

Universita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta
Katedra fyzikální a makromolekulární chemie

Charles University in Prague, Faculty of Science
Department of Physical and Macromolecular Chemistry

Doktorský studijní program: Modelování chemických vlastností nano- a biostruktur
Ph.D. study program: Modeling of Chemical Properties of Nano- and Biostructures

Autoreferát disertační práce

Summary of the Ph.D. Thesis



Intermolecular Interactions in Proteins

Mezimolekulové interakce v proteinech

Mgr. Jiří Kysilka

Školitel/Supervisor: RNDr. Jiří Vondrášek, Ph.D.
Konuzltant/Consultant: RNDr. Ota Bludský, Ph.D.

Praha 2013

Abstrakt

Nekovalentní interakce jsou zodpovědné za folding proteinů i za molekulární rozpoznávání během interakce proteinů s dalšími molekulami, například s různými ligandy, dalšími proteiny či molekulami solventu.

Abychom těmto procesům, kterých se proteiny účastní, mohli porozumět, je třeba kvalitního popisu nekovalentních interakcí. Většina metod, které jsou výpočetně dostupné pro biologicky zajímavé systémy, však má problém se správným popisem disperzního členu. V této práci je využito korekční schéma DFT/CC pro výpočet interakčních energií malých molekul interagujících s grafitickým povrchem. Tyto výsledky slouží jako benchmark pro interakci funkčních skupin proteinů s hydrofobním prostředím.

V následující části práce je zkoumána role nekovalentních interakcí při procesech protein-protein interakce a hydratace proteinu. Na souboru 69 proteinových dimerů byly lokalizovány interakční interface a bylo charakterizováno jejich složení. Bylo ukázáno, že interface dává přednost rozvětveným hydrofobním aminokyselinám (Ile, Leu, Val) a aromatickým aminokyselinám (Phe, Tyr), zatímco vylučuje nabitě aminokyseliny kromě Arg. Relativní preference pro výběr interakčního partnera je podobný pro aminokyseliny na interface i uvnitř proteinu, avšak interakce párů na interface je obecně silnější. Tyto výsledky lze přímo využít v navrženém algoritmu pro lokalizaci interface.

Hydratační struktura proteinů byla studována na případové studii lysozymu T4 bakteriofága. Díky mnohočetným záznamům v databance proteinů bylo možné provést superpoziční a clusterovací algoritmus. Bylo lokalizováno 224 vazebných míst vody – vodních clusterů – a byla zkoumána jejich interakce s proteinem. Bylo ukázáno, že vodní cluster dává přednost kyslíkovým atomům před atomy dusíku, zatímco s atomy backbone a atomy postranních řetězců interagují v podobné míře. Vodní cluster navíc preferují vazbu na ty atomy proteinu, které nejsou nasycené intramolekulárními vodíkovými vazbami. Ačkoli nebylo prokázáno jasné spojení mezi okupancí vodního clusteru a jeho interakční energií, zdá se, že vysoká okupance clusteru je spojena s vysokým celkovým počtem jeho vodíkových vazeb.

Abstract

Non-covalent interactions are responsible for the protein folding and the molecular recognition during the protein interaction with other molecules, including various ligands, other proteins and solvent molecules.

In order to understand these processes, exhibited by protein molecules, a proper description of non-covalent interactions is needful. Most methods that are computationally available for the systems of biological interest have difficulties handling with the dispersion term. In this thesis, a density functional theory / coupled clusters (DFT/CC) correction scheme is utilized for a set of small molecules, interacting with a graphitic surface. The results serve as a benchmark for the interaction of the functional groups of proteins with hydrophobic environment.

In the following part of this thesis, the role of non-covalent interactions in proteins was studied for the processes of protein-protein interaction and protein hydration. Interaction interfaces has been localized in a set of 69 protein dimers and their composition has been characterized. Interfaces has been shown to prefer branched-chain hydrophobic amino acids (Ile, Leu, Val), aromatic amino acids (Phe, Tyr) and exclude the charged amino acids except of Arg. It was demonstrated that the relative preferences for choosing interacting partner are similar for amino acids at the interfaces and in the protein interior. However, the interaction of interface pairs is systematically stronger. These results can be directly utilized for the proposed interface localization algorithm.

Protein hydration structure has been studied on a T4 phage lysozyme as a case study protein. Its multiple records in the protein databank were utilized in the superposition and clustering algorithms. 224 distinct water binding sites – water clusters – were localized and their interaction with the protein was examined. Water clusters has been shown to prefer oxygen atoms to nitrogen atoms, while interacting with backbone and side-chain atoms to a similar extent. Moreover, water clusters prefer binding to protein atoms unsaturated with their internal hydrogen bonds. Although there was no clear correlation between the occupancy of a water cluster and its interaction energy, the high occupancy of a water cluster seems to be connected to the high overall number of cluster hydrogen bonds.

1 Úvod

Proteiny zastávají v buňce celou řadu různých funkcí, které vyžadují vysokou úroveň selektivity a molekulární rozpoznávání. Abychom těmto fenoménům byli schopni porozumět, je třeba mít k dispozici kvalitní popis nekovalentních interakcí. Různé metody modelování se liší cenou i kvalitou popisu. Z fyzikálního hlediska mají všechny mezimolekulové interakce stejnou elektromagnetickou povahu. V závislosti na druhu interagujících molekul však můžeme rozlišit tři základní typy interakcí – elektrostatickou, indukční a disperzní. Největší výzvou je v tomto ohledu nalézt metodu, která disperzi dovede postihnout dobře, a přitom je použitelná pro biologické systémy.

Teorie funkcionálu hustoty skýtá slibnou cestu pro charakterizaci větších systémů, běžné funkcionály jsou však lokální a nedovedou si s disperzí poradit. Zavedení korekčního schématu založeného na přesných teoretických výpočtech je jednou z cest, jak při DFT výpočtech zohlednit disperzi. Metoda DFT/CC tak může sloužit jako benchmark interakčních energií proteinových skupin.

Databanka proteinů (PDB) poskytuje čím dál větší množství empirických dat, která mohou být zkoumána pomocí bioinformatických a výpočetních nástrojů. Tyto nástroje mohou pomoci rozpoznat určité vzorce při procesech jako je interakce proteinů nebo hydratace proteinů.

2 Cíle práce

Tato práce zkoumá roli mezimolekulových interakcí v proteinech z dvou různých úhlů pohledu – kvantově chemického a bioinformatického.

1. Metoda DFT/CC je využita pro modelování interakce funkčních skupin proteinů (zastoupených sadou malých molekul – C_2H_2 , C_2H_4 , C_2H_6 , C_6H_6 , CH_4 , H_2 , H_2O , N_2 , NH_3 , CO , CO_2 , Ar) s grafitickým povrchem, který slouží jako model hydrofobního povrchu. Tato data mohou sloužit jako benchmark pro mezimolekulové interakce v proteinech.

2. Interakce proteinů byly studovány na souboru x-ray struktur dimerů proteinů. Cílem bylo lokalizovat a charakterizovat interakční interface a chování jednotlivých aminokyselin na interfezech.

3. Hydratační struktura proteinu byla studována na lysozymu fága T4, vybraného jako případová studie. Cílem je provést superpozici mnohočetných struktur a lokalizovat určitá místa s vysokým zastoupením vod a analyzovat jejich souvztažnosti.

3 Metody

Korekční schéma DFT/CC je založeno na předpokladech, že DFT chyba může být vyjádřena jako párová a že korekce lze přenést z modelového systému na cílový systém, je-li chemická povaha obou systémů dostatečně podobná. Chyba DFT je definována jako rozdíl mezi CCSD(T) a DFT energií a lze ji vyjádřit jako součet korekčních funkcí pro každý pár atomů. Interakční energie byly na úrovni DFT/CC spočteny pro komplexy malých molekul s koronem a grafitickým povrchem.

Protein-protein interakce byly studovány na souboru 69 komplexů proteinů z PDB databanky, které měly specifické rozlišení x-ray, sekvenční délku a sekvenční identitu. Zastoupení aminokyselin a jejich tendence tvořit páry byly studovány v různých strukturních kontextech – povrch, vnitřek a interface. K optimalizaci pozic vodíků a k výpočtu interakčních energií byl použit potenciál amber ff03. Aminokyseliny byly reprezentovány v C_α reprezentaci, tj. všechny backbone atomy kromě C_α byly vyloučeny. Data byla uložena do matice interakčních energií (IEM) – což je matice interakčních energií pro každý pár aminokyselin. Byly spočteny a statisticky analyzovány reziduální interakční energie (RIE) – součet všech energetických příspěvků jedné aminokyseliny.

Pro studium hydratační struktury byl vybrán lysozym bakteriofága T4 jako případová studie, neboť je v PDB databance přítomno velké množství jeho struktur. Struktury byly vybírány podle rozlišení, sekvenční délky a symetrie, ve výsledném souboru pak zbylo 391 struktur. Tyto struktury byly superponovány a byl zkonstruován grid hustoty vody jako reprezentace hydratační struktury. Pomocí jednoduchého clusterovacího algoritmu byly nalezeny vodní clustery – místa s vysokou okupancí vody. Byla provedena analýza umístění a vztahů těchto clusterů.

4 Výsledky a diskuse

4.1 DFT/CC jako benchmark energií

Interakční energie byly spočteny pro dva modelové systémy: komplexy koronen \cdots A a komplexy grafen \cdots A. V případě komplexů koronen \cdots A ukázalo srovnání s metodou MP2, že MP2 ve srovnání s DFT/CC systematicky přeceňuje interakční energie a podceňuje rovnovážné vzdálenosti. Diskuse vede k závěru, že výsledky DFT/CC poskytují pro tento systém spolehlivější popis.

Interakční energie pro komplexy grafén \cdots A jsou ukázány v tabulce 1. U komplexů, kde jsou dostupná spolehlivá experimentální data, se ukazuje, že

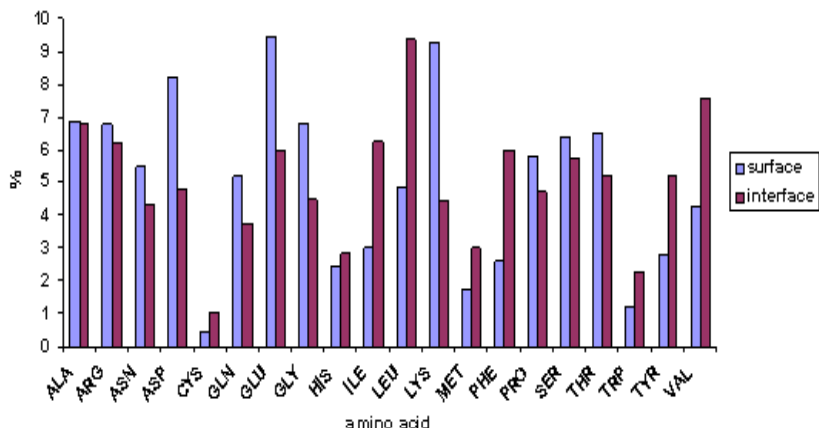
DFT/CC je s nimi v dobrém souladu. Srovnání s dalšími teoretickými přístupy taktéž potvrzuje spolehlivost této metody. Největší rozdíl od experimentálních metod byl pozorován u polárních molekul – vody a amoniaku. V případě těchto molekul je však obtížné získat experimentální adsorpční data odpovídající adsorpci izolovaných molekul.

Tabulka 1. Fyzisorpce malých molekul na povrchu grafénu – konfrontace výsledků DFT/CC s experimentálními hodnotami. R_e – rovnovážná vzdálenost, D – hloubka potenciálové jámy, $\Delta_{ad}H$ – adsorpční entalpie (opravená na vibrační energii nulového bodu), Q_I – adsorpční teplo.

System	DFT/CC			Experiment		
	R_e (Å)	D (kJ/mol)	$\Delta_{ad}H$ (kJ/mol)	R_e (Å)	D (kJ/mol)	Q_I (kJ/mol)
Ar	3.29	9.9	-9.6	3.2 ± 0.1	9.6 ± 0.4	
H ₂	3.06	5.4	-4.4	2.87	5.0 ± 0.05	
N ₂	3.23	10.9	-10.6	3.34	10 ± 0.3	
CH ₄	3.31	13.5	-13.0	3.45	12.5 ± 1.0	
C ₂ H ₆	3.44	20.8	-20.3			18
C ₂ H ₄	3.24	20.2	-19.7		18.9	
C ₂ H ₂	3.26	17.1	-16.7		17.2	
C ₆ H ₆	3.30	43.1	-42.6			41
CO	3.23	12.3	-11.8		10.6	
CO ₂	3.10	19.1	-18.7	3.2	17.2	
H ₂ O	3.19	13.5	-13.0			19
NH ₃	3.31	13.5	-13.0			19

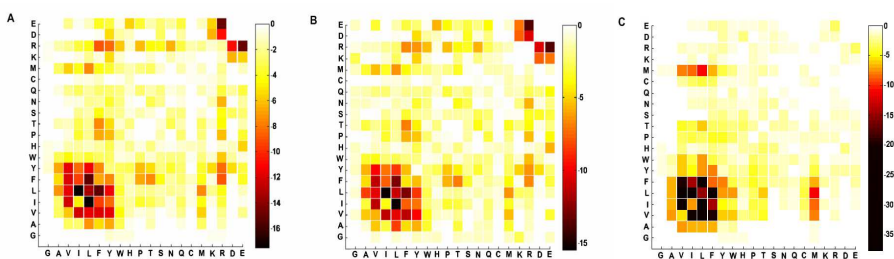
4.2 Protein-protein interakce

Bylo charakterizováno aminokyselinové složení povrchu, vnitřku a interface proteinů. Interface obsahuje ve velkém množství hydrofobní aminokyseliny s rozvětvenými řetězci – Ile, Leu, Val – a aromatické aminokyseliny – Phe, Tyr. Výskyt Gly a nabitých aminokyselin Asp, Glu a Lys je oproti tomu na interface ve srovnání s neinteragujícím povrchem nižší. Arg je jedinou nabitou aminokyselinou, která z interface nemizí. Obrázek 1 tyto charakteristické rysy ilustruje.



Obr. 1 – Chemické složení povrchu a interface proteinu. Sloupce odpovídají populaci aminokyselin na povrchu (modrá) a na interface (červená)

Analýza tendencí jednotlivých aminokyselin tvořit určité páry odhalila, že uvnitř proteinu i na interfacech platí podobná výběrová pravidla. Nicméně, párování aminokyselin na povrchu zdůraznilo tendenci vytvářet hydrofobní patche, zatímco vzájemné interakce nabitých aminokyselin jsou zde umenšeny.



Obr. 2 – Preference párování aminokyselin. A – intramolekulární, B – intermolekulární, C – povrchové

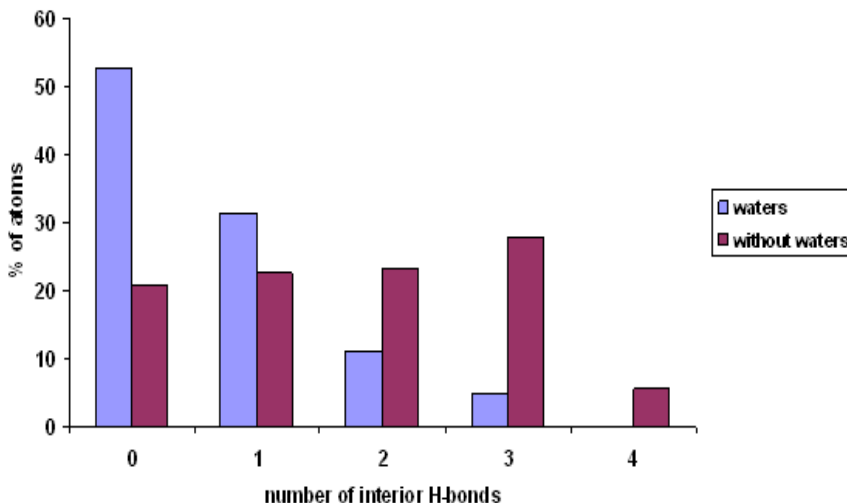
Byly spočteny a statisticky analyzovány residuální interakční energie (RIE). Hlavním výsledkem je pozorování, že Arg má na interface nižší energii než na neinteragujícím povrchu. Srovnání intramolekulárních a intermolekulárních interakčních energií aminokyselinových párů ukázalo, že interakce párů na interface je systematicky silnější než interakce uvnitř proteinu. Páry na

interface mají možnost zaujmout výhodnější vzájemné orientace.

4.3 Hydratační struktura proteinů

Hydratační struktura proteinů byla provedena pomocí mnohočetných struktur lysozymu T4 bakteriofága. Použitím superpozičního a clusterovacího algoritmu bylo lokalizováno 224 míst, zvaných vodní clustery. Clustery se vážou ve stejné míře s backbone atomy a atomy postranních řetězců a obecně dávají přednost kyslíkům před dusíky.

Všechny atomy kyslíku a dusíku byly rozděleny do dvou skupin: atomy v kontaktu do 3.1 Å s clustery a atomy bez kontaktu. Atomy v kontaktu jsou přístupnější solventu. Většina atomů v kontaktu s clustery nemá žádnou nebo jedinou intramolekulární vodíkovou vazbu, jak ukazuje obr. 3.



Obr. 3 – Procenta elektronegativních atomů s různými počty vnitřních vodíkových vazeb – srovnání atomů v kontaktu s vodními clustery (modré, waters) a bez kontaktu s vodními clustery (červené, without waters).

Byly spočteny párové interakční energie vodních clusterů a aminokyselin a také celkové interakční energie vodních clusterů. Celkové interakční energie vodních clusterů odpovídají počtu a typu proteinových partnerů. Nepodařilo se však prokázat spojení mezi okupancí clusteru a jeho celkovou interakční energií. Topologická analýza hydratační slupky nicméně ukázala, že clustery s vysokou okupancí jsou ty, které mají maximální počet vodíkových vazeb s

jinými clustery a proteinovými atomy.

5 Závěry

Byly spočteny interakční energie souboru malých molekul s grafitickým povrchem. Spolehlivost dat byla diskutována. Tato data poskytují benchmark pro interakci funkčních skupin proteinu s hydrofobním prostředím. Je to slibný první krok na cestě k DFT/CC popisu proteinů.

Analýza protein-protein interakcí vedla k charakterizaci specifického aminokyselinového složení interface proteinů. Interface proteinu preferuje hydrofobní aminokyseliny s rozvětveným řetězcem Ile, Leu a Val a aromatické aminokyseliny Phe a Tyr. Naproti tomu je zde nižší výskyt malých aminokyselin Ala a Gly a všech nabitých aminokyselin, kromě Arg. Bylo též zkoumáno párování a energetické chování na interface a srovnáno s vnitřkem proteinu. Ačkoli párování na interface podléhá podobným principům jako uvnitř proteinu, interakce na interface jsou systematicky silnější než intramolekulární interakce. Tyto výsledky vedou k návržení algoritmu pro predikci interface.

Ve studii hydratační struktury lysozymu T4 bakteriofága bylo lokalizováno a charakterizováno 224 vazebných míst pro vodu, takzvaných vodních clusterů. Vodní clustery se vážou k atomům backbone a k atomům postranních řetězců v podobné míře, dávají však obecně přednost atomům kyslíku před atomy dusíku. Navíc se ukázalo, že hydratační vody se vážou zejména k těm proteinovým kyslíkům a dusíkům, které nejsou nasyceny vnitřními vodíkovými vazbami – 80 % všech lokalizovaných vodních clusterů interagovalo s atomy, které měly maximálně jednu vnitřní vodíkovou vazbu. Okupance každého clusteru nemá vztah k lokální interakční energii, je však možné ji připsat vysokému celkovému počtu vodíkových vazeb daného vodního clusteru. Tento druh analýzy je proveditelný alespoň pro sto dalších proteinových struktur.

1 Introduction

In the cell, proteins are able to perform various functions demanding high level of selectivity and molecular recognition. In order to understand these phenomena, a proper description of non-covalent interactions in proteins is needful. Various methods for modelling intermolecular interactions differ in cost and quality of description. From the physical point of view, all the intermolecular interactions share the same electromagnetic nature. However, three distinct types of interactions can be distinguished – electrostatic, induction and dispersion. The most challenging task is to find a method that describes the dispersion interaction properly and at the same time is available for the systems of biological interest.

Density functional theory provides a promising approach for larger molecules, but most of the common density functionals are local and therefore cannot handle with dispersion. Introduction of a correction scheme that rely on accurate theoretical data is one of the paths towards incorporating dispersion in the density functional calculations. DFT/CC method can therefore serve as a benchmark for the interaction energies of protein functional groups.

Protein data bank provides the growing number of empirical data that can be examined using the bioinformatic and computational tools. These tools can help to recognize distinct patterns of the processes such as protein-protein interaction or protein hydration.

2 Aims of the study

This thesis explores the role of intermolecular interactions in proteins from two different points of view – quantum chemistry and bioinformatics.

1. The DFT/CC methodology is employed for the modelling of interactions of protein functional groups, represented by the set of small molecules – C_2H_2 , C_2H_4 , C_2H_6 , C_6H_6 , CH_4 , H_2 , H_2O , N_2 , NH_3 , CO , CO_2 , Ar – with a graphitic surface⁴², which serves as a model for the hydrophobic surface. The data serve as a benchmark for the intermolecular interactions in proteins.

2. Protein-protein interactions are studied on the set of x-ray structures of protein dimers. The aim is to localize and characterize interaction interfaces and the behaviour of particular amino acids at interfaces.

3. Hydration structure of a protein is studied on a T4 phage lysozyme as a case study protein. The aim is to use superposition of multiple structures to localize distinct spots with high water occupancy and analyze their

interrelations.

3 Methods

DFT/CC correction scheme utilizes the assumptions that DFT error can be represented in a pairwise manner and that the corrections can be transferred from the model system to the target system, if the chemical nature of the systems is similar enough. The DFT error is defined as the difference between the CCSD(T) and DFT energies and can be expressed as a sum of correction functions for each atom pair.

The DFT/CC interaction energies were computed for the complexes of small molecules with coronene, as well as for the small molecules adsorbed on the graphitic surface.

Protein-protein interactions were studied on the set of 69 protein-protein complexes from the PDB database with specified x-ray resolution, sequence length and sequence identity. The amino acid composition and pairing tendencies has been studied in different compartments – surface, interior and interface. Hydrogen position optimizations and interaction energies were computed using the amber ff03 potential. Amino acids were represented in a C_α representation, i.e. no backbone atom except the C_α . The corresponding data were stored in an interaction energy matrix (IEM) – a matrix of interaction energies for each pair of residues. The residue interaction energies (RIE) – the sum of all the energy contributions of one amino acid – were computed and analyzed statistically.

T4 phage lysozyme has been chosen as a case study protein for this study, as it is represented in the PDB with multiple structures. After applying restrictions of resolution, sequence length and symmetry, the final set consisted of 391 structures. These structures were superimposed and water density grid was constructed to represent the hydration structure. A simple clustering algorithm revealed the water clusters – sites with high occupancy of water. Positions and interrelations of these water clusters has been analyzed.

4 Results and discussion

4.1 DFT/CC benchmark energies

The interaction energies were computed for two model systems: coronene ... A complexes and graphene ... A complexes. For the coronene ... A complexes, the comparison with the MP2 method revealed that MP2 systematically

overestimates the interaction energies and underestimates the equilibrium distances, compared to the DFT/CC method. It is discussed that the results of the DFT/CC provides a more reliable description of the system.

The interaction energies for the graphene ... A complexes were are shown in the table 1. Where the reliable experiments are available, the DFT/CC proves itself to be in a good accord with them. Also the comparison with other theoretical approaches validates the reliability of this method. The experimental values differ most for the polar molecules – water and ammonia. However, in case of these molecules, it is hard to obtain experimental adsorption data that would correspond with an adsorption of an isolated molecule.

Table 2. Physisorption of the small molecules on a graphene surface – confrontation of the DFT/CC results with experimental values. R_e – equilibrium distance, D – potential well depth, $\Delta_{ad}H$ – adsorption enthalpy (corrected for the zero point vibrational energy), Q_t – heat of adsorption.

System	DFT/CC			Experiment		
	R_e (Å)	D (kJ/mol)	$\Delta_{ad}H$ (kJ/mol)	R_e (Å)	D (kJ/mol)	Q_t (kJ/mol)
Ar	3.29	9.9	-9.6	3.2 ± 0.1	9.6 ± 0.4	
H ₂	3.06	5.4	-4.4	2.87	5.0 ± 0.05	
N ₂	3.23	10.9	-10.6	3.34	10 ± 0.3	
CH ₄	3.31	13.5	-13.0	3.45	12.5 ± 1.0	
C ₂ H ₆	3.44	20.8	-20.3			18
C ₂ H ₄	3.24	20.2	-19.7		18.9	
C ₂ H ₂	3.26	17.1	-16.7		17.2	
C ₆ H ₆	3.30	43.1	-42.6			41
CO	3.23	12.3	-11.8		10.6	
CO ₂	3.10	19.1	-18.7	3.2	17.2	
H ₂ O	3.19	13.5	-13.0			19
NH ₃	3.31	13.5	-13.0			19

4.2 Protein-protein interactions

Amino acid composition of protein surface, interior and interface was characterized. Interfaces are rich in branched-chain hydrophobic amino acids – Ile, Leu, Val – and aromatic amino acids – Phe, Tyr. On the other hand, occurrence of Gly and charged amino acids Asp, Glu and Lys is lower at the interfaces, compared to the non-interacting surface. Arg is the only charged

amino acid that do not vanish at the interfaces. Figure 1 illustrates these characteristic features.

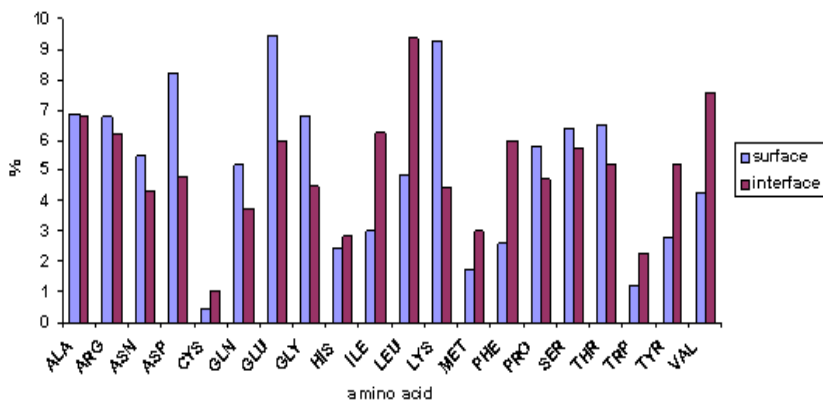


Fig. 4 – The chemical composition of the protein surface and interface. The columns are the measures of the populations of amino acids at the surface (blue) and at the interface (red)

The analysis of the tendencies of particular amino acids to create distinct pairs revealed that the preferences are similar at the interface as in the protein interior (Figure 2, panels A and B). However, pairing at the surface stresses the tendency to create hydrophobic patches, whereas the mutual interactions of charged amino acids diminishes.

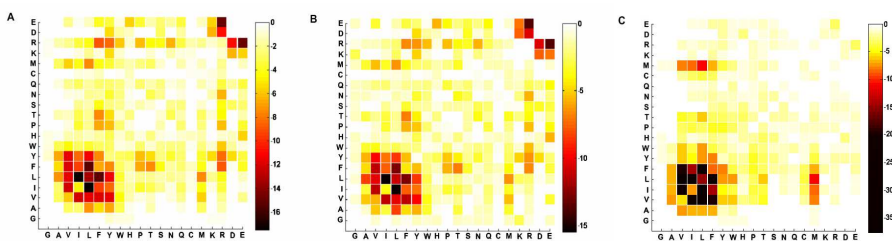


Fig. 5 – The preferences of amino-acid pairing. A – intramolecular, B – intermolecular, C – surface

Residue interaction energies (RIE) were computed for all the amino acids in various structural contexts and analyzed statistically. The main result is that interface Arg tend to have lower interaction energy than Arg at the non-interacting surface. Comparison of intramolecular and intermolecular

interaction energies of amino acid pairs revealed that the interaction of interface pairs is systematically stronger than the interaction of intramolecular pairs. Interface pairs have a possibility to occupy more favourable mutual orientations.

4.3 Protein hydration structure

The case study of the protein hydration structure was performed utilizing multiple structures of T4 phage lysozyme. After superposition and clustering algorithms, 224 distinct water clusters have been revealed. Clusters bind to backbone and side-chain atoms to a similar extent and generally prefer the oxygen atoms over the nitrogen atoms.

All the protein oxygen and nitrogen atoms were divided into two groups: those having a contact with the clusters within a 3.1 Å range, and those having no contact. Atoms having the contact with water clusters are more accessible to solvent. The most of the atoms with cluster contact have no or only one intramolecular hydrogen bond, as shown in the figure 3.

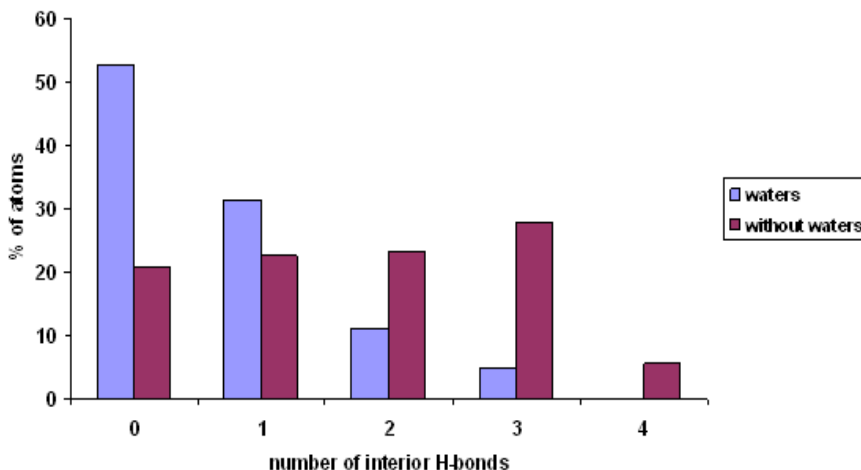


Fig. 6 – The percentage of the electronegative atoms with various number of interior hydrogen bonds – a comparison of the atoms having contact with water clusters (blue, waters) and the atoms with no contact (red, without waters).

The pairwise and total interaction energies of water clusters and amino acids were computed. The total interaction energies of water clusters correspond to

the number and type of protein partners. However, there is no clear connection between the cluster occupancy and its total interaction energy. Nevertheless, the topological analysis of the hydration shell showed that clusters with high occupancy are those that have maximum number of hydrogen bonds with other clusters and protein atoms.

5 Conclusions

DFT/CC interaction energies were computed for a set of small molecules with graphitic surface. The reliability of these results was discussed. These data provide a benchmark for the interaction of protein functional groups with hydrophobic environment. It is a promising first step towards a DFT/CC description of proteins.

The analysis of the protein-protein interaction led to characterization of protein interfaces in terms of their distinct amino acid composition. Interfaces prefer branched hydrophobic amino acids Ile, Leu, Val and aromatic amino acids Phe and Tyr, while excluding small amino acids Ala, Gly and all the charged amino acids except of Arg. Pairing and energetic behaviour was analysed and compared in intramolecular and intermolecular context. Although the interface pairing obey the same principles as in the protein interior, the interface interactions are systematically stronger than intramolecular interactions. The results lead to a proposed algorithm for interface prediction.

Hydration structure of T4 phage lysozyme was studied. 224 water-binding spots (water clusters) were localized and characterized. Water clusters bind with backbone and side-chain atoms to a similar extent, preferring oxygen atoms to nitrogen atoms. Moreover, it was shown that the hydration waters seek the oxygen or nitrogen atoms of the protein that are not saturated with the interior hydrogen bonds – more than 80 % of the localized water clusters interacted with the electronegative atom with maximum one interior hydrogen bond. The occupancy of each cluster has no connection with local interaction energy, it can be rather ascribe to the high overall number of hydrogen bonds of the water cluster. This kind of analysis can be performed with at least one hundred other protein structures.

Použitá literatura / References

1. Kaplan, I. G. *Intermolecular interactions*; Wiley: 2006.
2. Forner, W.; Cizek, J.; Otto, P.; Ladik, J.; Steinborn, E. O. Coupled-Cluster Studies .1. Application to Small Molecules, Basis Set Dependences. *Chemical Physics* **1985**, *97* (2-3), 235-249.
3. Forner, W.; Ladik, J.; Otto, P.; Cizek, J. Coupled-Cluster Studies .2. the Role of Localization in Correlation Calculations on Extended Systems. *Chemical Physics* **1985**, *97* (2-3), 251-262.
4. Burda, J. V.; Zahradnik, R.; Hobza, P.; Urban, M. Dimers of rare gas atoms: CCSD(T), CCSDT and FCI calculations on the (He)(2) dimer, CCSD(T) and CCSDT calculations on the (Ne)(2) dimer, and CCSD(T) all-electron and pseudopotential calculations on the dimers from (Ne)(2) through (Xe)(2). *Molecular Physics* **1996**, *89* (2), 425-432.
5. Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Physical Review* **1965**, *140* (4A), 1133-&.
6. Zupan, A.; Causa, M. Density-Functional Lcao Calculations for Solids - Comparison Among Hartree-Fock, Dft Local-Density Approximation, and Dft Generalized Gradient Approximation Structural-Properties. *International Journal of Quantum Chemistry* **1995**, *56* (4), 337-344.
7. Hua, X. L.; Chen, X. J.; Goddard, W. A. Generalized generalized gradient approximation: An improved density-functional theory for accurate orbital eigenvalues. *Physical Review B* **1997**, *55* (24), 16103-16109.
8. Ernzerhof, M.; Scuseria, G. E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (11), 5029-5036.
9. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Physical Review Letters* **1996**, *77* (18), 3865-3868.
10. Becke, A. D. Density-Functional Thermochemistry .3. the Role of Exact Exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98* (7), 5648-5652.
11. Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. Climbing the density functional ladder: Nonempirical meta-generalized gradient approximation designed for molecules and solids. *Physical Review Letters* **2003**, *91* (14).
12. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab-Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular-Dichroism Spectra Using Density-Functional Force-Fields. *Journal of Physical Chemistry* **1994**, *98* (45), 11623-11627.
13. Burke, K.; Ernzerhof, M.; Perdew, J. P. The adiabatic connection method: A non-empirical hybrid. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *265* (1-2), 115-120.
14. Grimme, S. Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25* (12), 1463-1473.
15. von Lilienfeld, O. A.; Tavernelli, I.; Rothlisberger, U.; Sebastiani, D. Performance of optimized atom-centered potentials for weakly bonded systems using density functional theory. *Physical Review B* **2005**, *71* (19).
16. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts* **2008**, *120* (1-3), 215-241.

17. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. Exploring the Limit of Accuracy of the Global Hybrid Meta Density Functional for Main-Group Thermochemistry, Kinetics, and Noncovalent Interactions. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2008**, *4* (11), 1849-1868.
18. Dion, M.; Rydberg, H.; Schroder, E.; Langreth, D. C.; Lundqvist, B. I. Van der Waals density functional for general geometries. *Physical Review Letters* **2004**, *92* (24).
19. Grimme, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124* (3).
20. Bludsky, O.; Rubes, M.; Soldan, P.; Nachtigall, P. Investigation of the benzene-dimer potential energy surface: DFT/CCSD(T) correction scheme. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128* (11).
21. Mashayak, S. Y.; Aluru, N. R. Coarse-Grained Potential Model for Structural Prediction of Confined Water. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2012**, *8* (5), 1828-1840.
22. Xie, W. S.; Gao, J. L. Design of a next generation force field: The X-POL potential. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2007**, *3* (6), 1890-1900.
23. Berka, K.; Laskowski, R.; Riley, K. E.; Hobza, P.; Vondrasek, J. Representative Amino Acid Side Chain Interactions in Proteins. A Comparison of Highly Accurate Correlated ab Initio Quantum Chemical and Empirical Potential Procedures. *Journal of Chemical Theory and Computation* **2009**, *5* (4).
24. Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A. A 2Nd Generation Force-Field for the Simulation of Proteins, Nucleic-Acids, and Organic-Molecules. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117* (19), 5179-5197.
25. Brooks, B. R.; Brucoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. Charmm - A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4* (2), 187-217.
26. Scott, W. R. P.; Hunenberger, P. H.; Tironi, I. G.; Mark, A. E.; Billeter, S. R.; Fennen, J.; Torda, A. E.; Huber, T.; Kruger, P.; van Gunsteren, W. F. The GROMOS biomolecular simulation program package. *Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103* (19), 3596-3607.
27. Jorgensen, W. L.; Tiradorives, J. The Opls Potential Functions for Proteins - Energy Minimizations for Crystals of Cyclic-Peptides and Crambin. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (6), 1657-1666.
28. Anfinsen, C. B. Principles That Govern Folding of Protein Chains. *Science* **1973**, *181* (4096), 223-230.
29. Kauzmann, W. Some Factors in the Interpretation of Protein Denaturation. *Adv. Protein Chem.* **1959**, *14*, 1-63.
30. Pauling, L.; Corey, R. B.; Branson, H. R. The Structure of Proteins - 2 Hydrogen-Bonded Helical Configurations of the Polypeptide Chain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1951**, *37* (4), 205-211.
31. Pauling, L.; Corey, R. B. Atomic Coordinates and Structure Factors for 2 Helical Configurations of Polypeptide Chains. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1951**, *37* (5), 235-240.
32. Pauling, L.; Corey, R. B. Configuration of Polypeptide Chains. *Nature* **1951**, *168* (4274), 550-551.
33. Chandler, D. The role of solvation dynamics in hydrophobic collapse. *Abstracts of Papers of the*

American Chemical Society **2002**, 224, U473.

34. Abseher, R.; Schreiber, H.; Steinhauser, O. The influence of a protein on water dynamics in its vicinity investigated by molecular dynamics simulation. *Proteins* **1996**, 25 (3), 366-378.
35. Chandler, D. Hydrophobicity: Two faces of water. *Nature* **2002**, 417 (6888), 491.
36. Steiner, S. A.; Hill, K. A.; Castellino, F. J. The Interaction Between Activated Bovine Protein-C and Metal-Ions. *Federation Proceedings* **1983**, 42 (7), 1860.
37. Williams, D. H.; Zhou, M.; Stephens, E. Ligand binding energy and enzyme efficiency from reductions in protein dynamics. *Journal of Molecular Biology* **2006**, 355 (4), 760-767.
38. Ding, X. M.; Pan, X. Y.; Xu, C.; Shen, H. B. Computational Prediction of DNA-Protein Interactions: A Review. *Current Computer-Aided Drug Design* **2010**, 6 (3), 197-206.
39. Mattaj, I. W. A Selective Review of Rna-Protein Interactions in Eukaryotes. *Molecular Biology Reports* **1990**, 14 (2-3), 151-155.
40. Derrigo, M.; Cestelli, A.; Savettieri, G.; Di Liegro, I. RNA-protein interactions in the control of stability and localization of messenger RNA (review). *International Journal of Molecular Medicine* **2000**, 5 (2), 111-123.
41. Rubes, M.; Bludsky, O.; Nachtigall, P. Investigation of the benzene-naphthalene and naphthalene-naphthalene potential energy surfaces: DFT/CCSD(T) correction scheme. *Chemphyschem* **2008**, 9 (12), 1702-1708.
42. Rubes, M.; Bludsky, O. DFT/CCSD(T) Investigation of the Interaction of Molecular Hydrogen with Carbon Nanostructures. *Chemphyschem* **2009**, 10 (11), 1868-1873.
43. Berggard, T.; Linse, S.; James, P. Methods for the detection and analysis of protein-protein interactions. *Proteomics* **2007**, 7 (16).
44. Burgoyne, N. J.; Jackson, R. M. Predicting protein interaction sites: binding hot-spots in protein-protein and protein-ligand interfaces. *Bioinformatics* **2006**, 22 (11).
45. Ezkurdia, L.; Bartoli, L.; Fariselli, P.; Casadio, R.; Valencia, A.; Tress, M. L. Progress and challenges in predicting protein-protein interaction sites. *Briefings in Bioinformatics* **2009**, 10 (3).
46. Jones, S.; Thornton, J. M. Prediction of protein-protein interaction sites using patch analysis. *Journal of Molecular Biology* **1997**, 272 (1).
47. Lo Conte, L.; Chothia, C.; Janin, J. The atomic structure of protein-protein recognition sites. *Journal of Molecular Biology* **1999**, 285 (5).
48. Sheinerman, F. B.; Norel, R.; Honig, B. Electrostatic aspects of protein-protein interactions. *Current Opinion in Structural Biology* **2000**, 10 (2).
49. Shi, T. L.; Li, Y. X.; Cai, Y. D.; Chou, K. C. Computational methods for protein-protein interaction and their application. *Current Protein & Peptide Science* **2005**, 6 (5).
50. Shoemaker, B. A.; Panchenko, A. R. Deciphering protein-protein interactions. Part I. Experimental techniques and databases. *PLoS Comput. Biol.* **2007**, 3 (3).
51. Shoemaker, B. A.; Panchenko, A. R. Deciphering protein-protein interactions. Part II. Computational methods to predict protein and domain interaction partners. *PLoS Comput. Biol.* **2007**, 3 (4).
52. Zhou, H. X.; Qin, S. B. Interaction-site prediction for protein complexes: a critical assessment. *Bioinformatics* **2007**, 23 (17).

53. Lijnzaad, P.; Argos, P. Hydrophobic patches on protein subunit interfaces: Characteristics and prediction. *Proteins* **1997**, *28* (3).
54. Moreira, I. S.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J. Hot spots-A review of the protein-protein interface determinant amino-acid residues. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2007**, *68* (4).
55. Dill, K. A. Dominant Forces in Protein Folding. *Biochemistry* **1990**, *29* (31).
56. Lee, L. P.; Tidor, B. Optimization of binding electrostatics: Charge complementarity in the barnase-barstar protein complex. *Protein Science* **2001**, *10* (2).
57. Tsai, C. J.; Lin, S. L.; Wolfson, H. J.; Nussinov, R. Studies of protein-protein interfaces: A statistical analysis of the hydrophobic effect. *Protein Science* **1997**, *6* (1).
58. Levitt, M.; Park, B. H. Water - Now You See It, Now You Dont. *Structure* **1993**, *1* (4), 223-226.
59. Rupley, J. A.; Careri, G. Protein Hydration and Function. *Adv. Protein Chem.* **1991**, *41*, 37-172.
60. Purkiss, A.; Skoulaikis, S.; Goodfellow, J. M. The protein-solvent interface: a big splash. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series A-Mathematical Physical and Engineering Sciences* **2001**, *359* (1785), 1515-1527.
61. Papoian, G. A.; Ulander, J.; Eastwood, M. P.; Luthey-Schulten, Z.; Wolynes, P. G. Water in protein structure prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101* (10), 3352-3357.
62. Wester, M. R.; Johnson, E. F.; Marques-Soares, C.; Dijols, S.; Dansette, P. M.; Mansuy, D.; Stout, C. D. Structure of mammalian cytochrome P450C5 complexed with diclofenac at 2.1 angstrom resolution: Evidence for an induced fit model of substrate binding. *Biochemistry* **2003**, *42* (31), 9335-9345.
63. Shaltiel, S.; Cox, S.; Taylor, S. S. Conserved water molecules contribute to the extensive network of interactions at the active site of protein kinase A. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95* (2), 484-491.
64. Janin, J. Wet and dry interfaces: the role of solvent in protein-protein and protein-DNA recognition. *Structure with Folding & Design* **1999**, *7* (12), R277-R279.
65. Rodier, F.; Bahadur, R. P.; Chakrabarti, P.; Janin, J. Hydration of protein-protein interfaces. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2005**, *60* (1), 36-45.
66. Rejto, P. A.; Verkhivker, G. M. Mean field analysis of FKBP12 complexes with FK506 and rapamycin: Implications for a role of crystallographic water molecules in molecular recognition and specificity. *Proteins* **1997**, *28* (3), 313-324.
67. Palomer, A.; Perez, J. J.; Navea, S.; Llorens, O.; Pascual, J.; Garcia, L.; Mauleon, D. Modeling cyclooxygenase inhibition. Implication of active site hydration on the selectivity of ketoprofen analogues. *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43* (11), 2280-2284.
68. Ni, H. H.; Sottriffer, C. A.; McCammon, J. A. Ordered water and ligand mobility in the HIV-1 integrase-5CITEP complex: A molecular dynamics study. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44* (19), 3043-3047.
69. Daniel, R. M.; Finney, J. L.; Stoneham, M. The molecular basis of life: is life possible without water? *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* **2004**, *359* (1448), 1143.
70. Finney, J. L. Water? What's so special about it? *Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences* **2004**, *359* (1448), 1145-1163.
71. Despa, F.; Fernandez, A.; Berry, R. S. Dielectric modulation of biological water. *Physical*

Review Letters **2004**, *93* (22).

72. Ansari, A.; Berendzen, J.; Bowne, S. F.; Frauenfelder, H.; Iben, I. E. T.; Sauke, T. B.; Shyamsunder, E.; Young, R. D. Protein States and Protein Quakes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1985**, *82* (15), 5000-5004.

73. Hayward, S.; Kitao, A.; Hirata, F.; Go, N. Effect of Solvent on Collective Motions in Globular Protein. *Journal of Molecular Biology* **1993**, *234* (4), 1207-1217.

74. Billeter, M. Hydration water molecules seen by NMR and by X-ray crystallography. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1995**, *27*, 635-645.

75. Blake, C. C. F.; Pulford, W. C. A.; Artymiuk, P. J. X-Ray Studies of Water in Crystals of Lysozyme. *Journal of Molecular Biology* **1983**, *167* (3), 693-723.

76. Ferrand, M.; Dianoux, A. J.; Petry, W.; Zaccai, G. Thermal Motions and Function of Bacteriorhodopsin in Purple Membranes - Effects of Temperature and Hydration Studied by Neutron-Scattering. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, *90* (20), 9668-9672.

77. Loris, R.; Stas, P. P. G.; Wyns, L. Conserved Waters in Legume Lectin Crystal-Structures - the Importance of Bound Water for the Sequence-Structure Relationship Within the Legume Lectin Family. *Journal of Biological Chemistry* **1994**, *269* (43), 26722-26733.

78. Nakasako, M. Structural characteristics in protein hydration investigated by cryogenic X-ray crystal structure analyses. *Journal of Biological Physics* **2002**, *28* (2), 129-137.

79. Otting, G. NMR studies of water bound to biological molecules. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1997**, *31*, 259-285.

80. Otting, G. NMR studies of water bound to biological molecules (vol 31, pg 259, 1997). *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1998**, *32*, 191.

81. Savage, H.; Wlodawer, A. Determination of Water-Structure Around Biomolecules Using X-Ray and Neutron-Diffraction Methods. *Methods in Enzymology* **1986**, *127*, 162-183.

82. Shou, J. J.; Wang, F.; Zeng, G. A.; Zhang, Y. H. Adsorption and Desorption Kinetics of Water in Lysozyme Crystal Investigated by Confocal Raman Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* **115** (13), 3708-3712.

83. Syvitski, R. T.; Li, Y. M.; Auclair, K.; de Montellano, P. R. O.; La Mar, G. N. H-1 NMR detection of immobilized water molecules within a strong distal hydrogen-bonding network of substrate-bound human heme oxygenase-1. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (48), 14296-14297.

84. Bui, H. H.; Schiewe, A. J.; Haworth, I. S. WATGEN: An algorithm for modeling water networks at protein-protein interfaces. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28* (14), 2241-2251.

85. Friedman, R.; Nachliel, E.; Gutman, M. Molecular dynamics of a protein surface: Ion-residues interactions. *Biophys. J.* **2005**, *89* (2), 768-781.

86. Park, S.; Saven, J. G. Statistical and molecular dynamics studies of buried waters in globular proteins. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2005**, *60* (3), 450-463.

87. Steinbach, P. J.; Brooks, B. R. Protein Hydration Elucidated by Molecular-Dynamics Simulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1993**, *90* (19), 9135-9139.

88. Tsui, V.; Radhakrishnan, I.; Wright, P. E.; Case, D. A. NMR and molecular dynamics studies of the hydration of a zinc finger-DNA complex. *Journal of Molecular Biology* **2000**, *302* (5), 1101-1117.

89. Umezawa, K.; Higo, J.; Shimotakahara, S.; Shindo, H. Collective solvent flows around a protein investigated by molecular dynamics simulation. *J. Chem. Phys.* **2007**, *127* (4).
90. Virtanen, J. J.; Makowski, L.; Sosnick, T. R.; Freed, K. F. Modeling the Hydration Layer around Proteins: HyPred. *Biophys. J.* **99** (5), 1611-1619.
91. Ebbinghaus, S.; Kim, S. J.; Heyden, M.; Yu, X.; Heugen, U.; Gruebele, M.; Leitner, D. M.; Havenith, M. An extended dynamical hydration shell around proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2007**, *104* (52), 20749-20752.
92. Lu, Y. P.; Wang, R. X.; Yang, C. Y.; Wang, S. M. Analysis of ligand-bound water molecules in high-resolution crystal structures of protein-ligand complexes. *J. Chem Inf. Model.* **2007**, *47* (2), 668-675.
93. Takano, K.; Yamagata, Y.; Funahashi, J.; Hioki, Y.; Kuramitsu, S.; Yutani, K. Contribution of intra- and intermolecular hydrogen bonds to the conformational stability of human lysozyme. *Biochemistry* **1999**, *38* (39), 12698-12708.
94. Sreenivasan, U.; Axelsen, P. H. Buried Water in Homologous Serine Proteases. *Biochemistry* **1992**, *31* (51), 12785-12791.
95. Nakasako, M. Large-scale networks of hydration water molecules around bovine beta-trypsin revealed by cryogenic X-ray crystal structure analysis. *Journal of Molecular Biology* **1999**, *289* (3), 547-564.
96. Higo, J.; Nakasako, M. Hydration structure of human lysozyme investigated by molecular dynamics simulation and cryogenic X-ray crystal structure analyses: On the correlation between crystal water sites, solvent density, and solvent dipole. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23* (14), 1323-1336.
97. Yokomizo, T.; Higo, J.; Nakasako, M. Patterns and networks of hydrogen-bonds in the hydration structure of human lysozyme. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *410* (1-3), 31-35.
98. Komeiji, Y.; Uebayasi, M.; Someya, J.; Yamato, I. A Molecular-Dynamics Study of Solvent Behavior around a Protein. *Proteins* **1993**, *16* (3), 268-277.
99. Levitt, M.; Sharon, R. Accurate Simulation of Protein Dynamics in Solution. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1989**, *197*, 19-HYS.
100. Pettitt, B. M.; Makarov, V. A.; Andrews, B. K. Protein hydration density: theory, simulations and crystallography. *Current Opinion in Structural Biology* **1998**, *8* (2), 218-221.
101. Nakasako, M.; Fujisawa, T.; Adachi, S.; Kudo, T.; Higuchi, S. Large-scale domain movements and hydration structure changes in the active-site cleft of unligated glutamate dehydrogenase from *Thermococcus profundus* studied by cryogenic X-ray crystal structure analysis and small-angle X-ray scattering. *Biochemistry* **2001**, *40* (10), 3069-3079.
102. Neshich, G.; Togawa, R. C.; Mancini, A. L.; Kuser, P. R.; Yamagishi, M. E. B.; Pappas, G.; Torres, W. V.; Campos, T. F. E.; Ferreira, L. L.; Luna, F. M.; Oliveira, A. G.; Miura, R. T.; Inoue, M. K.; Horita, L. G.; de Souza, D. F.; Dominiqini, F.; Alvaro, A.; Lima, C. S.; Ogawa, F. O.; Gomes, G. B.; Palandrani, J. F.; dos Santos, G. F.; de Freitas, E. M.; Mattiuz, A. R.; Costa, I. C.; de Almeida, C. L.; Souza, S.; Baudet, C.; Higa, R. H. STING Millennium: a web-based suite of programs for comprehensive and simultaneous analysis of protein structure and sequence. *Nucleic Acids Research* **2003**, *31* (13).
103. Rodionov, M. A.; Galaktionov, S. G. Analysis of the 3-Dimensional Structure of Proteins in Terms of Residue Residue Contact Matrices .1. the Contact Criterion. *Molecular Biology* **1992**, *26* (5), 773-776.
104. Case, D. A.; Cheatham, T. E.; Darden, T.; Gohlke, H.; Luo, R.; Merz, K. M.; Onufriev, A.;

- Simmerling, C.; Wang, B.; Woods, R. J. The Amber biomolecular simulation programs. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26* (16), 1668-1688.
105. Van der Spoel, D.; Lindahl, E.; Hess, B.; Groenhof, G.; Mark, A. E.; Berendsen, H. J. C. GROMACS: Fast, flexible, and free. *J. Comput. Chem.* **2005**, *26* (16).
106. Bendova-Biedermannova, L.; Hobza, P.; Vondrasek, J. Identifying stabilizing key residues in proteins using interresidue interaction energy matrix. *Proteins-Structure Function and Bioinformatics* **2008**, *72* (1).
107. Kabsch, W. Solution for Best Rotation to Relate 2 Sets of Vectors. *Acta Crystallographica Section A* **1976**, *32* (SEP1), 922-923.
108. Wallwork, S. C. Hydrogen-Bond Radii. *Acta Crystallographica* **1962**, *15* (JUL), 758-&.
109. Fraczkiewicz, R.; Braun, W. Exact and efficient analytical calculation of the accessible surface areas and their gradients for macromolecules. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19* (3), 319-333.
110. Tkatchenko, A.; DiStasio, R. A.; Head-Gordon, M.; Scheffler, M. Dispersion-corrected Moller-Plesset second-order perturbation theory. *J. Chem. Phys.* **2009**, *131* (9).
111. Jenness, G. R.; Jordan, K. D. DF-DFT-SAPT Investigation of the Interaction of a Water Molecule to Coronene and Dodecabenzocoronene: Implications for the Water-Graphite Interaction. *Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113* (23), 10242-10248.
112. Chakarova-Kack, S. D.; Schroder, E.; Lundqvist, B. I.; Langreth, D. C. Application of van der Waals density functional to an extended system: Adsorption of benzene and naphthalene on graphite. *Physical Review Letters* **2006**, *96* (14).
113. Puzder, A.; Dion, M.; Langreth, D. C. Binding energies in benzene dimers: Nonlocal density functional calculations. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124* (16).
114. Janowski, T.; Pulay, P. High accuracy benchmark calculations on the benzene dimer potential energy surface. *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *447* (1-3), 27-32.
115. Shaw, C. G.; Fain, S. C.; Chinn, M. D.; Toney, M. F. Overlayer-Substrate Spacing for Argon and Krypton on Graphite Determined by Leed Intensity Analysis. *Surface Science* **1980**, *97* (1), 128-136.
116. Vidali, G.; Ihm, G.; Kim, H. Y.; Cole, M. W. Potentials of Physical Adsorption. *Surface Science Reports* **1991**, *12* (4), 133-181.
117. Mattera, L.; Rosatelli, F.; Salvo, C.; Tommasini, F.; Valbusa, U.; Vidali, G. Selective Adsorption of H-1(2) and H-2(2) on the (0001) Graphite Surface. *Surface Science* **1980**, *93* (2-3), 515-525.
118. Avgul, N. N.; Kiselev, A. V. Chemistry and Physics of Carbon **6**, 1-124. 1970.
119. Bolina, A. S.; Brown, W. A. Studies of physisorbed ammonia overlayers adsorbed on graphite. *Surface Science* **2005**, *598* (1-3), 45-56.
120. Bolina, A. S.; Wolff, A. J.; Brown, W. A. Reflection absorption infrared spectroscopy and temperature-programmed desorption studies of the adsorption and desorption of amorphous and crystalline water on a graphite surface. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (35), 16836-16845.
121. Cabaleiro-Lago, E. M.; Carrazana-Garcia, J. A.; Rodriguez-Otero, J. Study of the interaction between water and hydrogen sulfide with polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Chem. Phys.* **2009**, *130* (23).
122. Rubes, M.; Nachtigall, P.; Vondrasek, J.; Bludsky, O. Structure and Stability of the Water-

Graphite Complexes. *Journal of Physical Chemistry C* **2009**, *113* (19), 8412-8419.

123. Rubes, M.; Bludsky, O. Intermolecular pi-pi interactions in solids. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2008**, *10* (19), 2611-2615.

124. Baskin, Y.; Meyer, L. Lattice Constants of Graphite at Low Temperatures. *Physical Review* **1955**, *100* (2), 544.

125. Riley, K. E.; Vondrasek, J.; Hobza, P. Performance of the DFT-D method, paired with the PCM implicit solvation model, for the computation of interaction energies of solvated complexes of biological interest. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2007**, *9* (41), 5555-5560.

126. Vondrasek, J.; Kubar, T.; Jenney, F. E.; Adams, M. W. W.; Kozisek, M.; Cerny, J.; Sklenar, V.; Hobza, P. Dispersion interactions govern the strong thermal stability of a protein. *Chemistry-A European Journal* **2007**, *13* (32), 9022-9027.

127. Berka, K.; Laskowski, R. A.; Hobza, P.; Vondrasek, J. Energy Matrix of Structurally Important Side-Chain/Side-Chain Interactions in Proteins. *Journal of Chemical Theory and Computation* *6* (7).

Curriculum vitae

Vzdělání

1995 – 2001 Gymnázium Komenského, Nový Bydžov

2001 – 2006 Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Obor/specializace: fyzikální a makromolekulární chemie

2006 – 2007 Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Obor/specializace: teoretická a evoluční biologie

2007 – 2012 Přírodovědecká fakulta UK, Praha

Obor/specializace: modelování chemických vlastností nano- a biostruktur

Kurzy a školení

2007 Neuss, Německo: Summer School: Biophotonics and Applications of Biophotonics

Průběh zaměstnání

2005 – 2006 Ústav makromolekulární chemie, AV ČR

Pracovní pozice: laboratorní asistent

Náplň práce: experimentální práce v oboru tkáňového inženýrství, práce s odbornou literaturou

2007 – 2013 Ústav organické chemie a biochemie, AV ČR

Pracovní pozice: asistent

Náplň práce: samostatná práce s projekty v oboru chemického a biologického modelování, programování vlastních skriptů v programu Matlab, prezentace ve formě článků, přednášek a posterů

2007 Mladá fronta

Pracovní pozice: překladatel

Náplň práce: překlad knihy Genesis Machines z angličtiny

2010 – 2011 Egmont

Pracovní pozice: překladatel

Náplň práce: překlad knihy Star Wars: Force Heretic II z angličtiny

2011 – 2012 Druna, Maitrea

Pracovní pozice: překladatel seminářů osobního rozvoje

Curriculum vitae

Education

1995 – 2001 High School Komenského, Nový Bydžov

2001 – 2006 Faculty of Science, Charles University, Prague

Field of study: physical and macromolecular chemistry

2006 – 2007 Faculty of Science, Charles University, Prague

Field of study: theoretical and evolutionary biology

2007 – 2012 Faculty of Science, Charles University, Prague

Field of study: modeling of chemical properties of nano- and biostructures

Courses and training

2007 Neuss, Germany: Summer School: Biophotonics and Applications of Biophotonics

Employment history

2005 – 2006 Institute of Macromolecular Chemistry, AS CR

Job position: laboratory assistant

Job description: experimental work in a field of tissue engineering, literature survey

2007 – 2012 Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, AS CR

Job position: assistant

Job description: independent work on projects of chemical and biological modeling, programming of own scripts in the Matlab program, presentation in articles, posters and lectures

2007 Mladá fronta

Job position: translator

Job description: translation of a book Genesis Machines from English

2010 – 2011 Egmont

Job position: translator

Job description: translation of a book Star Wars: Force Heretic II from English

2011 – 2012 Druna, Maitrea

Job position: translator of self-development workshops

Job description: translation of various workshops from English and into English

Seznam publikací / List of publications

Publications related to the topic of this thesis

A. Rubes, M., Kysilka, J., Nachtigall, P., Bludsky, O.: DFT/CC investigation of physical adsorption on a graphite (0001) surface. *Phys Chem Chem Phys* **2010**, 10(24), 6438-6444.

B. Kysilka, J., Rubes, M., Grajciar, L., Nachtigall, P., Bludsky, O.: Accurate description of argon and water adsorption on surfaces of graphene-based carbon allotropes. *J Phys Chem A* **2011**, 115(41), 11387-11393.

C. Kysilka, J., Vondrasek, J.: Towards a better understanding of the specificity of protein-protein interaction. *J Mol Recognit* **2012**, 25(11), 604-615.

D. Kysilka, J., Vondrasek, J.: A systematic method for analysing the protein hydration structure of T4 lysozyme. *Submitted 2013*.

Publication non-related to the topic of this thesis:

E. Brynda, E., Houska, M., Kysilka, J., Pradny, M., Lesny, P., Jendelova, P., Michalek, J., Sykova, E.: Surface modification of hydrogels based on poly(2-hydroxyethyl methacrylate) with extracellular matrix proteins. *J Mater Sci-Mater M* **2009**, 20(4), 909-915.