

# Άτομα, Μόρια & Ενέργεια

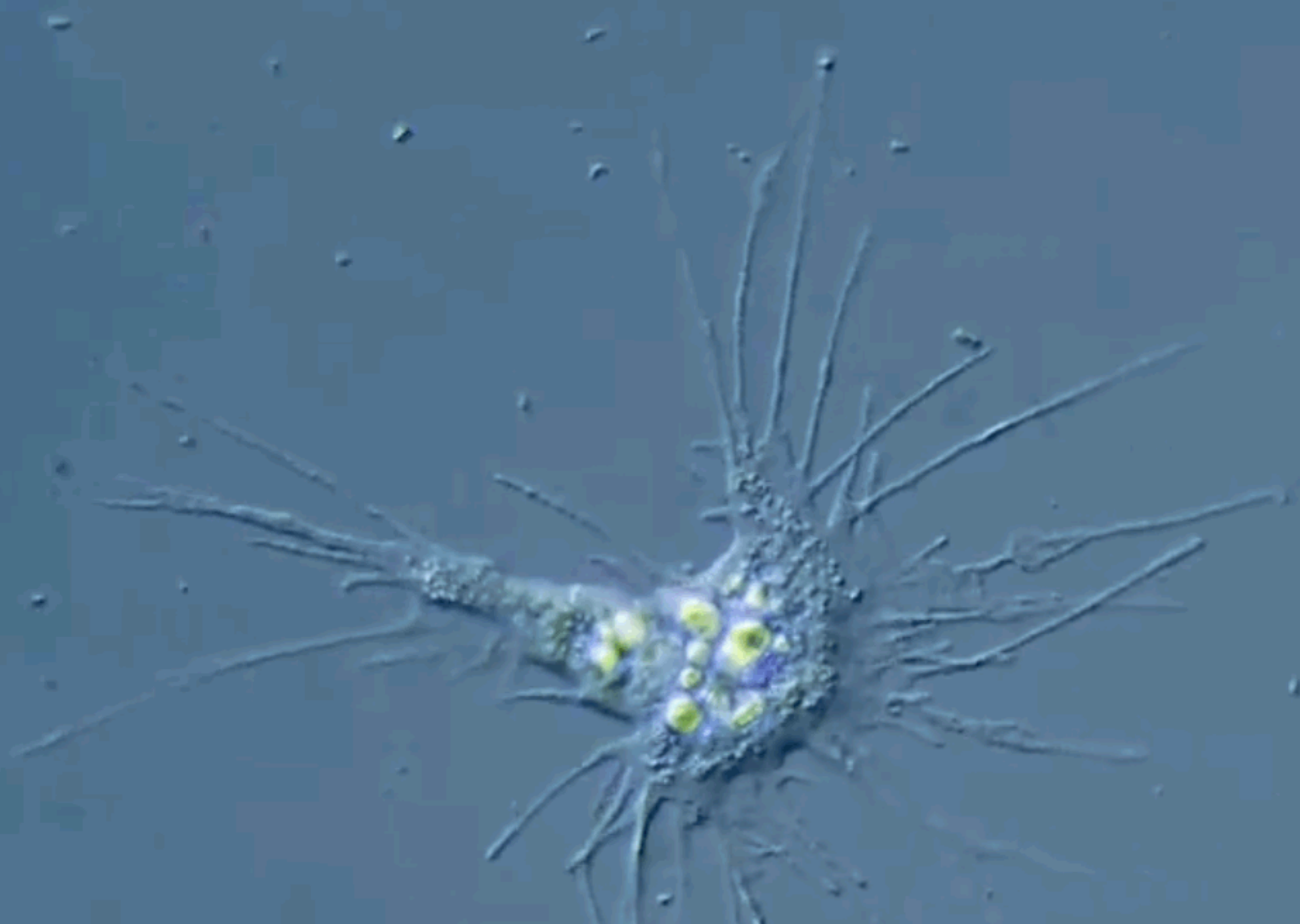
Διάλεξη 1η :

Πολυπλοκότητα και η ανάγκη απλοποίησης.  
Δομές : μοριακά γραφικά & τύποι αναπαραστάσεων.  
Πρωτεΐνες : Αμινοξέα και ιδιότητες τους. Ενέργεια :  
Πεπτιδικός δεσμός, γωνίες στρέψης, Ramachandran plots.  
Μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις στα μακρομόρια.  
Energy minimization, Docking/Virtual Screening

# Πολυπλοκότητα

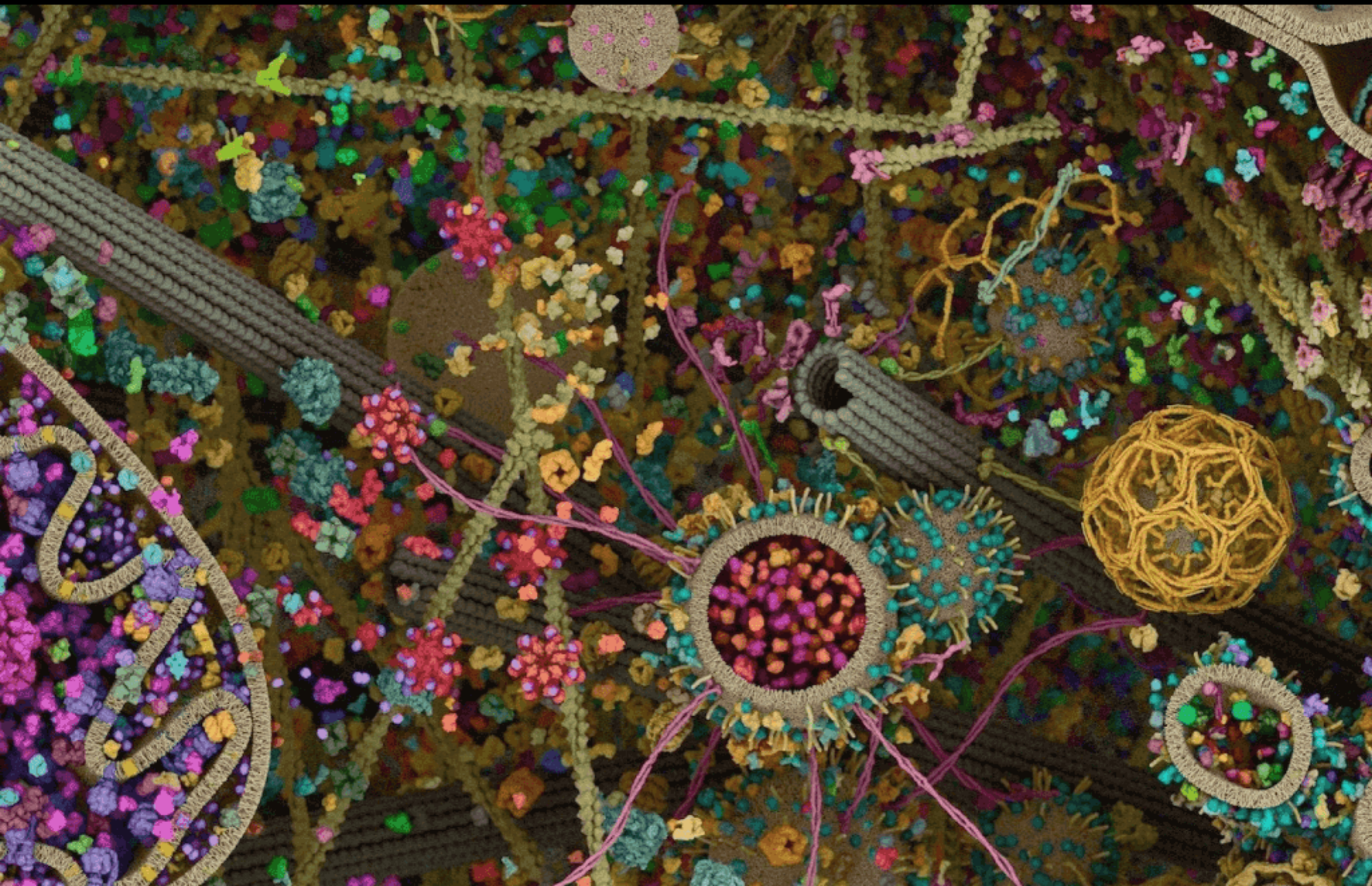


# Πολυπλοκότητα



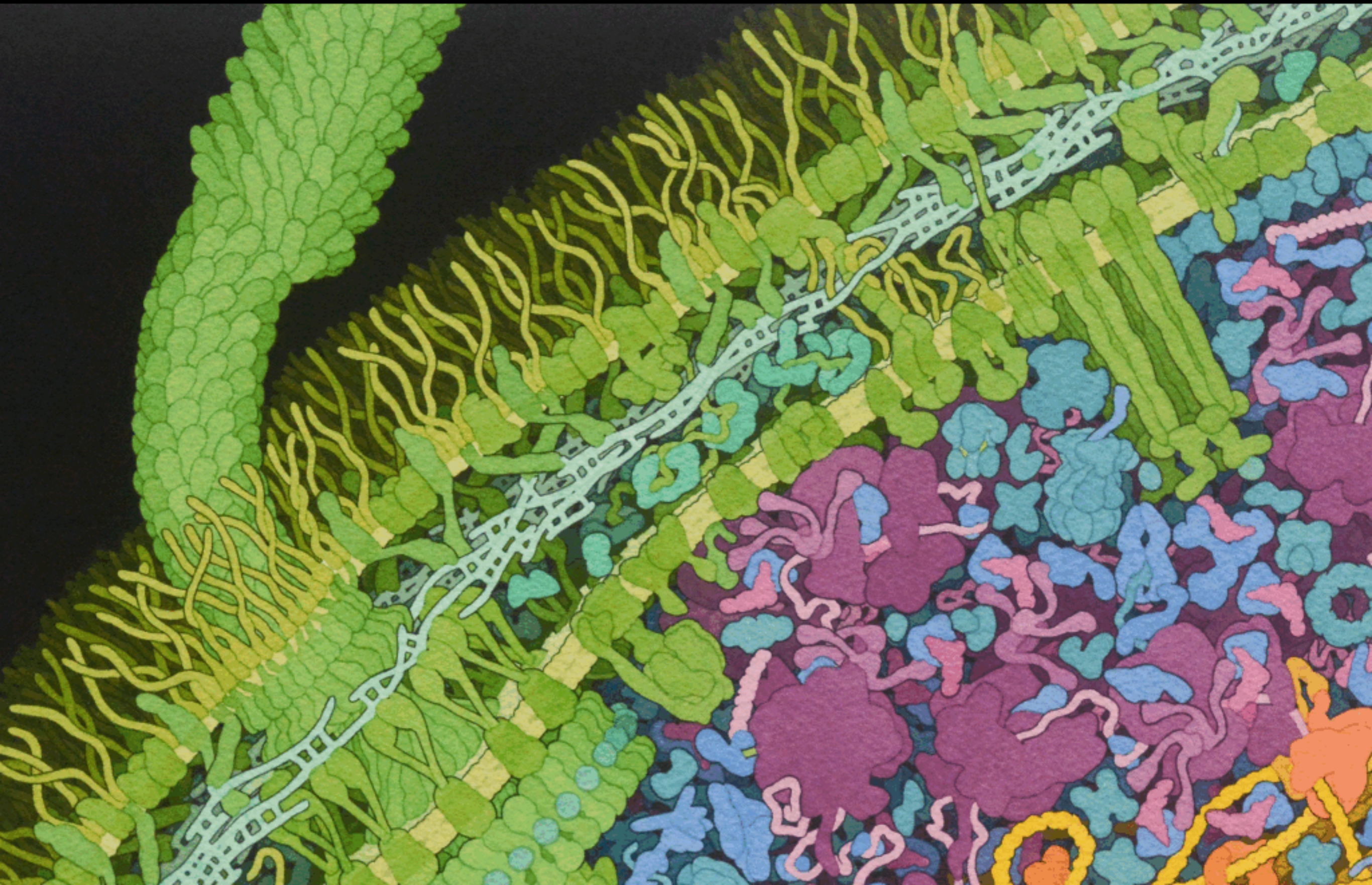


# Πολυπλοκότητα

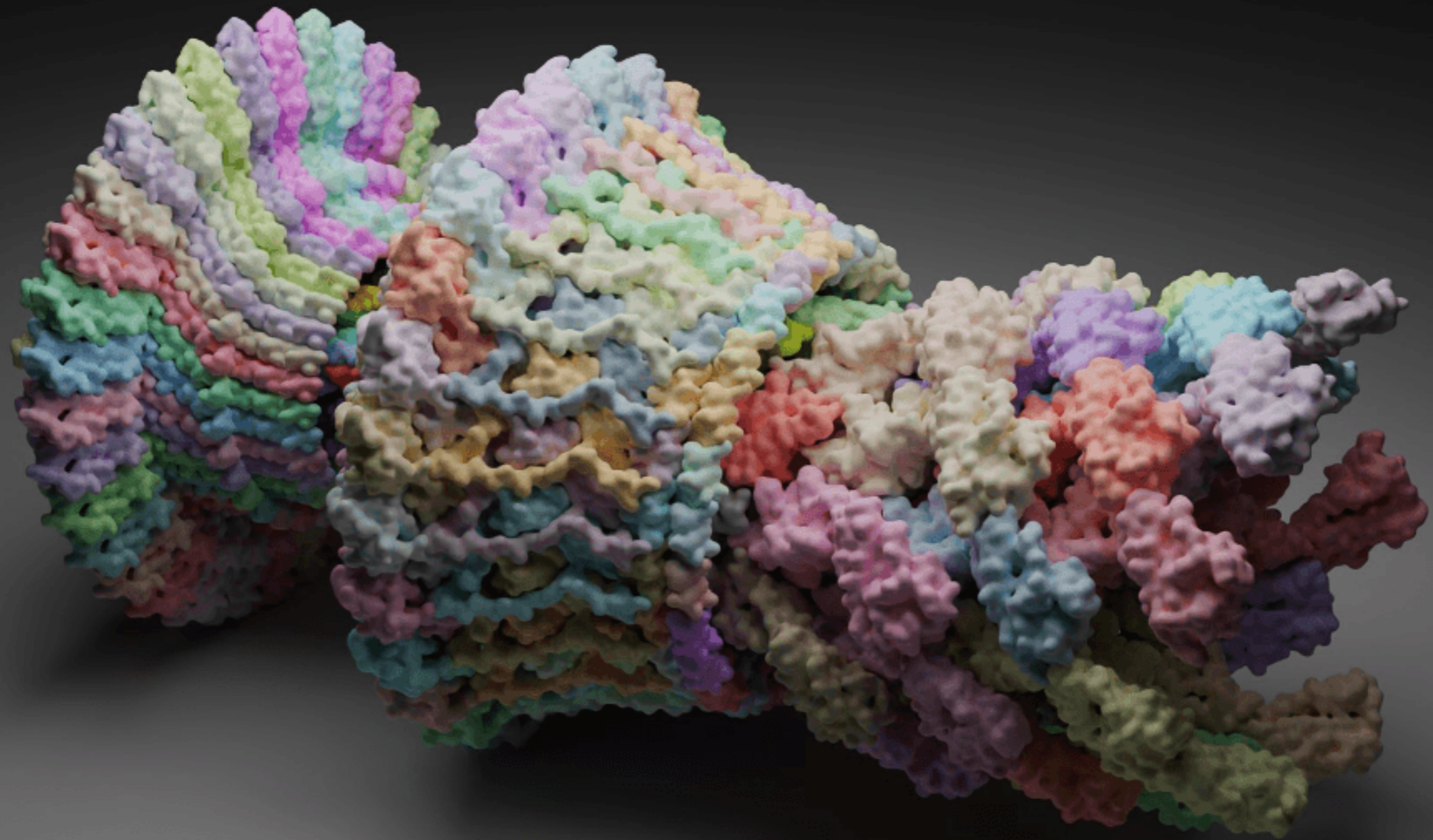




# Πολυπλοκότητα

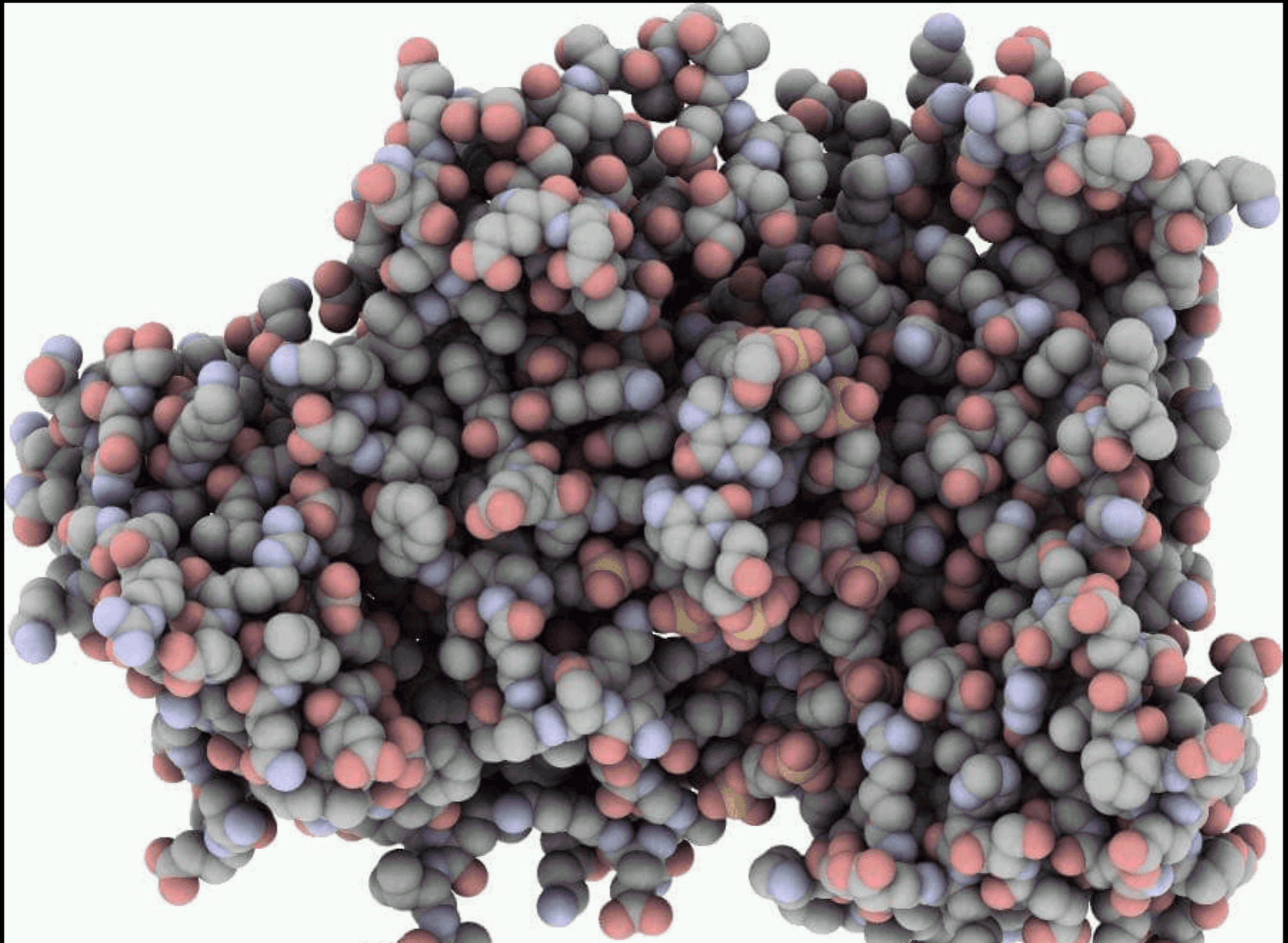








# Πολυπλοκότητα



# Μοριακά γραφικά

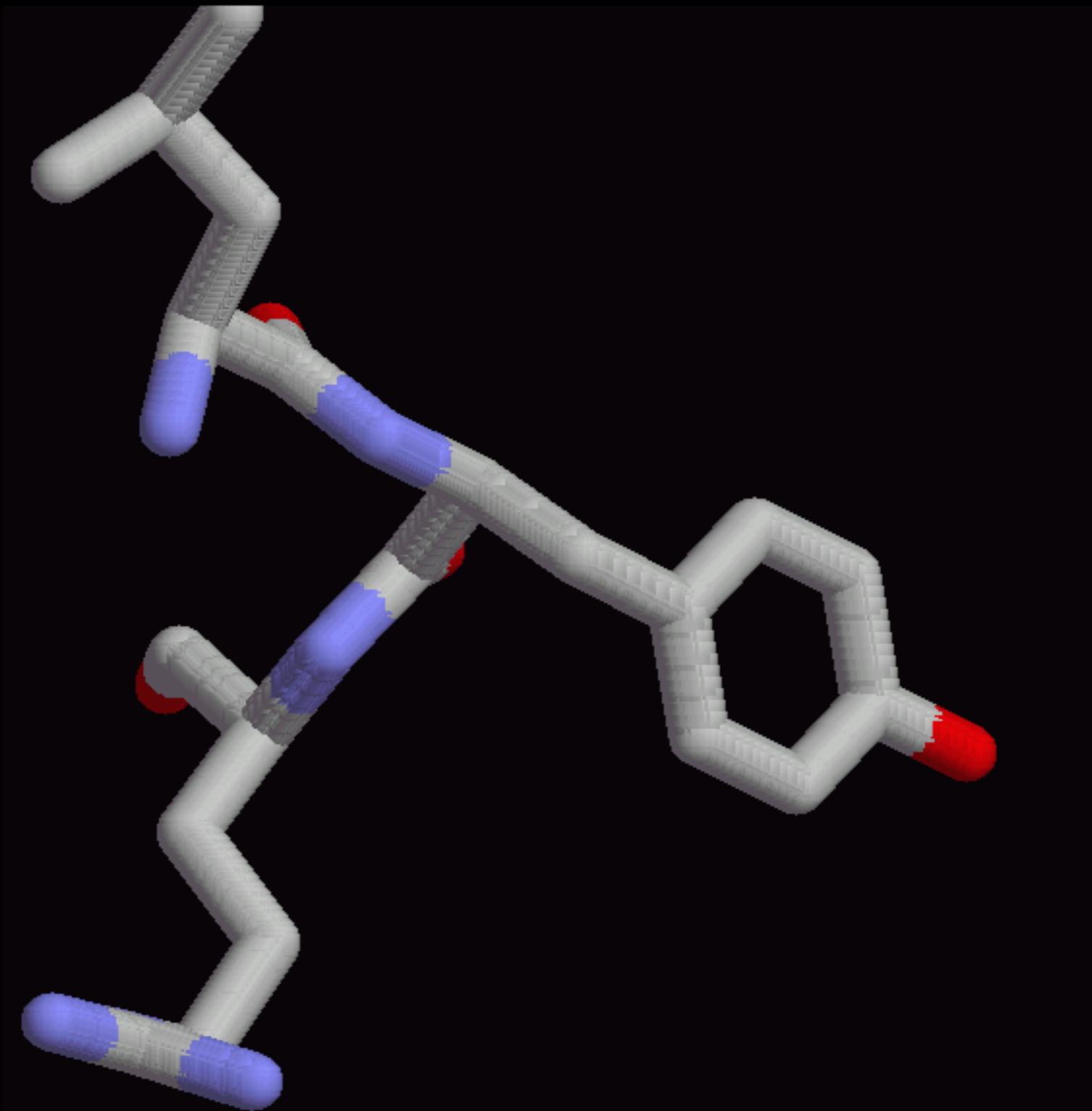
---

Η γραφική αναπαράσταση (μέσω υπολογιστών) μορίων και μοριακών διεργασιών έχει συγκεντρώσει τόσο ενδιαφέρον, ώστε να υπάρχει διεθνές επιστημονικό περιοδικό, το Journal of Molecular Graphics, το οποίο ασχολείται αποκλειστικά με το θέμα αυτό. Για τα πλαίσια αυτού του μαθήματος, θα παρουσιαστούν μερικές από τις συνηθέστερες στατικές γραφικές απεικονίσεις μορίων ώστε όταν αυτές απαντώνται να μην προκαλούνται αμφιβολίες για το τι αναπαρίσταται.



# Μοριακά γραφικά

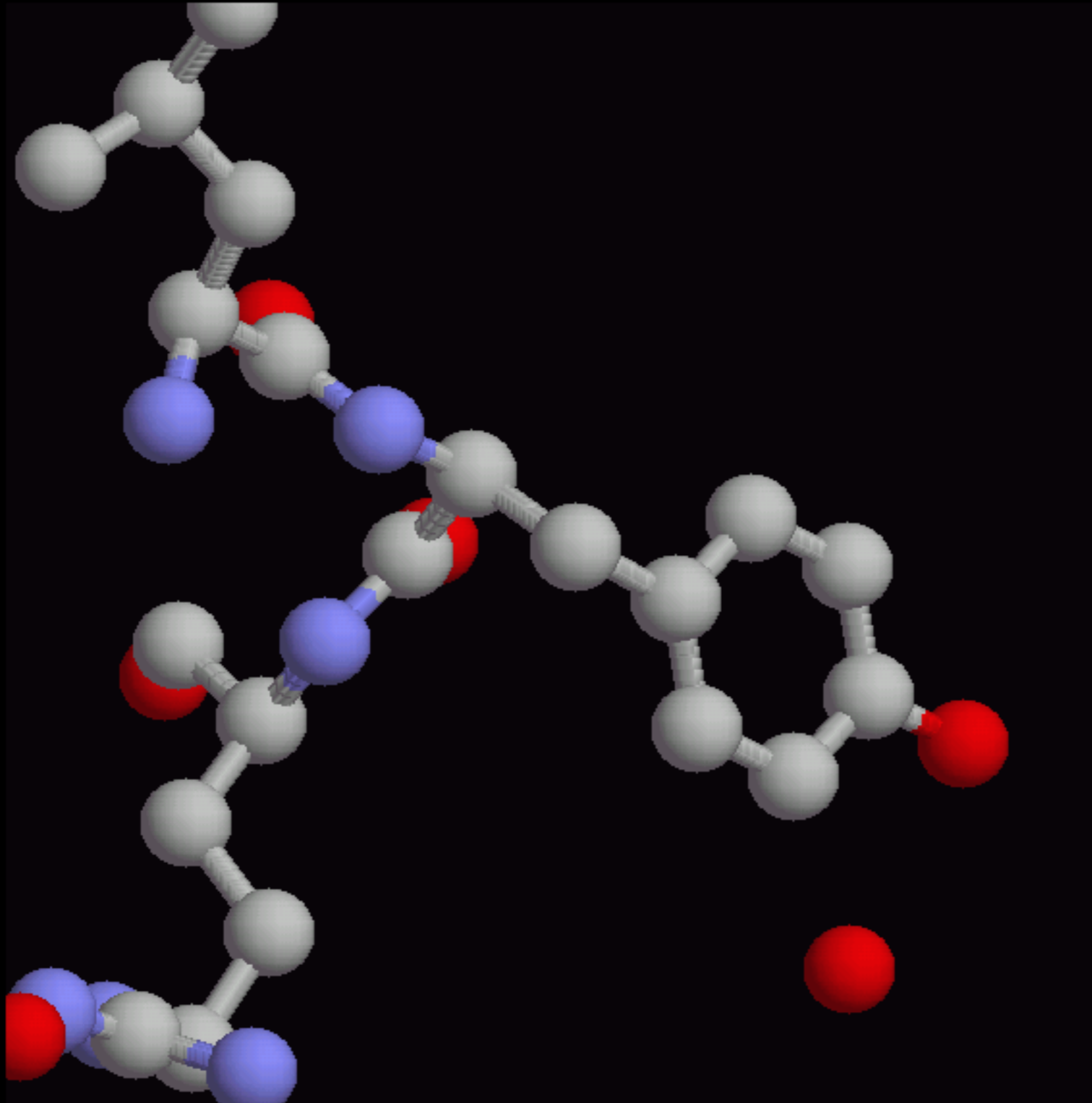
## Ομοιοπολικοί δεσμοί



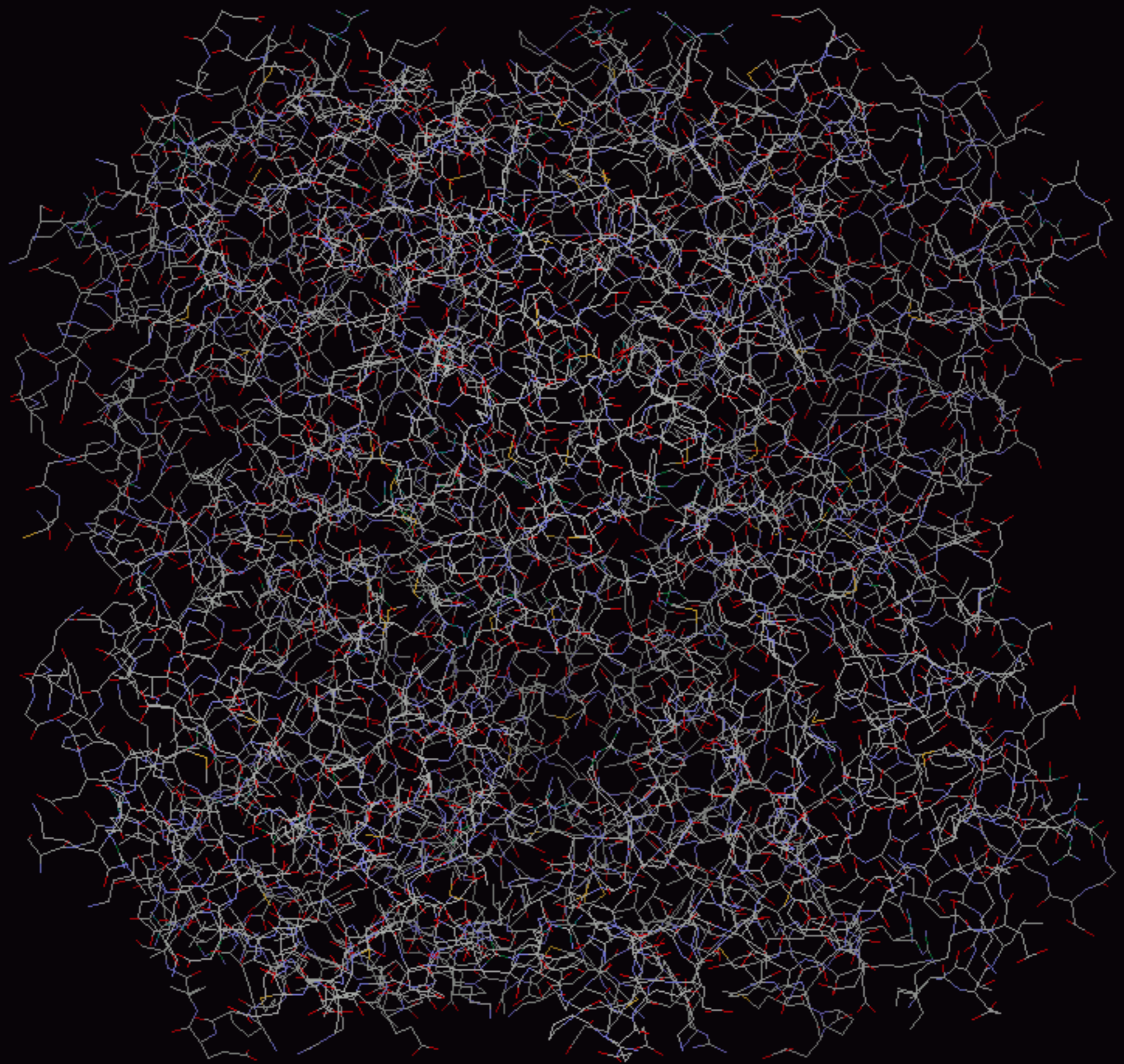


# Μοριακά γραφικά

Ομοιοπολικοί δεσμοί και ατομικές θέσεις



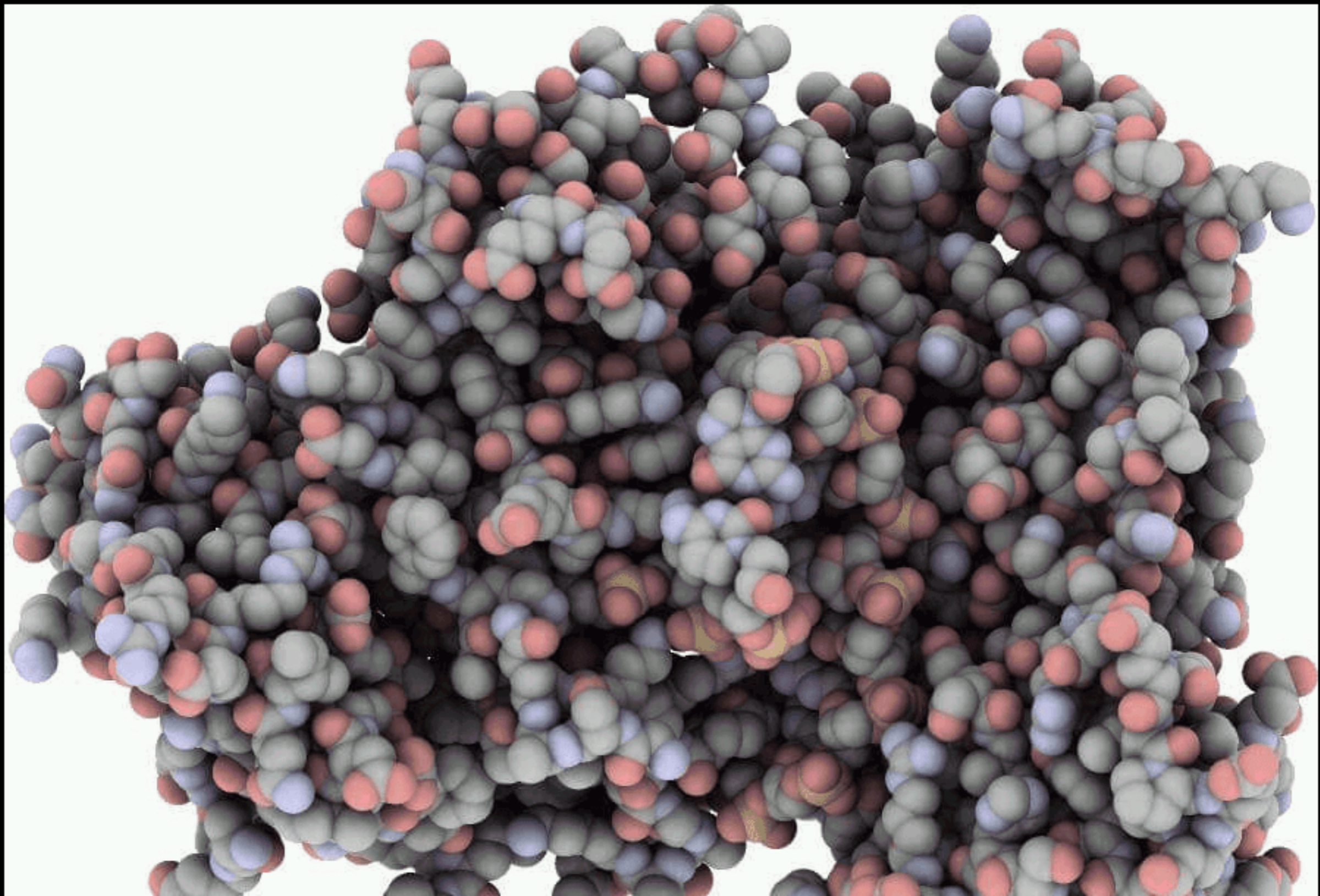






# Μοριακά γραφικά

## Χωροπληρωτικά μοντέλα





# Μοριακά γραφικά

Σκελετός μορίου (C $\alpha$ -C $\alpha$ , P-P)





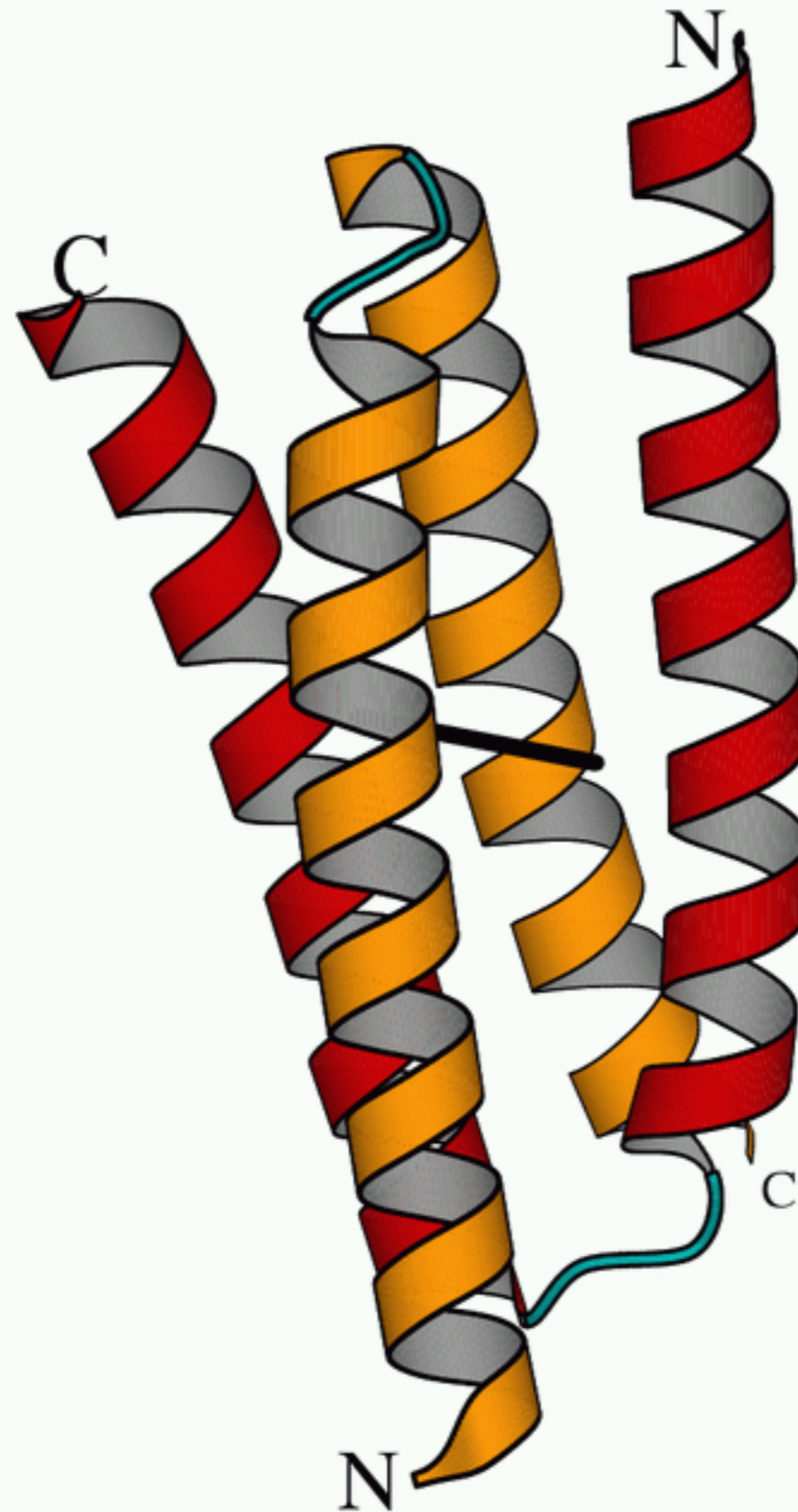
# Μοριακά γραφικά

Σχηματική αναπαράσταση τύπου 'cartoon'.

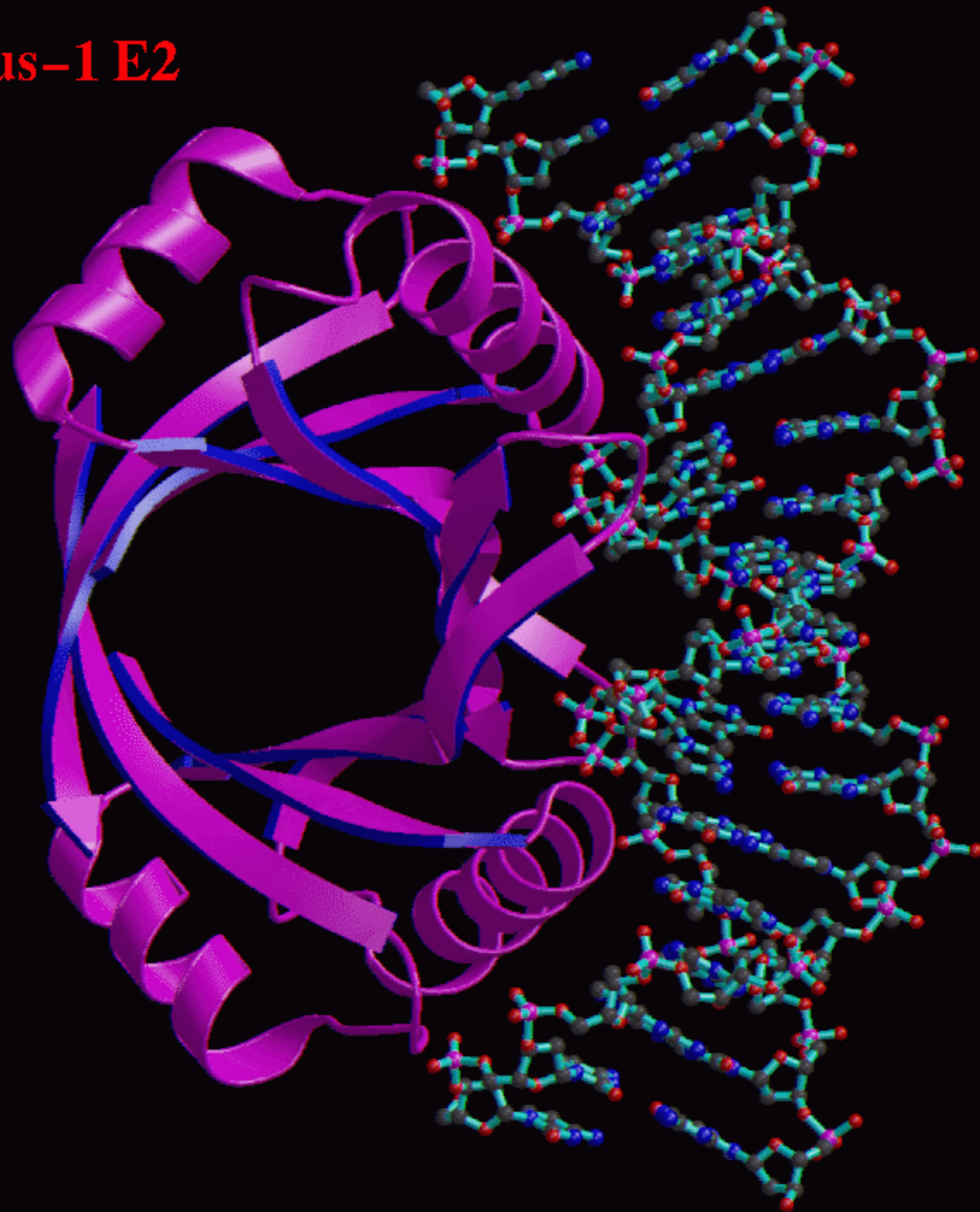




# Μοριακά γραφικά

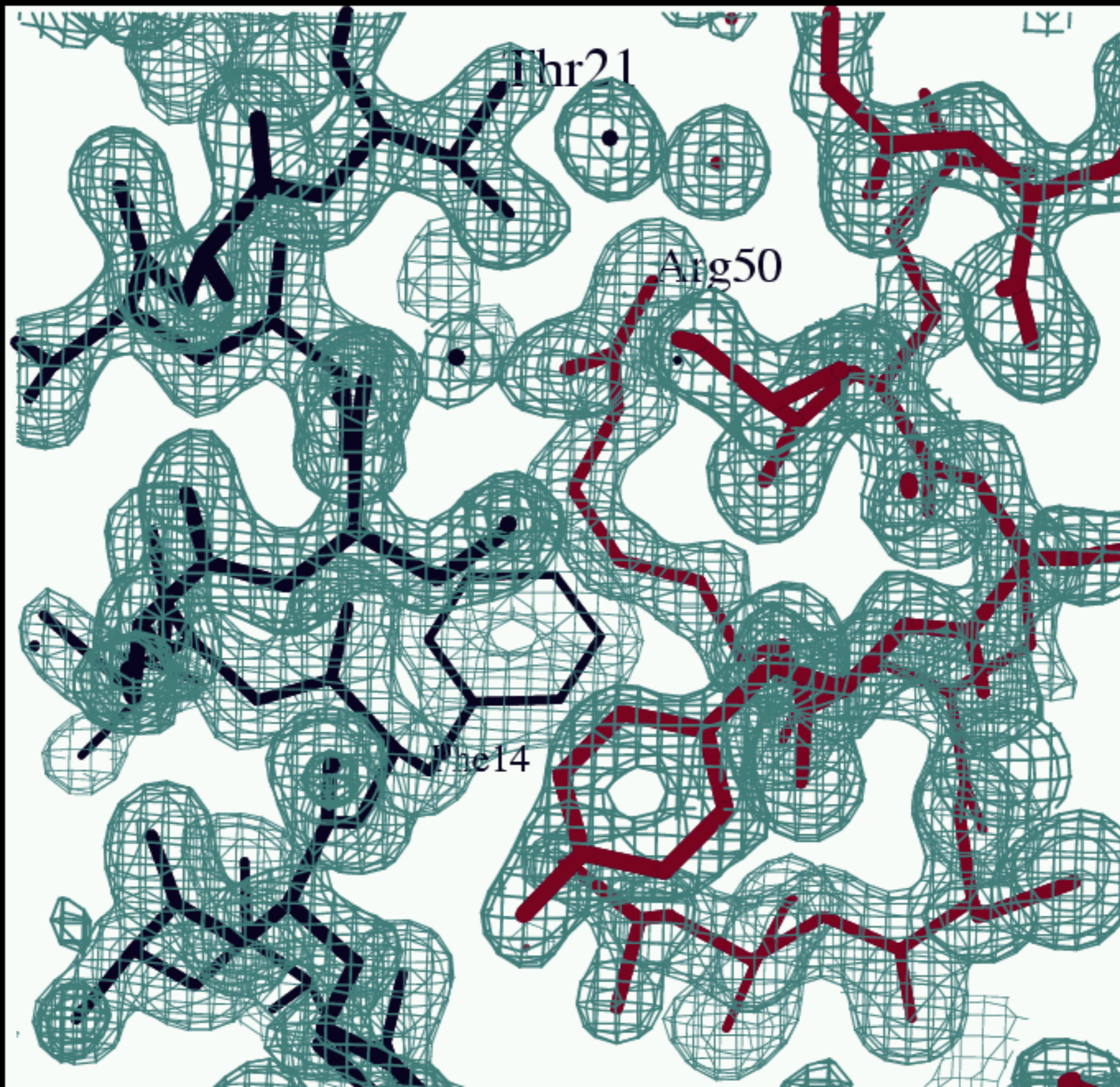


# Papillomavirus-1 E2



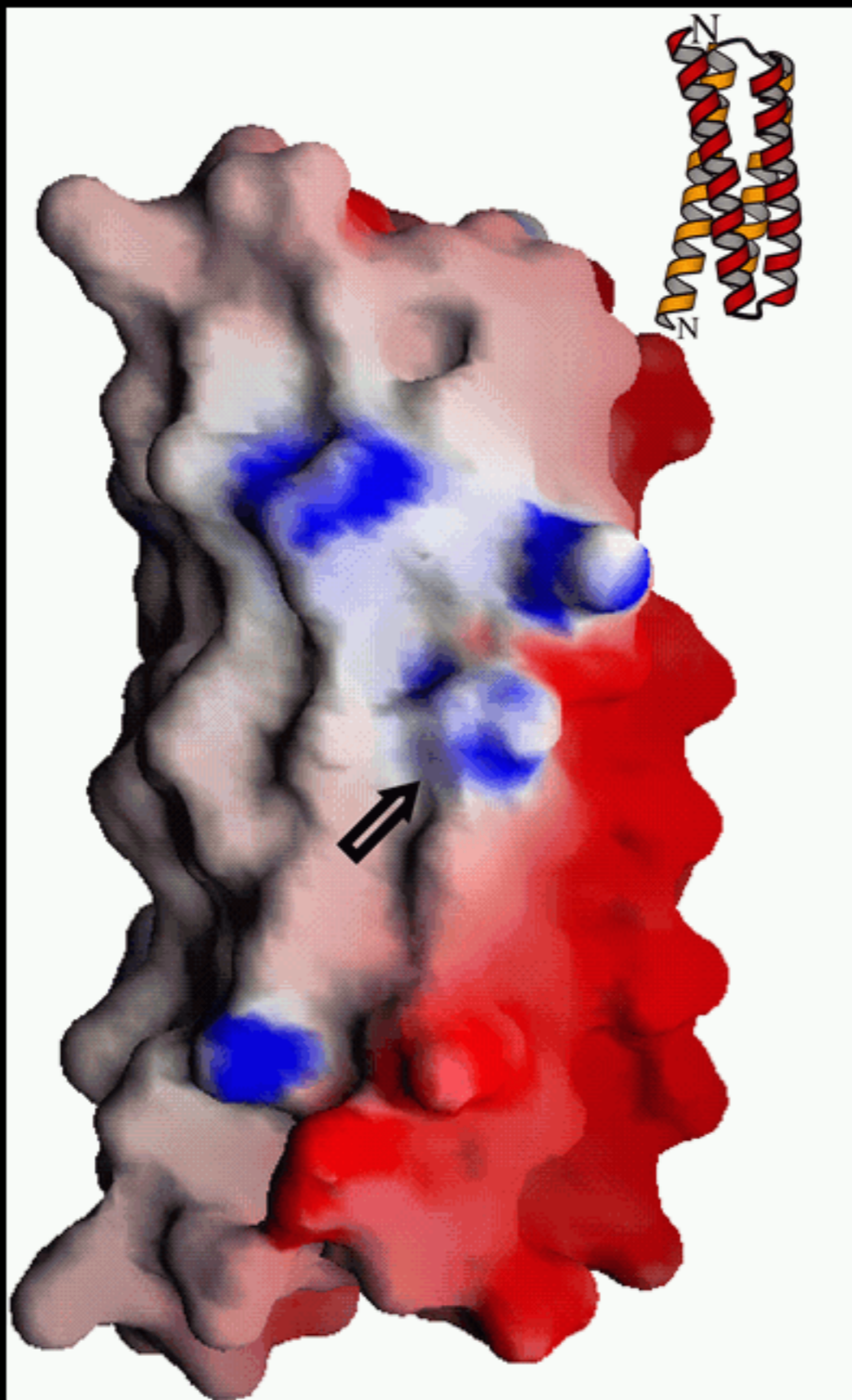


# Μοριακά γραφικά





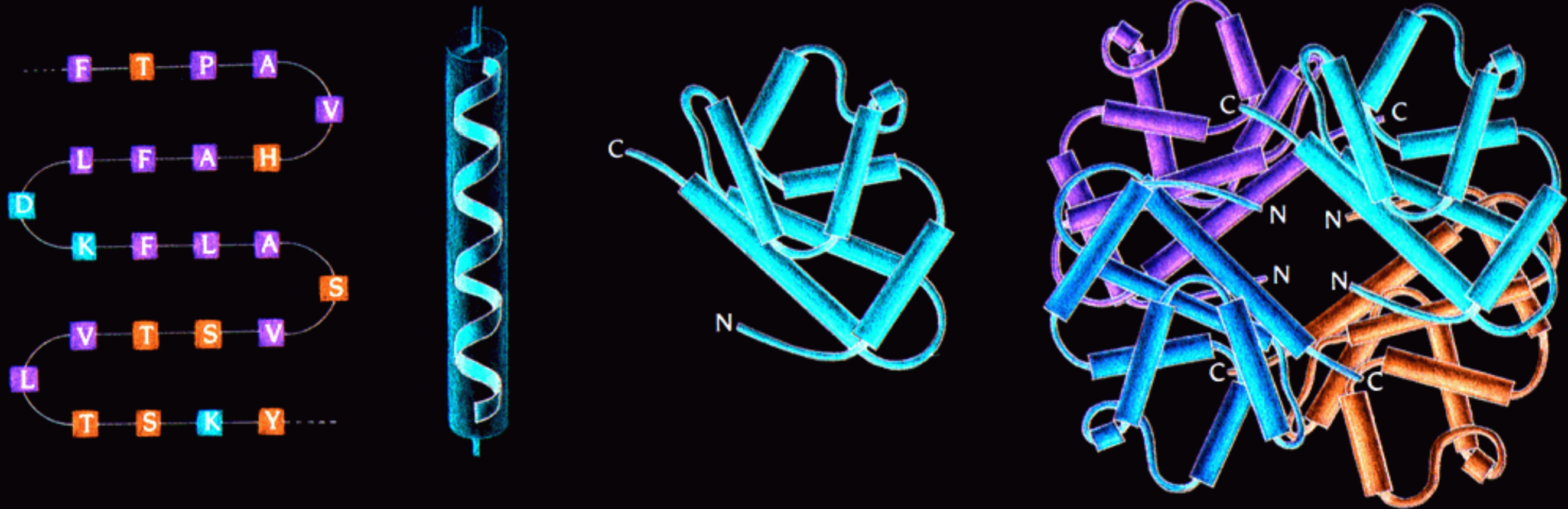
# Μοριακά γραφικά



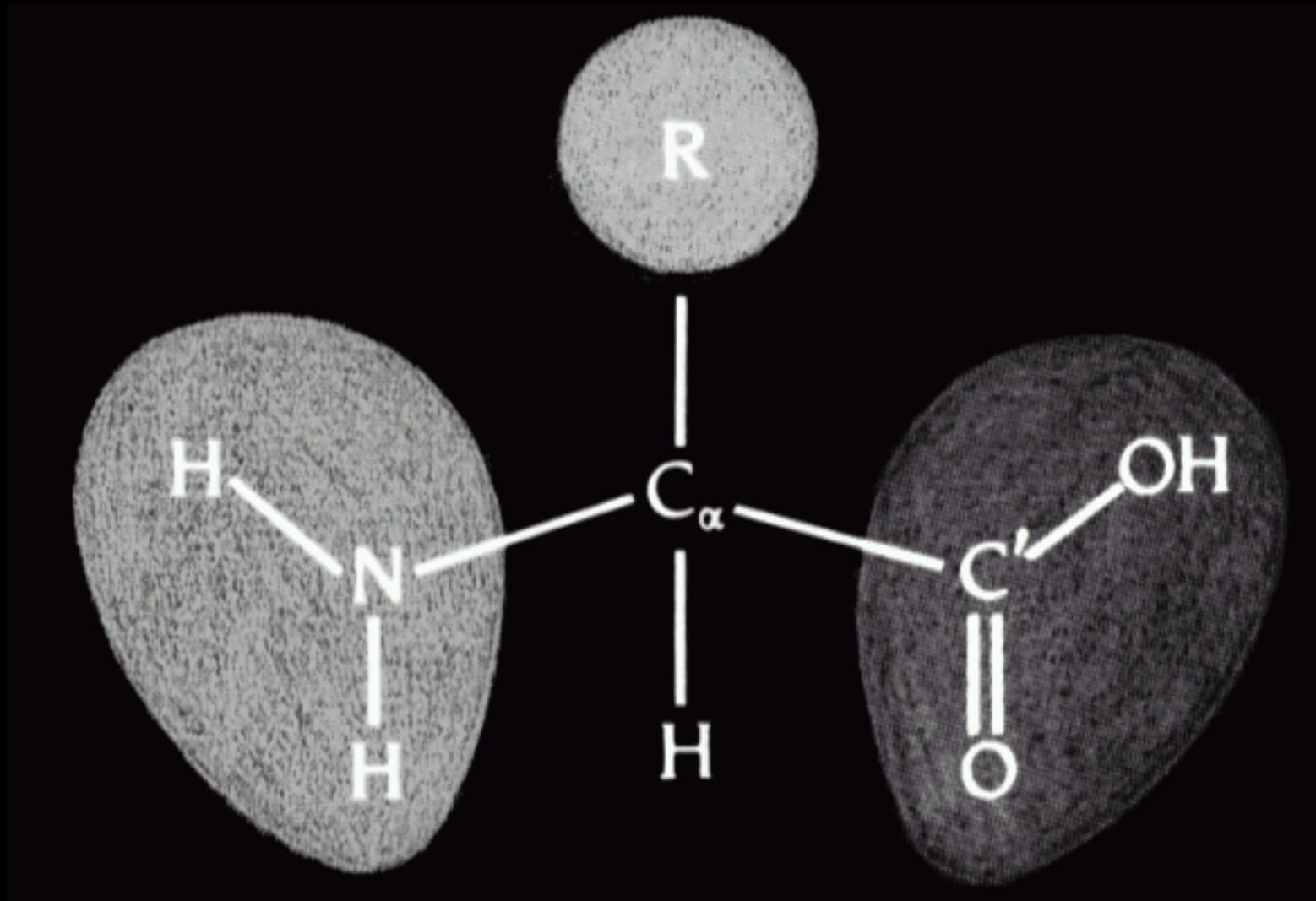


# Πρωτεΐνες : επανάληψη

## Επίπεδα οργάνωσης πρωτεϊνών

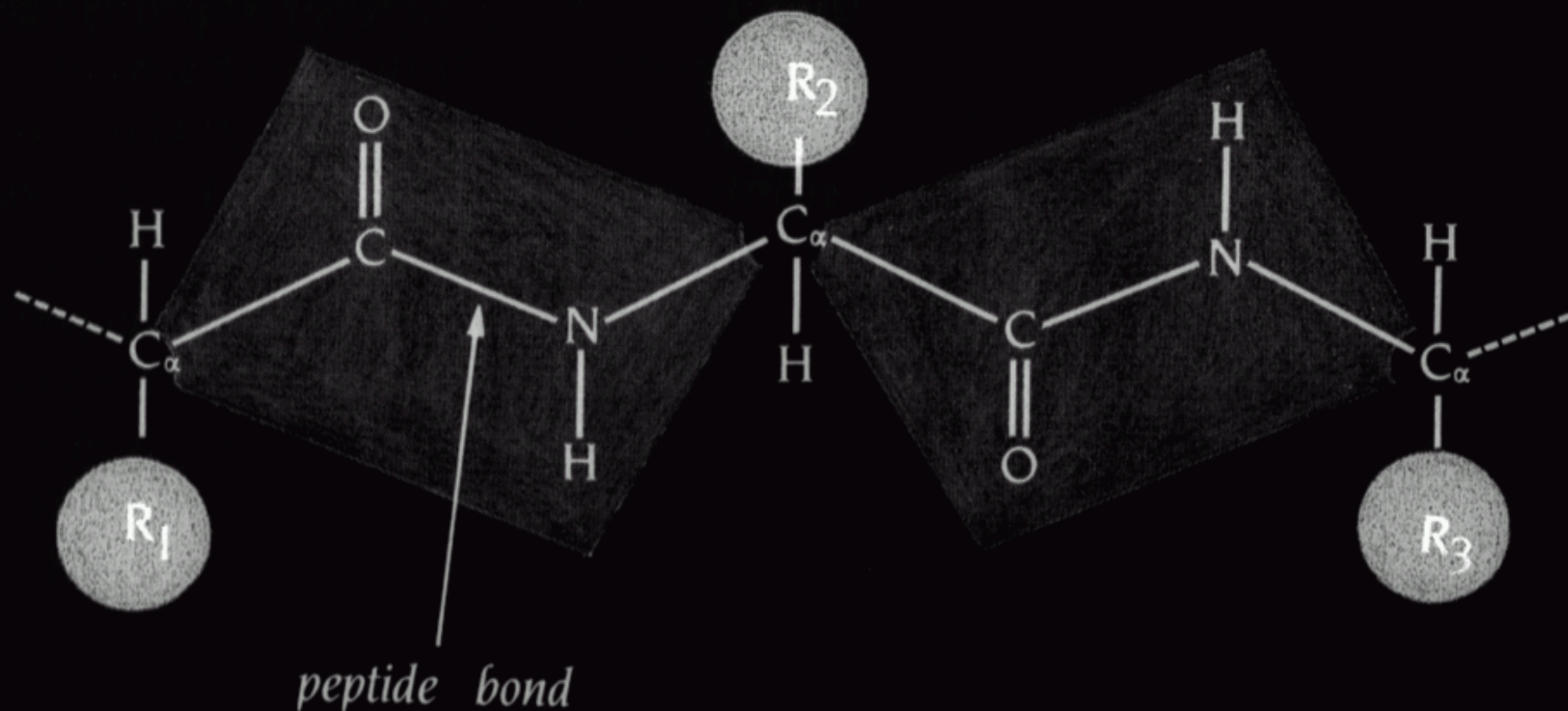


# α-αμινοξέα



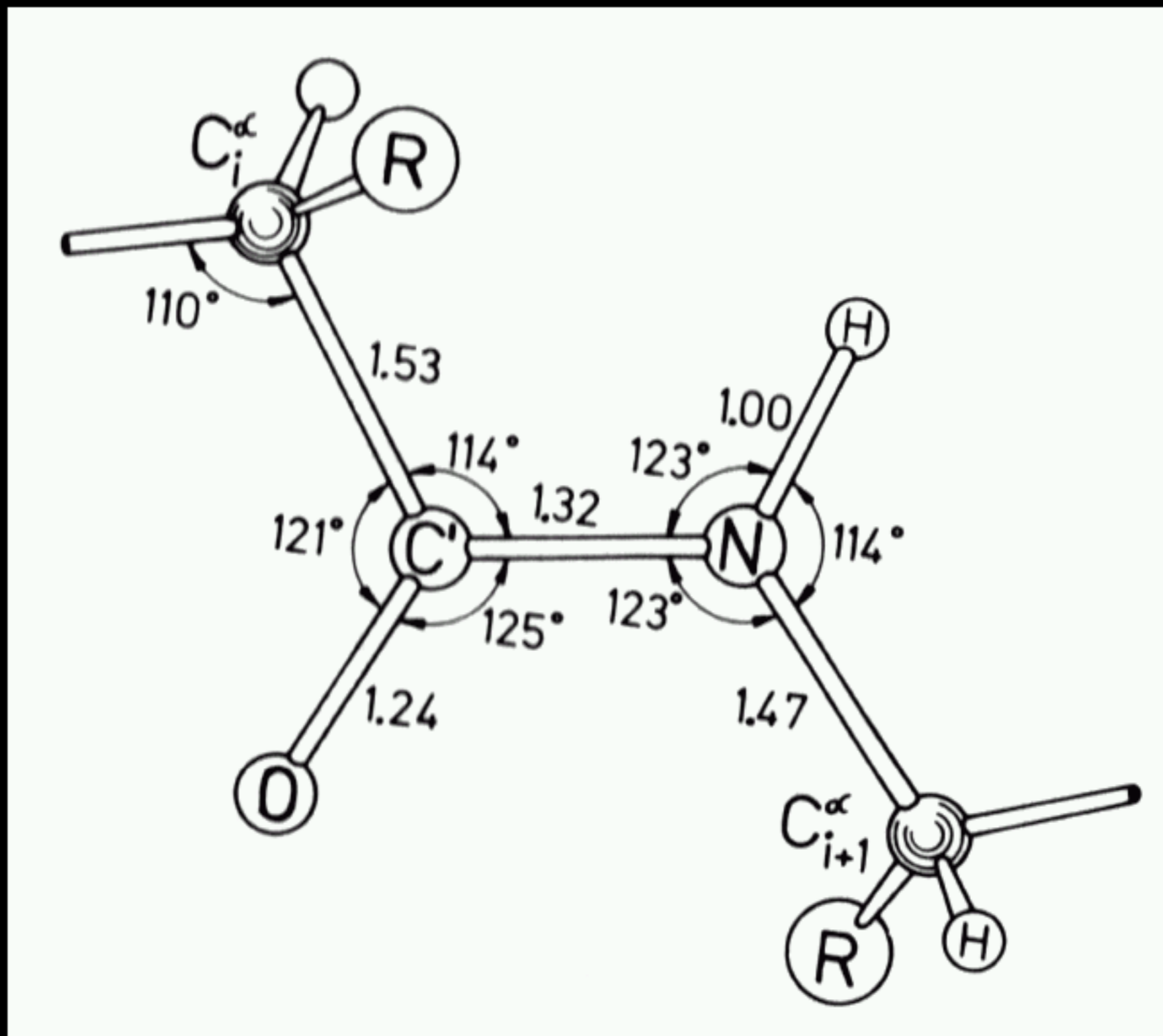


# Πεπτιδικός δεσμός



# Πεπτιδικός δεσμός (trans)

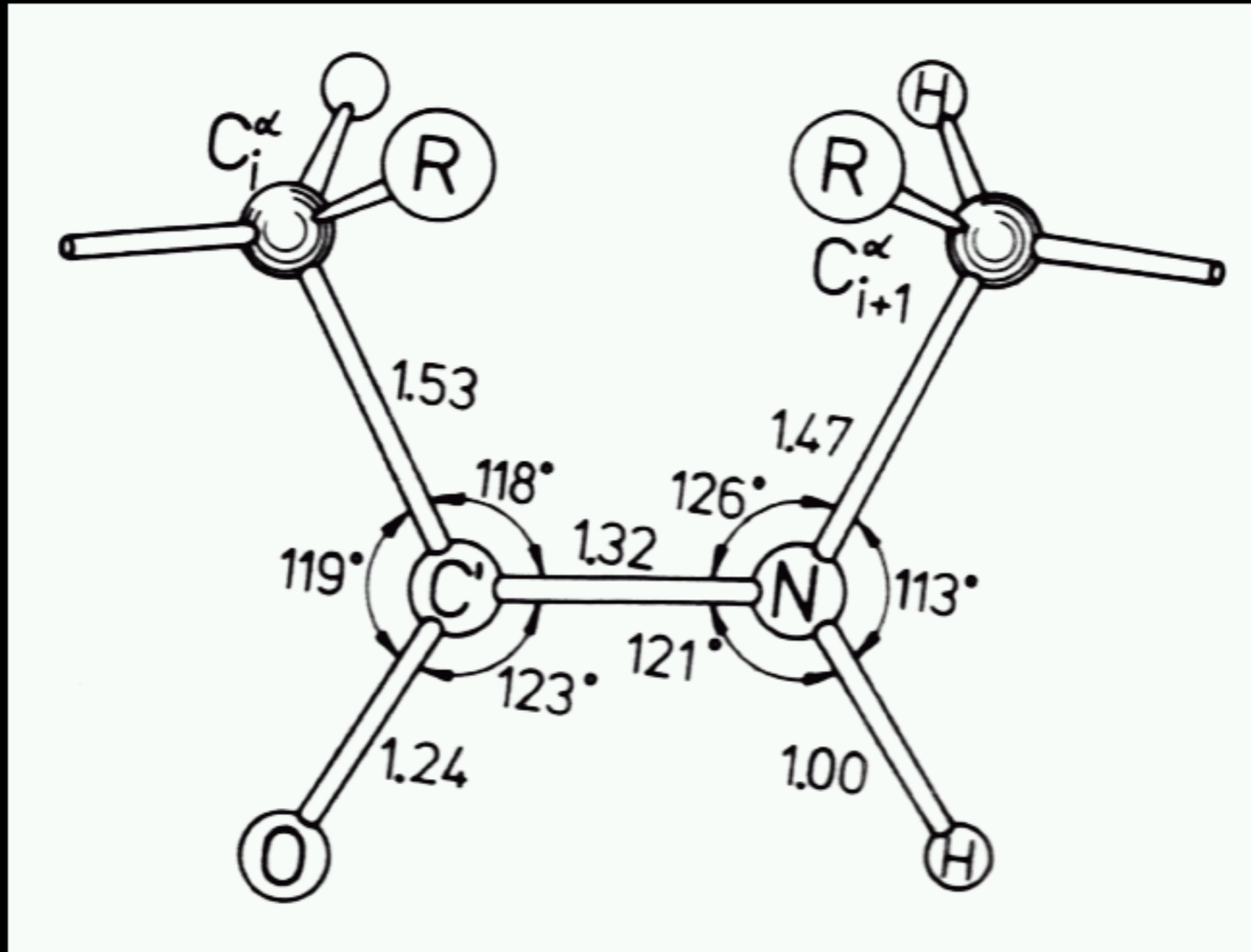
## Μήκη και γωνίες δεσμών





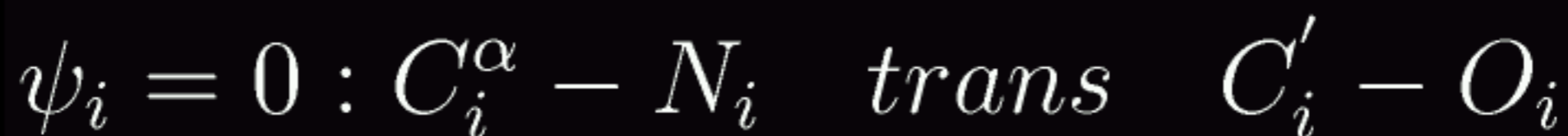
# cis-ΠΕΠΤΙΔΙΚΟΣ ΔΕΣΜΟΣ

Μήκη και γωνίες δεσμών



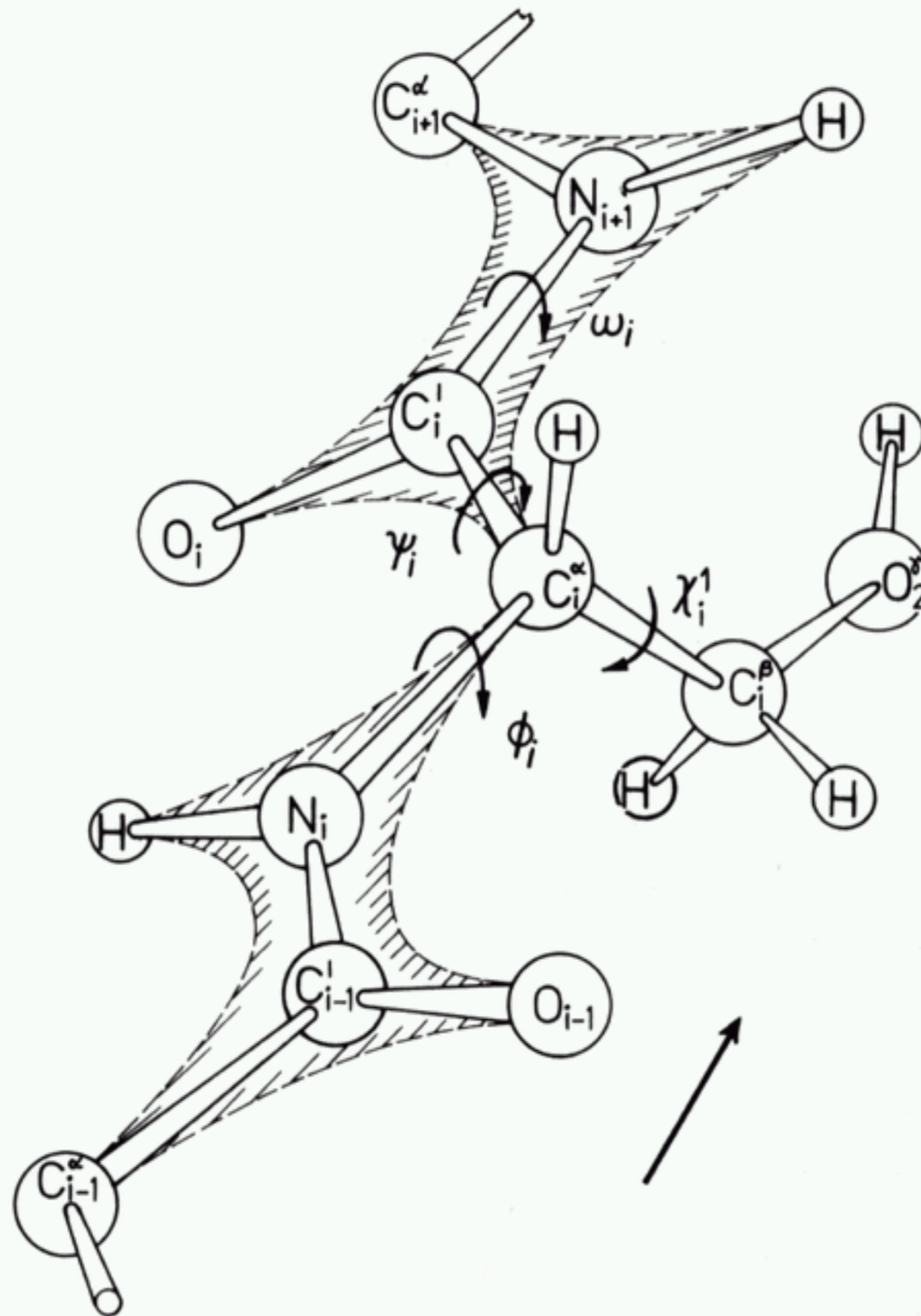
# Γωνίες στρέψης (torsion angles).

Επειδή ο πεπτιδικός δεσμός έχει χαρακτήρα διπλού δεσμού (με τα C=O και N-H σχεδόν συνεπίπεδα), η διαμόρφωση (στον τρισδιάστατο χώρο) του πρωτεϊνικού σκελετού μπορεί να περιγραφεί με την παράθεση δύο μόνο δίεδρων γωνιών ανά κατάλοιπο. Οι δύο αυτές δίεδρες γωνίες είναι οι 'φ' και 'ψ' και έχουν οριστεί από την IUPAC-IUB ως εξής :

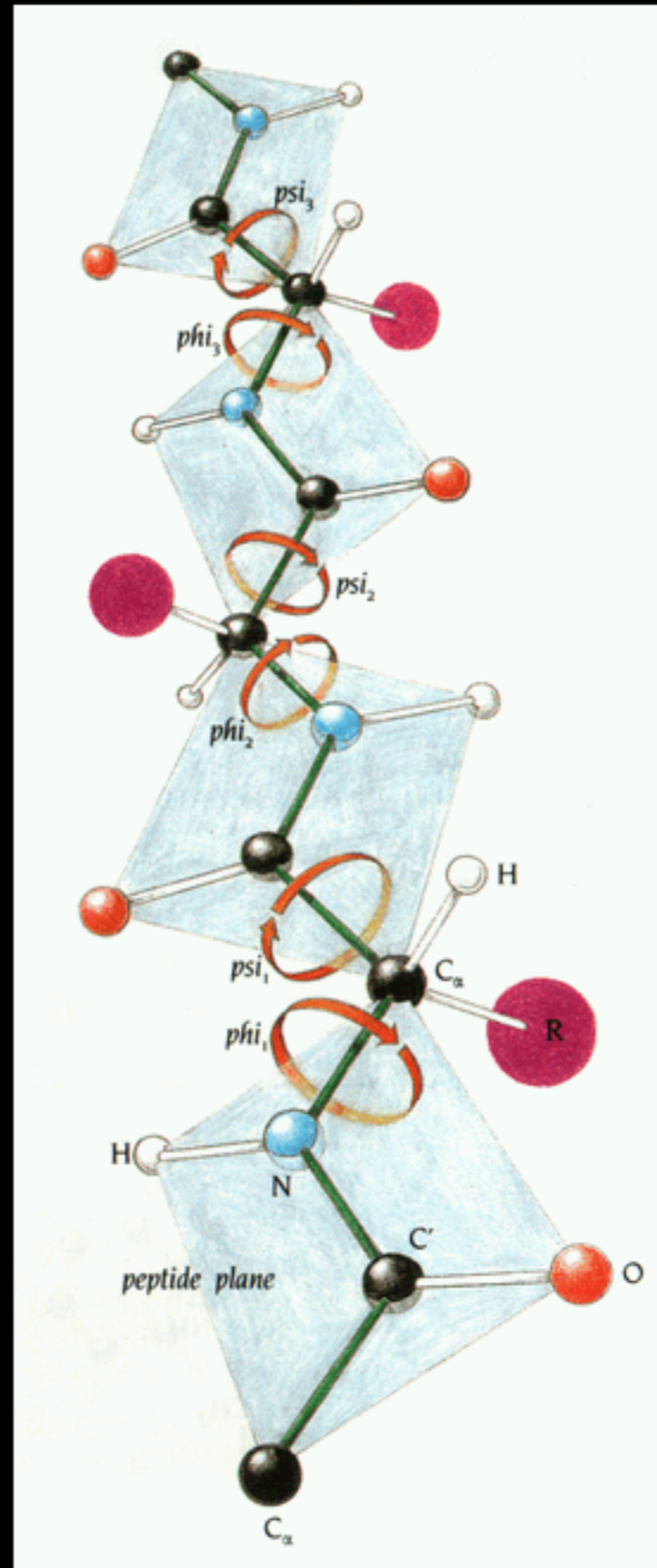




# Γωνίες στρέψης (torsion angles).

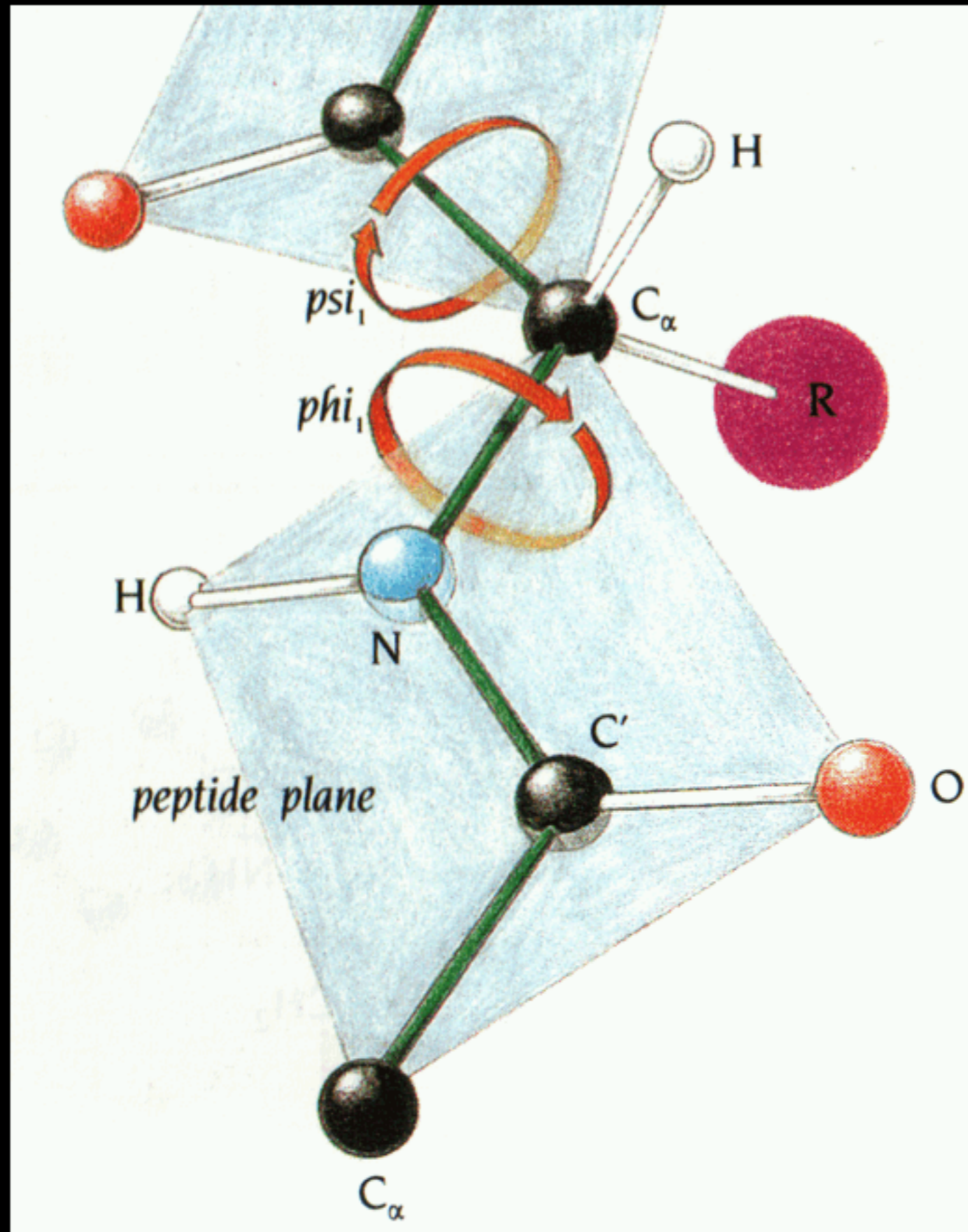


# Γωνίες στρέψης (torsion angles).





# Γωνίες στρέψης (torsion angles).



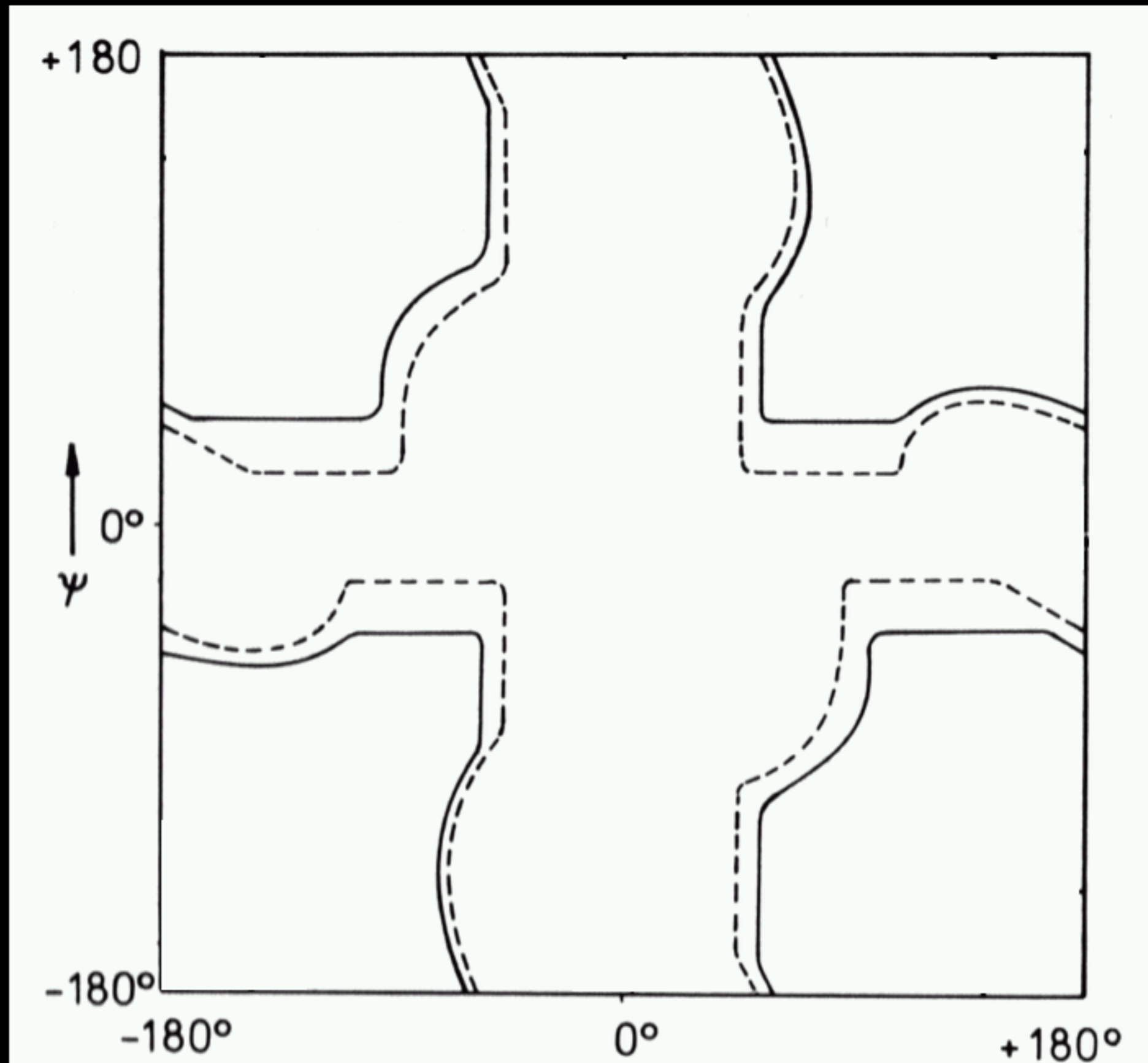
# Γωνίες στρέψης (torsion angles).

Από τα προηγούμενα διαγράμματα εύκολα συνάγεται ότι για μερικούς συνδυασμούς  $\phi, \psi$  γωνιών θα προκύπτουν στερεοχημικές παρεμποδίσεις μεταξύ των ατόμων της πρωτεΐνης, ακόμα και απουσία πλευρικής αλυσίδας (ακόμα, δηλ. και για την γλυκίνη). Τα  $\phi$ - $\psi$  διαγράμματα που δείχνουν τους ενεργειακά αποδεκτούς συνδυασμούς διαμόρφωσης της κυρίως αλυσίδας των πρωτεϊνών είναι γνωστά ως διαγράμματα Ramachandran.

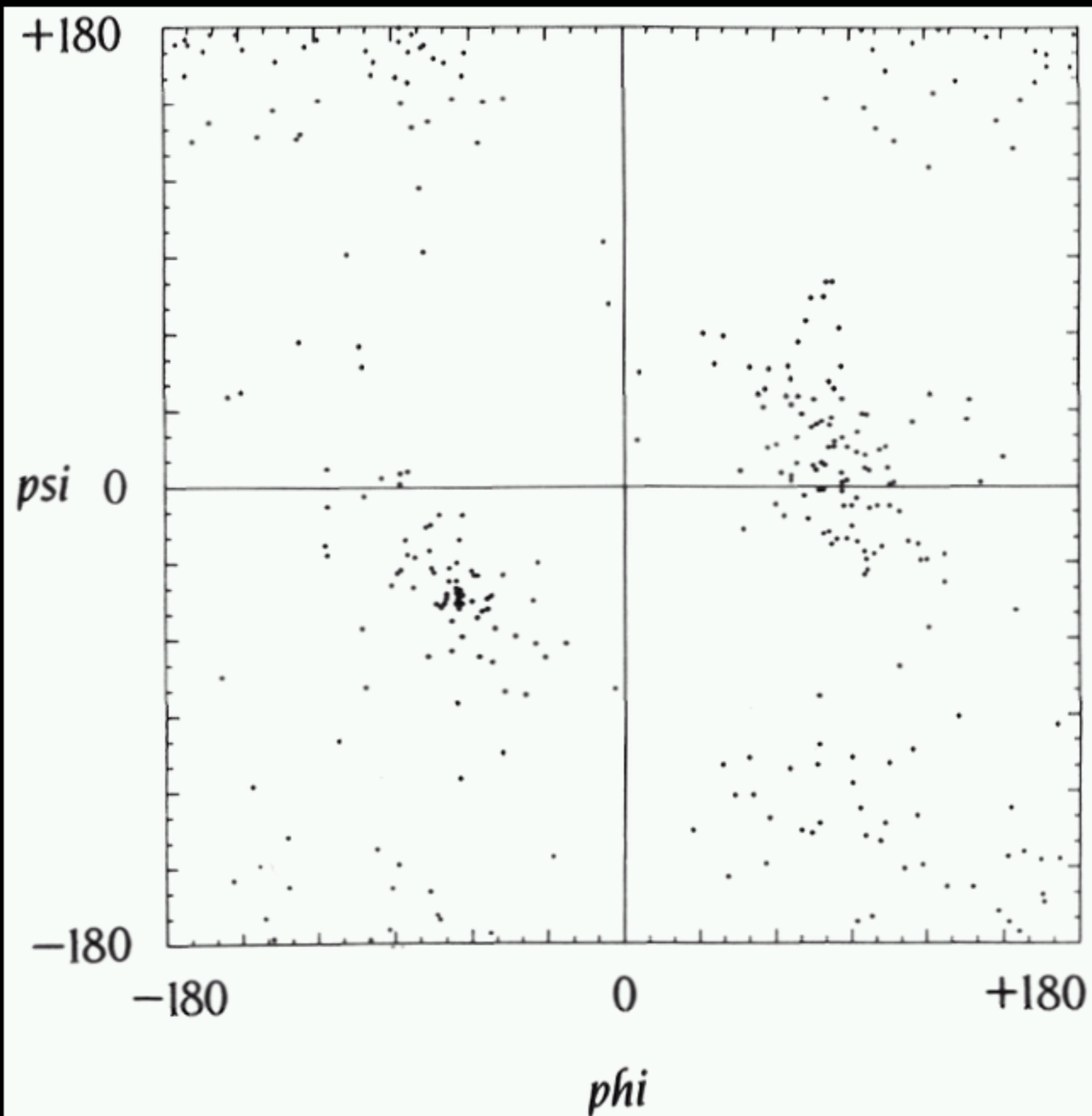
Το διάγραμμα Ramachandran και η παρατηρούμενη (από γνωστές δομές) κατανομή των  $\phi, \psi$  γωνιών για τη γλυκίνη είναι :



# Ramachandran plots



# Ramachandran plots





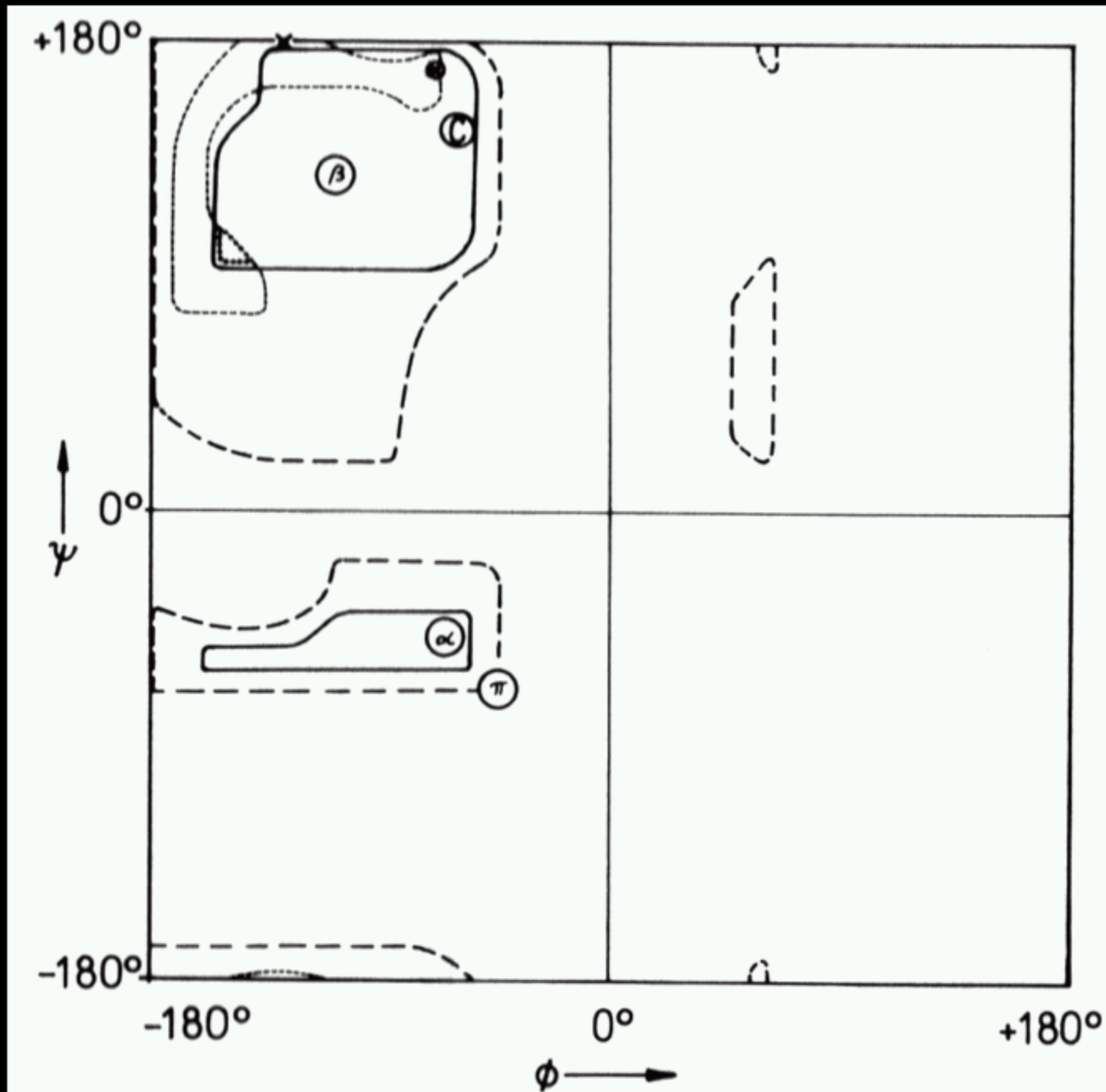
# Ramachandran plots

Παρουσία των Cβ (από τις πλευρικές αλυσίδες) οι ενεργειακά αποδεκτοί συνδυασμοί των φ,ψ γωνιών μειώνονται ακόμα περισσότερο. Επειδή οι αποδεκτοί συνδυασμοί των (φ,ψ) γωνιών που οδηγούν σε διαφορετικού τύπου δευτεροταγείς δομές είναι σε διαφορετικές περιοχές του διαγράμματος

Ramachandran, είναι εφικτό να χαρακτηριστεί μια πρωτεΐνη ως π.χ. μόνο-α ή μόνο-β ή α/β, κατευθείαν από ένα τέτοιο διάγραμμα.

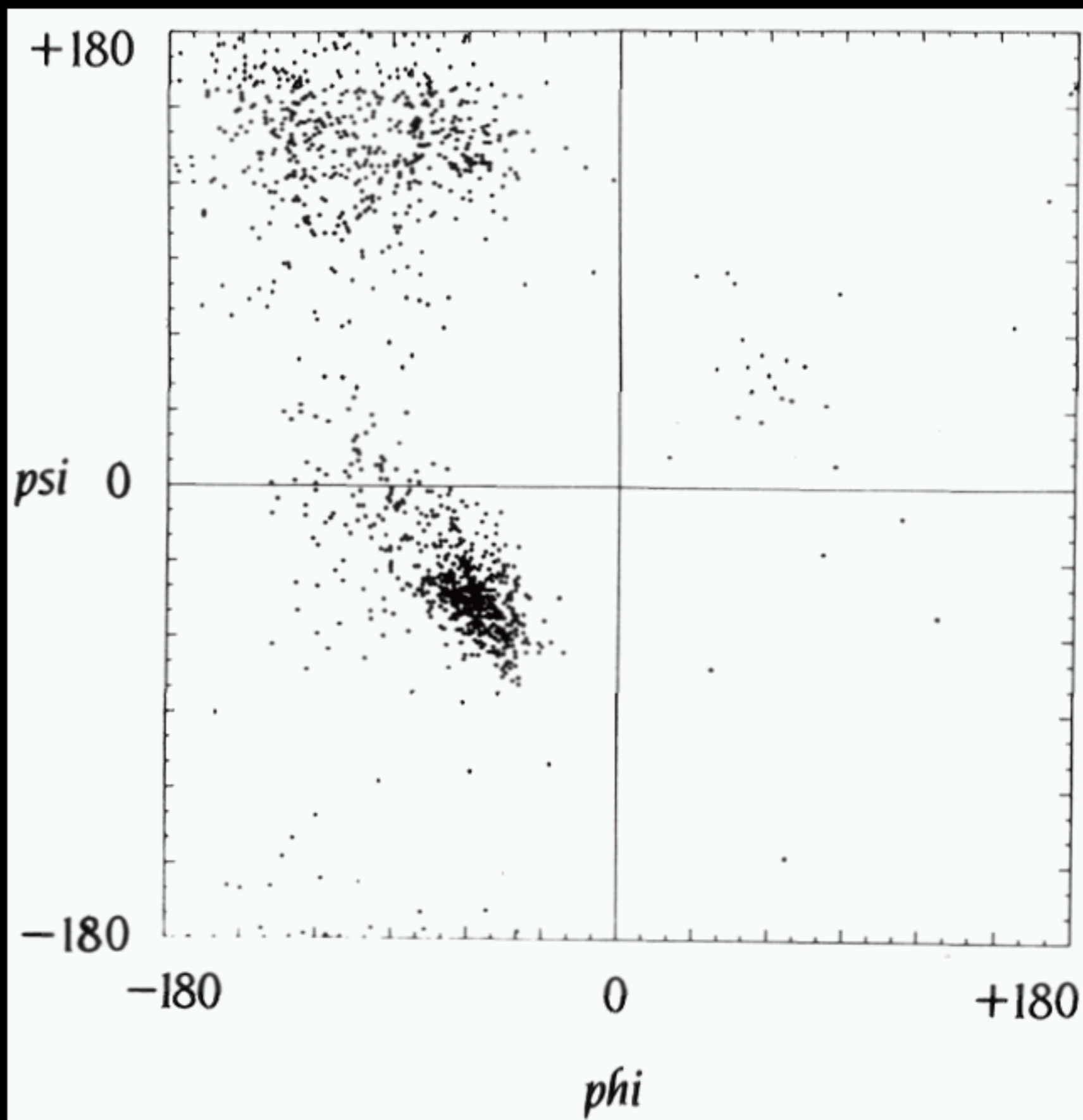
Το διάγραμμα Ramachandran και η παρατηρούμενη (από γνωστές δομές) κατανομή των φ,ψ γωνιών για τα αμινοξέα πλην της γλυκίνης είναι :

# Ramachandran plots





# Ramachandran plots



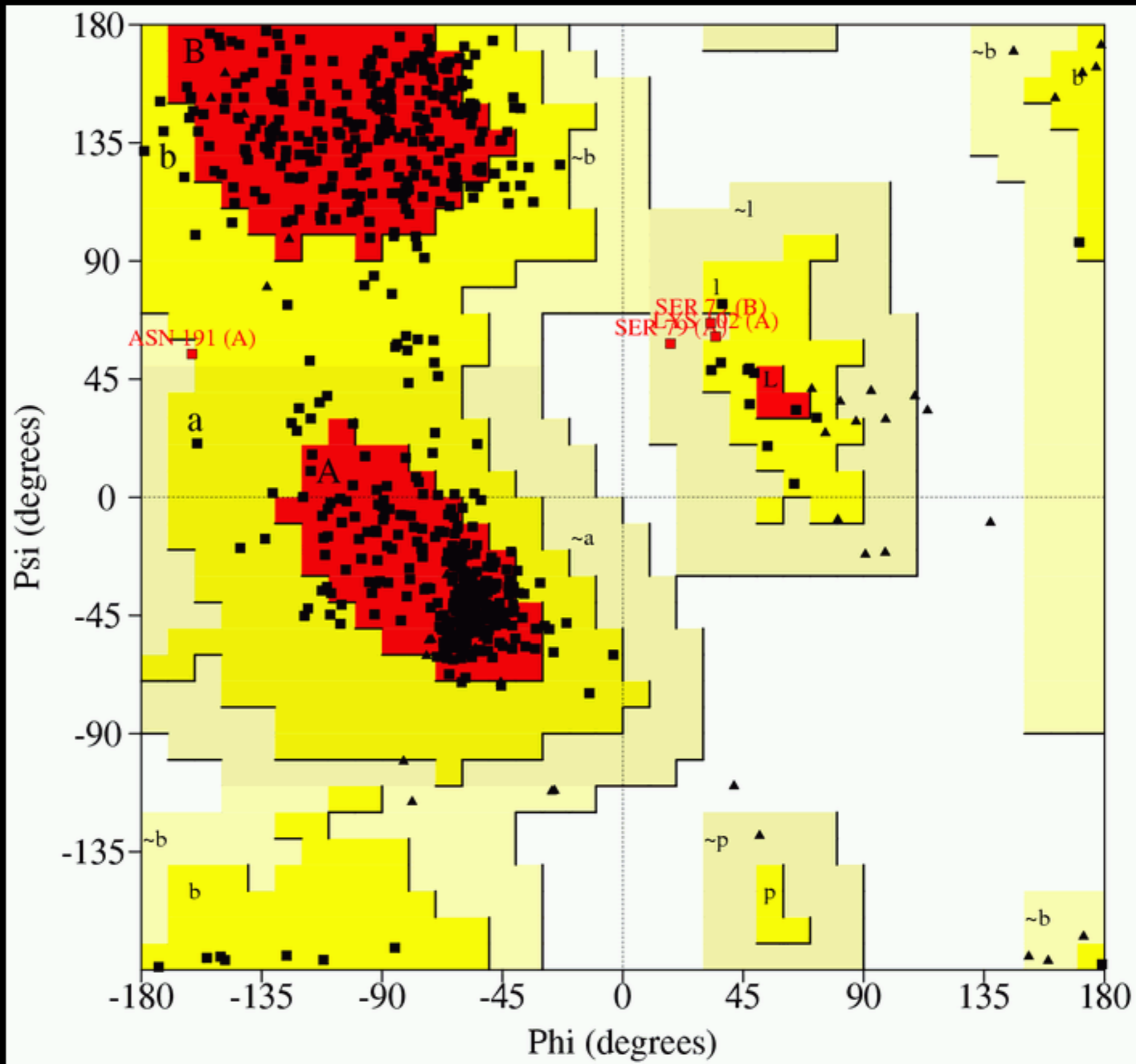
# Ramachandran plots

---

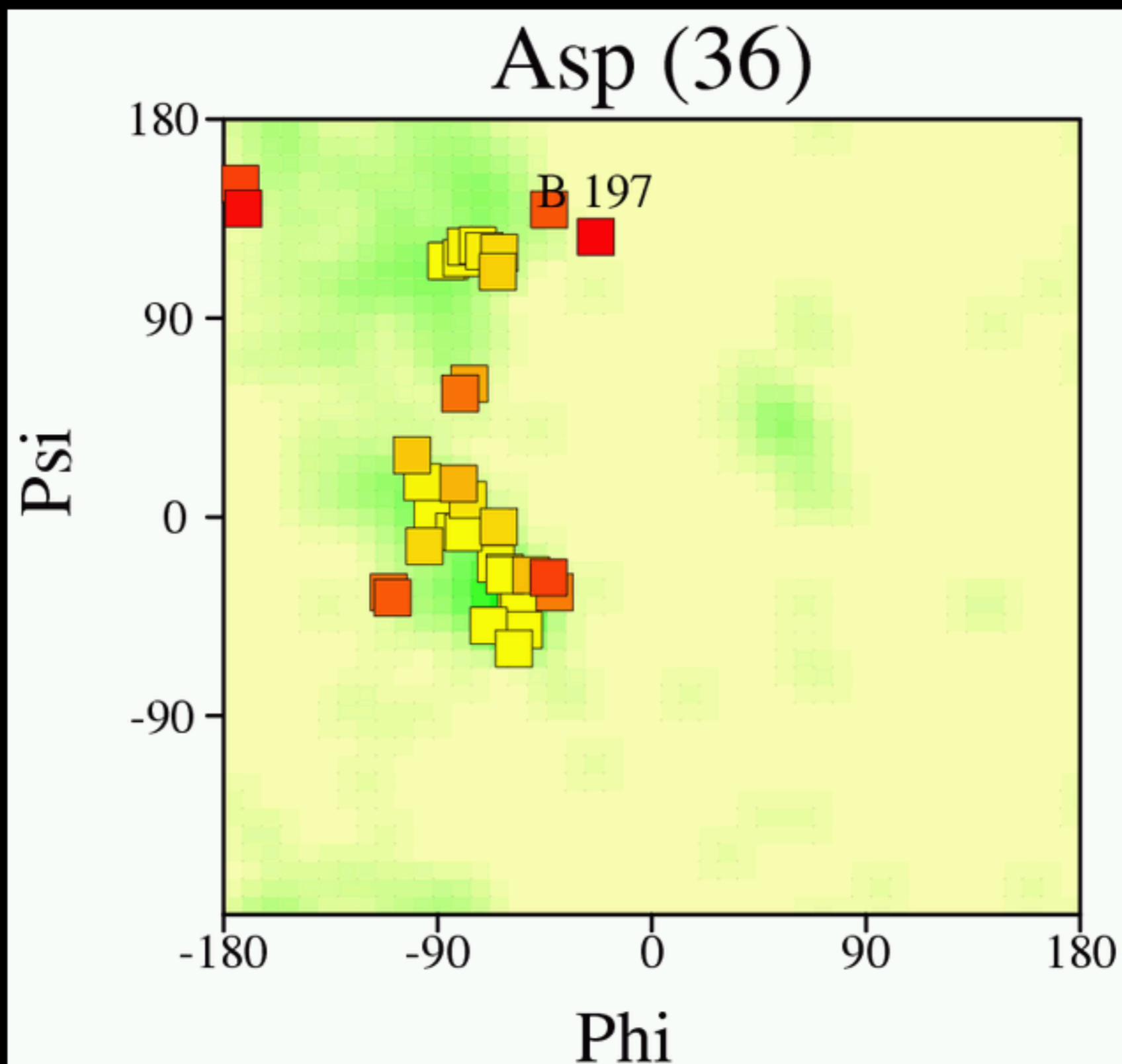
Τα Ramachandran plots έχουν τόσο ισχυρή διαγνωστική αξία, ώστε να χρησιμοποιούνται ευρέως για την ταυτοποίηση προβλημάτων κατά τη διάρκεια του προσδιορισμού δομών καθώς και για την διάγνωση προβληματικών (λανθασμένων) δομών στη PDB. Σχεδόν όλα τα προγράμματα που πραγματοποιούν ποιοτικό έλεγχο δομών υπολογίζουν Ramachandran plots τόσο για ολόκληρη την πρωτεΐνη, όσο και για κάθε ένα αμινοξικό τύπο :



# Ramachandran plots



# Ramachandran plot (Asp)

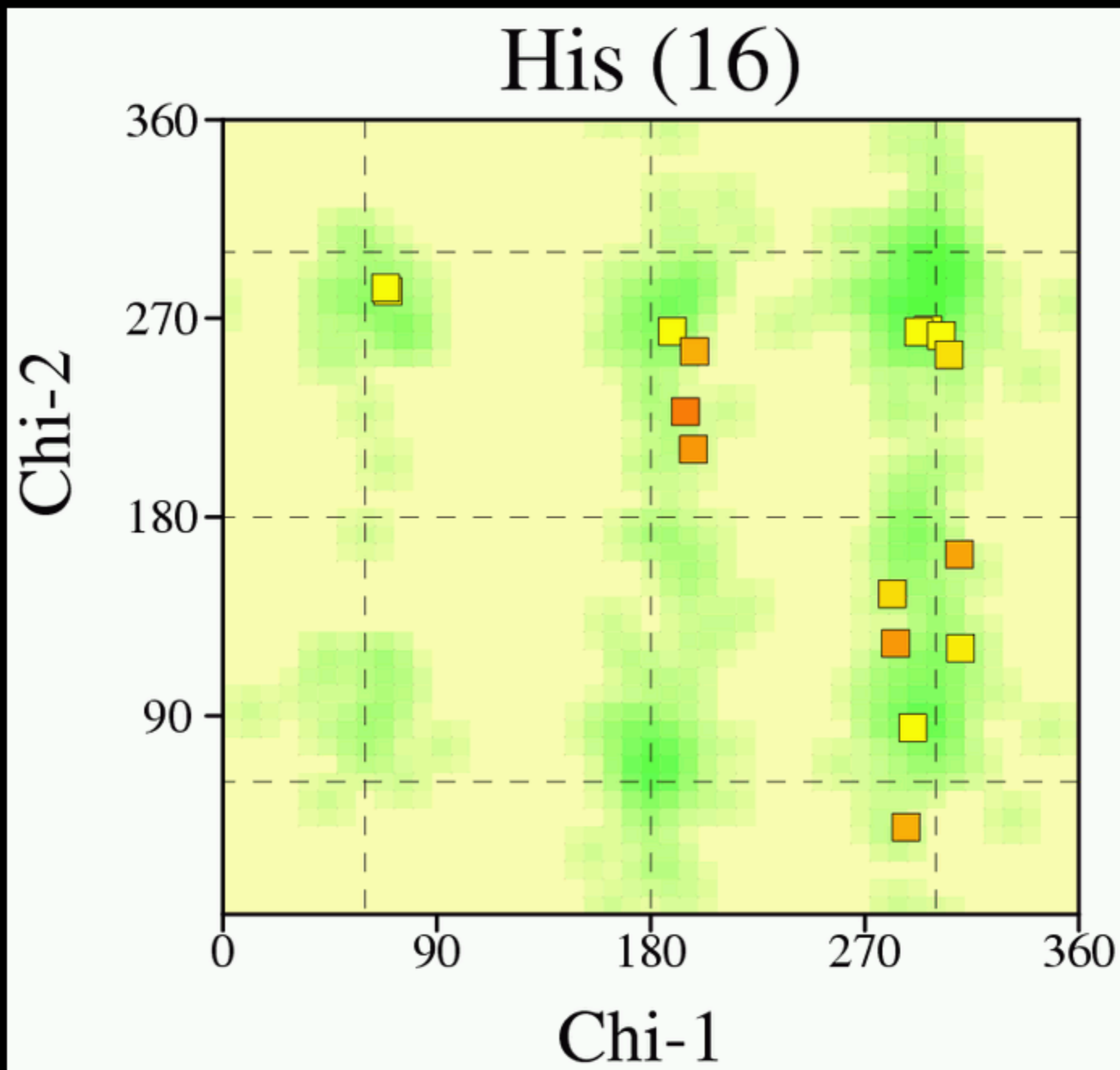




# Διαμόρφωση πλευρικών ομάδων

Όπως η διαμόρφωση της κυρίως αλυσίδας μπορεί να περιγραφεί με τις  $\phi, \psi$  γωνίες, έτσι και η διαμόρφωση των πλευρικών ομάδων μπορεί να περιγράψει με μια ακολουθία δίεδρων γωνιών ( $\chi_1, \chi_2, \dots$ ) για κάθε ελεύθερο (περιστροφικά) δεσμό της πλευρικής ομάδας. Το πόσες τέτοιες δίεδρες γωνίες απαιτούνται για την περιγραφή της διαμόρφωσης μίας πλευρικής ομάδας αλλάζει από αμινοξύ σε αμινοξύ. Όπως και για τις  $\phi, \psi$  γωνίες, έτσι και οι  $\chi$ -γωνίες έχουν περιορισμένο εύρος ενεργειακά αποδεκτών συνδυασμών. Για παράδειγμα, το διάγραμμα των αποδεκτών συνδυασμών των  $\chi_1$ - $\chi_2$  γωνιών της ιστιδίνης είναι :

# Παράδειγμα διαγράμματος $\chi^1$ - $\chi^2$



# Εναλλακτική περιγραφή δομών

Οι γωνίες στρέψης ( $\varphi, \psi, \chi_1, \chi_2, \dots$ ) δίνουν έναν εναλλακτικό (και πιο οικονομικό) τρόπο περιγραφής μιας πρωτεϊνικής δομής : Αντί να παραθέτονται οι  $(x, y, z)$  συντεταγμένες των ατόμων του μορίου, δίδονται για κάθε κατάλοιπο οι τιμές των  $(\varphi, \psi)$  γωνιών και όσων  $\chi$ -γωνιών απαιτούνται για την περιγραφή της συγκεκριμένης πλευρικής ομάδας. Οι βασικότεροι λόγοι που αυτή η μορφή περιγραφής της δομής δεν έχει επεκταθεί είναι : (i) όλα τα μήκη δεσμών και όσες γωνίες δεν ορίζονται θα πρέπει να θεωρούνται σταθερές (ii) Για πιο απλά μόρια (π.χ. μόρια νερού συνδεδεμένα με την πρωτεΐνη) θα πρέπει πάλι να παρατίθενται Καρτεσιανές συντεταγμένες.



# Μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Οι ομοιοπολικοί δεσμοί καθορίζουν την χημική ταυτότητα των μακρομορίων, αλλά όχι τη δομή τους (τη διεύθυνση των ατόμων στον τρισδιάστατο χώρο). Η δομή (και η διαδικασία αναδίπλωσης) των μακρομορίων καθορίζεται από τις μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις τόσο ανάμεσα στο μακρομόριο και τον περιβάλλοντα διαλύτη (συνήθως νερό + ιόντα), όσο και από τις μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων του μακρομορίου.

Σημειώστε ότι οι μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις είναι (ενεργειακά) 10 με 1000 φορές ασθενέστερες από τους ομοιοπολικούς δεσμούς.

# Μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις

Οι βασικότερες μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις είναι :

- Δυνάμεις διασποράς (γνωστές και ως London dispersion forces)
- Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις
- Υδρογονικοί δεσμοί
- Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις (εντροπικές 'δυνάμεις').

# Δυνάμεις διασποράς

---

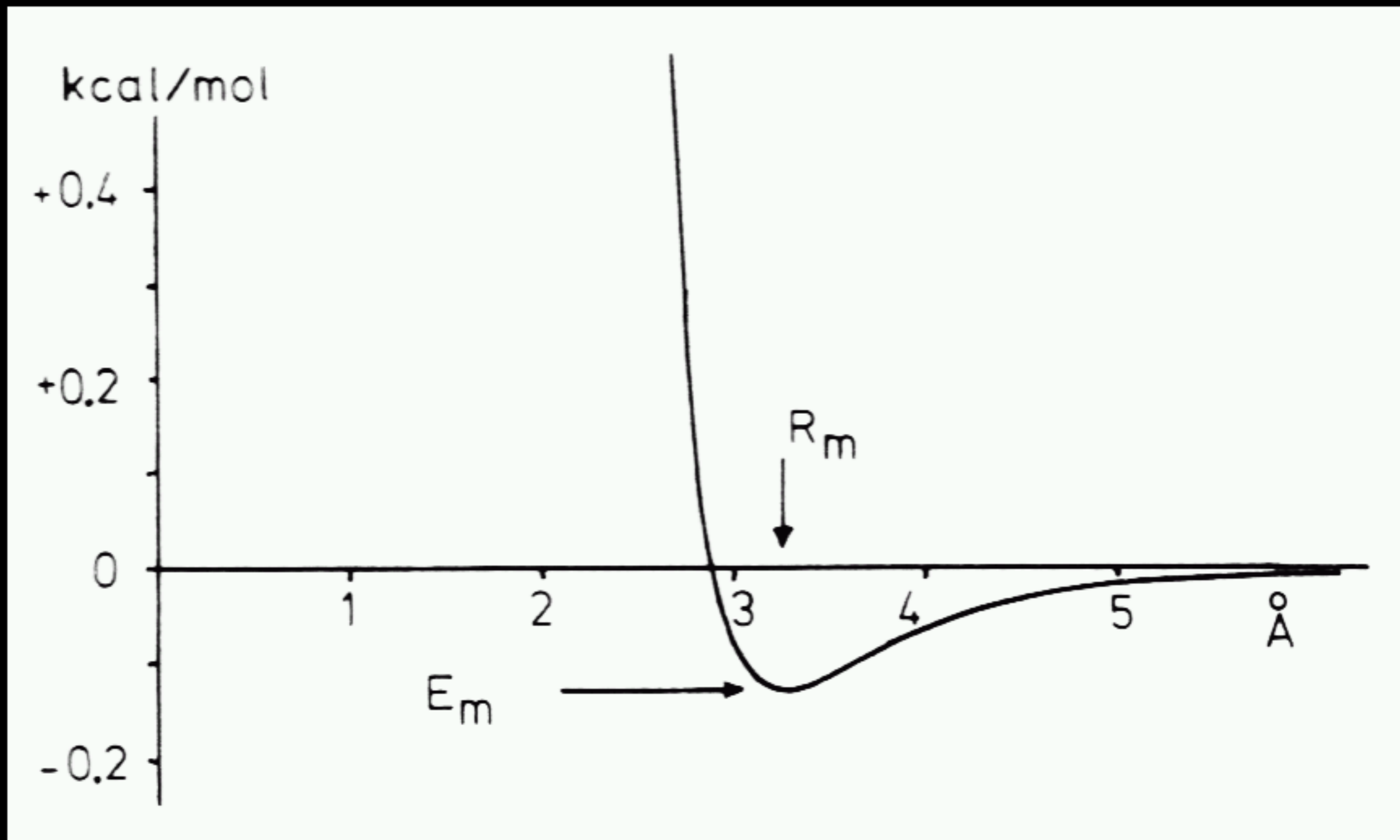
Περιστασιακή ασυμμετρία στην κατανομή των ηλεκτρονίων ενός ατόμου οδηγεί στη δημιουργία ενός διπόλου. Εάν δύο άτομα είναι σε μικρή (μεταξύ τους) απόσταση, τότε η εμφάνιση διπολικής ροπής στο ένα, επάγει τη δημιουργία διπολικής ροπής αντιθέτου φοράς στο άλλο. Τα επαγόμενα αυτά δίπολα έλκονται, δίνοντας γέννεση στις λεγόμενες δυνάμεις διασποράς (οι οποίες είναι πάντα ελκτικές). Οι δυνάμεις διασποράς είναι αντιστρόφως ανάλογες της απόστασης μεταξύ των ατόμων στην έκτη δύναμη.



# Δυνάμεις διασποράς

Καθώς η απόσταση μεταξύ δύο ατόμων μειώνεται, οι ελκτικές δυνάμεις διασποράς αντισταθμίζονται από την άπωση μεταξύ των ηλεκτρονικών νεφών των ατόμων. Αυτή η άπωση δρα πολύ πιο απότομα από τις δυνάμεις διασποράς και είναι αντιστρόφως ανάλογη της απόστασης μεταξύ των ατόμων εις τη 12η δύναμη. Ο συνδυασμός της έλξης (λόγω δυνάμεων διασποράς) και της άπωσης (λόγω των ηλεκτρονικών νεφών) δίνουν ένα μικτό δυναμικό γνωστό ως δυναμικό των Lennard-Jones ή δυναμικό 6-12.

# Δυναμικό Lennard-Jones (6-12)



# Ηλεκτροστατικές δυνάμεις

Στην πιο απλή μορφή τους είναι δυνάμεις Coulomb μεταξύ φορτισμένων αμινοξέων (π.χ. γέφυρες άλατος). Αλλά δεν είναι μόνο τα φορτισμένα αμινοξέα που έχουν φορτία : Η διαφορά στην ηλεκτραρνητικότητα των ατόμων που συνθέτουν τα μακρομόρια οδηγεί στην ασύμμετρη κατανομή των δεσμικών ηλεκτρονίων και συνεπώς στην εμφάνιση μερικών φορτίων (partial charges) στα επιμέρους άτομα. Τέτοια φορτία υπάρχουν σχεδόν σε όλα τα άτομα των μορίων (ακόμα και στα Ca). Αυτό περιπλέκει τον υπολογισμό της συνεισφοράς των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων στην ολική ενέργεια των μακρομορίων.



# Δυναμικά van der Waals

Προσθήκη των ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων στο δυναμικό Lennard-Jones οδηγεί στο λεγόμενο δυναμικό van der Waals (ή 1-6-12) :

$$E = \frac{A}{R^{12}} - \frac{B}{R^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R}$$

όπου  $E$  είναι η ενέργεια της αλληλεπίδρασης μεταξύ των ατόμων, ο πρώτος όρος περιγράφει την άπωση των ηλεκτρονικών νεφών, ο δεύτερος όρος αντιστοιχεί στις (ελκτικές) δυνάμεις διασποράς, και ο τρίτος στις δυνάμεις Coulomb.

# Δυναμικά van der Waals

Από τέτοιου τύπου δυναμικά μπορεί να προσδιοριστούν οι λεγόμενες 'van der Waals αποστάσεις επαφής' μεταξύ δύο ατόμων (γνωστών ατομικών τύπων).

Αυτές οι αποστάσεις είναι τέτοιες ώστε να αντιστοιχούν σε απωστικές δυνάμεις με ενέργεια  $\sim 1$  kcal/mol.

Υποθέτοντας ότι οι αποστάσεις επαφής δύο ατόμων αντιστοιχούν στο άθροισμα της ακτίνας κάθε ατόμου, μπορούν να υπολογιστούν οι γνωστές ακτίνες van der Waals των ατόμων π.χ. H : 1.2Å (1.0Å για αρωματικά), O : 1.5Å, N : 1.6Å, C : 1.7Å, S : 1.8Å. Οι ακτίνες αυτές είναι κάπως μεγαλύτερες ( $\sim 10\%$ ) από τις ακτίνες που είχε συνάγει ο Ramachandran από γνωστές δομές

# Δεσμοί υδρογόνου

Οι λεγόμενοι 'δεσμοί υδρογόνου' είναι στην πραγματικότητα ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ατόμων υδρογόνου με υψηλά θετικά μερικά φορτία και ηλεκτραρνητικών ατόμων (με αρνητικά μερικά φορτία). Προφανώς, τα εν λόγω άτομα υδρογόνου έχουν θετικά φορτία γιατί είναι ομοιοπολικά συνδεδεμένα με ηλεκτραρνητικά άτομα. Συνδυασμοί που απαντώνται συχνά στις πρωτεΐνες είναι :

$-O-H \cdots OH-$	2.8A	$>N-H \cdots OH-$	2.9A
$-O-H \cdots O=C<$	2.8A	$>N-H \cdots S<$	3.7A
$>N-H \cdots O=C<$	2.9A	$>N-H \cdots N=$	3.1A



# Δεσμοί υδρογόνου

---

Οι δεσμοί υδρογόνου (λόγω της μικρής απόστασης των φορτίων, και συνεπώς του υψηλού δυναμικού Coulomb) είναι μία από τις ισχυρότερες μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις με ενέργεια διάσπασης της τάξεως των 3 kcal/mol. Αυτό, μαζί με την υψηλή συχνότητα εμφάνισης των δεσμών υδρογόνου στα μακρομοριακά συστήματα (μακρομόρια + διαλύτης), εξηγεί την σημασία που έχουν για τη δομή και λειτουργία των μακρομορίων.

# Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

Θεωρούνται οι κυρίως υπεύθυνες για την αναδίπλωση των πρωτεϊνών. Το βασικότερο πρόβλημα είναι ότι, κυριολεκτικά μιλώντας, δεν υφίστανται (δεν υπάρχει κάποια 'υδροφοβική δύναμη'). Αυτό που συγκεντρωτικά αναφέρουμε ως 'υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις' είναι μία έμμεση αναφορά στη θερμοδυναμική σταθερότητα των πρωτεϊνών σε υδατικό διάλυμα.

Οι ίδιες θερμοδυναμικές ιδέες μπορούν να παρουσιαστούν με περισσότερους από έναν τρόπους. Εδώ θα ακολουθήσουμε μια απλοποιημένη παρουσίαση που στηρίζεται στην μεταβολή της εντροπίας του συστήματος [ πρωτεΐνη + διαλύτης ].

# Εντροπία

Διαφορετικοί επιστημονικοί κλάδοι έχουν διαφορετικούς ορισμούς για μεγέθη τα οποία όλα φέρουν το όνομα 'εντροπία' (π.χ. εντροπία θερμοδυναμικής, φυσικοχημείας, στατιστικής μηχανικής, θεωρίας πληροφοριών).

Η εντροπία ( $S$ ) στην οποία θα αναφερόμαστε είναι η γνωστή σας από την φυσικοχημεία,

$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S$ , όπου ' $G$ ' είναι η Gibbs free energy, ' $H$ ' είναι η ενθαλπία, και, ' $T$ ' η θερμοκρασία.

Η μετάβαση ('αντίδραση') που μας ενδιαφέρει είναι αυτή που περιγράφει τη διαδικασία αναδίπλωσης των πρωτεϊνών [ από τυχαίο σπείραμα (random coil) στη φυσική 3D δομή ].



# Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

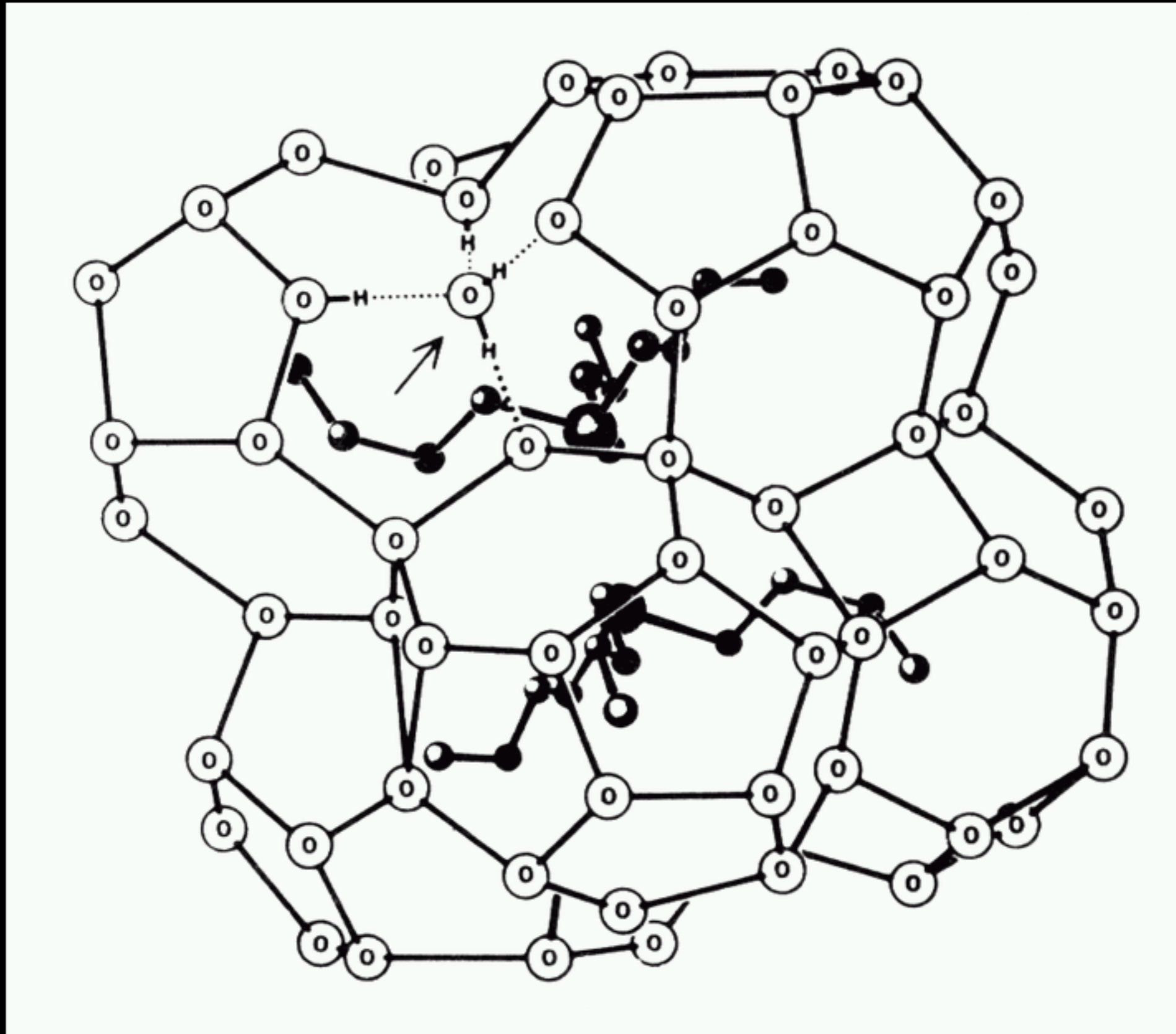
Οι 'υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις' είναι αυτές οι οποίες είναι υπεύθυνες για τη διαφορεική κατανομή των αμινοξικών καταλοίπων στην επιφάνεια και το εσωτερικό των πρωτεϊνών (πολικά - μη πολικά αντίστοιχα).

Η εντροπική εξήγηση για αυτή τη διαφορεική κατανομή έγκειται στην οργάνωση των μορίων του νερού [ με τη μορφή εγκλείστων (clathrates, κλείθρα ?) ] γύρω από τα υδρόφοβα κατάλοιπα. Πιο αναλυτικά :

# Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

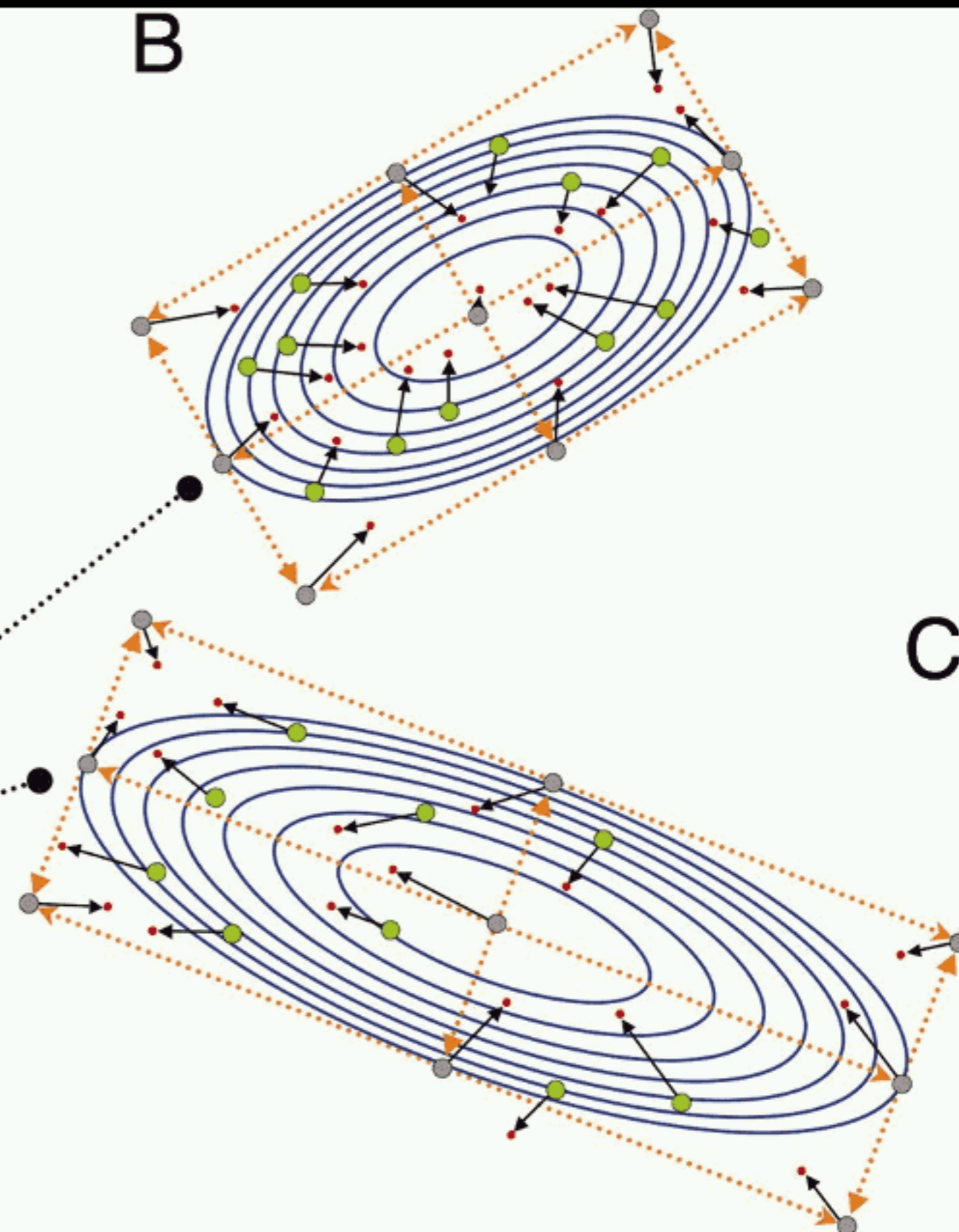
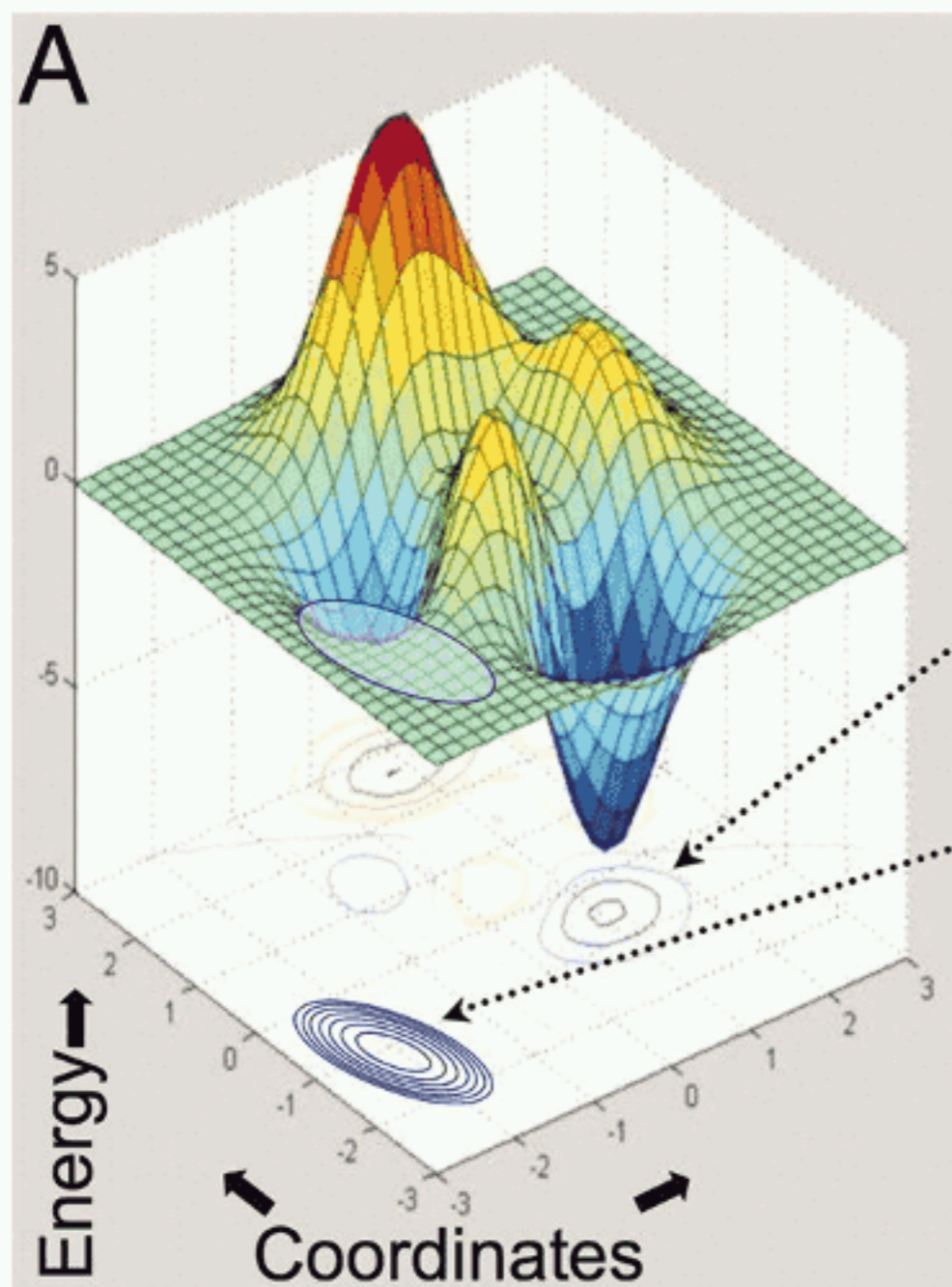
Ενώ τα πολικά και φορτισμένα κατάλοιπα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τα μόρια του διαλύτη με τρόπο ανάλογο του πως αλληλεπιδρούν τα μόρια του διαλύτη μεταξύ τους (δηλ. μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων ή δεσμών υδρογόνου), τα μη πολικά κατάλοιπα (λόγω των φυσικοχημικών ιδιοτήτων τους) είναι μάλλον αδρανή ως προς τον διαλύτη. Η συνέπεια είναι ότι τα μόρια του νερού οργανώνονται γύρω από τα μη πολικά κατάλοιπα με τέτοιο τρόπο ώστε να δημιουργούν δεσμούς υδρογόνου μεταξύ τους (και όχι με τις πρωτεϊνικές ομάδες).

# Υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις



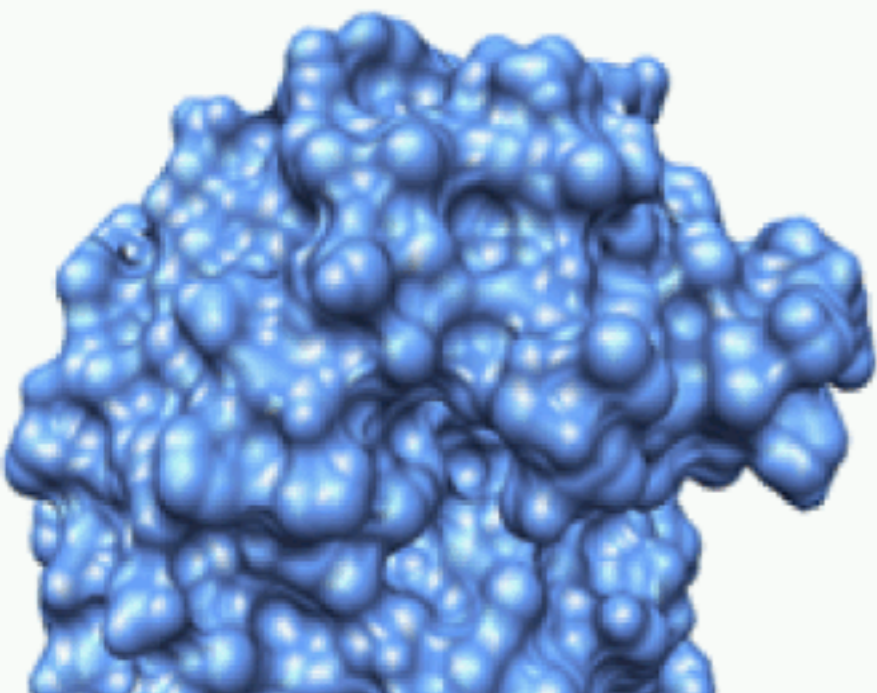


# Energy minimization



# Docking

Target



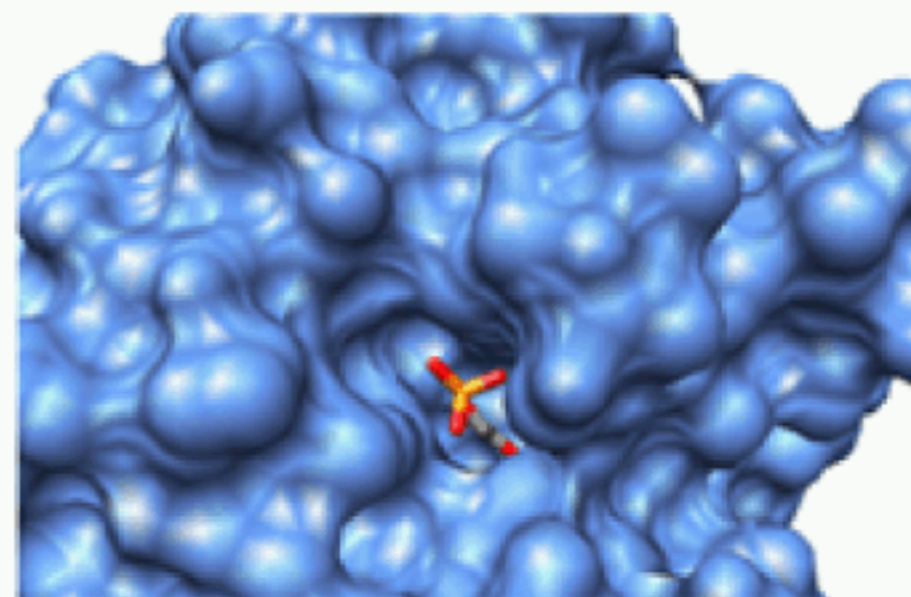
+

Ligand



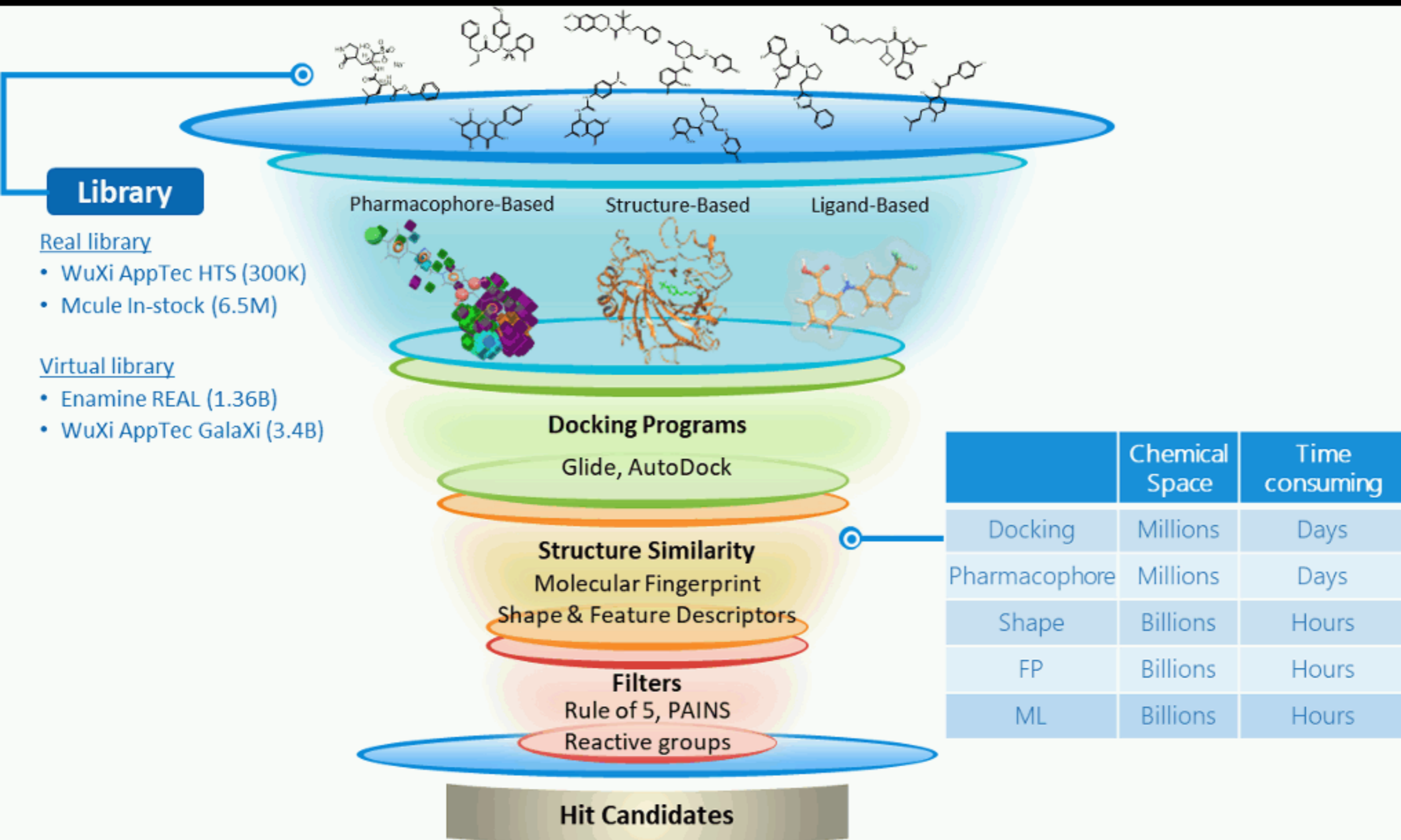
=

Molecular Docking





# Virtual Screening





# Virtual Screening

