

## Лекция 7: Принципы молекулярной механики

Основной идеей молекулярной механики является то, что молекулярная система может быть рассмотрена как микроскопическая механическая система. Согласно этой идее, все атомы в системе связаны механическими пружинами, которые контролируют длину ковалентных связей, углы, образуемые ковалентными связями, вращения вокруг связей и так далее (Рис. 1). Атомы взаимодействуют между собой согласно классическим невалентным потенциалам, которые определяют невалентные атомарные силы. Математически, это описание требует составления потенциальной функции, которая включает в себя исключительно классические величины. Эта функция потенциальной энергии, называемая силовым полем, затем используется для вычисления сил взаимодействия между атомами, которые затем подставляются в уравнения Ньютона, описывающие движение механической системы. Существует три фундаментальных принципа молекулярной механики: термодинами-

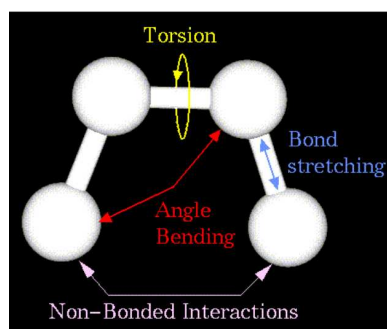


Рис. 1: Идея молекулярной механики, проиллюстрированная при помощи фрагмента молекулы в 4 атома. Четыре типа взаимодействий показывают основные члены функции потенциальной энергии системы.

ческая гипотеза, аддитивность и переносимость.

1. Термодинамическая гипотеза заявляет, что нативное состояние белка соответствует минимуму функции потенциальной энергии. Уникальное нативное состояние белка закодировано в последовательности аминокислот, потому что сложная топология ковалентных и нековалентных взаимодействий ведёт белок в сторону его нативного состояния, которое представляет из себя структуру с минимальной энергией. Это же предположение лежит в основе “нового” взгляда на проблему фолдинга. Хотя это предположение нельзя точно доказать, экспериментальные и теоритические результаты его поддерживают.
2. Аддитивность предполагает, что полная потенциальная энергия может быть разложена в сумму членов, описывающих электростатические взаимодействия, взаимодействия Ван-дер-Ваальса и механические взаимодействия между атомами белка. То есть корреляции между этими слагаемыми отсутствуют. Это предположение в общем случае не верно. Например электростатические взаимодействия между двумя атомами могут повлиять на распределение зарядов на других атомах (через эффект поляризации). Поэтому в уравнение для потенциальной энергии должны также входить и взаимодействия между многими атомами. Но принцип аддитивности позволяет существенно ускорить вычислительный процесс и именно поэтому в большинстве случаев эффектом поляризации пренебрегают.
3. Гипотеза о переносимости предполагает, что свойства атомов в большой молекуле может быть получено через изучение маленьких молекул. Полученные таким образом параметры потенциалов затем переносятся на большую молекулу. Этот подход применяется в разработке всех современных функций потенциальной энергии.

Свойства атомов зависят от его локального окружения, такого как характер ковалентных связей или состояние гибридизации. Например, свойства атома углерода зависит от того, является ли этот атом частью ароматической или алифатической цепи. Аналогично, водороды могут быть как полярными так и неполярными, в зависимости от локального окружения. Решением данной проблемы является использование типов атомов, то есть за-

дания свойств конкретного атома в зависимости от его локального окружения. Одно из стандартных силовых полей CHARMM27 использует 57 различных типов атомов: в этом силовом поле 21 различных тип углерода, 12 разных водородов, 11 разных азотов и так далее.

Фрагмент файла топологии силового поля CHARMM22 показан на рисунке 2. Атом водорода H может быть как полярными (типа атома H), каким он является в амидной связи, так и неполярным (типа атома HA), что используется в боковых радикалах аминокислот валин и аланин (Рис. 2 и 3). Необходимо различать типы атомов и их имена (которые

	Тип атома	Масса атома	Локальное окружение
	↓	↓	↓
MASS	1 H	1.00800	H ! polar H
MASS	2 HC	1.00800	H ! N-ter H
MASS	3 HA	1.00800	H ! nonpolar H
MASS	4 HT	1.00800	H ! TIPS3P WATER HYDROGEN
MASS	5 HP	1.00800	H ! aromatic H
MASS	6 HB	1.00800	H ! backbone H
.....			
MASS	20 C	12.01100	C ! carbonyl C, peptide backbone
MASS	21 CA	12.01100	C ! aromatic C
MASS	22 CT1	12.01100	C ! aliphatic sp3 C for CH
MASS	23 CT2	12.01100	C ! aliphatic sp3 C for CH2
MASS	24 CT3	12.01100	C ! aliphatic sp3 C for CH3
.....			
MASS	54 NH1	14.00700	N ! peptide nitrogen
MASS	55 NH2	14.00700	N ! amide nitrogen
MASS	56 NH3	14.00700	N ! ammonium nitrogen
.....			
MASS	70 O	15.99900	O ! carbonyl oxygen
.....			
MASS	72 OC	15.99900	O ! carboxylate oxygen
MASS	73 OH1	15.99900	O ! hydroxyl oxygen
.....			
MASS	75 OT	15.99940	O ! TIP3P WATER OXYGEN

Рис. 2: Фрагмент файла топологии силового поля CHARMM22, показывающий различные типы атомов.

показаны в файле координат) (Рис. 3 и 4). Имена атомов должны быть уникальны для конкретной аминокислоты, в то время как атом одного и того же типа может быть найден во множестве разных аминокислот. Стоит также обратить внимание на то, что для каждого типа атома задаётся набор параметров Ван-дер-Ваальса, в то время как его частичный

заряд зависит от локального окружения атома. Например, углероды  $C_\alpha$  и  $C_\beta$  в валине представлены в виде одного и того же алифатического типа CT1, но, не смотря на это, обладают различными зарядами.

Имя атома (показано в файле координат)		Тип атома		Частичный заряд	
RESI	VAL		0.00		
GROUP					
ATOM	N NH1	-0.47	!		HG11 HG12
ATOM	HN H	0.31	!	HN-N	/
ATOM	CA CT1	0.07	!		CG1--HG13
ATOM	HA HB	0.09	!		/
GROUP			!	HA-CA--CB-HB	
ATOM	CB CT1	-0.09	!		\
ATOM	HB HA	0.09	!		CG2--HG21
GROUP			!	O=C	/ \
ATOM	CG1 CT3	-0.27	!		HG21 HG22
ATOM	HG11 HA	0.09			
ATOM	HG12 HA	0.09			
ATOM	HG13 HA	0.09			
GROUP					
ATOM	CG2 CT3	-0.27			
ATOM	HG21 HA	0.09			
ATOM	HG22 HA	0.09			
ATOM	HG23 HA	0.09			
GROUP					
ATOM	C C	0.51			
ATOM	O O	-0.51			

Рис. 3: Структурная композиция аминокислоты валин в силовом поле CHARMM22.

Номер атома	Имя атома	Название и порядковый номер аминокислоты	Координаты x, y и z
ATOM	23	N VAL 2	-2.277 1.367 0.626 1.00 0.00
ATOM	24	HN VAL 2	-2.422 0.441 1.000 1.00 0.00
ATOM	25	CA VAL 2	-0.968 2.037 0.765 1.00 0.00
ATOM	26	HA VAL 2	-0.792 2.733 -0.045 0.00 0.00
ATOM	27	CB VAL 2	-0.812 2.616 2.186 1.00 0.00
ATOM	28	HB VAL 2	-0.885 1.765 2.907 0.00 0.00
ATOM	29	CG1 VAL 2	0.569 3.342 2.456 1.00 0.00
ATOM	30	HG11 VAL 2	0.588 3.764 3.484 0.00 0.00
ATOM	31	HG12 VAL 2	1.424 2.640 2.371 0.00 0.00
ATOM	32	HG13 VAL 2	0.720 4.177 1.739 0.00 0.00
.....			
ATOM	36	HG23 VAL 2	-2.952 3.208 2.593 0.00 0.00
ATOM	37	C VAL 2	-0.018 0.898 0.591 1.00 0.00
ATOM	38	O VAL 2	-0.164 -0.010 1.353 1.00 0.00
.....			

Рис. 4: Фрагмент файла координат с координатами аминокислоты валин в силовом поле CHARMM22.