НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КУРЧАТОВСКИЙ ИНСТИТУТ»
Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Молекулярная динамика в режиме свободной диффузии

Швецов Алексей

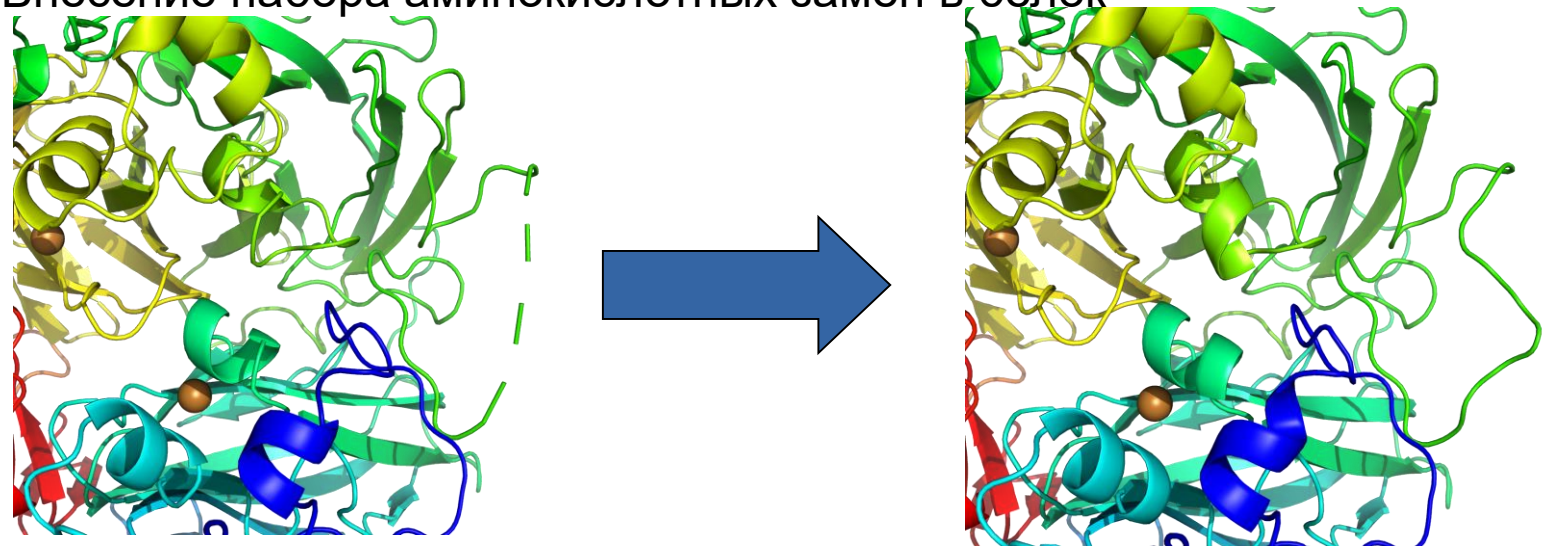
15 апреля 2021 г.

Молекулярное моделирование

- Моделирование структур
  - Восстановление полной структуры по гомологии
  - Молекулярный докинг
    - Докинг малых молекул
    - Докинг белков, РНК, ДНК
- Молекулярная динамика
  - Равновесная молекулярная динамика
  - Различные варианты R(elica)E(exchange)MD
  - Umbrella sampling
  - Различные варианты FEP

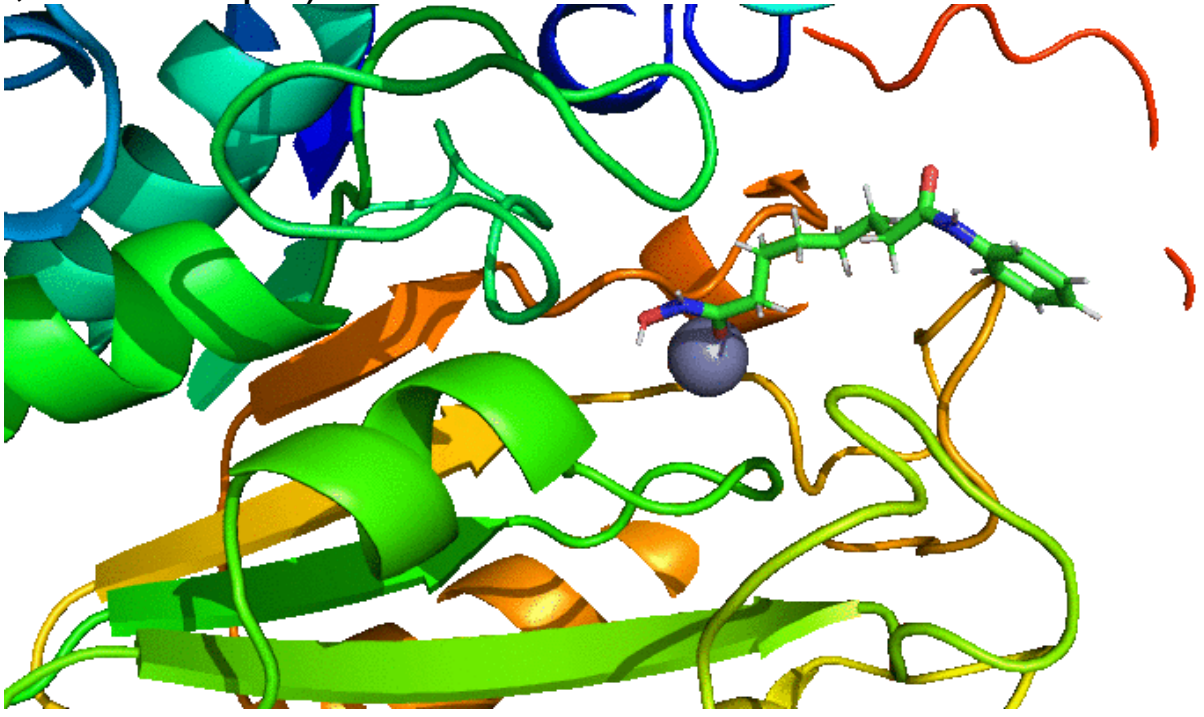
Восстановление полной структуры по гомологии

- Используется для построения структуры белков опираясь на структуры гомологов
- Можно использовать для подготовки структур к МД
  - Достраивание петель которых нет в экспериментальной структуре
  - Достраивание доменов белка которых нет в экспериментальных данных
  - Внесение набора аминокислотных замен в белок



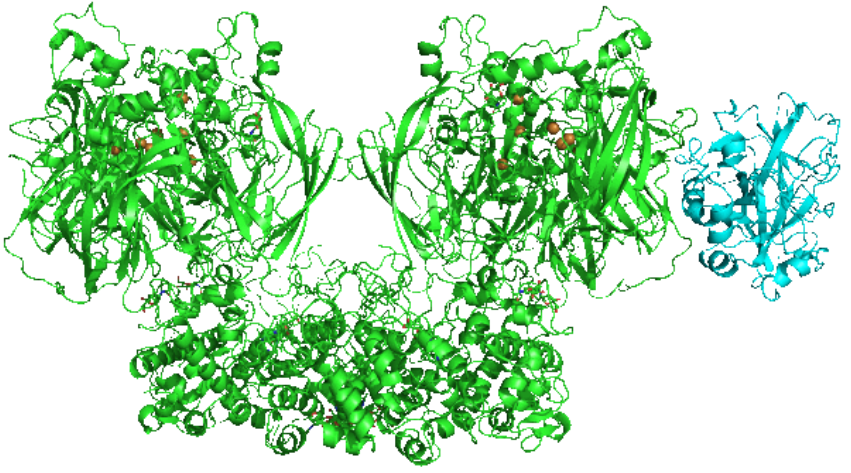
Молекулярный докинг малых молекул

- Поиск лигандов (субстраты, ингибиторы)
- VLS



Белок-белковый докинг

- Мультимолекулярные комплексы



Молкулярная динамика

Для задач молекулярной динамики решаются системы уравнений Ньютона для системы N взаимодействующих атомов:

$$m_i \frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2} = \vec{F}_i, \; i = 1 \ldots N.$$

Силы это отрицательный градиент потенциальной энергии

$$\vec{F}_i = -\frac{\partial V(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \ldots, \vec{r}_N)}{\partial \vec{r}_i}$$

Молкулярная динамика

$$V = V_q + V_{LJ} + V_{bond} + V_{angle} + V_{dihedral}$$

Молкулярная динамика

$$V_q(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}}$$

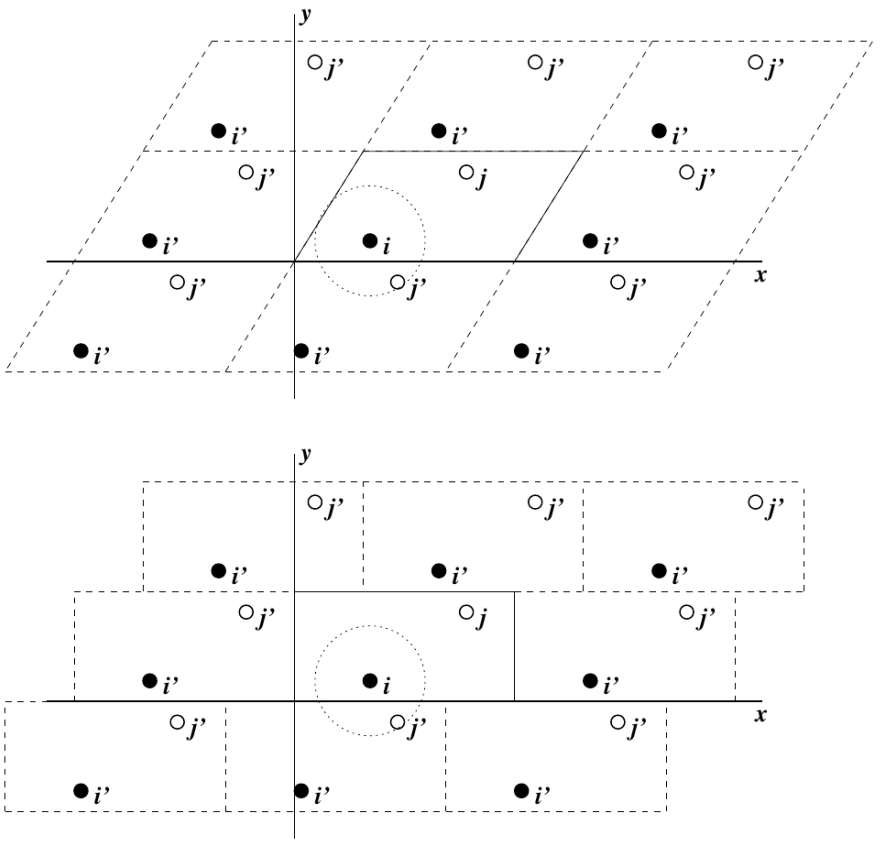
$$V_{LJ}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij}\left(\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}}\right)^{6}\right)$$

$$V_b\ (r_{ij}) = \frac{1}{2}k^b_{ij}(r_{ij} - b_{ij})^2$$

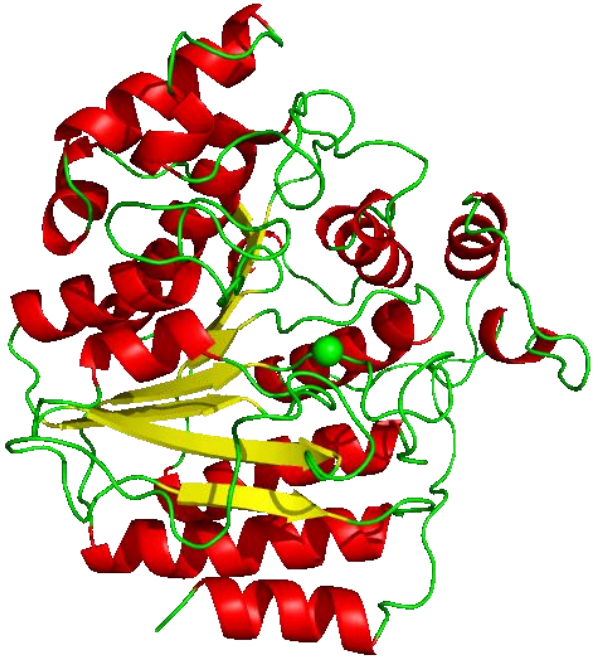
$$V_{angle}(\theta_{ijk}) = \frac{1}{2}k^\theta_{ijk}(\theta_{ijk} - \theta^0_{ijk})^2$$

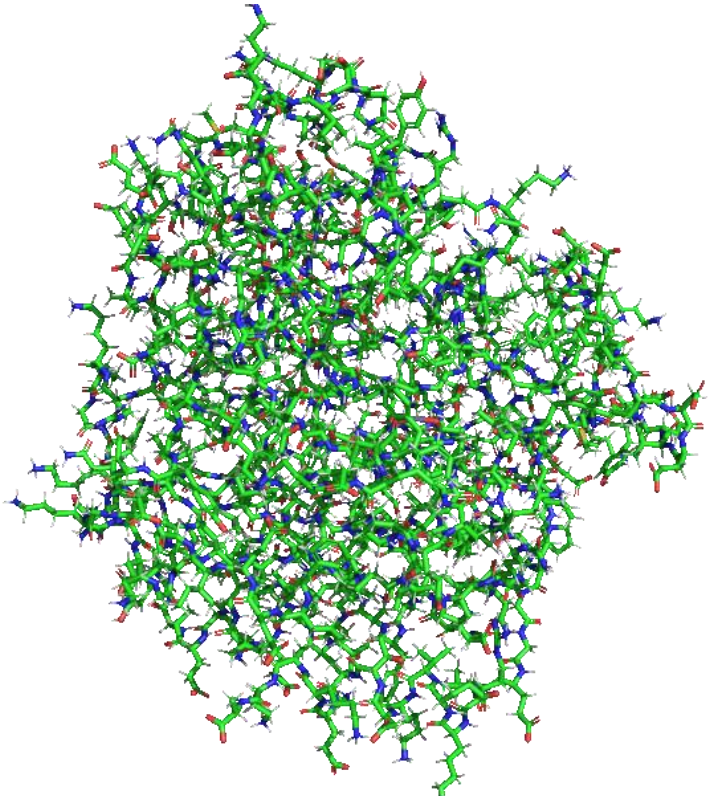
$$V_{dihedral}(\phi_{ijkl}) = k_\phi(1 + \cos(n\phi - \phi_s))$$

Периодические граничные условия



Молкулярная динамика





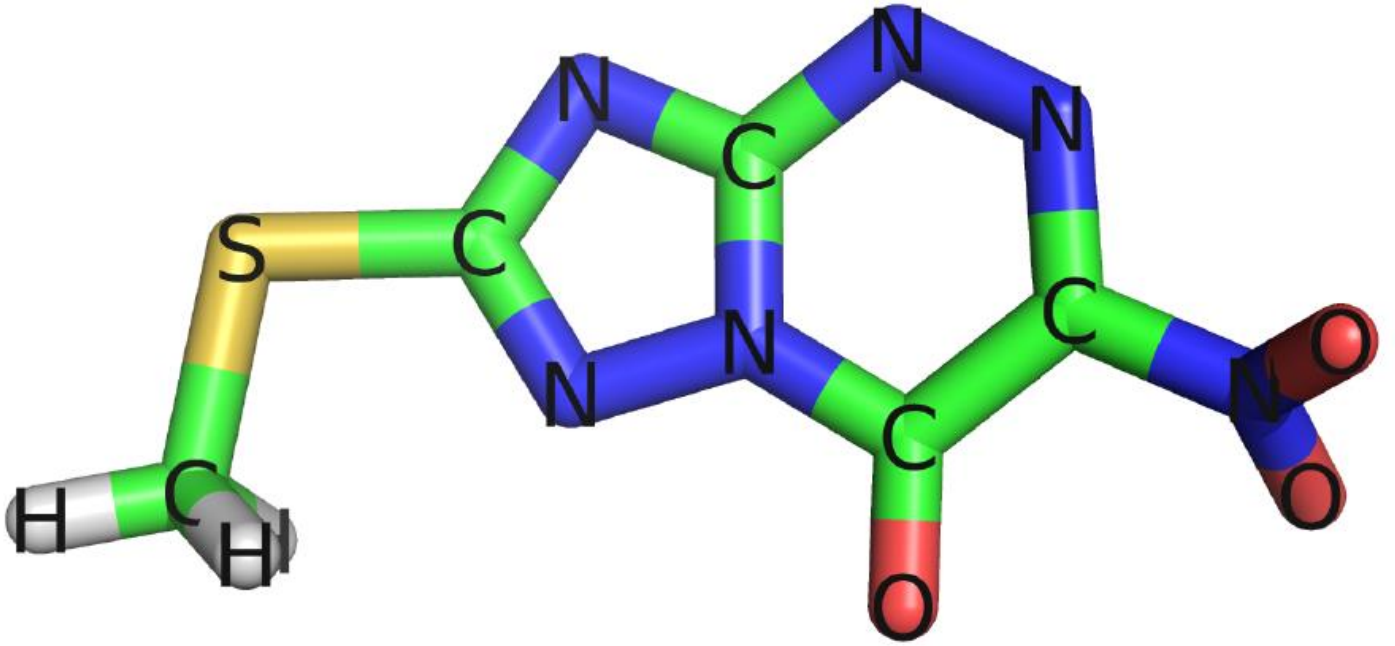
Молекулярная динамика в режиме свободной диффузии

- Предполагаем что все межмолекулярные взаимодействия бимолекулярные
- Процесс достаточно быстрый, что бы его можно было моделировать
- Молекулярные поля достаточно хорошо описывают систему

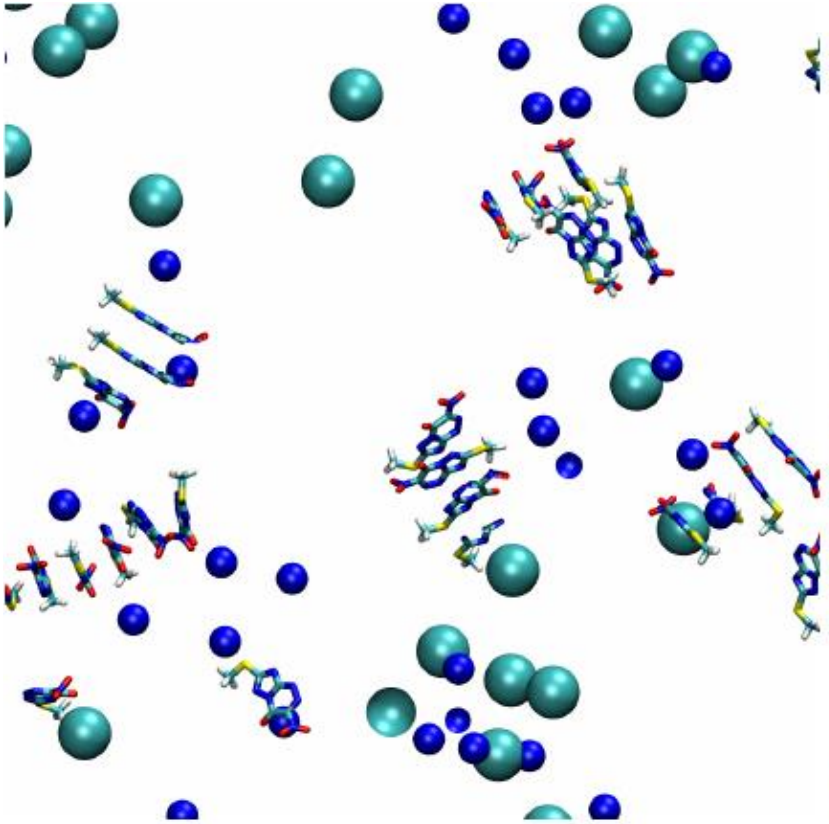
Рецепт приготовления системы для МД:

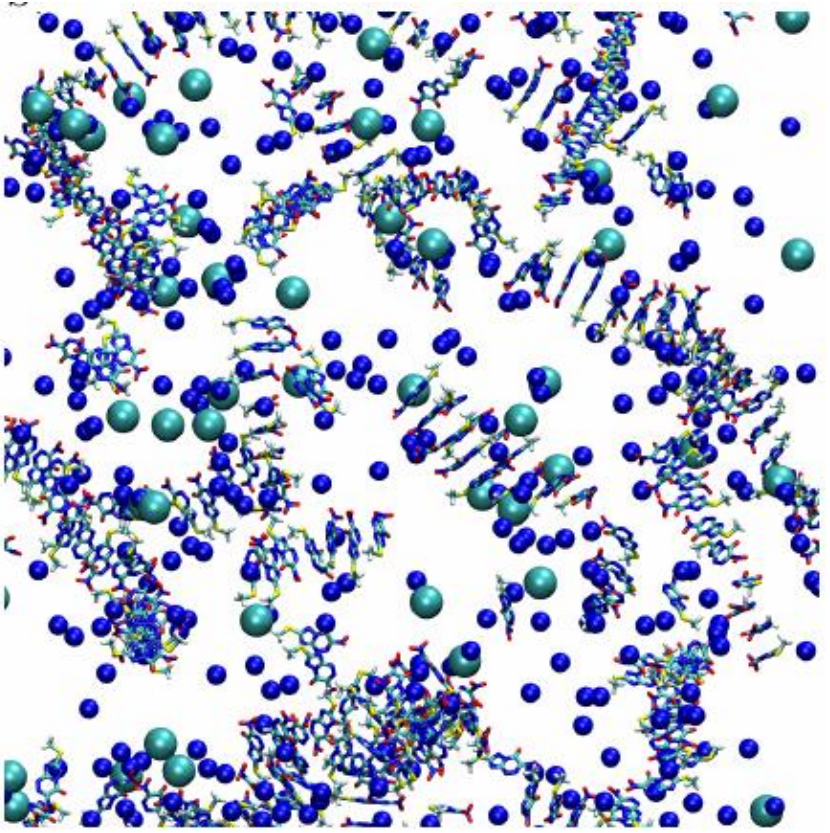
- Подготавливаем компоненты системы
  - Полноатомные структуру
  - Топология и набор потенциалов
- Собираем систему в периодическом боксе с явным растворителем
- Запускаем молекулярную динамику

Триазавирин

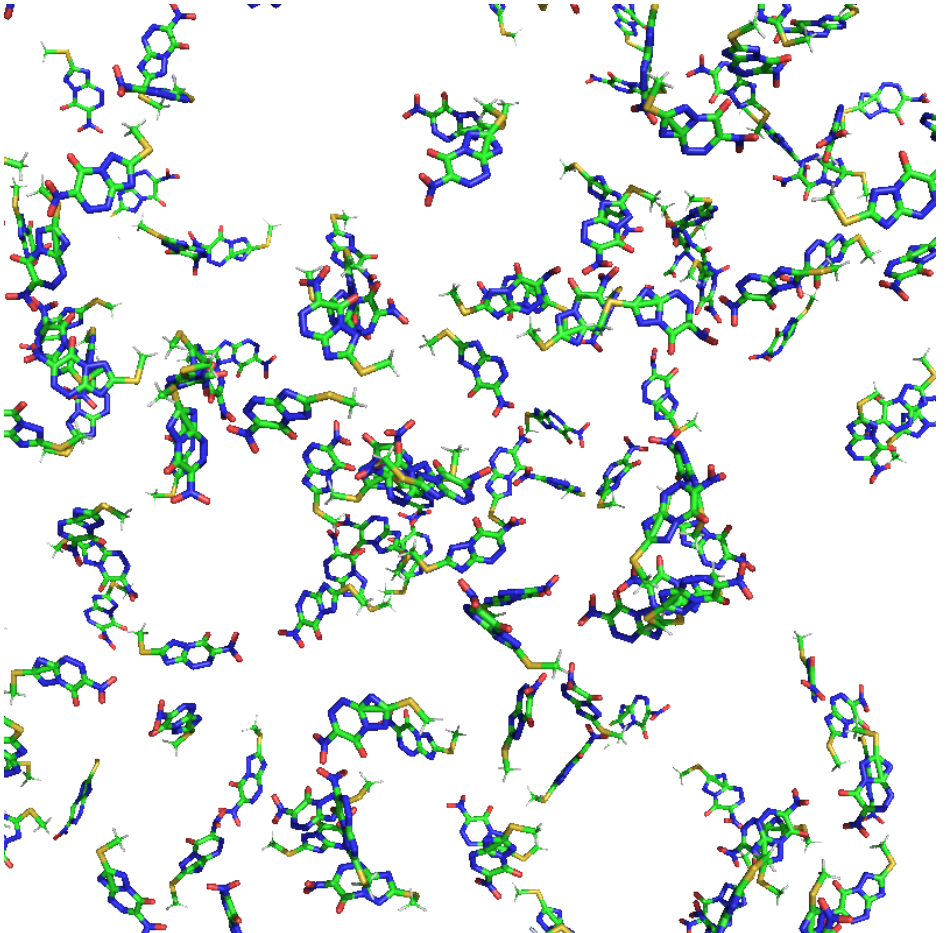


Триазавирин

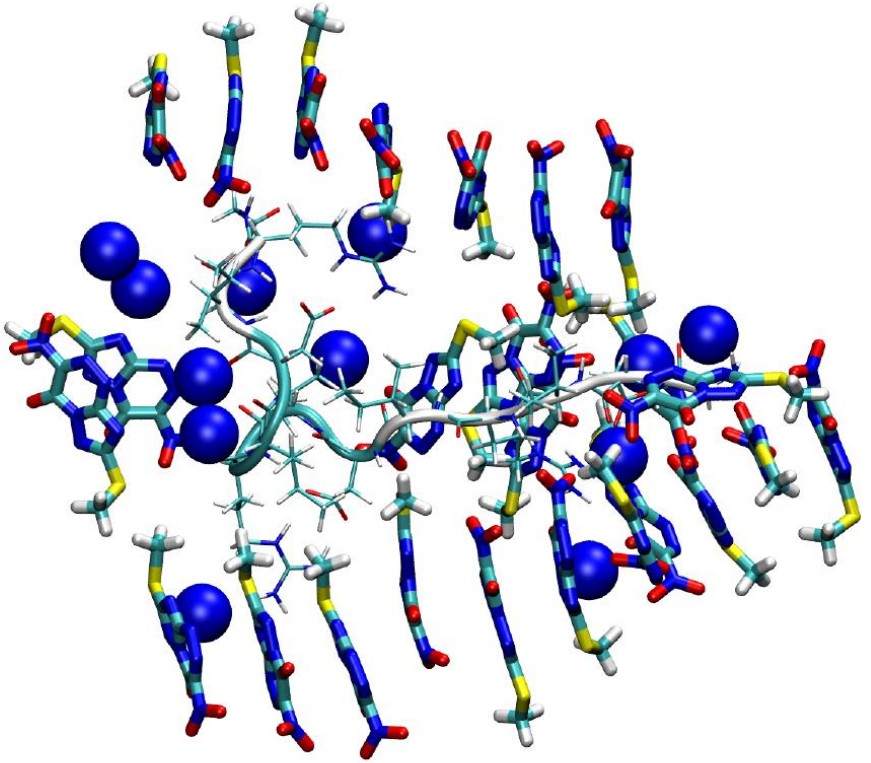




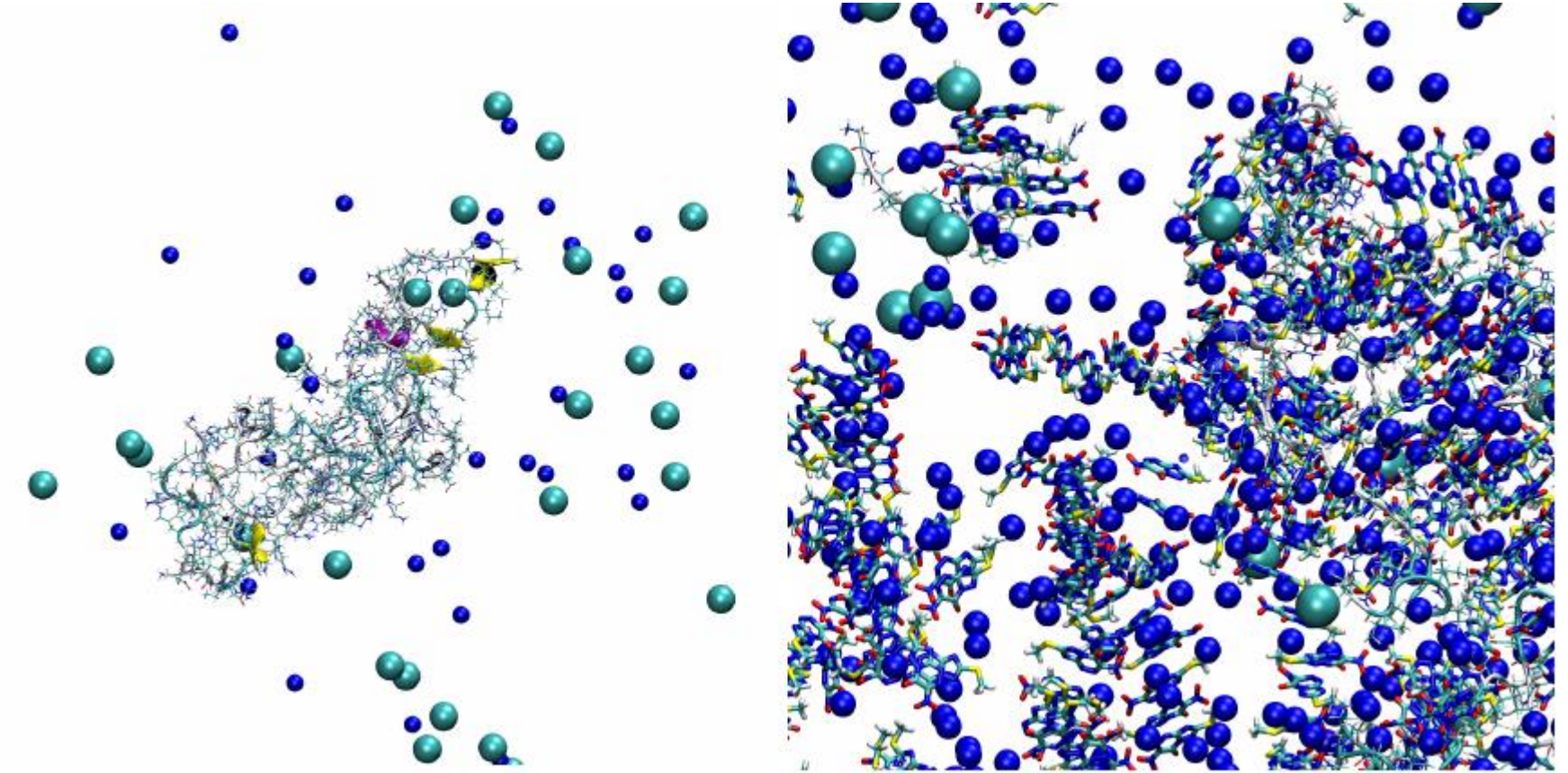
Триазавирин



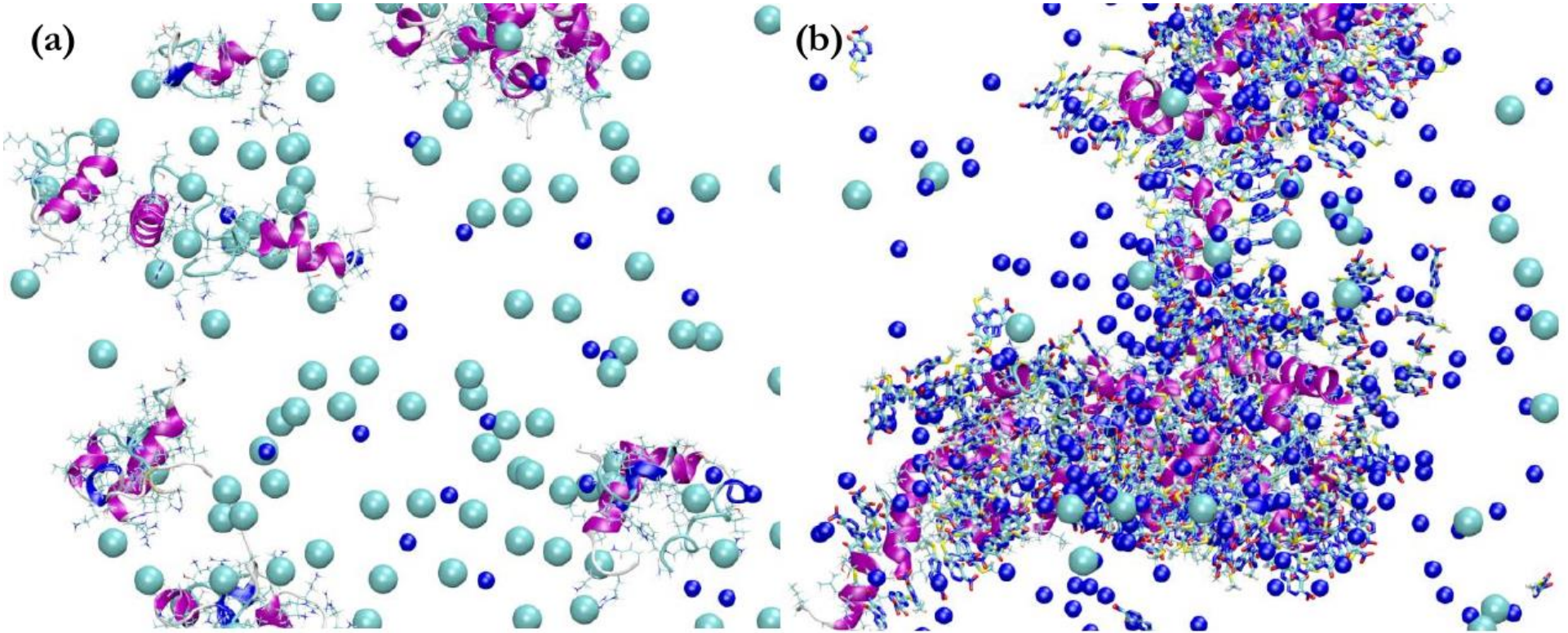
Триазавирин + пептид SI



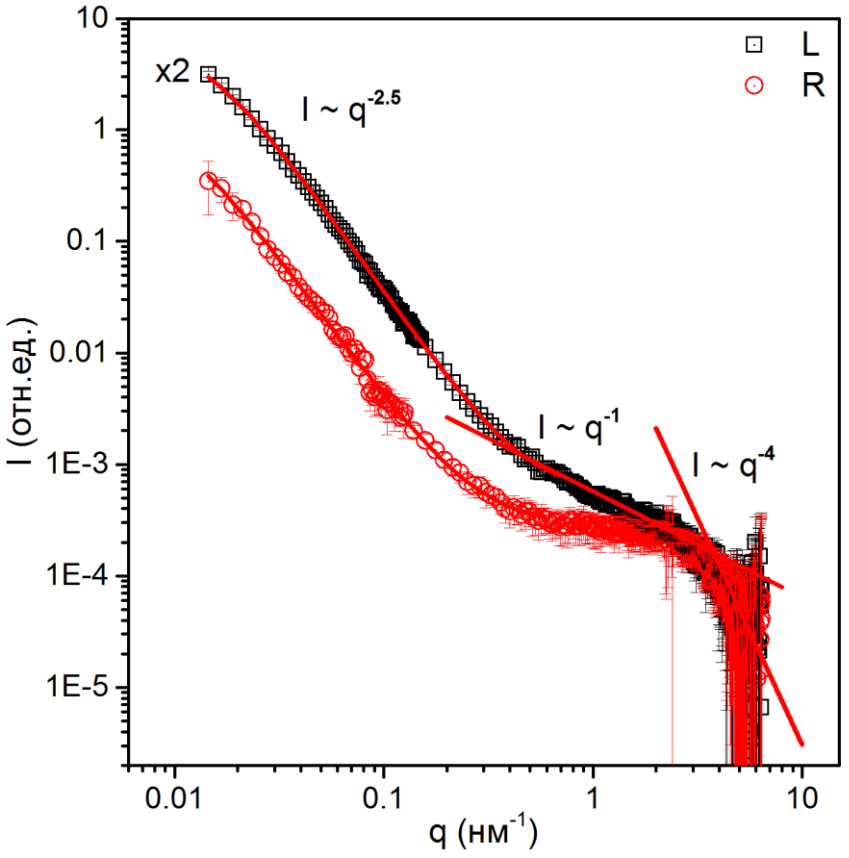
Триазавирин + пептид SI



Триазавирин + пептид MLT

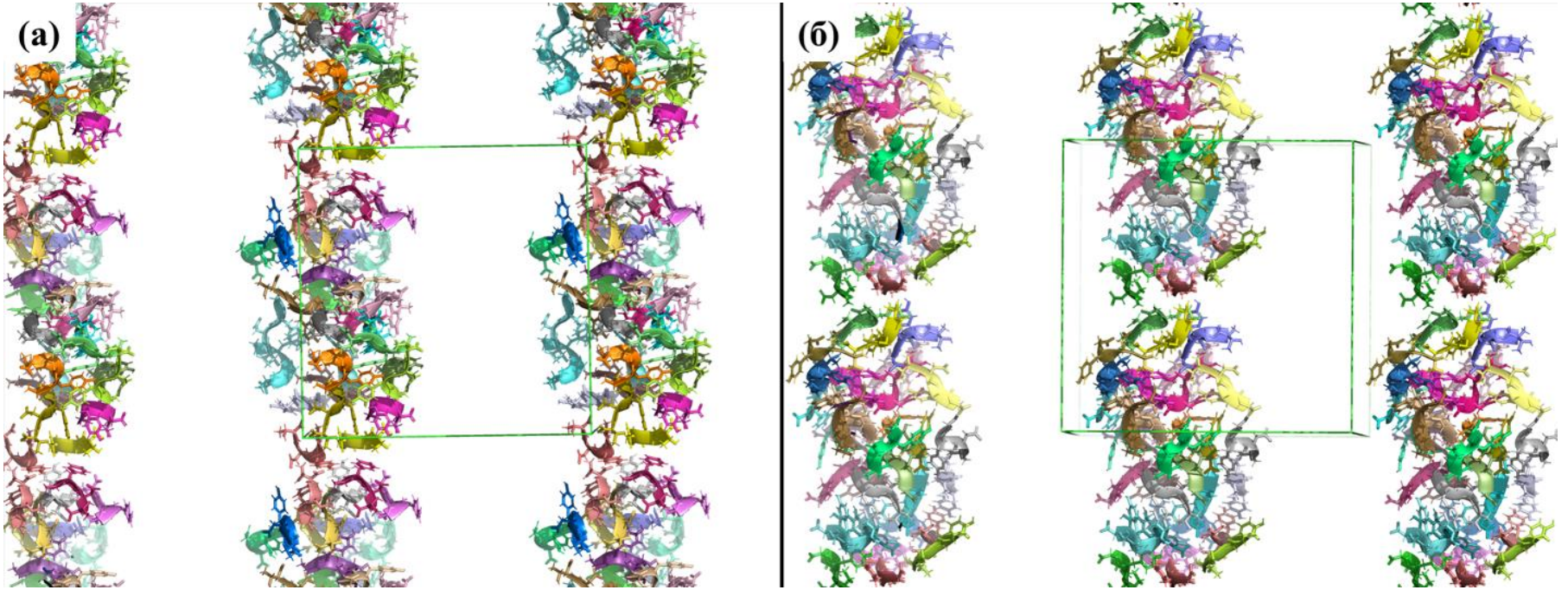


Пептиды GYDT и TDYG

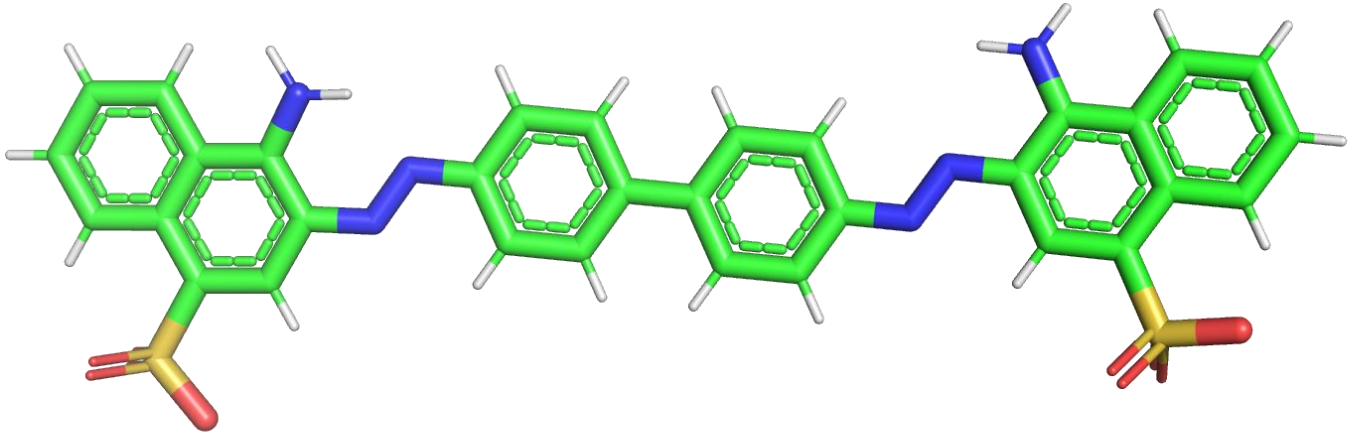


Оказалось, что хотя хроматография пептидов GYDT и TDYG показывает что они имеют преимущественно тетрамерную форму, МУРН показывает, что в растворе они собираются в протяжённые структуры...

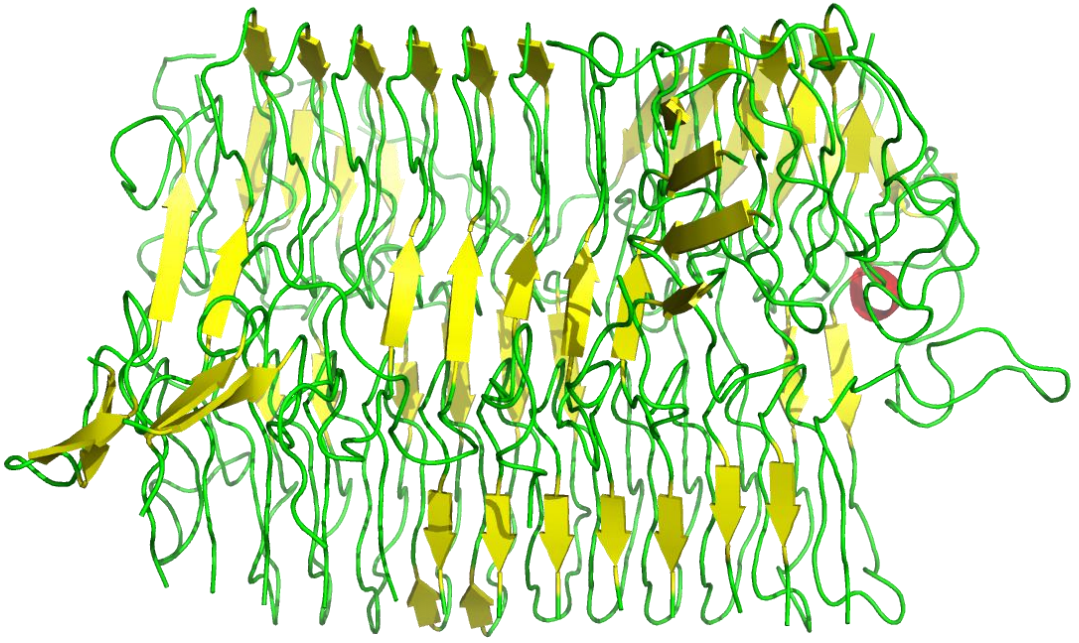
Пептиды GYDT и TDYG



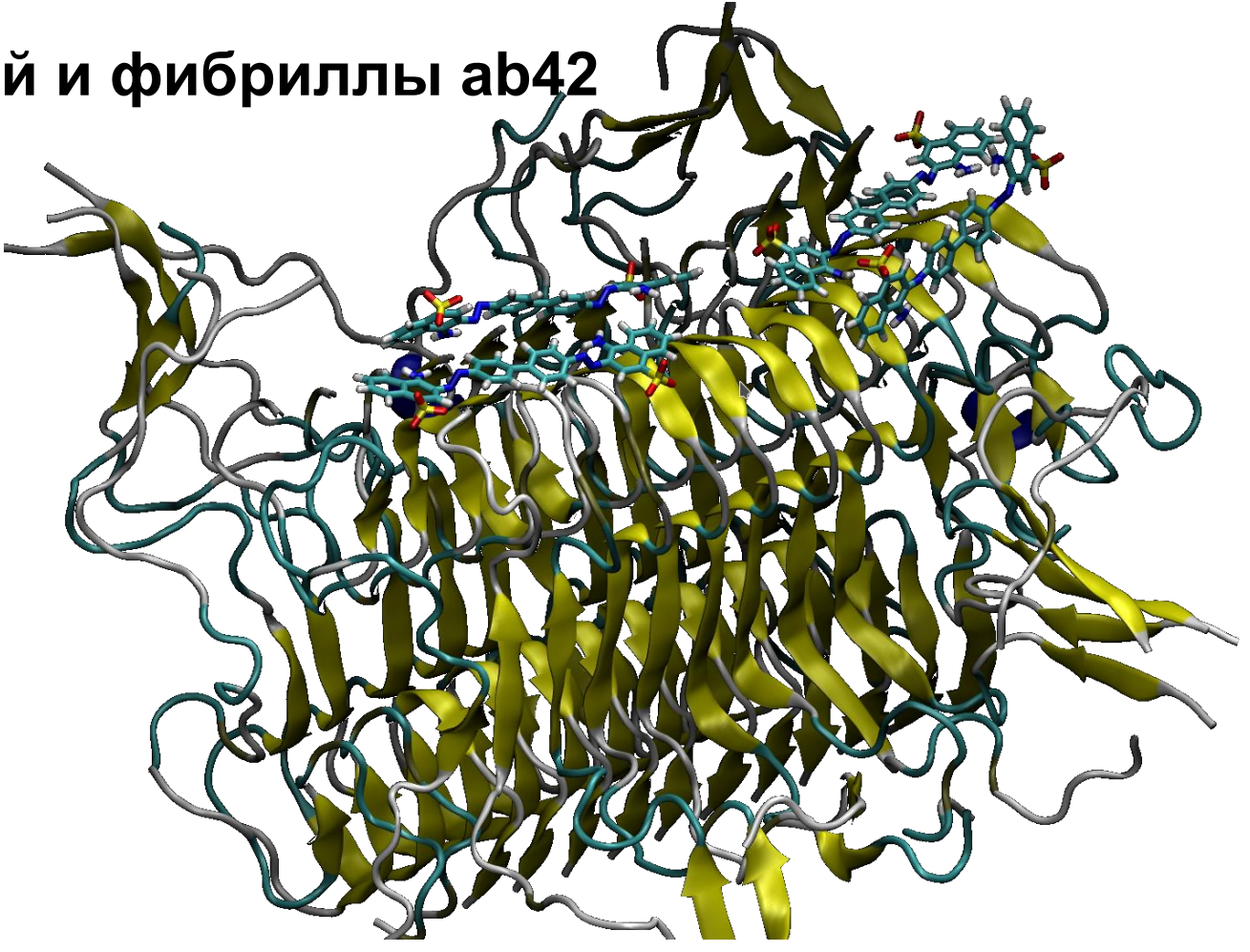
КонгоКрасный и фибриллы ab42



КонгоКрасный и фибриллы ab42



КонгоКрасный и фибриллы ab42



Благодарности

- Егоров В.В.
- Забродская Я.А.
- Исаев-Иванов В.В.
- Лебедев Д.В.
- Титов А.И.
- Шмидт А.Е.
- Иванова Н.С.
- Горелов С.В.