

Molekularna dinamika RNA molekula

Kemijski seminar I

Stipe Mustać

3. travnja 2024.

Sadržaj

1 Uvod

2 RNA

3 Molekularna dinamika

Uvod

Tema rada

- Simulacija dinamike molekule RNA

Tema rada

- Simulacija dinamike molekule RNA
 - fragment RNA

Tema rada

- Simulacija dinamike molekule RNA
 - fragment RNA
 - dinamika u otopini, zanimljive konformacije

Tema rada

- Simulacija dinamike molekule RNA
 - fragment RNA
 - dinamika u otopini, zanimljive konformacije
 - utjecaj biološki aktivne molekule

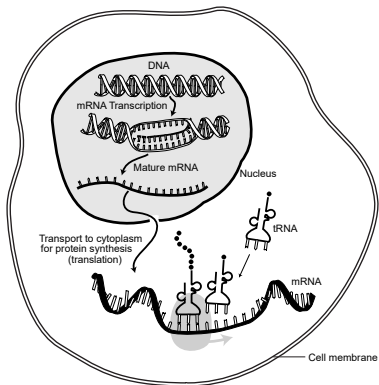
Tema rada

- Simulacija dinamike molekule RNA
 - fragment RNA
 - dinamika u otopini, zanimljive konformacije
 - utjecaj biološki aktivne molekule
- eksperimentalna potvrda (NMR)

RNA

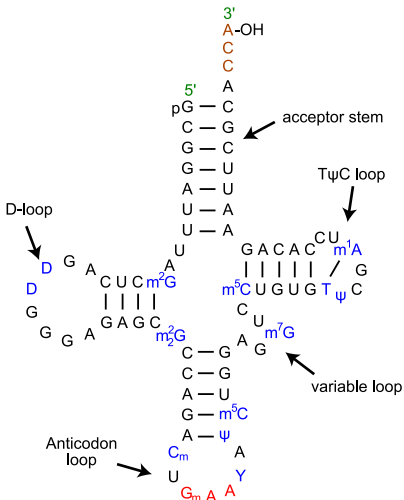
Osnovna svojstva RNA

■ Prijenos genske informacije



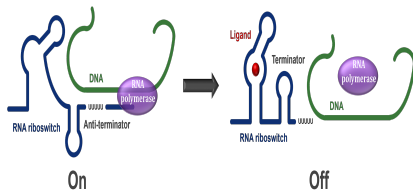
Osnovna svojstva RNA

- Prijenos genske informacije
- Pomoćne molekule pri sintezi proteina



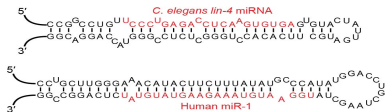
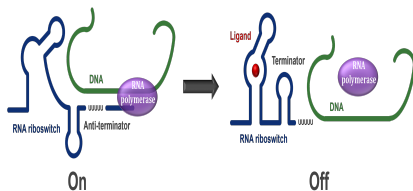
Osnovna svojstva RNA

- Prijenos genske informacije
- Pomoćne molekule pri sintezi proteina
- Genska regulacija



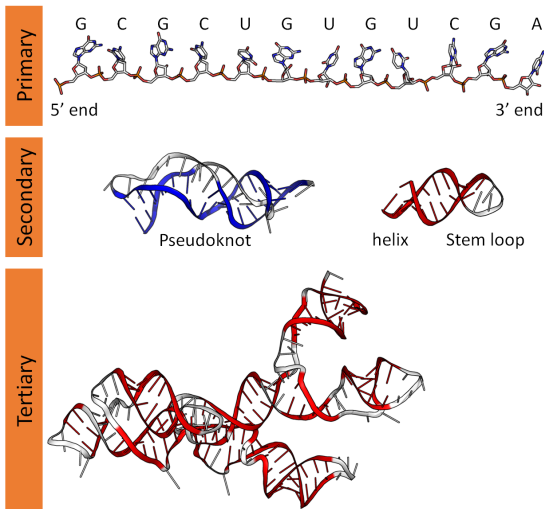
Osnovna svojstva RNA

- Prijenos genske informacije
- Pomoćne molekule pri sintezi proteina
- Genska regulacija
- Stanični ciklus



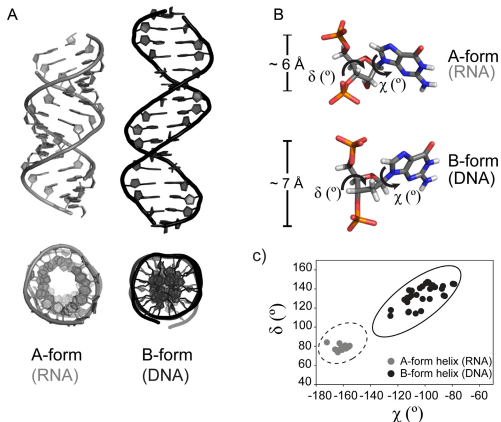
Struktura i dinamika RNA

- Linearni polimer, 4 nukleotida



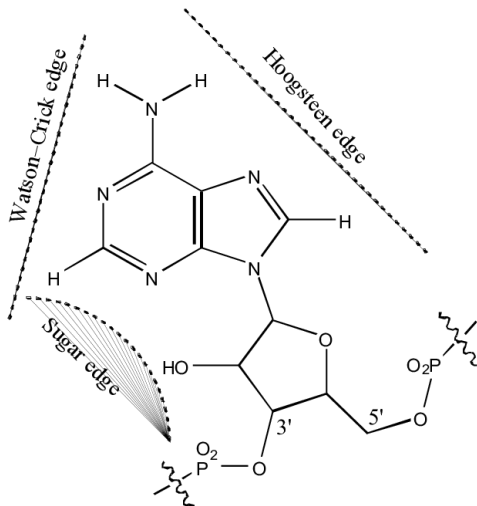
Struktura i dinamika RNA

- Linearni polimer, 4 nukleotida
- A-heliks



Struktura i dinamika RNA

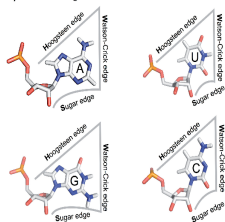
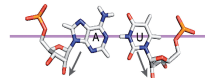
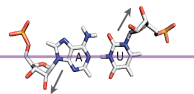
- Linearni polimer, 4 nukleotida
- A-heliks
- Nekanonski parovi baza



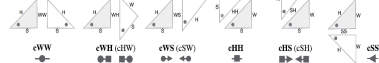
Struktura i dinamika RNA

- Linearni polimer, 4 nukleotida
- A-heliks
- Nekanonski parovi baza
- Veliki potencijal stvaranja vodikovih veza

A) RNA base edges

B) *cis* Watson-Crick / Watson-Crick AU base pair*trans* Watson-Crick / Watson-Crick AU base pair

C) 12 geometric base pair families, 18 pairing relationships

cis*trans*

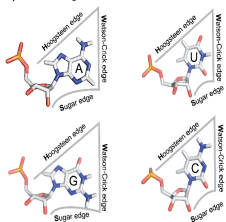
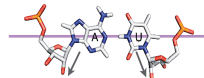
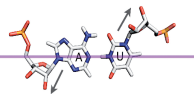
D) thW-GHS AUG base triple



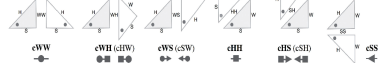
Struktura i dinamika RNA

- Linearni polimer, 4 nukleotida
- A-heliks
- Nekanonski parovi baza
- Veliki potencijal stvaranja vodikovih veza
- Princip izosteričnosti

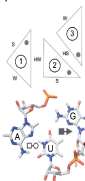
A) RNA base edges

B) *cis* Watson-Crick / Watson-Crick AU base pair*trans* Watson-Crick / Watson-Crick AU base pair

C) 12 geometric base pair families, 18 pairing relationships

cis*trans*

D) thW-GHS AUG base triple



Dinamika RNA molekula

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične
- Više dostupnih struktura koji leže u uskom rasponu slobodne energije
- Termalne fluktuacije i interakcija s okolinom

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične
- Više dostupnih struktura koji leže u uskom rasponu slobodne energije
- Termalne fluktuacije i interakcija s okolinom

Ciljevi simulacija molekularne dinamike stoga su:

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične
- Više dostupnih struktura koji leže u uskom rasponu slobodne energije
- Termalne fluktuacije i interakcija s okolinom

Ciljevi simulacija molekularne dinamike stoga su:

- pomoć u interpretaciji i planiranje novih pokusa

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične
- Više dostupnih struktura koji leže u uskom rasponu slobodne energije
- Termalne fluktuacije i interakcija s okolinom

Ciljevi simulacija molekularne dinamike stoga su:

- pomoć u interpretaciji i planiranje novih pokusa
- pružanje pouzdanih podataka koji se mogu eksperimentalno provjeriti

Dinamika RNA molekula

- Strukture RNA vrlo su dinamične
- Više dostupnih struktura koji leže u uskom rasponu slobodne energije
- Termalne fluktuacije i interakcija s okolinom

Ciljevi simulacija molekularne dinamike stoga su:

- pomoć u interpretaciji i planiranje novih pokusa
- pružanje pouzdanih podataka koji se mogu eksperimentalno provjeriti
- dobivanje informacija do kojih nije moguće doći eksperimentalnim metodama

Molekularna dinamika

Računala i računalni programi

Računala i računalni programi

- Kemijske simulacije zahtijevaju jako puno računalne snage

Računala i računalni programi

- Kemijske simulacije zahtijevaju jako puno računalne snage
- SRCE
 - Supek
 - Vrančić
 - Padobran



Računala i računalni programi

- Kemijske simulacije zahtijevaju jako puno računalne snage
- SRCE
 - Supek
 - Vrančić
 - Padobran
- Računalni programi
 - AMBER
 - GROMACS



FAST. FLEXIBLE. FREE.

GROMACS 

Načela molekularne dinamike

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena
- Dinamička evolucija sustava

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena
- Dinamička evolucija sustava
- Integriranje jednadžbi gibanja

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena
- Dinamička evolucija sustava
- Integriranje jednadžbi gibanja

Newtonova jednadžba gibanja

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_{x_i}}{m_i}$$

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena
- Dinamička evolucija sustava
- Integriranje jednadžbi gibanja

Newtonova jednadžba gibanja

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_{x_i}}{m_i}$$

- Problem više tijela

Načela molekularne dinamike

- Interakcija čestica tijekom vremena
- Dinamička evolucija sustava
- Integriranje jednadžbi gibanja

Newtonova jednadžba gibanja

$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_{x_i}}{m_i}$$

- Problem više tijela
- Numeričko rješavanje-metode konačnih diferencija

Integriranje jednažbi gibanja

Integriranje jednačbi gibanja

- Položaj, brzinu i ubrzanje aproksimiramo ekspanzijom Taylorova niza

Integriranje jednačbi gibanja

- Položaj, brzinu i ubrzanje aproksimiramo ekspanzijom Taylorova niza

Taylorov niz

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) + \frac{1}{6} \delta t^3 b(t) + \frac{1}{24} \delta t^4 c(t) + \dots$$

$$v(t + \delta t) = v(t) + \delta t a(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) + \frac{1}{6} \delta t^3 b(t) + \dots$$

$$a(t + \delta t) = a(t) + \delta t b(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 c(t) + \dots$$

Integriranje jednačbi gibanja

- Položaj, brzinu i ubrzanje aproksimiramo ekspanzijom Taylorova niza

Taylorov niz

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a(t) + \frac{1}{6} \delta t^3 b(t) + \frac{1}{24} \delta t^4 c(t) + \dots$$

$$v(t + \delta t) = v(t) + \delta t a(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 a'(t) + \frac{1}{6} \delta t^3 b(t) + \dots$$

$$a(t + \delta t) = a(t) + \delta t b(t) + \frac{1}{2} \delta t^2 c(t) + \dots$$

Verlet algoritam

$$r(t + \delta t) = 2r(t) - r(t - \delta t) + \delta t^2 a(t)$$

Potencijalna energija

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne
- Ukupna sila na svaku česticu je vektorska suma svih interakcija s drugim česticama

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne
- Ukupna sila na svaku česticu je vektorska suma svih interakcija s drugim česticama

Konzervativne sile

$$F_{x_i} = -\frac{dV}{dr_i}$$

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne
- Ukupna sila na svaku česticu je vektorska suma svih interakcija s drugim česticama

Konzervativne sile

$$F_{x_i} = -\frac{dV}{dr_i}$$

- Polje sila (klasična MD)

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne
- Ukupna sila na svaku česticu je vektorska suma svih interakcija s drugim česticama

Konzervativne sile

$$F_{x_i} = -\frac{dV}{dr_i}$$

- Polje sila (klasična MD)
- Schrödingerova jednačba (semiklasična MD)

Potencijalna energija

- Sile su konzervativne
- Ukupna sila na svaku česticu je vektorska suma svih interakcija s drugim česticama

Konzervativne sile

$$F_{x_i} = -\frac{dV}{dr_i}$$

- Polje sila (klasična MD)
- Schrödingerova jednačba (semiklasična MD)
- QM/MM

Izračun slobodne energije

Izračun slobodne energije

- Spontanost procesa
- Vjerojatnost da će sustav zauzeti određeno stanje

Izračun slobodne energije

- Spontanost procesa
- Vjerojatnost da će sustav zauzeti određeno stanje
- Poteškoće u uzorkovanju konfiguracija veće energije

Izračun slobodne energije

- Spontanost procesa
- Vjerojatnost da će sustav zauzeti određeno stanje
- Poteškoće u uzorkovanju konfiguracija veće energije
- Simulacije su:
 - Pristrane prema minimumu
 - Vremenski ograničene

Izračun slobodne energije

- Spontanost procesa
- Vjerojatnost da će sustav zauzeti određeno stanje
- Poteškoće u uzorkovanju konfiguracija veće energije
- Simulacije su:
 - Pristrane prema minimumu
 - Vremenski ograničene
- Fazne prostore većih sustava nemoguće u potpunosti uzorkovati

Izračun slobodne energije

- Spontanost procesa
- Vjerojatnost da će sustav zauzeti određeno stanje
- Poteškoće u uzorkovanju konfiguracija veće energije
- Simulacije su:
 - Pristrane prema minimumu
 - Vremenski ograničene
- Fazne prostore većih sustava nemoguće u potpunosti uzorkovati

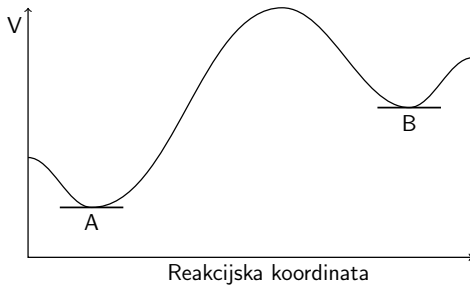
Helmholtzova slobodna energija

$$A = k_B T \ln \left(\iint dp^N dr^N \exp \left(-\frac{E(p^N, r^N)}{k_B T} \right) \rho(p^N, r^N) \right)$$

Umbrella sampling

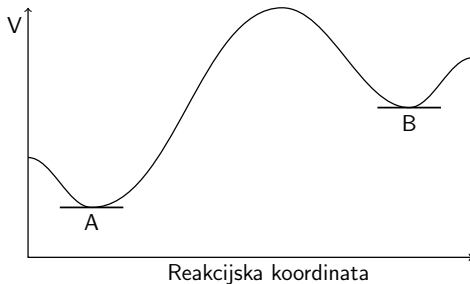
Umbrella sampling

- Napredna metoda uzorkovanja



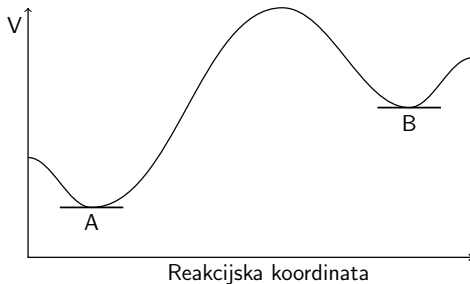
Umbrella sampling

- Napredna metoda uzorkovanja
- Modificiranje funkcije potencijala



Umbrella sampling

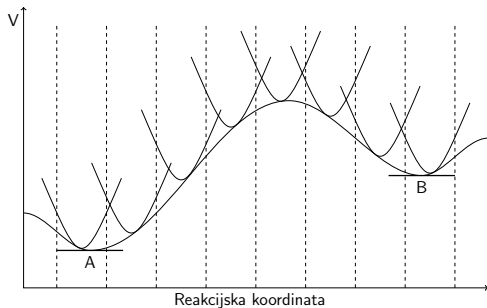
- Napredna metoda uzorkovanja
- Modificiranje funkcije potencijala
- Ploha slobodne energije



Umbrella sampling-procedura

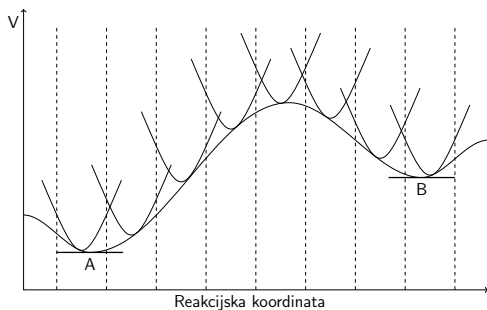
Umbrella sampling-procedura

- Kratka simulacija povlačenja



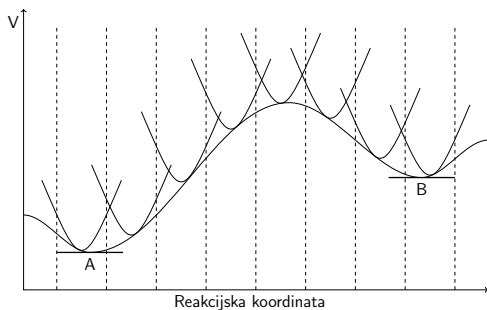
Umbrella sampling-procedura

- Kratka simulacija povlačenja
- Stvaranje prozora u kojima se odvija simulacija



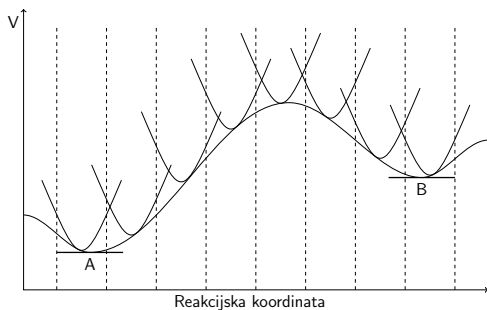
Umbrella sampling-procedura

- Kratka simulacija povlačenja
- Stvaranje prozora u kojima se odvija simulacija
- Početne konformacije



Umbrella sampling-procedura

- Kratka simulacija povlačenja
- Stvaranje prozora u kojima se odvija simulacija
- Početne konformacije

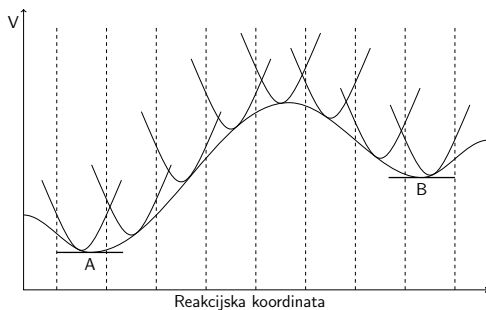


Umbrella sampling-procedura

- Kratka simulacija povlačenja
- Stvaranje prozora u kojima se odvija simulacija
- Početne konformacije

Dodatni potencijal

$$W(r^N) = k_W(r^N - r_0^N)^2$$



Umbrella sampling-procedura

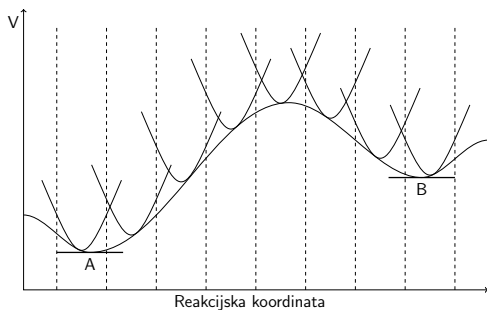
- Kratka simulacija povlačenja
- Stvaranje prozora u kojima se odvija simulacija
- Početne konformacije

Dodatni potencijal

$$W(r^N) = k_W(r^N - r_0^N)^2$$

Prilagođeni potencijal

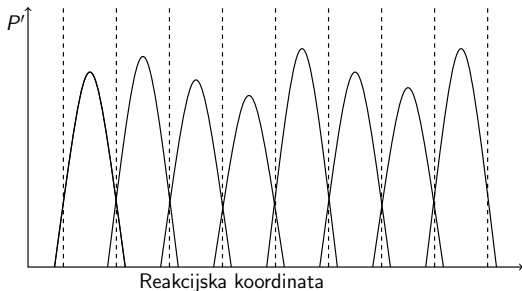
$$V'(r^N) = V(r^N) + W(r^N),$$



J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, studeni 2011.

S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida i dr., „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, 1992.     

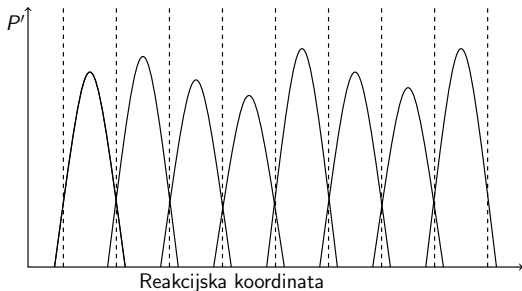
■ Prilagođena gustoća vjerojatnosti



J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, studeni 2011.

S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida i dr., „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, 1992.

- Prilagođena gustoća vjerojatnosti
- Metoda ponderiranih histograma



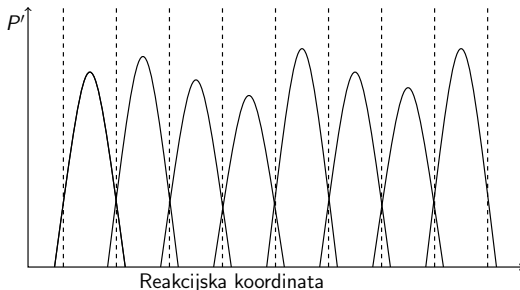
J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, studeni 2011.

S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida i dr., „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, 1992.   

- Prilagođena gustoća vjerojatnosti
- Metoda ponderiranih histograma

Gibbsove energija

$$G(\xi) = -\frac{1}{\beta} \ln P(\xi),$$



J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, studeni 2011.

S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida i dr., „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, 1992.

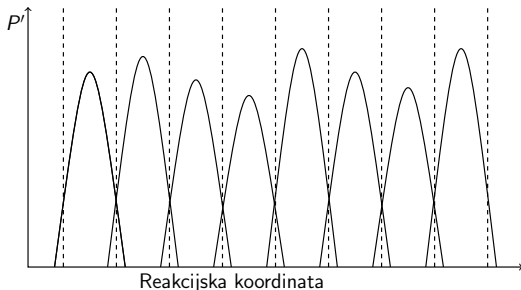
- Prilagođena gustoća vjerojatnosti
- Metoda ponderiranih histograma

Gibbsove energija

$$G(\xi) = -\frac{1}{\beta} \ln P(\xi),$$

Gustoća vjerojatnosti

$$\frac{P(\xi)}{P'(\xi)} = \exp(W(\xi(r^N))/k_B T) \frac{\int \exp\left(-\frac{V(r^N) + W(\xi(r^N))}{k_B T}\right) dr^N}{\int \exp\left(-\frac{V(r^N)}{k_B T}\right) dr^N}$$



J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, studeni 2011.

S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida i dr., „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, 1992. ▶

Reference

- [1] J. Šponer, G. Bussi, M. Krepl i dr., „RNA Structural Dynamics As Captured by Molecular Simulations: A Comprehensive Overview,” *Chemical Reviews*, sv. 118, br. 8, str. 4177–4338, 25. travnja 2018.
- [2] J. Kästner, „Umbrella sampling,” *WIREs Computational Molecular Science*, sv. 1, br. 6, str. 932–942, studeni 2011.
- [3] S. Kumar, J. M. Rosenberg, D. Bouzida, R. H. Swendsen i P. A. Kollman, „THE weighted histogram analysis method for free-energy calculations on biomolecules. I. The method,” *Journal of Computational Chemistry*, sv. 13, br. 8, str. 1011–1021, 1992.