

MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
ÚSTAV BIOCHEMIE

Bakalářská práce

BRNO 2019

RADKA SEDLÁKOVÁ



MASARYKOVA UNIVERZITA
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA
ÚSTAV BIOCHEMIE



Atomové typy v metodách pro výpočet parciálních atomových nábojů

Bakalářská práce

Radka Sedláková

Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Raček

Brno 2019

Bibliografický záznam

Autor:	Radka Sedláková Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita Ústav biochemie
Název práce:	Atomové typy v metodách pro výpočet parciálních atomových nábojů
Studijní program:	Biochemie
Studijní obor:	Chemoinformatika a bioinformatika
Vedoucí práce:	RNDr. Tomáš Raček
Akademický rok:	2018/2019
Počet stran:	počet stran od druhé stránky dokumentu po poslední stránku obsahu + počet stránek práce od první strany Úvodu
Klíčová slova:	atomy, magie

Bibliographic Entry

Author: Radka Sedláková
Faculty of Science, Masaryk University
Department of Biochemistry

Title of Thesis: Atom types in methods for calculation of partial atomic charges

Degree Programme: Biochemistry

Field of Study: Chemoinformatics and Bioinformatics

Supervisor: RNDr. Tomáš Raček

Academic Year: 2018/2019

Number of Pages: počet stran od druhé stránky dokumentu po poslední stránku obsahu + počet stránek práce od první strany Úvodu

Keywords: atoms, magic

Abstrakt

Parciální atomové náboje

Abstract

In this thesis we study

Místo tohoto listu vložte kopii oficiálního (podepsaného) zadání práce.

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat stránce LOTR University Memes za zlepšování nálady ve chvílích největší bezradnosti.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji bakalářskou práci vypracovala samostatně s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

Brno 15. května 2019

.....
Radka Sedláková

Obsah

Přehled použitého značení	ix
Kapitola 1. Úvod	1
Kapitola 2. Teorie	2
2.1 Parciální atomové náboje	2
2.2 Kvantově-mechanické metody	2
2.2.1 Základy kvantové mechaniky	3
2.2.2 Přehled kvantově-mechanických metod	4
2.3 Empirické metody	4
2.3.1 PEOE	4
2.3.2 EEM (v rámci ní Parametrizace)	4
2.4 Statistické pojmy	4
2.4.1 Průměrná a maximální absolutní odchylka	4
2.4.2 RMSD	4
2.4.3 Pearsonův korelační koeficient	4
Kapitola 3. Metody	5
3.1 Vstupní data (Formát souborů)	5
3.2 (SMILES/SMARTS - jestli je použiju)	5
3.3 RDKit	5
3.4 NumPy	5
3.5 Matplotlib? Co mi Ondra ukazoval jeho program, tak ten grafy taky tvoří ..	5
3.6 Ondrův program	5
Kapitola 4. Implementace	6
4.1 Klasifikátory (Co jiného?)	6
Kapitola 5. Výsledky a diskuse	7
5.1 Výsledky parametrizace	7
5.1.1 Klasifikátor1	7
5.1.2 Klasifikátor2	7
5.1.3 Klasifikátor3	7
5.2 Srovnání navržených klasifikátorů	7

Kapitola 6. Závěr	8
Příloha	9
Seznam použité literatury	12

Přehled použitého značení

Pro jednodušší orientaci čtenářů v textu bakalářské práce uvádím seznam zkratek, které jsou v textu použity.

- \mathbb{C} množina všech komplexních čísel
- \mathbb{R} množina všech reálných čísel
- \mathbb{Z} množina všech celých čísel
- \mathbb{N} množina všech přirozených čísel

Kapitola 1

Úvod

Distribuce elektronů v m

Kapitola 2

Teorie

2.1 Parciální atomové náboje

Parciální atomové náboje jsou reálná čísla, která popisují asymetrické rozložení elektronové hustoty na chemické vazbě. Vznikají v důsledku rozdílných elektronegativit vazebných partnerů. Pokud v chemické vazbě figuruje vysoce elektronegativní atom, pak tento k sobě přitahuje vazebný elektronový pár, čímž se zvyšuje elektronová hustota v jeho okolí a dochází ke vzniku parciálního záporného náboje (δ^-). V okolí méně elektronegativního vazebného partnera se elektronová hustota naopak snižuje a na atomu dochází ke vzniku parciálního kladného náboje (δ^+).

Koncept parciálních atomových nábojů je pouze teoretický, hodnoty nábojů proto nelze získat pomocí experimentu. Jelikož jsou ale významným faktorem pro predikci fyzikálních, chemických a biologických vlastností molekul, bylo pro jejich stanovení vyvinuto množství výpočetních metod. Tyto se dělí na metody kvantově-mechanické a metody empirické. Kvantově-mechanické metody poskytují přesnější výsledky, ovšem za cenu vysoké časové náročnosti. Empirické metody dosahují v porovnání s QM metodami velmi dobrých výsledků, a to ve výrazněji kratším čase. Žádná z vyvinutých empirických metod však není uznána za všeobecně platnou a použitelnost konkrétních metod se hodnotí na základě reprodukovatelnosti výsledků.

Aplikaci parciálních atomových nábojů lze nalézt ve výpočetní chemii a chemoinformaticce. Parciální atomové náboje slouží k predikci elektrostatických a termodynamických vlastností popisujících reaktivitu molekul. Uplatňují se v molekulovém modelování při virtuálním screeningu, hledání vazebných míst proteinů nebo při návrhu farmakoforů. Prokázaly se jako platné deskriptory v QSAR a QSPR modelech. V anorganické chemii se uplatňují při popisu toku elektronů v bateriích a katalyzátorech.

2.2 Kvantově-mechanické metody

Kvantově-mechanické metody pro výpočet parciálních atomových nábojů jsou založeny na poznatcích kvantové mechaniky. Limitujícím faktorem pro jejich použití je jejich složitost, konkrétně pro *ab initio* metody až $O(B^4)$, kde B je číslo rovno počtu elektronů v molekule nebo větší. QM metody se dělí na tři hlavní skupiny, a to metody semiempirické, metody odvozené od teorie funkcionalu hustoty a metody *ab initio*.

Metody *ab initio* a metody semiempirické

2.2.1 Základy kvantové mechaniky

K rozvoji kvantové mechaniky došlo ve 20. letech 20. století v reakci na newtonovskou mechaniku, která se pro popis mikročástic (např. elektronů) prokázala nevhodnou již na konci 19. století. Základním principem QM je vlnově-korpuskulární dualismus. Vlna je v kvantové mechanice reprezentována matematickou funkcí Ψ , tzv. vlnovou funkcí, která popisuje dynamický stav částice a nese veškeré informace, které lze o částici získat. Druhá mocnina vlnové funkce $|\Psi|^2(x, y, z)$ odpovídá hustotě pravděpodobnosti nalezení částice v daném bodě. Integrací funkce $|\Psi|^2(x, y, z)$ přes libovolný rozsah os x, y, z pak získáváme pravděpodobnost výskytu částice v daném prostoru.

Základním úkolem kvantové mechaniky je výpočet vlnové funkce systému. Vlnová funkce je řešením Schrödingerovy rovnice

$$H\Psi = E\Psi$$

kde H je operátor Hamiltonián a E je energie systému. Hamiltonián bere na vstup vlnovou funkci Ψ a transformuje ji na funkci jinou. Řešením Schrödingerovy rovnice je soubor funkcí, které lze po aplikaci Hamiltoniánu zapsat jako součin původní funkce a skaláru E . Takovéto funkce označujeme jako *vlastní funkce* a odpovídající skaláry jako *vlastní hodnoty* operátoru. Řešení Schrödingerovy rovnice pro daný systém tedy odpovídá hledání dvojic vlastních funkcí a vlastních hodnot operátoru H vyhovujících rovnici xx.

Schrödingerova rovnice je exaktně řešitelná pouze pro vybrané problémy. Jedním z nich je atom vodíku. Pro víceelektronové systémy je nutno do výpočtu zavádět velké množství aproximací, z nichž nejznámější je Born-Oppenheimerova aproximace. Jejím základním konceptem je oddělení pohybu jader atomů od pohybu elektronů, vycházející z předpokladu, že jádra složená z protonů a neutronů, které jsou oproti elektronům více než 1800krát těžší, se pohybují výrazně pomaleji než elektrony samotné. Řešení Schrödingerovy rovnice

$$H\Psi(r, R) = E\Psi(r, R)$$

se tak rozkládá na řešení popisující elektrony v souboru fixních jader, po němž následuje řešení rovnice zahrnující kinetickou a potenciální energii jader obklopených polem elektronů. $\Psi(r, R)$ je vlnová funkce systému, závislá na souřadnicích elektronů (r), tak na souřadnicích jader (R).

2.2.2 Přehled kvantově-mechanických metod

2.3 Empirické metody

2.3.1 PEOE

2.3.2 EEM (v rámci ní Parametrizace)

2.4 Statistické pojmy

2.4.1 Průměrná a maximální absolutní odchylka

2.4.2 RMSD

2.4.3 Pearsonův korelační koeficient

Kapitola 3

Metody

3.1 Vstupní data (Formát souborů)

3.2 (SMILES/SMARTS - jestli je použiju)

3.3 RDKit

3.4 NumPy

3.5 Matplotlib? Co mi Ondra ukazoval jeho program, tak ten grafy taky tvoří

3.6 Ondrův program

Kapitola 4

Implementace

4.1 Klasifikátory (Co jiného?)

Kapitola 5

Výsledky a diskuse

5.1 Výsledky parametrizace

5.1.1 Klasifikátor1

5.1.2 Klasifikátor2

5.1.3 Klasifikátor3

5.2 Srovnání navržených klasifikátorů

Kapitola 6

Závěr

[illegible][illegible]

Příloha

Sem můžete přidat přílohu. Pokud chcete “Přílohy”, tak upravte definici záhlaví v souboru `sci.muni.thesis.sty`, viz příkaz `\HlavickaPriloha`.

Quisque facilisis auctor sapien. Pellentesque gravida hendrerit lectus. Mauris rutrum sodales sapien. Fusce hendrerit sem vel lorem. Integer pellentesque massa vel augue. Integer elit tortor, feugiat quis, sagittis et, ornare non, lacus. Vestibulum posuere pellentesque eros. Quisque venenatis ipsum dictum nulla. Aliquam quis quam non metus eleifend interdum. Nam eget sapien ac mauris malesuada adipiscing. Etiam eleifend neque sed quam. Nulla facilisi. Proin a ligula. Sed id dui eu nibh egestas tincidunt. Suspendisse arcu.

Maecenas dui. Aliquam volutpat auctor lorem. Cras placerat est vitae lectus. Curabitur massa lectus, rutrum euismod, dignissim ut, dapibus a, odio. Ut eros erat, vulputate ut, interdum non, porta eu, erat. Cras fermentum, felis in porta congue, velit leo facilisis odio, vitae consectetur lorem quam vitae orci. Sed ultrices, pede eu placerat auctor, ante ligula rutrum tellus, vel posuere nibh lacus nec nibh. Maecenas laoreet dolor at enim. Donec molestie dolor nec metus. Vestibulum libero. Sed quis erat. Sed tristique. Duis pede leo, fermentum quis, consectetur eget, vulputate sit amet, erat.

Donec vitae velit. Suspendisse porta fermentum mauris. Ut vel nunc non mauris pharetra varius. Duis consequat libero quis urna. Maecenas at ante. Vivamus varius, wisi sed egestas tristique, odio wisi luctus nulla, lobortis dictum dolor ligula in lacus. Vivamus aliquam, urna sed interdum porttitor, metus orci interdum odio, sit amet euismod lectus felis et leo. Praesent ac wisi. Nam suscipit vestibulum sem. Praesent eu ipsum vitae pede cursus venenatis. Duis sed odio. Vestibulum eleifend. Nulla ut massa. Proin rutrum mattis sapien. Curabitur dictum gravida ante.

Phasellus placerat vulputate quam. Maecenas at tellus. Pellentesque neque diam, dignissim ac, venenatis vitae, consequat ut, lacus. Nam nibh. Vestibulum fringilla arcu mollis arcu. Sed et turpis. Donec sem tellus, volutpat et, varius eu, commodo sed, lectus. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Quisque enim arcu, suscipit nec, tempus at, imperdiet vel, metus. Morbi volutpat purus at erat. Donec dignissim, sem id semper tempus, nibh massa eleifend turpis, sed pellentesque wisi purus sed libero. Nullam lobortis tortor vel risus. Pellentesque consequat nulla eu tellus. Donec velit. Aliquam fermentum, wisi ac rhoncus iaculis, tellus nunc malesuada orci, quis volutpat dui magna id mi. Nunc vel ante. Duis vitae lacus. Cras nec ipsum.

Morbi nunc. Aliquam consectetur varius nulla. Phasellus eros. Cras dapibus porttitor risus. Maecenas ultrices mi sed diam. Praesent gravida velit at elit vehicula porttitor. Phasellus nisl mi, sagittis ac, pulvinar id, gravida sit amet, erat. Vestibulum est. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Curabitur id sem elementum leo ru-

trum hendrerit. Ut at mi. Donec tincidunt faucibus massa. Sed turpis quam, sollicitudin a, hendrerit eget, pretium ut, nisl. Duis hendrerit ligula. Nunc pulvinar congue urna.

Nunc velit. Nullam elit sapien, eleifend eu, commodo nec, semper sit amet, elit. Nulla lectus risus, condimentum ut, laoreet eget, viverra nec, odio. Proin lobortis. Curabitur dictum arcu vel wisi. Cras id nulla venenatis tortor congue ultrices. Pellentesque eget pede. Sed eleifend sagittis elit. Nam sed tellus sit amet lectus ullamcorper tristique. Mauris enim sem, tristique eu, accumsan at, scelerisque vulputate, neque. Quisque lacus. Donec et ipsum sit amet elit nonummy aliquet. Sed viverra nisl at sem. Nam diam. Mauris ut dolor. Curabitur ornare tortor cursus velit.

Morbi tincidunt posuere arcu. Cras venenatis est vitae dolor. Vivamus scelerisque semper mi. Donec ipsum arcu, consequat scelerisque, viverra id, dictum at, metus. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut pede sem, tempus ut, porttitor bibendum, molestie eu, elit. Suspendisse potenti. Sed id lectus sit amet purus faucibus vehicula. Praesent sed sem non dui pharetra interdum. Nam viverra ultrices magna.

Aenean laoreet aliquam orci. Nunc interdum elementum urna. Quisque erat. Nullam tempor neque. Maecenas velit nibh, scelerisque a, consequat ut, viverra in, enim. Duis magna. Donec odio neque, tristique et, tincidunt eu, rhoncus ac, nunc. Mauris malesuada malesuada elit. Etiam lacus mauris, pretium vel, blandit in, ultricies id, libero. Phasellus bibendum erat ut diam. In congue imperdiet lectus.

Aenean scelerisque. Fusce pretium porttitor lorem. In hac habitasse platea dictumst. Nulla sit amet nisl at sapien egestas pretium. Nunc non tellus. Vivamus aliquet. Nam adipiscing euismod dolor. Aliquam erat volutpat. Nulla ut ipsum. Quisque tincidunt auctor augue. Nunc imperdiet ipsum eget elit. Aliquam quam leo, consectetur non, ornare sit amet, tristique quis, felis. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Pellentesque interdum quam sit amet mi. Pellentesque mauris dui, dictum a, adipiscing ac, fermentum sit amet, lorem.

Ut quis wisi. Praesent quis massa. Vivamus egestas risus eget lacus. Nunc tincidunt, risus quis bibendum facilisis, lorem purus rutrum neque, nec porta tortor urna quis orci. Aenean aliquet, libero semper volutpat luctus, pede erat lacinia augue, quis rutrum sem ipsum sit amet pede. Vestibulum aliquet, nibh sed iaculis sagittis, odio dolor blandit augue, eget mollis urna tellus id tellus. Aenean aliquet aliquam nunc. Nulla ultricies justo eget orci. Phasellus tristique fermentum leo. Sed massa metus, sagittis ut, semper ut, pharetra vel, erat. Aliquam quam turpis, egestas vel, elementum in, egestas sit amet, lorem. Duis convallis, wisi sit amet mollis molestie, libero mauris porta dui, vitae aliquam arcu turpis ac sem. Aliquam aliquet dapibus metus.

Vivamus commodo eros eleifend dui. Vestibulum in leo eu erat tristique mattis. Cras at elit. Cras pellentesque. Nullam id lacus sit amet libero aliquet hendrerit. Proin placerat, mi non elementum laoreet, eros elit tincidunt magna, a rhoncus sem arcu id odio. Nulla eget leo a leo egestas facilisis. Curabitur quis velit. Phasellus aliquam, tortor nec ornare rhoncus, purus urna posuere velit, et commodo risus tellus quis tellus. Vivamus leo turpis, tempus sit amet, tristique vitae, laoreet quis, odio. Proin scelerisque bibendum ipsum. Etiam nisl. Praesent vel dolor. Pellentesque vel magna. Curabitur urna. Vivamus congue urna in velit. Etiam ullamcorper elementum dui. Praesent non urna. Sed placerat quam non mi. Pellentesque diam magna, ultricies eget, ultrices placerat, adipiscing rutrum, sem.

Morbi sem. Nulla facilisi. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Nulla facilisi. Morbi sagittis ultrices libero. Praesent eu ligula sed sapien auctor sagittis. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Donec vel nunc. Nunc fermentum, lacus id aliquam porta, dui tortor euismod eros, vel molestie ipsum purus eu lacus. Vivamus pede arcu, euismod ac, tempus id, pretium et, lacus. Curabitur sodales dapibus urna. Nunc eu sapien. Donec eget nunc a pede dictum pretium. Proin mauris. Vivamus luctus libero vel nibh.

Fusce tristique risus id wisi. Integer molestie massa id sem. Vestibulum vel dolor. Pellentesque vel urna vel risus ultricies elementum. Quisque sapien urna, blandit nec, iaculis ac, viverra in, odio. In hac habitasse platea dictumst. Morbi neque lacus, convallis vitae, commodo ac, fermentum eu, velit. Sed in orci. In fringilla turpis non arcu. Donec in ante. Phasellus tempor feugiat velit. Aenean varius massa non turpis. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae;

Aliquam tortor. Morbi ipsum massa, imperdiet non, consectetur vel, feugiat vel, lorem. Quisque eget lorem nec elit malesuada vestibulum. Quisque sollicitudin ipsum vel sem. Nulla enim. Proin nonummy felis vitae felis. Nullam pellentesque. Duis rutrum feugiat felis. Mauris vel pede sed libero tincidunt mollis. Phasellus sed urna rhoncus diam euismod bibendum. Phasellus sed nisl. Integer condimentum justo id orci iaculis varius. Quisque et lacus. Phasellus elementum, justo at dignissim auctor, wisi odio lobortis arcu, sed sollicitudin felis felis eu neque. Praesent at lacus.

Vivamus sit amet pede. Duis interdum, nunc eget rutrum dignissim, nisl diam luctus leo, et tincidunt velit nisl id tellus. In lorem tellus, aliquet vitae, porta in, aliquet sed, lectus. Phasellus sodales. Ut varius scelerisque erat. In vel nibh eu eros imperdiet rutrum. Donec ac odio nec neque vulputate suscipit. Nam nec magna. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas. Nullam porta, odio et sagittis iaculis, wisi neque fringilla sapien, vel commodo lorem lorem id elit. Ut sem lectus, scelerisque eget, placerat et, tincidunt scelerisque, ligula. Pellentesque non orci.

Etiam vel ipsum. Morbi facilisis vestibulum nisl. Praesent cursus laoreet felis. Integer adipiscing pretium orci. Nulla facilisi. Quisque posuere bibendum purus. Nulla quam mauris, cursus eget, convallis ac, molestie non, enim. Aliquam congue. Quisque sagittis nonummy sapien. Proin molestie sem vitae urna. Maecenas lorem. Vivamus viverra consequat enim.

Seznam použité literatury

- [1] S. J. Monaquel a K. M. Schmidt, *On M -functions and operator theory for non-self-adjoint discrete Hamiltonian systems*, v „Special Issue: 65th birthday of Prof. Desmond Evans“, J.Comput. Appl. Math. **208** (2007), č. 1, 82–101.
- [2] M. Murata, *Positive solutions and large time behaviors of Schrödinger semigroups, Simon's problem*, J. Funct. Anal. **56** (1984), č. 3, 300–310.
- [3] J. Qi a S. Chen, *Strong limit-point classification of singular Hamiltonian expressions*, Proc. Amer. Math. Soc. **132** (2004), č. 6, 1667–1674 (elektronicky).
- [4] Z. Pospíšil, *An inverse problem for matrix trigonometric and hyperbolic functions on measure chains*, v „Colloquium on Differential and Difference Equations — CDDE 2002“ (Brno, 2002), Folia Fac. Sci. Natur. Univ. Masaryk. Brun. Math. **13**, str. 205–211, Masarykova univerzita, Brno, 2003.
- [5] R. Šimon Hilscher a P. Zemánek, *Friedrichs extension of operators defined by linear Hamiltonian systems on unbounded interval*, v „Equadiff 12“, Proceedings of the Conference on Differential Equations and their Applications (Brno, 2009), J. Diblík, O. Došlý, P. Drábek a E. Feistauer, editoři, Math. Bohem. **135** (2010), č. 2, 209–222.
- [6] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [7] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [8] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [9] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [10] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [11] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [12] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.

- [13] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.
- [14] W. T. Reid, *Sturmian Theory for Ordinary Differential Equations*, Applied Mathematical Sciences, Springer-Verlag, New York, 1980. ISBN 0-387-90542-1.

