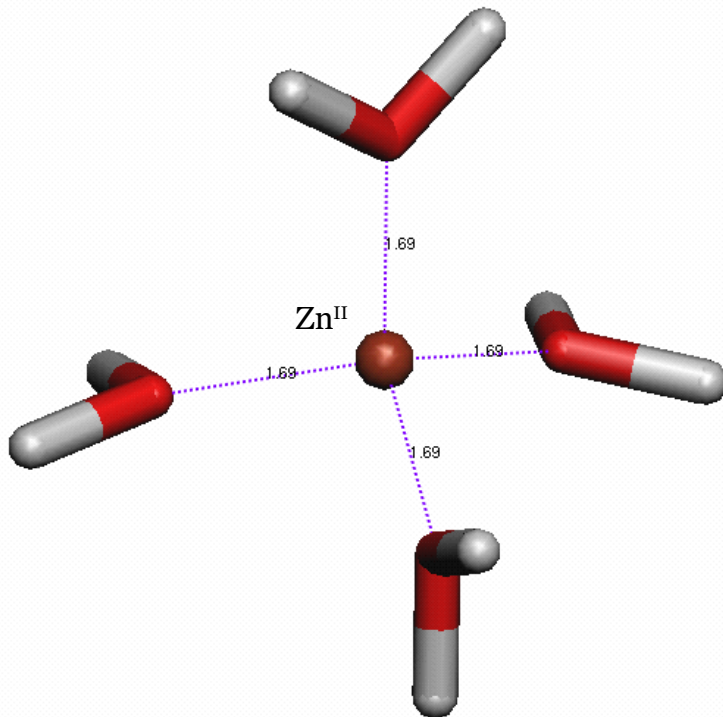


Bindungstyp	ΔEN	Ionischer Charakter	Ladung am Metall
Na–O	2.6	0.82	1.0 → 0.82
Ca–O	2.5	0.79	2.0 → 1.58
Zn–O	1.9	0.59	2.0 → 1.18
Zn–N	1.4	0.39	2.0 → 0.78
Zn–S	0.9	0.19	2.0 → 0.38
Cu–O	1.6	0.47	2.0 → 0.94
Cu–N	1.1	0.26	2.0 → 0.52
Cu–S	0.6	0.09	2.0 → 0.18
Fe–O	1.7	0.51	3.0 → 1.52
Fe–N	1.2	0.30	3.0 → 0.90
Fe–S	0.7	0.12	3.0 → 0.36
Mn–O	2.0	0.63	2.0 → 1.26
Mn–N	1.5	0.43	2.0 → 0.86
Mn–S	1.0	0.22	2.0 → 0.44

Ausschnitt aus dem Laborjournal von Linus Pauling
Nobelpreis 1954 (Chemie) + 1962 (Frieden)
Standardwerk: “The nature of the chemical bond”



Metall–Ligand-Bindungen: kovalent oder ionisch?

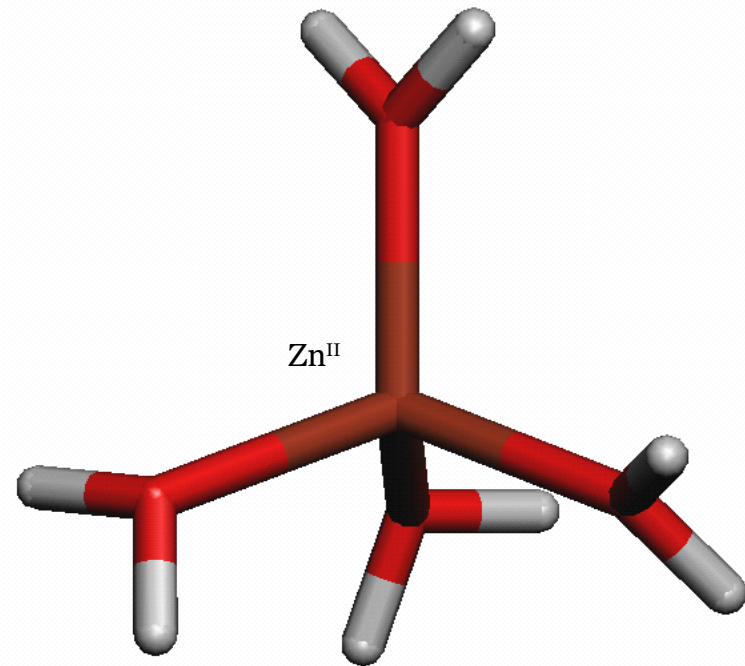


Metall-Ligand-Bindung = ionisch

$$E_{\text{Lig-Met}} = E_{\text{elektrostatisch}} + E_{\text{van der Waals}}$$

→ unrealistisch kurze Bindungen

$$\text{Experiment: } d_{\text{Zn-O}} = 1.91\text{--}2.04 \text{ \AA}$$



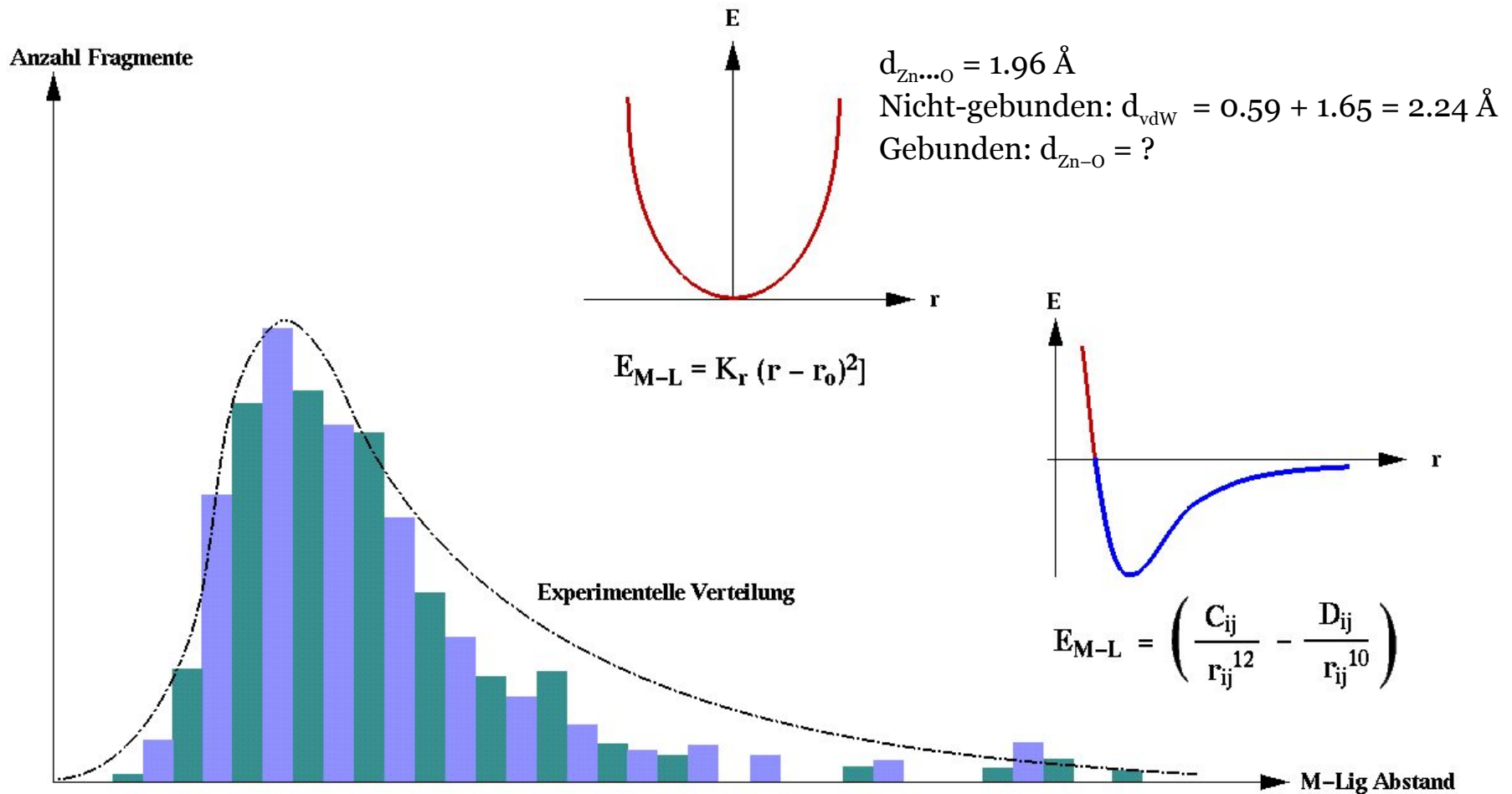
Metall-Ligand-Bindung = kovalent

$$E_{\text{Lig-Met}} = E_{1-2} + E_{1-3} + E_{1-4}$$

→ keine Simulation, da Werte vorgegeben

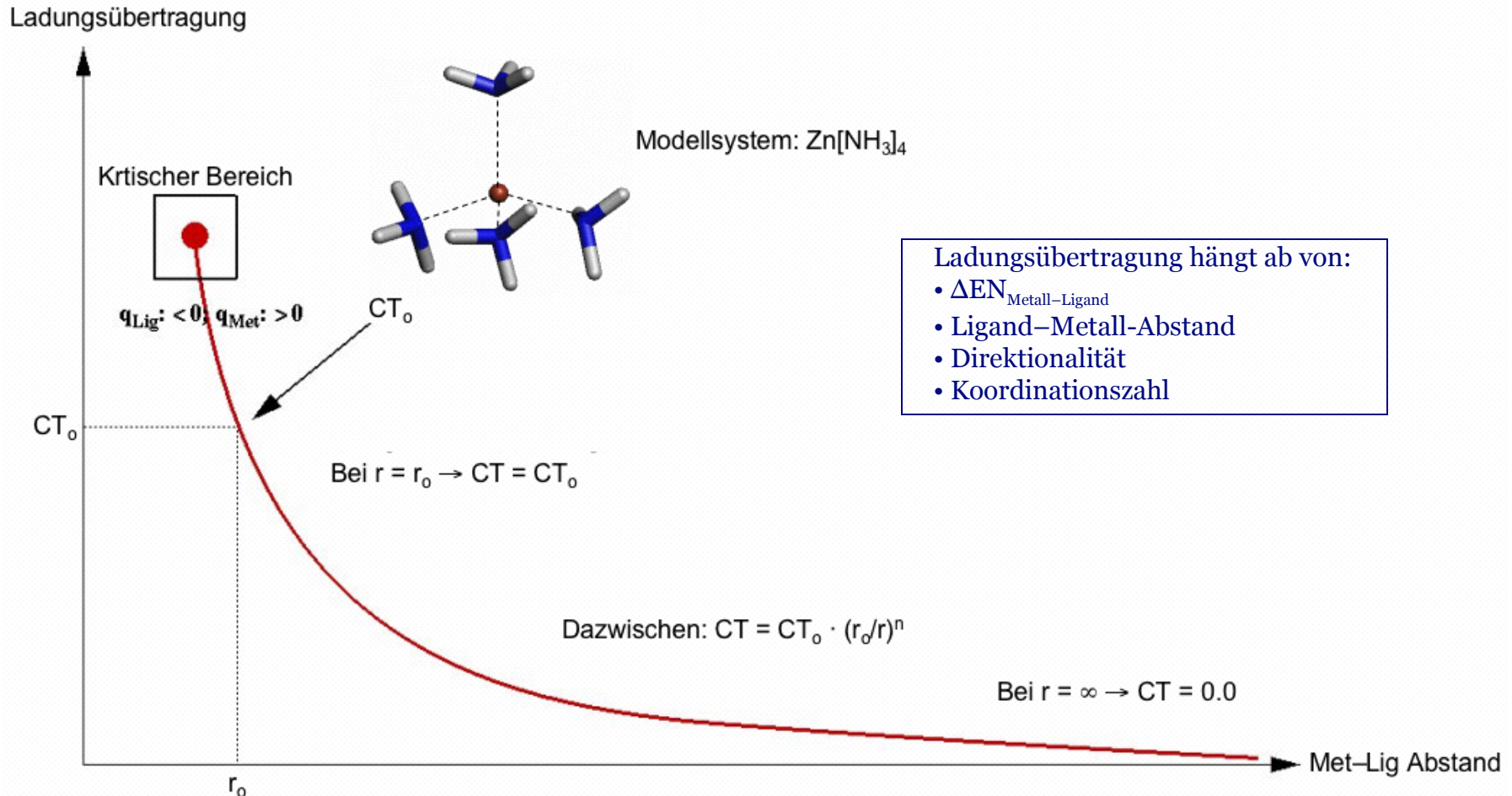


Wechselwirkungen mit Metallen: Bindungslänge



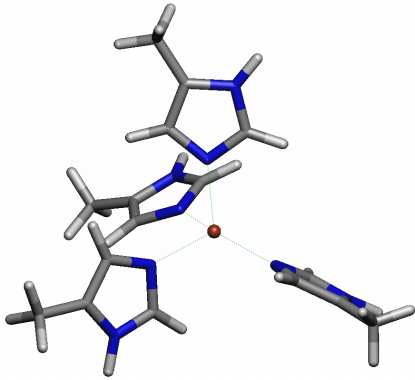


Wechselwirkungen mit Metallen: Ladungsübertragung

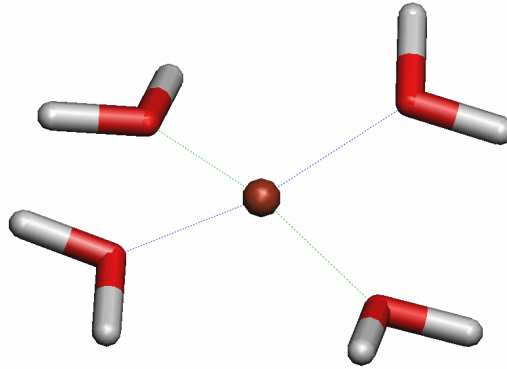




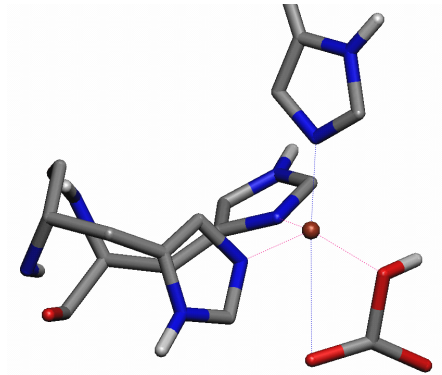
Wechselwirkungen mit Metallen: Symmetrie



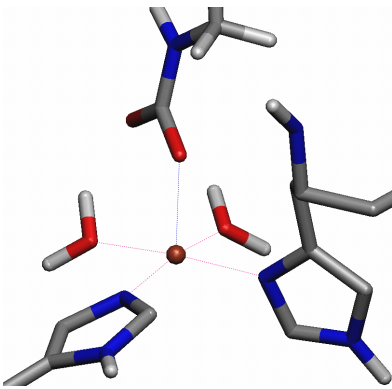
KZ = 4, Tetraeder (Co²⁺)



KZ = 4, Quadratische Ebene (Cu²⁺)

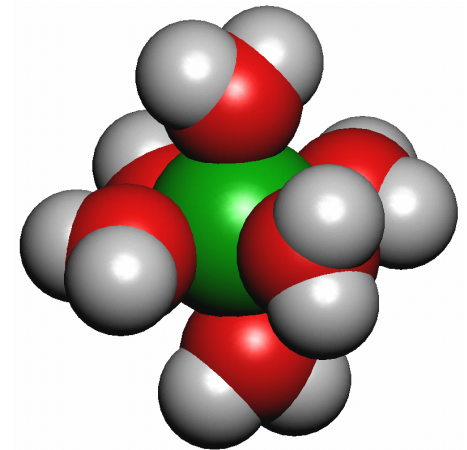


KZ = 5, Trigonal Bipyramide (Zn²⁺)



KZ = 5, Quadratische Pyramide (Ni²⁺)

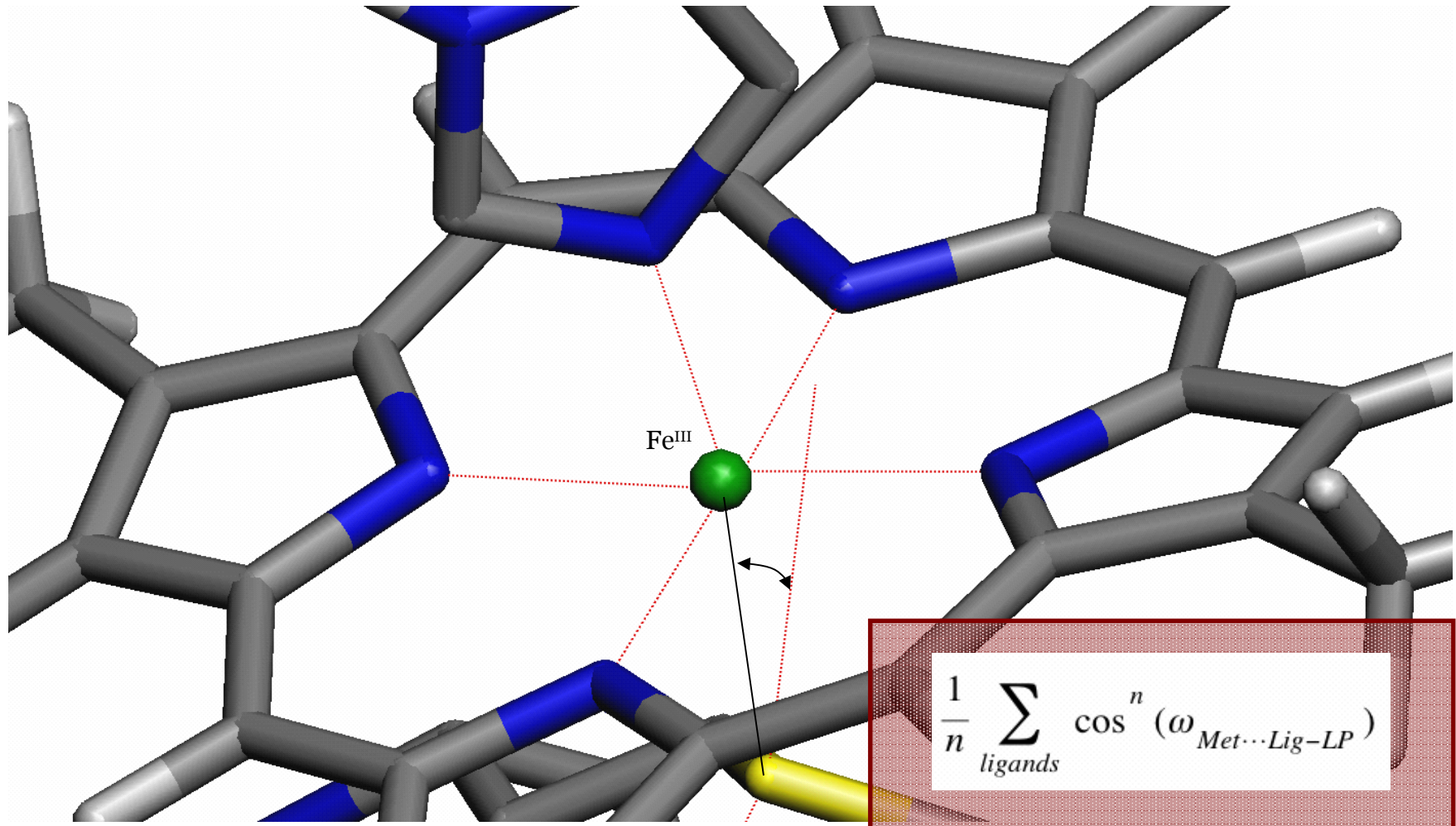
$$\prod_{\text{angles}} \cos^2 (\Psi_{\text{Lig-Met-Lig}'} - \Psi_{\text{eq}})$$



KZ = 6, Oktaeder (Ca²⁺)



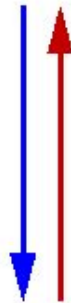
Metallzentren: Direktionalität und Ladungsübertragung





Metallfunktion: Übergang kovalent–ionisch

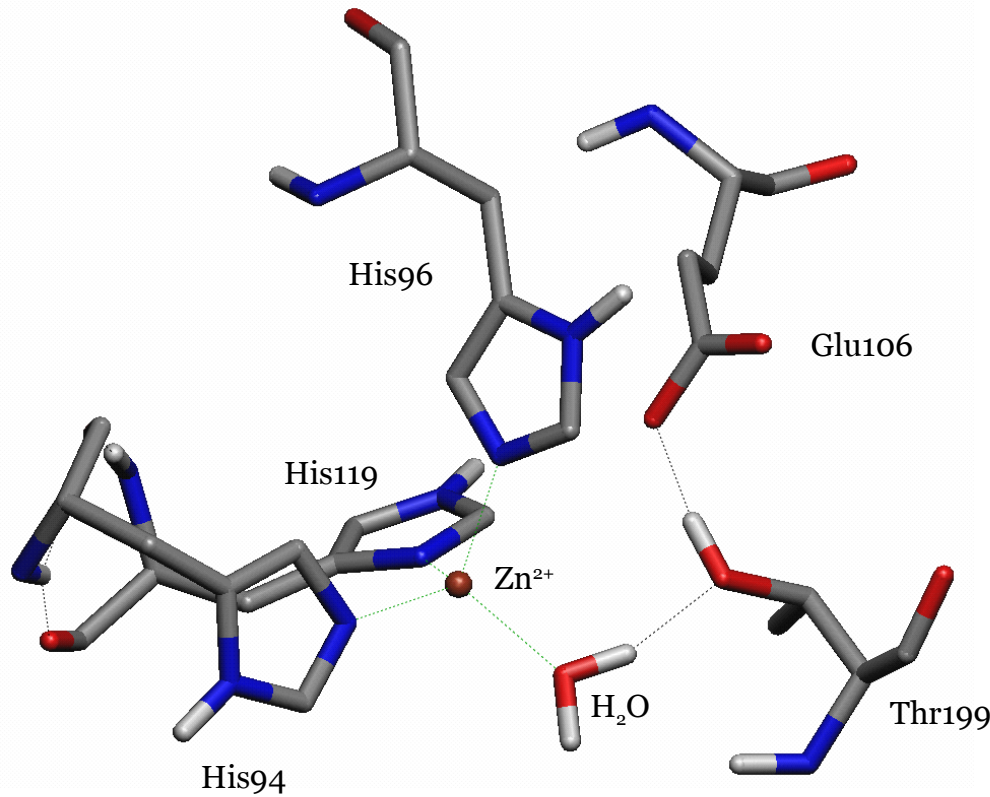
Kovalent:
$$E_{M-L} = \sum_{\substack{\text{metal-ligand} \\ \text{pairs}}} \left(\frac{E}{r_{M-Lig}^{12}} - \frac{F}{r_{M-Lig}^{10}} \right) + (E_{\text{covalent}} + E_{\text{LFS}}) \cdot \prod_{\substack{\text{indep.} \\ \text{angles}}} \cos^2(\psi_{\text{Lig-M-Lig}} - \psi_{\text{eq}}) \cdot \frac{1}{n} \sum \cos^n(\omega_{M-Lig-LP})$$



Ionisch:
$$E_{M-L} = \sum_{\substack{\text{metal-ligand} \\ \text{pairs}}} \frac{q_i^{\text{CT}} \cdot q_j^{\text{CT}}}{4\pi\epsilon_0 D(r) r_{ij}} + \sum_{\substack{\text{metal-ligand} \\ \text{pairs}}} \left(\frac{E}{r_{M-Lig}^{12}} - \frac{F}{r_{M-Lig}^{10}} \right)$$



Ladungsübertragung am Enzym Carboanhydrase (Zn^{2+})



Die effektive Ladungsübertragung ist abhängig von Abstand und Direktionalität

Zn-N (His 94) Bindung: $\Delta q = -0.179$
Zn-N (His 96) Bindung: $\Delta q = -0.179$
Zn-N (His 119) Bindung: $\Delta q = -0.174$
Zn-O (H_2O) Bindung: $\Delta q = -0.179$

Total: -0.700

→ Effektive Ladung am $\text{Zn}^{2+} = 2.0 - 0.7 = 1.3$

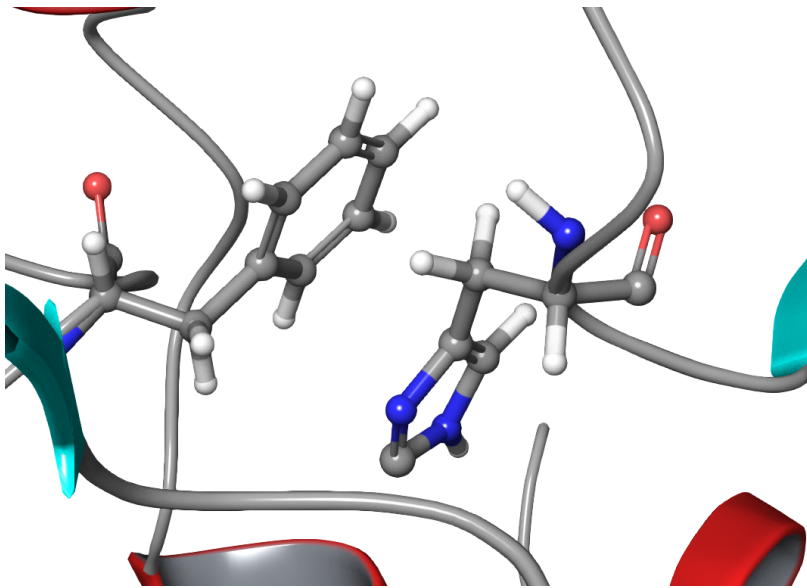
Ligand-metal charge transfer: ZN^{2+} 56

Lig: 9 NE2 HID 94 r: 2.020 dLp: 9.8 CT->M: -0.179 q(L): -0.348
Lig: 21 NE2 HID 96 r: 2.026 dLp: 8.4 CT->M: -0.179 q(L): -0.348
Lig: 40 ND1 HIE 119 r: 2.034 dLp: 7.8 CT->M: -0.174 q(L): -0.353
Lig: 57 O WAT 794 r: 1.965 dLp: 8.4 CT->M: -0.167 q(L): -0.433
Met: 56 ZN2+HET 261 CT<-L: -0.700 q(M): 1.300

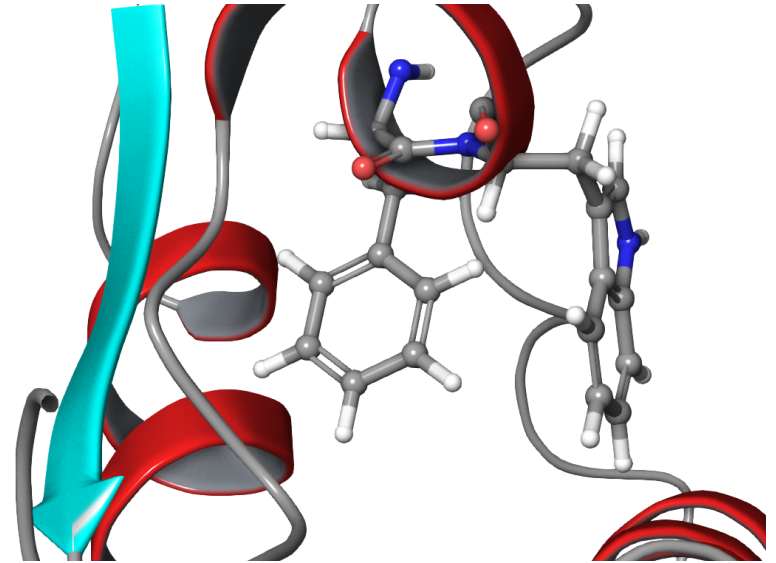


„Exotische“ Wechselwirkungen

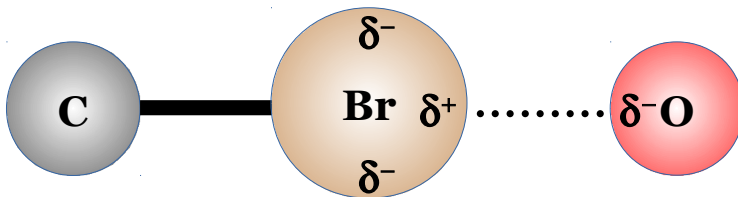
(oft nicht im Kraftfeld explizit inbegriffen)



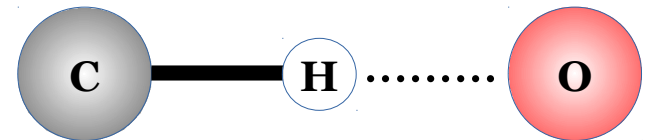
π - π WW („stacking“)



σ - π WW („T-shape“)



„Halogen bonds“ WW (Cl, Br, I)



„non-conventional“ H-bonds