

Proteinlerin Moleküler Dinamik Simölasyonları

Doç. Dr. Mustafa TEKPINAR

2025-09-12

İçindekiler

1	Önsöz	1
2	Teorik Temeller	3
2.1	Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?	3
2.2	Moleküler Dinamik Simülasyonları Nedir?	3
2.3	Tarihsel Arka Plan	4
2.4	Temel Mantık	4
2.5	Güçlü ve Zayıf Yönler	5
2.6	Neden Önemli?	6
2.7	Sonuç	6
2.8	Bölüm Özeti	6
3	Gromacs ile MD Simülasyonlarına Hazırlık	7
3.1	Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?	7
3.2	Sistemin inşa edilmesi	7
3.2.1	Proteinin hazırlanması	8
3.2.2	Sisteme solvent eklenmesi	8
3.2.3	Sisteme doğal ortam iyonlarının eklenmesi	9
3.3	Enerji minimizasyonu	10
3.4	Dengeleme simülasyonları	10
3.5	Basit bir Python örneği	10
3.6	Bölüm Özeti	11
4	MD Simülasyon Analizleri	13
4.1	Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?	13

İçindekiler

4.2	Yapısal Analizler	13
4.2.1	RMSD (Root Mean Squared Distance):	14
4.2.2	RMSF (Root Mean Squared Fluctuations):	14
4.2.3	Rg (Radius of gyration):	14
4.2.4	SASA (Solvent Accessible Surface Area):	14
4.2.5	İkincil Yapı	14
4.3	Enerji Analizleri	14
4.4	Bölüm Özeti	14
5	Ek 1: Amino Asitler ve Proteinler	15
5.1	Giriş	15
5.2	Amino Asitler	15
5.3	Proteinlerin Yapı Düzeyleri	16
5.4	Özet	17
6	Kaynaklar	19
6.1	Ders Kitapları	19
6.2	Derleme Makaleler	19

1 Önsöz

Moleküler dinamik simülasyonları fizik, kimya, moleküler biyoloji, eczacılık, tıp ve biyomühendislik gibi çeşitli alanlarda kullanılan bilişimsel bir araştırma tekniğidir. Bu tekniğin geniş bir uygulama alanı olmasında rağmen bu alandaki Türkçe kaynak sayısı oldukça azdır. Bu nedenle, bu kitapta proteinlerin moleküler dinamik (MD) simülasyonlarını pratik bir yaklaşımla ele alacağız. Kitapta ağırlıklı olarak MD simülasyonlarının açık kaynak kodlu Gromacs paketi ile yapılması hedeflenmektedir. Kitap, kısa bir teorik temeller bölümü ile başlayacaktır. Teorik temeller bölümünden sonra MD simülasyonlarına hazırlık aşamaları anlatılacaktır. Son bölümde ise MD simülasyonu analiz teknikleri sunulacaktır. Kitabın teorik bilgilerle dolu bir kitap olmasından ziyade pratik bir uygulama kitabı olması hedeflenmektedir. Kitabın, bu alanda araştırma yapmak isteyen ancak yabancı dildeki kaynaklardan henüz tam yararlanamayan ileri lisans öğrencileri ve lisansüstü öğrenciler için faydalı olacağını ümit ediyorum.

Kitabı PDF olarak indir: Proteinlerin Moleküler Dinamik Simülasyonları (PDF)

Başlamak için Teorik Temeller bölümüne göz atın.

2 Teorik Temeller

2.1 Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?

Bu bölümde moleküler dinamik simülasyonlarının temel kavramlarını ele alacağız.

2.2 Moleküler Dinamik Simülasyonları Nedir?

Moleküler dinamik (MD) simülasyonları, atomik ölçekteki sistemlerin zaman içindeki hareketlerini bilgisayar aracılığıyla incelemeye olanak sağlayan güçlü bir yöntemdir. Temel fikir, doğada var olan parçacıkları sayısal olarak temsil etmek ve onların birbirleriyle etkileşimlerini bilgisayar üzerinde adım adım takip etmektir. Böylece laboratuvarda gözlenmesi zor veya imkânsız olan süreçler sanal ortamda canlandırılabilir.

MD simülasyonlarını cazip kılan noktalardan biri, karmaşık sistemlerin dinamiklerini doğrudan *izleyebilmemizdir*. Deneysel yöntemler genellikle bu süreçleri anlık görüntüler hâlinde sunarken, MD simülasyonları bize tüm zaman çizgisini ayrıntılı olarak verir.

2.3 Tarihsel Arka Plan

Moleküler dinamik yöntemleri ilk olarak 1950'lerin sonunda, bilgisayarların henüz oldukça sınırlı kapasitelere sahip olduğu dönemde geliştirilmiştir. Başlangıçta birkaç düzine atomdan oluşan sistemler üzerinde uygulanan bu teknik, bilgisayar gücündeki olağanüstü gelişmeler sayesinde günümüzde milyonlarca atom içeren biyolojik komplekslere kadar genişletilebilmiştir.

Bu ilerleme yalnızca hesaplama gücündeki artışla değil, aynı zamanda kuvvet alanlarının, algoritmaların ve yazılımların gelişmesiyle de mümkün olmuştur. Bugün MD, ilaç tasarımıyla nanoteknolojiye kadar pek çok alanda vazgeçilmez bir araçtır.

2.4 Temel Mantık

Bir MD simülasyonu, kabaca üç aşamadan oluşur:

1. **Başlangıç Modelinin Hazırlanması**

Çalışılmak istenen sistemin atomik koordinatları tanımlanır. Bu bir proteinin yapısı, bir polimer zinciri ya da basit bir sıvı karışımı olabilir.

2. **Sistemin Enerjisinin Belirlenmesi**

Atomlar arası etkileşimleri tanımlayan “kuvvet alanı” seçilir. Kuvvet alanı atomlar arası etkileşimlerin hesaplanabilmesi için ihtiyaç duyacağımız parametreler setidir. Bu parametre seti kullanılarak, öncelikle sistemin toplam enerjisi hesaplanır.

3. **Etki Eden Kuvvetlerin Belirlenmesi**

Korunumlu kuvvetlerin olduğu bir sistemde enerji bilinirse her atom üzerine etki eden kuvvetler hesaplanabilir.

4. Etki Eden İvmelerin Belirlenmesi

Eğer bir atoma etkiyen net kuvvet bilinirse $F=ma$ denklemi ile ona etkiye ivme hesaplanabilir.

5. Zamanın Çok Küçük Adımlarla İlerletilmesi

İvme bilinirse hızı hesaplamak sadece temel fizik denklemlerinin uygulanmasıdır. Hız kullanılarak küçük bir zaman dilimi sonrasındaki (dt: genellikle bir kaç femtosaniye) konumlar hesaplanabilir. Konumlar güncellendiği için sistemin enerjisi artık değişmiştir. Bu durumda tekrar 2. adıma gidip bu döngüyü tekrarlamak gerekir.

Bu adımların yinelenmesiyle sistemin dinamikleri elde edilir. Ortaya çıkan veriler, sonrasında analiz edilerek anlamlı bilimsel sonuçlara dönüştürülür.

2.5 Güçlü ve Zayıf Yönler

Güçlü Yanlar:

- Atomik çözünürlükte ayrıntı sağlar.
- Deneylerde gözlenemeyen süreçler gözlenebilir.
- Koşullar kolayca değiştirilebilir (sıcaklık, basınç, iyon derişimi).

Zayıf Yanlar:

- Erişilebilen zaman ölçeği sınırlıdır (mikro–milisaniyeler).
- Kuvvet alanları belirli yaklaşımlara dayanır, kuantum mekaniksel fiziği tam olarak yansıtmayabilir.

2.6 Neden Önemli?

Moleküler dinamik simülasyonlarının önemi, deneysel verilerle **tamamlayıcı** bir ilişki kurabilmesinde yatmaktadır.

- Deneyler bize makroskopik gözlemler sunarken, MD simülasyonları bu gözlemlerin ardındaki atomik ayrıntıları ortaya çıkarır.
 - Protein kristal yapıları bize “donmuş” bir görüntü verir; MD ise bu yapının esnekliğini ve hareketliliğini gösterir.
 - Malzeme testleri bir polimerin dayanıklılığını ölçebilir; MD ise polimer zincirlerinin kırılma mekanizmasını açıklayabilir.
-

2.7 Sonuç

Moleküler dinamik simülasyonları, modern bilimin en güçlü mikroskoplarından biri gibidir: Atomların dünyasına benzersiz bir pencere açar. Elbette her mikroskop gibi sınırlamaları vardır; ancak doğru kullanıldığında hem biyolojide hem de malzeme biliminde olağanüstü katkılar sağlar.

2.8 Bölüm Özeti

3 Gromacs ile MD Simülasyonlarına Hazırlık

3.1 Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?

Bu bölümde moleküler dinamik simülasyonlarının temel aşamalarını ele alacağız. Kabaca bir moleküler dinamik simülasyonunun hazırlık aşamaları aşağıdaki basamakları içerir:

1. Sistemin inşa edilmesi
2. Sistemin enerjisinin minimize edilmesi
3. Sistemin dengelenmesi (equilibration)
4. Üretim aşaması

Bu basamakları teker teker ele alalım.

3.2 Sistemin inşa edilmesi

Sistemin doğru bir biçimde inşa edilmesi için adım adım ilerlemek gerekir:

1. Proteinin hazırlanması
3. Sisteme solvent eklenmesi
4. Sisteme doğal ortam iyonlarının eklenmesi

3.2.1 Proteinin hazırlanması

Hedef protein yapısının bulunması, temizlenmesi ve eksik (ise) hidrojenlerin eklenmesi ve doğru protonasyon durumlarının belirlenmesi için aşağıdaki adımlar uygulanır:

```
initial_pdb=AF-P22303-F1-model_v4

file_prefix=aces_human_monomer_wt

force_field=amber99sb-ildn

#Call pdb2pqr to determine protonation states of the residues
#according to pH 7.4
pdb2pqr30 --ff PARSE --ffout AMBER --titration-state-method\
  propka --with-ph 7.4 ${initial_pdb}.pdb \
  ${initial_pdb}-pwb2pqr30.pqr \
  --pdb-output ${initial_pdb}-pwb2pqr30.pdb

#Add hydrogens if absent, select water model and force field
gmx pdb2gmx -f ${initial_pdb}-pwb2pqr30.pdb \
  -o ${file_prefix}_processed.pdb \
  -water ${solvent_model} -ff ${force_field} -ignh
```

3.2.2 Sisteme solvent eklenmesi

Proteinler genellikle su ortamında işlevlerini yerine getirir. Bu nedenle bir simülasyon yaparken sisteme mutlaka su eklenmesi gerekir. Aşağıdaki bash komutları ile sisteme su ekleyebiliriz.

```
buffer=1.1
```

3.2 Sistemin inşa edilmesi

```
#Define box properties
gmx editconf -f ${file_prefix}_processed.pdb \
  -o ${file_prefix}_newbox.pdb \
  -bt octahedron -c -d ${buffer} -princ

#Note that if spc, spce, or tip3p model is used, solvent_model=spc216
solvent_model=tip3p

#Produce box
if [ "$solvent_model" == "tip3p" ] || \
  [ "$solvent_model" == "spc" ] || \
  [ "$solvent_model" == "spce" ];
then
  gmx solvate -cp ${file_prefix}_newbox.pdb -cs spc216.gro \
    -o ${file_prefix}_solv.pdb -p topol.top
fi

if [ "$solvent_model" == "tip4p" ];
then
  gmx solvate -cp ${file_prefix}_newbox.pdb -cs tip4p.gro \
    -o ${file_prefix}_solv.pdb -p topol.top
fi
```

3.2.3 Sisteme doğal ortam iyonlarının eklenmesi

Aşağıdaki komut sisteme Na ve Cl iyonlarını ekleyip sistemin toplam yükünü sıfır yapacaktır. Sisteme iyonlar eklenirken 0.15 Molar konsantrasyon da sağlanmaya çalışılacaktır.

```
#Prepare for ion addition
gmx grompp -f ions2.mdp -c ${file_prefix}_solv.pdb -maxwarn 2 \
  -p topol.top -o ions.tpr
```

3 Gromacs ile MD Simülasyonlarına Hazırlık

```
#Produce and place ions
gmx genion -s ions.tpr -o ${file_prefix}_solv_ions.pdb \
    -p topol.top -pname NA -nname CL -neutral -conc 0.15

#Good news: Preparation is over!
#Bad news : Trouble has just started!
```

3.3 Enerji minimizasyonu

Hazırladığımız sistemde birbirine aşırı yakın parçacıklar olabilir. Bunların birbirinden uzaklaştırılması ve parçacıklarının belirli bir denge konumuna getirilmesi gerekir. Bunun için sistemin toplam enerjisinin minimize edilmesi gerekir. Bu aşamada parçacıklara herhangi bir hız atanmadığı akılda tutulmalıdır.

3.4 Dengeleme simülasyonları

Dengeleme simülasyonları Gromacs içerisinde iki aşamada yapılır: 1. NVT dengeleme: Bu aşamada sistemin parçacık sayısı (N), hacmi (V) ve sıcaklığı (T) sabit tutulur. 2. NPT dengeleme: Bu aşamada sistemin parçacık sayısı (N), basıncı (P) ve sıcaklığı (T) sabit tutulur.

3.5 Basit bir Python örneği

```
import numpy as np

v = np.random.normal(0, 1, size=1000)
print("Ortalama hız:", np.mean(v))
```

Ortalama hız: -0.031949799401000734

3.6 Bölüm Özeti

4 MD Simülasyon Analizleri

4.1 Bu Bölümde Neler Öğreneceğiz?

Bu bölümde MD simülasyonlarının analizleri için kullanılan bazı standart teknikler anlatılacaktır. Bu analiz teknikleri yapısal ve enerji analizleri olarak ikiye ayrılabilir. Ele alacağımız yapısal analiz teknikleri şunlardır: RMSD, RMSF, Rg,SASA, ikincil yapı, PCA.

4.2 Yapısal Analizler

Yapısal analizleri gerçekleştirebilmeniz için elimizde bir topoloji dosyası (genellikle gro, pdb veya tpr formatında) ve bir yörünge dosyası (xtc veya trr formatında) bulunması gerekir.

4 MD Simülasyon Analizleri

4.2.1 RMSD (Root Mean Squared Distance):

4.2.2 RMSF (Root Mean Squared Fluctuations):

4.2.3 Rg (Radius of gyration):

4.2.4 SASA (Solvent Accessible Surface Area):

4.2.5 İkincil Yapı

4.3 Enerji Analizleri

4.4 Bölüm Özeti

5 Ek 1: Amino Asitler ve Proteinler

5.1 Giriş

Proteinler, canlılığın iş yapan makromolekülleridir. Kataliz (enzimler), taşıma (hemoglobin), savunma (antikorlar), sinyal iletimi (reseptörler) ve yapı (keratin, kollajen) gibi pek çok görevi üstlenirler. Tüm bu çeşitliliğin ortak kökeni **amino asitler**dir—yani proteinlerin temel yapıtaşları.

Bu bölümde önce amino asitlerin ortak mimarisini ve kimyasal çeşitliliğini özetleyecek, ardından proteinlerin **birincil, ikincil, tersiyer ve kuaterner** yapı düzeylerini anlaşılır bir dille ele alacağız. Bölüm denklem içermez; kavramsal bir çerçeve sunar.

5.2 Amino Asitler

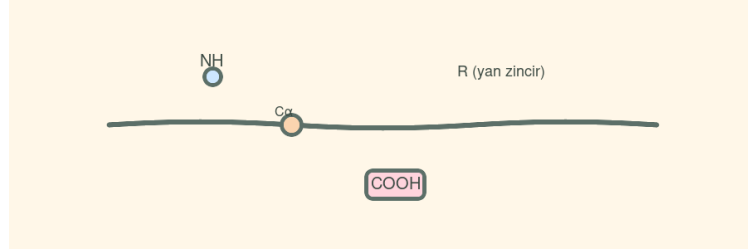
Her amino asit, aynı omurgayı paylaşır: bir **amino grubu** ($-NH$), bir **karboksil grubu** ($-COOH$), kiral bir **alfa karbonu** (C) ve değişken **yan zincir** (**R grubu**). R grubu; polar/apolar olma, yük taşıma, aromatiklik veya kükürt içeriği gibi özellikleriyle amino asitlerin kimyasal davranışını belirler.

- **Apolar (hidrofobik):** Val, Leu, Ile, Met, Ala, Phe, Trp, Pro

5 Ek 1: Amino Asitler ve Proteinler

- **Polar yüksüz:** Ser, Thr, Asn, Gln, Tyr, Cys
- **Asidik (negatif yüklü):** Asp, Glu
- **Bazik (pozitif yüklü):** Lys, Arg, His

Yan zincirlerin bu çeşitliliği, proteinlerin katlanma dinamiklerinden etkileşim ağlarına kadar her şeyi etkiler.



Şekil 5.1: Amino asidin genel yapısı

TODO: Şekil 5.1'yi düzeltmeyi unutma. !!!

5.3 Proteinlerin Yapı Düzeyleri

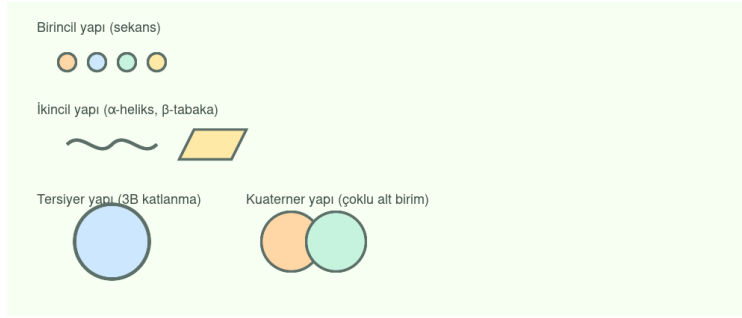
Protein yapısını kavramak için dört düzeyi ayırt ederiz:

1. **Birincil yapı (primary):** Amino asitlerin doğrusal dizilimi (sekans).
2. **İkincil yapı (secondary):** Yerel düzenli motifler — **-heliks** ve **-tabaka** gibi.

5.4 Özet

3. **Tersiyer yapı (tertiary):** Tek zincirin üç boyutlu, işlevsel katlanmış hali.
4. **Kuaterner yapı (quaternary):** Birden fazla polimer zincirinin (alt birimlerin) bir araya gelerek oluşturduğu kompleks.

Bu düzeyler hiyerarşiktir: Sekans, ikincil motif eğilimlerini belirler; yan zincir etkileşimleri (hidrofobik paketlenme, hidrojen bağları, tuz köprüleri, aromatik etkileşimler, disülfid bağları) tersiyer mimariyi şekillendirir; uygun arayüzler ise kuaterner etkileşimleri mümkün kılar.



Şekil 5.2: Yapı düzeylerinin şematik gösterimi

TODO: Şekil 5.2'yi düzeltmeyi unutma. !!!

5.4 Özet

- Amino asitler ortak bir omurga üzerinde farklı **R grupları** ile kimyasal çeşitlilik sunar.

5 Ek 1: Amino Asitler ve Proteinler

- **Birincil yapı** sekansı, **ikincil yapı** yerel motifleri, **tersiyer yapı** tek zincirin 3B katlanması ve **kuaterner yapı** çoklu alt birimlerin montajını ifade eder.
- Bu hiyerarşi; katlanma, stabilite ve işlev arasındaki ilişkiyi anlamamanın anahtarıdır.

6 Kaynaklar

6.1 Ders Kitapları

- Frenkel, D., & Smit, B. (2001). *Understanding Molecular Simulation*.

i Not

Nisbeten eski bir kitap. Hala C ile örnekler içeriyor.

- Rapaport, D. C. (2004). *The Art of Molecular Dynamics Simulation*.

6.2 Derleme Makaleler

- Hollingsworth, S. A., & Dror, R. O. (2018). Molecular dynamics simulation for all. *Neuron*, 99(6), 1129-1143.
- Karplus, M., & McCammon, J. A. (2002). Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature structural biology*, 9(9), 646-652.

