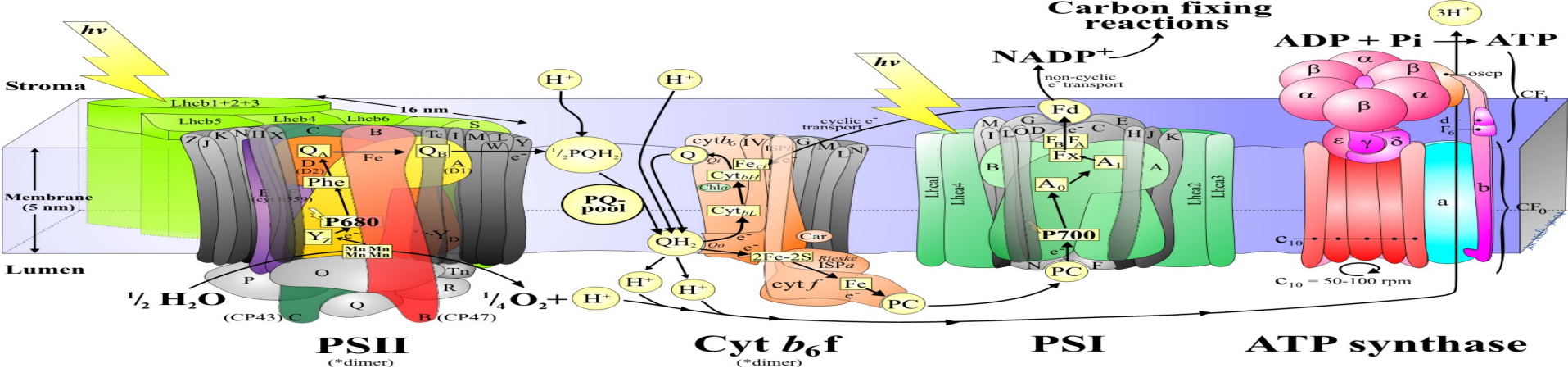




Молекулярное моделирование

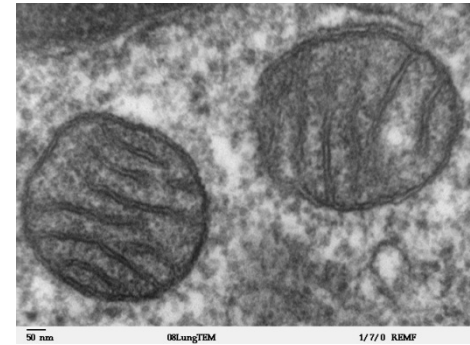
Г.Ю.Ризниченко

Кафедра биофизики Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Уровни организации живых систем



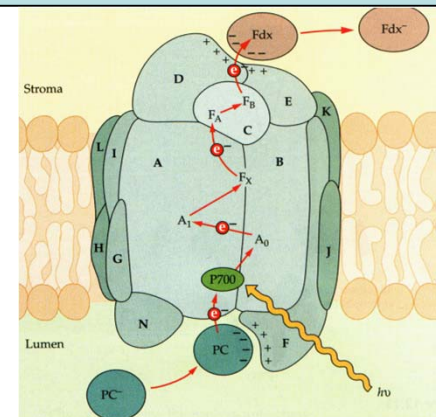
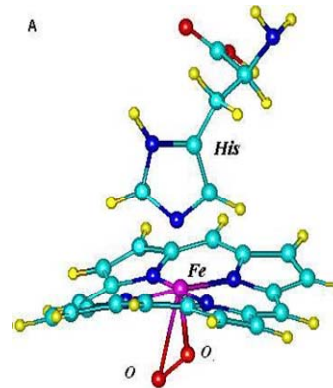
- Организмы (mm-10 m)
- Органы
- Клетки (mm-cm)



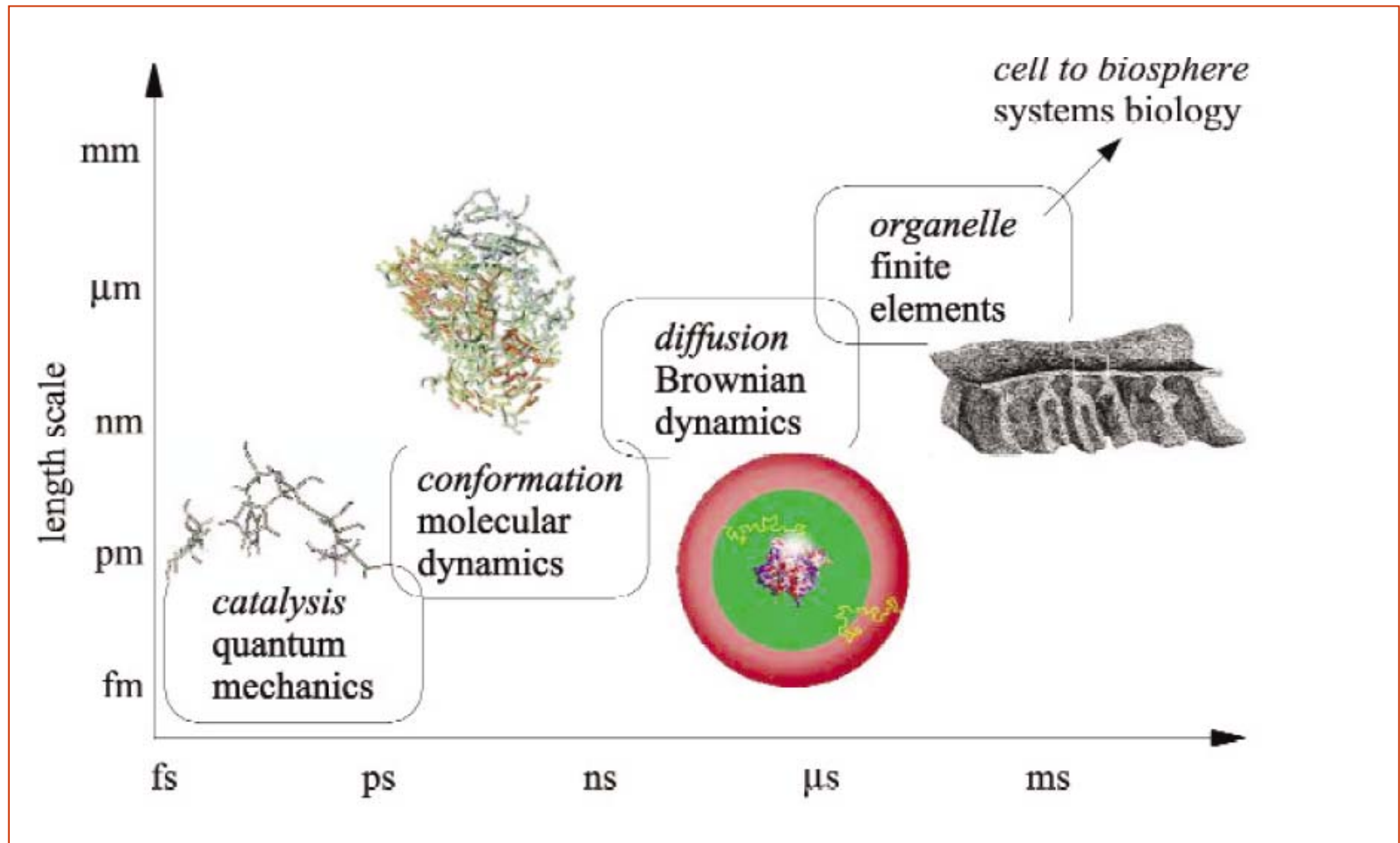
- Субклеточные системы (nano) 10^{-7} - 10^{-6} m
- Биомакромолекулы и малые молекулы 10^{-9} - 10^{-8} m



- Атомы (10^{-10} m)



Иерархия размеров и времен

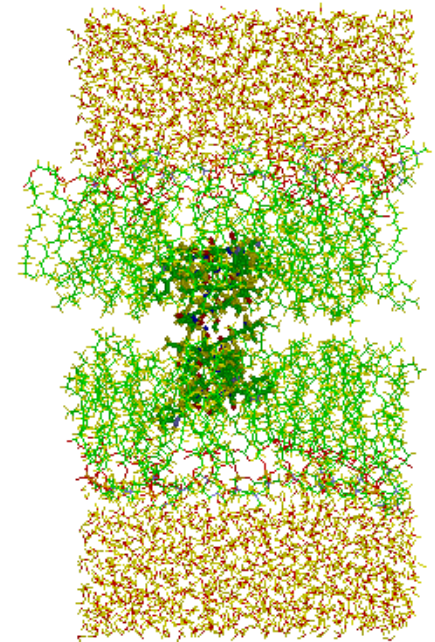
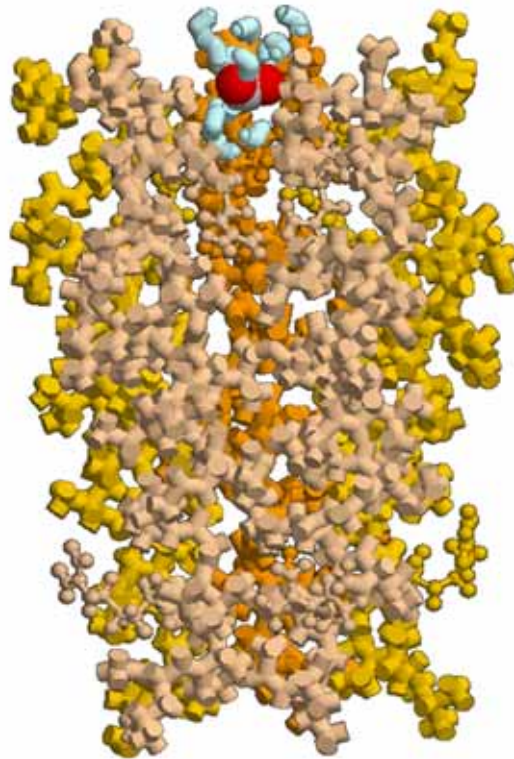
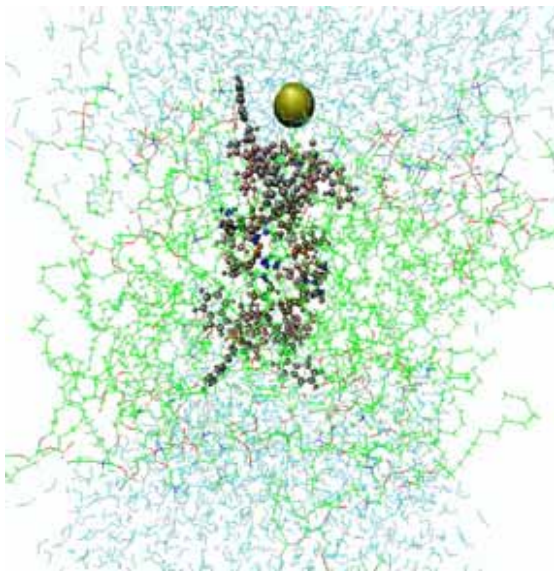


Экспериментальные методы

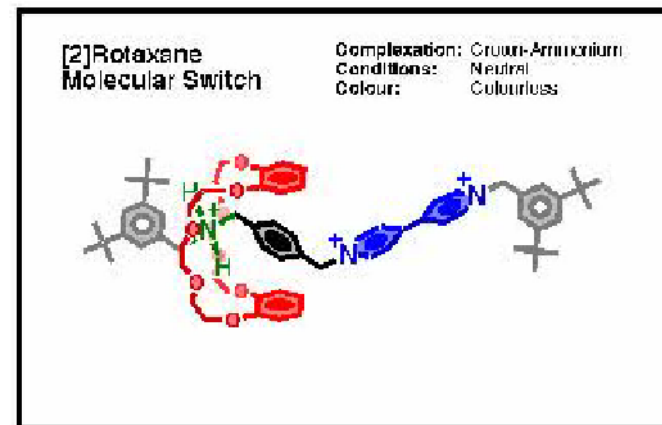
- Дали инструмент для изучения наноструктур с высоким разрешением (вплоть до Å)
- Электронная микроскопия
- Рентгено-структурный анализ

Атомно-силовая микроскопия
Туннельная микроскопия

- Остается проблема – наблюдать динамику



Молекулярная динамика



Лапласовский детерминизм

всякое состояние Вселенной есть следствие предыдущих и причина последующих ее состояний.

Ум, которому были бы известны для какого-либо данного момента все силы, одушевляющие природу, и относительное положение всех ее составных частей, если бы вдобавок он оказался достаточно обширным, чтобы подчинить эти данные анализу, обнял бы в одной формуле движение величайших тел вселенной наравне с движениями легчайших атомов: не осталось бы ничего, что было бы для него недостоверно, и будущее, так же как и прошедшее, предстало бы перед его взором"



**Пьер Симон Лаплас
1749-1827**

**Теория
вероятностей,
математический
анализ, небесная
механика**

СТАТИСТИЧЕСКАЯ
ФИЗИКА

ЧАСТЬ 1

ИЗДАНИЕ 3-е, ДОПОЛНЕННОЕ
Е. М. ЛИФШИЦЕМ и Л. П. ПИТАЕВСКИМ

Допущено Министерством
высшего и среднего специального образования СССР
в качестве учебного пособия для студентов
физических специальностей университетов

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
МОСКВА 1976

1976

Возможность напрямую
наблюдать взаимодействия
атомов дала
вычислительная техника

предполагая, что справедлива классическая механика.

Составляя уравнения движения механической системы в числе, равном числу степеней свободы, и интегрируя их, мы принципиально можем получить исчерпывающие сведения о движении системы. Однако если нам приходится иметь дело с системой, хотя и подчиняющейся законам классической механики, но обладающей колоссальным числом степеней свободы, то при практическом применении методов механики мы сталкиваемся с необходимостью составить и решить такое же число дифференциальных уравнений, что представляется, вообще говоря, практически неосуществимым. Следует подчеркнуть, что если бы даже и можно было проинтегрировать в общем виде эти уравнения, то совершенно невозможно было бы подставить в общее решение начальные условия для скоростей и положений этих частиц

Первые работы

Phase Transition for a Hard Sphere System

B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT

University of California Radiation Laboratory, Livermore, California

(Received August 12, 1957)

A CALCULATION of molecular dynamic motion has been designed principally to study the relaxations accompanying various nonequilibrium phenomena. The method consists of solving exactly (to the number of significant figures carried) the simultaneous classical equations of motion of several hundred particles by means of fast electronic computers. Some of the details as they relate to hard spheres and to particles having square well potentials of attraction have been described.^{1,2} The method has been used also to calculate equilibrium properties, particularly the equation of state of hard spheres where differences with previous Monte Carlo³ results appeared.

The calculation treats a system of particles in a rectangular box with periodic boundary conditions.⁴ Initially, the particles are in an ordered lattice with velocities of equal magnitude but with random orientations. After a very short initial run^{1,2} the system reached the Maxwell-Boltzmann velocity distribution so that the pressure could thereafter be evaluated directly by means of the virial theorem, that is by the rate of change of the momentum of the colliding particles.^{1,2} The pressure has also been evaluated from the radial distribution function.⁵ Agreement between the two methods is within the accuracy of the calculation.

A 32-particle system in a cube and initially in a face-centered cubic lattice proceeded at about 300 collisions an hour on the UNIVAC. For comparison a 96-particle system in a rectangular box and initially in a hexagonal arrangement has been calculated, however only at high densities so far. No differences in the pressures can be detected. It became apparent that some long runs were necessary at intermediate densities, accordingly the IBM-704 was utilized where, for 32 particles, an hour is required for 7000 collisions. Larger systems of 108, 256, and 500 particles can also conveniently be handled; in an hour 2000, 1000, and 500 collisions, respectively, can be calculated. The results for 256 and 500 particles are not now presented due to inadequate statistics.

The equation of state shown in Fig. 1 of the ac-



Молекулярная динамика

THE JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS

VOLUME 31, NUMBER 2

AUGUST, 1959

Studies in Molecular Dynamics. I. General Method*

B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT

Lawrence Radiation Laboratory, University of California, Livermore, California



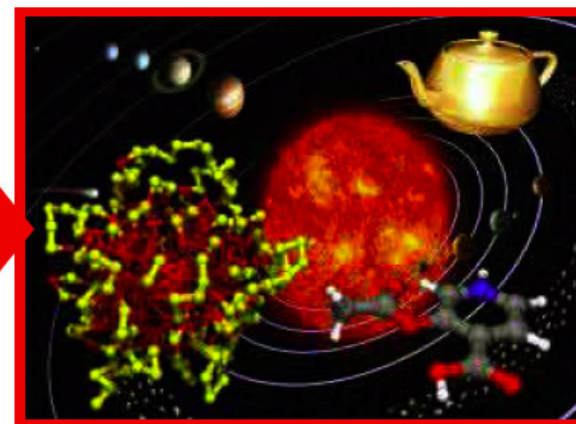
$$m_i \mathbf{a}_i(t) = \mathbf{F}_i(t)$$

[масса × ускорение = сила]

$$\mathbf{a}_i(t) = d\mathbf{v}_i(t)/dt = d^2\mathbf{r}_i(t)/dt^2$$

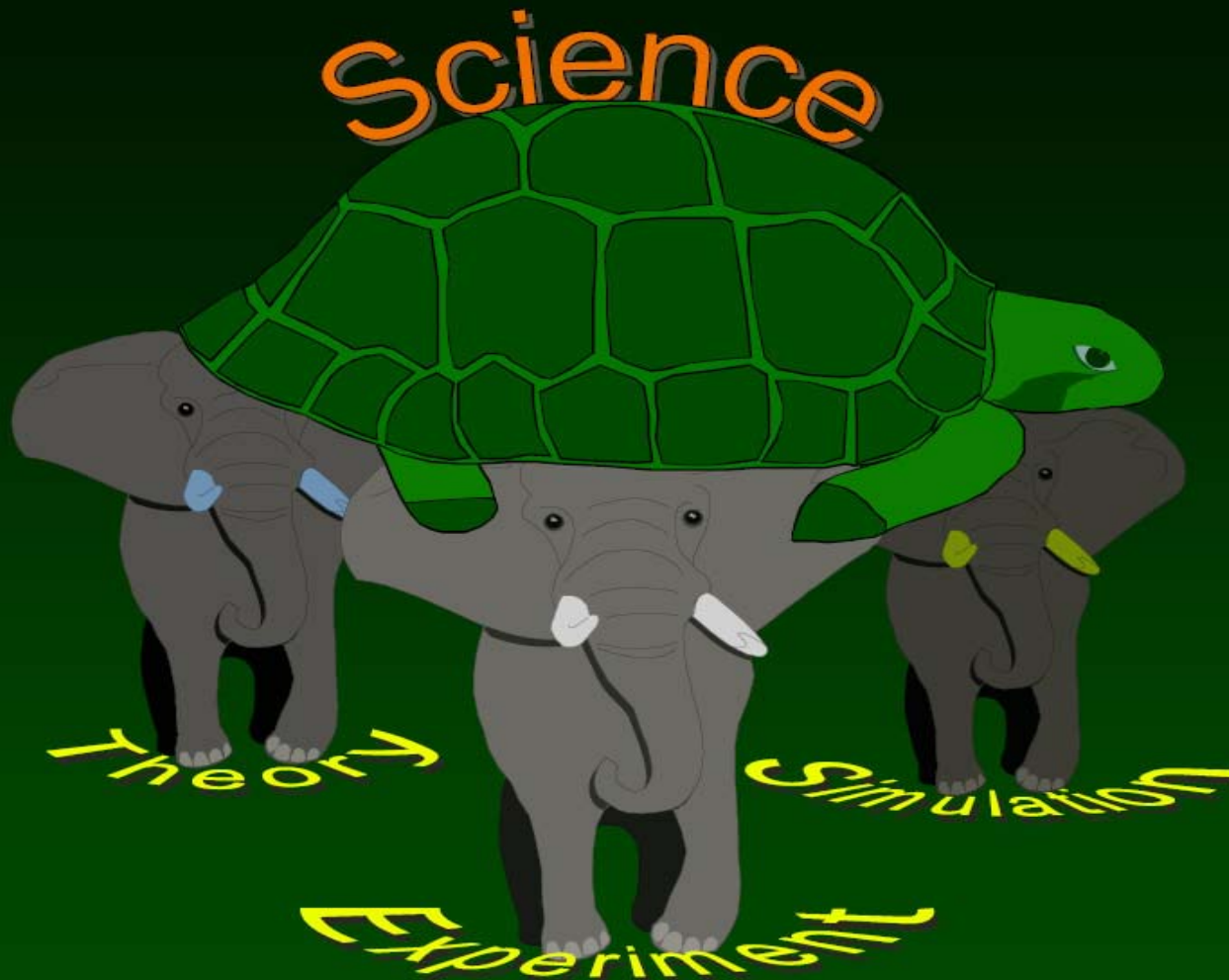
$$m_i d^2\mathbf{r}_i(t)/dt^2 = \mathbf{F}_i(t)$$

$$\mathbf{F}_i(t) = -\partial U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) / \partial \mathbf{r}_i$$

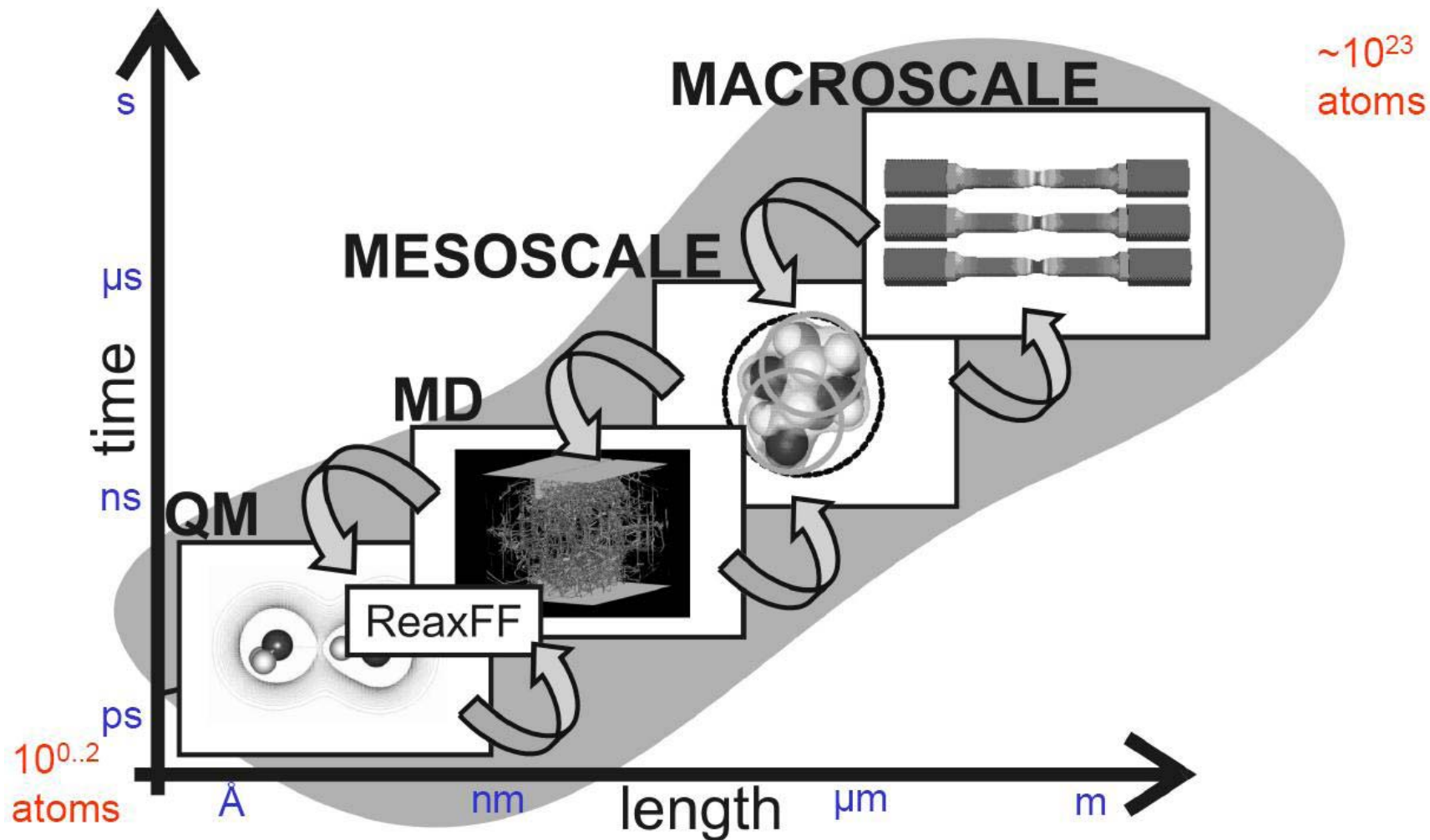


Нужно знать лишь $U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ или $\mathbf{F}$!

Три кита науки



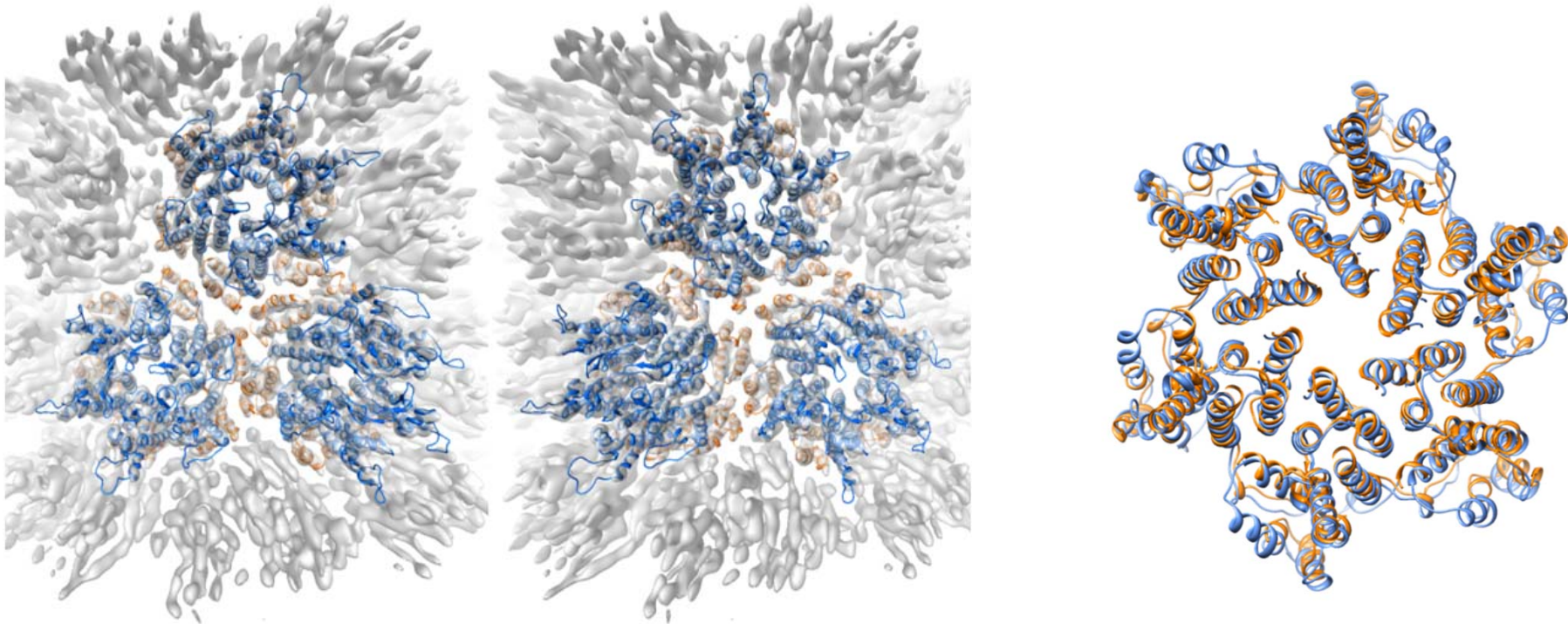
Методы моделирования систем разных масштабов



Число частиц в работах по МД

- 1964 1.000 Rahman
- 1977 454 тяжелых атома - ингибитор трипсина панкреатической железы McCfmmmon J.A., Gelin B.R. and Karplus M., Dynamics of folded proteins. nature 267: 585-590, 1977
- 1984 200.000 Abraham
- 1990 1.000.000 Swope, Anderson
- 1994 100.000.000 Beazley, Lomdahl
- 1997 1.213.857.792 Stadler
- 1997 1.399.440.000 Müller
- 1999 5.180.116.000 Roth
- 2000 8.500.000.000 Vashishta
- 2003 19.000.416.964 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2005 160.000.000.000 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2006 320.000.000.000 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2008 1.000.000.000.000 Kadau, Germann

Image processing and 3D reconstruction of HIV-1 CA hexameric tubular assembly.

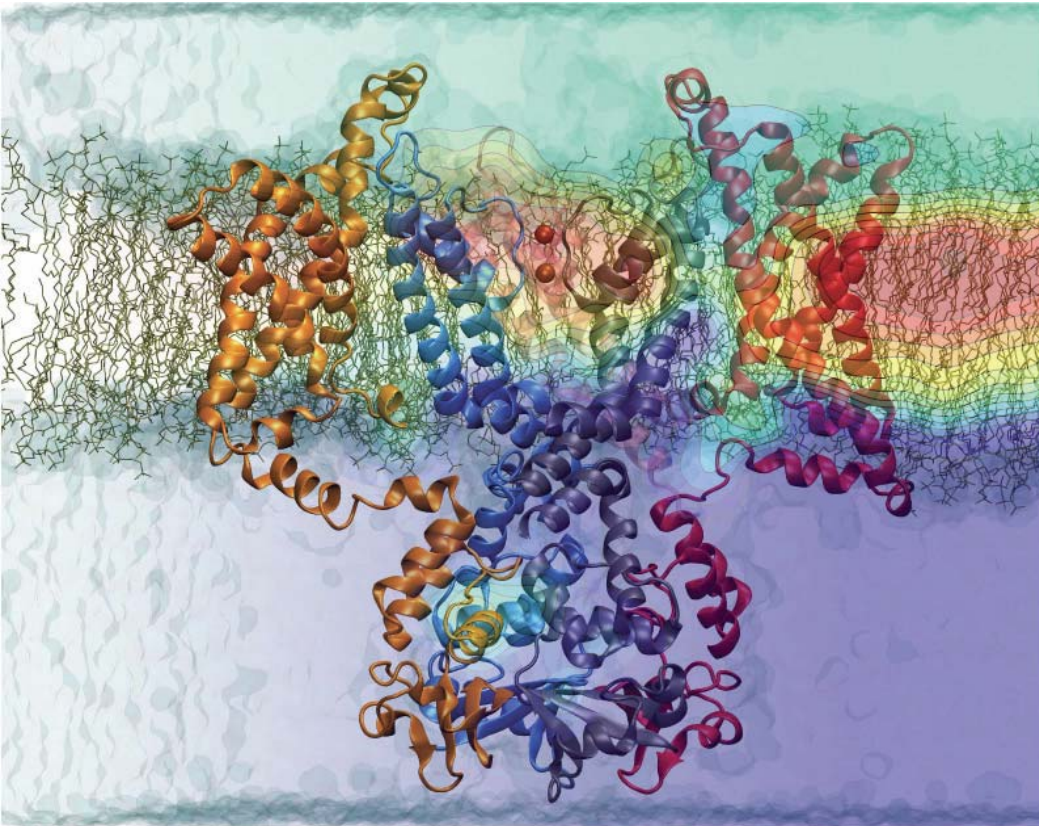


Simulation System Size (Number of atoms) Hexamers-12 Pentamers 64,423,983
Length of the simulation (ns) 100

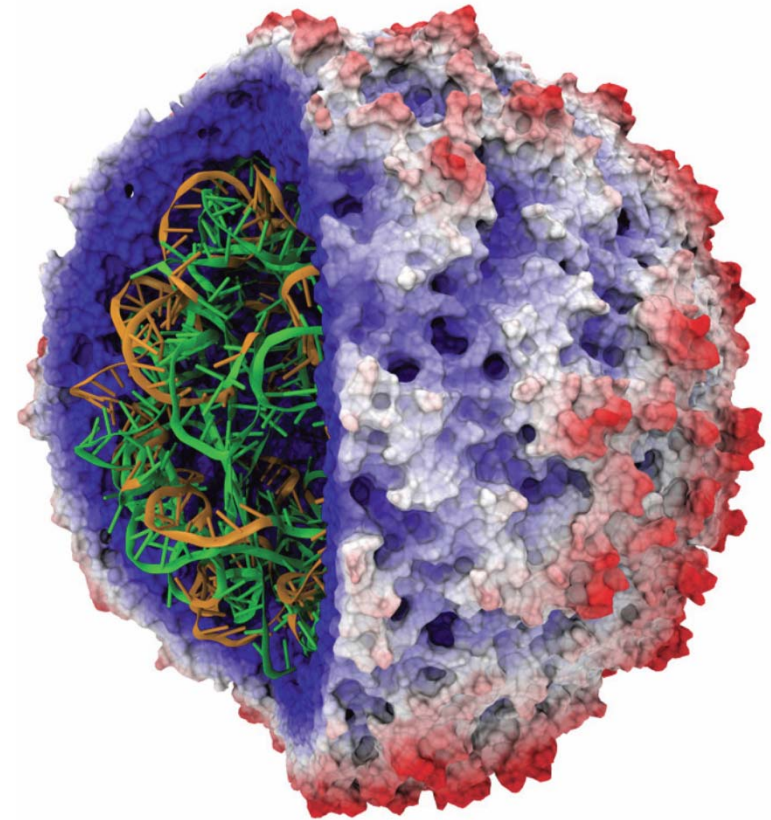
Gongpu Zhao et al. Mature HIV-1 capsid structure by cryo-electron microscopy and all-atom molecular dynamics 30 MAY 2013 | VOL 497 | NATURE | 643

GPU technology conference

MARCH 17-20, 2015 | SILICON VALLEY

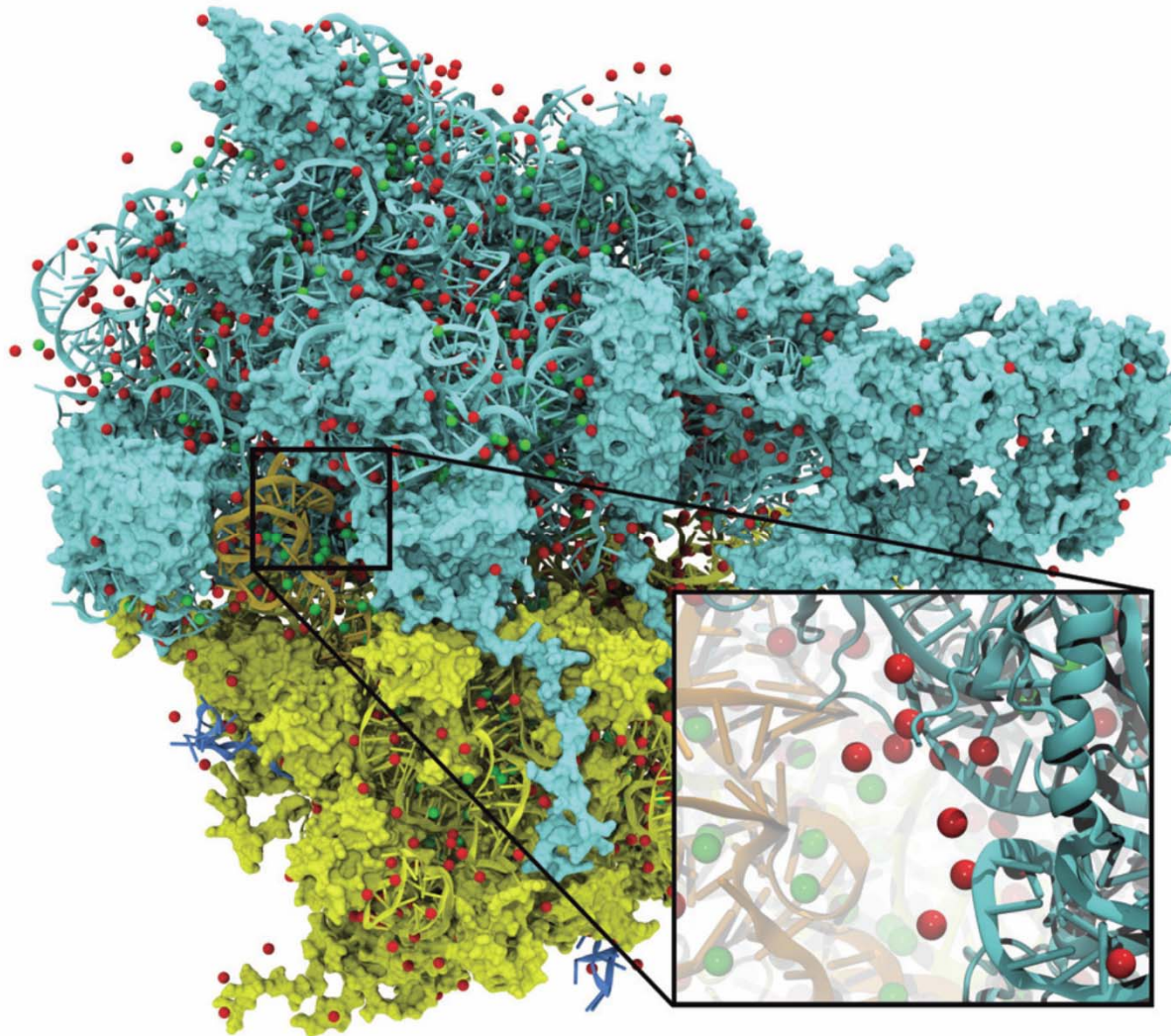


NIH Resource for Macromolecular Modeling and Bioinformatics <http://www.ks.uiuc.edu/> Beckman Institute, UIUC

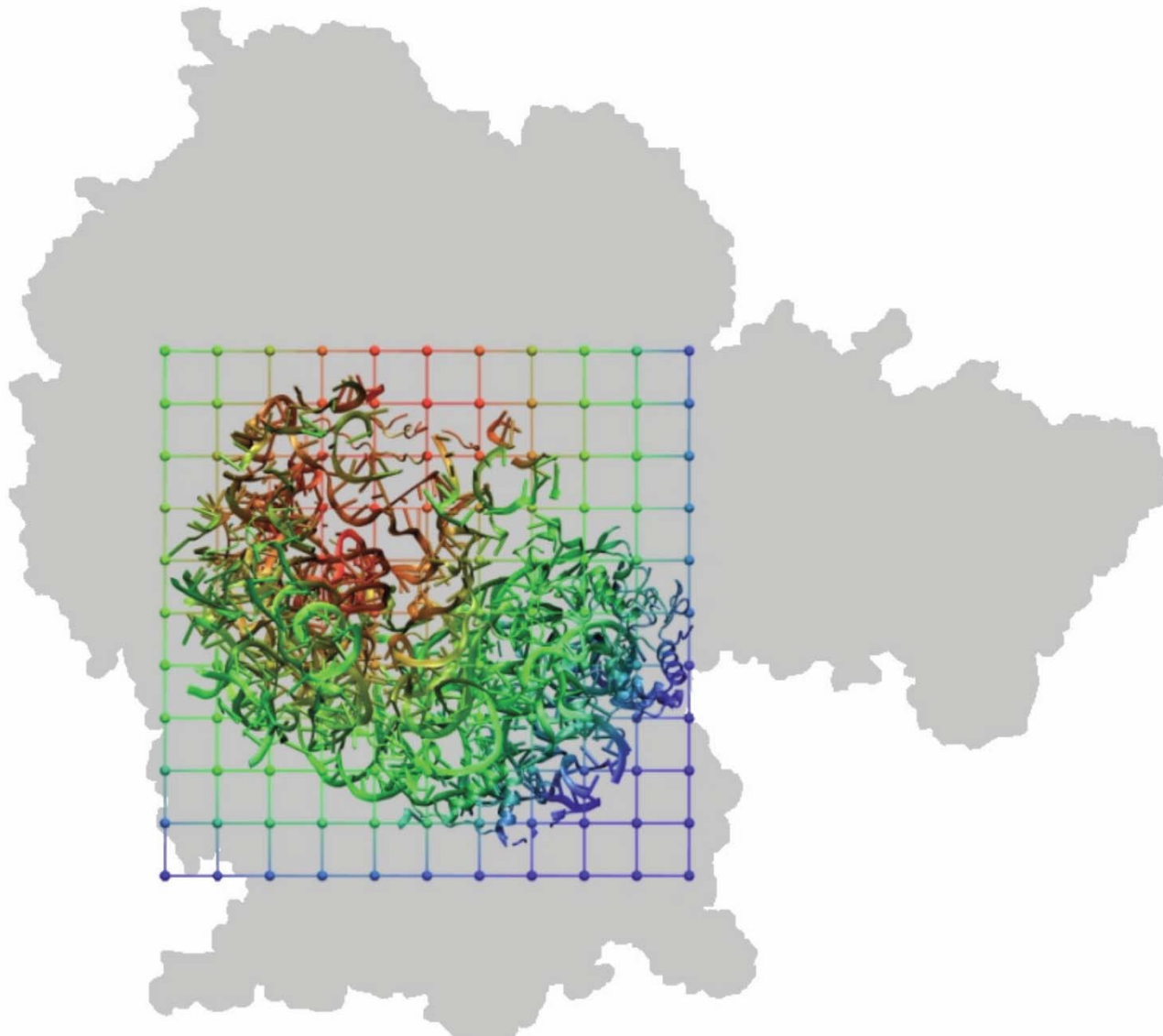


High Performance Molecular Simulation, Visualization, and Analysis on GPUs
John Stone - University of Illinois at Urbana-Champaign

Распределение ионов в биомакромолекуле

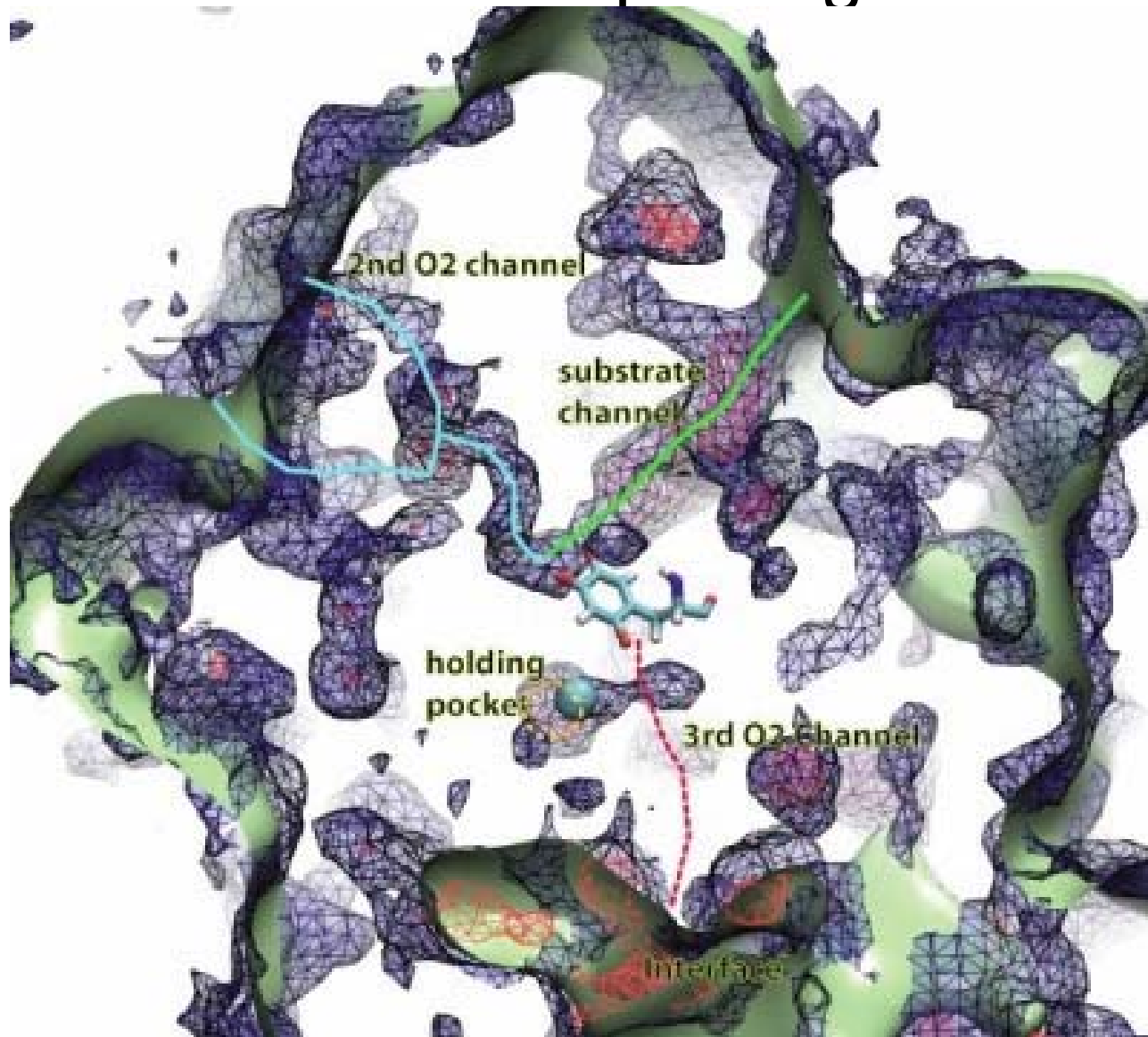


Расчет электрического поля



**В 30-44 раз
быстрее с
применением
GPU**

Imaging of gas migration pathways in proteins with implicit ligand sampling



М Е Д И Ц И Н С К А Я Х И М И Я

Х.-Д. Хёльте, В. Зиппл, Д. Роньян, Г. Фолькерс

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО

БИНОМ

Молекулярное моделирование

Schlick T.
**Molecular modeling and
simulation. An
interdisciplinary guide.**
Springer, 2002, 2010

Dean Frenkel. Berend Smith
**Understanding molecular
simulation. From algorithm
to application**
Academic Press
2002, 2012

Рапапорт Д. К. Искусство
молекулярной динамики. —
Ижевск: ИКИ, 2012. — 632 с.

- [BioSimGrid](#), a database for
biomolecular simulations

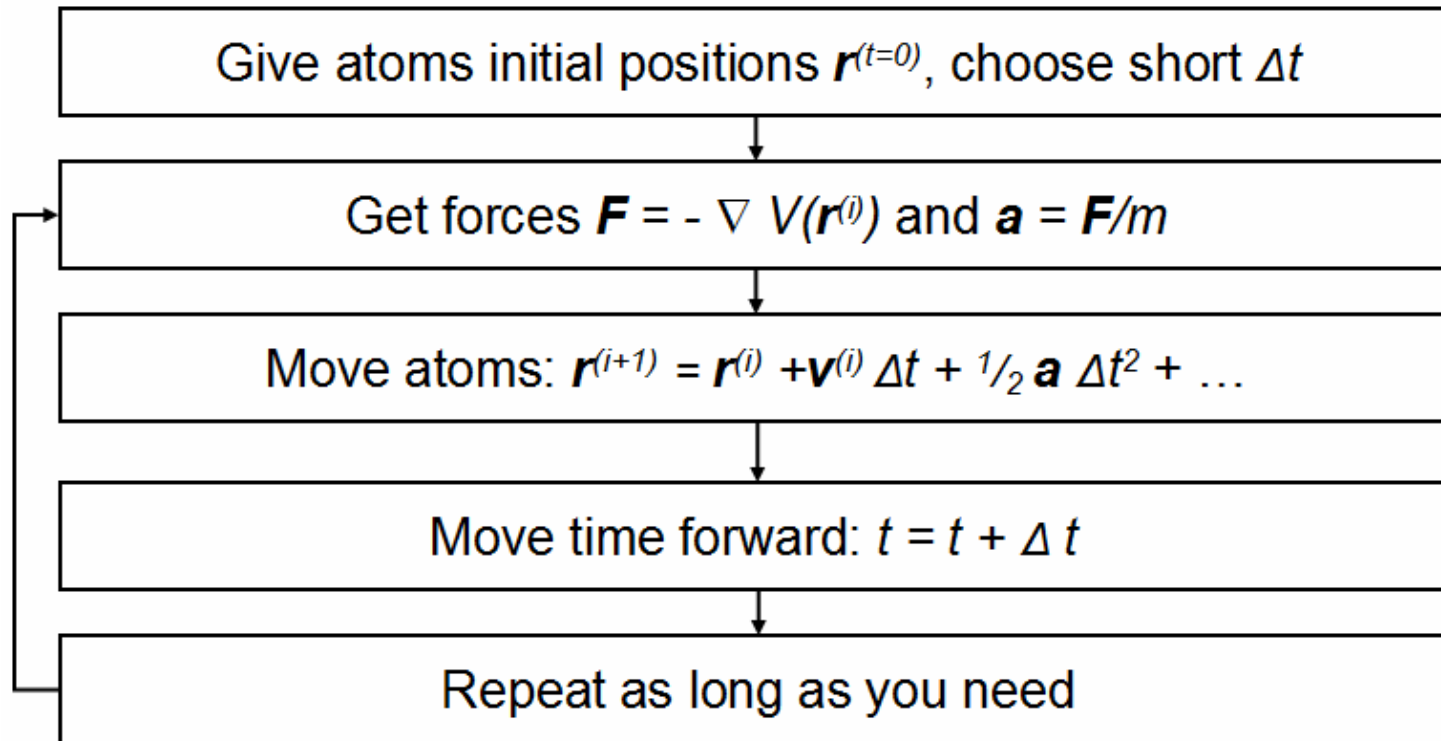
Квантовая химия и молекулярная динамика

- Все процессы в молекулах (биомакромолекулах) основаны на взаимодействии атомов
- MD (molecular dynamics) Молекулярная динамика рассматривает атомы как твердые тела и описывает динамику взаимодействия атомов в соответствии с уравнениями Ньютона и Лагранжа.
- Уровень электронов и протонов – квантовая механика

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 \Psi + U(x, y, z) \Psi(x, y, z) = E \Psi(x, y, z)$$

Уравнение Шредингера

Procedure of MD



Молекулярная динамика

Сумма сил,
действующих на атом

$$F_i = \sum_j F_{ji}$$

Δt

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F_i$$

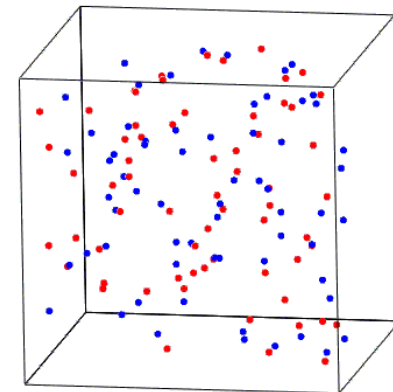
Расчет новых координат

$$\frac{dv_i}{dt} = \frac{F_i}{m_i}; \quad v_i = \frac{dr_i}{dt}$$

Интегрирование.
пересчет сил

Молекулярная механика

Атомы в молекуле – упругие шарики различных размеров, соединенные пружинками разной длины (связями)



В процессе расчетов полная энергия минимизируется относительно атомных координат

$$E_{tot} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{elec} + \dots$$

E_{tot} – полная энергия молекулы

E_{str} – энергия деформации связей

E_{bend} – энергия деформации валентных углов

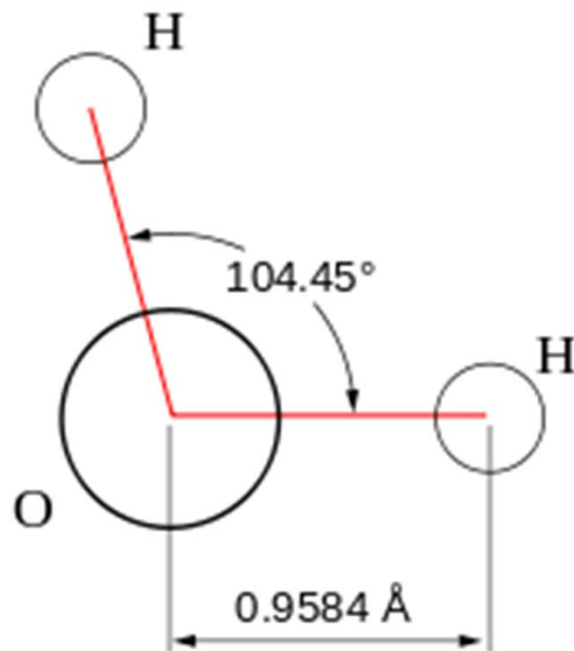
E_{tors} – энергия деформации торсионных углов

E_{vdw} – энергия ван-дер-ваальсовских взаимодействий

E_{elec} – энергия электростатических взаимодействий

Валентный угол — угол, образованный направлениями химических (ковалентных) связей, исходящими из одного атома.

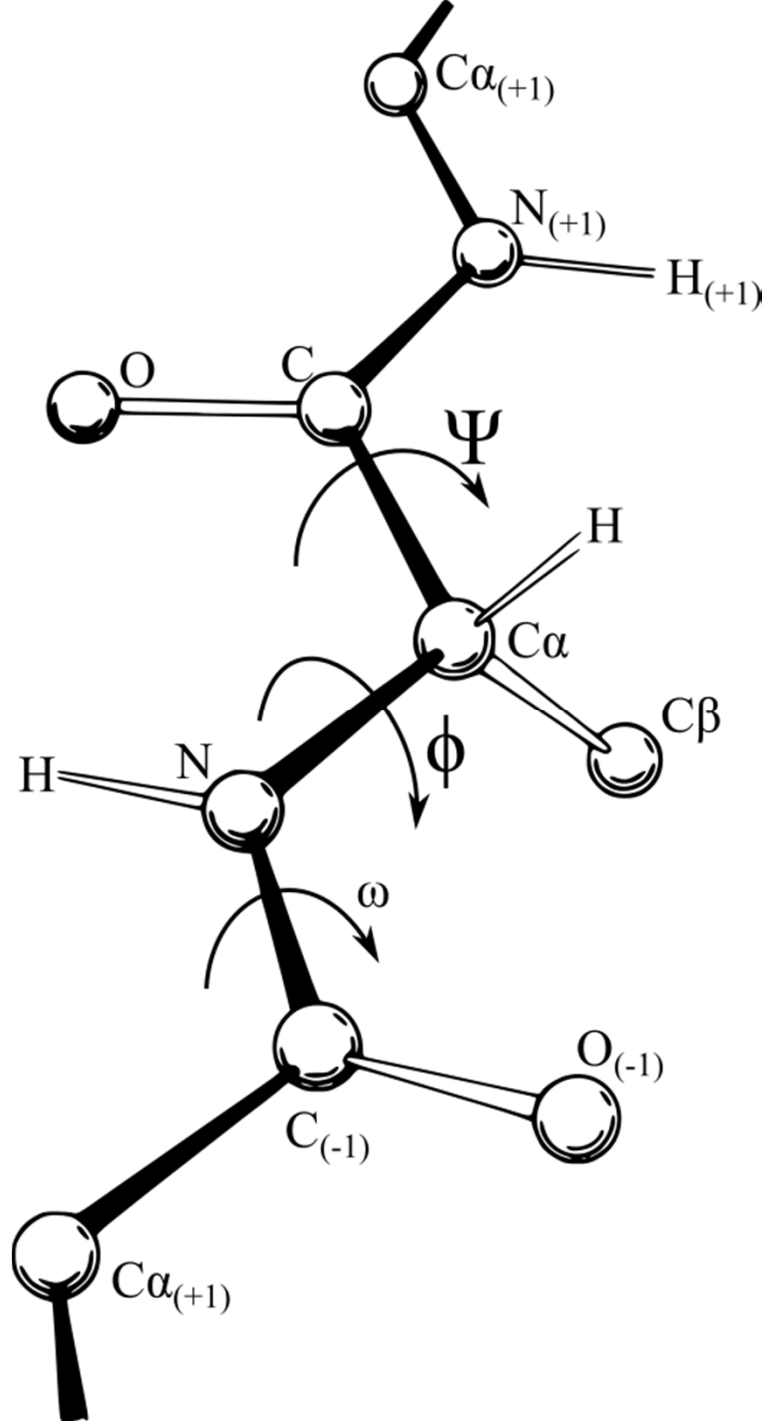
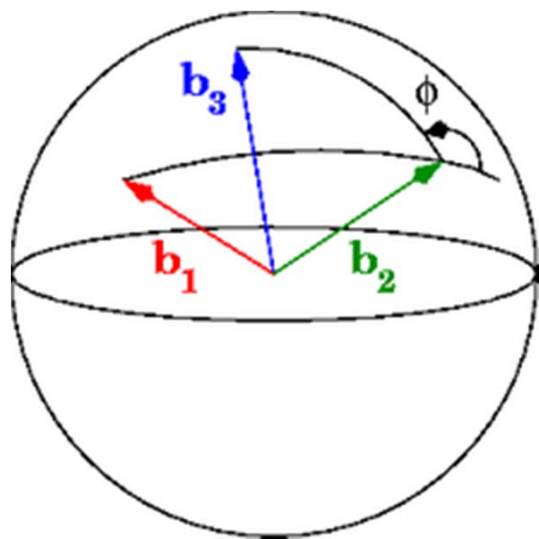
Bond angle



Молекула воды

Торсионный угол
двугранный (диэдральный)
угол между двумя связями,
расположенными в разных

ПЛОСКОСТЯХ



Вклады в энергию

$$E_{str} = \frac{1}{2} k_b (b - b_0)^2$$

Растяжение валентных связей

$$E_{bent} = \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2$$

Деформация валентных углов (в плоскости)

$$E_{tors} = \frac{1}{2} k_\varphi (1 + \cos(n\varphi - \varphi_0))$$

Деформация торсионных (двугранных) углов

$$E_{vdw} = \sum \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

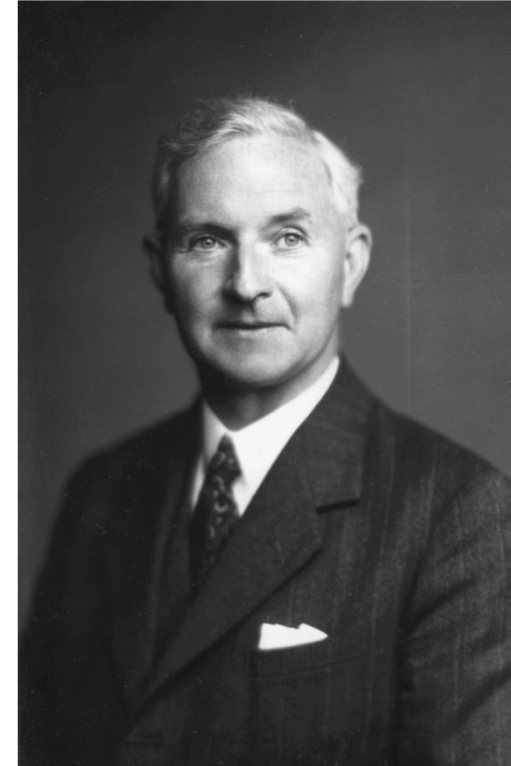
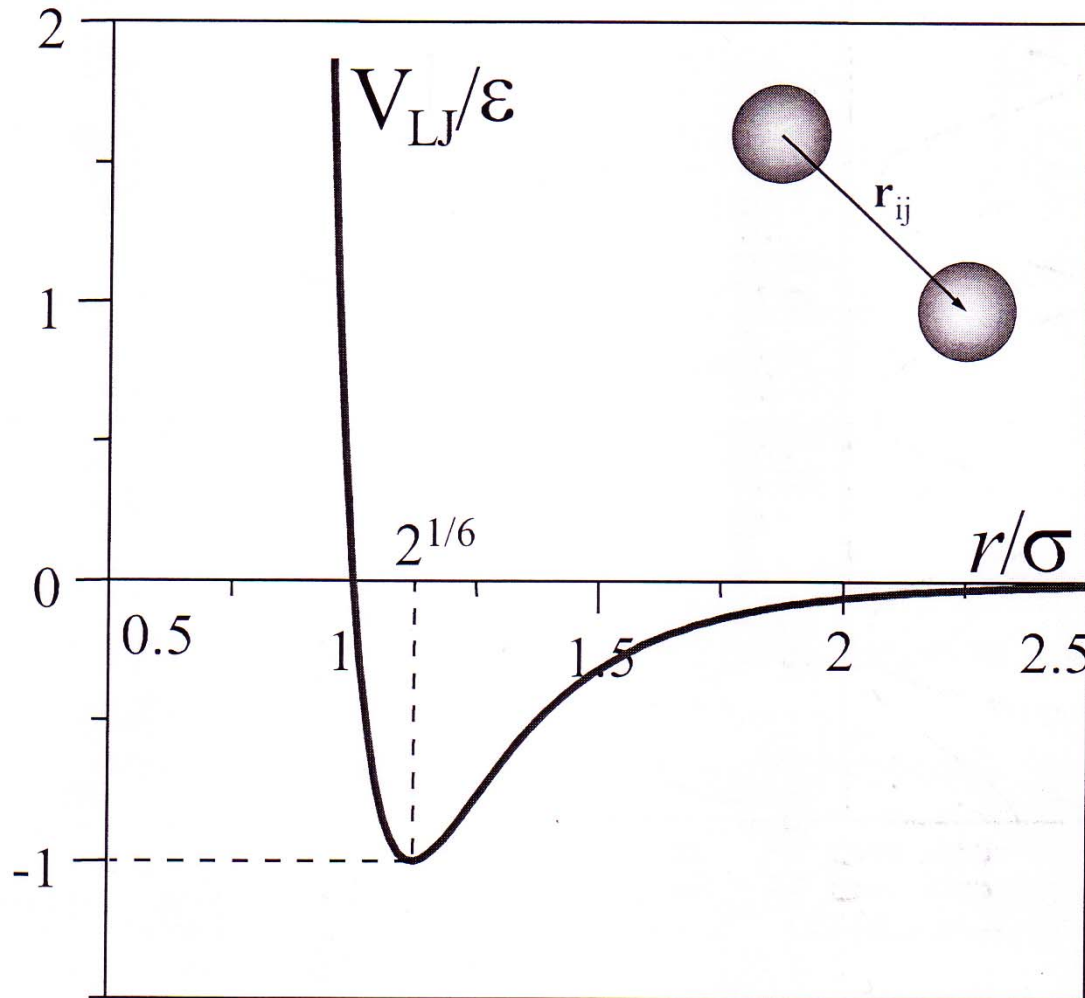
**Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия
(потенциал Ленарда-Джонса)**

$$E_{elect} = \frac{1}{\varepsilon} \frac{Q_1 Q_2}{r}$$

**Электростатические взаимодействия
(закон Кулона)**

Ван-дер-Ваальсовские взаимодействия

Lennard-Jones interaction potential



Эдвард Ленард-Джонс

$$E_{vdw} = \sum \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right)$$

r – расстояние между атомами

Уравнения движения атома i

$$m_i \frac{d^2 x_i}{dt^2} = F_{ix} \quad m_i \frac{d^2 y_i}{dt^2} = F_{iy} \quad m_i \frac{d^2 z_i}{dt^2} = F_{iz}$$

$$F_{ix} - \frac{\partial U}{\partial x_i} \quad F_{iy} - \frac{\partial U}{\partial y_i} \quad F_{iz} - \frac{\partial U}{\partial z_i}$$

$$U(r_{ij}, \theta_{ij}, \varphi_{ij}) = \frac{1}{2} \sum k_v (v_i - v_{0i})^2 + \frac{1}{2} \sum k_\theta (\theta_i - \theta_{0i})^2 + \frac{1}{2} \sum k_\varphi [1 + \cos(n\varphi_{ij} - \varphi_{0ij})] \\ + \sum \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \right) + \left(\sum \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) \right)$$

Потенциал водородных связей

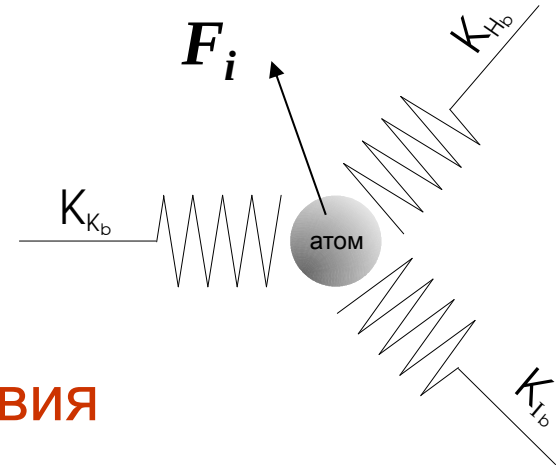
Силовые поля

- В МД вычисляется полная энергия молекулы в терминах отклонений линейных связей, валентных и торсионных углов, а также несвязевых взаимодействий от неких стандартных «ненапряженных значений». Набор этих ненапряженных значений называется **СИЛОВЫМ ПОЛЕМ**

Движение молекулы происходит в среде белка – в цитоплазме (вода + ионы)

Уравнение Ньютона

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i = - \frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i}$$



Ковалентные взаимодействия

$$V(r) = \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{torsions} k_\phi [\cos(n\phi + \delta) + 1]$$

$$+ \sum_{nonbond\ pairs} \left[\frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \right]$$

Не ковалентные взаимодействия

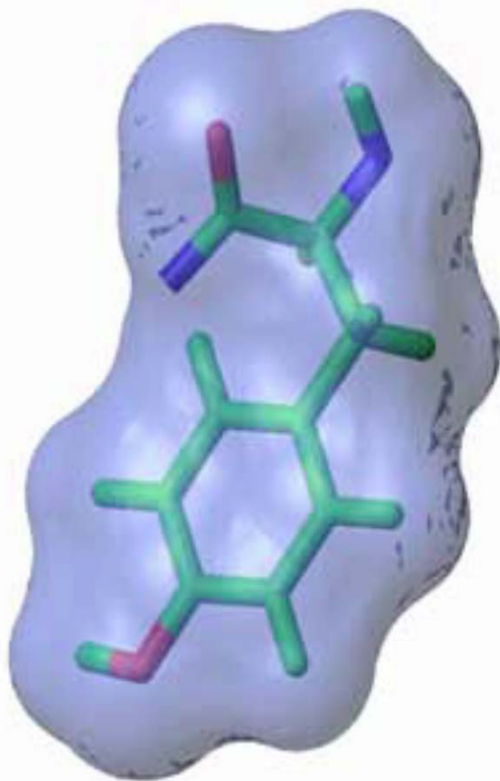
Силовое поле, константы

Большинство значений можно получить из высокоточных расчётов QM *ab initio* (DFT B3LYP 6-31+G*). Полученные значения "подгоняют" под уравнения силового поля.

Константы из уравнения :

- 1) связи , K_b , b_0 ИР-спектроскопия, QM
- 2) углы K_θ , θ_0 ИР-спектроскопия, QM
- 3) торсионные углы K_ϕ , δ ИР-спектроскопия, ЯМР, QM
- 4) Частичные заряды q_i угадывание, термодинамика, QM
- 5) Параметры WdV A_{ij} , C_{ij} угадывание, термодинамика, QM

Неявный растворитель



$\epsilon=80$

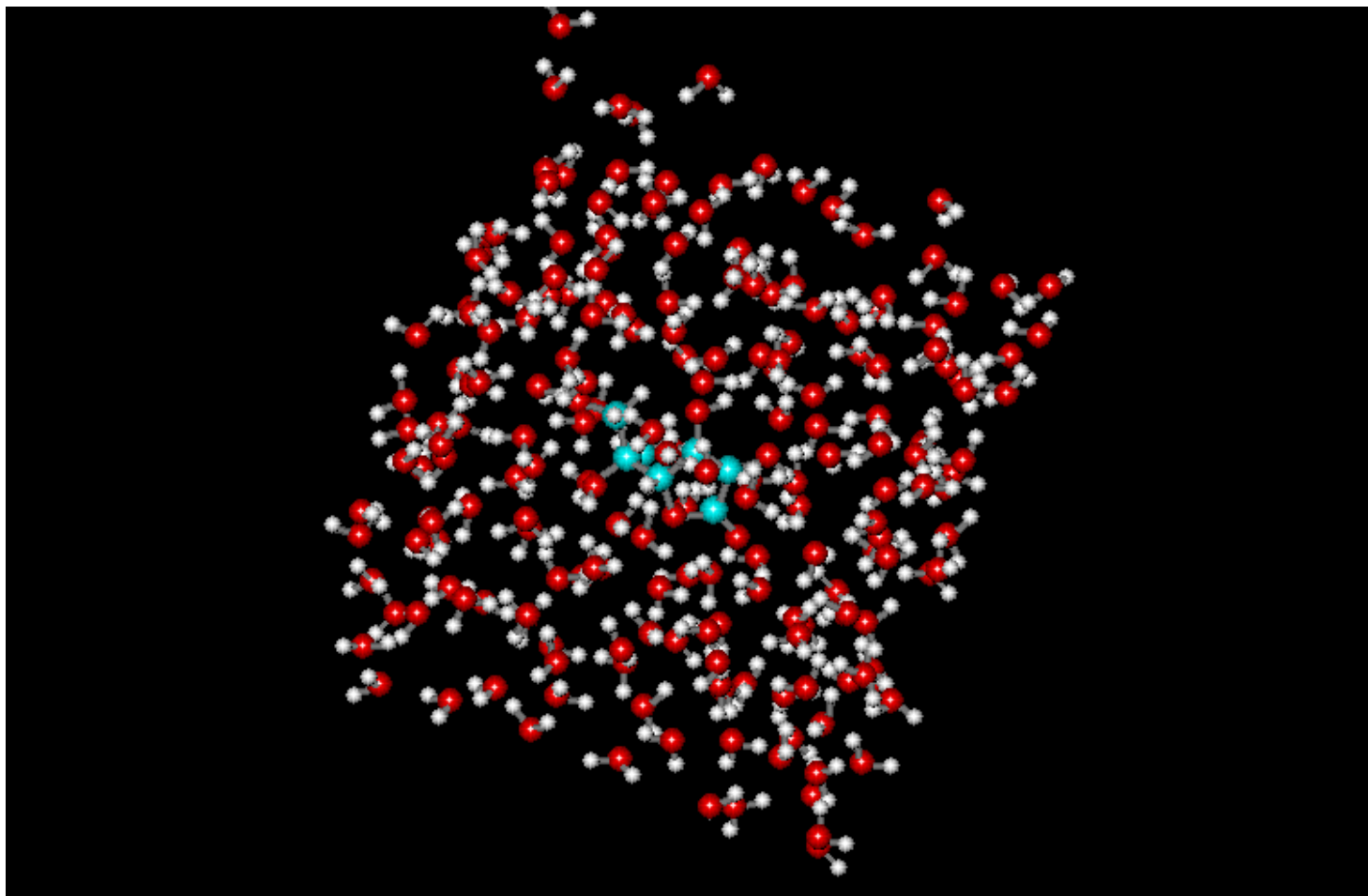
Уравнение Пуассона-Больцмана
Описывает распределение
электрического потенциала
потенциала с учетом зарядов на
атомах и ионной силы раствора

Неявный растворитель

- На каждую степень свободы приходится определенная доля кинетической энергии, которая включается в потенциал. Плюс взаимодействия с молекулами воды и ионами (задается формулой)

$$U_{\text{раств}} = \frac{3}{2} k_B T + \dots = m_i \left\langle \left(\frac{dx_i}{dt} \right)^2 \right\rangle + \dots$$

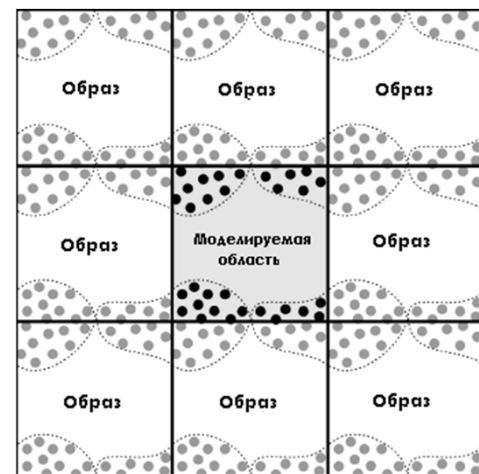
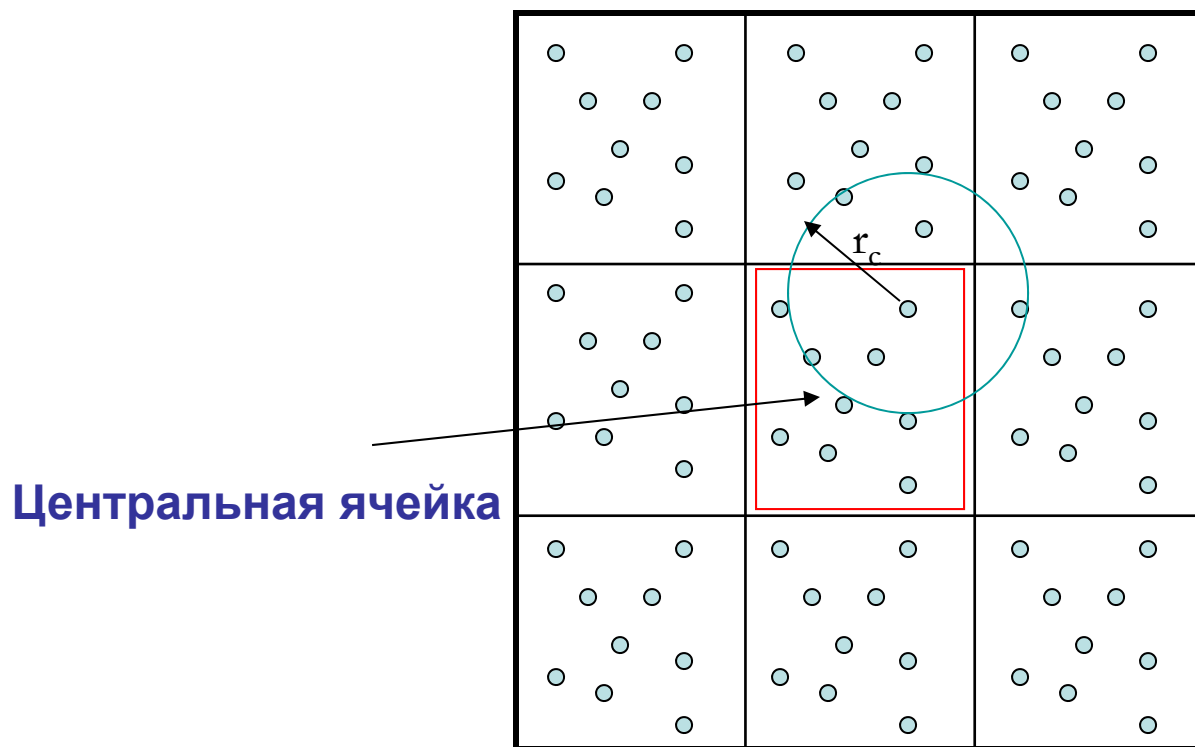
Явный растворитель



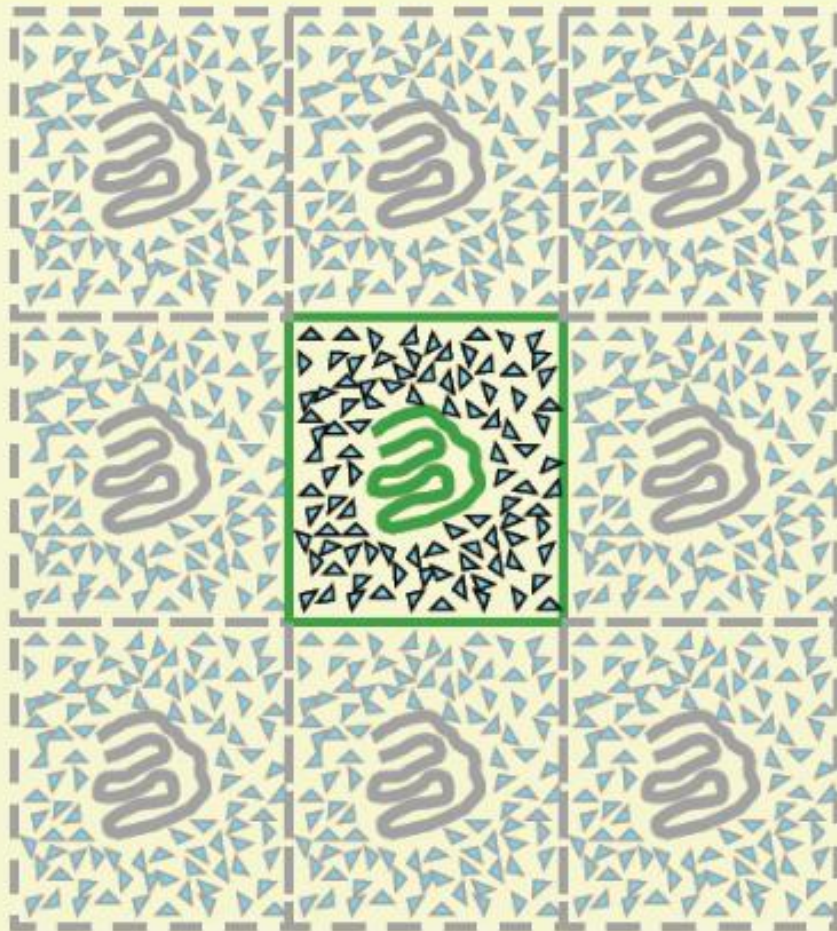
Молекула аспирина в воде

Периодические (тороидальные)

Граничные условия



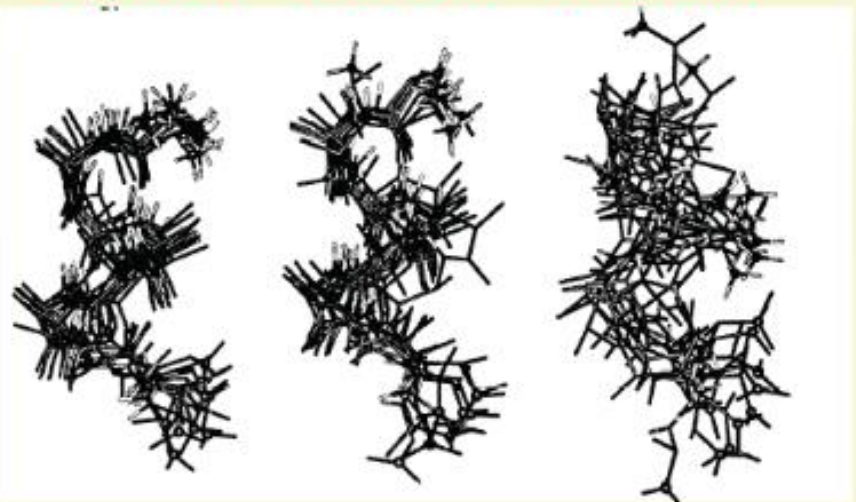
Периодические граничные условия



20 Å box

30 Å box

40 Å box



МД поли-аланина показала искусственную стабилизацию альфа спирали, при использовании маленькой ячейки. Рекомендуется делать отступ между молекулой и гранью ячейки более 10Å.

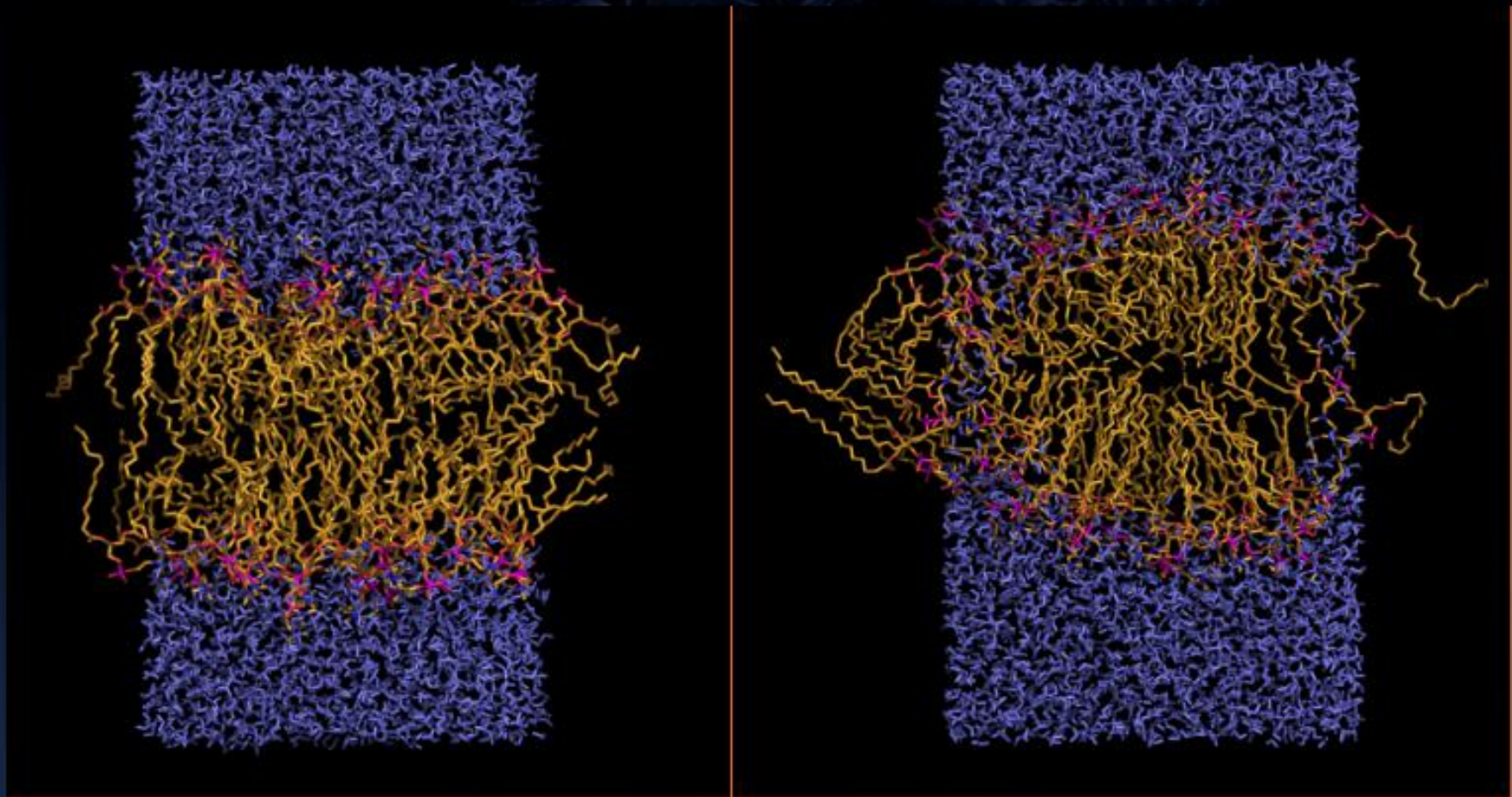
«Подготовка системы»

- Построение топологии молекулы на основе координат: перечисление связей, углов и проч.
- Выбор формы и размера ячейки
- Минимизация энергии структуры в вакууме
- Добавление растворителя и ионов в ячейку
- «Утряска» воды и ионов вокруг неподвижной молекулы

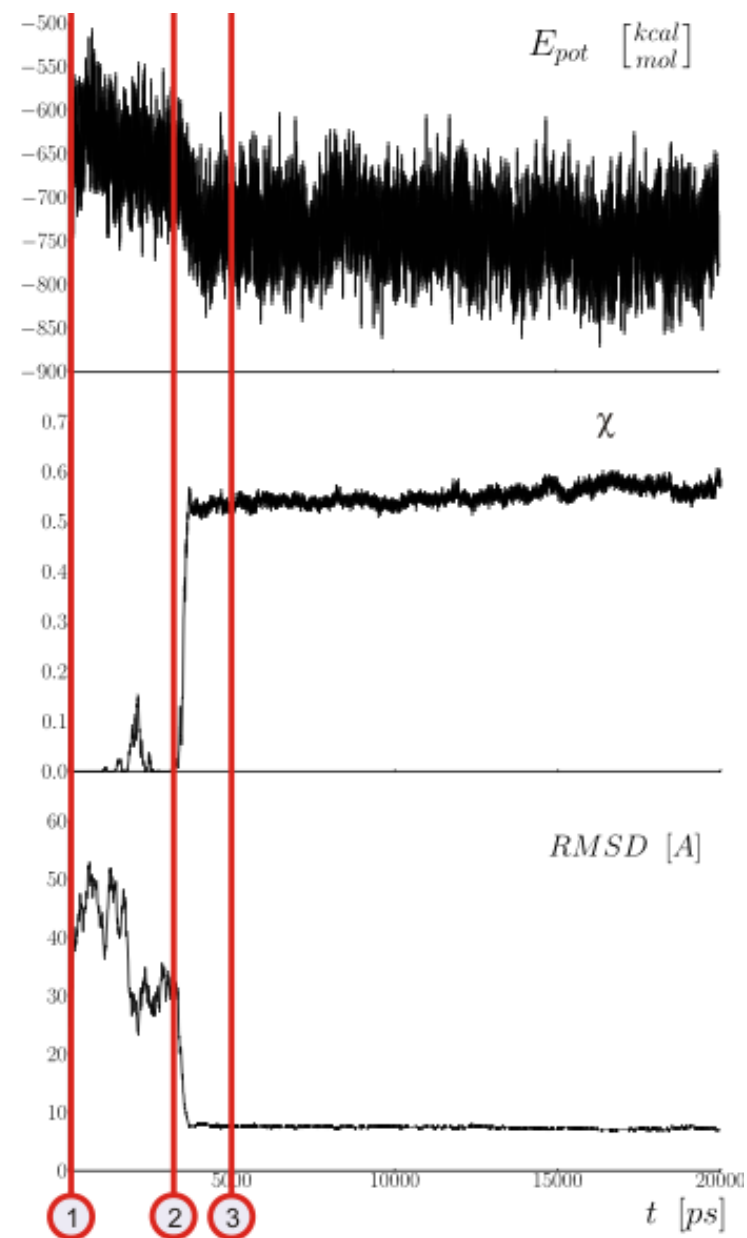
Задачи молекулярной механики

- Поиск конформаций молекул
- Исследование конформационной динамики
- Расчет свободной энергии
- Распределение воды вокруг элементов макромолекулы
- Динамика фазовых изменений

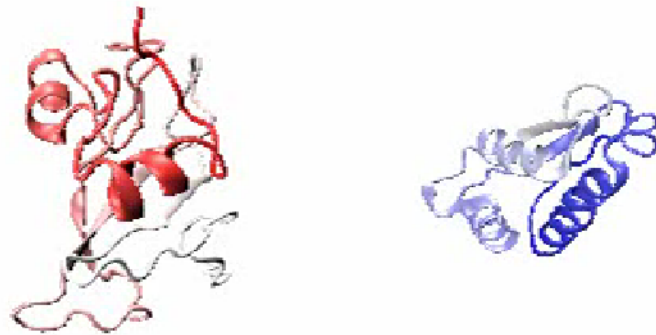
Самосборка бислоя



MD simulation of Barnase-Barstar encounter complex evolution on a GPU using SASA implicit solvent model



MD simulation of Barnase-Barstar encounter complex evolution on a GPU using SASA implicit solvent model



Молекулярный докинг

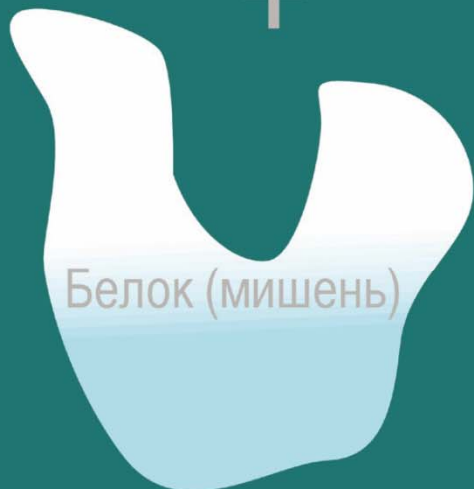
Докингом называется компьютерное моделирование взаимодействия лиганда с белком:

лиганд

Конформационная подвижность моделируется согласно энергии силового поля



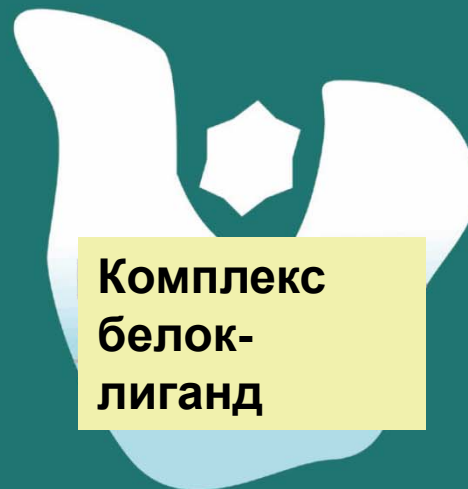
+



Конформационная подвижность ограничена



Оценочная функция докинга должна коррелировать с экспериментальной энергией связывания лиганда



Результат докинга –
оценочная функция
оптимальна

Докинг

- Подбор лигандов, наиболее эффективно взаимодействующих с белком путем перебора из баз данных
- Поиск в пространственной структуре белка места связывания для определенного лиганда
- Оптимизация активного сайта белка путем введения точечных мутаций
- Фармакология - Скрининг соединений

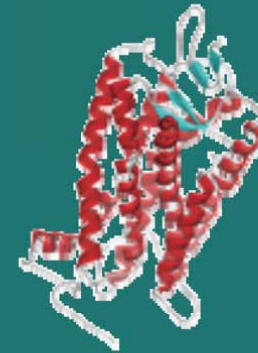
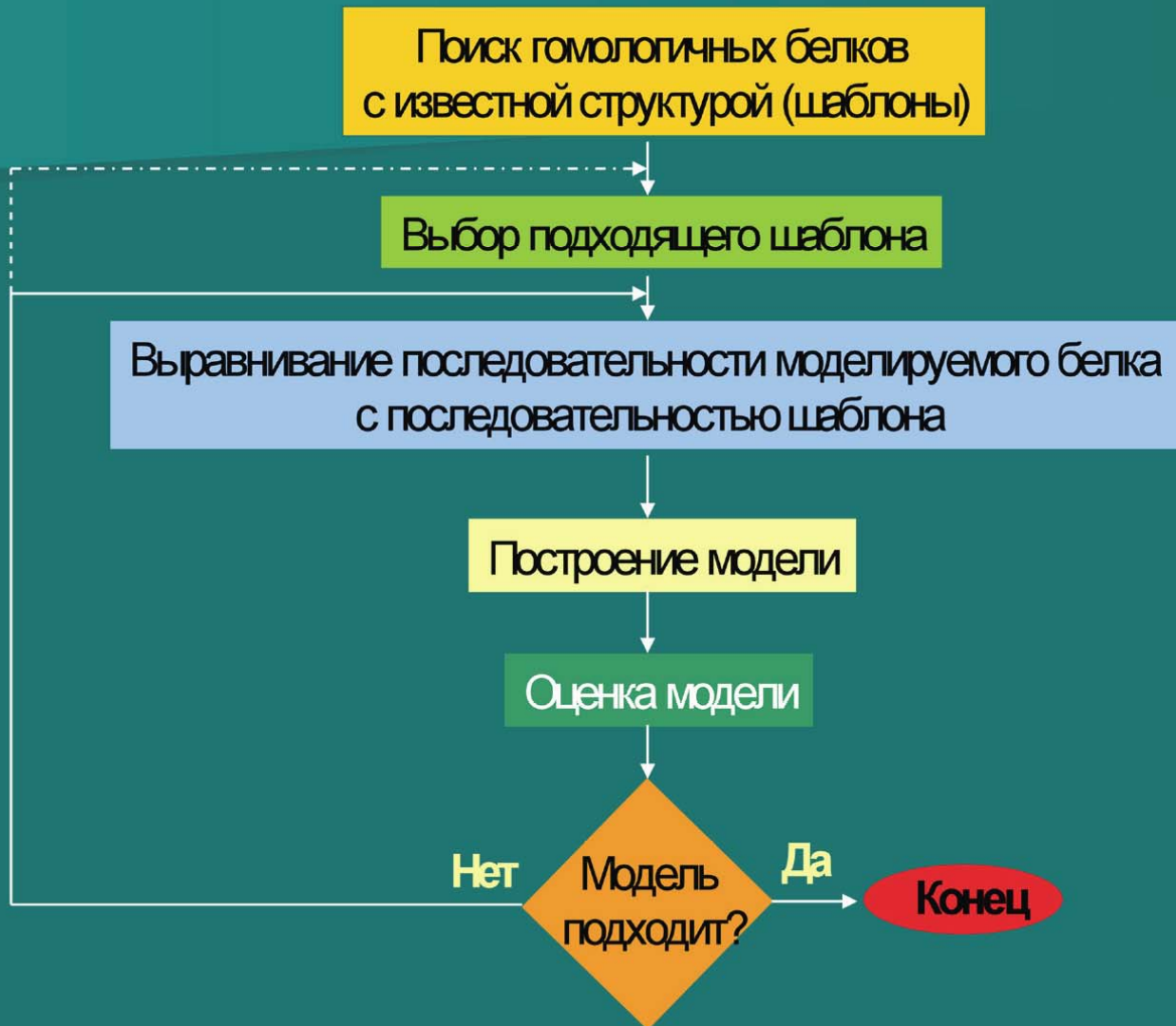
Моделирование по гомологии

- Построить трехмерную структуру белка на основании сходства аминокислотной последовательности с белком, структура которого известна.
- Пространственная структура более консервативна. Чем аминокислотная последовательность
- Всего белков 500 000
- Известна структура 10 000
- По гомологии можно конструировать 150 000

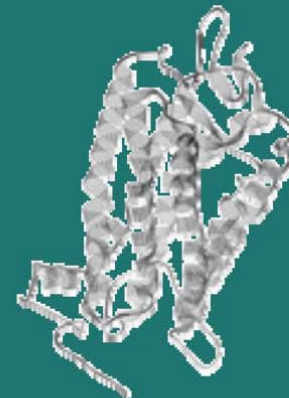
Эмпирические правила ГОМОЛОГИИ

- Если последовательности длиннее 100 аминокислотных остатков и идентичны не менее, чем на 25 % (с соответствующими разрывами) – вероятно, белки родственны.
- Хорошее соответствие структуры. Если идентичность выше 50%
- Если идентичность меньше 15% - не родственны.

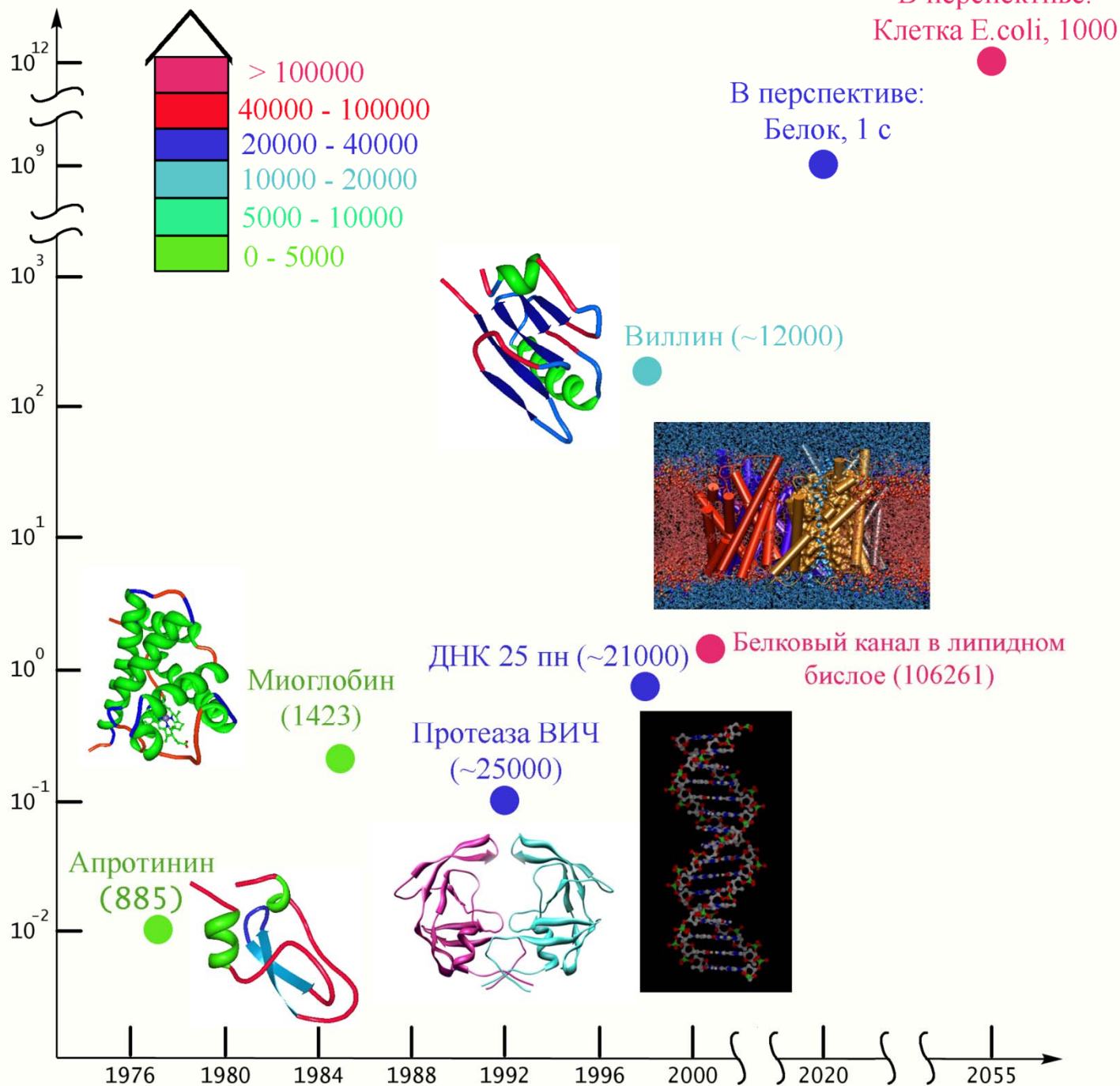
Схема метода:



Model:	FVVFVL.FAIC
	:: :
Template:	VIIMVIAFLIC



Сложность (число атомов)



История
молекулярной
динамики

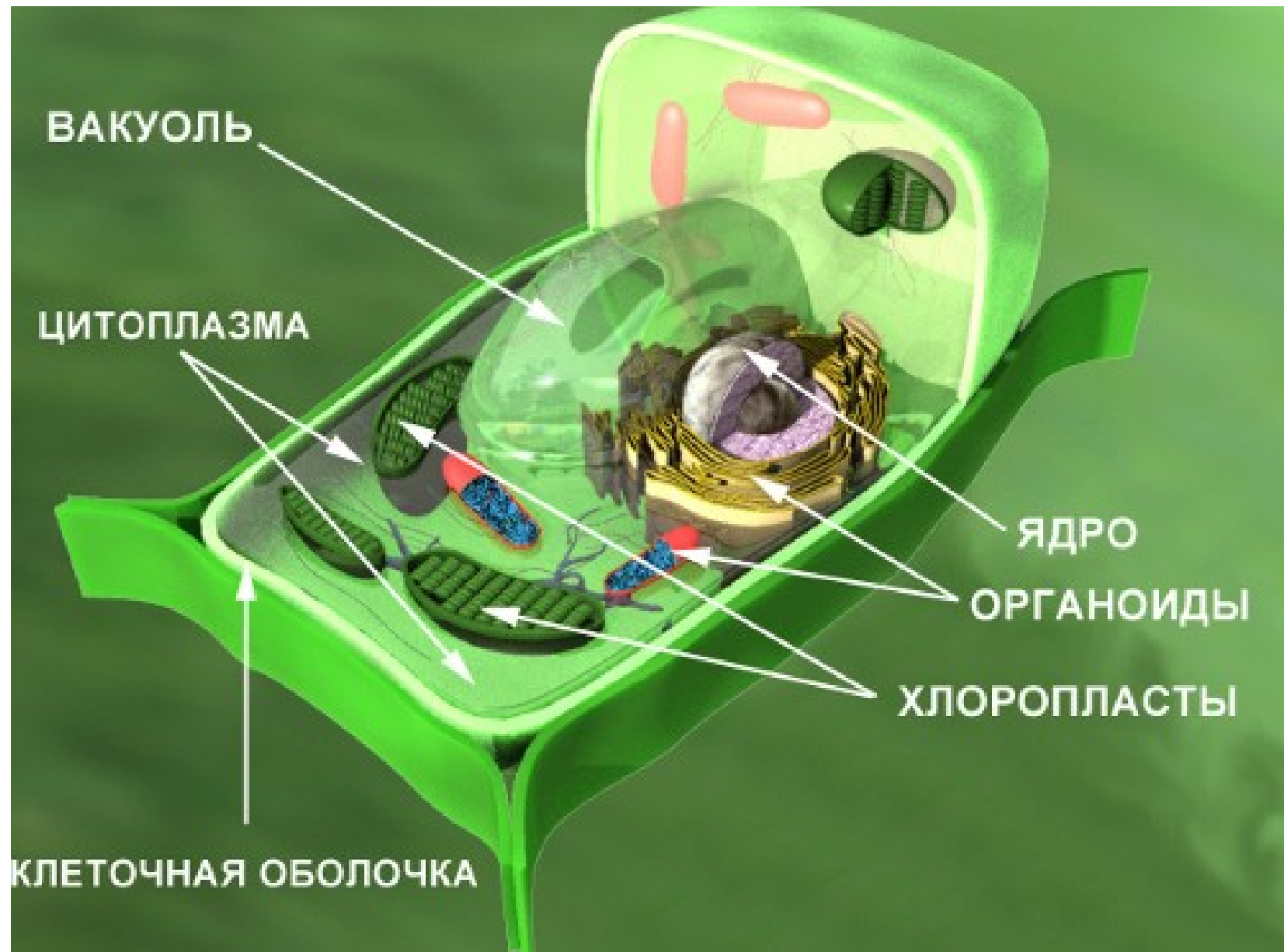
В течение миллиардов лет ЭВОЛЮЦИИ

- Живые системы научились использовать физические законы для решения своих проблем (обмен веществ, рост, размножение, отбор, смерть),

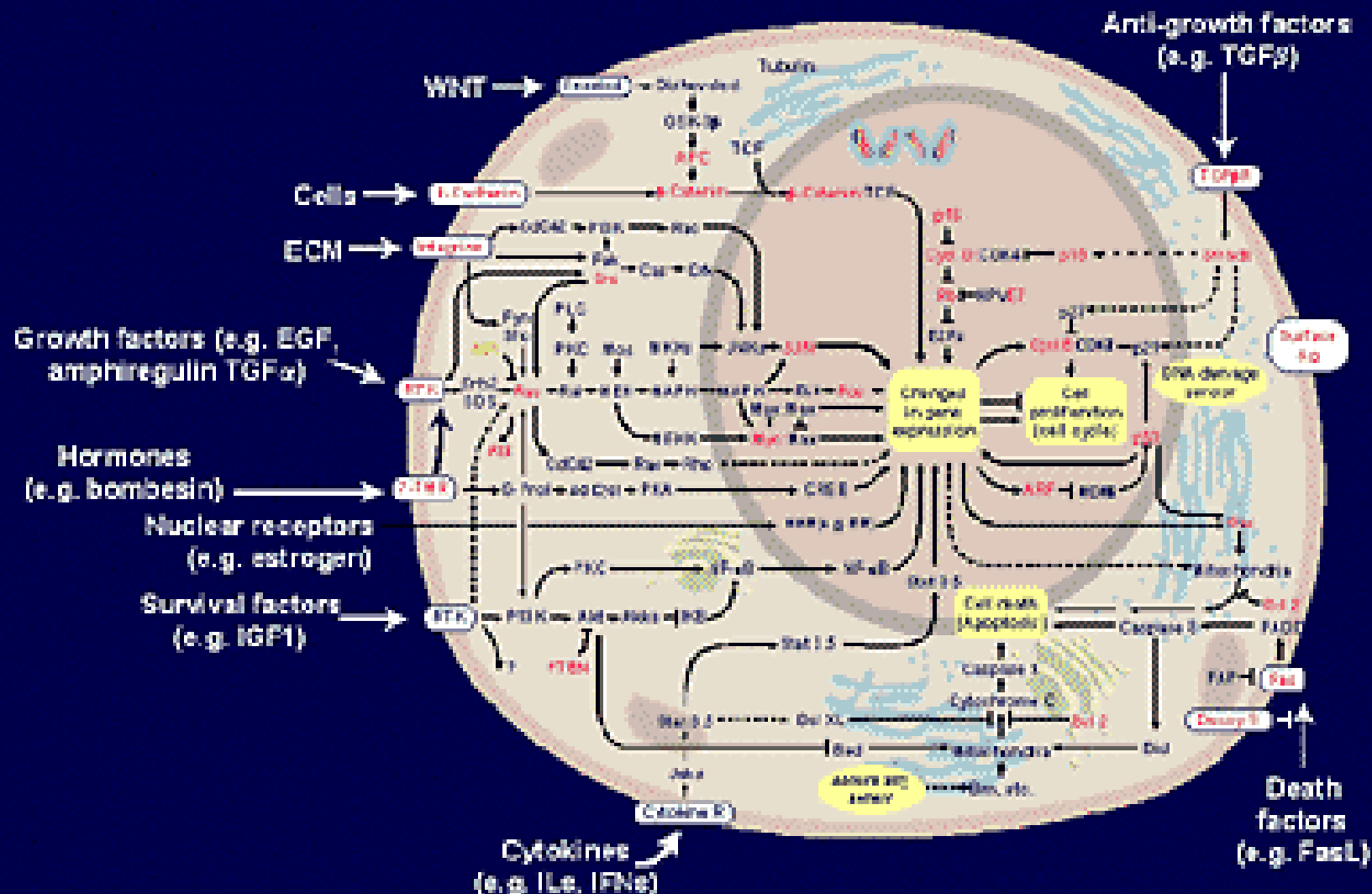
создавая сложную геометрию
внутриклеточных реакционных
объемов

На нано-уровне мы можем наблюдать,
как физические законы реализуют
биологические функции

Растительная клетка

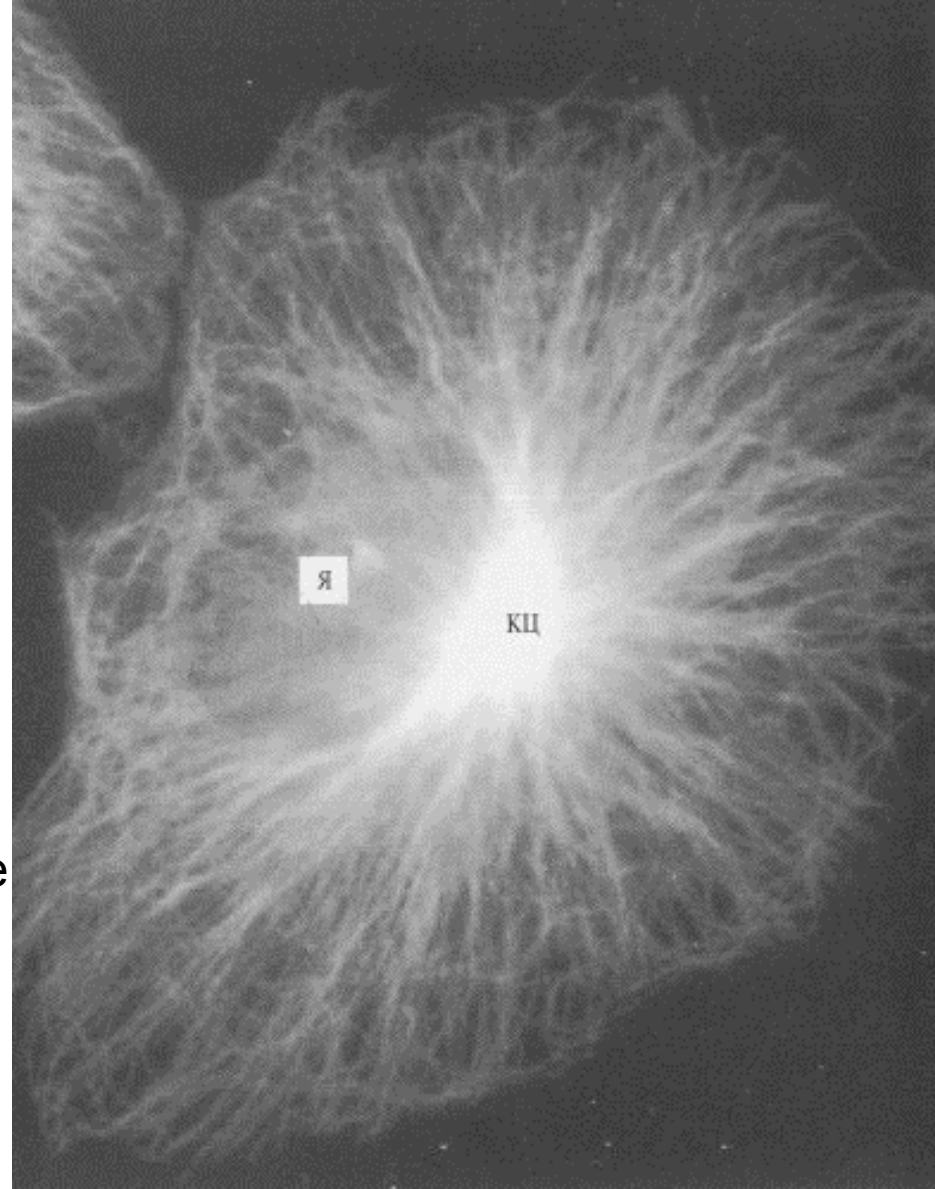


Cell regulation: complex molecular interactions



Перенос вещества и информации внутри клетки

Одним из обязательных компонентов цитоскелета эукариот являются микротрубочки. Это нитчатые неветвящиеся структуры толщиной 25 нм, состоящие из белков-тубулинов и ассоциированных с ними белков. Тубулины микротрубочек при полимеризации образуют полые трубки, откуда и их название. Длина их может достигать нескольких микрометров; самые длинные микротрубочки встречаются в составе аксонемы хвостов спермиев.



Микрофиламенты

**Пучки актиновых
микрофиламентов в клетках
культуры ткани, окрашенных
флуоресцирующими антителами
(фото А.В. Буракова)**



На пути к нанометрам и микросекундам

- Моделирование элементарных объектов больших размеров (в MD – атомы)
- Суперкомпьютеры
- Системы GRID (мировая компьютерная сеть)
- Мезоскопическое моделирование (course-graining models) Дословно: «крупнозернистое»
- Огрубленные модели
- Разномасштабное моделирование. Частицы+поля
- Multiscale modeling (particles + fields)