



Hace constar que:

CARLOS ARANGO

Participó en el Taller # 6: modelamiento de proteínas transmembrana empleando NAMD y VMD – caso GCR1 en calidad de PONENTE

En constancia de lo anterior, se firma en Santiago de Cali a los siete (26) días del mes de noviembre de 2021.

Andrés Jaramillo Botero
Director Científico

Jaime Aguilar
Subdirector Fortalecimiento Institucional

Apoyan:



Introduccion a la Dinámica Molecular

TALLER 6: MODELAMIENTO DE
PROTEÍNAS TRANSMEMBRANA
EMPLEANDO NAMD Y VMD – CASO
GCR1

Bibliografia

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

Molecular Modelling PRINCIPLES AND APPLICATIONS

Second edition

Andrew R. Leach

Glaxo Wellcome Research and Development

(Pre)historia de las simulaciones por computador

Durante y después de WWII se desarrollaron computadoras con el propósito de hacer los cálculos necesarios para el desarrollo de armas nucleares y descifrar claves.

Las simulaciones computacionales empezaron como una herramienta para emplear estas computadoras.

En los años 50 las computadoras dejaron de ser de uso exclusivo de los militares.

(Pre)historia de las simulaciones por computador

En 1952 en Los Alamos National Laboratory MANIAC empieza a operar.

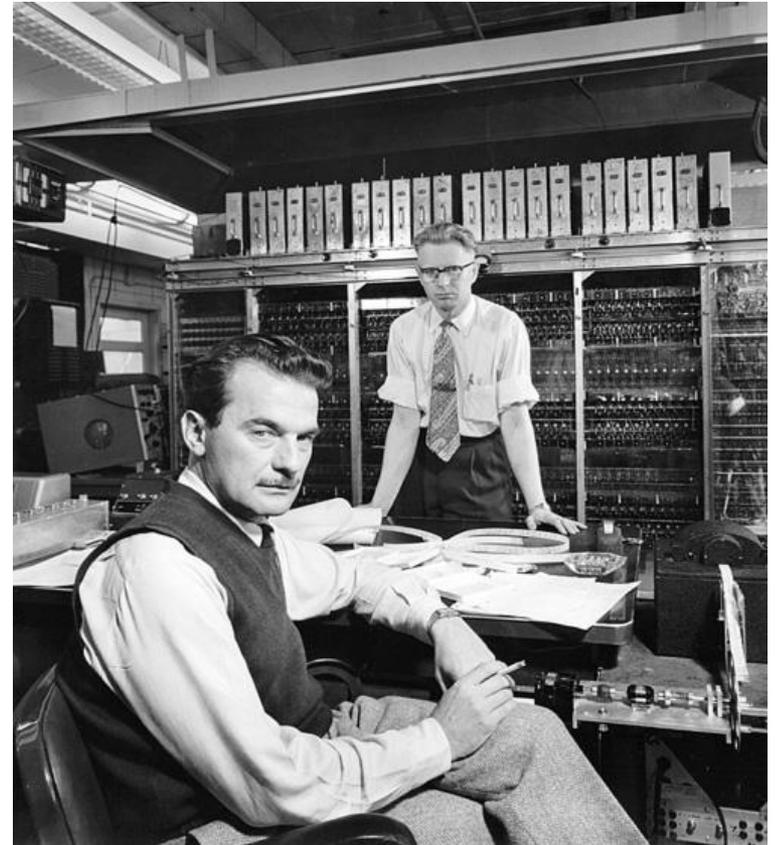
Nick Metropolis propone cálculos científicos-matemáticos para evaluar la capacidad de la maquina.

Leyes naturales

Ecuaciones diferenciales

Solución exacta

Algoritmos



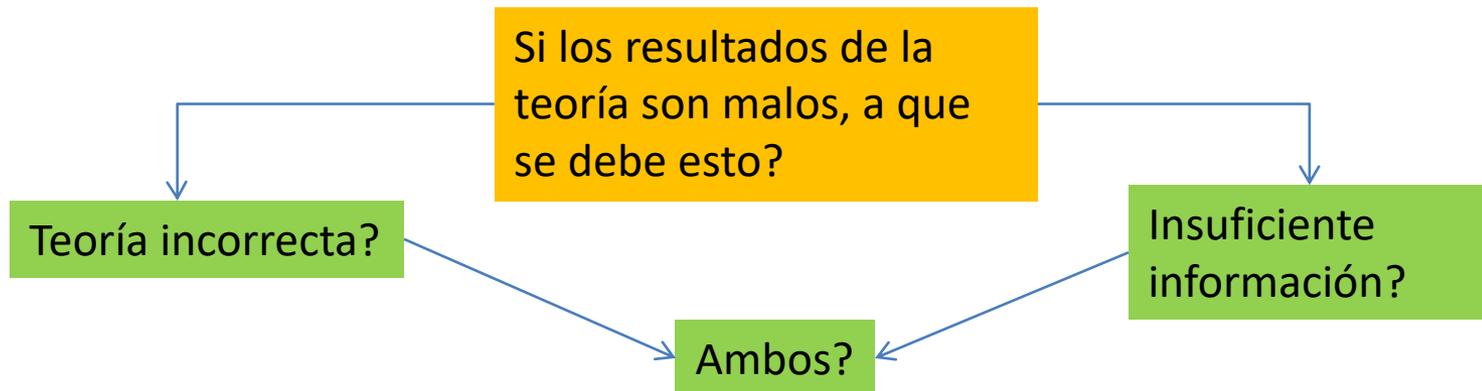
(Pre)historia de las simulaciones por computador

Antes de las simulaciones se calculaba todo utilizando teoría, por ejemplo:

- Debye-Huckel para electrolitos
- Ecuación de Boltzmann para gases

Las teorías requieren de información detallada a nivel microscópico

Estamos limitados, no conocemos todos los elementos para comparar la teoría y el experimento.



(Pre)historia de las simulaciones por computador

Como se puede medir el punto de ebullicion del agua a muy altas T y P?

Como se pueden predecir las propiedades de materiales que aun no se han sintetizado?

Como se puede asignar una estructura molecular a un determinado espetro NMR?

Leyes que gobiernan la dinámica de los sistemas moleculares

- Leyes de Newton
- Principio de mínima acción y las ecuaciones de Euler-Lagrange
- Ecuaciones de Hamilton y Hamilton-Jacobi
- Ecuación de Schrödinger, ESIT y ESDT.

Sistemas moleculares

- Moleculas: suma de átomos unidos por enlaces químicos, nucleos+electrones.
- Aproximación de Born-Oppenheimer, separación nuclear-electrónica
- Superficie de energía potencial

Modelos de campos de fuerza empíricos

Introducción

- Sistemas bioquímicos son muy grandes para ser tratados por mecánica cuántica.
- Métodos de campo de fuerza (mecánica molecular, MM) considera solo movimientos nucleares, no considera electrones.
- La exactitud de la MM se basa en:
 - aproximación de Born-Oppenheimer,
 - contribuciones energéticas de enlaces, ángulos, torsiones
 - Transferibilidad de parámetros

Modelo simple de campo de fuerza

- Enlaces y ángulos de enlace tienen valores de referencia. Alejarse de estos valores incrementa la energía potencial.
- Campo de fuerza:
 - Términos de enlace: enlaces, ángulos, torsiones.
 - Términos de no enlace: van der Waals y electrostáticos.
- Para moléculas se puede usar el campo de fuerza:

$$\mathcal{V}(\mathbf{r}^N) = \sum_{\text{bonds}} \frac{k_i}{2} (l_i - l_{i,0})^2 + \sum_{\text{angles}} \frac{k_i}{2} (\theta_i - \theta_{i,0})^2 + \sum_{\text{torsions}} \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))$$
$$+ \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \left(4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \right)$$

Modelo simple de campo de fuerza

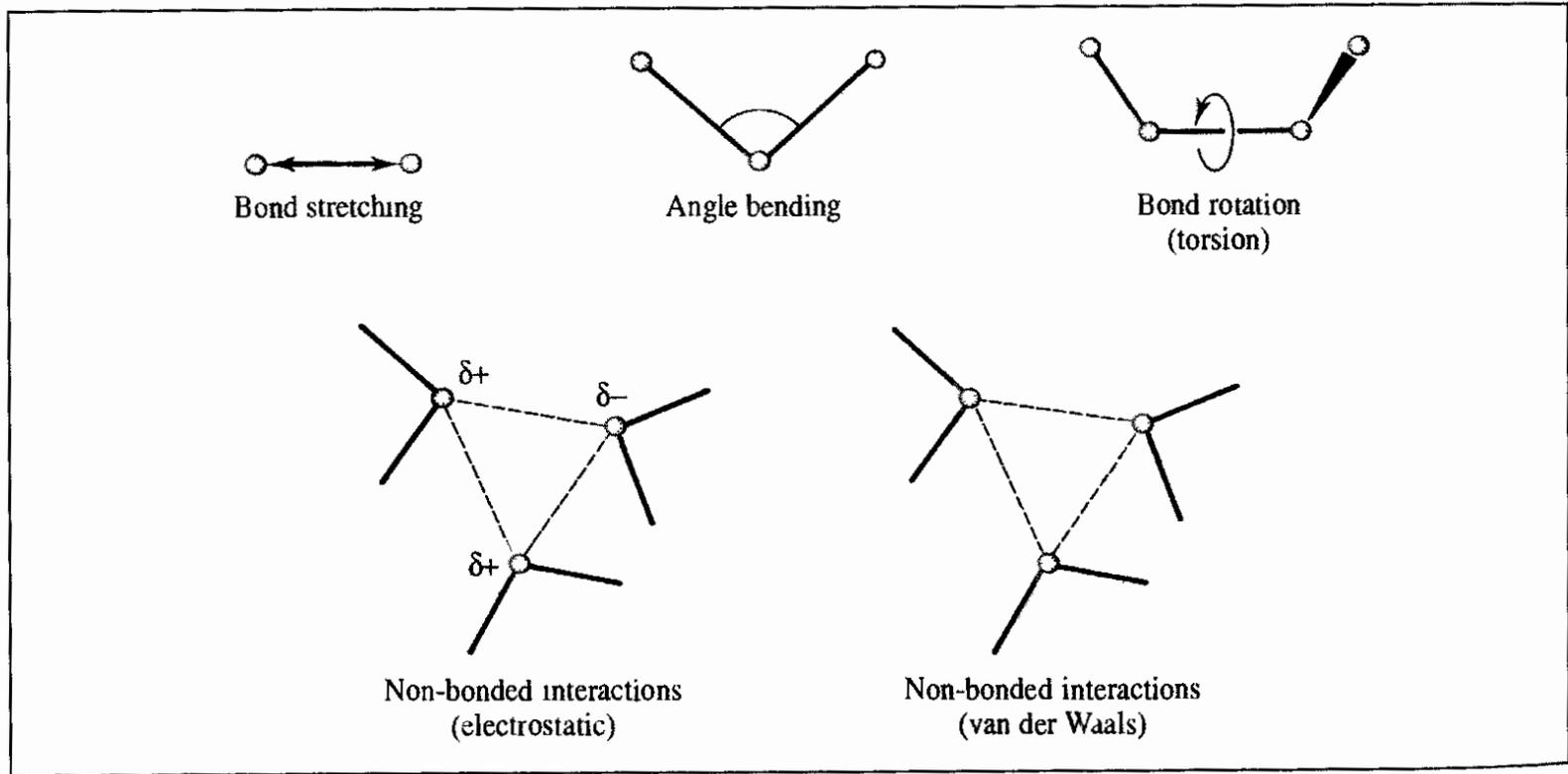


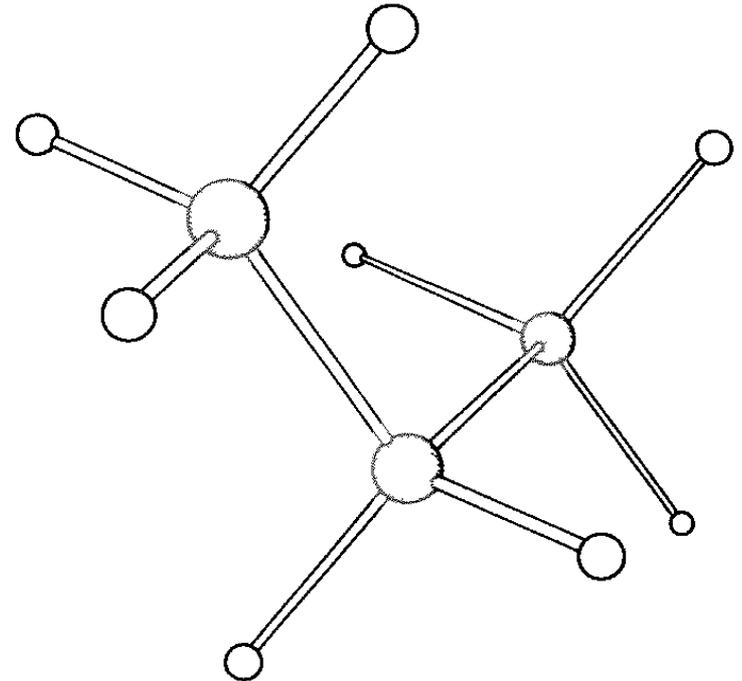
Fig 4 1 Schematic representation of the four key contributions to a molecular mechanics force field bond stretching, angle bending and torsional terms and non-bonded interactions

Modelo simple de campo de fuerza

Propano:

- 10 enlaces: 2 CC, 8 CH
 - Enlaces CH: 6 CH metilo y 2 CH metileno.
- 18 ángulos de enlace:
 - 1 CCC, 10 CCH, 7 HCH
- 18 ángulos diedros:
 - 12 HCCH, 6 HCCC
- 27 términos de no enlace:
 - 21 interacciones HH, 6 CH

TOTAL: 73 términos!

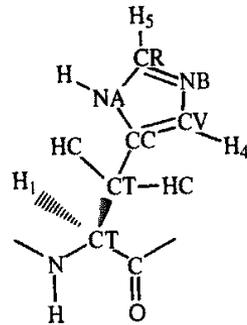


Características generales de los campos de fuerza molecular

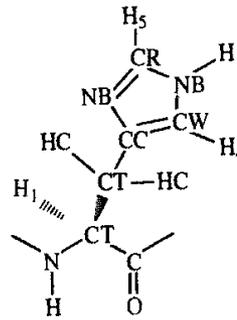
- Se requieren, además de los términos y su forma funcional, los parámetros.
- Los campos de fuerza se emplean para predecir estructuras.
- Transferibilidad
- Los campos de fuerza son (semi)**empíricos**.
- Tipo de átomo: estado de hibridación y entorno químico.
 - MM2, MM3, y MM4 utilizan carbonos tipo sp^3 , sp^2 , sp^1 , ciclopropano, radical, ciclopropeno e ion carbonio.

Características generales de los campos de fuerza molecular

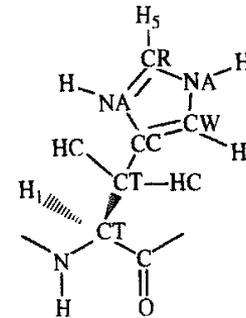
- Ejemplo de tipos de átomo en el campo de fuerza AMBER.



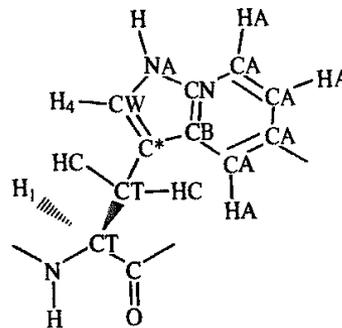
Histidine Nδ



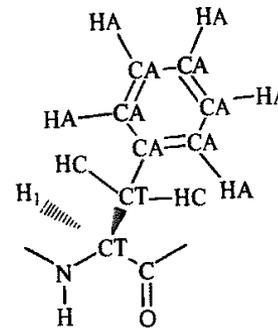
Histidine Ne



Histidine +



Tryptophan



Phenylalanine

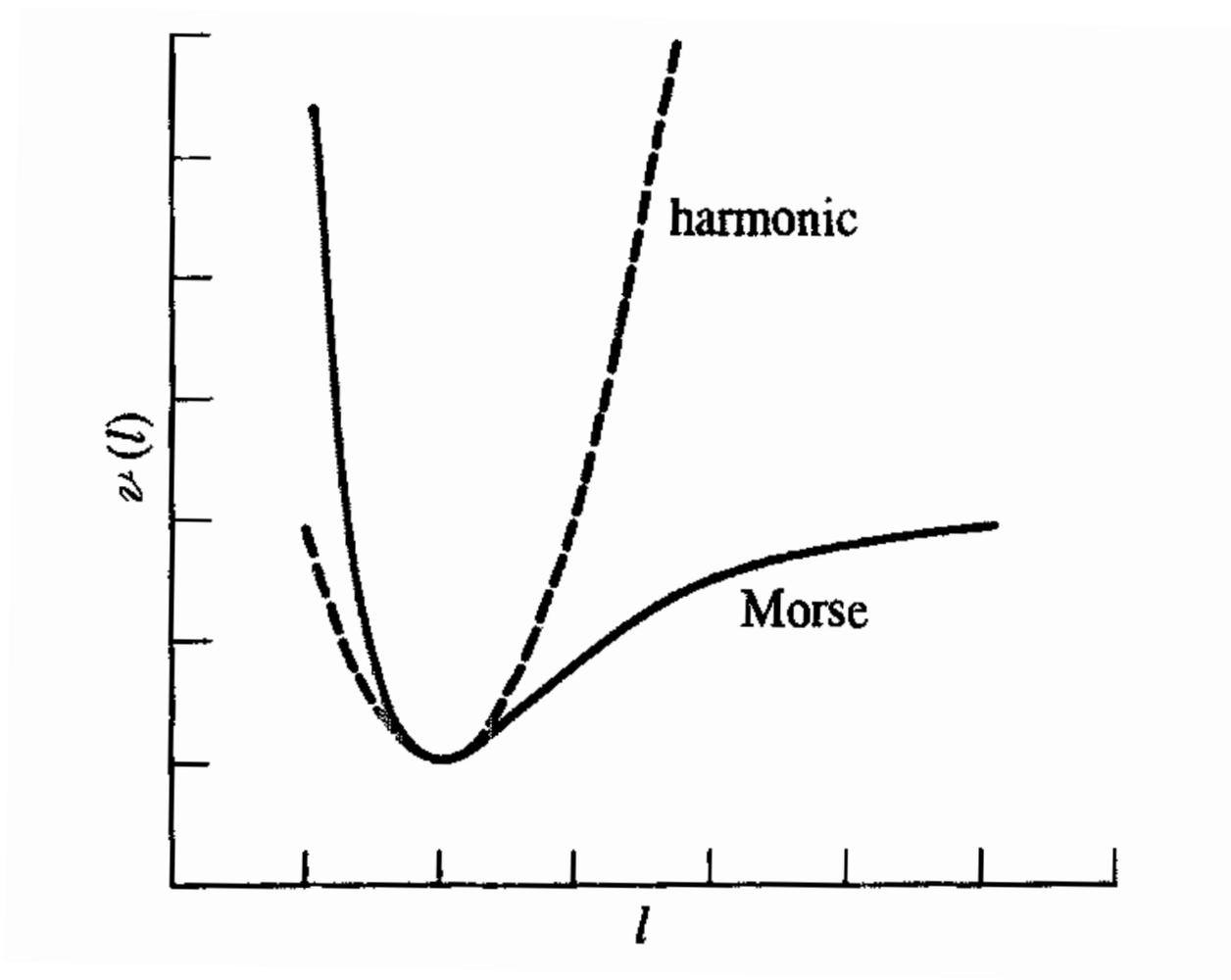
Características generales de los campos de fuerza molecular

- Campos de fuerza específicos para un tipo de moléculas emplean más tipos de átomos que campos de fuerza generales.
- Ejemplo: AMBER para modelar proteínas.

Estiramiento de enlaces

- Potencial de Morse $v(l) = D_e \{1 - \exp[-a(l - l_0)]\}^2$
- El potencial de Morse no es eficiente computacionalmente, por eso no se emplea en MM.
- Ley de Hooke: $v(l) = \frac{k}{2}(l - l_0)^2$
- Longitud de enlace de referencia: l_0
Es el valor que adopta el enlace cuando todos los demás términos del campo de fuerza son cero.

Estiramiento de enlaces



Estiramiento de enlaces

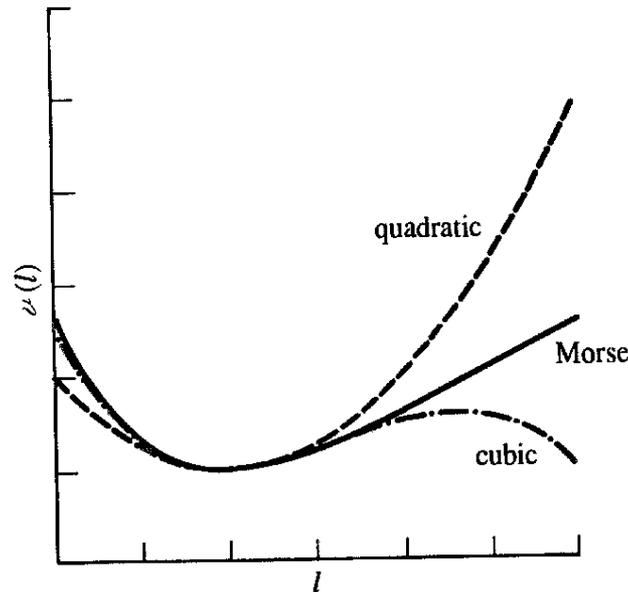
- Ejemplo MM2:

Bond	l_0 (Å)	k (kcal mol ⁻¹ Å ⁻²)
Csp ³ –Csp ³	1.523	317
Csp ³ –Csp ²	1.497	317
Csp ² =Csp ²	1.337	690
Csp ² =O	1.208	777
Csp ³ –Nsp ³	1.438	367
C–N (amide)	1.345	719

Table 4.1 Force constants and reference bond lengths for selected bonds [Allinger 1977]

Estiramiento de enlaces

- Lejos del equilibrio la ley de Hooke no es buena:



- Se incluyen terminos adicionales:

$$v(l) = \frac{k}{2}(l - l_0)^2 [1 - k'(l - l_0) - k''(l - l_0)^2 - k'''(l - l_0)^3 \dots]$$

Ángulos de enlace

- Ley de Hooke angular: $v(\theta) = \frac{k}{2}(\theta - \theta_0)^2$

Angle	θ_0	k (kcal mol ⁻¹ deg ⁻¹)
Csp ³ -Csp ³ -Csp ³	109.47	0.0099
Csp ³ -Csp ³ -H	109.47	0.0079
H-Csp ³ -H	109.47	0.0070
Csp ³ -Csp ² -Csp ³	117.2	0.0099
Csp ³ -Csp ² =Csp ²	121.4	0.0121
Csp ³ -Csp ² =O	122.5	0.0101

Table 4.2 Force constants and reference angles for selected angles
[Allinger 1977].

$$v(\theta) = \frac{k}{2}(\theta - \theta_0)^2 [1 - k'(\theta - \theta_0) - k''(\theta - \theta_0)^2 - k'''(\theta - \theta_0)^3 \dots]$$

- MM2: incluye términos cuárticos.

Términos de torsión

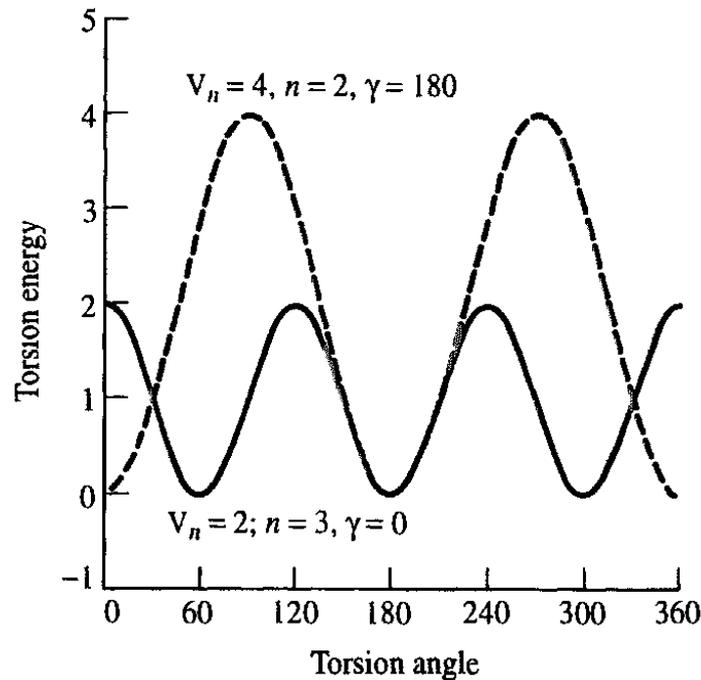
- Rigidez de las moléculas: se requiere mucha energía para cambiar sustancialmente enlaces y ángulos.
- Flexibilidad: Ángulos diedros e interacciones de no enlace.
- Se pueden utilizar modelos de interacciones 1,4 en lugar de términos de torsión.
- Los potenciales de torsión se expresan como:

$$v(\omega) = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$

Términos de torsión

$$v(\omega) = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$

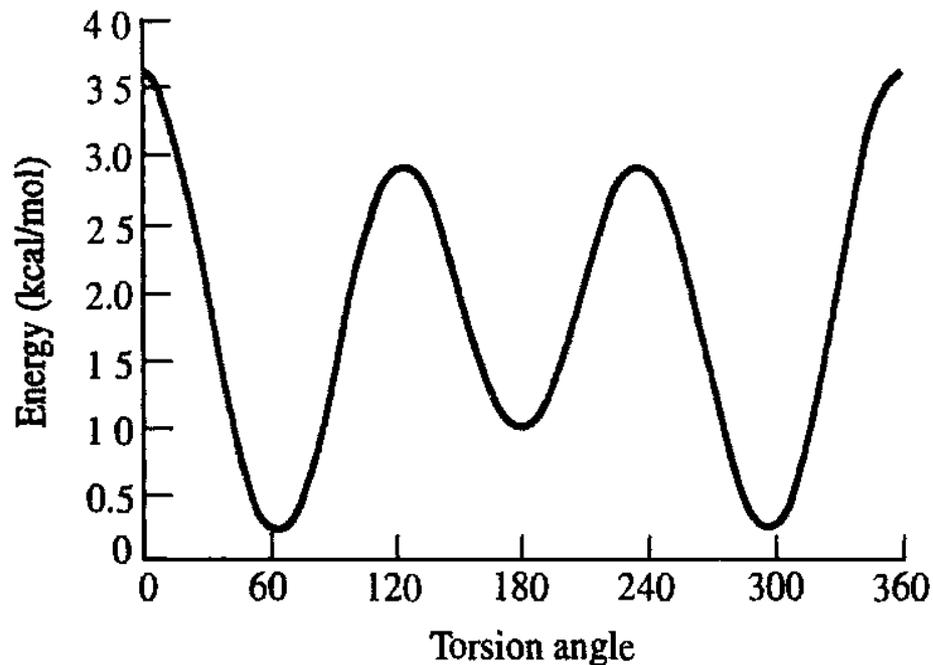
- n es la multiplicidad, γ es la fase del mínimo.



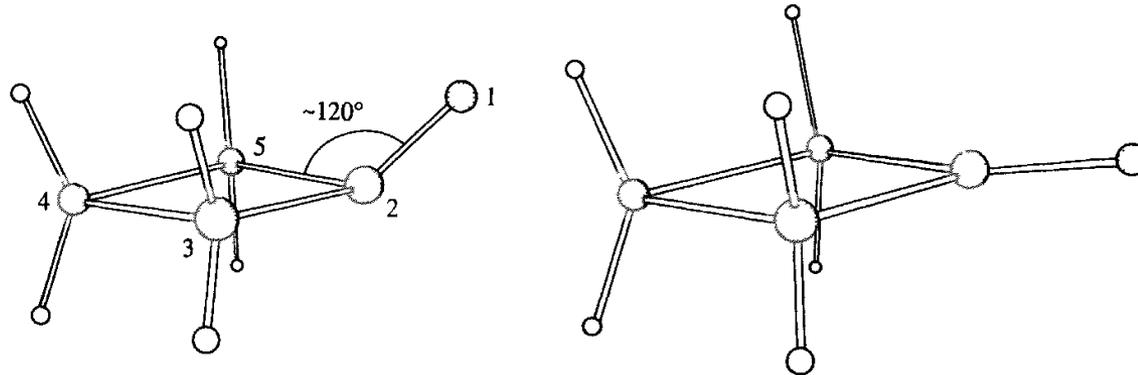
Términos de torsión

- Ejemplo. COOC en AMBER:

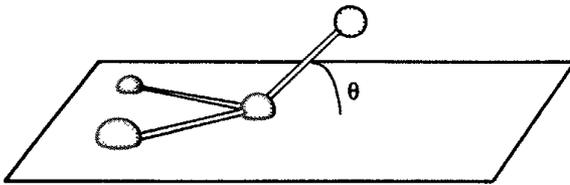
$$v(\omega_{C-O-O-C}) = 0.25(1 + \cos 3\omega) + 0.25(1 + \cos 2\omega)$$



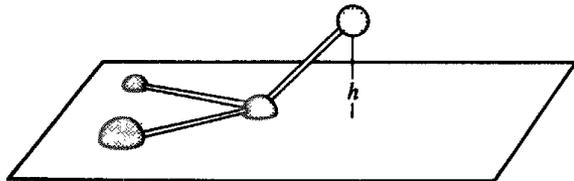
Torsiones impropias y doblamientos fuera del plano



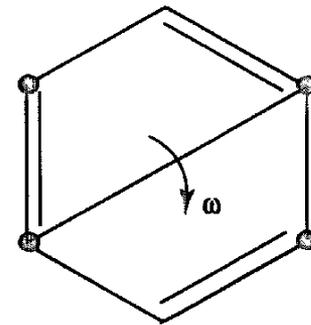
- Sin los términos fuera del plano la ciclobutanona no sería plana en el carbonilo.



$$v(\theta) = \frac{k}{2}\theta^2;$$



$$v(h) = \frac{k}{2}h^2$$



Términos cruzados: campos de fuerza de clase 1, 2 y 3.

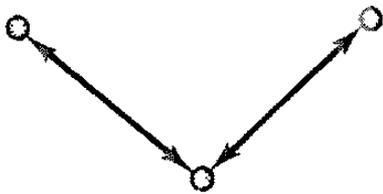
- Acoplamiento entre coordenadas internas.
- Solamente pocos términos se utilizan para reproducir propiedades estructurales con exactitud.
- Espectro vibracional requiere de muchos términos cruzados, especialmente entre enlaces y ángulos cercanos.
- Los términos cruzados se pueden catalogar como: enlace-enlace, enlace-ángulo, enlace-torsión, etc.

Términos cruzados: campos de fuerza de clase 1, 2 y 3.

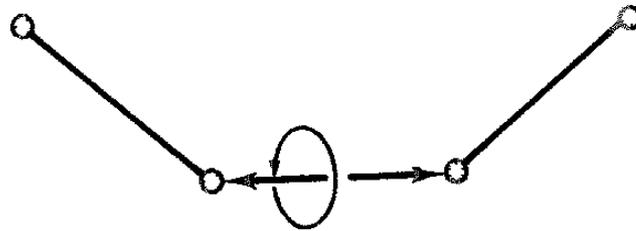
- Enlace-enlace: $v(l_1, l_2) = \frac{k_{l_1, l_2}}{2} [(l_1 - l_{1,0})(l_2 - l_{2,0})]$
- Enlace-angulo-enlace en MM2, MM3, MM4:
$$v(l_1, l_2, \theta) = \frac{k_{l_1, l_2, \theta}}{2} [(l_1 - l_{1,0}) + (l_2 - l_{2,0})](\theta - \theta_0)$$
- TAREA: que es un campo de fuerza Urey-Bradley?
- Enlace-torsión: $v(l, \omega) = k(l - l_0) \cos n\omega$
 $v(l, \omega) = k(l - l_0)[1 + \cos n\omega]$
- n es la periodicidad de la torsión en torno al enlace, n=3 para sp3-sp3

Términos cruzados: campos de fuerza de clase 1, 2 y 3.

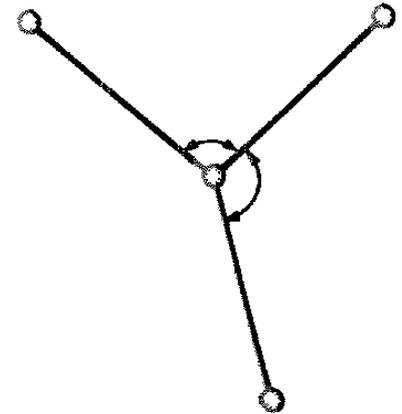
- Cálculos cuánticos reportan que los términos cruzados mas importantes son:



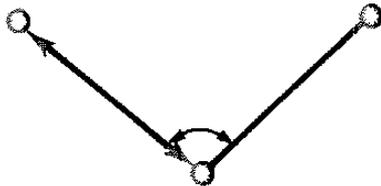
Stretch - stretch



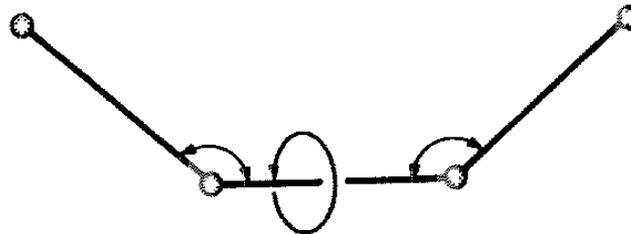
Stretch - torsion



Bend - bend



Stretch - bend



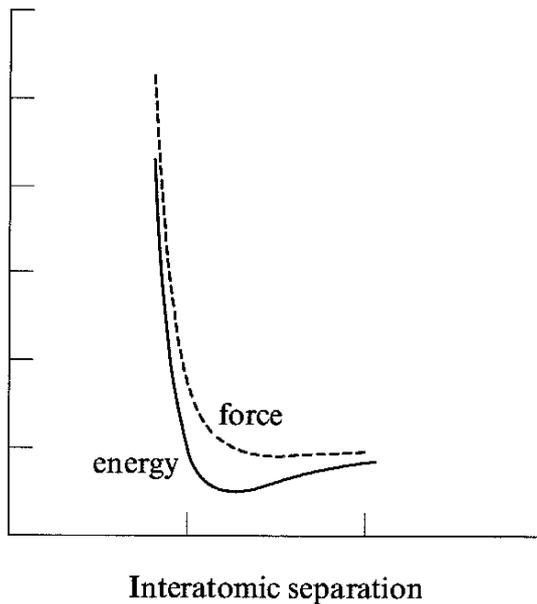
Bend - torsion

Términos cruzados: campos de fuerza de clase 1, 2 y 3.

- Campos de fuerza:
 - Clase 1: solo términos armónicos, no hay términos cruzados.
 - Clase 2: términos anarmónicos, y términos cruzados.
 - Clase 3: clase 2 considerando efectos químicos como hiperconjugación y electronegatividad

Interacciones de van der Waals

Como un gas noble se desvía del comportamiento ideal si no hay interacciones dipolo-dipolo o dipolo-dipolo inducido?



De información de experimentos de haces cruzados se obtienen los potenciales de la figura.

Potencial atractivo a distancias grandes (fuerzas de dispersión) y repulsivo a distancias cortas (fuerzas de intercambio).

Potencial de interacción entre dos átomos de Ar

Contribución repulsiva Se debe al principio de exclusión de Pauli

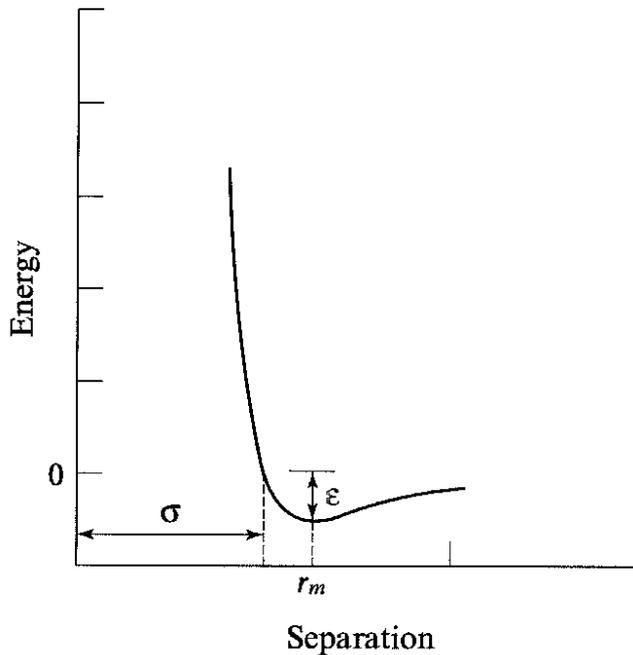
El calculo completo de la interacción requiere correlación electrónica y bases muy grandes

Modelos para fuerzas de van der Waals

Modelo empírico: Lennard-Jones 12-6

$$v(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

Diámetro de colisión

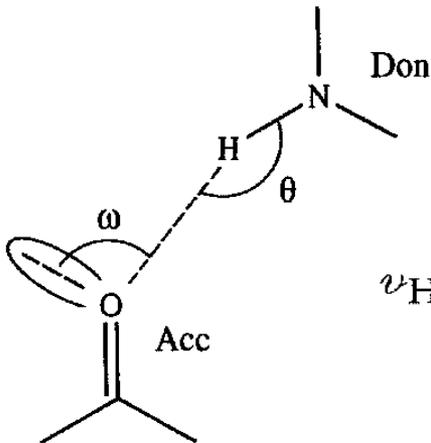


Enlace de hidrógeno en MM

Algunos campos usan un Lennard-Jones 10-12 en lugar del 6-12 para modelar los enlaces de hidrógeno.

$$v(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}}$$

Se modela la interacción entre el hidrogeno donador y el heteroátomo aceptor.



YETI

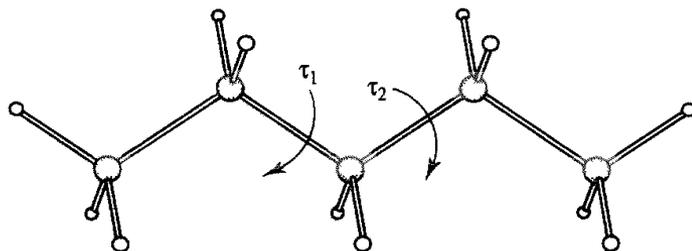
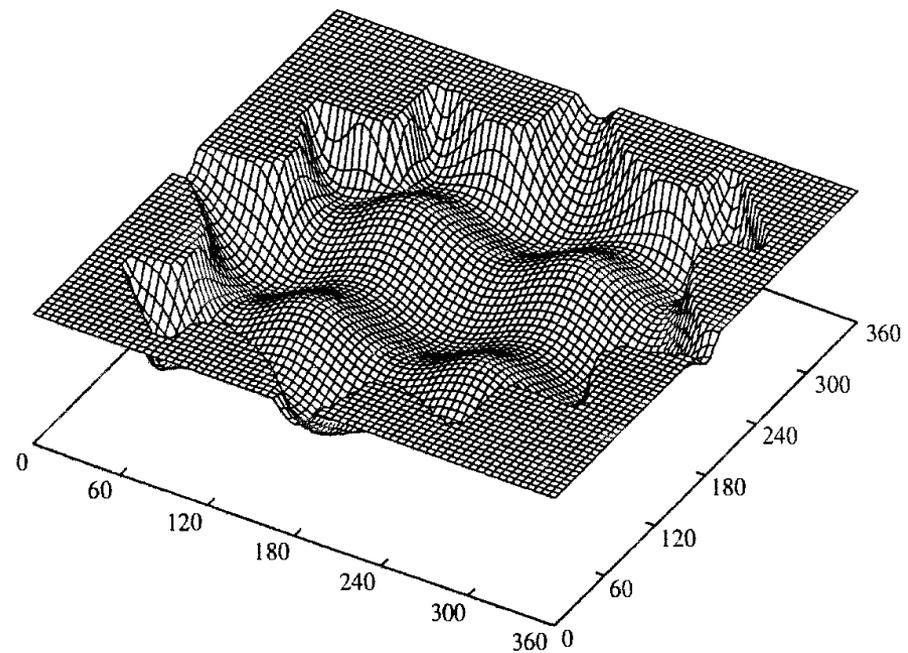
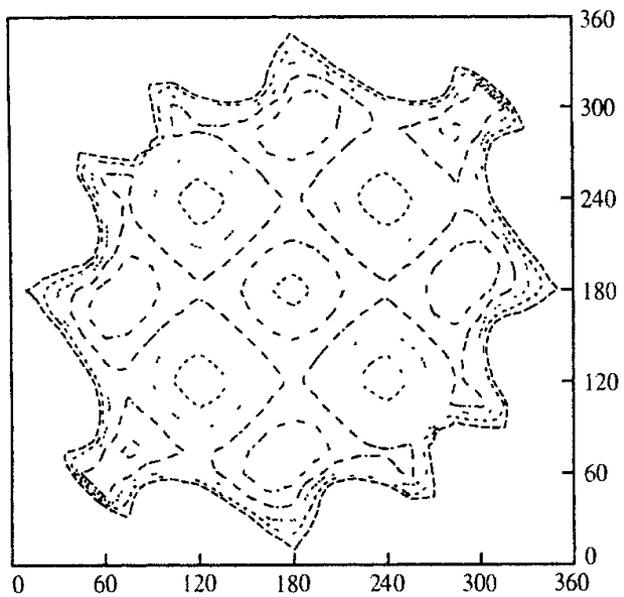
$$v_{\text{HB}} = \left(\frac{A}{r_{\text{H Acc}}^{12}} - \frac{C}{r_{\text{H Acc}}^{10}} \right) \cos^2 \theta_{\text{Don H Acc}} \cos^4 \omega_{\text{H Acc-LP}}$$

Transferibilidad

- AMBER: proteínas y ácidos nucleicos
- El campo debe ser completo para que la transferibilidad no falle.
- Se usan conjeturas y suposiciones si un parámetro falta.
- Universal Force Field: los parámetros faltantes se pueden derivar a partir de información de los átomos.

Minimización de la energía y exploración de la superficie de energía

- Cuantas coordenadas internas se requieren para definir la superficie de energía del etano? Cuantas cartesianas?
- Visualización de una parte (proyección) de la superficie de energía.
- Caso del pentano.



Minimización de la energía y exploración de la superficie de energía

- Cuantas coordenadas internas se requieren para definir la superficie de energía del etano? Cuantas cartesianas?
- Visualización de una parte (proyección) de la superficie de energía.
- Caso del pentano.
- Minimización de la energía: mínimos locales o mínimos globales.

Minimización de la energía y exploración de la superficie de energía

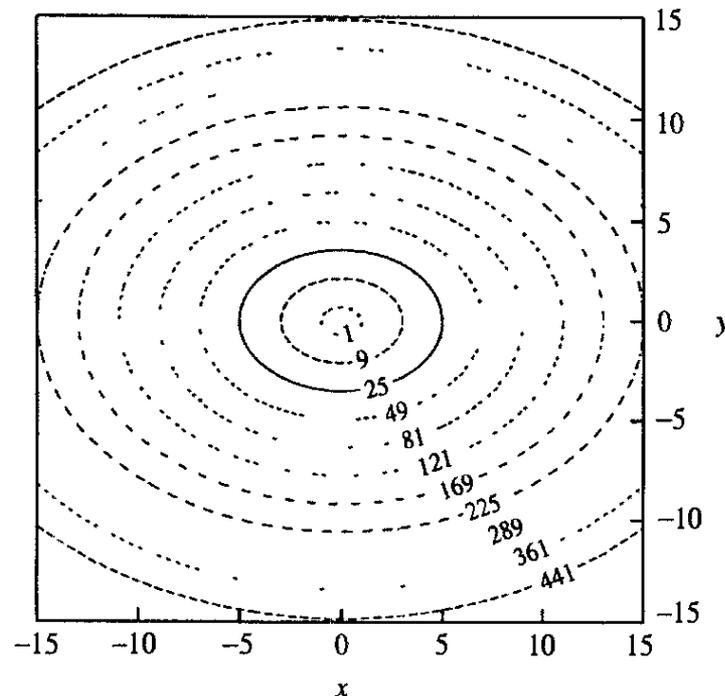
- Algoritmos de minimización
- Como cambia la energía a lo largo de una reacción química?
- Puntos silla y estados de transición

Minimización de la energía

Como encontrar el mínimo de $f(x_1, x_2, x_3, \dots, x_i)$

Se debe resolver el sistema de ecuaciones: $\frac{\partial f}{\partial x_i} = 0$; $\frac{\partial^2 f}{\partial x_i^2} > 0$

Se emplean métodos numéricos. Ejemplo, minimización de $f(x, y) = x^2 + 2y^2$.



Algoritmos de minimización: { Usan derivadas de la energía wrt coordenadas
NO usan derivadas de la energía

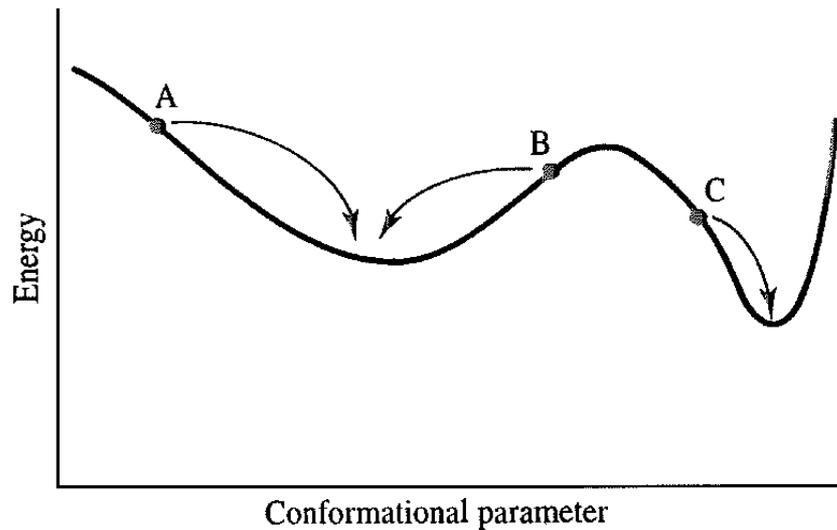
Método ideal: encuentra rápido el mínimo y no emplea mucha memoria.

Algunos algoritmos solo hacen downhill y terminan en mínimos locales

Algoritmos de minimización: { Usan derivadas de la energía wrt coordenadas
NO usan derivadas de la energía

Método ideal: encuentra rápido el mínimo y no emplea mucha memoria.

Algunos algoritmos solo hacen downhill y terminan en mínimos locales



Localizar el mínimo global: requiere de varios puntos de inicio.

Simulaciones de dinámica molecular

- Sistemas clásicos de muchos cuerpos:
 - Equilibrio
 - Transporte
- Efectos cuánticos: traslación y rotación de átomos y moléculas livianas

La idea de la MD

- Se prepara un N-sistema en un estado inicial
- Se propagan las ecuaciones de Newton y se monitorea constantemente el sistema.
- Cuando las propiedades monitoreadas no cambian con el tiempo se alcanza el equilibrio.
- Después de alcanzar el equilibrio ya se pueden hacer mediciones del sistemas que sean comparables con experimentos.

- Todo observable se debe poder medir en términos de posiciones y momentos de las partículas conformantes del N-sistema.

$$\left\langle \frac{1}{2} m v_{\alpha}^2 \right\rangle = \frac{1}{2} k_B T. \quad T(t) = \sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2(t)}{k_B N_f}.$$

- Las fluctuaciones en T van como el inverso de la sqrt(T). Para un sistema de 100 a 1000 Nf, puede significar un error del 5 o 10%.

Un programa de MD

- 1. Leer los parámetros que especifican las condiciones de la simulación
 - Temperatura inicial
 - Numero de partículas
 - Densidad
 - Intervalo de tiempo
- 2. Iniciar el sistema: dar las posiciones y velocidades iniciales.
- 3. Computo de la fuerza sobre cada partícula
- 4. Se integran las ec. de Newton
- 5. Se calculan e imprimen promedios de las cantidades medidas.

Inicialización

- Posiciones del sistema son cercanas a lo que buscamos simular. Se debe evitar situaciones que incrementen la fuerzas.
- [Algoritmo](#)

Inicialización

- Posiciones del sistema son cercanas a lo que buscamos simular. Se debe evitar situaciones que incrementen la fuerzas.
- [Algoritmo](#)
- Se utiliza una distribución que no es MB
- Se escala la energía cinética a la deseada (que depende de T)

Calculo de la fuerza

- $N \times (N-1) / 2$ cálculos!
- Escala como N al cuadrado!
- [Algoritmo](#)

Calculo de la fuerza

- $N \times (N-1) / 2$ cálculos!
- Escala como N al cuadrado!
- [Algoritmo](#)
- No se aplica ningún esquema sofisticado
- Se emplean condiciones periódicas de frontera
- rc se escoge como la mitad del lado de la caja.

$$xr = x(i) - x(j)$$

$$xr = xr - box * \text{rint}(xr / box)$$

Cálculo de la fuerza

- Corroborar si los cuadrados cumplen con ser menores que la distancia de corte al cuadrado.

$$\begin{aligned}f_x(r) &= -\frac{\partial u(r)}{\partial x} \\ &= -\left(\frac{x}{r}\right) \left(\frac{\partial u(r)}{\partial r}\right).\end{aligned}$$

$$f_x(r) = \frac{48x}{r^2} \left(\frac{1}{r^{12}} - 0.5\frac{1}{r^6} \right).$$

Integración de las ecuaciones de movimiento

- Algoritmo de Verlet (el mas simple y el mejor)
- [Algoritmo](#)

Integración de las ecuaciones de movimiento

- Algoritmo de Verlet (el mas simple y el mejor)
- [Algoritmo](#)
- Se expande en serie de Taylor la coordenada de una partícula en torno al tiempo t .

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t)\Delta t + \frac{f(t)}{2m}\Delta t^2 + \frac{\Delta t^3}{3!} \ddot{r} + \mathcal{O}(\Delta t^4),$$

$$r(t - \Delta t) = r(t) - v(t)\Delta t + \frac{f(t)}{2m}\Delta t^2 - \frac{\Delta t^3}{3!} \ddot{r} + \mathcal{O}(\Delta t^4).$$

- Sumando da: $r(t + \Delta t) + r(t - \Delta t) = 2r(t) + \frac{f(t)}{m}\Delta t^2 + \mathcal{O}(\Delta t^4)$

$$r(t + \Delta t) \approx 2r(t) - r(t - \Delta t) + \frac{f(t)}{m}\Delta t^2.$$

Ecuaciones de movimiento

- Se emplea mas tiempo calculando las interacciones que integrando las ecuaciones de movimiento.
- Se requiere exactitud para intervalos de tiempo largos.
- Algoritmos de precisión requieren más memoria.
- Conservación de la energía: a largo plazo o corto plazo.
Simplecticidad de Verlet!
- La inestabilidad de Lyapunov no es problema en MD (en eso confiamos y creemos!!)
- Se busca estadística mas que trayectorias precisas.

Ecuaciones de movimiento

Hence, our trust in Molecular Dynamics simulation as a tool to study the time evolution of many-body systems is based largely on belief. To conclude this discussion, let us say that there is clearly still a corpse in the closet. We believe this corpse will not haunt us, and we quickly close the closet

Ecuaciones de movimiento

- Ecuaciones de Newton son reversibles en t .
- Predictor-Corrector no es reversible en t .
- Carácter simpléctico de la mecánica Hamiltoniana
- Verlet es el algoritmo ideal: rápido, poca memoria, simpléctico.

Exposiciones: Otros algoritmos y algoritmos de alto orden...