

Počítačová chemie

výpočetně náročné simulace chemických
a
biomolekulárních systémů

Zora Střelcová

Národní centrum pro výzkum biomolekul, Masarykova univerzita,
Kotlářská 2, 611 37 Brno, Česká Republika
stre@chemi.muni.cz



Obsah

- Úvod
- Výpočetně chemické metody
- Pohled do praxe
- Shrnutí

Úvod

Úvod:

Národní centrum pro výzkum biomolekul



Úvod:

Národní centrum pro výzkum biomolekul

- Nezávislá součást PŘF MU, Brno
- Výzkum v oblasti proteinů a nukleových kyselin (RNA, DNA) -> biomakromolekul



Úvod:

Národní centrum pro výzkum biomolekul

Laboratoř výpočetní chemie (LCC)

RNA/protein interakce

NMR

Glykobiochemie



Nanotechnologie

Výpočetní studie nukleových kyselin

DNA opravné procesy

Zpracování a degradace RNA

Úvod:

Laboratoř výpočetní chemie

- ❑ Studium proteinů, nukleových kyselin a jejich interakcí s využitím počítačové chemie
- ❑ Molekulová dynamika, kvantová chemie, QM/MM, výpočty volných energií
- ❑ Vývoj software (Nemesis, Triton, MOLE ...)
- ❑ Vývoj metod (PMFlib, EEM, QM/MM, ...)

Výpočetně chemické metody

Výpočetně chemické metody:

Výpočetní chemie:

- ❑ Souhrn algoritmů a jejich implementace, řešící reálné chemické problémy
- ❑ Umožňuje předpověď i potvrzení experimentálních dat
- ❑ Spolupráce s experimentátory
- ❑ Validace experimentem

Výpočetně chemické metody:

Cíle:

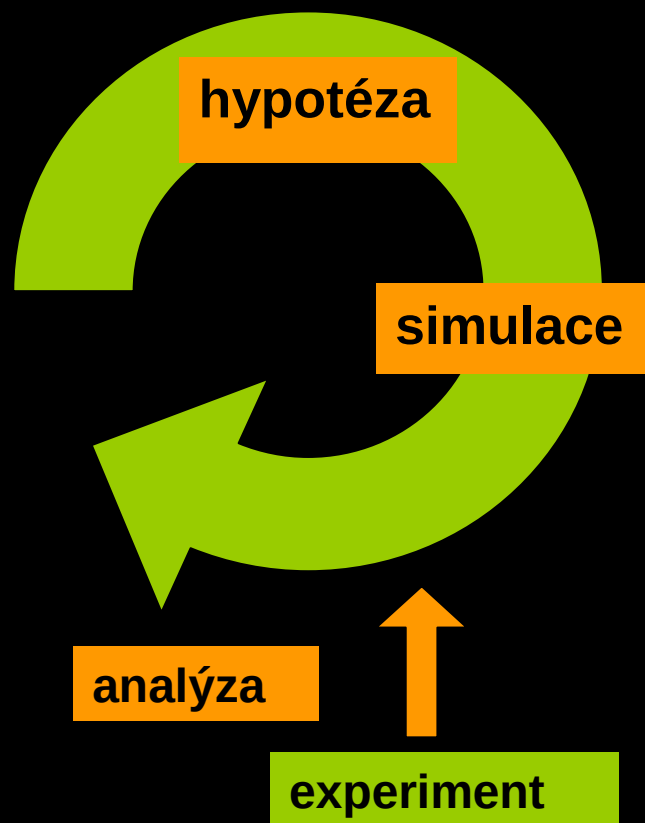
- Využití výpočetních metod k předpovědi
 - dynamických vlastností biomolekulárních systémů
 - reakčních mechanismů
 - struktury
- Vývoj nových výpočetních metod k
 - rychlejšímu získání výsledků
 - přesnějším výsledkům
 - výsledkům nedostupných běžnými metodami

Výpočetně chemické metody:

Prostředky:



Stroje



Výpočetně chemické metody:

Používané výpočetní zdroje:

□ MetaCentrum:

- Národní gridový projekt
- cca 1 500 CPU (2.5 – 3.0 GHz)
- vlastní zdroje NCBR cca 340 CPU

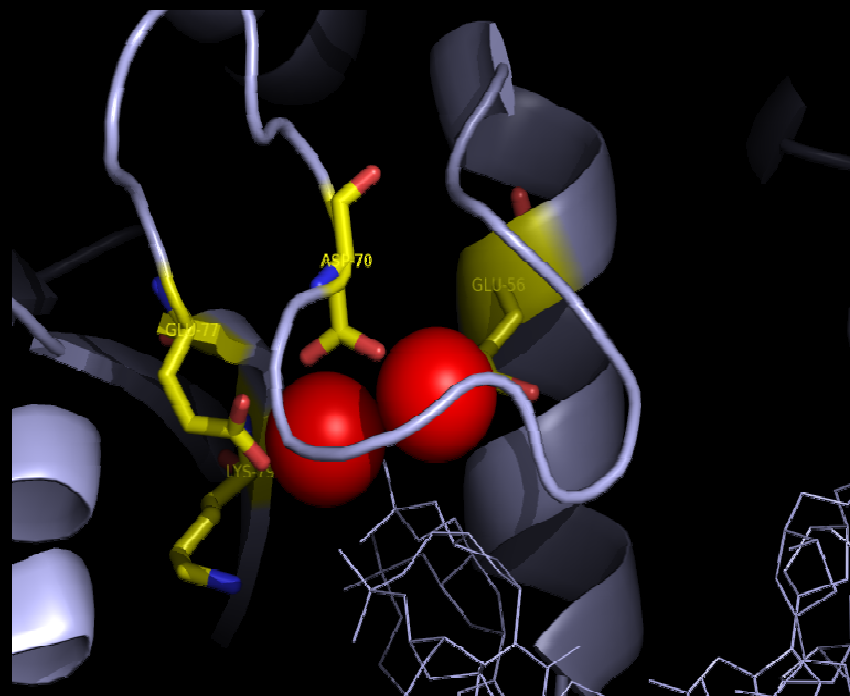
□ Gridové prostředí VOCE (projekt EGEE)

- Region střední Evropy
- cca 8 500 CPU
- cca 200 TB diskové capacity

Výpočetně chemické metody:

Výpočetní chemie:

- ❑ Kvantová mechanika
- ❑ Molekulová mechanika
- ❑ QM/MM metody
- ❑ Molekulová dynamika



Výpočetně chemické metody:

Kvantová mechanika:

- ❑ Vychází ze základních fyzikálních zákonů (Schrödingerova rovnice)
- ❑ Velmi přesné X velmi výpočetně náročné
- ❑ Použitelná pro malé systémy (cca 150 atomů)
- ❑ V současné době nepoužitelná pro biomolekuly a systémy v explicitním rozpouštědle (voda)

Výpočetně chemické metody:

Kvantová mechanika:

- Použití
 - Optimalizace systémů
 - Posouzení stability systémů
 - Návrh reakčních mechanismů
 - Vlastnosti molekul (vibrační a absorbční spektra, a jiné)
- Programové balíky
 - Gaussian
 - Turbomole
 - Gamess US/UK, ...

Výpočetně chemické metody:

Molekulová mechanika:

- ❑ Vychází z Newtonovy fyziky
- ❑ Vlastnosti molekul jsou aproximovány modelem hmotných bodů spojených pružinami
- ❑ Model silového pole -> jednotlivé konstanty jsou odvozeny z experimentu nebo z kvantově chemických výpočtů
- ❑ Výsledky srovnatelné s kvantovou mechanikou, v některých případech i lepší (validace experimentem)

Výpočetně chemické metody:

Molekulová mechanika:

- ❑ Použitelná na biomakromolekuly
- ❑ Simulace systémů v explicitním rozpouštědle
- ❑ Systémy do velikosti cca 100 000 atomů
- ❑ Neumí popsat rozpad a vznik chemické vazby
- ❑ Nelze použít na studium reakčních mechanismů

Výpočetně chemické metody:

Molekulová dynamika:

- Popis systému v závislosti na čase
- Integrace Newtonových pohybových rovnic

$$F_i = m_i a_i$$

- V současné době simulace:
 - v řádech desítek ns – molekulová mechanika
 - stovky pikosekund – kvantová mechanika

Výpočetně chemické metody:

Molekulová dynamika:

□ Programové balíky

- Amber
- GROMACS
- GROMOS, ...

Výpočetně chemické metody:

QM/MM metody

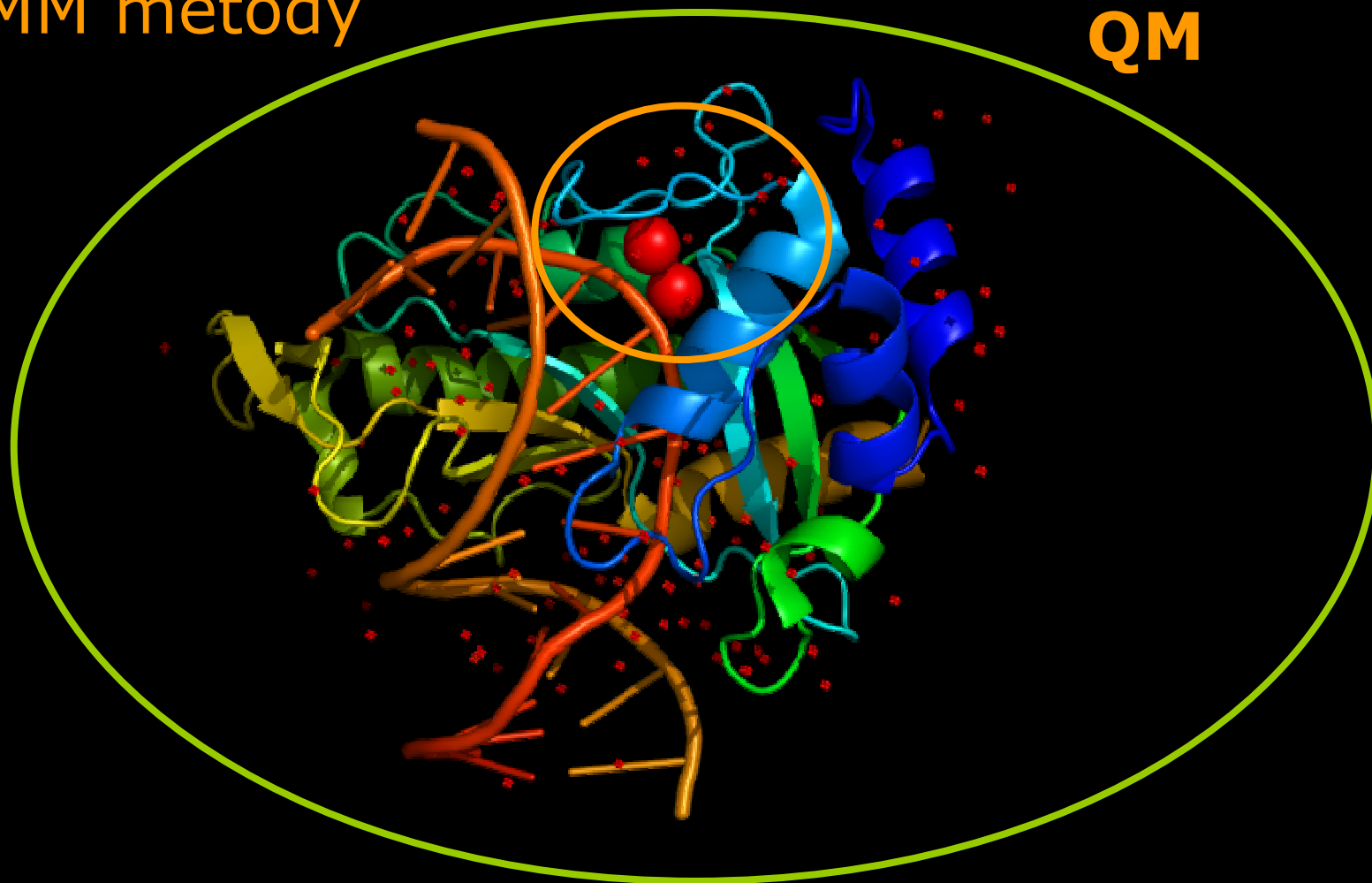
- ❑ Quantum Mechanics/ Molecular Mechanics
- ❑ Použitelné na velké systémy (proteiny, ...)
- ❑ Popis reakčních mechanismů
- ❑ Oblast, kde probíhá chemická reakce, je popsána kvantovou mechanikou
- ❑ Zbytek systému (+rozpouštědlo) molekulovou mechanikou

Výpočetně chemické metody:

QM/MM metody

QM

MM

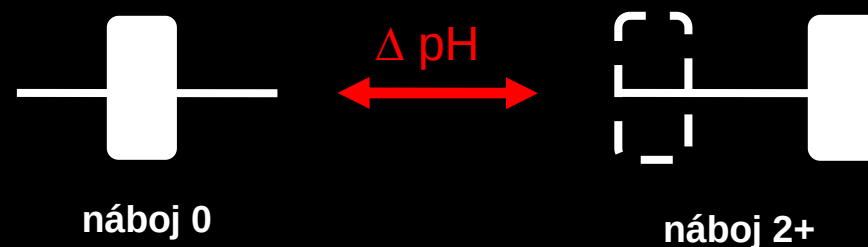
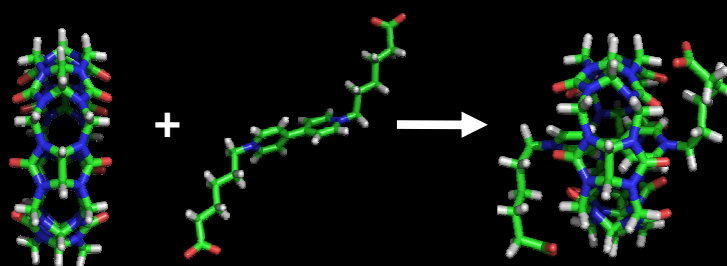


Pohled do praxe ...

Pohled do praxe ...

Studium supramolekulárních komplexů

- ❑ Studium dynamiky systému pseudorotaxanů
- ❑ Vyhodnocení intramolekulárních posunů v závislosti náboji osičky
- ❑ Energetické vyhodnocení vazebných módů
- ❑ Srovnání s dostupnými experimentálními daty



Pohled do praxe

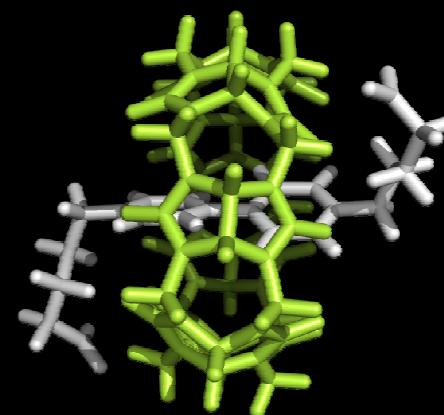
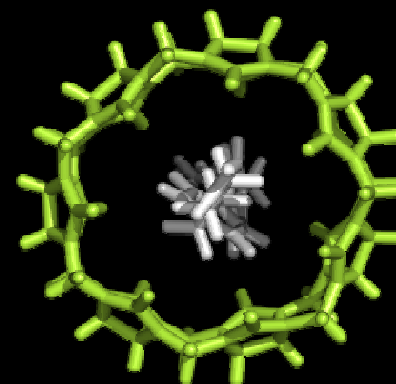
Pseudorotaxany:

- ❑ Supramolekulární komplexy
- ❑ Kolečko + osička = stabilní komplex
- ❑ Kolečko je fixováno na ose

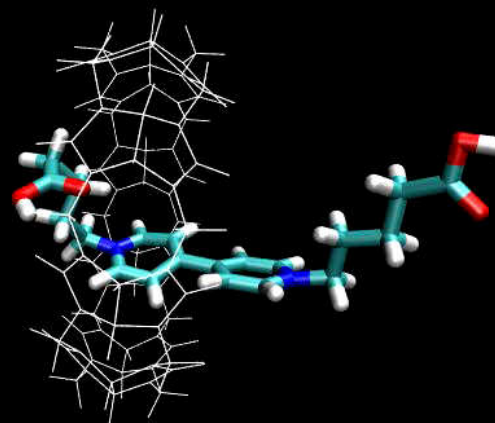
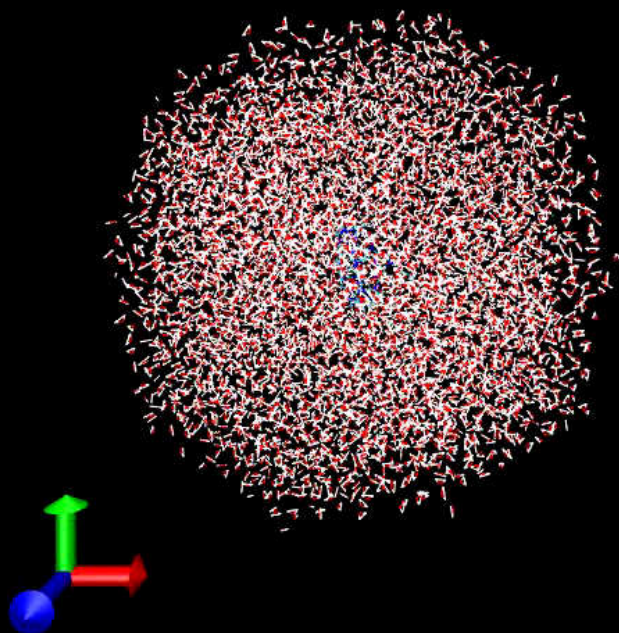
Zkoumané komplexy

Cucurbit[n]uril – kolečko

Deriváty 4,4'-bipyridinu

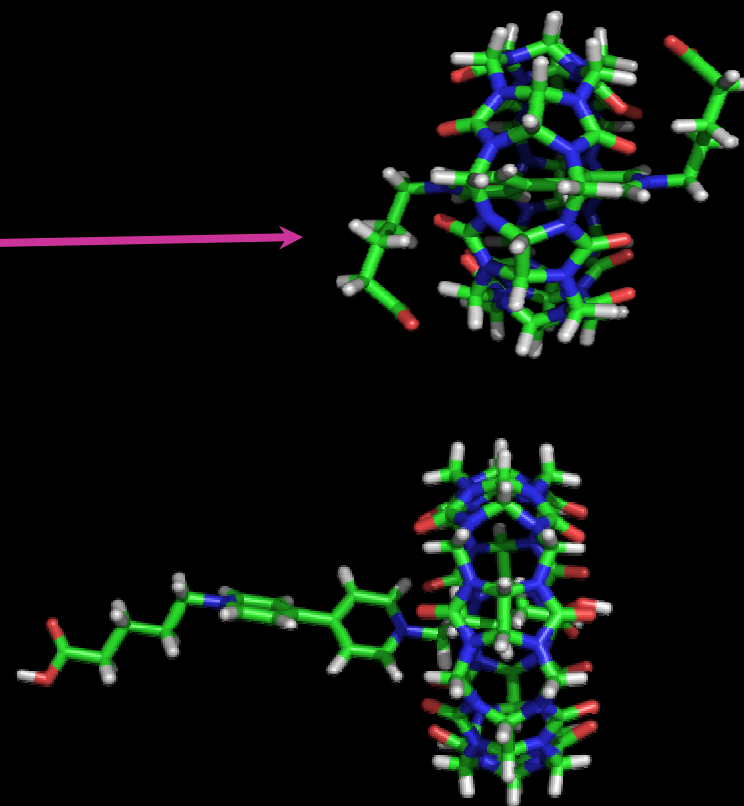
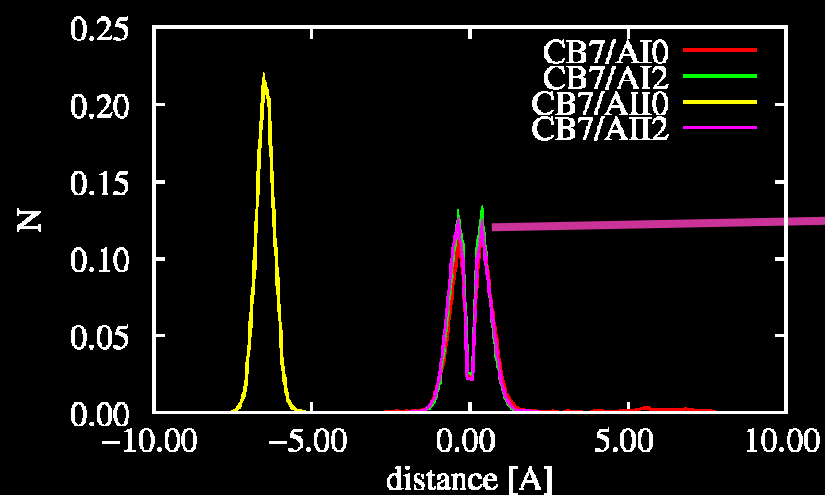


Pohled do praxe



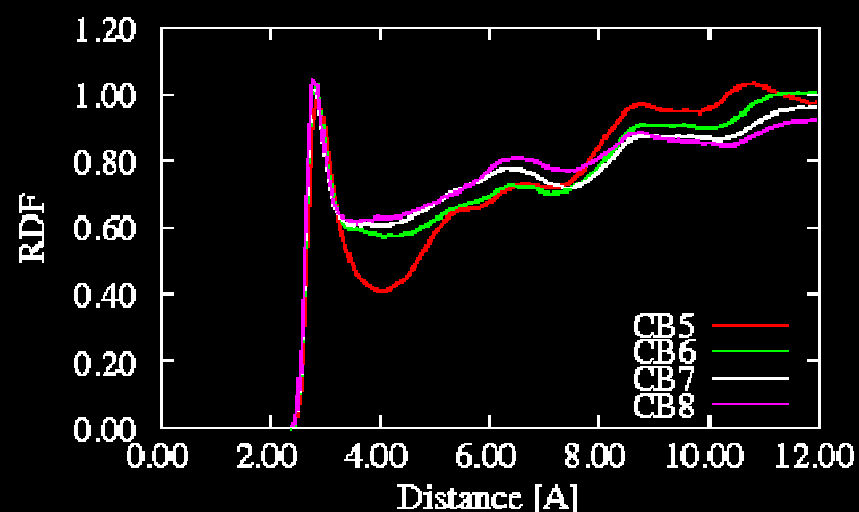
Pohled do praxe

Výsledky – určení geometrických vlastností

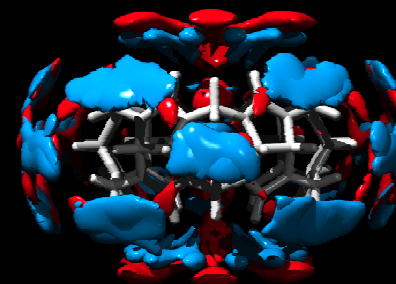
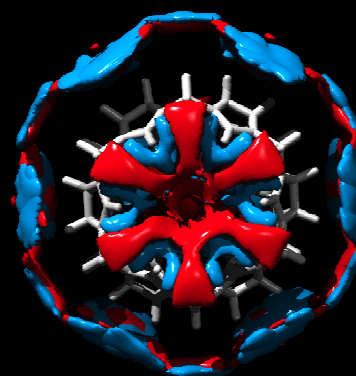


Pohled do praxe

Výsledky – Analýza chování rozpouštědla



Radiální distribuční funkce
Vizuální statistická analýza



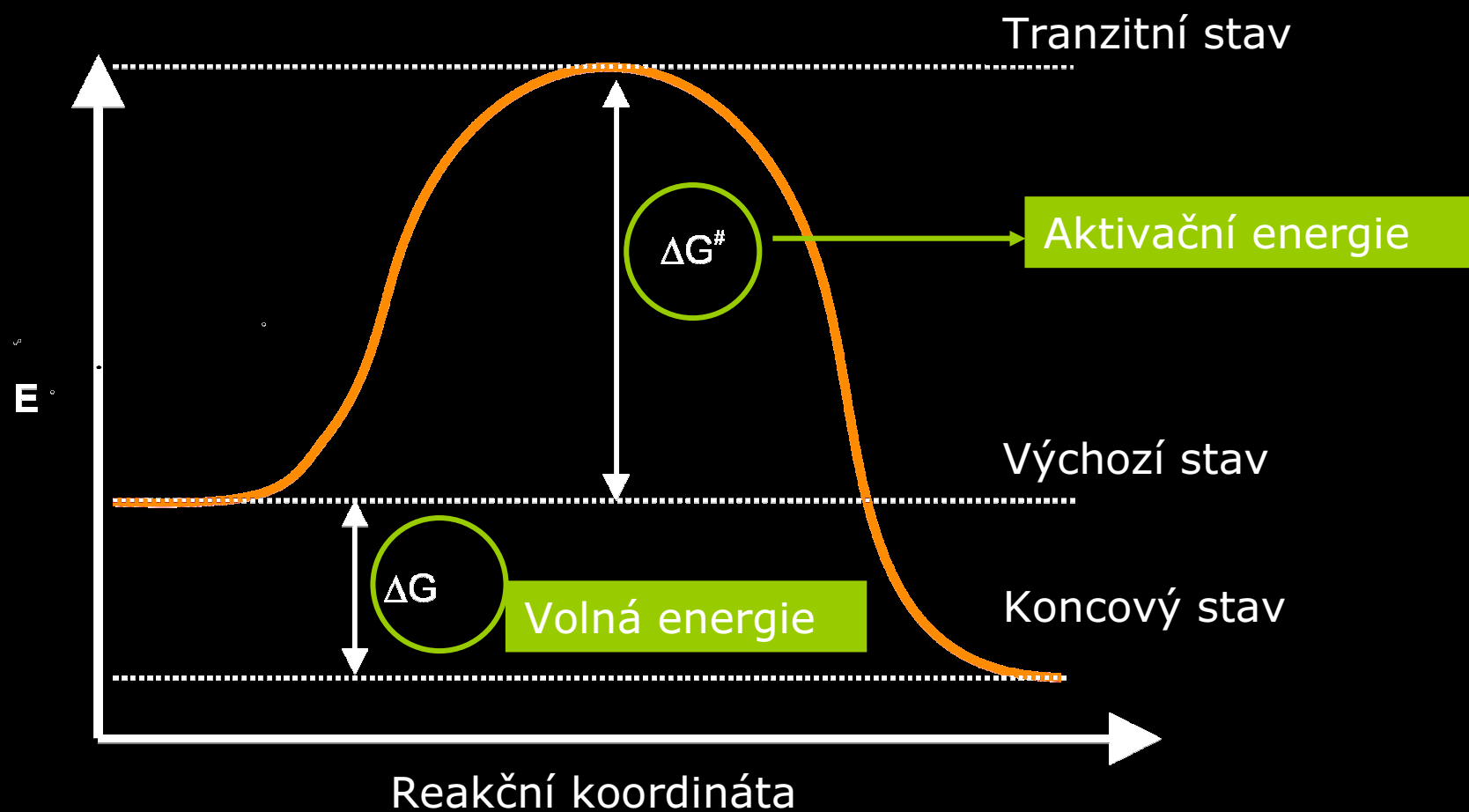
Pohled do praxe

Výpočty volné energie

- Umožňují kvalitativní srovnání výpočtů a experimentálních hodnot
- Experimenty v této oblasti jsou náročné nebo neuskutečnitelné
- Výpočty volných energií umožňují nalezení minim/maxim/tranzitního stavu
- Důležitá je volba reakční koordináty

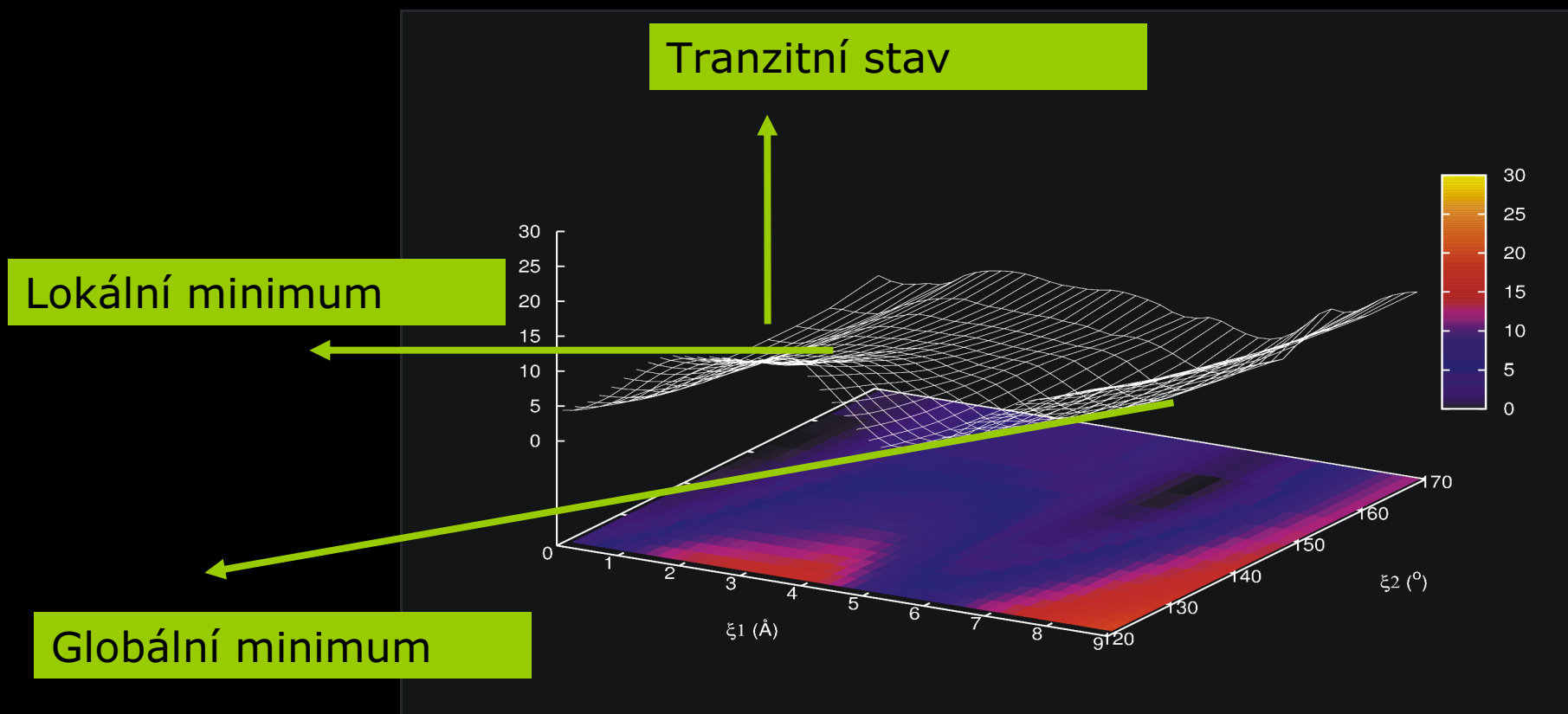
Pohled do praxe

Výpočty volné energie



Pohled do praxe

Výpočty volné energie



Pohled do praxe

Výpočty volné energie

- ❑ Obecným problémem výpočtů volných energií je špatné vzorkování -> časová náročnost
- ❑ Řešení nabízí Metody potenciálu střední síly (PMF metody)
 - Metadynamika
 - Umbrella sampling
 - Adaptive Biasing Force, ...

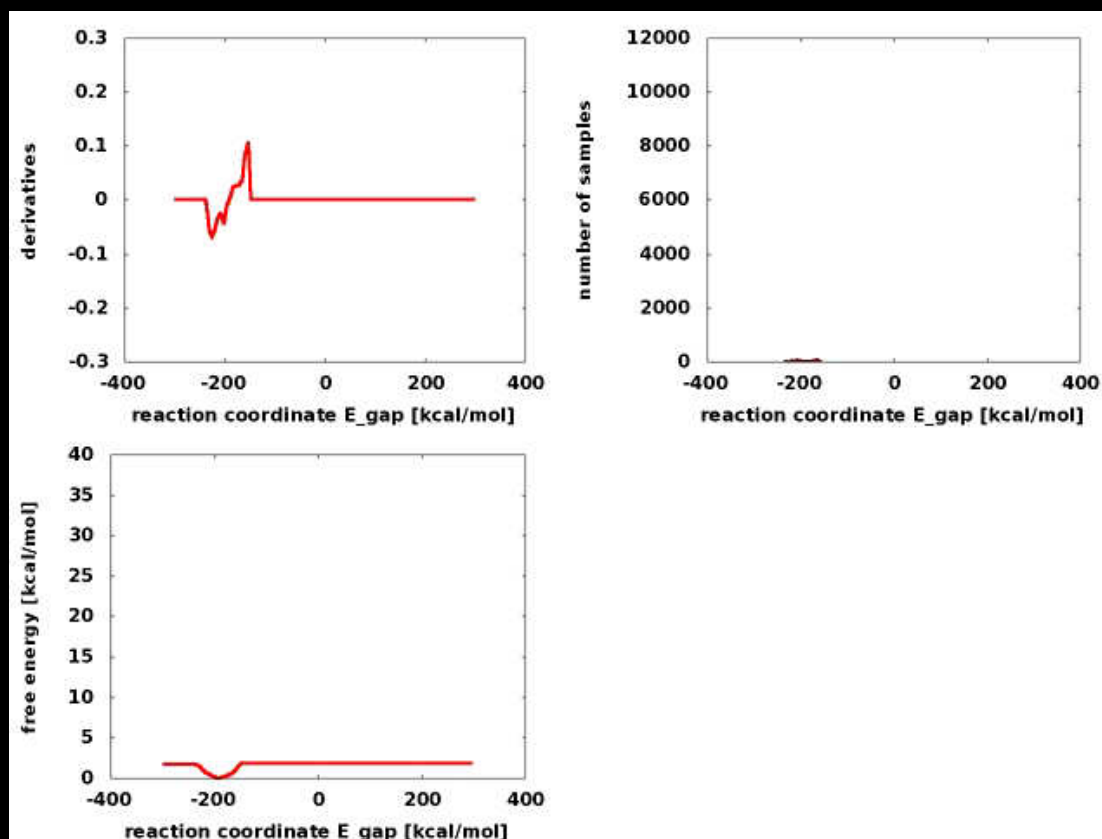
Pohled do praxe

Výpočty volné energie – PMF metody

- Systém je „nucen“ vyvíjet se podle reakční koordináty
- Metoda musí umět rekonstruovat původní profil
- Během 10 ns rozumné výsledky

Pohled do praxe

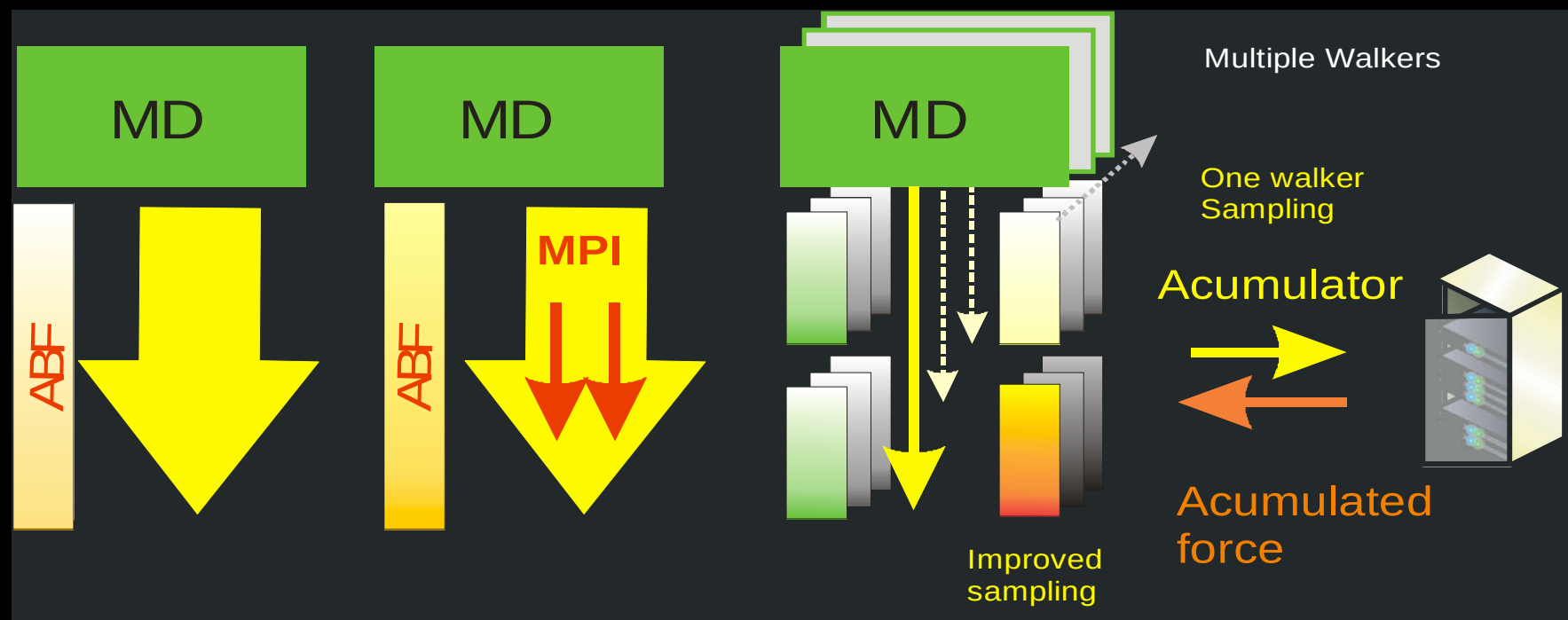
Výpočty volné energie – ABF metoda



Pohled do praxe

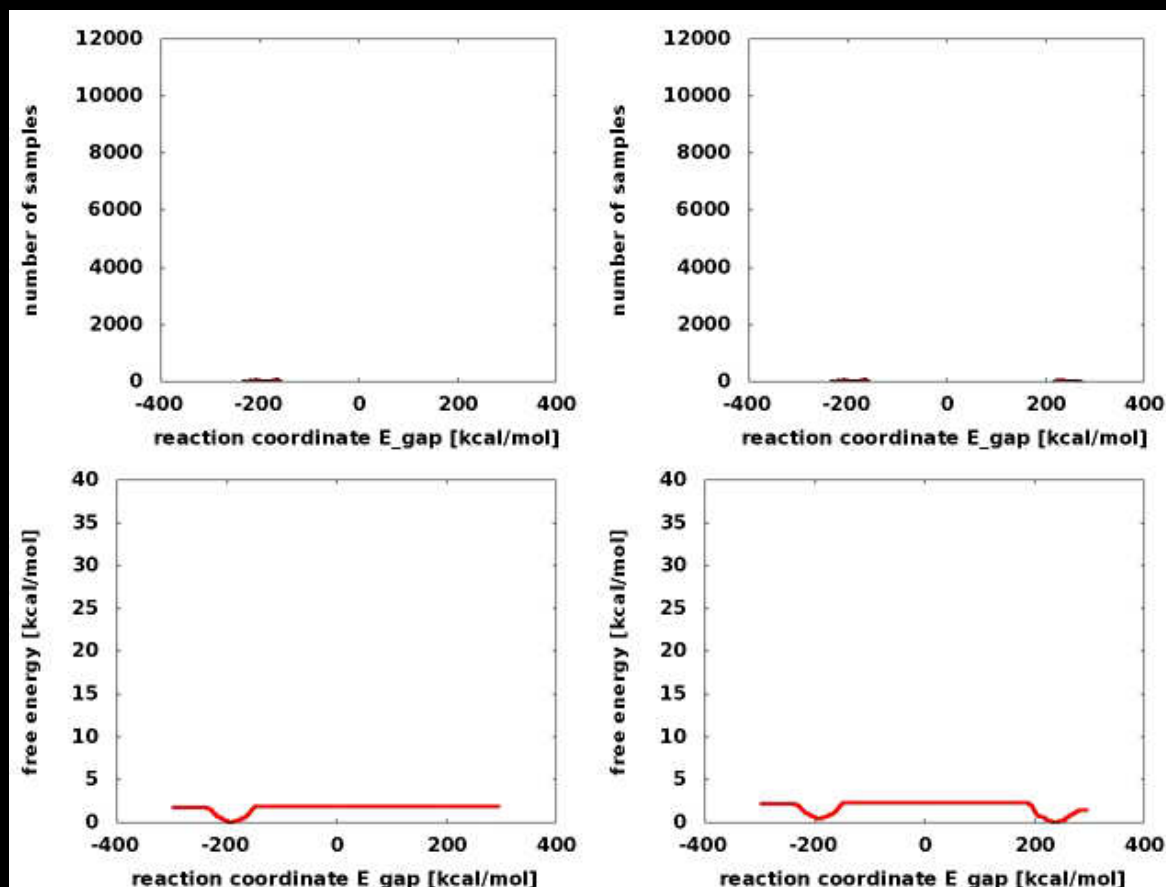
Výpočty volné energie – PMF metody

Multiple Walkers Approach



Pohled do praxe

Výpočty volné energie – ABF metoda

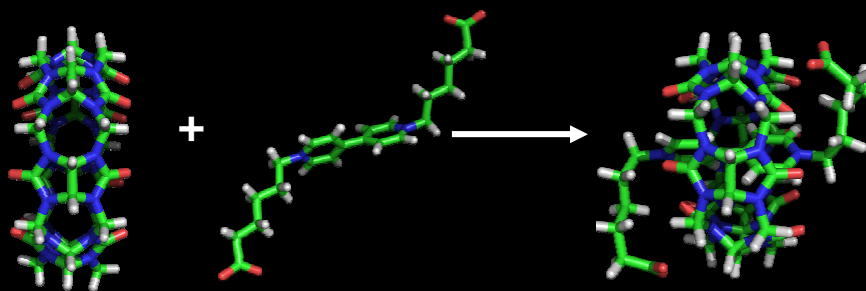


Pohled do praxe

Výpočty volné energie

System:

- Cucurbit[7]uril
- 1,1'-bis(4-carboxybutyl)-4,4'-bipyridinium



Pohled do praxe

Výpočty volné energie

Simulační detaily

- ❑ celkem 25 ns molekulově dynamických simulací
- ❑ dvě různé startovní konformace komplexu
- ❑ pro výpočet volných energií 50 nezávislých klientů (*tzv. walkers*)
- ❑ výpočet volné energie je tedy cca 50x rychlejší než běžná ABF simulace
- ❑ Celkem napočítáno 250 ns za 10 dní
- ❑ Standardně: 1 ns $\sim$ 2 dny

Pohled do praxe

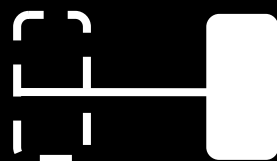
Výpočty volné energie

Simulační detaily

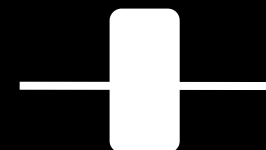
- ❑ Programový balík: Amber
- ❑ Přídavná knihovna PMF library
- ❑ Silová pole GAFF, ff99SB

- ❑ Systémy simulovány ve vodě a iontovém roztoku
- ❑ Iontový roztok poskytuje podmínky srovnatelné s experimentem

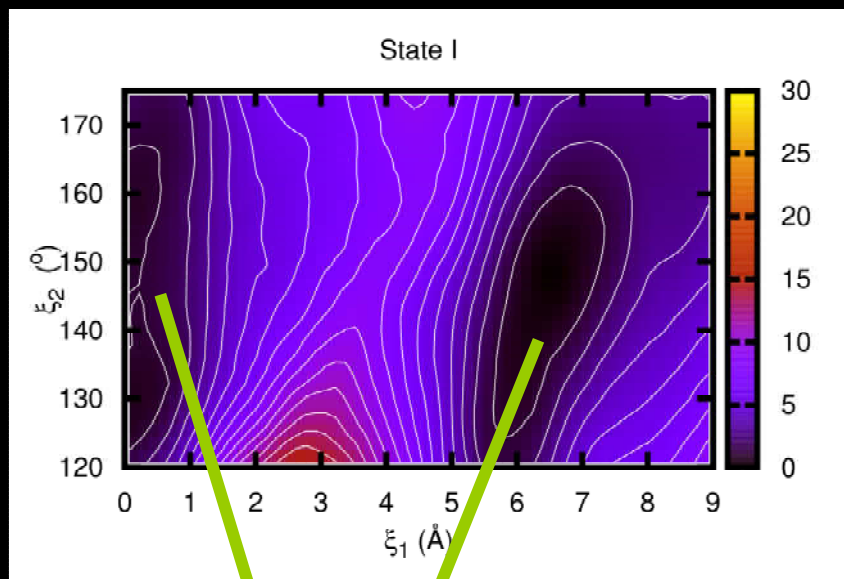
Pohled do praxe



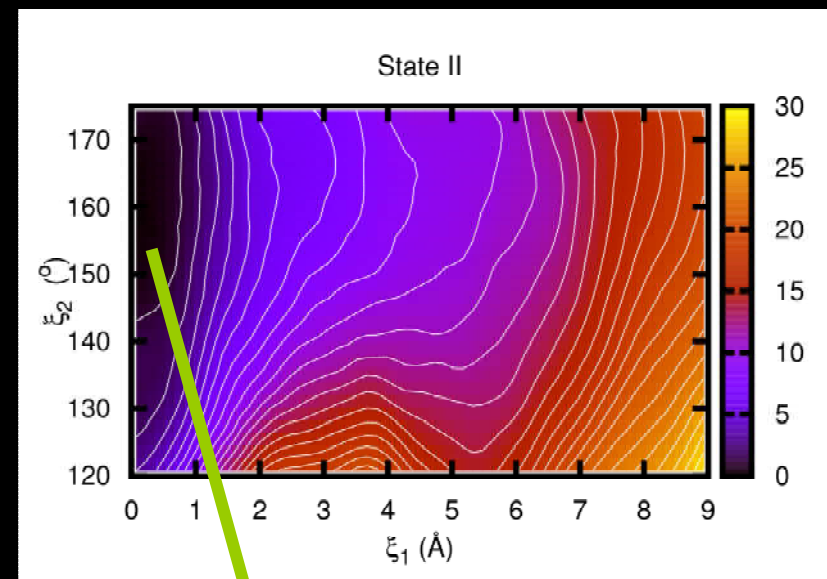
náboj 2+



náboj 0



Dvě ekvivalentní minima



Globalní minimum

Pohled do praxe

Shrnutí

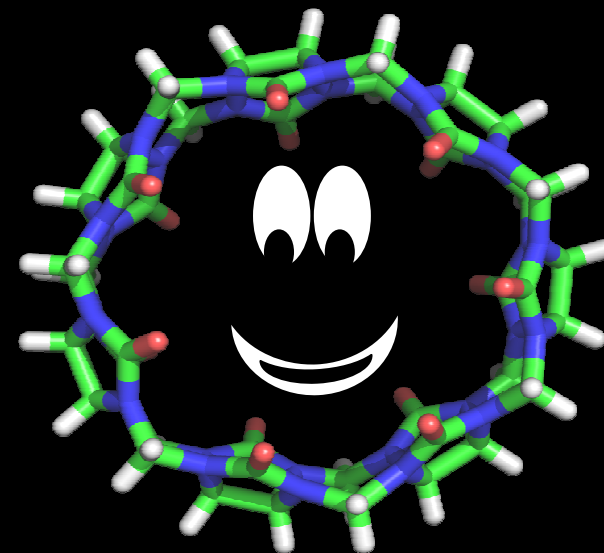
- S využitím metod
 - molekulová dynamika
 - ABF metoda výpočtu volných energiíjsme prokázali chování komplexů cucurbit[n]urilů jako nanomolekulárních přepínačů
- Použitý přístup ABF + MWA umožnil paralelizaci výpočtu a jeho výrazné urychlení

Shrnutí

- Výpočetní chemie umožňuje zkoumání problému na základní atomární úrovni
- Dokáže simulovat systémy (biomakromolekuly)
- Důležitá spolupráce s experimentem

Poděkování

- ▣ Petr Kulhánek
- ▣ prof. Jaroslav Koča
- ▣ LCC skupina
- ▣ Zdenek Šustr
- ▣ Jiří Sitera
- ▣ METACentrum
- ▣ EGEE project



Děkuji vám za pozornost ...
