

# РАЗРАБОТКА И ТЕСТИРОВАНИЕ КМ/ММ ИНТЕРФЕЙСА NAMD/TERACHEM ДЛЯ РАСЧЕТОВ ПРОФИЛЕЙ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

Поляков Игорь, Книга А., Капуста Д., Немухин А.В.

Химический факультет МГУ

(лаборатория квантовой химии и молекулярного моделирования)

Институт биохимической физики РАН им. Н.М. Эмануэля РАН

(лаборатория компьютерного моделирования биомолекулярных систем и наноматериалов)

# Молекулярная динамика в NAMD

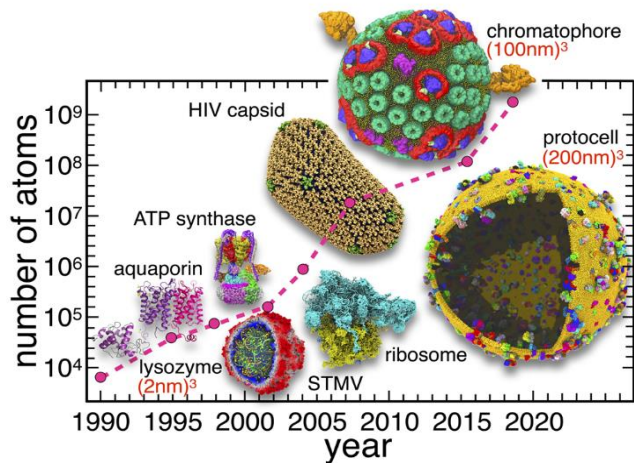
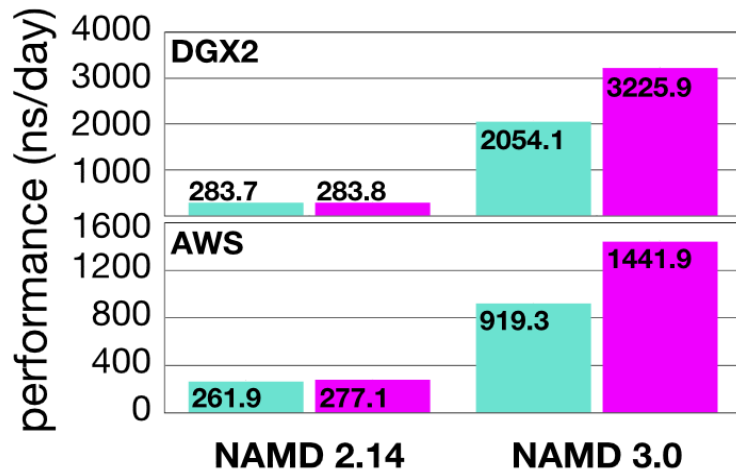


FIG. 21. Continuous development effort over the years toward simulating with NAMD realistic biological objects of increasing complexity from a small, solvated protein, on the thousand-atom size scale, in the early 1990s, to a full protocell, on the billion-atom size scale, nowadays.



Version 3.0 Single-Node ALPHA Release (2020-08-12)

<https://doi.org/10.1063/5.0014475>

- [doi:10.1038/nMeth.4638](https://doi.org/10.1038/nMeth.4638) GOES QUANTUM!

Нативно- ORCA, MOPAC,

остальное- через скрипты-обертки

<http://www.ks.uiuc.edu/Research/qmmm/>

# Terachem v1.93P (Pascal)

Method	1 GeForce 1080Ti			1 Tesla K80		
	Taxol 110 atoms 1013 bfns (jpg, xyz)	Valinomycin 168 atoms 1350 bfns (jpg, xyz)	Olestra 453 atoms 3181 bfns (jpg, xyz)	Taxol 110 atoms 1013 bfns (jpg, xyz)	Valinomycin 168 atoms 1350 bfns (jpg, xyz)	Olestra 453 atoms 3181 bfns (jpg, xyz)
RHF/6-31G*	<a href="#">34.79 sec</a>	<a href="#">56.01 sec</a>	<a href="#">175.3 sec</a>	<a href="#">81.5 sec</a>	<a href="#">130.7 sec</a>	<a href="#">341.33 sec</a>
BLYP/6-31G*	<a href="#">47.96 sec</a>	<a href="#">55.05 sec</a>	<a href="#">277.1 sec</a>	<a href="#">78.76 sec</a>	<a href="#">91.85 sec</a>	<a href="#">373.9 sec</a>

DFT- да! d-функции- да!

GTX1080 против 8 ядер Ryzen 1700x

ВННLYP/2492 б.ф. энергия+градиент в точке, минут

	Terachem*		ORCA				gauss16	nwchem
	Q-chem	Firefly	GAMESS	RIJCOSX**	noRI			
Wall, min	74	92	439	55	144	107	247	
Nscfit	19	21	21	14	14	26	20	

\*для Terachem доступна пробная версия на сайте

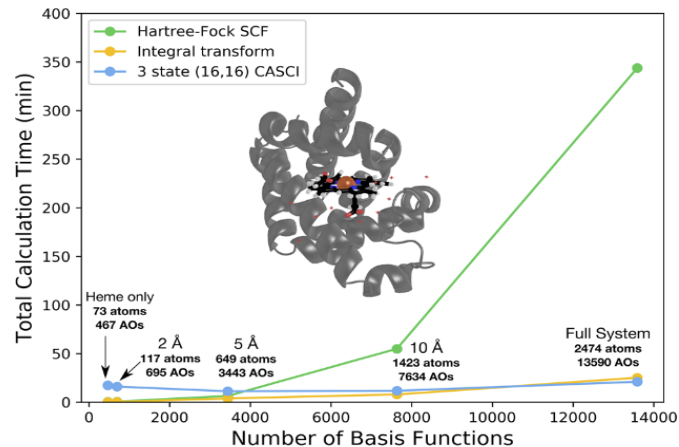


FIG. 7. Timings for key components in a hybrid QM/MM calculation of myoglobin (PDB ID: 3RGK) at the HF-CASCI/6-31G level of theory with a (16e, 16o) active space for the lowest three singlet states. Conventional Fock builds were done in full double precision with all integral thresholds set to  $10^{-11}$ . Different QM regions were selected based on a distance criterion from the heme cofactor. Calculations were run on a Tesla V100 GPU using a single core of a 3.4 GHz Intel Xeon E5-2643v4 CPU.

<https://doi.org/10.1063/5.0007615>

CI, CASSCF- по факту пока нет

# Важный абзац из статьи про NAMD....

- In general, positions and elements of QM atoms are passed on to the QM package along with positions and magnitudes of partial charges representing the local MM environment. In return, NAMD expects forces, total energy, and partial charges for QM atoms, and **possibly** forces acting on MM partial charges due to electrostatic interactions.

**NAMD дает**

qmSoftware “custom”

qmExecPath

“/path/to/wrapper/script”

**NAMD хочет**

12 1129

-15.969461 -3.544493 11.983027 C  
-16.864322 -3.994110 12.444480 H  
-16.076230 -2.488491 12.123853 H  
-16.028334 -3.750397 10.922295 H

.....  
-16.241749 -6.696307 3.485626 -0.834000  
-15.906726 -6.335190 4.329142 0.417000  
-16.278723 -7.652245 3.608761 0.417000  
.....

-21211.362753598914

-8.955610277116083 -8.566433268617422 13.381047870527484 -0.353621  
1.16629677029223 -2.6029745221297564 0.5863371344861709 0.143775  
-0.18543937606023464 23.722640628287568 1.5376467631374873 0.117190  
1.3817033275146584 -1.95090127381355 -13.429310832072556 0.110795  
.....

Сил, действующих от км части на ММ заряды, он не требует для работы интерфейса по умолчанию... (достаточно частичных зарядов на КМ части)

*Чем это чревато?*

# Возникает не скомпенсированная общая сила

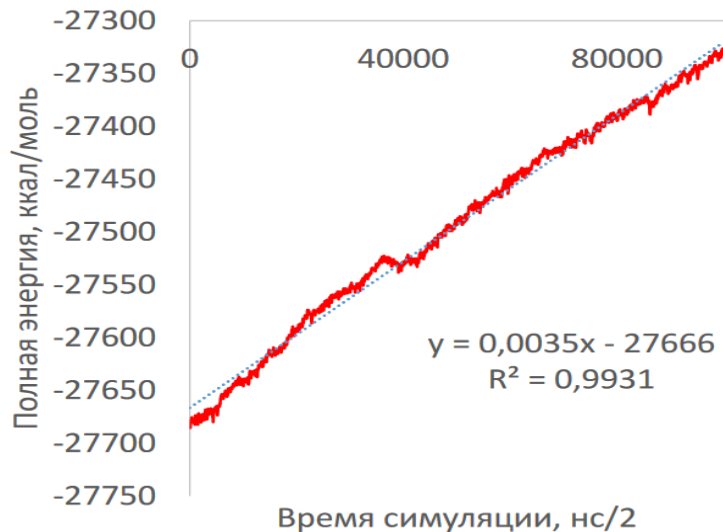
## Описание систем

### Триаланин в сфере молекул воды

- Цвиттер-ионная форма триаланина, 33 атома;
- 1361 молекула воды в форме сферы радиусом  $\sim 20 \text{ \AA}$ , 4083 атома;
- Итого: 4116 атомов.

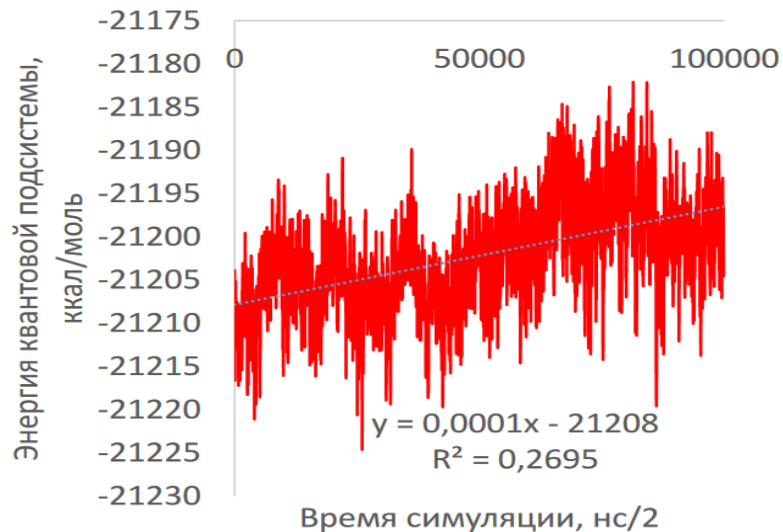
### NMA в сфере молекул воды

- N-метилацетамид, 12 атомов;
- 1212 молекул воды в форме сферы радиусом  $\sim 20 \text{ \AA}$ , 3636 атомов;
- Итого: 3648 атомов.



## Протокол подготовки к NVE симуляциям

- Минимизация, 10000 шагов;
- Классическая NVE МД 50 пс, шаг 1 нс;
- КМ/ММ NVT МД 50 пс, шаг 0.5 нс.



# Собственно, интерфейс (исправленный)

## NAMD дает

12 1129

```
-15.969461 -3.544493 11.983027 C  
-16.864322 -3.994110 12.444480 H  
-16.076230 -2.488491 12.123853 H  
-16.028334 -3.750397 10.922295 H  
-14.728684 -4.062380 12.637535 C  
-14.254760 -3.682384 13.716159 O  
-14.023666 -5.058429 11.949306 N  
-14.504999 -5.435342 11.120898 H
```

```
-16.241749 -6.696307 3.485626 -0.834000  
-15.906726 -6.335190 4.329142 0.417000  
-16.278723 -7.652245 3.608761 0.417000  
-19.198855 -6.353110 0.268157 -0.834000  
-18.377718 -5.951460 0.623150 0.417000  
-19.770334 -6.177951 1.016570 0.417000  
.....
```

## NAMD хочет получить

-21211.362753598914 1129

```
-8.955610277116083 -8.566433268617422 13.381047870527484 -0.353621  
1.16629677029223 -2.6029745221297564 0.5863371344861709 0.143775  
-0.18543937606023464 23.722640628287568 1.5376467631374873 0.117190  
1.3817033275146584 -1.95090127381355 -13.429310832072556 0.110795  
12.87205787454848 2.487946887707482 24.99118107669475 0.255001  
-16.026376602464353 0.01285828715703058 -19.97555665160008 -0.408446  
-29.58146006447113 -2.1641390915629115 -33.04592530455172 -0.099782  
9.867741720842629 6.787982981300107 22.332651838999638 0.141550  
44.35259271535196 -3.3807634192849876 -44.028595034794805 -0.287982  
-5.524293052772071 -13.968475886096098 2.173087388428163 0.087948  
6.947835757384526 -0.1231977465939817 0.9927388941231656 0.138357  
-17.65672501195059 -2.024415782652609 43.68782683202874 0.155214
```

```
0.07436833234343959 0.03796740898691461 0.4904834547958649  
-0.041958077830947814 -0.019751607521598758 -0.3395271184162428  
-0.03971533835237085 -0.049114089677161764 -0.2330252655402786  
0.06247083927756386 -0.00943392634824204 0.16079994390060348  
-0.02966461524645288 0.00884385326411547 -0.09538309472481299  
-0.04210814710050284 0.00574221259345192 -0.08697630443792427  
.....
```

Откуда взять эти силы?!



Это и есть отличие от стандартного общедоступного интерфейса

# ----- MM / Point charge part -----

----- MM / Point charge part -----

0.0054642591	-0.0586869821	0.0322470440
0.0674408088	-0.0212582007	0.0354285390

.....

$$dE/dx1 = dE(QM/MM)/dx1 + dE(MM/MM)/dx1$$

$$dE(MM/MM)/dx1 = d(pc1*pc2/r12)/dx1$$



Немного школьной математики



$$\longrightarrow pc1*pc2*\Delta x_{12}/r_{12}^3$$

F1(QM/MM)

QM

F2(QM/MM)

PC1

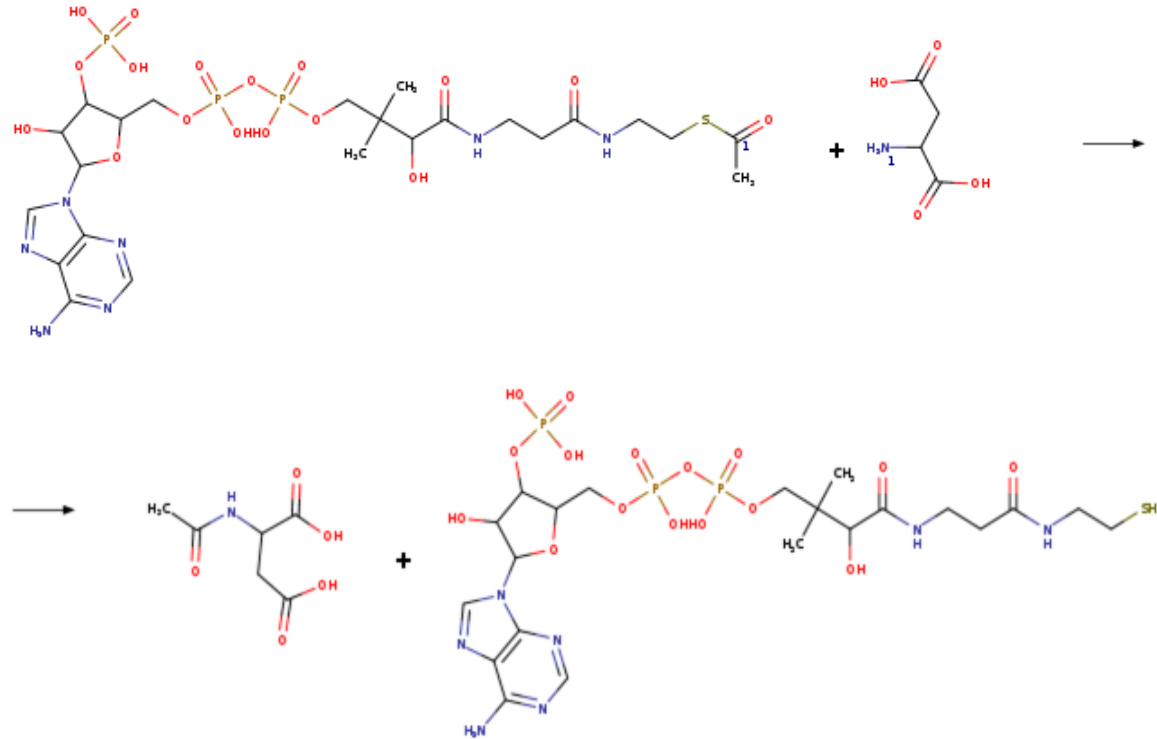
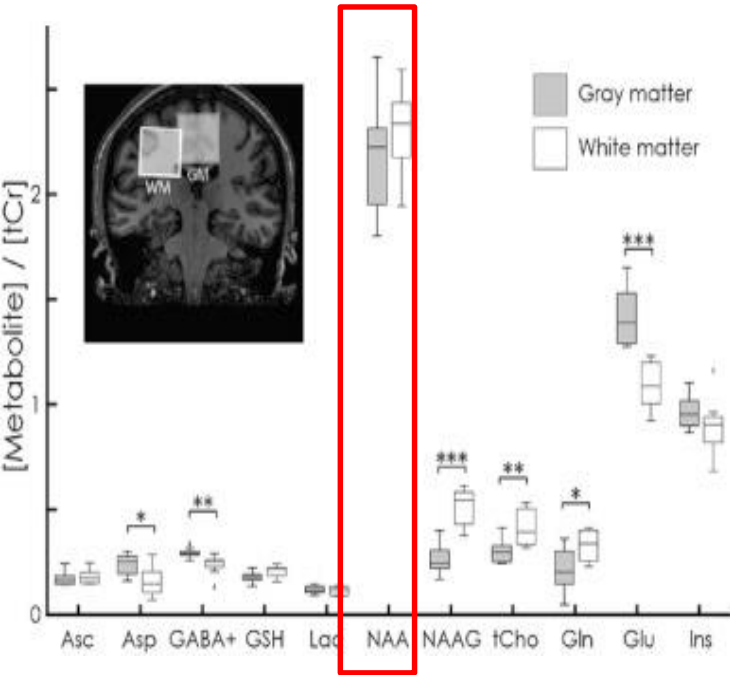
PC2

F(MM)<sub>12,r12</sub>

Необходимо очистить матрицу “MM / Point charge part” от всех таких вкладов!

Не забываем конверсию единиц (hartee и bohr в kcal и angstrom)

# N-ацетиласпартат и NAT8L



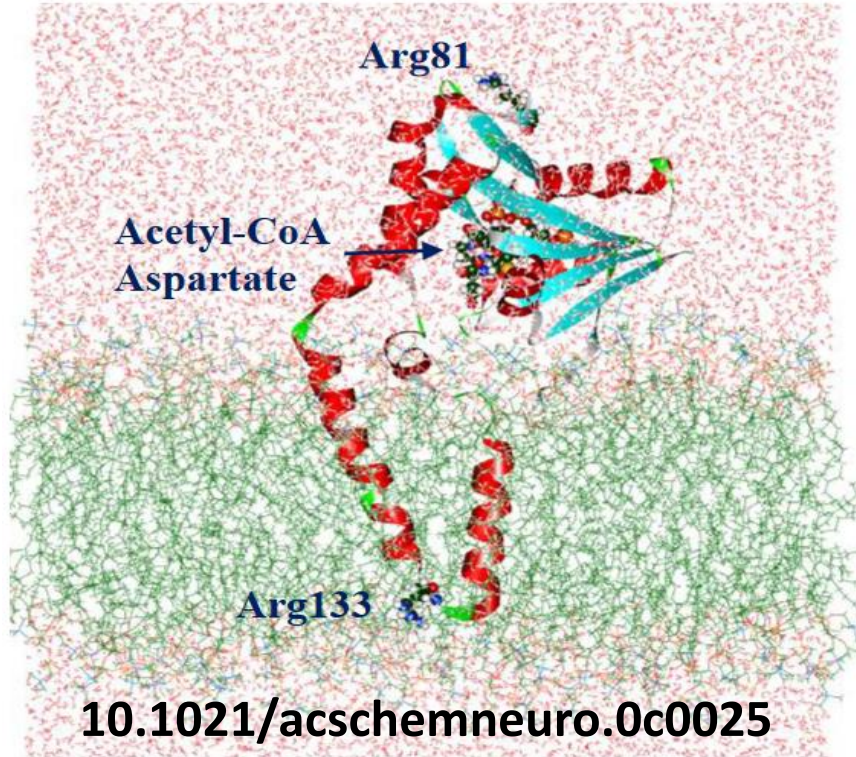
Современные методы анализа данных 1H-ЯМР позволяют отслеживать концентрации до 7 метаболитов in vivo у пациентов страдающих от шизофрении.

В работе Ariyannur, 2010 идентифицировали белок, закодированный в гене NAT8L, как ASP-NAT

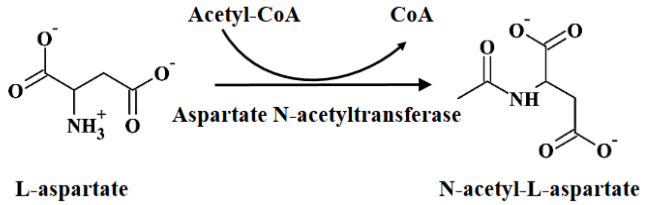
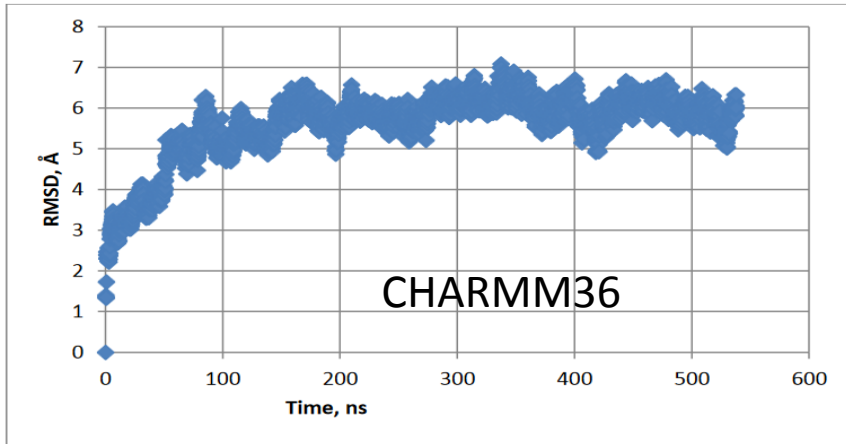


# UniProtKB - Q8N9F0 (NAT8L\_HUMAN)

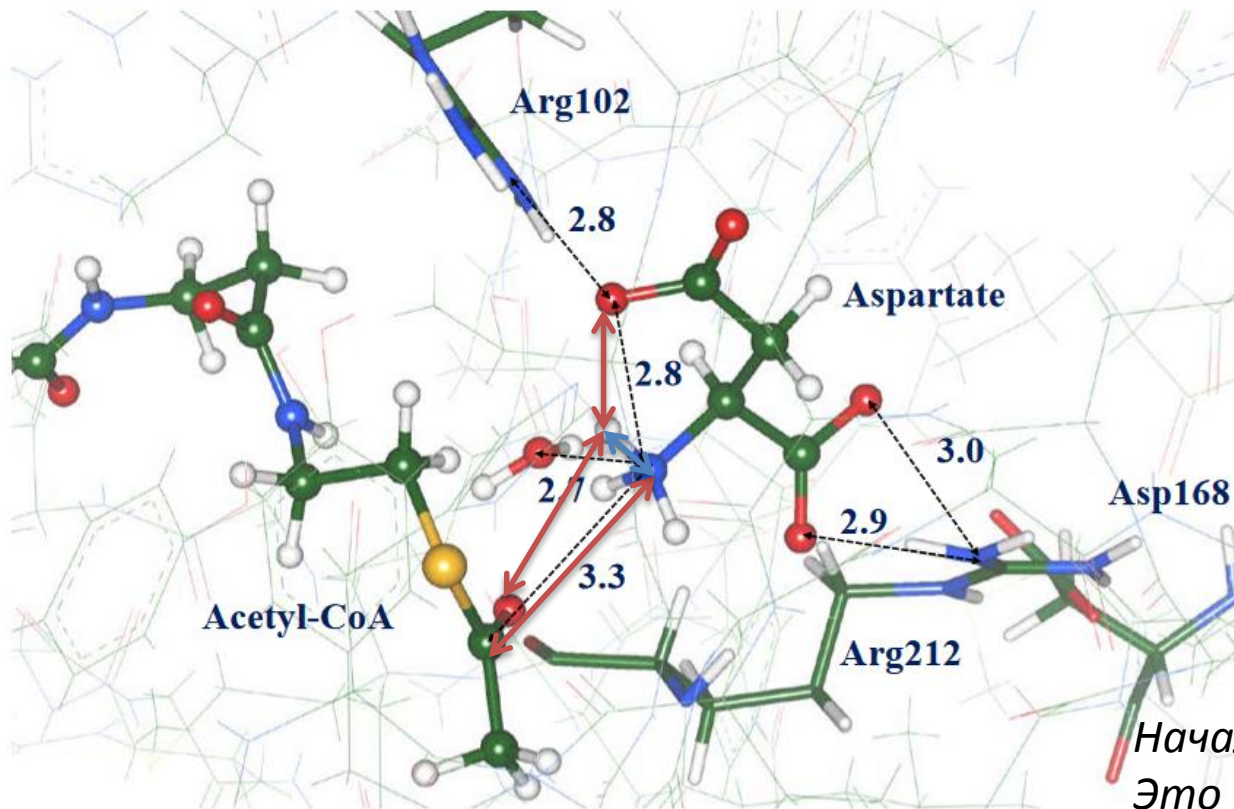
10	20	30	40	50
MHCGPPDMVC	ETKIVAAEDH	EALPGAKKDA	LLAAAGAMWP	PLPAAPGPAA
60	70	80	90	100
APPAPPPAPV	AQPHGGAGGA	GPPGGRGVC	REFRAAEQEA	ARRIFYDGIM
110	120	130	140	150
ERIPNTAFRG	LRQHPRAQLL	YALLAALCFA	VSRLLLLTCL	VPAALLGLRY
160	170	180	190	200
YYSRKVIRAY	LECALHTDMA	DIEQYYMKPP	GSCFWAVLD	GNVVGIVAAR
210	220	230	240	250
AHEEDNTVEL	LRMSVDSRFR	GKGIKALGR	KVLEFAVHN	YSAVVLGTTA
260	270	280	290	300
VKVAAHKLYE	SLGFRHMGAS	DHYVLPGMTL	SLAERLFFQV	RYHRYRLQLR



10.1021/acchemneuro.0c0025



# 10.1021/acschemneuro.0c0025



КМ часть:

ASP, AcCoA (часть),  
ARG102, ARG212...  
PBE0/6-31G\*\*

Маленькая ~600 б.ф.

Большая 131 атом 1279 б.ф.

NAMD colvar+UI

DOI: 10.1063/1.2052648

*Начальный барьер ~27 ккал/моль*  
*Это нереакционная структура!*

**Figure 4.** Active site in NAT8L as revealed in computer modeling.

Формы интермедита и стадия INT<->EP



«Правильный» или «реакционный» ES



# Спасибо за внимание!

Вопросы?

Работа выполнена в рамках проекта РФФ №18-13-00030