
Моделирование неметаллических материалов

Лекция 8



История



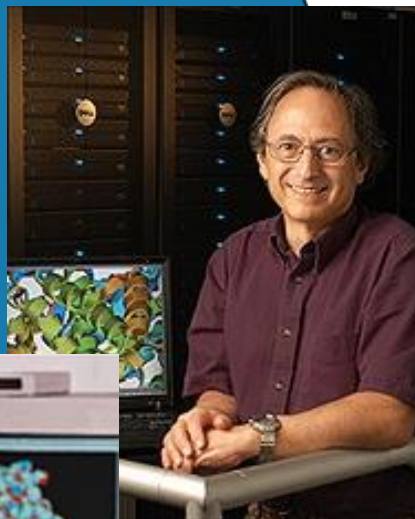
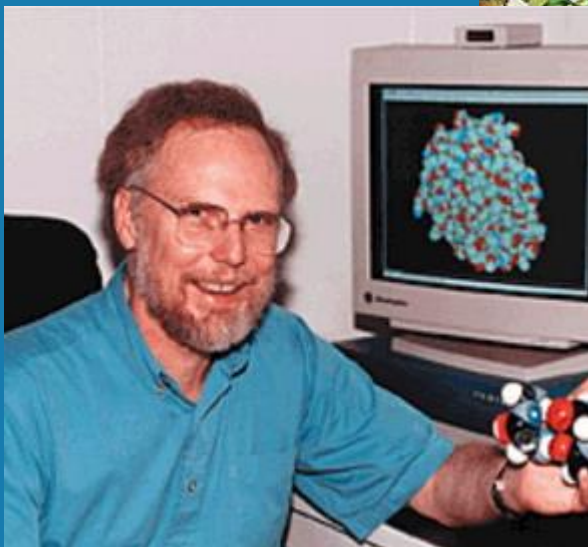
Шнеир Лифсон (1914–2001). Автор более 130 работ в области физики полимеров, статистической термодинамики, внутри- и межмолекулярных взаимодействий, а также теоретической молекулярной биологии.

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{\text{все связи}} \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{все валентные углы}} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{все двуугранные углы}} K_\phi [1 - \cos(n\phi + \delta)] \\
 & + \sum_{\text{все невалентные пары}} \epsilon \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{\text{все парциальные заряды}} \frac{332 q_i q_j}{r}
 \end{aligned}$$

Описание потенциальной энергии молекулярной системы, предложенное Лифсоном. Лифсон также предложил упрощенное описание для водородной связи, как некое эффективное электростатическое взаимодействие между двумя парциальными зарядами.

<https://biomolecula.ru/articles/molekuliarnaia-dinamika-biomolekul-chast-i-istoriia-poluvekovoi-davnosti>

История



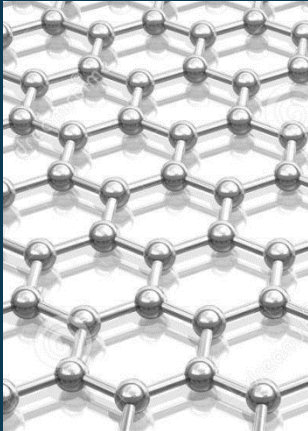
Майкл Левит (род. 1947). Один из основоположников методов компьютерного моделирования и исследования структур биомолекул (преимущественно белков).

Левит провел первые в мире расчеты потенциальной энергии белков. Для этого были использованы уже полученные к тому времени с помощью рентгеноструктурного анализа пространственные структуры миоглобина и лизоцима.

Программа, написанная Брюсом Джелином в 1971 г., позволила провести первый расчет молекулярной динамики белка. Работа стала настоящим прорывом, свидетельствуя о наступлении новой эры в компьютерных исследованиях молекулярных систем.

Код, написанный Брюсом Джелином, впоследствии лег в основу нескольких МД-программ следующего поколения, которые активно используются и по сей день: CHARMM (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) — разработка группы Карплюса, AMBER — группа Питера Коллманна (*Peter Kollmann*) из Калифорнского университета ([UCSF](#)) и Discover — компания-производитель научного программного обеспечения Biosym (сейчас — [Accelrys](#)), организованная Арнольдом Хаглером (*Arnold Hagler*).

Углеродные НМ



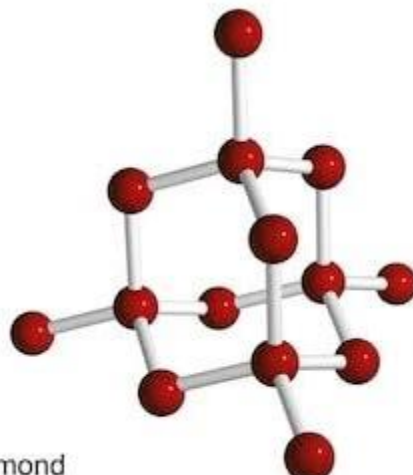
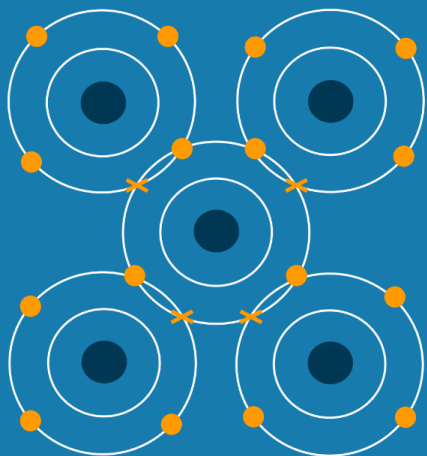
- ковалентная связь;
- трудности экспериментальных исследований;
- уникальные физические, механические, оптические и др. свойства;
- большое разнообразие полиморфов и других форм углерода

МД модель

Потенциал

Примеры

МД модель: ковалентная связь

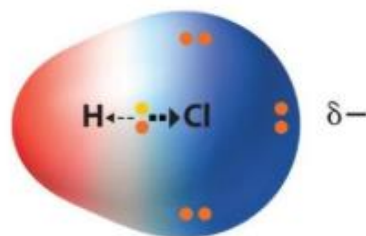


Diamond



Неполярная ковалентная связь
Связывающие электроны в равной степени принадлежат обоим атомам. На атомах отсутствует заряд.

$\delta+$



$\delta-$

Полярная ковалентная связь
Электронная плотность смещена к более электроотрицательному атому, на котором возникает частичный отрицательный заряд. На менее электроотрицательном атоме возникает частичный положительный заряд.

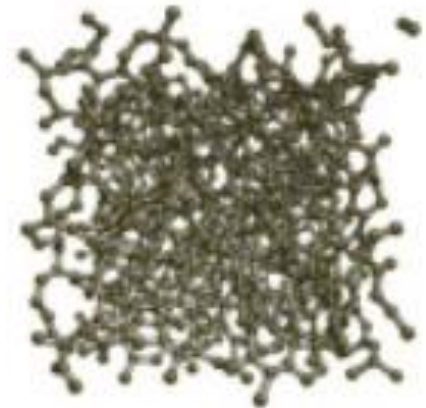
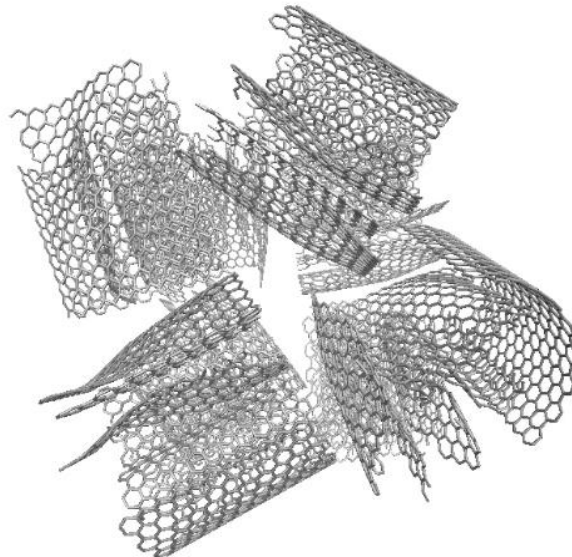
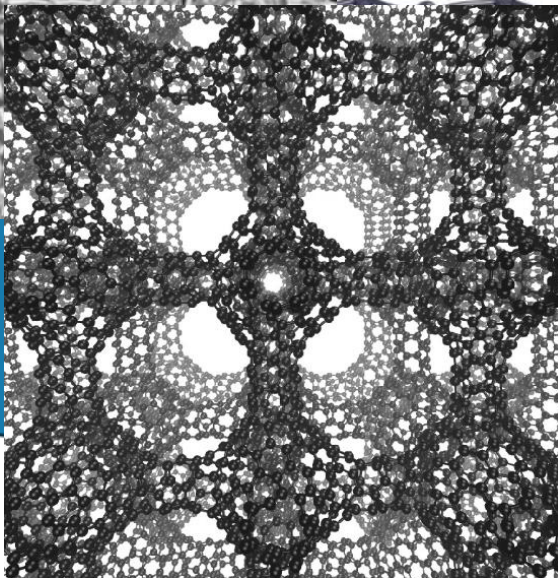
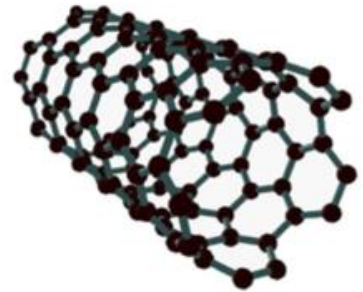
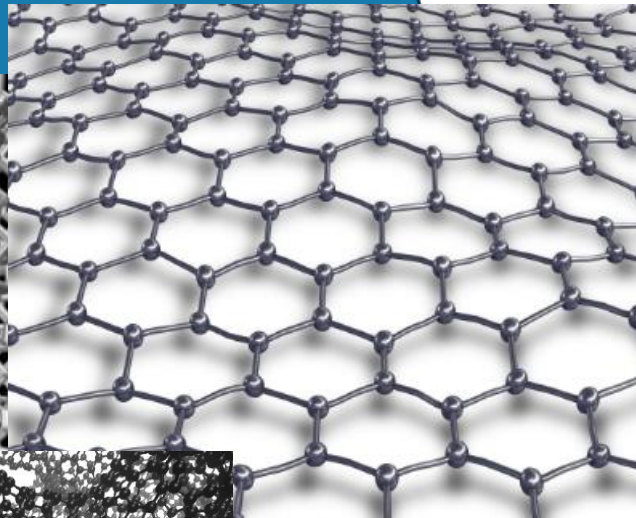
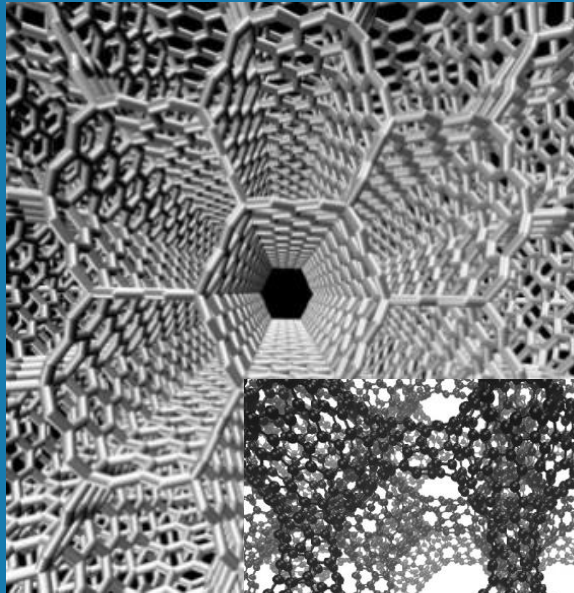
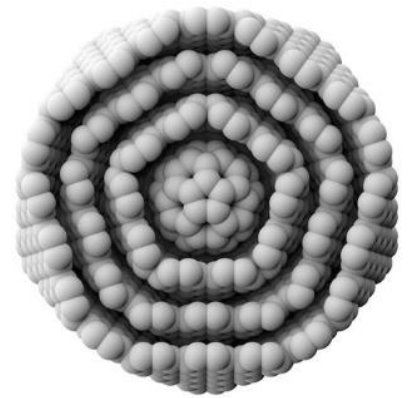
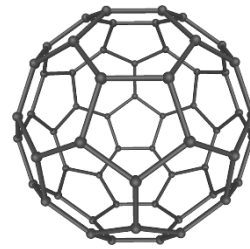
Ковалентная (молекулярная) связь
– связь между двумя атомами или ионами с обобществлением электронных пар между атомами. Образуется между неметаллическими атомами с одинаковой или близкой электроотрицательностью.

Неполярная/полярная – атомы равнозначно/не равнозначно делят электронные пары.

По типу перекрывания электронных орбиталей ковалентная химическая связь подразделяется на σ - и π -связи.

Кратность связи	Межъядерное расстояние (длина связи), Å	Энергия связи, кДж/моль
Одинарная (C–C)	1,54	348
Двойная (C=C)	1,34	614
Тройная (C≡C)	1,20	839

МД модель: структуры



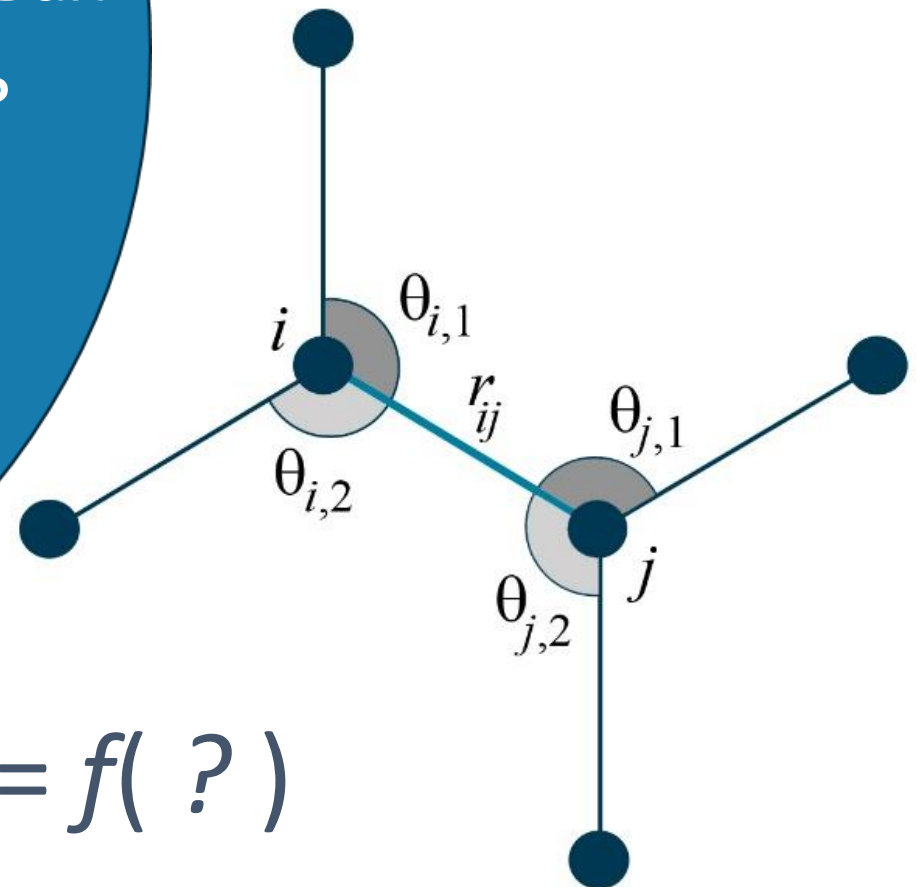
Потенциал межатомного взаимодействия

$$\left. \begin{aligned} U_1 &= f(r_{ij}) \\ U_2 &= f(\theta_{ij}) \end{aligned} \right\} \text{базовая часть}$$

$$U_3 = f(?)$$

$$U_4 = f(?)$$

$$U = U_1 + U_2 + U_n$$



$$U_n = f(?)$$

Потенциал Бреннера

$$\varphi_{ij} = V_R(r_{ij}) - \frac{1}{2}(B_{ij} + B_{ji})V_A(r_{ij})$$

Парные части, отвечающие за
отталкивание и притяжение:

$$V_R(r_{ij}) = \frac{D}{S-1} \exp[-\sqrt{2S}\beta(r-r_0)],$$

$$V_A(r_{ij}) = \frac{DS}{S-1} \exp[-\sqrt{2/S}\beta(r-r_0)],$$

где $r_0 = 1,39 \text{ \AA}$, $D = 6 \text{ эВ}$,
 $\beta = 2,1 \text{ \AA}^{-1}$, $S = 1,22$.

U_1

Коэффициенты

$$B_{ij} = \left[1 + G(\theta_{i,1}) + G(\theta_{i,2})\right]^{-\delta}$$

$$B_{ji} = \left[1 + G(\theta_{j,1}) + G(\theta_{j,2})\right]^{-\delta}$$

где

$$G(\theta) = a_0 \left[1 + \frac{c_0^2}{d_0^2} - \frac{c_0^2}{d_0^2 + (1 + \cos \theta)^2}\right]$$

(где $a_0 = 0,00020813$, $c_0 = 330$,
 $d_0 = 3,5$, $\delta = 0,5$)

U_2

Потенциал AIREBO

$$E_{total}^{AIREBO} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_{j \neq i} \left[E_{ij}^{REBO} + E_{ij}^{LJ} + \sum_{k \neq i, j} \sum_{l \neq i, j, k} E_{kijl}^{tors} \right]$$

Энергия ковалентного взаимодействия

$U_1 + U_2$

$$E_{ij}^{REBO} = V_{ij}^R(r_{ij}) + b_{ij} V_{ij}^A(r_{ij})$$

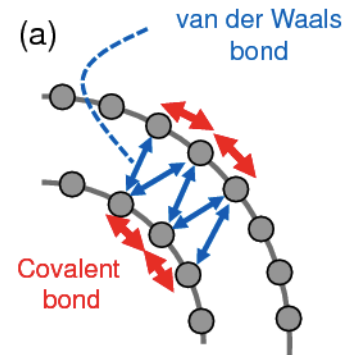
Бреннер!

Энергия ван-дер-Ваальсова взаимодействия

U_3

$$E_{ij}^{LJ} = V_{ij}^{LJ}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

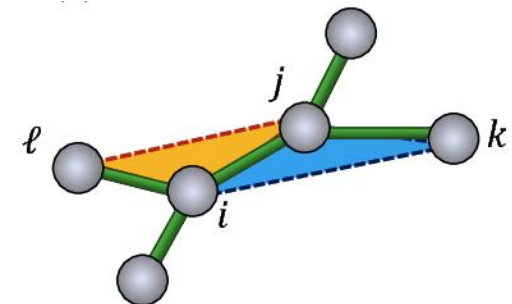
Леннард-Джонс!



Энергия поворота плоскостей

$$E_{kijl}^{tors} = \sum_i \sum_{j \neq i} \sum_{k \neq i, j} \sum_{l \neq i, j, k} W_{kijl} V^{tors}(\omega_{kijl}),$$

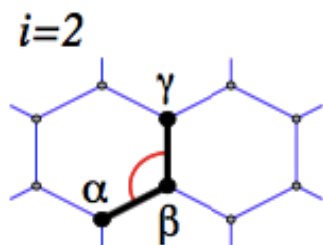
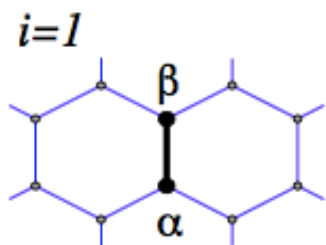
U_4



$$V^{tors}(\omega_{kijl}) = \epsilon_{kijl} \left[\frac{256}{405} \cos^{10} \left(\frac{\omega_{kijl}}{2} \right) - \frac{1}{10} \right]$$

$$\cos(\omega_{kijl}) = \frac{\mathbf{r}_{ik} \times \mathbf{r}_{ij}}{|\mathbf{r}_{ik} \times \mathbf{r}_{ij}|} \cdot \frac{\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{r}_{jl}}{|\mathbf{r}_{ij} \times \mathbf{r}_{jl}|}$$

Потенциал Савина



U_1

$$U_1(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \varepsilon_1 \left[e^{-\alpha_0(\rho - \rho_0)} - 1 \right]^2$$

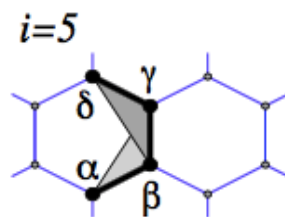
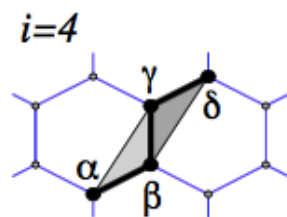
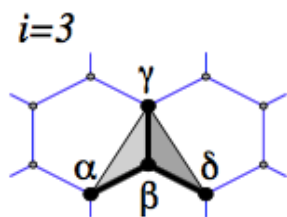
U_2

$$U_2(r_1, r_2, r_3) = \varepsilon_2 (\cos \varphi - \cos \varphi_0)^2$$

$$\cos \varphi_0 = \cos(2\pi/3) = -1/2;$$

$$\cos \varphi = (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) / (|\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2| \cdot |\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|)$$

Изменение углов между плоскостями



$U_3 + U_4 + U_5$

$$U_i(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \mathbf{r}_3, \mathbf{r}_4) = \varepsilon_i (1 - \cos \phi), \quad i = 3, 4, 5$$

$$\cos \phi = (\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2) / (|\mathbf{v}_1| \cdot |\mathbf{v}_2|)$$

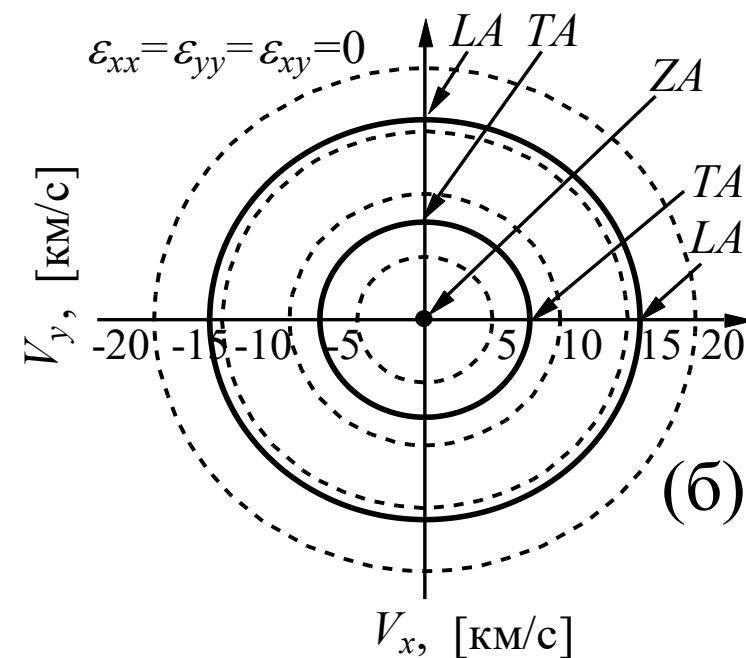
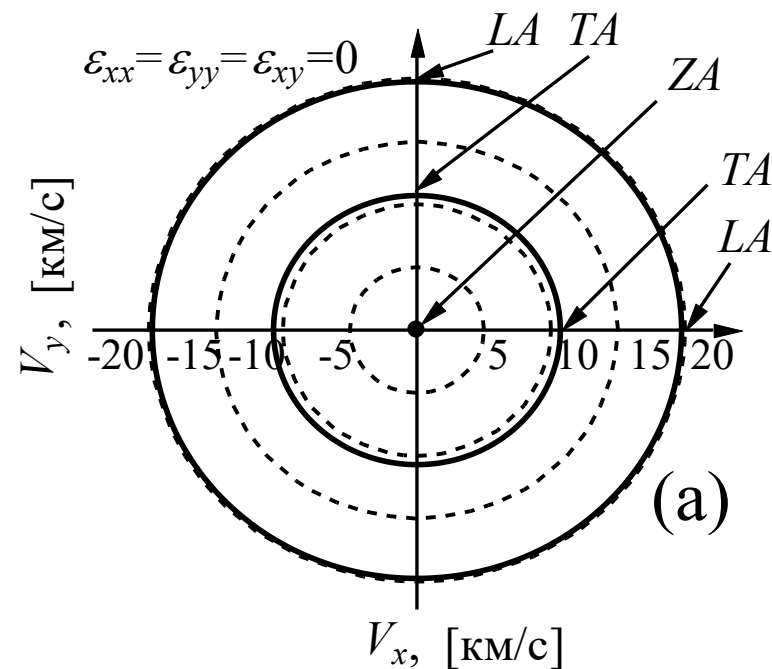
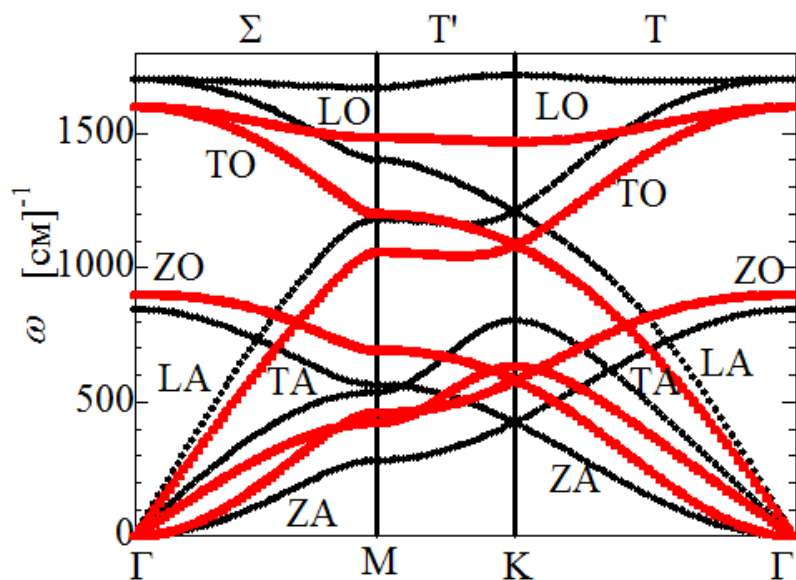
$$\begin{aligned} \mathbf{v}_1 &= (\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2), \\ \mathbf{v}_2 &= (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_2) \times (\mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_4), \end{aligned}$$

Потенциалы: сравнение

Потенциал
Савина

VS

Потенциал
Бреннера



Вирусы, белки и др.

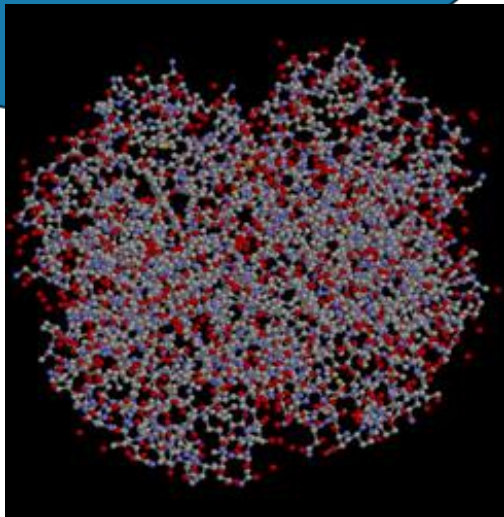
Белки (протеины) — высокомолекулярные органические вещества, состоящие из альфа-аминокислот, соединённых в цепочку пептидной связью. В живых организмах аминокислотный состав белков определяется генетическим кодом, при синтезе в большинстве случаев используется 20 стандартных аминокислот.

Вирусы

Белки



МД модели



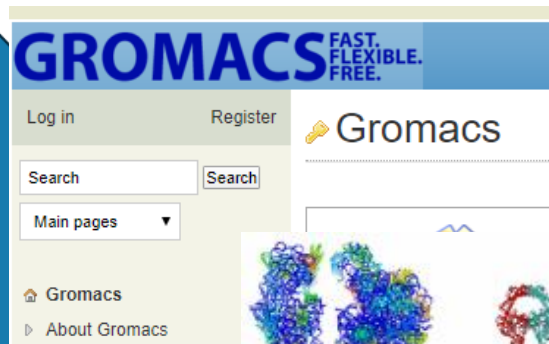
- Отдельные атомы — это просто шарики с некоторым законом взаимодействия друг с другом.
- Если задать начальные координаты и скорости атомов, то дальше всё движение будет происходить по законам механики под действием только этих сил.
- Шаг по времени традиционно выбирают равным **1 фс**; это позволяет просчитать даже самые быстрые атомные колебания и избежать артефактов дискретизации.
- Каждый шаг по времени — это вычисление нескольких сил и смещения для каждого атома. Даже для небольшой белковой молекулы это дает многие тысячи операций за один шаг. Одна наносекунда — это миллион шагов по времени и десятки миллиардов операций, и всех их надо выполнить для того, чтобы промоделировать то, как только-только начинает формироваться структура белка!

МД модели

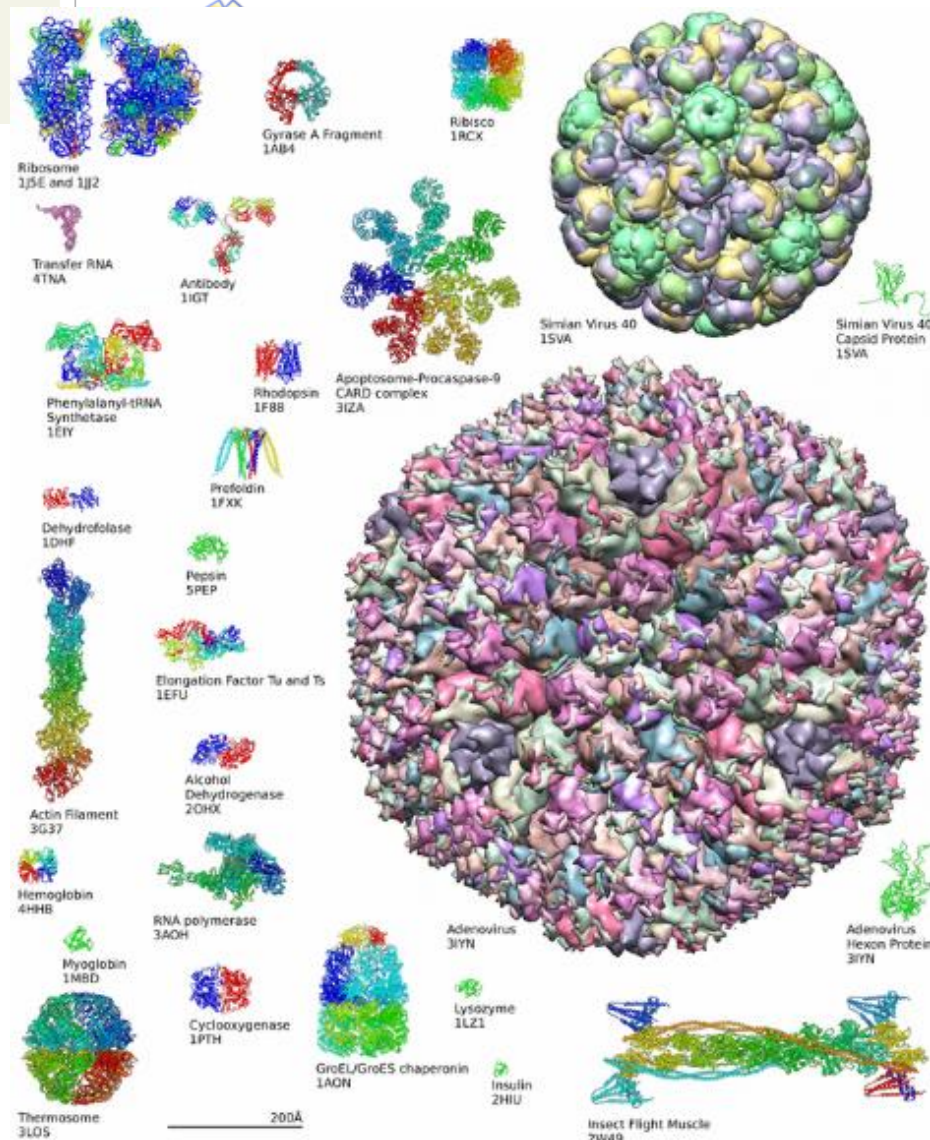
Существует много способов моделирования межатомных сил; Например, модель шаров и пружин для межатомных связей, а также модель обратных квадратов для электростатических сил между заряженными атомами и модель притяжения-отталкивания для атомов, которые находятся вблизи друг друга, но не являются ковалентно связанными.



Взаимодействия между атомами внутри белковой молекулы, взаимодействие с немного подсоленной жидкостью в клетке, а также случайные колебания, которые мы бы назвали *тепловым движением*, вызывают "сворачивание" белковой молекулы в характерную форму.



Protein Data Bank (PDB)

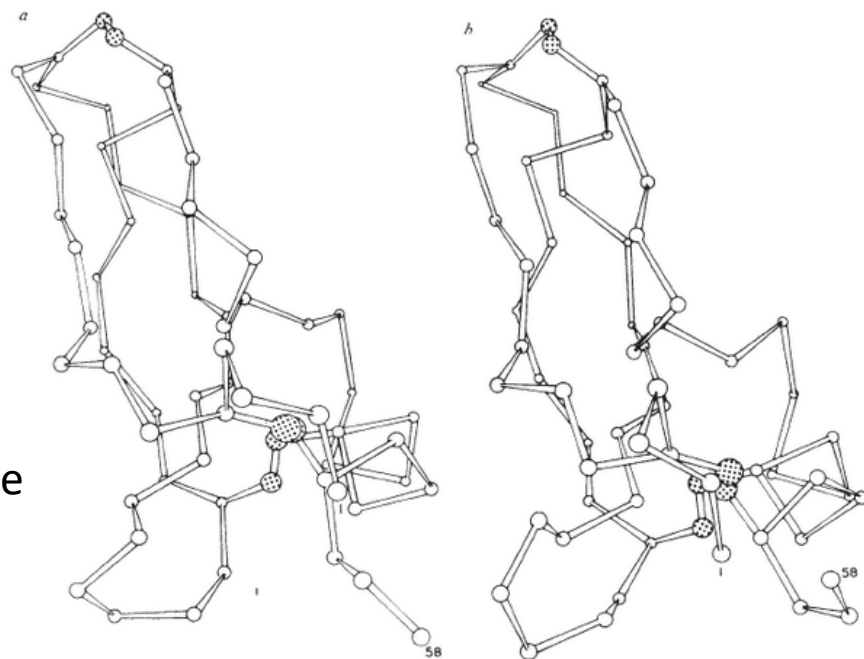


Первые модели белков

Объектом исследования авторы выбрали небольшой белок БПТИ, состоящий из 58 аминокислотных остатков и содержащий три дисульфидные связи, которые стабилизируют молекулу.

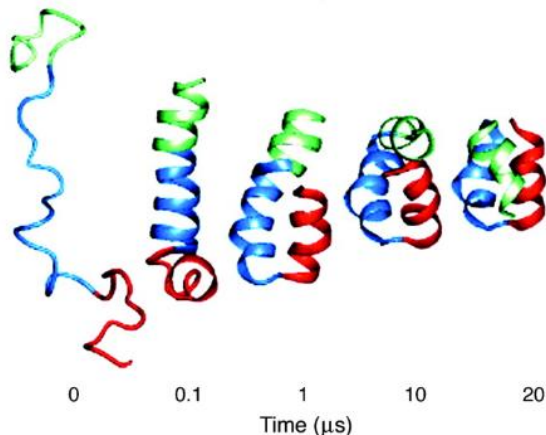
Несмотря на то, что расчеты были весьма кратковременными и проводились в нереалистичных для белковой глобулы условиях (отсутствие растворителя, непостоянная температура и пр.), ряд выводов на основании работы, имел большое значение для развития теоретических представлений о принципах организации молекулы белка.

Кристаллографическая конформация БПТИ (слева) и конформация белка после 3,2 пс расчетов МД. В 1977 г. молекулярная графика была в зачаточном состоянии, поэтому исходно структуры белка были построены в виде линий на плоттере, а затем дорисованы художниками вручную.

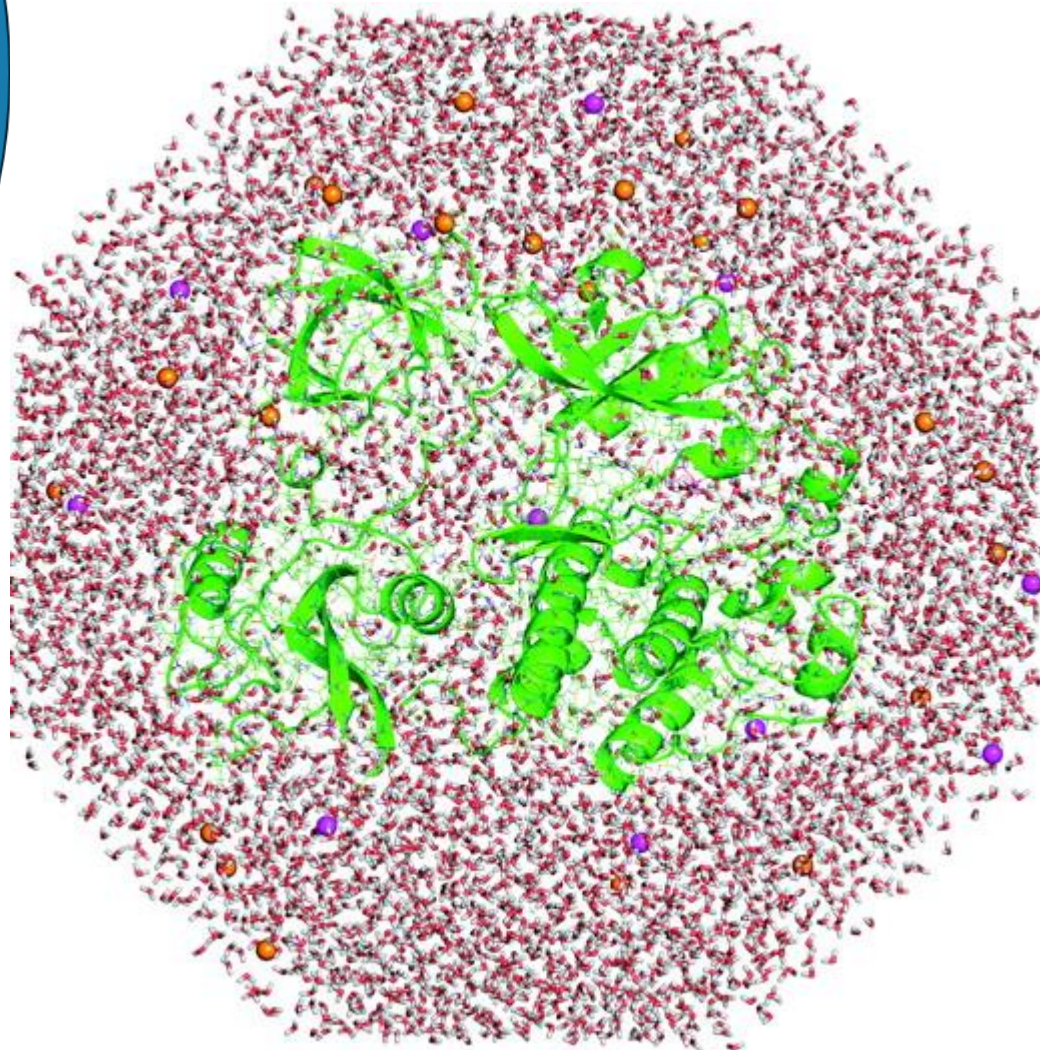


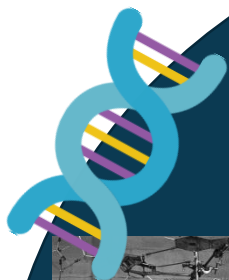
Белки

Белки являются строительными блоками (коллагена в коже, костях и зубах), транспортеры (например, гемоглобин как переносчик кислорода в крови), как катализаторы реакции (ферменты) и миозин, который лежит в основе мышц). У белка функции тесно связаны с внутренней динамикой. Чтобы понять функцию белка, нам часто нужно сначала понять его динамику.

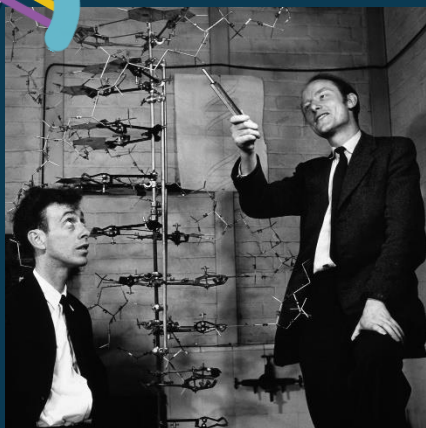


Src kinase protein (green) surrounded by $\approx 15,000$ water molecules. System consists of $\approx 50,000$ atoms, including potassium and chloride ions (purple and orange spheres, respectively). [Karplus et al., 2005]





Молекулы ДНК



В 1953 году Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик предложили первую правильную модель структуры ДНК с двойной спиралью в журнале Nature. Их двухспиральная молекулярная модель ДНК была основана на одном рентгеновском изображении, полученном Розалинд Франклин и Рэймондом Гослингом в мае 1952 года, а также на информации о том, что основания ДНК спарены.

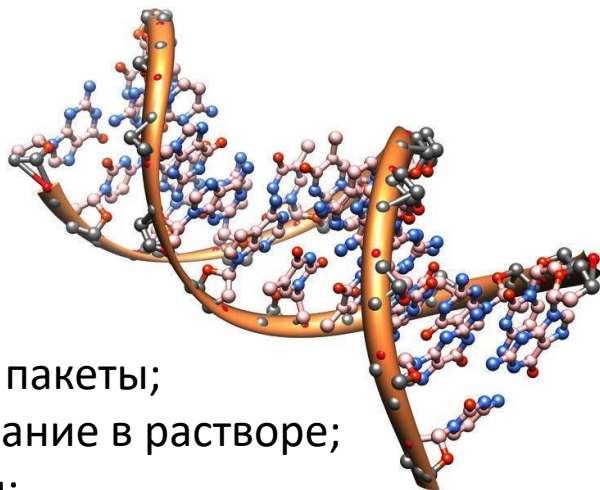


МД модель

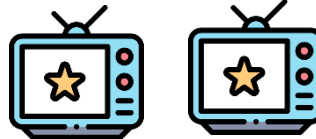
Примеры

МД модель

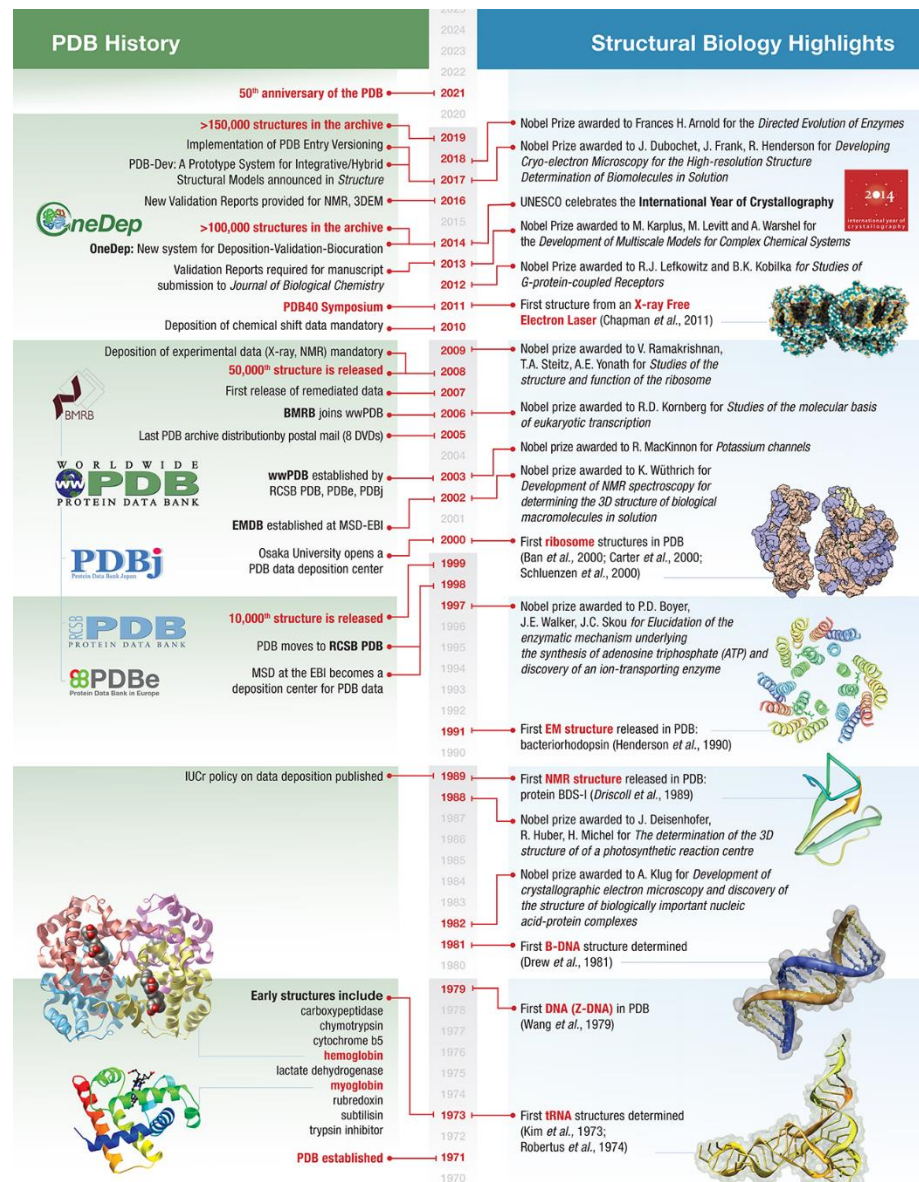
В каждой клетке имеется ДНК — структура, хранящая генетическую информацию, в виде последовательности химических строительных блоков (нуклеотидов), - аденин, цитозин, тимин, гуанин в ДНК). В целом эти строительные блоки очень похожи, поэтому любой участок ДНК, на который бы вы ни посмотрели, имеет одинаковую общую структуру — знаменитую двойную спираль Уотсона-Крика.



- другие МД пакеты;
- моделирование в растворе;
- релаксация;
- анализ устойчивости фрагмента;

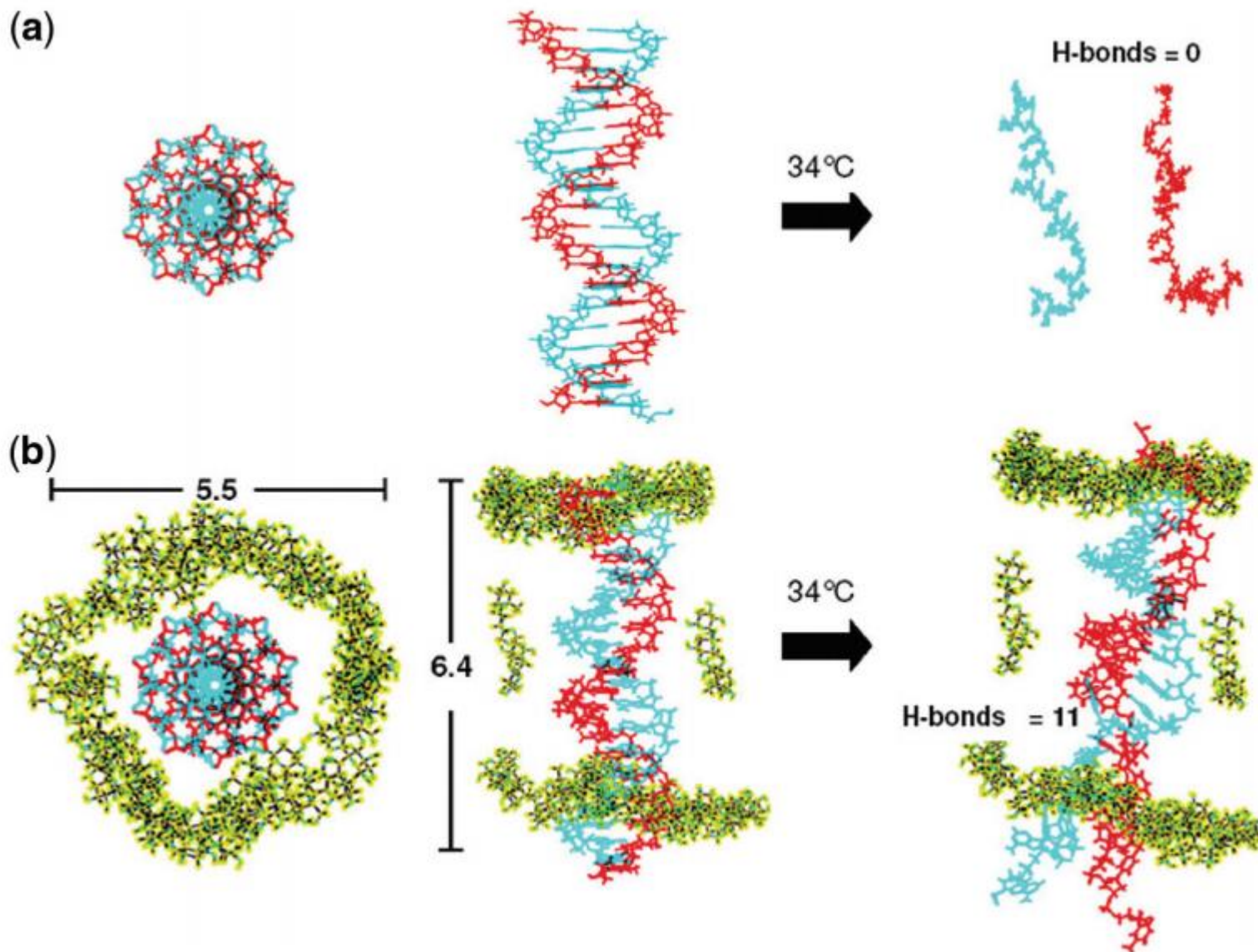


Protein Data Bank (PDB)



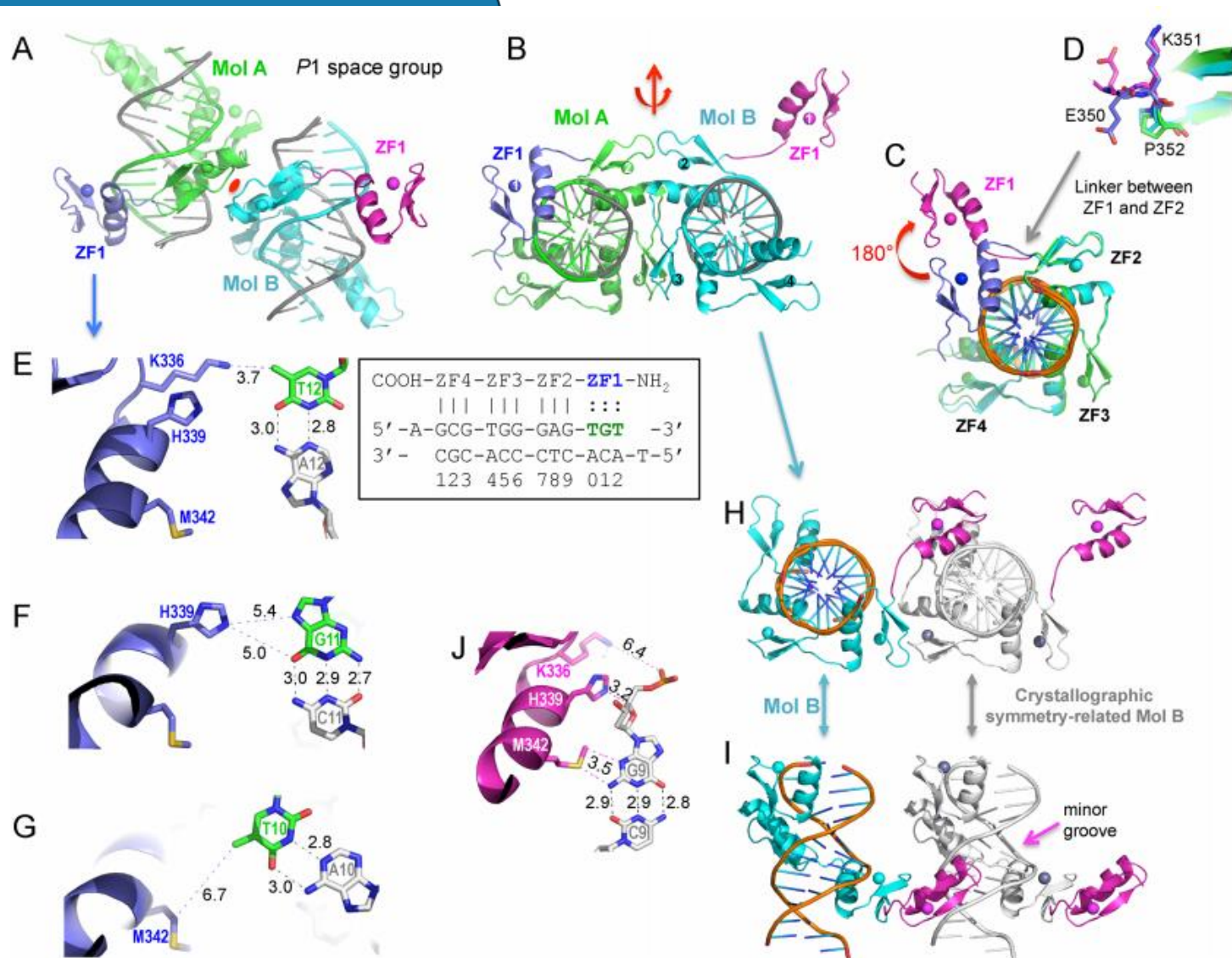
ДНК

[Lareu et al., 2009]



ДНК

[Wang et al., 2017]

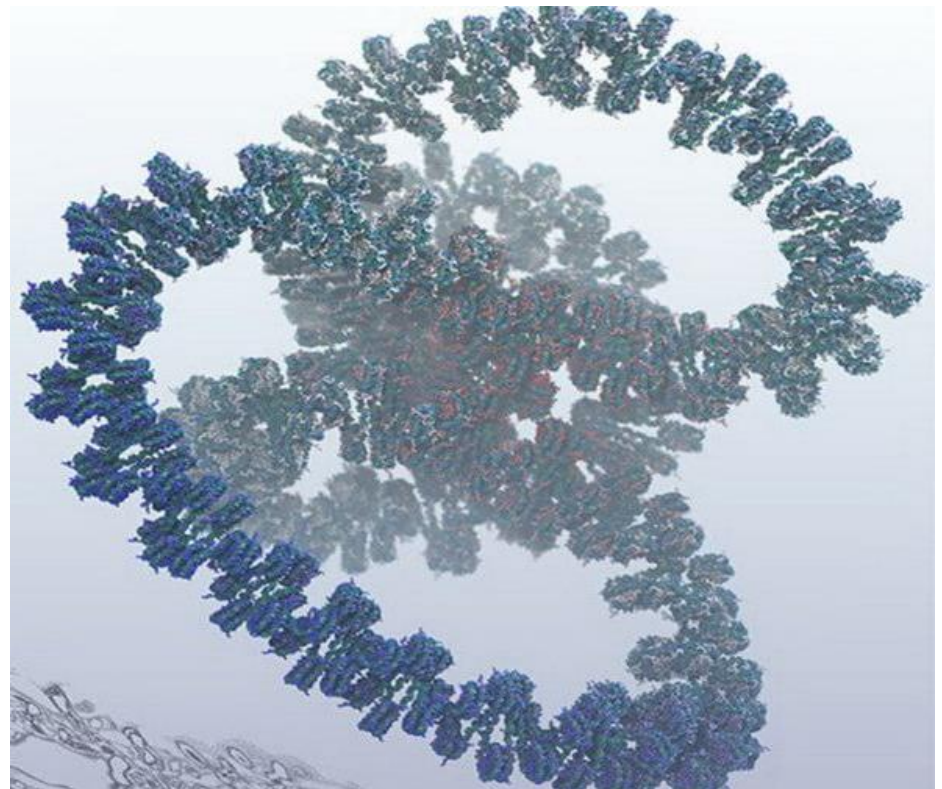


ДНК: будущее

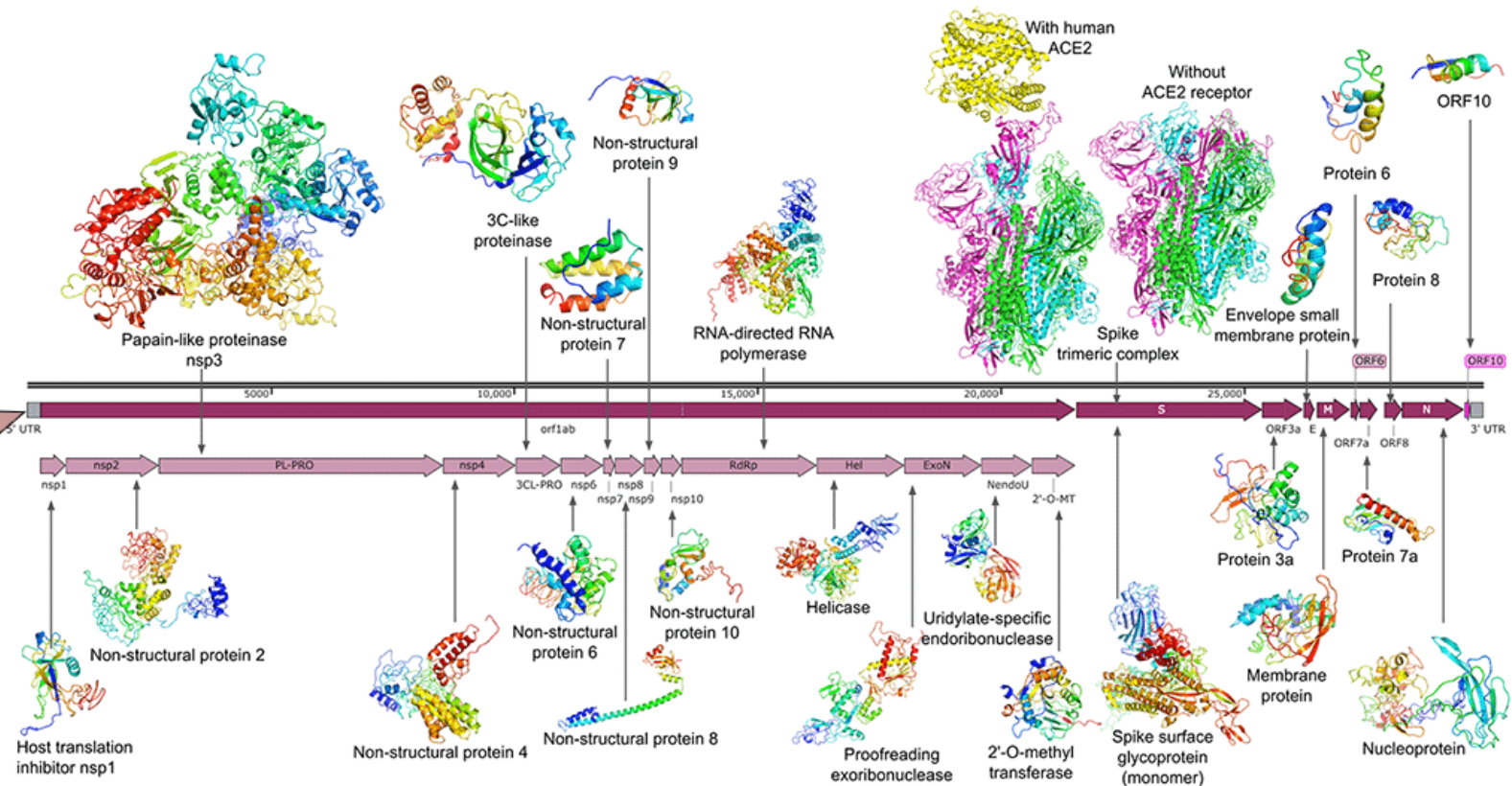
«Важно понимать ДНК на этом уровне детализации, потому что мы хотим точно знать, как гены включаются и выключаются. Знание того, как это происходит, может раскрыть секреты того, как развивается множество болезней»

Хотя атомистическая модель является ключом к разгадке тайны, моделирование ДНК на этом уровне является непростой задачей и требует огромных вычислительных производительности.

Ученые из Лос-Аламосской национальной лаборатории создали самую полную на сегодняшний день компьютерную модель всего гена ДНК, что потребовало моделирования одного миллиарда атомов. Специалисты отмечают, что их модель поможет исследователям лучше понять и разработать лекарства от таких болезней, как рак.

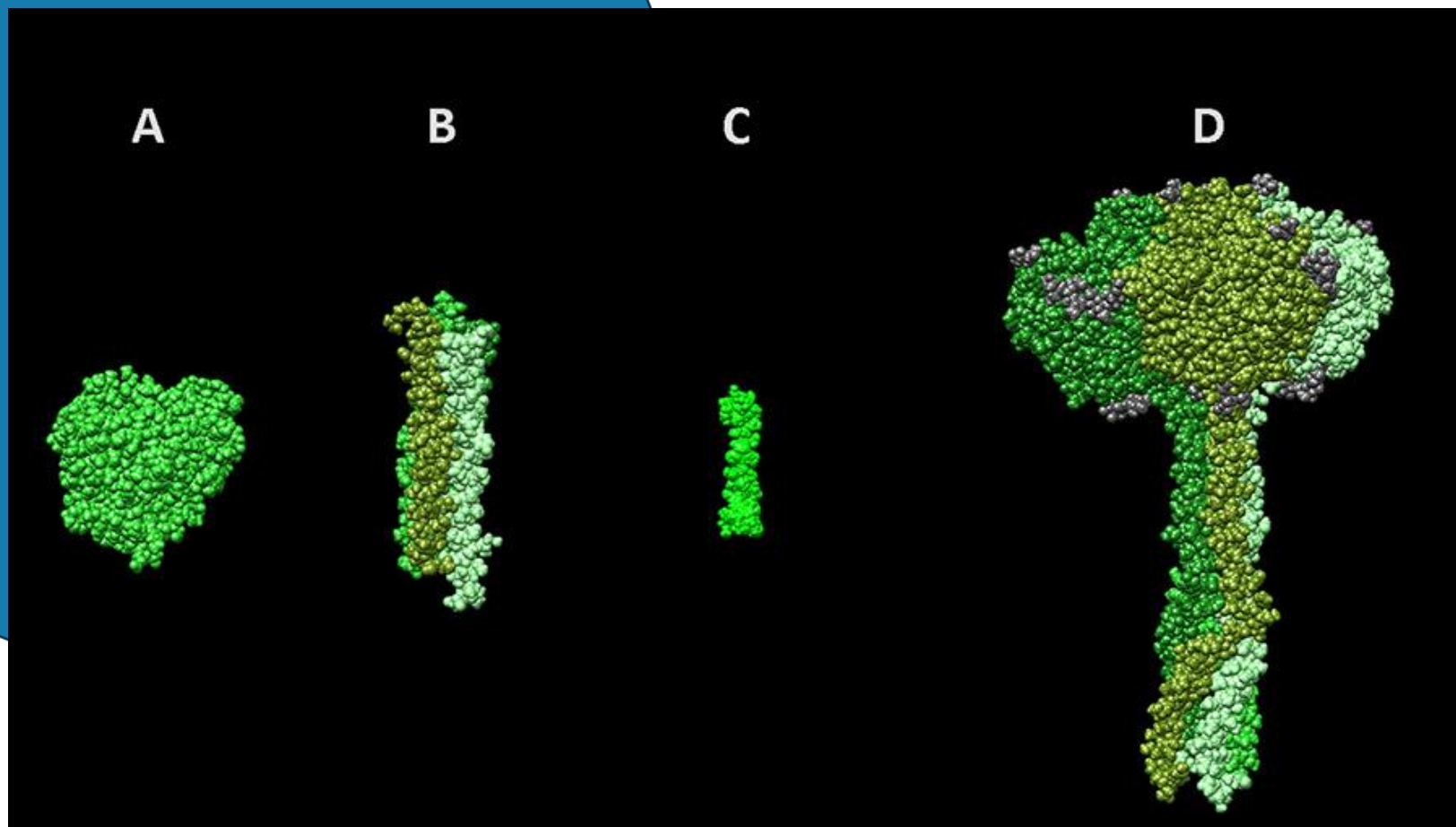


Вирусы



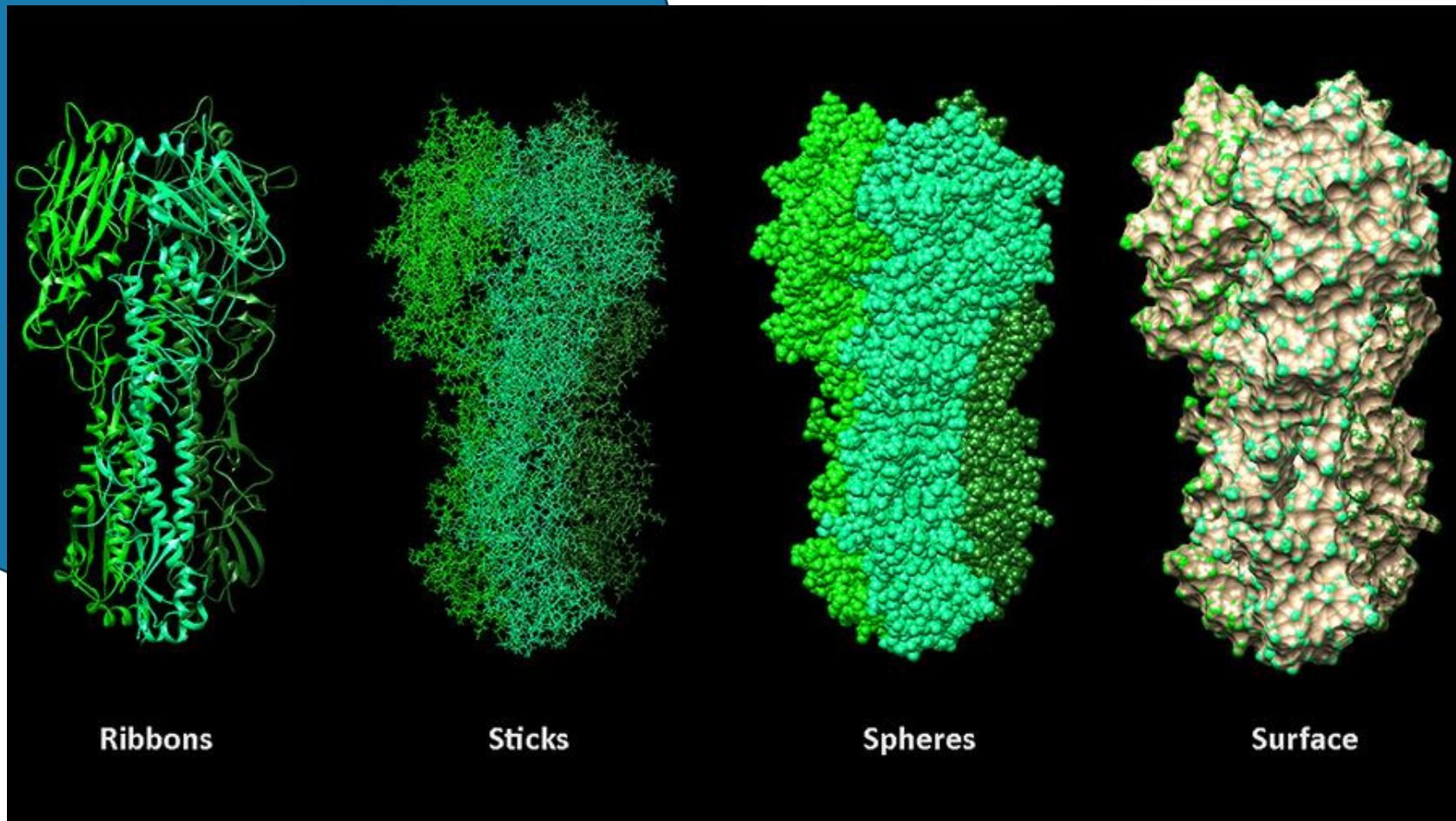
Genome-wide structure and function modeling of SARS-COV-2

Визуализация



Шаблоны для моделирования нейраминидазного комплекса вируса гриппа. А — фрагмент мономера нейраминидазы N2 из структуры 2AEP в базе данных PDB, В — “стебель” гемагглютинин-нейраминидазы парагриппа (3TSI), С — трансмембранный пептид 2LAT. D — финальная полученная модель.

Визуализация

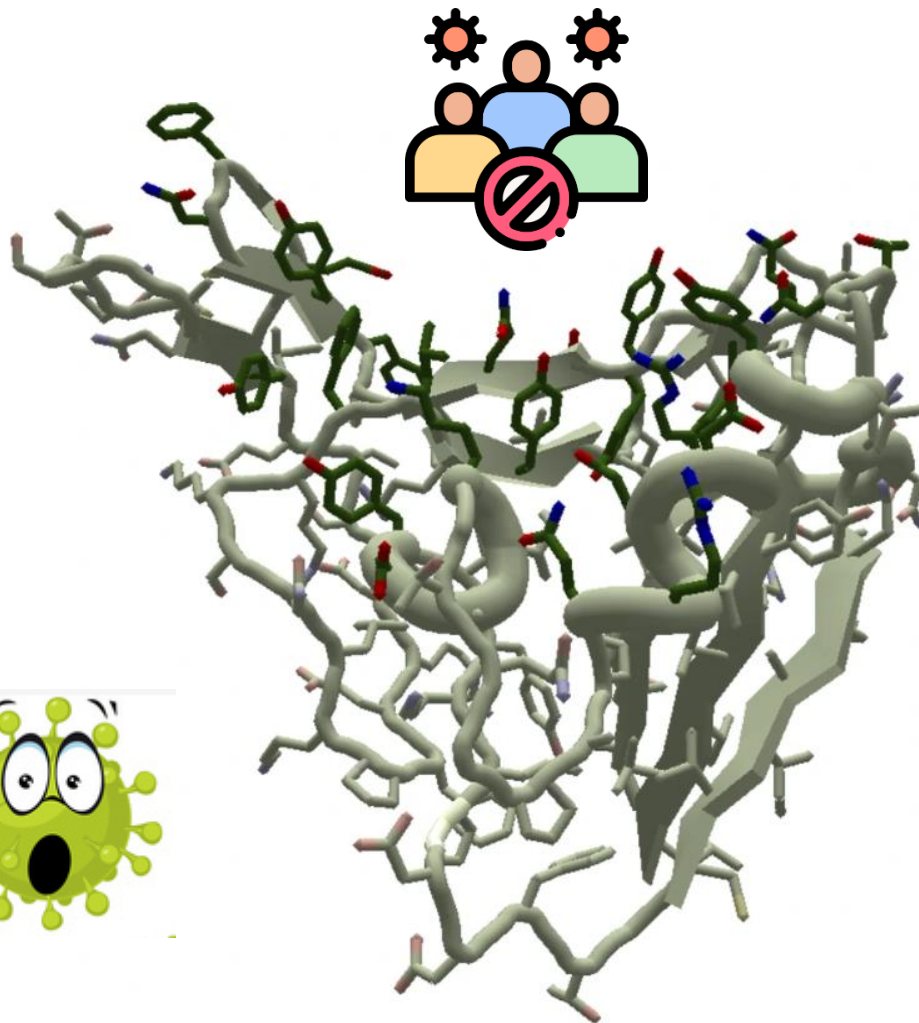
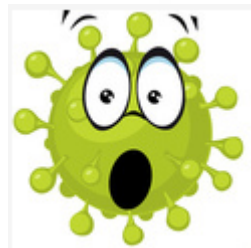
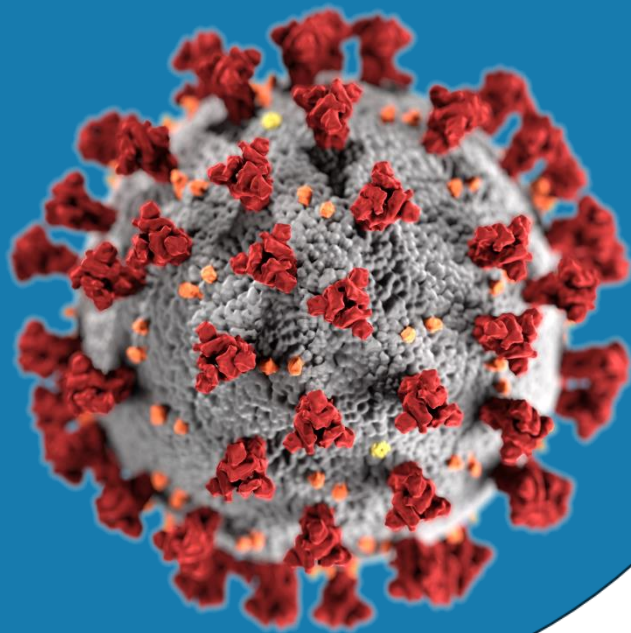


Различные варианты визуализации структуры наружной части гемагглютиниона вируса гриппа в программе Chimera.

Визуализация



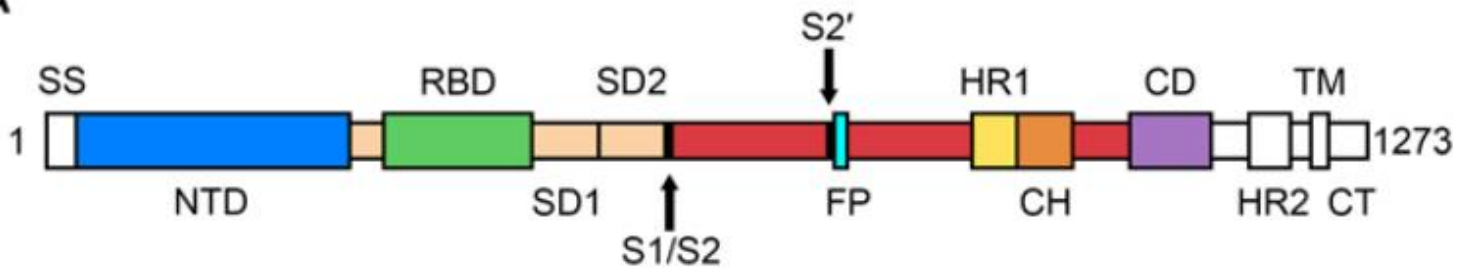
Коронавирус



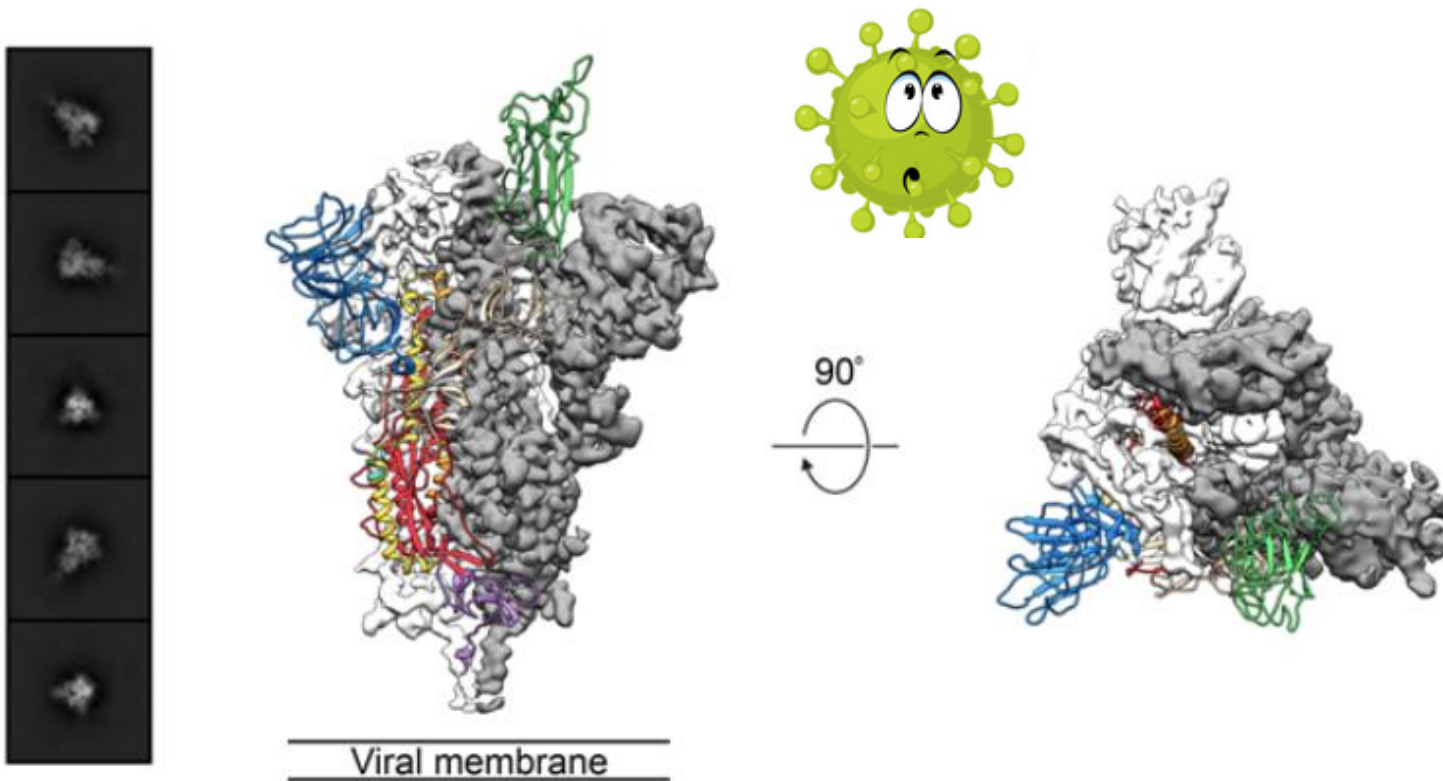
Протеин, входящий в состав коронавируса (Coronavirus Spike Protein), который обнаружен на поверхности молекулы коронавируса. Этот белок позволяет вирусу связываться со специфическими рецепторами на поверхности клетки человека, что является первым шагом к заражению клетки.

Коронавирус

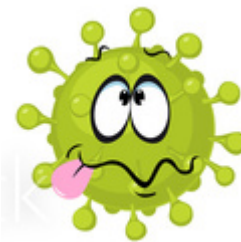
A



B

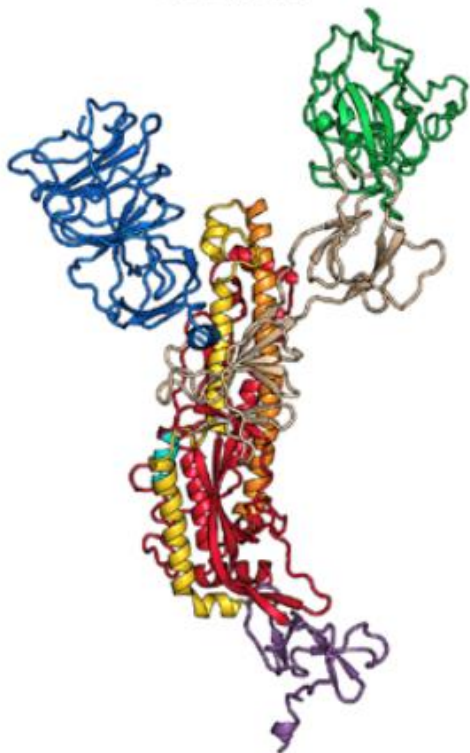


Коронавирус



A

2019-nCoV S

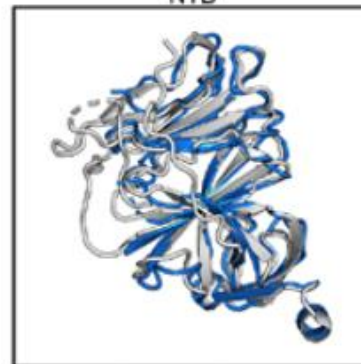


SARS-CoV S

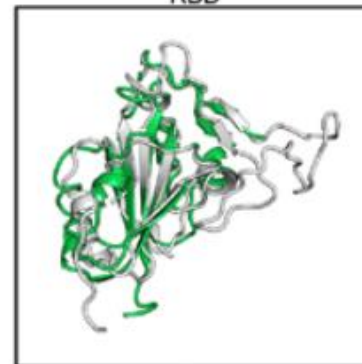


B

NTD



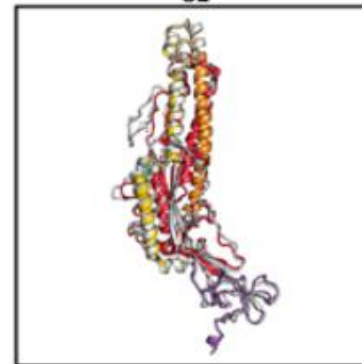
RBD



SD1 and SD2

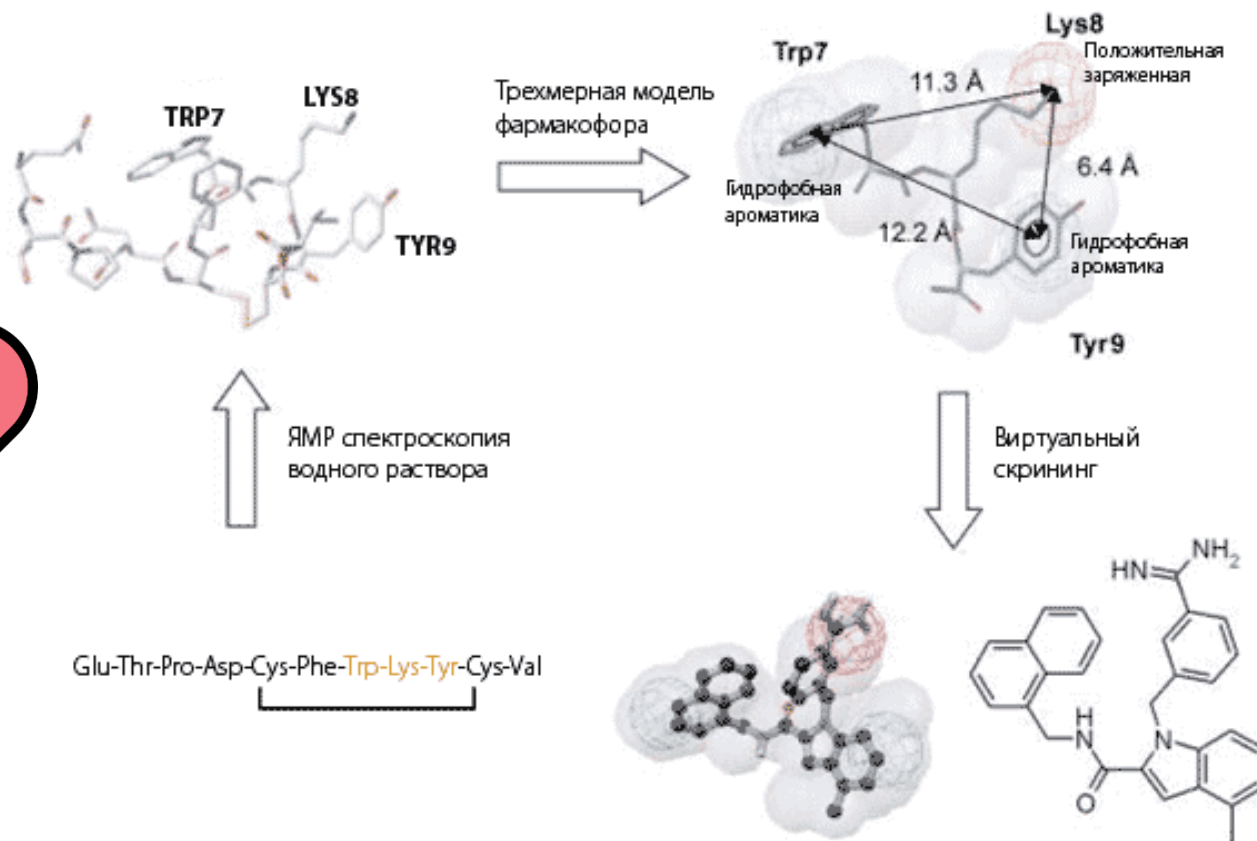
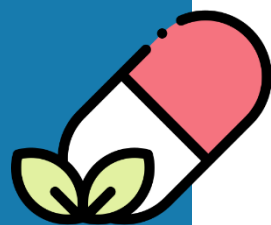


S2



Лекарства

<https://biomolecula.ru/articles/drag-dizain-kak-v-sovremennom-mire-sozdaiutsia-novye-lekarstva>



Пример молекулярного моделирования, основывающегося на структуре лиганда. Для циклического пептида уротензина II (*внизу слева*) определена трехмерная структура методом ЯМР спектроскопии водного раствора (*вверху слева*). Пространственное взаиморасположение аминокислотных остатков мотива ТРП-ЛИЗ-ТИР, являющегося важным для биологической функции, было использовано для построения модели фармакофора (*вверху справа*). В результате виртуального скрининга найдено новое соединение, демонстрирующее биологическую активность (*внизу справа*).

Вопросы к зачету:

1. Какие неметаллические материалы могут быть исследованы методом МД?
2. Сколько существует потенциалов для исследования углеродных структур?
3. Почему необходимо тщательно выбирать межатомный потенциал?
4. Что заложено в основу потенциала для ковалентной связи?

1. Необходимость изучения ДНК методом МД
2. Применение МД в медицине
3. Какие неметаллические структуры моделируют с помощью МД?
4. Для чего нужно изучать белок?