

Семинар 7: Модель SASA

В модели SASA предполагается, что энергия сольватации $V_{solv}(\mathbf{r})$ ($\mathbf{r} = (\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N)$) линейно пропорциональна площади молекулы, доступной растворителю [1–3]:

$$V_{solv}^{SASA}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \sigma_i A_i(\mathbf{r}), \quad (1)$$

где σ_i энергетический параметр сольватации атома i , а $A_i(\mathbf{r})$ площадь атома i , доступная растворителю. Значение последней вычисляется по формуле:

$$A_i(\mathbf{r}) = S_i \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \left[1 - \frac{p_i p_{ij} b_{ij}(r_{ij})}{S_i} \right] \quad (2)$$

где S_i площадь, доступная растворителю для изолированного атома i радиуса R_i :

$$S_i = 4\pi (R_i + R_{probe})^2 \quad (3)$$

R_{probe} радиус молекулы растворителя (воды). В уравнении 2, $b_{ij}(r_{ij})$ показывает, сколько площади поверхности атома i недоступно растворителю из-за пересечений с соседствующим атомом j . r_{ij} – расстояние между атомами i и j ($r_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$). b_{ij} – рассчитывается при помощи следующего соотношения:

$$b_{ij} = \begin{cases} 0 & \text{когда } r_{ij} > R_i + R_j + 2R_{probe} \\ \pi (R_i + R_{probe}) (R_i + R_j + 2R_{probe} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_j - R_i}{r_{ij}} \right) & \text{иначе} \end{cases} \quad (4)$$

Таблица 1: Типы атомов CHARMM и их основные параметры сольватации (данные взяты из [3]).

Тип атома	R_{vdW}^{min} , Å	R_i , Å	p_i	σ_i , ккал/мольÅ ²	Описание
C	2.1	1.72	1.554	0.012	Carbonyl carbon
CH1E	2.365	1.80	1.276	0.012	Extended aliphatic carbon with 1 hydrogen
CH2E	2.235	1.90	1.045	0.012	Extended aliphatic carbon with 2 hydrogens
CH3E	2.165	2.00	0.880	0.012	Extended aliphatic carbon with 3 hydrogens
CR1E	2.1	1.80	1.073	0.012	Extended aromatic carbon with 1 hydrogen
CR	2.1	1.80	1.073	0.012	Extended aromatic carbon with 1 hydrogen
NH1	1.6	1.55	1.028	-0.060	Amide nitrogen
NR	1.6	1.55	1.028	-0.060	Aromatic nitrogen with no hydrogens
NH2	1.6	1.60	1.215	-0.060	Nitrogen with two hydrogens
NH3	1.6	1.60	1.215	-0.060	Nitrogen with three hydrogens
NC2	1.6	1.55	1.028	-0.060	Guanidinium nitrogen
N	1.6	1.55	1.028	-0.060	Proline nitrogen
OH1	1.6	1.52	1.080	-0.060	Hydroxyl oxygen
O	1.6	1.50	0.926	-0.060	Carbonyl oxygen
OC	1.6	1.70	0.922	-0.060	Carboxyl oxygen
S	1.89	1.80	1.121	0.012	Sulphur
SH1E	1.89	1.80	1.121	0.012	Extended sulphur with 1 hydrogen
H	0.8	1.10	1.128	0.000	Polar hydrogen
HC	0.6	1.10	1.128	0.000	Polar hydrogen (in Arg, Lys and N-term)

1 Parameters

Параметры атомов p_i , Параметры атомов p_{ij} были выбраны так, чтобы площадь доступная растворителю была точной при $R_{probe} = 1.4\text{Å}$. Параметр p_{ij} был взят равным 0.8875 если атомы i и j вязаны ковалентно и 0.3516 если не связаны. Значения σ_i , R_i и p_i для различных типов атомов приведены в таблице 1 [3].

2 Расчёт сил в модели SASA

Для начала, предположим, что рассматриваются только пары атомов (i, j) , для которых $r_{ij} < R_i + R_j + 2R_{probe}$. В этом случае:

$$b_{ij} = \pi (R_i + R_{probe}) (R_i + R_j + 2R_{probe} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_j - R_i}{r_{ij}} \right) \quad (5)$$

а сумма и произведение в уравнениях 1 и 2 взяты по парам, для которых $b_{ij}(r_{ij}) \neq 0$. Для того, чтобы вычислить градиент свободной энергии сольватации ($\vec{f}_l(\mathbf{r}) = \nabla_l V_{solv}^{SASA}(\mathbf{r})$), необходимо найти $\nabla_l b_{ij}(r_{ij})$. Последние не равны нулю только если $l = i$ или $l = j$. Вводя обозначение $R_{i,pr} = R_i + R_{probe}$, получим:

$$b_{ij} = \pi R_{i,pr} (R_{i,pr} + R_{j,pr} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}} \right) \quad (6)$$

Тогда,

$$\begin{aligned} \nabla_i b_{ij} &= \pi R_{i,pr} \nabla_i \left[(R_{i,pr} + R_{j,pr} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}} \right) \right] = \\ &= \pi R_{i,pr} \left[-\frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \left(1 + \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}} \right) + (R_{i,pr} + R_{j,pr} - r_{ij}) \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{-r_{ij}^2} \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \right] = \\ &= \pi R_{i,pr} \left[-1 - \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}} - (R_{i,pr} + R_{j,pr}) \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{-r_{ij}^2} + \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}} \right] \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \end{aligned} \quad (7)$$

Из чего следует, что:

$$\nabla_i b_{ij} = -\pi R_{i,pr} \left[1 + \frac{R_{j,pr}^2 - R_{i,pr}^2}{r_{ij}} \right] \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (8)$$

Аналогично:

$$\nabla_j b_{ij} = \pi R_{i,pr} \left[1 + \frac{R_{j,pr}^2 - R_{i,pr}^2}{r_{ij}} \right] \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \quad (9)$$

Обозначив:

$$B_{ij} = 1 - \frac{p_i p_j b_{ij}(r_{ij})}{S_i} \quad (10)$$

тогда

$$\begin{aligned} \nabla_l B_{ij} &= -\frac{p_i p_j}{S_i} \nabla_l b_{ij}(r_{ij}) \\ A_i(\mathbf{r}) &= S_i \prod_{j \neq i}^N B_{ij}(r_{ij}) \\ V_{solv}^{SASA}(\mathbf{r}) &= \sum_{i=1}^N \sigma_i S_i \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij}) \end{aligned} \quad (11)$$

Теперь можно вычислить атомарные силы (градиент свободной энергии):

$$\vec{f}_l(\mathbf{r}) = -\nabla_l V_{sol}^{SASA}(\mathbf{r}) = -\nabla_l \sum_{i=1}^N \sigma_i S_i \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij}) \quad (12)$$

Так как $\nabla_l B_{ij}(r_{ij}) \neq 0$ только если $l = i$ или $l = j$:

$$\vec{f}_l(\mathbf{r}) = -\sigma_l S_l \nabla_l \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq l}}^N B_{lj}(r_{lj}) - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \sigma_i S_i \nabla_l \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij}) = \vec{f}_1(\mathbf{r}) + \vec{f}_2(\mathbf{r}) \quad (13)$$

Первый член ($\vec{f}_1(\mathbf{r})$) в уравнении 13 можно разложить следующим образом:

$$\begin{aligned} \vec{f}_1(\mathbf{r}) &= -\sigma_l S_l \nabla_l \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq l}}^N B_{lj}(r_{lj}) = -\sigma_l S_l \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq l}}^N (\nabla_l B_{lj}(r_{lj})) \prod_{\substack{k=1 \\ k \neq l \\ k \neq j}}^N B_{lk}(r_{lk}) = \\ &= -\sigma_l S_l \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq l}}^N (\nabla_l B_{lj}(r_{lj})) \frac{B_{lj}(r_{lj})}{B_{lj}(r_{lj})} \prod_{\substack{k=1 \\ k \neq l \\ k \neq j}}^N B_{lk}(r_{lk}) = \\ &= -\sigma_l S_l \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq l}}^N (\nabla_l B_{lj}(r_{lj})) \frac{\prod_{\substack{k=1 \\ k \neq l}}^N B_{lk}(r_{lk})}{B_{lj}(r_{lj})} \end{aligned} \quad (14)$$

Меняя индекс с j на i , получим:

$$\vec{f}_1(\mathbf{r}) = - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N (\nabla_l B_{li}(r_{li})) \frac{V_l(\mathbf{r})}{B_{li}(r_{li})} \quad (15)$$

где

$$V_l(\mathbf{r}) = \sigma_l S_l \prod_{\substack{k=1 \\ k \neq l}}^N B_{lk}(r_{lk}) \quad (16)$$

Заметим, что:

$$\sum_{l=1}^N V_l(\mathbf{r}) = V_{sol}^{SASA}(\mathbf{r}) \quad (17)$$

Рассмотрим второй член ($\vec{f}_2(\mathbf{r})$) в уравнении 13:

$$\vec{f}_2(\mathbf{r}) = - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \sigma_i S_i \nabla_l \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij}) \quad (18)$$

Так как $j \neq i$, только один член внутри произведения будет зависеть от \vec{r}_l – член, для которого $j = l$:

$$\begin{aligned} \vec{f}_2(\mathbf{r}) &= - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \sigma_i S_i (\nabla_l B_{il}(r_{il})) \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i \\ j \neq l}}^N B_{ij}(r_{ij}) = \\ &= - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \sigma_i S_i (\nabla_l B_{il}(r_{il})) \frac{B_{il}(r_{il})}{B_{il}(r_{il})} \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i \\ j \neq l}}^N B_{ij}(r_{ij}) = \\ &= - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \sigma_i S_i (\nabla_l B_{il}(r_{il})) \frac{\prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij})}{B_{il}(r_{il})} \end{aligned} \quad (19)$$

В конечном итоге:

$$\vec{f}_2(\mathbf{r}) = - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N (\nabla_l B_{il}(r_{il})) \frac{V_i(\mathbf{r})}{B_{il}(r_{il})} \quad (20)$$

Комбинируя уравнения 15 и 20, получим:

$$\vec{f}_l(\mathbf{r}) = - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \left[\frac{(\nabla_l B_{li}(r_{li})) V_l(\mathbf{r})}{B_{li}(r_{li})} + \frac{(\nabla_l B_{il}(r_{il})) V_i(\mathbf{r})}{B_{il}(r_{il})} \right] \quad (21)$$

2.1 Вычислительный алгоритм

Вычислительный алгоритм может быть представлен в виде следующих шагов:

Шаг 1: Найти все атомы, для которых:

$$r_{ij} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j| < R_i + R_j + 2R_{probe} = R_{i,pr} + R_{j,pr} \quad (22)$$

Шаг 2: Для всех найденных на первом шаге пар (i, j) вычислить следующие значения:

$$\begin{aligned} B_{ij} &= 1 - \frac{p_i p_{ij}}{S_i} b_{ij}(r_{ij}) = 1 - \frac{p_i p_{ij}}{S_i} \pi R_{i,pr} (R_{i,pr} + R_{j,pr} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_{j,pr} - R_{i,pr}}{r_{ij}}\right) \\ B_{ji} &= 1 - \frac{p_j p_{ij}}{S_j} b_{ji}(r_{ij}) = 1 - \frac{p_j p_{ij}}{S_j} \pi R_{j,pr} (R_{i,pr} + R_{j,pr} - r_{ij}) \left(1 + \frac{R_{i,pr} - R_{j,pr}}{r_{ij}}\right) \\ \nabla_i B_{ij} &= -\frac{p_i p_{ij}}{S_i} \nabla_i b_{ij}(r_{ij}) = \frac{p_i p_{ij}}{S_i} \pi R_{i,pr} \left(1 + \frac{R_{j,pr}^2 - R_{i,pr}^2}{r_{ij}^2}\right) \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \\ \nabla_j B_{ji} &= -\frac{p_j p_{ij}}{S_j} \nabla_j b_{ji}(r_{ij}) = \frac{p_j p_{ij}}{S_j} \pi R_{j,pr} \left(1 + \frac{R_{i,pr}^2 - R_{j,pr}^2}{r_{ij}^2}\right) \frac{\vec{r}_{ij}}{r_{ij}} \end{aligned} \quad (23)$$

Заметим, что $B_{ij} \neq B_{ji}$ и $\nabla_i B_{ij} \neq \nabla_j B_{ji}$. Но, $\nabla_j B_{ij} = -\nabla_i B_{ji}$ как это следует из уравнений 8 и 9.

Шаг 3: Используя значения для B_{ij} и уравнение 16, вычислить значения V_i для всех атомов:

$$V_i(\mathbf{r}) = \sigma_i S_i \prod_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N B_{ij}(r_{ij}) \quad (24)$$

После этого шага можно также рассчитать полную энергию сольвации V_{solv}^{SASA} используя уравнение 17:

$$V_{solv}^{SASA} = \sum_{i=1}^N V_i(\mathbf{r}) \quad (25)$$

Шаг 4: Используя уравнение 21 и значения, полученные на шагах 2 и 3, рассчитать силу $\vec{f}_i(\mathbf{r})$, действующую на частицу i в связи с потенциалом сольвации V_{solv}^{SASA} :

$$\vec{f}_i(\mathbf{r}) = -\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \left[\frac{(\nabla_i B_{ij}) V_i(\mathbf{r})}{B_{ij}} + \frac{(\nabla_j B_{ji}) V_j(\mathbf{r})}{B_{ji}} \right] \quad (26)$$

Список литературы

- [1] D. Eisenberg and A. D. McLachlan, "Solvation energy in protein folding and binding," *Nature*, vol. 319, pp. 199–203, 1986.
- [2] F. Fraternali and W. F. van Gunsteren, "An efficient mean solvation force model for use in molecular dynamics simulations of proteins in aqueous solution," *J. Mol. Biol.*, vol. 256, no. 5, pp. 939–948, 1996.
- [3] P. Ferrara, J. Apostolakis, and A. Caffisch, "Evaluation of a fast implicit solvent model for molecular dynamics simulations," *Proteins*, vol. 46, no. 1, pp. 24–33, 2002.