

Unaprjeđenje polja sila Amber

Martina Manenica

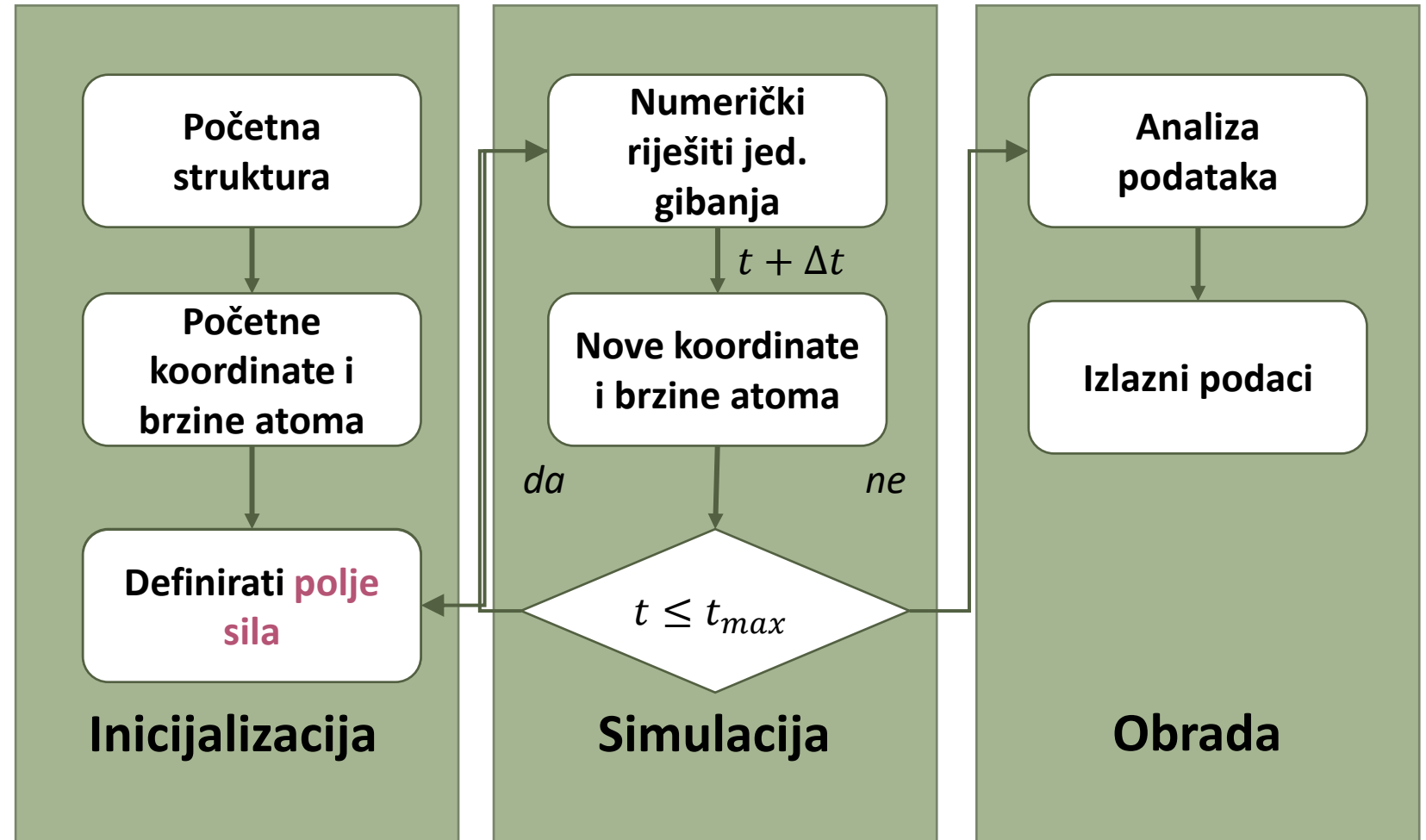
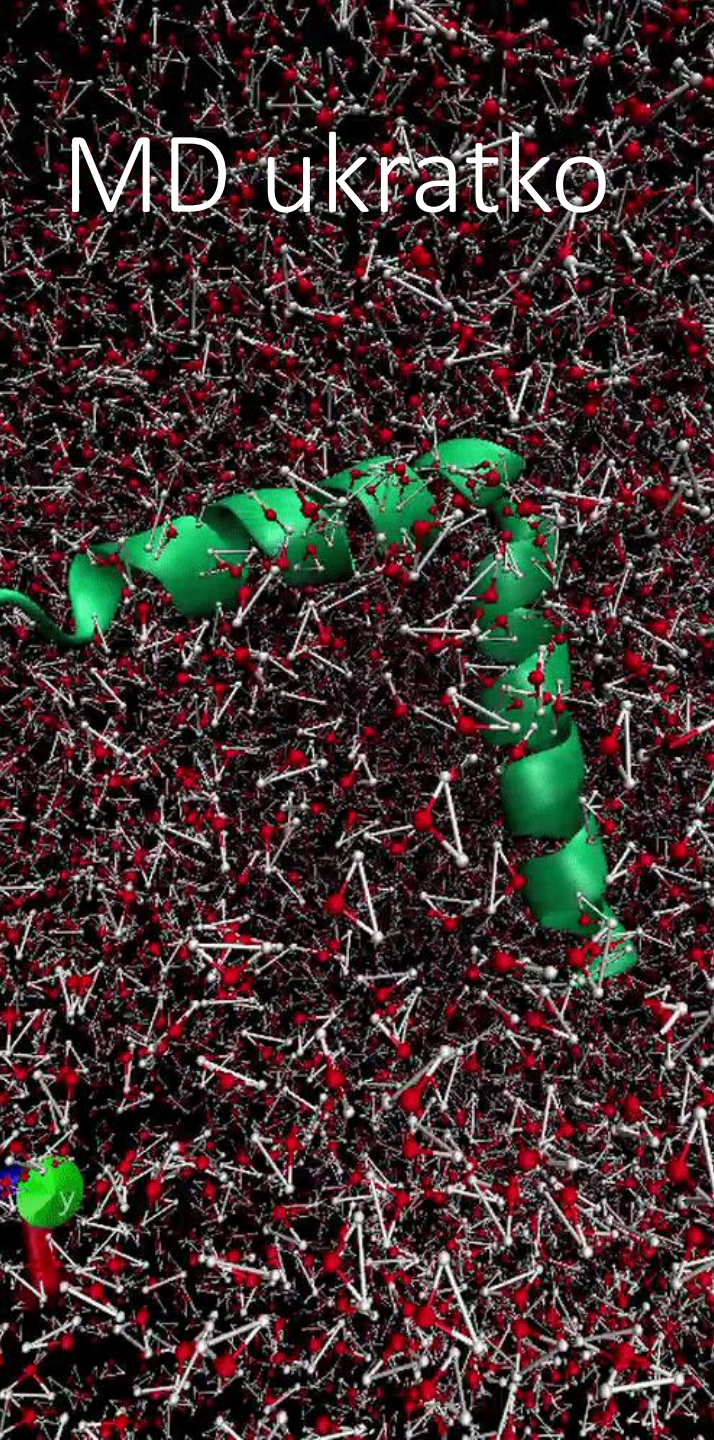
1. godina poslijediplomskog studija – fizikalna kemija

Kemijski odsjek, PMF

Sveučilište u Zagrebu

Zagreb, 11. svibanj 2022.

MD ukratko

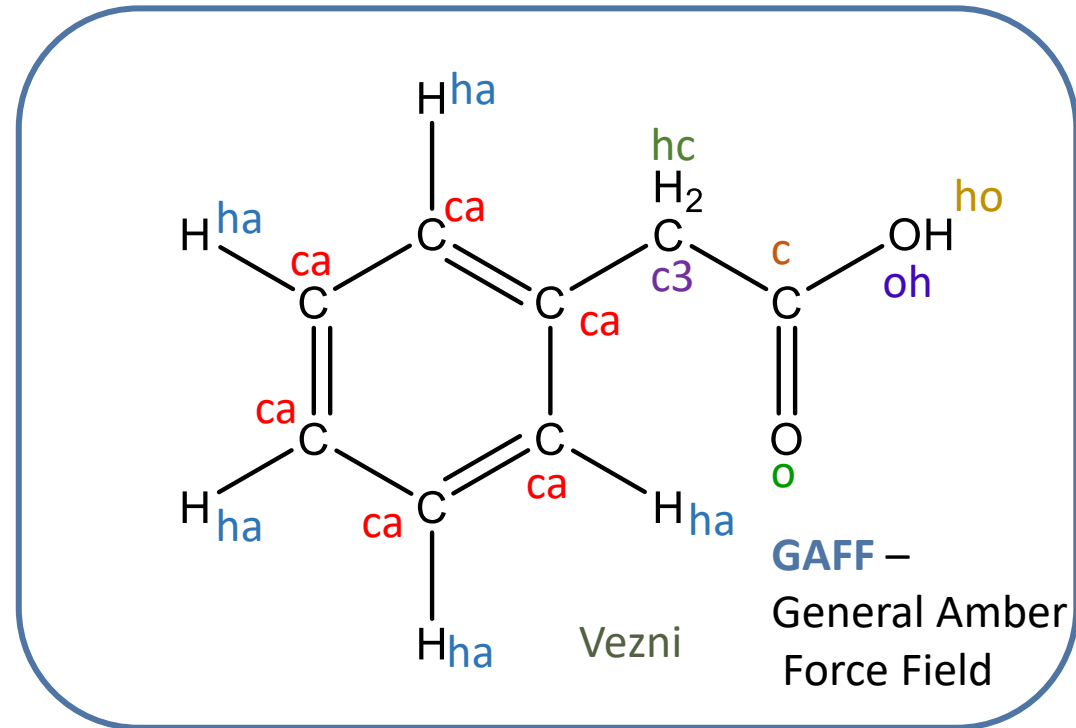


Polje sila se odnosi na funkcional i set parametara koji se koriste za izračun „potencijalne” energije sustava.

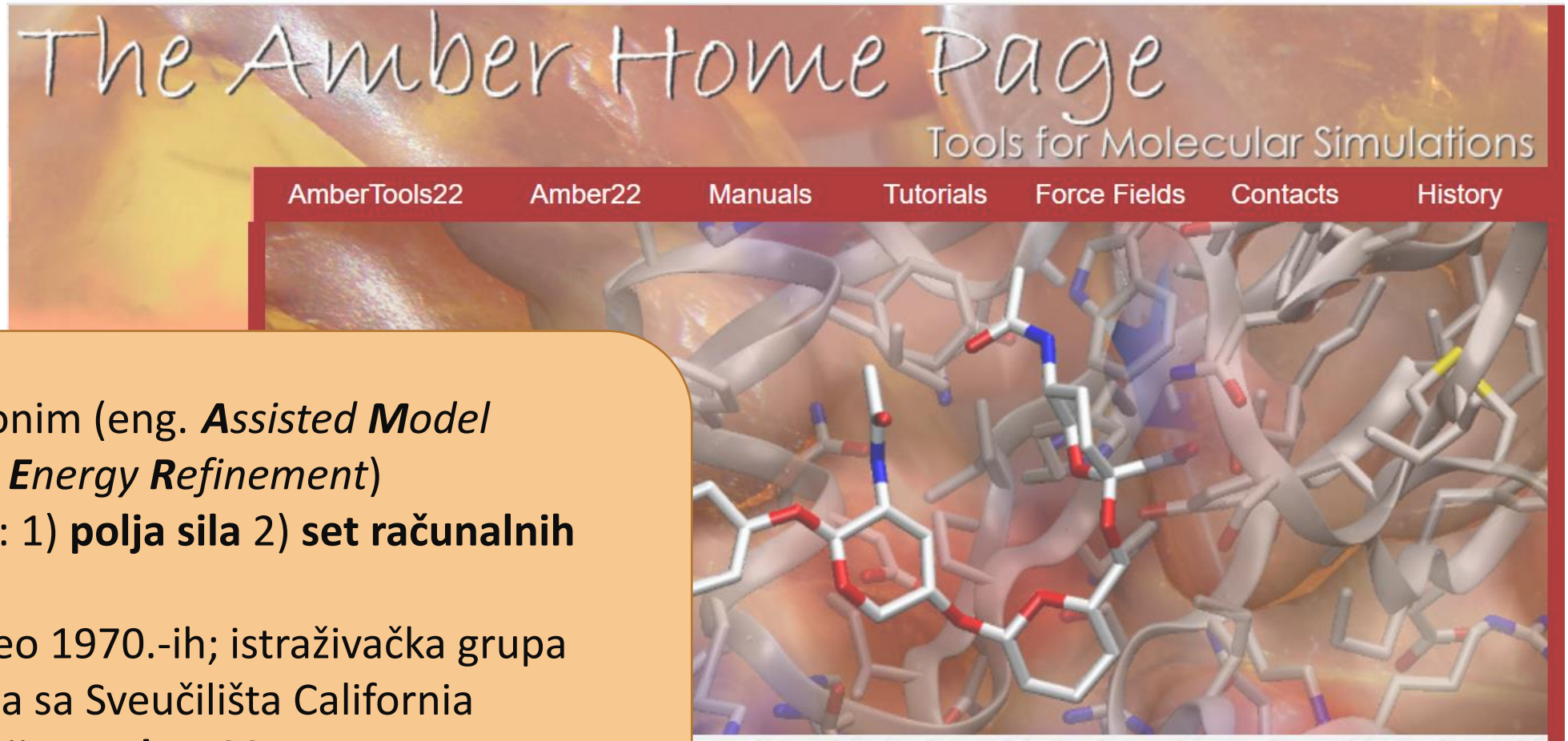
Funkcional polja sila

$$E_{total} = \underbrace{\sum_{kov. veza} k_b(r - r_o)^2 + \sum_{val. kut} k_\theta(\theta - \theta_o)^2 + \sum_{tor. kut} V_n[1 + \cos(n\phi - \gamma)]}_{\text{Vezne interakcije}} + \underbrace{\sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=i+1}^N \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]}_{\text{Nevezne interakcije}}$$

- Parametri: $k_b, r_o, k_\theta, \dots$
- Jednostavna forma; bez polarizacijskih članova i članova koji opisuju otapalo
- Uključuje **vezne** i **nevezne** interakcije
- Atomi u molekuli klasificirani su u različite **tipove atoma** ovisno o susjednim atomima s kojima su u kovalentnoj vezi
- Različita polja sila definiraju različite tipove atoma



Polja sila Amber



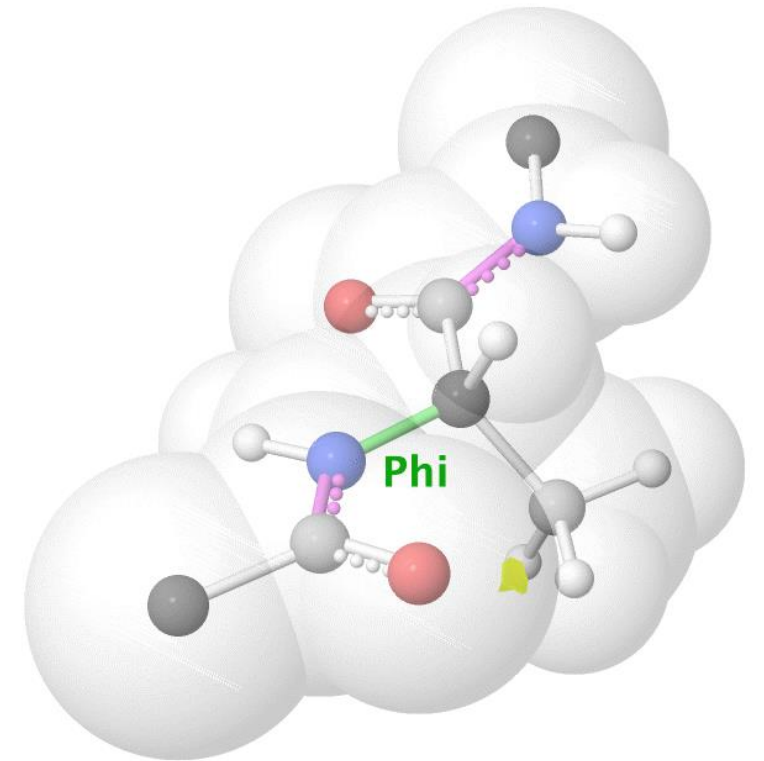
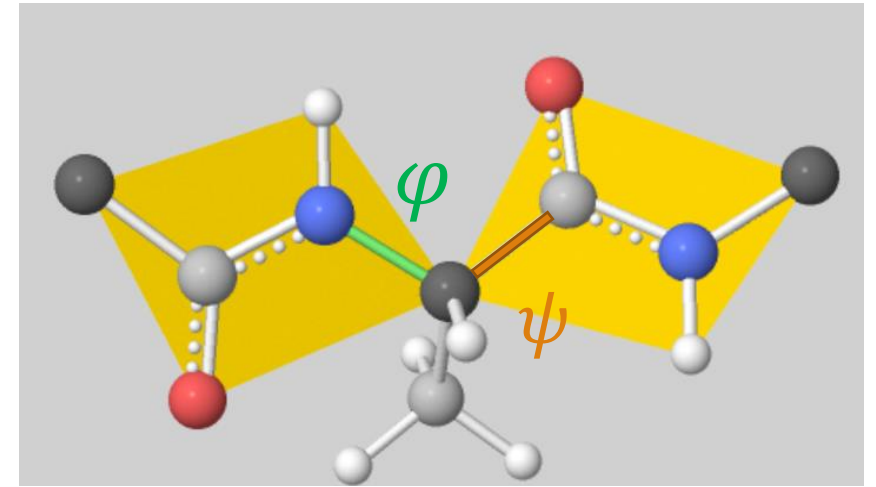
- AMBER - akronim (eng. ***Assisted Model Building with Energy Refinement***)
- Dva značenja: 1) **polja sila** 2) **set računalnih programa**
- Razvoj započeo 1970.-ih; istraživačka grupa prof. Kollmana sa Sveučilišta California
- Aktualna verzija: **Amber 22**

Polja sila Amber

Sustav za koji se preporuča korištenje	Naziv	Detalji. Preporučeni tip otapala
Proteini	ff19SB	Poboljšani parametri koji opisuju bočne ogranke aminokiselina . Preporuča se koristiti OPC tip vode .
	ff14SB	Alanin i glicin korišteni kao osnova parametara koji opisuju bočne ogranke. Preporuča se koristiti TIP3P tip vode .
	ff14SBBonlysc	Torzijski kutevi bočnih ogranaka dobiveni su kvantomehaničkim računima. Polje sila ne sadržava korekciju za TIP3P tip vode, pa se preporuča korištenje implicitnog otapala.
Nukleinske kiseline	OL15	Preporuča se za DNA. Tip vode TIP3P ili OPC ; ovisno o veličini sustava.
	OL3	Preporuča se za RNA.
Male organske molekule	GAFF2	
Ugljikohidrati	GLYCAM-06j	
Lipidi	LIPID21	
Ioni		Odabrati prema tipu vode koji se koristi.

Torzijski kutevi

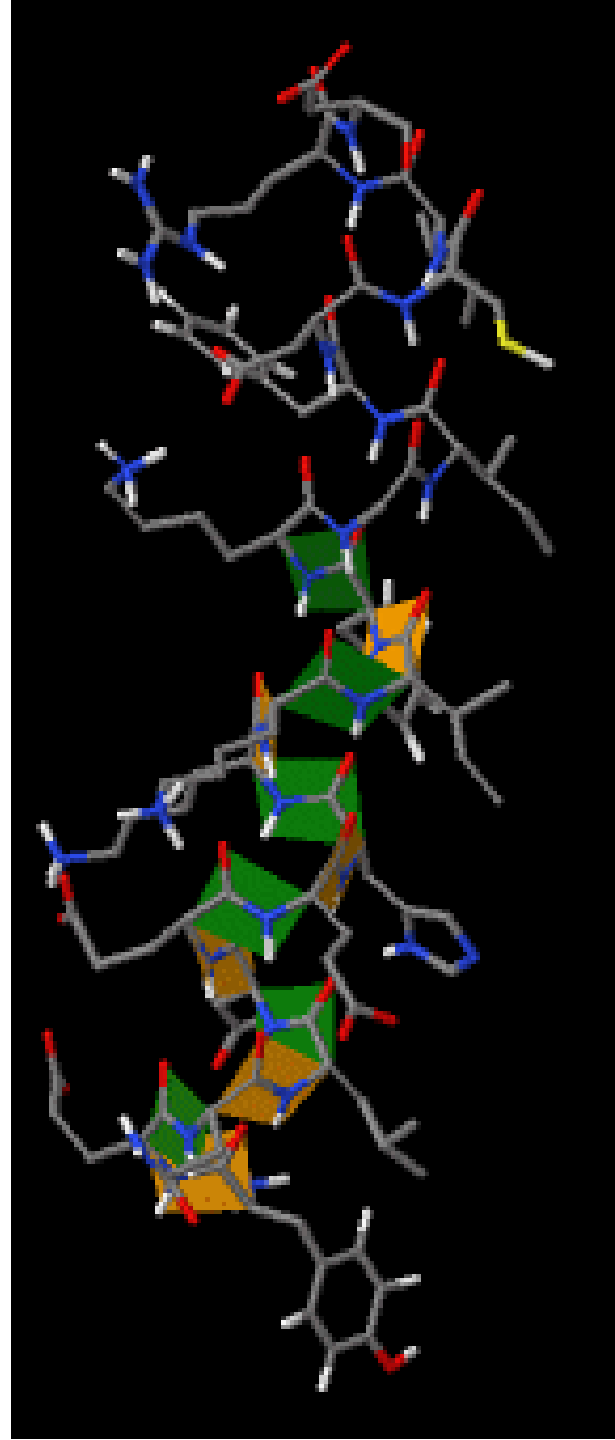
- U polipeptidima ključni su $\varphi(C_{i-1}-N_i-C_{\alpha,i}-C_i)$ i $\psi(N_i-C_{\alpha,i}-C_i-N_{i+1})$
 - $\varphi = 0$ kada se poklapaju dva karbonila $C_{i-1}-C_i$
 - $\psi = 0$ kada se poklapaju dva dušika N_i-N_{i+1}
- 2D prikaz ovisnosti ψ o φ – Ramachandranov dijagram
 - Ramachandran i kolege su 1960.-ih računalno odredili dozvoljene konformacije aproksimirajući atome sferama – usporedivo s kristalnim strukturama proteina
 - Točke na grafu prikazuju konformacije koje se pojavljuju u proteinima
 - Bočni ogranči veći od alanina utječu na ψ i φ u malom postotku



- [Proteopedia - tutorial](#)

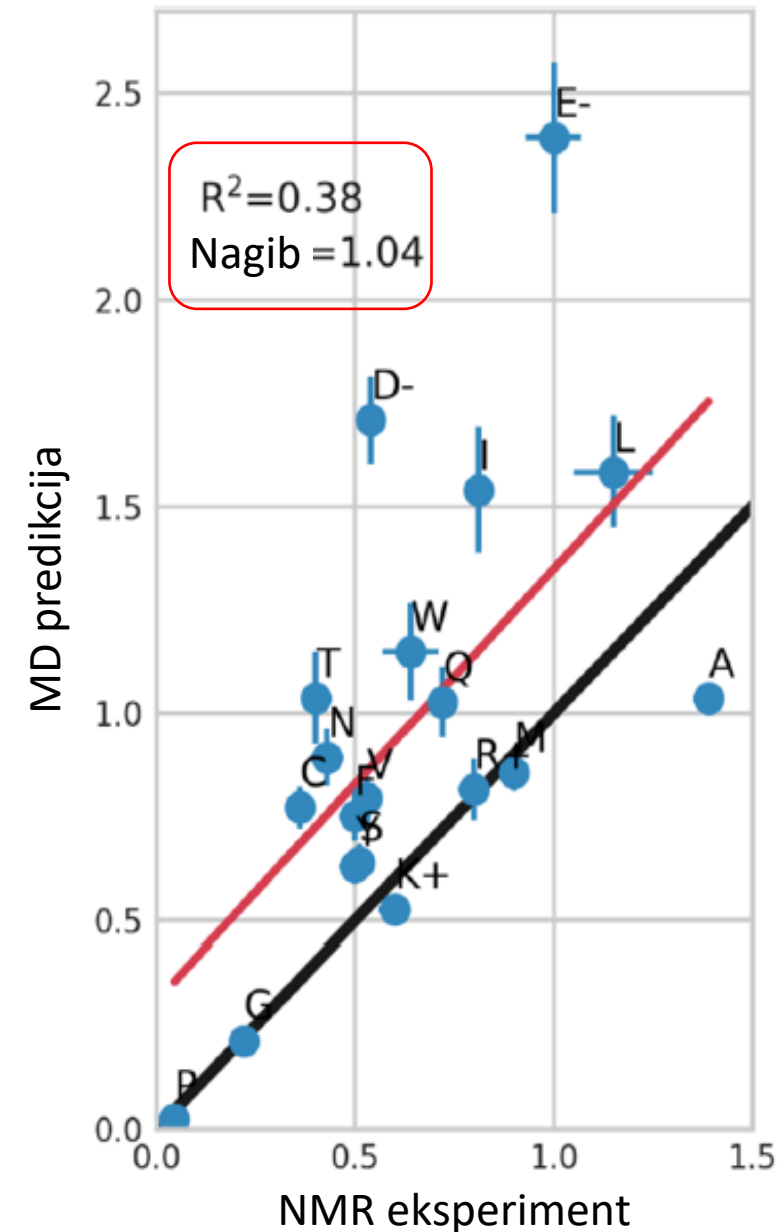
Torzijski kutevi

- U polipeptidima ključni su $\varphi(C_{i-1}-N_i-C_{\alpha,i}-C_i)$ i $\psi(N_i-C_{\alpha,i}-C_i-N_{i+1})$
 - $\varphi = 0$ kada se poklapaju dva karbonila $C_{i-1}-C_i$
 - $\psi = 0$ kada se poklapaju dva dušika N_i-N_{i+1}
 - 2D prikaz ovisnosti ψ o φ – Ramachandranov dijagram
 - Točke na grafu prikazuju konformacije koje se pojavljuju u proteinima
 - Ramachandran i kolege su 1960.-ih računalno odredili dozvoljene konformacije aproksimirajući atome sferama – usporedivo s kristalnim strukturama proteina
 - Bočni ogranci veći od alanina utječu na ψ i φ u malom postotku
- [Proteopedia - tutorial](#)



Potreba za stalnim poboljšavanjem

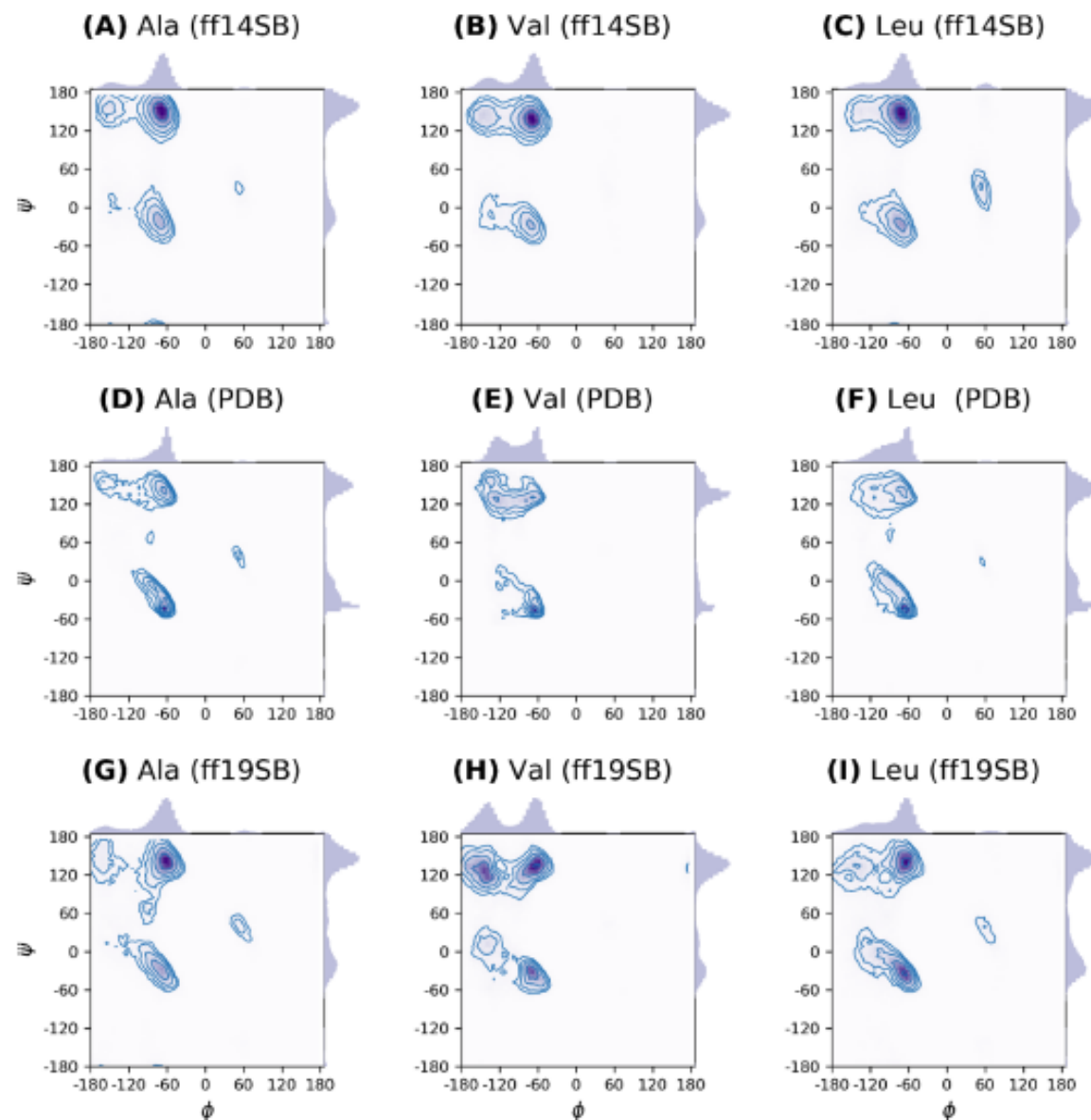
- Torzijski kutevi većinom su parametrizirani prema **Ala** →
 - prevelika sklonost drugih tipova bočnih ogranaka prema stvaranju zavojnice (eng. *Helical propensity*)
- Time su 'pogođene' simulacije:
 - **Smatanja** vrlo fleksibilnih struktura (npr. intrizično neuređeni proteini)
 - **Točkastih mutacija**



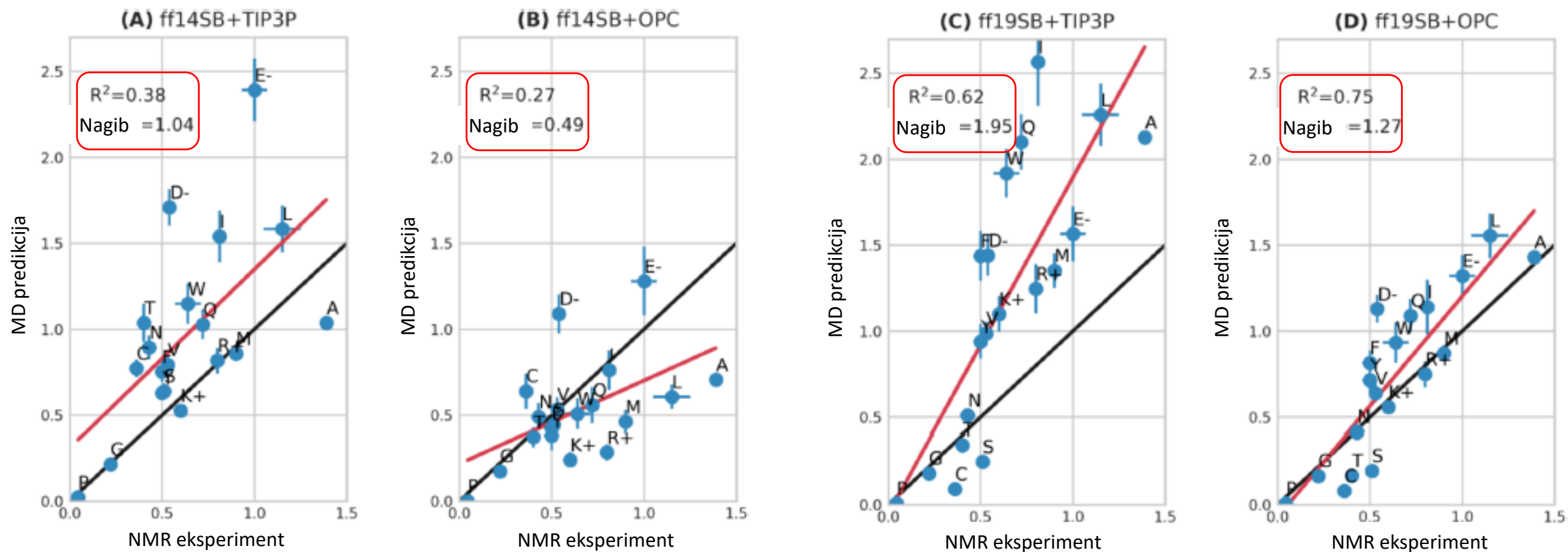
Sklonost prema stvaranju zavojnice različitih aminokiselina (jednoslovni kod) u simulacijama MD (ff14SB+TIP3P) u odnosu na NMR eksperiment.

Strategija poboljšanja

1. Uzeti u obzir cijelu plohu „potencijalne energije dobivenu QM računima za ψ i φ , a ne samo lokalne minimume → uvedena kao **korekcijska matrica "2D cMAP"**
2. I dalje se koriste „pred-polarizirani“ naboji za podešavanje modela torzijskih kuteva, ali u **implicitnom otapalu**, a ne u plinovitoj fazi
3. Korekcijske matrice za **većinu bočnih ogranaka**



Rezultati



Sklonost prema spiralnosti različitih aminokiselina (jednoslovni kod) u simulacijama MD (kombinacije polja sila; za proteine: ff14SB i ff19SB; za vodu eksplicitno: TIP3P, OPC) u odnosu na NMR eksperiment.

Zaključak

- Važnost poboljšavanja polja sila → jedna od primjena je proučavanje smatanja proteina u kratkim vremenskim intervalima (eng. **Protein folding**)

