

MOLEKULSKA DINAMIKA

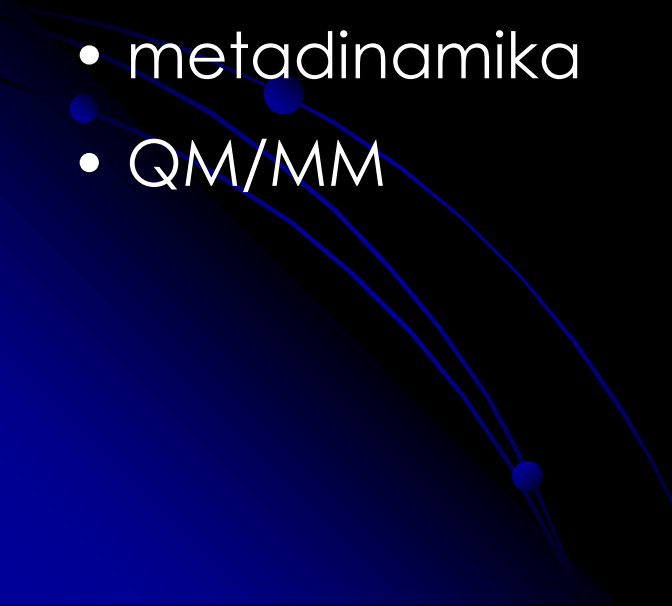
Kolegij:

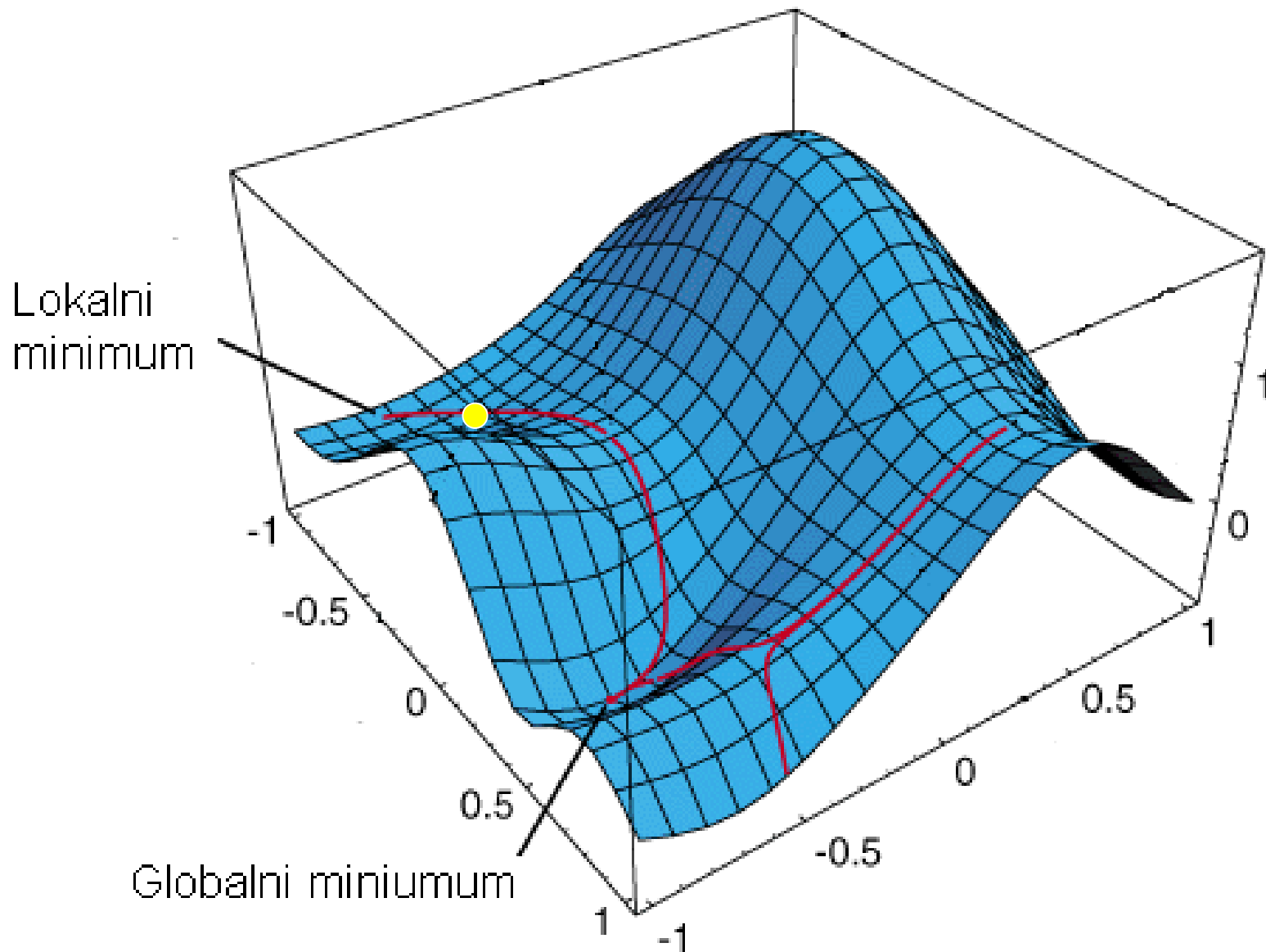
Strukturalna računalna biofizika



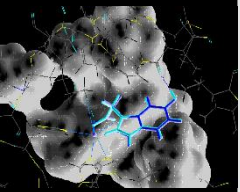
Empirijske metode

- računalne metode temeljene na polju sila:

- molekularna mehanika (MM)
 - molekularna dinamika (MD)
 - Monte Carlo konformacijska pretraga (MC)
 - molekularna dinamika s nasumičnim ubrzanjem (RAMD)
 - metadinamika
 - QM/MM
- 

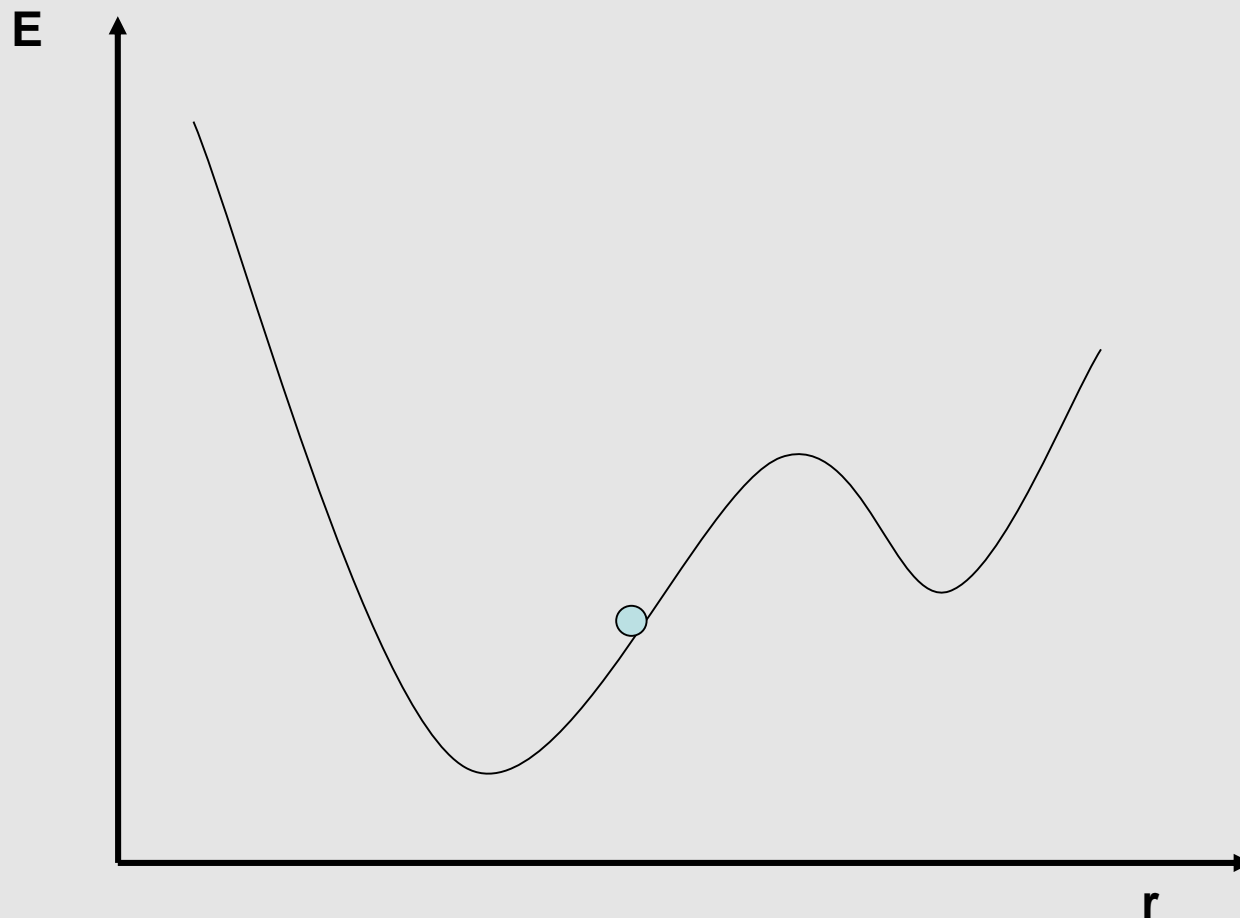


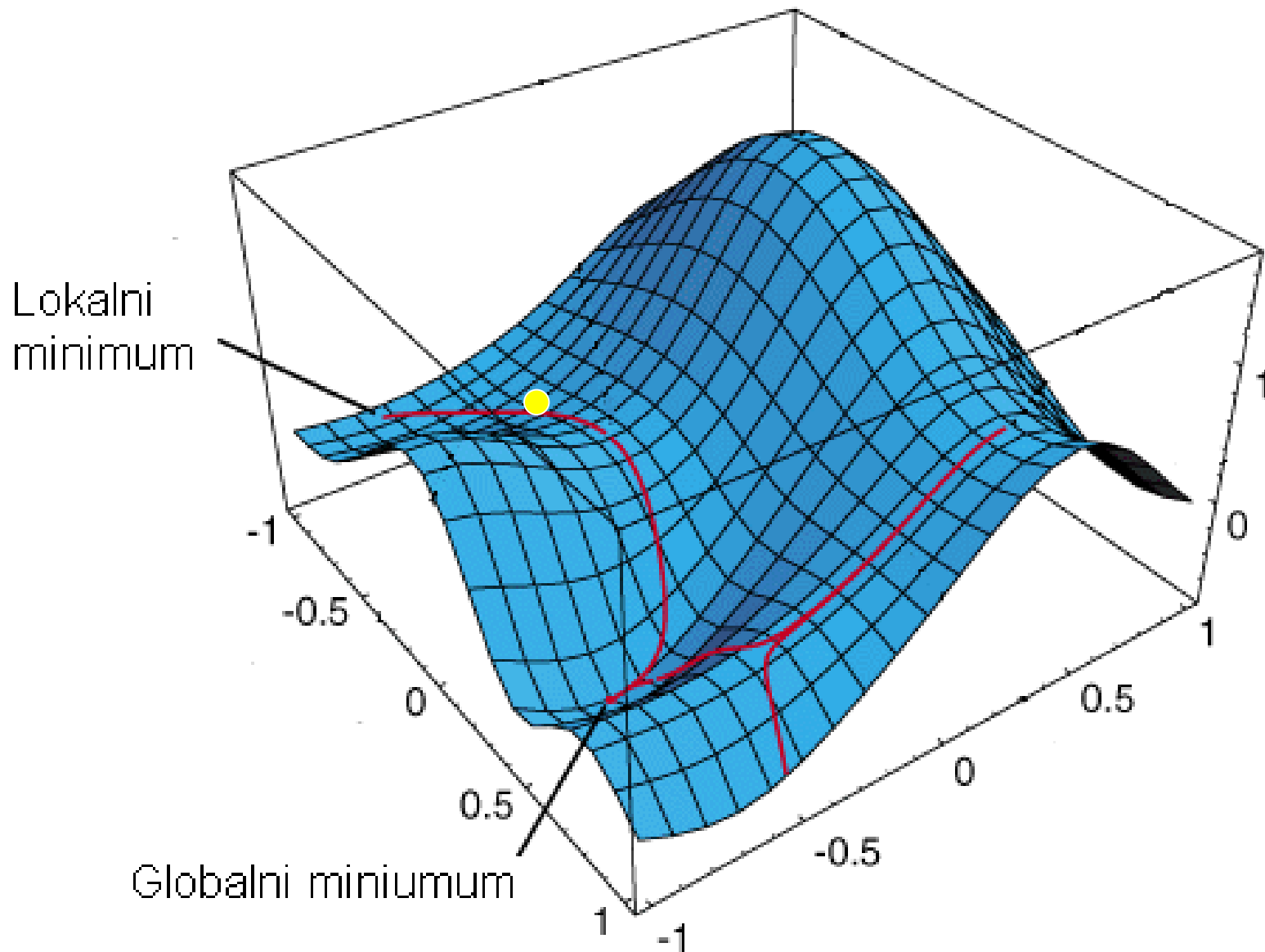
Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (prikazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)



MOLEKULSKA MEHANIKA

$$E = E_{stretch} + E_{bend} + E_{tors} + E_{oop} + E_{el} + E_{vdw} + \sum E_{cross}$$





Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku
(prikazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)

MOLEKULSKA MEHANIKA

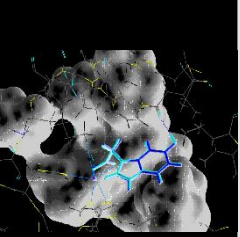
$$E = E_{stretch} + E_{bend} + E_{tors} + E_{oop} + E_{el} + E_{vdw} + \sum E_{cross}$$

Tehnike (algoritmi) u optimizaciji geometrije:

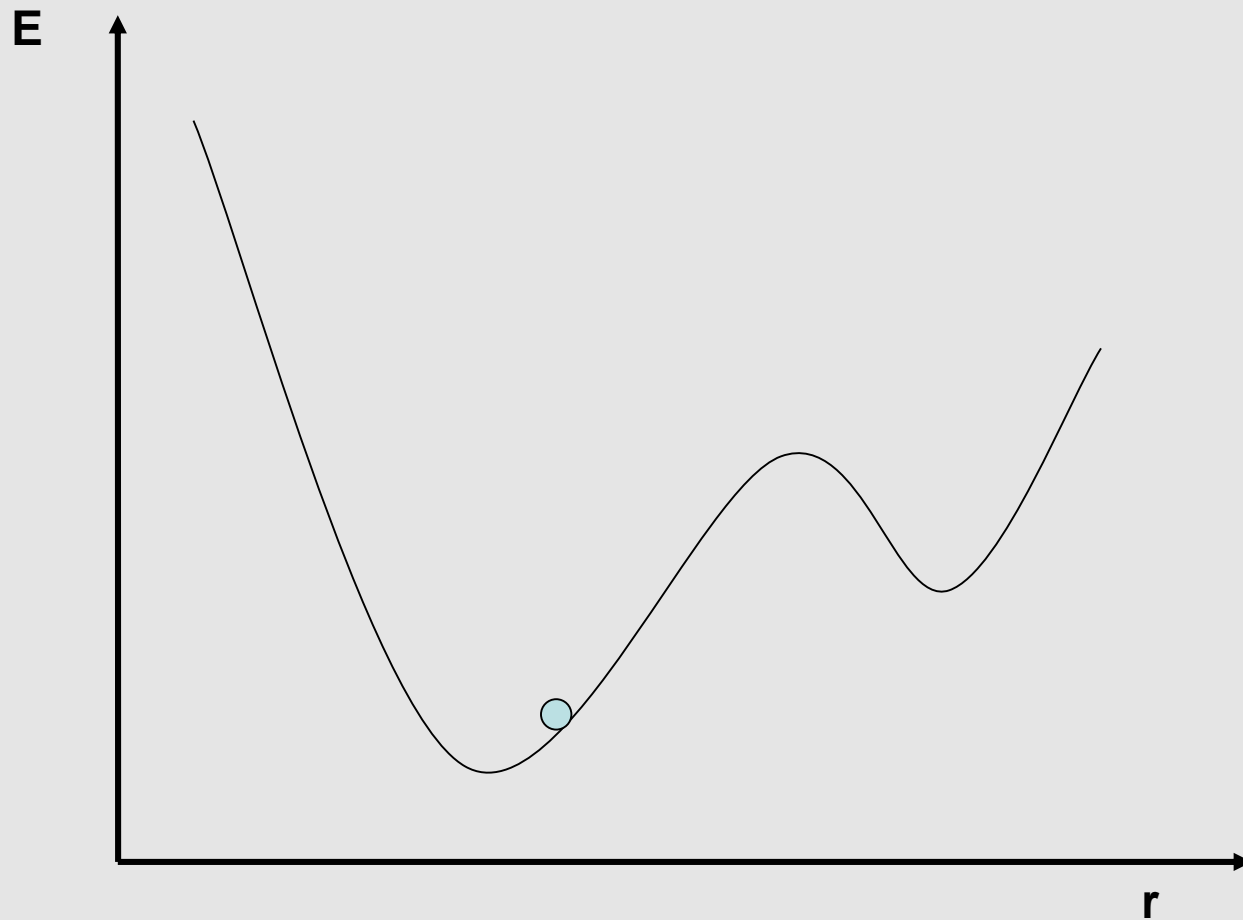
- Linijsko pretraživanje (*line search*)
- Metoda najstrmijeg spusta (*steepest descent*)
- Metoda konjugiranih gradijenata (*conjugated gradients*)
- Newton Rapson-ova (*Full matrix NR, Block diagonal NR, BFGS, truncated NR*)
- Metoda traženja sedla

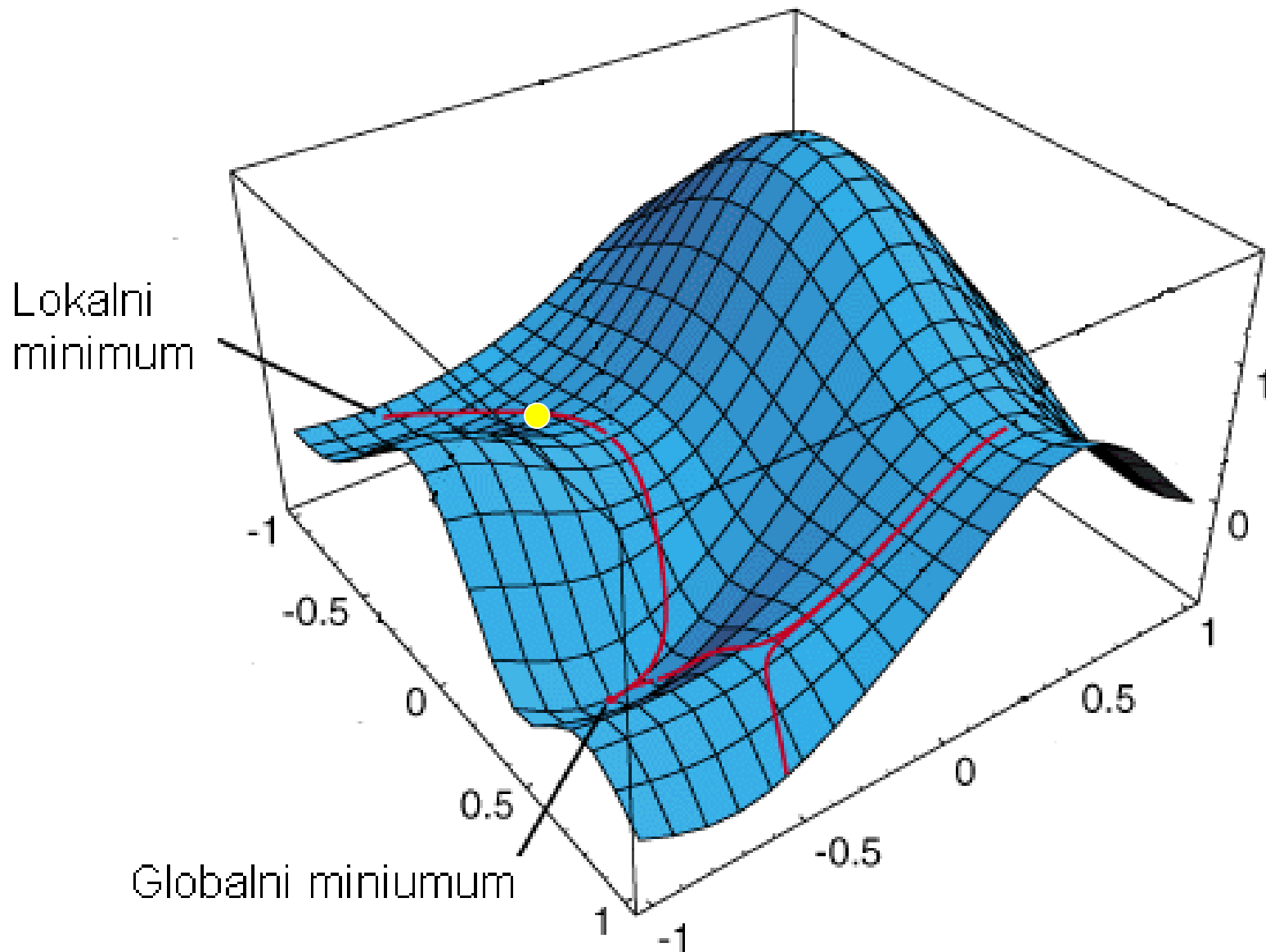
SISTEMATSKO PRETRAŽIVANJE KONFORMACIJE

- za pretraživanje konformacijskog prostora biomakromolekula najčešće se koriste **molekulska dinamika** i/ili **Monte Carlo** metoda



MOLEKULSKA DINAMIKA





Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (prikazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)

MOLEKULSKA DINAMIKA

- simulaciju radimo na određenoj temperaturi **T**
- posljedica temperature jest **kinetička energija** čestica (**ekviparticijski teorem**)

$$E_k = 3/2 \cdot k_b T$$

- zbog E_k , čestica (atom) dobiva određenu **brzinu** ovisno o svojoj masi

$$E_k = m\mathbf{v}^2/2$$

- **početna raspodjela brzina** ostvaruje se pomoću Maxwell–Boltzmanove raspodjele brzina:

$$P(v)dv = 4\pi \left(\frac{m}{2\pi k_b T} \right)^{3/2} v^2 e^{-\frac{mv^2}{2k_b T}}$$

- gibanje atoma u molekuli **nije neovisno**, položaji atoma vezani su preko funkcionala polja sila:

$$E = E_{stretch} + E_{bend} + E_{tors} + E_{oop} + E_{eel} + E_{vdw} + \sum E_{cross}$$

- uslijed gibanja atomi molekule napuštaju svoje početne položaje što dovodi do promjene položaja molekule na plohi potencijalne energije (funkcional polja sila)

MOLEKULSKA DINAMIKA

- deriviranjem izraza za potencijalnu energiju (tj. izraza za ukupne interakcije atoma u sustavu) dobiva se sila koja djeluje na svaki atom u molekuli.

polje sila $\rightarrow - \frac{dE}{dr_i} = F_i$

- po drugom Newtonovom zakonu sila je jednaka umnošku mase i akceleracije:

$$F = m \cdot a$$

- ubrzanje je jednako drugoj derivacija koordinata po vremenu:

$$(a = dv/dt, v = dr/dt)$$

$$- \frac{dE}{dr_i} = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2}$$

- na ovaj način dobijemo skup diferencijalnih jednačbi koje opisuju gibanje atoma koji tvore molekulu

MOLEKULSKA DINAMIKA

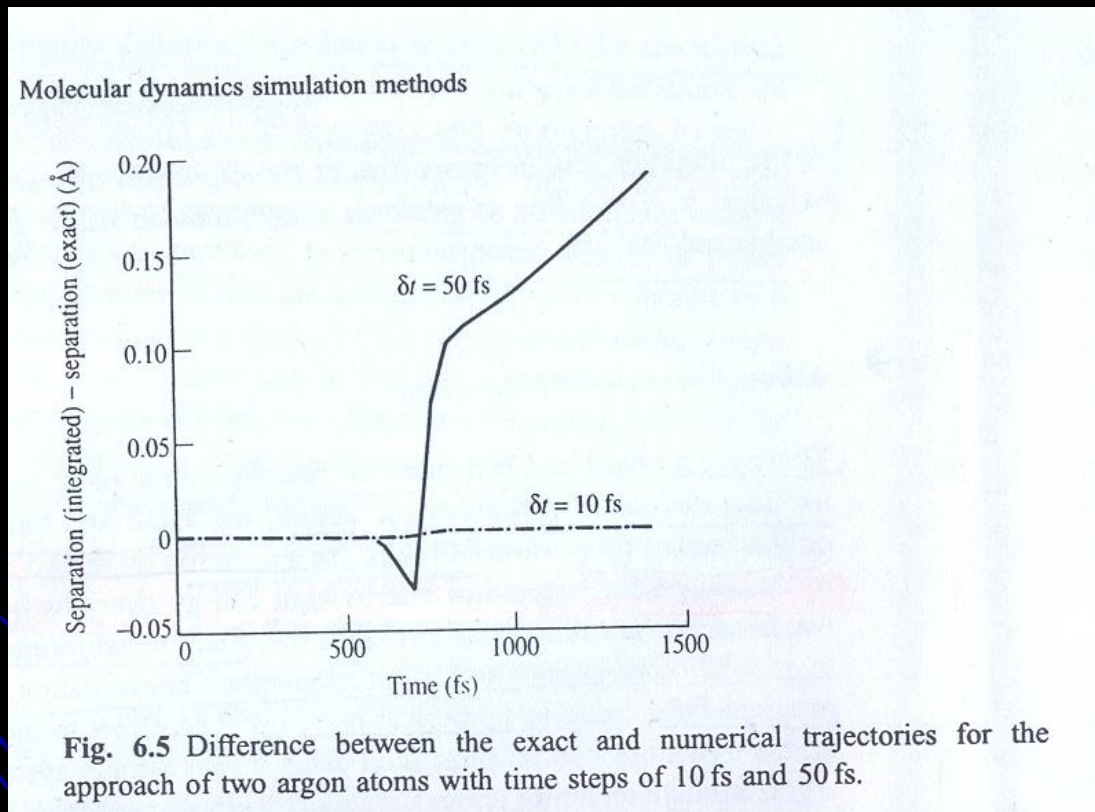
$$-\frac{dE}{dr_i} = m_i \frac{d^2 r_i}{dt^2}$$

VAŽNO

- sila koja djeluje na jedan atom u molekuli ovisi o položaju tog atoma, ali i položaju svih ostalih atoma s kojima je u interakciji
- jednačbe gibanja za atome u molekuli su veoma složene i sustav **nema analitičko rješenje** te je potrebno primijeniti **numeričku integraciju**.

MOLEKULSKA DINAMIKA

- aproksimacija koju koristi svaki od algoritama jest da je ubrzanje konstantno tijekom integracijskog koraka Δt .

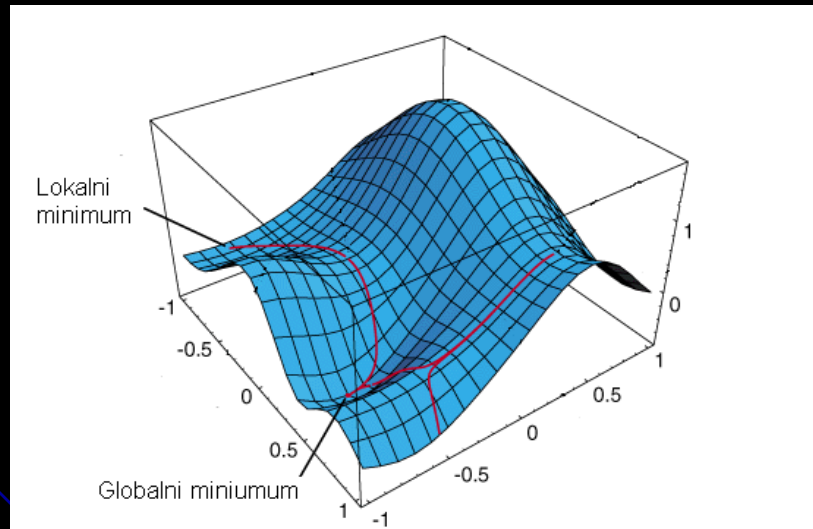


- valjanost aproksimacije je to bolja što je manji vremenski korak u simulaciji
- obično se uzima korak of 1 fs (1/10 vibracije C–H veze)

MOLEKULSKA DINAMIKA

KOLIKO DUGO SIMULIRATI?

Osnovna pretpostavka MD je da vrijedi **ergotska hipoteza**, tj. da moguća stanja sustava u termodinamičkoj ravnoteži možemo odrediti praćenjem razvoja sustava kroz dovoljno dugačak vremenski period.



Da bi se uzorkovali prijelazi preko barijere 5 kcal/mol potrebno je vrijeme simulacije od oko **1ns**.

Danas su simulacije idu i do 1 μ s.

MOLEKULSKA DINAMIKA

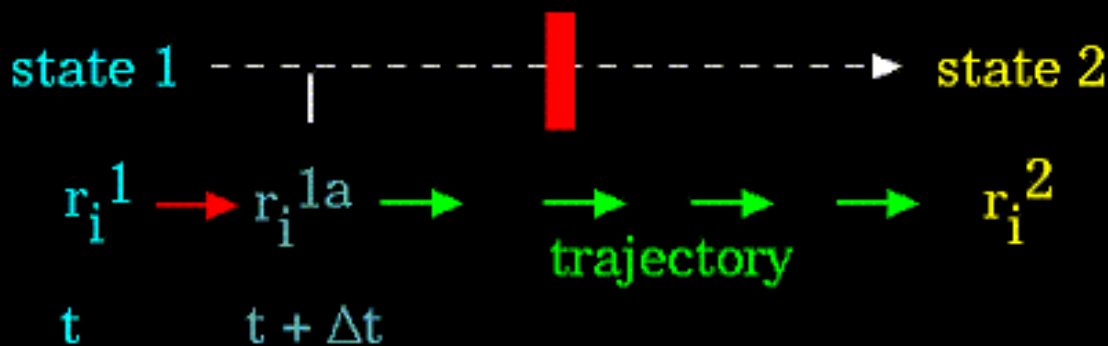
- algoritmi za izvođenje molekulske dinamike se razlikuju po tome koje veličine i u kojem trenutku računaju

VERLETOV ALGORITAM (\mathbf{r} , \mathbf{a} u trenutku \mathbf{t} ; \mathbf{r} u trenutku $\mathbf{t}-\Delta\mathbf{t}$):

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \Delta t^2 \mathbf{a}(t)$$

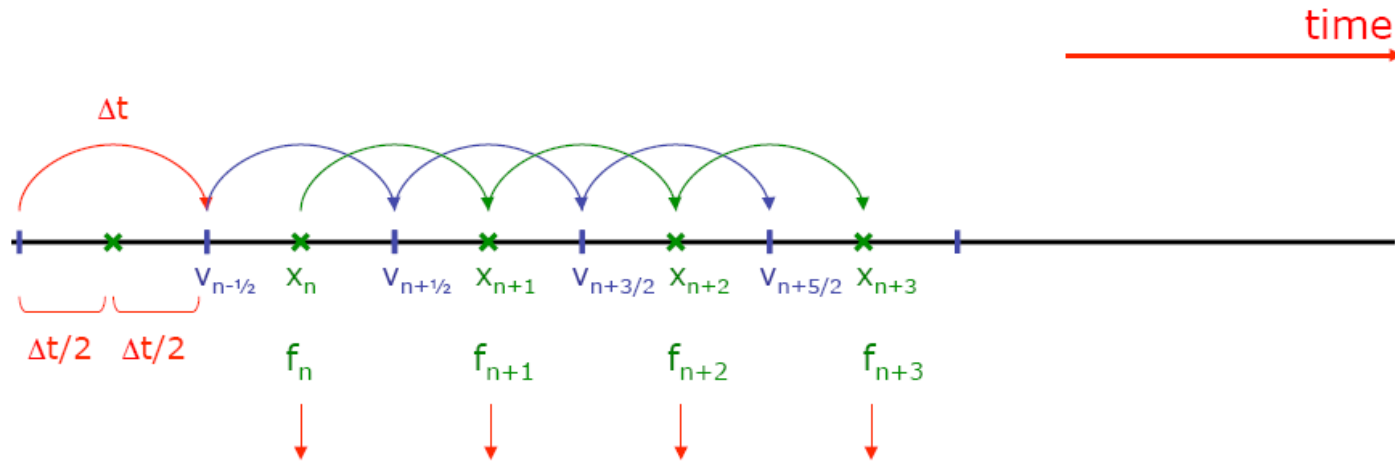
“LEAP-FROG” ALGORITAM (\mathbf{v} u trenutku $\mathbf{t}+1/2\Delta\mathbf{t}$; \mathbf{a} , \mathbf{r} u trenutku \mathbf{t})

- 1 solve for \mathbf{a}_i at t using: $-\frac{dE}{dr_i} = F_i = m_i \mathbf{a}_i(t)$
- 2 update \mathbf{v}_i at $t + \Delta t/2$ using: $\mathbf{v}_i(t + \Delta t/2) = \mathbf{v}_i(t - \Delta t/2) + \mathbf{a}_i(t) \Delta t$
- 3 update \mathbf{r}_i at $t + \Delta t$ using: $\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t + \Delta t/2) \Delta t$



MOLEKULSKA DINAMIKA

Leap-frog time-integration scheme



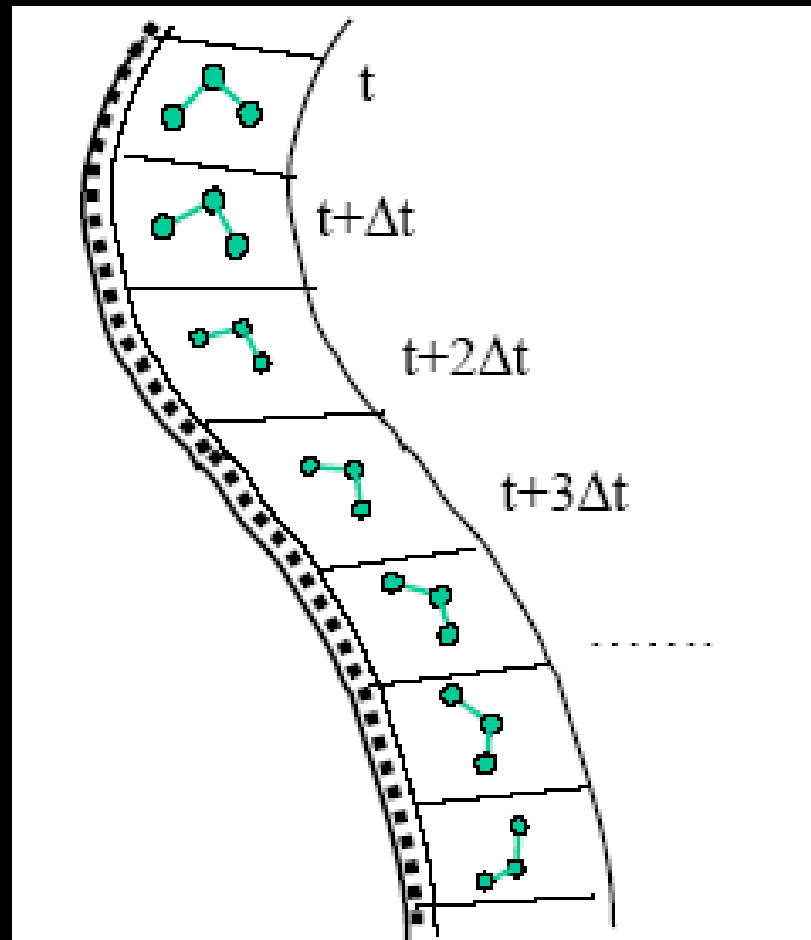
saved to disk

$\Delta t \approx 10^{-15} \text{s}$
0.002ps

trajectory of the particles

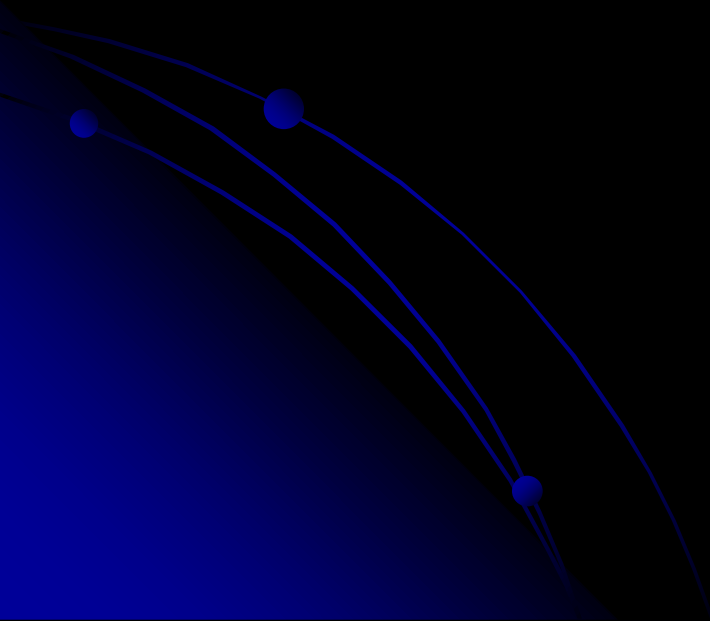
$$v(t_n + \Delta t/2) = v(t_n - \Delta t/2) + m^{-1}f(x(t_n))\Delta t + O((\Delta t)^3)$$

$$x(t_n + \Delta t) = x(t_n) + v(t_n + \Delta t/2)\Delta t + O((\Delta t)^3)$$



TERMOSTAT

- postoji više načina reguliranja temperature tijekom simulacije
- najčešće se vrši skaliranje brzina

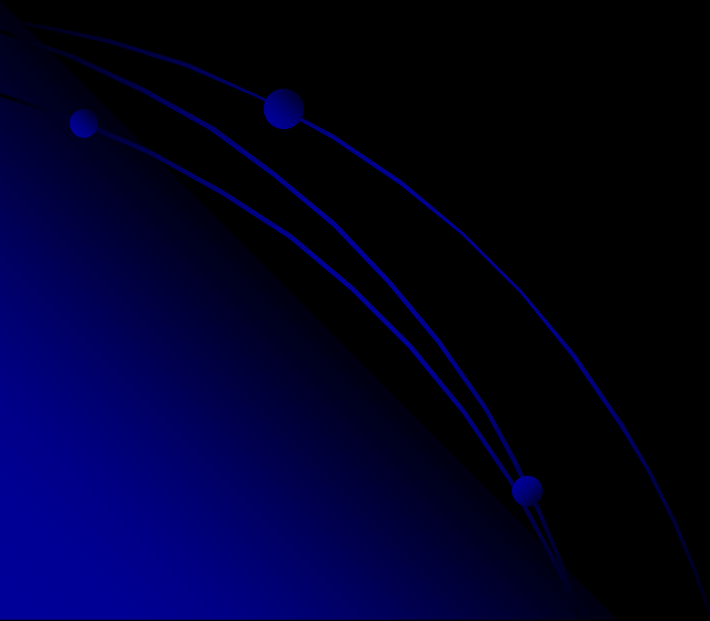


MOLEKULSKA DINAMIKA

MOLEKULSKA DINAMIKA (MD):

- simulacijska tehnika koja nam omogućava da **simuliramo ponašanje molekule** u realnom sustavu na danoj temperaturi
- osnova MD je prisutnost **temperature** kao stalnog ili promijenjivog parametra posljedica kojeg je **kinetička energija** atoma u molekuli
- gibanje atoma u molekuli tijekom vremena (**trajektorija**) opisuje **skup diferencijalnih jednadžbi** koji nema analitičko rješenje pa koristimo numeričku integraciju
- **vremenski korak** određen je najbržim gibanjem u sustavu u obično iznosi 1 fs
- čim dulje simuliramo, to bolje (**ergotska hipoteza**)
- otapalo

MOLEKULSKA DINAMIKA – PRIMJER VARIJACIJE U TEMPERATURI S CILJEM IZNALAŽENJA KONFORMACIJSKE PROMJENE



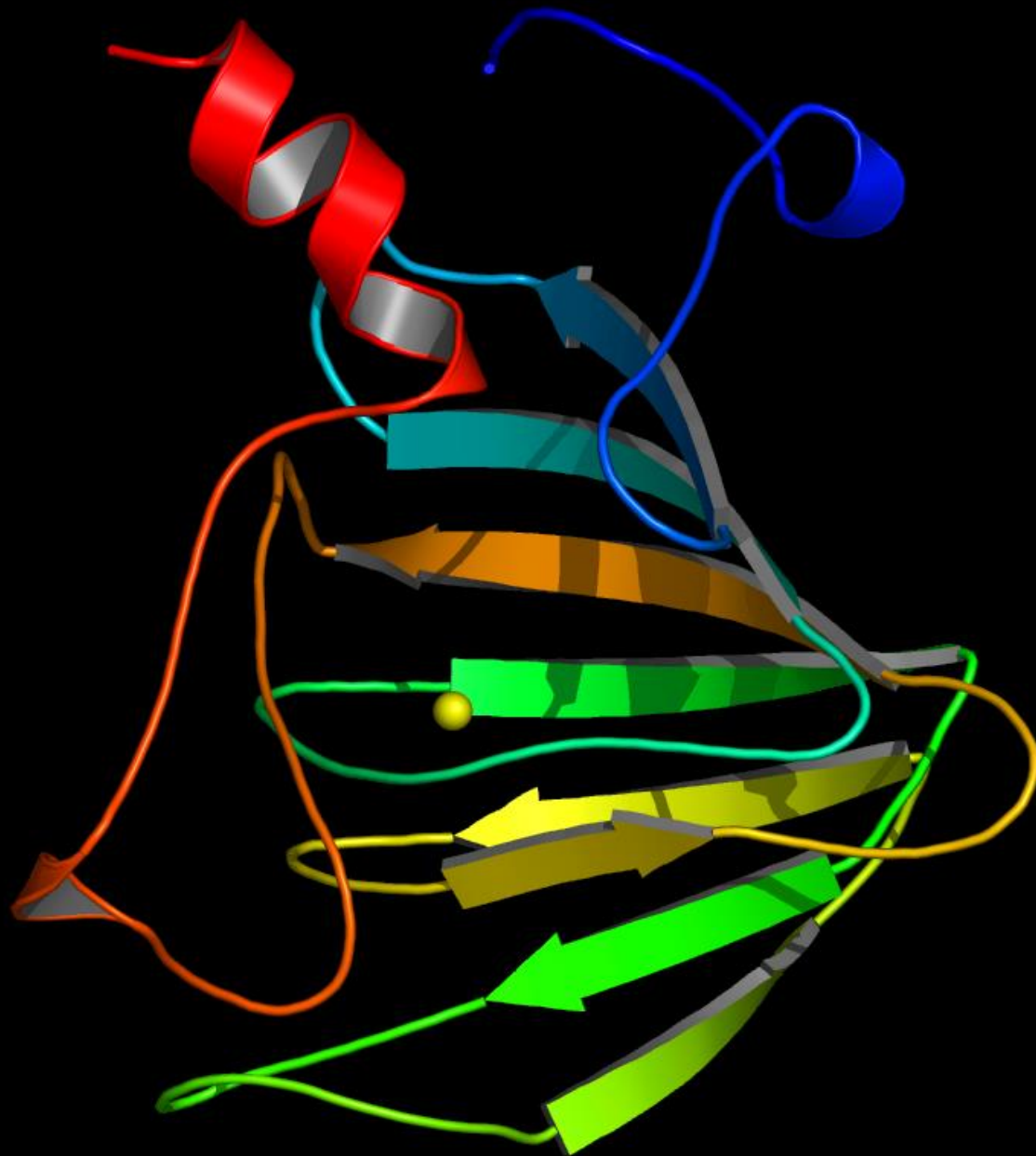
AUXIN BINDING PROTEIN 1 (ABP1)

- protein mase 22 kDa
- karakterističan je za zelene biljke, prisutan je u svim tkivima
- veže auksine specifično, selektivno i s afinitetom koji odgovara fiziološkoj koncentraciji auksina
- mutacija ABP1 je letalna, a utišavanje ABP1 gena onemogućuje elongaciju stanice¹
- prekomjerna ekspresija (overexpresion) ABP1 gena povećava osjetljivost na auksine i uzrokuje izraženiji rast stanice²
- 1970-tih pronađen, 1985. pročišćen
- 2002. riješena kristalna struktura (1,9 Å)³
- *cupin* obitelj proteina

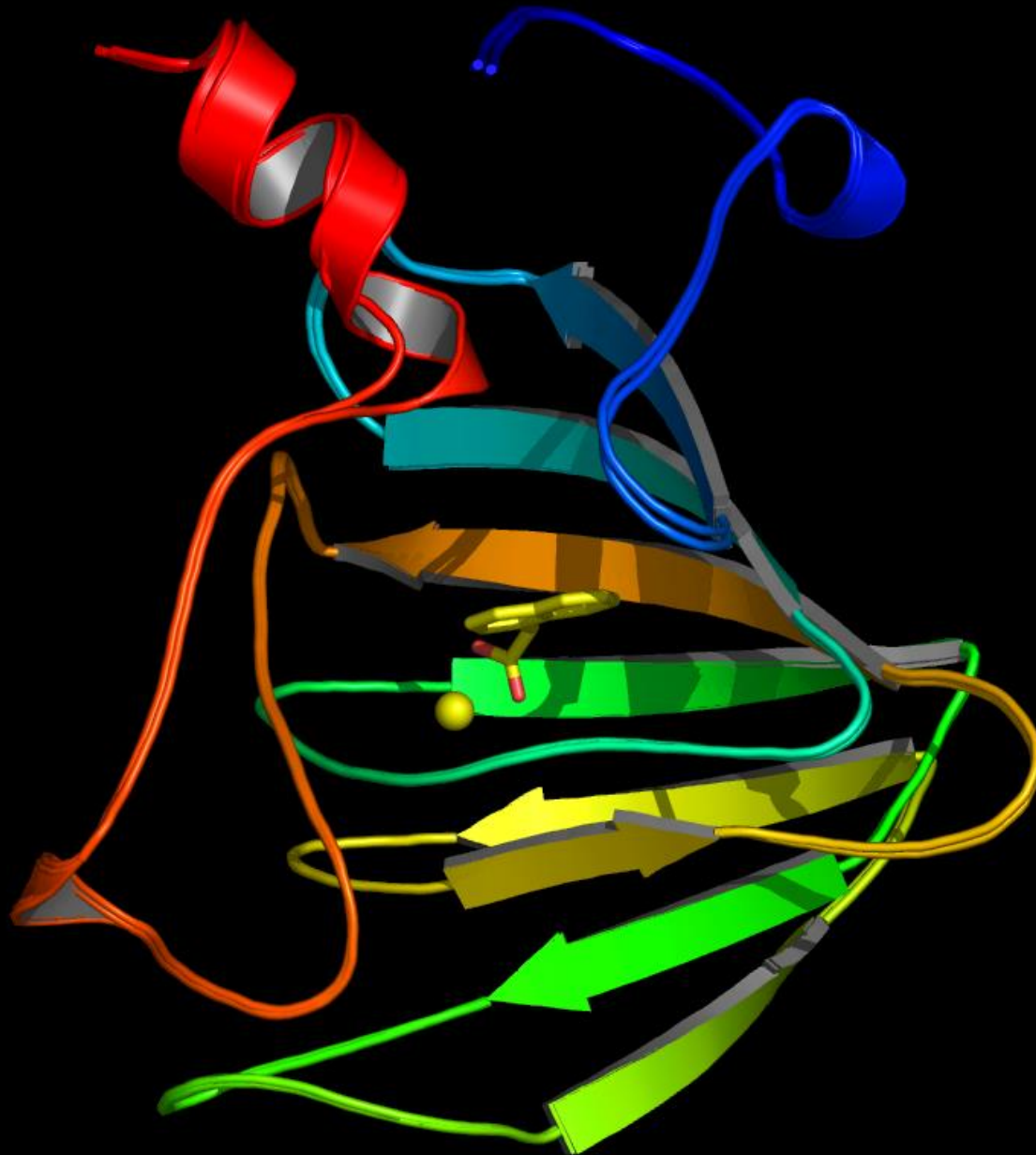
1 J.-G. Chen *et al.* (2001) GENES&DEVELOPMENT, **15**, 902-922.

2 A.M. Jones *et al.* (1998) *Science*, **282**, 1114-1117.

3 E.-J. Woo *et al.* (2002) *The EMBO Journal*, **21**, 2877-2885.



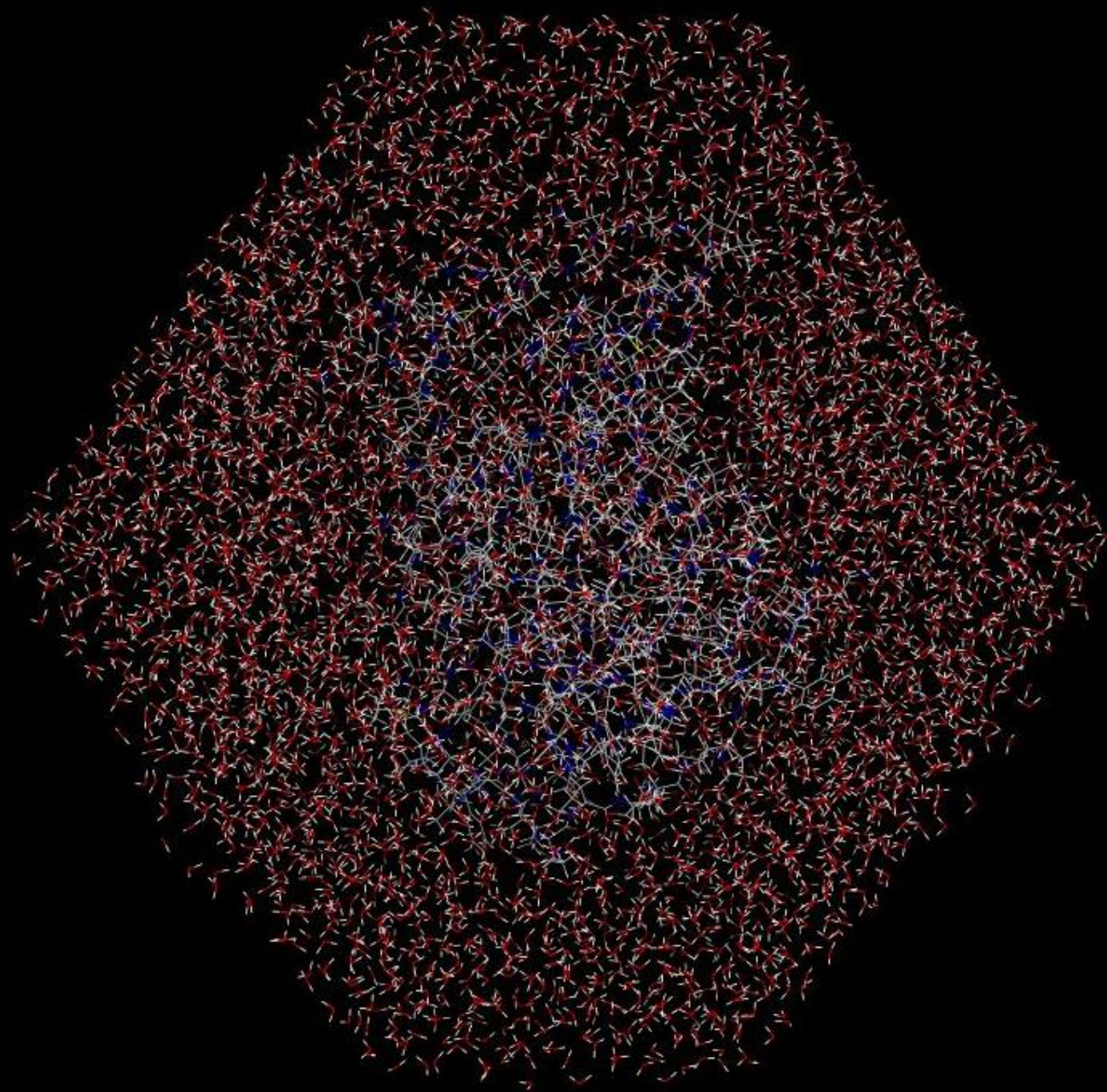




RMSD između proteinskog skeleta ekvivalentnih podjedinica je između 0,18 i 0,23 Å

SIMULACIJE MOLEKULSKE DINAMIKE

- ❑ zadržane kristalne vode koje su na udaljenosti manjoj od 3 Å od atom proteina
- ❑ polarni vodici dodani programom WHATIF
- ❑ simulacije uz eksplicitno prisutno otapalo (TIP3P)
- ❑ periodični uvjeti
- ❑ program AMBER, polje sila Amber
- ❑ parametrizacija liganada – *Antechamber*
- ❑ optimalizacija geometrije (100 koraka SD + 400 koraka CG)
- ❑ 300 ps simulacije uravnoteženja
- ❑ 5 ns simulacije
- ❑ vremenski korak od 1 fs



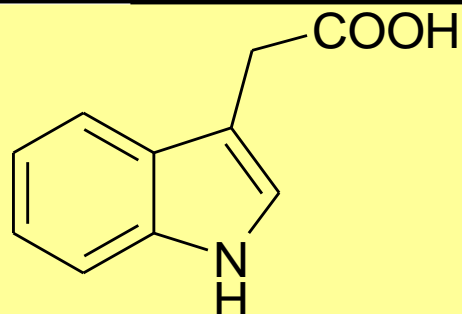
ABP1 bez vezanog supstrata

auksinski aktivni spojevi:

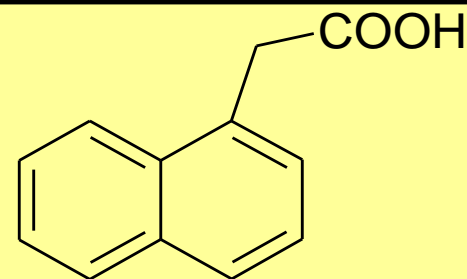
1-naftalenoctena kiselina (NAA)

indol-3-octena kiselina (IAA)

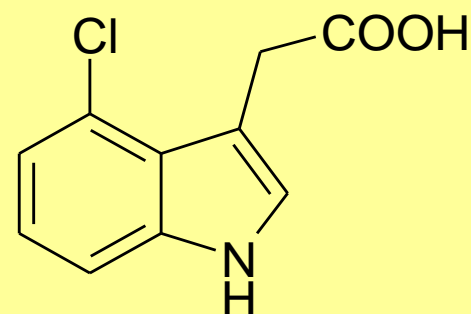
4-klor-indol-3-octena kiselina (4-Cl-IAA)



IAA



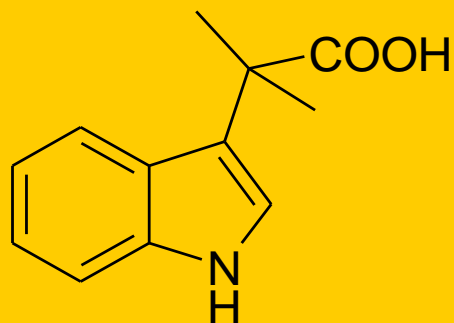
NAA



4-Cl-IAA

antiauksinski spoj:

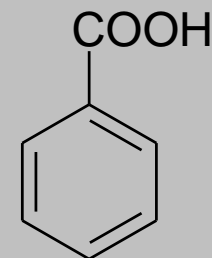
indol-3-izomaslačna kiselina
(IIBA)



IIBA

potpuno neaktivan spoj:

benzojeva kiselina (BA)

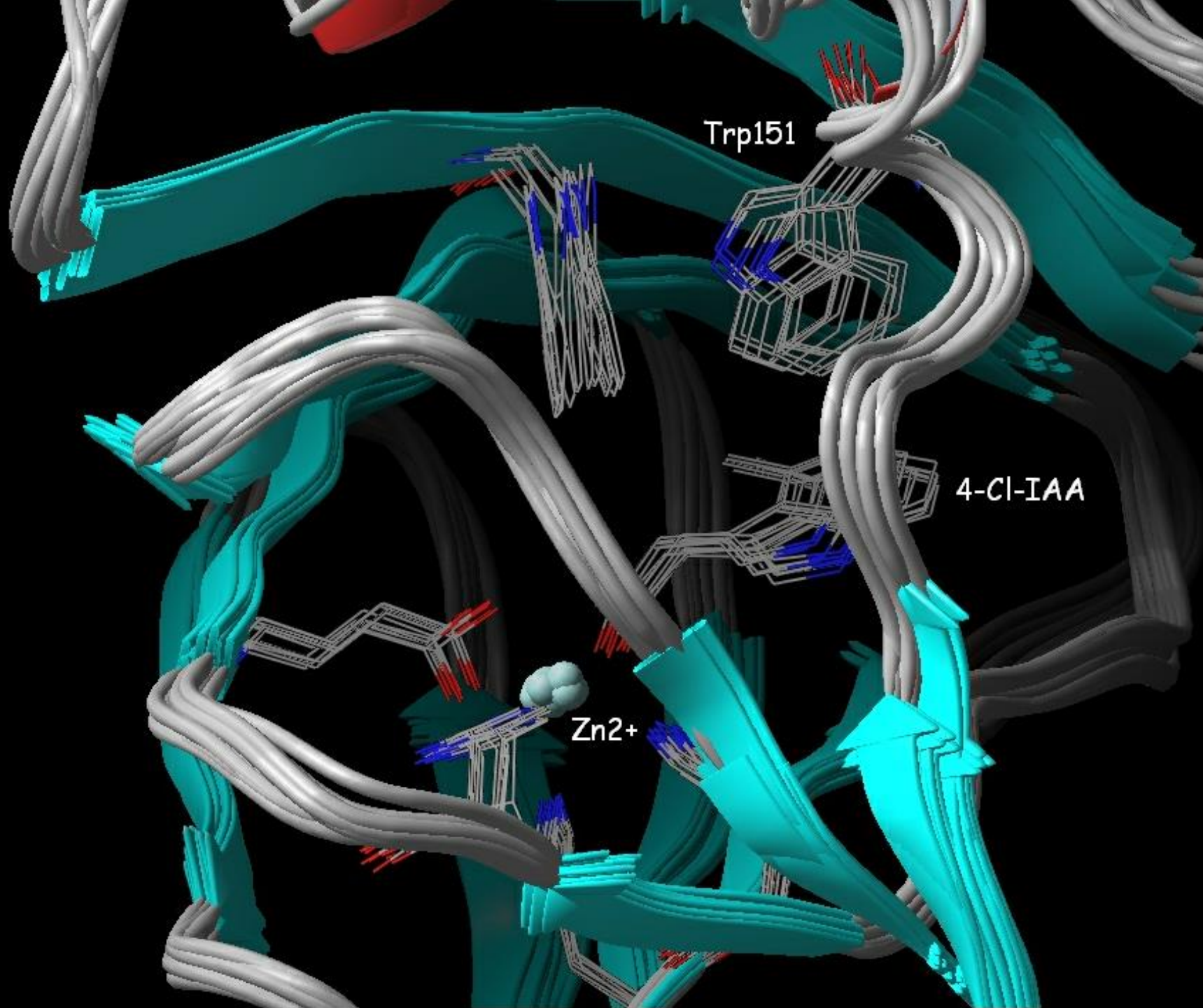


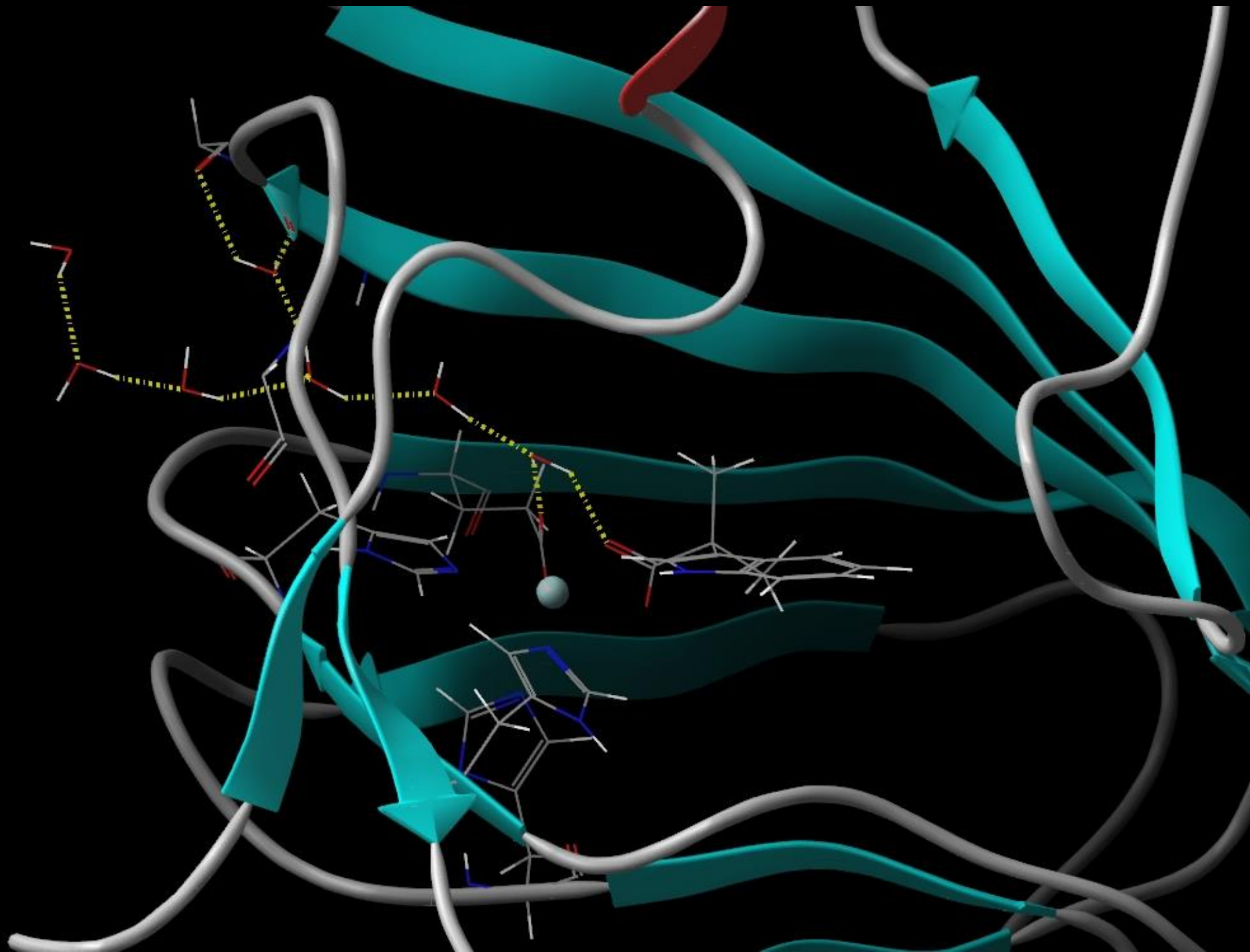
BA

Trp151

4-Cl-IAA

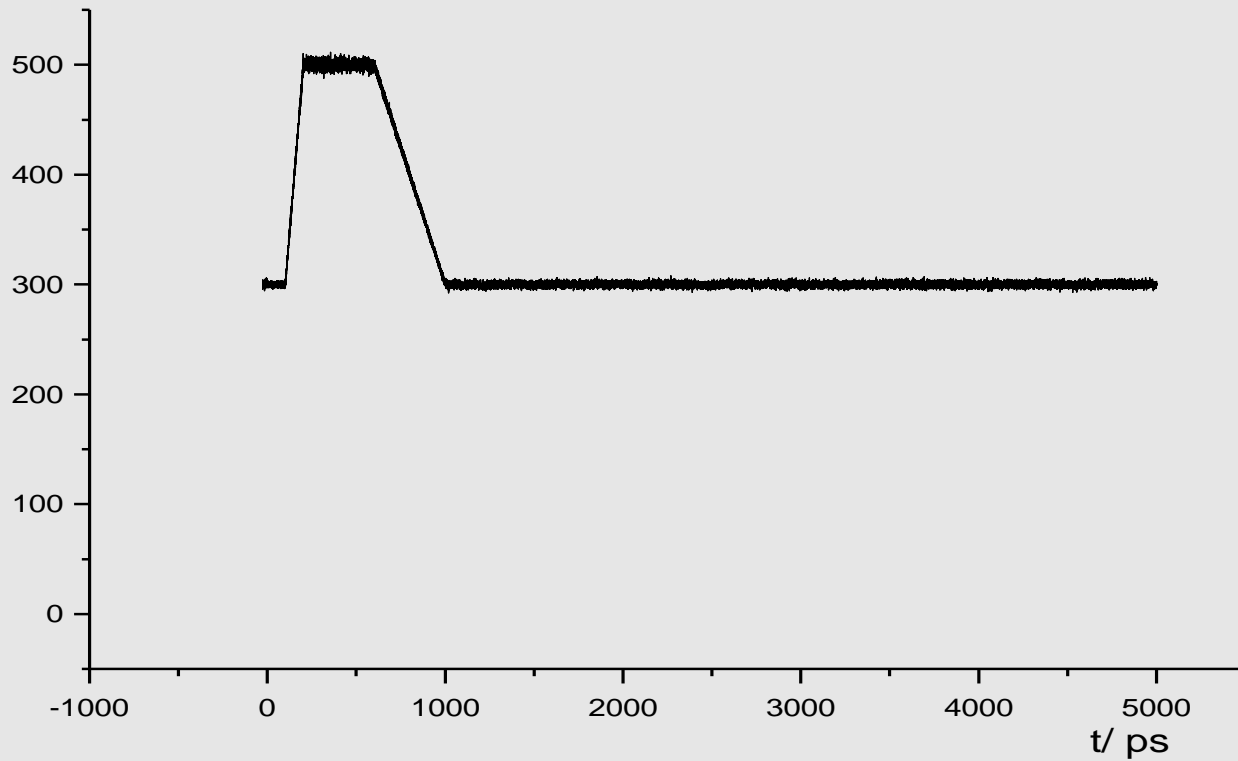
Zn²⁺

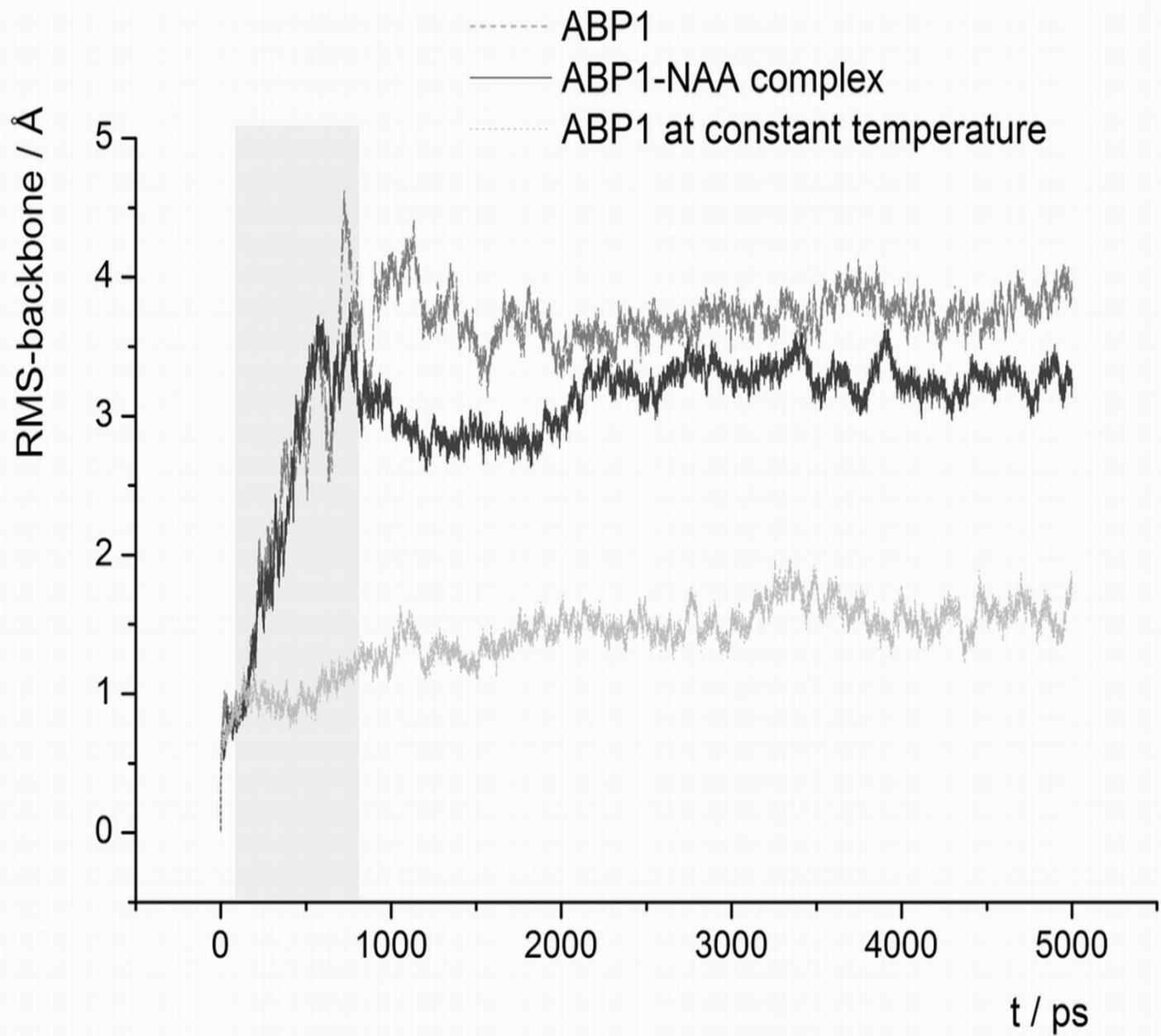


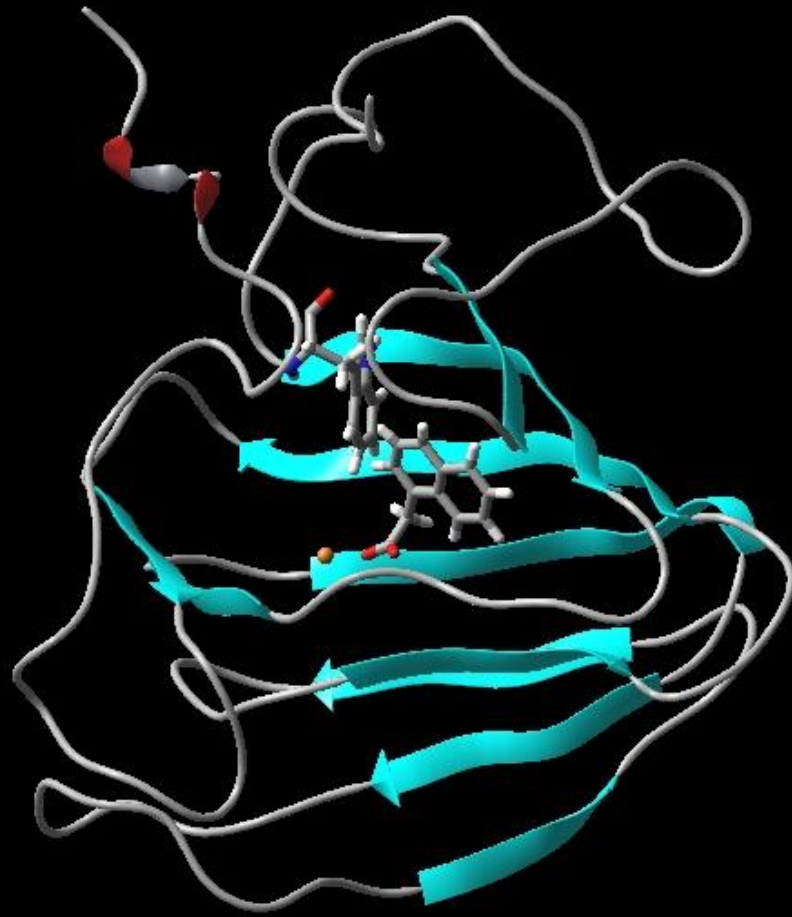


SIMULACIJE MOLEKULSKE DINAMIKE UZ PROMJENU TEMPERATURE

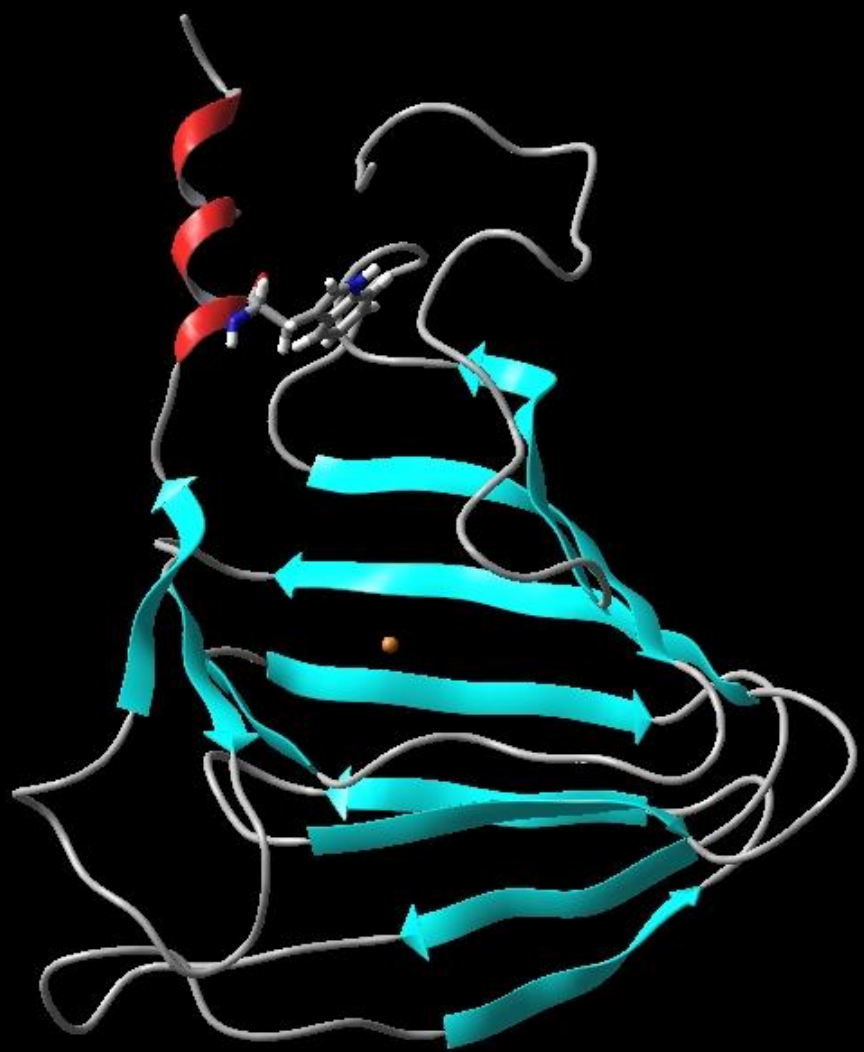
T / K

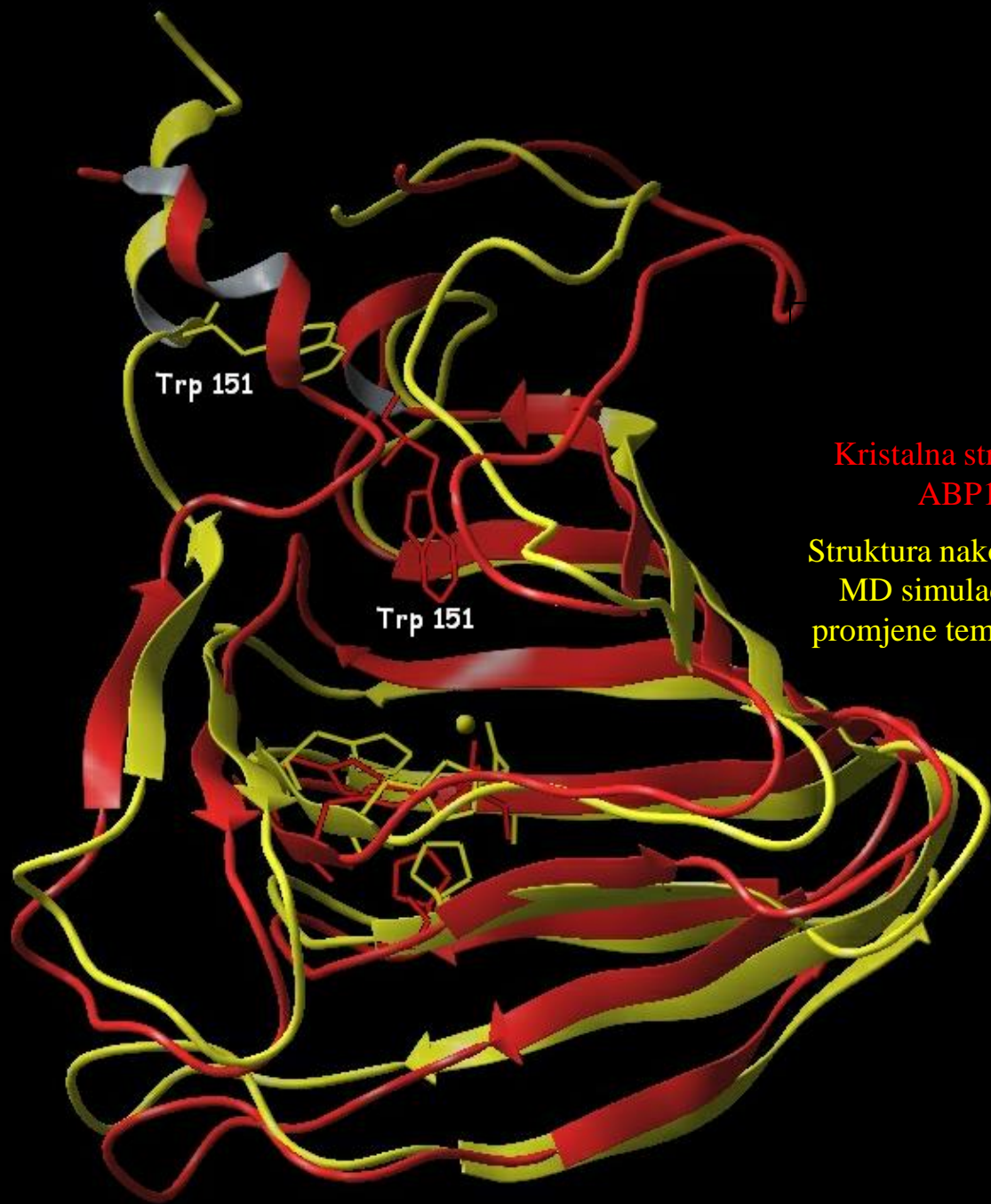




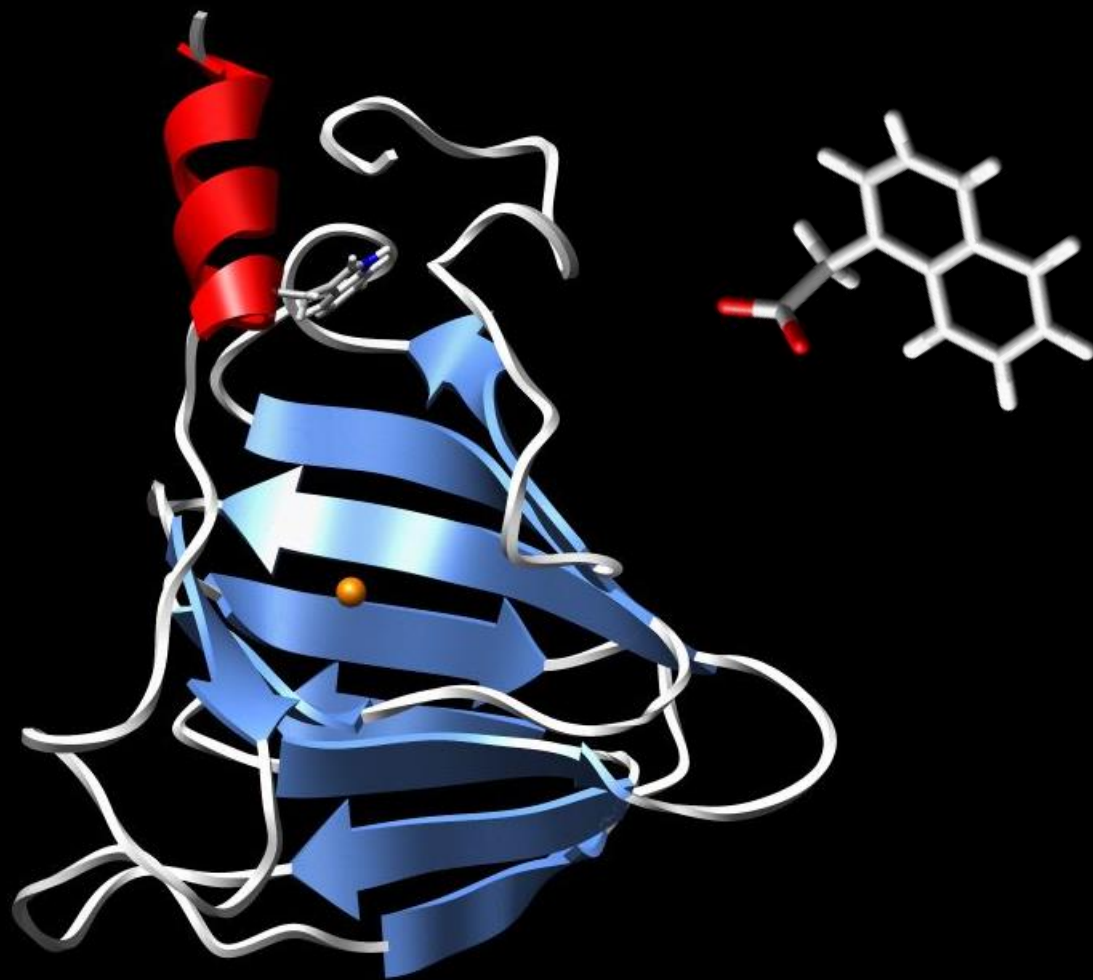


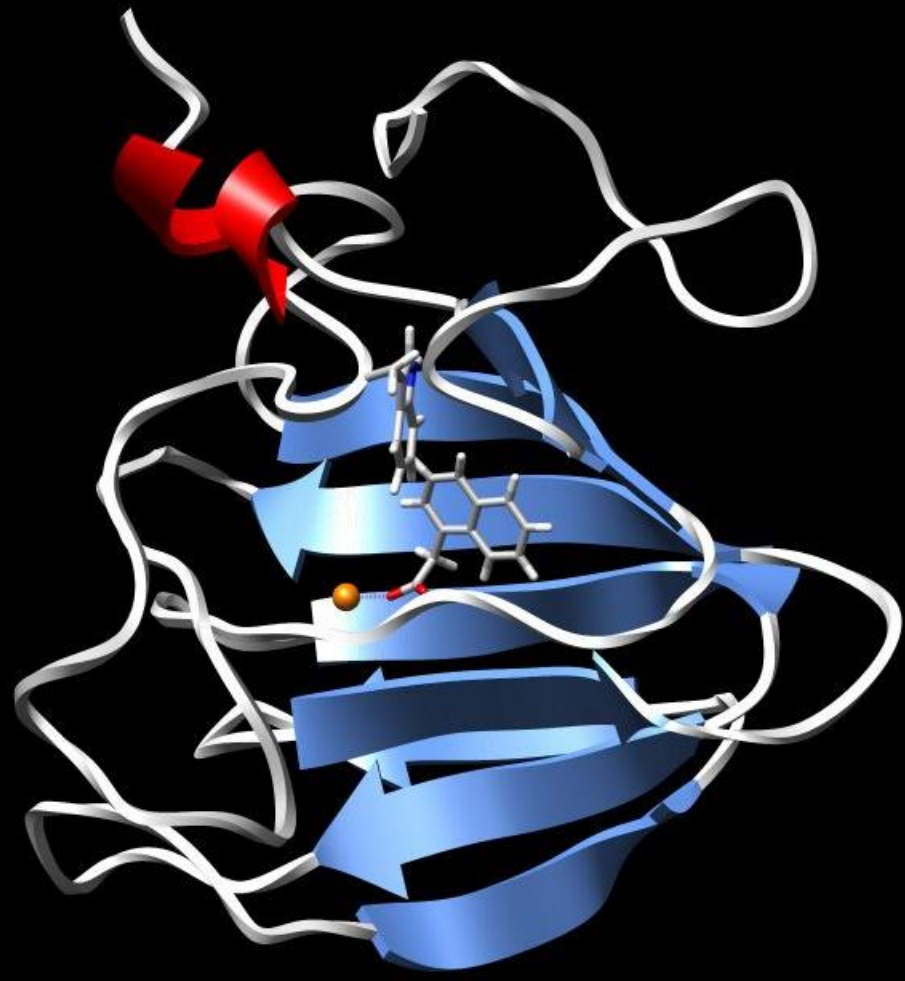






| | | |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|
| Kristalna struktura ABP1 | $-7,36 \cdot 10^6$ | $9,59 \cdot 10^{-2}$ |
| Struktura nakon 1,5 ns MD simulacije uz promjene temperature | $-7,84 \cdot 10^6$ | $9,87 \cdot 10^{-2}$ |



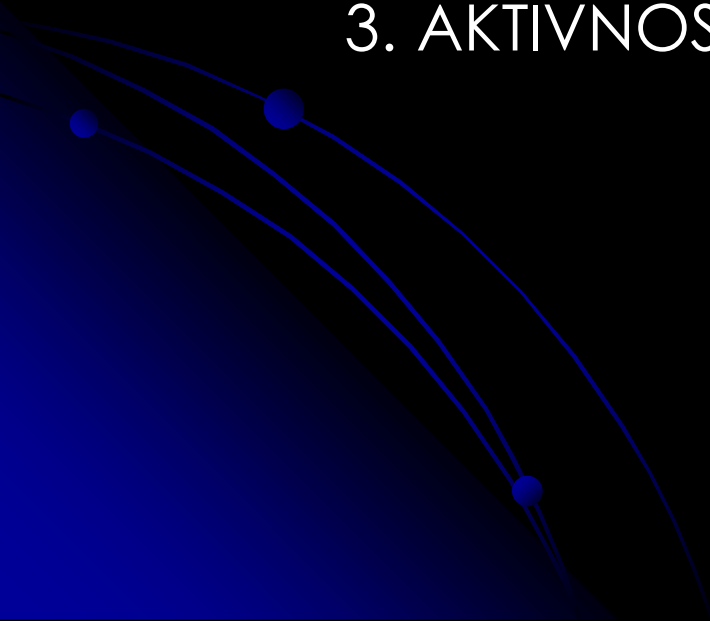


EKSPERIMENTALNI PODATCI O ABP1

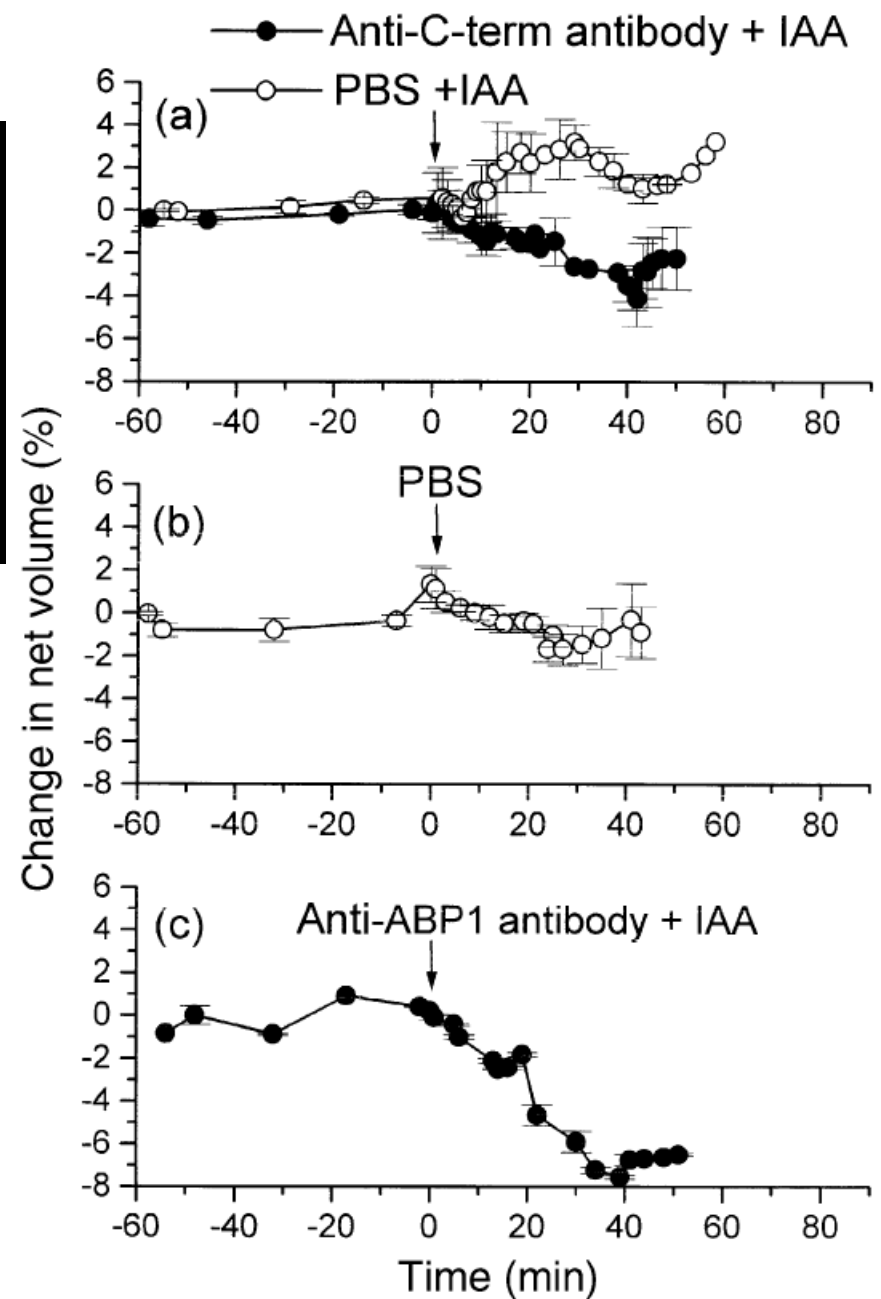
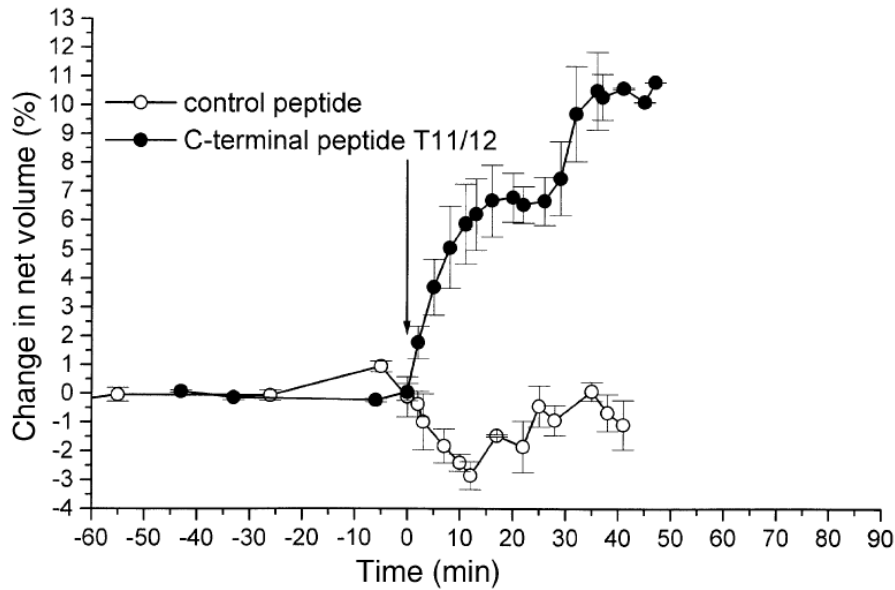
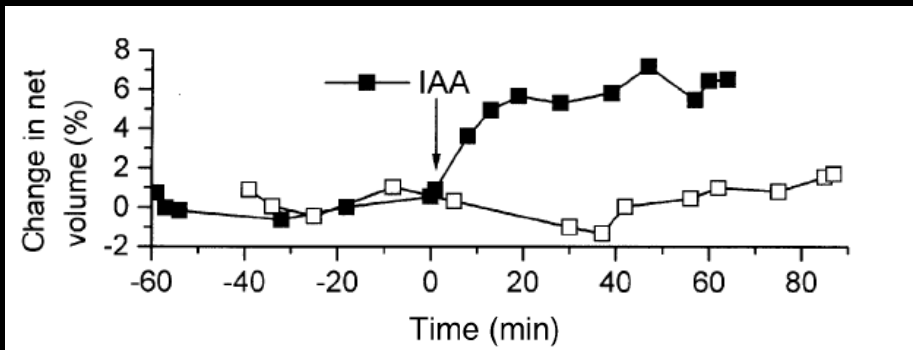
1. ELONGACIJA STANICE

2. HIPERPOLARIZACIJA MEMBRANE

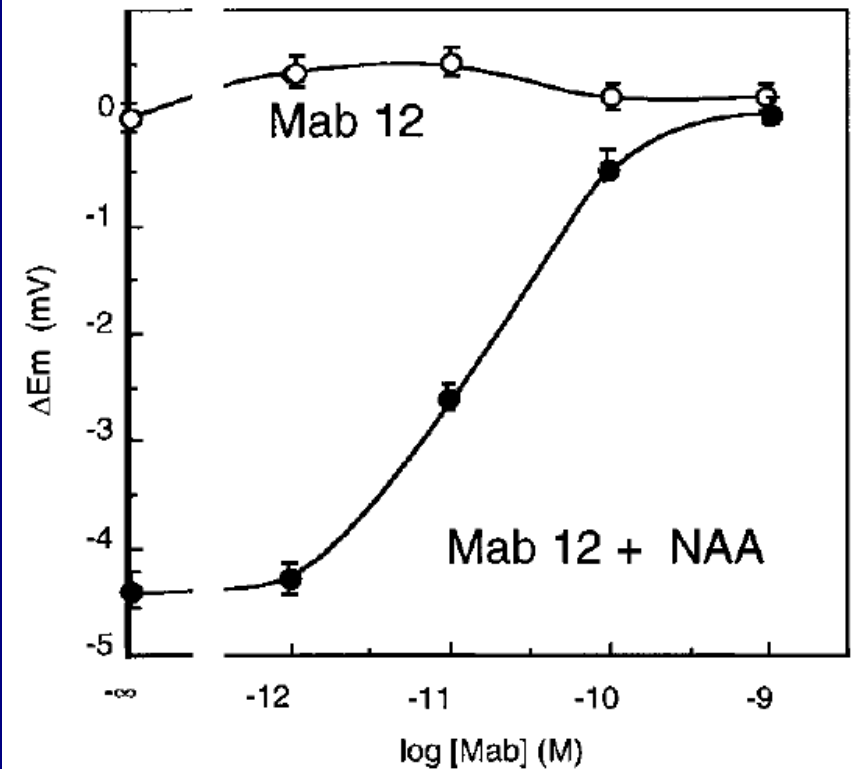
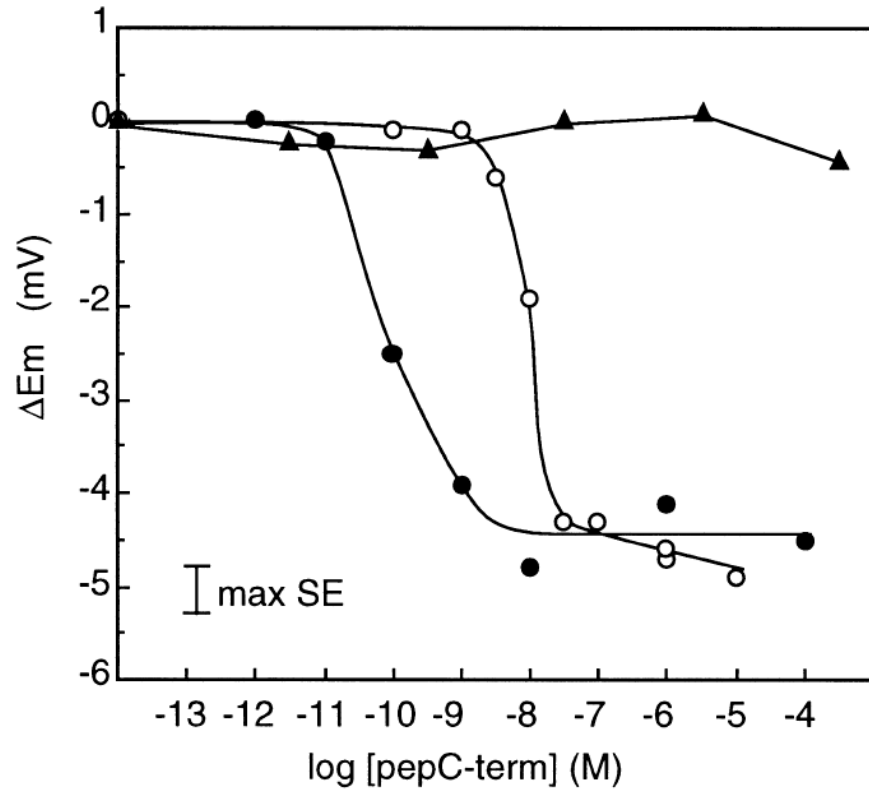
3. AKTIVNOST PROTONSKIH PUMPI



ELONGACIJA STANICE



HIPERPOLARIZACIJA MEMBRANE



AKTIVNOST PROTONSKE PUMPE

