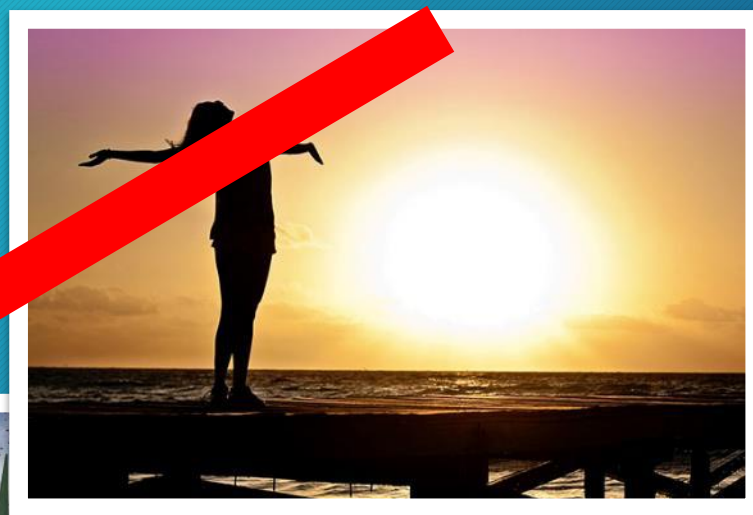
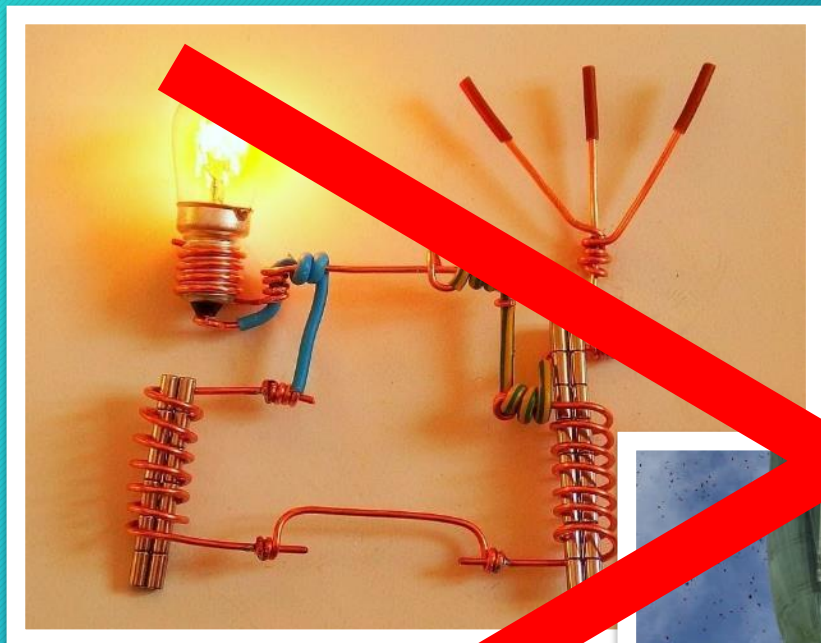


# Расчет свободной энергии с помощью молекулярной динамики

Ким Александра Валерьевна,  
Институт химической кинетики и горения СО РАН,  
Новосибирск

# Свободная энергия?

2



# Свободная энергия Гиббса

3

- $$G = U + PV - TS$$

$$\Delta G = dU + VdP + \boxed{PdV - TdS} - SdT$$

$$-dU \leq \quad \text{(II начало термодинамики)}$$

$$\Delta G \leq VdP - SdT$$

NPT-ансамбль:  $dP = 0, dT = 0 \Rightarrow \Delta G \leq 0$

# Свободная энергия Гиббса

4

- $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$
- движущая сила, приводящая систему к равновесию,
- в равновесии - минимальна.

$\Delta G < 0$  выгодный процесс (спонтанный)

$\Delta G > 0$  невыгодный (неспонтанный)

# Предсказательная сила

5

- Может указать состояние, к которому придёт система рано или поздно.
- Предсказать вероятность нахождения интересующего состояния
  - растворима ли молекула,
  - свяжутся ли молекулы и т.д.

$$\frac{P_1}{P_2} = \exp\left(\frac{\Delta G}{k_B T}\right)$$

# Вероятность найти систему в состоянии $i$

6

$$p_i = \frac{e^{-\frac{E_i}{kT}}}{Q} \quad Q = \sum_i e^{-\frac{E_i}{kT}}$$

Средняя энергия:

$$\langle E \rangle = \sum_i p_i E_i = \sum_i \frac{E_i e^{-\frac{E_i}{kT}}}{Q}$$

# Как посчитать?

7

- $$\Delta G = -kT \ln Q_1/Q_2$$

Как велика статсумма?  $Q \approx 100^{10^{25}}$

$$\frac{Q_1}{Q_2} = \frac{Q_1 \sum_i e^{-\frac{U_2+U_1}{kT}}}{Q_2 \sum_i e^{-\frac{U_2+U_1}{kT}}} = \frac{\langle e^{-\frac{U_1}{kT}} \rangle_2}{\langle e^{-\frac{U_2}{kT}} \rangle_1}$$

Средняя  
потенциальная  
энергия!

Что бы это значило?

# Растворение

8

растворитель  
молекула

растворённая  
молекула

- Выполнить моделирование для состояния 1, а затем пересчитать энергию для полученной траектории

```
mddrun -rerun traj.trr
```

с параметрами состояния 2.

- Запустить также моделирование состояния 1 с топологией системы 2. И получить разницу потенциальных энергий.

$$\left\langle e^{-\frac{U_2}{kT}} \right\rangle_1$$

$$\left\langle e^{-\frac{U_1}{kT}} \right\rangle_2$$

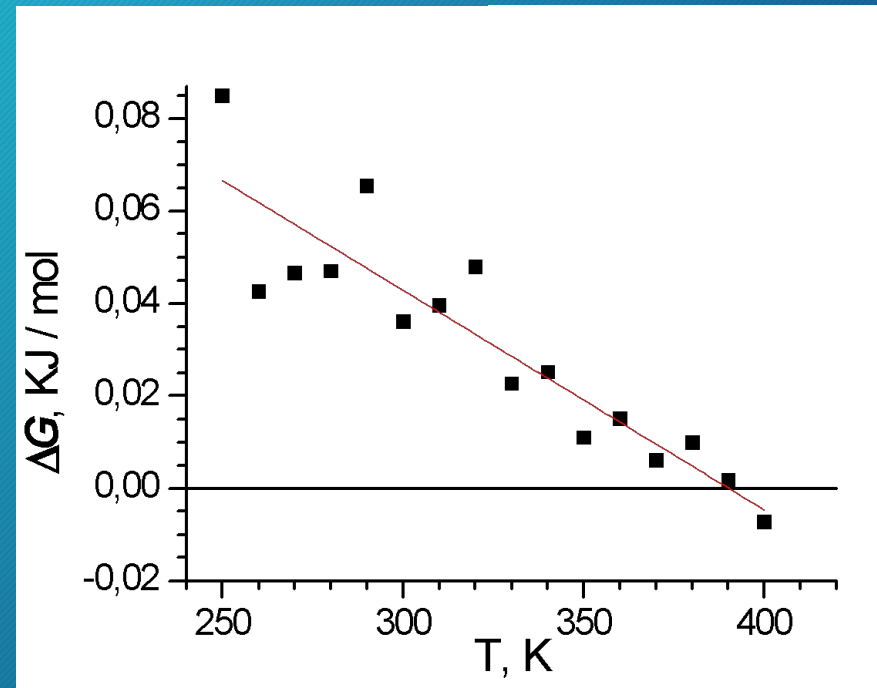


# Метод Видома

Избыточный химический потенциал  
внедрения частицы

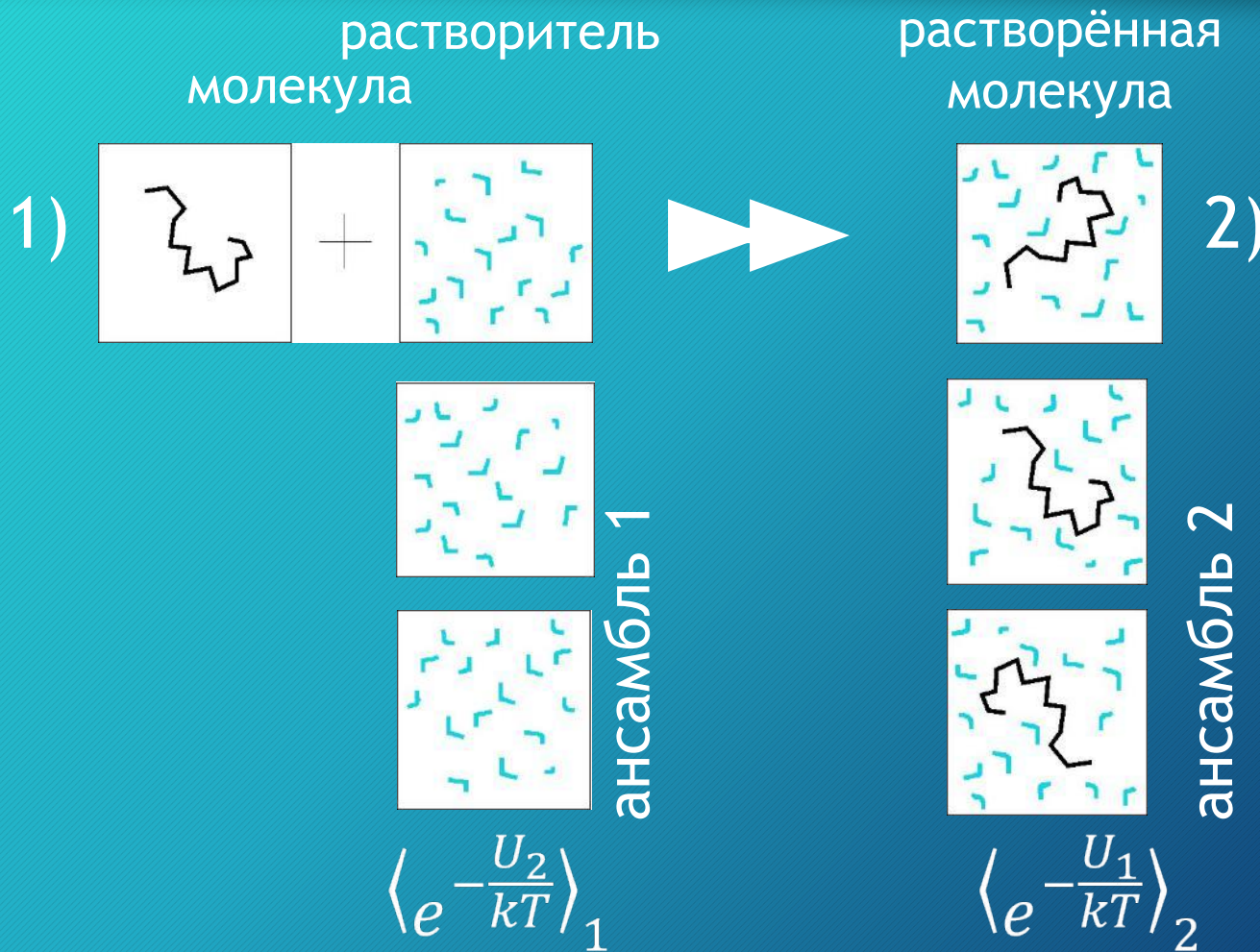
$$\mu_{ex} = -kt \ln \frac{\langle V e^{-\frac{U}{kT}} \rangle}{\langle V \rangle}$$

Пример:  
внедряется частица: Ne  
в раствор  $C_8E_6$  в воде.



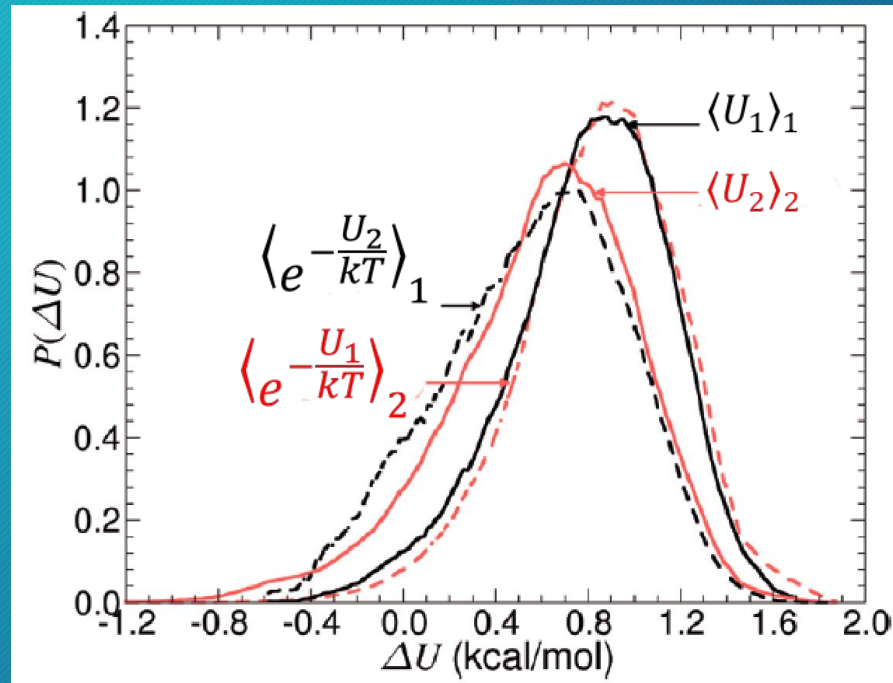
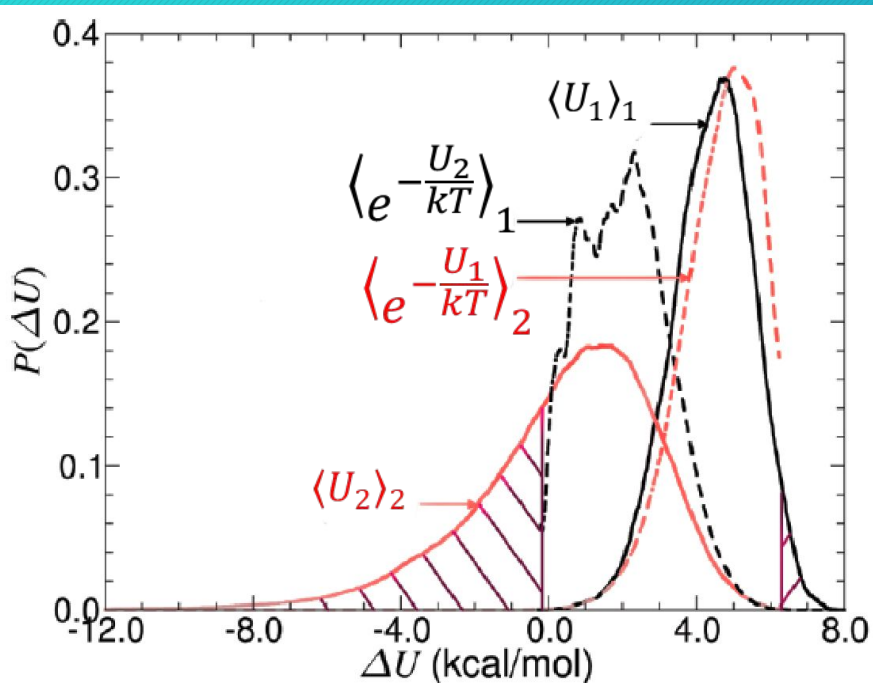
# Растворение большой молекулы

10



# Перекрывание фазовых пространств

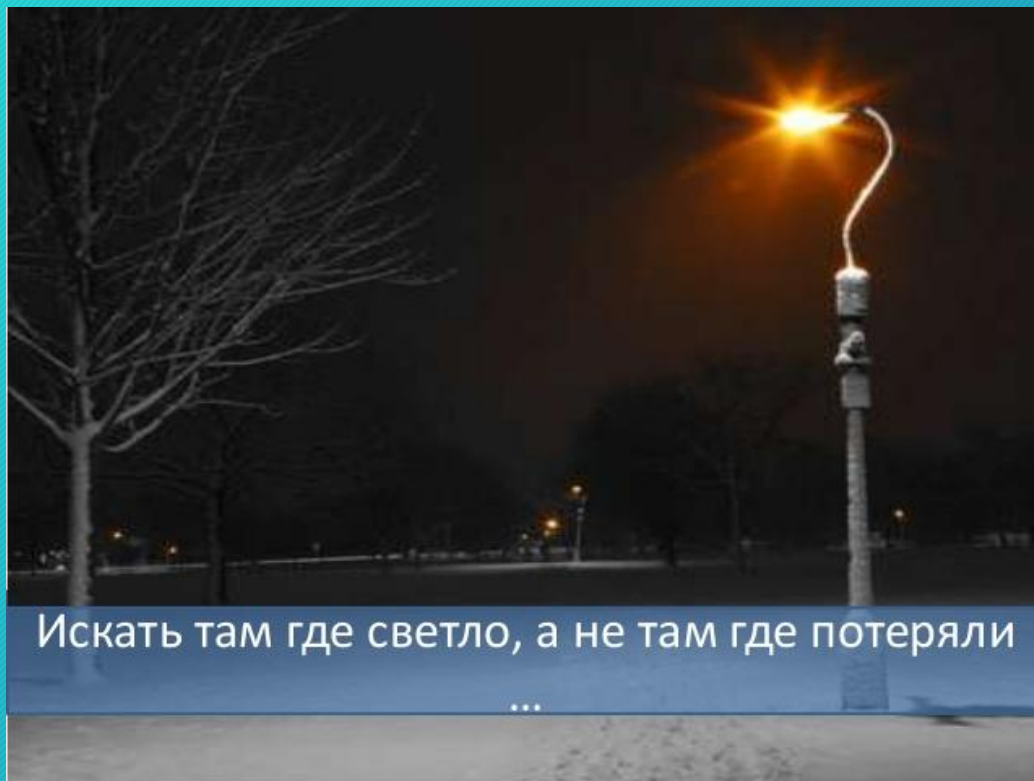
11



Расчёт не валиден

# Перекрытие фазовых пространств

12



(подбирать одежду в отделе с другими размерами)

# Перекрытие фазовых пространств

13



Чтобы понять другого человека, нужно быть им!

# Растворение большой молекулы

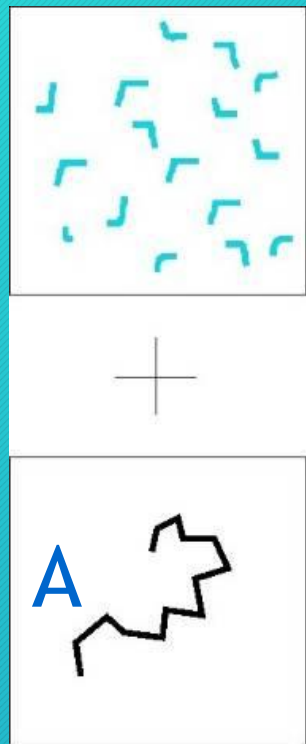
14

Что делать?



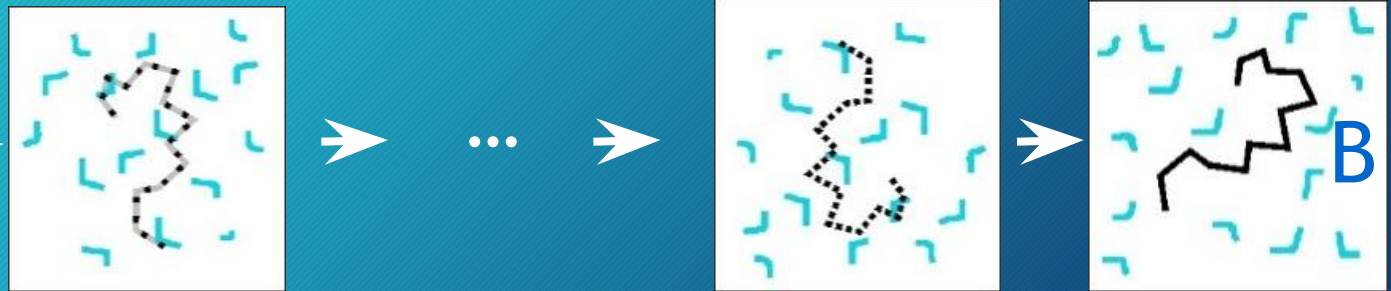
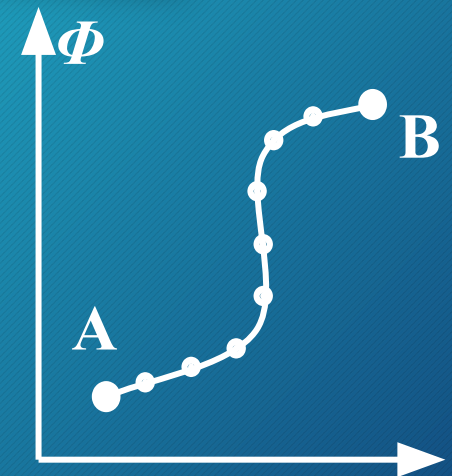
# Растворение большой молекулы

15



$$U(\lambda) = (1 - \lambda)U_A + \lambda U_B,$$

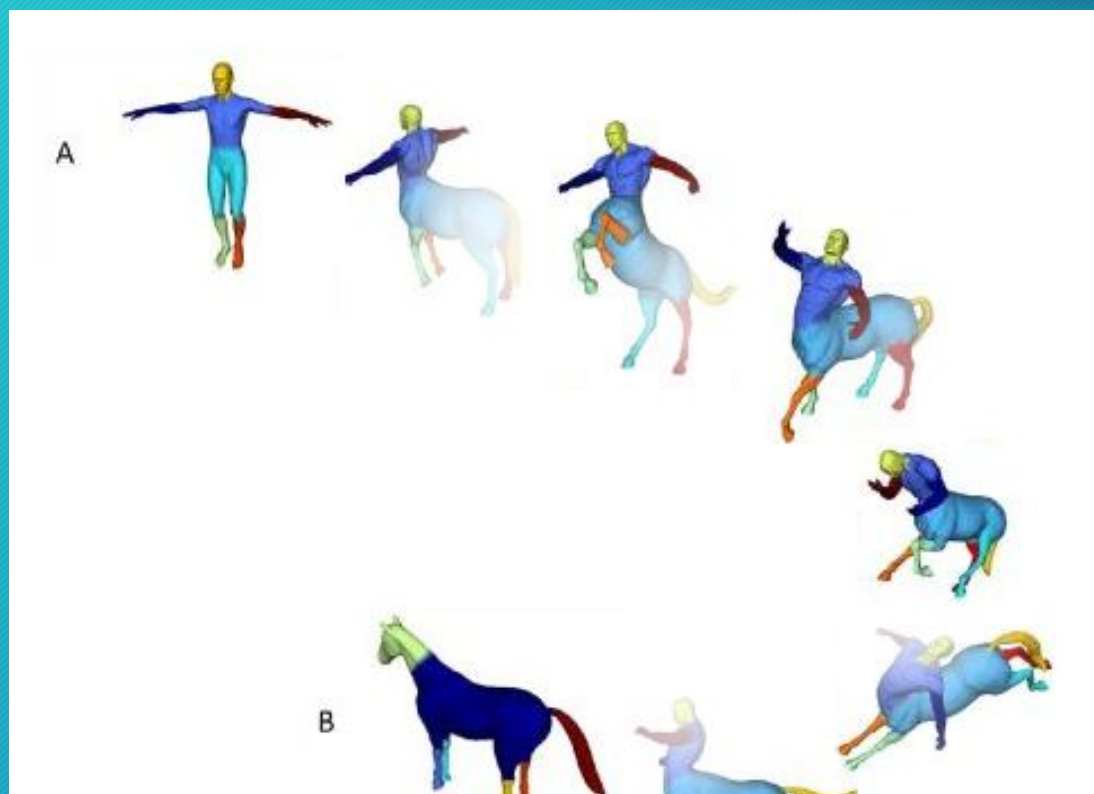
$$\lambda = 0 \dots 1$$



G - функция состояния, не зависит от выбранного пути

# Алхимические превращения

16



Работает хорошо, но не с потенциалами, обладающими сингулярностями: Леннард-Джонс, Кулон



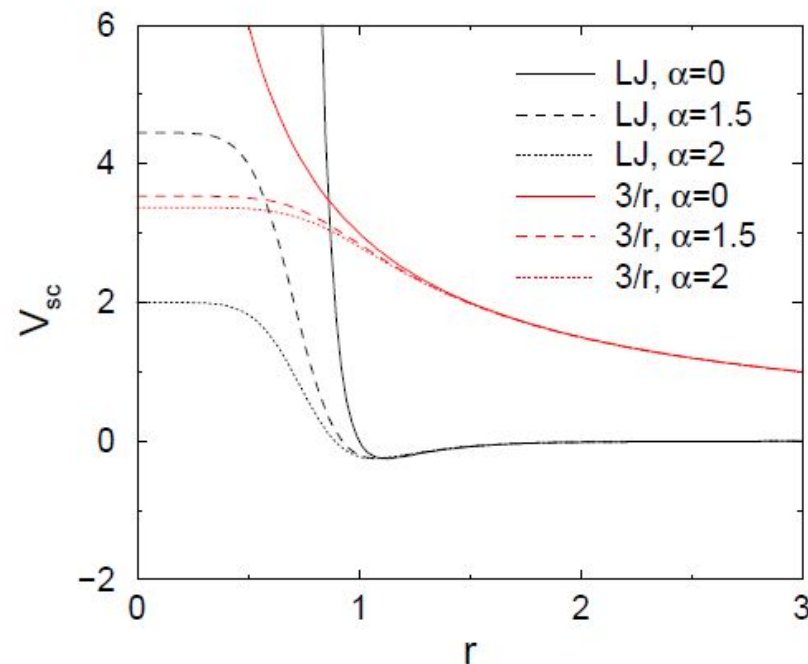
# Мягкое ядро (soft core)

вместо линейного приближения используют:

17

$$V_{sc}(r) = (1 - \lambda)V^A(r_A) + \lambda V^B(r_B)$$

$$r_A = (\alpha\sigma_A^6\lambda^p + r^6)^{\frac{1}{6}}, \quad r_B = (\alpha\sigma_B^6(1 - \lambda)^p + r^6)^{\frac{1}{6}}$$



Сделать топологию, в которой:

- атомы растворённой молекулы имеют нулевые параметры LJ
- заряды растворённой молекулы равны 0

1. Провести моделирование системы с рядом значений параметра порядка  $\lambda = 0, \dots, 1$
2. Провести моделирование системы в вакууме при  $\lambda = 0, \dots, 1$

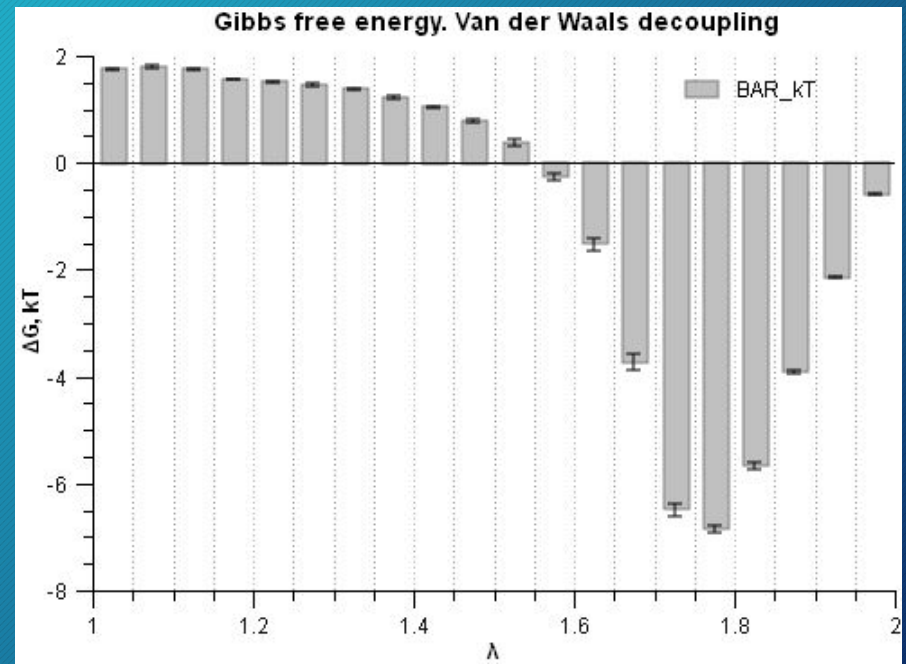
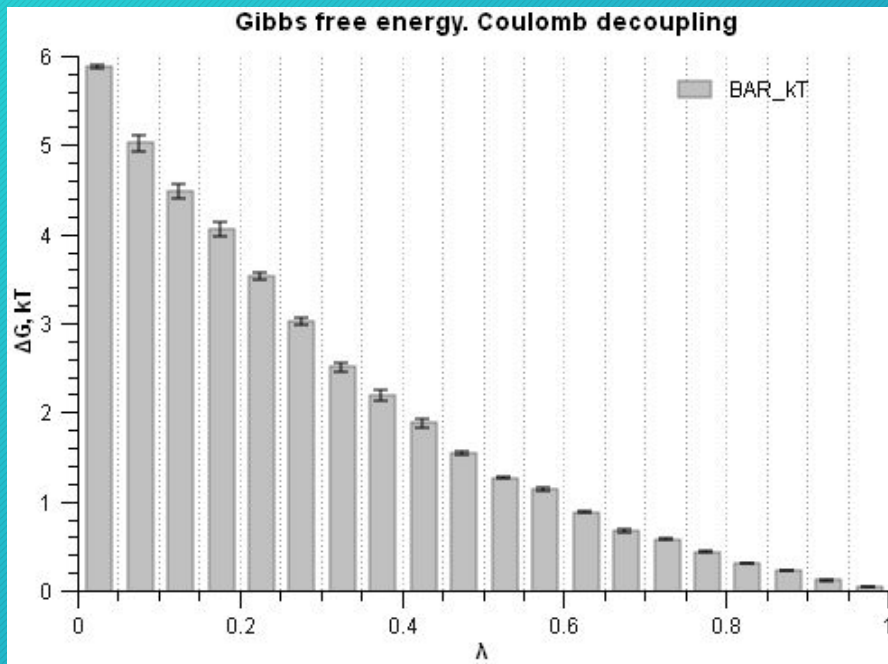
Свободная энергия растворения будет равна

$$\Delta G_{solv} = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial G}{\partial \lambda} \right\rangle_2 - \int_0^1 \left\langle \frac{\partial G}{\partial \lambda} \right\rangle_1$$

# $\Delta G$ для разных $\lambda$

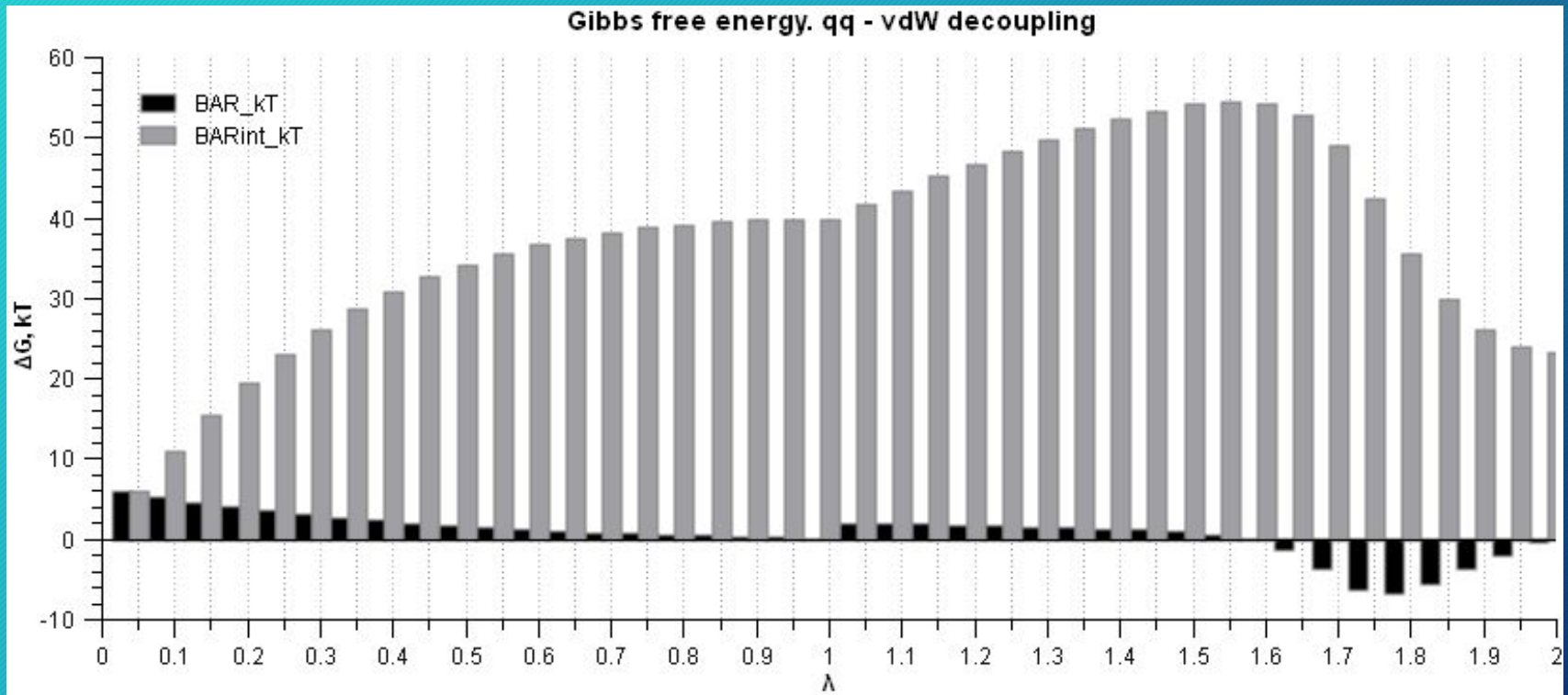
19

Отключение Кулона и Леннард-Джонса:



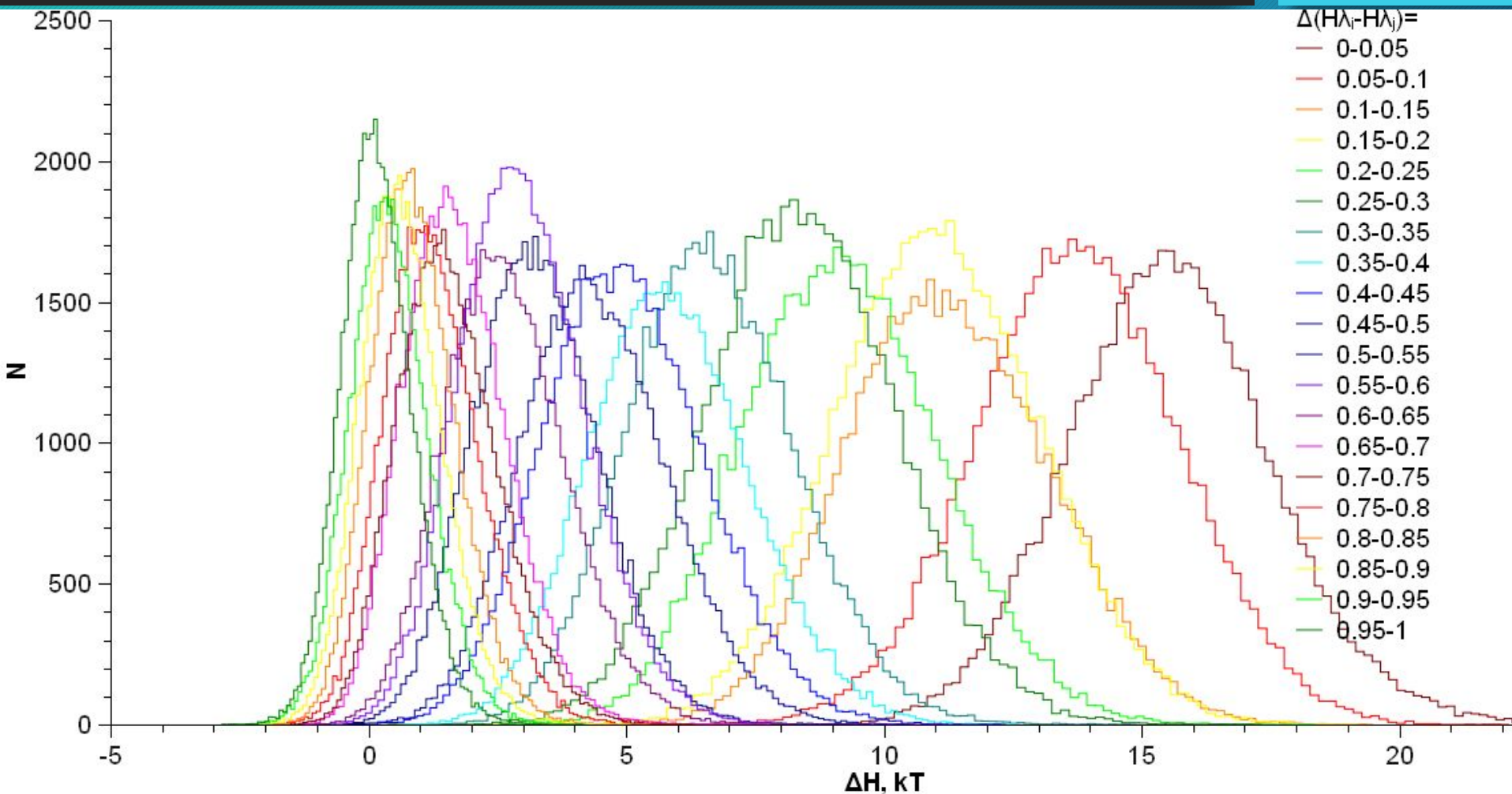
# Суммарная $\Delta G$

20



# Перекрывание распределений

21



# Или суммировать с весами?

22

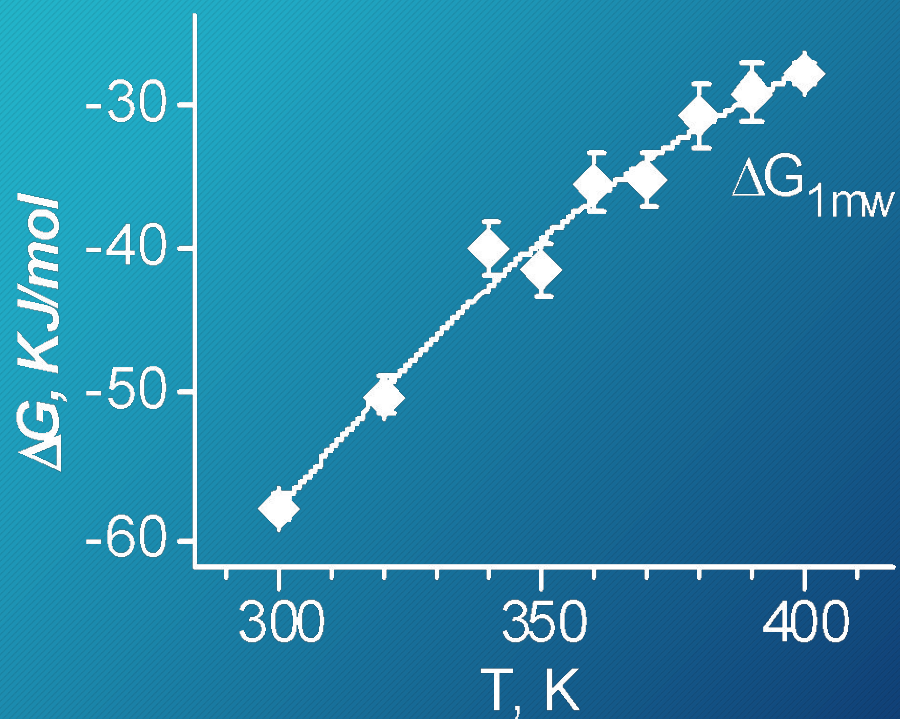
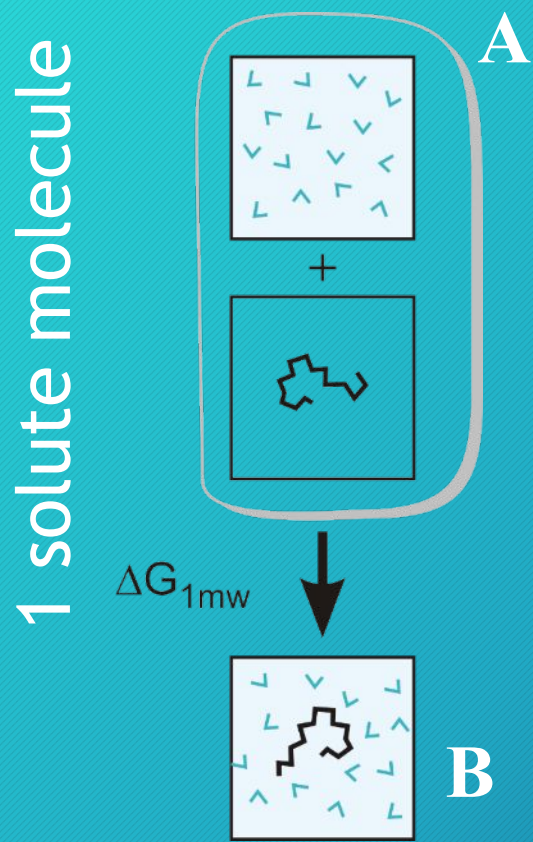
## МВАР (Multistate Bennett Acceptance Ratio)\*

- Минимизирует погрешность, подбирая весовые функции
- Реализован в пакете GROMACS

\* M.R Shirts, J.D. Chodera // J. Chem. Phys. 2008, 129, 129105

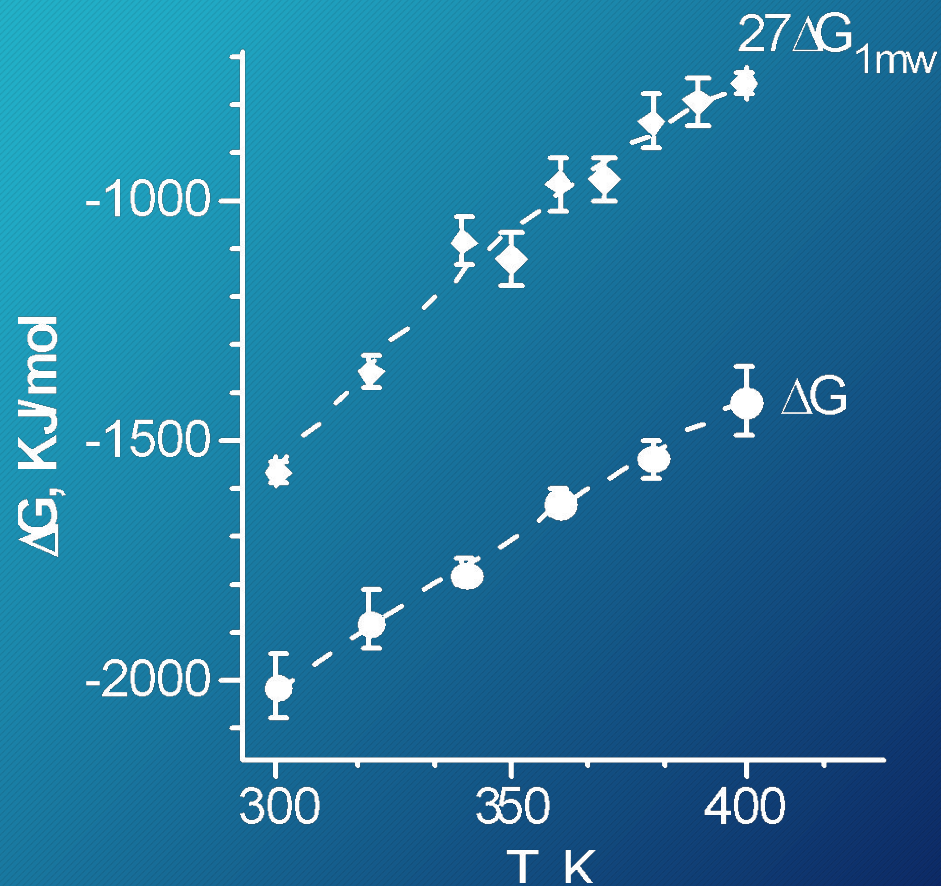
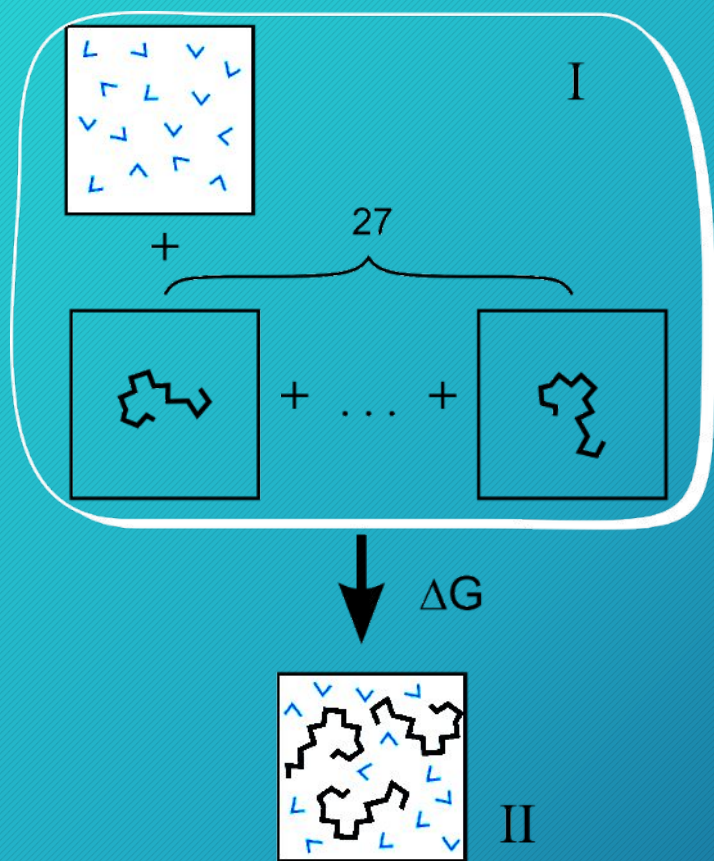
# Свободная энергия растворения $C_8E_6$

23



# Растворение нескольких молекул

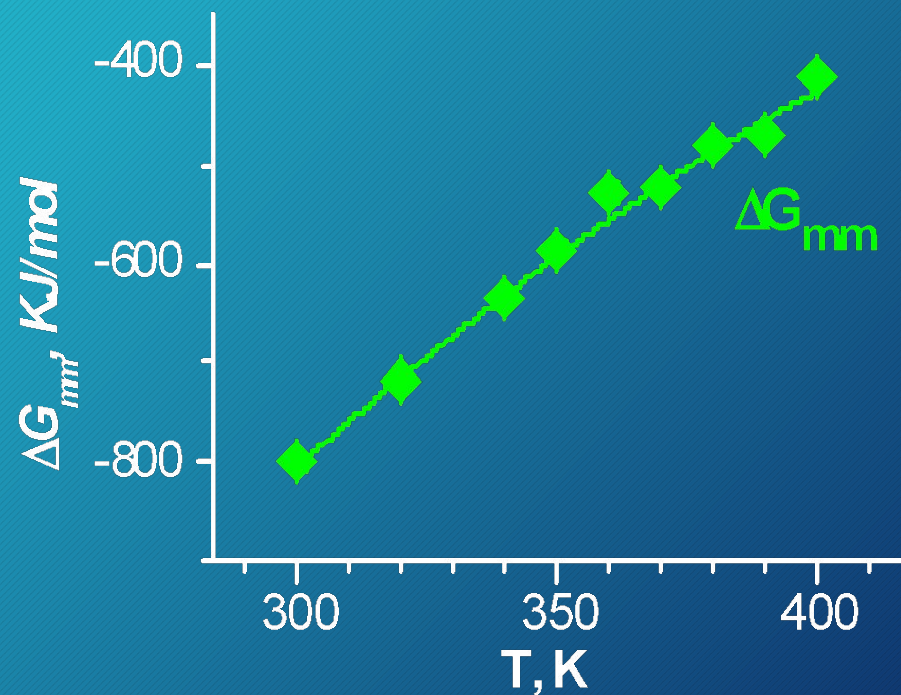
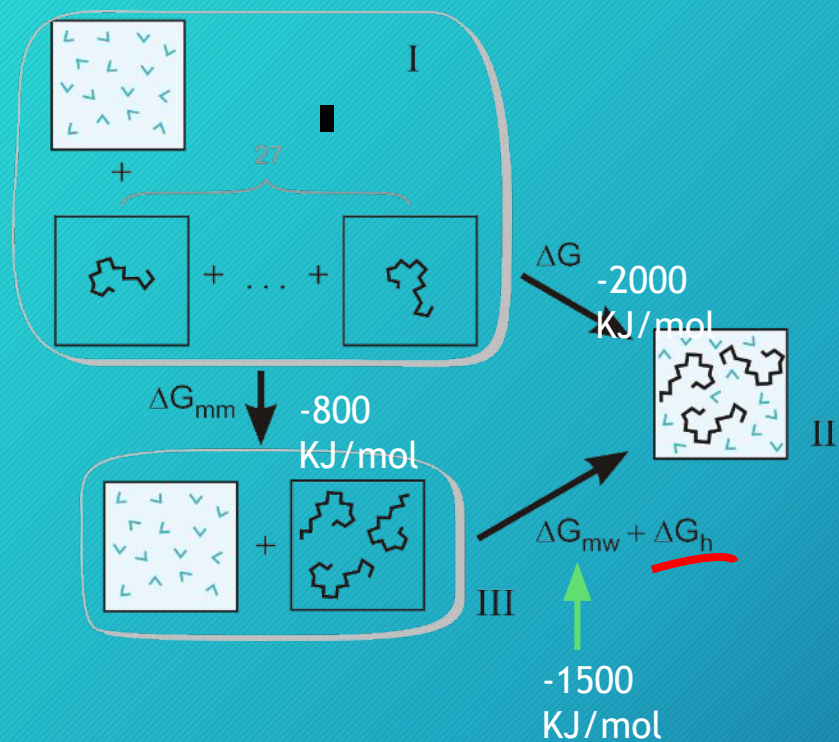
24





# Термодинамический цикл

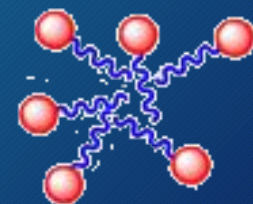
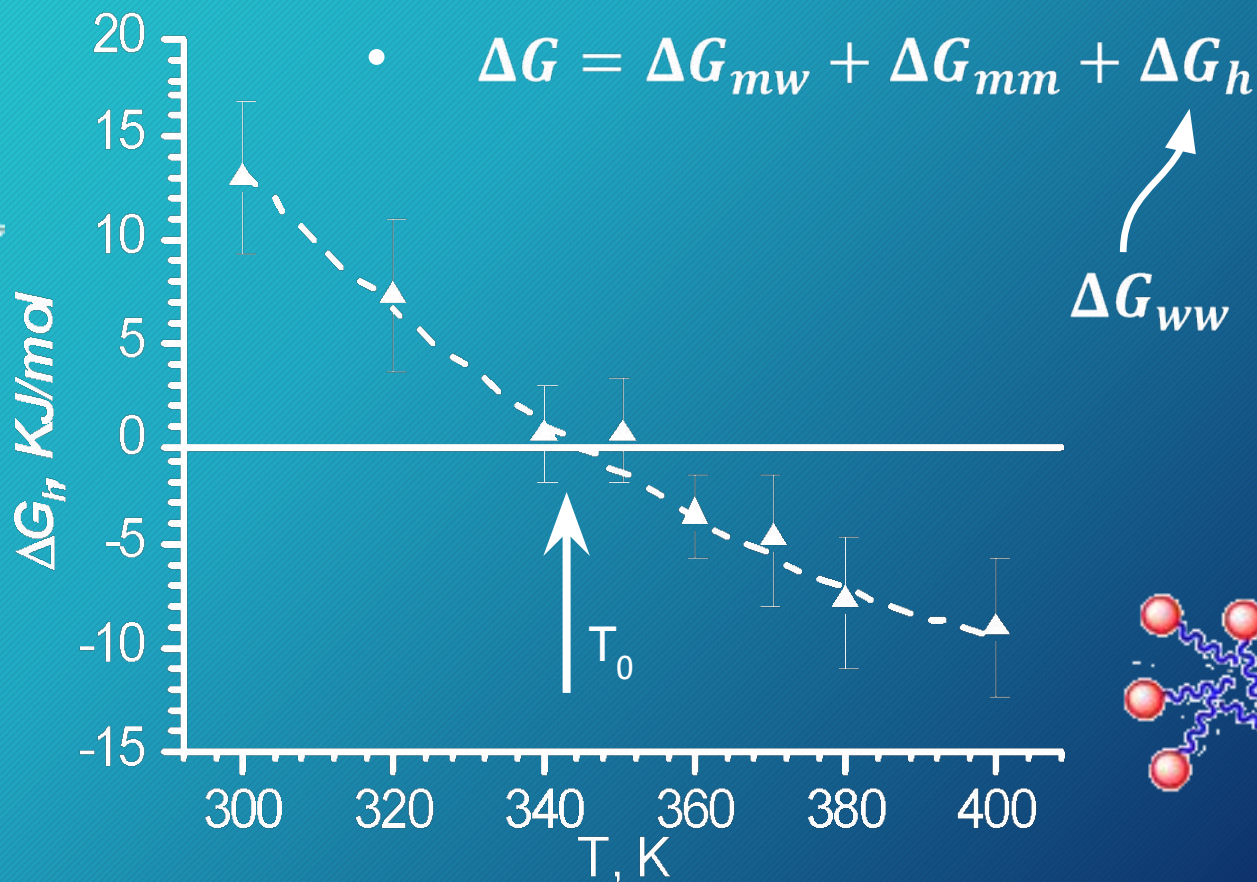
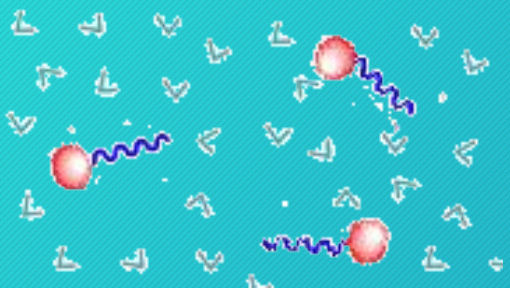
25



- $$\Delta G_h = \Delta G - 27\Delta G_{1mw} - \Delta G_{mm}$$

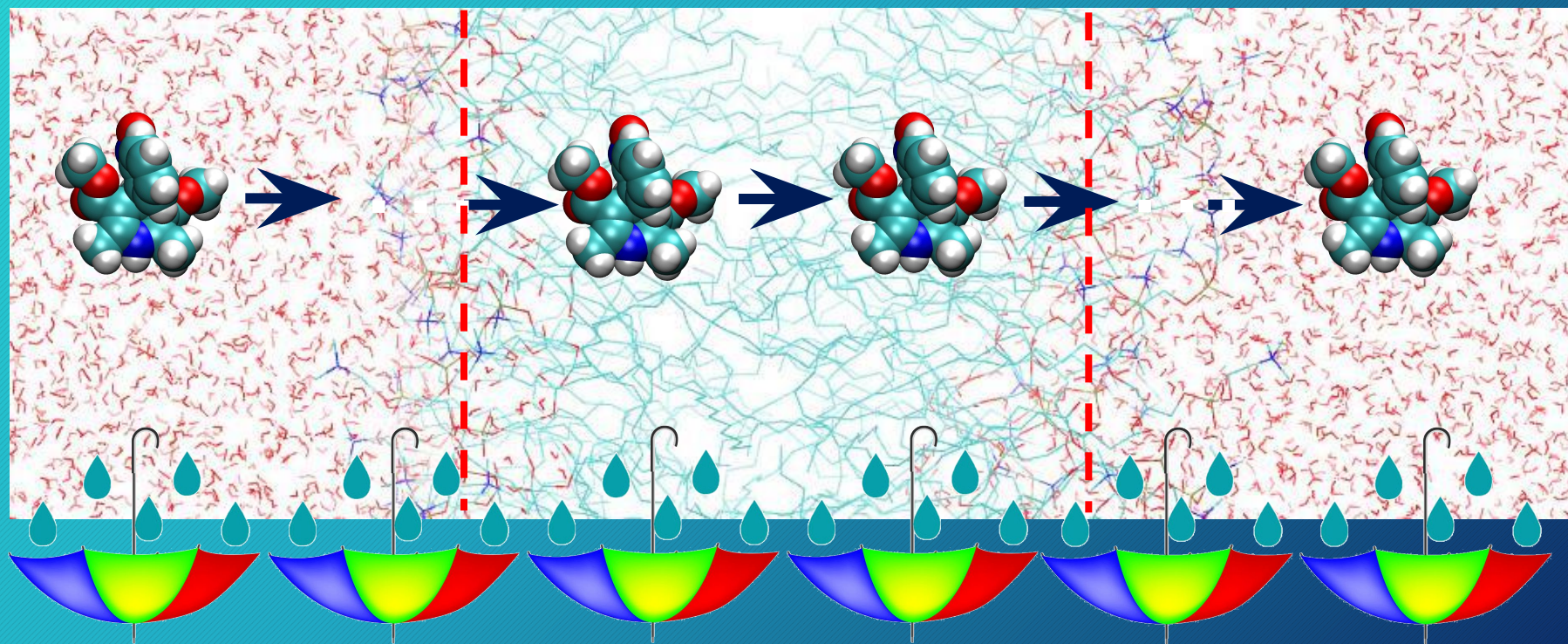
# Свободная энергия гидрофобного взаимодействия

26



# Umbrella sampling

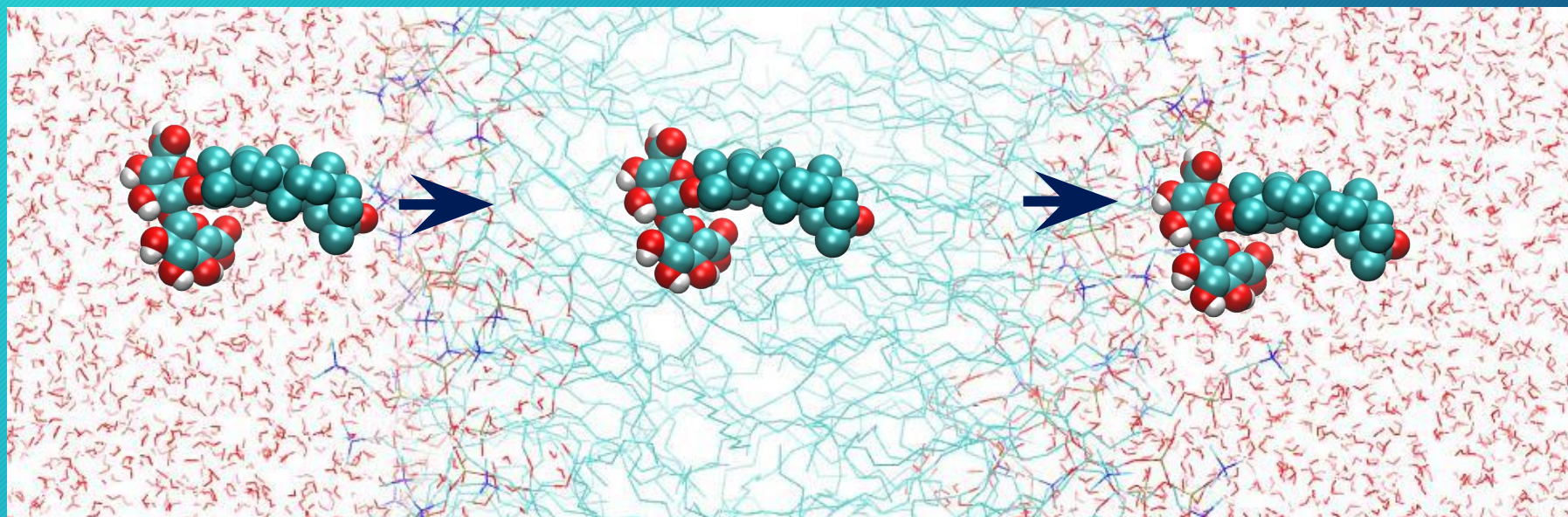
27



# Потенциал средней силы

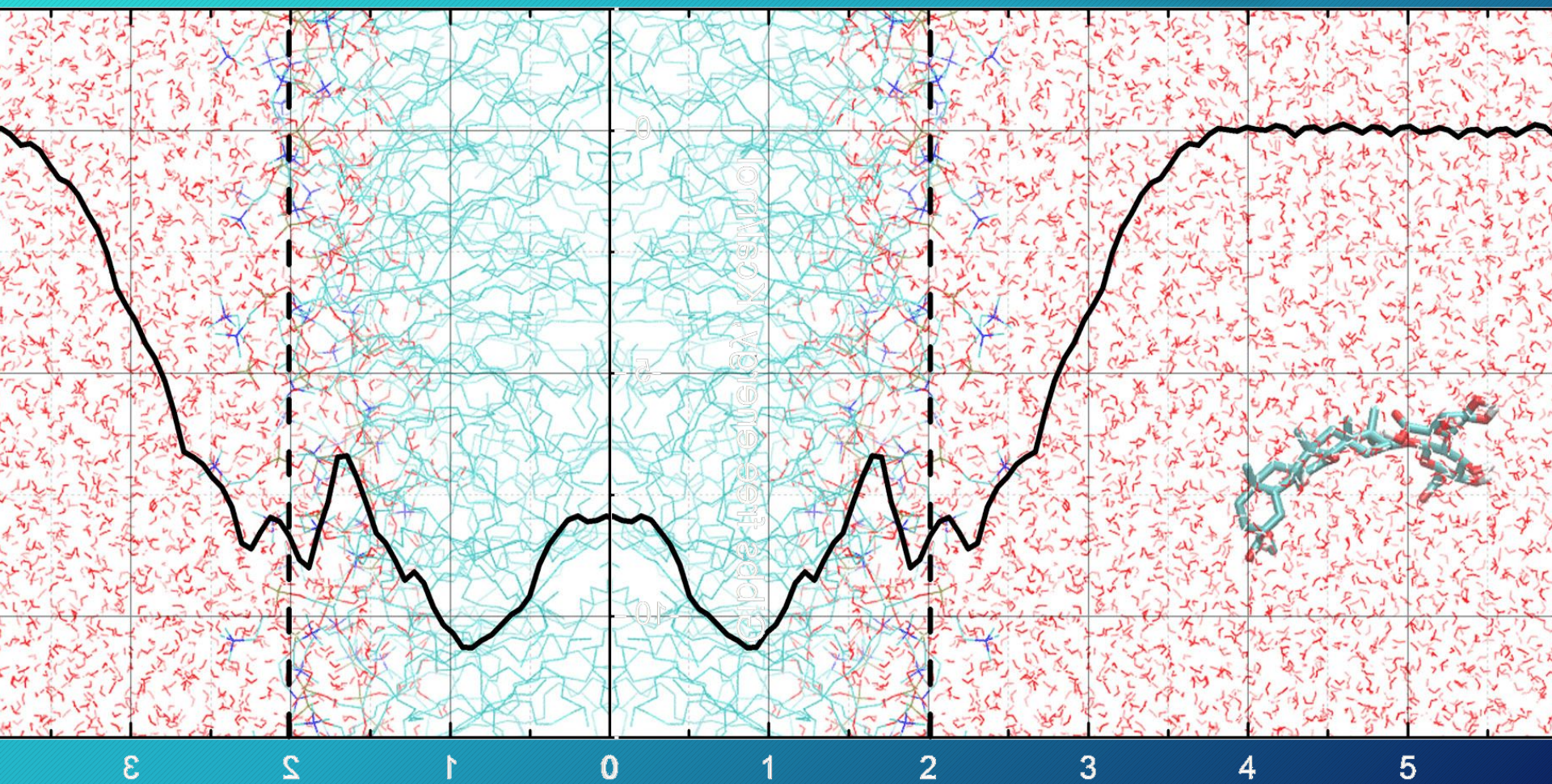
28

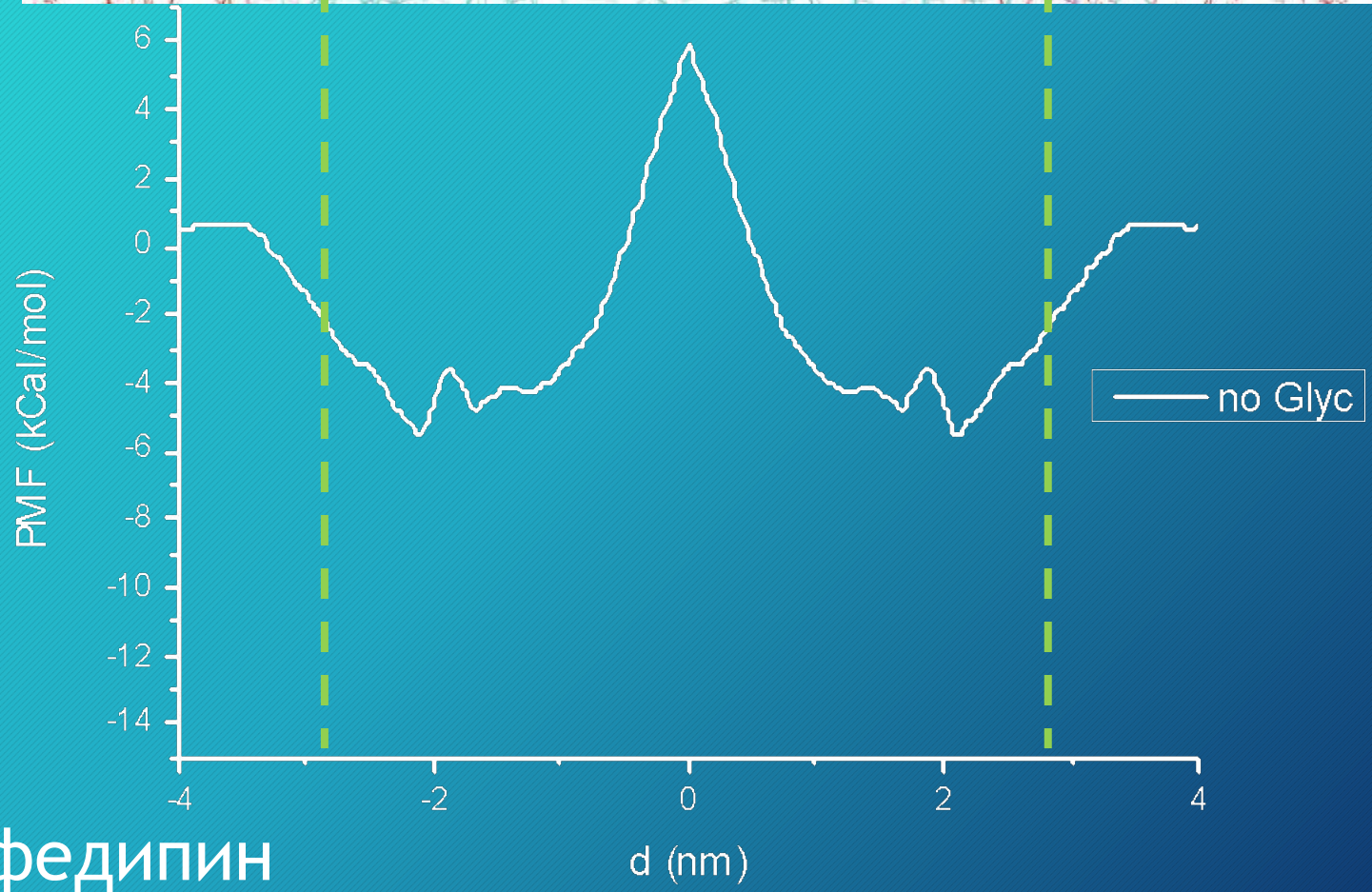
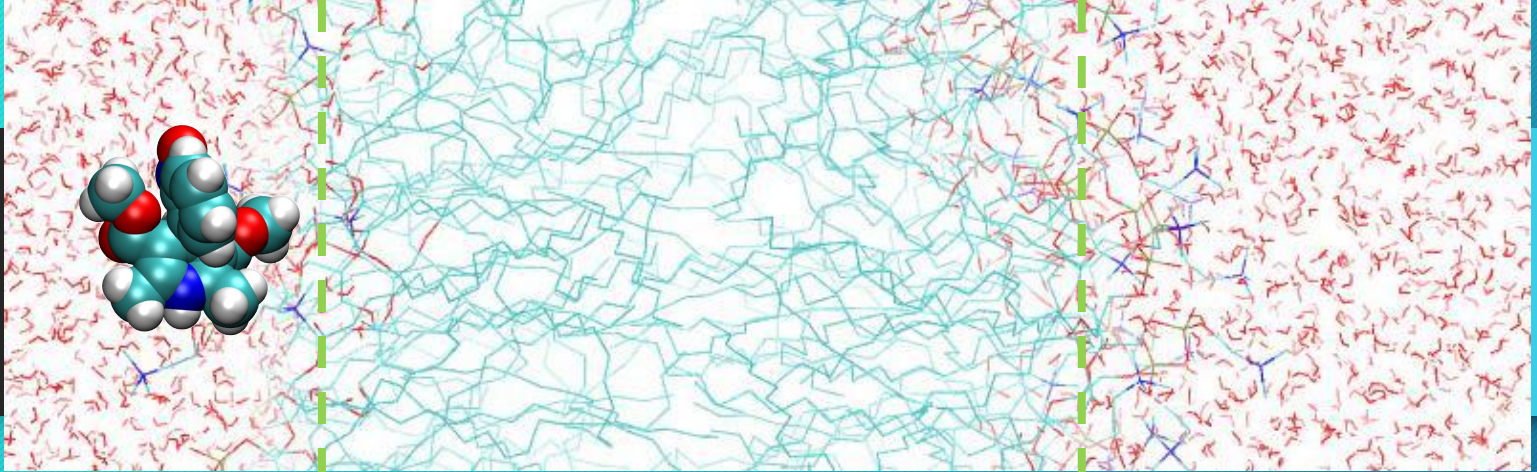
- Глицирризиновая кислота



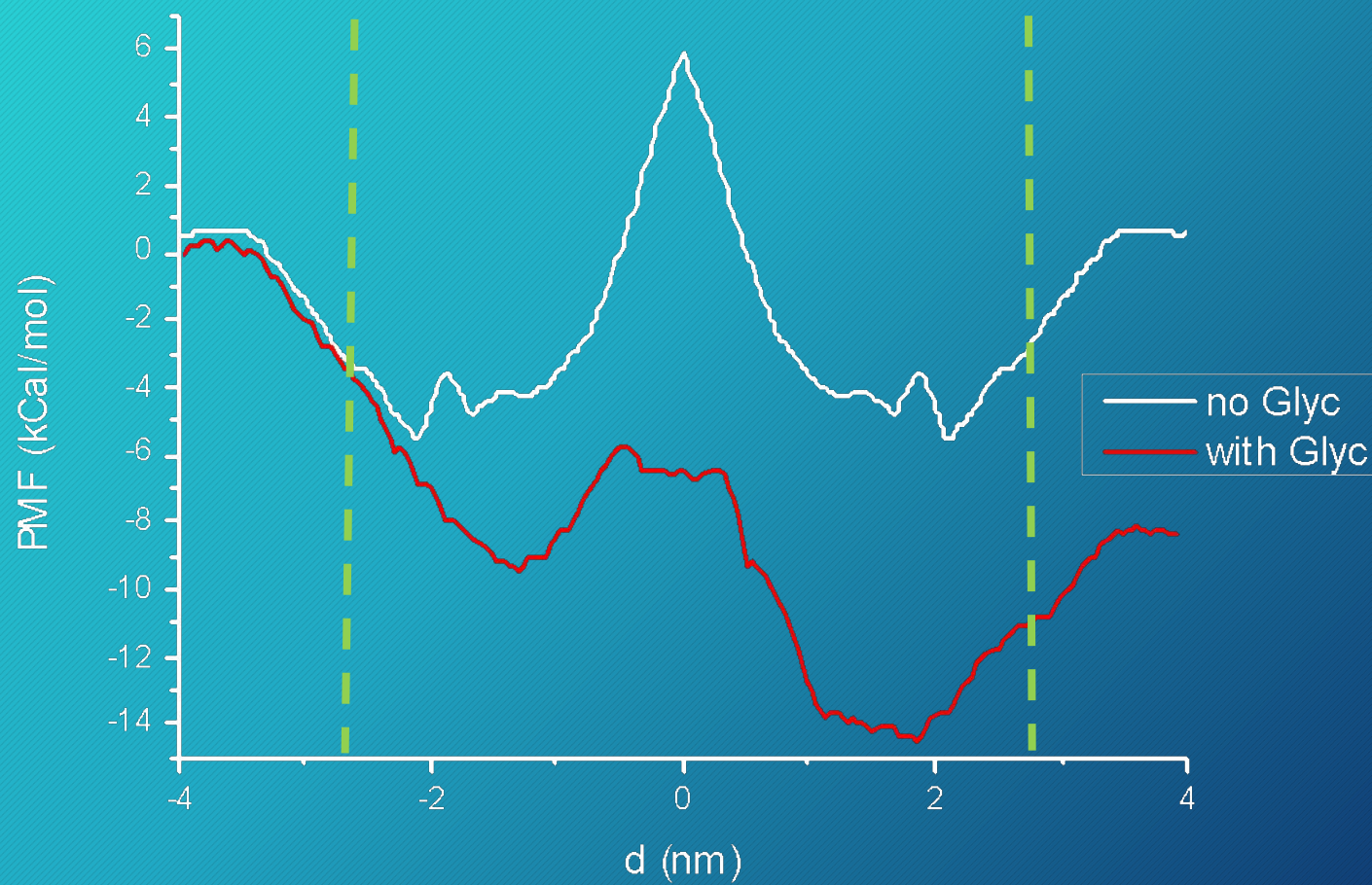
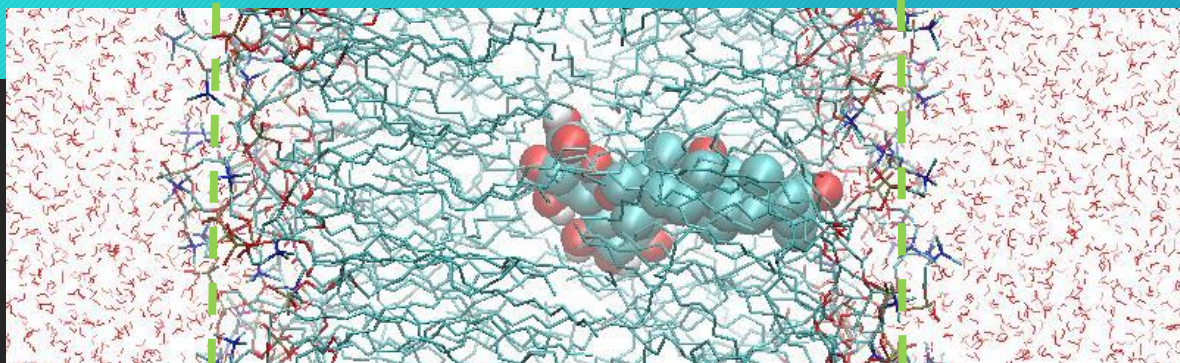
# PMF

29



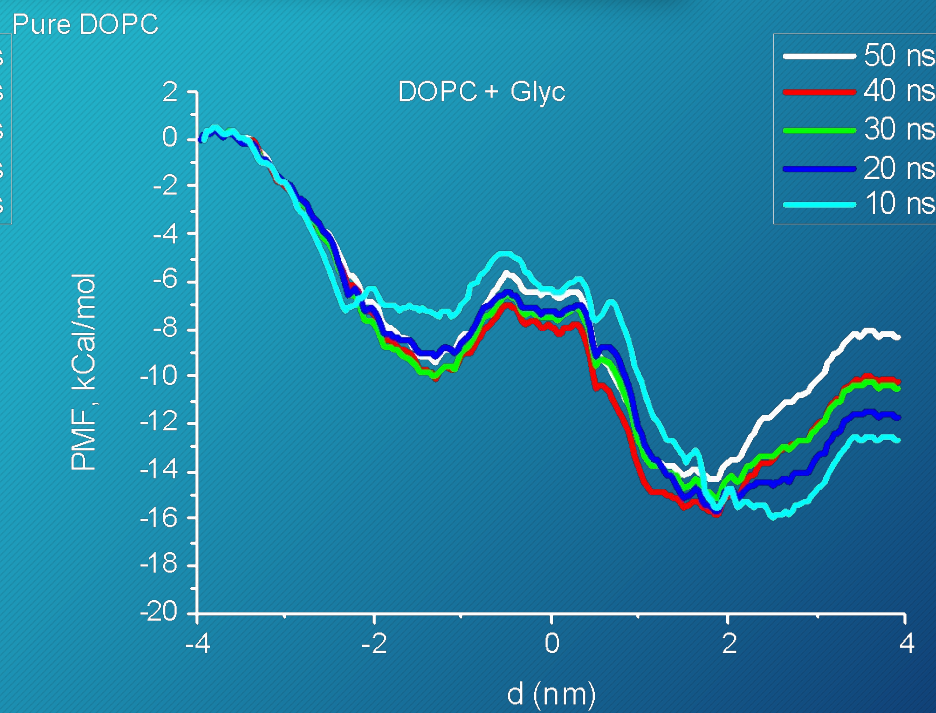
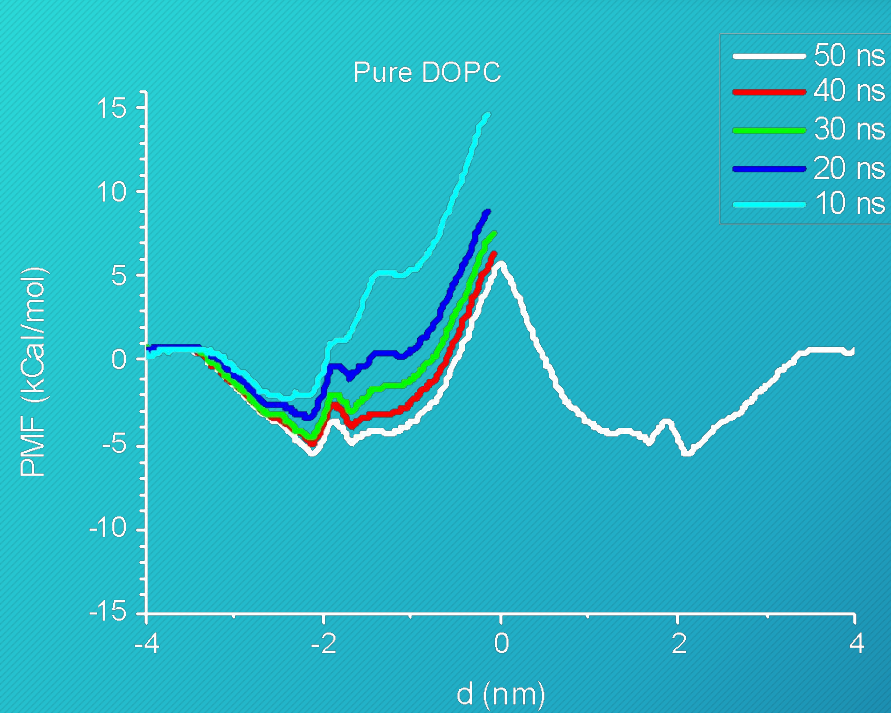


Нифедипин



# Сходимость РМФ

32





- Berk Hess. Free energy calculations. GROMACS workshop 2007, [slides](#)
- G. Pieffet, Alan E. Mark. Introduction to free energy calculation methods. [Url](#)
- Justin A. Lemkul. Simple free energy calculations. (D. Mobley tutorial using BAR for methane). [Url](#)
- Sander Pronk. Tutorial for calculating a free energy of solvation of ethanol. [pdf](#)

- Pohorille, A., Jarzynski, C., Chipot, C. (2010). Good practices in free-energy calculations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(32), 10235-10253.
- Klimovich, P. V., Shirts, M. R., & Mobley, D. L. (2015). Guidelines for the analysis of free energy calculations. *Journal of computer-aided molecular design*, 29(5), 397-411.
- Shirts, M. R., & Mobley, D. L. (2013). An introduction to best practices in free energy calculations. In *Biomolecular Simulations* (pp. 271-311). Humana Press, Totowa, NJ.

Thank you!

35


# Диффузия и проницаемость

36

THE JOURNAL OF  
PHYSICAL CHEMISTRY B

DOI: 10.1021/acs.jpccb.7b02914  
*J. Phys. Chem. B* 2017, 121, 5228–5237

## Predicting a Drug's Membrane Permeability: A Computational Model Validated With *in Vitro* Permeability Assay Data

Brian J. Bennion,<sup>†,#</sup> Nicholas A. Be,<sup>†,#</sup> M. Windy McNerney,<sup>†,‡</sup> Victoria Lao,<sup>†</sup> Emma M. Carlson,<sup>§</sup> Carlos A. Valdez,<sup>||</sup> Michael A. Malfatti,<sup>†</sup> Heather A. Enright,<sup>†</sup> Tuan H. Nguyen,<sup>⊥</sup> Felice C. Lightstone,<sup>†</sup> and Timothy S. Carpenter<sup>\*,†</sup> 

<sup>†</sup>Biosciences and Biotechnology Division, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

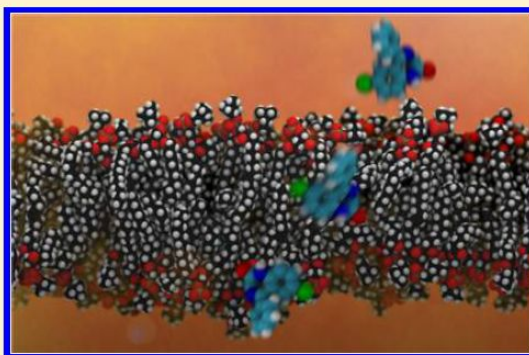
<sup>‡</sup>War Related Illness and Injury Study Center, Veterans Affairs, Palo Alto, California 94304, United States

<sup>§</sup>U.S. Naval Academy, Annapolis, Maryland 21402, United States

<sup>||</sup>Nuclear and Chemical Sciences Division, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

<sup>⊥</sup>Global Security Directorate, Lawrence Livermore National Laboratory, Livermore, California 94550, United States

**ABSTRACT:** Membrane permeability is a key property to consider during the drug design process, and particularly vital when dealing with small molecules that have intracellular targets as their efficacy highly depends on their ability to cross the membrane. In this work, we describe the use of umbrella sampling molecular dynamics (MD) computational modeling to comprehensively assess the passive permeability profile of a range of compounds through a lipid bilayer. The model was initially calibrated through *in vitro* validation studies employing a parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA). The model was subsequently evaluated for its quantitative prediction of permeability profiles for a series of custom synthesized and closely related compounds. The results exhibited substantially improved agreement with the PAMPA data, relative to alternative existing methods. Our work introduces a computational model that underwent progressive molding and fine-tuning as a result of its synergistic collaboration with numerous *in vitro* PAMPA permeability assays. The presented computational model introduces itself as a useful, predictive tool for permeability prediction.



# Диффузия и проницаемость

37

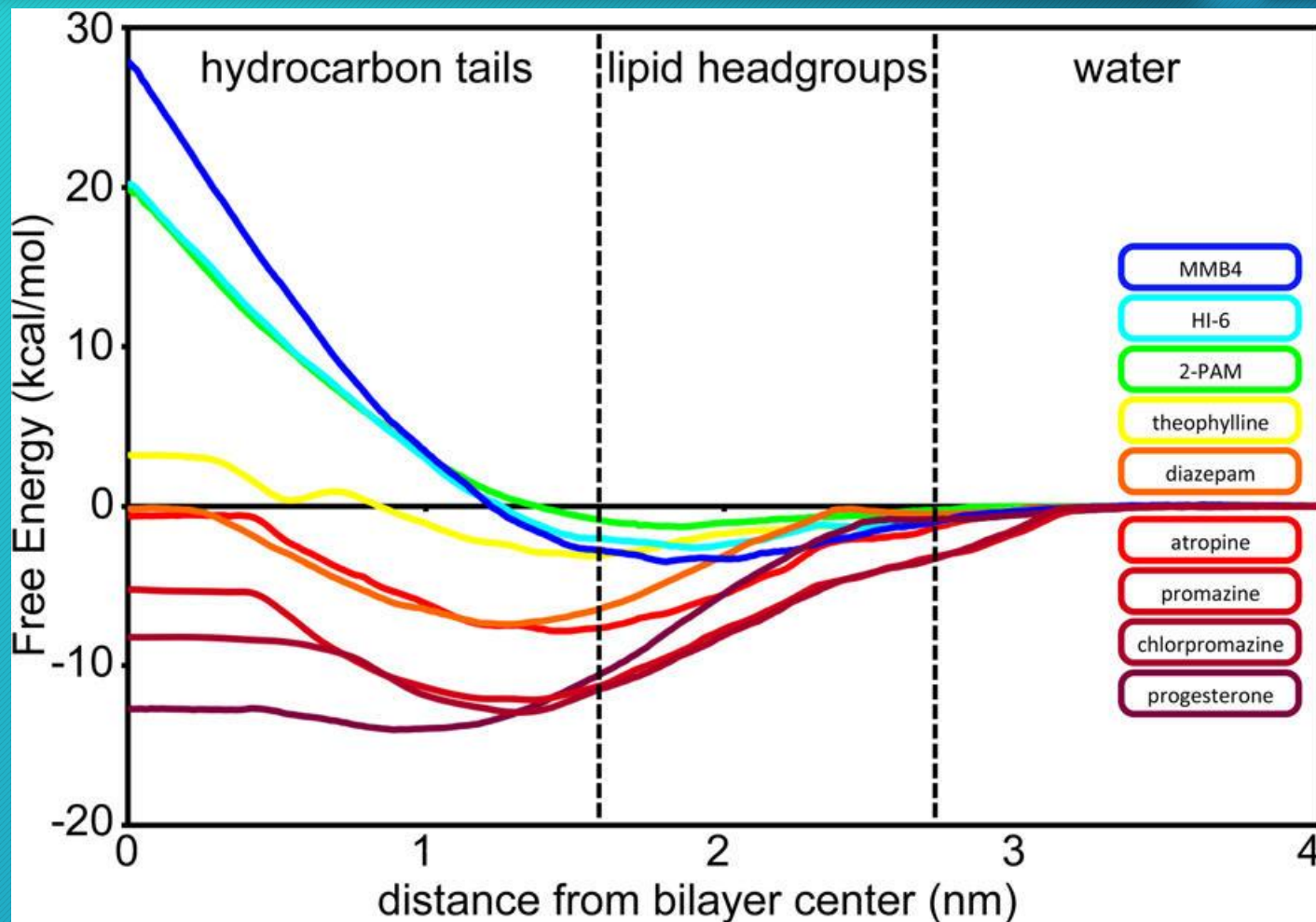
Проницаемость мембраны для малой молекулы, информация из профиля РМФ была скомбинирована с коэффициентом диффузии через мембрану.

$$\frac{1}{P_{eff}} = R_{eff} = \int_0^z \frac{e^{-\beta\Delta G(z)}}{D(z)} dz$$

, где интегрируется сопротивление «слоёв» мембраны по  $z$ .

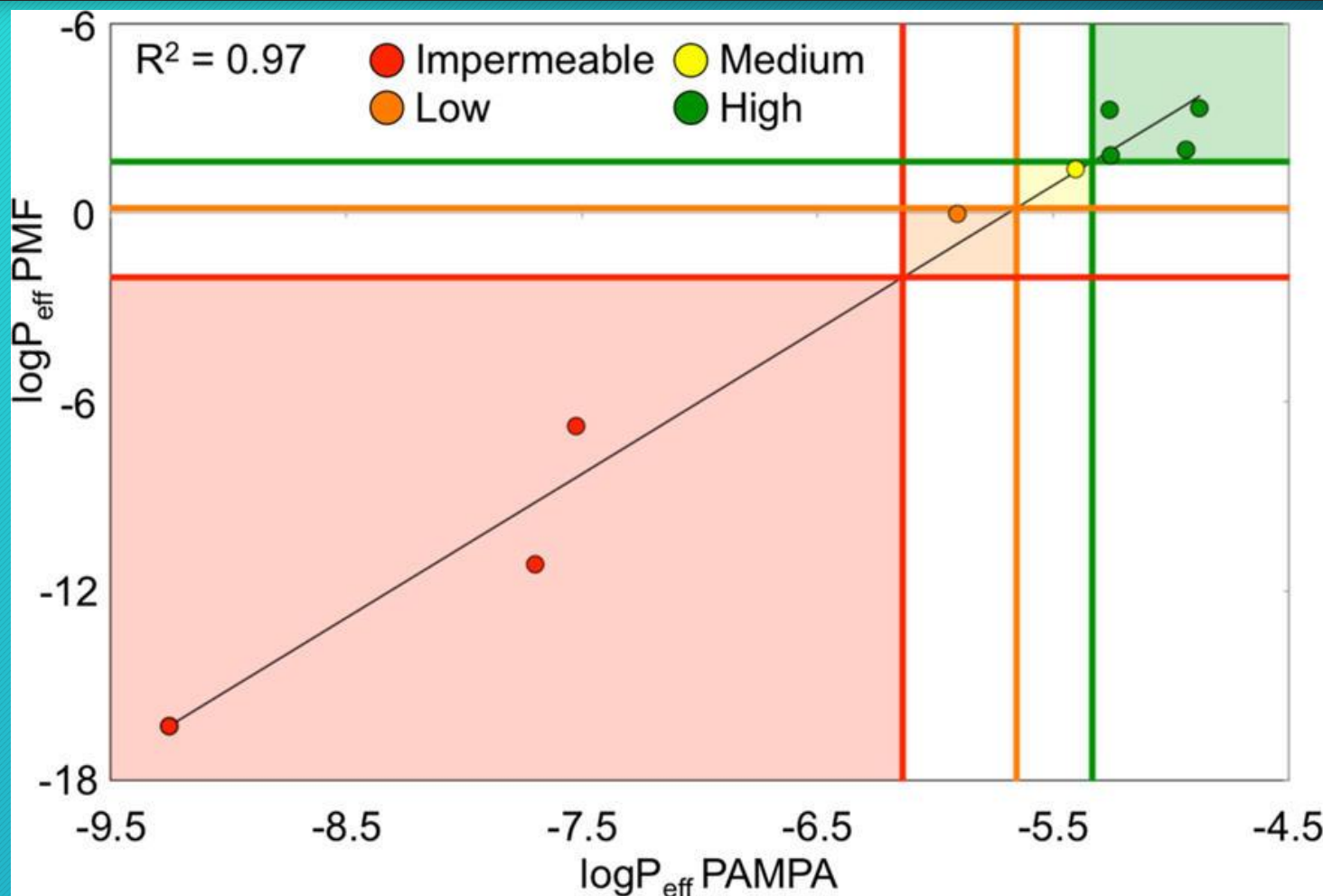
# PMF для разных молекул

38



# Проницаемость: корреляция теории и эксперимента

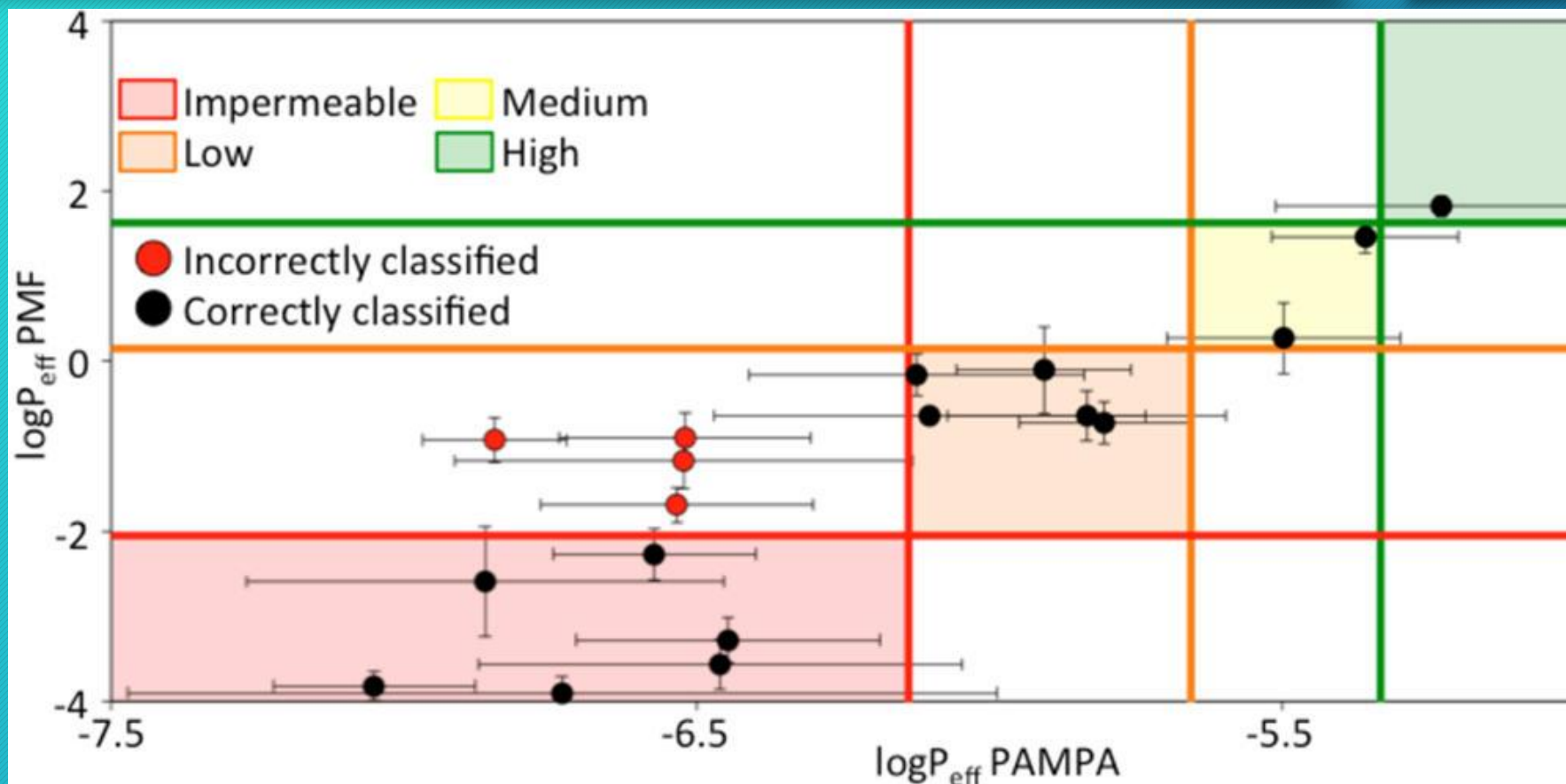
39



К-т  
линейной  
корреляции  
и  $R^2 = 0.97$ .  
Определены  
границы  
проницаемо  
сти.

# Проницаемость: предсказание

40



(для других молекул) 80% предсказаны корректно