

University of Groningen

Modeling two-dimensional infrared spectroscopy of hydrogen bonded systems

De Carvalho Vicente Da Cunha, Ana

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

De Carvalho Vicente Da Cunha, A. (2017). *Modeling two-dimensional infrared spectroscopy of hydrogen bonded systems*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

SAMENVATTING

De waterstofbrug is een niet-covalente binding die voorkomt in verschillende systemen, zoals eiwitten, vloeistoffen en zelfs in enkele kristallen. Deze bijzondere interactie is zwak en het breken en vormen vindt plaats op een pico-seconde tijdschaal. Een voorbeeld waar waterstofbruggen erg belangrijk zijn is in eiwitten, waarin de verschillende organisatieniveaus afhangen van de vorming van waterstofbruggen tussen de verschillende aminozuren van de zogenaamde ruggengraat. Deze interactie manifesteert zich daardoor als een elastiek dat deze systemen bijeen houdt; daarbij geeft dit de eiwitten voldoende flexibiliteit voor structuur-veranderingen, maar tegelijk zijn waterstofbruggen sterk genoeg om de eiwitten bij elkaar te houden in georganiseerde structuren. Aangezien deze structurele herschikkingen in het algemeen erg snel zijn (picoseconden) kunnen zij niet bestudeerd worden met traditionele experimentele technieken zoals Röntgendiffractie en kernspinresonantie, omdat deze technieken niet gevoelig zijn voor zulke snelle fluctuaties. Om de dynamische eigenschappen van materialen met waterstofbruggen te volgen is een femto-seconden techniek vereist, die het mogelijk maakt om de veranderingen in het systeem te volgen in de tijd. Tweedimensionale infrarood spectroscopie (2D IR) is een correlatie techniek die de evolutie van een systeem in tijd kan volgen. In 2D IR wordt het moleculaire systeem verstoord door een laserpuls en wordt het uit evenwicht gebracht. De relaxatie naar evenwicht wordt gevolgd met een andere laserpuls. Door het tijdsverschil tussen de excitatie en detectie pulsen kunnen met deze techniek de spectrale veranderingen dynamisch bepaald worden en als een gevolg hiervan kunnen de structurele fluctuaties geanalyseerd worden als functie van tijd. Bovendien is 2D IR spectroscopie ook gevoelig voor veranderingen in de omgeving. Een 2D IR spectrum is een twee-dimensionale representatie van het gemeten signaal als functie van de excitatie frequentie en de detectiefrequentie. Dit spectrum bevat verschillende soorten pieken, waarvan de vorm en positie informatie bevat over structuur en dynamica van het onderzochte systeem. Omdat in de gemeten spectra meestal veel pieken erg dichtbij elkaar liggen, is de interpretatie gebaseerd op enkel experimenten erg moeilijk en zijn in de praktijk theoretische en computationele technieken nodig om de interpretatie te ondersteunen. Wij gebruiken moleculaire dynamica gecombineerd met respons-

funktie berekeningen om lineaire en 2D IR spectra te voorspellen. Hierbij wordt de tijdsafhankelijke vibratoire Hamiltoniaan voor een bepaalde vibratoire mode geconstrueerd uit de posities van de atomen die gegenereerd zijn met behulp van moleculaire dynamica simulaties. Hierbij wordt gebruik gemaakt van verschillende parametrisaties die de vibratiefrequenties en koppelingen tussen vibraties relateren aan de atomaire posities. De spectra worden dan berekend door de tijdsafhankelijke Hamiltoniaan te gebruiken als input voor de responsfunctie berekeningen. Met deze methode kunnen de spectra van grote systemen gemodelleerd worden tegen een acceptabele computationele prijs. In dit proefschrift hebben we de dynamica van alcoholen met verschillende alkylstaarten, zowel in bulk als in oplossing onderzocht. We hebben ook onderzocht wat de beste combinatie is van elektrostatiche parametrisaties en moleculaire dynamica krachtvelden. Deze gegevens werden later gebruikt om vloeistoffen die lijken op eiwitten te simuleren en de thermische ineenstorting van een peptide dat op elastine lijkt.

Computationele methoden hebben zich bewezen om experimentele tweedimensionale spectra te interpreteren, omdat het hierbij mogelijk is om signalen of delen van het systeem te isoleren en de microscopische eigenschappen te analyseren. Daarmee geven deze methoden ons informatie over de moleculaire structuur en details van hun fluctuaties. De resultaten hangen echter af van het gekozen krachtveld en de elektrostatiche parametrisatie. In hoofdstuk 4 hebben we daarom gekeken naar de mogelijke combinaties van krachtvelden, elektrostatiche parametrisaties en koppelingsmodellen voor de amide I band van eiwitten. De gemodelleerde spectra, verkregen met verschillende modellen, van drie bekende eiwitten werden vergeleken hun experimentele spectra en de kwaliteit van de berekende spectra werd gekwantificeerd. We vonden dat het OPLS-AA krachtveld het beste berekende spectrum geeft in vergelijking met het experiment. Dit krachtveld gaf het beste resultaat met alle elektrostatiche parametrisaties en koppelingsmodellen. Gebruikers van deze computationele methoden kunnen, gebruikmakend van dit onderzoek, optimale spectra verkrijgen door de beste combinatie te gebruiken. Bovendien laat deze studie ook zien dat men bij de ontwikkeling van elektrostatiche parametrisaties rekening moet houden met overdraagbaarheid tussen force fields en koppelingsmodellen om spectrale artefacten, die kunnen leiden tot een foutieve interpretatie, te reduceren. De resultaten van deze studie zijn gebruikt bij het modelleren van de spectra van een eiwitachtige vloeistof (hoofdstuk 5) en een elastine-achtig peptide (hoofdstuk 6).

In hoofdstuk 5 hebben we een eiwitachtige vloeistof gemodelleerd met het doel om de eigenschappen van intrinsiek wanordelijke eiwitdomeinen (IDP) na te bootsen, aangezien zij een belangrijke rol vervullen in veel biologische functies, zoals signaaloverdracht en DNA vertaling/transcriptie. Echter, deze eiwitmotieven zijn moeilijk te modelleren vanwege hun slecht bepaalde en dynamische structuur. Kleine moleculen zijn een oplossing voor dit probleem, omdat zij dezelfde dynamica in de vloeistoffase laten zien als IDPs. Een voorbeeld van zo'n bouwsteen is het N-methylaceetamide (NMA) molecuul, dat een peptide binding bevat en in bulk lange, waterstofgebrugde ketens vormt. Dit molecuul kan daarom gebruikt worden om de eigenschappen van IDPs na te bootsen. Hier onderzochten we de structuur en dynamica van bulk NMA met behulp van lineaire en 2D IR. We hebben gevonden dat NMA in bulk vloeistof aggregeert in vier verschillende structuren, waarbij de keten domineert. Bovendien hebben we gevonden dat de vibrationele dynamica belangrijk is in de ketenachtige structuren en als gevolg hiervan draagt deze het meeste bij aan zowel de schouder aan de blauwe zijde van de lineaire spectra, als de zichtbare kruispijken in de 2D IR spectra. De delocalisatie van de vibrationele modes wordt bevestigd door de snelle populatieoverdracht afname vergeleken met de oriëntatie correlatie functie. Dit wordt verder bevestigd door de snelle anisotropie afname. Deze studie is daarom belangrijk om spectrale kenmerken van ongeordende systemen te ontrafelen.

De elasticiteit van dierlijk weefsel wordt bepaald door een eiwit genaamd elastine. Dit eiwit is aanwezig in veel verschillende organen, zoals spieren, huid en de longen. De elasticiteit en het zelf-organiserend vermogen van dit eiwit wordt veroorzaakt door zijn moleculaire structuur, die alternerend hydrofobe en hydrofiele domeinen bevat. De hydrofiele domeinen spelen een belangrijke rol in het zelf-organiserend vermogen. De eigenschappen van de hydrofobe domeinen kan nagebootst worden met een eiwit dat bestaat uit herhalingen van de aminozuur volgorde Val-Pro-Gly-Val-Gly, genaamd elastine-achtige peptiden (ELPs). Echter, vanwege zijn korte lengte, laat dit 5-residu referentie ELP geen coacervatie overgang zien. Voor het 90-herhaalde ELP werd een coacervatie overgang gevonden, geïnduceerd bij verhoogde temperaturen. Tegelijkertijd met de coacervatie overgang vindt desolvatie plaats van de peptide ruggengraat. In hoofdstuk 6 hebben we aangetoond dat de coacervatie overgang van deze peptiden niet gerelateerd is aan veranderingen in de conformatie, omdat de amide groep van valine afgeschermd wordt van het oplosmiddel. Dus, de trage dynamica worden zeer waarschijnlijk veroorzaakt door het feit dat het

Val(1) residu een intrapeptide waterstofbrug vormt met het Val(4) residu, welke aanwezig is in de geaggregeerde vorm van ELP90.

In hoofdstuk 7 bestudeerden we de dynamische eigenschappen van bulk alcoholen met verschillende alkylstaarten. Hier hebben we gevonden dat op tijdschalen kleiner dan een picoseconde de dynamica van alcoholen gedomineerd wordt door de libratoire (kleine rotatie bewegingen rond de voorkeursrichting) bewegingen van de O-H strek, terwijl de langzamere beweging voortkomt uit dynamica van het uitwisselen van waterstofbruggen. De uitwisseling van waterstofbruggen is langzamer voor de alcoholen met een grotere alkylstaart en als een gevolg hiervan hebben zij een tragere anisotropie afname. Uit deze studie is niet duidelijk naar voren gekomen in hoeverre de spectrale diffusie en vibrationele levensduur gedomineerd worden door inter- en intramoleculaire vrijheidsgraden.

In hoofdstuk 8 hebben we de dynamica van verdunde alcoholen met verschillende alkylstaarten onderzocht, met het doel om te begrijpen of de dynamica van de strek vibratie afhangt van de intra- en intermoleculaire interacties. Dit is bereikt door de alcohol te verdunnen in een oplosmiddel dat meer inert is voor de vorming van waterstofbruggen. De resultaten laten zien dat de vibrationele levensduur toegeschreven kan worden aan de intermoleculaire interacties, aangezien het veranderen van de alkylgroep geen invloed heeft op de waargenomen dynamica in hetzelfde oplosmiddel.

Door dit werk hebben we gevonden dat 2D IR spectroscopie een krachtige methode is om onderscheid te maken tussen de moleculaire eigenschappen van verschillende systemen en het daarbij mogelijk maakt om de invloed van waterstofbruggen op de structurele en dynamische eigenschappen te onderzoeken. We hebben cruciale vragen weten te beantwoorden met betrekking tot methodologische zaken, zoals de optimale simulatie methodologie en het samenspel tussen delocalisatie van vibraties en waterstofbrug sterkte en uitwisseling. Een bruikbaar voorbeeld is de amide I spectrale band referentie die gebruikt kan worden door andere onderzoekers om de kwaliteit van de door hen berekende spectra te verbeteren of om mogelijke spectrale artefacten aan te wijzen die veroorzaakt worden door een bepaalde model/krachtveld combinatie. De bevindingen betreffende de waterstofbrugketens in eiwitachtige vloeistoffen maken het mogelijk om meer te weten te komen omtrent de organisatie van kleine moleculen in bulk en om daaruit conclusies te trekken omtrent de dynamica van complexere systemen. Hoewel het gepresenteerde onderzoek veel antwoorden heeft opgeleverd, heeft het ook nieuwe vragen opgeroepen. Het is noodzakelijk om de koppeling tussen verschillende moleculaire vibraties te begrijpen,

zoals bijvoorbeeld tussen de water buig-vibratie en de amide I band. Dit zou de berekening van meer realistische spectra mogelijk maken, wat zou leiden tot een meer gedetailleerde interpretatie van de spectrale kenmerken die in veel experimentele spectra gezien worden. Bovendien zouden met deze nieuwe methoden spectrale berekeningen kunnen worden uitgevoerd aan eiwitten in verschillende conformaties, net zoals dat het geval is in experimenten. Voor de urgente behoefte aan het ontwikkelen van computationele technieken om breedband spectra te simuleren, dienen nieuwe koppelingsmodellen ontwikkeld te worden en dienen de bestaande modellen verbeterd te worden.