

Dinâmica Molecular

Introdução a modelagem, docking e dinâmica molecular

(Foco em Doenças

Negligenciadas)



Definição

Usa **física clássica** para simular a movimentação de átomos individuais em sistemas maiores, de modo a explorar os comportamentos dinâmicos do mesmo.

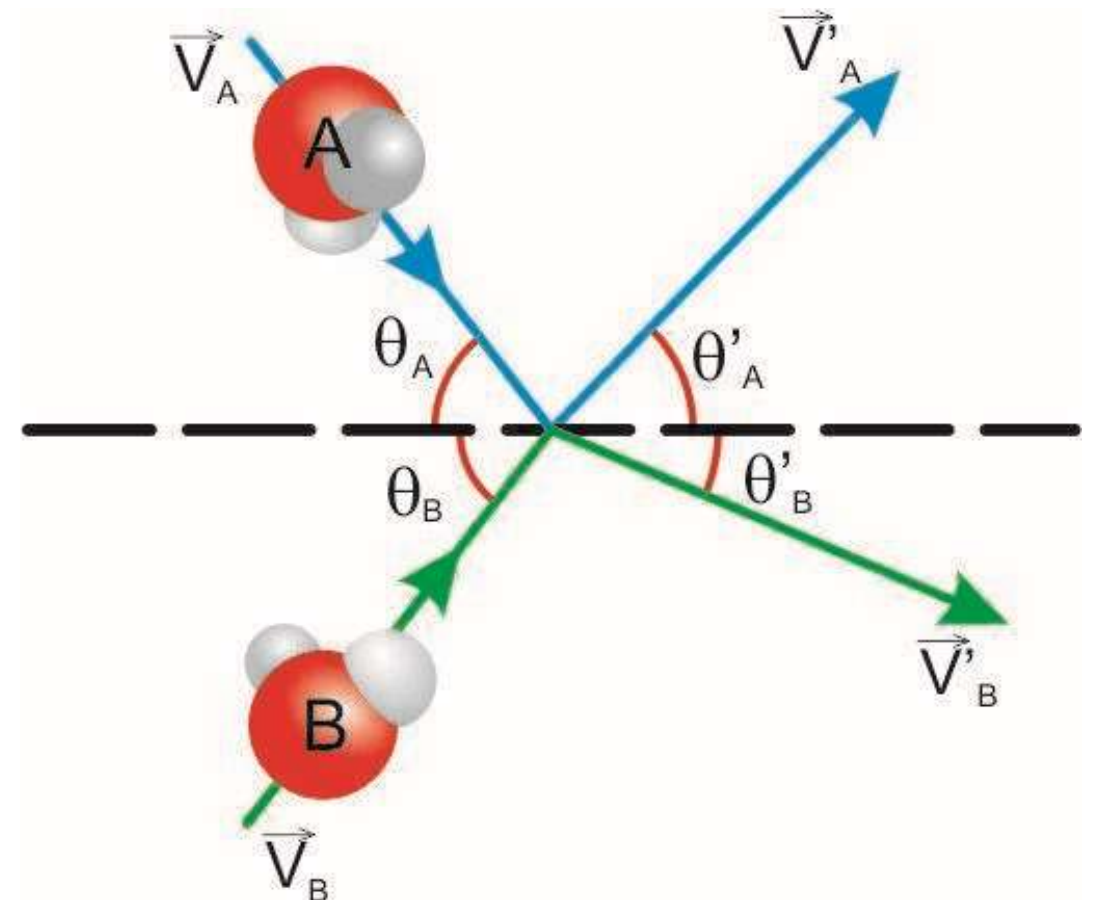
Tipos de dados:

Posição

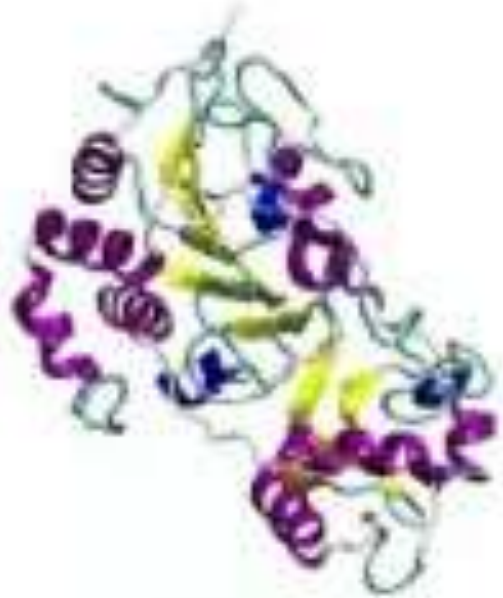
Movimentação

Distâncias

Interações



O que posso esperar dos resultados?



O processo todo desse vídeo retrata 100ns

Entre o tempo de preparação, processamento, análise, etc levou...

2 anos

Física Clássica

1ª Lei: Inércia

“Todo corpo continua em seu estado de repouso ou de movimento uniforme em uma linha reta, a menos que seja forçado a mudar aquele estado por forças aplicadas sobre ele.”

2ª Lei: Princípio Fundamental da Dinâmica

$$\mathbf{F} = m\mathbf{a}$$

Força Sobre O Átomo
Deriva Da Energia Potencial
Vetorial

Aceleração do Átomo
Incógnita do problema
Vetorial

Massa do Átomo
Constante

3ª Lei: Ação e Reação

"As forças de ação e reação em dois corpos distintos apresentam módulos e direções iguais, porém com sentidos opostos."

Programas de DM

Variedade de programas disponíveis

Conjunto de programas (pacote) que realizam as diferentes etapas de dinâmica molecular e ainda a análise dos resultados

GROMACS:



Gratuito;

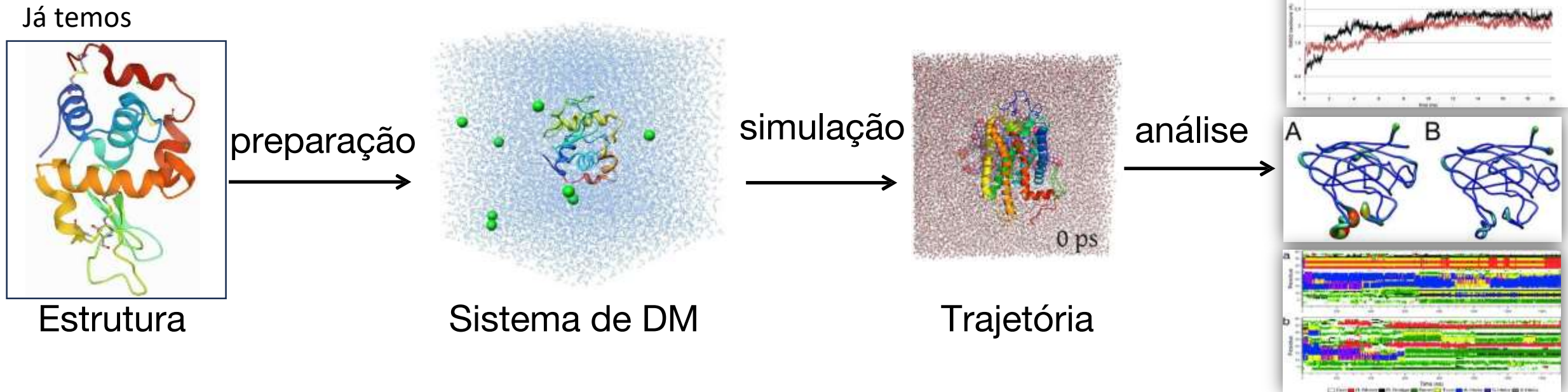
Fácil instalação do programa
e do acelerador GPU

Manual completo

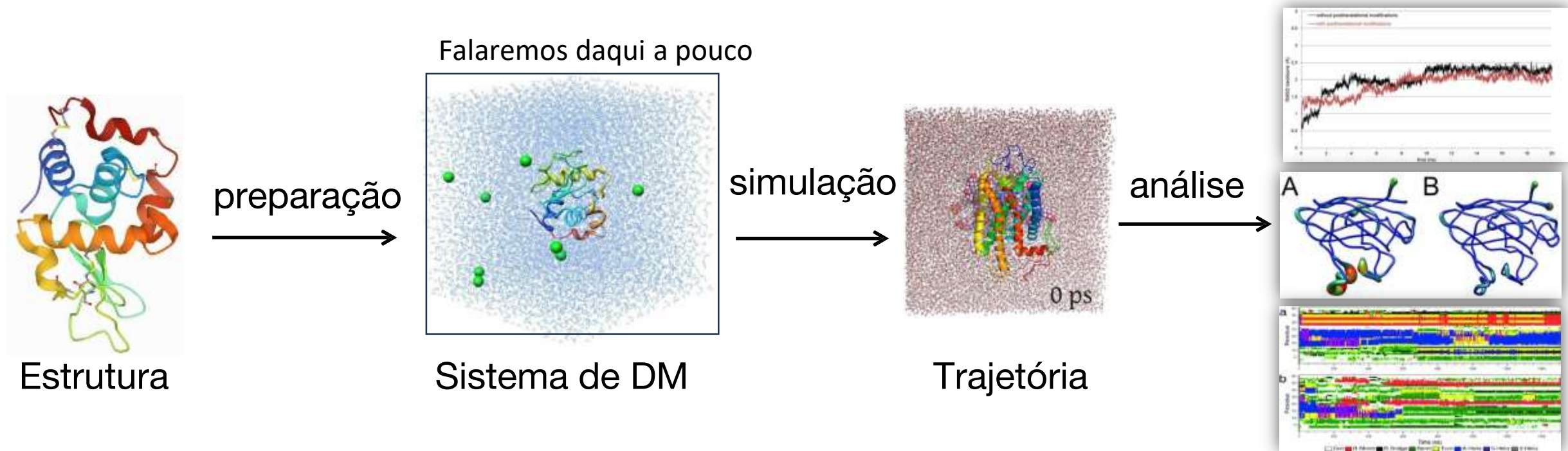
Muito material disponível (artigos, tutoriais, fórum)

Programa	Distribuição
Abalone	Gratuito
ADUN	Gratuito
<u>AMBER</u>	Pago
Ascalaph Designer	Gratuito
<u>CHARMM</u>	Pago
Discovery Studio	Pago
<u>GROMACS</u>	Gratuito
<u>GROMOS</u>	Pago
GULP	Gratuito
LAMMPS	Gratuito
MDynaMix	Gratuito
MOE	Pago
MOIL	Gratuito
MOLDY	Gratuito
<u>NAMD</u>	Gratuito
RedMD	Gratuito
TeraQuem	Pago
TINKER	Gratuito
YASARA	Pago

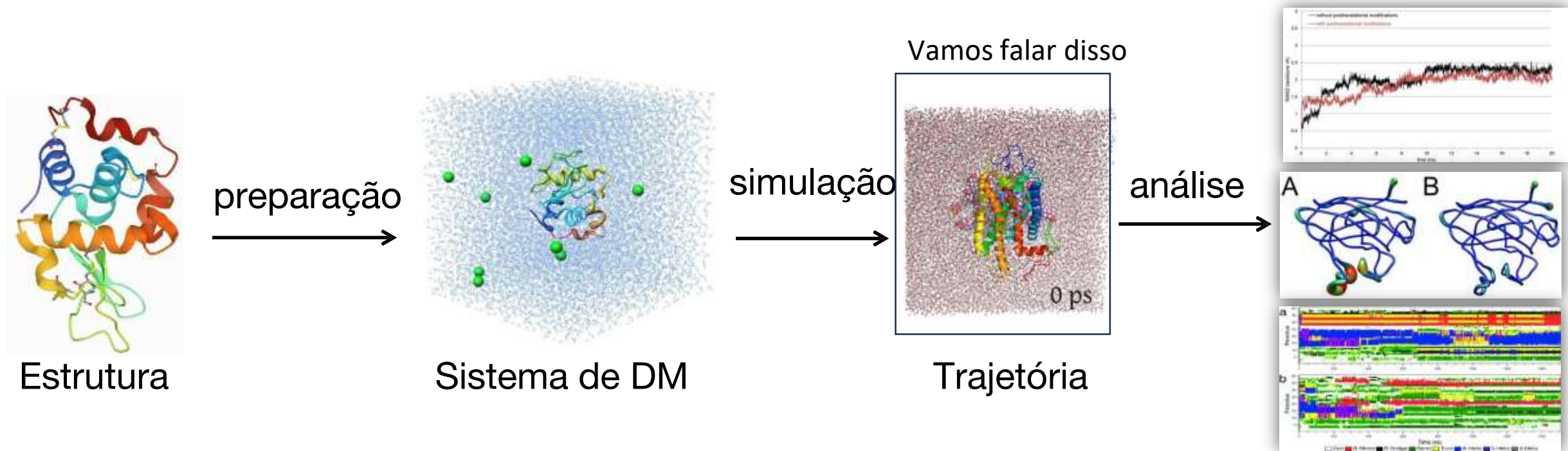
Etapas gerais da dinâmica molecular

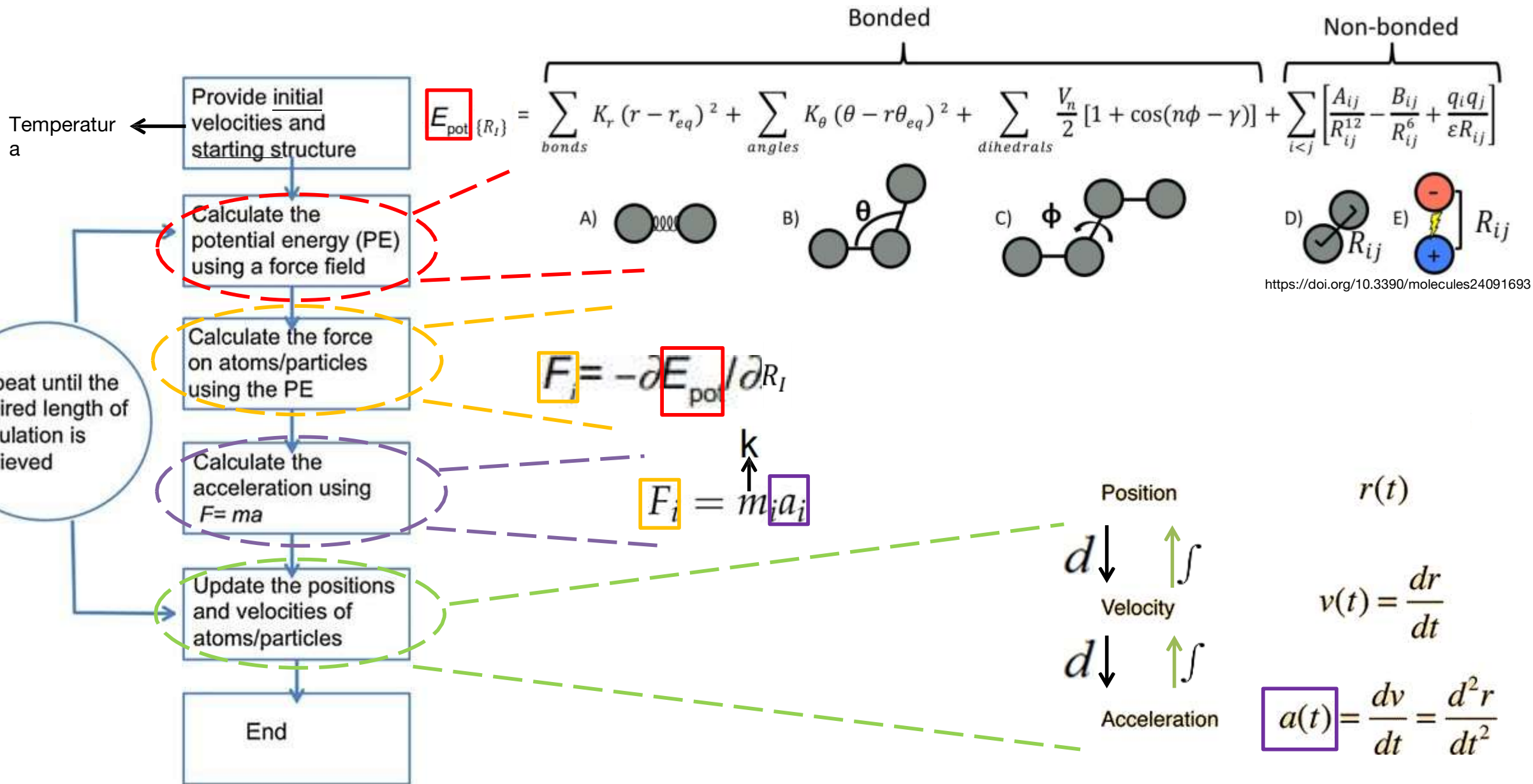


Etapas gerais da dinâmica molecular

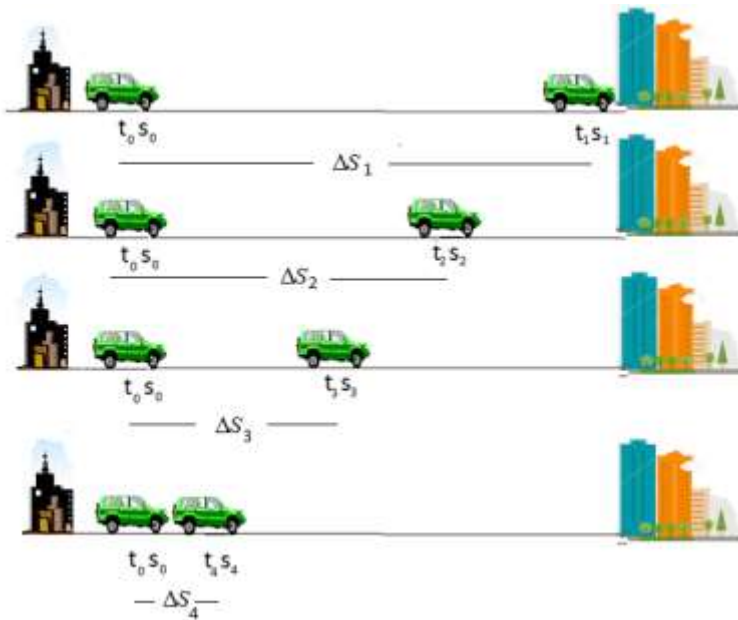


Etapas gerais da dinâmica molecular





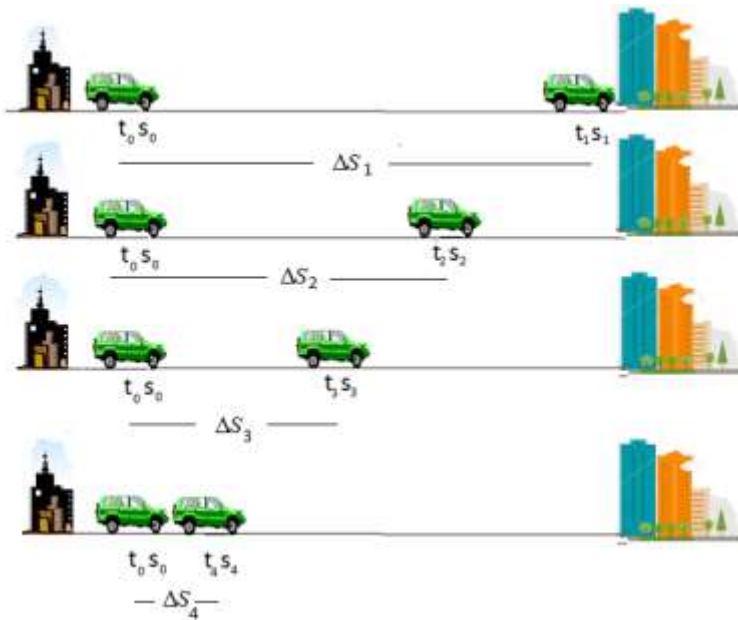
O que é uma derivada?



$$v_m = \Delta s / \Delta t$$

O que é uma derivada?

Taxa de variação instantânea de algo

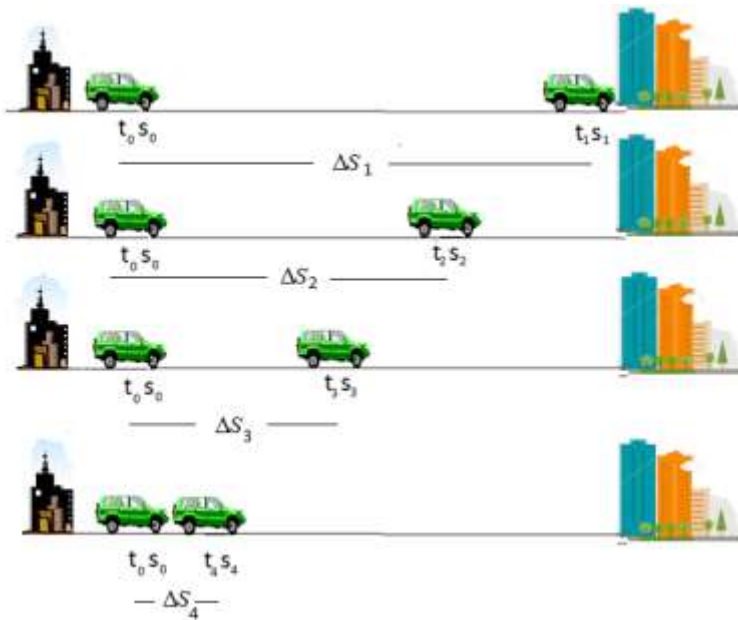


$$V_m = \Delta s / \Delta t$$

E se $\Delta t = 0$?

O que é uma derivada?

Taxa de variação instantânea de algo



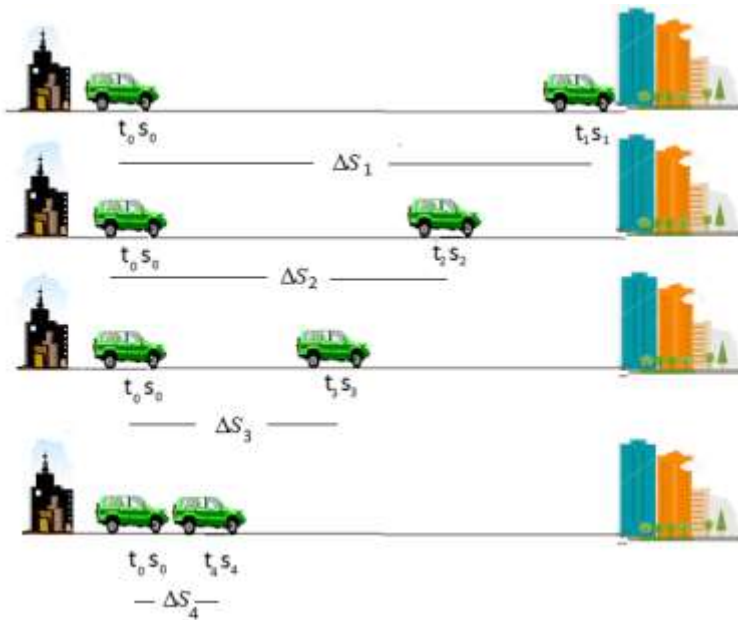
$$v_m = \Delta s / \Delta t$$

E se $\Delta t = 0$?

$$v = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Delta s / \Delta t$$

O que é uma derivada?

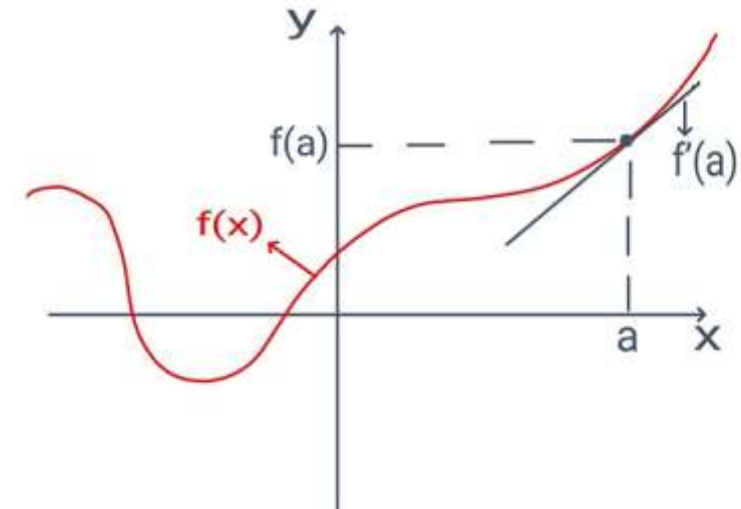
Taxa de variação instantânea de algo

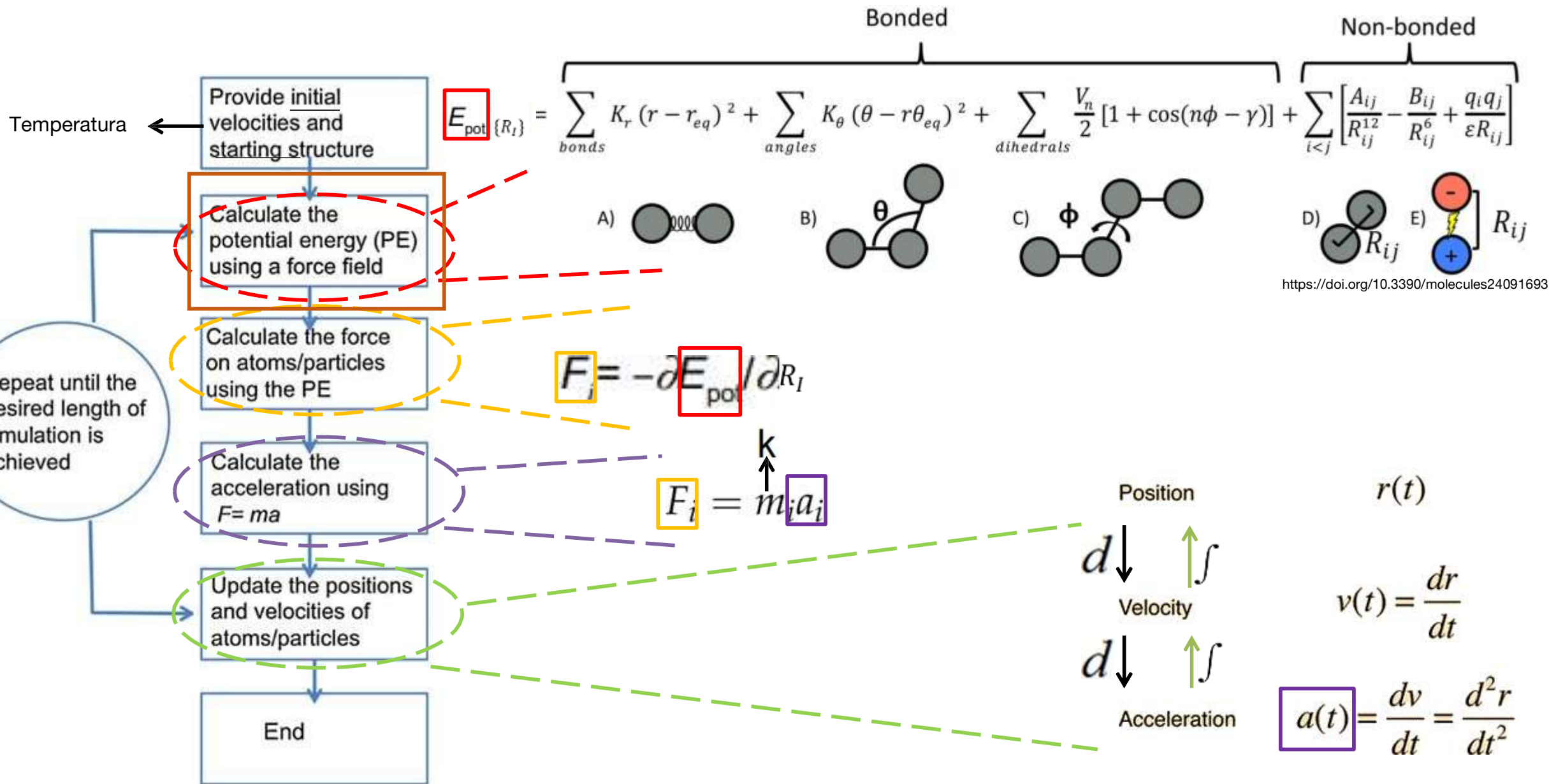


$$v_m = \Delta s / \Delta t$$

E se $\Delta t = 0$?

$$v = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \Delta s / \Delta t$$

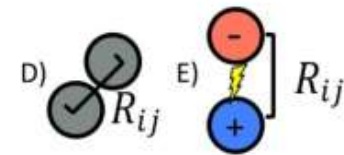
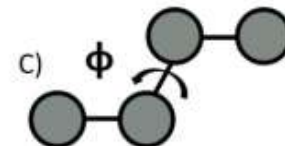




Calculate the potential energy (PE) using a force field

E_{pot}

$$E_{\text{pot}}(\{R_i\}) = \underbrace{\sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2 + \sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]}_{\text{Bonded}} + \underbrace{\sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]}_{\text{Non-bonded}}$$



<https://doi.org/10.3390/molecules24091693>

Campo de força

IUPAC: “conjunto de funções parametrizações usadas em cálculos de mecânica molecular”;

H. Verli (2014): “Conjunto de equações matemáticas dedicadas a reproduzir aspectos do comportamento molecular (...). Estas equações, por sua vez, são calibradas (ou seja, parametrizadas) para reproduzir o comportamento dos compostos de interesse”.

Termos ligados

Calcula energia potencial em cada átomo.

estiramento de ligações químicas;
deformação de um ângulo de ligação;
torção de um diedro.

Termos não-ligados

interações de van der Waals;
sobreposição de orbitais;
interações eletrostáticas.

$$E_{tot} = \underbrace{\sum_{bonds} K_r (r - r_{eq})^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_{eq})^2}_{\text{Lei de Hooke (mola)}} + \underbrace{\sum_{dihedrals} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]}_{\text{Função senoidal}} + \underbrace{\sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]}_{\text{Potencial de Lennard-Jones e Lei de Coulomb}}$$

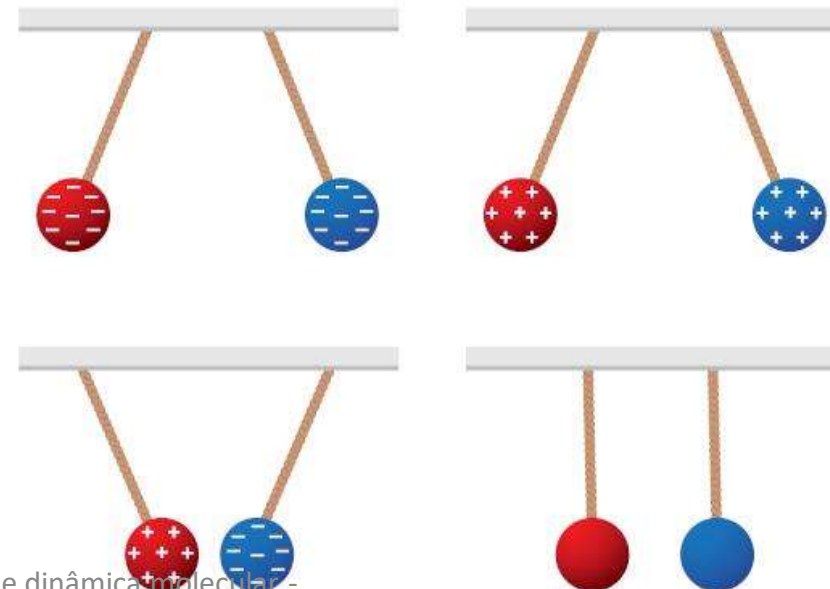
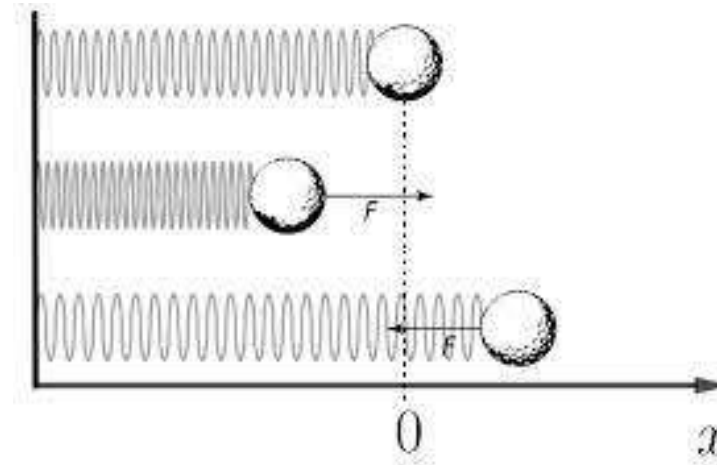
Bonded Non-bonded

A) B) C) D) E)

<https://doi.org/10.3390/molecules2409169>
3

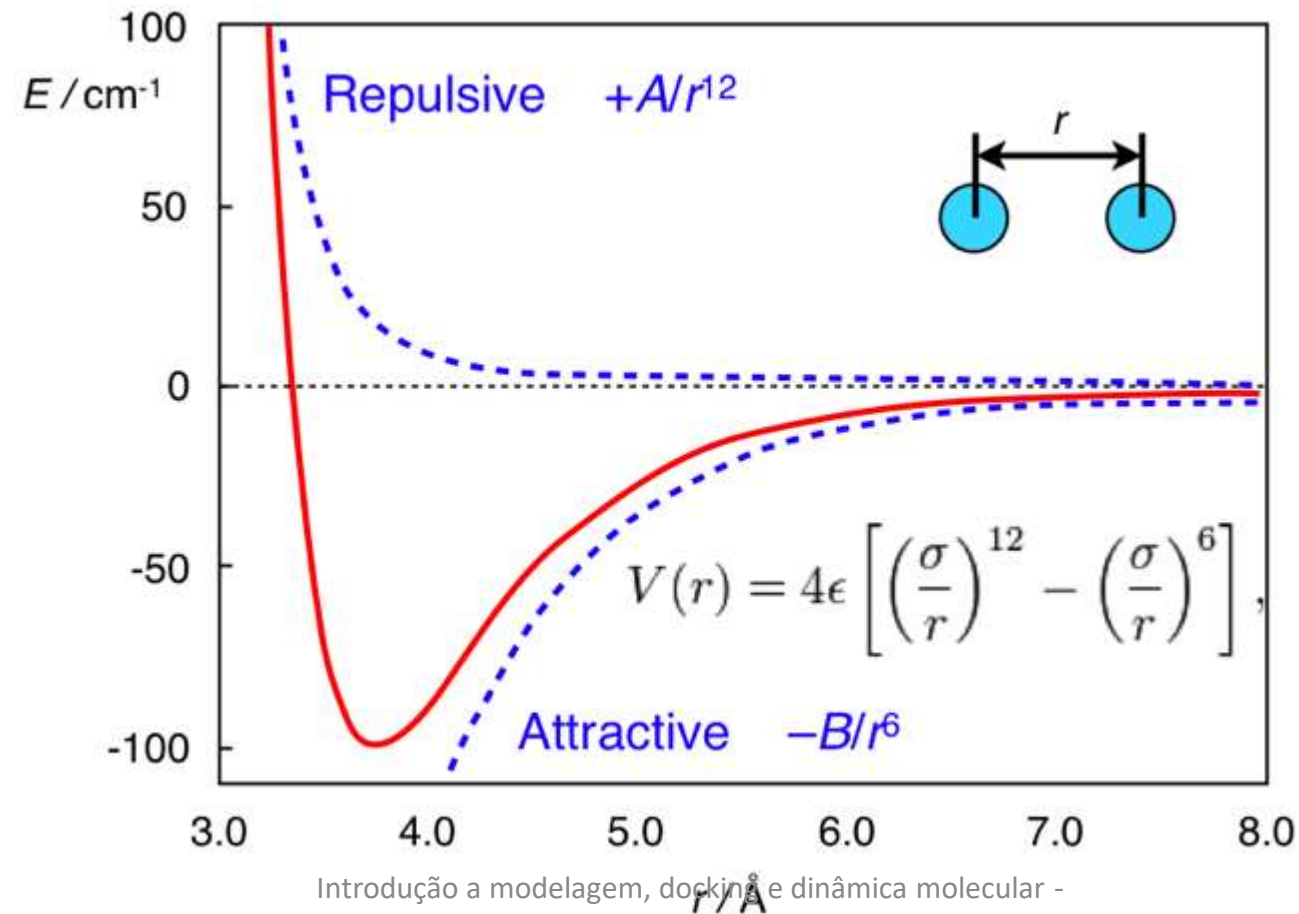
Explicando

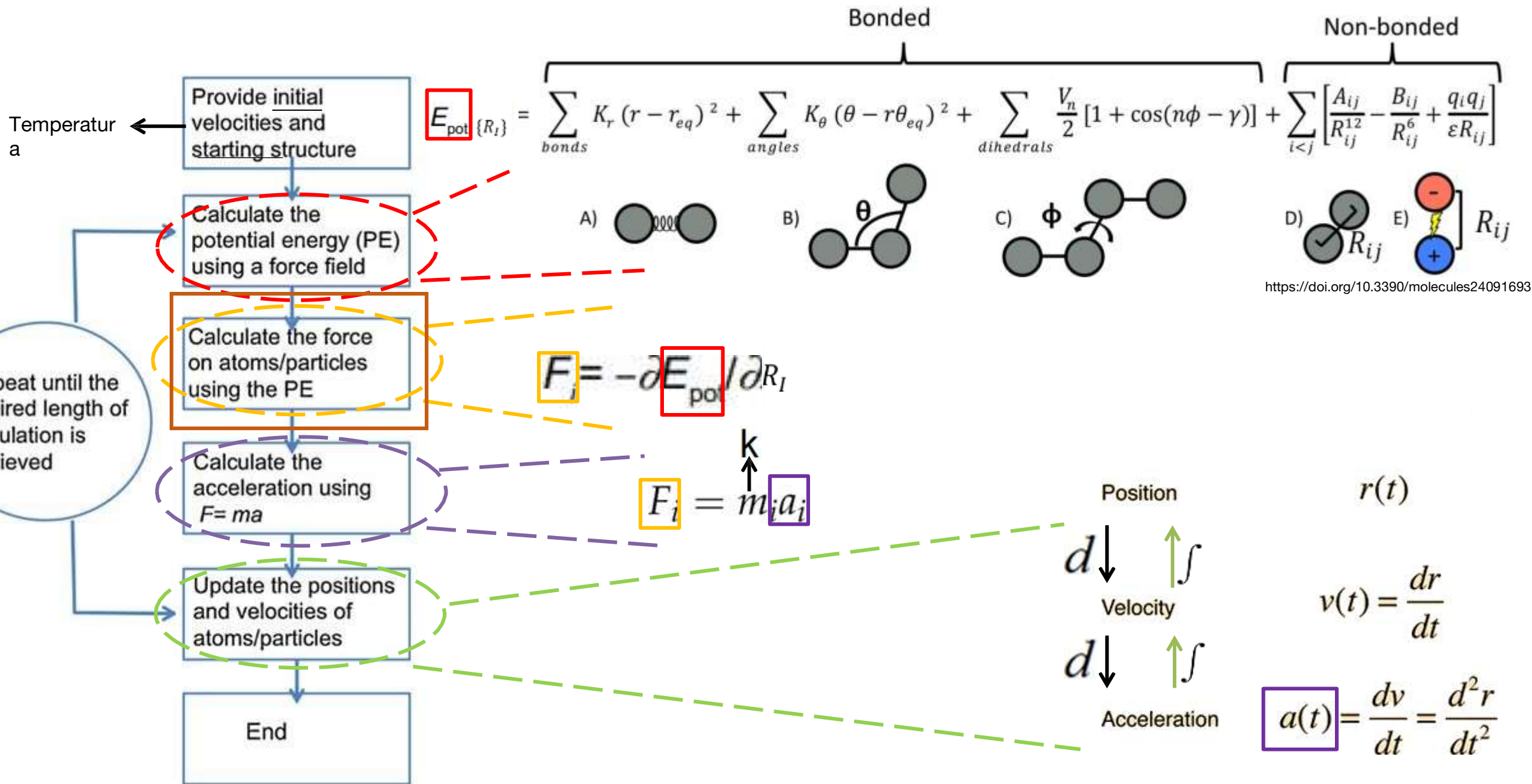
- Lei de Hooke: $F = kx$
 - k é a resistência da mola
 - x é a distensão da mola
- Lei de Coulomb: $F = \frac{Kq_iq_j}{R_{ij}}$
 - K é a constante dielétrica do sistema
 - q_i é a carga de i
 - q_j é a carga de j
 - R_{ij} é a distância entre i e j



Explicando

- Potencial de Lennard-Jones





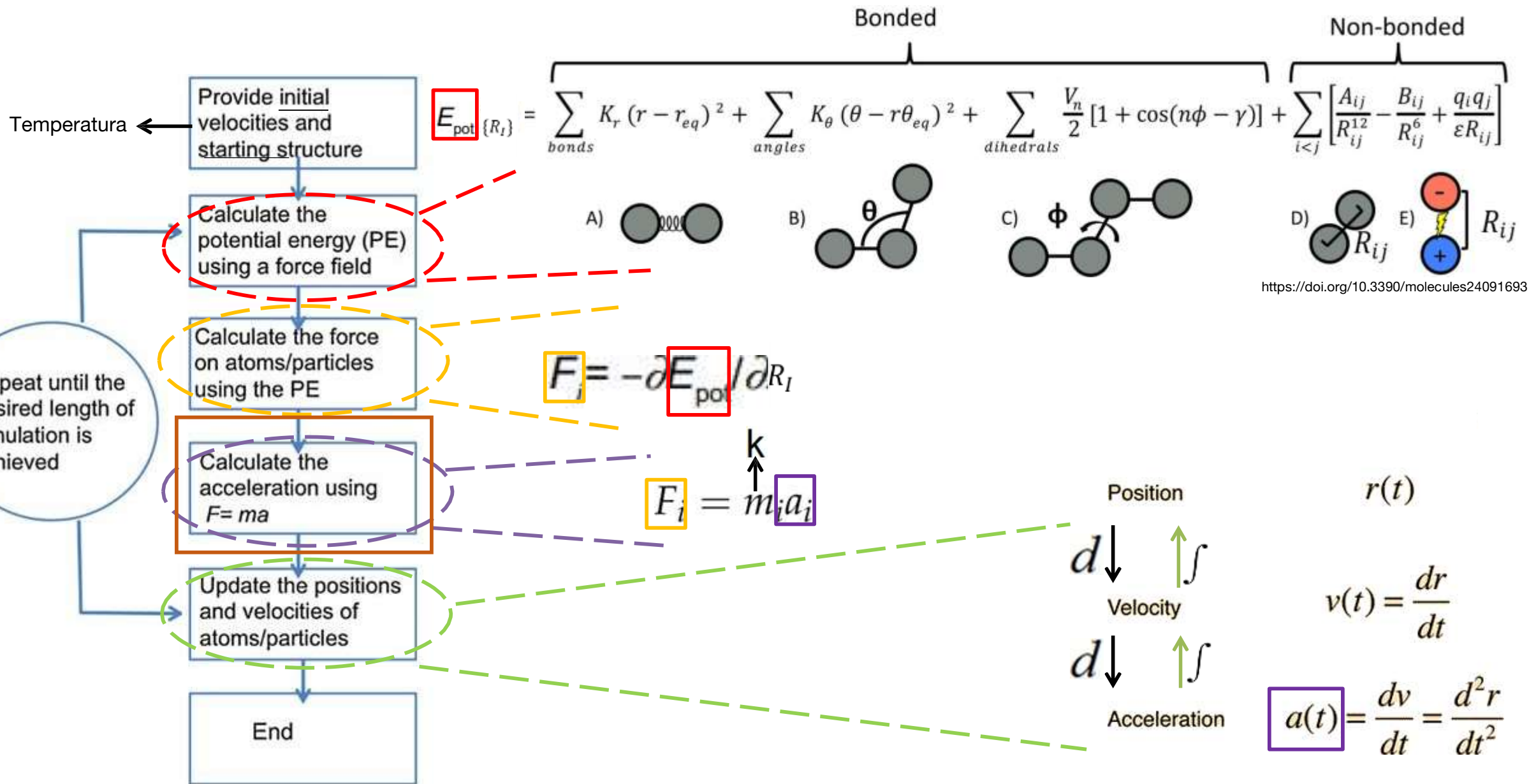
<https://doi.org/10.3390/molecules24091693>

Calculate the force
on atoms/particles
using the PE

$$F_I = -\partial E_{\text{pot}} / \partial R_I$$

Posição da partícula

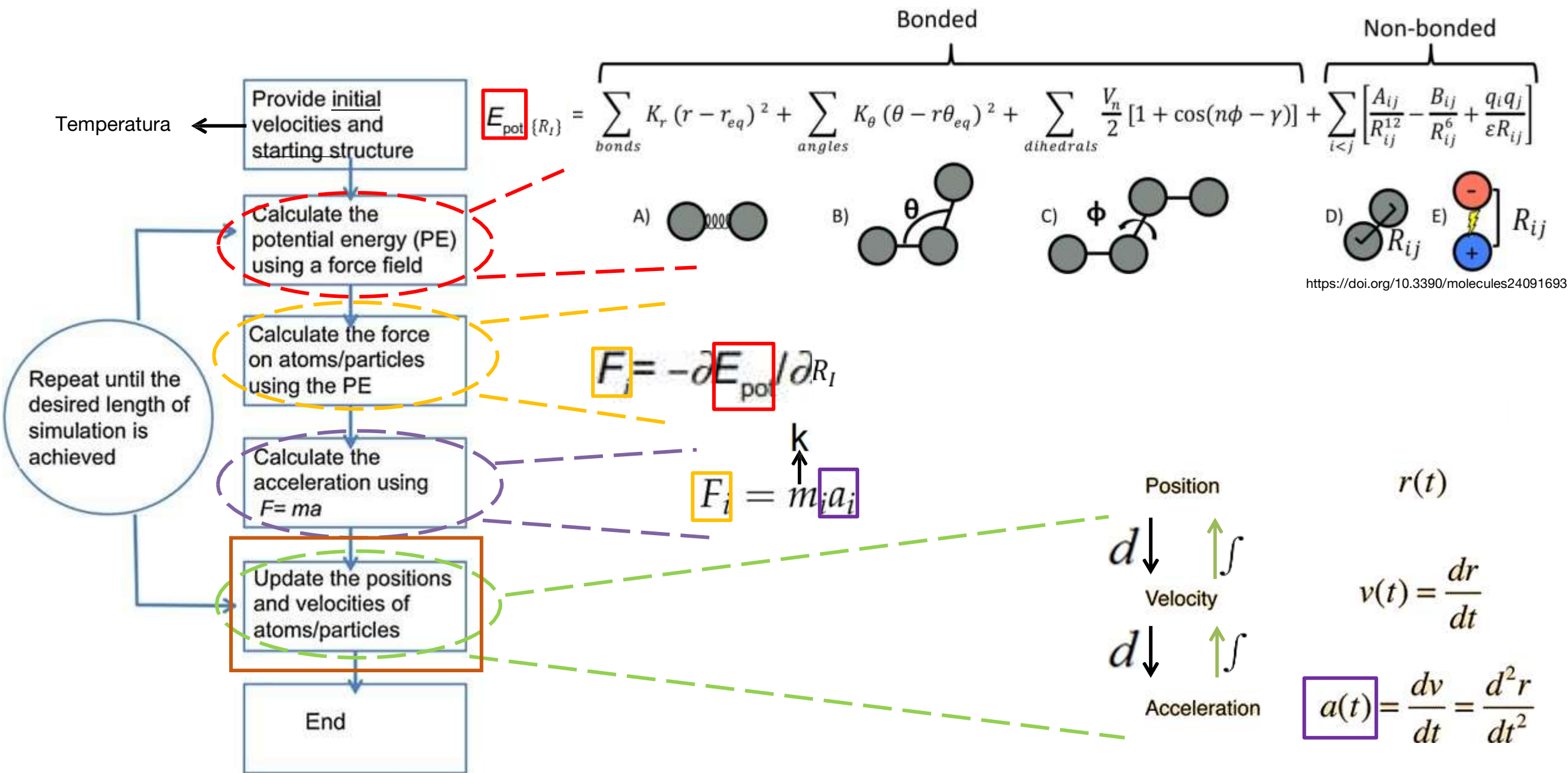
Deriva energia (que você tem) pra
descobrir a força (que você quer)



Calculate the
acceleration using
 $F = ma$

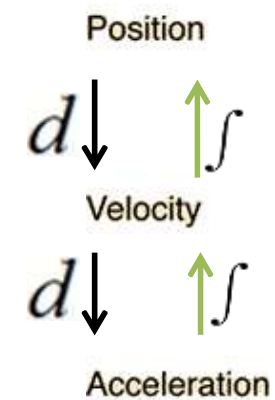
$$F_i = m \overset{k}{\uparrow} a_i$$

Usa a força (que você tem) e a massa (que é constante) pra conseguir a aceleração



Update the positions
and velocities of
atoms/particles

Usa aceleração pra
descobrir velocidade e
posição

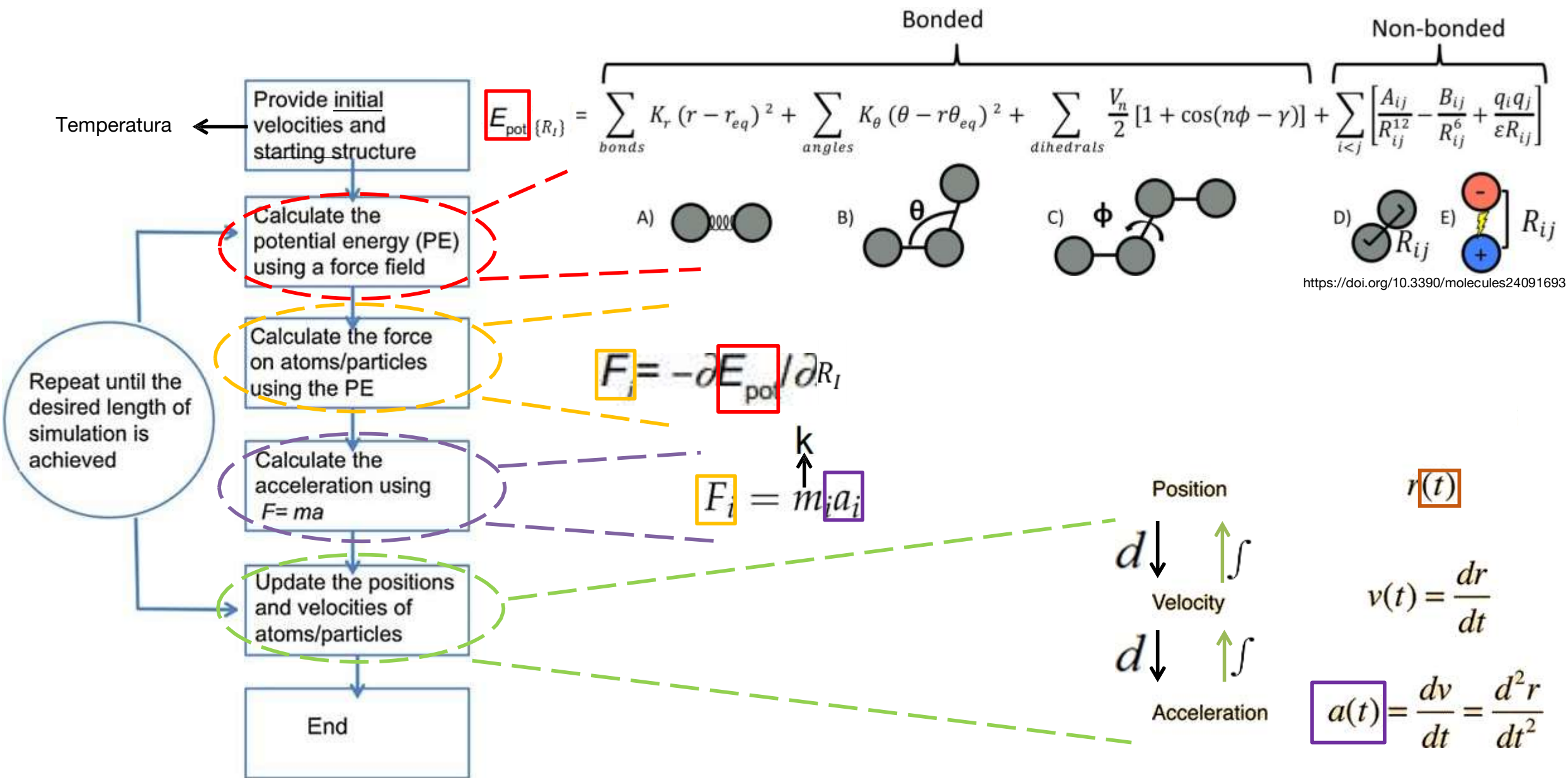


Derivative Form


$$r(t)$$

$$v(t) = \frac{dr}{dt}$$

$$a(t) = \frac{dv}{dt} = \frac{d^2r}{dt^2}$$



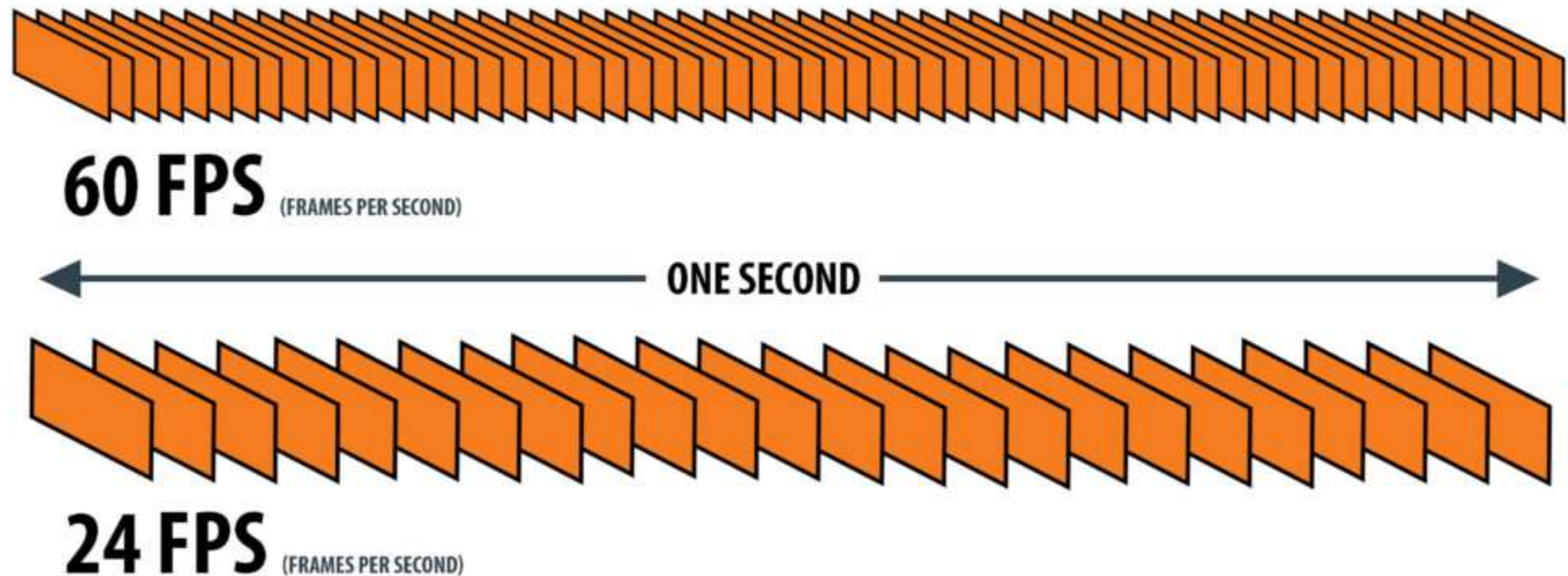
<https://doi.org/10.3390/molecules24091693>



Repeat until the
desired length of
simulation is
achieved

Quantas vezes esse cálculo é feito?
Sabemos o tempo da simulação, então temos
que $t = \Delta t * n$, onde n é o número de frames
Quanto tempo cada frame é separado? Δt

Tempo de integração



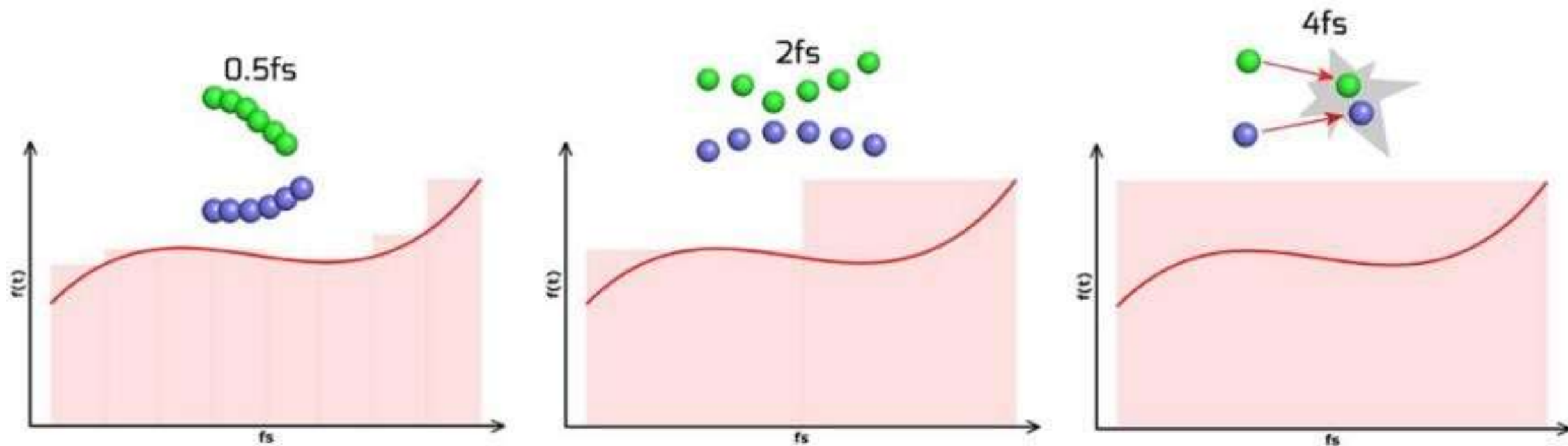


Figura 7-8: Representação do efeito de diferentes tempos de integração na amostragem de uma simulação por DM. Valores muito pequenos ($0,5fs$) descrevem fenômenos com maiores detalhes, mas mais lentamente. Valores muito grandes ($4,0fs$) apresentam menores custos computacionais, mas podem dar origem a instabilidades.

O que diferencia campos de força

Adequados a determinados tipos de moléculas

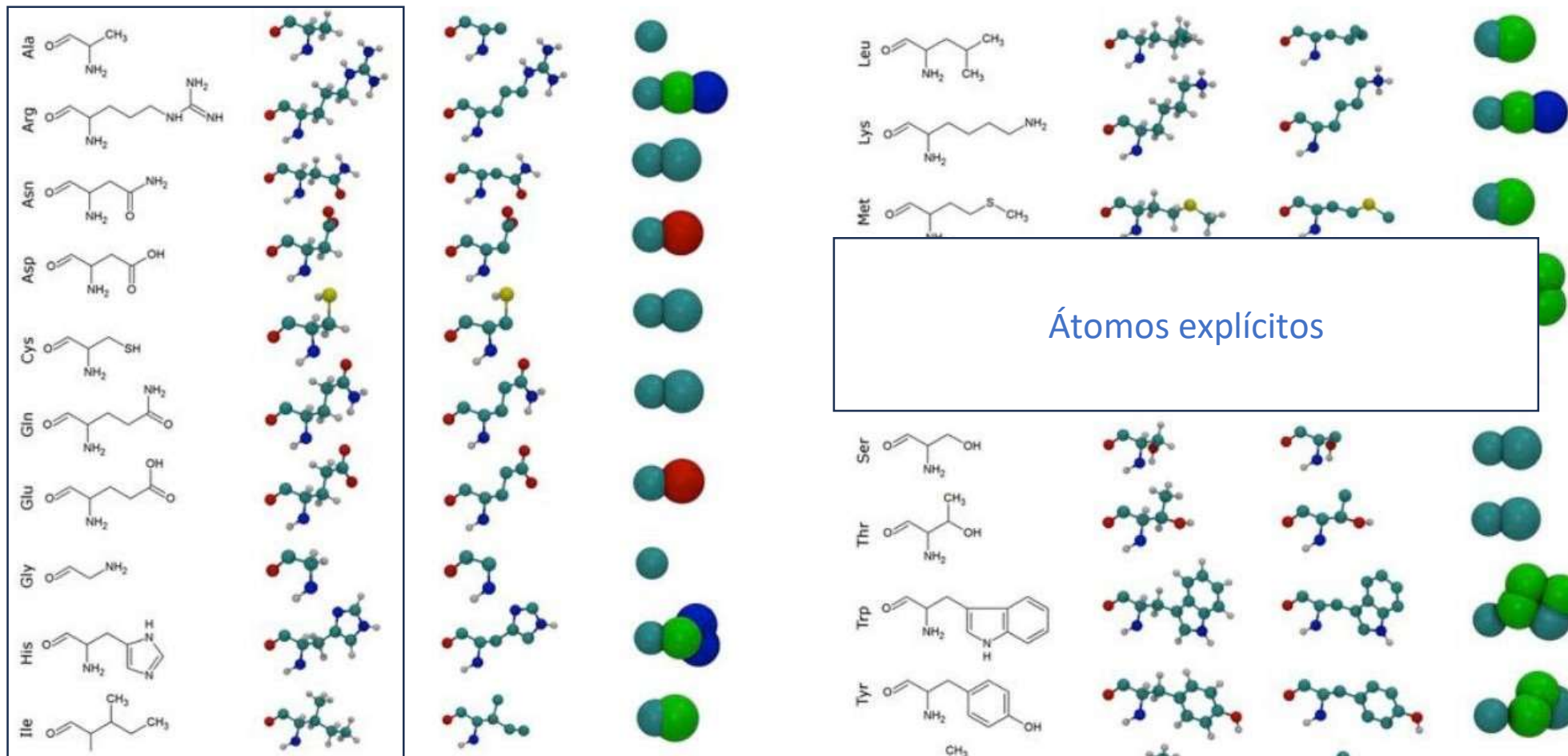
Capacidade molecular de reproduzir acuradamente o comportamento dos átomos

Parametrização: O UNIVERSO NÃO É CLÁSSICO
Por isso temos que calibrar os cálculos

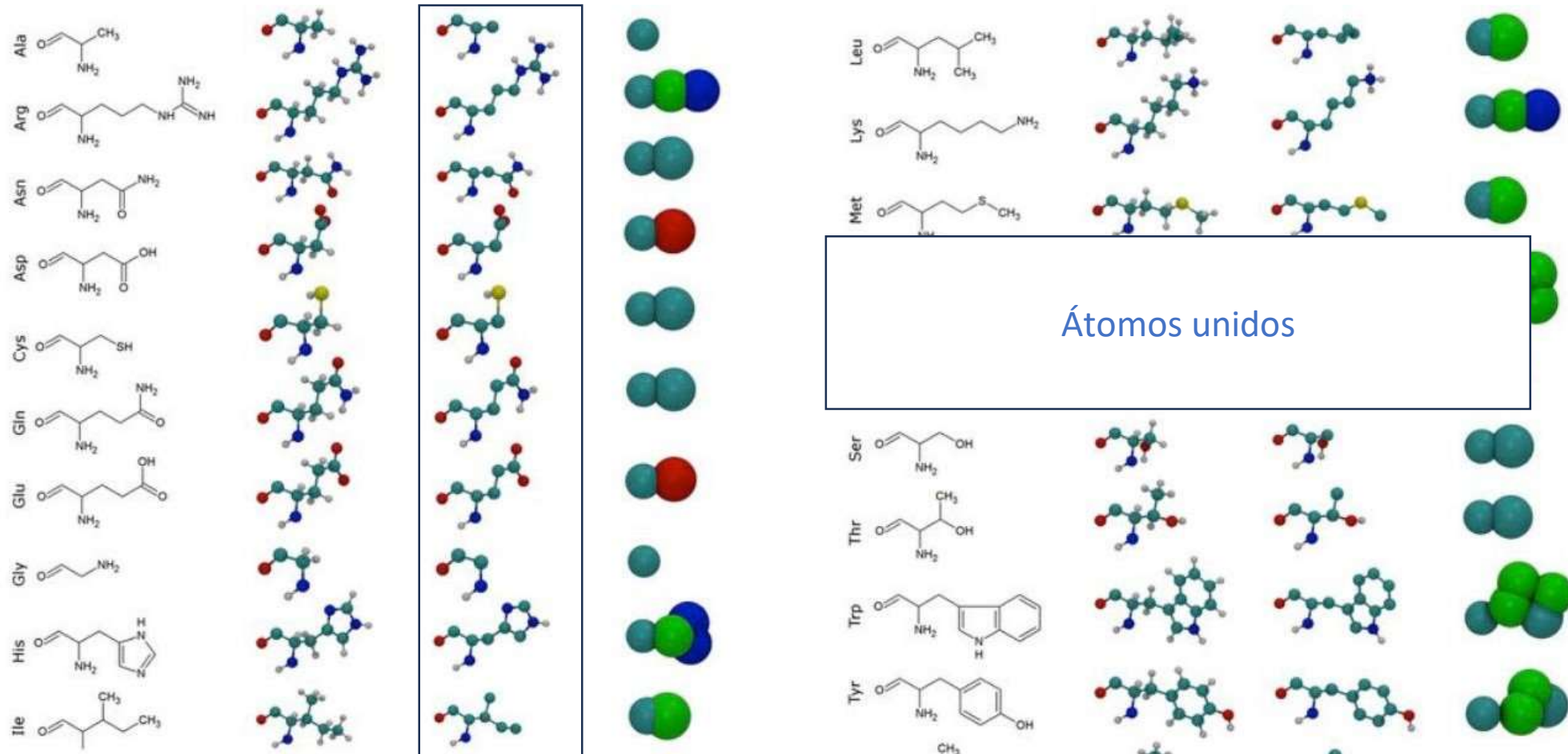
Cada campo de forças requer seu próprio parâmetro pra cada tipo de átomo

Cada tipo de átomo requer seu próprio parâmetro

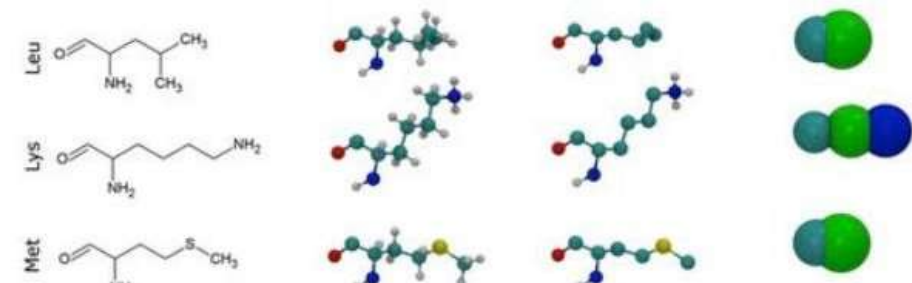
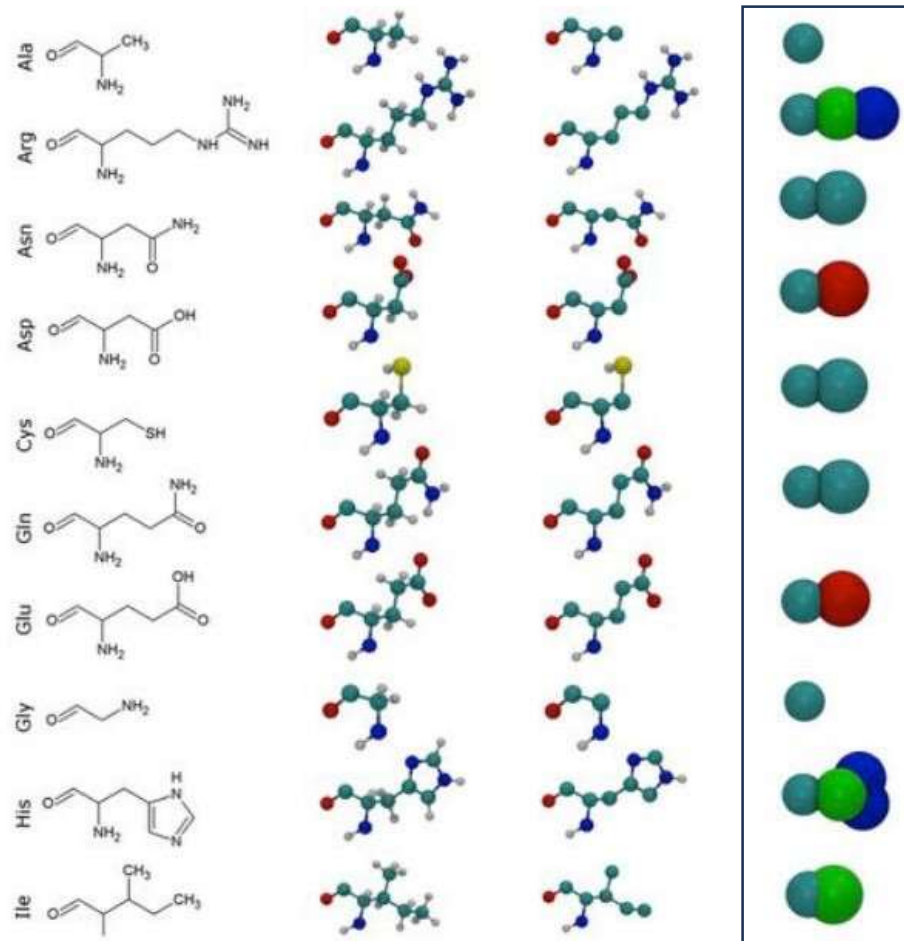
Níveis de simplificação



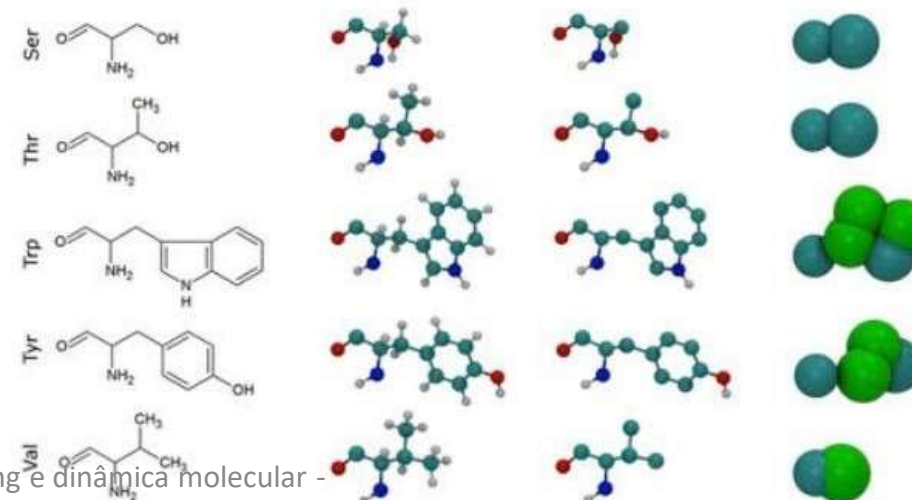
Níveis de simplificação



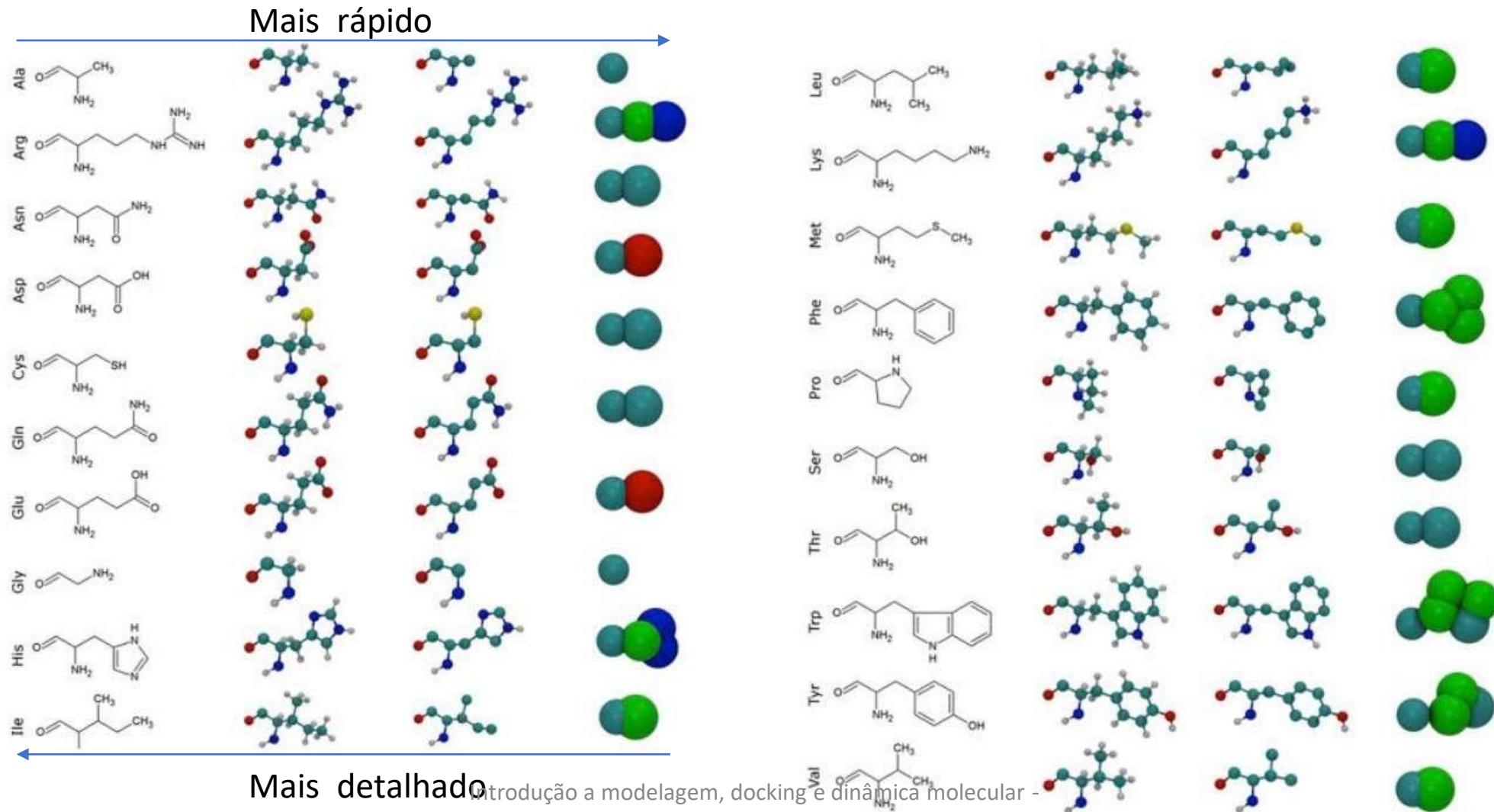
Níveis de simplificação



Pseudoátomos



Níveis de simplificação



Tipos de campos de força

AMBER: peptídeos, proteínas, ácidos nucleicos (HORNACK *et al.*, 2006)

CHARMM27: proteínas, peptídeos, lipídios, ácidos nucleicos, carboidratos e alguns ligantes (BROOKS *et al.*, 2009)

GROMOS: polímeros orgânicos, proteínas, ácidos nucleicos, carboidratos e lipídeos (CHRISTEN *et al.*, 2005)

OPLS-AA/L: proteínas, ácidos nucleicos e carboidratos (MURZYN *et al.*, 2013)

Existem modificações de campos de força pra adequar a algumas moléculas

Tipos de campos de força

AMBER: peptídeos, proteínas, ácidos nucleicos (HORNAK *et al.*, 2006)

Conheça seu sistema

Existem modificações de campos de força pra adequar a algumas moléculas

Limitações campos de força

Grande número de compostos de interesse biológico não é descrito nos parâmetros atuais:

- Aminoácidos modificados;

- Hormônios;

- Alguns fosfolipídios e carboidratos;

- Produtos naturais e fármacos.

Necessidade de parametrização.

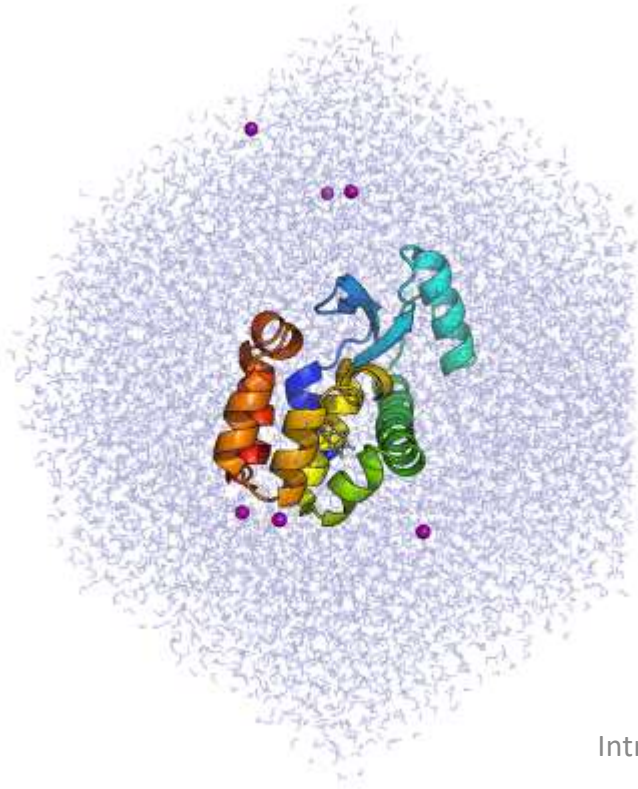
Pra estudar a movimentação, é preciso reproduzir o meio

Concentração e caga: Regulados com Na^+ e Cl^-

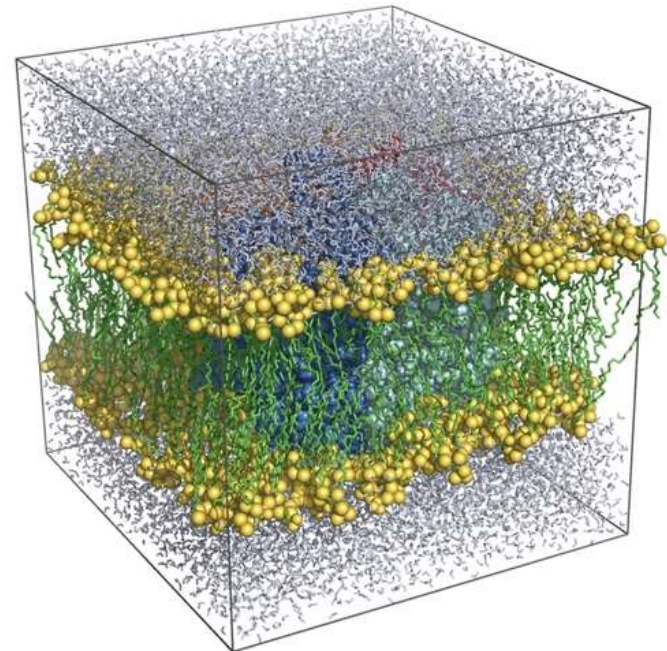
pH: Representado por protonação

Solvente:

Água



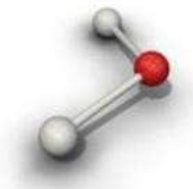
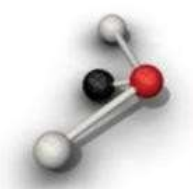


Membrana



Tipos de representações de moléculas de água

Modelos de água adequados para determinados campos de força

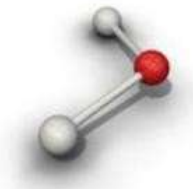
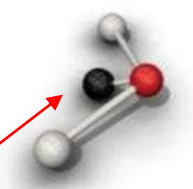
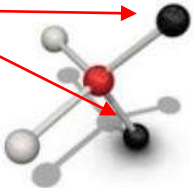

Maior parte do custo computacional em um sistema sem membrana

Modelo	Campos de força onde são empregados	Tipo
<u>SPC</u> SPC/E <u>TIP3P</u>	<u>AMBER</u> , <u>GROMOS</u> , OPLS <u>CHARMM</u>	
<u>TIP4P</u>	AMBER, CHARMM, <u>OPLS</u>	
TIP5P		
MARTINI	Martini	

Tipos de representações de moléculas de água

Modelos de água adequados para determinados campos de força

Maior parte do custo computacional em um sistema sem membrana

Modelo	Campos de força onde são empregados	Tipo
<u>SPC</u> SPC/E <u>TIP3P</u>	<u>AMBER</u> , <u>GROMOS</u> , OPLS <u>CHARMM</u>	
<u>TIP4P</u>		
		
		

Esse pseudoátomo ajuda a estabilizar a água

Esse pseudoátomo representa 3 águas

Explosão da simulação

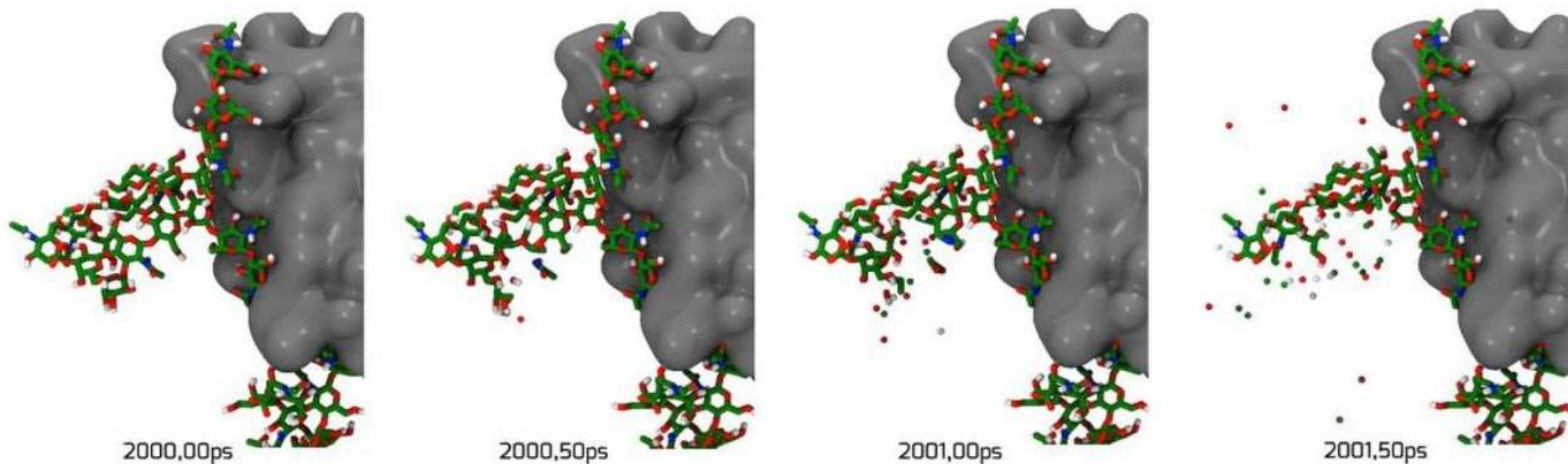
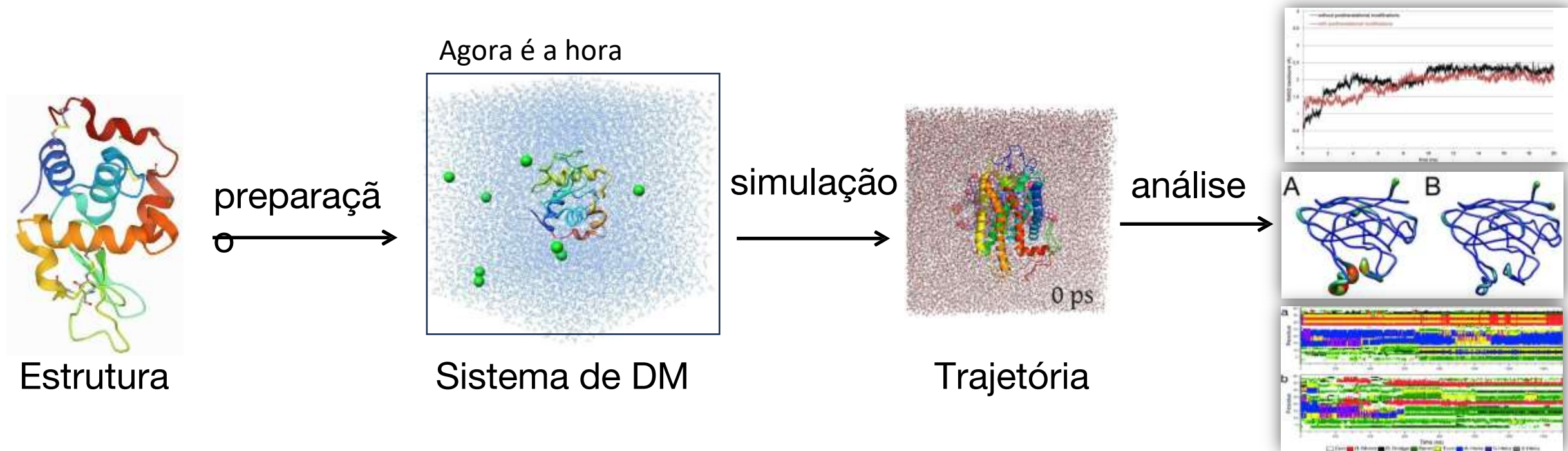


Figura 4-8: Explosão em uma simulação por DM.

Pausa!

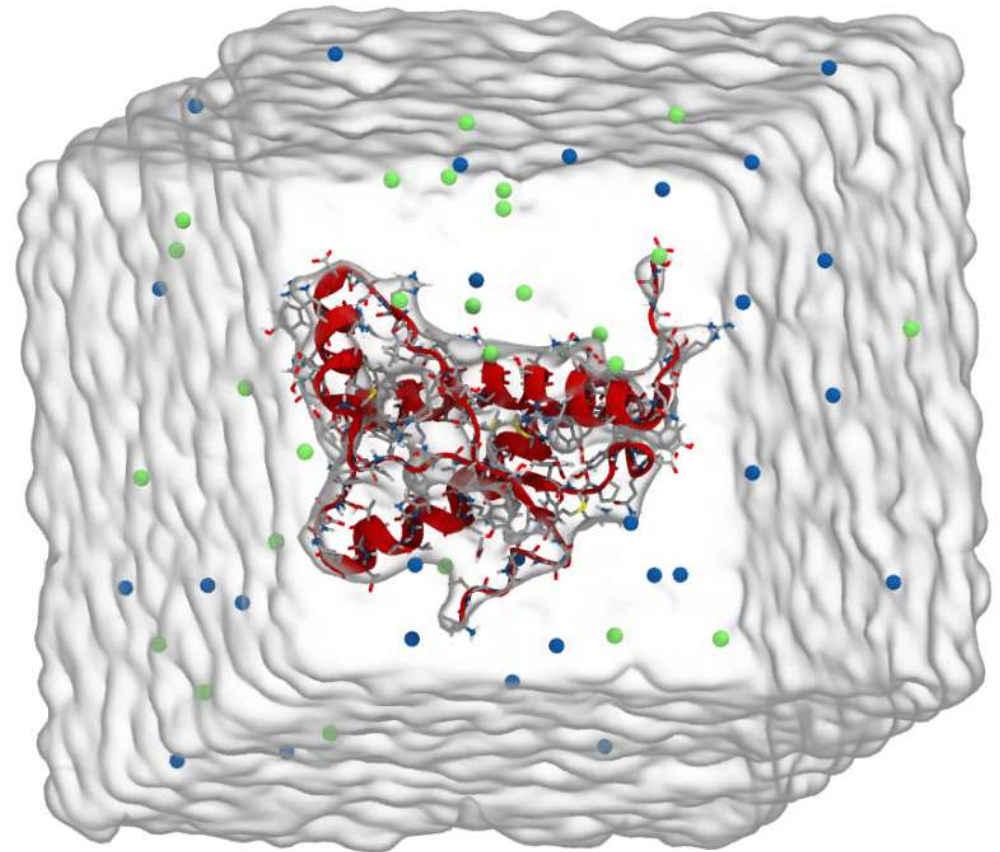
Etapas gerais da dinâmica molecular



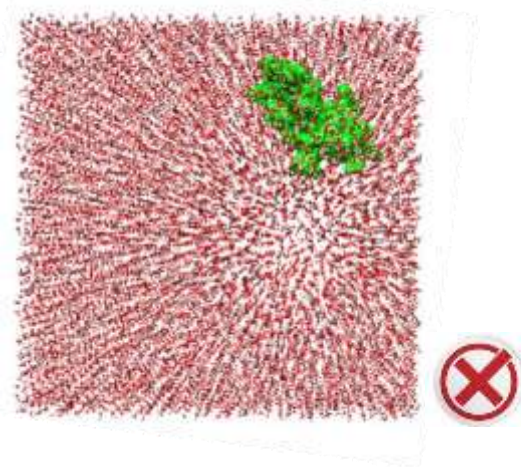
Aonde será feita a simulação?

A proteína, solvente, íons e tudo que será simulado faz parte do nosso sistema

O nosso sistema inteiro deve estar dentro de uma região delimitada no espaço, chamada caixa

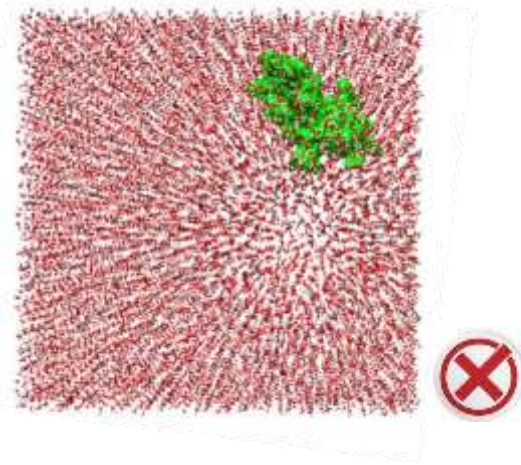


Como minimizar o número de átomos na caixa?

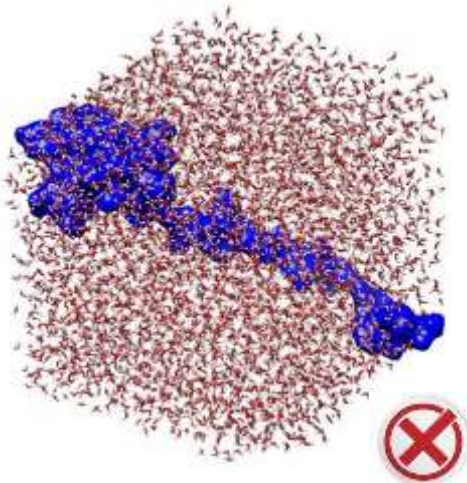


A caixa não pode ser muito grande e a proteína tem que estar centralizada

Como minimizar o número de átomos na caixa?

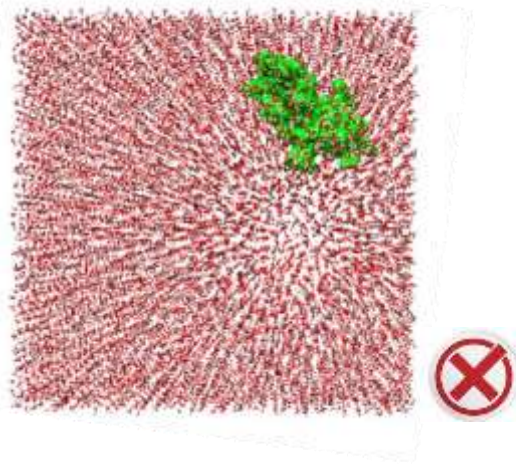


A caixa não pode ser muito grande e a proteína tem que estar centralizada

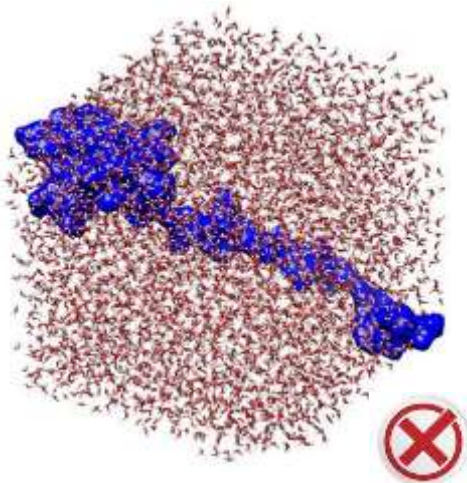
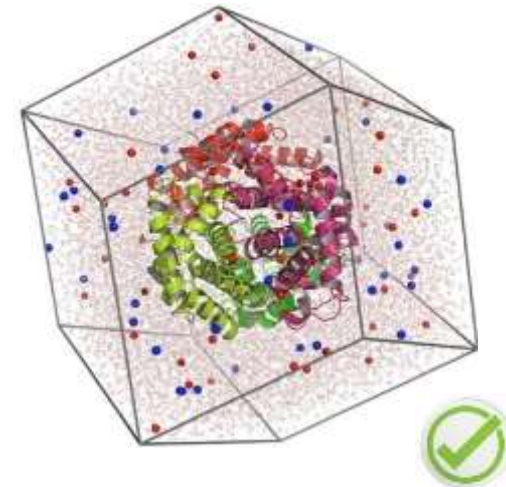


A caixa também não pode ser muito pequena

Como minimizar o número de átomos na caixa?

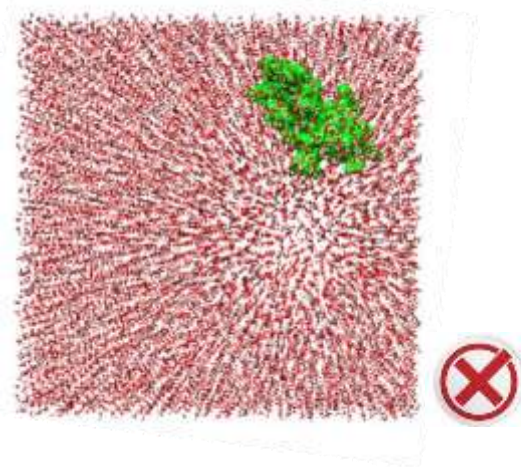


A caixa não pode ser muito grande e a proteína tem que estar centralizada

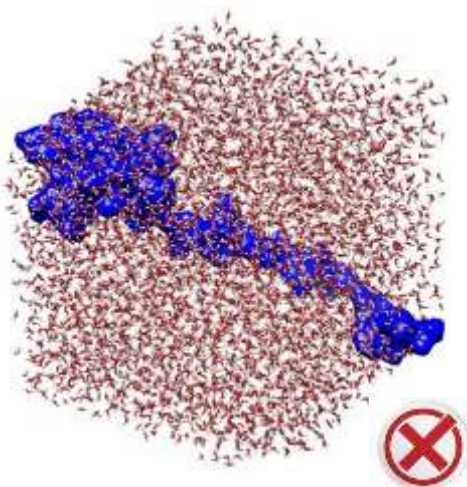


A caixa também não pode ser muito pequena

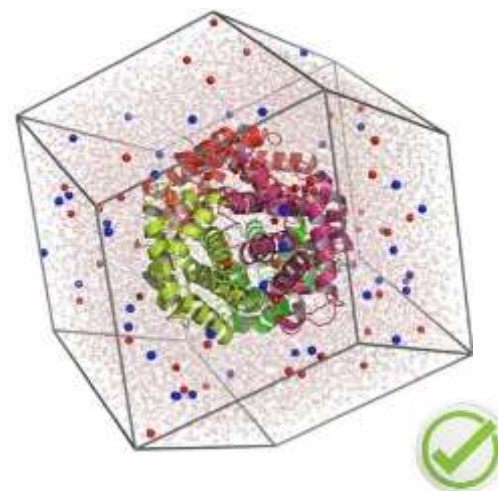
Como minimizar o número de átomos na caixa?



A caixa não pode ser muito grande e a proteína tem que estar centralizada

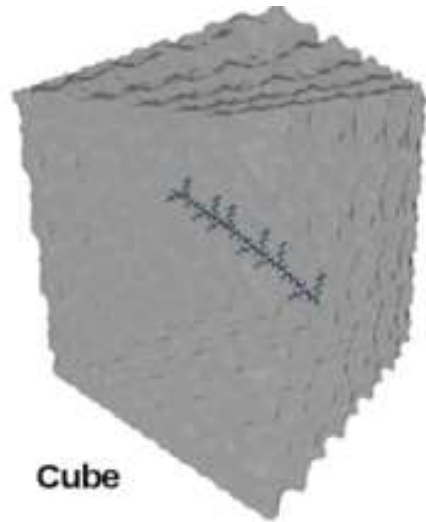


A caixa também não pode ser muito pequena

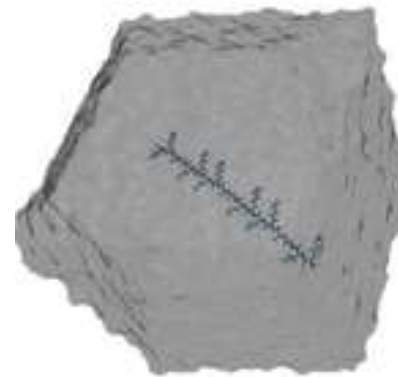


A forma da caixa tá estranha

Como minimizar o número de átomos na caixa?



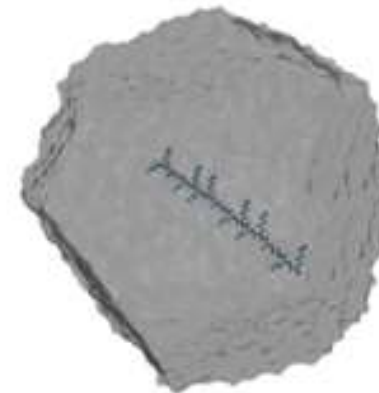
→ Grande mas simples



→ Bom pra proteínas globulares



→ Bom pra proteínas filamentosas



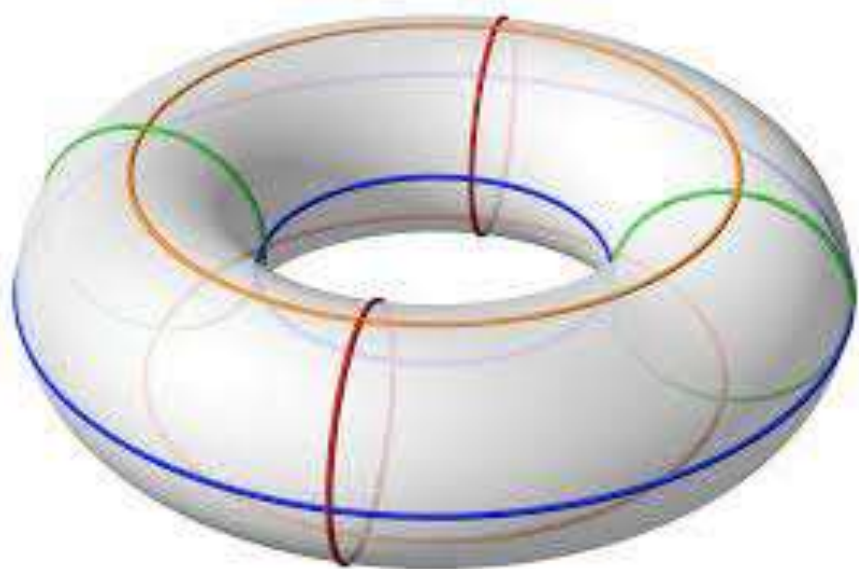
→ Bom pra proteínas de membrana

Triclinic

Truncated
Octahedron

Condições periódicas de contorno

<https://freeasteroids.org>



Condições periódicas de contorno

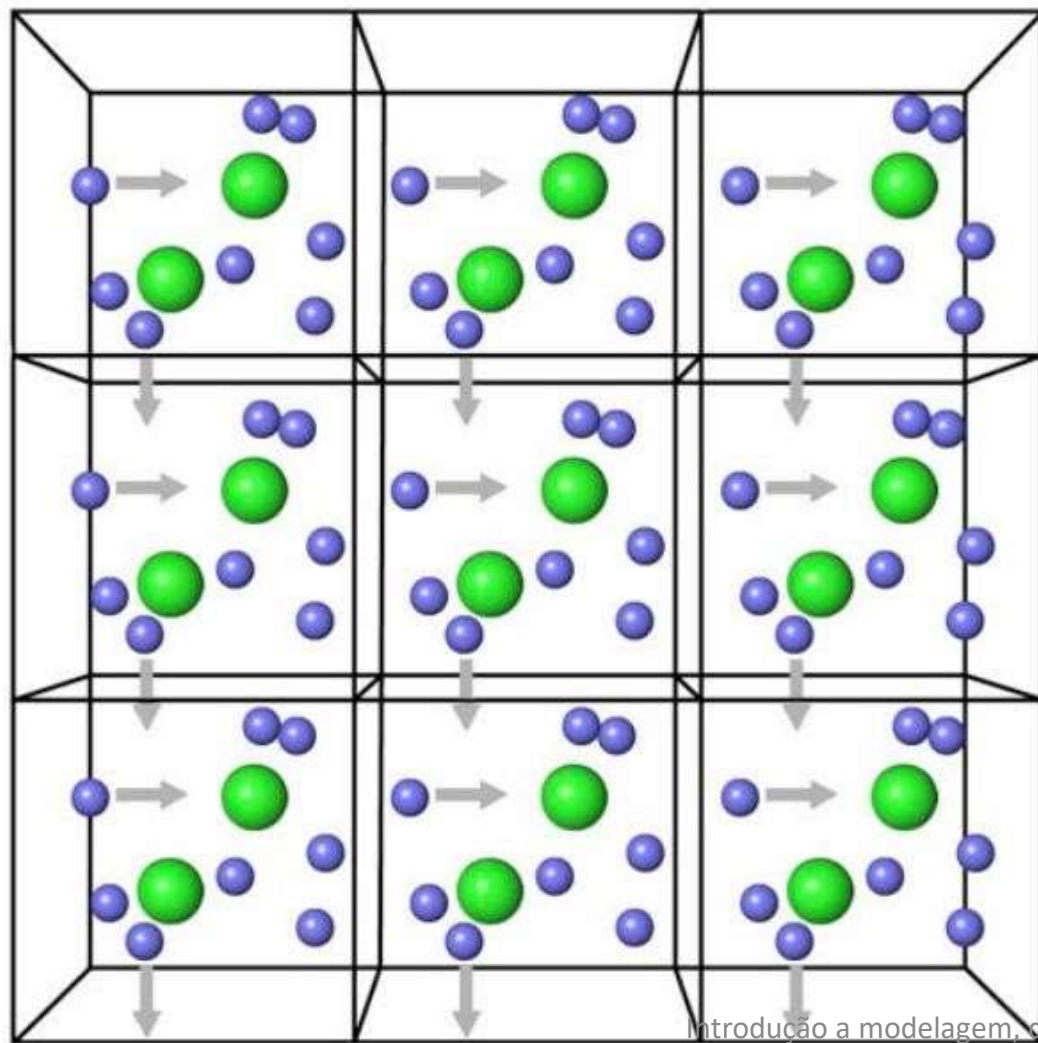


Figura 6-8: Representação das condições periódicas de contorno em uma simulação por DM. Somente a caixa central é simulada, enquanto que as réplicas garantem a continuidade do sistema, isto é, ausência de contato das moléculas com o vácuo.

Neutralização do sistema e preparação

No mundo real, existem íons e cargas:

Consideramos isso com a adição de íons Na^+ e Cl^-

Determinar concentração salina (concentração fisiológica 0,1536 mol/L)

No contexto fisiológico:

Proteínas não estão no vácuo, ambiente cristalino, no extremo frio ou num estado médio de conformações que podem ser aferidas

Como ajustar pra isso:

Minimizar a energia do sistema

O que pode dar errado:

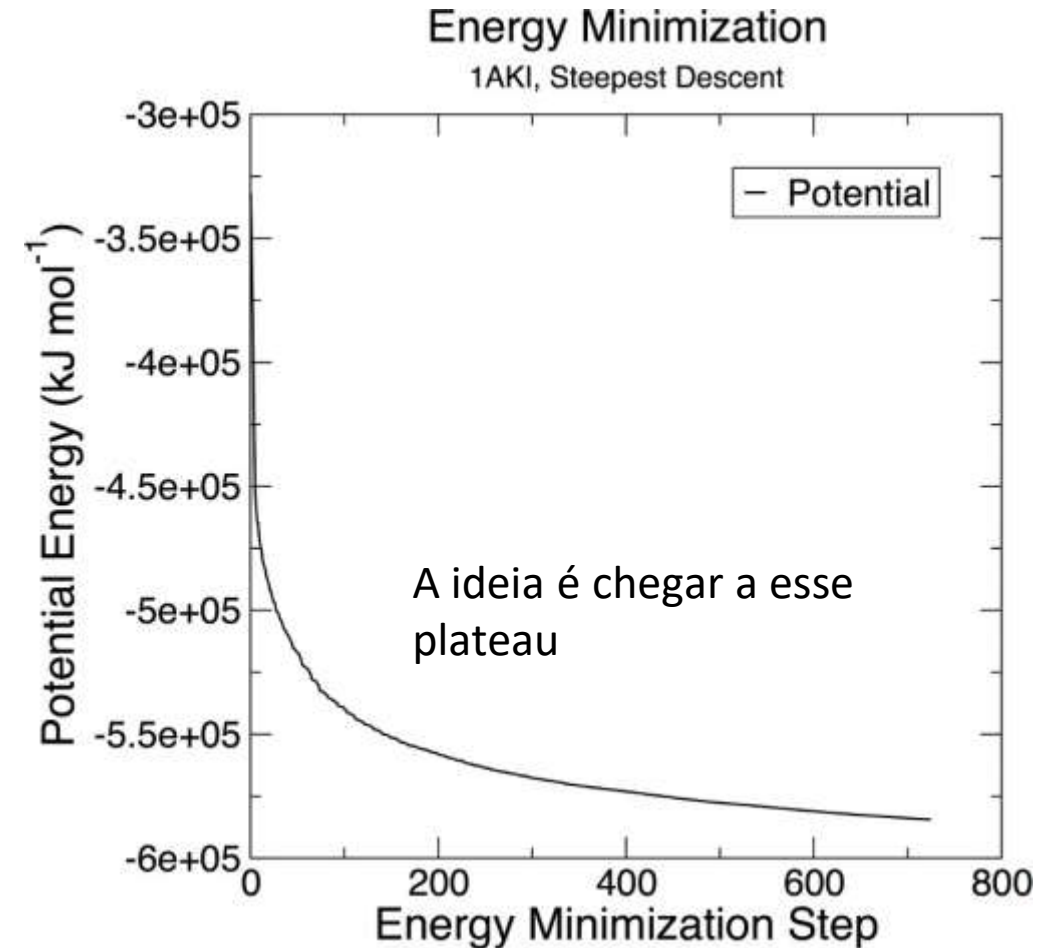
Resultados inválidos ou explosão do sistema

Minimização do sistema

Objetivo

encontrar um conjunto de coordenadas que minimizam a energia potencial do sistema Algoritmo *steepest descent*

Você pode verificar a energia potencial do sistema usando *gmx energy*



http://www.mdtutorials.com/gmx/lysozyme/05_EM.html

Relaxamento NVT e NPT

Minimizada a energia do sistema, pra onde foi ela? **Pro solvente**

Resolveu o problema da energia no sistema? **Não**

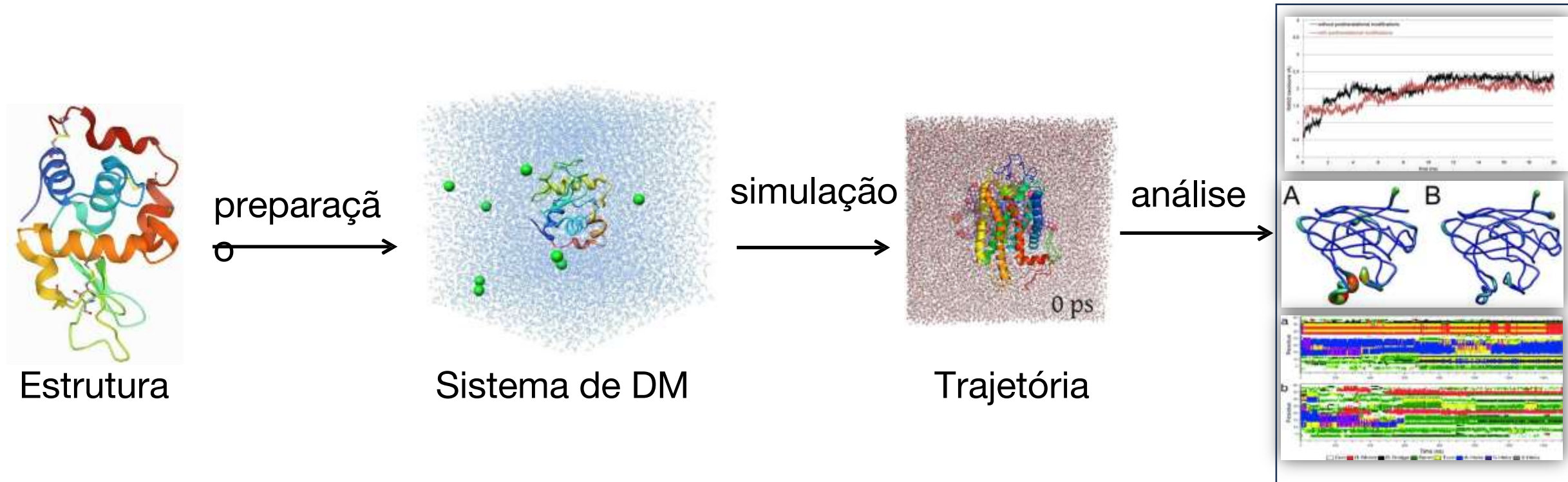
Steepest descent se preocupa com a energia da proteína

Pra isso, “congelamos” a proteína e fazemos corridas curtas isobáricas e isovolumétricas, chamadas NVT e NPT

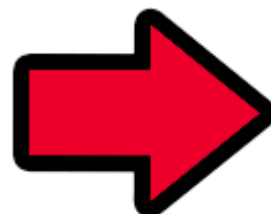
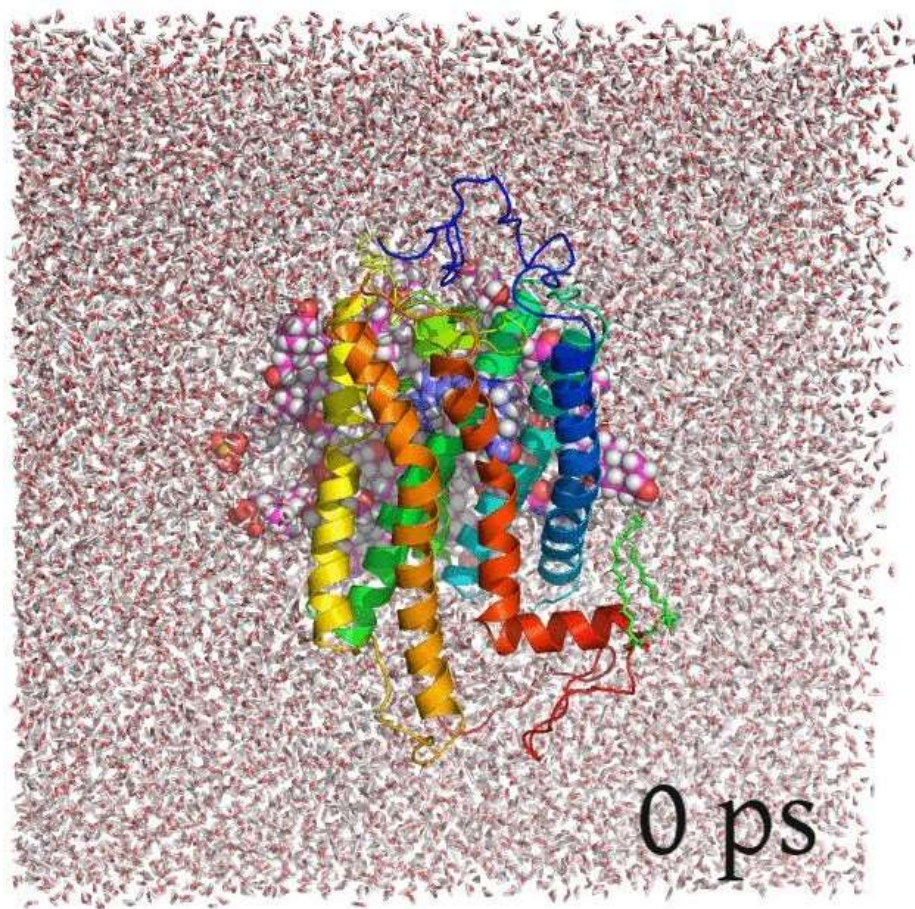
Pra que “congelar” a posição da proteína?

Não ia dar o mesmo problema?

Etapas gerais da dinâmica molecular



RMSD

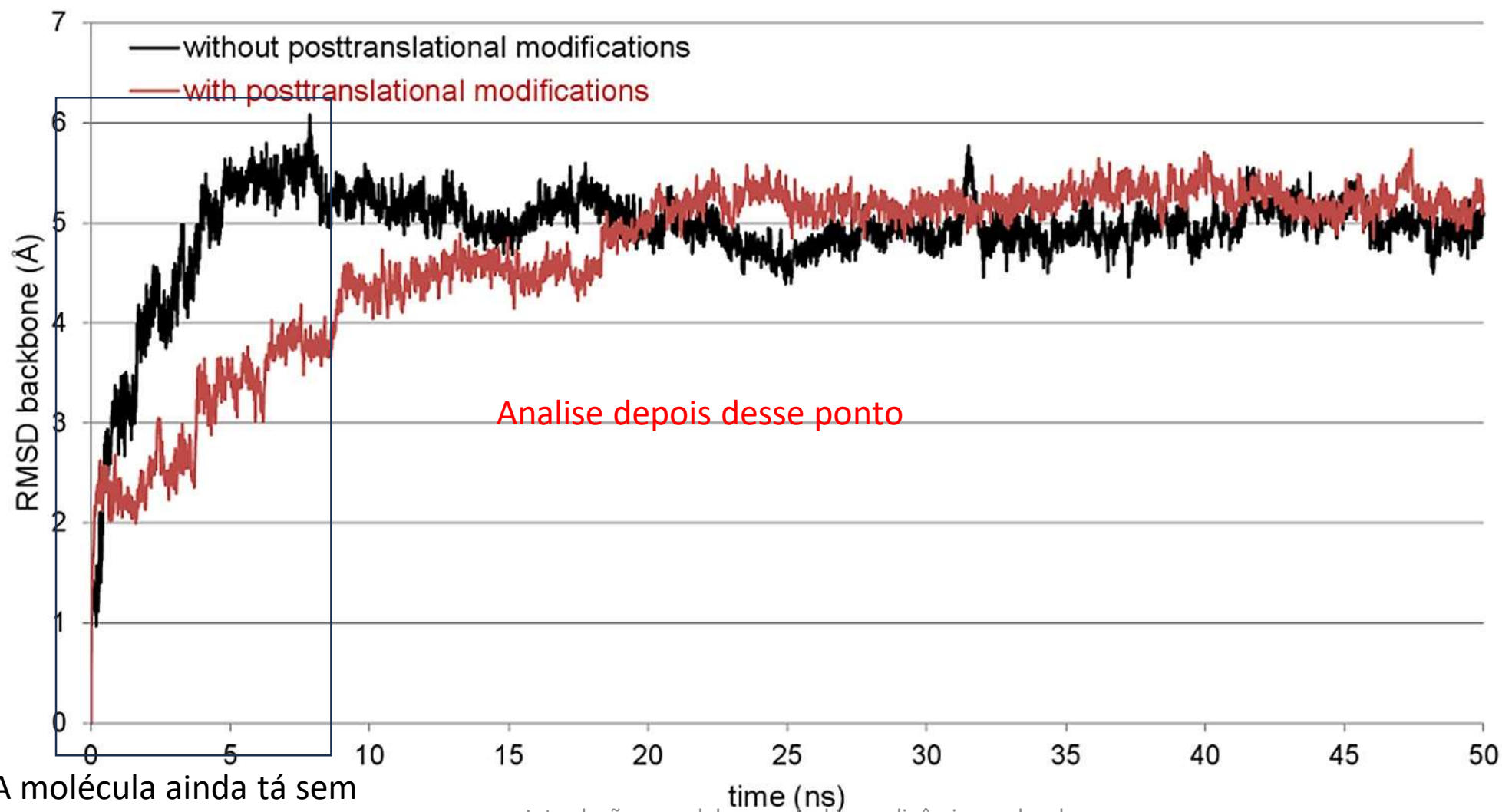


Cada frame é uma estrutura

Você pode alinhar todos a uma referência

RMSD em relação ao tempo

RMSD



A molécula ainda tá sem adaptando ao ambiente

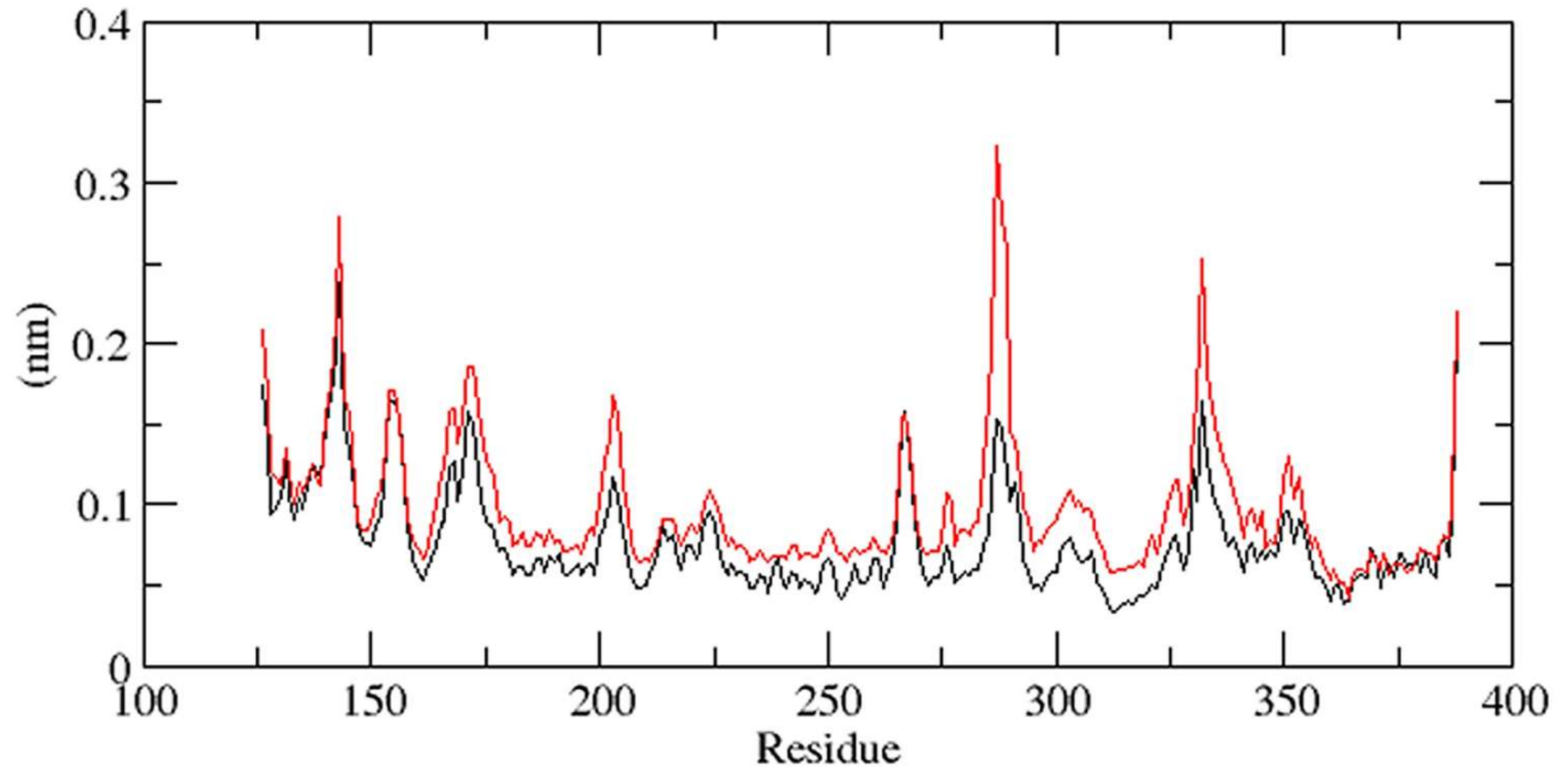
RMSF

Quanto será que cada resíduo varia de posição durante a dinâmica?

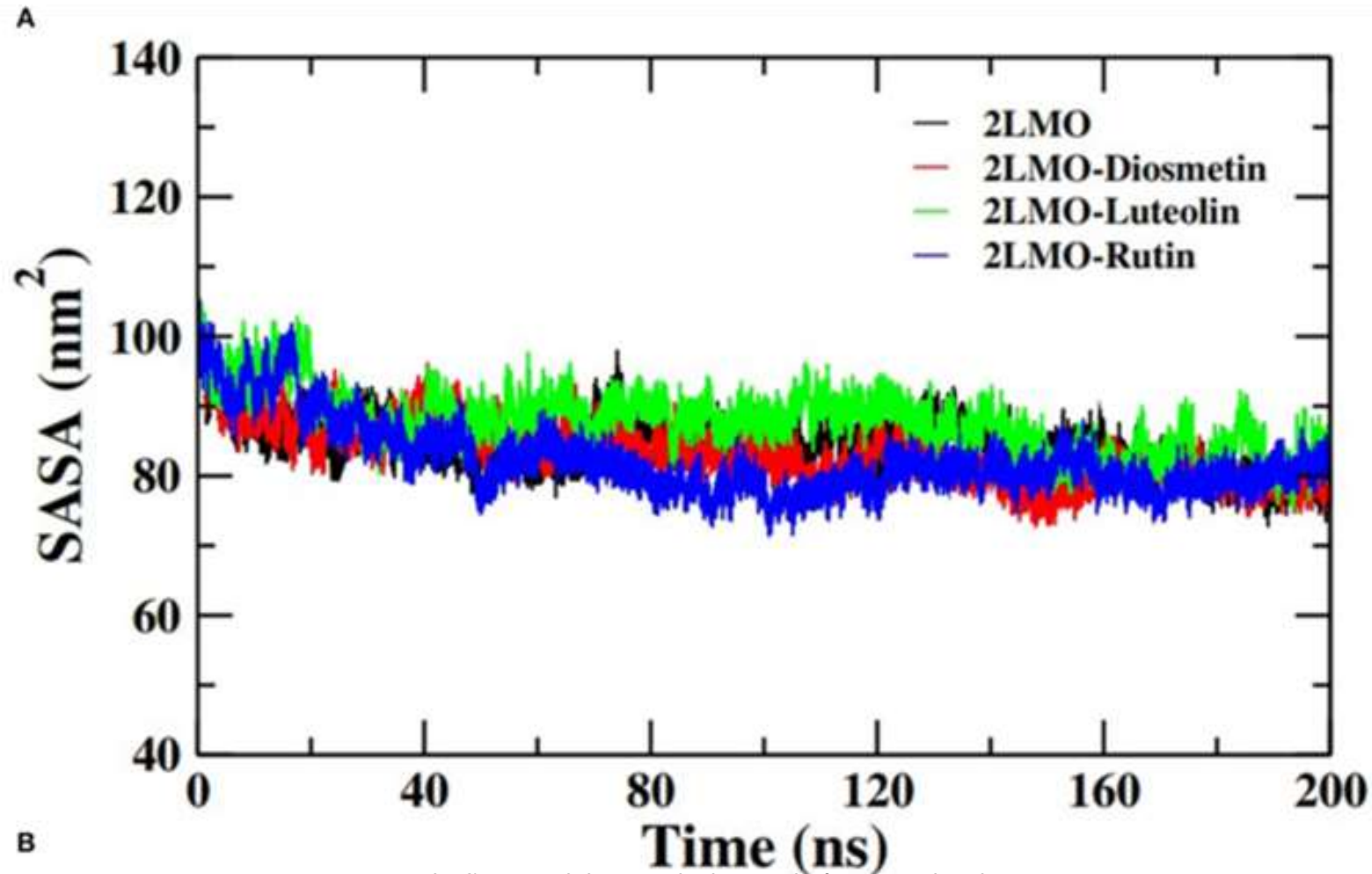
Será que uma região é mais flexível que outra?

Calcula a média dos RMSDs de cada resíduo!

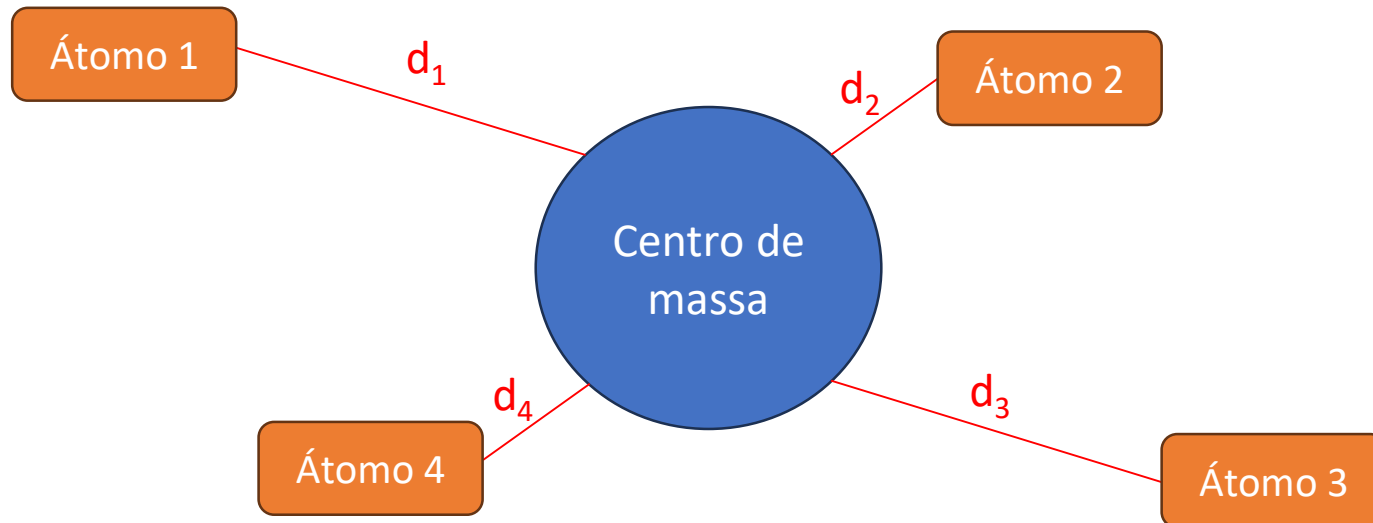
RMSF



Superfície acessível ao solvente

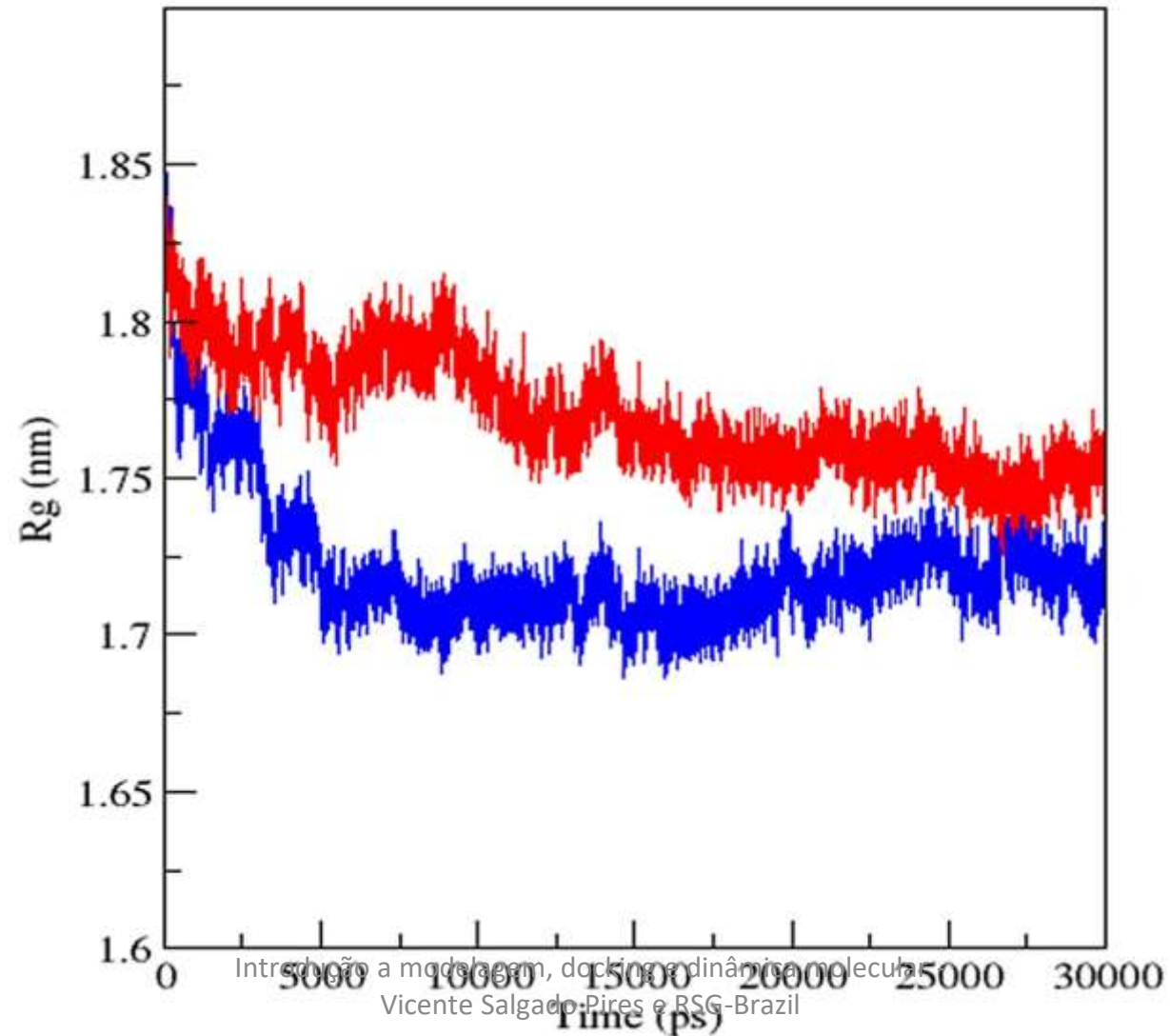


Raio de Giro

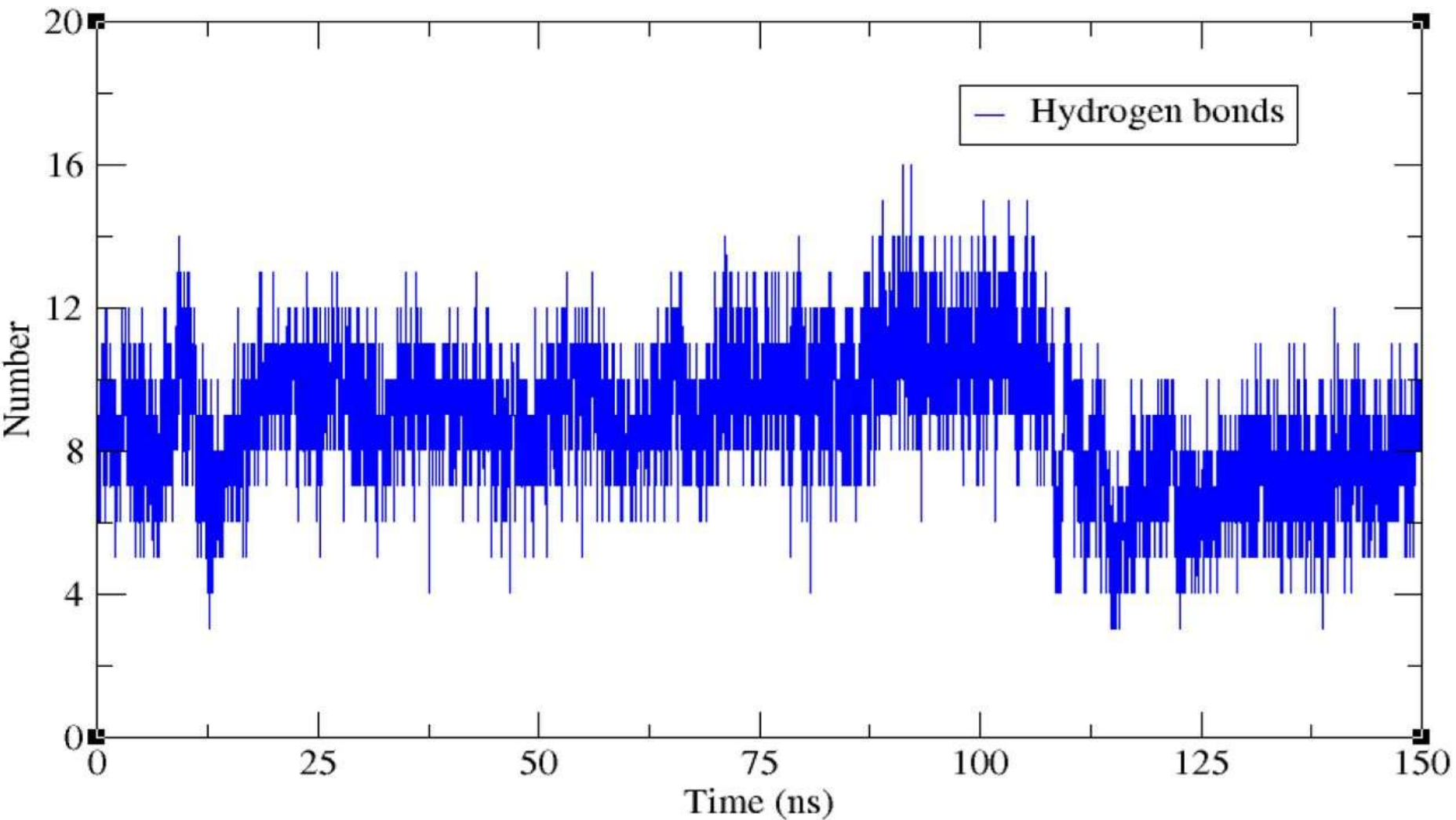


$$Rg = \sqrt{\frac{d_1^2 + d_2^2 + d_3^2 + \dots d_n^2}{n}}$$

Raio de Giro



Ligações de H



Ligado à o quê?
A própria molécula?
Ao solvente?
A um ligante?