

# Лекция 6. Расчёты свободной энергии

Курс: Молекулярное моделирование

Головин А.В. <sup>1</sup>

<sup>1</sup>НТУ Сириус

Сириус, 2022

# Свободная энергия

- Изменение свободной энергии определяет направление реакции.
- Сравнивая изменения свободной энергии можно изучать эффективность ингибиторов.
- Определение значений свободной энергии позволяет соотносить результаты моделирования с экспериментальными результатами.

# Немного теории

- Так как большинство данных получено при постоянном давлении, то наиболее распространено выражение свободной энергии как энергии Гиббса.
- МД и МК трудно использовать для расчёта энергии Гиббса, так как оба метода “не любят” те места фазового пространства где энергия не минимальна.

$$A = k_B T \ln \left( \iint \partial p^N \partial r^N e^{\frac{+H(p^N, r^N)}{k_B T}} \rho(p^N, r^N) \right)$$

# А что если:

- Нам надо сравнить свободные энергии этанола и этантиола в воде.
- Для решения этой задачи МД и МК могут подойти, Рассмотрим три метода:
  - Термодинамическая пертурбация.
  - Термодинамическое интегрирование.
  - Метод медленного роста.

# Термодинамическая пертурбация:

X - это этанол в кубике воды

Y - это этантиол в кубике воды

$$\Delta A = A_X - A_Y = k_B T \ln \left( \frac{Q_Y}{Q_X} \right)$$

$$\Delta A = k_B T \left( \frac{\iint \partial p^N \partial r^N e^{-\frac{H_Y(p^n, r^N)}{k_B T}}}{\iint \partial p^N \partial r^N e^{-\frac{H_X(p^n, r^N)}{k_B T}}} \right)$$

В терминах средних значений по ансамблю:

$$\Delta A = k_B T \left\langle \exp \left( \frac{H_Y(p^n, r^N)}{k_B T} - \frac{H_X(p^n, r^N)}{k_B T} \right) \right\rangle_0$$

# Термодинамическая пертурбация:

$$\Delta A = k_B T \left\langle \exp \left( \frac{H_Y(p^n, r^N)}{k_B T} - \frac{H_X(p^n, r^N)}{k_B T} \right) \right\rangle_0$$
$$-\Delta A = k_B T \left\langle \exp \left( \frac{H_X(p^n, r^N)}{k_B T} - \frac{H_Y(p^n, r^N)}{k_B T} \right) \right\rangle_1$$

## Реализация уравнений прота:

Нам надо посчитать поведение этанола в воде и для найденных конформаций посчитать энергию этантиола.

И для контроля, превращение наоборот.

# Термодинамическая пертурбация:

- Предыдущий подход хорош, если фазовые пространства молекул похожи или значимо пересекаются.
- Если пространства не пересекаются давайте введём состояние 1 между состояниями X и Y т.е.:

$$k_B T \ll |H_X - H_Y|$$
$$-\Delta A = k_B T \left\langle \exp \left( \frac{(H_Y - H_1)}{k_B T} - \frac{(H_1 - H_X)}{k_B T} \right) \right\rangle$$

## Термодинамическая пертурбация, реализация

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

Задаём значение  $\lambda$  от 0 до 1 и делаем МД для каждого  $\lambda$  :

$$k_b(\lambda) = \lambda k_b(Y) + (1 - \lambda)k_b(X) \quad k_a(\lambda) = \lambda k_a(Y) + (1 - \lambda)k_a(X)$$

.....

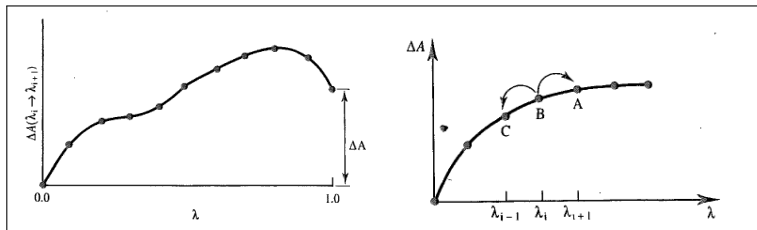
$$q(\lambda) = \lambda q(Y) + (1 - \lambda)q(X) \quad \epsilon(\lambda) = \lambda \epsilon(Y) + (1 - \lambda)\epsilon(X)$$

$$\sigma(\lambda) = \lambda \sigma(Y) + (1 - \lambda)\sigma(X)$$



# Термодинамическая пертурбация, реализация

- На самом деле для каждого значения параметра сопряжения ( $\lambda$ ) надо сначала уравновесить систему и только после этого снимать значения энергий.
- Расчёт с  $\lambda$  от 0 до 1 это прямая выборка
- Расчёт с  $\lambda$  от 1 до 0 это обратная выборка
- Бывает двойная выборка

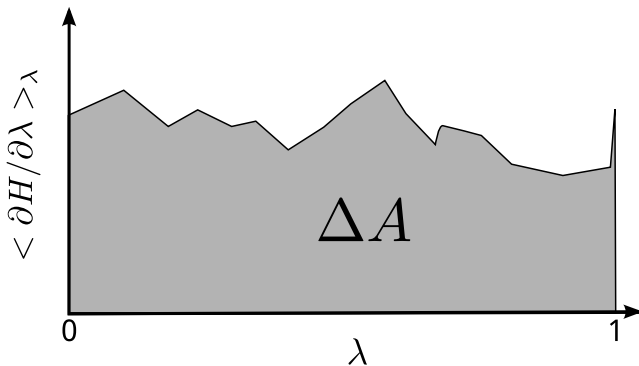


Иллюстрации: Leach, 1996

# Термодинамическое интегрирование:

- Можно интегрировать изменение энергии по параметру сопряжения

$$\Delta A = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H(p^n, r^N)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda; \quad \frac{\partial H}{\partial \lambda} \approx \frac{\Delta H}{\Delta \lambda}$$



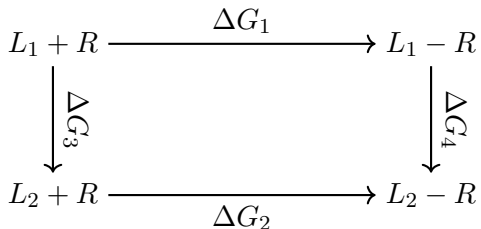
# Метод медленного роста

- Делаем маленькие шаги так, что бы Гамольтиан следующего шага был близок к текущему.

$$\Delta A = \sum_{i=0; \lambda=0}^{i=N; \lambda=1} (H_{i+1} - H_i)$$

# Термодинамические циклы

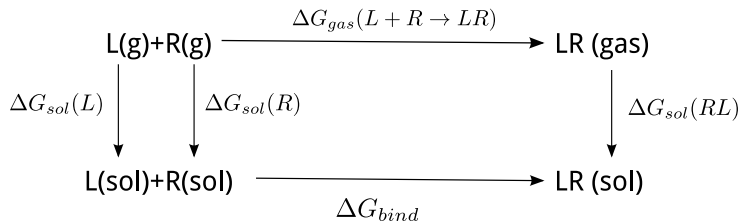
- Исследователей часто интересует энергия нековалентного связывания лиганда с рецептором.
- Допустим у нас есть два лиганда. Можно посчитать их  $\Delta\Delta G$  просто промоделировав процесс связывания, но это трудно исполнимо.
- Так как свободная энергия это функция состояния, то:



Надо всего-то посчитать переход из одного лиганда в другой, как в растворе, так и в белке.

# Расчёт абсолютного изменения свободной энергии

- Основная идея — это делать термодинамические циклы через состояния комплекса в растворе и газовой фазе.



$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{gas}(R + L \rightarrow RL) + \Delta G_{sol}(RL) - \Delta G_{sol}(R) - \Delta G_{sol}(L)$$

подставляем:

$$\Delta G_{sol}(X) = \Delta G_{gas}(X \rightarrow 0) - \Delta G_{sol}(X \rightarrow 0)$$

и  $\Delta G_{gas}$  сокращается

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{sol}(L \rightarrow 0) - \Delta G_{sol}(LR \rightarrow R)$$

# Расчёт изменения энтальпии и энтропии

- Изменение свободной энергии может быть рассчитано достаточно точно. В хороших случаях ошибка всего 1 ккал/моль.
- Изменение энтальпии можно было бы посчитать сравнив потенциальные энергии двух систем, но там достаточно большие значения с большими ошибками.
- На сегодняшний момент расчёт энтальпии и энтропии в моделирование даёт ошибки на порядок большие, чем расчёт свободной энергии.

# Компоненты свободной энергии

При использовании термодинамического интегрирования:

$$\Delta A = \int_{\lambda=0}^{\lambda=1} \left\langle \frac{\partial H(p^n, r^N)}{\partial \lambda} \right\rangle_{\lambda} d\lambda$$

$$\left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle = \left\langle \frac{\partial H_{bond}}{\partial \lambda} + \frac{\partial H_{angle}}{\partial \lambda} \dots \right\rangle$$

$$\Delta A = \Delta A_{bond} + \Delta A_{angle}$$

- Необходимо отметить, что только сумма компонент является осмысленной.
- Интересное применение этого подхода получило исследование связывания биотина со стрептавидином.

# Подводные камни

- Существует два основных источника ошибок:
  - Неточность расчёта гамильтиана, ошибки в силовом поле, неправильный расчёт взаимодействий.
  - Недостаточная выборка из фазового пространства.
- К сожалению нет рецепта для определения достаточности выборки.
- Сравнение прямой и обратной выборки может указывать на гистерезис. Если выборка маленькая гистерезис будет стремиться к 0. Это явный признак малой выборки.



# Особенности применения методов

- МК используют для малых жестких молекул.
- МД используют для крупных информационно подвижных молекул.
- Метод медленного роста почти не используют, так как считается, что молекула не успевает адаптироваться к изменению  $\lambda$ .
- Преимущество интегрирования и пертурбации это возможность уточнить некий диапазон  $\lambda$  без пересчёта остальных значений.
- Возможно динамическое изменение  $\lambda$ .
- Иногда используют модифицированные потенциалы.

# Потенциал средней силы

- Мы рассмотрели изменение свободной энергии при "мутации" вещества.
- Изменение свободной энергии вдоль какой либо координаты (расстояние, торсионный угол и т.д.) называют потенциал средней силы (PMF)
- Этот процесс выглядит гораздо более "физичным"
- Опять же проблема: МД и МК "не хотят уходить" из областей с низкой энергией.

# PMF, umbrella sampling

- Umbrella sampling (US) модифицирует потенциал, что позволяет эффективно исследовать области с высокой энергией.
- Модификация потенциала записывается как пертурбация:

$$\dot{U}(r^N) = U(r^N) - W(r^N), \text{ где часто: } W(r^N) = k_w(r^N - r_0^N)^2$$

Естественно, что распределение не Больцмановское. Но можно поправить:

$$\langle A \rangle = \frac{\left\langle A(r^N) e^{+\frac{W(r^N)}{k_B T}} \right\rangle_W}{\left\langle e^{+\frac{W(r^N)}{k_B T}} \right\rangle_W}$$

# Пример:

Рассмотрим диссоциацию протофибрилы и одной молекулы аммилоидного пептида.

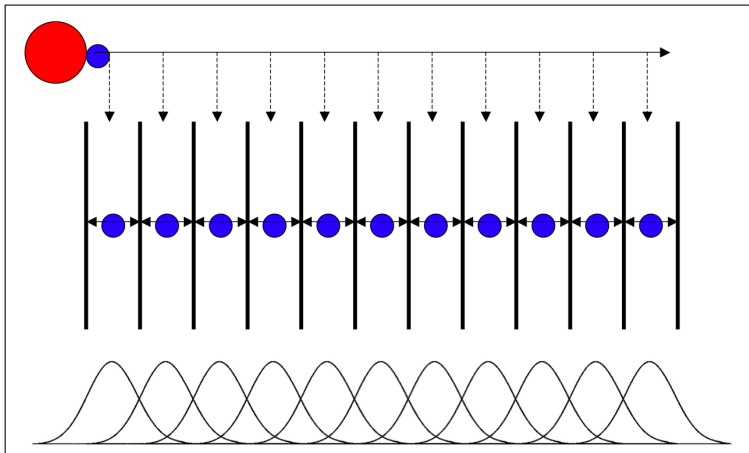


Иллюстрация: Justin Lemkul, <http://www.bevanlab.biochem.vt.edu>

# Пример:

- **Запустим:**

```
grompp -f umbrella.mdp -c conf0.gro -p topol.top -o umbrella0.tpr
```

```
...
```

```
grompp -f umbrella.mdp -c conf450.gro -p topol.top -o umbrella22.tpr
```

- **Обрабатываем:**

```
g_wham -it tpr-files.dat -if pullf-files.dat -o -hist -unit kCal
```

- **Итого:**

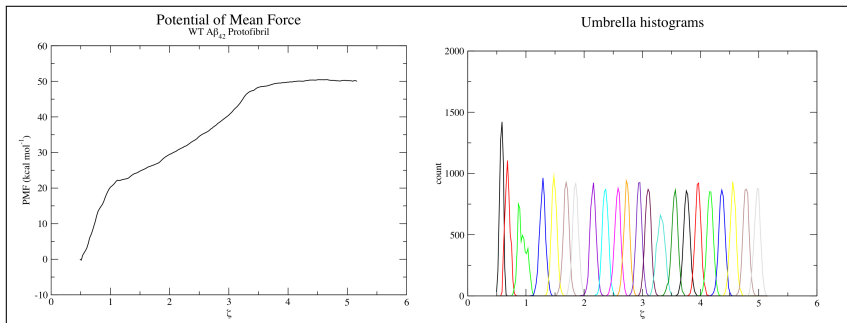


Иллюстрация: Justin Lemkul, <http://www.bevanlab.biochem.vt.edu>

# “Быстрые” методы расчёта свободной энергии

- Очевидно, что расчёт свободной энергии это ресурсоёмкий процесс.
- Один из путей, как  $\lambda$ -динамика, это получение информации о наборе молекул за один расчёт.
- Другой путь это ограничение количества запусков для получения результата.

# $\lambda$ -динамика

- Основная суть — это изменение  $\lambda$  в ходе моделирования, причём изменение не только от одного вещества к другому, но к множеству других.
- Например исследуем как меняется  $\lambda$  при исследовании многих заместителей.

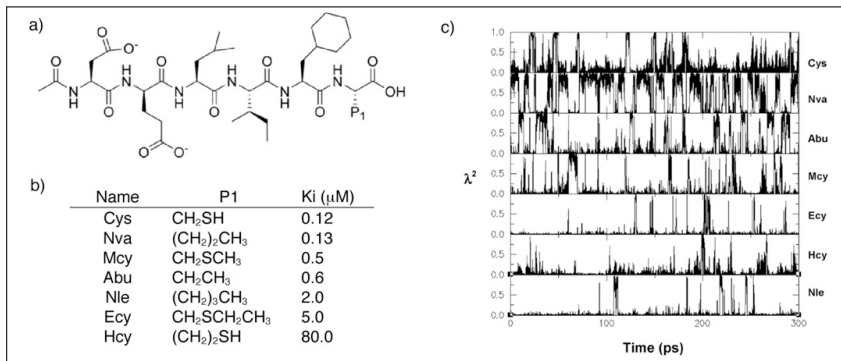


Иллюстрация: J Comput Chem. 2009 Aug;30(11):1692-700. Knight JL, Brooks CL 3rd.

# Linear response (LR)

- Суть идеи состоит в проведении всего двух запусков: комплекса и лиганда в воде.

$$\Delta G = \beta(\langle U_{LR}^{el} \rangle - \langle U_{LS}^{el} \rangle) + \alpha(\langle U_{LR}^{VdW} \rangle - \langle U_{LS}^{VdW} \rangle)$$

$$\Delta G_{hydr} = \beta \langle U_{hydr}^{el} \rangle + \alpha \langle U_{hydr}^{VdW} \rangle + \gamma SASA$$

- Где коэффициенты находятся либо аналитически, либо, как во втором случае эмпирически, подгонкой.



Вопросы?