

Моделирование взаимодействий в бионаноструктурах

Г.Ю.Ризниченко

Кафедра биофизики Биологического факультета Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Уровни организации живых систем

- Организмы (mm-10 m)
 - органы
 - Клетки (mm-cm)

• Атомы (10⁻¹⁰ m)



Субклеточные системы (nano) 10⁻⁷-10⁻⁶m
Биомакромолекулы и малые молекулы
10⁻⁹-10⁻⁸m



Иерархия размеров и времен



В течение миллирдов лет эволюции

- Живые системы научились использовать физические законы для решения своих проблем (обмен веществ, рост, размножение, отбор, смерть),
- создавая сложную геометрию внутриклеточных реакционных объемов
- На нано-уровне мы можем наблюдать, как физические законы реализуют биологические функции

Экспериментальные методы

- Дали инструмент для изучения наноструктур с высоким разрешением (вплоть до Å)
- Электронная микроскопия
- Рентгено-структурный анализ

Атомно-силовая микроскопия Туннельная микроскопия

• Остается проблема – наблюдать динамику

Молекулярная динамика









Лапласовский детерминизм

всякое состояние Вселенной есть следствие предыдущих и причина последующих ее состояний.

Ум, которому были бы известны для какого-либо данного момента все силы, одушевляющие природу, и относительное положение всех ее составных частей, если бы вдобавок он оказался достаточно обширным, чтобы подчинить эти данные анализу, обнял бы в одной формуле движение величайших тел вселенной наравне с движениями легчайших атомов: не осталось бы ничего, что было бы для него недостоверно, и будущее, так же как и прошедшее, предстало бы перед его взором



Пьер Симон Лаплас 1749-1827 Теория вероятностей, математический анализ, небесная механика

Возможность напрямую наблюдать взаимодействия атомов дала вычислительная техника

предполагая, что справедлива классическая механика.

Составляя уравнения движения механической системы в числе, равном числу степеней свободы, и интегрируя их, мы принципиально можем получить исчерпывающие сведения о движении системы. Однако если нам приходится иметь дело с системой, хотя и подчиняющейся законам классической механики, но обладающей колоссальным числом степеней свободы, то при практическом применении методов механики мы сталкиваемся с необходимостью составить и решить такое же число дифференциальных уравнений, что представляется, вообще говоря, практически неосуществимым. Следует подчеркнуть, что если бы даже и можно было проинтегрировать в общем виде эти уравнения, то совершенно невозможно было бы подставить в общее решение началь-

ные условия для скоростей и положений этих частиц

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ФИЗИКА

ЧАСТЬ 1

ИЗДАНИЕ 3-е, ДОПОЛНЕННОЕ Е. М. ЛИФШИЦЕМ и Л. П. ПИТАЕВСКИМ

Допущено Министерством высшего и среднего специального образования СССР в качестве учесного погобия для студентов физических специальностей университетов

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА» ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ МОСКВА 1976

1976

Первые работы

Phase Transition for a Hard Sphere System

B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT University of California Radiation Laboratory, Livermore, California (Received August 12, 1957)

A CALCULATION of molecular dynamic motion has been designed principally to study the relaxations accompanying various nonequilibrium phenomena. The method consists of solving exactly (to the number of significant figures carried) the simultaneous classical equations of motion of several hundred particles by means of fast electronic computors. Some of the details as they relate to hard spheres and to particles having square well potentials of attraction have been described.^{1,2} The method has been used also to calculate equilibrium properties, particularly the equation of state of hard spheres where differences with previous Monte Carlo³ results appeared.

The calculation treats a system of particles in a rectangular box with periodic boundary conditions.⁴ Initially, the particles are in an ordered lattice with velocities of equal magnitude but with random orientations. After a very short initial run^{1,2} the system reached the Maxwell-Boltzmann velocity distribution so that the pressure could thereafter be evaluated directly by means of the virial theorem, that is by the rate of change of the momentum of the colliding particles.^{1,2} The pressure has also been evaluated from the radial distribution function.⁶ Agreement between the two methods is within the accuracy of the calculation.

A 32-particle system in a cube and initially in a facecentered cubic lattice proceeded at about 300 collisions an hour on the UNIVAC. For comparison a 96-particle system in a rectangular box and initially in a hexagonal arrangement has been calculated, however only at high densities so far. No differences in the pressures can be detected. It became apparent that some long runs were necessary at intermediate densities, accordingly the IBM-704 was utilized where, for 32 particles, an hour is required for 7000 collisions. Larger systems of 108, 256, and 500 particles can also conveniently be handled; in an hour 2000, 1000, and 500 collisions, respectively, can be calculated. The results for 256 and 500 particles are not now presented due to inadequate statistics.



Молекулярная динамика

THE JOURNAL OF CHEMICAL PHYSICS VOLUME

VOLUME 31, NUMBER 2

AUGUST, 1959

Studies in Molecular Dynamics. I. General Method*

B. J. ALDER AND T. E. WAINWRIGHT Lawrence Radiation Laboratory, University of California, Livermore, California

 $m_i \mathbf{a}_i(t) = \mathbf{F}_i(t)$ [масса × ускорение = сила]

 $\mathbf{a}_i(t) = \mathrm{d}\mathbf{v}_i(t)/\mathrm{d}t = \mathrm{d}^2\mathbf{r}_i(t)/\mathrm{d}t^2$

$$m_i \mathrm{d}^2 \mathbf{r}_i(t) / \mathrm{d}t^2 = \mathbf{F}_i(t)$$

$$\mathbf{F}_{i}(t) = -\partial U(\mathbf{r}_{1}, \dots, \mathbf{r}_{N}) / \partial \mathbf{r}_{i}$$

Нужно знать лишь $U(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N)$ или **F** !





Три кита науки



Методы моделирования систем разных масштабов



Число частиц в работах по МД

• 1964 1.000

Rahman

 1977 454 тяжелых атома - ингибитор трипсина панкреатической железы McCammon J.A., Gelin B.R. and Karplus M., Dynamics of folded proteins. nature 267: 585-590, 1977

Abraham

Stadler

Müller

Roth

Swope, Anderson

Beazley, Lomdahl

- 1984 200.000
- 1990 1.000.000
- 1994 100.000.000
- 1997 1.213.857.792
- 1997 1.399.440.000
- 1999 5.180.116.000
- 2000 8.500.000.000 Vashishta
- 2003 19.000.416.964 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2005 160.000.000 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2006 320.000.000 Kadau, Germann, Lomdahl
- 2008 1.000.000.000 Kadau, Germann

медицинская химия

Х.-Д. Хёльтье, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА





Молекулярное моделирование

Schlick T. Molecular modeling and simulation. An interdisciplinary guide. Springer, 2002, 2010

Квантовая химия и молекулярная динамика

- Все процессы в молекулах (биомакромолекулах) основаны на взаимодействиии атомов
- MD (molecular dynamics) Молекулярная динамика рассматривает атомы как твердые тела и описывает динамику взаимодействия атомов в соответствии с уравнениями Ньютона и Лагранжа.
- Уровень электронов и протонов квантовая механика

$$\frac{-\hbar^2}{2m}\nabla^2\Psi + U(x, y, z)\Psi(x, y, z) = E\Psi(x, y, z)$$

Procedure of MD



Pingwen Zhang, Molecular Dynamics Simulations (http://math.xtu.edu.cn/myphp/math/image/MD.ppt)

Молекулярная механика

Атомы в молекуле – упругие шарики различных размеров, соединенные пружинками разной длины (связями)



В процессе расчетов полная энергия минимизируется относительно атомных координат

$$E_{tot} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{elec} + \dots$$

*E*_{tot} – полная энергия молекулы

*E*_{str} – энергия деформации связей

*Е*_{bend} – энергия деформации валентных углов

*E*_{tors} – энергия деформации торсионных углов

E_{vdw} – энергия ван-дер-ваальсовских

взаимодействий

*E*_{elec} – энергия электростатических взаимодействий

Вклады в энергию

$$E_{str} = \frac{1}{2} k_b \left(b - b_0 \right)^2$$

Растяжение валентных связей

 $E_{bent} = \frac{1}{2} k_{\theta} \left(\theta - \theta_0 \right)^2$ Деформация валентных углов (в плоскости)

 $E_{tors} = \frac{1}{2} k \varphi (1 + \cos(n\varphi - \varphi_0))$ Деформация торсионных (двугранных) углов

$$E_{vdw} = \sum \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{6}} \right)$$

Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия (потенциал Ленарда-Джонса)

$$E_{elect} = \frac{1}{\varepsilon} \frac{Q_1 Q_2}{r}$$

Электростатические взаимодействия

Ван-дер-Ваальсовские взаимодействия

Lennard-Jones interaction potential





Эдвард Ленард-Джонс



r – расстояние между атомами

Уравнения движения атома і



$$U(r_{ij},\theta_{ij},\varphi_{ij}) = \frac{1}{2}\sum_{ij}k_{vi}(v_{i}-v_{0i})^{2} + \frac{1}{2}\sum_{ij}k_{\theta}(\theta_{i}-\theta_{0i})^{2} + \frac{1}{2}\sum_{ij}k_{\varphi}[1+\cos(n\varphi_{ij}-\varphi_{0ij})]$$
$$+\sum_{ij}(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^{6}} + \frac{q_{i}q_{j}}{r_{ij}}) + (\sum_{ij}(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} + \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{12}})]$$

Потенциал водородных связей

Силовые поля

 В МД вычисляется полная энергия молекулы в терминах отклонений линейных связей, валентных и торсионных углов, а также несвязевых взаимодействий от неких стандартных «ненапряженных значений». Набор этих ненапряженных значений называется силовым полем

Движение молекулы белка происходит в среде – в цитоплазме (вода + ионы)

Неявный растворитель

 На каждую степень свободы приходится определенная доля кинетической энергии, которая включается в потенциал. Плюс взимодействия с молекулами воды и ионами (задается формулой)

$$U_{pacmb} = \frac{3}{2}k_{o}T + \dots = m_{i}\left\langle \left(\frac{dx_{i}}{dt}\right)^{2}\right\rangle + \dots$$

Явный растворитель



Молекула аспирина в воде

Периодические (тороидальные)

Граничные условия



MD simulation of Barnase-Barstar encounter complex evolution on a GPU using SASA implicit solvent model



MD simulation of Barnase-Barstar encounter complex evolution on a GPU using SASA implicit solvent model





На пути к нанометрам и микросекундам

- Моделирование элементарных объектов больших размеров (в MD атомы)
- Суперкомпьютеры
- Системы GRID (мировая компьютерная сеть)
- Мезоскопическое моделирование (course-graining models) Дословно: «крупнозернистое»
- Огрубленные модели
- Разномасштабное моделирование. Частицы+поля
- Multiscale modeling (particles + fields)

Нано-электростанции в живой клетке

- Дыхание
- Митохондрии

- Производство энергии
- АТФ из энергии солнечного света
- Хлоропласты (зеленые растения и водоросли)
- и хроматофоры (бактерии)

Производство энергии осуществляется в субклеточных системах



1/7/0 REMF

⁰⁸LungTEM



Fig. 1. A schematic representation of the oxidative phosphorylation system. The three-dimensional structures of the individual complexes were obtained from the PDB database. The coordinates used are as follows: complex II, 1FUM, as represented by fumarate reductase; complex III, 1BCC, 1BE3, and 1QCR; complex IV, 2OCC. Ribbon

Хлоропласты. Микрофотография и схема



Структура мультиферментных комплексов



Традиционный подход – кинетические модели



 $PQH_2 \Leftrightarrow PQ$

R

Rubin, Riznich. In: Photosyn. in Silico Govinjee, Laisk, Nedbal Editors Springer, 2009

Лебедева и др., 2000, 2002; Беляева и др., 2006; Beljaeva, Renger et al., Phot. Res. 2008

Ризниченко и др., Биофизика №1, 2009;

ФС2 CI - хлорофилл Phe - феофитин Q_A,Q_b – хинонные акцепторы

$$F = \frac{k_F}{k_L} (x_2 + y_2 + z_2 + g_2 + x_6 + y_6 + z_6 + g_6)$$

Схема процессов в фотосинтетической мембране, описанных в



Kinetic curves of variables of the model



Недостатки кинетических моделей

- Трудности в описании пространственной гетерогенности
- Несвободная диффузия подвижных переносчиков
- Невозможность проследить судьбу отдельного участника процесса



Изображения мембраны тилакоида





Атомная силовая микроскопия

Вид участка тилакоидной мембраны в электронный микроскоп. Размер изображения 4 мкм. Грана – структурная единица тилакоида, имеет форму диска диаметром 500 нм и толщиной 15-20 нм

Взаимодействие между Pc и cytf



Kovalenko, I.B., Abaturova, A.M., Gromov, P.A., Ustinin, D.M., Grachev, E.A., Riznichenko, G.Y. and Rubin, A.B. (2006) Phys. Biol. **3**, 121-129

Метод прямого многочастичного моделирования

Коваленко и др., 2003, 2007,2008, 2009; Kovalenko et al., 2006; Абатурова и др., 2008; Дьяконова и др., 2008; Устинин и др., 2009; Ризниченко и др., 2009; Rubin, Riznichenko in "Photosynthesis in Silico" Springer, 2009



Взаимодействие двух молекул

Для каждой частицы решается уравнение:

•
$$\frac{dx}{\xi dt} = f(t)$$

 Здесь f(t) – случайная сила, распределенная по Гауссу с нулевым средним и дисперсией, равной 2kTξ, k – постоянная Больцмана, T – температура, ξ – коэффициент трения в среде, вычисляемый (в предположении о сферичности частицы) по формуле,

$$\xi = 6\pi\eta a$$

где η – вязкость среды, а – радиус частицы

Параметры прямой модели: Эффективный радиус взаимодействия Вероятность докинга Модельная траектория молекулы PQ в мембране с встроенными ФС1, ФС 2 и цитохромными комплексами



Approximation of cyt f and Pc by ellipsoids of rotation



Molecular mass Axes of ellipsoids of rotation **Cyt f** M = 27.9 КДа a=47 Å, b=17 Å Рс M = 10.5 КДа a=21 Å, b=14 Å

Approximation of Pc and cyt f by the number of spheres for the simulation of collisions



Pc

Cyt f

Green - atoms, blue – sphere approximation

To calculate interactions at the distance less than 35Å

Equipotential surfaces calculated according to Poisson-Boltzmann equations





Changes of Pc potential by mutations



Changes of Pc potential by mutations



Changes of Pc potential by mutations



Reaction between cyt f and different Pc mutants in solution

Dependence of Log k from Ion strength

experiment A. Kannt et al.(1996)

modeling



k - (M·c)⁻¹, I - M; pH=7 ; r D42-R209 -18 A, r E43-K187 -18 A, r D44-K187 -18 A, r E60-K58 -25 A, r Cu-Fe – 40A; P=0.01; dt=100 ps

Visualization of direct model (reaction in the solution)



 $Pc - blue, Cytb_6 f - green.$ Visualization by ellipsoids of revolution

Reaction in lumen of thilakoid



Взаимодействие Рс и PSI

PS I potential (according to Puasson-Boltzmann equation)



Ионная сила - 100 mM, pH=7, ε_{p-pa} =80; $\varepsilon_{белка}$ =2; красный цвет -6.5 мВ, синий + 6.5 мВ; кружочками обозначены атомы молекул

Electrical Potential around PSI complex from pea and cyanobacteria (point of view - the place of Pc)



Ионная сила - 100 mM, pH=7, ε_{p-pa} =80; $\varepsilon_{белка}$ =2; красный цвет -6.5 мВ, синий + 6.5 мВ; кружочками обозначены атомы молекул

Фотосинтетический электронный транспорт. Комплексы и подвижные переносчики



Фрагмент Тилакоида

Мезоскопический подход

- Описание процессов внутри комплексов с помощью уравнений для вероятностей состояний
- Многочастичная Броуновская Динамика для подвижных переносчиков
- Уравнения в частных производных для распространения электрохимического потенциала в люмене.
- (Устинин и др., в печати)

Фотосинтеттическая мембрана зеленых растений и водорослей



Initial profile of proton concentration on membrane surface

Simulation of Δ pH creation



Proton concentration in lumen



Proton concentration in lumen, ATP-formation,



Общая схема процессов





Сектор информатики и биофизики сложных систем каф. Биофизики Биологического ф-та МГУ



www.biophys.msu.ru

