



Biológiai molekulák számítógépes szimulációja

Balog Erika

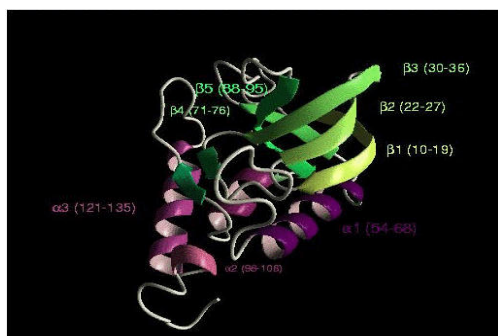
Semmelweis Egyetem, Biofizikai és Sugárbiológiai Intézet

SZEKVENCIA

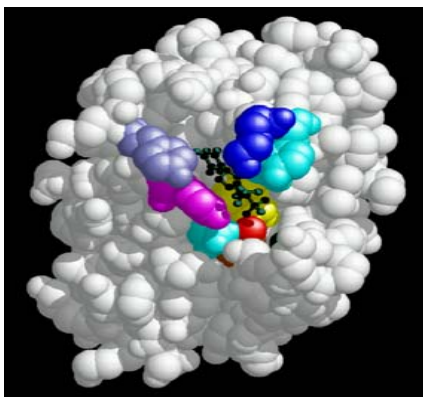
ALA THR SER THR LYS LYS LEU HSD LYS GLU PRO ALA ILE LEU LYS ALA ILE ASP ASP
THR TYR VAL LYS PRO MET PHE THR ARG LYS VAL LEU ASP THR GLU VAL MET ILE
THR ILE PHE VAL TYR LYS ILE GLU VAL PHE ASP LYS GLY GLN ARG THR ASP LYS
ARG TYR GLY ILE THR ALA GLY ASN ASN THR HSD GLU GLN HSD LEU LYS ARG SER
GLU PRO LEU ILE TRP SER GLU GLN HSD ASN ALA SER GLY GLN



SZERKEZET

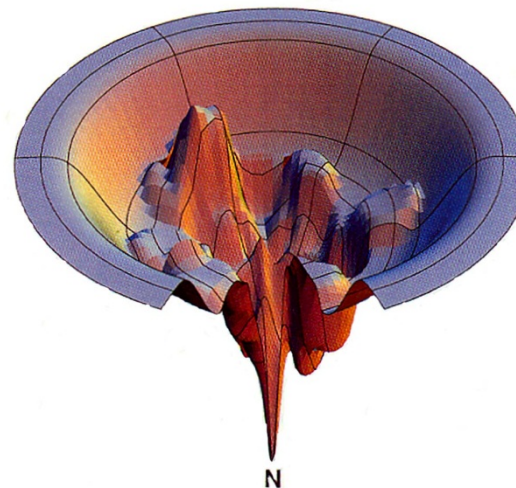


FUNKCIÓ

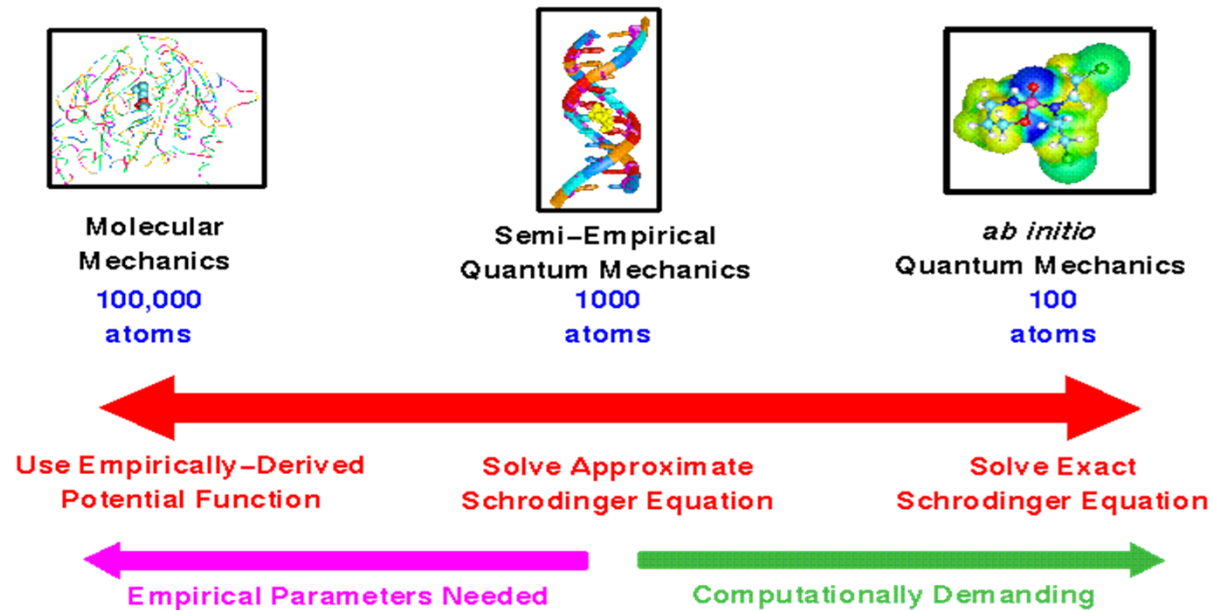


Tanulmányozhatjuk:

- fehérjék, DNS, membránok belső mozgását
- konformációs átalakulásokat
- enzimreakció dinamikáját
- spektroszkópai mennyiségeket, értelmezés
- diffrakciós adatok, NOE, NMR
- szabad energia változások, gyógyszertervezés



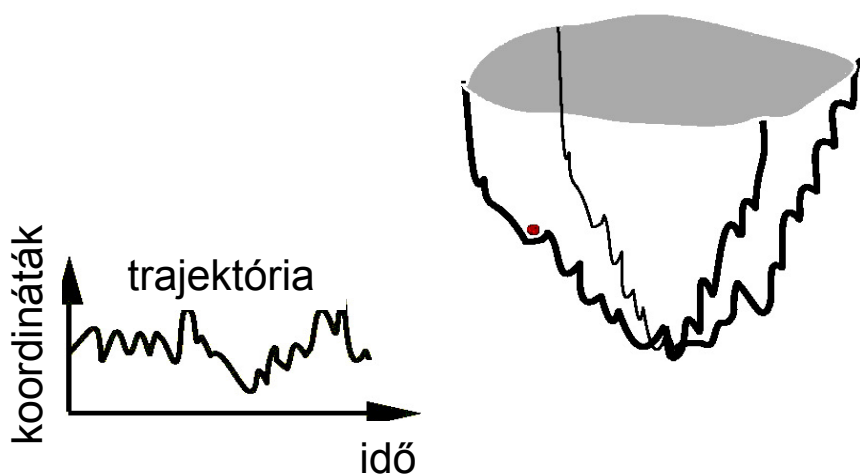
Miért?



- kvantum algoritmusokon alapuló dinamikai szimulációkkal nem lehet
fehérje méretű rendszereket kezelni → klasszikus algoritmusokat
használnak

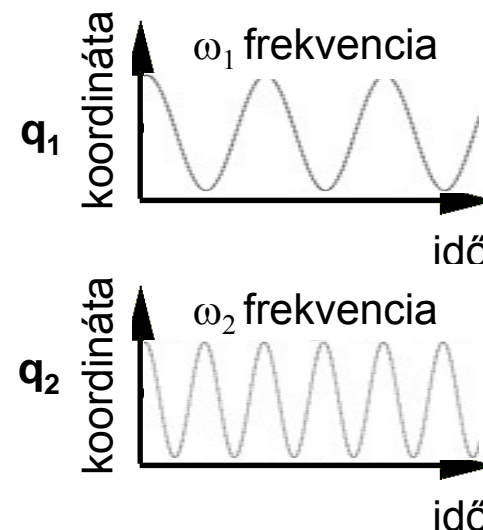
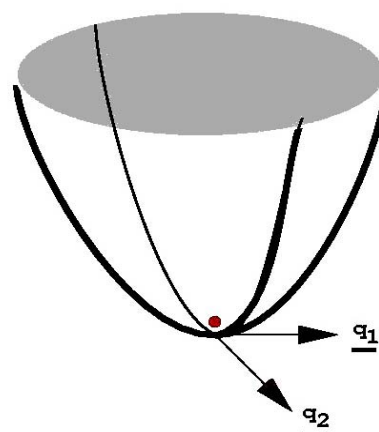
Molekuláris dinamika (MD)

- valós potenciál felület
- időlépésenkénti mozgásegyenlet megoldás (numerikus)
- ~ns trajektória



Normál módus analízis (NM)

- harmonikus potenciál
- analitikus mozgásegyenlet
- normál módusok



Molekuláris kinematika

- reakcióutak meghatározása

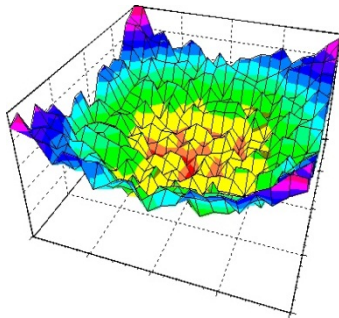
Monte Carlo (MC)

- konformációs tér mintavételezése

Dinamikai szimulációk

Molekuláris dinamika (MD)

- valós potenciál felület
- időlépésenkénti mozgásegyenlet megoldás (numerikus)
- ~ns trajektória

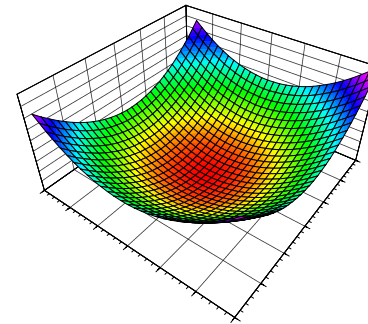


Előny: a teljes anharmonikus potenciált használja

Hátrány: komplikált analízis, időkorlát

Normál módus analízis (NM)

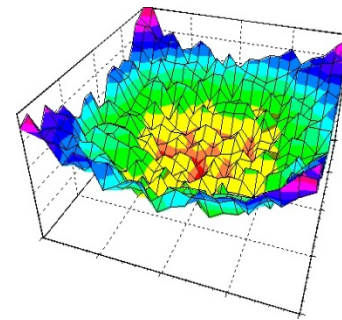
- harmonikus potenciál
- analitikus mozgásegyenlet
- normál módusok



Előny: egyszerű koncepció, nincs szimulációs időkorlát

Hátrány: nem veszi figyelembe az anharmonicitást

Molekuláris Dinamika (MD)

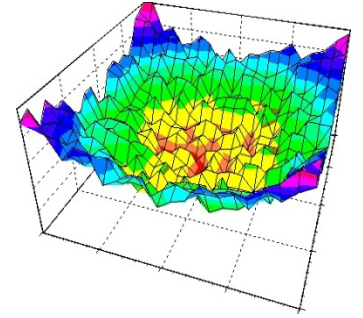


- minden atomot klasszikusan kezel, mely a Newton-törvényt követi:

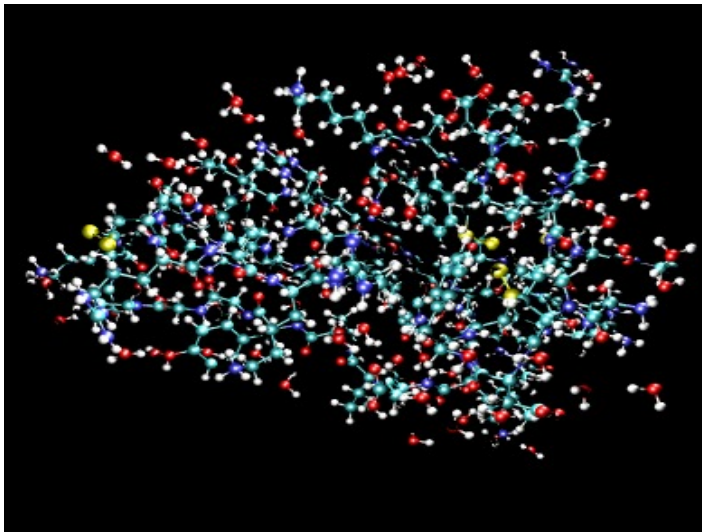
$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F = - \frac{\partial V_{total}}{\partial r_i}$$

- a mozgásegyenlet integrálása az atomok helyzetét és sebességét adja adott időintervallumonként → trajektória → szerkezeti és termodinamikai mennyiségek

Molekuláris Dinamika (MD)



Modell rendszer



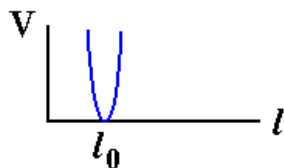
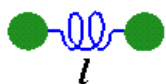
Kölcsönhatási potenciál

$$\begin{aligned} V = & \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \\ & + \sum_{dihedrals} \sum_{n=1}^N K_\phi^{(n)} [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{impropers} K_\omega (\omega - \omega_0)^2 \\ & + \sum_{i,j} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \left(\frac{q_i q_j}{Dr_{ij}} \right) \end{aligned}$$

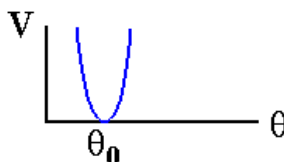
- röntgen diffrakció
- NMR
- szerkezet predikció

Empirical Potential Energy Function

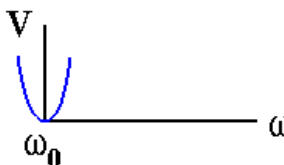
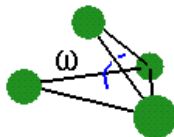
Bonds



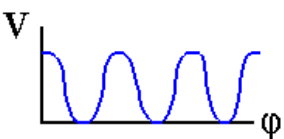
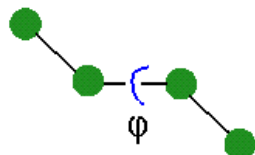
Angles



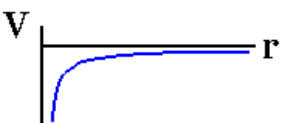
Improper
Dihedrals



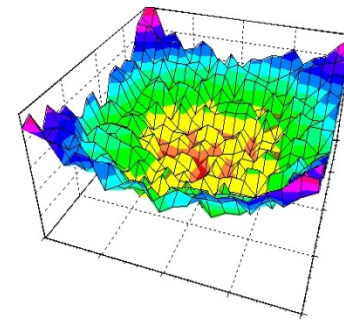
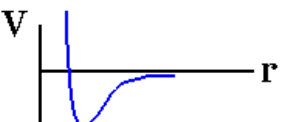
Torsions



Electrostatics



van der Waals

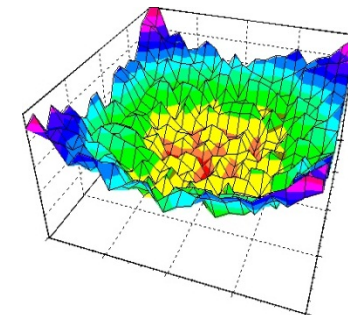
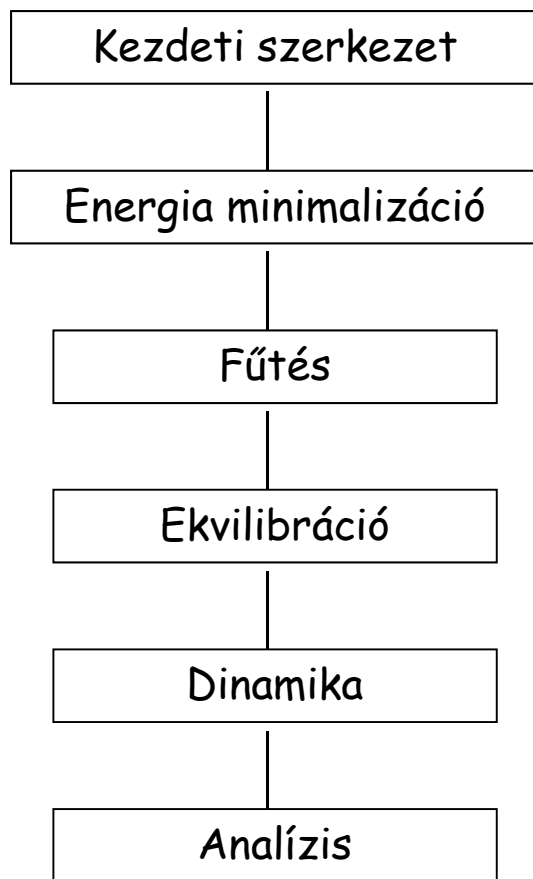


$$\begin{aligned}
 V = & \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 \\
 & + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{dihedrals} \sum_{n=1}^N K_\phi^{(n)} [1 + \cos(n\phi - \delta)] \\
 & + \sum_{impropers} K_\omega (\omega - \omega_0)^2 \\
 & + \sum_{i,j} \left(\frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \right) \\
 & + \sum_{i,j} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]
 \end{aligned}$$

$$m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2} = F = -\frac{\partial V}{\partial r_i}$$

$$r_i(t + \Delta t) = 2r_i(t) - r_i(t - \Delta t) + \left(\frac{F(t)_i}{m_i} \right) \Delta t^2$$

Verlet algoritmus

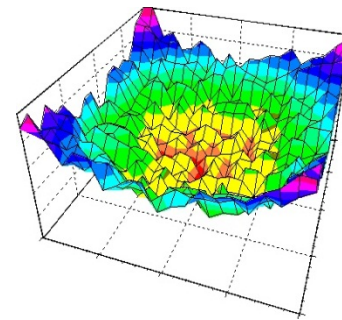


MD protokol:

1. szerkezet beolvasás (~0K)
2. energia minimalizáció (V)
3. dinamika indítás:
 - Boltzmann sebesség kiosztás (véletlen-szám generátor)
 - Verlet algoritmus időlépés ~1fs
 - sebesség újrakiosztás ~200 lépésként (fokozatos fűtés ~5ps)
 - ekvilibrálás 300Kon - ha $T < 290K$ vagy $T > 300K$ sebesség újrakiosztás
 - ~20ps után check RMSD ellenőrzés deviation
 - "production run" = folytatás, újabb sebességkiosztás nélkül

$$RMSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (r^i - r_{ref}^i)^2}{N}}$$

Trajektória analízis:



átlag:

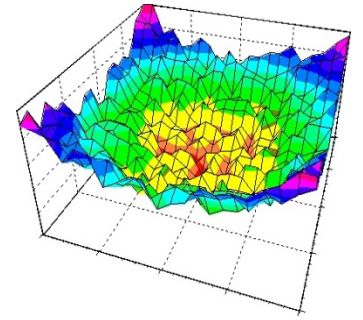
$$\langle A \rangle = \frac{1}{t_{total}} \sum_{t=1}^{t_{total}} A_t$$

atomi elmozdulások fluktuációja:

$$RMSF = \sqrt{\frac{\sum_{t_j=1}^T (x_i(t_j) - \bar{x}_i)^2}{T}}$$

korrelációs együttható:

$$C_{ij} = \langle \Delta r_i \Delta r_j \rangle = \frac{\langle (r_i - \bar{r}_i)(r_j - \bar{r}_j) \rangle}{\sqrt{\langle (r_i - \bar{r}_i)^2 \rangle \langle (r_j - \bar{r}_j)^2 \rangle}}$$



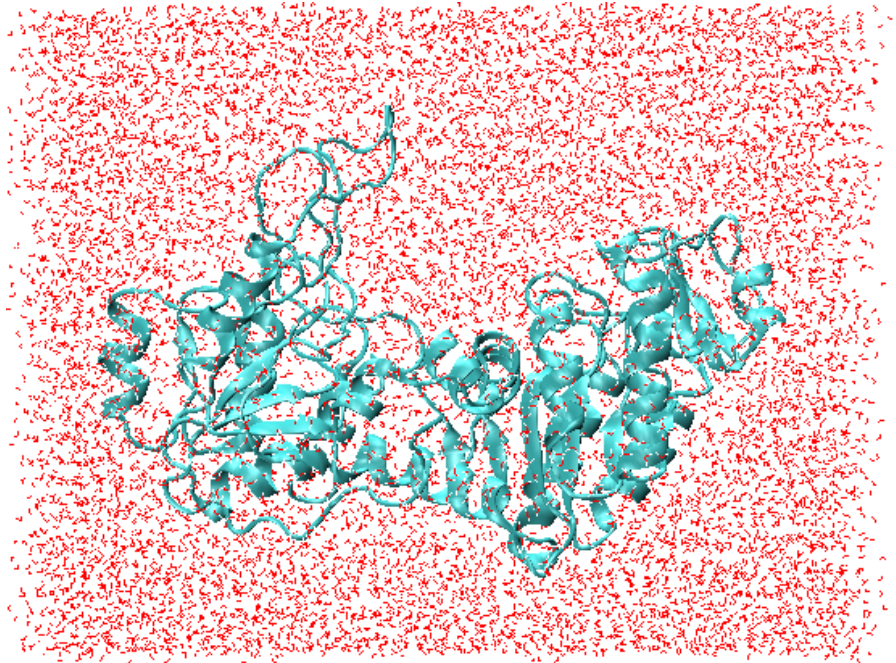
Korlátozó tényezők:

- atomszám ($\sim 40\,000$)
- lépésköz - $\Delta t \sim 1\text{fs}$

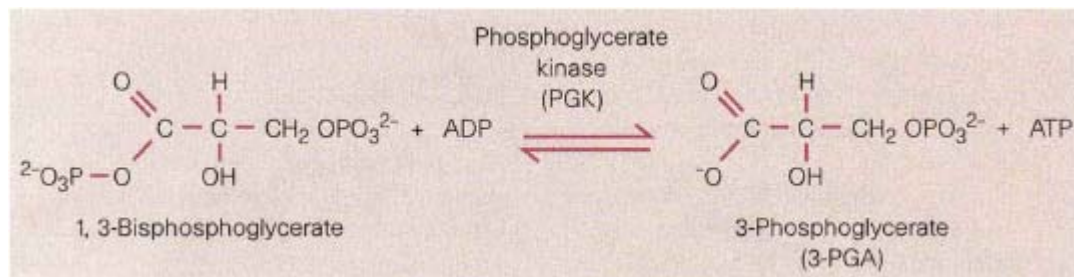
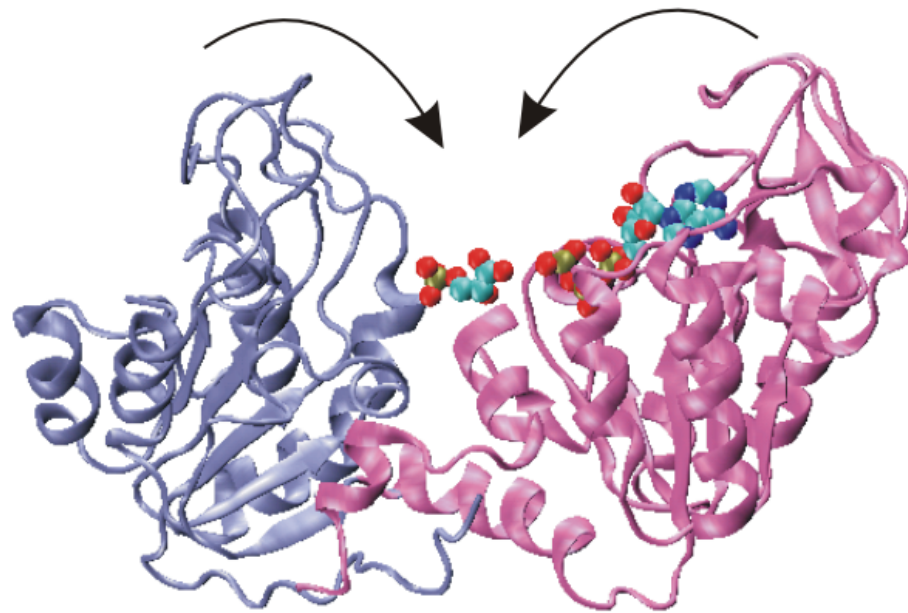


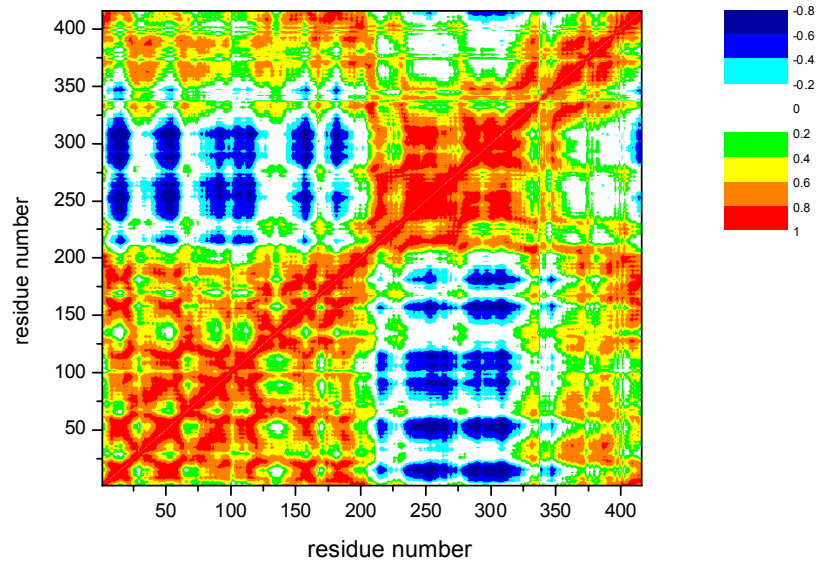
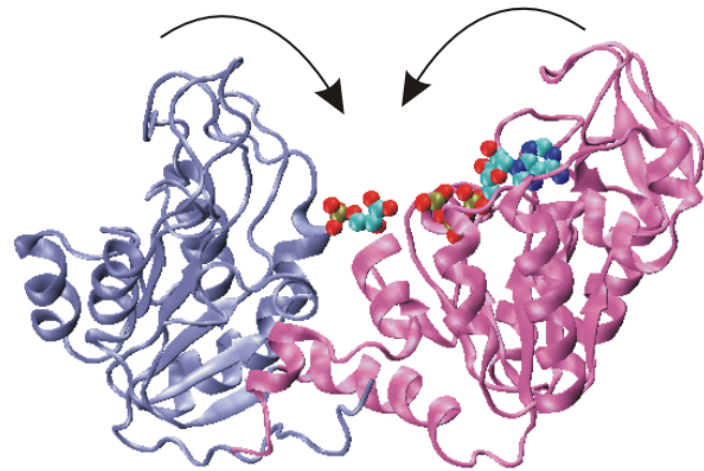
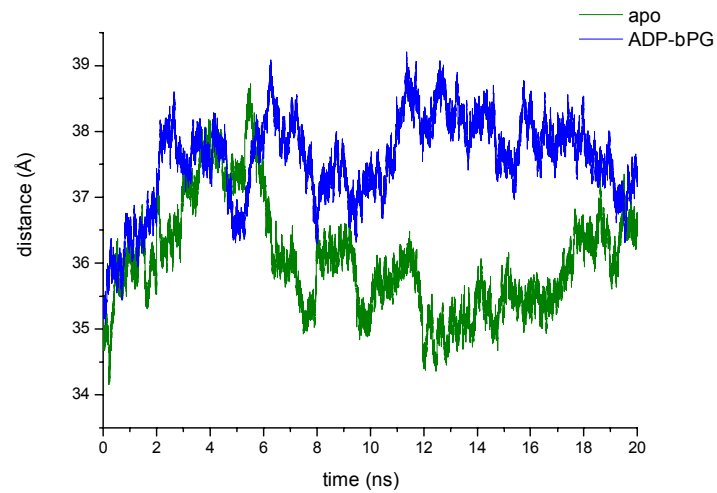
ns időtartomány

Altix 350 - 8 proc Itanium 1.4 GHz,
1ns = 3 nap gépidő



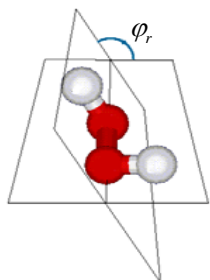
Példa: foszfoglicerát kináz (PGK)



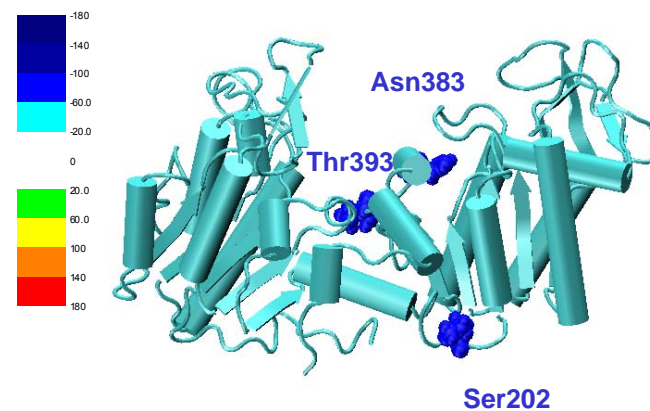
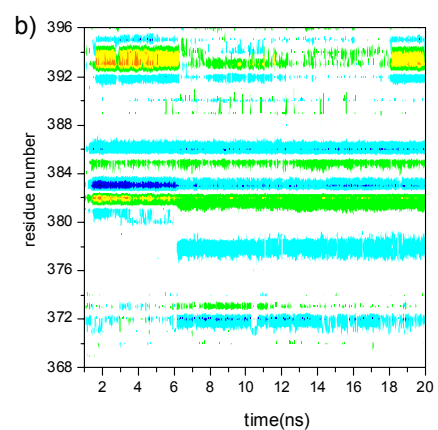
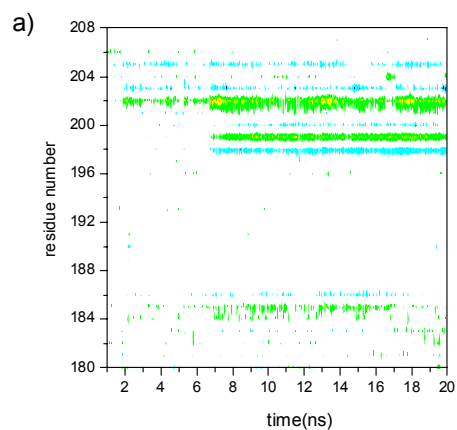


korrelációs együttható:

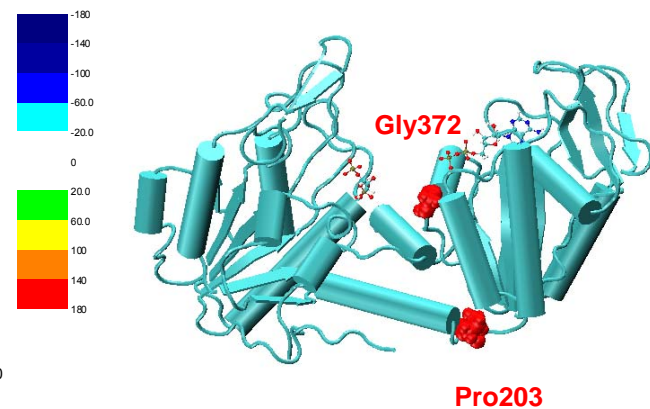
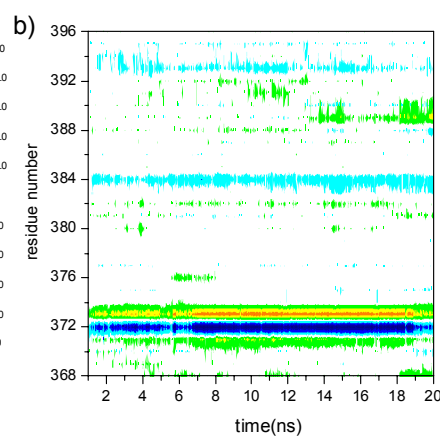
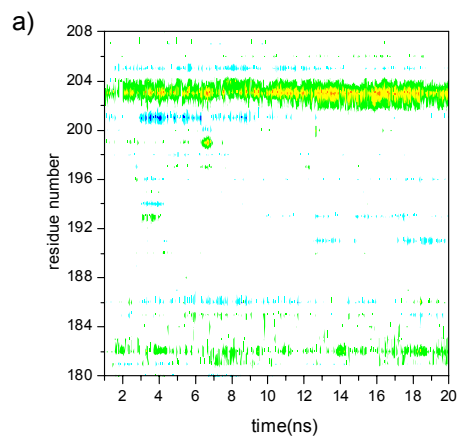
$$C_{ij} = \frac{\langle (r_i - \bar{r}_i)(r_j - \bar{r}_j) \rangle}{\sqrt{\langle (r_i - \bar{r}_i)^2 \rangle \langle (r_j - \bar{r}_j)^2 \rangle}}$$

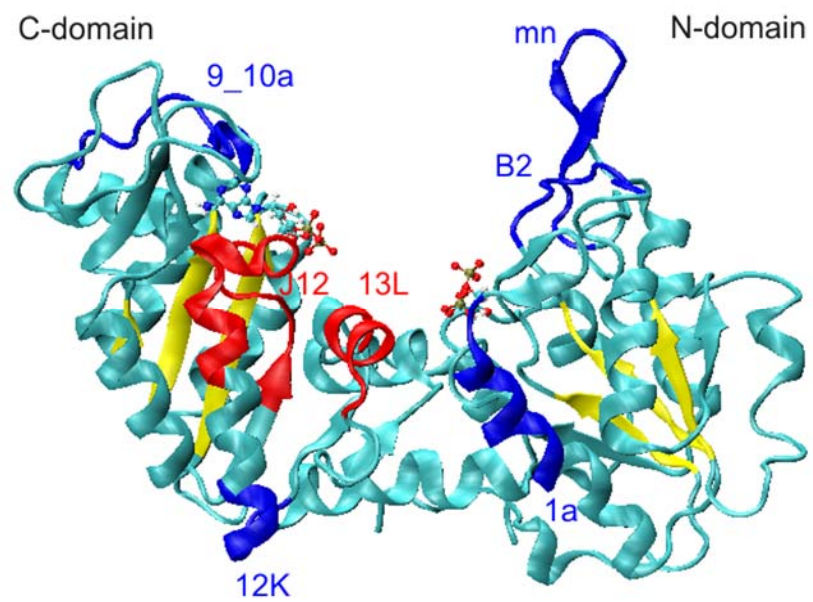
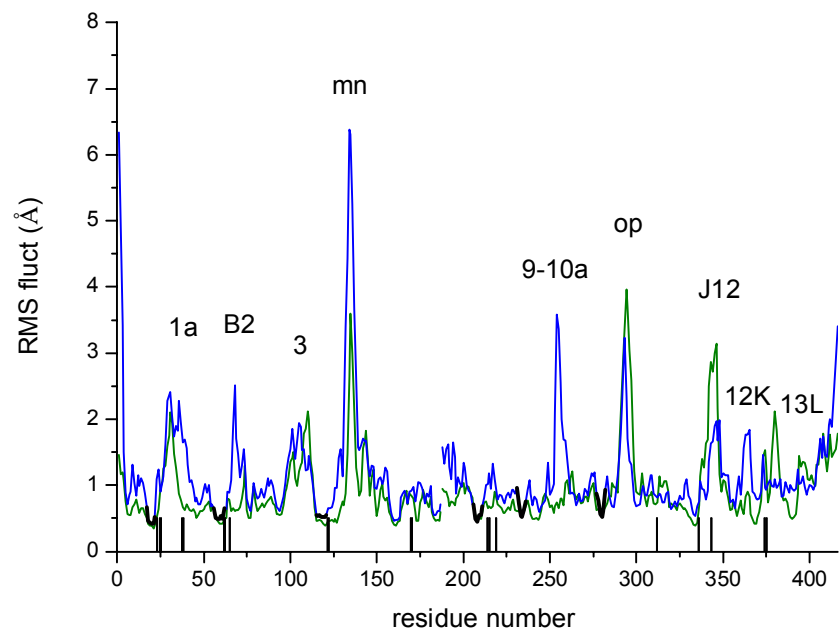


apo

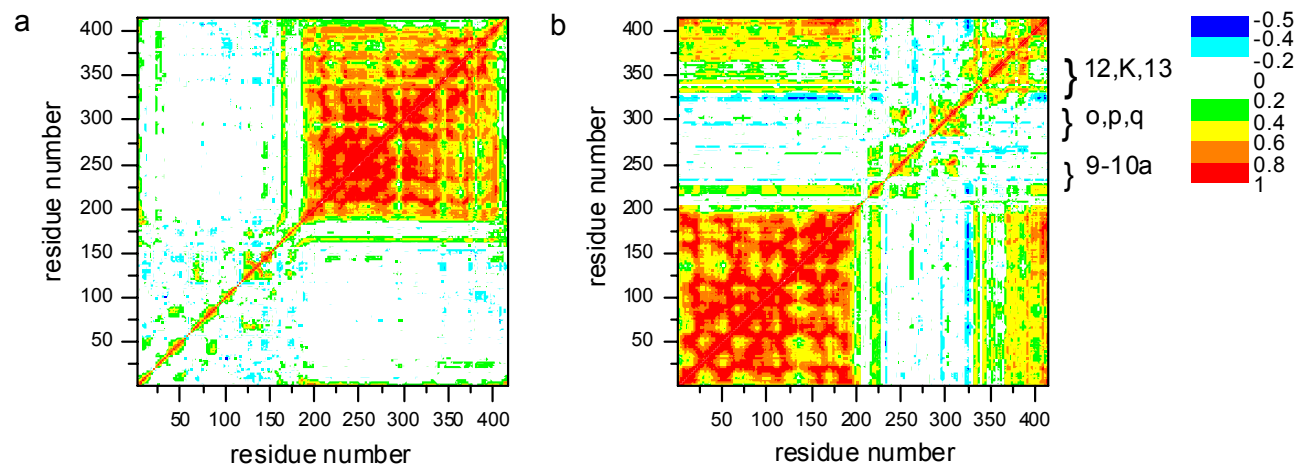


ADP•bPG

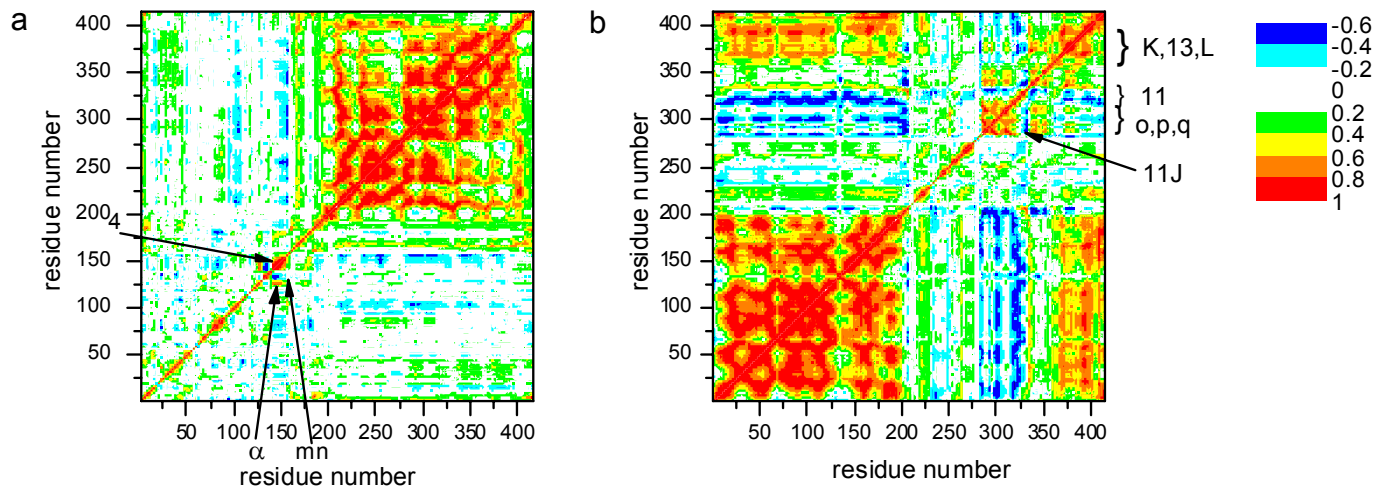




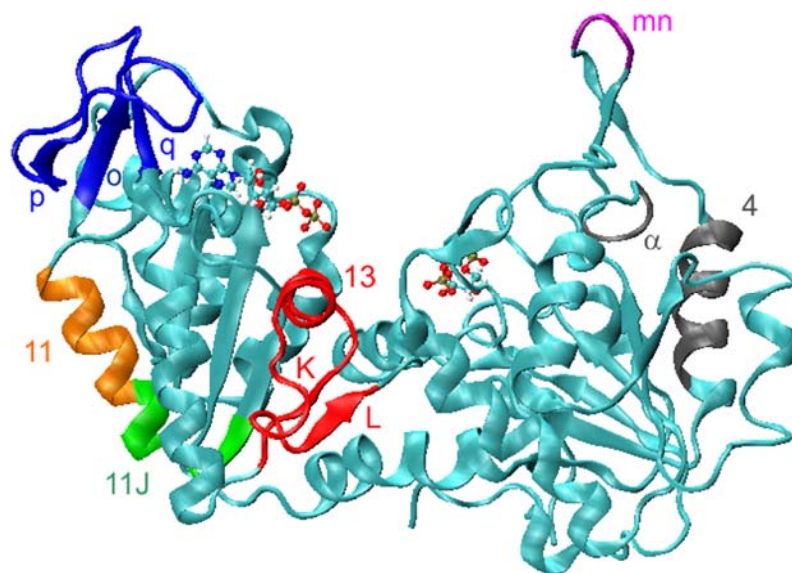
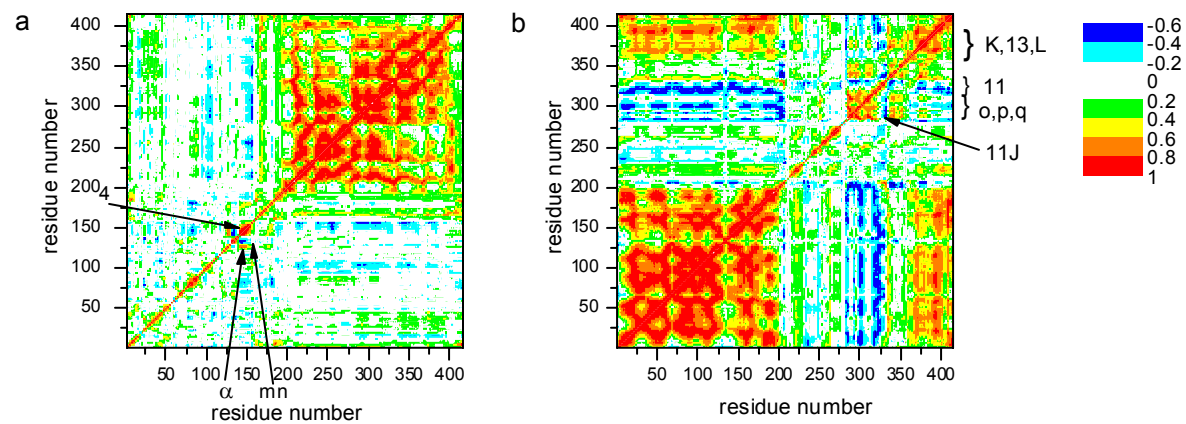
apo



ADP•bPG

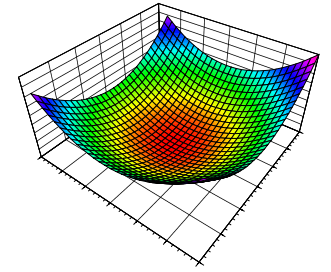


ADP•bPG

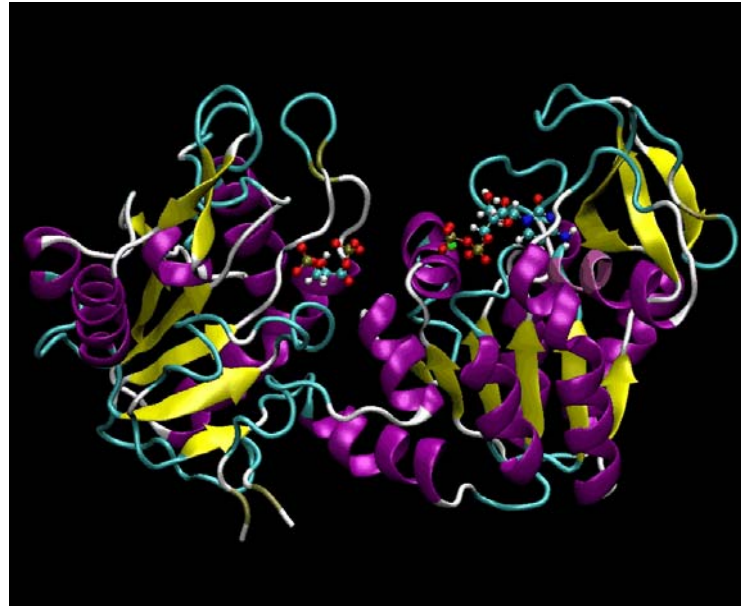


Normál módus analízis (NM) - harmonikus közelítés

hinge bending



twisting



wobbling

