Компьютерные методы в фармакологии

В.Б.Сулимов

НИВЦ МГУ

Лекция № 12

Неявные модели растворителя

Три компоненты свободной энергии: переход молекулы из вакуума в растворитель

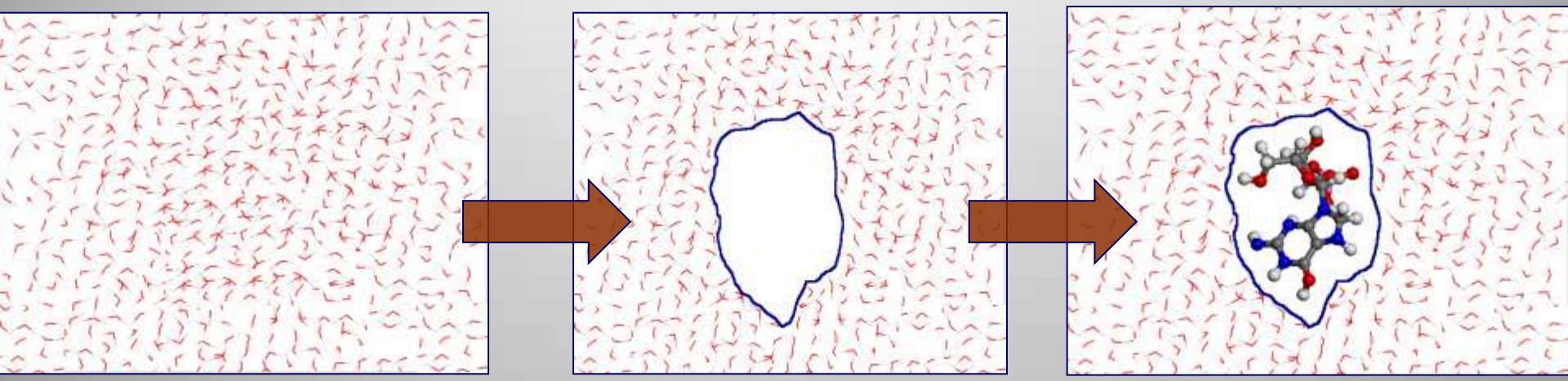
$$\Delta G_s = \Delta G_{cav} + \Delta G_{np} + \Delta G_{pol},$$

ΔG_{cav} - **Гидрофобная составляюшая**

ΔG_{np} - **Силы Ван-дер-Ваальса**

ΔG_{pol} - **Полярная составляющая**

Процесс растворения молекулы (solute) в растворителе (solvent)



$$\Delta G_{растворерия} = \Delta G_{кавитации} + \Delta G_{взаимодействий}$$

$$\Delta G_{взаимодействий} = \Delta G_{vdW} + \Delta G_{электростатические}$$

$$\Delta G_{SOLV} = \Delta G_{NES} + \Delta G_{ES}$$

Электростатические взаимодействия дают главный вклад в энергию сольватации

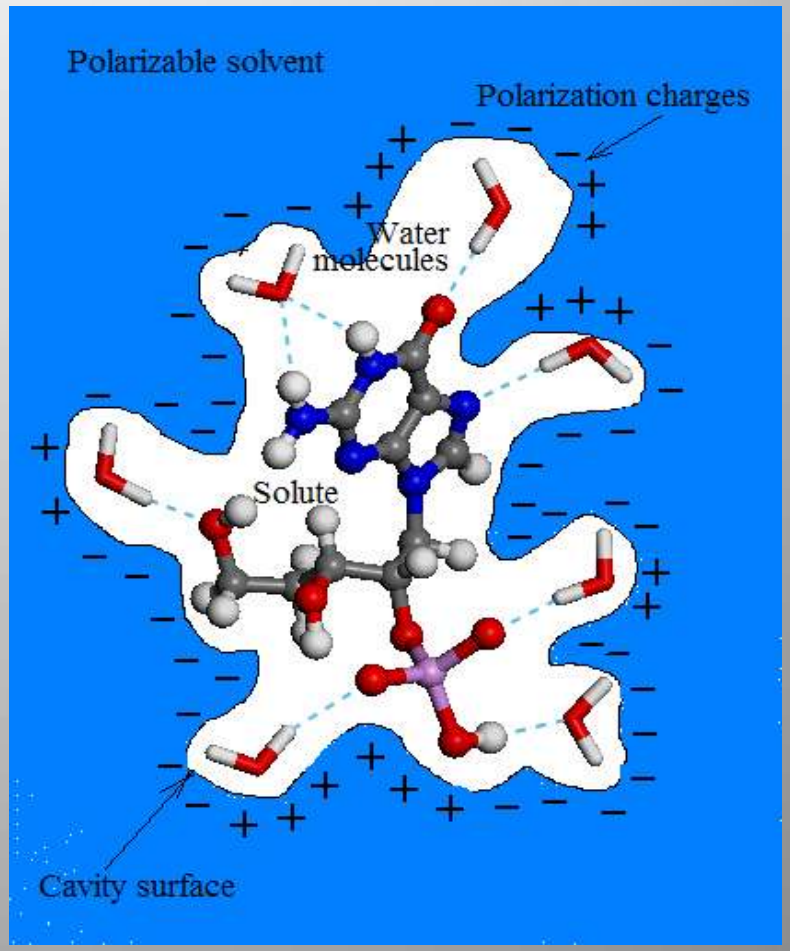
Неявная модель воды

Электростатическую (полярную) часть энергии сольватации ΔG_{SOLV} часто называют *Reaction Field Energy.*

•Решение 3D уравнения Пуассона

• Решение эквивалентного ему *2D* уравнения PCM – *Polarized Continuum Model*

• Упрощенный метод *Generalized Born:*
- **объемный *GB***
- **поверхностный *S-GB***



Методы нахождения полярной составляющей ΔG_{pol} .

- **Точные численные методы:**
  - Решение уравнения Пуассона в 3-х мерном пространстве,
  - Решение эквивалентного ему интегрального уравнения PCM на поверхности доступной растворителю
- **Упрощенный вариант метода PCM**: COSMO и его разновидности – вода (ε=78) заменяется на металл (ε=∞).

Методы нахождения полярной составляющей ΔG_{pol} .

- **Точные аналитические методы для сферической полости:**
  - метод мультипольных моментов,
  - метод зеркального отображения зарядов
- **Эвристические методы:**
  - Generalized Born,
  - Surface Generalized Born.

Метод PCM- Polarized Continuum Model

$$\sigma = \frac{(\varepsilon - 1)}{4\pi\varepsilon} \frac{\partial \varphi_1}{\partial n} \qquad (1)$$

$$\varphi(\vec{r}) = \sum_i \frac{Q_i}{\left|\vec{r} - \vec{r}_i\right|} + \int_{\Xi} \frac{\sigma(\vec{r}\,')dS'}{\left|\vec{r} - \vec{r}\,'\right|} \qquad (2)$$

$$\Delta\varphi(\vec{r}_i) = \varphi_{sol}(\vec{r}_i) - \varphi_{vac}(\vec{r}_i) = \int_{\Xi} \frac{\sigma(\vec{r}\,')dS'}{\left|\vec{r}_i - \vec{r}\,'\right|} \qquad (3)$$

$$\Delta G_{pol} = \frac{1}{2}\sum_i Q_i \Delta\varphi(\vec{r}_i) \qquad (4)$$

Метод PCM- Polarized Continuum Model

Энергия элекстростатического взаимодействия зарядов атомов растворенной молекулы с растворителем

$$\Delta G_{pol} = \frac{1}{2}\sum_i Q_i \int_{SES} \frac{\sigma(\vec{r})}{\left|\vec{R}_i - \vec{r}\right|} dS$$

Здесь - заряд *i*-ого атома молекулы, находящегося в точке $\vec{}$, ( ) - плотность поляризационных зарядов в точке ; интегрирование проводится по всей поверхности, разделяющей молекулу от растворителя – непрерывного однородного диэлектрика

Метод PCM- Polarized Continuum Model

Интегральное уравнение для поляризационных зарядов:

$$\sigma(\vec{r}) = \frac{(1-\varepsilon)}{2\pi(1+\varepsilon)}\left(\sum_i \frac{Q_i\left((\vec{r}-\vec{R}_i)\cdot\vec{n}\right)}{\left|\vec{r}-\vec{R}_i\right|^3} + \int_{SES} \frac{\sigma(\vec{r}\,')\left((\vec{r}-\vec{r}\,')\cdot\vec{n}\right)}{\left|\vec{r}-\vec{r}\,'\right|^3} dS'\right)$$

Здесь ε – диэлектрическая проницаемость растворителя, - точка на поверхности раздела молекула-растворитель Solvent Excluded Surface, $\vec{\ }$ - нормаль к этой поверхности, а интегрирование $\vec{\ }$ проводится по этой поверхности, точки которой а элементы поверхности

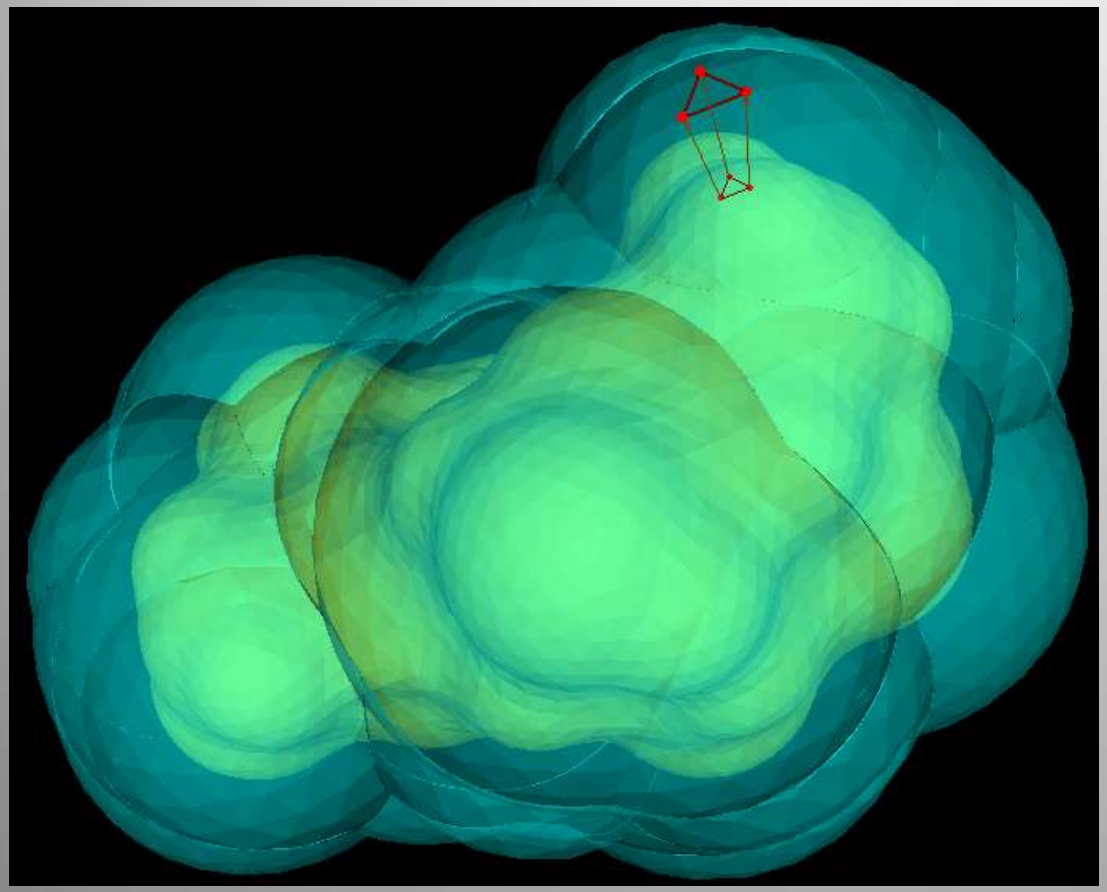
Поверхности

- Поверхность исключенного объема или
  SES - *Solvent Excluded Surface*
  Эта поверхность используется для расчета электростатических взаимодействий

- Поверхность доступная растворителю или
  SAS – *Solvent Accessible Surface*
  Эта поверхность используется для расчета неполярных взаимодействий

Автоматическое построение гладкой триангулированной поверхности вокруг молекулы любой формы и любого размера:

программа построения такой поверхности *TAGSS* разработана в группе Dimonta в НИВЦ МГУ

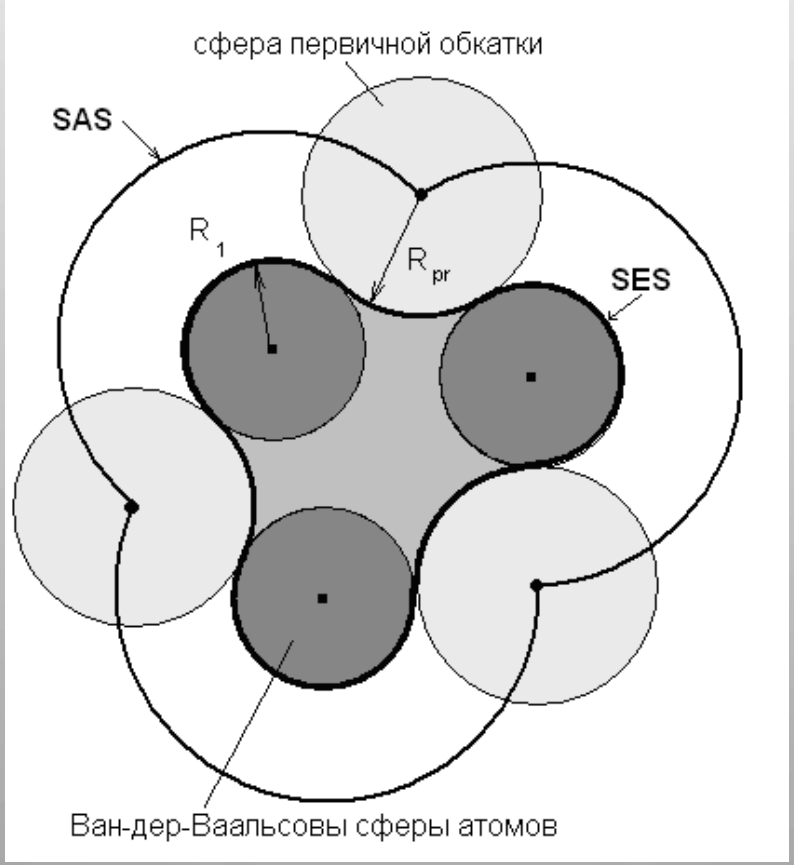


<u>Желтая поверхность</u> – SES
для подсчета электростатических взаимодействий молекулы с растворителем

<u>Прозрачная поверхность</u> – SAS
для подсчета VdW взаимодействий молекулы с растворителем

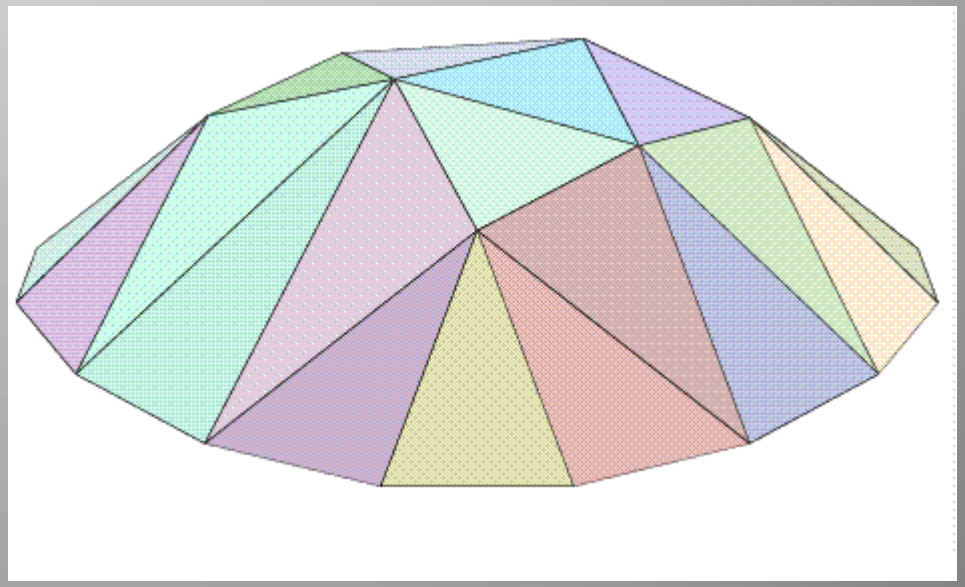
SAS получается путем соответствующего gреобразования подобия из SES

Построение поверхностей SES и SAS



О построении поверхности молекулы субстрата в PCM

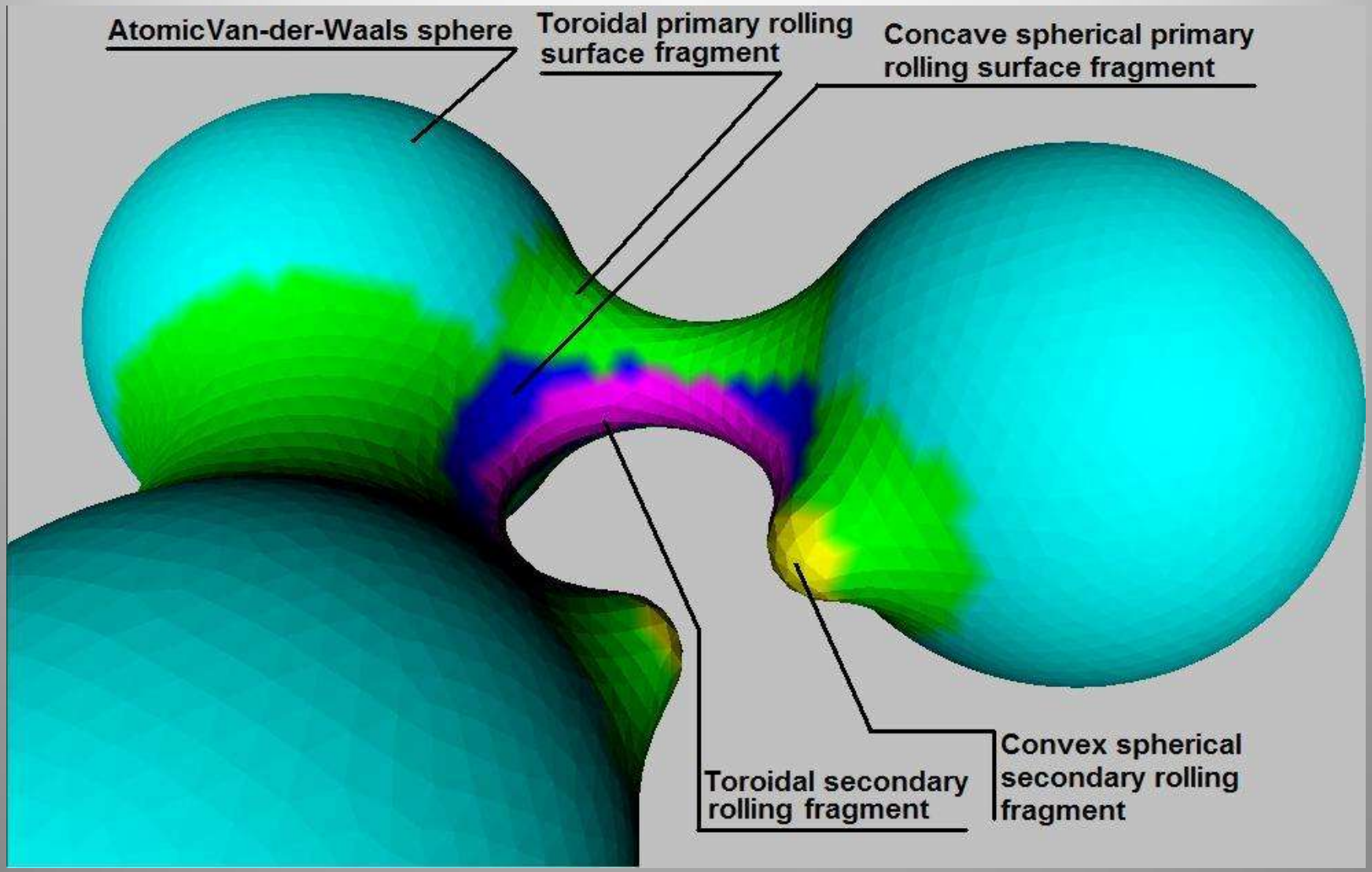
- Все атомы молекулы окружаются сферами радиуса Вандер-Ваальса, умноженные на 1.2.
- Проводится обкатка этих сфер – чтобы поверхность была гладкой:
  - Первичная обкатка сферой, моделирующей молекулу растворителя R = 1.4 Å
  - Вторичная обкатка сферой с радиусом 0.4 Å



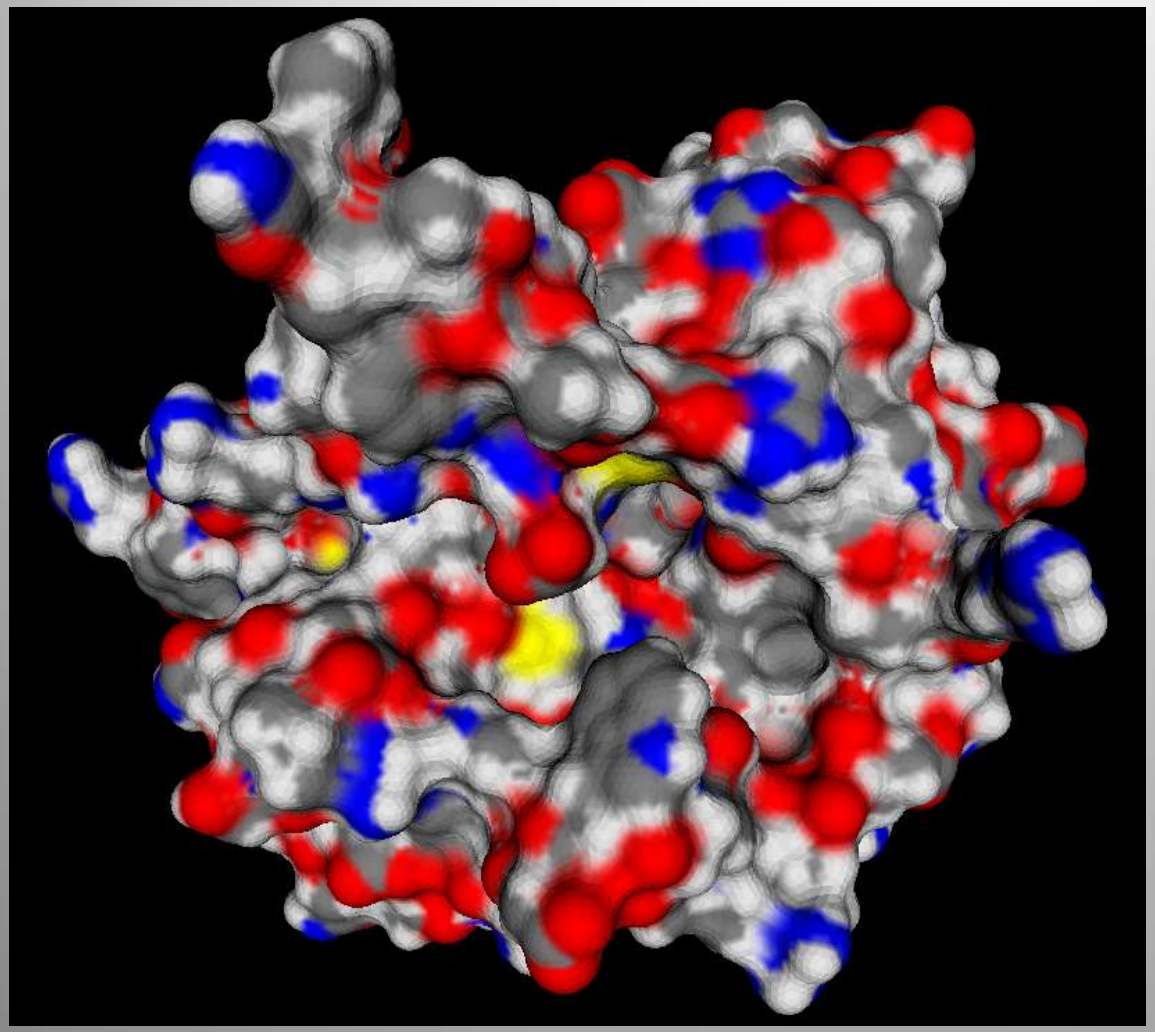
Затем производиться триангуляция поверхности – разбиение на маленькие треугольники. Из этих треугольников в дальнейшем и

формируются поверхностные элементы.

The program enables to distinguish different kinds of surface fragments.



Поверхность доступная растворителю вокруг белка тромбина

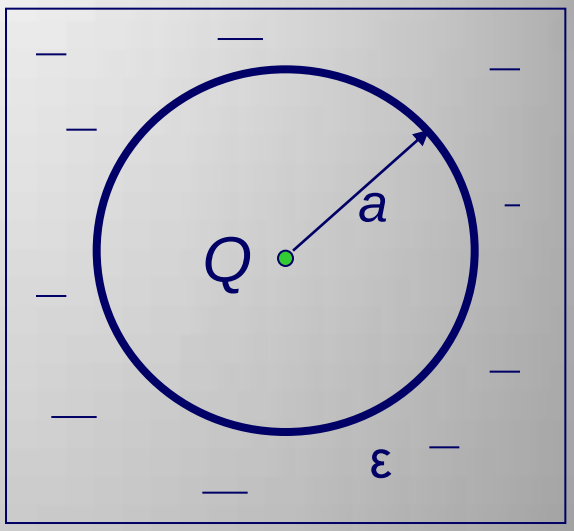


Здесь различные цвета различных областей поверхности соответствуют разным типам атомов, находящихся вблизи этих областей:

- **Красный – кислород**
- **Синий – азот**
- **Серый – углерод**
- **Белый – водород**
- **Желтый – сера**

Сферическая полость

Модель Борна – заряд Q в центре сферы



$$\Delta G_{pol} = -\frac{(\varepsilon - 1)}{2\varepsilon}\frac{Q^2}{a}$$

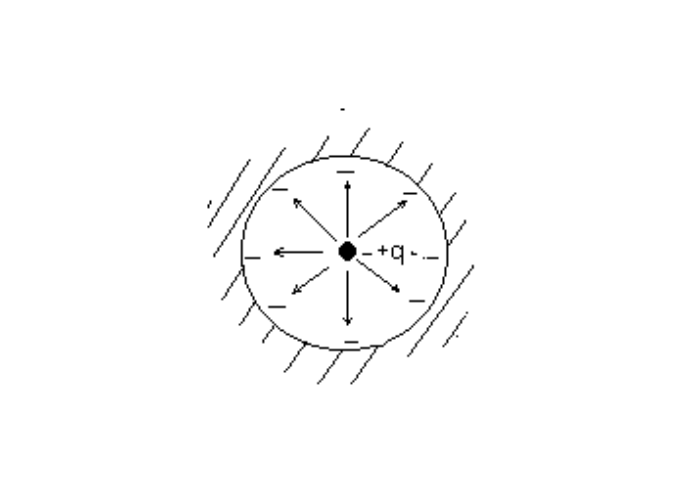
Модель Белла – диполь μ в центре сферы.

$$\Delta G_{pol} = -\frac{(\varepsilon - 1)}{(2\varepsilon + 1)}\frac{\mu^2}{a^3}$$

Эвристические методы(методы на основе «догадки») – Generalized Born

Собственная энергия заряда в полости
a – собственный радиус заряда

$$\Delta G_{pol} = -\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{Q^2}{2a}$$



Собственная энергия для пары
далеких зарядов в диэлектрике

$$\Delta G = -\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{Q_1^2}{2a_1} - \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{Q_1 Q_2}{r_{12}} - \left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{Q_2^2}{2a_2}$$

$$\Delta G = -\frac{1}{2}\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}\frac{Q_i Q_j}{\left(r_{ij}^2 + a_{ij}^2 e^{-Dij}\right)^{\frac{1}{2}}} \qquad D_{ij} = \frac{r_{ij}^2}{\left(2a_{ij}\right)^2} \qquad a_{ij} = \sqrt{a_i a_j}$$

Объемный Generalized Born

Основная проблема – нахождение собственного радиуса заряда

$$a = -\frac{1}{2}\left(1 - \frac{1}{\varepsilon}\right)\frac{q^2}{\Delta G^{self}}$$

Энергия поля в диэлектрике

$$G_i^{\mathrm{self}} = -\frac{1}{8\pi}\left(\frac{1}{\epsilon_{\mathrm{in}}} - \frac{1}{\epsilon_{\mathrm{out}}}\right)\int_V \bar{D}^2 \, \mathrm{d}V$$

$$\bar{D} = q\bar{r}/|r|^3$$

Поверхностный Generalized Born – оценка собственной энергии через поверхностные, а не объемные интегралы

$$I_n = \left(\int_S \frac{(\bar{r}\ \bar{n})}{r^n} \, \mathrm{d}S \right)^{1/(n-3)}, \quad n \geq 4$$

$$G_i^{\mathrm{self}} = -\left(\frac{1}{\epsilon_{\mathrm{in}}} - \frac{1}{\epsilon_{\mathrm{out}}} \right) \left(A_0 + \sum_{n=4}^{\infty} A_n I_n \right)$$

Surface Generalized Born

Formulation:

$$G^{pol} = -\frac{1}{2}\left(\frac{1}{\varepsilon_{in}} - \frac{1}{\varepsilon_{out}}\right)\sum_{i,j}\frac{q_i q_j}{\left(r_{ij}^2 + \alpha_i \alpha_j \exp\left(-\frac{r_{ij}^2}{c\alpha_i\alpha_j}\right)\right)^{\frac{1}{2}}}$$

$$\alpha_i = -\frac{1}{2}\left(\frac{1}{\varepsilon_{in}} - \frac{1}{\varepsilon_{out}}\right)\frac{q_i^2}{G_i^{self}}$$

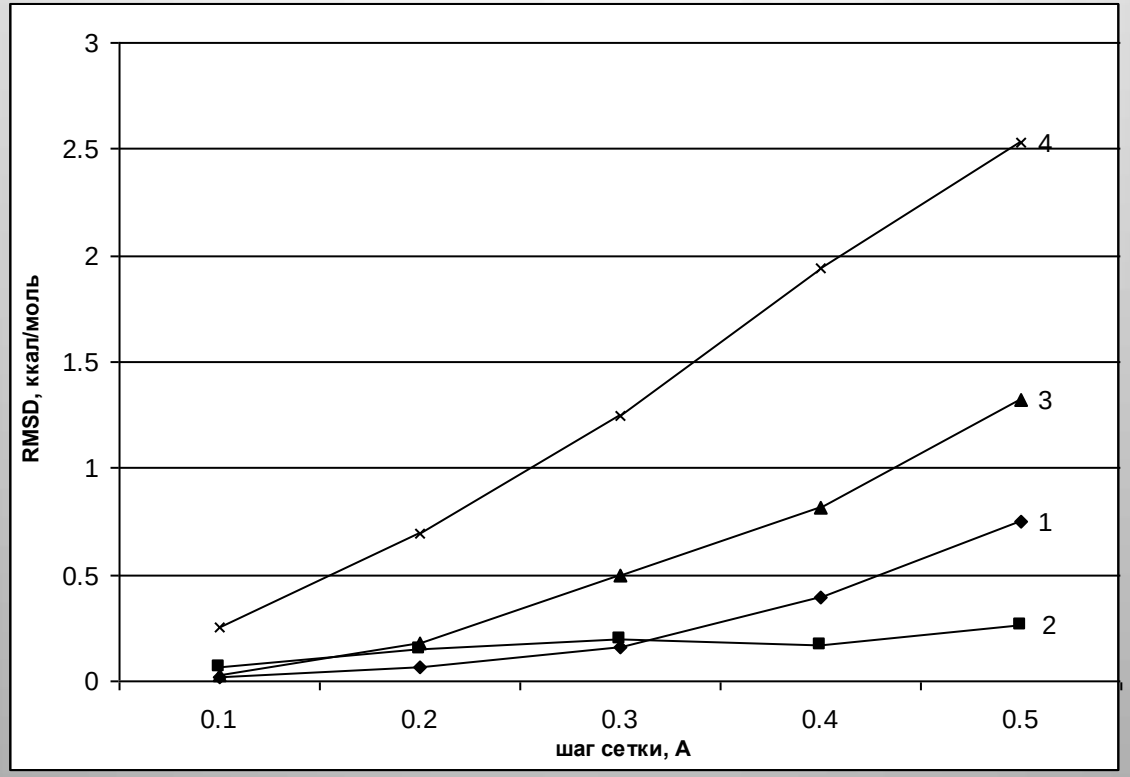
Surface Generalized Born

Formulation

$$I_n = \left(\int_S \frac{(\bar{r}\,\bar{n})}{r^n} dS \right)^{\frac{1}{n-3}}, n \geq 4$$

$$G_i^{self} = -\left(\frac{1}{\varepsilon_{in}} - \frac{1}{\varepsilon_{out}} \right) \left(A_0 + \sum_{n=4}^{\infty} A_n I_n \right)$$

Валидация программы DISOLV



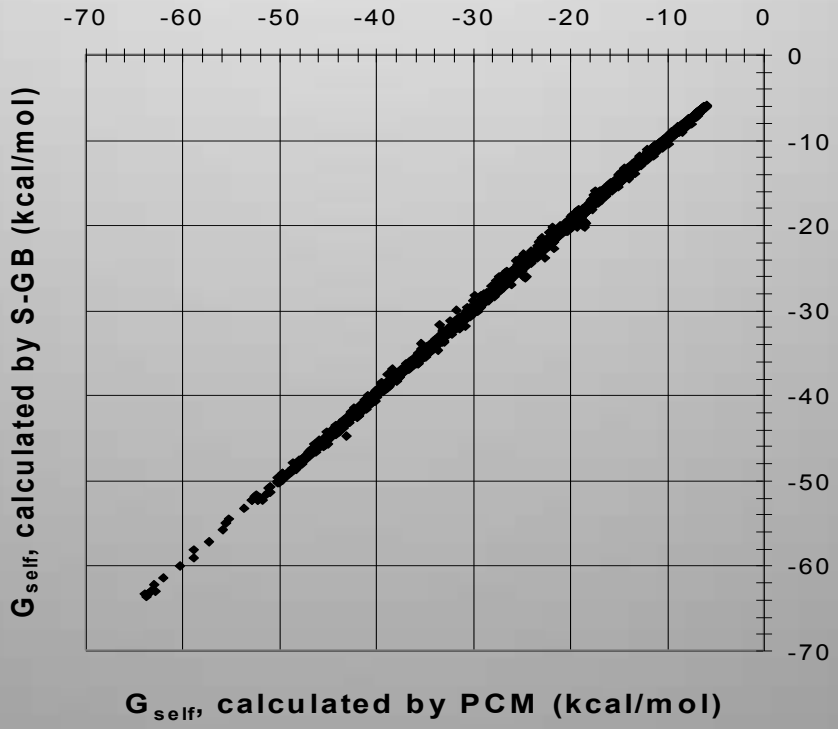
Зависимость среднеквадратичного отклонения RMSD от среднего значения энергии десольватации комплекса урокиназа-лиганд (PDB entry 1SQO) как функция шага сетки;
1 - SGB, 2 - COSMO, 3 - PCM, 4 - PCM с укрупненными элементами

Сравнение с экспериментом для малых молекул

Сравнение результатов расчета (полярная составляющая - методом PCM) энергии сольватации (точнее, это разность энергий молекулы в вакууме и в воде) с экспериментом для 410 нейтральных молекул из работы [**Bordner et al. 2002**]. Среднеквадратичное отклонение рассчитанных значений от экспериментальных равно 0.827 ккал/моль.

***Self-polarization energies*: rigorous PCM vs S-GB**

HIV integrase catalytic domain (2374 atoms). Correlation coefficient is *0.999707*. Maximal deviation is 1.90 kcal/mol. RMS is 0.319 kcal/mol.



Энергетика взаимодействия трипсина с ингибиторами:
БЕНЗАМИДИН

	PCM	Модель 4х интегралов	Анал. GB Still at all.
лиганд	-69.98	-69.92	-69.44
протеин	-2105.66	-2037.12	-1529.21
комплекс	-2165.58	-2098.04	-1584.51
Δ	10.06	9.00	14.4

Энергетика взаимодействия трипсина с ингибиторами:
4-АМИНОБЕНЗАМИДИН

	PCM	Модель 4х интегралов	Анал. GB Still at all.
лиганд	-84.90	-84.50	-71.29
протеин	-2103.63	-2033.57	-1529.11
комплекс	-2180.65	-2112.40	-1575.57
Δ	7.88	5.67	24.83

Времена счета и точности различных моделей растворителя (белки)

Времена расчетов:

Метод	PCM (DISOLV)	COSMO (DISOLV)	S-GB (DISOLV)	GB (BornRadius)	APBS	Мол. динамика	PCM (MCBHSOLV)
Время счета	2 - 5 минут	2 - 5 минут	~10 секунд	~5 секунд	2 - 5 минут	24 часа на 16 узлах	20-40 секунд

Среднеквадратичные отклонения от результатов, полученных в явной модели воды, и коэффициенты корреляции:

Метод	PCM (DISOLV)	COSMO (DISOLV)	S-GB (DISOLV)	GB (BornRadius)	APBS	COSMO (MOPAC)
Rmsd, ккал/моль	12,303	12,452	28,994	11.699	13,037	99,155
R	0,998	0,998	0,997	0.998	0,998	0,769

Parallel programming lead to the new generation of docking and postprocessing programs:

- No grid: direct ligand-to-protein docking
- Quantum chemical docking
- High accuracy of protein-ligand binding free energy calculations:

Entropy

Free energy $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$

How to calculate?

<u>Molecular dynamic is too time consuming!</u>

Спасибо за внимание

- ***…Surely every medicine is an innovation; and he that will not apply new remedies, must expect new evils…***
- ***…Каждый медицинский метод есть инновация; а кто не хочет применять новые средства, должен ждать новых бед…***

Sir Francis Bacon (1561-1626)

OF INNOVATIONS