

Càlculs d'energia lliure al llarg d'una reacció enzimàtica: inventari de propòsits

reunió de grup
30 de juny de 2004

Dr. Prat

Sumari

Introducció: Càlculs d'energia lliure

Precedents en bibliografia

Precedents en el nostre treball

Nova proposta per al càlcul d'energia lliure a partir de la localització de punts estacionaris en l'enzim Mandelat R.

Resultats erronis/encoratjadors obtinguts fins ara

Potencials de Força Mitja:

És un cas particular d'energia lliure que depèn d'un grau de llibertat

$$W(R_c) = -RT \ln \rho(R_c) + C \quad \text{Kirkwood 1935}$$

On R_c pot ser una coordenada geomètrica (o combinació d'elles)
o bé una coordenada de solvent (energètica) que descriu el
progrés de la reacció.

Si el procés que descriu R_c és un “*rare event*” ($E_a > K_B T$) amb
MD o MC lliure no conseguirem convergir la $\rho(R_c)$

L'umbrella sampling i el “free energy perturbation” són dos
maneres de calcular el PMF convergint $\rho(R_c)$ “a trossos”

Potencials de Força Mitja: Umbrella Sampling (Valleau & Torrie 1974)

A l'energia QM/MM cal afegir-li un potencial d'esbiaix (bias) per ajudar el mostreig (sampling)

$$V_{\text{tot}} = V_{\text{QM/MM}} + k(Rc - Rc_0)^2 + P(Rc)$$

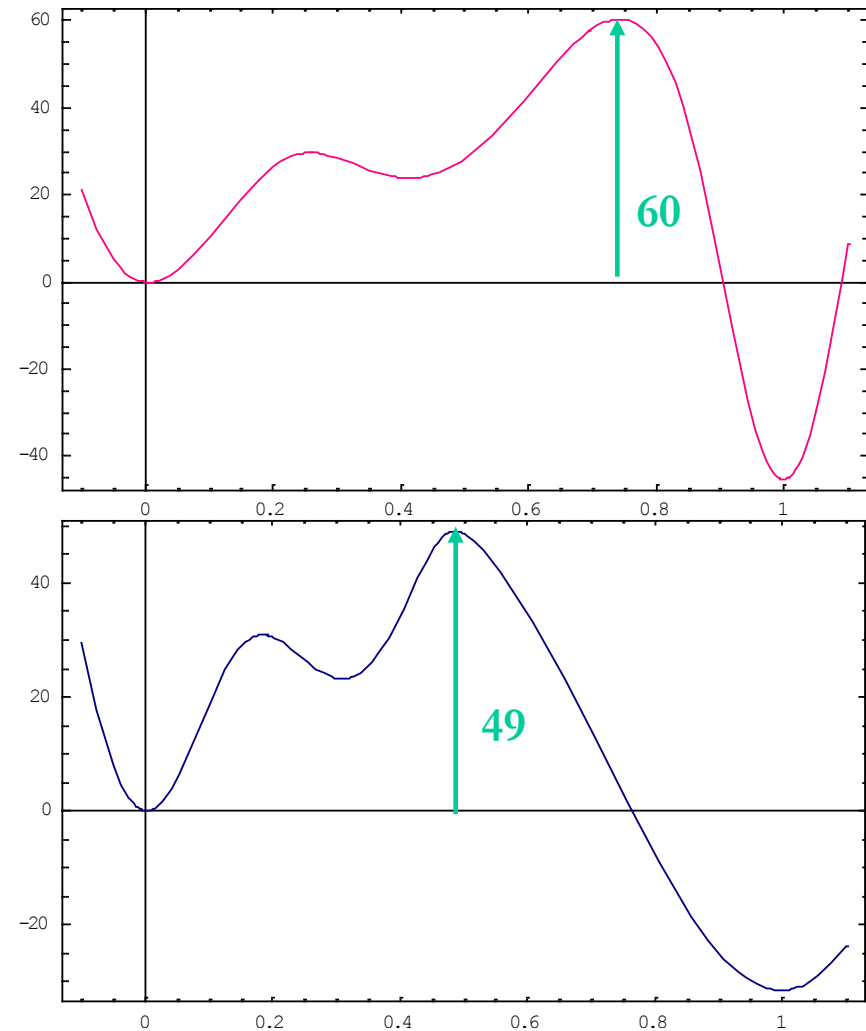
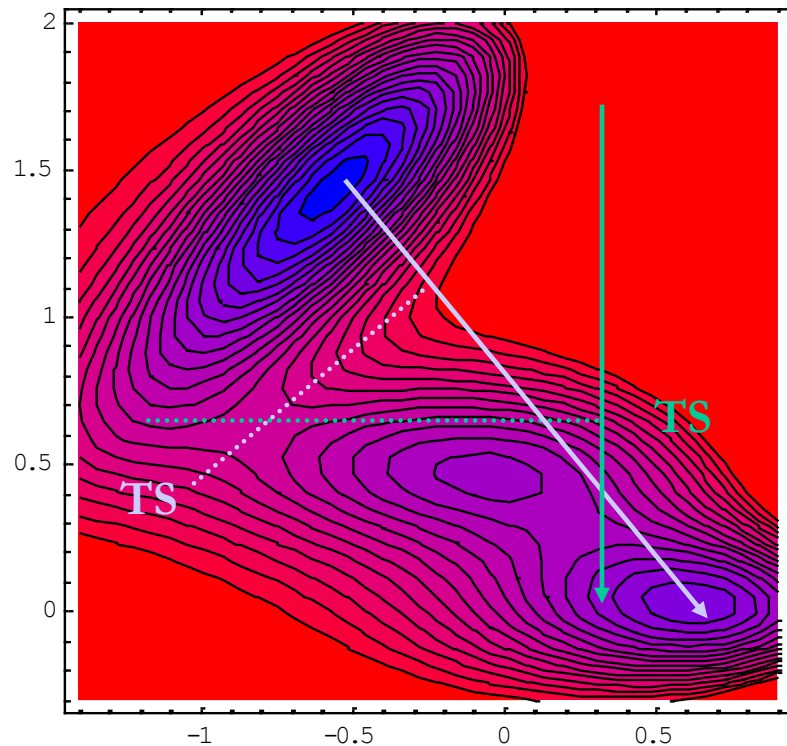
La $\rho(Rc)$ “esbiaixada” es calcula segons la següent expressió

$$\langle \rho(Rc_0) \rangle = \frac{\int \delta(Rc(r) - Rc_0) \exp[-V_{\text{tot}}(r) / K_B T] dr}{\int \exp[-V_{\text{tot}}(r) / K_B T] dr}$$

En aquest cas caldrà:

- Escombrar Rc per diferents valors (diferents “finestres” que se solapin)
- Desbiaixar (unbias) la $\rho(Rc)$
- Combinar les diferents “finestres” (opció WHAM (Kumar *et al.* 1992))

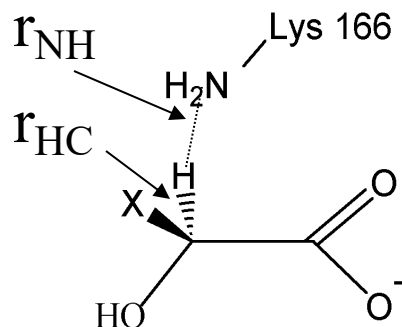
Potencials de Força Mitja: La importància de la tria de R_c



Què ha fet la gent fins ara

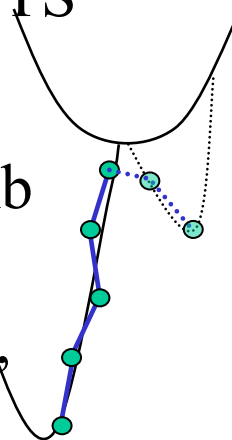
Optimitzar la PES

Intuïció



localitzar mínims i TS

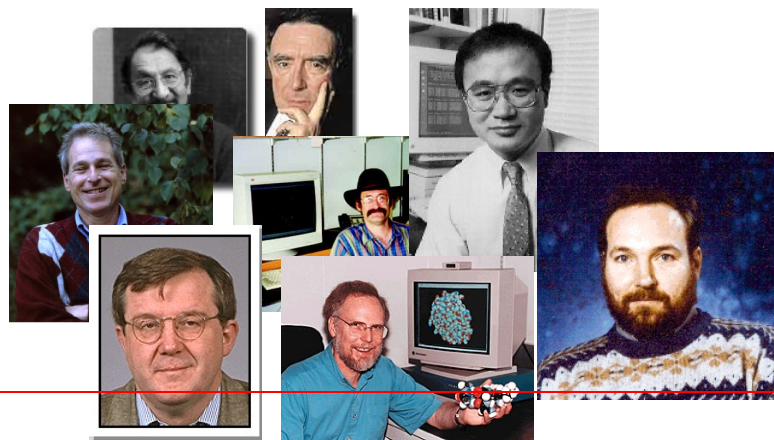
localitzar MEP amb
mètodes “cadena”:
per ex. NEB, CPR,
SPW...



Coordenada pel PMF

$$Rc = r_{HC} - r_{NH}$$

$$Rc = \vec{q}_{i+1} - \vec{q}_i$$



Què ha fet la gent fins ara: Del què em queda per llegir

Ciccotti's Blue Moon (J. Chem. Phys., 116, 6329. 2002)

calculation scheme, the molecular dynamics blue moon approach to rare events. Within this picture we have generalized the approach to a vectorial reaction coordinate and performed a number of different simulations in function of the monomer-monomer separation, at fixed relative orientation.

Bernard R. Brooks' Replica Path (Theor. Chem. Acc., 109, 140. 2003)

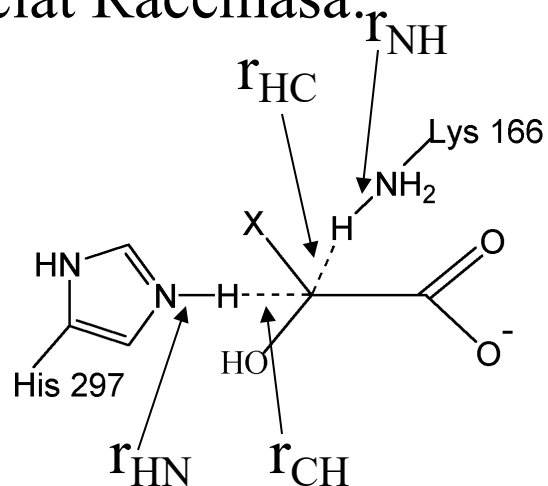
energy calculation on each of these points. Secondly the PMF contribution for a specific pathway can be computed from the forces at each point along the reaction pathway via Eq. 7.

$$\text{PMF}(N) = \sum_{i=3}^{N-1} \left\{ \frac{\nabla E(i-1) \cdot [\text{rms}(i, i-1) - \text{rms}(i-2, i-1)]}{4} \right\} + \left\{ \frac{\nabla E(i) \cdot [\text{rms}(i+1, i) - \text{rms}(i-1, i)]}{4} \right\} \quad (7)$$

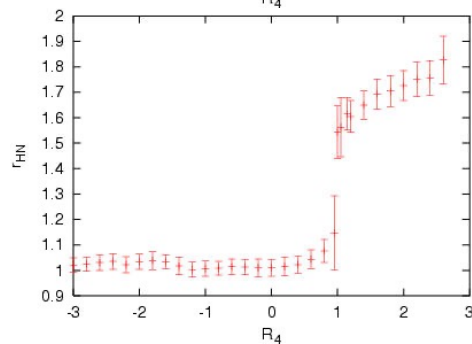
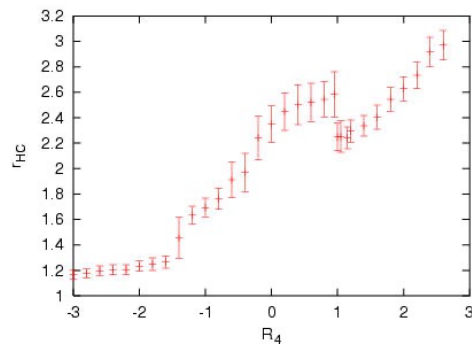
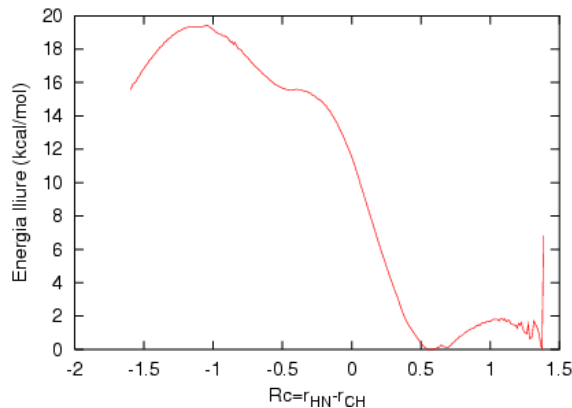
Weitao Yang's Reaction Path Potential (J. Chem. Phys., 121, 89, 2004)

mation of the QM internal energy. Combined with the thermodynamic integration method, we have also provided an efficient way to calculate the potential of mean force for enzymatic reactions using the reaction path potential. The

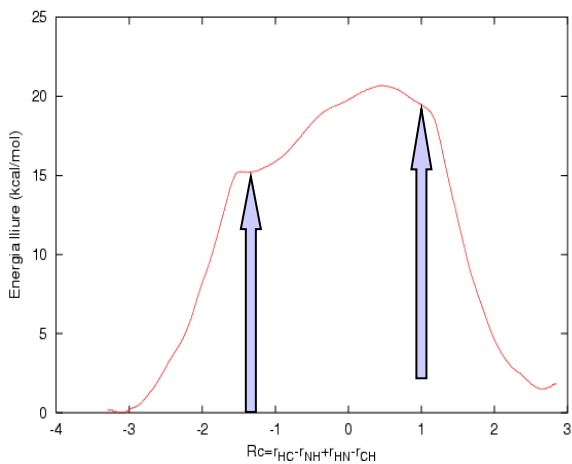
Mandelat Racemasa:

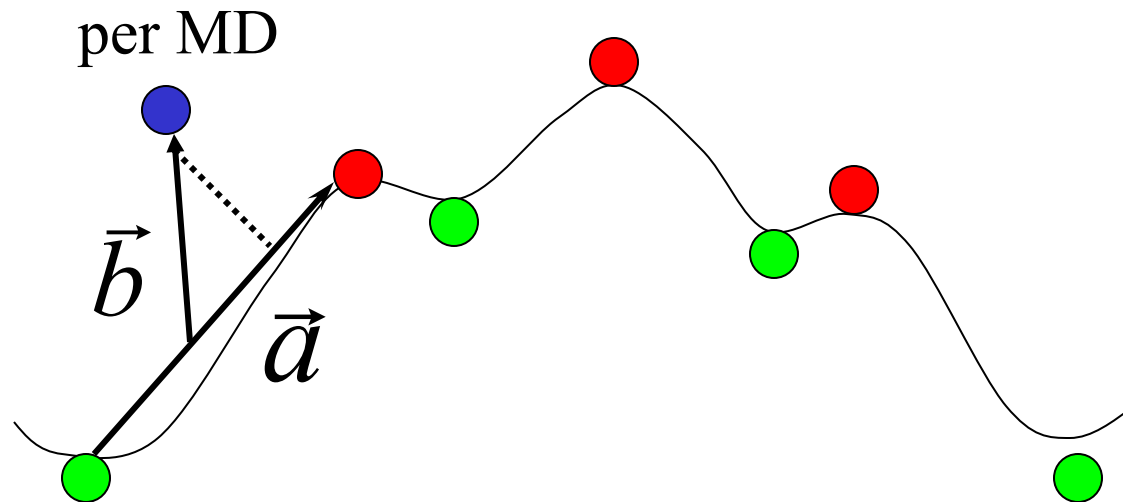


$$Rc = r_{CH} - r_{HN}$$



$$Rc = r_{HC} - r_{NH} + r_{CH} - r_{HN}$$





$$\vec{a} = \vec{q}_{i+1} - \vec{q}_{i(\text{escalat})}$$

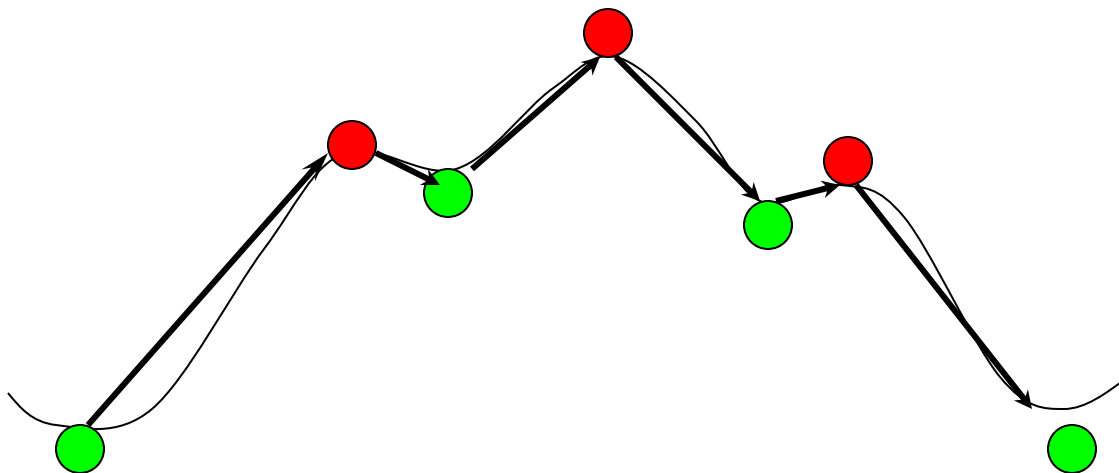
$$\vec{b} = \vec{q}_{MD} - \vec{q}_{i(\text{escalat})}$$

$$V_{umbrella} = \frac{1}{2} k_{umb} s^2$$

$$s = \vec{a}_{norm} \cdot \vec{b}$$

$$\|\vec{a}\| = 1$$

$$\frac{dV_{umb}}{dx_i} = k_{umb} \cdot s \cdot a_i \cdot \frac{d\vec{b}}{dx_i}$$



7 punts estacionaris;

6 vectors que marquen la direcció del MEP

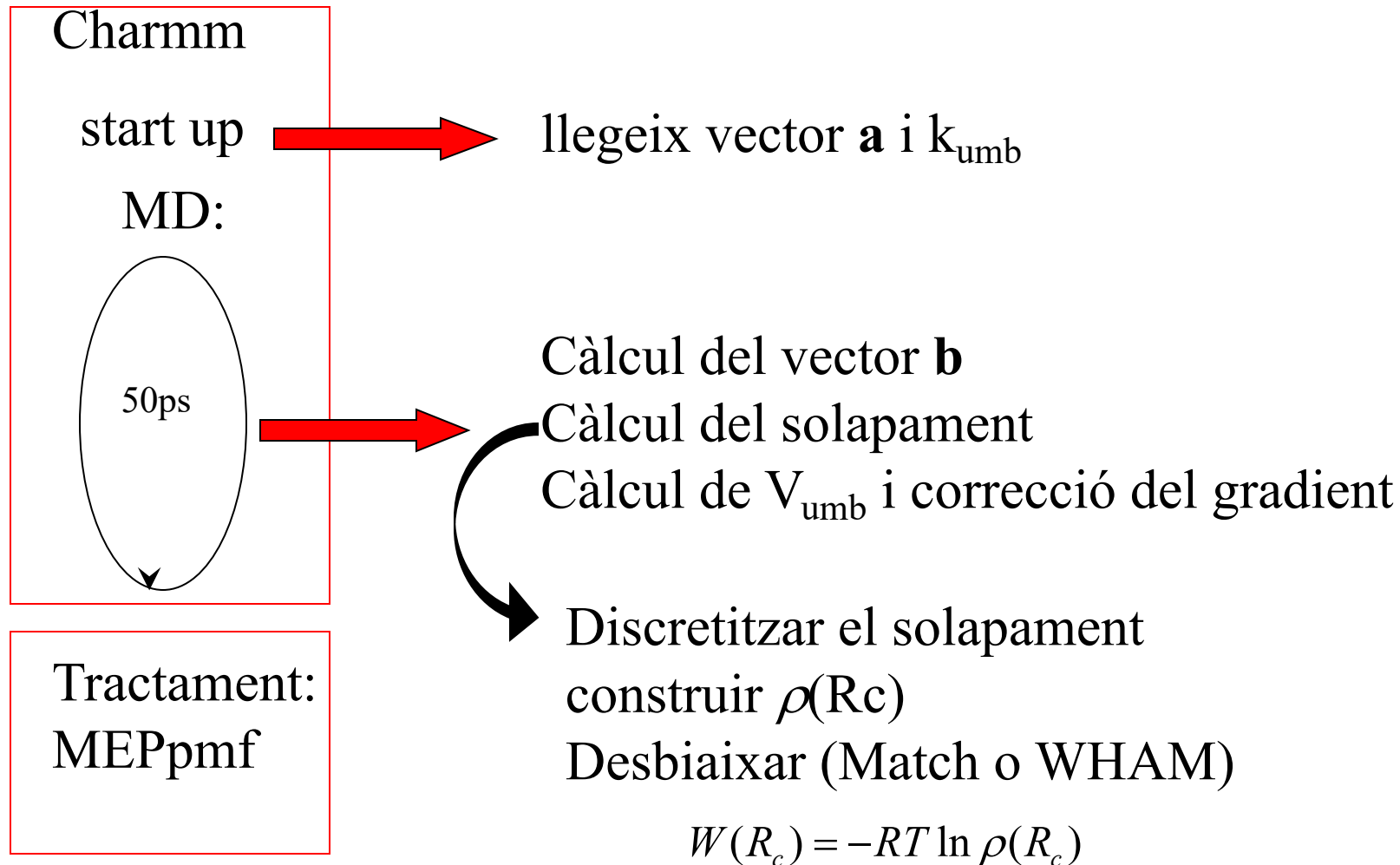
La R_c és la llargada dels vectors

No hi ha solapament de la $\rho(R_c)$ entre dos vectors;

Cada vector ha de tenir com a mínim una simulació;

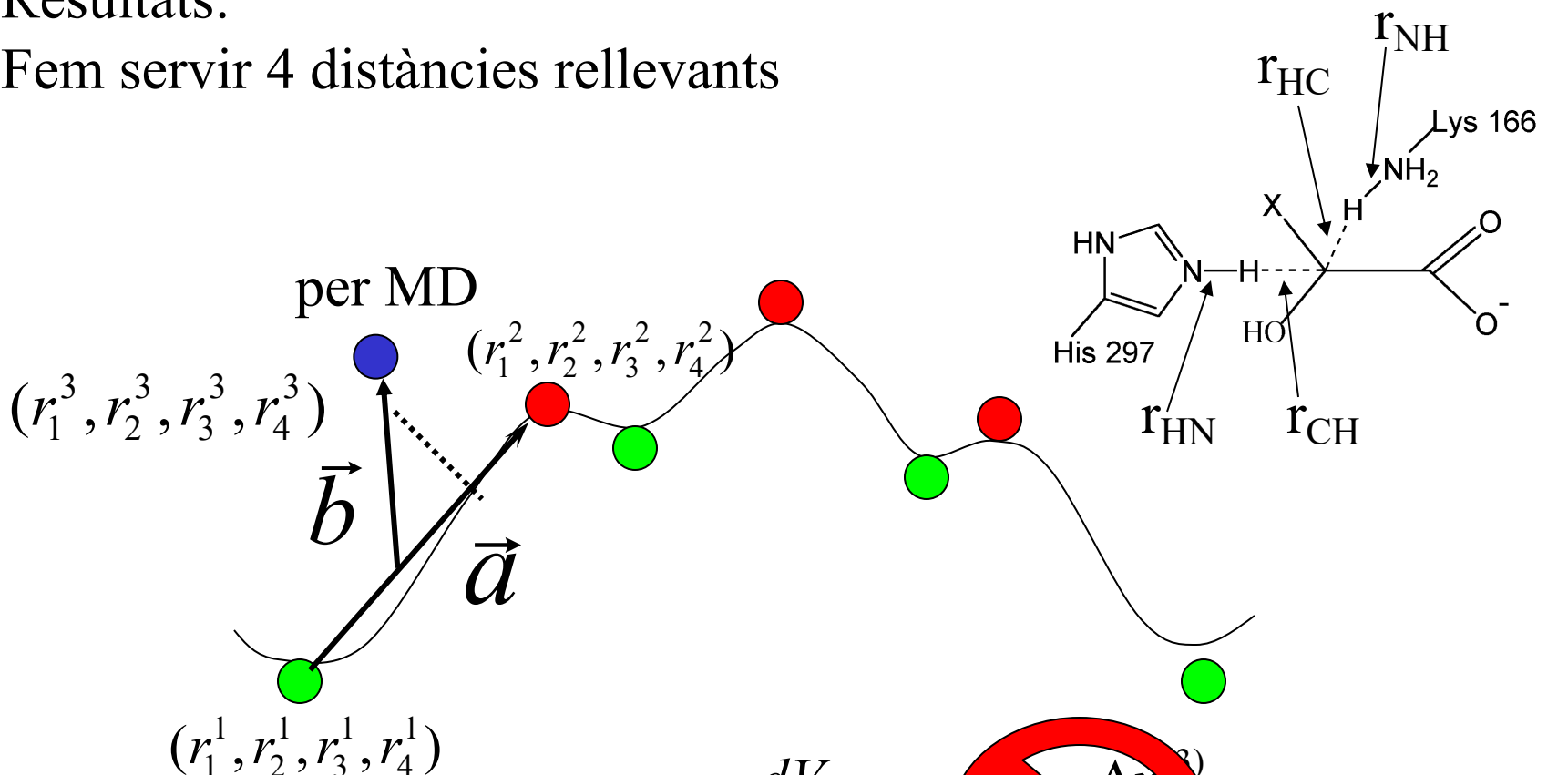
D'aquí que seria massa car fer-ho per punts molt discrets del MEP

Implementació

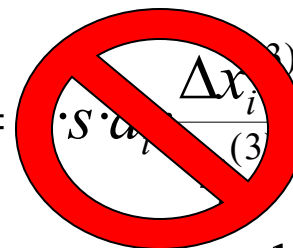


Resultats:

Fem servir 4 distàncies rellevants

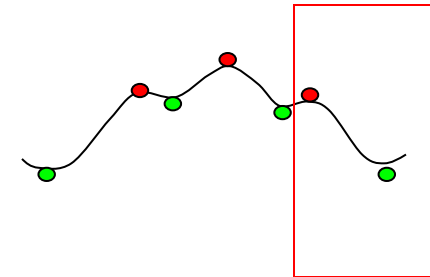
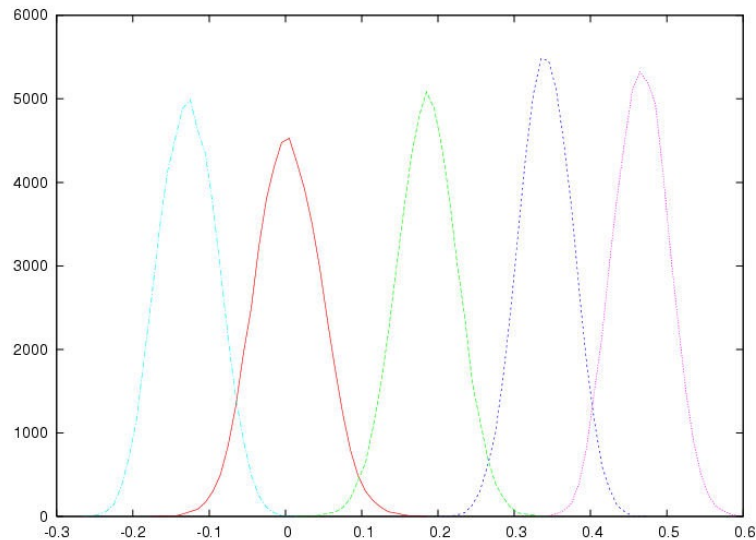
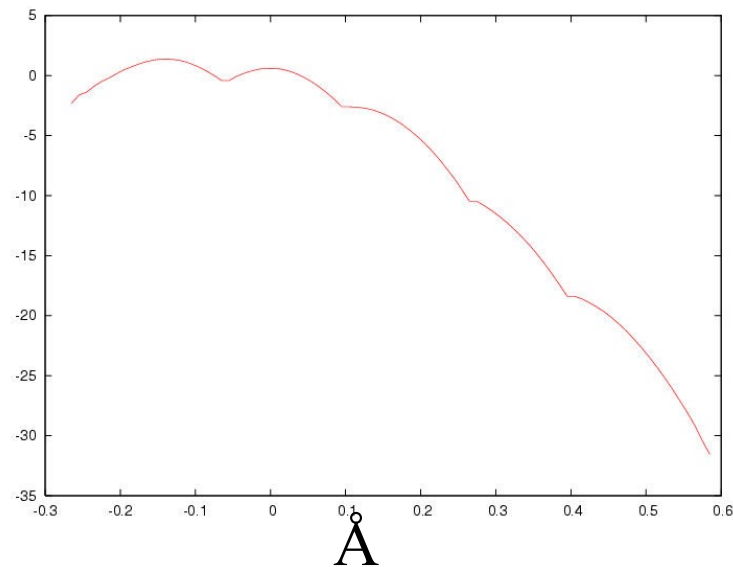


$$\frac{dV_{umb}}{dx_i^{(3)}}$$



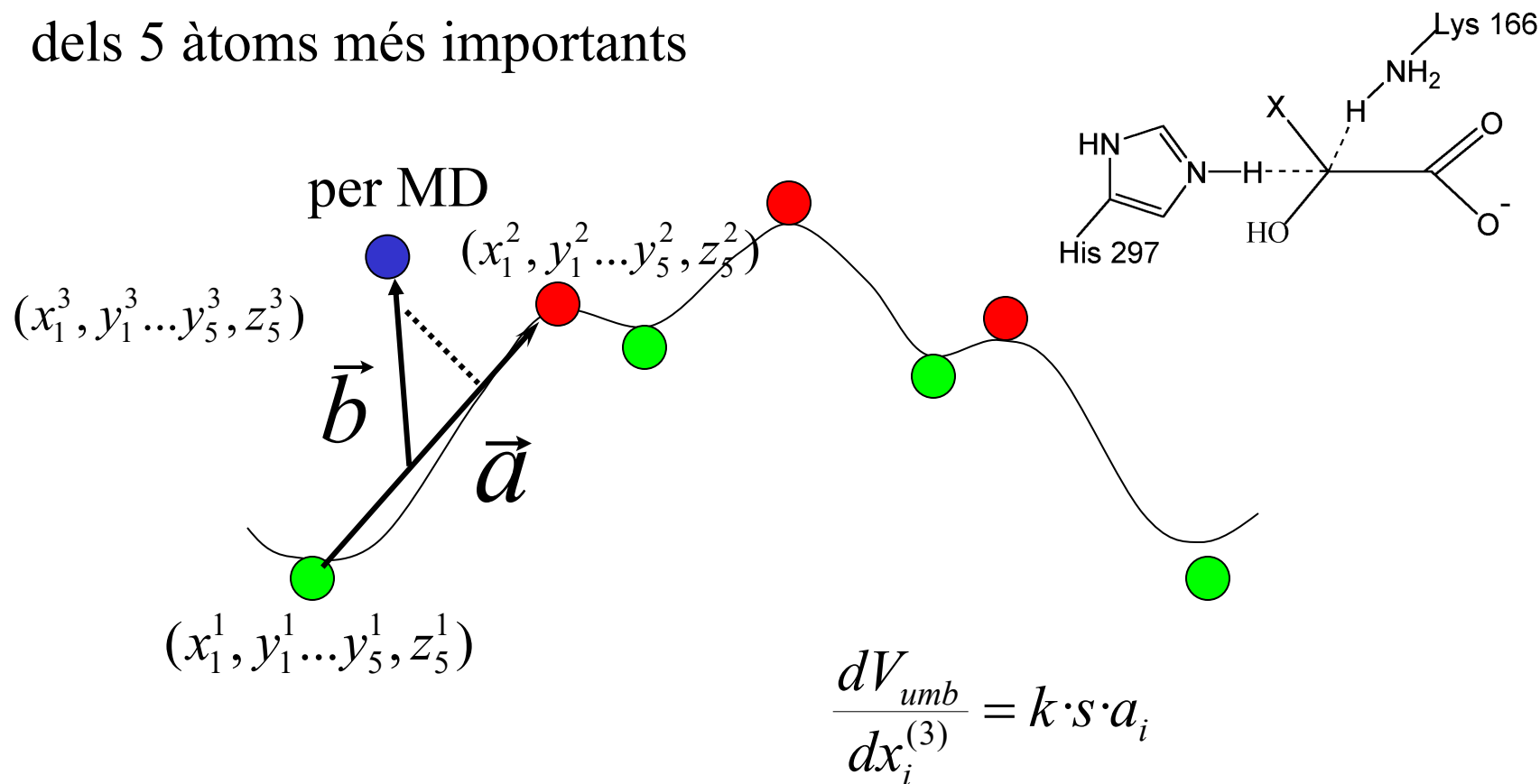
compte que hi ha àtoms
que participen en dues
distàncies

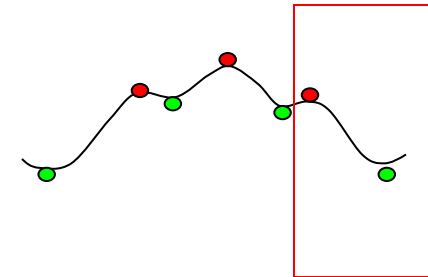
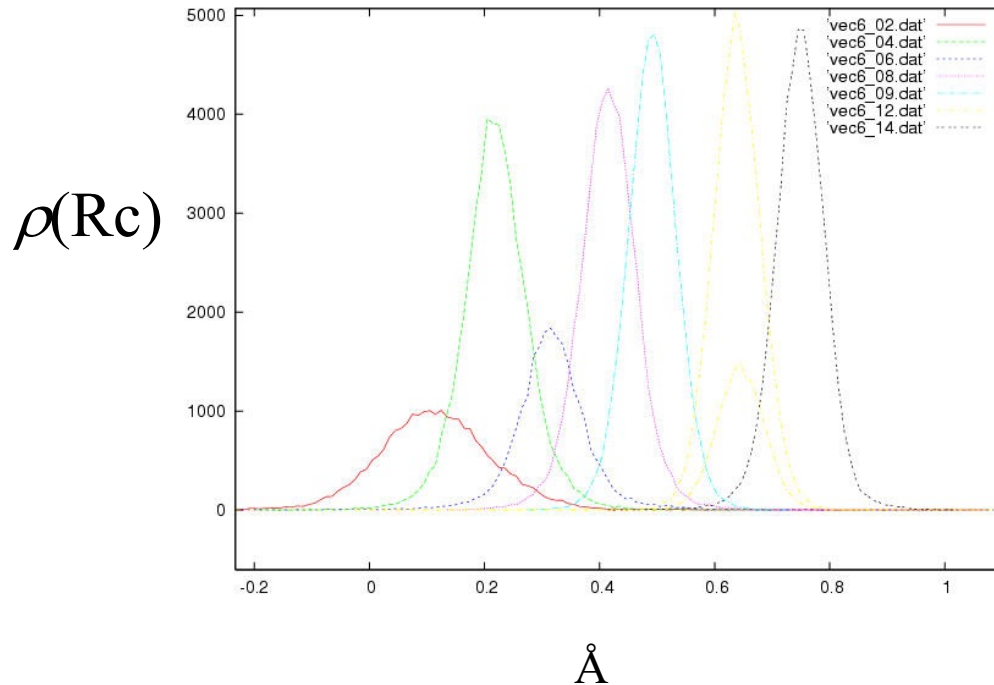
\vec{a} \vec{b} estan expressats en base no ortogonal i
el producte escalar no és fàcil!!

$\rho(R_c)$  $\Delta G(R_c)$ 

Resultats:

Fem servir les coordenades cartesianes
dels 5 àtoms més importants





Tot i tenir unes bones funcions de densitat ben solapades les simulacions no exploren les zones més energètiques del camí. Alguns càlculs l'estructura està molt deformada

Conclusions

Amb l'objectiu de fer un càlcul d'energia lliure al llarg del camí de reacció amb una bona coordenada de reacció proposem emprar com a funció penalització en l'umbrella sampling el solapament entre la línia recta que uneix els punts estacionaris i el vector instantani que es genera durant una MD

No sé per què no funciona treballant amb cartesianes
-m'he de mirar més el codi per si hi ha algun error

Càlculs d'energia lliure al llarg d'una reacció enzimàtica: inventari de propòsits

FI