

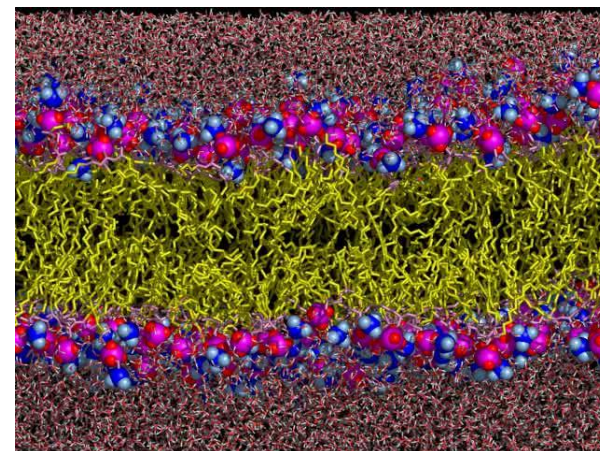
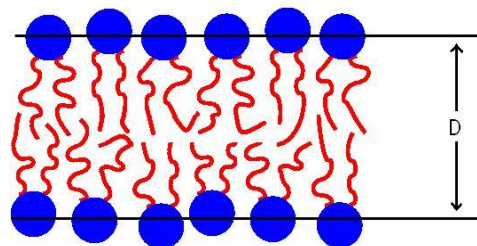
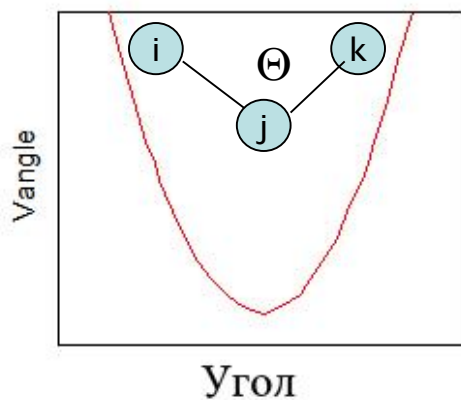


Сучасні комп'ютерні методи дослідження нанорозмірних та біологічних систем



Лекція № 6

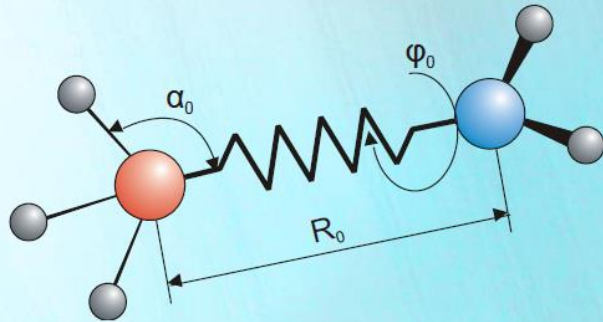
Молекулярно-динамічне моделювання ліпідного бішару та мембрани



План Лекції № 6

- Актуальність молекулярного моделювання біомембран**
- Сучасний стан теоретичного дослідження біологічних макромолекул та мембран**
- Що таке параметризація ліпідних молекул?**
- Силоне поле ліпідної мембрани**
- Алгоритм параметризація силового поля мембрани**
- Популярні існуючі МД моделі біомембран**
- Приклади сучасного МД моделювання біомембран**

Эмпирические силовые поля (ЭСП)



Квантово-механическая система рассматривается в приближении классической (Ньютоновской) физики:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = \vec{F}_i = - \frac{dU}{d\vec{r}_i}$$

$$U_{bond}(r_{ij}) = \frac{1}{2} k_{ij} (r_{ij} - r_{0,ij})^2$$

$$U_{angle}(\alpha_{ij}) = \frac{1}{2} k_{\alpha_{ij}} (\alpha_{ij} - \alpha_{0,ij})^2$$

$$U_{torsion}(\varphi_{ijkl}) = k_{\varphi} (1 + \cos(n\varphi - \varphi_0))$$

$$U_{vdW}(r_{ij}) = \frac{A_{ij}}{r^{12}} - \frac{B_{ij}}{r^6}$$

$$U_{coulomb}(r_{ij}) = k \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}}$$

Взаимодействие между атомами описывается суммой термов потенциальной энергии:

$$U_{общ} = U_{валентн} + U_{невалентн}$$

$$U_{валентн} = U_{bond} + U_{angle} + U_{torsion}$$

$$U_{невалентн} = U_{vdW} + U_{coulomb} + U_{hbond}$$



Силовое поле: Энергетические функции

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{\text{связь}} \frac{1}{2} k_r (r - r_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{угол}} \frac{1}{2} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{двугранный угол}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \delta)] \\
 & + \sum_{\text{двугранный угол (плоскость)}} V(\text{деформация плоск.}) \\
 & + \sum_{\text{электр.}} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \\
 & + \sum_{LJ} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right]
 \end{aligned}$$

Изменение длины ковалентной связи

Изменение величины валентных углов

Изменение параметров двугранных углов

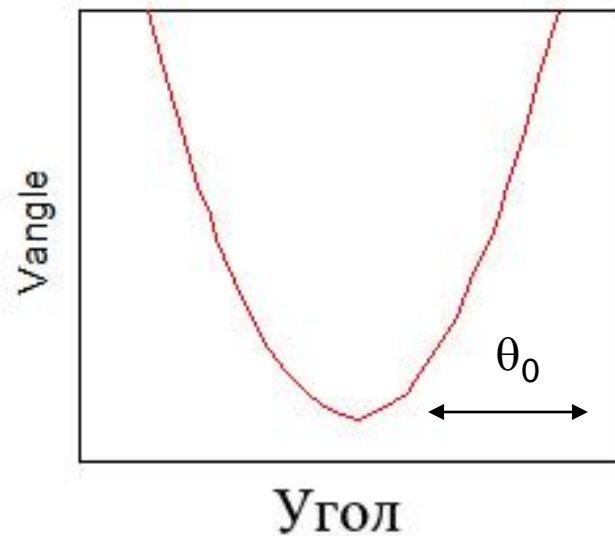
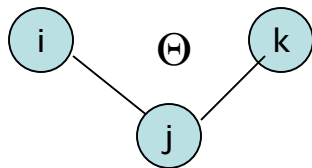
Электростатические взаимодействия

Потенциал Леннарда-Джонсона

Ковалентные взаимодействия: Валентный угол

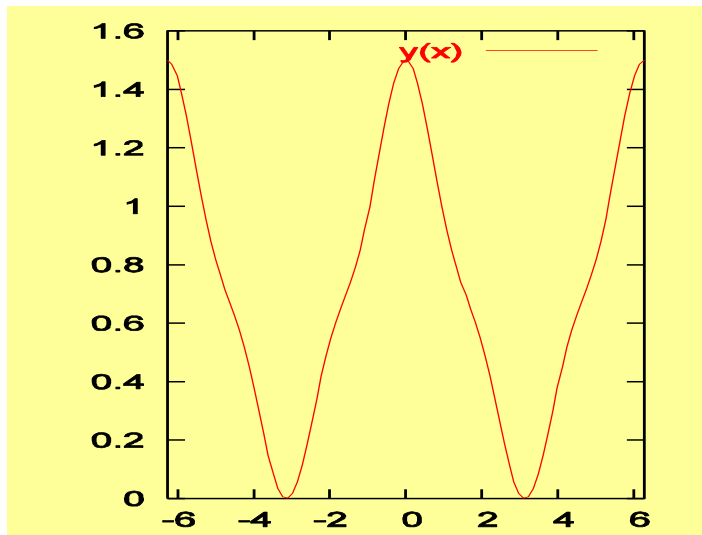
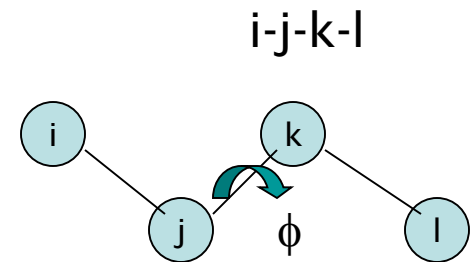
- Гармонический потенциал

$$V_{\text{угол}} = \sum_{\text{углы}} \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$



- Энергия: Вращение вокруг одинарной связи (двугранный угол)

$$U_{\text{вращение}} = \sum_{\text{вращение}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \delta)]$$



V_n : силовая константа

n : периодичность (определяет сколько максимумов на энергетической кривой, обычно в диапазоне 1-6)

δ : фаза (0° или 180°)

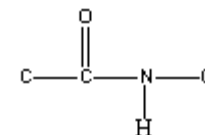
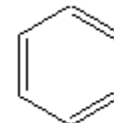
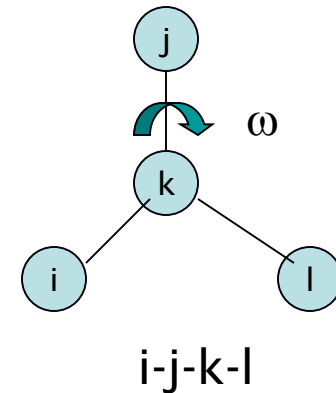
Ковалентные взаимодействия: Плоский двугранный угол

- Плоский двугранный угол необходим для описания планарных фрагментов и их деформаций. Часто встречается для параметризации sp^2 гибризованного атома углерода в карбонильных группах и ароматических кольцах.

$$U_{\text{двугранный угол}} = \sum_{\text{угол}} \frac{V_2}{2} [1 + \cos(2\omega - 180^\circ)]$$

или

$$U_{\text{двугранный угол}} = \sum_{\text{угол}} \frac{k_w}{2} (\omega - \omega_0)^2$$



Нековалентные взаимодействия

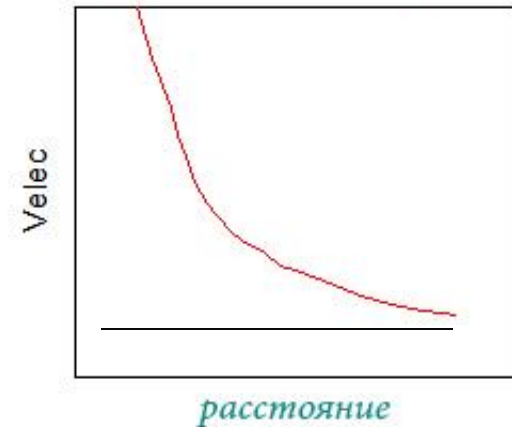
- Электростатическое (Закон Кулона)

$$V_{\text{элек}} = \frac{1}{4\pi\epsilon} \sum_{i < j} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

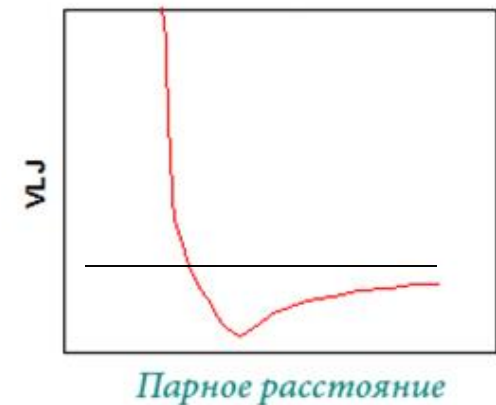
- Взаимодействие Леннард-Джонса

$$V_{LJ} = \sum_{i < j} 4\epsilon_{ij} \left[\frac{\sigma_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right]$$

Кулоновский потенциал

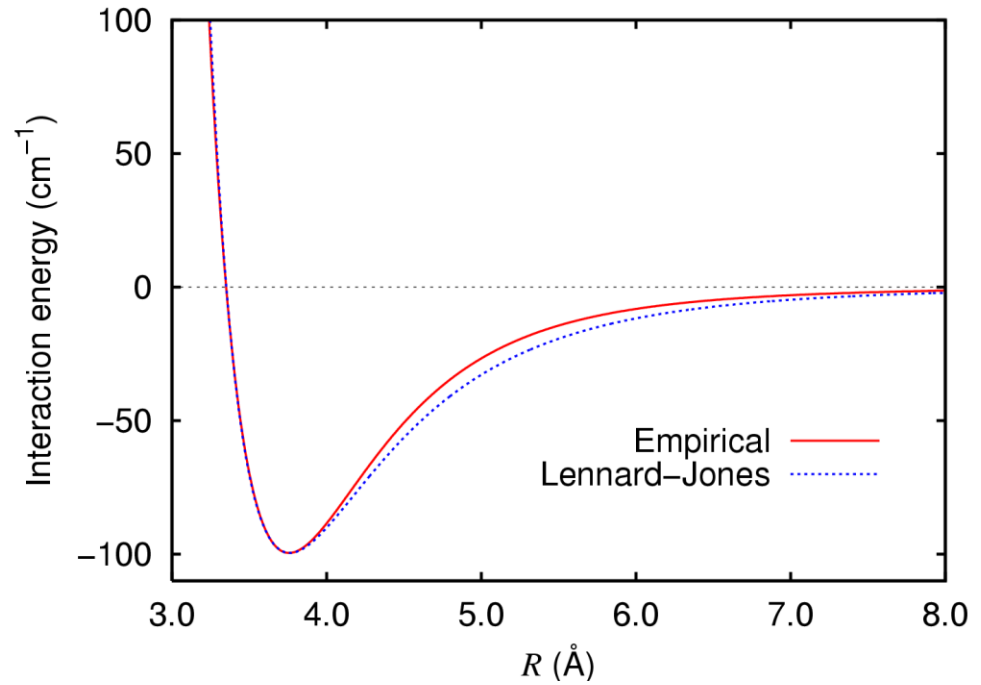
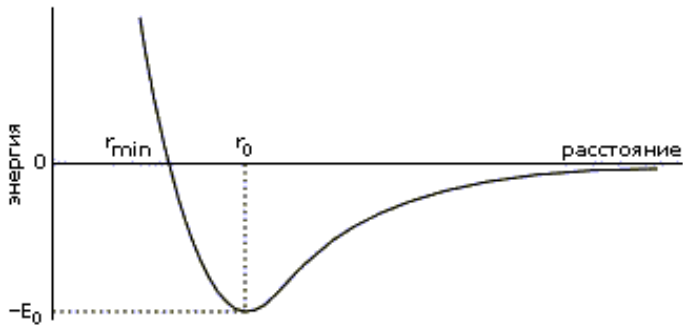


Потенциал Леннард-Джонса

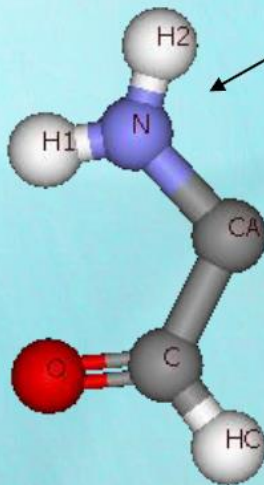


Потенциал Леннард-Джонса

$$V_{LJ} = \sum_{i < j} 4\epsilon_{ij} \left[\frac{\sigma_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right]$$



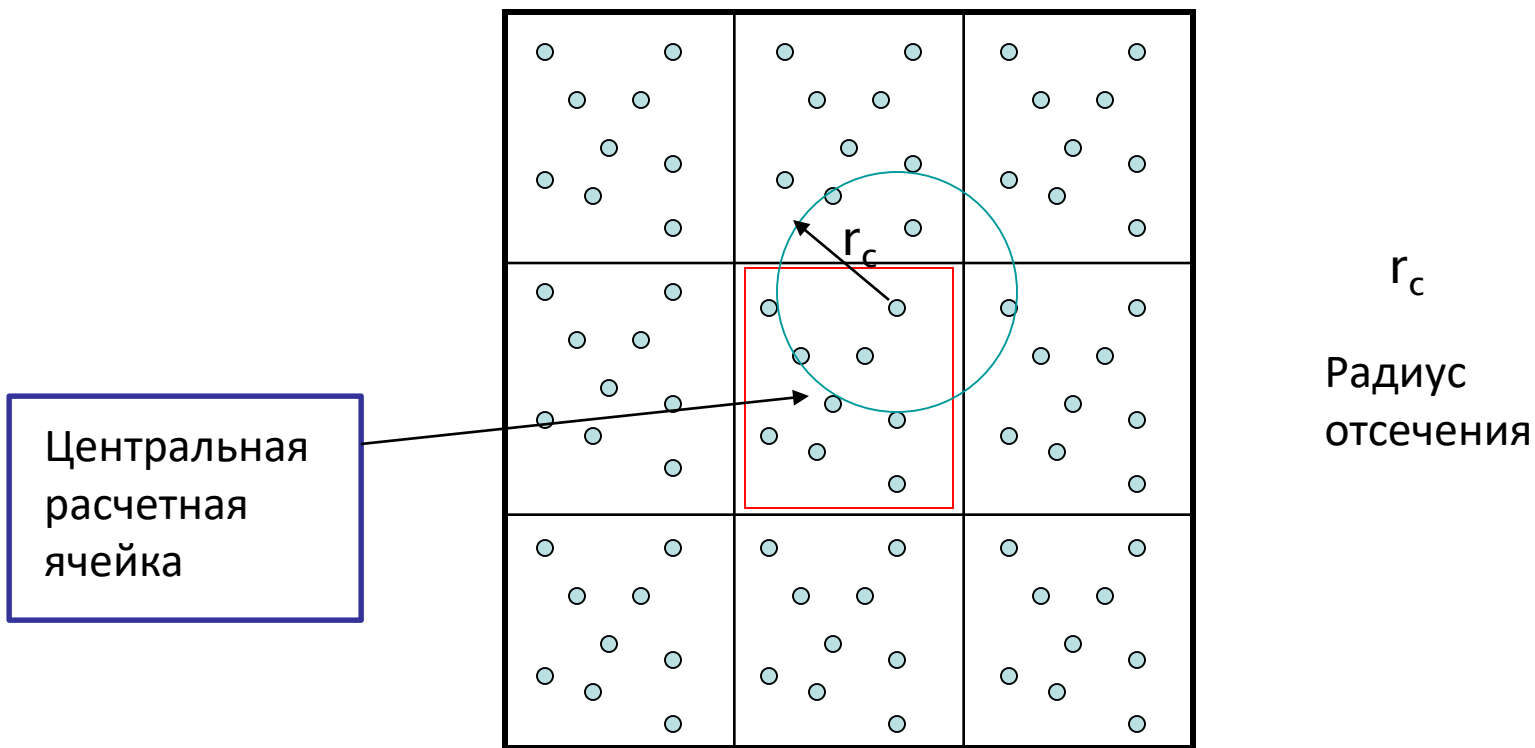
- *Силовое поле* – набор констант, описывающих конкретный вид потенциальных термов для всех типов атомов
- В *файле топологии* всем атомам соотносятся параметры силового поля, а также партнеры по валентным связям

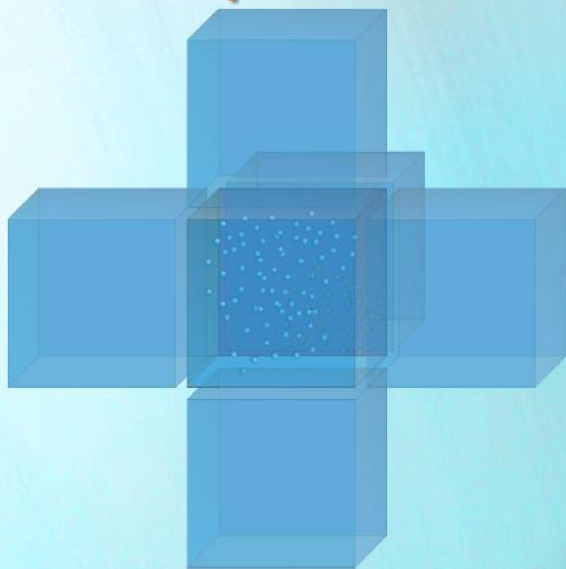


[NH2] Файл топологии для фрагмента аминокислоты:

[atoms]	type	mass	chrg	
N	NT	14.00670	-0.83	
H1	H	1.00800	0.415	
H2	H	1.00800	0.415	
[bonds]		r_0	k	
N	H1	0.1000	1.8700e+07	
N	H2	0.1000	1.8700e+07	
-C	N	0.1330	1.0600e+07	
[angles]		α_0	k	
-O -C N		124.000	502.080	
CA -C N		120.000	334.720	
-C N H1		120.000	292.880	
-C N H2		120.000	292.880	
H1 N H2		120.000	334.720	
[dihedrals]		ϕ_0	k	n
-CA -C N H1		180.000	33.472	2
[nonbond]		A	B	
NT		0.24362E-02	0.16924E-05	
H		0.00000E+00	0.00000E+00	

Периодические граничные условия





Периодические граничные условия служат для сведения к минимуму «краевых эффектов»

- заключаются в «размножении» ячейки с системой вокруг ее реального положения
- частицы внутри «виртуальной» ячейки друг с другом не взаимодействуют

Поддержание постоянных температуры и давления осуществляется с помощью алгоритмов, называемых *термостатом* и *баростатом*

- Накладывается условие постоянства суммарной кинетической энергии частиц в системе
- Основано на добавлении к уравнению движения силы, пропорциональной скорости частицы (аналог жидкого трения)

Разновидности термостатов:

- Берендсена
- Нозе-Гувера
- коллизионный термостат

...

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2} = \vec{F}_i - \gamma \frac{d\vec{r}}{dt}$$

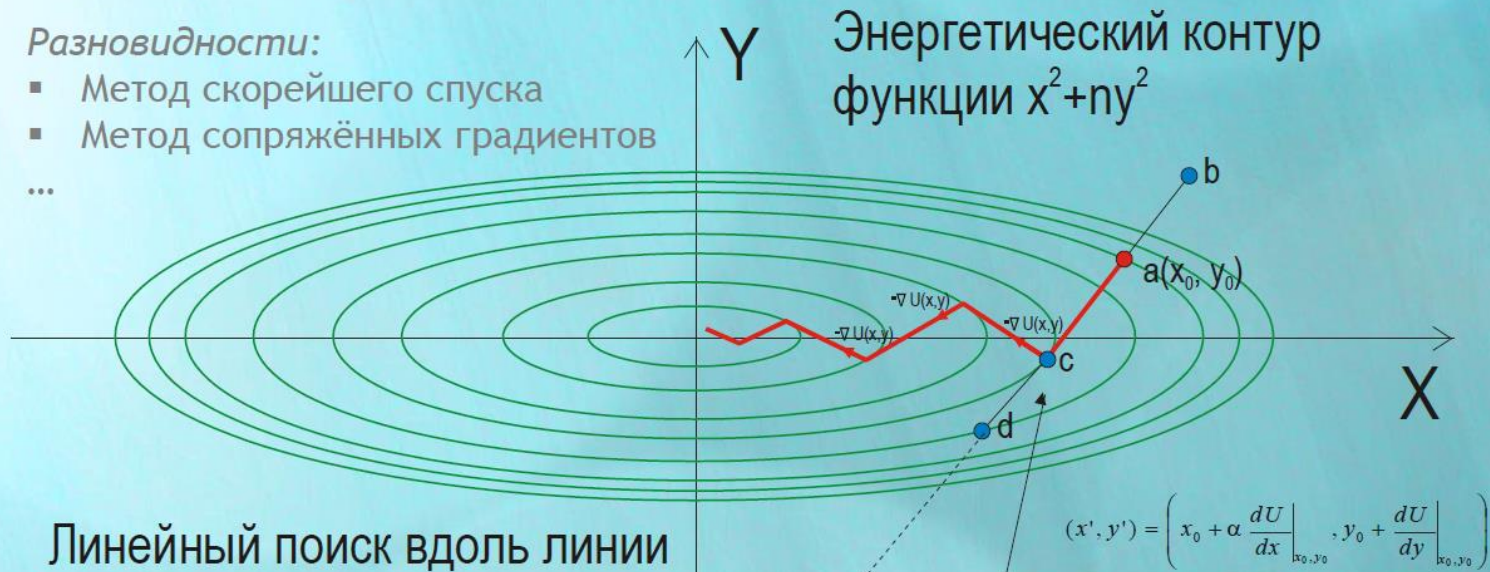
Минимизация энергии системы

Алгоритмы минимизации свободной энергии позволяют приводить структуру в энергетически (и геометрически) выгодное состояние

Разновидности:

- Метод скорейшего спуска
- Метод сопряжённых градиентов

...



Приложения:

- «Релаксация» структуры молекул
- Оптимизация комплексов рецептор-лиганд
- Сравнение термодинамических параметров разных состояний системы
- Устранение невыгодных взаимодействий
- «Формирование» конформации, удовлетворяющей заданным условиям

Протокол МД моделирования



$$E_{kin} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2$$

Параметризация силового поля, силовые константы

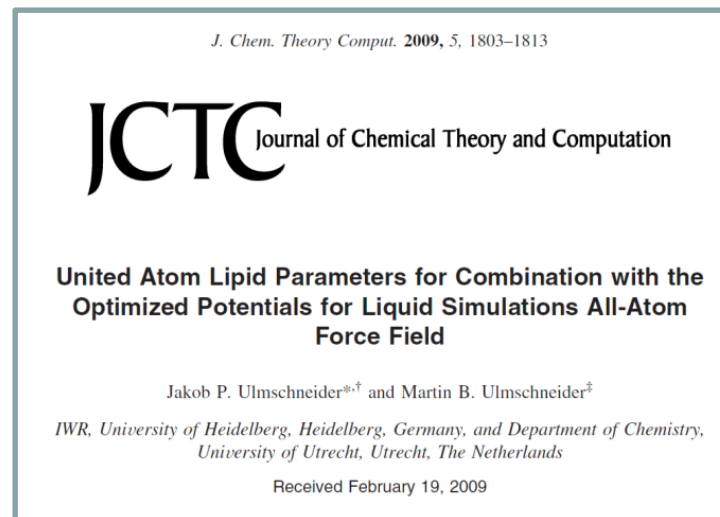
Большинство значений можно получить из высокоточных расчётов QM *ab initio* (DFT B3LYP 6-31+G*). Полученные значения итерационно оптимизируют по уравнениям силового поля.

Константы из уравнения :

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

Популярные силовые поля

- **GROMOS/OPLS** используется для липидов, белков и протеинов. Позволяет изучать большие системы сольватированные системы.
- **AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement)** используется для белков, нуклеиновых кислот и ряда других классов молекул. Не рекомендуется использовать для расчётов свойств материалов.
- **CHARMm (Chemistry at HARvard Macromolecular mechanics)** используется для различных систем от небольших молекул до сольватированных комплексов биологических макромолекул.
- **CVFF (Consistent Valence Force Field)** включает уточняющие вклады ангармоничности и взаимодействия составляющих силового поля. Поле параметризовано для расчётов пептидов и белков.



THE JOURNAL OF
PHYSICAL CHEMISTRY
Letters

PERSPECTIVE

pubs.acs.org/JPLC

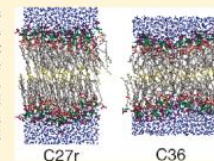
Development of the CHARMM Force Field for Lipids

R. W. Pastor and A. D. MacKerell, Jr.^{*}

Laboratory of Computational Biology, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892, United States

Department of Pharmaceutical Sciences, University of Maryland, 20 Penn Street, Room 629, Baltimore, Maryland 21201, United States

ABSTRACT: The development of the CHARMM additive all-atom lipid force field (FF) is traced from the early 1990s to the most recent version (C36) published in 2010. Though simulations with early versions yielded useful results, they failed to reproduce two important quantities, a zero surface tension at the experimental bilayer surface area and the signature splitting of the deuterium order parameters in the glycerol and upper chain carbons. Systematic optimization of parameters based on high-level quantum mechanical data and free-energy simulations have resolved these issues, and bilayers with a wide range of lipids can be simulated in tensionless ensembles using C36. Issues associated with other all-atom lipid FFs, success and limitations in the C36 FF, and ongoing developments are also discussed.



Популярные силовые поля

- **MARTINI** “крупнозернистое” силовое поле, которое используется для моделирование больших липидных систем (липосомы, везикулы)

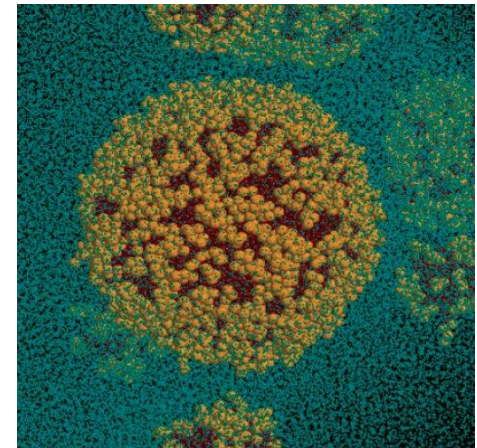
7812

J. Phys. Chem. B 2007, 111, 7812–7824

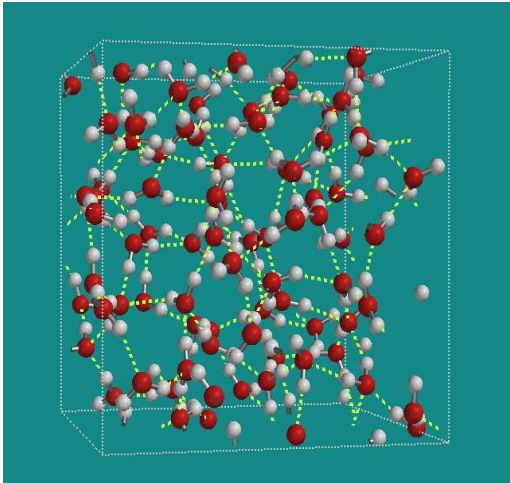
The MARTINI Force Field: Coarse Grained Model for Biomolecular Simulations

Siewert J. Marrink,^{*,†} H. Jelger Risselada,[†] Serge Yefimov,[‡] D. Peter Tieleman,[§] and Alex H. de Vries[†]

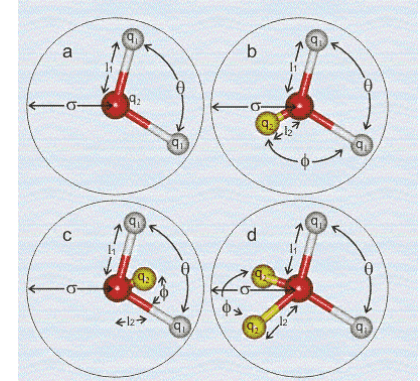
Groningen Biomolecular Sciences and Biotechnology Institute & Zernike Institute for Advanced Materials, Department of Biophysical Chemistry, University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, The Netherlands, Zernike Institute for Advanced Materials, Department of Applied Physics, University of Groningen, Nijenborgh 4, 9747 AG Groningen, The Netherlands, and Department of Biological Sciences, University of Calgary, 2500 University Drive NW, Calgary AB T2N 1N4, Canada



МД модели воды

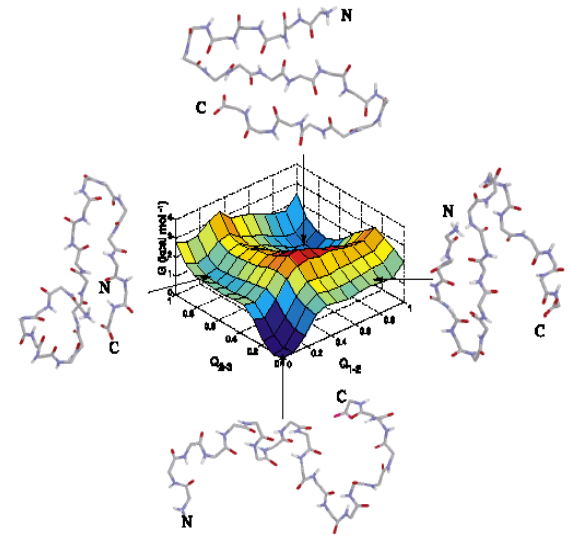
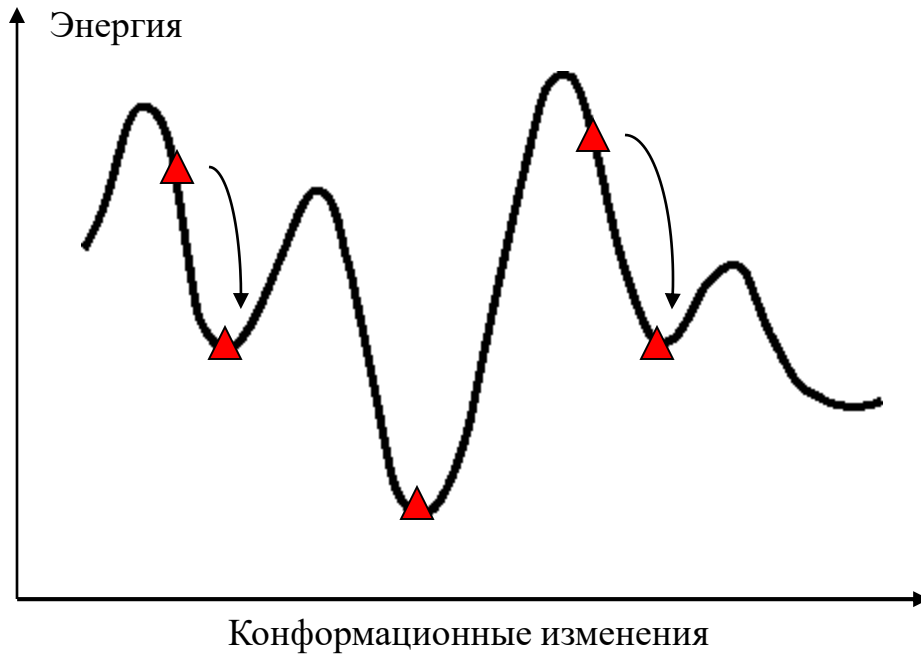


- SPC, SPC/E (Berendsen)
- TIP3P, TIP4P, TIP5P (Jorgensen)
- TIP4P/FQ, POL5 (Berne)



Model	Type	$\sigma \text{ \AA}^f$	$\epsilon \text{ kJ mol}^{-1}$	$l_1 \text{ \AA}$	$l_2 \text{ \AA}$	q_1	q_2	θ°	ϕ°
SPC [94]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.410	-0.8200	109.47	-
SPC/E [3]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.4238	-0.8476	109.47	-
SPC/HW (D ₂ O) [220]	a	3.166	0.650	1.0000	-	+0.4350	-0.8700	109.47	-
TIP3P [180]	a	3.15061	0.6364	0.9572	-	+0.4170	-0.8340	104.52	-
PPC a, b [3]	b	3.23400	0.6000	0.9430	0.06	+0.5170	-1.0340	106.00	127.00
TIP4P [180]	c	3.15365	0.6480	0.9572	0.15	+0.5200	-1.0400	104.52	52.26
TIP4P-FQ [197]	c	3.15365	0.6480	0.9572	0.15	+0.63 ^a	-1.26 ^a	104.52	52.26
SWFLEX-AI b [201]	c	four terms used		0.968 ^a	0.14 ^{a,c}	+0.6213	+1.2459	102.7 ^a	51.35 ^a
TIP5P [180]	d	3.12000	0.6694	0.9572	0.70	+0.2410	-0.2410	104.52	109.47
POL5/TZ b [256]	d	2.9837 ^d	^d	0.9572	0.5	varies ^e	-0.42188	104.52	109.47

Подготовка системы к МД расчету



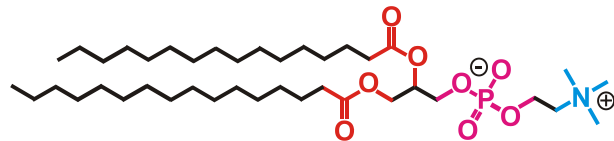
Энергия системы может быть рассчитана используя силовое поле

Конфигурация системы можно изменить и найти новую конфигурацию с более низкой энергией

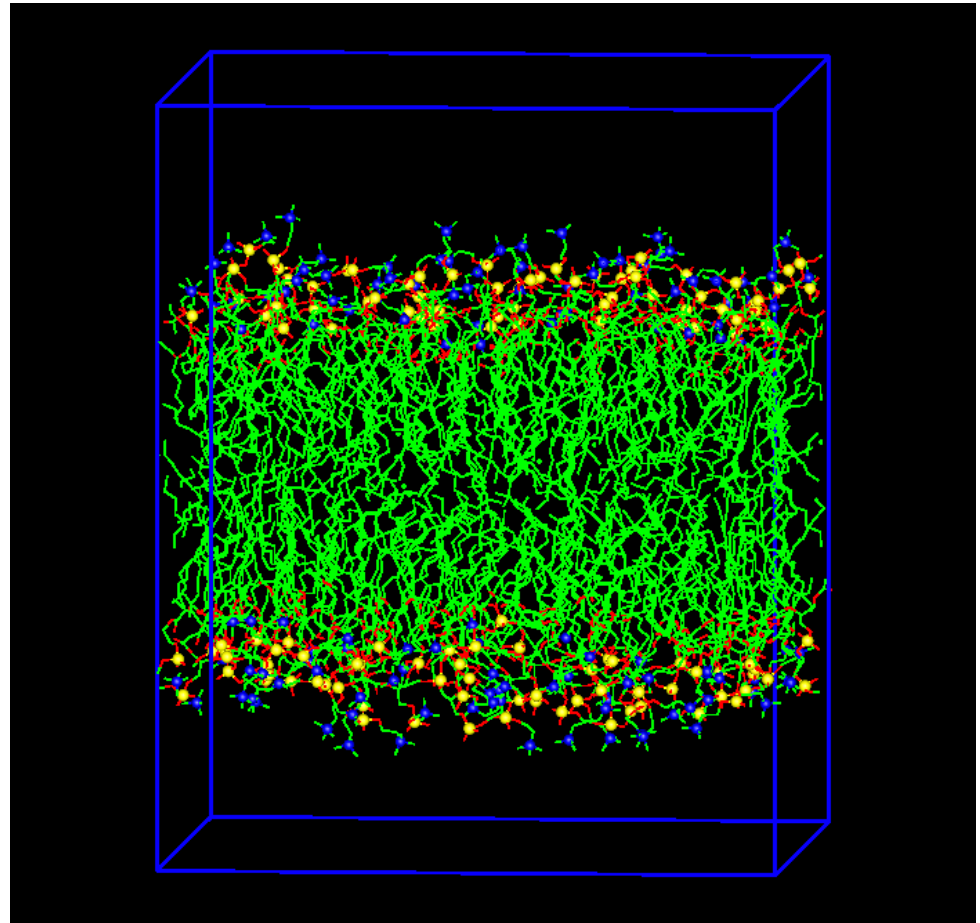
Этот процесс называется минимизацией энергии системы

Пример исходной системы

- липидный бислой, состоящий из 128 молекул фосфолипида.
- периодические граничные условия: расчетная ячейка выбрана в виде прямоугольного параллелепипеда

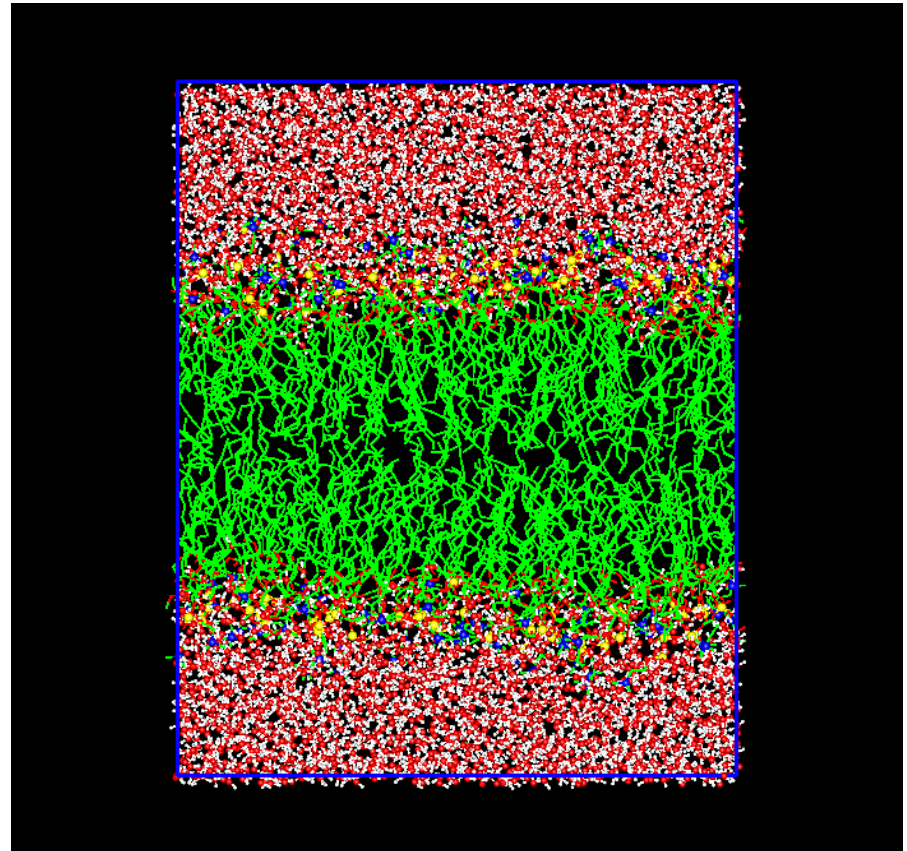


дипалмитоилфосфатидилхолин



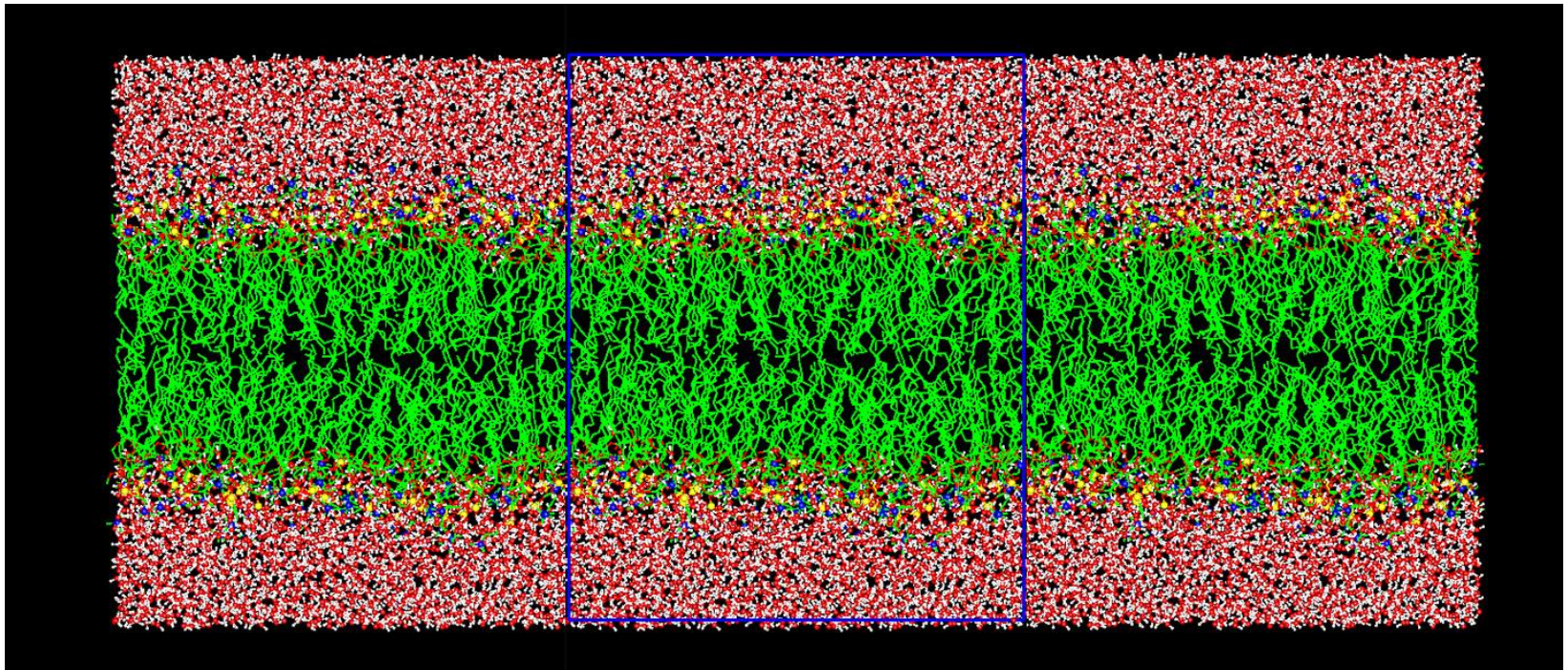
Пример гидратированной мембраны

- гидратированный липидный бислой, состоящий из 128 молекул липида
- 4616 молекул воды
- общее количество атомов в системе составляет 20351



Периодические граничные условия по осям x и y

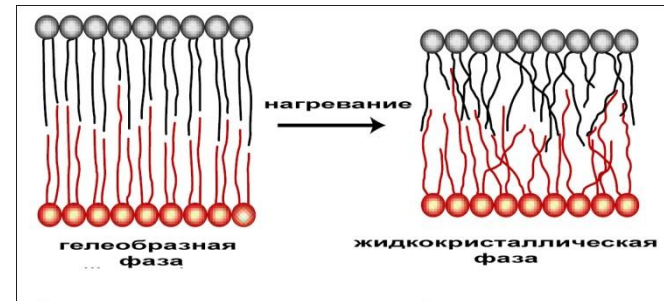
гидратированный липидный бислой



расчетная ячейка

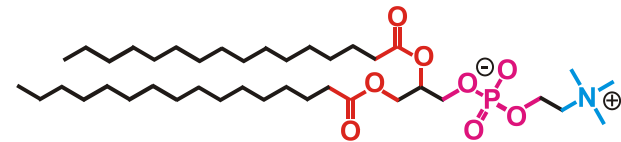
Параметры МД моделирования

- Метод равновесной, классической молекулярной динамики
- NPT-ансамбль
- Периодические граничные условия
- $P=1$ атм (баростат Берендсена), $\tau_P=1.0$ псек
- $T=323$ К (термостат Берендсена), $\tau_T=0.2$ псек
- Шаг интегрирование уравнений движения (Δt) = 2 фсек
- Шаг записи траектории на диск = 20 фсек.



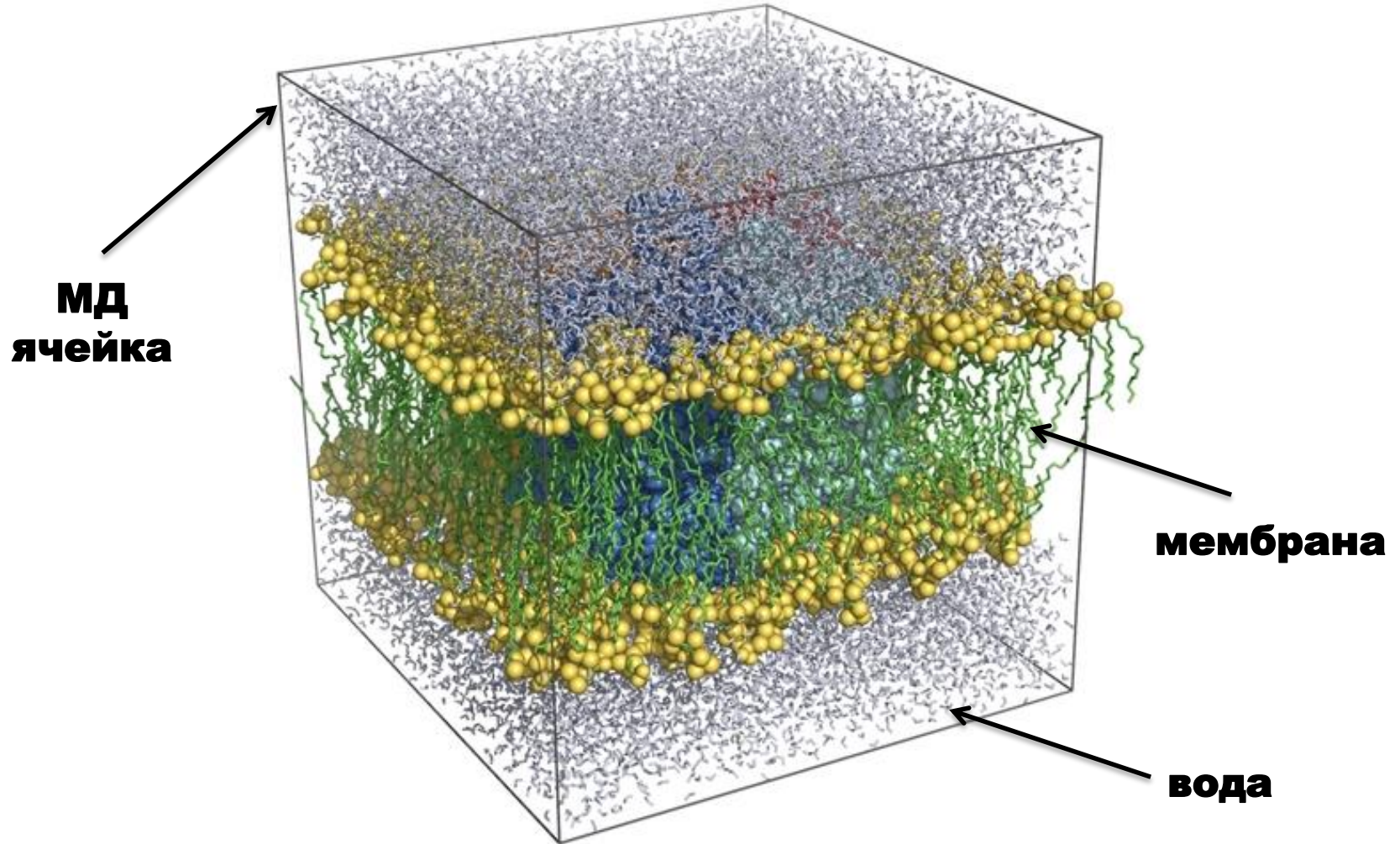
ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ

- Моделирование фосфолипида с использованием силового поля GROMACS

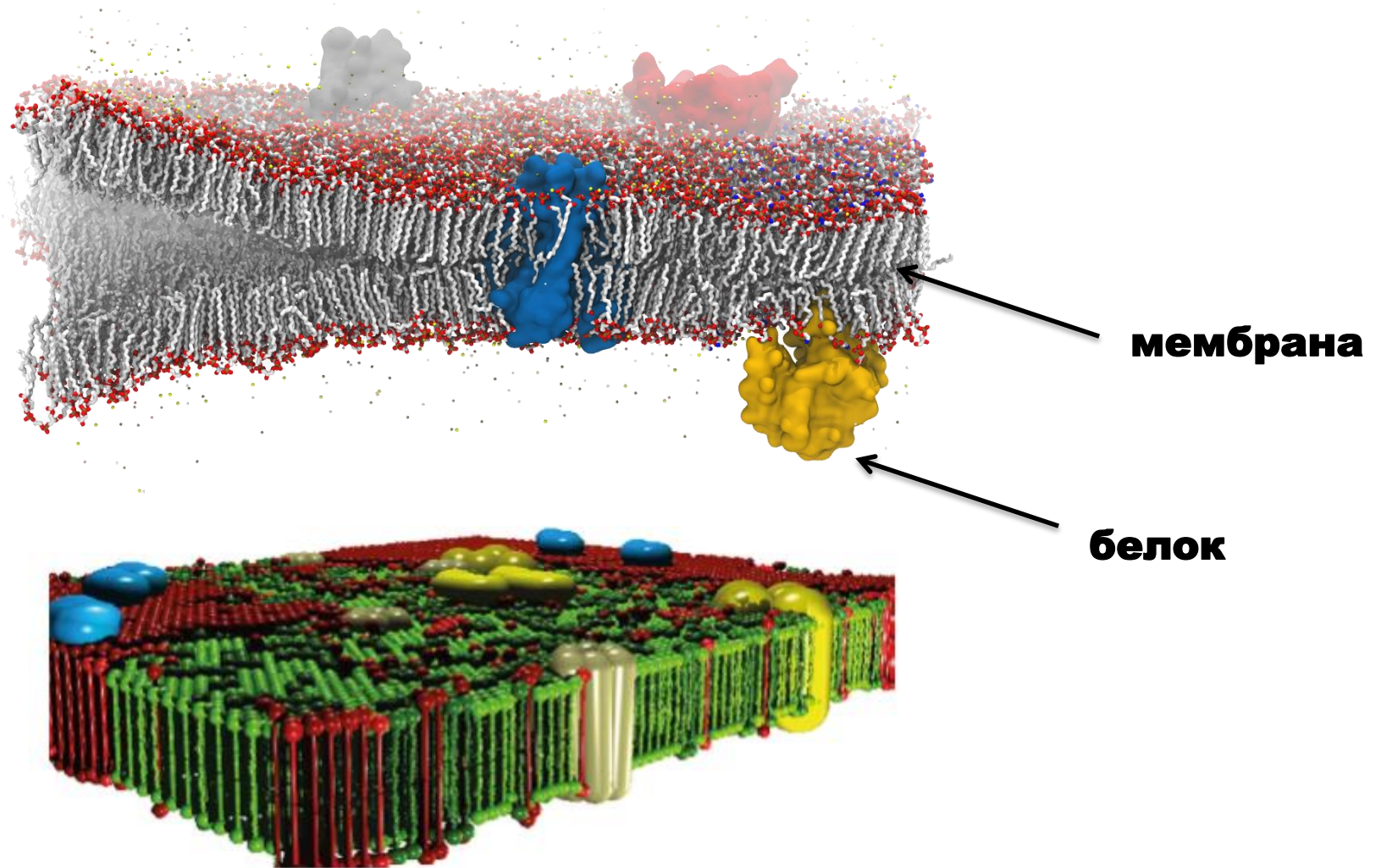


- Молекулы воды – SPC (Single Point Charge) модель.

Примеры МД моделей мембраны



Примеры МД моделей мембраны



Примеры МД моделей мембраны

This is an open access article published under a Creative Commons Attribution (CC-BY) License, which permits unrestricted use, distribution and reproduction in any medium, provided the author and source are cited.



Review

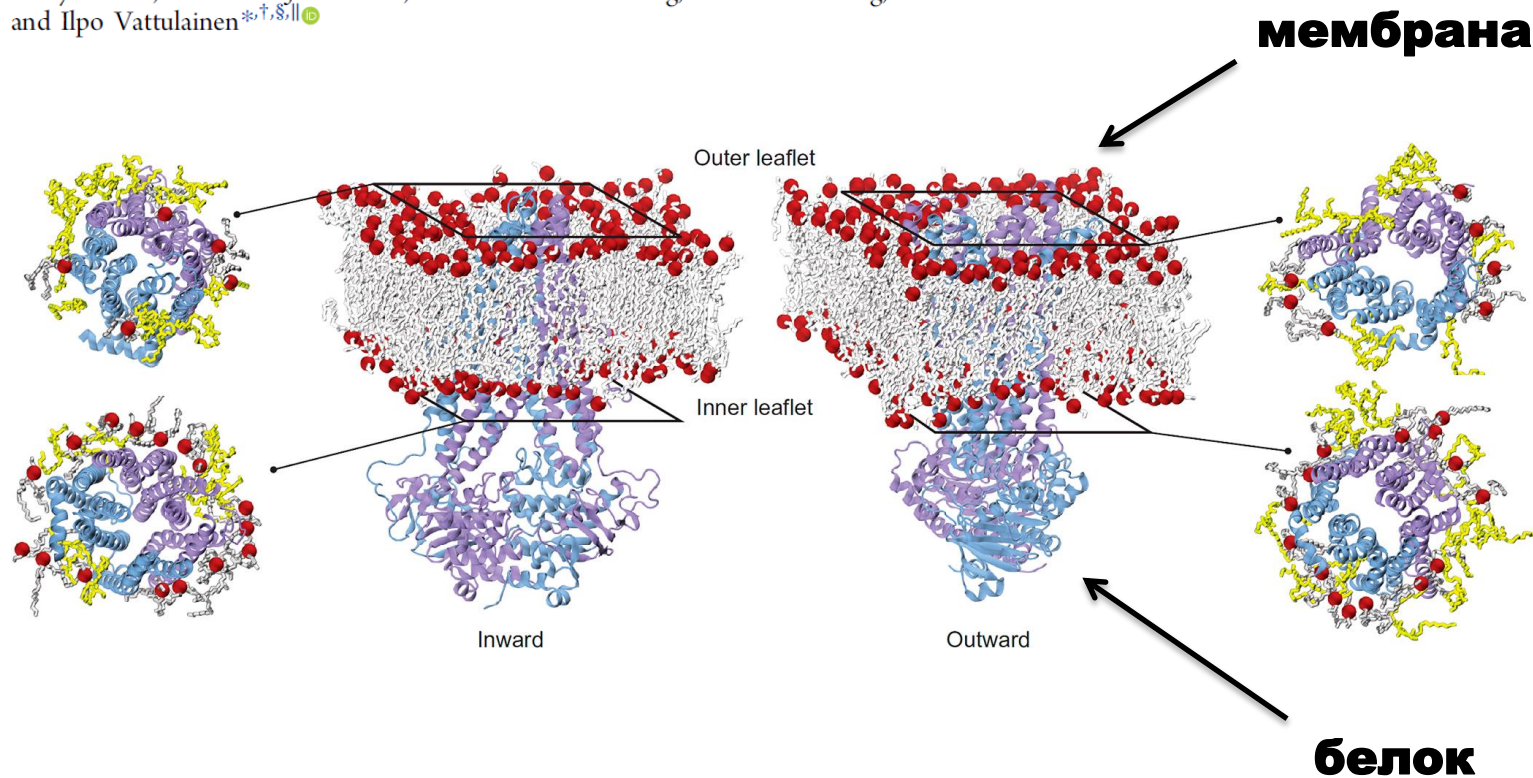
CHEMICAL REVIEWS

Cite This: Chem. Rev. 2019, 119, 5607–5774

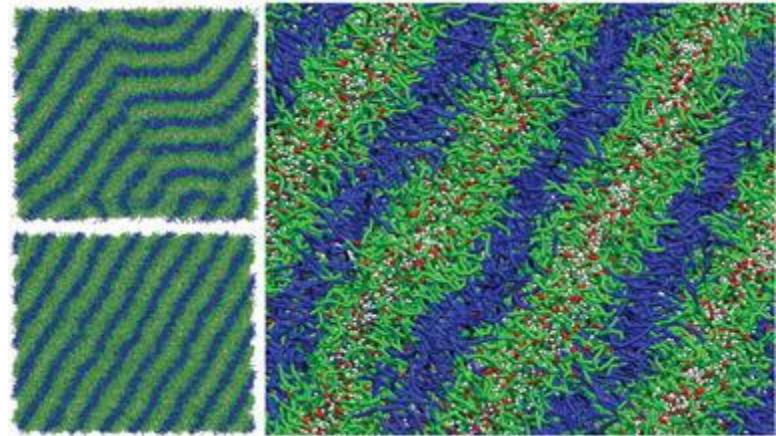
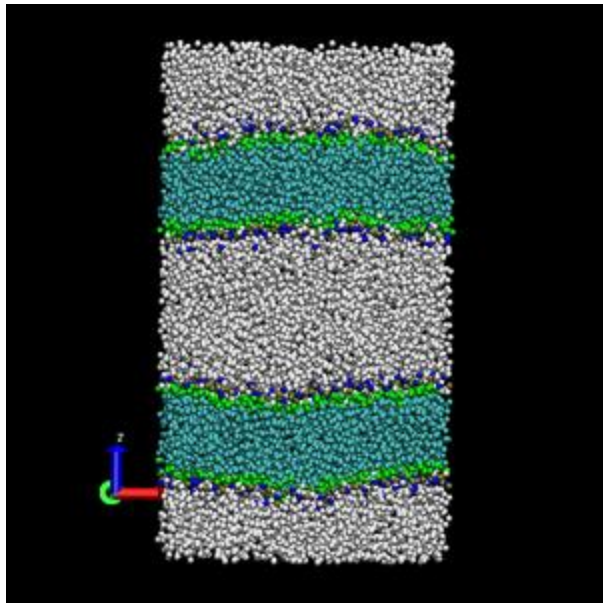
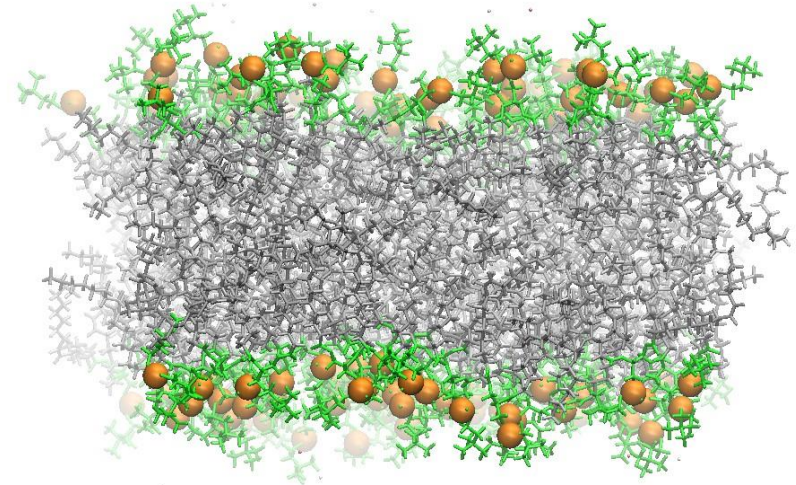
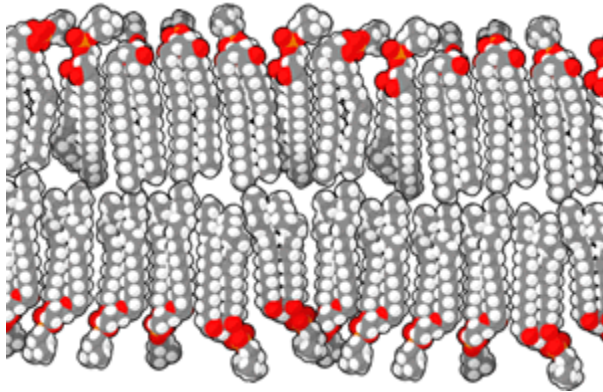
pubs.acs.org/CR

Multiscale Simulations of Biological Membranes: The Challenge To Understand Biological Phenomena in a Living Substance

Giray Enkavi,^{*,†} Matti Javanainen,^{*,†,‡,§} Waldemar Kulig,^{*,†} Tomasz Róg,^{*,†,§} and Ilpo Vattulainen^{*,†,§,||}

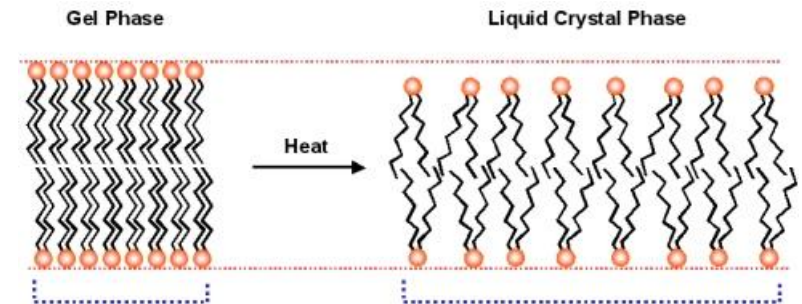
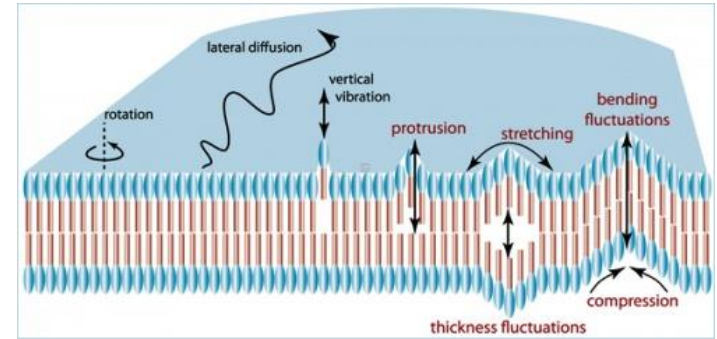


Примеры МД моделей мембраны



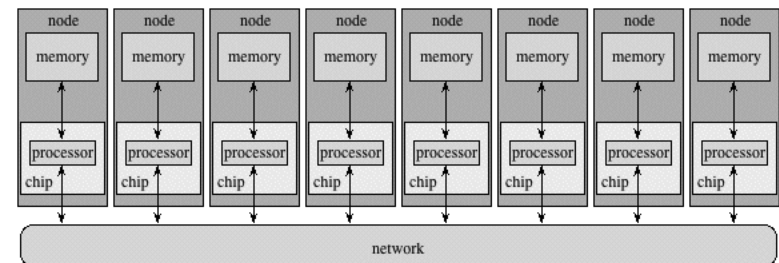
Критерии “хорошей” МД модели мембраны

- Должна описывать макроскопические свойства мембраны, такие как толщина, плотность, полярность и т.д.
- Должна воспроизводить основные динамические характеристики мембраны, такие как вязкость, диффузия, и сольватация.
- Воспроизводить фазовое поведение мембраны и ее температурный фазовый переход
- ...



Суперкомпьютеры и компьютерные кластеры

Вычислительный кластер



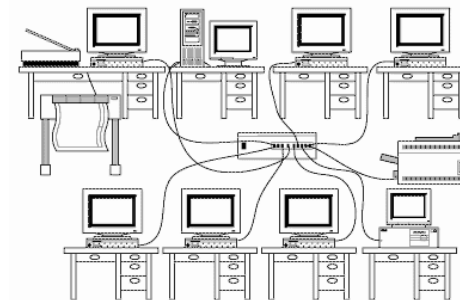
Хранение данных в "Облаке"

IBM Platform Computing Cloud Service Demo



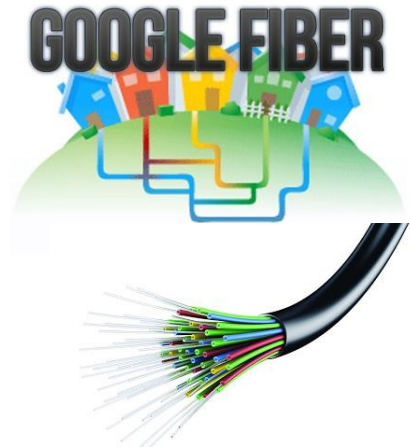
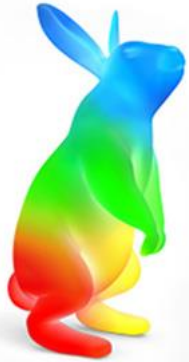
© 2014 IBM Corporation

Грид-вычисления (*англ. grid* — решётка, сеть) — это форма распределённых вычислений, в которой «виртуальный суперкомпьютер» представлен в виде кластеров, соединённых с помощью сети, слабосвязанных гетерогенных компьютеров, работающих вместе для выполнения огромного количества заданий.



Виртуальные компьютерные кластеры

Google fiber



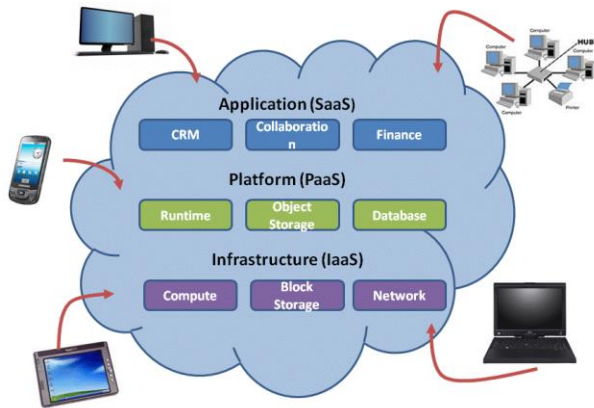
С 2012 года в США тестируется система высокоскоростного интернет-доступа **Google Fiber**. Она обеспечивает теоретическую скорость передачи данных до 1 Гбит/с. Это примерно в 100 раз превышает среднюю пропускную способность современных широкополосных сетей.

Google fiber





Облачные вычисления ([англ. cloud computing](#)) — информационно-технологическая концепция, подразумевающая обеспечение повсеместного и удобного сетевого доступа по требованию к общему пулу ([англ. pool](#)) конфигурируемых вычислительных ресурсов (например, серверам, устройствам хранения данных, приложениям и сервисам), которые могут быть оперативно предоставлены и освобождены с минимальными эксплуатационными затратами



Рекомендуемая литература

[1]. A computer perspective of membranes: Molecular dynamics studies of lipid bilayer systems / Tieleman D. P., Marrink S. J. and Berendsen H. J. C. // *Biochim Biophys Acta Rev Biomembr.* — 1997. — V. 1331, № 3. — P. 235-270.

[2] Martinez-Seara H. and Róg T., Molecular dynamics simulations of lipid bilayers: Simple recipe of how to do it, *in Biomolecular simulations*, L. Monticelli and E. Salonen, Editors. 2013, Humana Press. p. 407-429.

[3]. Computer simulations of transport through membranes: Passive diffusion, pores, channels and transporters / Tieleman D. Peter // *Proc. Australian Physiol. Soc.* — 2006. — V. 37, — P. 15-27.

[4]. The importance of membrane defects—lessons from simulations / Bennett W. F. D. and Tieleman D. P. // *Acc. Chem. Res.* — 2014. — V. 47, № 8. — P. 2244-2251.

