

# OSTALE SIMULACIJSKE TEHNIKE (MC, RAMD, METADINAMIKA, QM/MM)

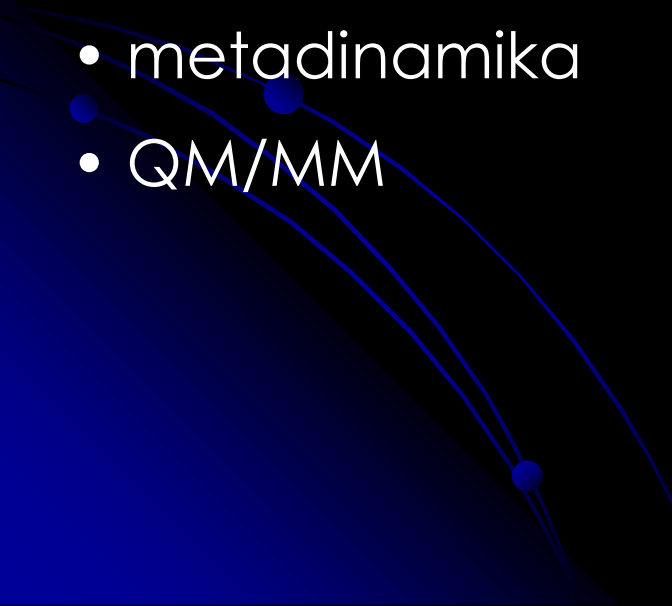
Kolegij:

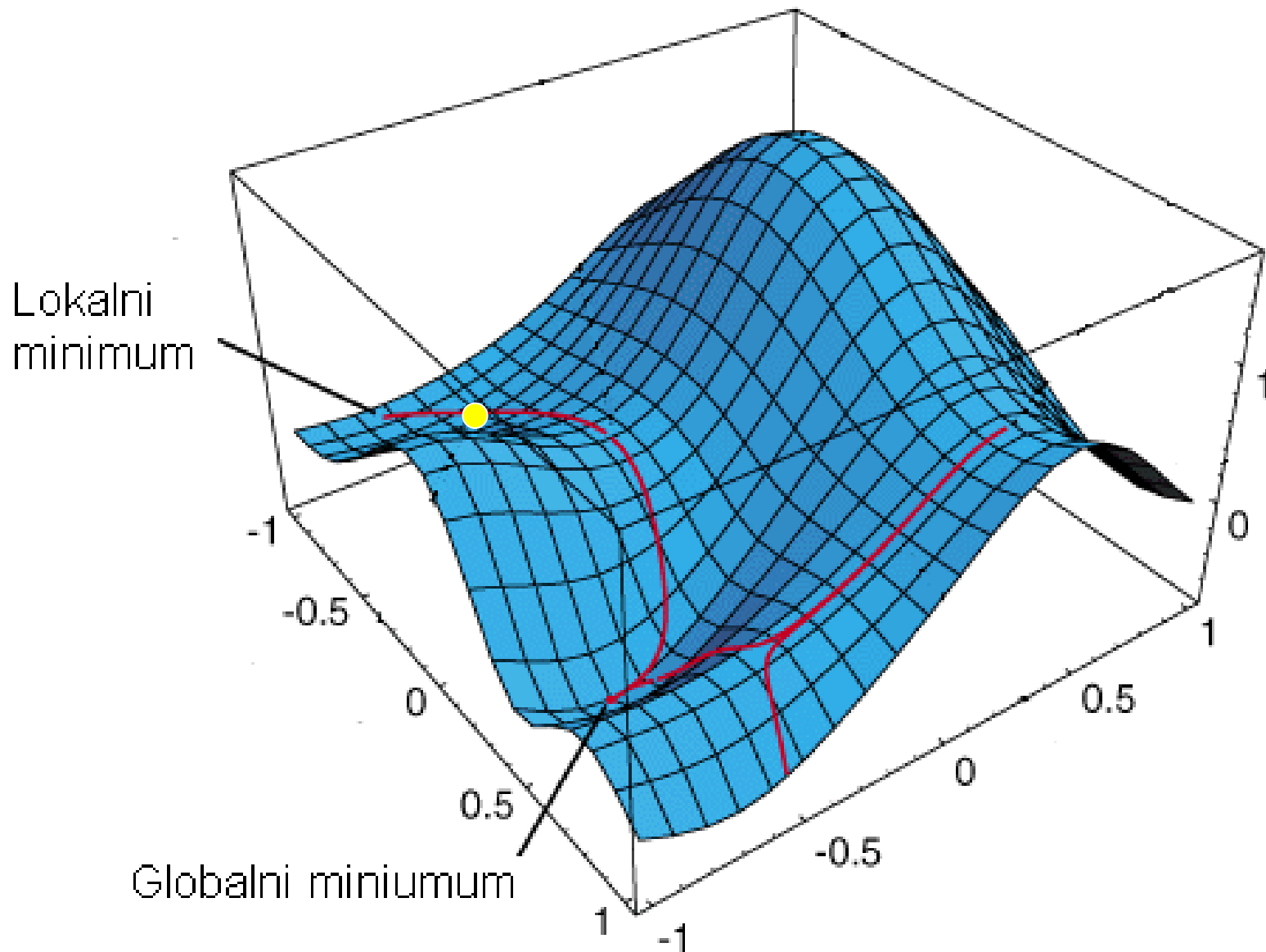
Strukturalna računalna biofizika



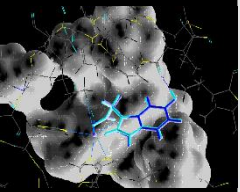
# Empirijske metode

## - računalne metode temeljene na polju sila:

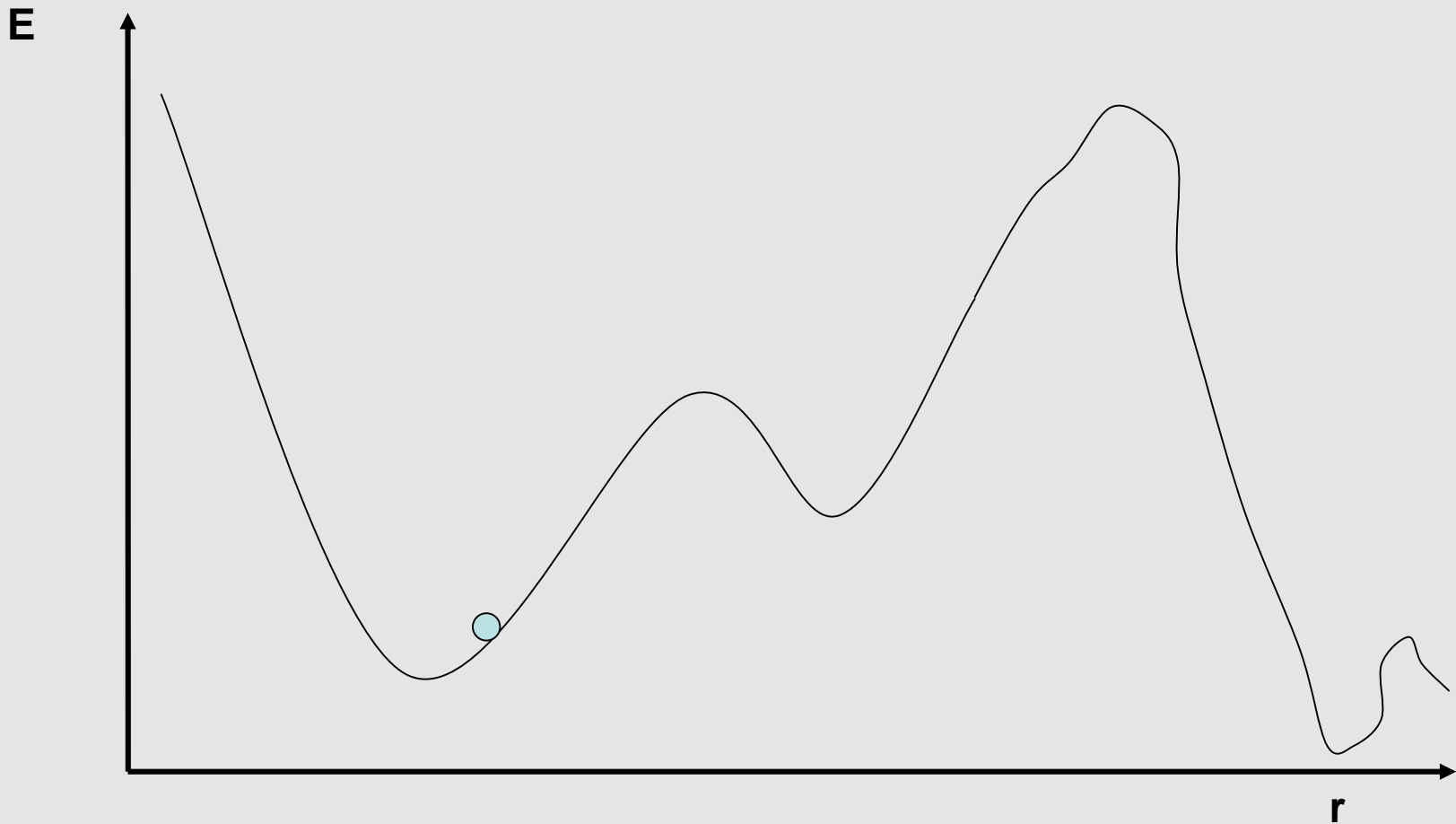
- molekularna mehanika (MM)
  - molekularna dinamika (MD)
  - Monte Carlo konformacijska pretraga (MC)
  - molekularna dinamika s nasumičnim ubrzanjem (RAMD)
  - metadinamika
  - QM/MM
- 

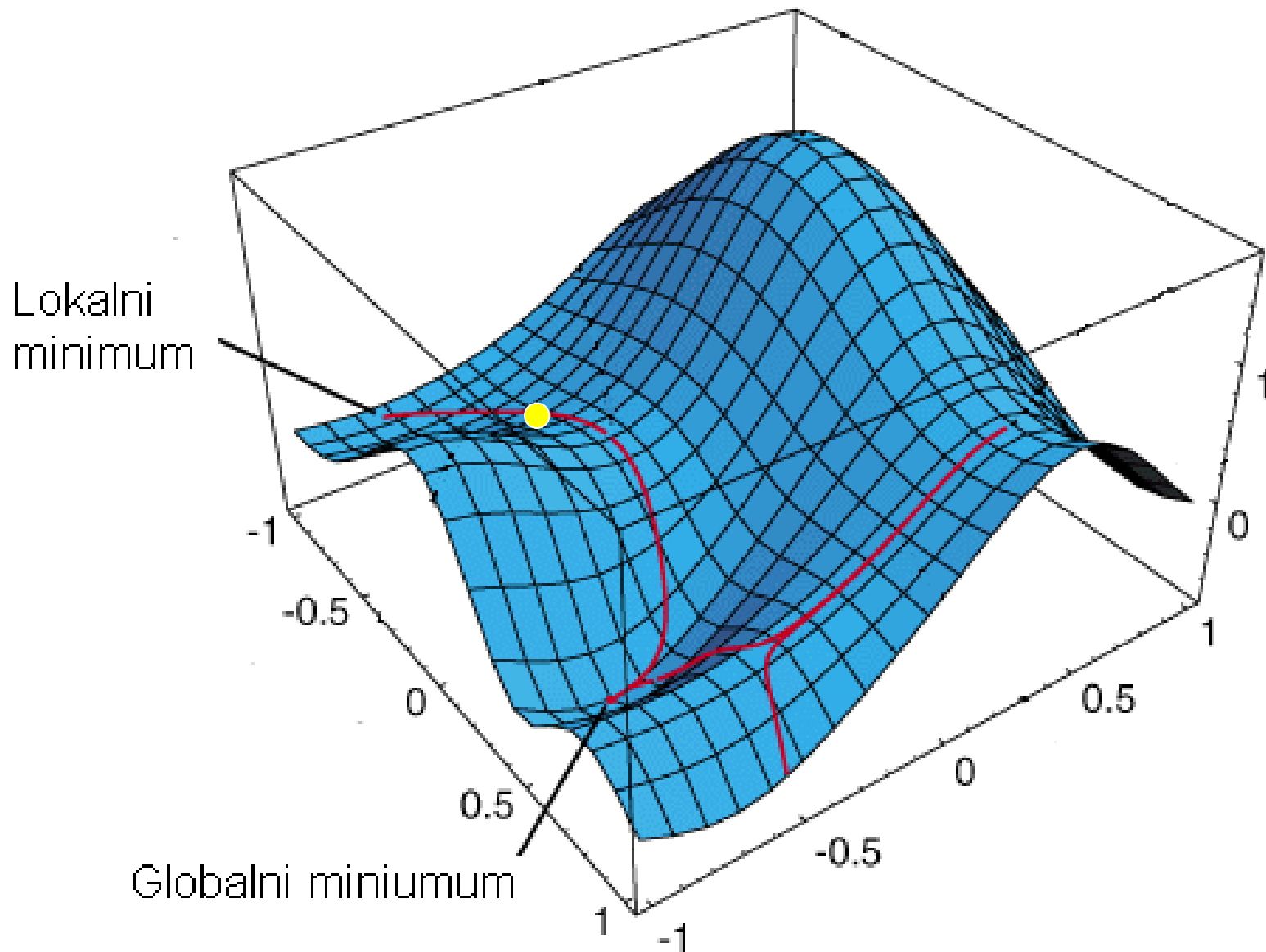


Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (prikazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)



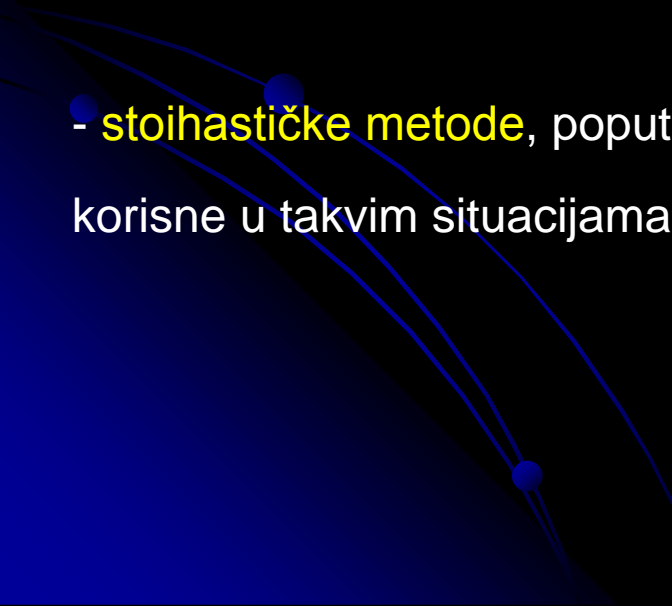
# KONFORMACIJSKA PRETRAGA MOLEKULSKOM DINAMIKOM



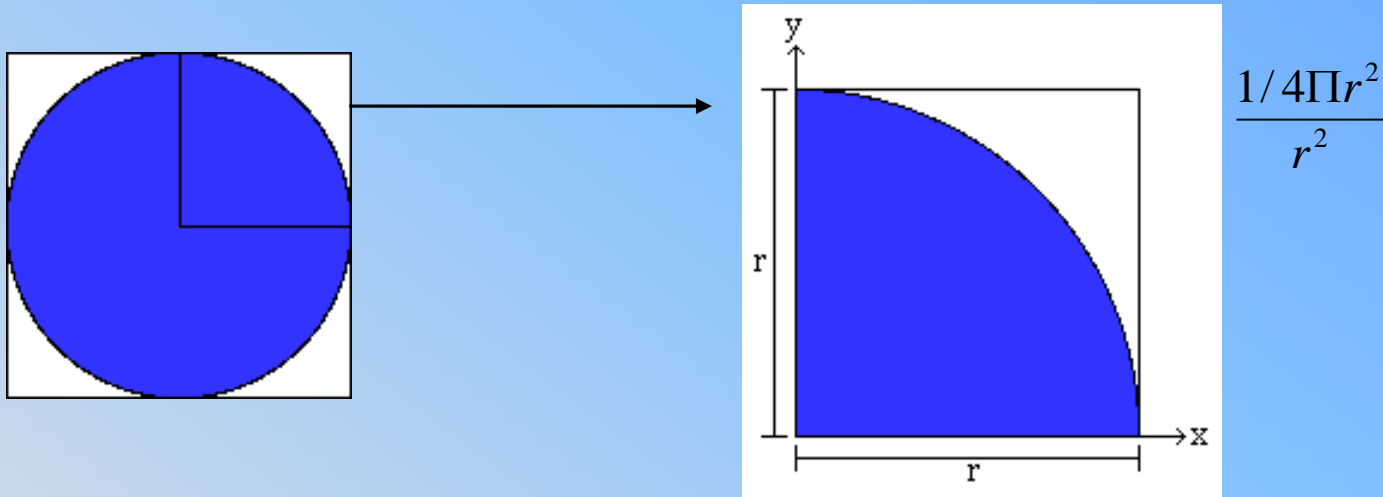


Ploha potencijalne energije molekule u 3D presjeku (prikazana je ovisnost energije o dvije interne koordinate)

# MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

- konformacijska pretraga gibljivih sustava s velikim brojem rotabilnih veza (poput biopolimera), predstavlja izuzetno složen zadatak
  - ploha potencijalne energije, odnosno konformacijski prostor takvih sustava je izuzetno složen i prepun **energetskih barijera** koje odvajaju pojedine konformacije
  - **stohastičke metode**, poput Monte Carlo metode, pokazalaze su se izuzetno korisne u takvim situacijama
- 

# Računanje broja $\Pi$ s pomoću MC algoritma:



$$r = 1$$

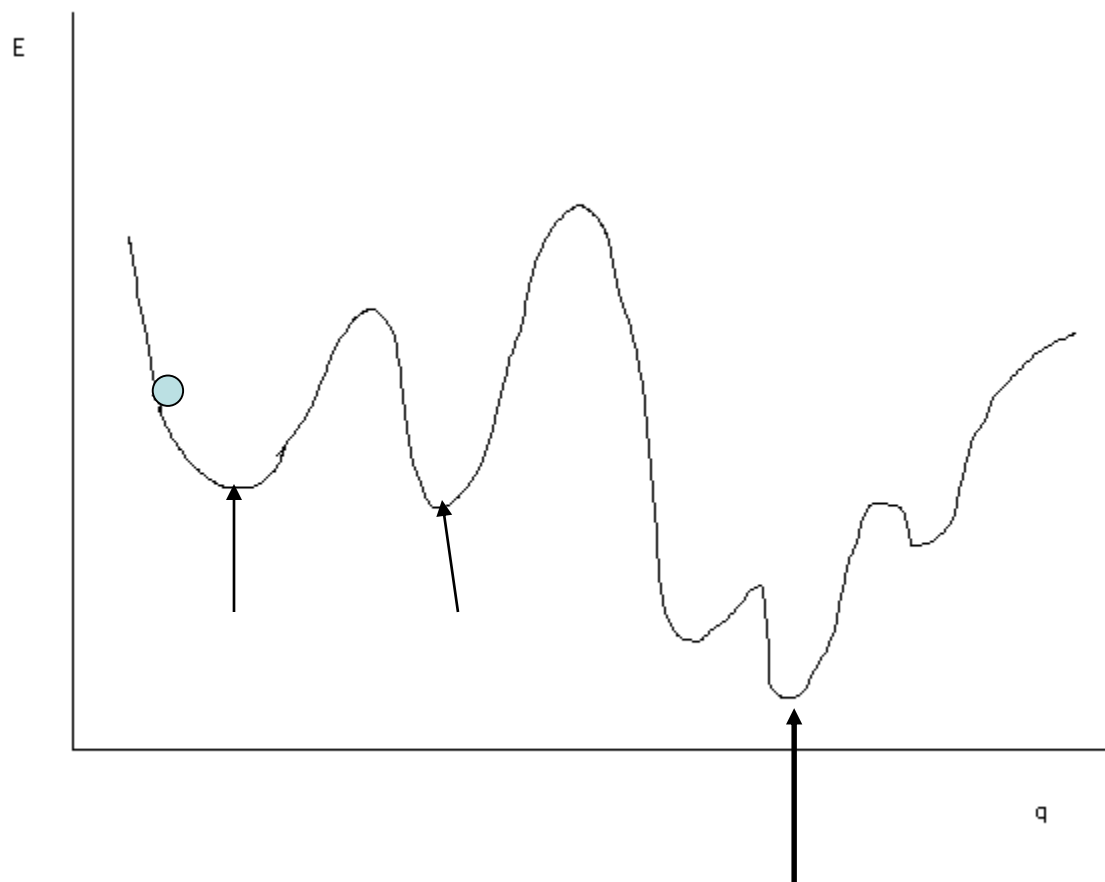
$(x, y)$ ;  $x, y$  u intervalu  $[0, 1]$

$$\sqrt{x^2 + y^2} \leq r - \text{pogodak}$$

broj pogodaka/ukupan broj pok. = P-isječka/P-kvadrata

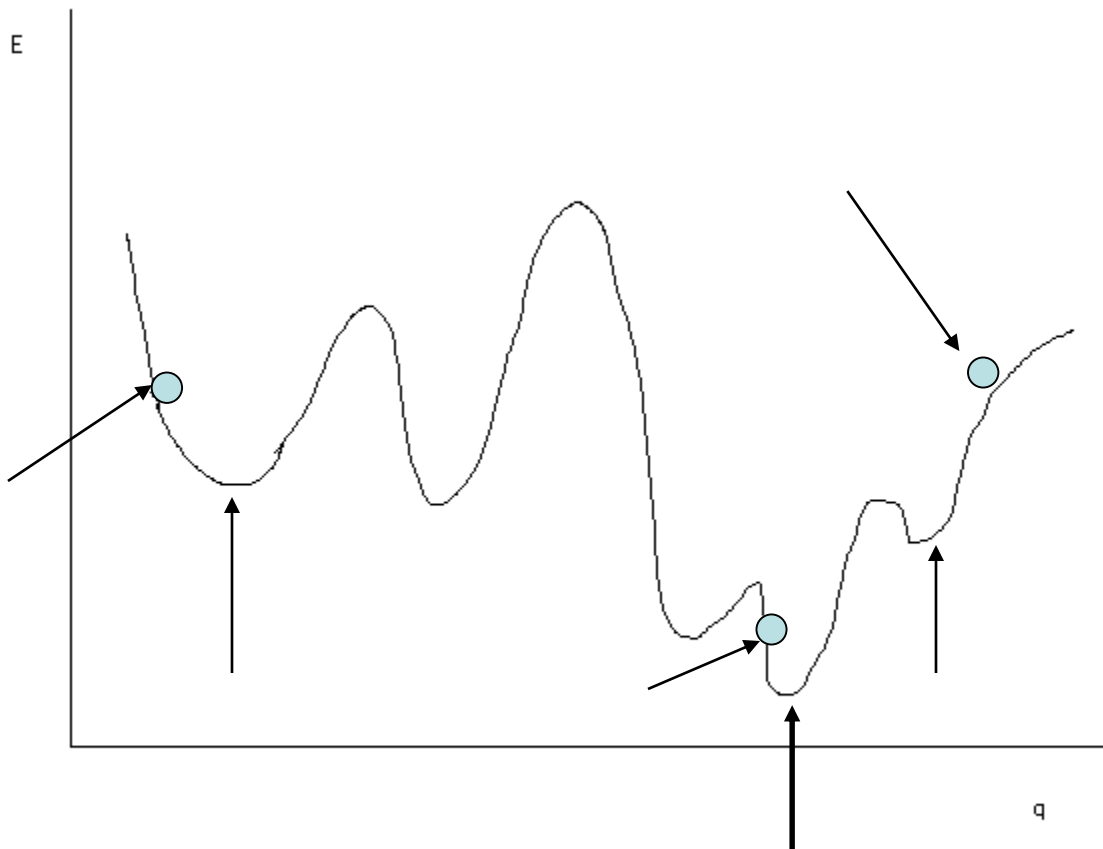
$$= \frac{1/4\Pi r^2}{r^2} = 1/4\Pi$$

# MOLEKULSKA DINAMIKA





# MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA



# MCMM

(Monte Carlo multiple minimum)

- puno efikasniji u fokusiranju na niskoenergetske djelove PPE
- jedan MC korak

## PRAVILO:

Strukture generirane iz niskoenergetskih konformacija vrlo vjerojatno će i same rezultirati niskoenergetskim konformacijama nakon minimizacije.

Odabir početne strukture za slijedeći MC korak:

1. posljednja nađena struktura
2. energetski najniža struktura
3. odabir s obzrom na energiju i učestalost nalaženja strukture

-broj internih koordinata koje se variraju u MC koraku može također biti nasumično izabran (preporučljivo)

- “energetic window”

# MMC

(Metropolis Monte Carlo)

$E_x$  – energija početne konformacije

$E_y$  – energija konformacije nađene MC korakom

Prihvatiti ili odbaciti konformaciju Y?

1.  $E_y < E_x$  – prihvati
2.  $E_y > E_x$ , gledaj  $r = e^{-(E_x - E_y)/RT}$

a - slučajna varijabla u intervalu  $[0,1]$

$r > a$  - prihvati

$r < a$  - odbaci

# MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

## MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA:

- MC konformacijska pretraga razvijena s ciljem svladavanja ograničenja koje u MD predstavljaju teško savladive **energetske barijere** među pojedinim djelovima PPE

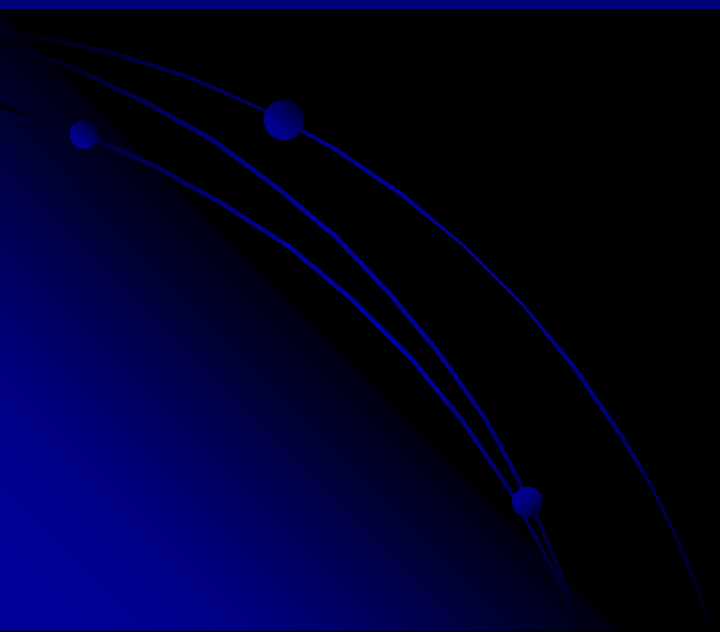
- **stohastička metoda** – temelji se na MC algoritmu

- vrlo je **efikasna** za pretraživanje konformacijskog prostora **sustava s velikim brojem**

**rotabilnih veza** (BIOMAKROMOLEKULE)

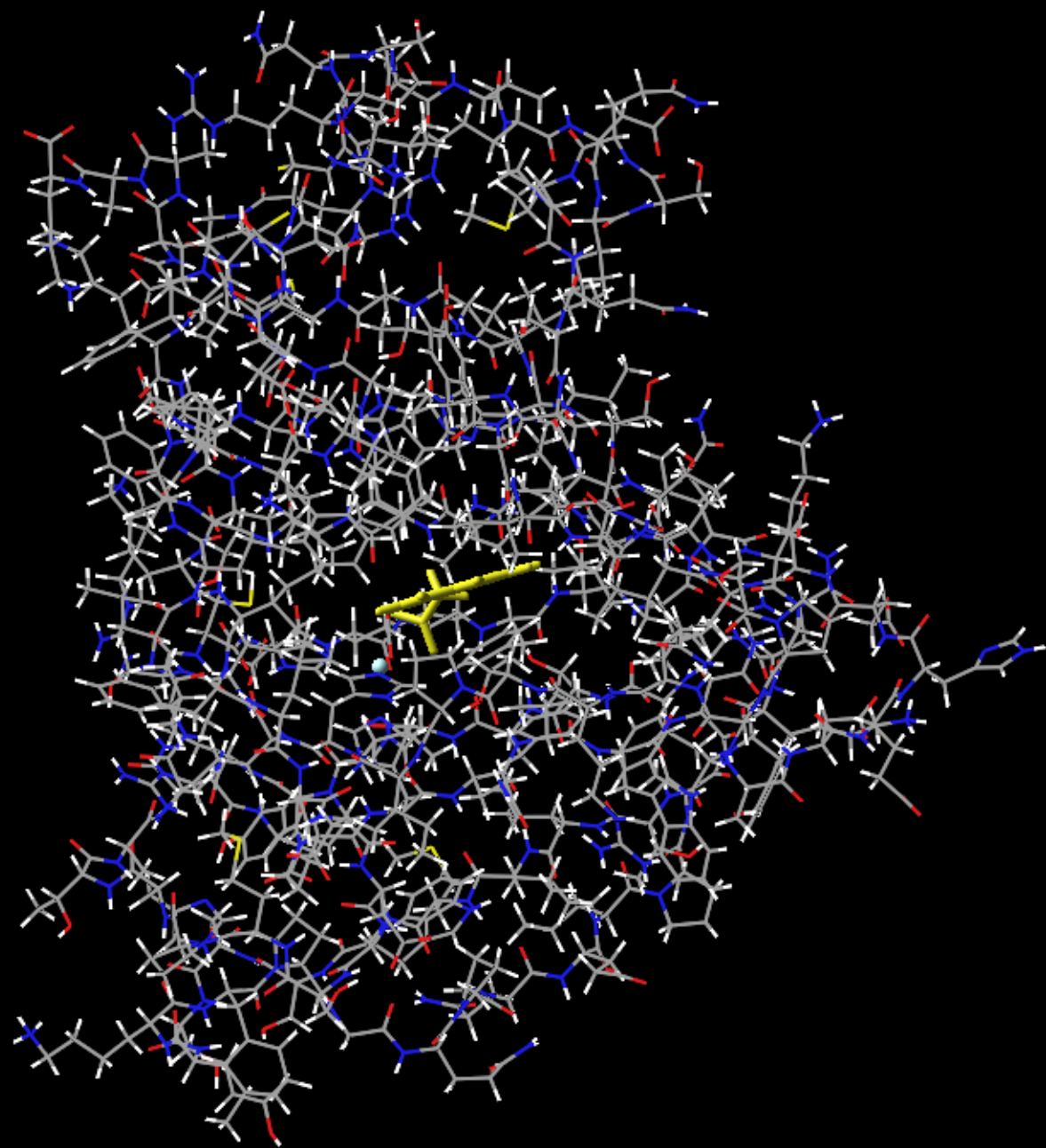
# MONTE CARLO KONFORMACIJSKA PRETRAGA

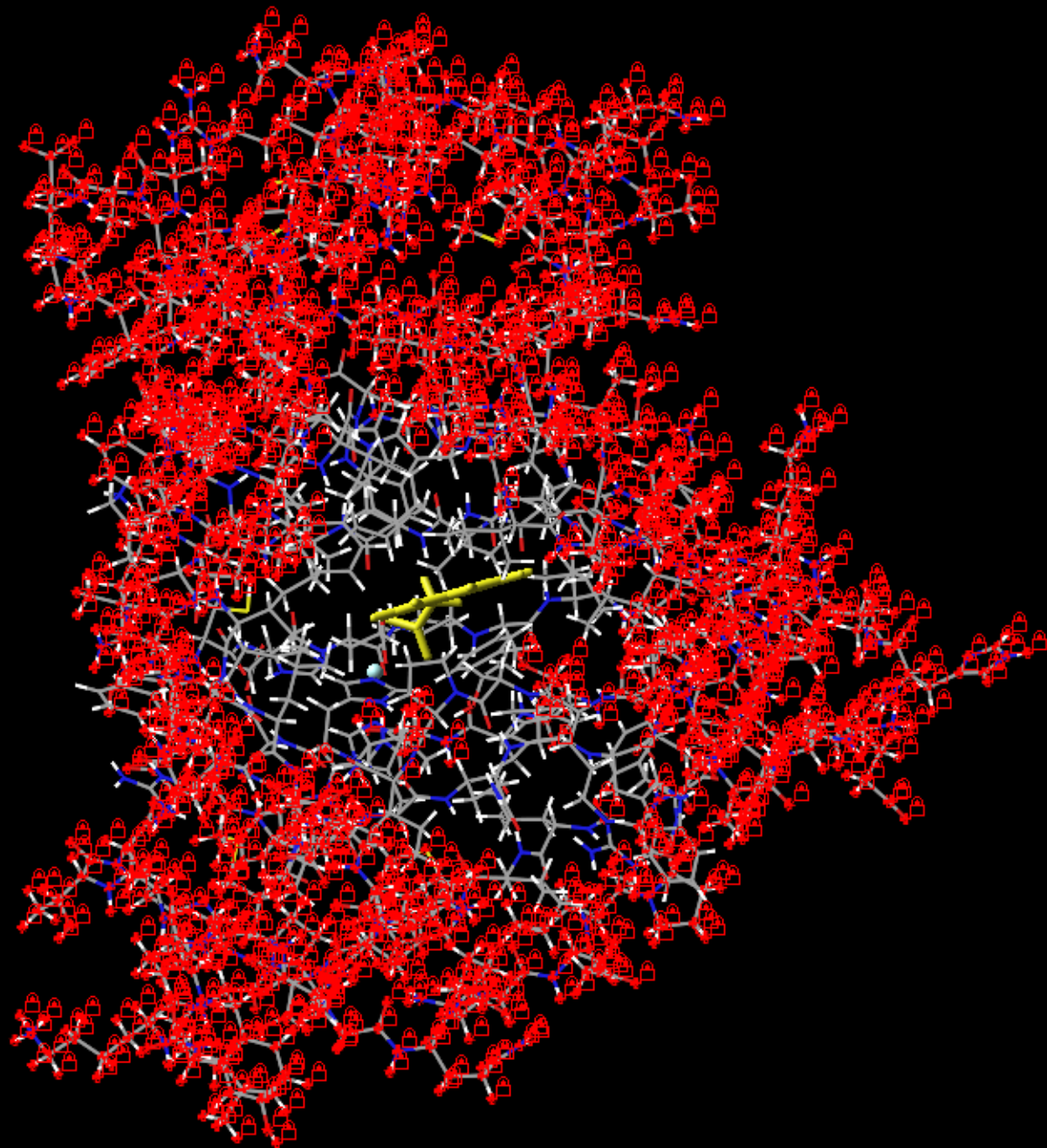
## PRIMJER



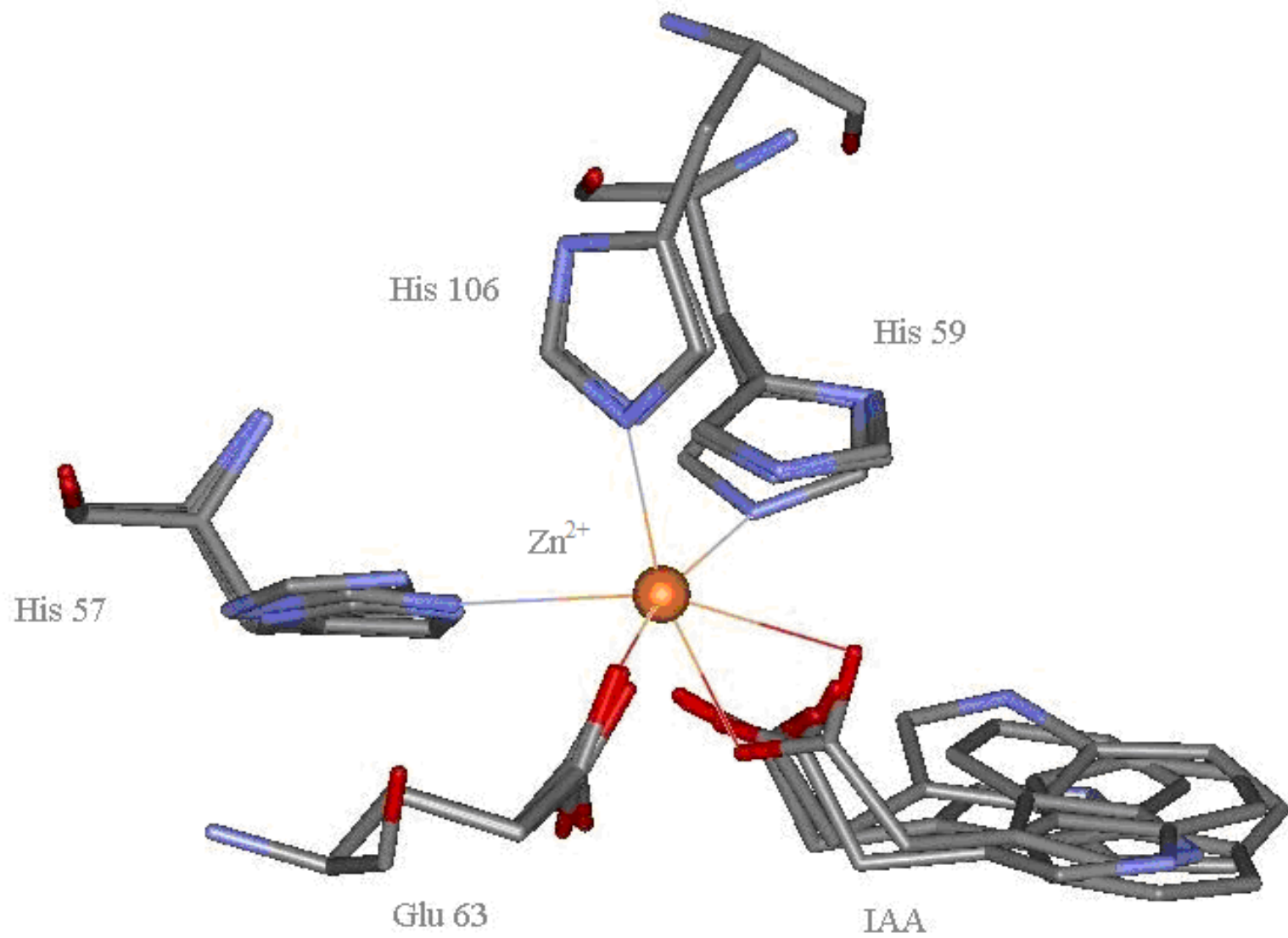
# ISTRAŽIVANJE VEZANJA AUKSINSKIH MOLEKULA U VEZNO MJESTO ABP1 ALGORITMOM MONTE CARLO

- program MacroModel
- polje sila Amber
- algoritmi MCMM i MOLS
- 1000 koraka
- otapalo tretirano kroz prostorno ovisnu dielektričnu konstantu









## auksinska aktivnost:

4-Cl-IAA

>

IAA

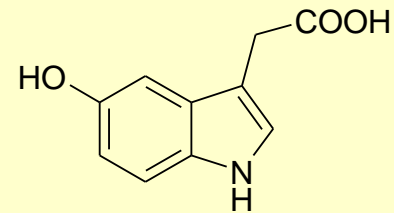
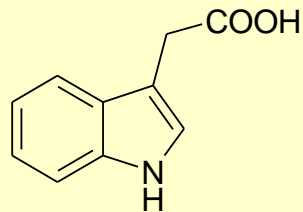
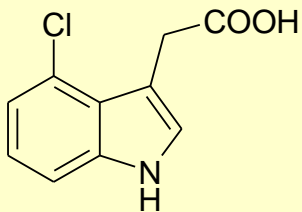
>

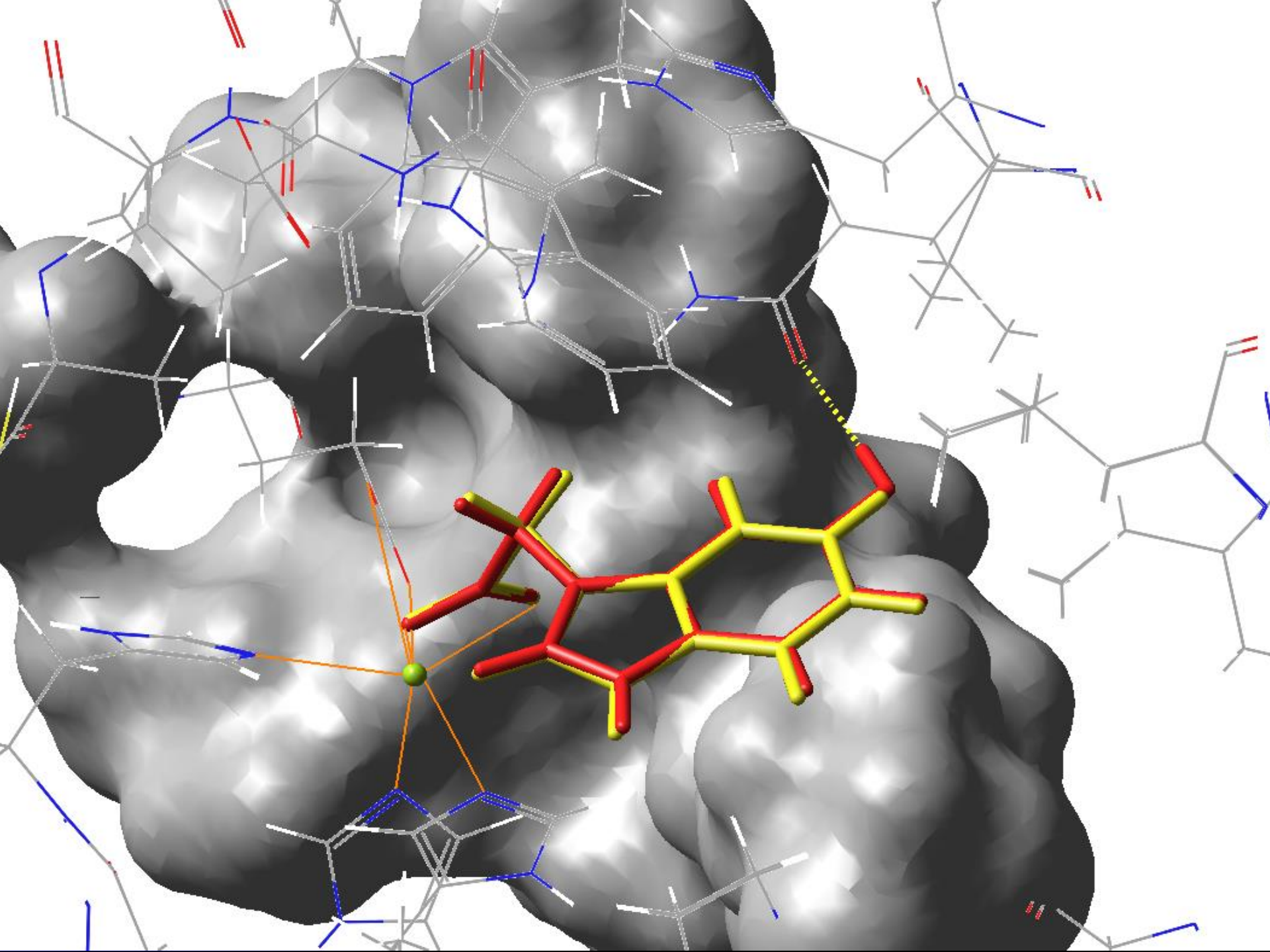
5-OH-IAA

7-10

1

< 0,01 – 0,04





auksinska aktivnost:

**4-Cl-IAA > IAA > 5-OH-IAA**

lipofilnost:

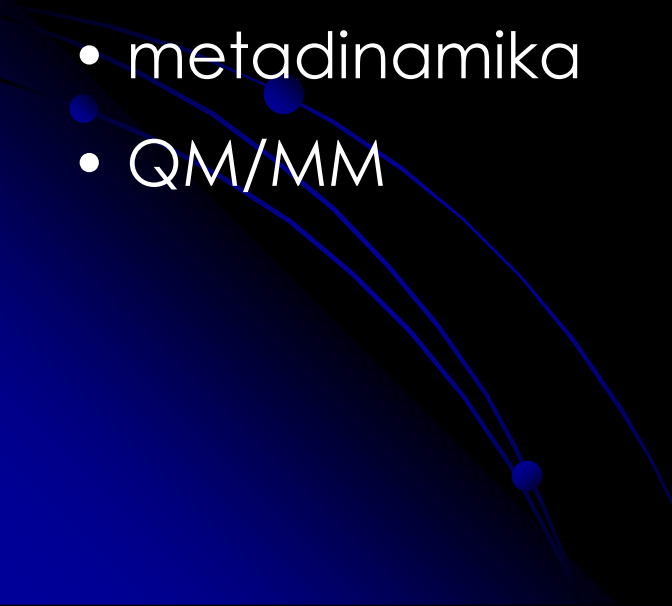
$\langle \log P(4\text{-Cl-IAA}) \rangle = \mathbf{2,51}$ ;  $\langle \log P(\text{IAA}) \rangle = \mathbf{1,99}$ ;  $\langle \log P(5\text{-OH-IAA}) \rangle = \mathbf{1,66}$

$\langle \log D \rangle$                       **0,13**                                      **-0,68**                                      **-2,03**

Oznaka spoja	logP-mod. 1	logP-mod. 2	logP-Pallas 2.1	logP-IA	logD 5,0/0,15 M	logD 5,0/0,0 01M	logD 7,0/0,1 5M	logD 7,0/0,001M	logD ion/0,15M	logD ion/0,001M
4-Cl-IAA	2,85	2,23	2,54	2,42	1,75	1,75	-0,13	-0,15	-1,14	-1,33
IAA	2,46	1,97	1,74	1,77	1,10	1,10	-0,76	-0,79	-1,92	-2,82
5-OH-IAA	2,22	1,75	1,36	1,31	0,75	0,75	-1,10	-1,13	-2,27	-3,20

# Empirijske metode

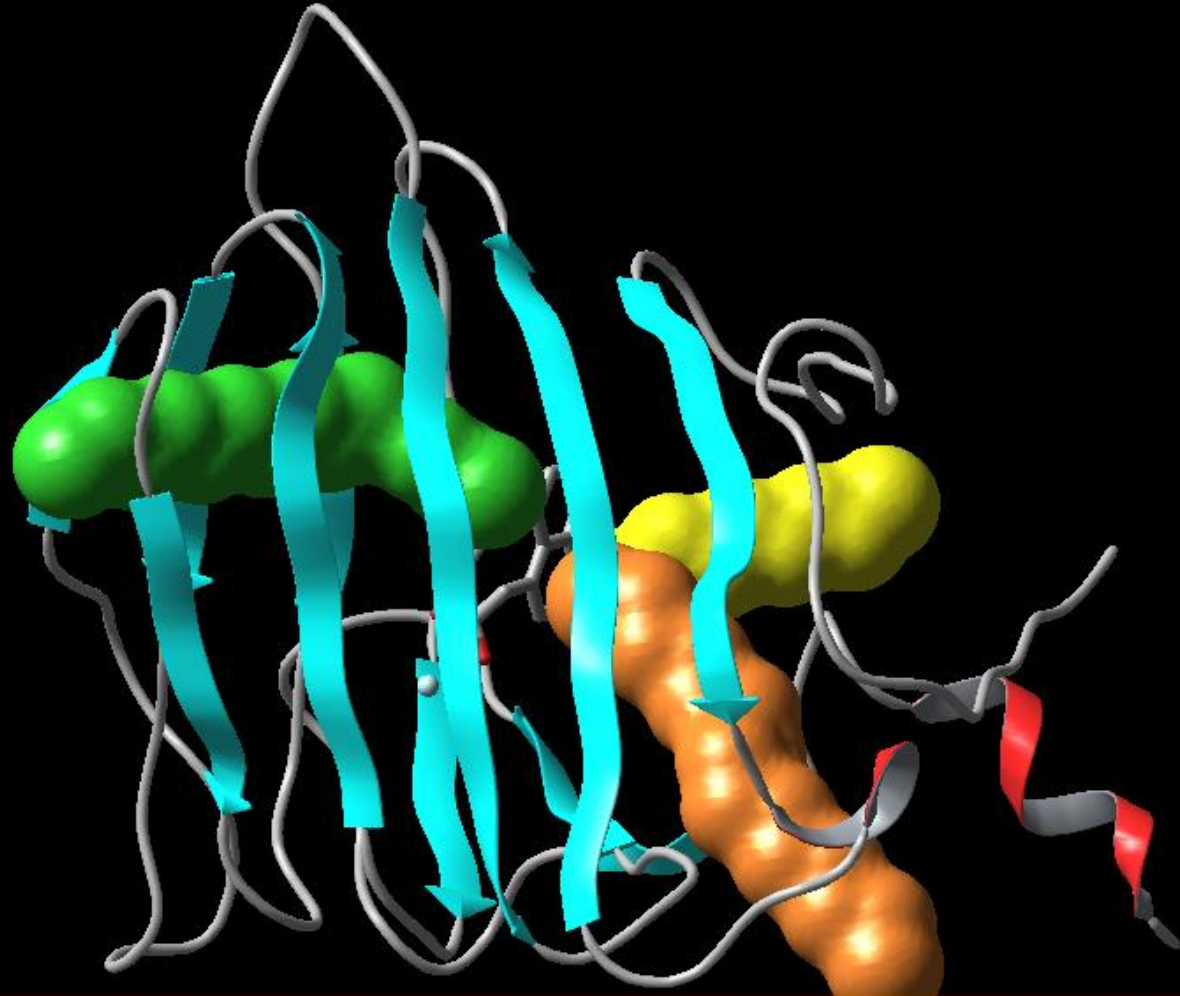
## - računalne metode temeljene na polju sila:

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

# **RAMD** (Random **A**cceleration **M**olecular **D**ynamics) SIMULATIONS

MOLEKULARNA DINAMIKA S NASUMIČNIM UBRZANJEM

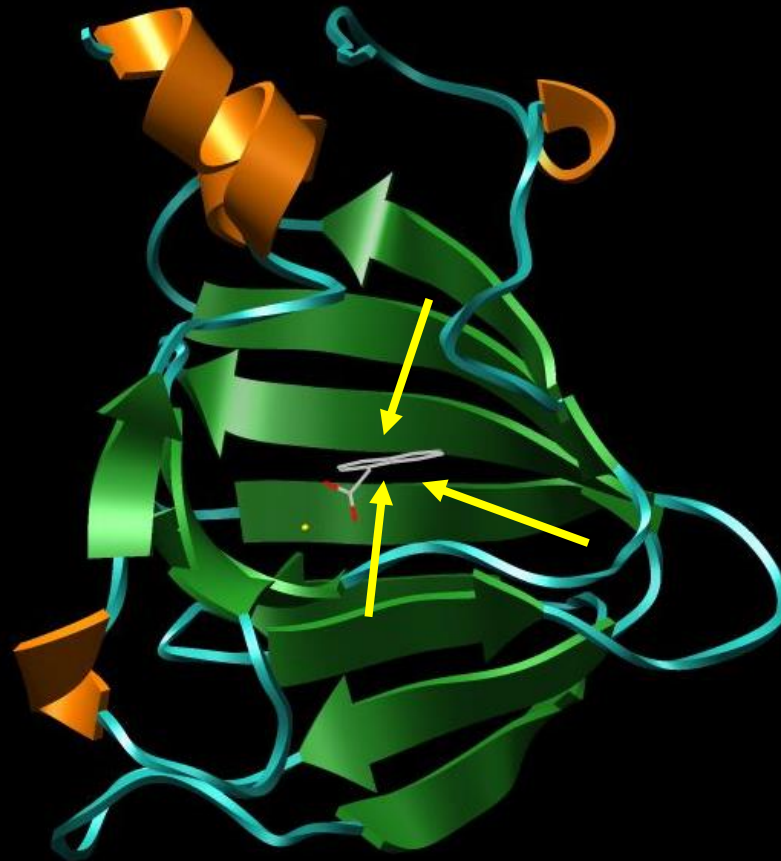




MEMBRANA

# SIMULACIJE IZLASKA/ULASKA LIGANDA IZ VEZNOG MJESTA MAKROMOLEKULE

- RAMD (Random Acceleration Molecular Dynamics) – molekulska dinamika s naumičnim ubrzanjem



- simulacija



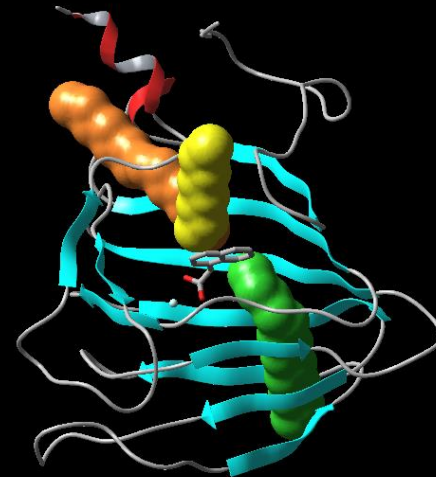
# SIMULACIJE IZLASKA/ULASKA LIGANDA U VEZNO MJESTO ABP1

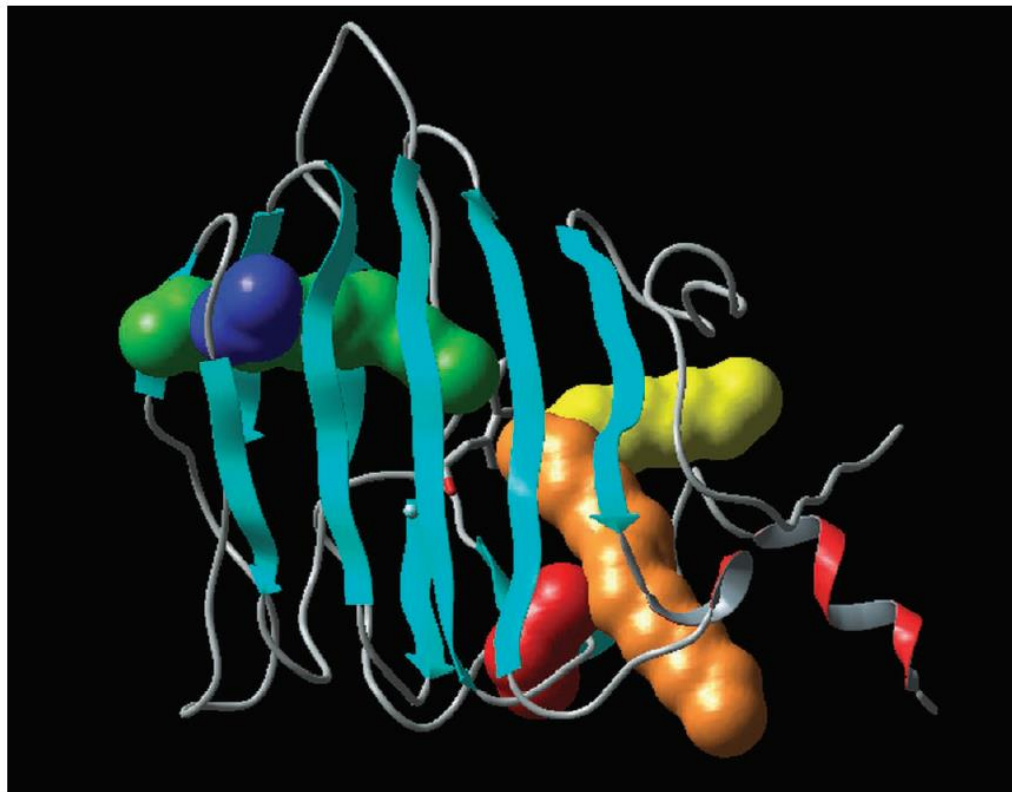
- 61 simulacija (34 s NAA, 15 s IAA, 12 s IIBA)
- ubrzanje: 0,10 – 0,25 kcal · g<sup>-1</sup> · Å<sup>-1</sup>

ramd-2-ntp-pwB2

iaa-1i7-pwA-17ps

iiba15-2





# Biophysical *Journal*

January 1, 2008 • Volume 94 • Number 1

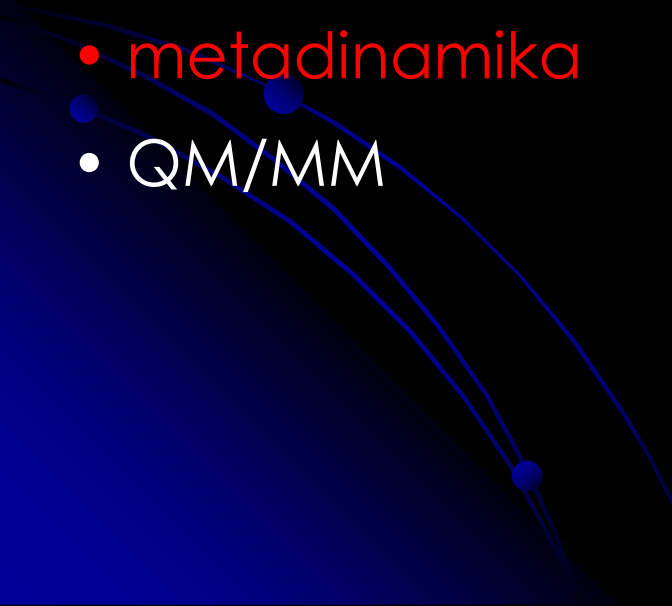


BJ Online: <http://www.biophysj.org>  
Online Manuscript Submission: <http://submit.biophysj.org>

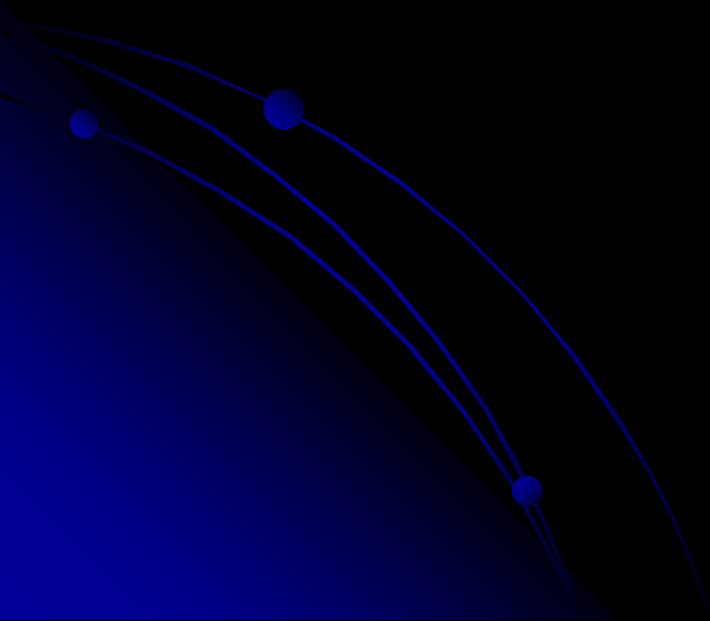
**BioFAST**  
BJ articles online  
upon acceptance  
[www.biophysj.org](http://www.biophysj.org)

# Empirijske metode

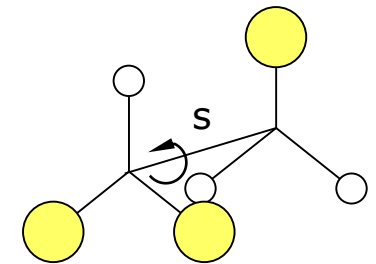
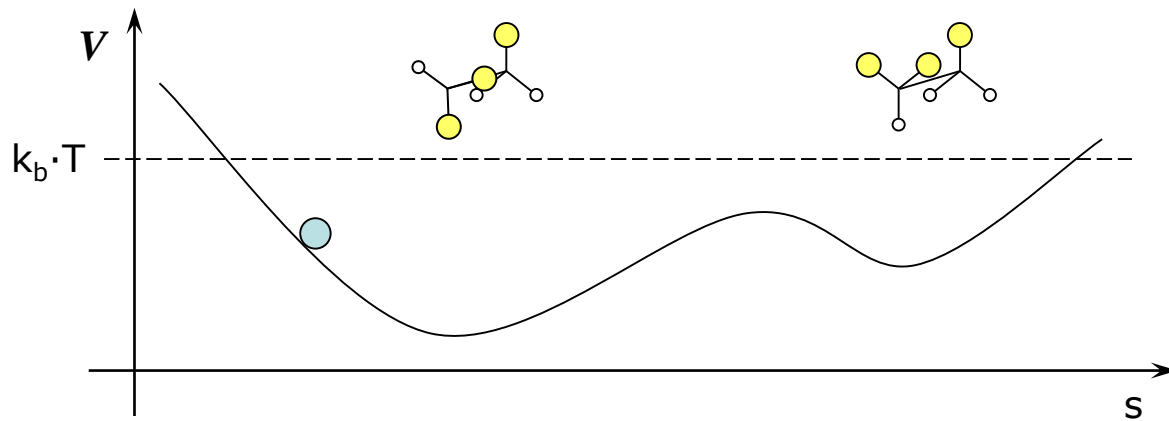
## - računalne metode temeljene na polju sila:

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

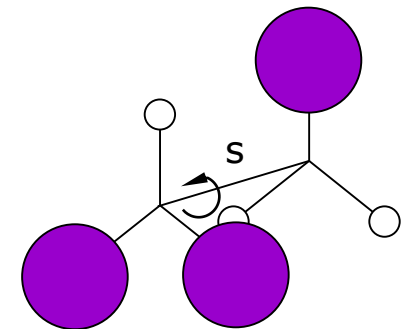
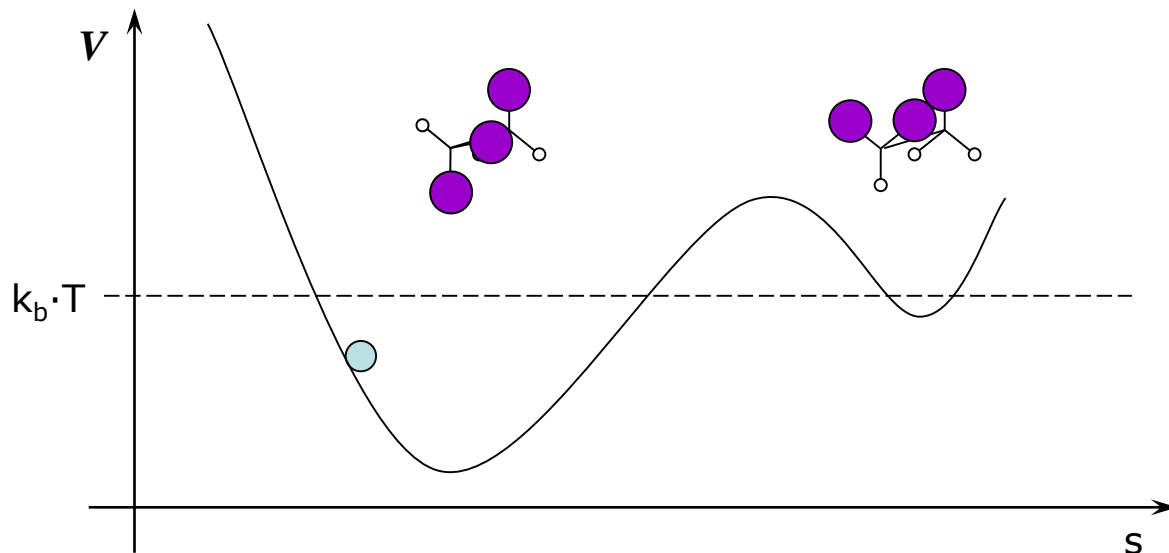
# METADINAMIKA



# METADINAMIKA

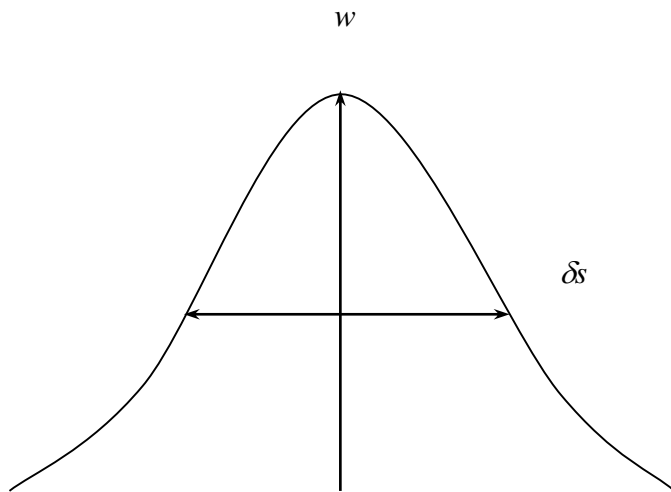


1,1,2-trikloroetan



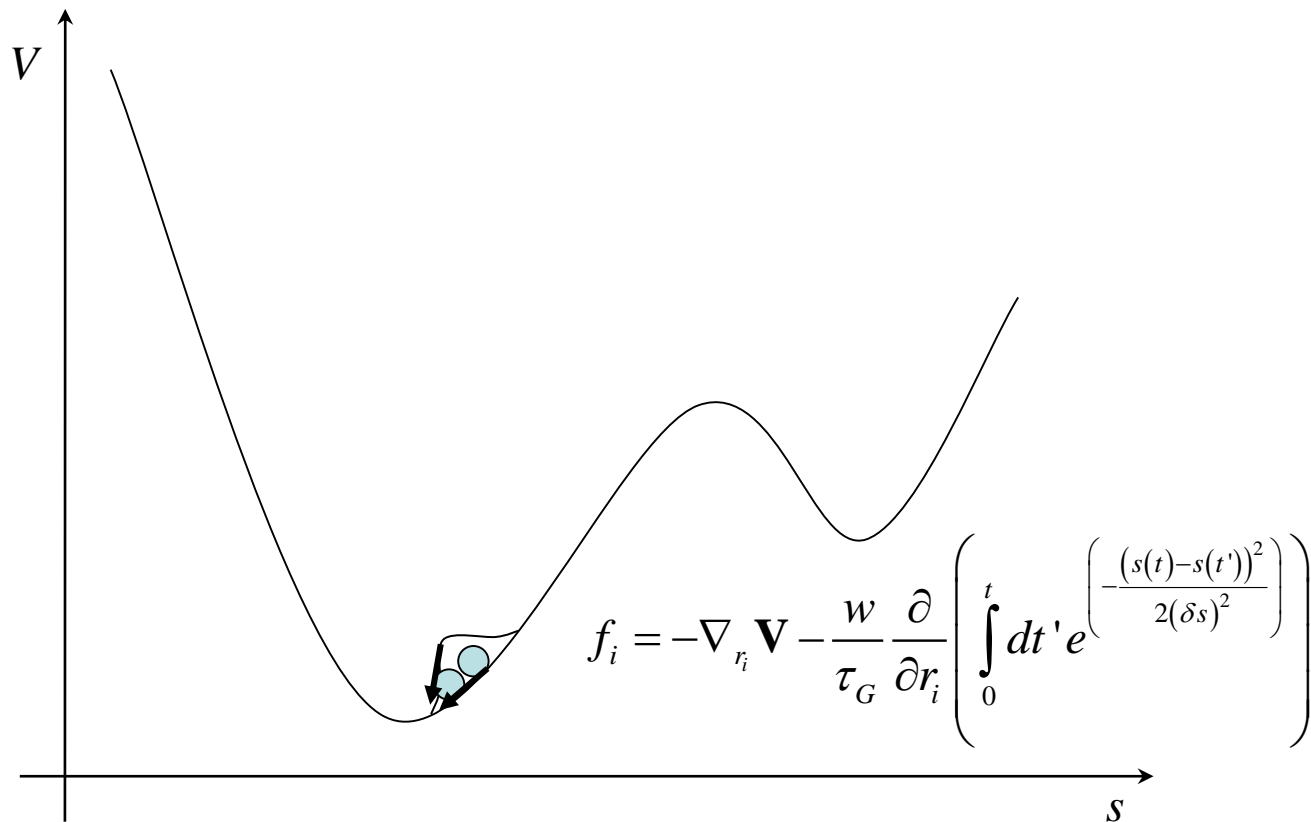
1,1,2-trijodoetan

# METADINAMIKA

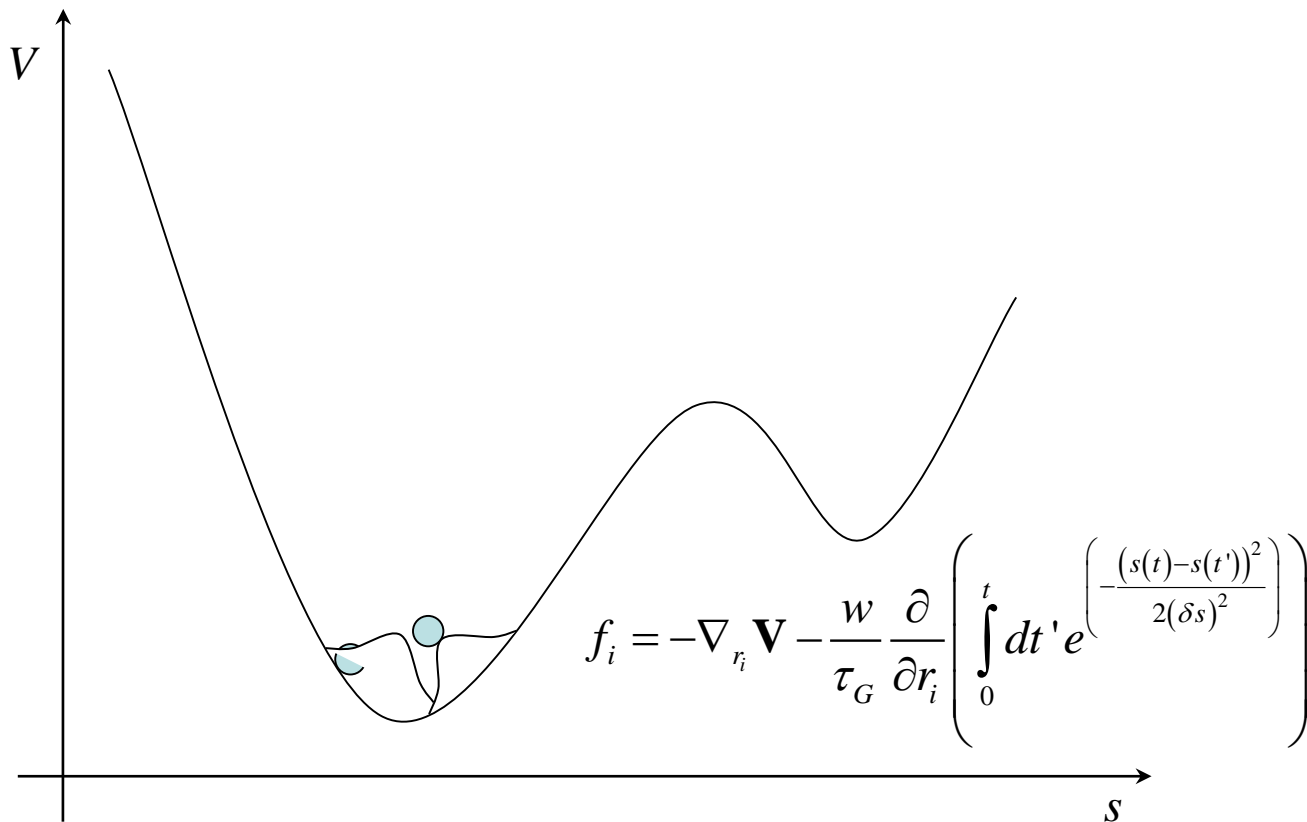


$$V_G(s) = w \cdot e^{\left( \frac{(s(t) - s(t'))^2}{2(\delta s)^2} \right)}$$

# METADINAMIKA

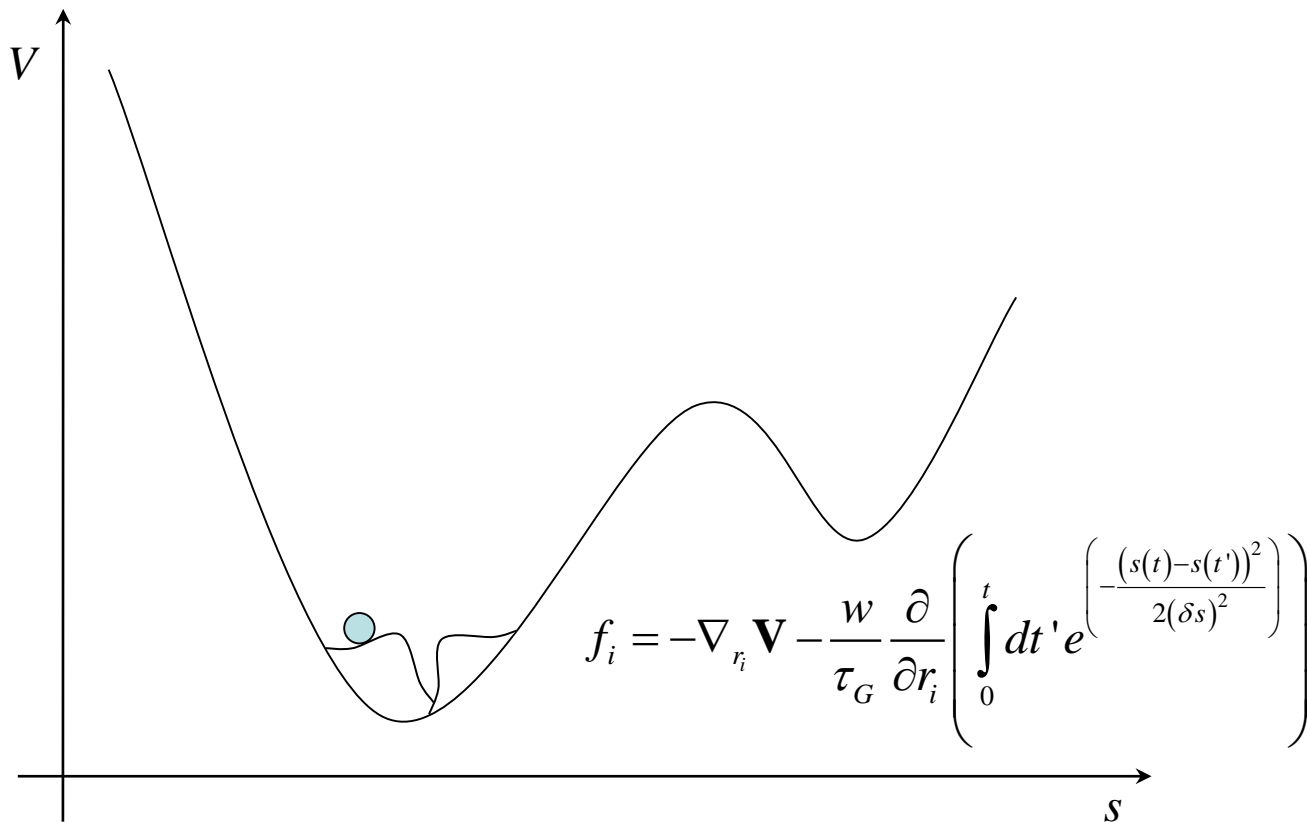


# METADINAMIKA

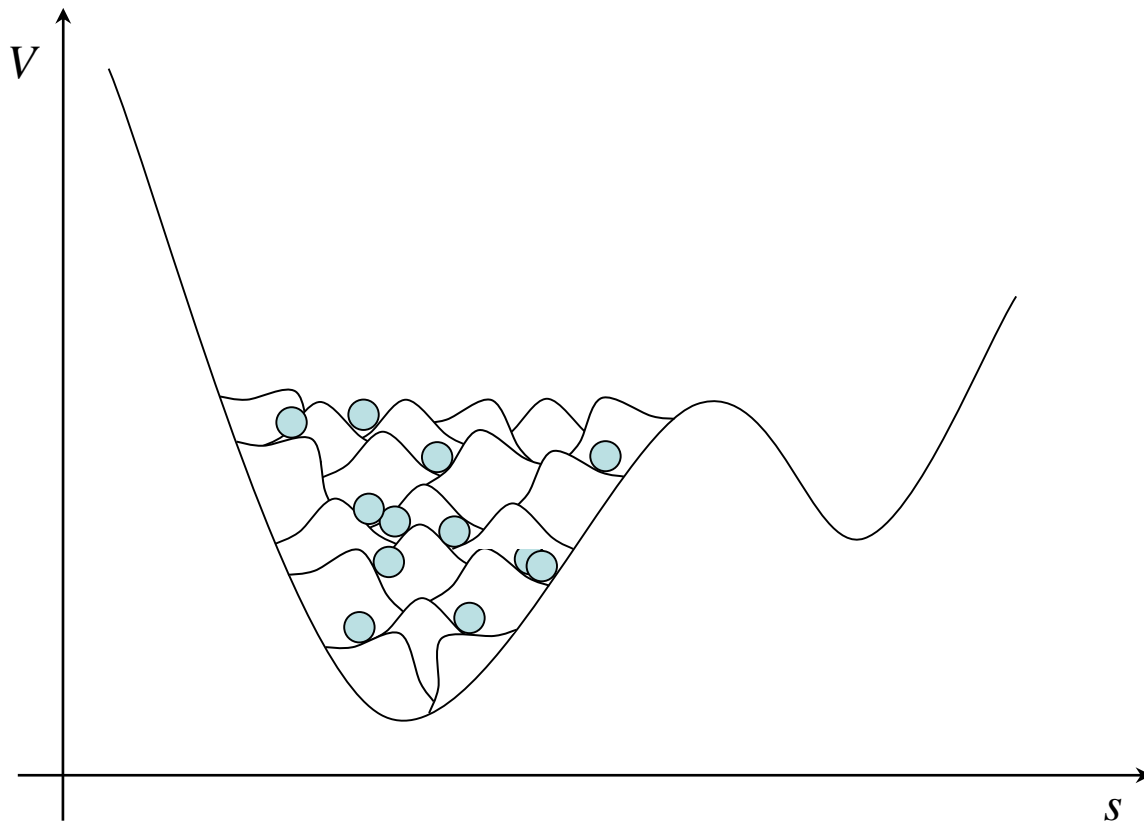




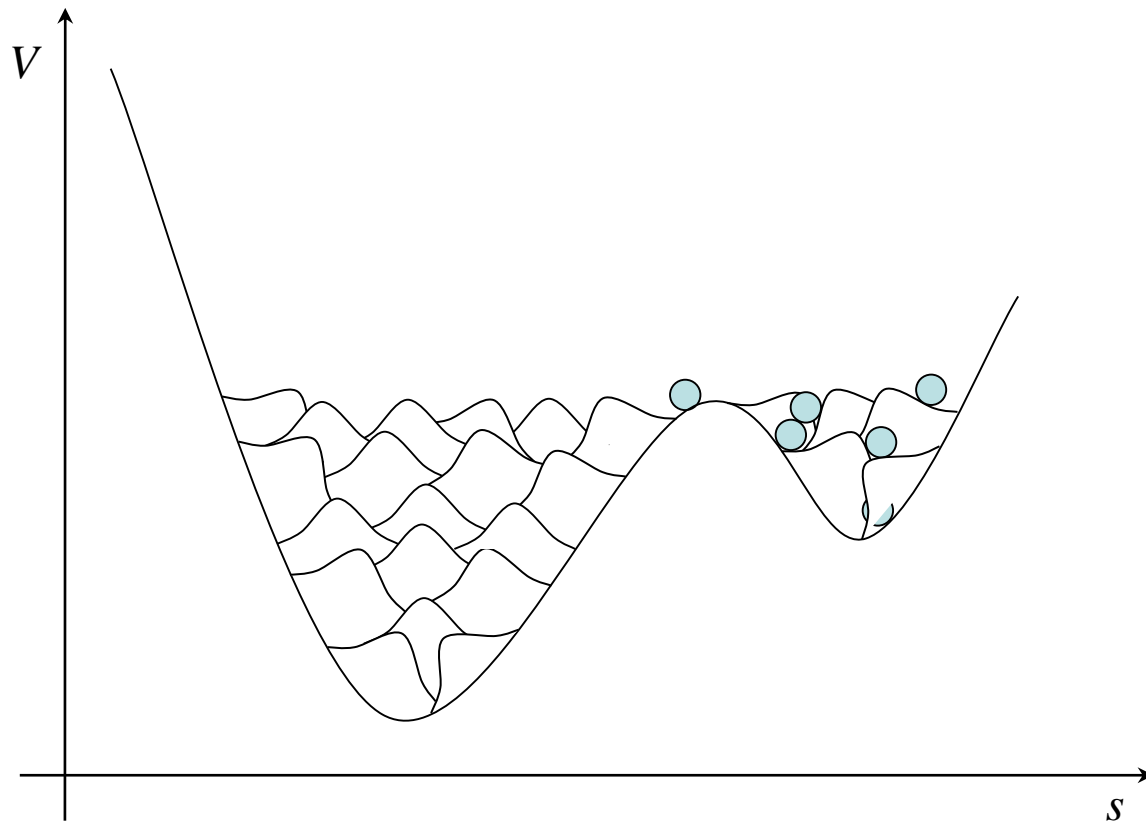
# METADINAMIKA



# METADINAMIKA

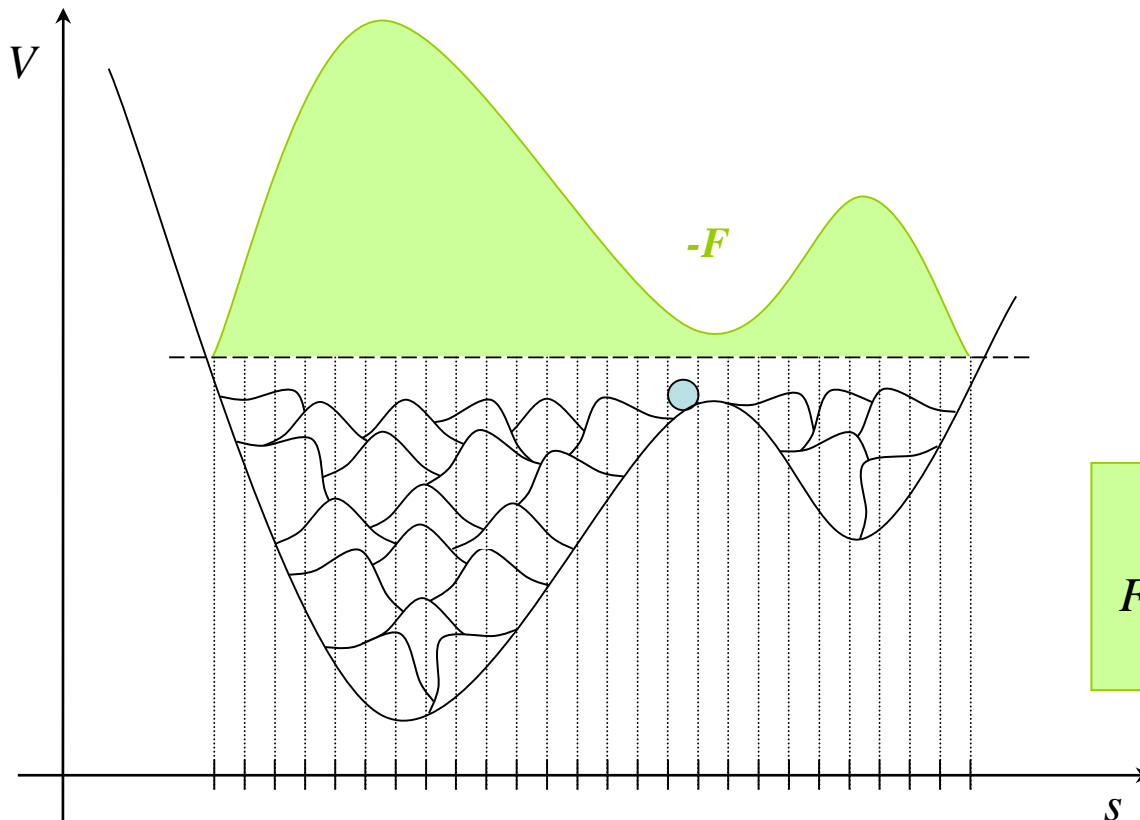


# METADINAMIKA



# METADINAMIKA

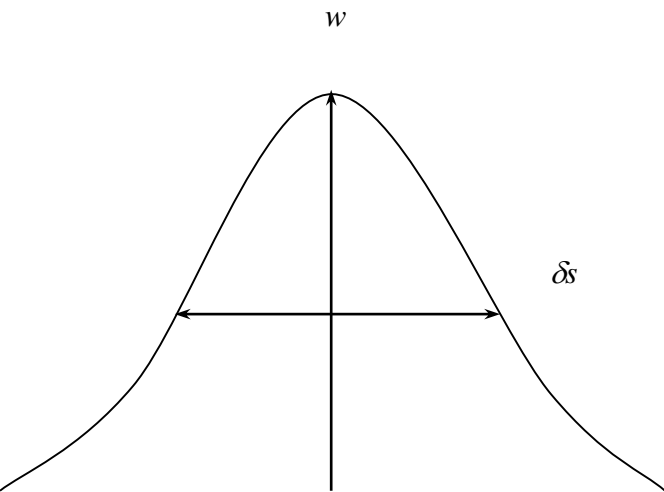
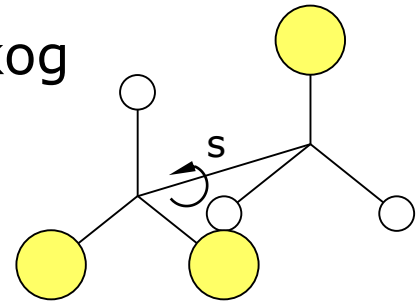
- ubrzavanje "rijetkih" događaja (konformacijskih promijena odvojenih velikim energetske barijerama) te istraživanje njihovih energetskih profila



$$F_G(s, t) = -\frac{w}{\tau_G} \int_0^t dt' e^{-\frac{(s(t)-s(t'))^2}{2(\delta s)^2}}$$

# METADINAMIKA

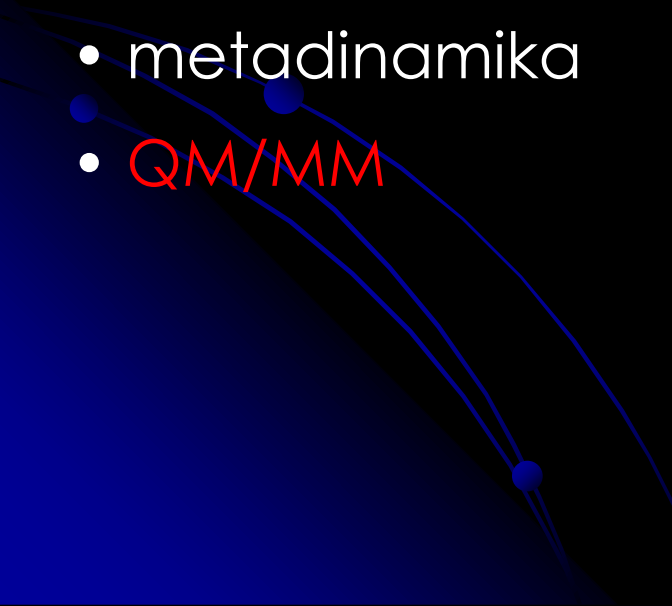
- ključan korak je odabir odgovarajuće **kolektivne varijable** (ona određuje izgled čitavog energetskog profila)
- potrebno je imati **dobro definirano početno i konačno stanje**
- važno je adekvatno izabrati **izgled gaussiana**:  
visina ( $w$ )  $\sim 10\%$  od procijenjene  $\Delta F$   
širina  $\sim$  veličini termalnog gibanja u ravnoteži



$$V_G(s) = w \cdot e^{-\frac{(s(t) - s(t'))^2}{2(\delta s)^2}}$$

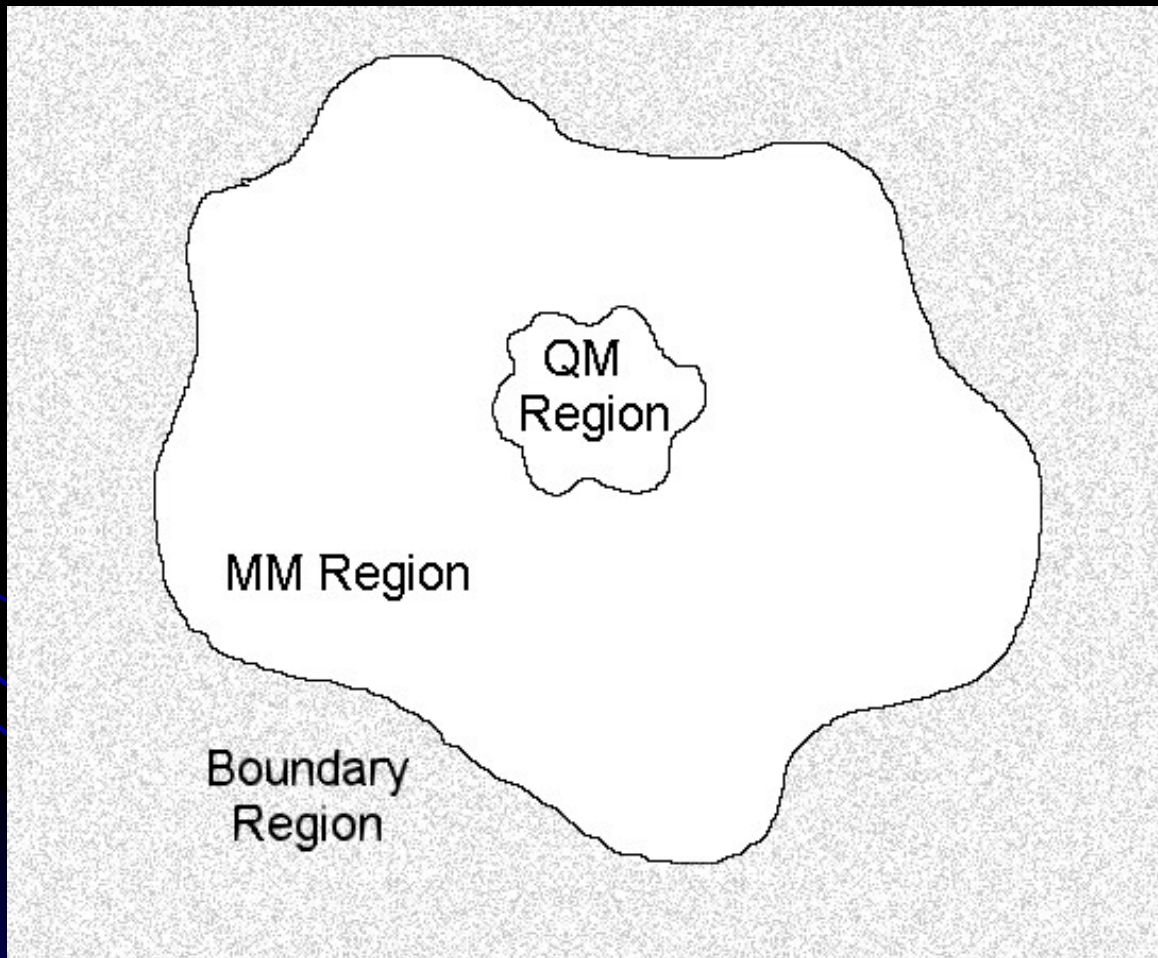
# Empirijske metode

## - računalne metode temeljene na polju sila:

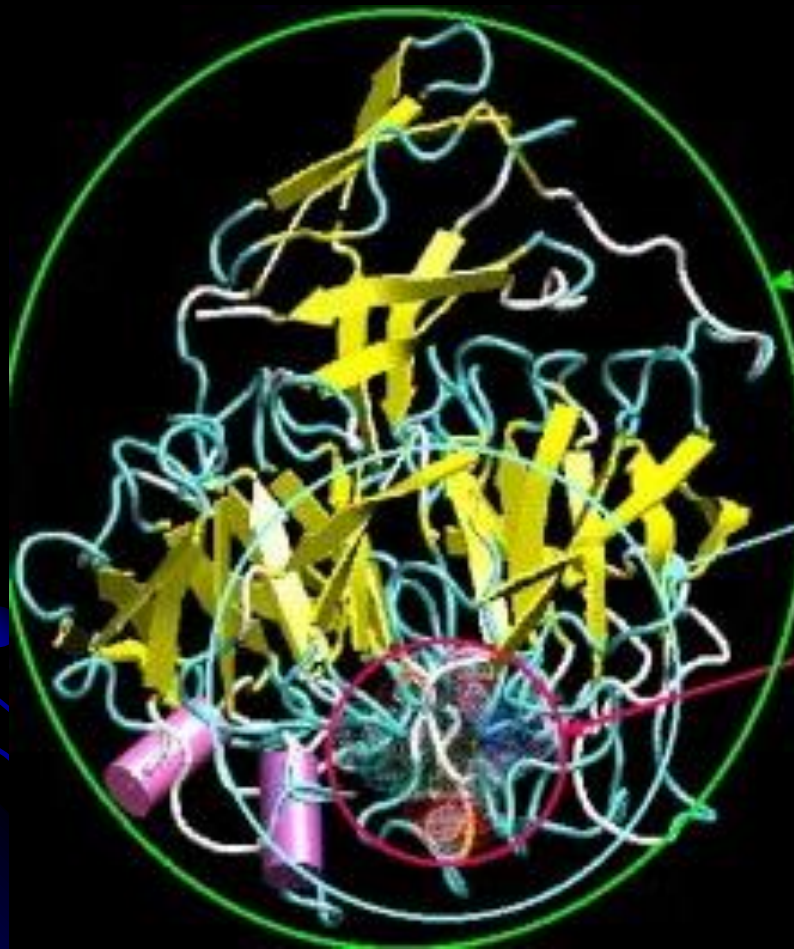
- molekularna mehanika (MM)
  - molekularna dinamika (MD)
  - Monte Carlo konformacijska pretraga (MC)
  - molekularna dinamika s nasumičnim ubrzanjem (RAMD)
  - metadinamika
  - QM/MM
- 

# QM/MM METODE

- kod MM metoda, kovalentne veze ne mogu puknuti niti nastati!



# QM/MM METODE



## Multiple Length Scales

### MM part

- > 1000 solute atoms
- > 10000 solvent atoms

### Interface region

### QM part

- ~ 100 atoms
- ~ 400 electrons

⇒ time evolution of a mixed QM/MM system



# QM/MM METODE

- QM dio omogućava istraživanje kemijskih procesa (kidanja i nastanka kovalentnih veza) te preciznost u istraživanju onog dijela strukture makromolekule u kojem se taj proces zbiva

- MM dio omogućava da se uzme u obzir utjecaj čitave strukture makromolekule kao i utjecaj otapala