



Dinâmica Molecular

Disciplina: Bioinformática

Professor: Teodiano Freire Bastos Filho

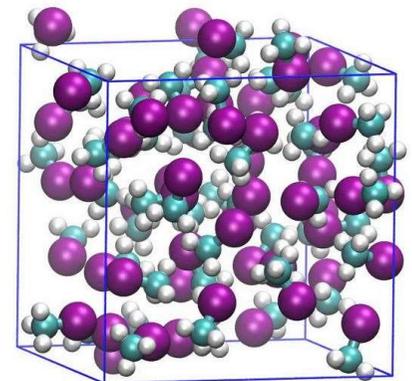
Alunos: Gabriel H. Taufner; Sady Roberto R. Ávila; Wanderson J. Keijok

Dinâmica Molecular (DM)

É um procedimento de simulação que consiste na computação do movimento dos átomos em uma molécula ou de átomos individuais ou moléculas em sólidos, líquidos e gases, de acordo com as leis de movimento de Newton.

- *IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)*

Em outras palavras, descreve a variação do comportamento molecular como função do tempo



Dinâmica Molecular

Com “comportamento molecular”, nos referimos a quaisquer propriedades de uma molécula em estudo tais como:

- ✓ Conteúdo de estrutura secundária
- ✓ Orientação de cadeias laterais
- ✓ Conformação de alças
- ✓ Energia de interação entre diferentes moléculas.

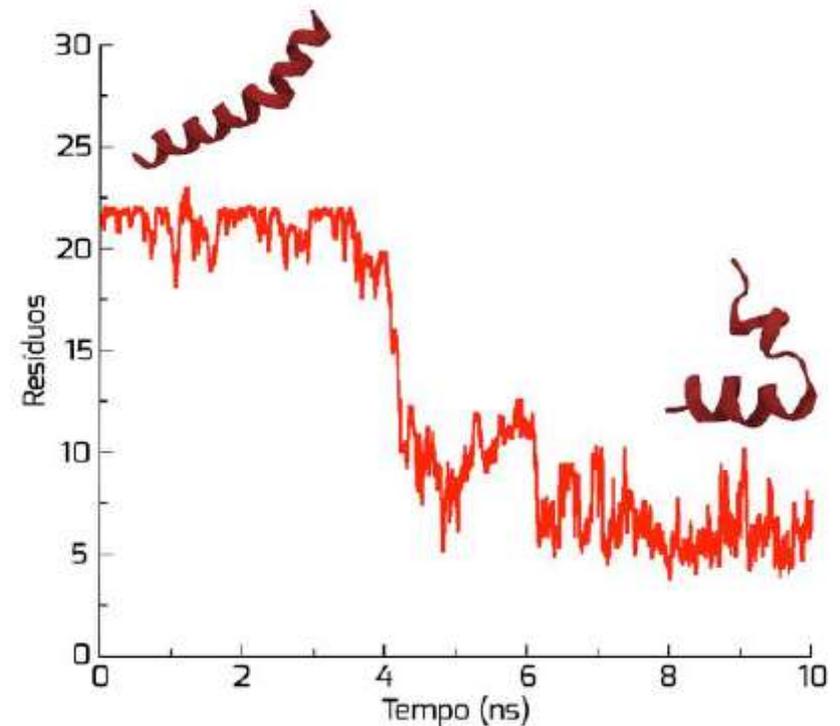


Figura 1-8: Variação do conteúdo de estrutura secundária da melitina, peptídeo da abelha *Apis mellifera*, como função do tempo. A forma inicial é encontrada no ambiente cristalino, enquanto a final é observada em condições próximas às plasmáticas.

Dinâmica Molecular

- A metodologia da DM é fundamentada nos princípios da **Mecânica Clássica** e fornece informações sobre o comportamento dinâmico microscópico, dependente do tempo, dos átomos individuais que compõem o sistema.
- As moléculas são tratadas como uma coleção de átomos que pode ser descrita por forças newtonianas, ou seja, são tratadas como uma coleção de partículas mantidas unidas por forças harmônicas ou elásticas

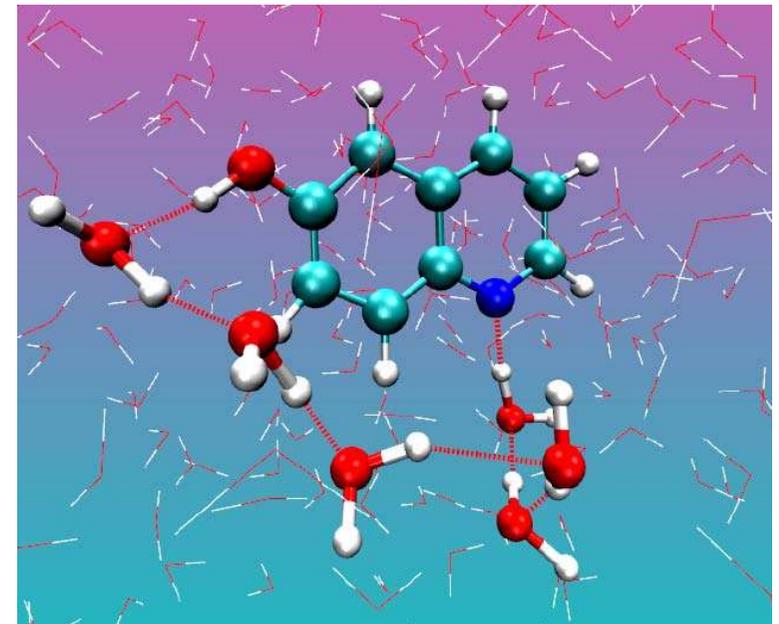
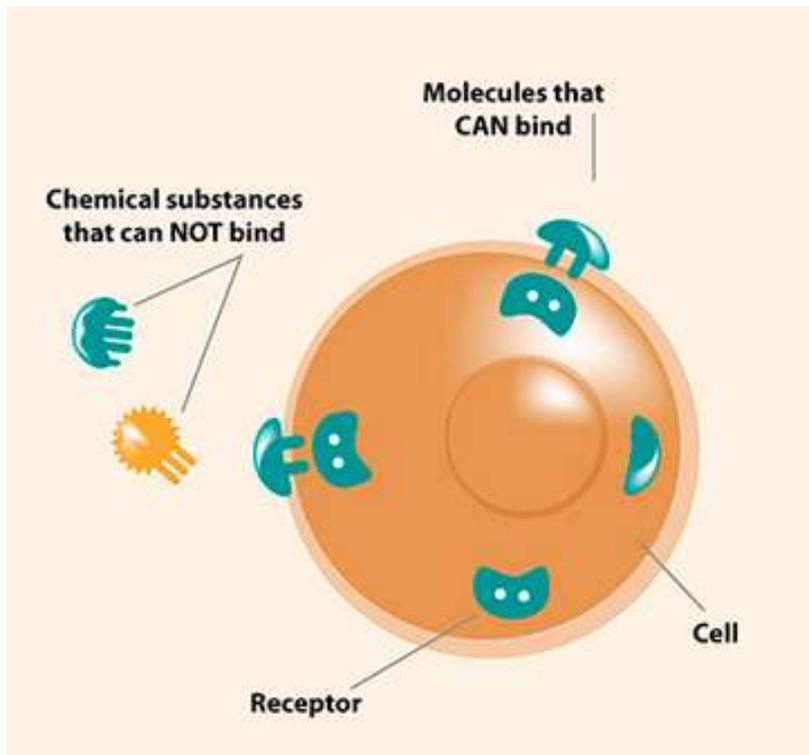


Figura 2. Universitat Martin Luther (2017)

Dinâmica Molecular



Através da DM, pode ser calculadas diferentes propriedades físico-químicas do sistema como a **energia livre, entropia, solubilidade, viscosidade, pressão, mudança de fase de temperatura** e em sistemas biológicos, permite medir a **força de interação entre drogas e seus alvos biomolecular ou receptores** e até mesmo para descrever o **comportamento de uma proteína** e moléculas complexas, sob certas condições, para mencionar algumas das suas capacidades.

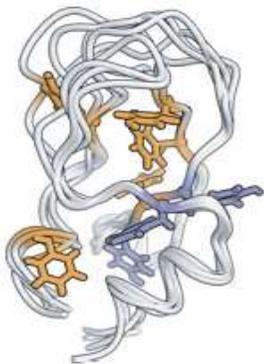
Figura. Bioequiliber (2017)

Why Molecular Dynamics (MD) matters ?

Life cycle Time



Dynamic picture from China philosophy



Wrong picture from Static X-ray structure
Micro



Macro

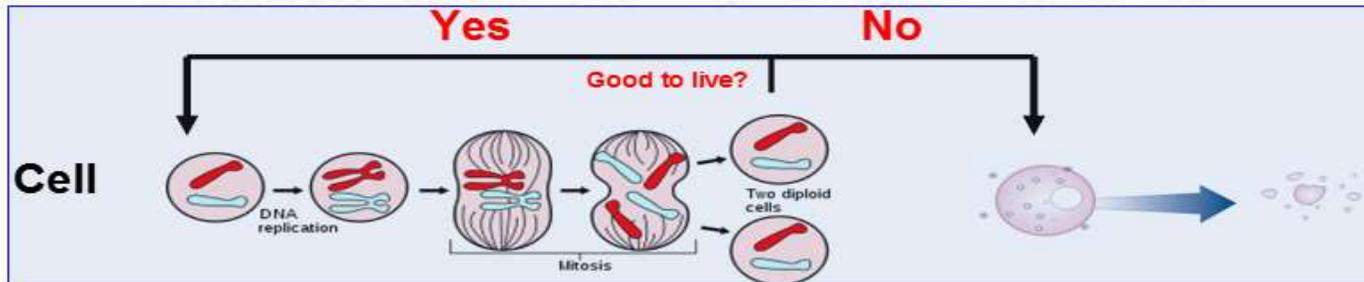
Man



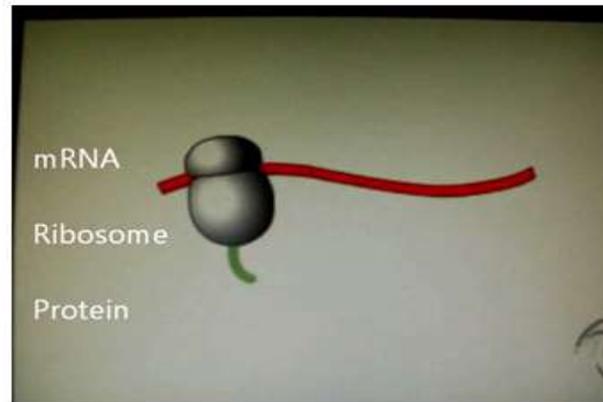
Yes

No

Cell



Protein (movie)



www.youtube.com/watch?v=u04oBGzQZPw

- **Biophysics**
 - Folding
 - Binding
 - Assembling
- **Biochemistry**
 - Synthesis
 - Digesting

Dinâmica Molecular

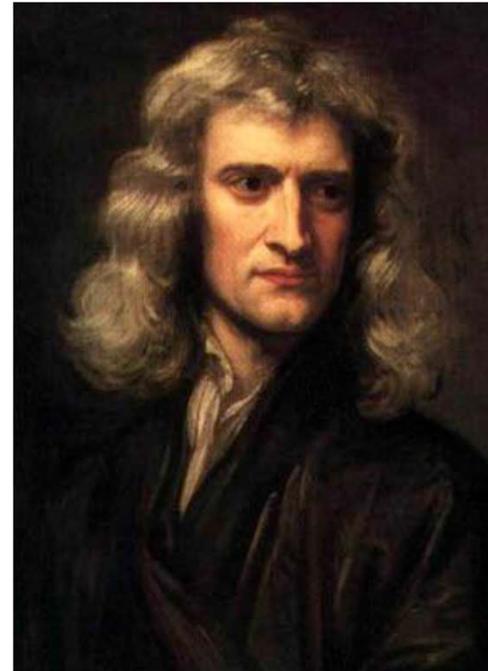
$$F_{x_i} = \frac{d^2 x_i}{dt^2} m_i = \frac{\Delta v_i}{\Delta t} m_i = a_i m_i$$

F_{xi} é a força aplicada ao átomo **i** na posição **x**

t é o tempo

v velocidade

a_i aceleração do átomo **i** .



Sir. Isaac Newton

Dinâmica Molecular

Assim, a DM nos possibilita obter modelos de moléculas muito mais próximos da realidade biológica, pois inclui diretamente características como:

- **Flexibilidade molecular** (através da variação temporal de propriedades)
- **Temperatura** (através da aceleração dos átomos).

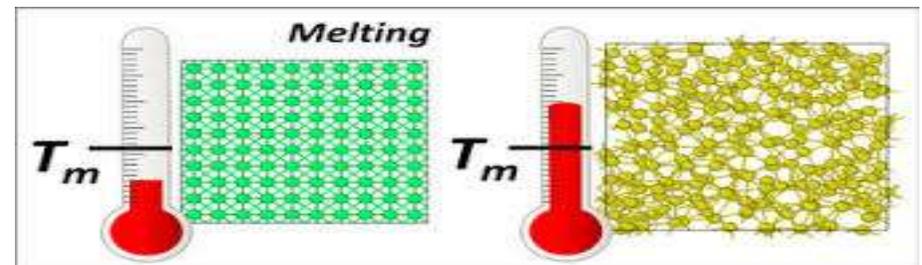
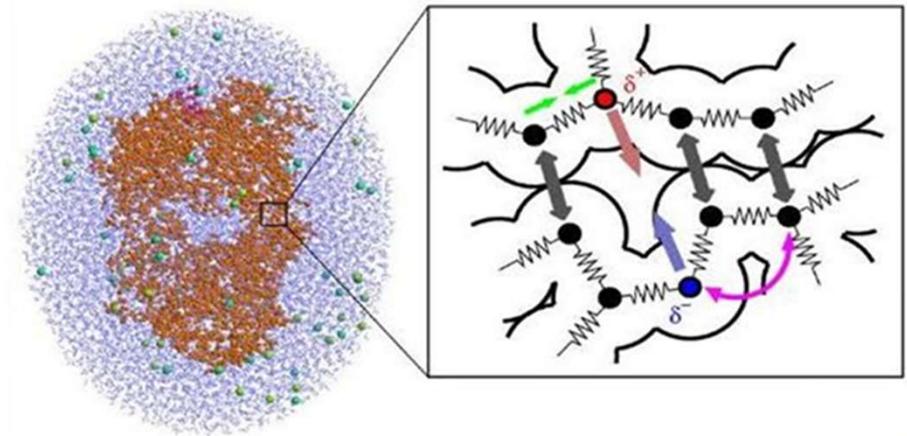
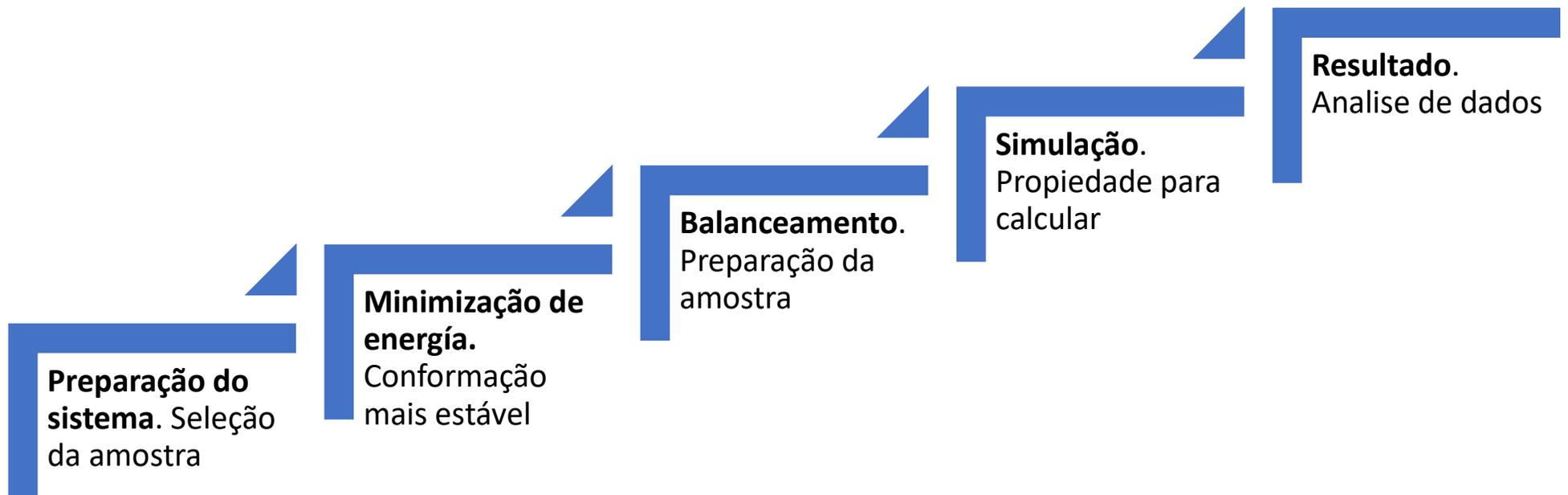


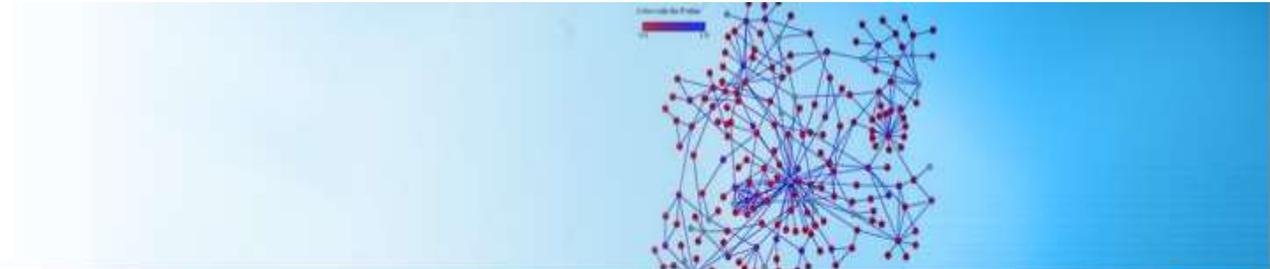
Figura. Journal of Modern Physics (2014)

Dinâmica Molecular



Programa	Distribuição
Abalone	Gratuito
ADUN	Gratuito
AMBER	Pago
Ascalaph Designer	Gratuito
CHARMM	Pago
Discovery Studio	Pago
GROMACS	Gratuito
GROMOS	Pago
GULP	Gratuito
LAMMPS	Gratuito
MDynaMix	Gratuito
MOE	Pago
MOIL	Gratuito
MOLDY	Gratuito
NAMD	Gratuito
RedMD	Gratuito
TeraQuem	Pago
TINKER	Gratuito
YASARA	Pago

Alguns programas estão disponíveis para a realização de simulações por DM diferindo, por exemplo, quanto a **seu acesso** (gratuito ou pago), **custo computacional** (isto é, tempo necessário para a execução de um mesmo cálculo) e tipos de campos de força disponíveis.



Search

Site Search Google Search

Please input your keywords



Online Inquiry

Please submit a detailed description of your project. We will provide you with a customized project plan to meet your research requests. You can also send emails directly to info@creative-proteomics.com for inquiries.

SERVICES
INNOVATION
PROFESSIONAL
GLOBAL
CUSTOMIZATION



[Home](#) > [Services](#) > [Bioinformatics Service](#) > [Bioinformatics for Protein](#) > [Protein Structure Analysis Service](#) > [Molecular Dynamics Simulation Service](#)

Molecular Dynamics Simulation Service



Campos de Força

Os átomos estão sujeitos a forças interatômicas e inter-moleculares.

O cálculo destas forças é realizado por uma outra função matemática, denominada campo de força.

Conjunto de funções e parametrização usadas em cálculos de mecânica molecular – Campos de força (IUPAC)

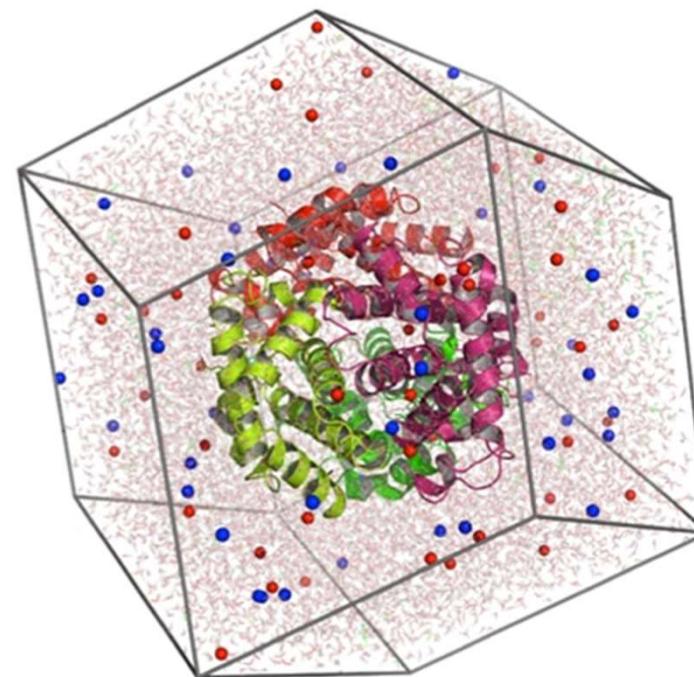
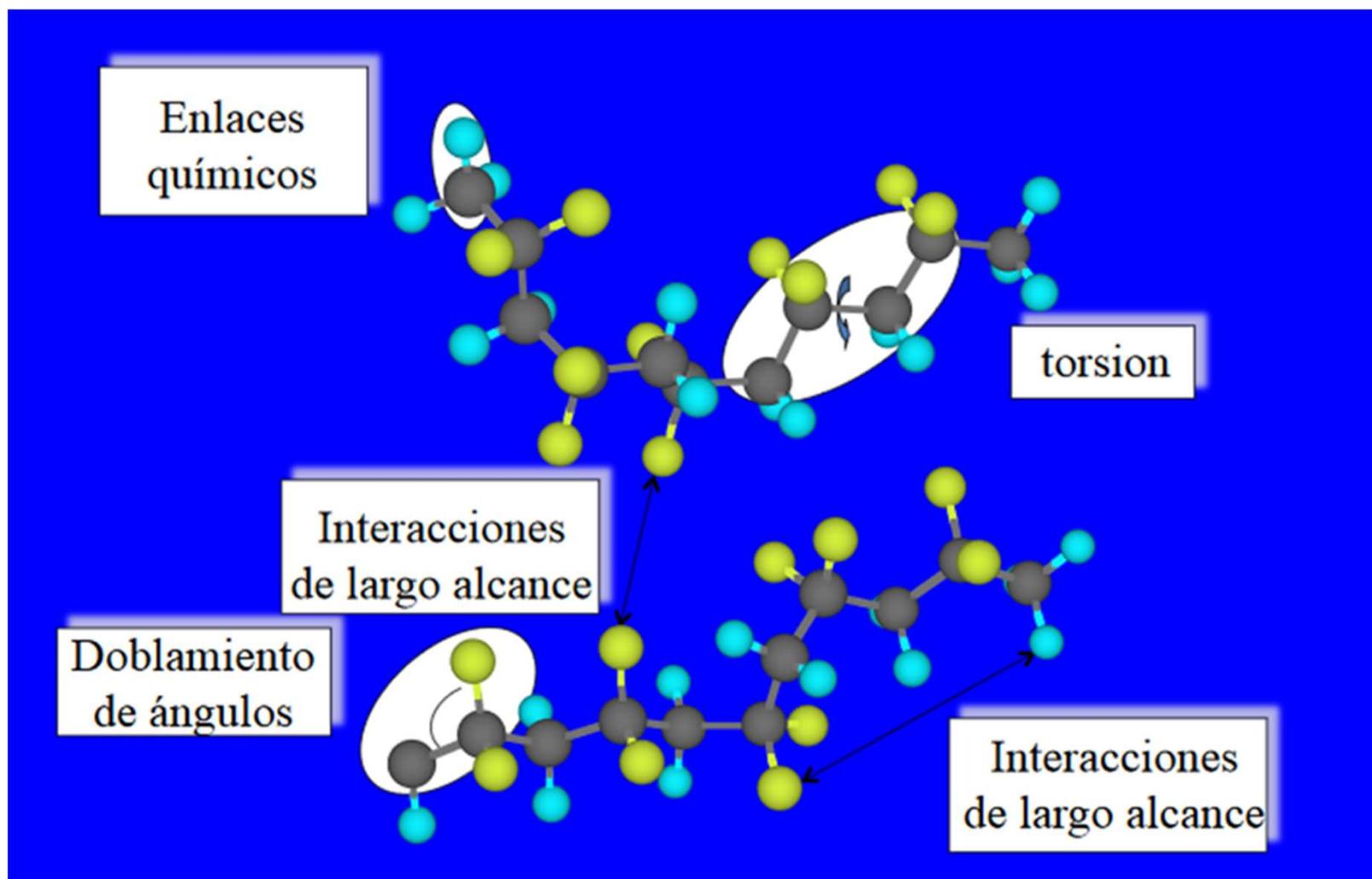


Figura. Creative Proteomics (2018)



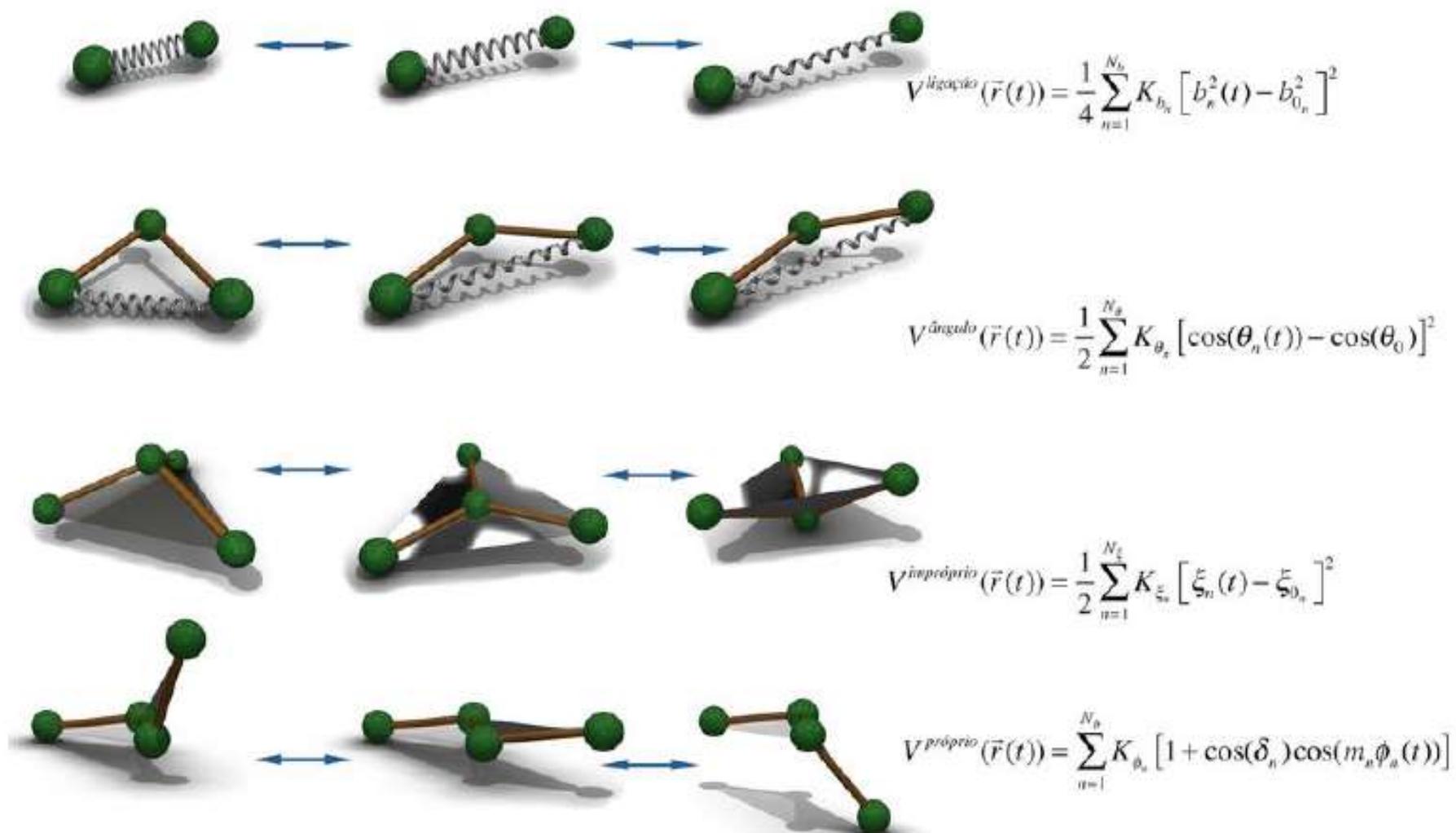
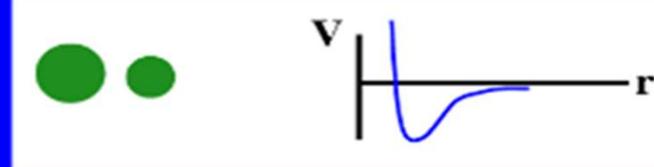
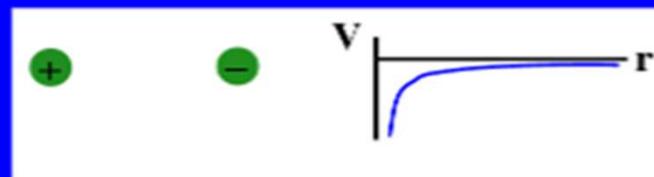
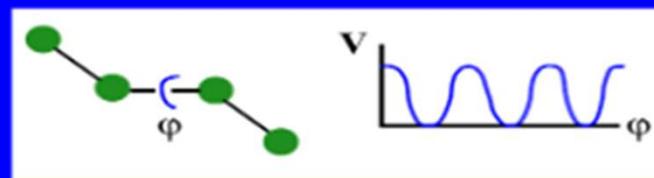


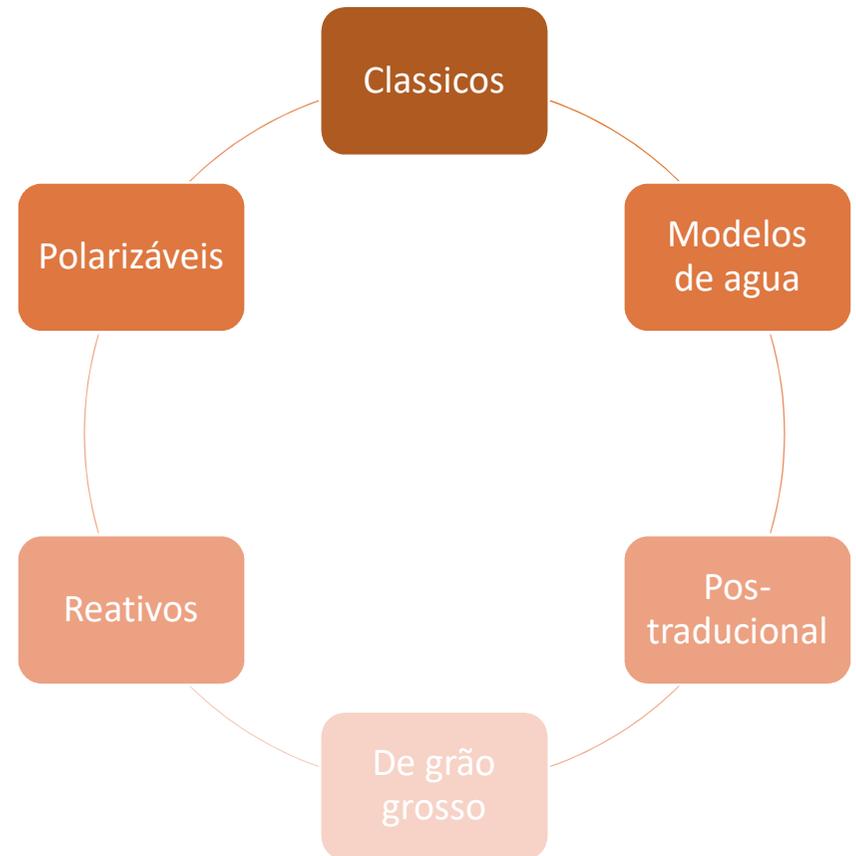
Figura 2-8: Representação de alguns termos que compõem o campo de força GROMOS96. Termos semelhantes são também encontrados em diversos outros campos de força.

$$\begin{aligned}
 V(r) = & \sum_{\text{enlaces}} K_b (b - b_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angulos}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{torsion}} K_\phi (1 + \cos(n\phi - \delta)) \\
 & + \sum_{\substack{\text{Interacciones} \\ \text{Largo Alcance}}} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]
 \end{aligned}$$



Campos de Força

- A escolha de um campo de força não é, contudo, baseada somente no tipo de molécula com o qual queremos lidar.
- Enquanto um tipo de campo de força pode descrever com elevada fidelidade proteínas, ele pode ser bastante limitado na reprodução da geometria de carboidratos ou ácidos nucleicos.
- Desta forma, ao iniciarmos um estudo por DM, devemos ter em mente qual o tipo de molécula com o qual pretendemos trabalhar e qual o melhor campo de força para descrevê-la.



Campos de Força

CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

- Possibilidade de modelar diferentes sistemas biomoleculares (e. G., Proteínas, membranas, ADN, ARN e seus complexos);
- Possibilidade de modelar o ambiente solvente de forma explícita e / ou implícita (água, íons, etc.);
- Eficiência de computação (em termos de velocidade) para executar dinâmicas de longo tempo
- Implementação de métodos integradores estáveis para resolver equações de movimento
- Ser fácil na construção de protocolos de equilíbrio (por exemplo, através de documentação e tutoriais);
- Fornecer ferramentas e / ou módulos para analisar as trajetórias
- Ser capaz de criar saídas em um formato que possa ser facilmente lido a partir de outros softwares de visualização de dados e / ou análise;
- Ser capaz de ler e manipular as estruturas de entradas (por exemplo, arquivos no formato PDB);
- Em alguns casos, ser capaz de calcular propriedades termodinâmicas complexas, como energias livres, usando métodos avançados de dinâmica molecular.

Campos de Força

Níveis de Simplificação

All Atom	Descreve todos os átomos do sistema, mas isto implica em um maior custo computacional, o que pode se tornar proibitivo no estudo de grandes sistemas moleculares se não temos acesso a grandes estruturas de processamento em paralelo (os chamados clusters).
United Atom	O átomo de hidrogênio é o elemento encontrado em maior quantidade. os átomos de hidrogênio apolares (ligados a carbono) são unidos a este elemento, dando origem a um pseudoátomo representando as propriedades de grupos CH, CH ₂ ou CH ₃ . Exceção se dá para o grupo CH de anéis aromáticos, que tem os átomos de hidrogênio descritos explicitamente nos campos de força de átomo unido mais modernos, como o GROMOS96.
Coarse-grained (CG)	Neste campo de força, vários átomos podem ser agregados em uma única partícula, análoga ao pseudoátomo do modelo de átomo unido. Por exemplo, os aminoácido podem ser considerados como únicas partículas ou considerar todo o esqueleto peptídico.

Quanto maior a simplificação, menor custo computacional do cálculo.

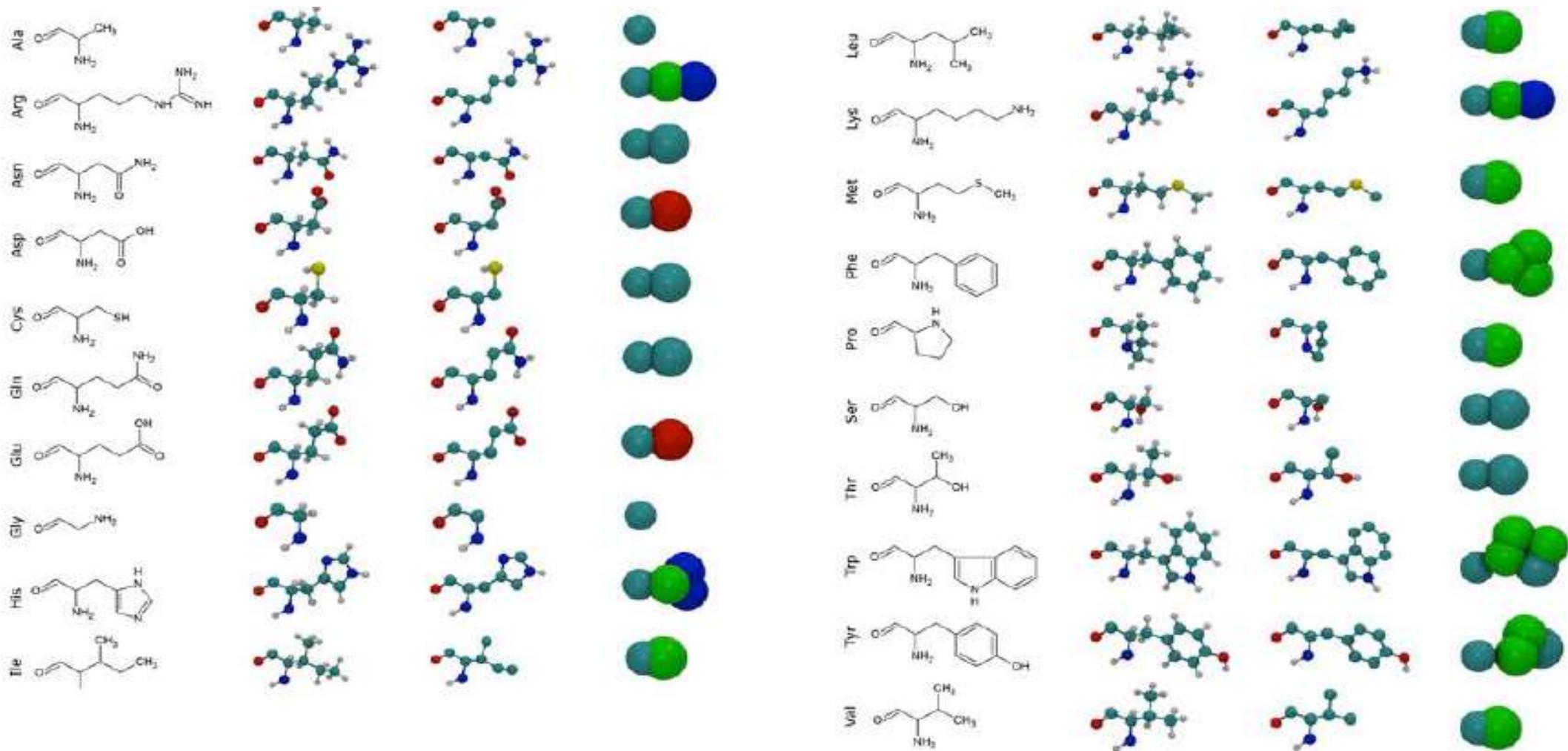


Figura 3-8: Representação dos 20 aminoácidos, codificados no genoma para síntese proteica, em um campo de força descrevendo todos os átomos, em um campo de força de átomo unido e *coarse-grained*.

Campos de Força

Limitações

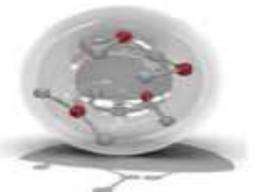
- No caso de CG, perde-se capacidade de descrever elementos de estrutura secundária, mantendo-se somente a forma global da molécula em estudo.

Mas, por ser muito rápido, pode descrever movimentos entre diferentes domínios de uma dada proteína, o que é difícil de ser observado, usualmente, nos demais campos de força.

- Por outro lado, o caso dos modelos de átomo unido traz limitações como a dificuldade em se utilizar estes campos de força na obtenção e refinamento de modelos 3D de macromoléculas a partir de dados de RMN

Campos de Força

- Uma das grandes vantagens do método de DM é a capacidade de incluir a presença de moléculas de água nos modelos gerados, descrevendo as suas interações, como função do tempo, com os compostos em estudo.

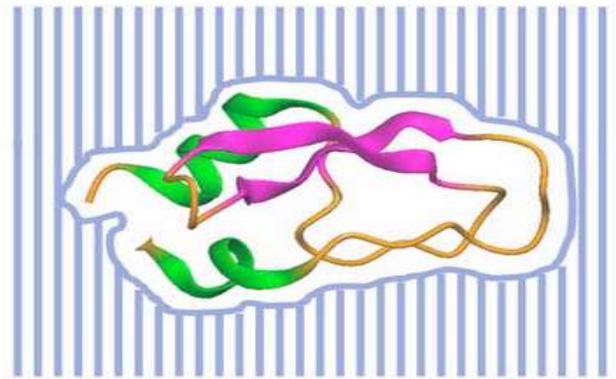
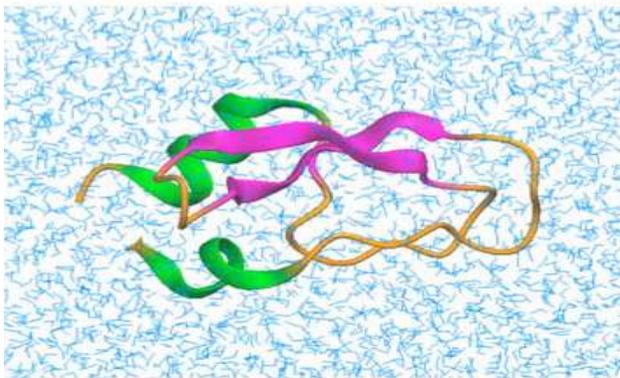
Modelo	Campos de força onde são empregados	Tipo
SPC SPC/E TIP3P	AMBER, GROMOS, OPLS	
TIP4P	AMBER, CHARMM, OPLS	
TIP5P		
MARTINI	Martini	

Campos de Força

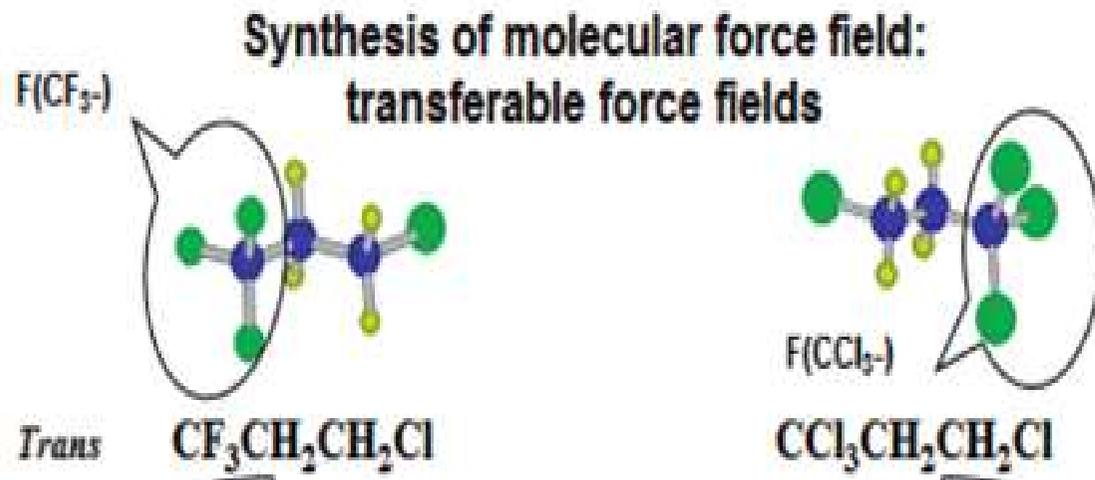
Existem dois grupos de modelos para descrição de moléculas de água:

MODELOS EXPLÍCITOS, que modelam para descrição de moléculas de água, fisicamente na simulação, e os **MODELOS IMPLÍCITOS**, que não incluem estas moléculas diretamente, mas indiretamente, através da representação das propriedades dielétricas do solvente.

Os modelos implícitos são bastante eficientes no estudo de proteínas e ácidos nucleicos, o mesmo não vem se mostrando para carboidratos, compostos altamente polares que interagem intensamente com o solvente.



Campos de Força



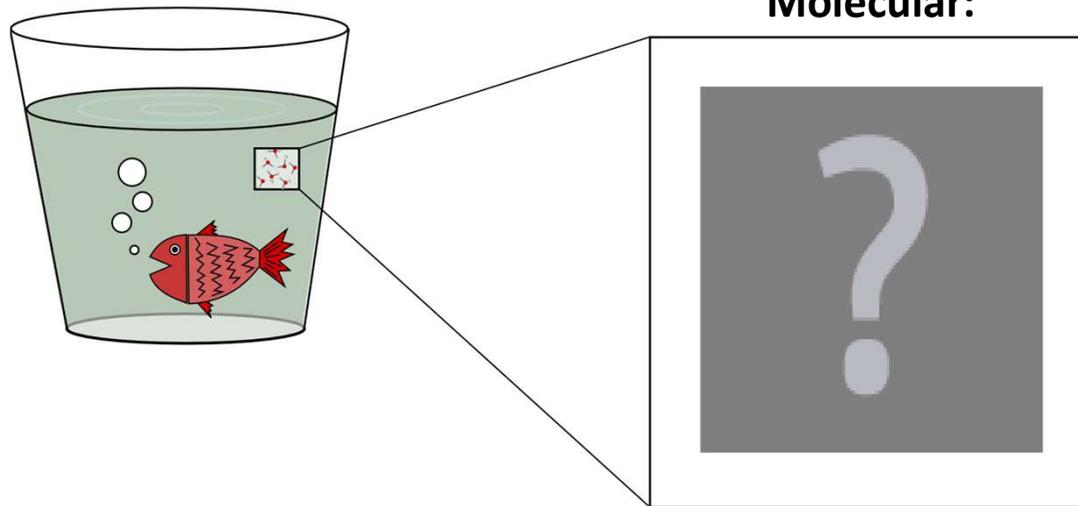
Uma característica importante de campos de força é a chamada **transferabilidade**. Isto significa que grupos químicos semelhantes possuem propriedades semelhantes que podem, assim, serem transferidas de uma molécula para outra.

Um laboratório digital

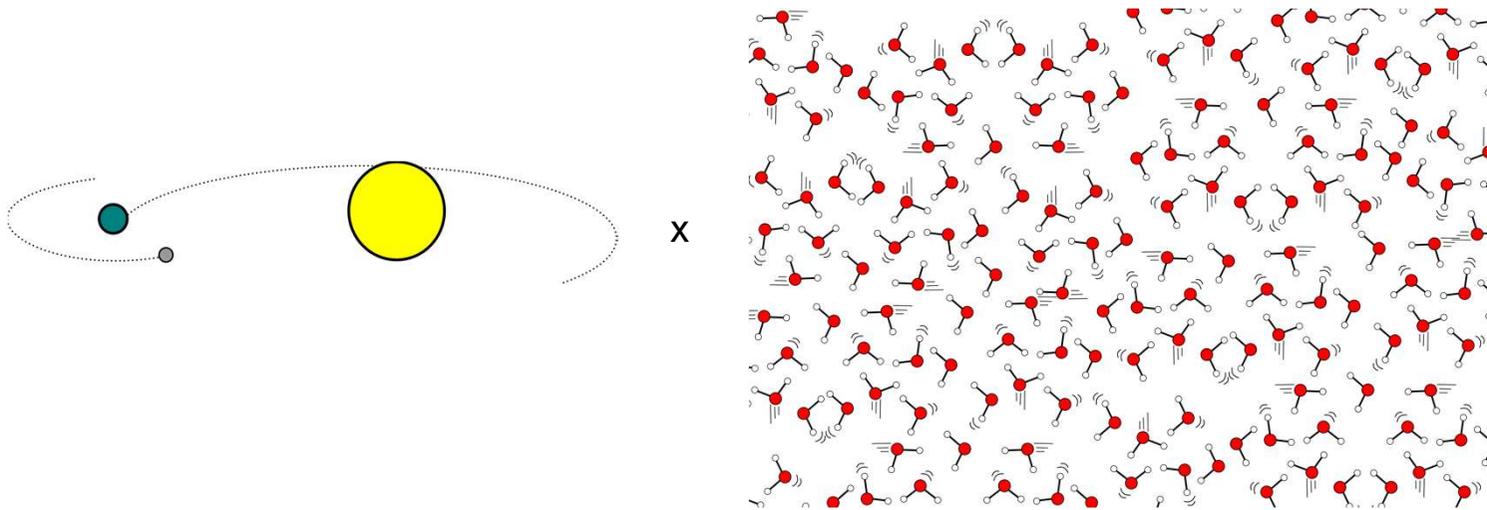
“No mundo real, isso poderia eventualmente significar que a maioria dos experimentos químicos são conduzidos dentro do silício dos chips em vez das vidrarias dos laboratórios. Desligue o bico de Bunsen. Ele não será mais desejado em dez anos.”

- *The Economist*, relatando o trabalho dos ganhadores do Prêmio Nobel de Química de 1998

Simulações de Dinâmica Molecular:



Princípios de uma simulação: Sistema planetários vs. Sistema molecular



Força gravitacional \longleftrightarrow Interações intra- e inter-moleculares

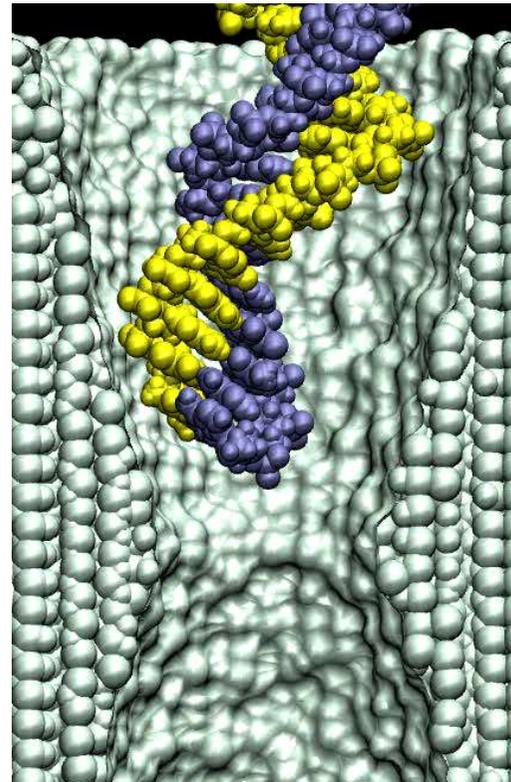
Trajétórias precisas \longleftrightarrow Propriedades médias

Energia total \longleftrightarrow Temperatura e pressão

Dias, semanas, anos \longleftrightarrow Nano-segundos

Um tipo diferente de simulação

- Muitas simulações baseadas em física modelam fenômenos do mundo real facilmente observáveis.
- Simulações de Dinâmica Molecular modelam coisas muito pequenas para que possamos observar diretamente.

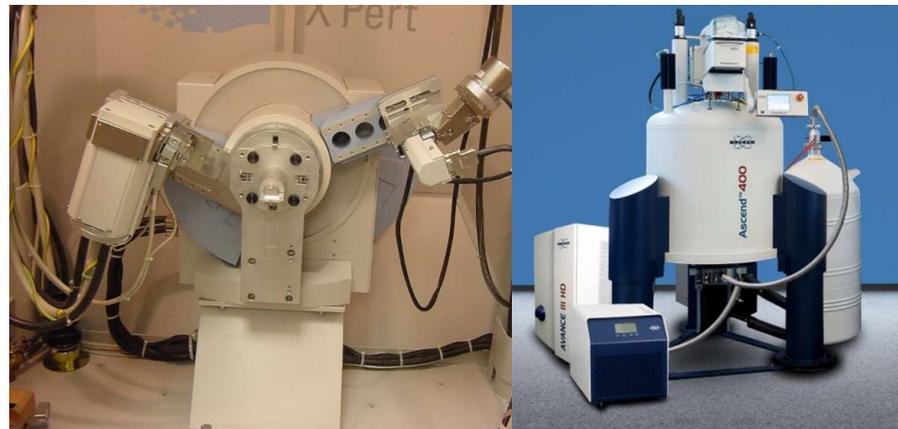
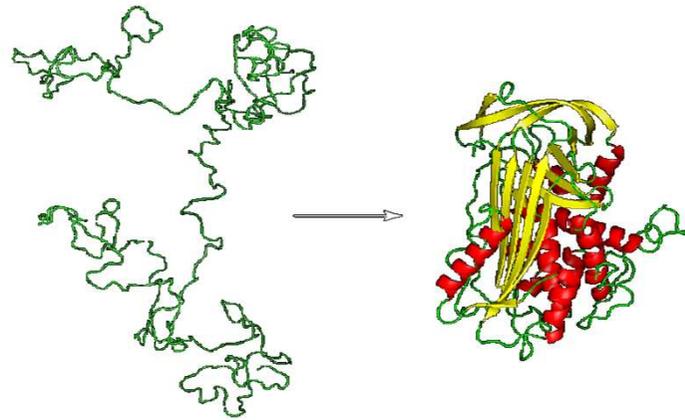


Minimização de energia

Modelos teóricos

- Metodologias capazes de alcançar um elevado grau de previsibilidade e acurácia continua sendo um importante desafio.

Dados experimentais de cristalografia



Minimização de energia

Interações soluto-solvente

- o solvente precisa se adaptar ao redor de seu soluto;
- Corrigido - antes que a simulação por DM se inicie;
- Liberação desta energia na simulação pode gerar uma explosão da simulação ou promover mudanças.

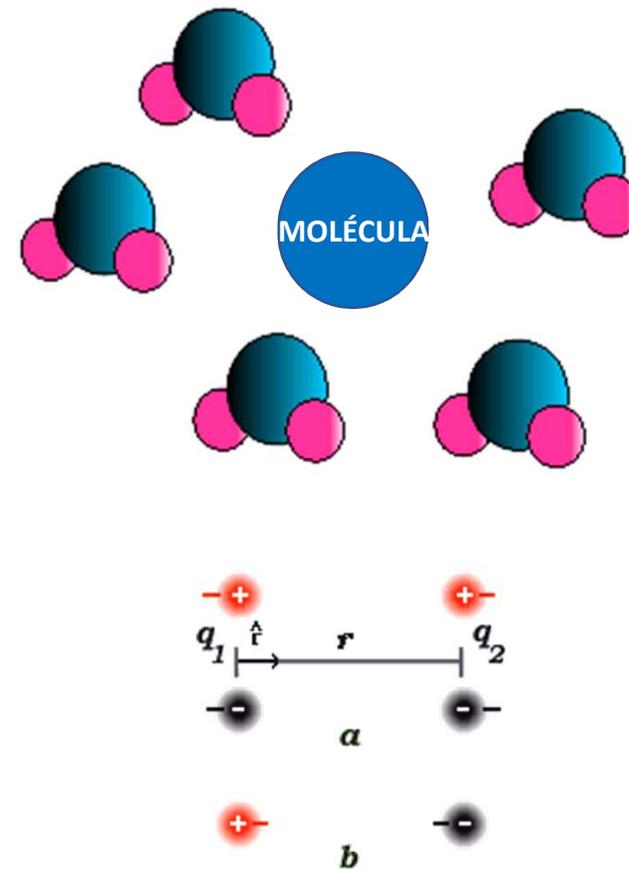


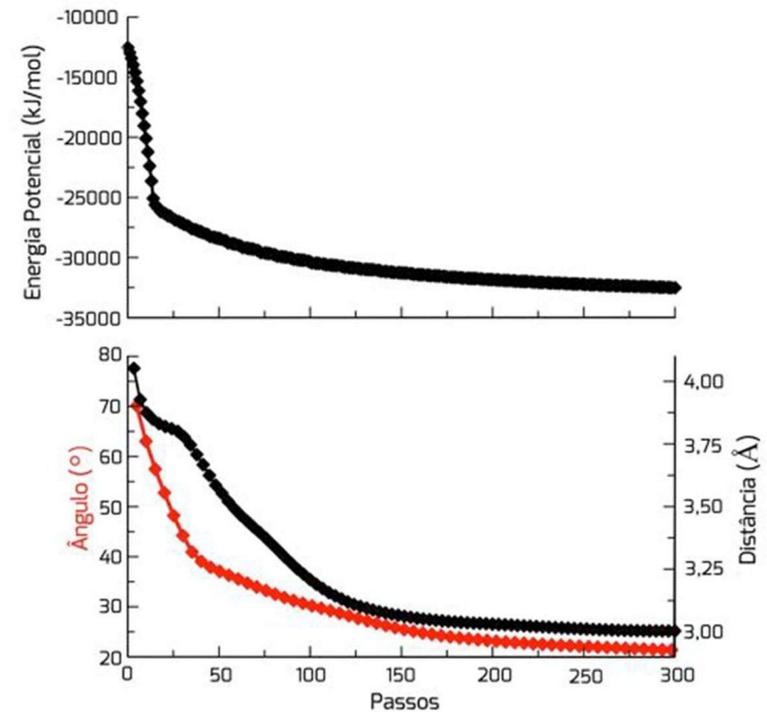
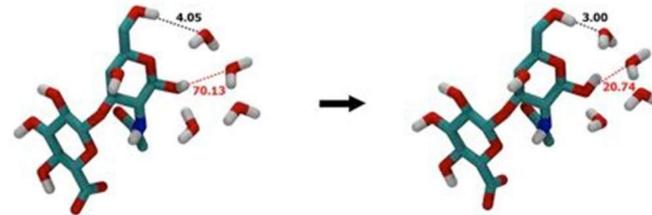
Fig. 1.1

Minimização de energia

Interações soluto-solvente

Solução

- Cálculo de minimização de energia;
- Durante este cálculo, a energia global do sistema é reduzida;
- Conformação mais estável (um estado de mínimo de energia).



Simulações por DM

- Campo de força e modelo de água
- Condições periódicas de contorno
- Equilibração
- Amostragem
- Tempo de integração
- Cálculo de interações não ligadas

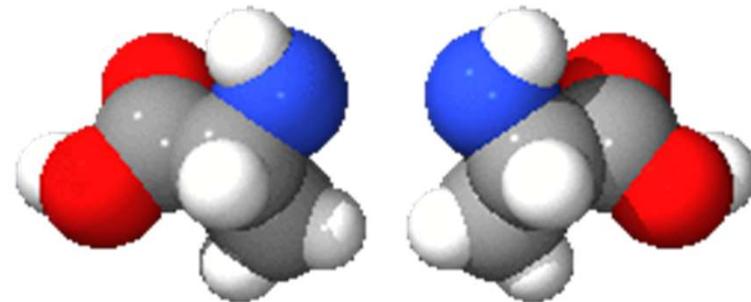
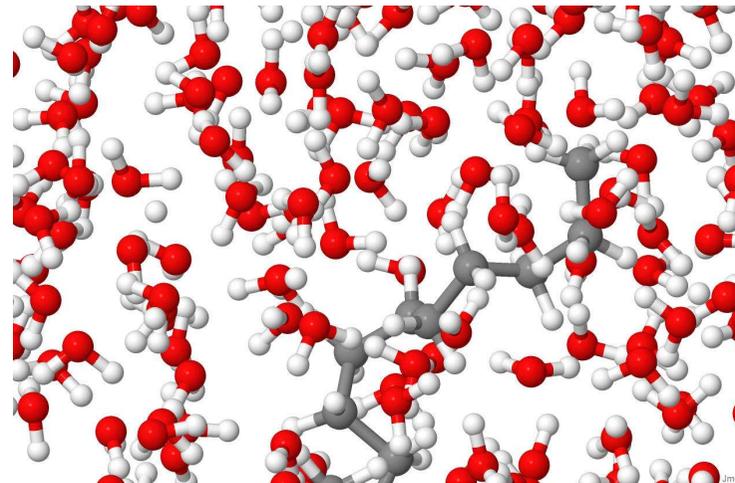


Maior custo
computacional
Não representam
situações reais.

Simulações por DM

Condições periódicas de contorno

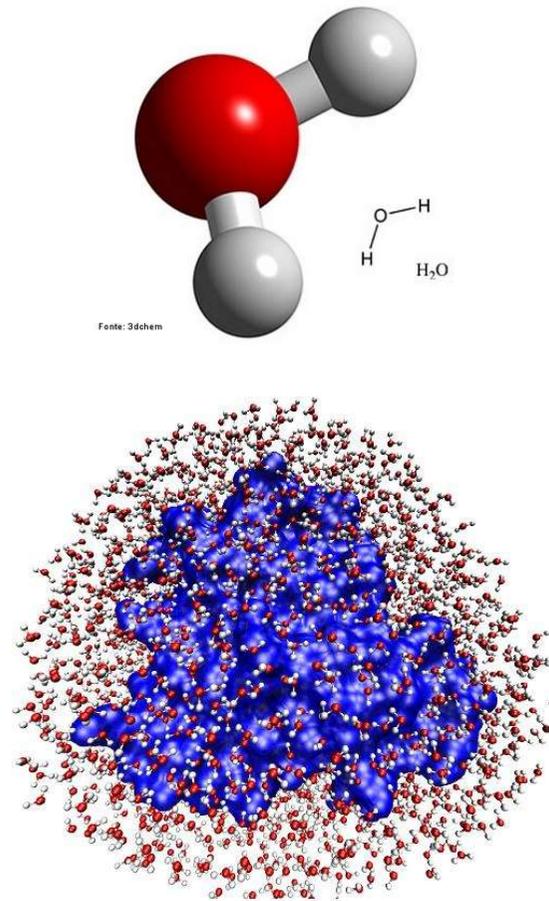
- Quanto maior o número de moléculas incluídas em uma simulação, maior será o tempo necessário para realizar o cálculo;
- Buscamos sempre incluir o menor número de moléculas possível;
- Inclusão do solvente.



Simulações por DM

Condições periódicas de contorno

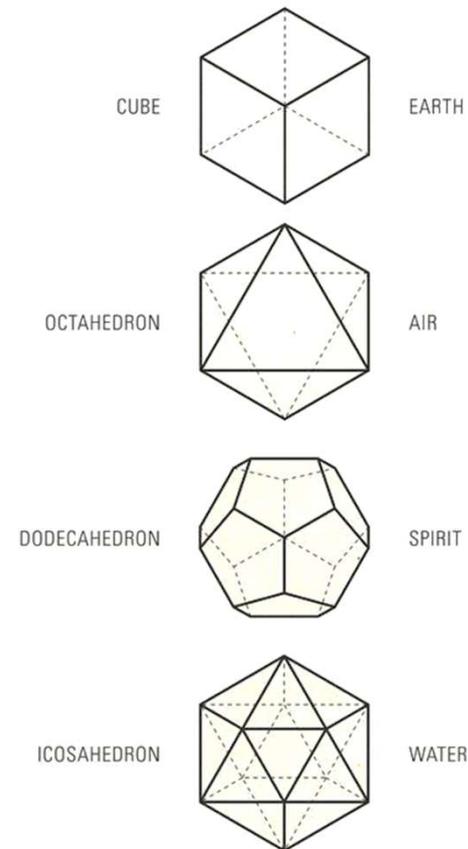
- Otimização no número de moléculas de água;
- Otimização no tempo de máquina;
- Forma de controlar o número de moléculas de água.



Simulações por DM

Condições contorno *periódicas* *de*

- Caixa – Espaço tridimensional;
- Solute e Solvente;
- Tamanho e a forma desta caixa;
- As formas mais comuns são cúbica, octaédrica e dodecaédrica;
- Devemos avaliar qual caixa se adequa melhor ao sistema em estudo.



Simulações por DM

Condições periódicas de contorno

Esférica ?

- Economizando mais moléculas de água;
- Liberando custo computacional;
- O solvente iria progressivamente evaporar, a partir da face da esfera.

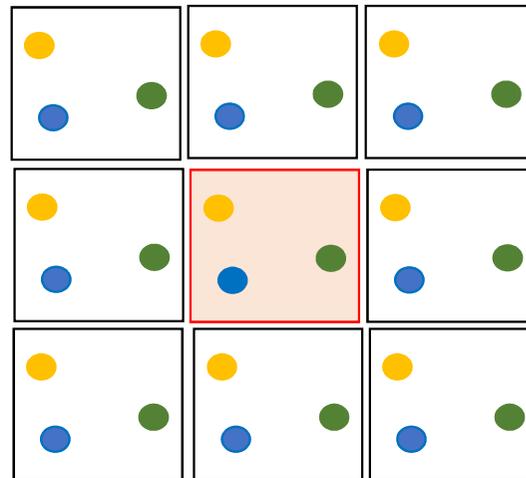
Simulações por DM

Condições periódicas de contorno

- Formas geométricas;
- Replicada em todas as suas dimensões, de forma periódica;
- Idênticas à caixa;
- Solvente;
- Caso uma molécula saia da caixa central construída;
- Cuidado para não definir uma caixa excessivamente pequena;
- Interagir com suas imagens.

Caixa básica

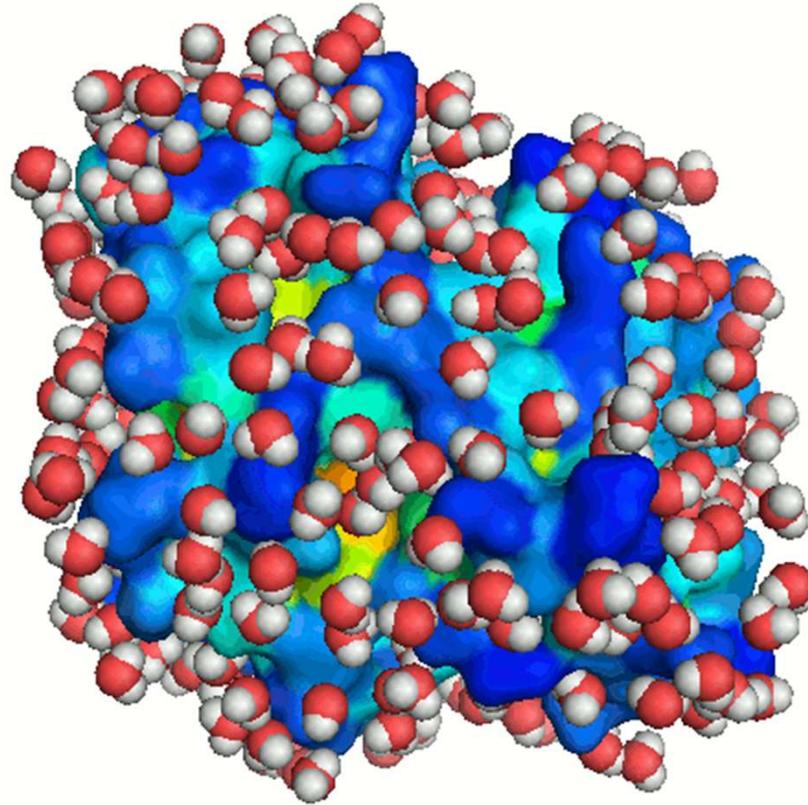
Cópias



Simulações por DM

Equilibração

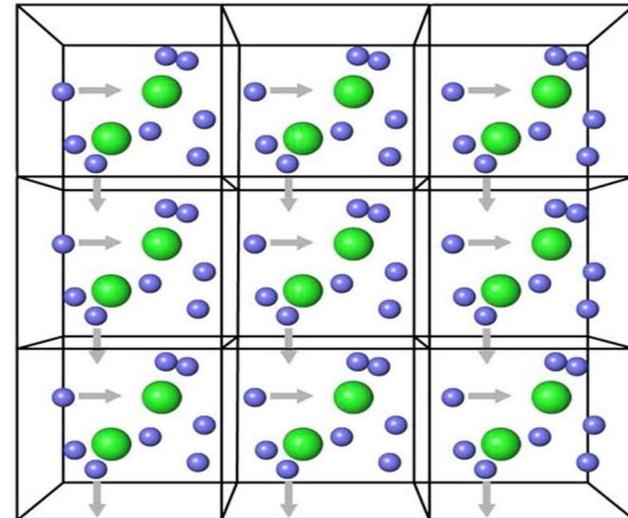
- Estabilização de suas propriedades;
- Apresentam variações ou comportamentos não representativos;
- Tempo de simulação seja suficientemente longo;
- A necessidade de equilibração é devido ao uso de estruturas 3D.



Simulações por DM

Equilibração

- Instabilidade inicial na simulação:
 - 1) A perda de contatos cristalográficos
 - 2) a formação de interações com moléculas de água
- Replicada em todas as suas dimensões, de forma periódica;
- Tempos de simulação "suficientemente longos";
- Nem todas as propriedades moleculares equilibram a uma mesma velocidade.

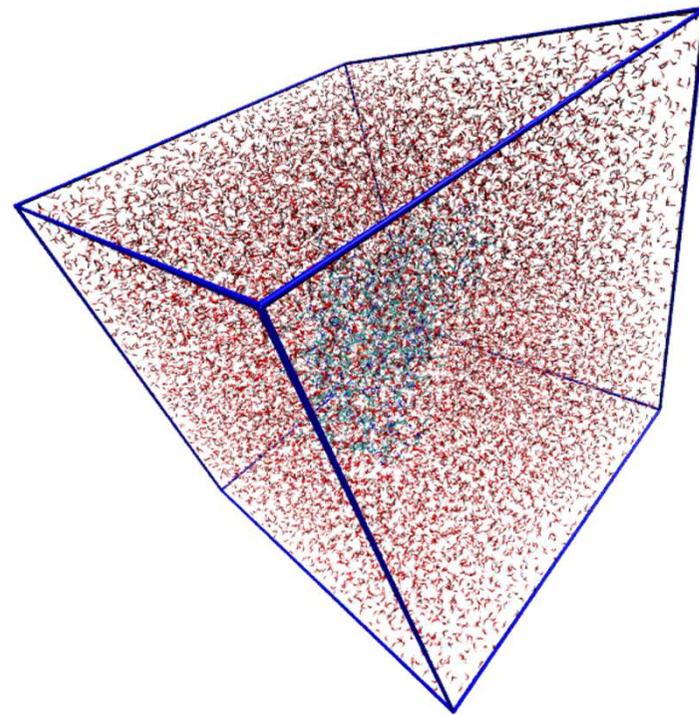
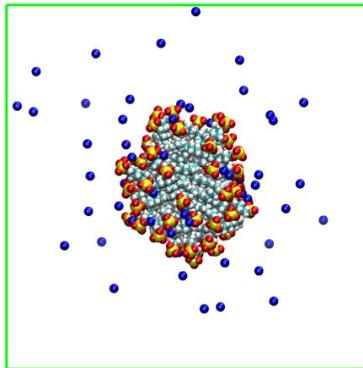


Simulações por DM

Amostragem

A quão bem ela é capaz de descrever o comportamento do sistema molecular em estudo;

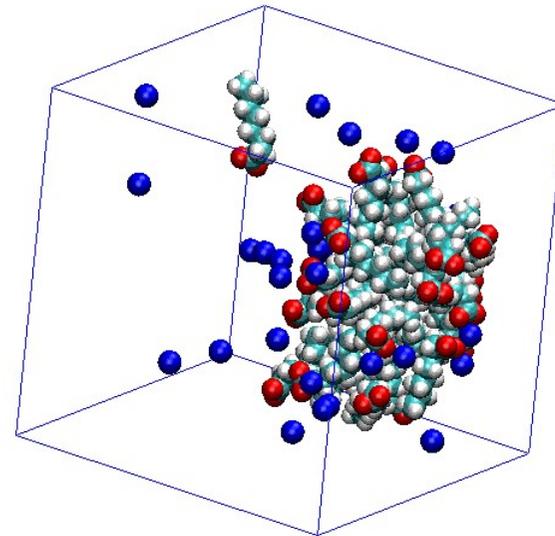
- Deve ser longa o bastante;
- Amostragens ainda Inalcançáveis.



Simulações por DM

Amostragem

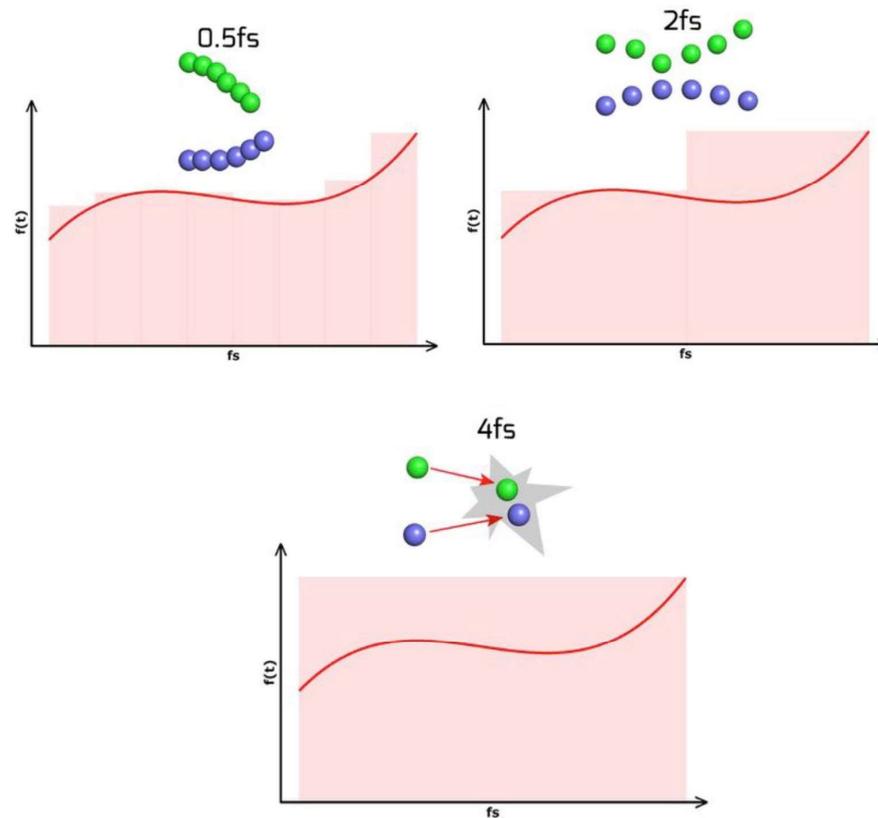
- Tamanho da simulação em uma escala de tempo;
- Maior tempo de simulação implica em uma maior amostragem;
- O aumento do número de moléculas e átomos no sistema aumenta o número de possíveis conformações a serem adotadas.



Simulações por DM

Tempo de integração

- Dividida em pequenos passos;
- Escala de femtossegundos (fs);
- A sucessão destes passos dará origem ao nosso entendimento de trajetória.



Simulações por DM

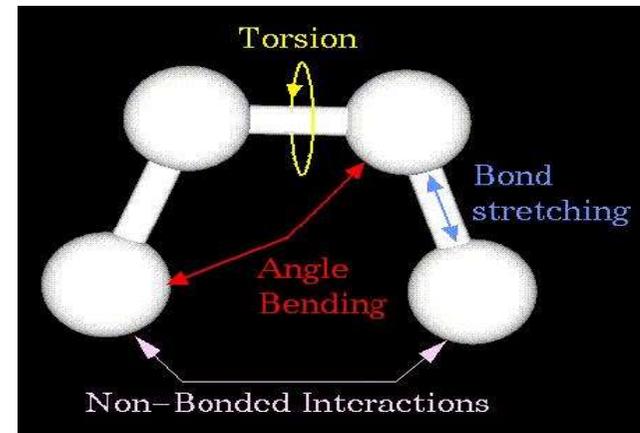
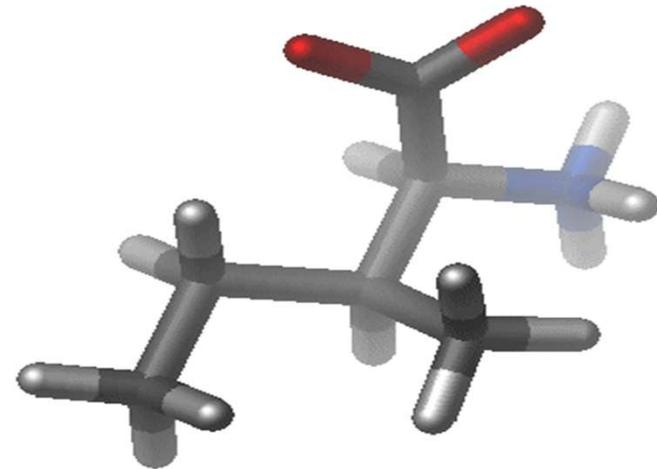
Tempo de integração

- O tamanho destas partes é o que chamamos de tempo de integração;
- O tempo de integração está diretamente relacionada ao tamanho da amostragem da simulação;
- tempo-tempendente.

Simulações por DM

Tempo de integração

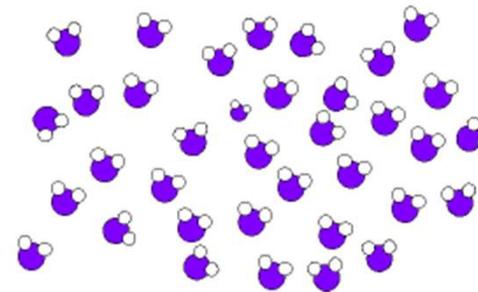
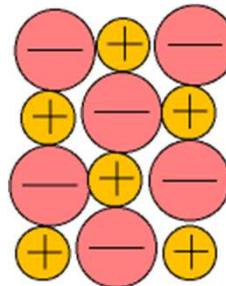
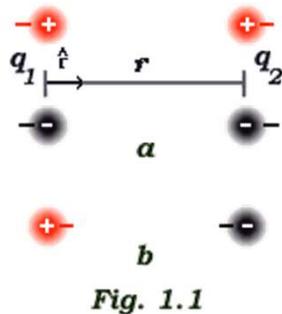
- Valores intermediários;
- São 1fs, 2fs ou 5fs;
- 1fs é realizado quando as moléculas e suas ligações são tratadas como flexíveis durante a simulação;
- 2fs requerem o tratamento das ligações químicas como rígidas;
- 5fs, toda a molécula é tratada como rígida.



Simulações por DM

Cálculo de interações não ligadas

- Mais custosas computacionalmente;
- Interações eletrostáticas e de van der Waals;
- O número de interações não ligadas aumenta como função do quadrado do número de átomos do sistema.



Simulações por DM

Cálculo de interações não ligadas

- Escala de femtossegundos (fs);
- É possível realizar cortes nestas interações;
- A partir da distância definida por estes cortes, nenhuma interação não ligada será calculada.

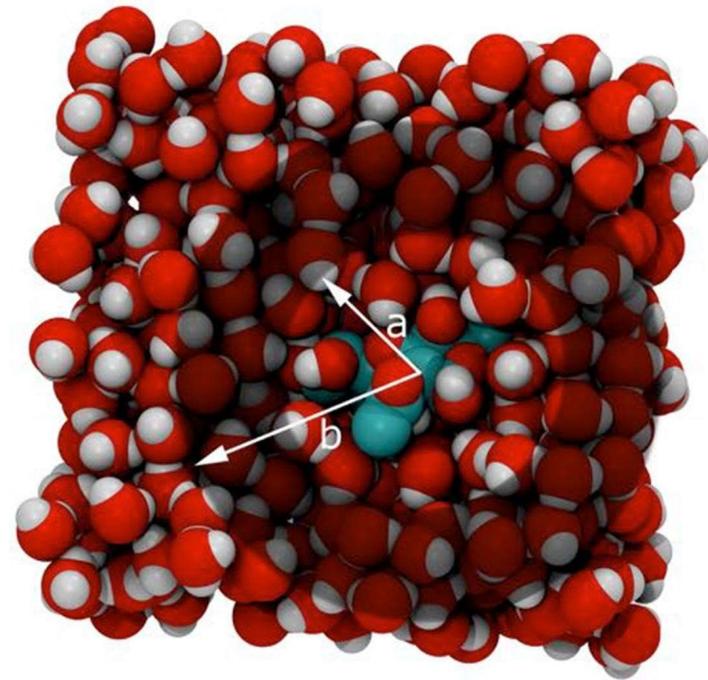


Figura 9: Representação de regiões de corte, a e b, a partir de um soluto, para cálculo de interações não ligadas.

Estratégias de Análise

- Um dos maiores desafios da DM – **análise e interpretação dos resultados**
- Simulações de proteínas podem gerar **gigabytes de dados**, e processar essas informações demanda tempo;
- Os **tipos de análises** a serem empregadas estarão intrinsecamente relacionados à natureza do problema em estudo;

Se estamos estudando uma proteína tentando mimetizar o ambiente nativo da mesma, então ela não pode se desnaturar durante a simulação.

- Por isso, **dados prévios** sobre moléculas em estudo são fundamentais na concepção, preparo, execução e análise por DM;

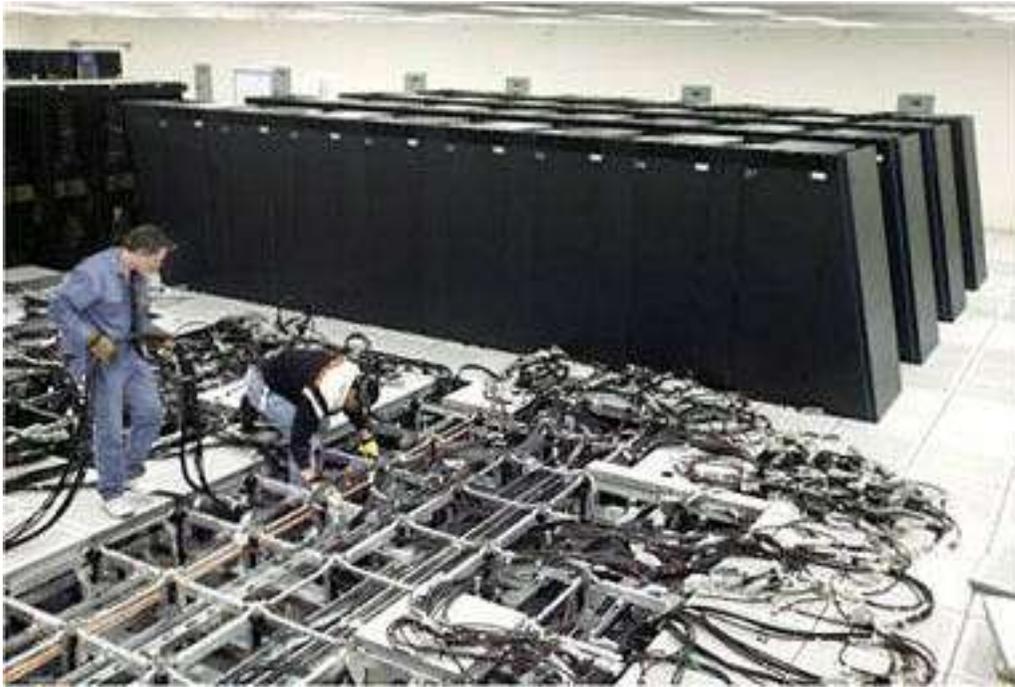
Estratégias de Análise

- Simulações por DM são **exigentes** do ponto de vista computacional:
 - *Capacidade de processamento atual, um nanossegundo seria um dia de CPU;*
 - *Se uma simulação consumir 10.000 nanossegundos: 10.000 dias de CPU (**30 anos**).*

- Super-computadores:
 - *Yong Duan e Peter Kollman: Realizaram uma simulação DM considerada o estado da arte;*
 - *Simularam parcialmente uma proteína com 36 resíduos e 12 mil AA em 1000 ns, o equivalente a 4 meses.*

Estratégias de Análise

- Quanto mais complexa a análise, mais inviável ela é;
- Para estudar o movimento de domínios de uma proteína, são necessárias simulações na casa de **microsegundos**, o que inviabiliza o uso da DM;
- O estudo do enovelamento de proteínas por DM também é impraticável, salvo em pequenas proteínas ou peptídeos, requerendo centenas de **nanossegundos**;
- Do contrário, o estudo da reorientação ou refinamento de cadeias laterais de resíduos de AA ou ligantes em complexos fármaco-receptor podem ser observados em algumas dezenas de **nanossegundos**.



O **Blue gene** é um super-computador construído pela IBM para estudar *folding* de proteínas. Esta máquina ocupa metade de um campo de tênis. A 14 de Novembro de 2005 executava 280.6×10^{12} operações matemáticas por segundo.

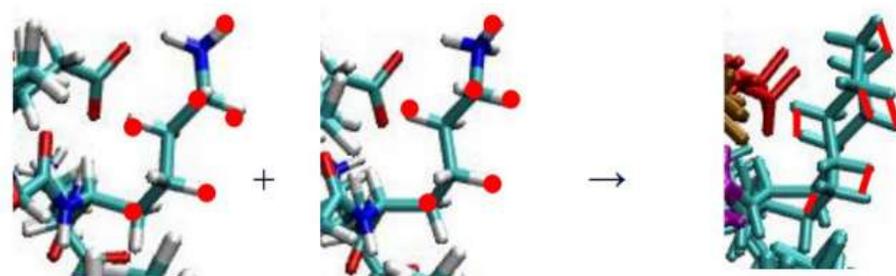
Estratégia de Análise

- As análises por DM devem preferencialmente ser realizadas observando **propriedades** de complexidade crescente:
 - *Pressão; Volume; Densidade; Energia total do sistema.*
- Patamar **estável**, paralelo ao eixo x (tempo);
- Pode-se observar alguma **variação** no início da simulação, no entanto normaliza ao longo da simulação. Propriedades de rápida equilibração;
- Garantida as propriedades, podemos passar à análise de aspectos mais complexos como o comportamento da estrutura proteica ao longo da simulação:
 - *RMSD, RMSF, Raio de giro, etc.*

Estratégias de Análise

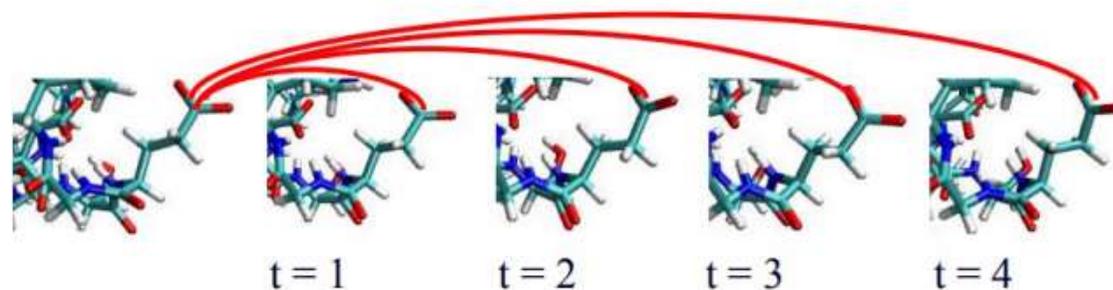
Root Mean Square Deviation (desvio quadrático médio) – RMSD

- Ela indica o quanto a estrutura da proteína se modifica ao longo de uma simulação, em relação à estrutura de partida, normalmente cristalográfica.
- Valor médio a cada passo da simulação – átomos;
- Distância entre 2 estruturas.



Root Mean Square Fluctuation (flutuação quadrática média) – RMSF

- Descreve a variação da **posição dos átomos** (ou resíduos de AA) durante a simulação, indicando a flexibilidade do sistema;
- Valor médio para cada átomo/resíduo;
- Posição dos átomos.



Análise Estatística

- Apesar de corriqueira e obrigatória na maioria dos métodos experimentais, o uso de estatística **não é comum** na análise de resultados de simulações por DM;
- Devido uma simulação, gerar centenas de milhares ou mesmo milhões de **dados** para uma mesma;
- O grande **n** obtido tenderá a tornar estatisticamente significativo mesmo com variações pequenas nas propriedades de interesse;
- Nova abordagem – **múltiplas simulações para um mesmo sistema**;

Limitações atuais da DM

- Como toda técnica experimental – **Limitações importantes;**
- **Conhecê-las** reduz interpretações equivocadas;

Uma consequência direta da realização de cálculos baseados na mecânica molecular, ou seja, empregando campos de força, é a **ausência de elétrons**. Este tipo de cálculo não considera os elétrons e, por conseguinte, os resultados obtidos apresentam limitações em lidar com fenômenos envolvendo elétrons diretamente.

Limitações atuais da DM

- Não são capazes de descrever **reações químicas**, como as observadas na ação de enzimas ou em processos de oxidação e redução;
- Dificuldade em descrever a **energia livre de Gibbs** associada a eventos moleculares;
- Dificuldade em obter **amostragens compatíveis** com fenômenos observáveis em experimentos ou fisiologicamente.

Energia livre de Gibbs é uma grandeza que busca medir a totalidade de energia atrelada a um sistema termodinâmico disponível para execução de trabalho “útil” - trabalho atrelado ao movimento

E outras biomoléculas?

- **Ácidos nucleicos, membranas e carboidratos;**
- Estudar as moléculas de DNA vem se tornando importante – **agentes antineoplásicos;**
- Moléculas de RNA vem demonstrando importância – versáteis e complexas, se mostrando capazes de atuar em **fenômenos biológicos.**
- Membranas e carboidratos, também vem demonstrando importância, deixando seus **papeis passivos** (estruturais) de lado, passando a desempenhar **papeis ativos** (sinalizando).

OBRIGADO!