

# Molecular Modelling

Molekulare Mechanik-Simulationen  
am Beispiel von DNA-Ligand-Komplexen



# Molecular Modelling – Was ist das?

---

Molecular Modelling = Modellierung der physikalisch-chemischen Eigenschaften eines Systems auf molekularer Ebene, d. h.

Modellierung einzelner Moleküle oder Molekülensembles in der Größenordnung einiger Tausend bis Zehntausend Moleküle bei einer Systemgröße von einigen  $10^2$  Å

## Anwendung:

- Computational Chemistry
- Bioinformatik
- Biophysik



# Modelling mit Kraftfeldern

---

Kraftfelder = tradeoff zwischen schneller numerischer Berechenbarkeit und einer möglichst genauen Beschreibung der atomaren Wechselwirkungen

- keine explizite Berücksichtigung des Elektronensystems
- Summe der Wechselwirkungskräfte kleiner Atomgruppen zwischen zwei und vier Atomen
- Eichung erforderlich (Parametrisierung)

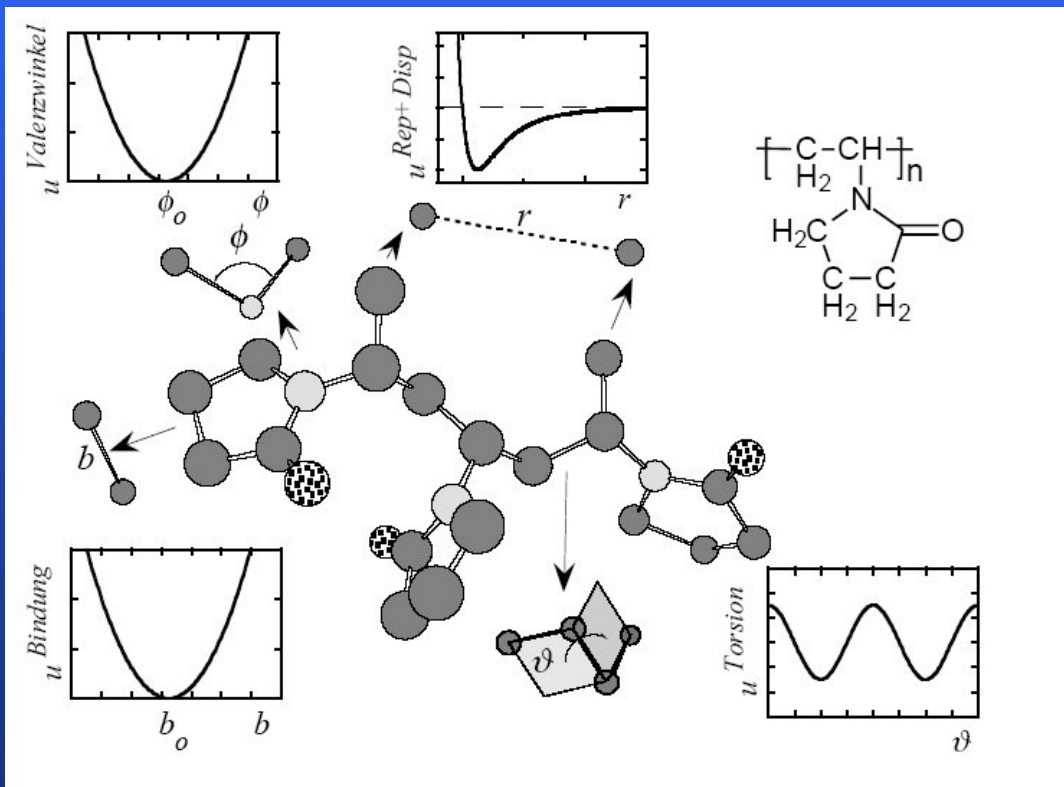
## Molekulare Mechanik

= Suche nach der energetisch günstigsten Konformation eines Moleküls oder Molekülkomplexes

## Molekulare Dynamik

= zeitliche Durchmusterung des Konformationsraumes durch Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen

# Kraftfelder (cont.)



## Bindende Wechselwirkungen

- Deformation entlang kovalenter Bindungen
- WW zwischen Atomen, die kovalent an ein gemeinsames Nachbaratom gebunden sind (Valenzwinkel)
- WW zwischen Atomen, die über drei kovalente Bindungen verbunden sind (Torsionswinkel)

## Nichtbindende Wechselwirkungen

- Lennard-Jones-Potential
- Coulomb-Potential



## Kraftfelder (cont.)

---

$$U = U_{\text{bindend}} + U_{\text{nichtbindend}} \quad \text{wobei}$$

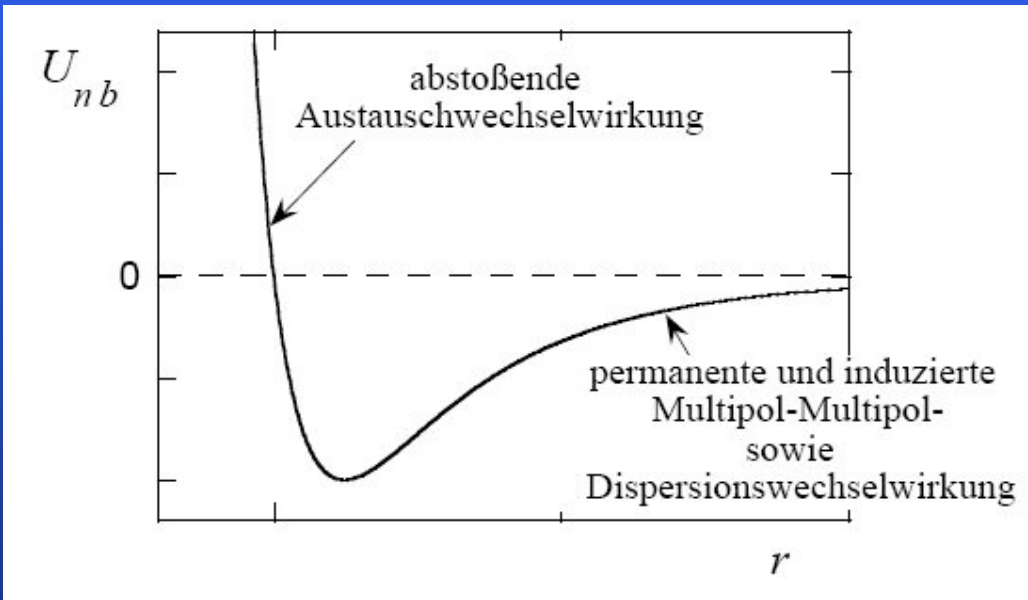
$$U_{\text{bindend}} = \sum_{\langle ij \rangle} u_{ij}^{\text{Bindung}} + \sum_{\langle ijk \rangle} u_{ijk}^{\text{Valenzwinkel}} + \sum_{\langle ijkl \rangle} u_{ijkl}^{\text{Torsion}} + \dots$$

$$U_{\text{nichtbindend}} = \sum_{i < j} \left( u_{ij}^{\text{Repulsion}} + u_{ij}^{\text{Attraktion}} + u_{ij}^{\text{Coulomb}} + \dots \right)$$

→ detaillierte Betrachtung anhand des AMBER-Kraftfelds

# Nichtbindende Terme (unpolare Atome)

## Lennard-Jones-Potential



Kleines  $r$ : starke abstoßende Kräfte der Kerne und der Elektronenhüllen unpolarer Atome

Großes  $r$ : anziehende Van-der-Waals-Kräfte unpolarer Atome

$$u_{LJ}(r_{ij}) = \frac{C_{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6}{r_{ij}^6}$$

mit den Konstanten  $C_{12}$  und  $C_6$



# Nichtbindende Terme (polare Atome)

---

## Coulomb-Potential

- approximiert durch Partialladungen, die im Kern lokalisiert sind
- abhängig von der Dielektrizitätszahl des Mediums

$$u_{Coulomb}(r_{ij}) = \frac{qq'}{\epsilon_r r_{ij}}$$

## ergänzende Potentiale nichtbindender Wechselwirkungen

- induzierte Polarisation
- Wasserstoffbrückenbindungen

$$u_{HB}(r_{ij}) = \frac{C_{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{10}}{r_{ij}^{10}}$$



# Bindende Terme

---

## Bindungspotential

- Stauchung bzw. Streckung einer kovalenten Bindung
- häufig harmonisches Potential

$$u_{\text{Bindung}}(b_{ij}) = \frac{K_{ij}^b}{2} (b_{ij} - b_{o,ij})^2$$

## Valenzwinkelpotentiale

- Deformation der Valenzwinkel
- häufig harmonisches Potential

$$u_{\text{Valenzwinkel}}(\phi) = \frac{K_{ijk}^\phi}{2} (\phi_{ijk} - \phi_{o,ijk})^2$$



# Bindende Terme

---

## Torsionspotentiale

- Torsionswinkel zwischen den Ebenen, die durch die Bindungen ij und jk einerseits sowie jk und kl andererseits definiert werden

$$u_{Torsion}(\vartheta) = \frac{K_{ijkl}^{\vartheta}}{2} \left[ 1 + \cos(m_{ijkl} \vartheta_{ijkl} - \gamma_{ijkl}) \right]$$



# Vergleich mehrerer Kraftfelder

$$U_{\text{nichtbindend}} =$$

$$\sum_{i < j} \left[ \frac{C_{12,ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{6,ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}} \right] \quad (\text{AMBER95})$$

$$\sum_{i < j} \left[ \frac{C_{12,ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{6,ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon_r r_{ij}} \right] + \sum_{\langle DA \rangle} \left[ \frac{C_{12,DA}^{HB}}{r_{DA}^{12}} - \frac{C_{10,DA}^{HB}}{r_{DA}^{10}} \right] \cos^4 \theta_{DHA} \quad (\text{DREIDING})$$

$$\sum_{i < j} \left[ C_{\text{exp},ij} \exp[c_{ij} r_{ij}] - \frac{C_{6,ij}}{r_{ij}^6} \right] + \sum_{\alpha < \beta} \frac{\vec{p}_\alpha \cdot \vec{p}_\beta - 3(\vec{n} \cdot \vec{p}_\alpha)(\vec{n} \cdot \vec{p}_\beta)}{\epsilon_r r_{\alpha\beta}^3} \quad (\text{MM2 / MM3})$$

# Vergleich mehrerer Kraftfelder (cont.)

$$\begin{aligned}
 U_{Valenz} &= \\
 &= \sum_{\langle ij \rangle} \frac{K_{ij}^b}{2} (b_{ij} - b_{oij})^2 + \sum_{\langle ijk \rangle} \frac{K_{ijk}^\phi}{2} (\phi_{ijk} - \phi_{oijk})^2 + \sum_{\langle ijkl \rangle} \frac{K_{ijkl}^\vartheta}{2} \left[ 1 + \cos(m_{ijkl} \vartheta_{ijkl} - \gamma_{ijkl}) \right] \\
 &\quad \text{(AMBER95)} \\
 &= \sum_{\langle ij \rangle} \frac{K_{ij}^b}{2} (b_{ij} - b_{oij})^2 + \sum_{\langle ijk \rangle} \frac{K_{ijk}^\phi}{2} (\cos \phi_{ijk} - \cos \phi_{oijk})^2 + \\
 &\quad \sum_{\langle ijkl \rangle} \frac{K_{ijkl}^\vartheta}{2} \left[ 1 - \cos(m_{ijkl} (\vartheta_{ijkl} - \vartheta_{oijkl})) \right] + \sum_{\langle u-Torsion \rangle} \frac{K^\chi}{2} (\cos \chi - \cos \chi_o)^2 \\
 &\quad \text{(DREIDING)} \\
 &= \sum_{\langle ij \rangle} \sum_{n=2}^4 \frac{K_{ij,n}^b}{n} (b_{ij} - b_{oij})^n + \sum_{\langle ijk \rangle} \sum_{n=2}^6 \frac{K_{ijk,n}^\phi}{n} (\phi_{ijk} - \phi_{oijk})^n + \\
 &\quad \sum_{\langle ijkl \rangle} \sum_{n=1}^3 \frac{K_{ijkl,n}^\vartheta}{2} \left[ 1 - (-1)^n \cos(n \vartheta_{ijkl}) \right] + \sum_{\langle ijk \rangle} \frac{K_{ijk}^{bb\phi}}{2} \left[ (b_{ij} - b_{oij}) + (b_{jk} - b_{ojk}) \right] (\phi_{ijk} - \phi_{oijk}) + \\
 &\quad \sum_{\langle \phi\phi' \rangle} \frac{K^{\phi\phi'}}{2} (\phi - \phi_o)(\phi' - \phi'_o) + \sum_{\langle b\vartheta \rangle} \frac{K^{b\vartheta}}{2} (b - b_o) [1 + \cos(3\vartheta)] \\
 &\quad \text{(MM3)}
 \end{aligned}$$



# Systeme in Lösung

---

## 1. Explizite Berücksichtigung der Lösungsmittelmoleküle

Vorteile:

- ermöglicht Molekulare-Dynamik-Simulationen
- kein approximatives Verfahren

Nachteile:

- hohe Anzahl an zusätzlich zu berücksichtigenden Atomen
- schnell steigende Rechenzeit

## 2. Kontinuumsmodelle des Lösungsmittels

Vorteile:

- gute Approximation bei vertretbarem Rechenmehraufwand

Nachteile:

- ?



# Kontinuumsmodelle im Vergleich (Auswahl)

---

## 1. Sigmoidale Dielektrizitätsfunktion

- abstandsabhängige Dielektrizitätskonstante
- meist lineare, besser sigmoidale Abhängigkeit

$$\varepsilon(r) = D - \left( \frac{D-1}{2} \right) (S^2 r^2 + 2Sr + 2) e^{-Sr}$$

## 2. General-Born (GB) Modell

- berücksichtigt Unterschiede zwischen der Coulomb-Energie im Vakuum und der freien Solvatationsenergie

$$\Delta G^{GB} = -\frac{1}{2} \left( 1 - \frac{e^{-\kappa \cdot f_{GB}}}{\varepsilon} \right) \sum_{ij} \frac{q_i q_j}{f_{GB}}$$

mit

$$f_{GB} = \left( r_{ij}^2 + \alpha_i \alpha_j \exp \left( \frac{-r_{ij}^2}{4\alpha_i \alpha_j} \right) \right)^{\frac{1}{2}}$$



# Suche nach der stabilsten Konformation

---

## Minimierung der Freien Energie

→ Minimierung der potentiellen Energie als Grenzfall der Freien Energie bei  $T = 0$

## Suche nach lokalen Minima

- steepest-descent, d.h. Berechnung des negativen Gradienten der potentiellen Energie

1. Berechne die Richtung des steilsten Abfalls an einer bestimmten Stelle:  $\vec{e}_o = -\nabla U(\vec{x}_o) / \|\nabla U(\vec{x}_o)\|$
2. Gehe in diese Richtung mit einer festen Schrittweite  $\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k + \lambda \vec{e}_o$   
if  $U(\vec{x}_{k+1}) > U(\vec{x}_k)$  setze  $\vec{x}_o = \vec{x}_k$   
prüfe auf Konvergenz und wiederhole ggf. 1.



# Suche nach der stabilsten Konformation

---

## Suche nach globalen Minima

- Zufällige Erzeugung neuer Konformationen und anschließende lokale Minimierung (→ simulated annealing)
- Evolutionäre und genetische Algorithmen
- ...

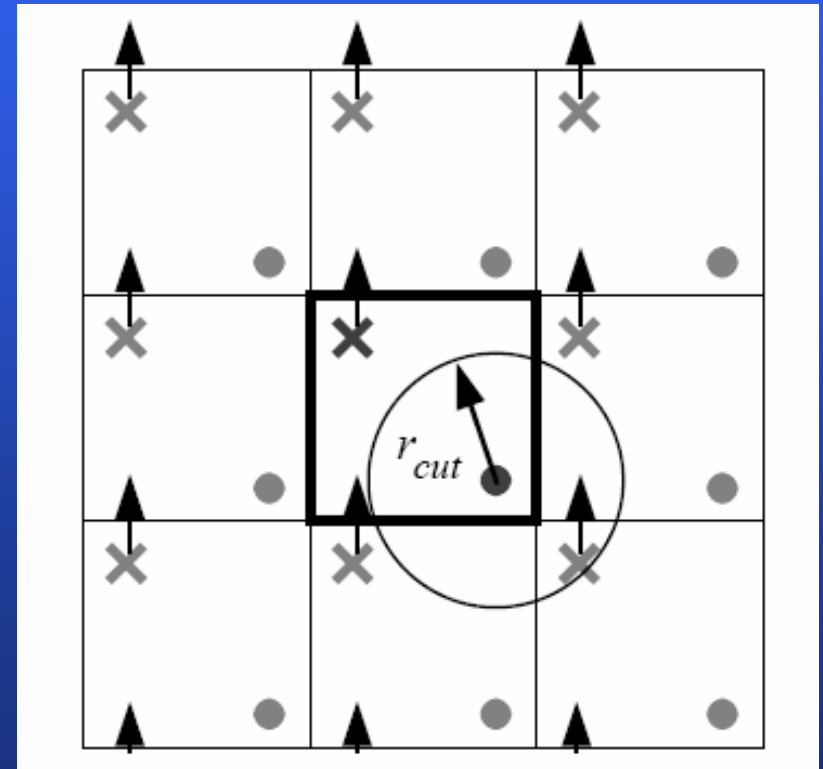


# Algorithmus: MM-Simulation

## Simulationssystem

- Periodische Randbedingungen
- Minimum image Konvention

→ Ausdehnung des  
Simulationsvolumens ins Quasi-  
Unendliche





# Algorithmus: MM-Simulation (cont.)

---

## Algorithmus

- Berechnung aller Beiträge zur potentiellen Energie des Systems
- Numerische Ableitung der Energiefunktion
- Bestimmung des negativen Gradienten
- Aktualisierung der Atomkoordinaten
- Wiederhole Schritte 1.-4. solange, bis ein Konvergenzkriterium erfüllt ist
- Gebe die lokal minimierte potentielle Energie aus

## Beschleunigung einzelner Rechnungsschritte

1. Einführung eines Abschneideradius, so dass alle Atome, die einen größeren Abstand besitzen, zur Berechnung der Wechselwirkungen nicht mehr berücksichtigt werden müssen
2. Speicherung der molekularen Umgebung jedes Atoms in Nachbarschaftslisten, die alle 20-50 Schritte erneuert werden
3. Unterteilung des Systems in Zellen



# Nachbarschaftslisten

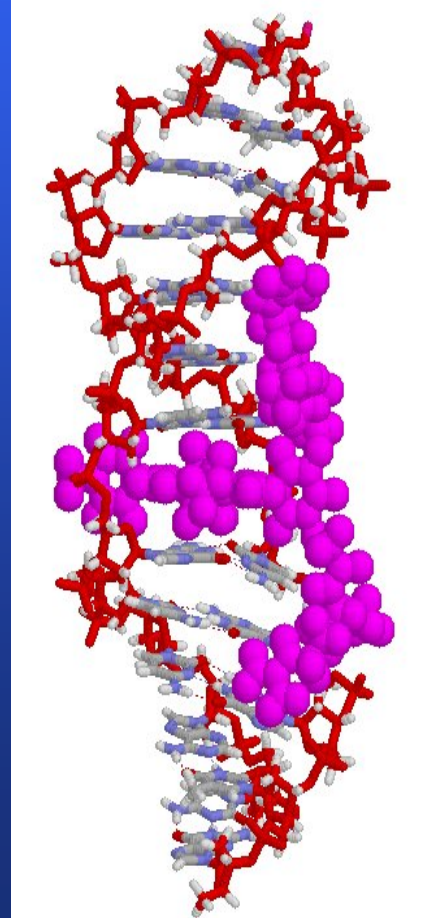
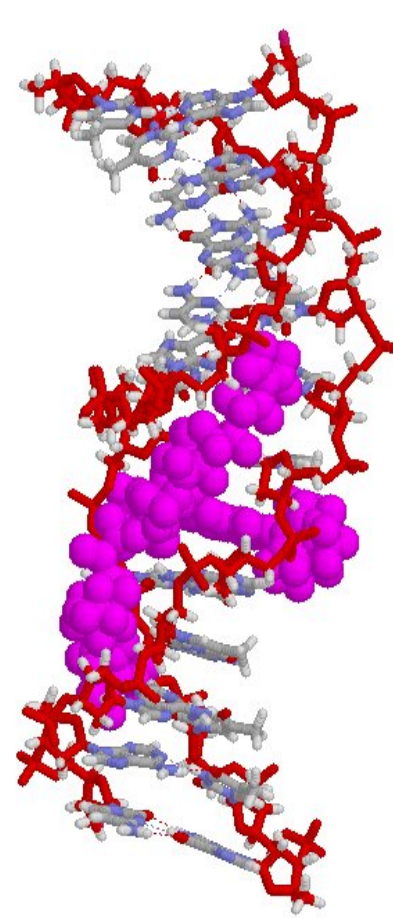
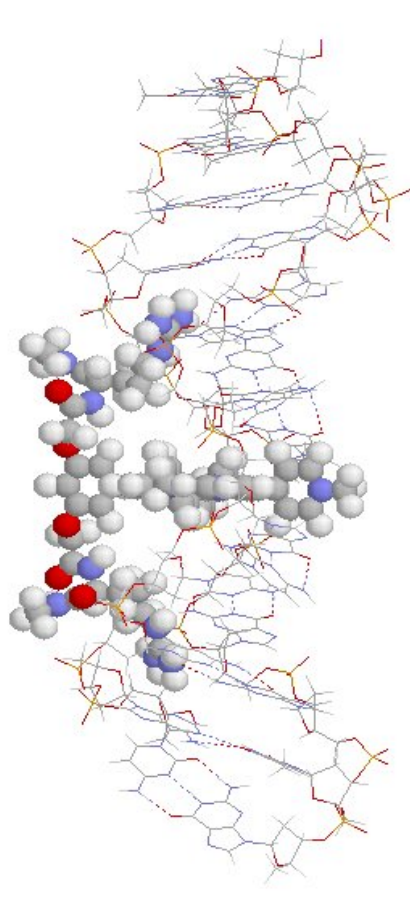
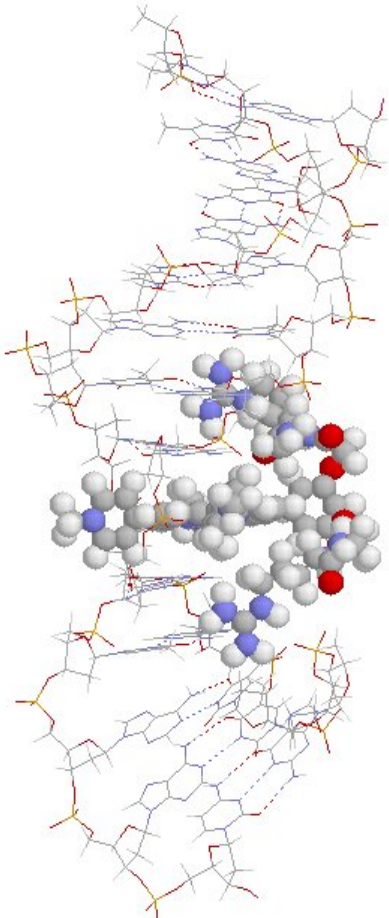
## Beispielimplementation

$$NL := \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 1 & 1 & 1 & \dots & 1 \\ \hline 3 & 6 & 14 & \dots & 28 \\ \hline \end{array} \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline 2 & 2 & 2 & \dots & 2 \\ \hline 4 & 12 & 28 & \dots & 97 \\ \hline \end{array} \dots \begin{array}{|c|c|c|c|c|} \hline M & M & M & \dots & M \\ \hline \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \hline \end{array}$$

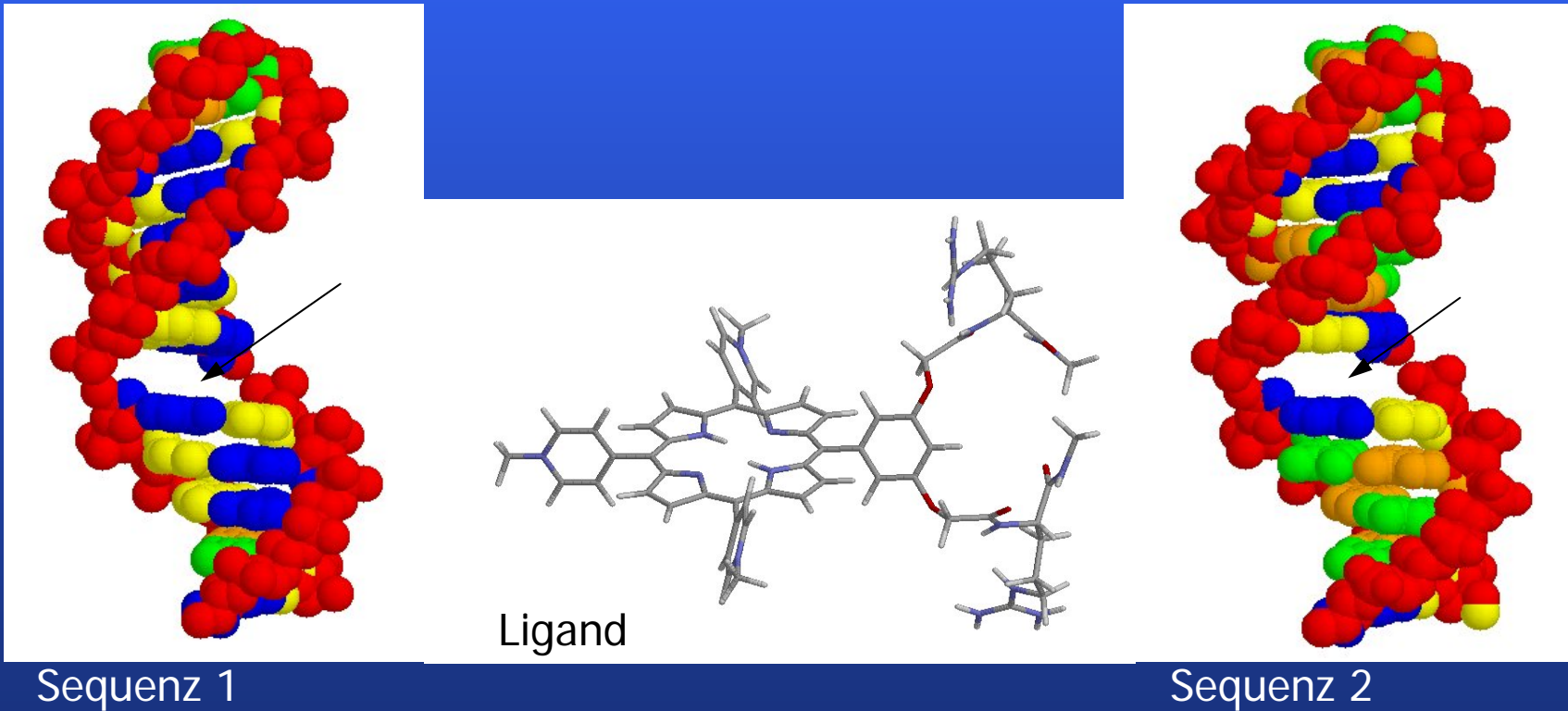
*Nachbarpaare des Atom 1*   *Nachbarpaare des Atom 2*   *Nachbarpaare des Atom M*

- Indizes der Nachbarn eines Atoms sind stets größer als die Indizes des Atoms selbst (→ keine doppelten Atompaare)
- Reduktion der Berechnung aller Nachbarn von  $O(n^2)$  auf  $O(n)$
- Erneuerung der Listen nach 20-50 Schritten

# DNA-Ligand-Wechselwirkungen



# DNA-Ligand-Wechselwirkungen (cont.)



Welches ist der stabilste Komplex unter den gegebenen Annahmen?



# DNA-Ligand-Wechselwirkungen (cont.)

---

Antwort: derjenige, der folgende Energiefunktion minimiert

$$\Delta E = E_{\text{complex}} - (E_{\text{freeDNA}} + E_{\text{freeLigand}}) \quad \text{oder}$$

$$\Delta E = (E_{\text{complexDNA}} + E_{\text{complexLigand}} + E_{\text{WW(DNA-Ligand)}}) - (E_{\text{freeDNA}} + E_{\text{freeLigand}})$$

$$\Delta E = \Delta E_{\text{complexDNA-freeDNA}} + \Delta E_{\text{complexLigand-freeLigand}} + E_{\text{WW(DNA-Ligand)}}$$



# Literatur

---

- [1] Kamm, F.: Major and minor groove DNA binding of a porphyrine derivative – A molecular mechanics study, Sokrates-Pogramm Biochemie 2/2003 – 7/2003
- [2] Lavery R., Zakrzweska K. and Sklenar H.: JuMNA (junction minimisation of nucleic acids), Comp. Phys. Comm. 91 (1995) 135-158
- [3] Tsui V., Case D. A.: Theory and application of the Generalized Born solvation model in macromolecular simulations, Biopolymers 56 (2001) 275-291
- [4] Gresh N., Perrée-Fauvet M.: Major versus minor groove DNA binding of a bisarginylporphyrine hybrid molecule : A molecular mechanics investigation, J. Comput.- Aided Mol. Des. 13 (1999) 123-
- [5] Leach A. R.: Molecular modelling – Principles and applications, Longman (1996)