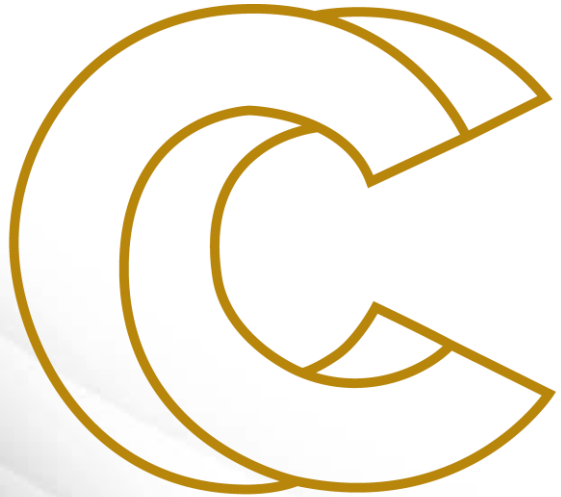


EURO

Moleküler Dinamik Simülasyon Çalışmalarının ABC’si

29 Eylül 2022

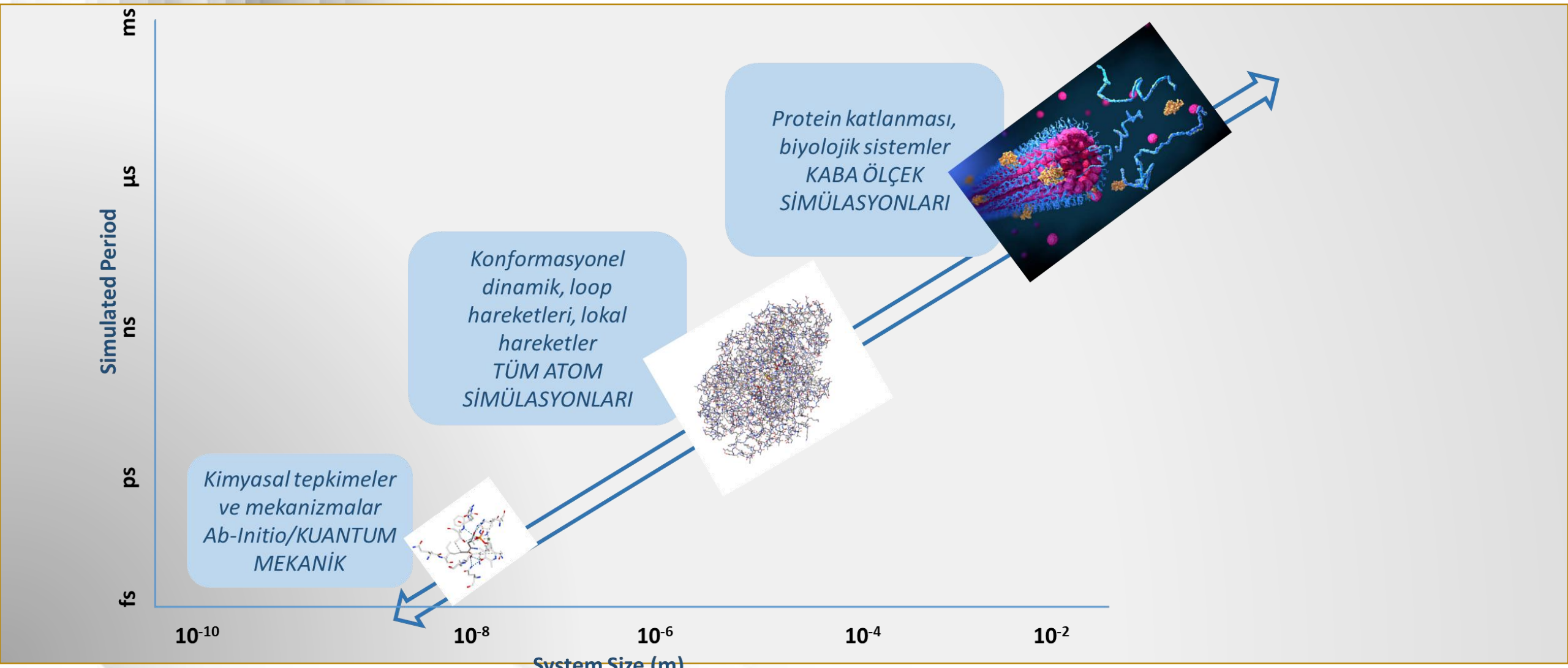
F. Aylin Sungur

Başlangıç olarak…

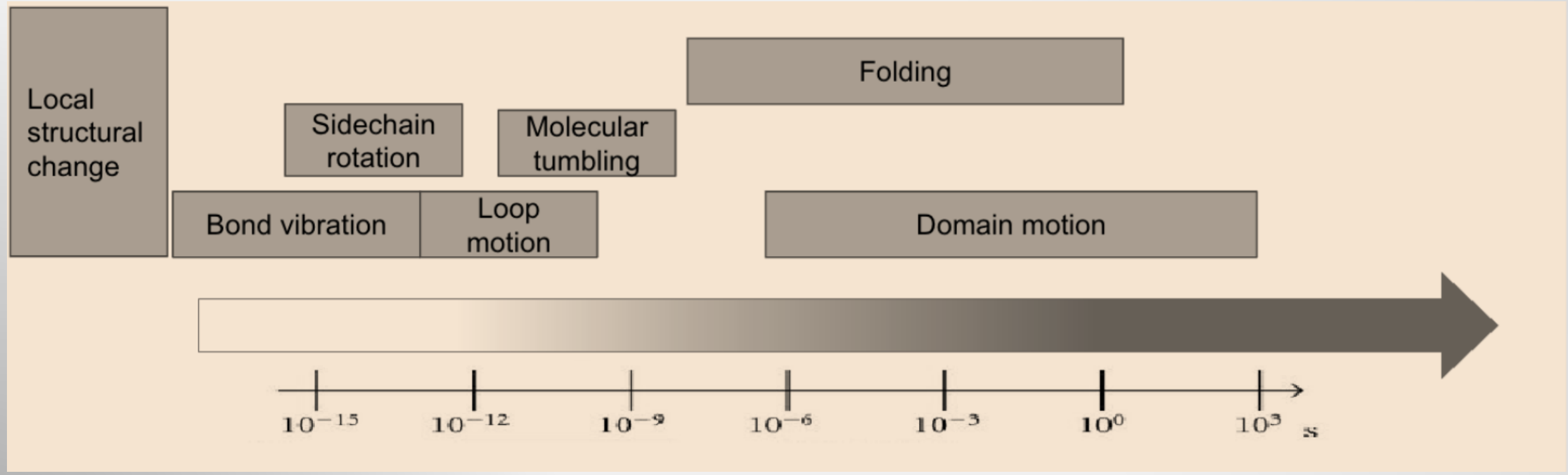
“Every sentence I utter must be understood not as an affirmation but as a question. “

Niels Bohr (1885–1962).

Moleküler Modelleme



Protein Yapısal Değişiklik Süreleri



Moleküler Dinamik Simülasyon ?????

- Deneysel olarak yapısı belirlenmiş bir protein bağlı ligandı çıkarın ve ardından ligandın çıkarılmasının protein konformasyonuna etkisini
- Bağlı bir ligandı farklı bir ligandla değiştirin veya deneysel yapıda bulunmayan bir ligand ekleyin
- Proteindeki bir veya daha fazla amino asit rezidüsünü mutasyona uğratarak mutasyonun işlevsel etkisini açıklamak veya tahmin etmek
- Transmembran voltajının veya mekanik gerilmenin etkisini yakalamak için atomlara dış kuvvetler uygulamak

Hangi bilgisayar?

- Dizüstü ?
- Masaüstü?
- İş istasyonu
- Sunucu (CPU)
- GPU

Tarihsel Gelişim

1971 Protein Data Bankası kuruldu
1975 Databankta 50 adet çözümlenmiş yapı bulunuyordu
1985 NSF 5 tane Ulusal HPC merkezini kurdu
1998 İyon kanalı protein kristal yapısı çözüldü
2003 Insan genom sekansı tanımlandı

Figure : Schlick, T., Portillo-Ledesma, S. Biomolecular modeling thrives in the age of technology. *Nat Comput Sci* **1**, 321–331 (2021). https://doi.org/10.1038/s43588-021-00060-9

Tarihsel Gelişimi

- **Kuvvet alanı (Force Fields)**
  - 20. yy ilk yarısı vibrational spectroscopy
  - İlk formülasyon “Urey, HC; Bradley, CA., Jr. Phys. Rev. **1931** 38 pp 1969. “
    - Hooke’s Law – Morse Potential
- **1946**
  - Molekül yapılarının hesaplanması/modellenmesi için

Sterik etkileşimler ve bağ germe(bond stretching) , açı bükme (angle bending) ve burulma (torsional) titreşim modlarının Newton mekaniği ile kombinasyonu üzerinden MOLEKÜLER MEKANİK (AMPRİK KUVVET ALANI) çalışmaları

Hill, T. L. J. Chem. Phys. 1946 14 465.
Dostrovsky, I; Hughes, ED.; Ingold, CK. J. Chem. Soc. 1946 173.
Westheimer, FH.; Mayer, JE. J. Chem. Phys. 1946 14 733; Westheimer, FH. J. Chem. Phys. 1947 15 252

Tarihsel Gelişimi

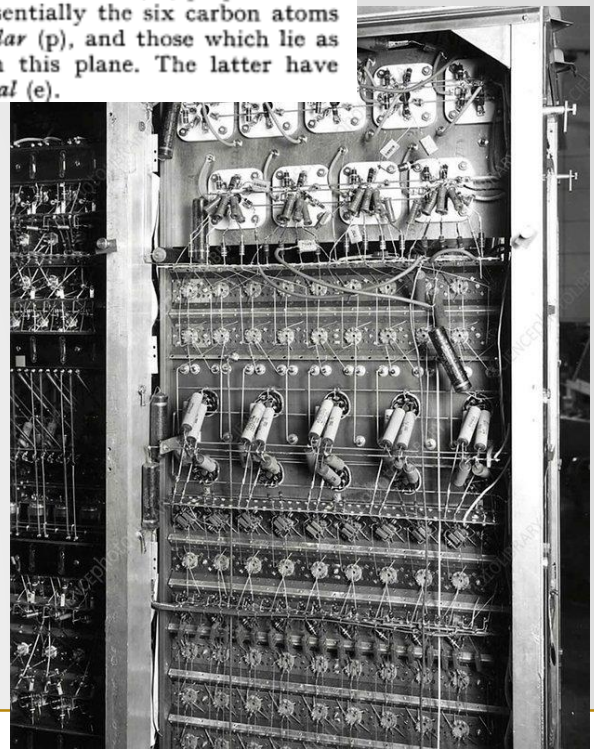
- **1950**
  - Barton'un steroidlerin konformasyonlarının kimyalarını nasıl etkilediğine dair kısa notunun yayınlanmasıyla
  - 3D yapılar ve konformasyonel analiz -> Yapı kararlılığı ve reaktivite
- **1953**
  - Los Alamos'dan bir grup
  - "Equation of State Calculations by Fast Computing Machines."
  - Bilgisayar : MANIAC
  - Simulated annealing -Metropolis algoritması-Monte Carlo yöntemi
  - Moleküler Dinamik Hesapları için ilk adımlar

STUDIORUM PROGRESSUS

The Conformation[1] of the Steroid Nucleus

By D. H. R. Barton[2], Cambridge, Mass.

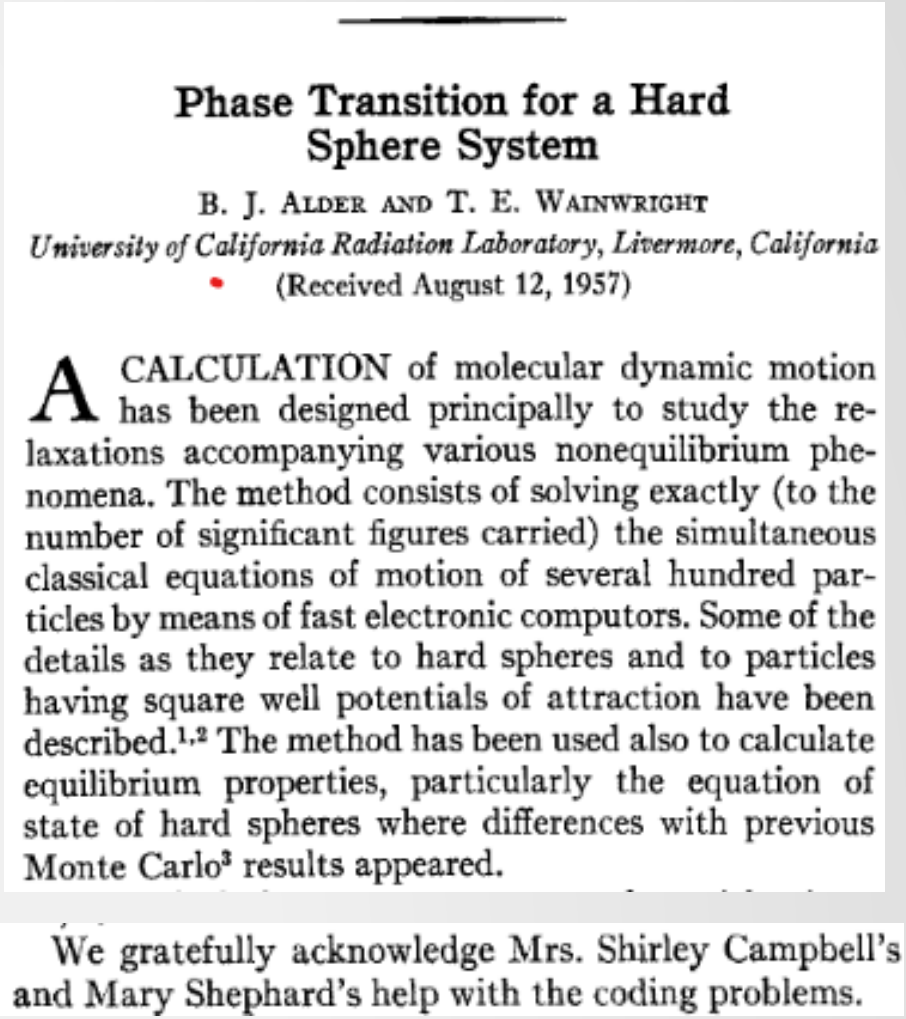
In recent years it has become generally accepted that the chair conformation of cyclohexane is appreciably more stable than the boat. In the chair conformation it is possible[3,4] to distinguish two types of carbon-hydrogen bonds; those which lie as in (Ia) perpendicular to a plane containing essentially the six carbon atoms and which are called[3] *polar* (p), and those which lie as in (Ib) approximately in this plane. The latter have been designated[3] *equatorial* (e).



Metropolis, N.; Rosenbluth, AW.; Rosenbluth, MN.; Teller, AH. Teller, E. J. Chem. Phys. 1953 21 91087

Tarihsel Gelişimi

- **1957** Alder ve Wainwright
  - atomların yalnızca mükemmel çarpışmalar yoluyla etkileştiği “hard sphere” modelini kullanarak en eski MD simülasyonu



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 Carlo[3] results appeared.

We gratefully acknowledge Mrs. Shirley Campbell's and Mary Shephard's help with the coding problems.

Tarihsel Gelişimi

- **1961**
  - Kuvvet alanlarını hesapları için bilgisayar kullanımı - **Hendrickson**
  - Moleküler yapının ampirik kuvvet alanı hesaplamaları -> orta büyüklükteki halkaların konformasyonları inceleniyor

Hendrickson, JB. J. Am. Chem. Soc. 1961 83 4537.

Tarihsel Gelişimi

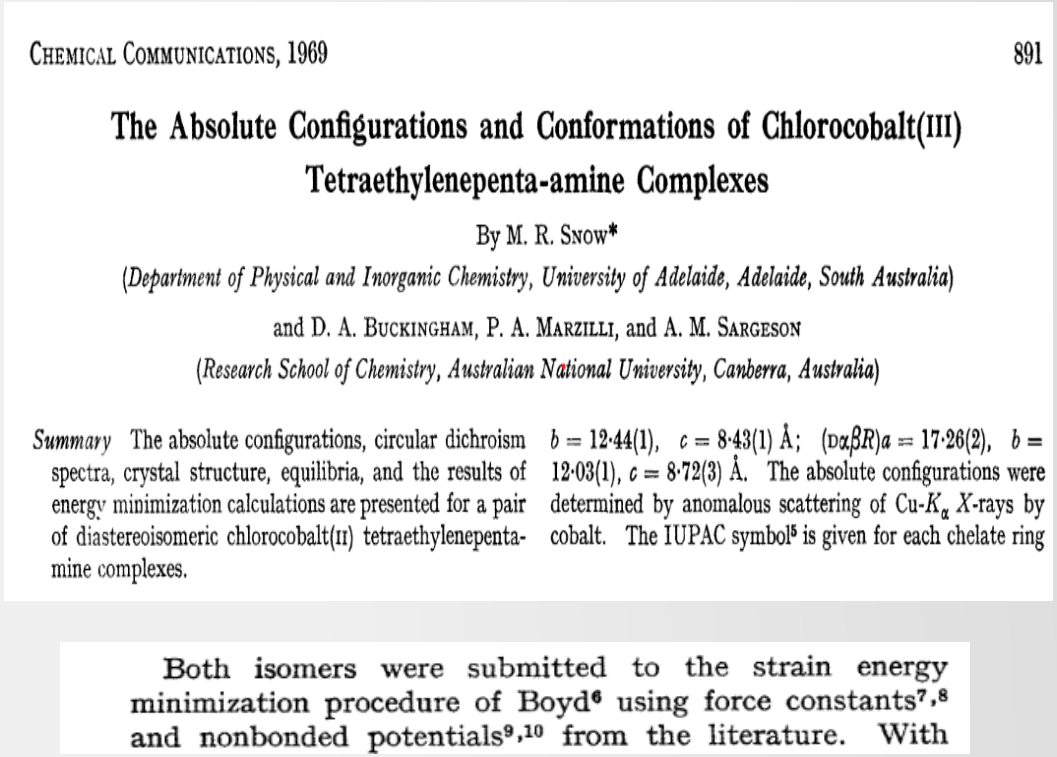
- **1965- WIBERG**
- Konformasyonel analizi için bilgisayarda kuvvet alanı hesaplamaları
- “steepest descent” algoritması
- Wiberg Kartezyen koordinatlarını iç koordinatlara dönüştürmek, bu koordinatlardan bağ uzunluklarını, bağ açılarını ve burulma açılarını hesaplamak için algoritmalar
- Hidrojenlerin metilen karbonu üzerindeki yerini tahmin etmek için geometri algoritması yazıyor.

Wiberg, KB. J. Am. Chem. Soc. 1965 87 1070.

Tarihsel Gelişimi

- **1968 BOYD**
- Siklofanların kuvvet alanı hesaplamaları -> strain energy minimization”
- “modifiye Newton-Raphson yöntemi

- **1969 SNOW**
- Boyd’s yöntemi kullanarak kobalt pentaamin şelatlarında geometri optimizasyonunun sonuçları



CHEMICAL COMMUNICATIONS, 1969 891

The Absolute Configurations and Conformations of Chlorocobalt(III) Tetraethylenepenta-amine Complexes

By M. R. SNOW*

(*Department of Physical and Inorganic Chemistry, University of Adelaide, Adelaide, South Australia*)

and D. A. BUCKINGHAM, P. A. MARZILLI, and A. M. SARGESON

(*Research School of Chemistry, Australian National University, Canberra, Australia*)

Summary The absolute configurations, circular dichroism spectra, crystal structure, equilibria, and the results of energy minimization calculations are presented for a pair of diastereoisomeric chlorocobalt(II) tetraethylenepenta-mine complexes. $b = 12{\cdot}44(1)$, $c = 8{\cdot}43(1)$ Å; $(\text{D}\alpha\beta R)a = 17{\cdot}26(2)$, $b = 12{\cdot}03(1)$, $c = 8{\cdot}72(3)$ Å. The absolute configurations were determined by anomalous scattering of Cu-K_α X-rays by cobalt. The IUPAC symbol[5] is given for each chelate ring

Both isomers were submitted to the strain energy minimization procedure of Boyd[6] using force constants[7,8] and nonbonded potentials[9,10] from the literature. With

Boyd, RH. J. Chem. Phys. 1968 49 2574.

Snow, MR.; Buckingham, DA.; Marzili, PA.; Sargeson, AM. J. Chem. Soc. Chem. Commun. **1969** 891

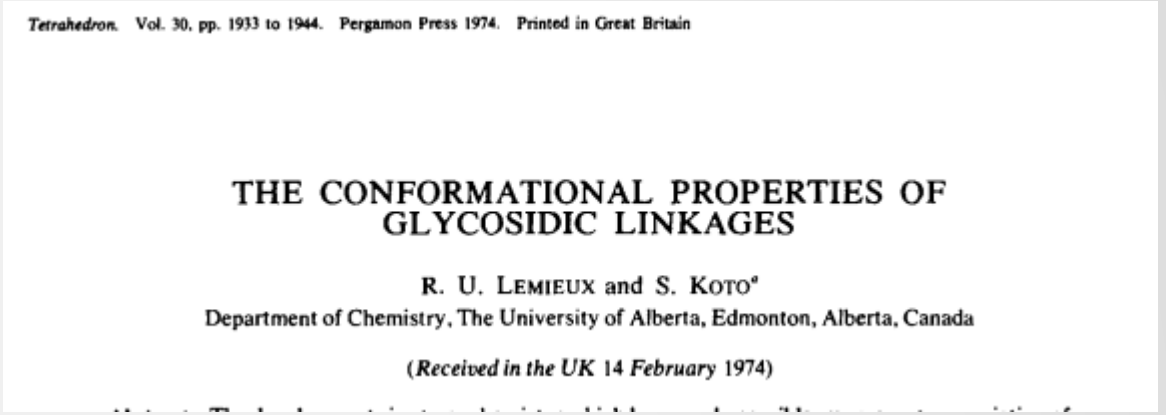
Tarihsel Gelişimi

- İlk ağ bağlantısı (**Internet**) **Ekim 1969'da** devletin desteğiyle UCLA'daki bir bilgisayar ve Stanford Research Institute Menlo Park'taki bir bilgisayar arasında kuruldu.

- 70'lerin ilk başında
  - **UNICEPP** -> Scheraga et al.,
  - Consistent Force Field (**CFF**) ->Lifson and Warshel
  - **MMI** force field -> Allinger et al.,
  - **EAS** force field -> Schleyer et al.

Tarihsel Gelişimi

- **1972 Wiberg ve Boyd,**
  - sistematik olarak torsiyon açısına dayalı konformasyonel dönüşümler için algoritma oluşturarak yayınladılar



Tetrahedron. Vol. 30, pp. 1933 to 1944. Pergamon Press 1974. Printed in Great Britain

THE CONFORMATIONAL PROPERTIES OF GLYCOSIDIC LINKAGES

R. U. LEMIEUX and S. KOTO*
Department of Chemistry, The University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

(*Received in the UK* 14 *February* 1974)

- **1974 Lemieux ve grubu ,**
  - Oligosakkaritlerin bilgisayar destekli moleküler modellemesi

Wiberg, KB; Boyd, RH. J. Am. Chem. Soc. **1972** 94 8426.
Lemieux, RU; Koto, S. Tetrahedron **1974** 30 1933;

Tarihsel Gelişimi

- **1977 McCammon, Gelin& Karplus**
- ampirik bir enerji fonksiyonunu kullanarak gerçekleştirilen ilk protein MD simülasyonu.
- Bovine pancreatic trypsin inhibitörünün (BPTI-500 atom) simülasyon süresi 9.2 ps.

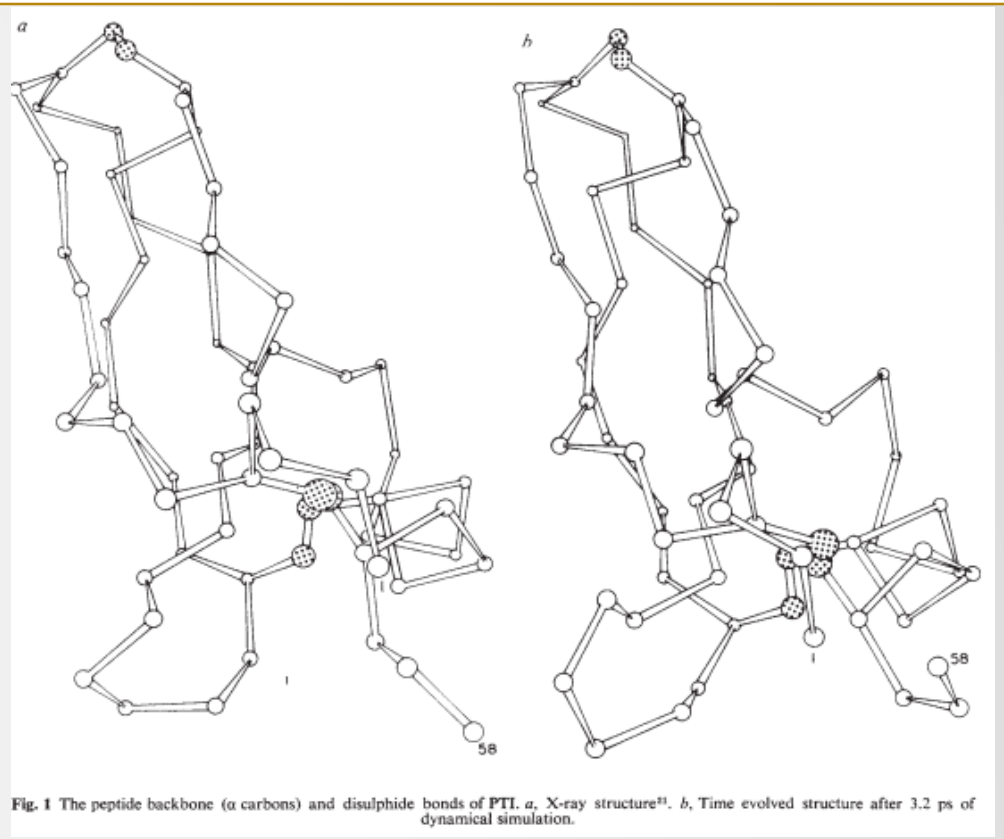


Fig. 1 The peptide backbone (α carbons) and disulphide bonds of PTI. *a*, X-ray structure[21]. *b*, Time evolved structure after 3.2 ps of dynamical simulation.

McCammon, J., Gelin, B. & Karplus, M. Dynamics of folded proteins. *Nature* **267**, 585–590 (1977). https://doi.org/10.1038/267585a0

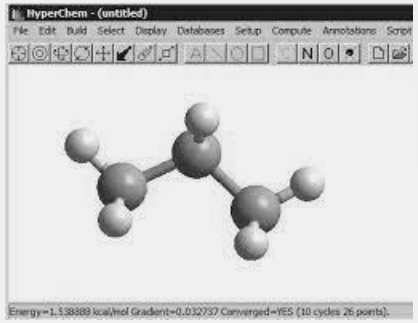
Tarihsel Gelişimi

- **1980'ler**,

✓Kişisel bilgisayar

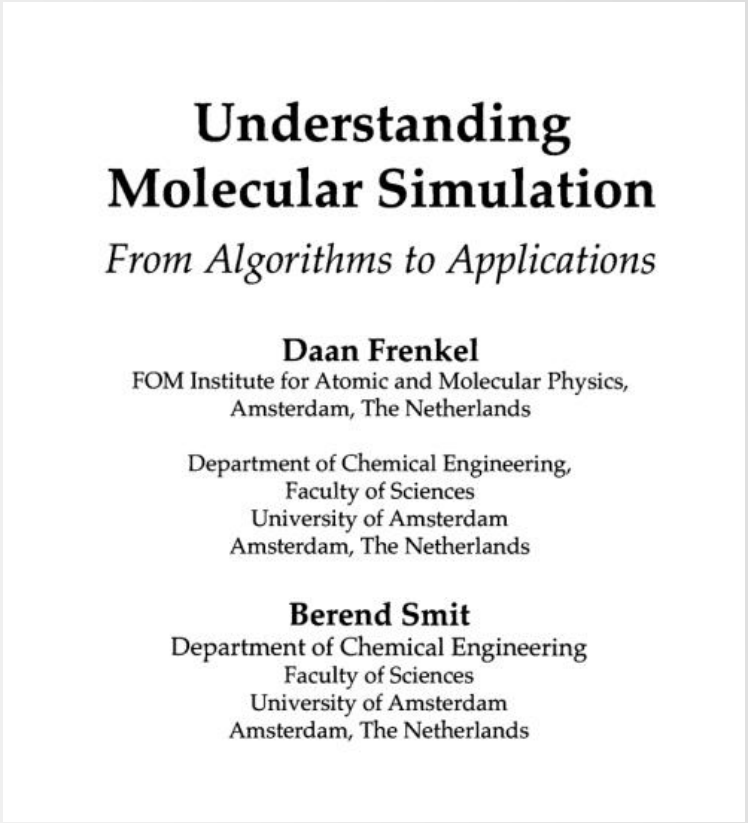
✓Bilgisayarların erişilebilirliği

✓Grafiksel kullanıcı arabiriminin (GUI) kullanımındaki artış



- **1980** : H. C. Andersen - MD method for NPH, NVT, NPT ensembles

- **1986 :** R. Car and M. Parrinello Ab initio MD (includes electronic degrees of freedom)



Understanding Molecular Simulation

From Algorithms to Applications

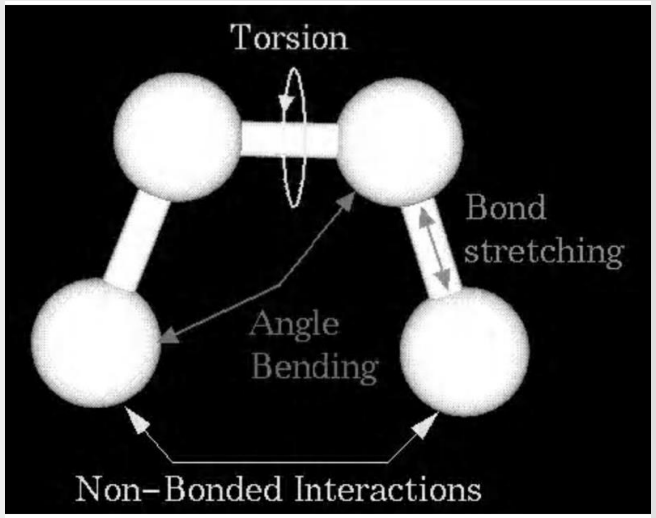
Daan Frenkel
FOM Institute for Atomic and Molecular Physics,
Amsterdam, The Netherlands

Department of Chemical Engineering,
Faculty of Sciences
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Berend Smit
Department of Chemical Engineering
Faculty of Sciences
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Moleküler Mekanik

- **Klasik Fizik – Hooke Kanunu**
  - Moleküllerde birbirine bağlı atomlar arasında farklı kuvvetler
  - İtme ve çekmelere sebep olabilecek yükler



✓Kuvvet Alanları

- ✓**Sınıf I**
- ✓ CHARMM, CHARMm (Biovia) AMBER, OPLS, GROMOS, SYBYL(Tripos)
- ✓ **Sınıf II**
- ✓ MMFF94, UFF, …
- ✓ **Sınıf III**
  - ✓DRUDE, AMOEBA (Tinker)

MM Enerjisi

$$E_{total} = E_{stretch} + E_{bend} +$$

Bağ içeren enerji terimleri

$$E_{torsion} + E_{vdW} + E_{electrostatic}$$

Bağ içermeyen enerji terimleri

$$+ E_{cross}$$

Yüksek dereceli (coupling) $E_{stretch\text{-}bend}$

$$+ E_{other}$$

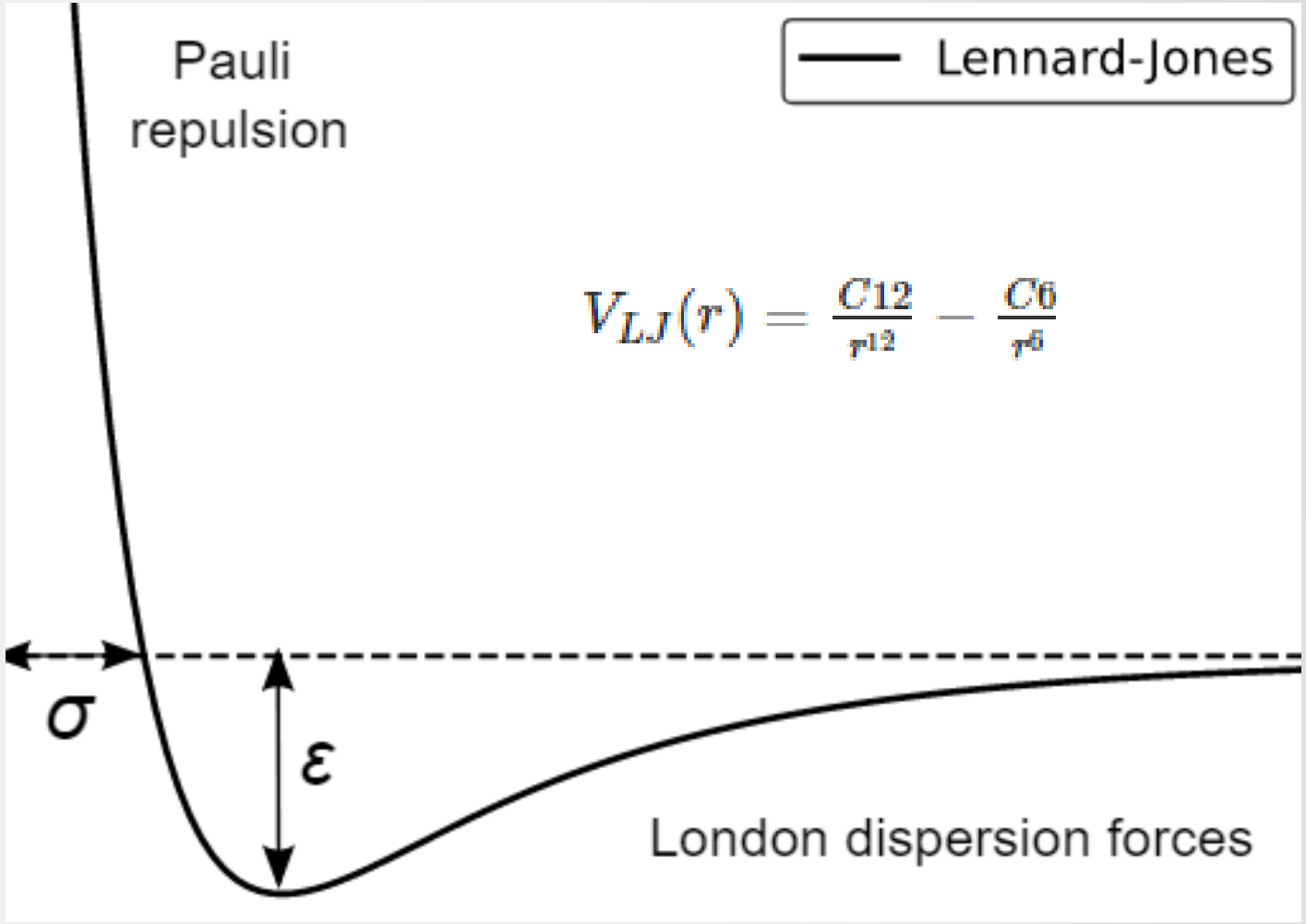
Özel olarak eklenene $E_{H\text{-}bonding}$

Bağ içermeyen terimler
VDW –Lennard Jones Potansiyeli

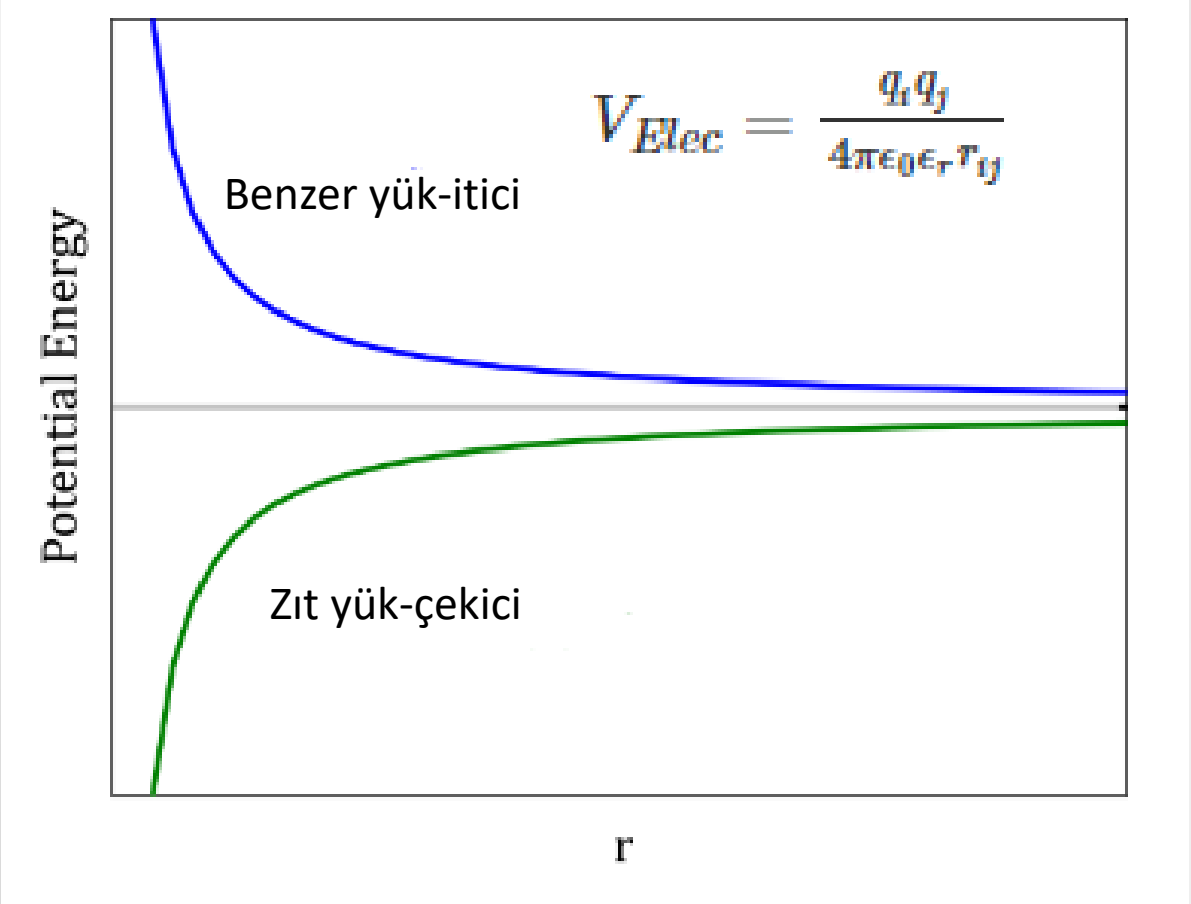
- 6-12 Terimi

$$V_{LJ}(r) = \frac{C12}{r^{12}} - \frac{C6}{r^{6}}$$

- The Buckingham Potential hesapsal açıdan pahalı



Bağ içermeyen terimler
Elektrostatik Potansiyel



Bağ içeren terimler

- Bağ potansiyeli-harmonic

$$V_{Bond} = k_b(r_{ij} - r_0)^2$$

- Açı Potansiyeli-harmonic

$$V_{Angle} = k_\theta(\theta_{ijk} - \theta_0)^2$$

- Dihedral Potansiyeli-Trigonometrik

$$V_{Dihed} = k_\phi(1 + cos(n\phi - \delta)) + \dots$$

- Uyumsuz (Improper) torsiyon potansiyeli-harmonik

$$V_{Improper} = k_\phi(\phi - \phi_0)^2$$

KUVVET ALANLARI

- Additive Kuvvet Alanları
  - AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.
  - CHARMM: Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics.
- Polarizable Kuvvet alanları
  - Drude
  - AMOEBA

MD Simülasyonları

- Moleküler simulasyon nedir?

Moleküler Dinamik
Deterministik
Hareket Denklemlerinin Integrasyonu (Integration of equations of motions)
Zaman elemanı içerir

MD Simülasyonları

MD: “N body” sistem için hareket denklemlerinin sayısal integrali

- Kuvvet ->İvme->Hız->Pozisyon

- Newtonian

$$F_i = m_i a_i = m_i \frac{d^2 x_i(t)}{dt^2}$$

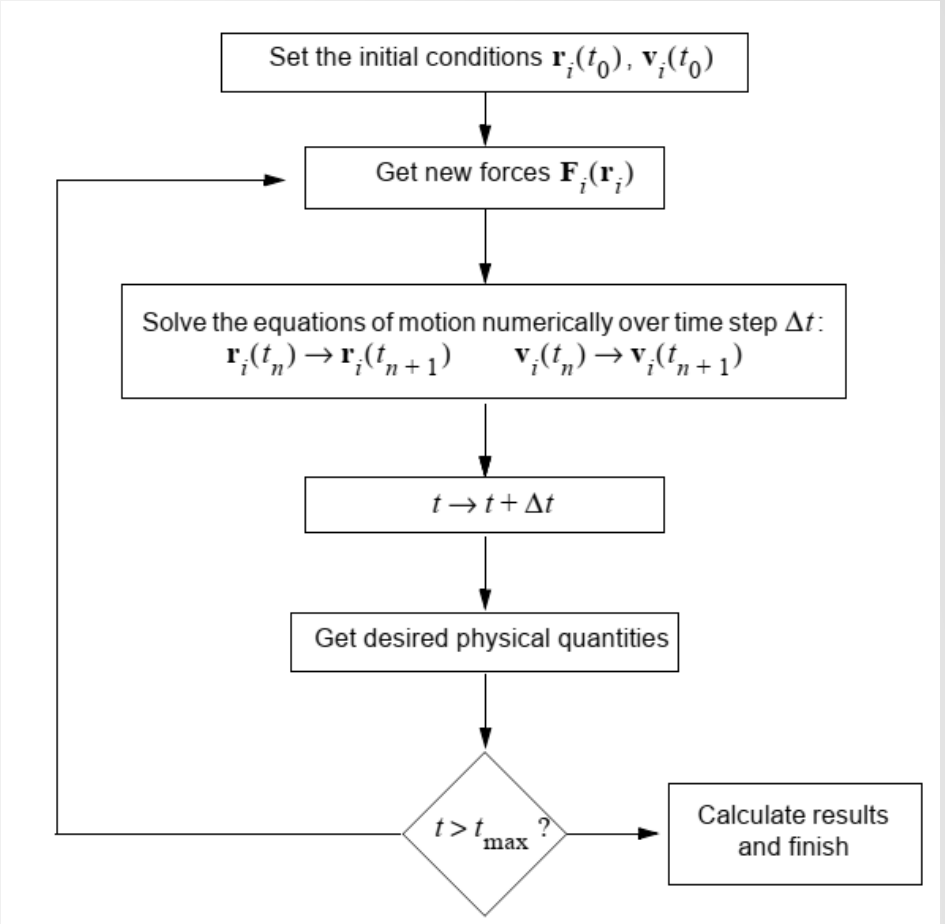
Gradient of the potential -> Force

$$F_i = -\frac{\partial V(r^N)}{\partial r_i}$$

$\Delta v = a \cdot \Delta t$ $v = v_0 + \Delta v$ $\Delta r = v \cdot \Delta t$

MD Programı

1. Temel parametreleri oku (sıcaklık, atomlar, zaman adımı, vb.)
2. Sistemi başlat - pozisyonlar ve hızlar
3. Kuvvetleri hesapla
4. Hareket denklemlerini integralini bul
5. Hesaplamalar için tanımlanan yeterli süre sonunda dur



MD Simülasyonları

Hareket Denklemlerinin Integrasyonu: N-body problem –numerik çözüm

- Verlet algoritması
- Leap-frog algoritması
- Beeman's algoritması

Tercih edilen:

Velocity Verlet:

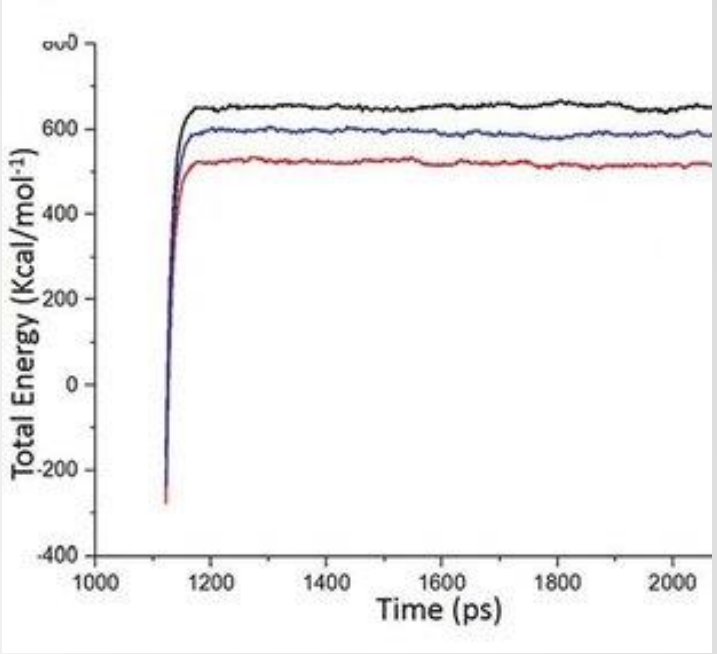
$r(t+\Delta t) = r(t) + v(t)\Delta t + (1/2)\, a(t)\Delta t^2$ Update of positions

$v(t+\Delta t) = v(t) + (1/2)\, [a(t) + a(t + \Delta t)]\Delta t$ Update of velocities

Başlangıç hızları rassal belirlenir.

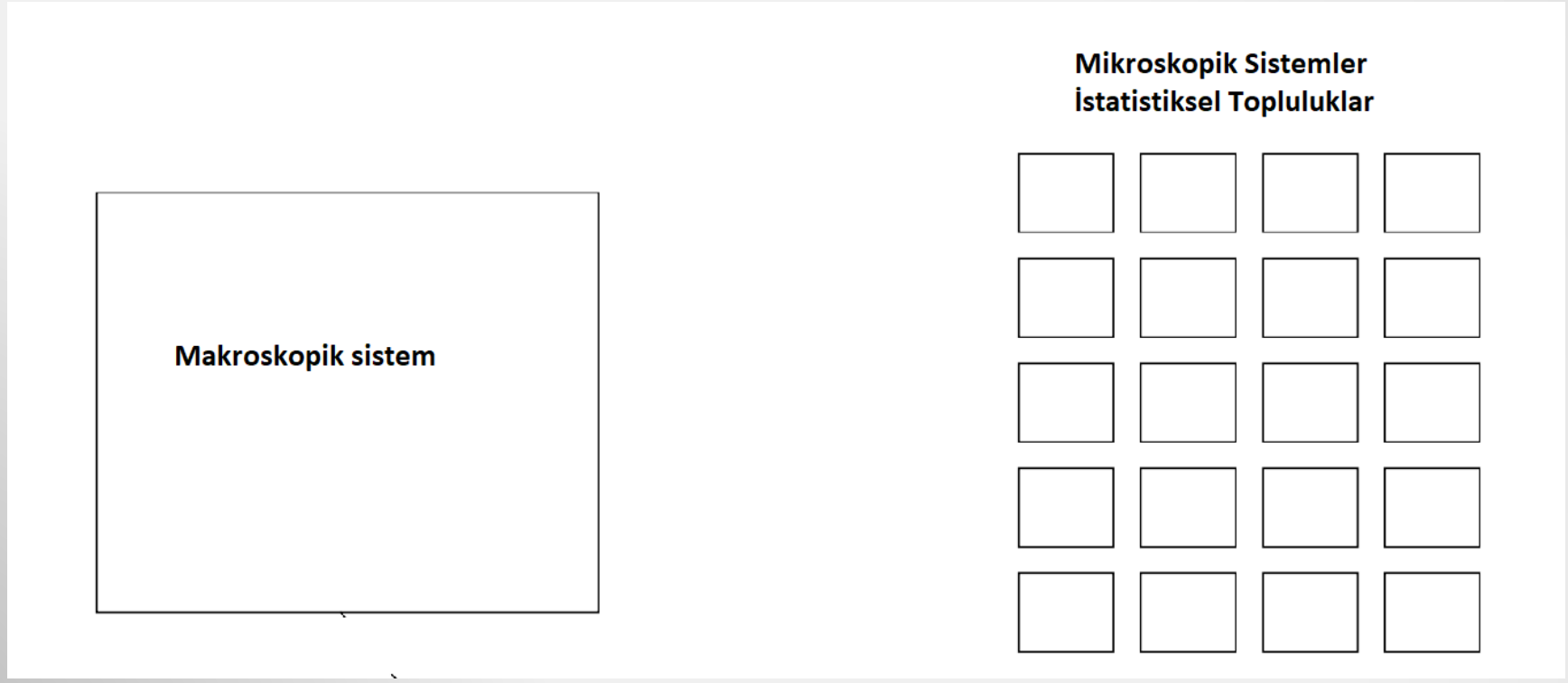
MD Programı- Time step seçimi

- Newton denklemleri toplam enerjisini (E) korur.
- Sayısal çözümlerin doğruluğu, enerjinin ne kadar sabit kaldığı ile kontrol edilebilir.
- **Time step seçilmesi:** Enerjinin korunmasında sayısal kararlılık ve doğruluk için,
- Çok küçük zaman adımları XXXX
- Çok büyük zaman adımları, XXXX



Zaman adımı (Δt) en hızlı hareketin periyodunun 1/10 ila 1/100'ü arasında seçilir.

Istatistiksel Toplulukları



Sistemin Özelliği = Tüm sistemlerdeki ortalama özellik

(Topluluk/Küme Ortalaması)

NVE, NVT, NPT Toplulukları

Topluluklar termodinamik değişkenlerin sabit değerleri ile karakterize edilir:

Enerji
Sıcaklık
Basınç
Hacim
Parçacık sayısı
Kimyasal Potansiyel

NVE, NVT, NPT Simülasyonları

NVE: Sabit parçacık sayısı, sabit hacim, sabit toplam enerji (Micro canonical)
Sıcaklık ve Basınç

NVT: Sabit parçacık sayısı, sabit hacim, sabit sıcaklık (canonical)
Toplam Enerji ve Basınç
-thermostat : sıcaklığı sabit tutmak için enerji ekleyen ve çıkaran algoritma
Berendsen thermostat, Anderson thermostat

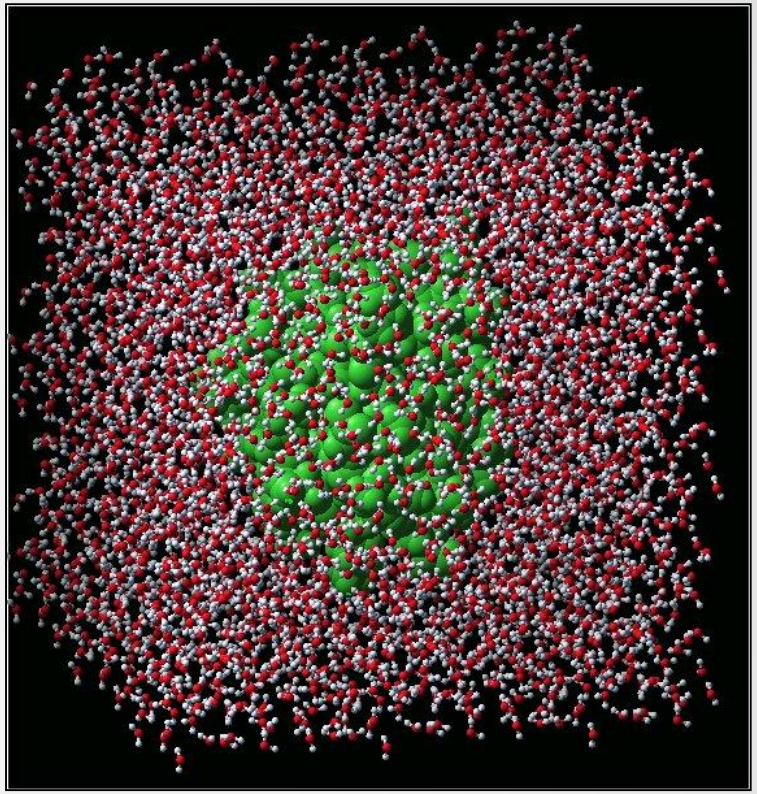
NPT: sabit parçacık sayısı, sabit basınç, sabit sıcaklık (isothermal-isobaric)
Toplam Enerji ve Hacim
-thermostat ve barostat : basıncı sabit tutmak için hacmi değiştiren algoritma

Termostatlar

- Berendsen
- Andersen
- Nose-Hoover
- Langevin

Çözücü içinde Simülasyon

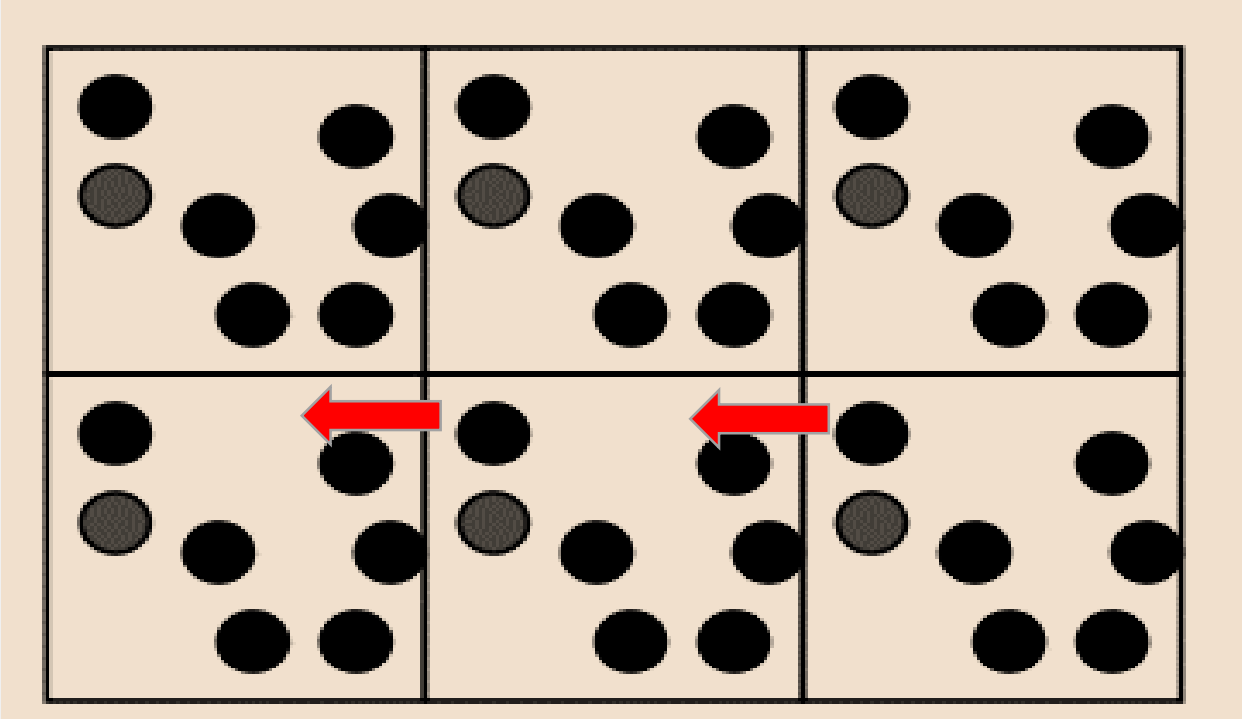
- Biomoleküller –Su
- EXPLICIT (AÇIK) YA DA IMPLICIT (ÖRTÜK)
- Su modelleri
- TIP3P , SPC, TIP4P



Periodik Sınır Koşulları

- SİSTEME GÖRE KARAR VERİLECEKLER

- Kutu Büyüklüğü
- Kutu Tipleri
  - Kübik
  - Truncated Octahedron



Ewald Sum-- Particle Mesh Ewald

- Coulomb etkileşimleri ->1/r
- Particle Mesh Yöntemleri
- Kısa (Hızlı azalan) ve uzun (yavaş azalan) menzil olarak ayırır .
- Kısa menzil  Parçacıklararası direkt ikili etkileşim (Particle)-Real Space
- Uzun Menzilli Yavaş Azalan Elektrostatik Etkileşimler (Mesh)- Fourier Space
- Yük nötr olmalı
- AMBER programında :
- Particle Mesh Ewald (PME) yöntemi, ntb = 0 olmadığı sürece her zaman "açık"tır.

Kullanılan Yazılımlar

- 3 Boyutlu Görselleştirme
- MD Simülasyon
- Homoloji Modellemesi
- Yardımcı Yazılımlar

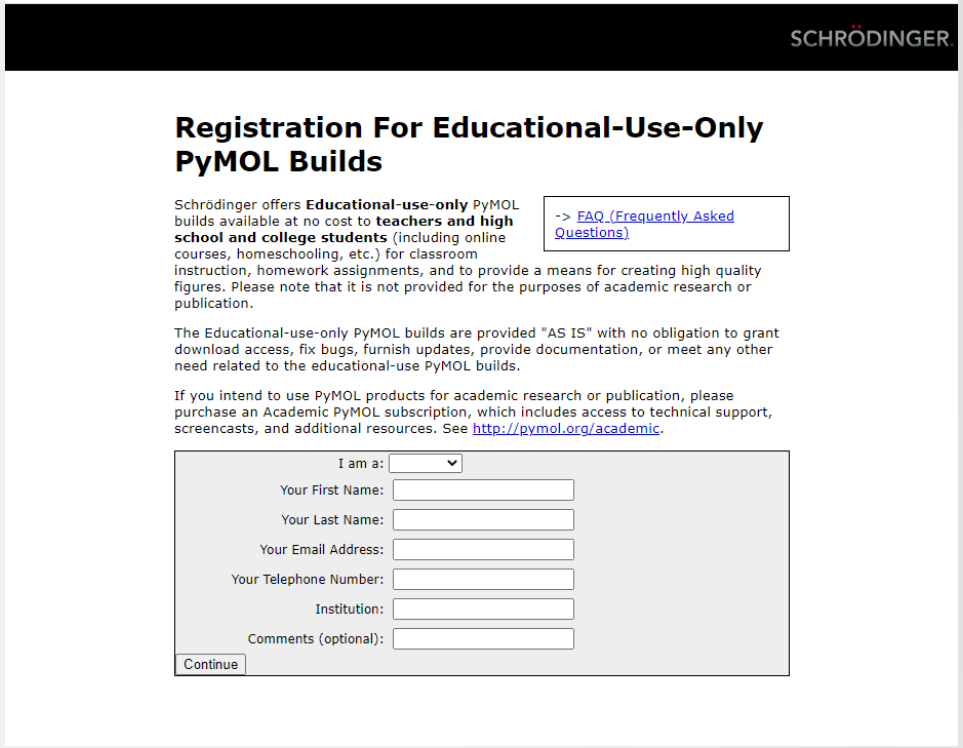
Kullanılan Yazılımlar-3 B Görselleştirme

- Pymol
- UCSF Chimera
- VMD
- DS Visualizer

Kullanılan Yazılımlar Pymol

- Python ile yazılmış, açık kaynak kodlu, kullanıcı destekli, moleküler görselleştirme sistemi.
- built-in betik yazabilme
- Windows, Mac ve Linux için.
- Öğrenci Eğitmen ücretsiz
- Schrödinger grubu tarafından ücretli

olarak dağıtılan bir versiyonda var



https://pymol.org/edu/

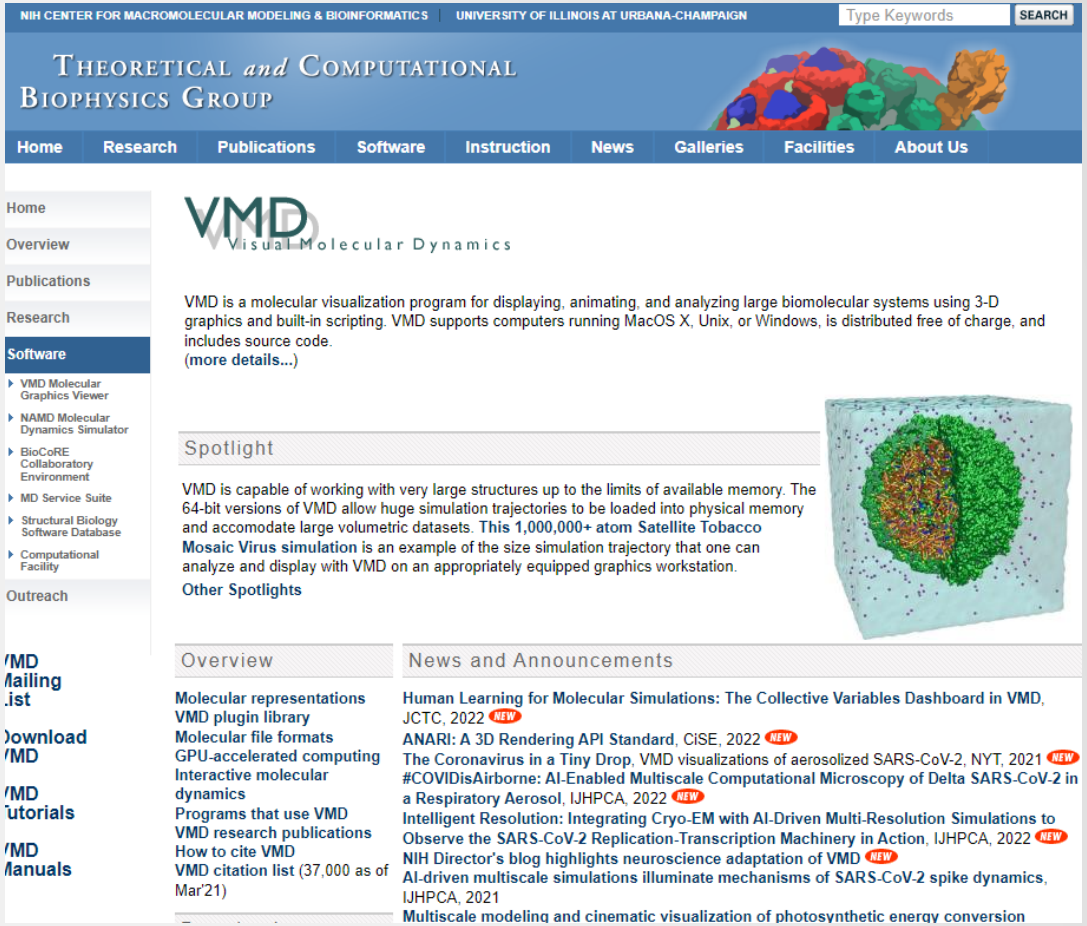
Kullanılan Yazılımlar UCSF Chimera

- Moleküler yapıların ve ilgili verilerin etkileşimli görselleştirilmesi ve analizi için açık kaynak program.
- Akademik, devlet, kar amacı gütmeyen ve kişisel kullanım için ücretsiz.
- Windows, Mac ve Linux için.

https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/index.html

Kullanılan Yazılımlar- VMD

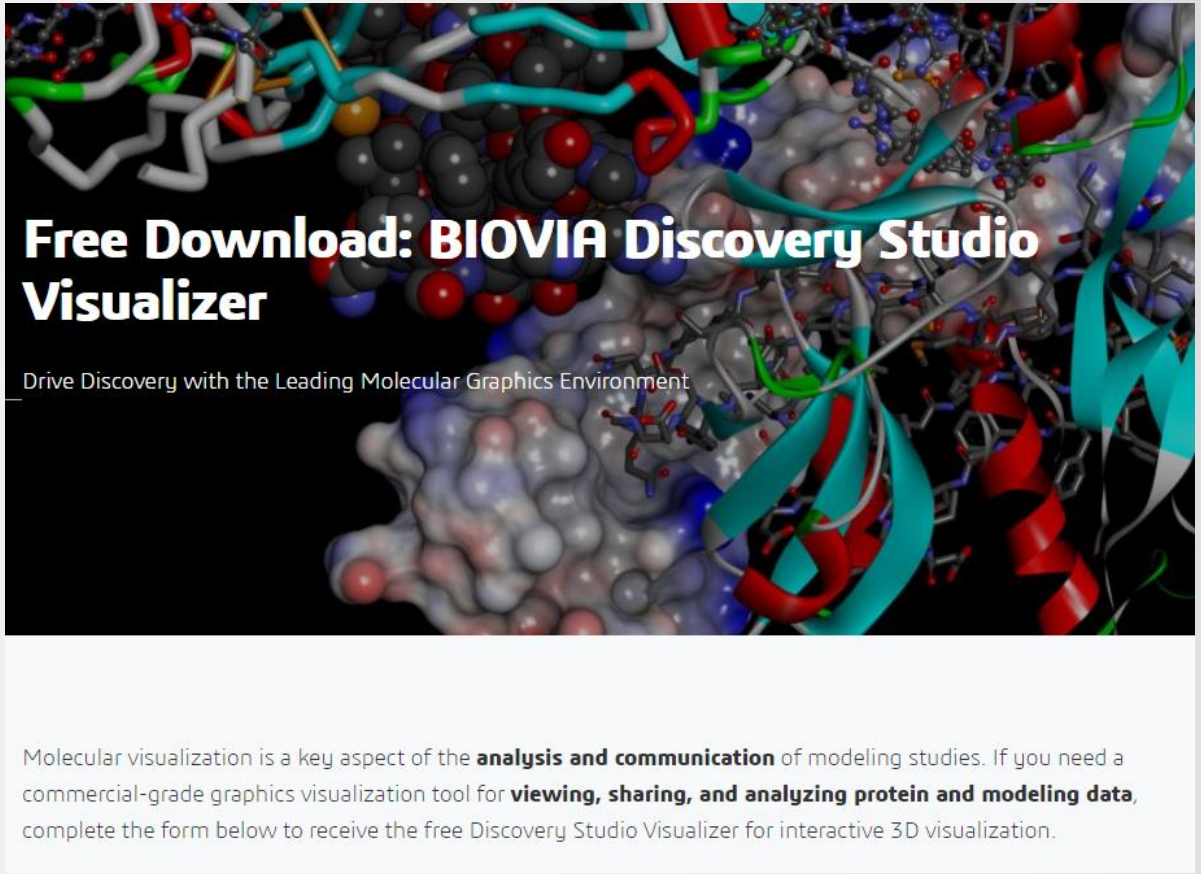
- 3 boyutlu grafikler ve built-in betik yazabilme
- büyük biyomoleküler sistemleri görüntülemek, animasyonu ve analiz etmek için ücretsiz açık kaynaklı moleküler görselleştirme programı.
- MacOS X, Unix veya Windows için.



- http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/

Kullanılan Yazılımlar- DS Visualizer

- Discovery Studio'nun ücretsiz 3D görselleştiricisi
- 2D ligand-reseptör etkileşim diyagramları oluşturur..
- Linux veya Windows için.



- https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download

Kullanılan Yazılımlar- MD Simülasyonu

EURO

- **AMBER-AmberTools**
- NAMD
- Desmond
- Tinker https://dasher.wustl.edu/tinker/
- CHARMM https://www.charmm.org/
- GROMACS https://www.gromacs.org/
- LAMMPS https://www.lammps.org/#gsc.tab=0
- …….

Kullanılan Yazılımlar-AMBER

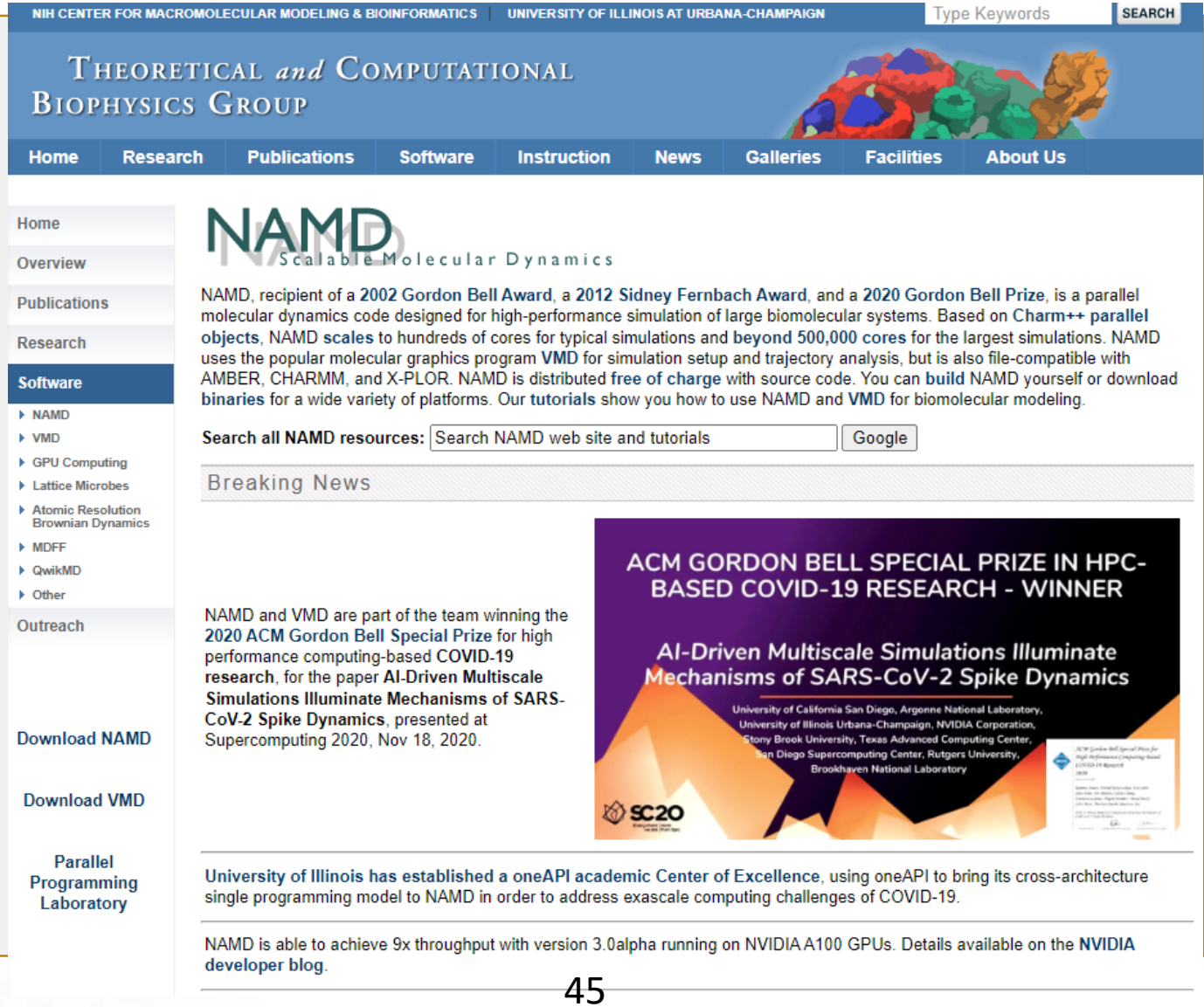
ambermd.org

Kullanılan Yazılımlar-AMBER

ambermd.org

Kullanılan Yazılımlar- NAMD

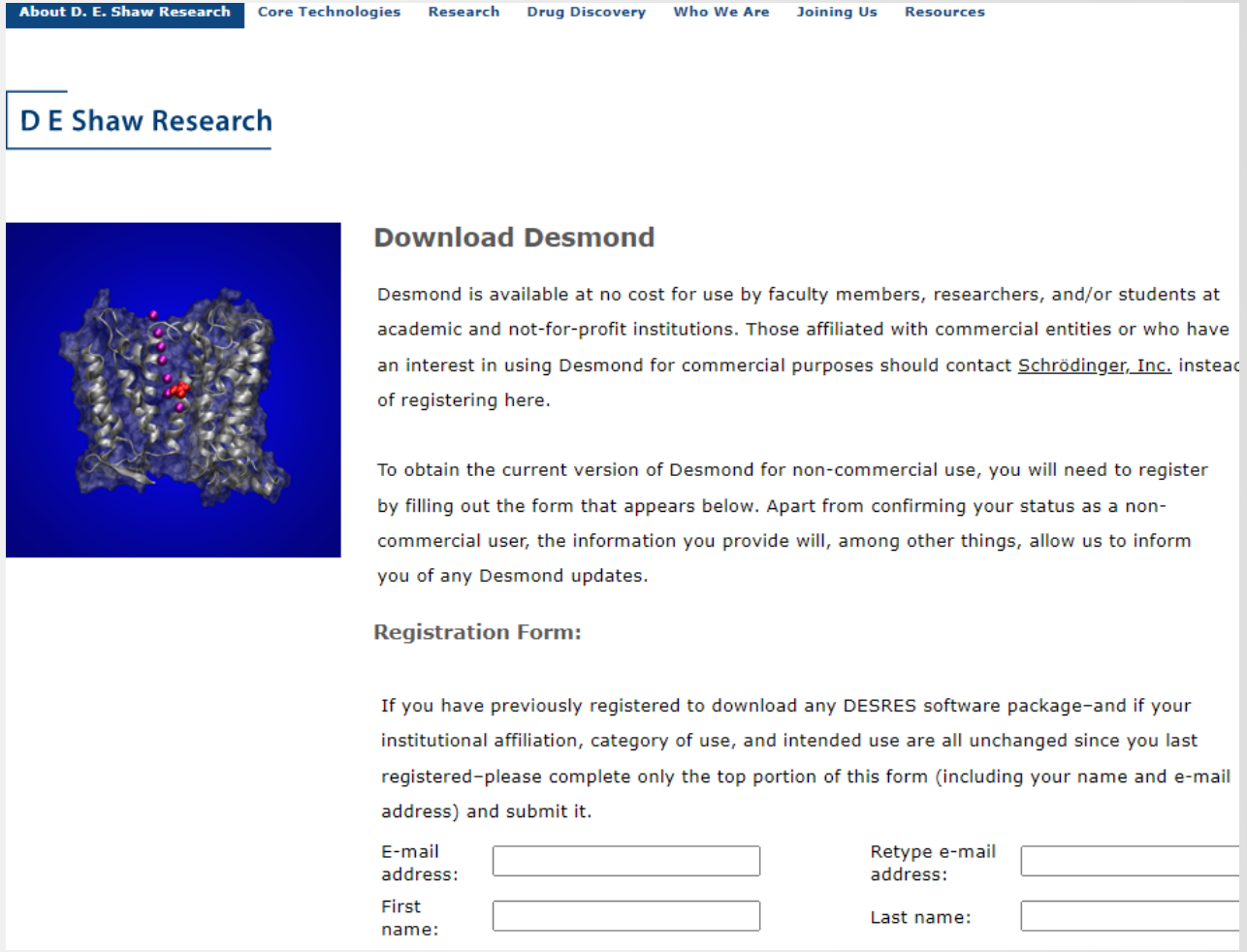
- http://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/
- Kaynak koduyla birlikte ücretsiz olarak dağıtılır.



Kullanılan Yazılımlar- Desmond

- https://www.deshawresearch.com/downloads/download_desmond.cgi/

- Belirli GPU'larda çalışan bir MD simülasyon yazılım paketi.
- Akademik ve kar amacı gütmeyen kurumlardaki öğretim üyeleri, araştırmacılar ve/veya öğrencilere ücretsiz.



Kullanılan Yazılımlar- GROMACS

- Açık kaynak

FAST. FLEXIBLE. FREE. GROMACS

Navigation

About GROMACS
Highlights
Documentation
Articles
Tutorials and Webinars
Download
GROMACS forum
Report an issue
Development
User contributions

Quick search

Go

Welcome to GROMACS

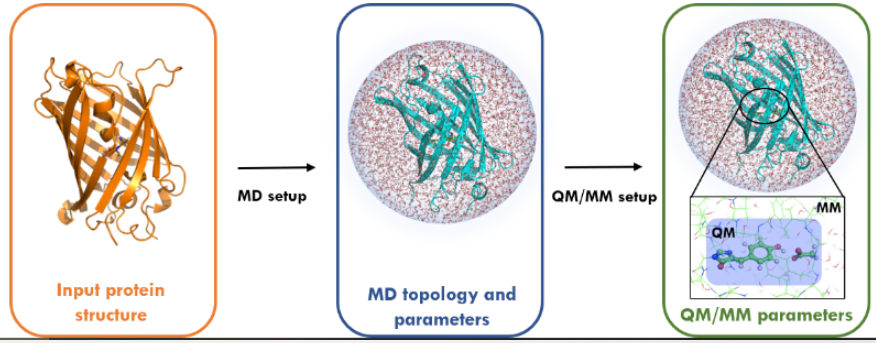
A free and open-source software suite for high-performance molecular dynamics and output analysis.

New to GROMACS:

- Try the introduction tutorial.
- Watch the GROMACS webinar
- Download the current GROMACS version here.
- Have a look at documentation page to know more how to install and use GROMACS.
- Do you have any questions, have a look at the user discussions on GROMACS forums.

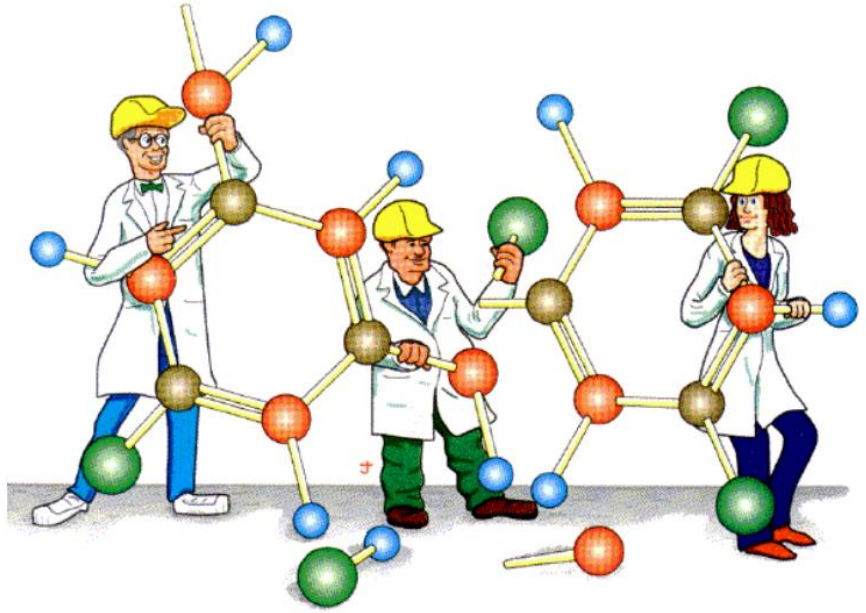
GROMACS 2022 is out

Highlight: Hybrid Quantum-Classical simulations (QM/MM) with CP2K interface



Kullanılan Yazılımlar-Tinker

Tinker Molecular Modeling



Tinker - Software Tools for Molecular Design

Current Major Version: Tinker 8.10

Kullanılan Yazılımlar-Homoloji Modellemesi

- Modeller- Akademik Kullanım Bedava

- Web Servisleri

    - Robetta
    - Swiss-Model
    - I-TASSER
    - Alphafold

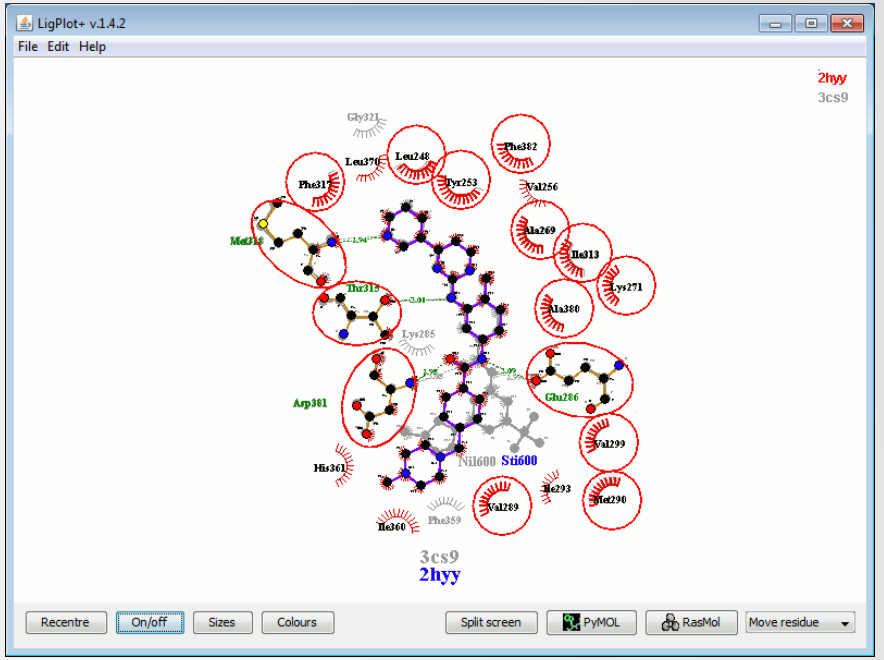
Kullanılan Yazılımlar- pKa tahmini

- PDB2PQR Server. Web sunucusu. Protein pKa are calculated using PROPKA.
- PROPKA. GitHub ‘dan indirilebilir.
- H++. Web sunucusu

Yardımcı Yazılımlar

- OpenBabel- dosya formatları çevirici
- PDB Binder Bağlanma bölgesi tahmini
- Autodock/Vina- Kenetleme
- Dock- Kenetleme

Ligplot



MD Protokolü

- Minimizasyon (Minimization) –PE fonksiyonundaki minimum yapı
- Dengeleme (Equilibration)- Toplam E –ortalama bir değer etrafında dalgalanır (KE<->PE)
- Üretim (Production Runs)
- Analiz ve Görselleştirme

Teşekkürler!

EuroHPC
Joint Undertaking

This project has received funding from the European High-Performance Computing Joint Undertaking (JU) under grant agreement No 951732. The JU receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and Germany, Bulgaria, Austria, Croatia, Cyprus, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Lithuania, Latvia, Poland, Portugal, Romania, Slovenia, Spain, Sweden, United Kingdom, France, Netherlands, Belgium, Luxembourg, Slovakia, Norway, Switzerland, Turkey, Republic of North Macedonia, Iceland, Montenegro