

# Лекция 4. Расширение возможностей молекулярной динамики

Цикл лекций "Молекулярное моделирование биомолекул и их комплексов" (НТУ Сириус)

Головин А.В.<sup>1</sup>

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

Сириус, 2020

# 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)

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

Молекулярная динамика

Монте-Карло

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

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

# Молекулярная динамика

Расчёт силы действующей на атом

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

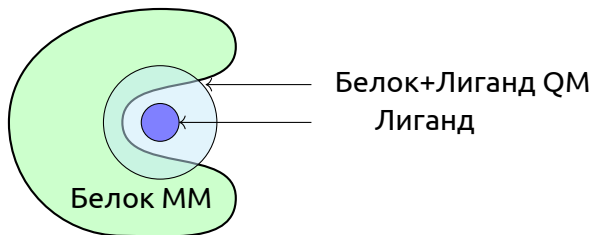
$\Delta t$

Расчёт новых координат

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

# Гибридное QM/MM моделирование

- Основная идея: разделить большую систему на квантовую и молекулярную части.
- Электростатическое окружение из MM части чувствуется QM частью.
- MM часть принимает силы из QM части и соответственно адаптируется.



# Гибридное QM/MM моделирование

Простейший Гамильтониан для QM/MM системы:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_i^{elect} \nabla^2 + \sum_i^{nucl} \sum_j^{elect} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_i^{nucl} \sum_j^{nucl} \frac{Z_i Z_j}{R_{ij}} - \sum_i^{elect} \sum_j^{MM_q} \frac{Q_j}{R_{ij}} + \sum_i^{nucl} \sum_j^{MM_q} \frac{Z_i Q_j}{R_{ij}}$$

К QM/MM части можно добавить и VdW составляющую:

$$H_{QM/MM} = - \sum_i^{elect} \sum_j^{MM_q} \frac{Q_j}{R_{ij}} + \sum_i^{nucl} \sum_j^{MM_q} \frac{Z_i Q_j}{R_{ij}} +$$

$$\sum_i^{nucl} \sum_j^{MM_{atoms}} 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

# Реализации описания QM/MM

## Встраивание электронов

$$H^{QM/MM} = H_e^{QM} - \sum_i^n \sum_J^M \frac{e^2 Q_J}{4\pi\epsilon_0 r_{iJ}} + \sum_A^N \sum_J^M \frac{e^2 Z_A Q_J}{e\pi\epsilon_0 R_{AJ}}$$

- Ковалентные взаимодействия между QM и MM системами описываются соответствующими параметрами из MM
- Для QM системы в месте разрыва связи добавляют протон для восстановления системы до полного состояния.
- Сила действующая на этот протон "заглушку" в QM системе распределяется между атомами между которыми происходит раздел QM и MM системами

# Реализации описания QM/MM

## ONIOM

- Расчитываем энергию и градиент для QM системы с желаемым уровнем теории.
- Расчитываем энергию и градиент для MM системы с учетом ранее рассчитанных данных для QM системы.
- Рассчитываем MM энергию и градиенты для QM системы и вычитаем.

$$E_{tot} = E_I^{QM} + E_{I+II}^{MM} - E_I^{MM}$$

Этот подход можно использовать не только для двух уровней теории, но и больше.



# Реализация QM/MM в Gromacs

- Добавляем атомы "заглушки":

```
[ virtual_sites2 ]  
LA QAtom MAtom 1 0.65
```

а связь описывается:

```
[ constraints ]  
QAtom MAtom 2 0.153
```

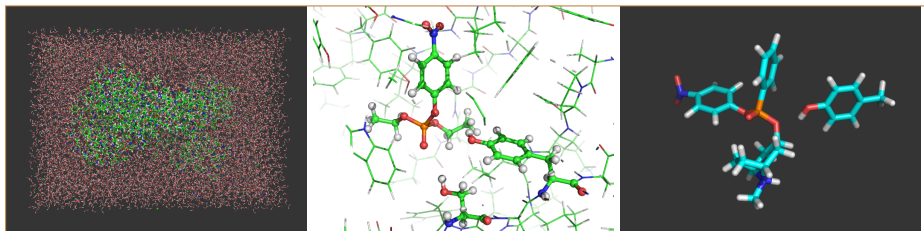
- Для атомов в QM системе надо поправить описание ковалентных связей:

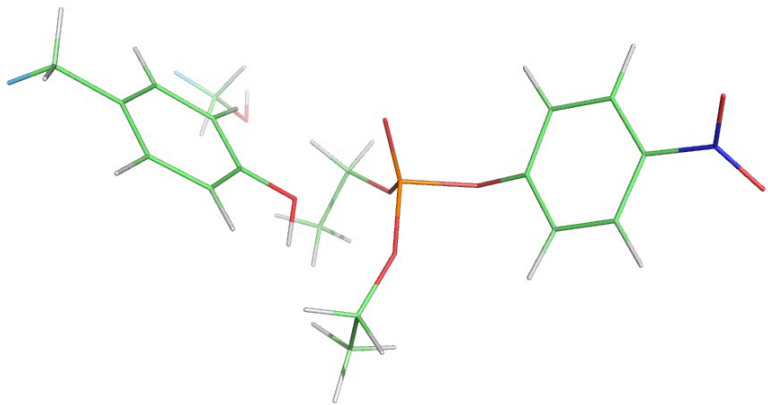
```
[ bonds ]  
QAtom1 QAtom2 5  
QAtom2 QAtom3 5
```

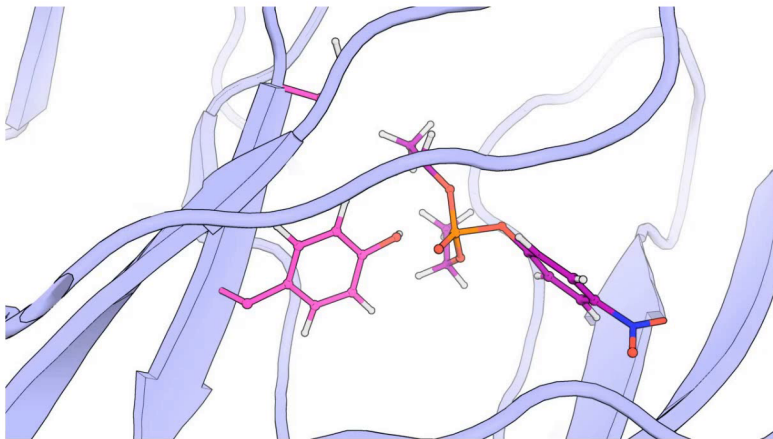
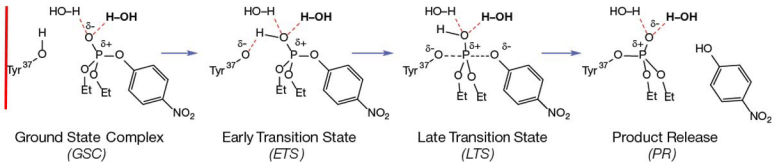
- В mdp файле описываем параметры для QM системы.

# Гибридное QM/MM моделирование

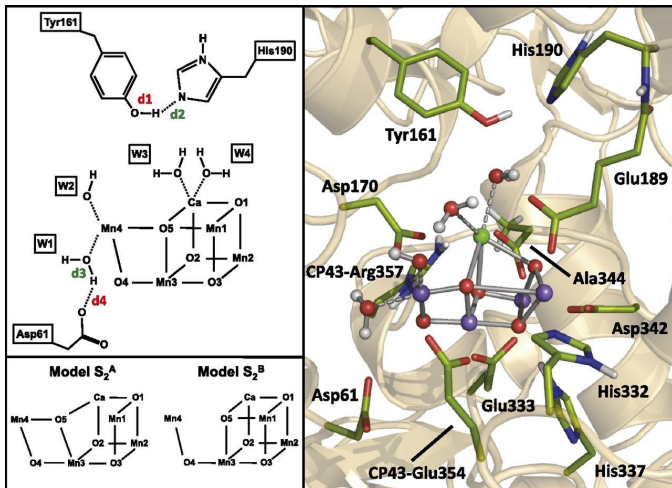
- Атомы связки
- Специальные орбитали







Ab initio QM/MM model of photosystem II. (Right) The QM region, consisting of 224 atoms, is shown in balls and sticks representation.

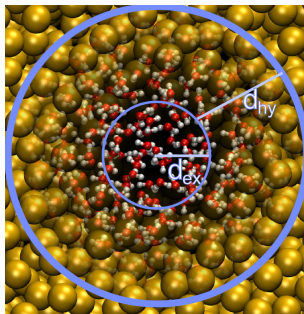


Daniele Narzi et al. PNAS 2014;111:8723-8728

# Adaptive resolution scheme

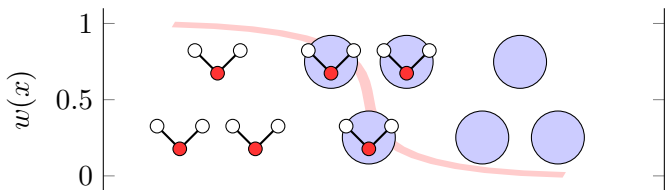
## Описание взаимодействия между полноатомным и крупнозернистым описаниями системы

- В отличие от QM/MM уровень описания молекул системы может меняться "на лету"



# Реализация AdResS

$$\vec{F}_{\alpha\beta} = w_{\alpha}w_{\beta}\vec{F}_{\alpha\beta}^{\text{ex,mol}} + [1 - w_{\alpha}w_{\beta}]\vec{F}_{\alpha\beta}^{\text{cg,mol}},$$



$$w(x) = \begin{cases} 0 & : & x > d_{\text{ex}} + d_{\text{hy}} \\ \cos^2\left(\frac{\pi}{2d_{\text{hy}}}(x - d_{\text{ex}})\right) & : & d_{\text{ex}} + d_{\text{hy}} > x > d_{\text{ex}} \\ 1 & : & d_{\text{ex}} > x \end{cases},$$

# 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.



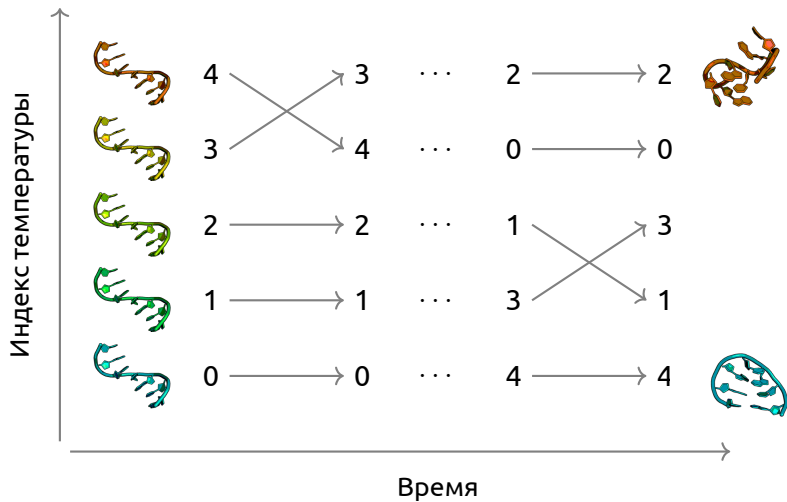
# REMD

- 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



## 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.

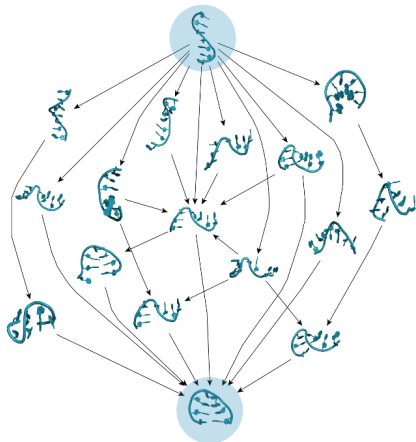
Если  $T_2 = (1 + \epsilon)T_1$  тогда вероятность обмена:

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

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:  $\epsilon = 1/\sqrt{N_{atoms}}$ .

## Результат REMD



# Коллективные переменные (CV)

- Положение всех атомов в пространстве явно избыточная информация для описания некоторых простых процессов
- Коллективные переменные это некоторые значения которые наиболее значительно изменяются в ходе процесса, который нас интересует
- Трудно предположить заранее все важные коллективные переменные
- Недостаток описания приводит к гистерезису

# Примеры коллективных переменных

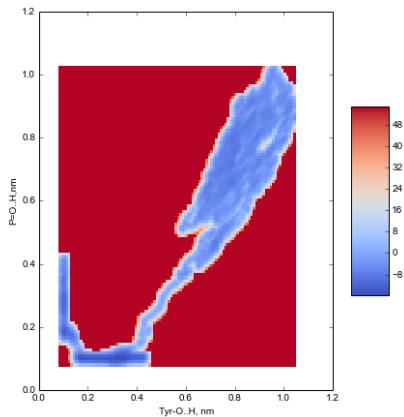
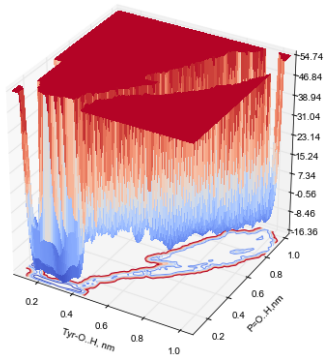
ALPHABETA  
ANTIBETARMSD  
CONSTANT  
DHENERGY  
DISTANCE  
NOE  
PATH  
RDC

ALPHARMSD  
CELL  
CONTACTMAP  
DIHCOR  
ENERGY  
PARABETARMSD  
POSITION  
TORSION

ANGLE  
CH3SHIFTS  
COORDINATION  
DIPOLE  
GYRATION  
PATHMSD  
PROPERTYMAP  
VOLUME

## Пример анализа на основе CV

$$E \approx -\frac{1}{\beta} \log(P)$$



# Использование CV для влияния на МД, ABMD

## adiabatic biased MD

$$V(\rho(t)) = \begin{cases} \frac{K}{2} (\rho(t) - \rho_m(t))^2, & \rho(t) > \rho_m(t) \\ 0, & \rho(t) \leq \rho_m(t), \end{cases}$$

$$\rho(t) = (CV(t) - TO)^2$$

Суть метода состоит в движении системы к заданным значениям CV используя гармонический потенциал, который изменяет термические флуктуации если система не движется к заданным значениям CV.



# Использование CV для влияния на МД, steered MD

Позволяет добавлять временно зависимый гармонический потенциал на одну или несколько переменных.

$$V(\vec{s}, t) = \frac{1}{2} \kappa(t) (\vec{s} - \vec{s}_0(t))^2$$

или

$$\begin{aligned} H_\lambda(X, t) &= H(X) + U_\lambda(X, t) \\ &= H(X) + \frac{k(t)}{2} (s(X) - \lambda(t))^2 \\ &= H(X) + \frac{k(t)}{2} (s(X) - s_0 - vt)^2. \end{aligned}$$

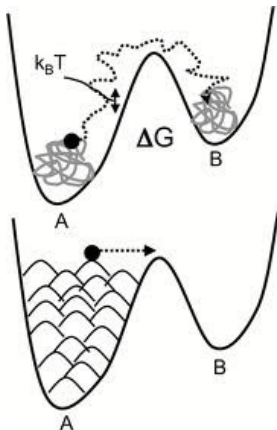
# Использование CV для влияния на МД, WALLS

Суть очень проста выставление "стен" в виде штрафа за пределами значения CV

$$\sum_i k_i ((x_i - a_i + o_i) / s_i)_i^e$$

# Метадинамика

$$V(\vec{s}, t) = \sum_{k\tau < t} W(k\tau) \exp\left(-\sum_{i=1}^d \frac{(s_i - s_i^{(0)}(k\tau))^2}{2\sigma_i^2}\right).$$



# Well tempered metadynamics

$$V(s, t) = \sum_{t'=0, \tau_G, 2\tau_G, \dots}^{t' < t} W e^{-V(s(q(t')), t') / \Delta T} \exp \left( - \sum_{i=1}^d \frac{(s_i(q) - s_i(q(t')))^2}{2\sigma_i^2} \right)$$

Этот вариант метадинамики позволяет добавлять энергию более аккуратно, что приводит к тому, что добавленное количество энергии начинает стремиться к энергии перехода между состояниями.

# Обсуждение

## Преимущества

- Ускорение событий путём выталкивания системы из известной области
- Знание результата не нужно, возможно все, что может быть в этой системе
- Возможность восстановить профиль поверхности потенциальной энергии

## Недостатки

- Динамика и температура изменены человеком.
- Данные о кинетике процессов не доступны (а может и нет : arXiv:1309.5323, Tiwari & Parrinello)

# Выбор CV

Правильный выбор CV это критический момент, вот некоторые требования:

- CV должны описывать процесс и интереса
- Включать все медленно изменяющиеся степени свободы
- Количество CV должно быть не большим
- Используйте химическую/физическую интуицию
- Подход проб и ошибок

# Метадинамика с обменом между CV

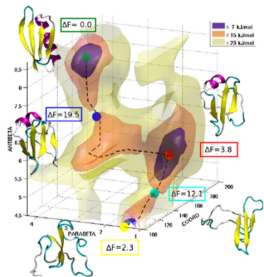
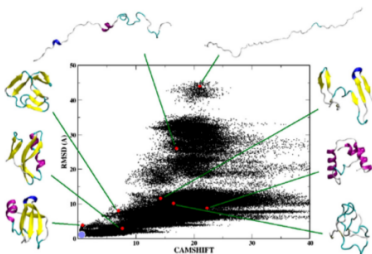
Используя правило Метрополиса:

$$\min \left( 1, \exp \left[ \beta (V_G^a(x^a, t) + V_G^b(x^b, t) - V_G^a(x^b, t) - V_G^b(x^a, t)) \right] \right)$$

Запускаются несколько параллельных траекторий с разными CV, которые обмениваются конформациями как в REMD

# Примеры с использованием метадинмики

Образование структуры белка на основе знания химических сдвигов и реконструкция FES белка :

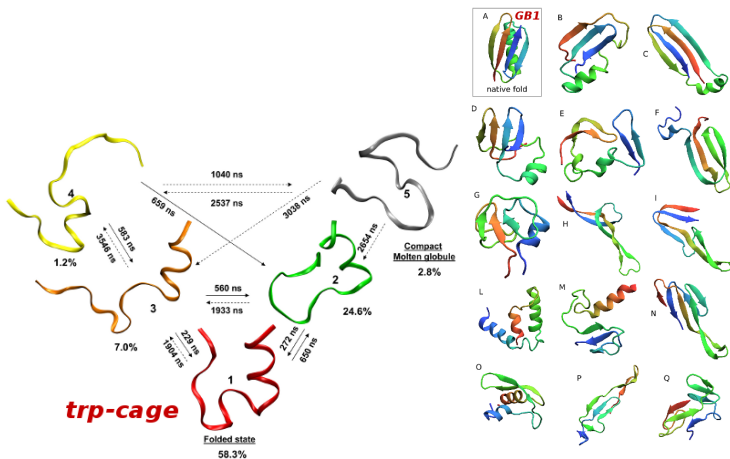


doi: 10.1073/pnas.1218350110.



# Примеры с использованием метадинимики

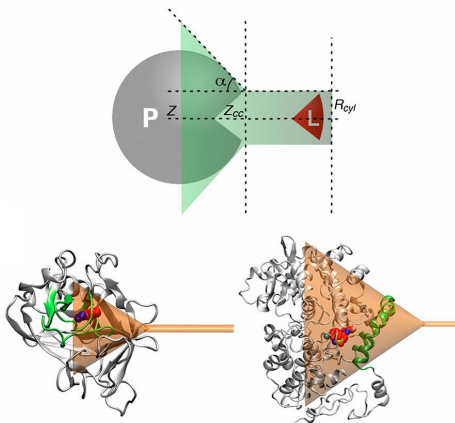
## Изучение процесса фолдинга белка:



JOURNAL OF CHEMICAL THEORY AND COMPUTATION, 5, 2197 (2009)

# Примеры с использованием метадинимики

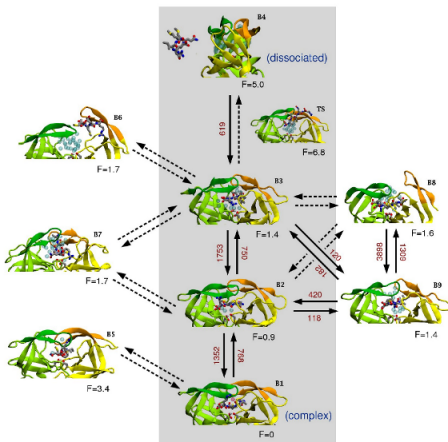
Определение пути лиганда к сайту связывания:



doi: 10.1073/pnas.1303186110

# Примеры с использованием метадинмики

Аккуратное определение механизма связывания лиганда:



JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 131, 11811 (2009)