Молекулярная динамика (MD)
лекция 2

Молекулярная механика

Основы:

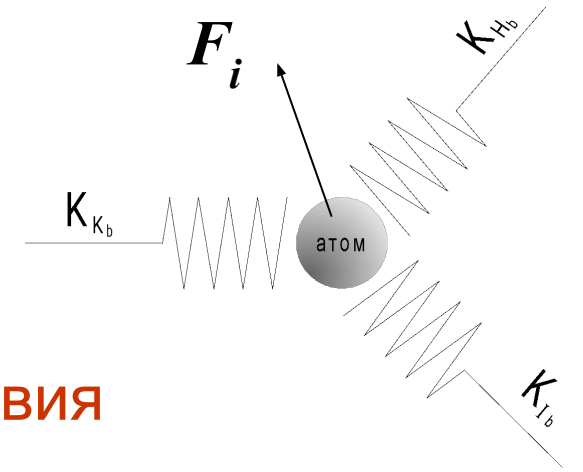
- Симуляции подчиняются законам классической физики. Движущая сила : Функции потенциальной энергии, минимизация энергии, молекулярная динамика.

Использование:

- Поиск конформаций биомолекул.
- Исследование флуктуации и динамики биополимеров.
- Расчет, как самой свободной энергии систем, так и её изменение.

Уравнение Ньютона

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



Ковалентные взаимодействия

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

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

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 , Kb, b0 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

Молекулярная динамика

Сумма сил действующих на атом $\boldsymbol{F}_i = \sum_j \boldsymbol{F}_{ij}$

Δt

Расчет новых координат

$$\frac{\mathrm{d}^2 \boldsymbol{r}_i}{\mathrm{d}t^2} = \frac{\boldsymbol{F}_i}{m_i}$$

or

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{r}_i}{\mathrm{d}t} = \boldsymbol{v}_i; \quad \frac{\mathrm{d}\boldsymbol{v}_i}{\mathrm{d}t} = \frac{\boldsymbol{F}_i}{m_i}$$

интегрирование

Методология подготовки системы для МД

Построение топологии молекулы на основе координат т.е. перечисление связей углов и тд.

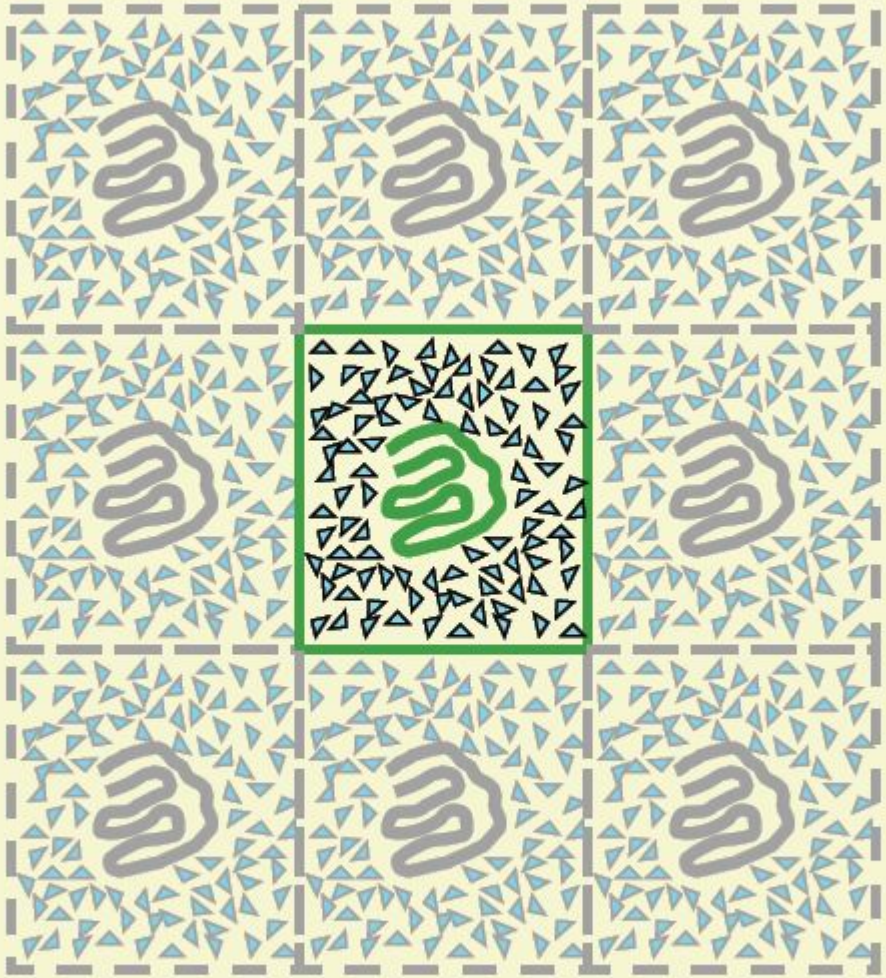
Выбор формы и размера ячейки

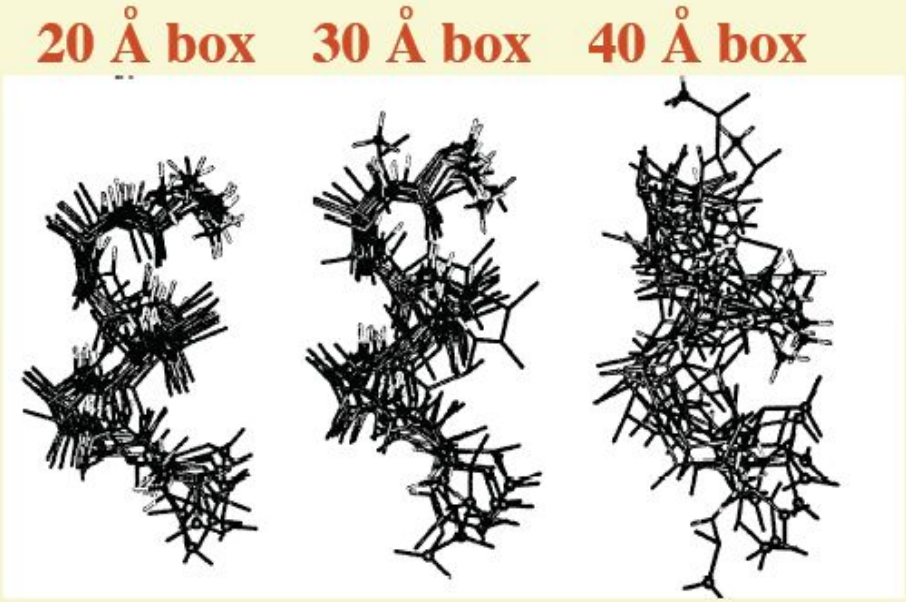
Минимизация энергии структуры в вакууме методы: steep, CG, l-bfgs

Добавление растворителя и ионов в ячейку

"Утряска" воды и ионов вокруг не подвижной молекулы

Периодичные граничные условия





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

Что можно узнать из МД?

***равновесные свойства*:**

- Константа связывания лиганда с белком
- Средняя потенциальная энергия системы
- Распределение жидкости вокруг различных элементов

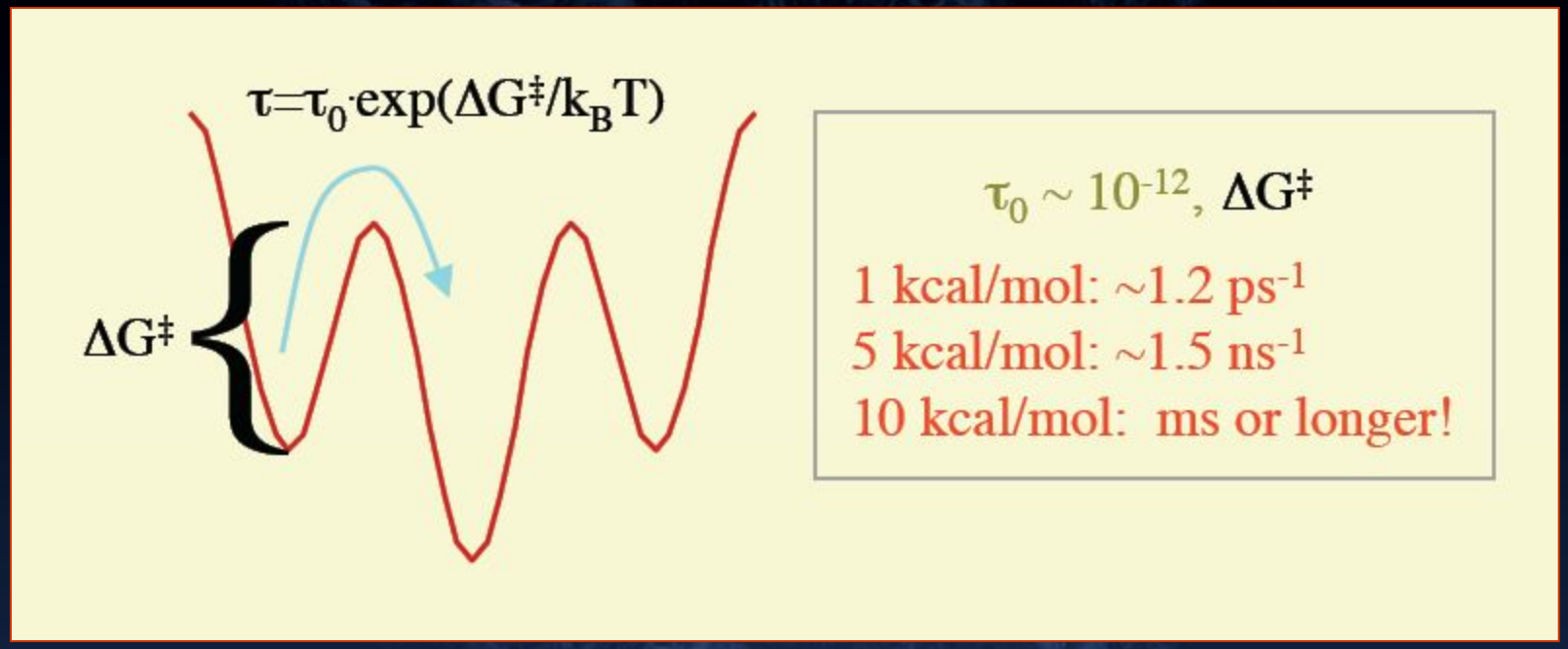
***динамические и неравновесные свойства*:**

- Вязкость жидкости
- Процесс диффузии в мембраны
- Динамика фазовых изменений
- Кинетику реакции

Ограничения МД

- Симуляции основаны на законе Ньютона
- Электроны не учитываются
- Силовые поля это приближение
- Удалённые взаимодействия обрезаются
- Граничные условия между ячейками не натуралистичны

Длинна траектории МД



Длинна траектории должна быть в 10 раз больше чем время необходимое для преодоления энергетического барьера.

Удаленные электростатические взаимодействия

$$V = \frac{f}{2} \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z*} \sum_{i}^{N} \sum_{j}^{N} \frac{q_i q_j}{\mathbf{r}_{ij,\mathbf{n}}}$$

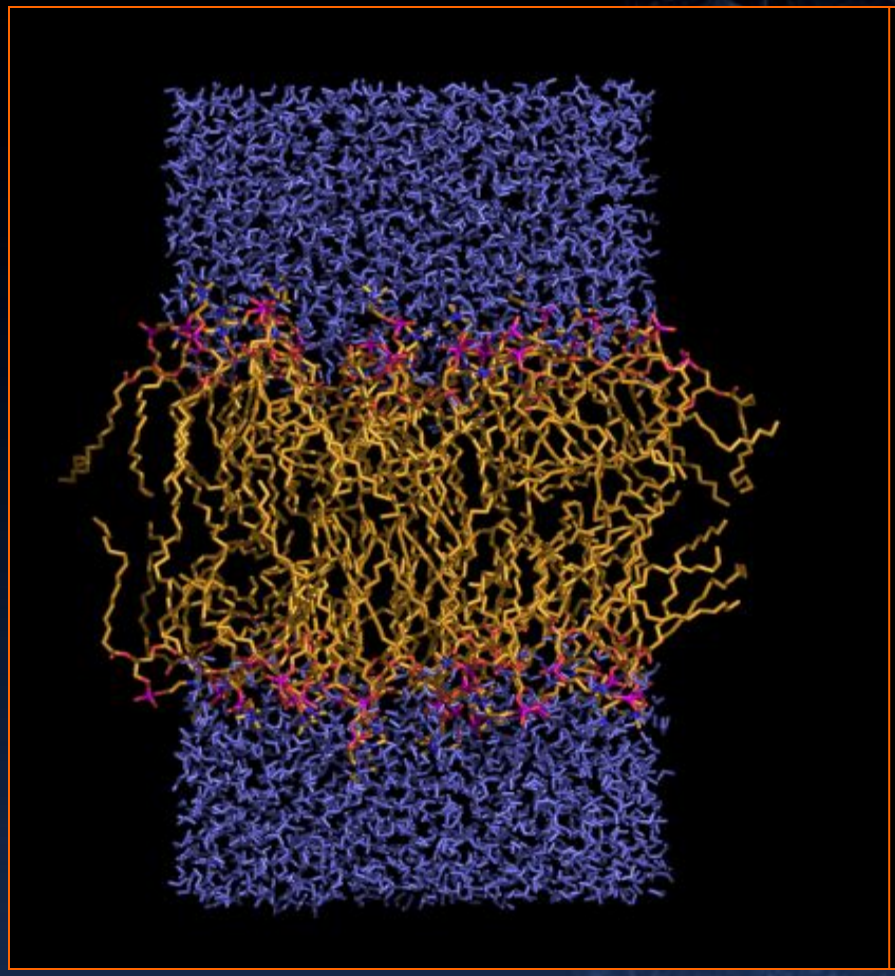
Удаленные электростатические взаимодействия

$$
\begin{aligned}
V &= V_{dir} + V_{rec} + V_0 \\
V_{dir} &= \frac{f}{2} \sum_{i,j}^{N} \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z *} q_i q_j \frac{\mathrm{erfc}(\beta r_{ij,\mathbf{n}})}{r_{ij,\mathbf{n}}} \\
V_{rec} &= \frac{f}{2\pi V} \sum_{i,j}^{N} q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z *} \frac{\exp\left(-(\pi \mathbf{m}/\beta)^2 + 2\pi i \mathbf{m} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)\right)}{\mathbf{m}^2} \\
V_0 &= -\frac{f\beta}{\sqrt{\pi}} \sum_{i}^{N} q_i^2,
\end{aligned}
$$

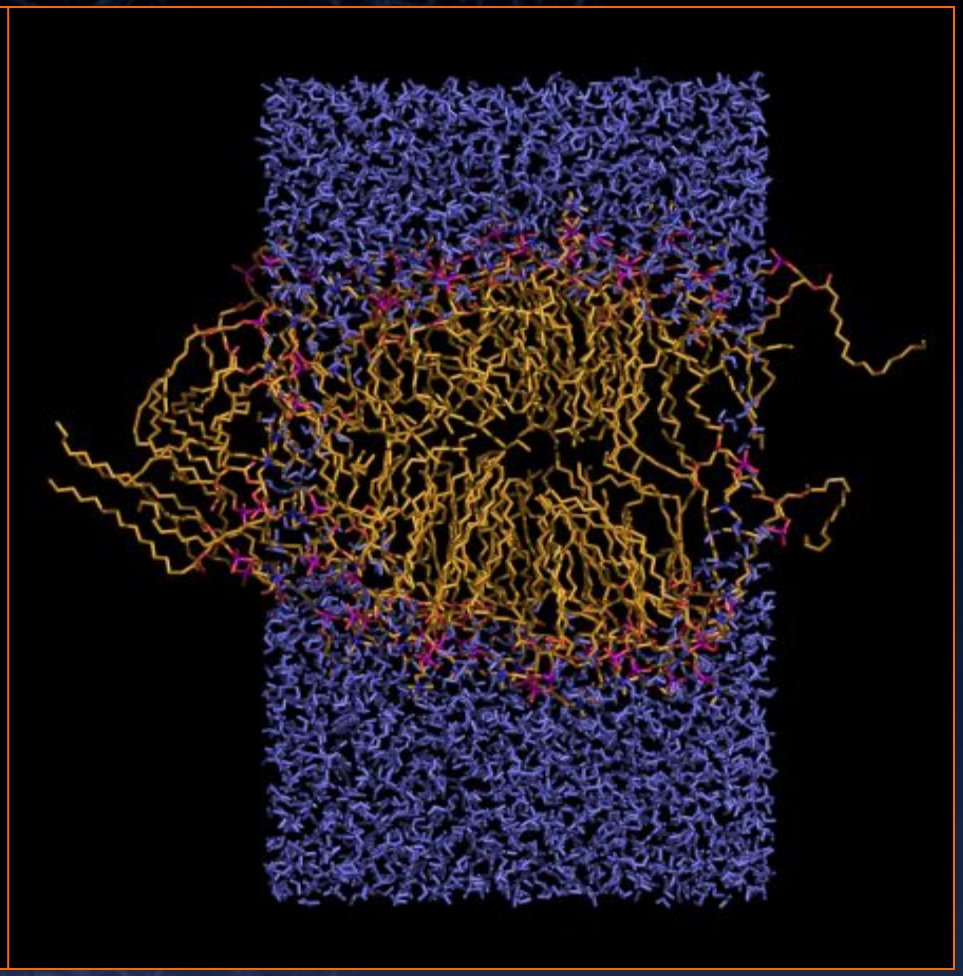
N^2

Приемлемый выход это PME, particle mesh Ewald алгоритм. Использует FFT, быстрые преобразования Фурье

Самосборка бислоя



Self-assembly with PME



Self-assembly with Cut-off

Алгоритмы минимизации энергии системы

Steepest descent (крутой спуск)

$$\boldsymbol{r}_{n+1} = \boldsymbol{r}_n + \frac{\boldsymbol{F}_n}{\max(|\boldsymbol{F}_n|)} h_n$$

h^n максимальное смещение

Если $(V_{n+1} < V_n)$ то новые координаты принимаются и $h_{n+1} = 1.2h_n.$

Если $(V_{n+1} \geq V_n)$ то новые координаты не принимаются и $h_n = 0.2h_n.$

Алгоритмы минимизации энергии системы

Conjugate Gradient (сопряженный градиент)

$$f'(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial x_1} f(x) \\ \frac{\partial}{\partial x_2} f(x) \\ \vdots \\ \frac{\partial}{\partial x_n} f(x) \end{bmatrix}$$

Окончание минимизации определяется значением максимальной силы в системе, указанным в mdp файле.

Рекомендуется для подготовки системы к анализу нормальных мод. Не может использоваться при использовании ограничений (dummies).

Алгоритмы минимизации энергии системы

L-bfgs

Строит обратный Гессиан системы и находит градиент уменьшения энергии.

Очень эффективный алгоритм. Рекомендуется использовать вместе с PME.

Увеличение шага интегратора МД

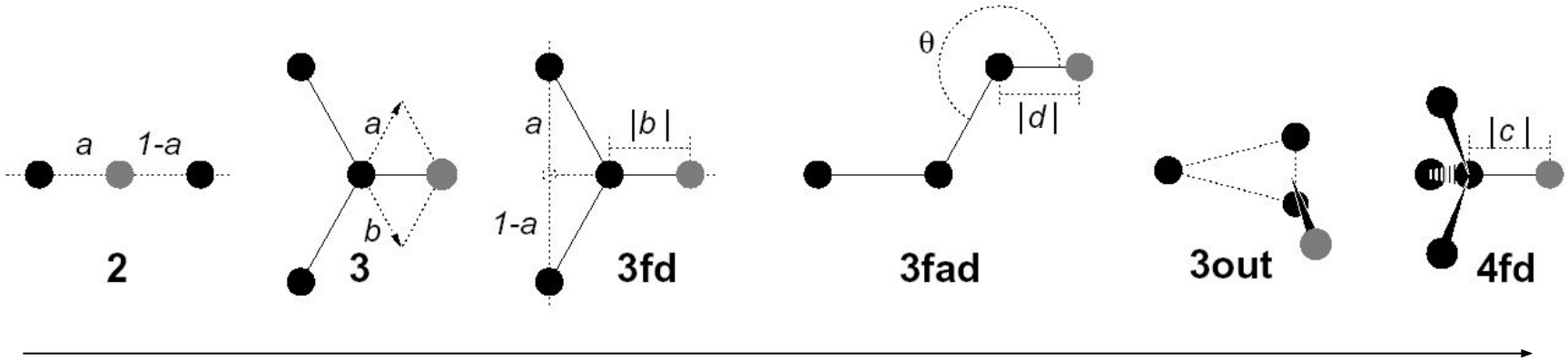
1. Можно присвоить атому водорода массу 2 а.е. При этом отняв 1 от тяжелого атома-соседа.
2. Использовать специальные конструкции. Dummies.

$$V = V(\boldsymbol{r}_d, \boldsymbol{r}_1..\boldsymbol{r}_n) = V^*(\boldsymbol{r}_1..\boldsymbol{r}_n)$$

$$\boldsymbol{F}'_i = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_d}{\partial x_i} & \frac{\partial y_d}{\partial x_i} & \frac{\partial z_d}{\partial x_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial y_i} & \frac{\partial y_d}{\partial y_i} & \frac{\partial z_d}{\partial y_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial z_i} & \frac{\partial y_d}{\partial z_i} & \frac{\partial z_d}{\partial z_i} \end{bmatrix} \boldsymbol{F}_d$$

$$\boldsymbol{F}_i = -\frac{\partial V^*}{\partial \boldsymbol{r}_i} = -\frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{r}_i} - \frac{\partial \boldsymbol{r}_d}{\partial \boldsymbol{r}_i}\frac{\partial V}{\partial \boldsymbol{r}_d} = \boldsymbol{F}_i^{direct} + \boldsymbol{F}'_i$$

Конструкции атомов-пустышек в GROMACS



Время расчёта

- Атомы входящие в конструкцию
- Атомы - пустышки

Используя атомы пустышки можно увеличить шаг до 5-7 фс.

МД с поляризацией (Shell MD)

Используется поляризационная модель Дика и Оверхаузера. В этой модели частица представляющая степени свободы электронного облака прикреплена к ядру «пружинкой».

$$\boldsymbol{F}_S = \boldsymbol{F}_{bond} + \boldsymbol{F}_{nb} \longleftarrow \text{const}$$

$$\boldsymbol{F}_{bond} = k_b \left(\boldsymbol{x}_S - \boldsymbol{x}_A \right)$$

Стохастическая динамика

$$m_i \frac{\mathrm{d}^2 \boldsymbol{r}_i}{\mathrm{d}t^2} = -m_i \xi_i \frac{\mathrm{d}\boldsymbol{r}_i}{\mathrm{d}t} + \boldsymbol{F}_i(\boldsymbol{r}) + \mathring{\boldsymbol{r}}_i$$

ξ_i Константа фрикции

$\mathring{\boldsymbol{r}}_i$ «Процесс шума»

Используется при симуляции кристаллов

Броуновская динамика

$$\frac{\mathrm{d}\boldsymbol{r}_i}{\mathrm{d}t} = \frac{1}{\gamma_i}\boldsymbol{F}_i(\boldsymbol{r}) + \mathring{\boldsymbol{r}}_i$$

$$\gamma_i = m_i/\xi_i$$

γ_i Коофицент фрикции

$\mathring{\boldsymbol{r}}_i$ «Процесс шума»

Используется для изучения диффузии молекул.
Можно использовать большой шаг.
Алгоритм контроля длинны связей: только LINCS

Анализ нормальных мод

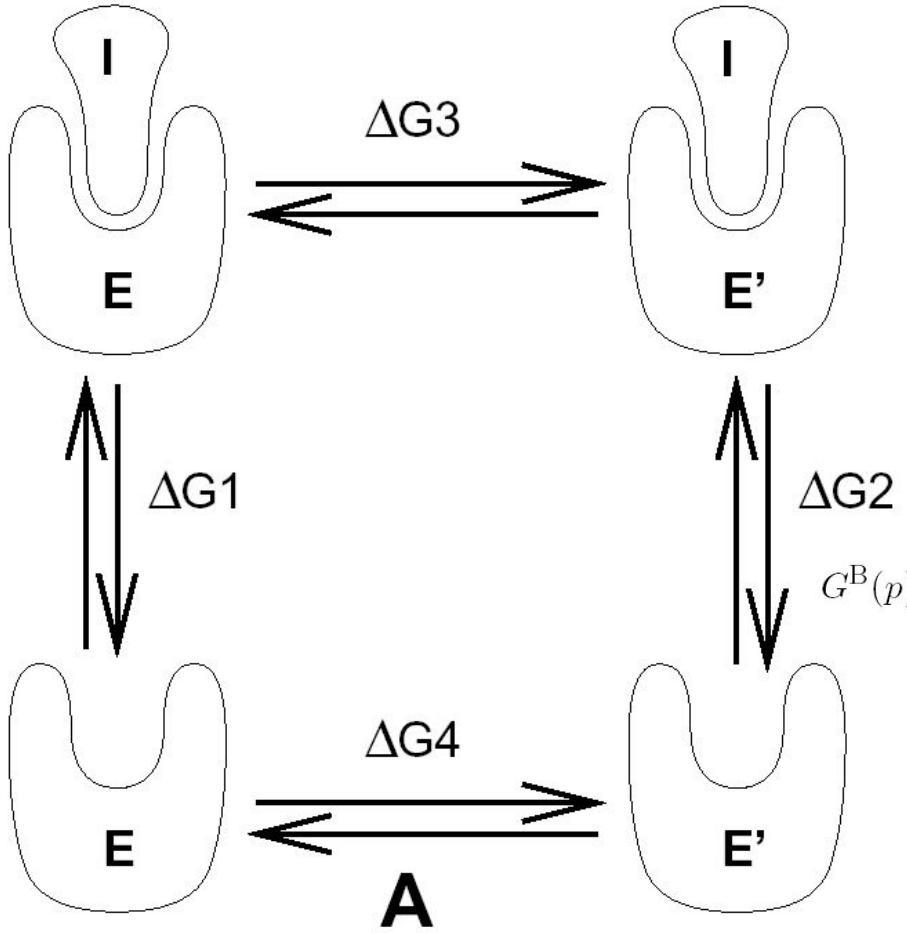
Выявление гармонических колебаний молекулы.

$$R^T M^{-1/2} H M^{-1/2} R = \mathrm{diag}(\lambda_1, \ldots, \lambda_{3N})$$
$$\lambda_i = (2\pi\omega_i)^2$$

Последовательность использования программ пакета GROMACS:
Mdrun –минимизация энергии.
g_nmeig - диагонализация Гессиан матрицы
g_anaeig - анализ

Расчёт свободной энергии

Используются методы медленного роста



$$
\begin{aligned}
A(\lambda) &= -k_B T \ln Q \\
Q &= c \iint \exp[-\beta H(p,q;\lambda)]\, dp\, dq \\
G(\lambda) &= -k_B T \ln \Delta \\
\Delta &= c \iiint \exp[-\beta H(p,q;\lambda) - \beta p V]\, dp\, dq\, dV \\
G &= A + pV,
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
A^{\mathrm{B}}(V,T) - A^{\mathrm{A}}(V,T) &= \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{NVT;\lambda} d\lambda \\
G^{\mathrm{B}}(p,T) - G^{\mathrm{A}}(p,T) &= \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{NpT;\lambda} d\lambda.
\end{aligned}
$$

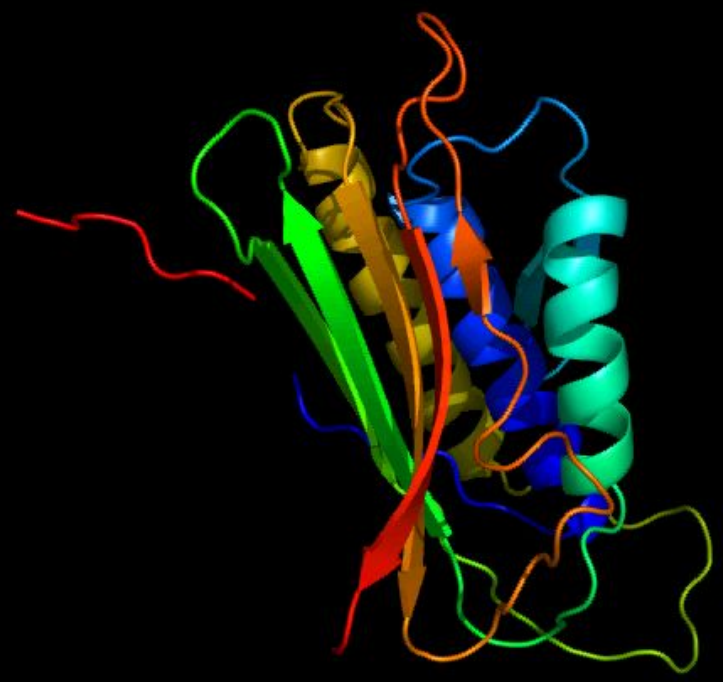
$$
G^{\mathrm{B}}(p) - G^{\mathrm{A}}(p) = A^{\mathrm{B}}(V) - A^{\mathrm{A}}(V) - \int_p^{p^{\mathrm{B}}} [V^{\mathrm{B}}(p') - V]\, dp'
$$

Используется для сравнения комплексов мутантных белков с лигандом или наоборот различных лигандов с белком.

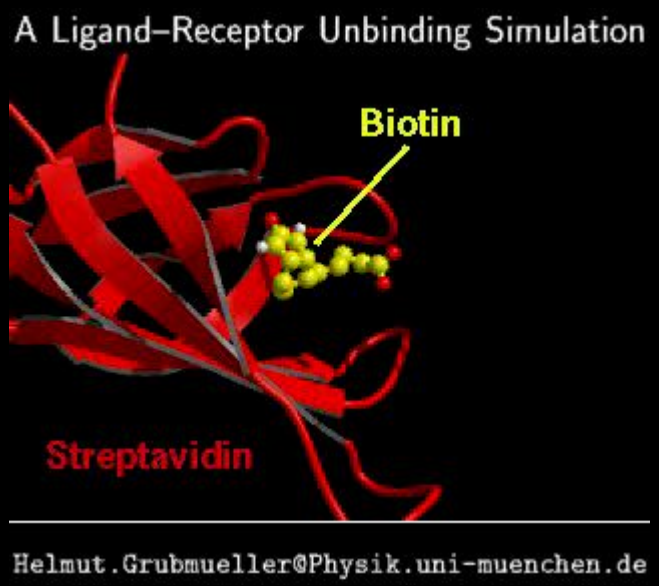
Существенная динамика

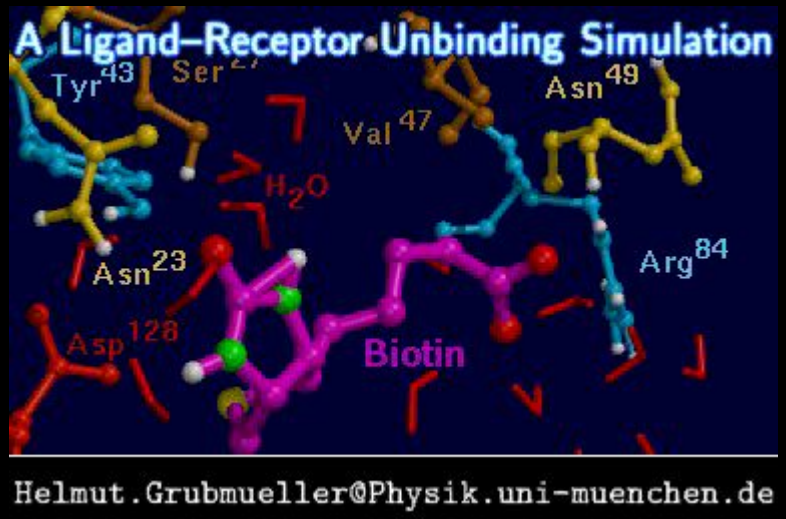
(principal component analysis,essential dynamics)

$$C_{ij} = \left\langle M_{ii}^{\frac{1}{2}}(x_i - \langle x_i \rangle) M_{jj}^{\frac{1}{2}}(x_j - \langle x_j \rangle) \right\rangle$$



Управляемая динамика (steer MD)





Анализ траекторий

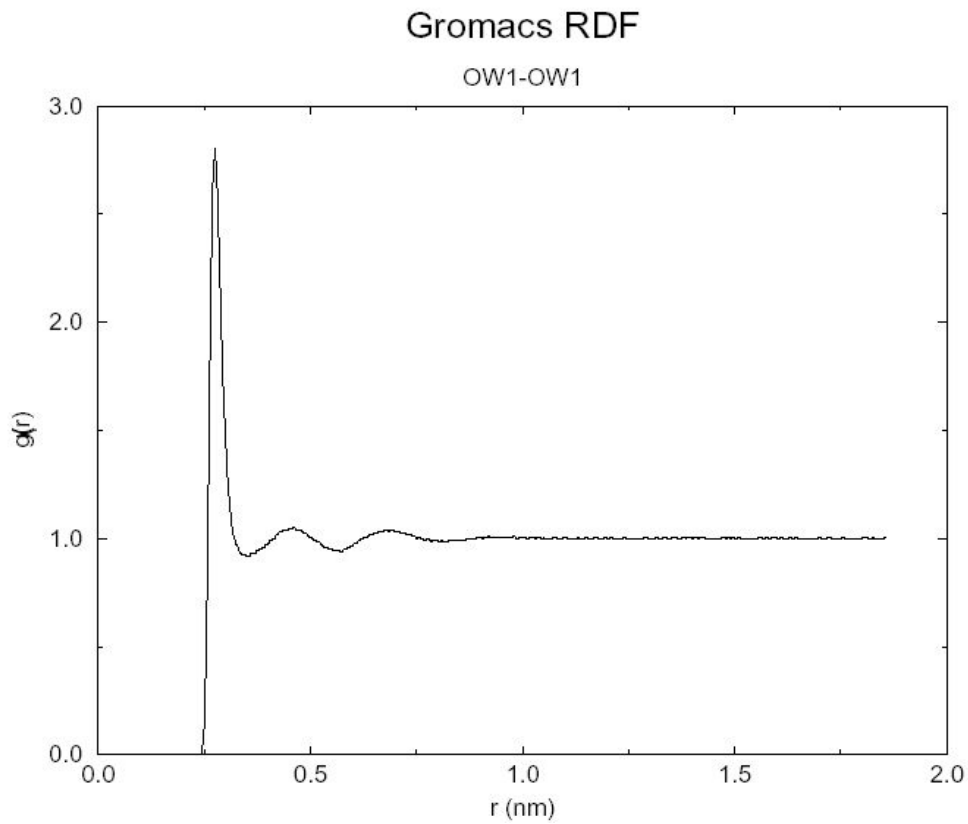
Gromacs предоставляет более 50 программ для анализа траекторий. Можно выделить ряд групп:

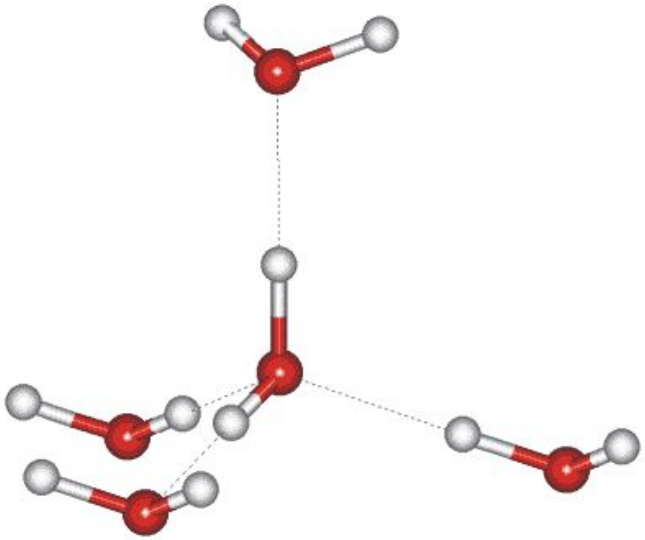
1. Общие свойства: `g_energy, g_com`
2. Функция кругового распеределения: g_rdf
3. Связи, углы, торсионые углы : `g_bond, g_angle, g_sgangle`
4. Растояния: `g_gyrate, g_sgangle, g_mindist, g_mdmat`
5. Белки : `g_hbond, do_dssp, g_rama, xrama, wheel`
6. Граница фаз: `g_order, g_density, g_potential, g_coord`

RDF

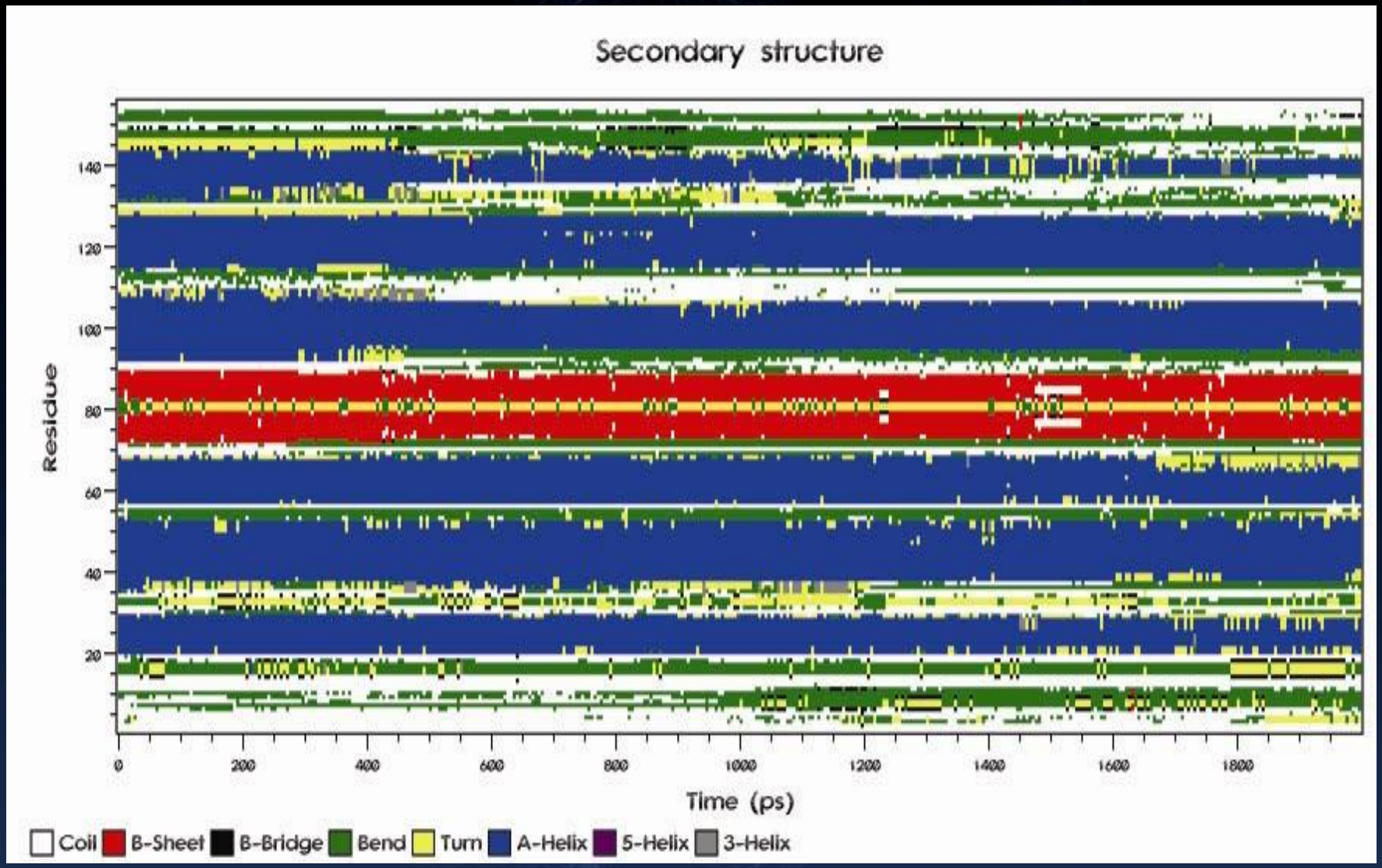
$$g_{AB}(r) = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle_{local}}$$

$$= \frac{1}{\underline{\langle \rho_B \rangle_{local}}} \frac{1}{N_A} \sum_{i \in A}^{N_A} \sum_{j \in B}^{N_B} \frac{\delta(r_{ij} - r)}{4\pi r^2}$$





do_dssp


Secondary structure
Residue
140
120
100
80
60
40
20
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
Time (ps)
Coil
B-Sheet
B-Bridge
Bend
Turn
A-Helix
5-Helix
3-Helix

.....