

# Молекулярная динамика.

## Структурная Биоинформатика

Головин А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>МГУ им М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики

Москва, 2013

# Содержание

Введение

Ковалентные взаимодействия

Нековалентные взаимодействия

Варианты ММ

Вопрос времени в моделировании

Молекулярная динамика

Температура и давление

Этапы подготовки системы к МД

Особенности

REMD

Самосборка белка

Folding@home

FoldIt Game

# Пример молекулярного моделирования



# Уравнение Шредингера

$$\left( -\frac{\hbar^2}{m} \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] + V \right) \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t}$$

Или:

$$H\Psi = E\Psi; \quad H = \frac{-\hbar^2}{m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

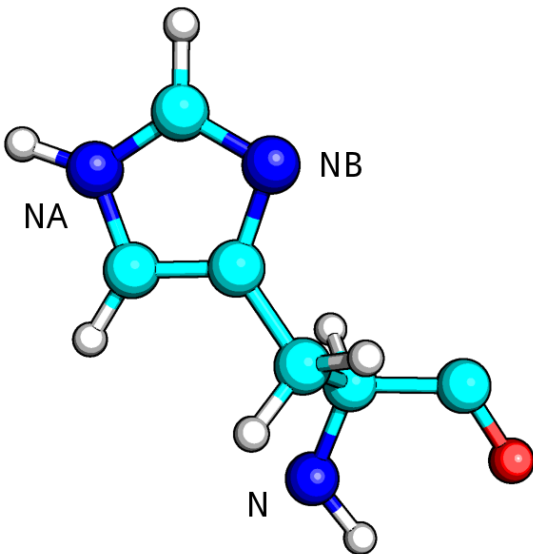
Современные базисы предполагают примерно 60 функций на атом. Итого: 900 функций на аминокислоту.

- Можно аппроксимировать электронную плотность уравнениями классической физики.

# Основные особенности силовых полей

- Большинство параметров неотделимо от поля.
- Параметризация ММ сильно зависит от целей исследования.
- Большинство силовых полей параметризованы для воспроизведения структуры.
- Силовые поля — это результат оптимизации параметров.
- Силовые поля — это эмпирически найденные данные.

## Типы атомов в СП



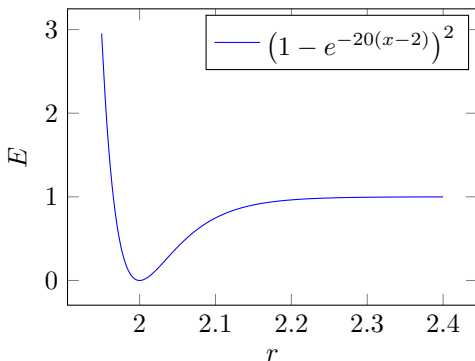
# Потенциал для описания связи

## Потенциал Морзе

$$U(l) = D_e \{1 - e^{[-a(l-l_0)]}\}^2$$

## Более распространённый

$$U(l) = \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2$$



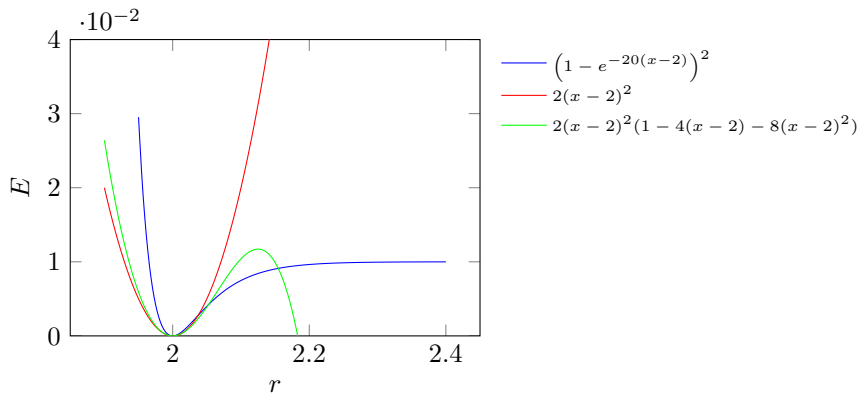
# Параметры при описании связи

$$E = \frac{k}{2}(r - r_0)^2$$

<b>связь</b>	<b><math>r_0, \text{Å}</math></b>	<b><math>k, \text{kcal mol}^{-1} \text{Å}^{-2}</math></b>
$C_{sp3}-C_{sp3}$	1.523	317
$C_{sp2}-C_{sp2}$	1.337	690
$C_{sp2}-O_{sp2}$	1.208	777
$C_{sp3}-N_{sp3}$	1.438	367



## Кубический и прочие варианты



$$U = \frac{k_i}{2}(l_i - l_0)^2(1 - k'(l_i - l_0) - k''(l_i - l_0)^2 - k'''(l_i - l_0)^3 - k''''(l_i - l_0)^4 \dots)$$

# Потенциал валентного угла

$$U(\phi) = \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2$$

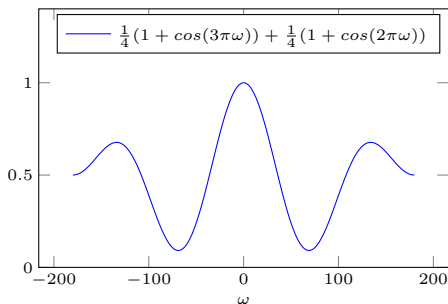
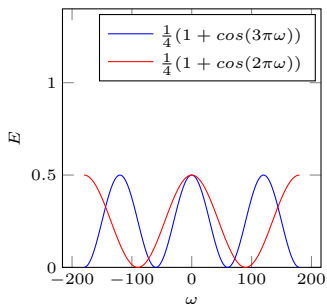
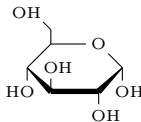
или

$$U(\phi) = \frac{k_i}{2}(\phi_i - \phi_0)^2(1 - k'(\phi_i - \phi_0) - k''(\phi_i - \phi_0)^2 - k'''(\phi_i - \phi_0)^3 - k''''(\phi_i - \phi_0)^4 \dots)$$

# Потенциал торсионного угла

$$U(\omega) = \sum_{\text{torsions}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))$$

Рассмотрим O-C-C-O (сахар в ДНК)



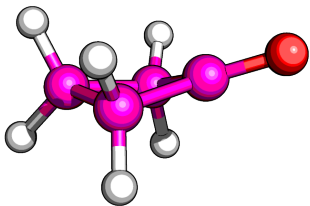
# Потенциал торсионного угла

$$U(\omega) = \frac{V_1}{2}(1 + \cos\omega) + \frac{V_2}{2}(1 + \cos 2\omega) + \frac{V_3}{2}(1 + \cos 3\omega) \dots$$

- Для поля MM2 используют три члена.
- Поле OPLS использует ряды с 4-ю слагаемыми.

$$U(\omega) = \frac{1}{2} [F_1(1 + \cos\omega) + F_2(1 - \cos 2\omega) + F_3(1 + \cos 3\omega) + F_4(1 - \cos 4\omega)]$$

# "Неправильные" торсионные углы



$$U(\omega) = V_1(1 - \cos\omega)$$

$$U(\omega) = V_1(\omega - \omega_0)^2$$

Для циклобутанона кислород должен находиться в одной плоскости с1,с2,с3.

Используют потенциал, где перечисление не 1-2-3-4, а 1-4-2-3

# Нековалентные взаимодействия

- Нековалентные взаимодействия являются определяющими в формировании структуры биополимеров.
- Так как эти взаимодействия реализуются через пространство, то часто они описываются как функции, обратно пропорциональные расстоянию между двумя атомами.

# Электростатические взаимодействия

Допустим, что поверхность единичного потенциала можно представить зарядами в центрах атомов.

Тогда электростатические взаимодействия будут описываться по закону Кулона:

$$U(q_1, q_2) = \frac{q_1 q_2}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}};$$

$$U = \sum_{i=1}^{N_A} \sum_{j=1}^{N_B} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}$$

# Электростатические взаимодействия

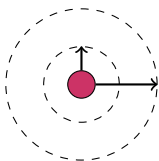
Очевидно, что количество вычислений растет значительно быстрее количества частичных зарядов.

Существуют следующие упрощения:

- Разрастание центрального мультиполя (ММ малых молекул)
- Двойное обрезание
- Потенциал реакционного поля
- Суммирование Эвальда



# Двойное обрезание



Для сферы А мы считаем все частичные заряды, а для сферы А-В мы будем считать взаимодействие групп зарядов с нашим атомом.

$$U_1 = \sum_{i=1}^{N_A} \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1i}} + \sum_{j=1}^{N_{group}} \frac{q_1 q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1j}}$$

# Потенциал реакционного поля

Основная идея: мы считаем, что за некоторым расстоянием плотность заряда одинаковая, и, следовательно, известна некая диэлектрическая проницаемость среды.

$$U_{ij} = \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{1i}} \left[ 1 + \frac{\epsilon_{rf} - \epsilon_r}{2\epsilon_{rf} + \epsilon_r} \frac{r_{ij}^3}{r_c^3} \right] - \frac{q_1 q_i}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_c} \frac{3\epsilon_{rf}}{2\epsilon_{rf} + \epsilon_r}$$

# Суммирование Эвальда

Основная идея: нам нужно учитывать не только заряды в ближайшем окружении, но и, как в кристалле, заряды, находящиеся в соседних ячейках.

$$U_{ij} = \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} \sum_{z=1}^{N_z} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij}}$$

Это сходится, но очень медленно.

# Суммирование Эвальда

Эвальд предложил перевести этот ряд в сумму 2-ух быстро сходящихся рядов и константы.

$$U = U_{dir} + U_{rec} + U_0$$

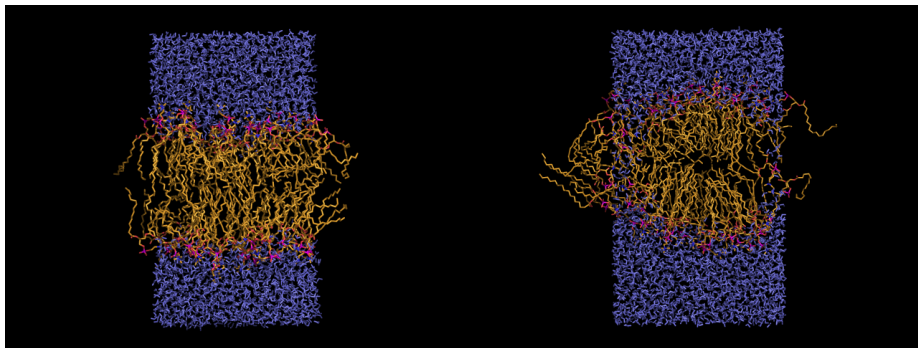
$$U_{dir} = f/2 \sum_{i,j}^N \sum_{x=1}^{N_x} \sum_{y=1}^{N_y} \sum_{z=1}^{N_z} q_i q_j \frac{\operatorname{erfc}(\beta r_{ij,n})}{r_{ij,n}}$$

$$U_{rec} = \frac{f}{2} \pi V \sum_{i,j}^N q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z} \frac{\exp(-\pi m/\beta)^2 + 2\pi i m (r_i \cdot r_j)^2}{m}$$

$$U_0 = \frac{f\beta}{\sqrt{\pi}} \sum_i^N q_i^2$$

Где бета - это параметр, определяющий соотношение прямого и обратного взаимодействий

# Суммирование Эвальда vs двойное обрезание



Self-assembly with PME

Self-assembly with Cut-off

# Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия

- В основе природы Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий лежат электронные эффекты: дисперсионные и обменные.
- В принципе, рассчитать такие эффекты можно в QM, но это далеко не тривиальная задача.
- В ММ нам надо считать такие взаимодействия быстро, на сегодняшний день наиболее часто используют потенциал Леонарда-Джонса:

$$U_{VdW} = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

# Взаимодействия между разными типами атомов

Константы для разных типов атомов будут разные. Для их определения существуют правила смешивания:

$$\sigma_{AB} = \frac{1}{2} (\sigma_{AA} + \sigma_{BB})$$

$$\epsilon_{AB} = \sqrt{\epsilon_{AA}\epsilon_{BB}}$$

Это не единственный вариант правила смешивания, но такой подход наиболее распространён для моделирования биологических систем

# Различия для 1-4 взаимодействий

- Так как 1-4 взаимодействия могут быть уже учтены в описании торсионного угла, то может быть, что силовых полях такие нековалентные взаимодействия не учитываются.
- В полях семейства AMBER, 1-4 VdW взаимодействия всё-таки учитываются, но их потенциал делится на 2.



# Водородные связи

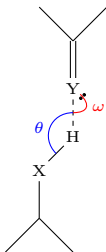
- В силовых полях водородная связь часто описывается как комбинация Ван-дер-Ваальсовых и Кулоновских взаимодействий
- Существуют силовые поля, где водородная связь задаётся своим потенциалом на основе потенциала Леонарда-Джонса 10-12:

$$U_{HB} = \frac{A^{10}}{r} - \frac{C^{12}}{r}$$

# Водородные связи

Для точного описания водородной связи вносят поправки, учитывающие геометрию водородной связи:

$$U_{HB} = \left( \frac{C}{d^6} - \frac{D}{d^4} \right) \cos^m \theta$$



$$U_{HB} = \left( \frac{A}{r_{H...Ac}^{10}} - \frac{C}{r_{H...Ac}^{12}} \right) \cos^2 \theta_{Don-H...Acc} \cos^4 \omega_{LP-Acc...H}$$

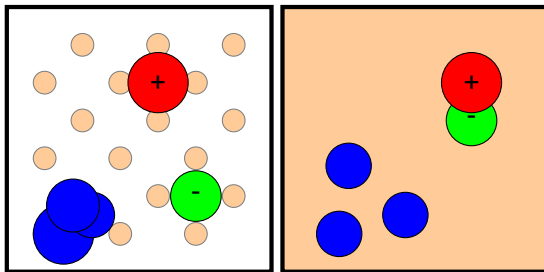
# Эффективный парный потенциал

Для системы из 1000 частиц существует 499500 парных взаимодействий и 166167000 тройных взаимодействий.

## Выход есть:

- Использование парного потенциала с 'правильной' параметризацией.
- Пример: использовать большие частичные заряды для фазы, чем для одной молекулы.
- Это работает для воды. 1.85 D vs 2.6 D

# Явное и неявное описание растворителя



# Модели воды

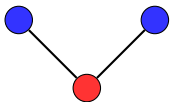
- Вода - достаточно сложный объект.
- Важно, что модель воспроизводит как свойства одной молекулы, так и свойства фазы.

## **Существуют три основных класса моделей:**

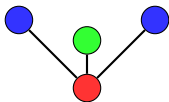
- Простые модели
- Поляризуемые модели
- Ab initio модели

# Модели воды

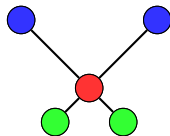
## Простые модели



SPC,TIP3P



TIP4P



ST2,TIP5P

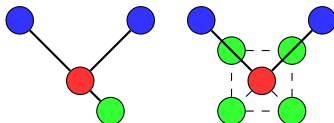
В большинстве случаев применяют так называемые rigid body варианты моделей, хотя и существуют модели, где связи представлены потенциалами.

# Модели воды

## Поляризуемые модели

Есть два подхода:

- Смещать центр заряда кислорода относительно центра атома
- Добавить точки вокруг кислорода, в которых может меняться заряд

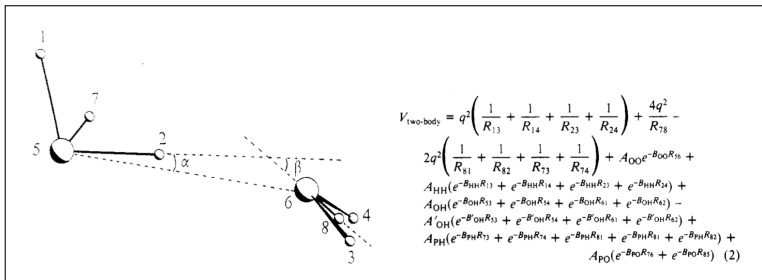


# Модели воды

## Ab initio модели

Базируются на квантовомеханических вычислениях как одной, так и нескольких молекул воды.

NCC модель:





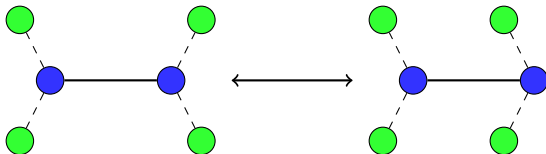
## Conclusions

- ▶ No water model available is able to reproduce all the water properties with good accuracy. All empirical models are fitted to something and the ab initio models suck....
- ▶ It is, never the less, possible to describe the force field of water using simple empirical models, and predict nature in many fields.
- ▶ It is worth considering which models to use when performing any simulation including water. Computational cost vs accuracy.

# Силловые поля с объединёнными атомами

Основная идея: не учитывать атомы водорода, не принимающие участие в образовании водородной связи. К массе атома без водорода добавляется 1.

Есть проблема:



# Молекулярная механика твердого тела

$SiO_2$  - типичный объект подобных исследований. Часто бывает необходимо наблюдать дефекты в образовании кристаллической структуры.

Ковалентную составляющую заменяют на модифицированные нековалентные потенциалы:

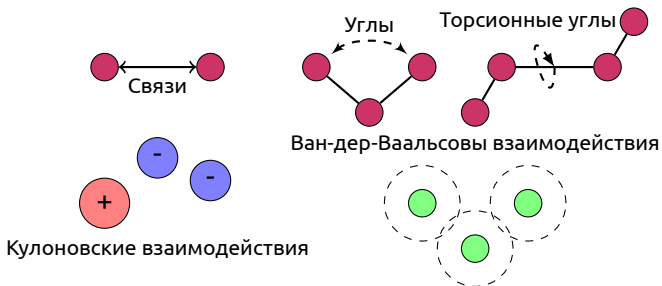
$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left( 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

GlassFF:

$$U = \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left( D_0 \left[ e^{r(1-r_{ij}/r_0)} - 2e^{\frac{r}{2}(1-r_{ij}/r_0)} \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

# Простое уравнение силового поля (СП)

$$U = \sum_{bonds} \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_i}{2} (\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left( 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$



## Вопросы:

- Является ли одна структура отображением состояния всех молекул вещества?
- Будут ли рассчитанные на основе структуры свойства соответствовать эксперименту?

Скорее всего нет, нам нужен ансамбль конформаций молекул при данной температуре и давлении.

# Уравнение Шредингера

$$\left( -\frac{\hbar^2}{m} \left[ \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right] + V \right) \Psi(r, t) = i\hbar \frac{\partial \Psi(r, t)}{\partial t}$$

Или:

$$H\Psi = E\Psi; \quad H = \frac{-\hbar^2}{m} \nabla^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r}$$

В молекулярной механике где аппроксимируем электронную плотность уравнениями классической физики.

$$F = m \frac{\partial^2 r}{\partial t^2}$$

Осталось придумать как следить за эволюцией системы во времени.

# Простое уравнение силового поля (СП)

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{bonds} \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 + \sum_{angles} \frac{k_i}{2} (\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{torsions} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) + \\
 & + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left( 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)
 \end{aligned}$$

Молекулярная динамика

Монте-Карло

$$v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t - \frac{\Delta t}{2}) + \frac{F(t)}{m} \Delta t$$

$$acc(o \rightarrow \eta) = \min \left( 1, \exp \left\{ -\beta [U(r^N) - U(r^N)] \right\} \right)$$

# Молекулярная динамика

Расчёт силы действующей на атом

$$F_i = \sum_j F_{ij}$$

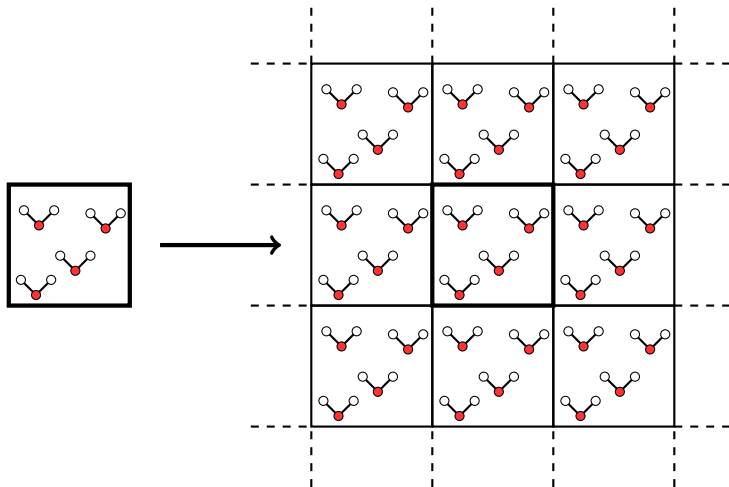
$\Delta t$

Расчёт новых координат

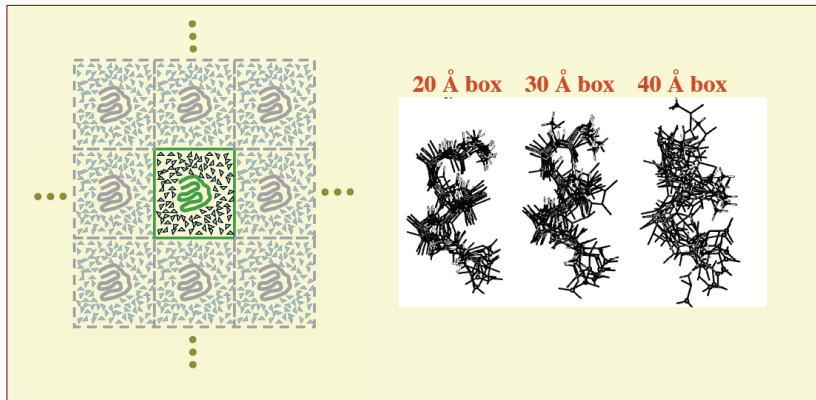
$$\frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = \frac{F_i}{m_i}$$
$$\frac{\partial r_i}{\partial t} = v_i, \quad \frac{\partial v_i}{\partial t} = \frac{F_i}{m_i}$$



# Периодические граничные условия

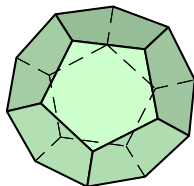
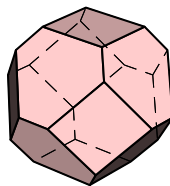
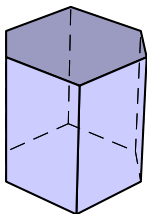
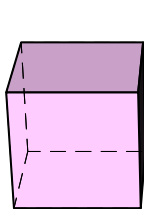
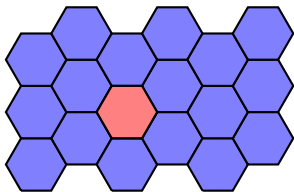
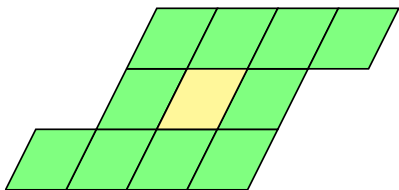


# Периодические граничные условия



МД поли-аланина показала искусственную стабилизацию альфа спирали, при использовании маленькой ячейки.

## РВС и форма ячейки



# Сферические граничные условия

Бывают системы, для которых применение периодических граничных условий неудобно:

- Капли жидкости
- Ван-дер-Ваальсовы кластеры
- Гетерогенные системы при неравновесии
- Моделирование в вакууме

# Список соседей

- Основная тяжесть счёта состоит в вычислении нековалентных взаимодействий.
- Применение обрезания непринципиально меняет скорость счёта, посчитать расстояние — это почти посчитать энергию
- В моделировании жидкостей окружение атома незначительно меняется в течение 10-20 шагов.

# Производительность

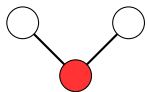
Система из 80000 атомов, компьютер Core2Quad:

Скорость:	24 шага/сек
Время наблюдения за системой:	1 мкс
Число шагов:	$5 \cdot 10^8$
Длина шага:	2 фс.
Время симуляции:	$5 \cdot 10^8 / 24$ сек 24000 часов 1000 суток около 3 лет

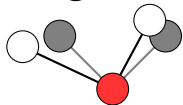
Кластер (96 процессоров) примерно 25 дней, можно до 2000 процессоров.

# Ограничения быстрых колебаний

Частота колебаний C-H, N-H, O-H связей ограничивает временной шаг МД в 1 фс.

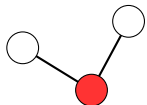


Начальные координаты



Координаты после одного шага  
МД

Shake - алгоритм



После применения Shake.

## Увеличение шага интегратора МД

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

Dummies:

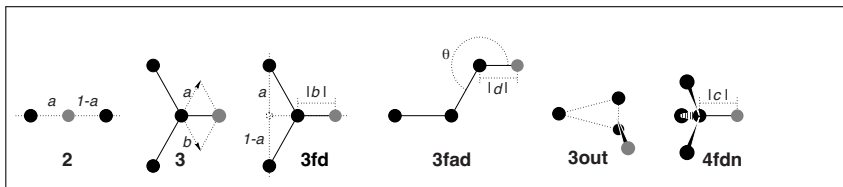
$$V = V(r_d, r_1, \dots, r_n) = V^*(r_1, \dots, r_n)$$

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V}{\partial r_i} = -\frac{\partial V}{\partial r_i} - \frac{\partial V}{\partial r_d} \frac{\partial r_d}{\partial r_i} = \mathbf{F}_i^{direct} + F_i'$$

$$F_i = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_s}{\partial x_i} & \frac{\partial y_s}{\partial x_i} & \frac{\partial z_s}{\partial x_i} \\ \frac{\partial x_s}{\partial y_i} & \frac{\partial y_s}{\partial y_i} & \frac{\partial z_s}{\partial y_i} \\ \frac{\partial x_s}{\partial z_i} & \frac{\partial y_s}{\partial z_i} & \frac{\partial z_s}{\partial z_i} \end{bmatrix} F_d$$



# Конструкции атомов-пустышек в GROMACS



## ■ Атомы - пустышки

### ■ Реальные атомы, входящие в конструкцию

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

# Температура

При МД часто происходит релаксация структуры и появляется излишек кинетической энергии.

$$E_{NVT} = \frac{3}{2} N k_b T$$

Самый простой способ сохранить температуру — это масштабирование скоростей

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \frac{T_0 - T}{\tau} \quad \lambda = \left[ 1 + \frac{n_{TC} \Delta t}{\tau_T} \left\{ \frac{T_0}{T(t - \frac{1}{2} \Delta t)} - 1 \right\} \right]^{1/2}$$

Кроме масштабирующих термостатов, существуют столкновительные термостаты и термостаты с дополнительной степенью свободы.

# Контроль давления в системе

Баростат Берендсена

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \frac{P_0 - P}{\tau_p},$$

Баростат Паринелло-Рахмана

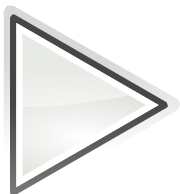
$$\frac{\partial \mathbf{b}^2}{\partial t^2} = \mathbf{V}\mathbf{W}^{-1}\mathbf{b}'^{-1} (\mathbf{P} - \mathbf{P}_{\text{ref}}).$$

$\mathbf{b}$  - матрица ветров ячейки

$\mathbf{V}$  - объём

$\mathbf{W}$  - матрица параметров определяющих силу сопряжения

# Пример контроля давления



99999

# Методология подготовки системы для МД

Построение топологии молекулы на основе координат



Выбор формы и размера ячейки



Минимизация энергии структуры в вакууме методы

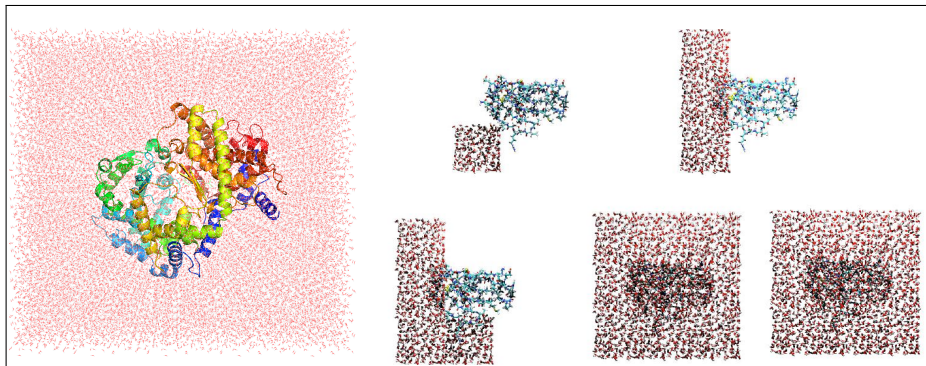


Добавление растворителя и ионов в ячейку

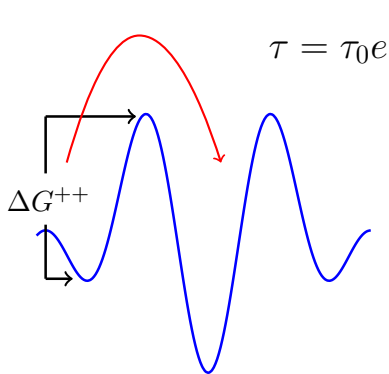


"Утряска" воды и ионов вокруг неподвижной молекулы

# Добавление воды в ячейку



# Длина траектории МД



$\Delta G^{\ddagger}, \tau \sim 10^{-12} s$	$t_{MD}$
1 kcal/mol	$\sim 1.2$ ps
5 kcal/mol	$\sim 1.5$ ns
10 kcal/mol	$> 1$ ms

# Конформации в молекулярной динамике

**Обычная молекулярная динамика это тепловое движение молекулы.**

- Основной компонент такого движения это высокочастотные гармонические колебания атомов.
- Интерес представляют низкочастотные движения больших частей молекулы.
- Экстракция таких движений проводят с помощью Фурье преобразований.
- Низкочастотные колебания молекулы называют основной или существенной динамикой



# Моделирование амфифильных молекул

## **Амфифильные молекулы: фосфолипиды, гликолипиды и т.д.**

- Ключевая особенность - образование разных фаз
- Возможно образование разных жидко-кристаллических фаз с выраженным порядком вдоль плоскости фазы.
- Нередко используют контроль площади поверхности через поверхностное натяжение.
- К большим системам применяют крупно-зернистое моделирование.

# Моделирование отжига

- Отжиг — это процесс при котором расплавленное вещество медленно остужают и оно кристаллизуется в идеальный кристалл.
- Идеальный кристалл и есть искомый минимум энергии
- Моделирование отжига направлено именно на достижение глобального минимума с при моделировании охлаждения системы.

# Метод обмена репликами (REMD)

- Основная идея: запустить параллельно несколько счётов с разными температурами.
- Мы можем выбрать правило когда производить обмен конформациями.
- Если мы проводим обмен когда потенциальная энергия одной из реплик ниже чем других, то это похоже на моделирование отжига.
- Такой подход часто используется для моделирования самосборки.

# REMD

- Цель метода это ускорить сканирование (sampling) конформационного пространства.
- Применимо к переходам через значимые энергетические барьеры.
- В Gromacs обмен между репликами происходит случайно по условию:

$$P(1 \leftrightarrow 2) = \min \left( 1, \exp \left[ \left( \frac{1}{k_B T_1} - \frac{1}{k_B T_2} \right) (U_1 - U_2) \right] \right)$$

А скорости масштабируются:  $(T_1/T_2)^{\pm 0.5}$

## REMD: количество реплик

Разница между температурами (репликами):

$$U_1 - U_2 = N_{df} \frac{c}{2} k_B (T_1 - T_2)$$

где  $N_{df}$  это количество степеней свободы и "с" это величина от 1 до 2 для системы белок вода.

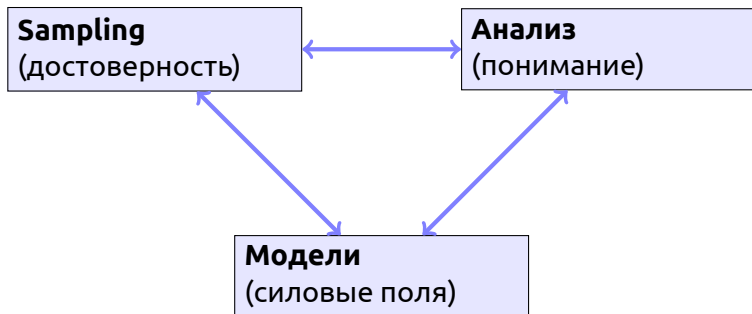
Если  $T_2 = (1 + \epsilon)T_1$  тогда вероятность обмена:

$$P(1 \leftrightarrow 2) = \exp\left(-\frac{\epsilon^2 c N_{df}}{2(1 + \epsilon)}\right) \approx \exp\left(-\epsilon^2 \frac{c}{2} N_{df}\right)$$

Таким образом для вероятности обмена  $e^{-2} \approx 0.135$  получаем  $\epsilon \approx 2/\sqrt{c N_{df}}$ .

И если мы контролируем длину связей, то:  $N_{df} \approx 2 N_{atoms}$  и при  $c = 2$  надо использовать:  $\epsilon = 1/\sqrt{N_{atoms}}$ .

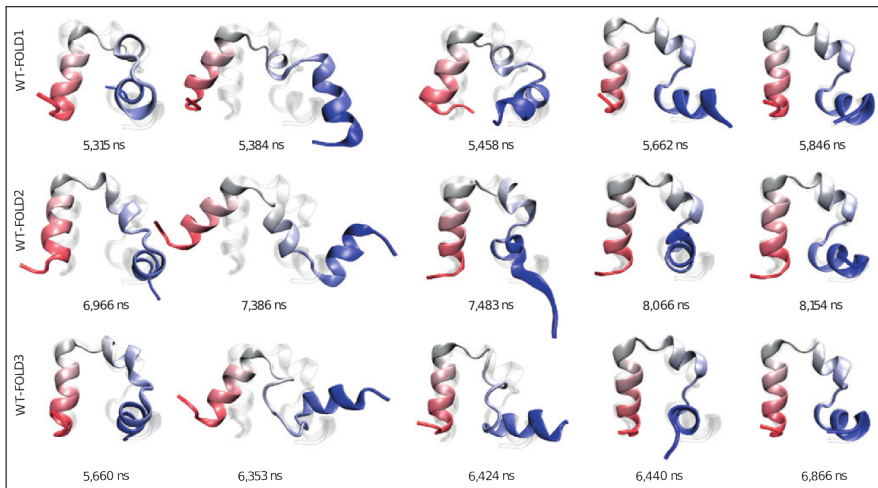
# Вызовы молекулярного моделирования



# Моделирование самосборки белка

- Как иметь дело с большими временами?  
Самые "быстрые" белки собираются за 10-100  $\mu\text{s}$ ,  
моделирование должно быть на порядок длинее.
- На сколько хороши наши силовые поля?  
Сможем ли мы получать нативное состояние белка без  
знания структуры.  
Будут ли предсказанные структуры иметь правильные  
параметры:  $\Delta G$ ,  $K_f$ .
- Сможем ли мы изучать сборку моделированием?  
Механизмы, Теория ...

## МД в моделировании самосборки белка



DOI: 10.1038/NPHYS1713



## МД в моделировании самосборки белка

- Традиционный подход: несколько длинных траекторий
- Альтернатива: методы стохастического кинетического сканирования.

Фолдинг это стохастический процесс с экспоненциальной кинетикой, т.е. количество молекул, которые собрались:

$$f(t) = M[1 - \exp(-kt)]$$

для малых времён:

$$f(t) \sim Mkt \quad M \sim 10,000 \text{procs}, k \sim 1/10,000 \text{ns}, t \sim 20 \text{ns/proc}$$

ожидается, что можно увидеть 20 раз сборку белка.

- Это эффективно.
- Эргодично

# Folding@home

English

**Folding@home** DISTRIBUTED COMPUTING

Home Learn Stats About Us Search

Help unlock the mysteries of disease.

**READY.**

- What is protein folding?
- Why does it matter?
- How can I help?

**SET.**

Download Folding@home

**64bit Linux**  
.deb + .rpm

- Other platforms
- Older versions

**FOLD.**

- Start folding now!
- Get help.
- Earn points, join a team.

**You can help** scientists studying Alzheimer's, Huntington's, and many cancers by simply running a piece of software on your computer or **game console**.

**Join others** around the world to form the world's largest distributed supercomputer.

Make a gift now!

[Click here to make a gift](#)

# Folding@home

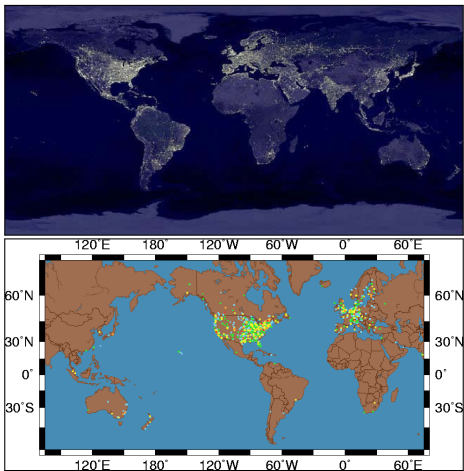


Illustration from Stefan Larson

# Результаты

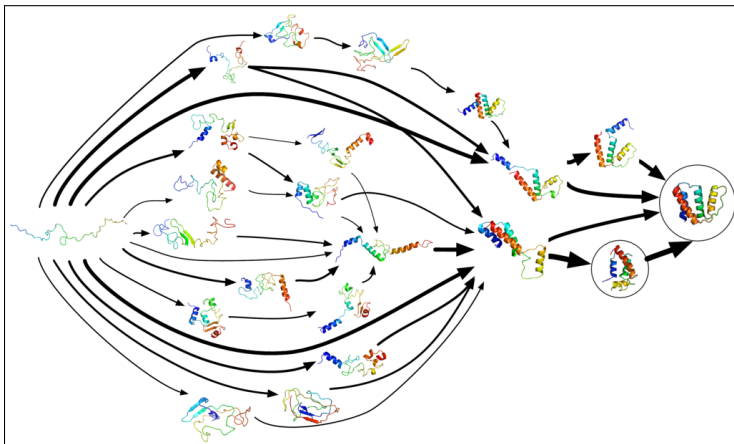


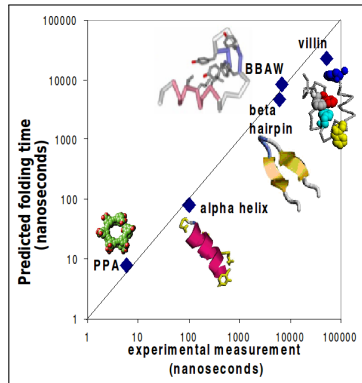
Illustration from Wikipedia

# Результаты и ответы

## Ответы на наши вопросы:

- Выборка достаточна.
- Силовые поля работают  
Сборка происходит правильно  
и с нужной скоростью
- Механизм  
Вероятно, что самосборка  
это не универсальный  
механизм и индивидуален  
для каждого белка

Illustration from Stefan Larson



# FoldIt Game

## Основная идея:

- Использование **crowdsourcing** для поиска оптимальной геометрии.
- Пользователь может изменять торсионные углы и добиваться оптимальной энергии.
- В ходе игры для прохождения уровня пользователь должен достичь нужного уровня энергии для структуры
- Создатели программы собираются утилизировать способы придуманные людьми для разработки новых алгоритмов.

# FoldIt

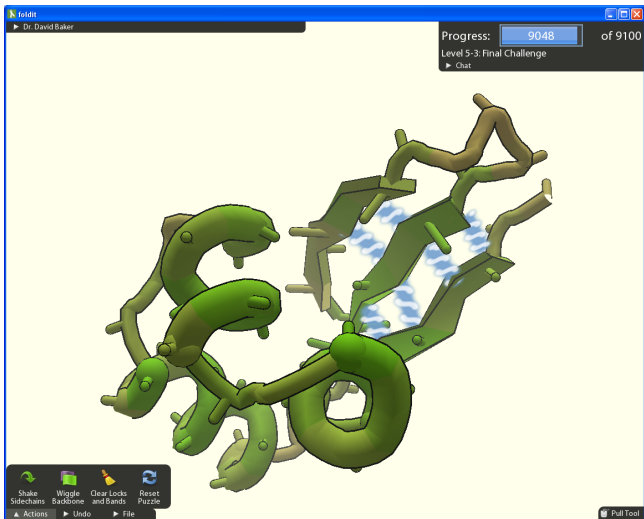


Illustration from Wikipedia

# Вопросы?