

Computergestützte Strukturbilogie (Strukturelle Bioinformatik)

Kraftfelder

Sommersemester 2009

Peter Güntert

Molekülmodell und Kraftfelder

- Geschichte der MD Simulation
- Kraftfelder: CHARMM, AMBER, GROMOS,...
- Energiefunktion: kovalente Bindungen, Bindungswinkel, Diederwinkel, nichtbindende Wechselwirkung (van der Waals und elektrostatisch), H-Brücken
- Bestimmung von Kraftkonstanten
- Paarlisten und Cutoffs für nichtbindende Wechselwirkungen

MD Simulation: Geschichte

1957: Harte Scheiben (2D)	-
1964: Monoatomare Flüssigkeit	10^{-11} s
1971: Molekulare Flüssigkeit	5×10^{-12} s
1971: Flüssiges Salz	10^{-11} s
1975: Einfaches kleines Polymer	10^{-11} s
1977: Protein im Vakuum	2×10^{-11} s
1982: Einfache Membran	2×10^{-10} s
1983: Protein in Lösung	2×10^{-11} s
1986: DNA in Lösung	10^{-10} s
1989: Protein-DNA Komplex in Lösung	10^{-10} s
1991: Protein-Protein Komplex in Lösung	10^{-9} s
1998: 1 μ s Simulation eines Proteins in Lösung	10^{-6} s

MD Simulation: Personen und Programme



Martin Karplus
(CHARMM)



Peter Kollman
(AMBER)



Herman Berendsen
Wilfred van Gunsteren
(GROMOS/GROMACS)

Classical force fields

- **AMBER** (Assisted Model Building and Energy Refinement) - widely used for proteins and DNA
- **CHARMM** (Chemistry at HARvard Molecular Mechanics) - originally developed at Harvard, widely used for both small molecules and macromolecules
- **GROMACS** - The force field optimized for the package of the same name
- **GROMOS** - A force field that comes as part of the GROMOS (GRONingen MOlecular Simulation) package, a general-purpose MD package for the study of biomolecular systems
- **OPLS** (Optimized Potential for Liquid Simulations) developed by William L. Jorgensen at Yale University
- **ECEPP/2** - First force field for polypeptide molecules - developed by Harold Scheraga and colleagues

AMBER Force Field

$$\begin{aligned}
 E_{\text{pair}} = & \sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{\text{eq}})^2 + \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2 \\
 & + \sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)] \\
 & + \sum_{i < j} \left[\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}} \right]
 \end{aligned}$$

Potenzial für kovalente Bindungen

$$\sum_{\text{bonds}} K_r (r - r_{\text{eq}})^2$$

- Summe über alle kovalenten Bindungen im Molekül
- Harmonisches Potential ("Bindung = Feder")
- Bindungen können nicht gebrochen werden
→ keine chemischen Reaktionen
- Parameter, von den Typen der kovalent gebundenen Atome abhängig:
 - K_r Kraftkonstante
 - r_{eq} Gleichgewichtsbindungsgröße
- Rechenaufwand proportional zur Molekülgröße
- Bei Rechnung im Torsionswinkelraum nicht nötig

Potenzial für Bindungswinkel

$$\sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_{\text{eq}})^2$$

- Summe über alle Bindungswinkel im Molekül
- Harmonisches Potential
- Parameter, vom Typ der involvierten Atome abhängig:
 - K_θ Kraftkonstante
 - θ_{eq} Gleichgewichtsbindungswinkel
- Rechenaufwand proportional zur Molekülgröße
- Bei Rechnung im Torsionswinkelraum nicht nötig

Potenzial für Diederwinkel

$$\sum_{\text{dihedrals}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

- Summe über alle Diederwinkel im Molekül
- Periodisches Potential
- Parameter, vom Typ der involvierten Atome abhängig:
 - V_n Kraftkonstante
 - n Anzahl der Energiemaxima
 - γ Position des ersten Energiemaximums
- Rechenaufwand proportional zur Molekülgröße

Potenzial für uneigentliche ("improper") Diederwinkel

$$\sum_{\text{impropers}} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \gamma)]$$

- Halten planare Gruppen in einer Ebene (Peptidgruppe, aromatische Ringe usw.)
- Für ausgewählte Quadrupel von Atomen
- Parameter, vom Typ der involvierten Atome abhängig:
 - V_n Kraftkonstante
 - n Anzahl der Energiemaxima
 - γ Position des ersten Energiemaximums
- Rechenaufwand proportional zur Molekülgröße

AMBER Atom Types

Table 1. List of Atom Types^a

atom	type	description
carbon	CT	any sp ³ carbon
	C	any carbonyl sp ² carbon
	CA	any aromatic sp ² carbon and C(α of Arg)
	CM	any sp ² carbon, double bonded
	CC	sp ² aromatic in 5-membered ring with one substituent + next to nitrogen (C _γ in His)
	CV	sp ² aromatic in 5-membered ring next to carbon and lone pair nitrogen (e.g. C _β in His (δ))
	CW	sp ² aromatic in 5-membered ring next to carbon and NH (e.g. C _β in His (ε) and in Trp)
	CR	sp ² aromatic in 5-membered ring next to two nitrogens (C _γ and C _ε in His)
	CB	sp ² aromatic at junction of 5- and 6-membered rings (C _δ in Trp) and both junction atoms in Ade and Gua
	C*	sp ² aromatic in 5-membered ring next to two nitrogens (e.g. C _γ in Trp)
	CN	sp ² junction between 5- and 6-membered rings and bonded to CH and NH (C _ε in Trp)
	CK	sp ² carbon in 5-membered aromatic between N and N-R (C8 in purines)
	CQ	sp ² carbon in 6-membered ring between lone pair nitrogens (e.g. C2 in purines)

nitrogen	N	sp ³ nitrogen in amides
	NA	sp ³ nitrogen in aromatic rings with hydrogen attached (e.g. protonated His, Gln, Trp)
	NB	sp ³ nitrogen in 5-membered ring with lone pair (e.g. N7 in purines)
	NC	sp ³ nitrogen in 6-membered ring with lone pair (e.g. N3 in purines)
	N*	sp ³ nitrogen in 5-membered ring with carbon substituent (in purine nucleosides)
N2	sp ³ nitrogen of aromatic amines and guanidinium ions	
N3	sp ³ nitrogen	
oxygen	OW	sp ³ oxygen in TIP3P water
	OH	sp ³ oxygen in alcohols, tyrosine, and protonated carboxylic acids
	OS	sp ³ oxygen in ethers
	O	sp ² oxygen in amides
	O2	sp ² oxygen in carboxylic acids
sulfur	S	sulfur in methionine and cysteine
	SH	sulfur in cysteine
phosphorus	P	phosphorus in phosphates
	HW	H attached to N
hydrogen	HO	H in alcohols and acids
	HS	H attached to sulfur
	HA	H attached to aromatic carbon
	HC	H attached to aliphatic carbon with no electron-withdrawing substituents
	H1	H attached to aliphatic carbon with one electron-withdrawing substituent
	H2	H attached to aliphatic carbon with two electron-withdrawing substituents
	H3	H attached to aliphatic carbon with three electron-withdrawing substituents
	HP	H attached to carbon directly bonded to a formally positive atom (e.g. C next to NH ⁺ of lysine)
	HA	H attached to aromatic carbon with one electronegative neighbor (e.g. hydrogen on C5 of Trp, C6 of Thy)
	H5	H attached to aromatic carbon with two electronegative neighbors (e.g. H8 of Ade and Gua and H2 of Ade)
	H6	H attached to aromatic carbon with three electronegative neighbors (e.g. H9 of Ade and Gua and H3 of Ade)
	H7	H attached to aromatic carbon with four electronegative neighbors (e.g. H1 of Ade and Gua and H4 of Ade)
	H8	H attached to aromatic carbon with five electronegative neighbors (e.g. H10 of Ade and Gua and H5 of Ade)
	H9	H attached to aromatic carbon with six electronegative neighbors (e.g. H11 of Ade and Gua and H6 of Ade)
	H10	H attached to aromatic carbon with seven electronegative neighbors (e.g. H12 of Ade and Gua and H7 of Ade)

AMBER Atom Types

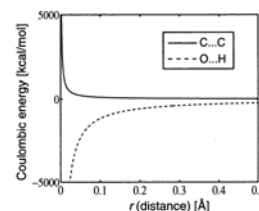
TYPES						
C	12.0100	1.9080	0.0860	HS	1.0080	0.6000 0.0157
C*	12.0100	1.9080	0.0860	HW	1.0080	0.0000 0.0000
CA	12.0100	1.9080	0.0860	HU	1.0080	0.0000 0.0000
CB	12.0100	1.9080	0.0860	HV	1.0080	0.0000 0.0000
CC	12.0100	1.9080	0.0860	N	14.0100	1.8240 0.1700
CK	12.0100	1.9080	0.0860	N*	14.0100	1.8240 0.1700
CM	12.0100	1.9080	0.0860	N2	14.0100	1.8240 0.1700
CN	12.0100	1.9080	0.0860	N3	14.0100	1.8240 0.1700
CQ	12.0100	1.9080	0.0860	NA	14.0100	1.8240 0.1700
CR	12.0100	1.9080	0.0860	NB	14.0100	1.8240 0.1700
CT	12.0100	1.9080	0.1094	NC	14.0100	1.8240 0.1700
CV	12.0100	1.9080	0.0860	O	16.0000	1.6612 0.2100
CW	12.0100	1.9080	0.0860	O2	16.0000	1.6612 0.2100
H	1.0080	0.6000	0.0157	OH	16.0000	1.7210 0.2104
H1	1.0080	1.3870	0.0157	OS	16.0000	1.6837 0.1700
H2	1.0080	1.2870	0.0157	OW	16.0000	1.7683 0.1520
H3	1.0080	1.1870	0.0157	OT	16.0000	1.7683 0.1520
H4	1.0080	1.4090	0.0150	OU	16.0000	1.7699 0.1550
H5	1.0080	1.3590	0.0150	HU	1.0000	0.0000 0.0000
HA	1.0080	1.4590	0.0150	OV	16.0000	1.7766 0.1554
HC	1.0080	1.4870	0.0157	P	30.9700	2.1000 0.2000
HO	1.0080	0.0000	0.0000	S	32.0600	2.0000 0.2500
HP	1.0080	1.1000	0.0157	SH	32.0600	2.0000 0.2500

AMBER Atom Types

TYPES				Lennard-Jones		
			Mass	$R_{i,min}$	$V_{i,min}$	
C	12.0100	1.9080	0.0860	HS	1.0080	0.6000 0.0157
C*	12.0100	1.9080	0.0860	HW	1.0080	0.0000 0.0000
CA	12.0100	1.9080	0.0860	HU	1.0080	0.0000 0.0000
CB	12.0100	1.9080	0.0860	HV	1.0080	0.0000 0.0000
CC	12.0100	1.9080	0.0860	N	14.0100	1.8240 0.1700
CK	12.0100	1.9080	0.0860	N*	14.0100	1.8240 0.1700
CQ	12.0100	1.9080	0.0860	N2	14.0100	1.8240 0.1700
CN	12.0100	1.9080	0.0860	N3	14.0100	1.8240 0.1700
CQ	12.0100	1.9080	0.0860	NA	14.0100	1.8240 0.1700
CR	12.0100	1.9080	0.0860	NB	14.0100	1.8240 0.1700
CT	12.0100	1.9080	0.1094	NC	14.0100	1.8240 0.1700
CV	12.0100	1.9080	0.0860	O	16.0000	1.6612 0.2100
CW	12.0100	1.9080	0.0860	O2	16.0000	1.6612 0.2100
H	1.0080	0.6000	0.0157	OH	16.0000	1.7210 0.2104
H1	1.0080	1.3870	0.0157	OS	16.0000	1.6837 0.1700
H2	1.0080	1.2870	0.0157	OW	16.0000	1.7683 0.1520
H3	1.0080	1.1870	0.0157	OT	16.0000	1.7683 0.1520
H4	1.0080	1.4090	0.0150	OU	16.0000	1.7699 0.1550
H5	1.0080	1.3590	0.0150	MU	1.0000	0.0000 0.0000
HA	1.0080	1.4590	0.0150	OV	16.0000	1.7766 0.1554
HC	1.0080	1.4870	0.0157	P	30.9700	2.1100 0.2000
HO	1.0080	0.0000	0.0000	S	32.0600	2.0000 0.2500
HP	1.0080	1.1000	0.0157	SH	32.0600	2.0000 0.2500

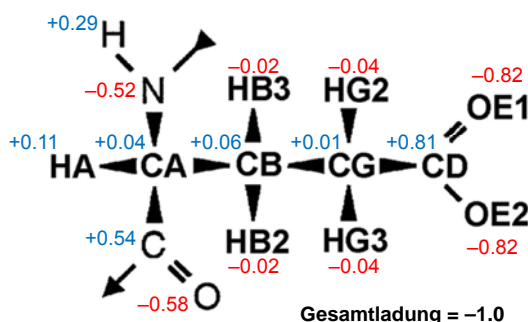
Elektrostatisches (Coulomb) Potenzial

$$\sum_{i<j} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$



- Partialladungen q_i, q_j
- Dielektrizitätskonstante ϵ beschreibt (gemittelte) Polarisierbarkeit der Umgebung
 $\epsilon_{\text{Wasser}} \approx 80$; $\epsilon_{\text{apolar}} \approx 2$.
 Werden alle Ladungen explizit behandelt: $\epsilon = 1$
- Langreichweitig!
- Stark!
- Wichtigster Energiebeitrag auch für Wasserstoffbrücken

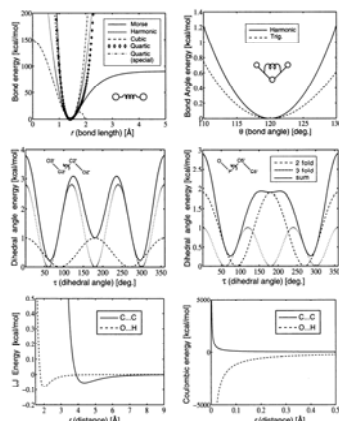
Partiellladungen (Glu, AMBER)



Bestimmung von Kraftfeldparametern

- **Fit der Energie zu quantenmechanischen *ab initio* Rechnungen**
 - z.B. Partiellladungen
- **Fit zu experimentellen Daten**
 - Infrarot-Spektroskopie (Vibrationen)
 - Röntgenkristallographie (Geometrie)
 - NMR Spektroskopie
 - Thermodynamische Eigenschaften
- **Schwierigkeiten**
 - Exakte Beziehung molekulare Eigenschaft \leftrightarrow Kraftfeldparameter
 - Konzeptionelle Einfachheit \leftrightarrow Anzahl Parameter
 - Gegenseitige Abhängigkeit von Kraftfeldparametern
 - Widersprüchliche Anforderungen für Verbesserungen der Parameter
 - Einfluss von Näherungen
- **Genauigkeit wird durch den ungenaueren Term der Energiefunktion bestimmt.**

Energierme



Kraftberechnung

- Kraft = -Gradient der potentiellen Energie
- Analytisch berechnete partielle Ableitungen der potentiellen Energie nach den Koordinaten aller Atome sind notwendig für MD Simulation.
- MD im Torsionswinkelraum benötigt partielle Ableitungen der potentiellen Energie nach den Torsionswinkeln.

Paarlisten

- N Atome \rightarrow ca. $N(N-1)/2$ Paarwechselwirkungen
- Berechnung der nichtbindenden Wechselwirkung ist aufwendigster Teil der Kraftberechnung
- Potenzial nimmt mit der Entfernung ab \rightarrow Vernachlässigung von kleinen Termen = langen Distanzen
- Kurze Distanzen $R < R_{\max}$ werden periodisch in Paarliste gespeichert
- Wechselwirkungen werden nur für Atompaare mit Abstand $R < R_{\text{cutoff}} < R_{\max}$ berechnet
- Langreichweitige elektrostatische WW $\rightarrow R_{\text{cutoff}} \approx 12 \text{ \AA}$
- Aktualisierung der Paarliste nach einer festen Anzahl Zeitschritten oder wenn sich ein Teilchen $R_{\max} - R_{\text{cutoff}}$ weit bewegt hat.

Paarliste und Cutoff

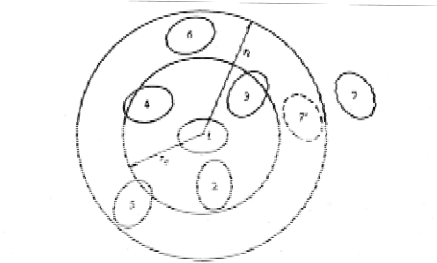


Fig. 5.4 The cutoff sphere, and its skin, around a molecule i. Molecules 2, 3, 4, 5, and 6 are on the list of molecule i; molecule 7 is not. Only molecules 2, 3, and 4 are within the range of the potential at the time the list is constructed.

Rechenzeit mit und ohne Cutoff

