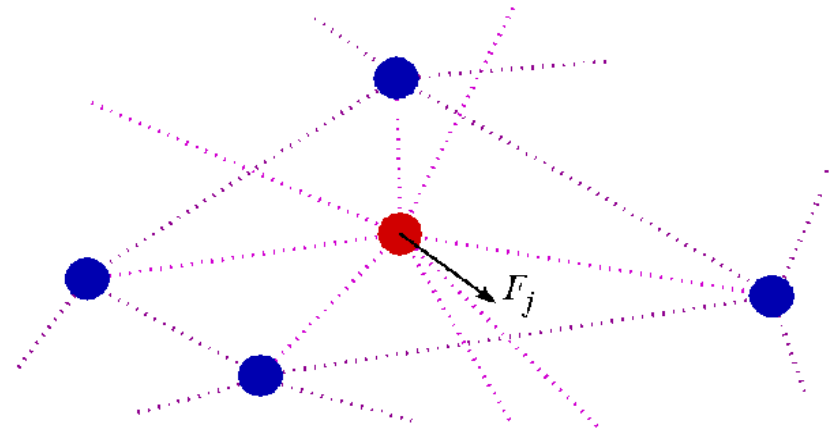


Meccanica molecolare o dinamica molecolare

Permette di simulare al computer le strutture e alcune proprietà dinamiche e termodinamiche dei materiali.
Applicabile solo a molecole/solidi/liquidi nello stato elettronico fondamentale.

Descrive l'evoluzione temporale dei sistemi complessi secondo la legge di Newton:

$$F_j = m_j a_j$$



Normalmente la MM si applica *in vacuo* ma oggi giorno è possibile trattare anche gli effetti del *solvente*.

Alcuni campi di applicazione della MM

Si può utilizzare per simulare al computer il moto degli atomi e comprendere meccanismi intimi di reazioni chimiche, transizioni di fase...

- Piccole molecole sia organiche che inorganiche
- Macromolecole (acidi nucleici, proteine e polimeri)
- Analisi conformazionale
- Studio delle interazioni enzima-substrato
- Ligando-recettore
- Miscugli di liquidi (es. ionici)

Assunzioni fondamentali della MM

- Nucleo ed elettroni sono «ammassati» in una sola particella, che rappresenta l'atomo i -esimo nel punto r_i .

- L'energia si conserva a livello microscopico. Quindi le forze

$$F_j = -\nabla_j V(r_1, r_2, r_3, \dots)$$

sono scrivibili come i gradienti dell'energia potenziale totale V

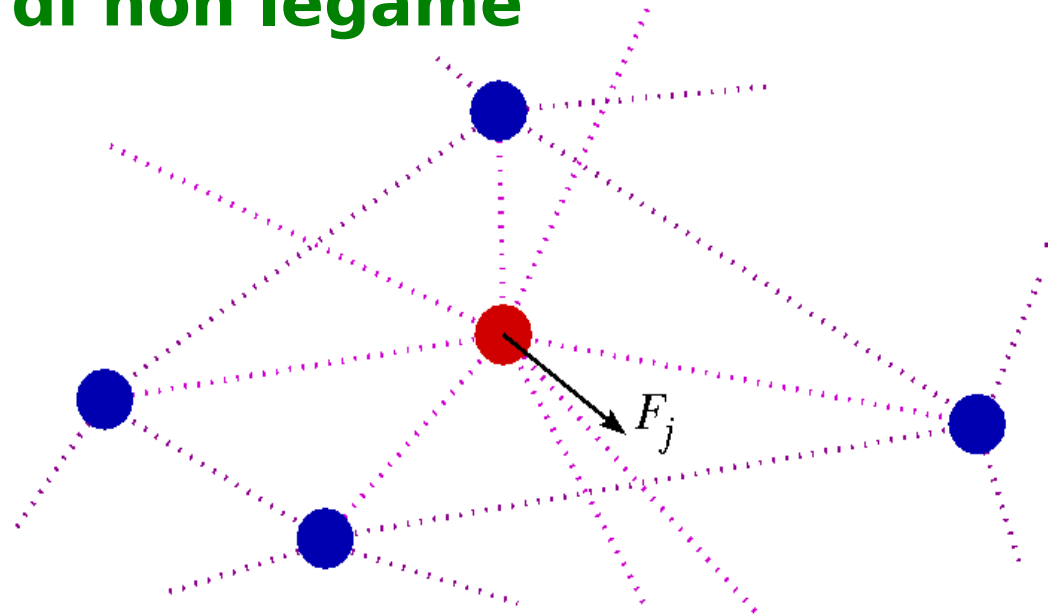
- Le interazioni tra gli atomi che contribuiscono all'energia potenziale sono parametrizzate da forme analitiche più o meno semplici, come potenziali di molle o coulombiani o altri potenziali classici (esempi più tardi). Questa è un'**approssimazione poco controllata!**
- L'equazione del moto si integra con algoritmi dove il tempo è “discretizzato” a passettini.
- Oppure le forze F_j si possono usare per cercare la configurazione più stabile (minimo dell'energia V)

Energia

Le interazioni determinano la distribuzione spaziale degli atomi e le energie relative che rendono più o meno stabili determinate configurazioni.

Energia =
energia delle interazioni **di legame**
+
energia delle interazioni **di non legame**

Force field:
insieme delle equazioni (e dei parametri) che descrivono come varia l'energia quando i vari atomi si spostano.



Energia di legame

Esempio di parametrizzazione
del campo di forze:

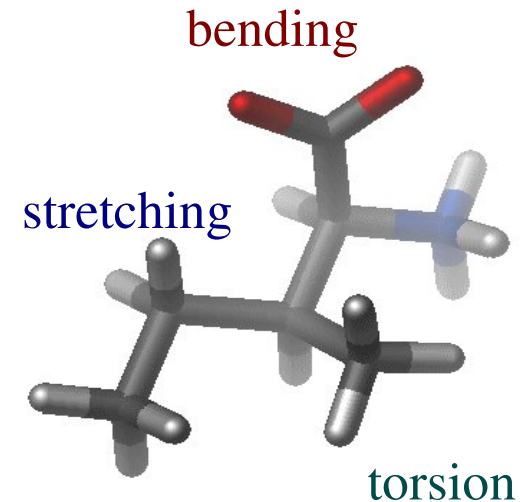
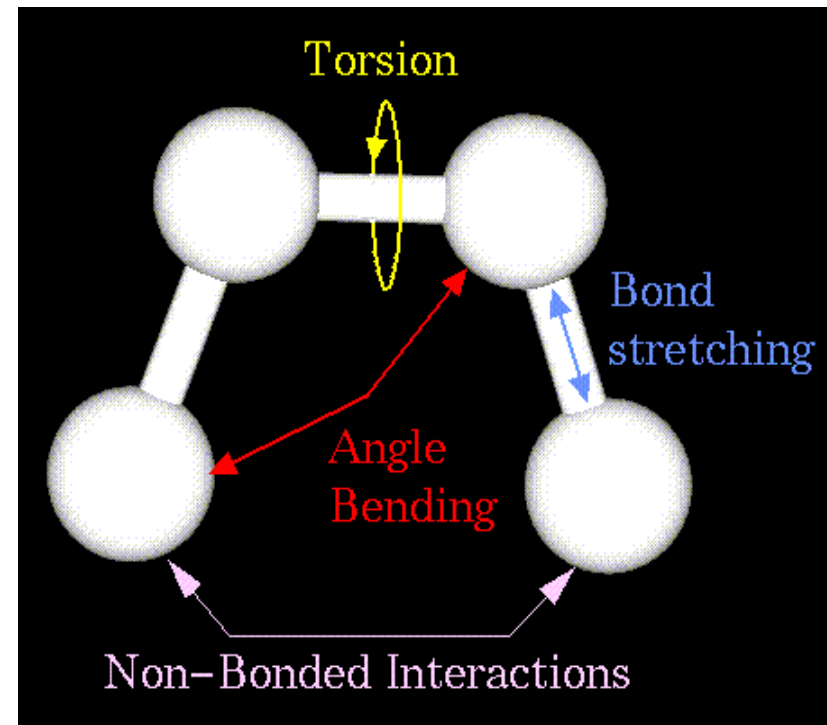
Energia di **allungamento**
(**stretching**) dei legami

+

Energia di **piegamento**
(**bending**) degli angoli tra
coppie di legami

+

Energia di **torsione** degli
angoli diedri



Termini di legame: stretching

Energia di stretching: potenziale armonico (molle-legame)

$$V_{\text{stretch}} = \sum_{\text{bonds}} \frac{k_s}{2} (r - r_0)^2$$

k_s = costante elastica,

$r = |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{j'}|$ = lunghezza istantanea del legame,

r_0 = distanza di equilibrio

Termini di legame: bending

Energia di bending: potenziale armonico

$$V_{\text{bend}} = \sum_{\text{angles}} \frac{k_{\theta}}{2} (\theta - \theta_0)^2$$

k_{θ} = rigidità della molla-angolo,

$\theta = \arccos((\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{j'}) \cdot (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{j''}) / (|\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{j'}| |\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_{j''}|))$ = angolo istantaneo tra i 2 legami,

θ_0 = angolo di equilibrio

Termini di legame: torsione

Energia torsionale:

$$V_t = \sum_{\text{torsions}} \frac{k_\varphi}{2} (\varphi - \varphi_0)^2$$

oppure

$$V_t = \sum_{\text{torsions}} A [1 + \cos(n\varphi - \delta)]$$

termine armonico (torsioni rigide di piccola ampiezza)

+

termine sinusoidale (torsioni di 360°): modella la presenza di barriere steriche attraversabili;

A = ampiezza curva,

n = tipo di simmetria e periodicità,

δ = spostamento lungo l'asse dell'angolo di rotazione

Interazioni a lunga distanza

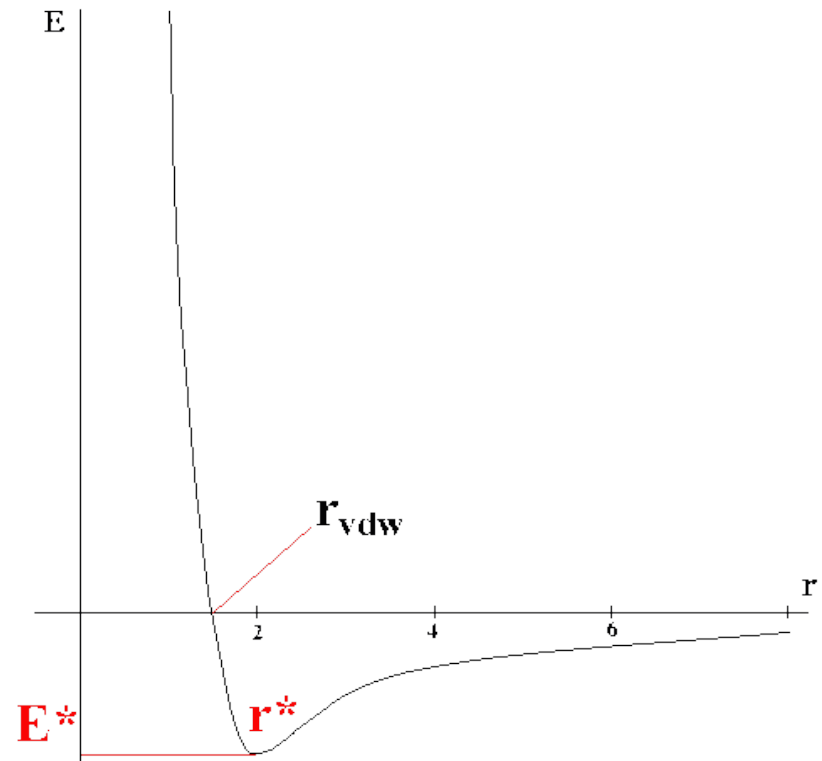
- Atomi non legati covalentemente, ad es. atomi della stessa molecola ma separati tra loro da almeno due legami covalenti, oppure atomi di molecole diverse
- In buona approssimazione l'energia di “non-legame” dipende dalle distanze reciproche tra tutte le coppie di atomi non legati
- Esempi principali di interazioni di non-legame: le forze di **Van der Waals** e quelle **elettrostatiche**
- Sono forze “a lungo raggio”, energie e forze decadono con leggi di potenza a grande distanza tra le coppie di atomi

Interazioni di Van der Waals

Una **forza attrattiva** (a lunga distanza $E \propto -r^{-6}$), dovuta a fluttuazioni nella distribuzione di carica delle nuvole elettroniche.

A piccola distanza questa attrazione di VdW (che divergerebbe a $-\infty$) è bilanciata, e dominata dalla **repulsione** dovuta al sovrapporsi delle nubi elettroniche (piccola distanza $E \propto +r^{-12}$). Repulsione e attrazione vanno a zero a distanza interatomica infinita.

Bilanciamento a una distanza intermedia ottimale r^* .



Le interazioni di Van der Waals e gli effetti di repulsione vengono spesso modellati usando il **potenziale di Lennard-Jones**

Interazioni elettrostatiche

Potenziale di Coulomb: rappresenta l'interazione elettrostatica tra una coppia di atomi

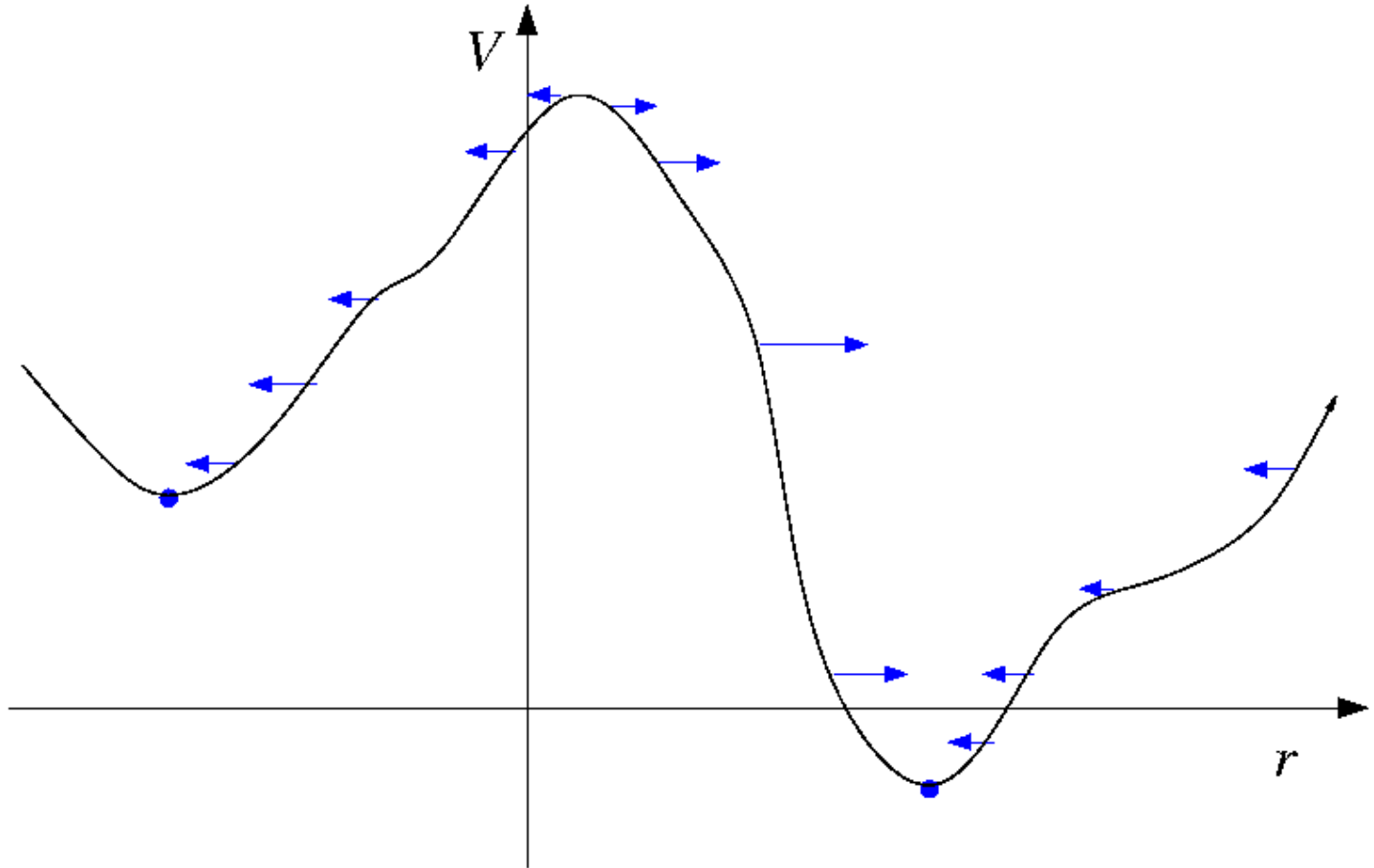
$$V_{\text{Coulomb}}(r_1, r_2, \dots, r_N) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0\epsilon_r} \sum_{j < j'} \frac{q_j q_{j'}}{|\vec{r}_j - \vec{r}_{j'}|}$$

Interazioni di questo tipo dipendono

- dalla carica atomica q_j presente sugli atomi non-legati
- dalla distanza tra atomi non-legati
- dalla natura del dielettrico interposto (può essere sia il solvente che una parte della molecola stessa). Di solito si assegna un valore costante allo schermo ϵ_r del dielettrico (tra 1 e 5); si utilizzano valori linearmente dipendenti dalla distanza per simulare effetti dovuti al solvente

Che ce ne facciamo delle F_j ?

- Cerchiamo il minimo dell'energia, la configurazione più stabile.



- Oppure integriamo l'equazione di Newton e vediamo come la materia si muove.

Minimizzazione energia: guida il folding delle proteine

Ipotesi termodinamica di Anfinsen

- Le proteine funzionali assumono spontaneamente un'**unica** struttura tridimensionale, determinata dalla loro struttura primaria (sequenza)
- Questa struttura nativa è il minimo stabile dell'energia libera ed un percorso ragionevolmente “liscio” porta dallo stato unfolded alla struttura nativa.
- Lo stato nativo è il **minimo assoluto** dell'energia libera ***F*** della proteina.

Ricerca minimo energetico

Conformazione energeticamente preferita



minimo globale dell'energia potenziale



equilibrio stabile



stato più popolato a bassa T

... **ma...**

$$F = U - T S$$



L'energia libera **F** non coincide con l'energia **U**



È necessario tenere conto anche di **termini entropici**



Nei calcoli si usano delle energie potenziali “efficaci”
che tengono conto anche dell'entropia

Algoritmi di minimizzazione

Fanno discendere l'energia verso il minimo più vicino

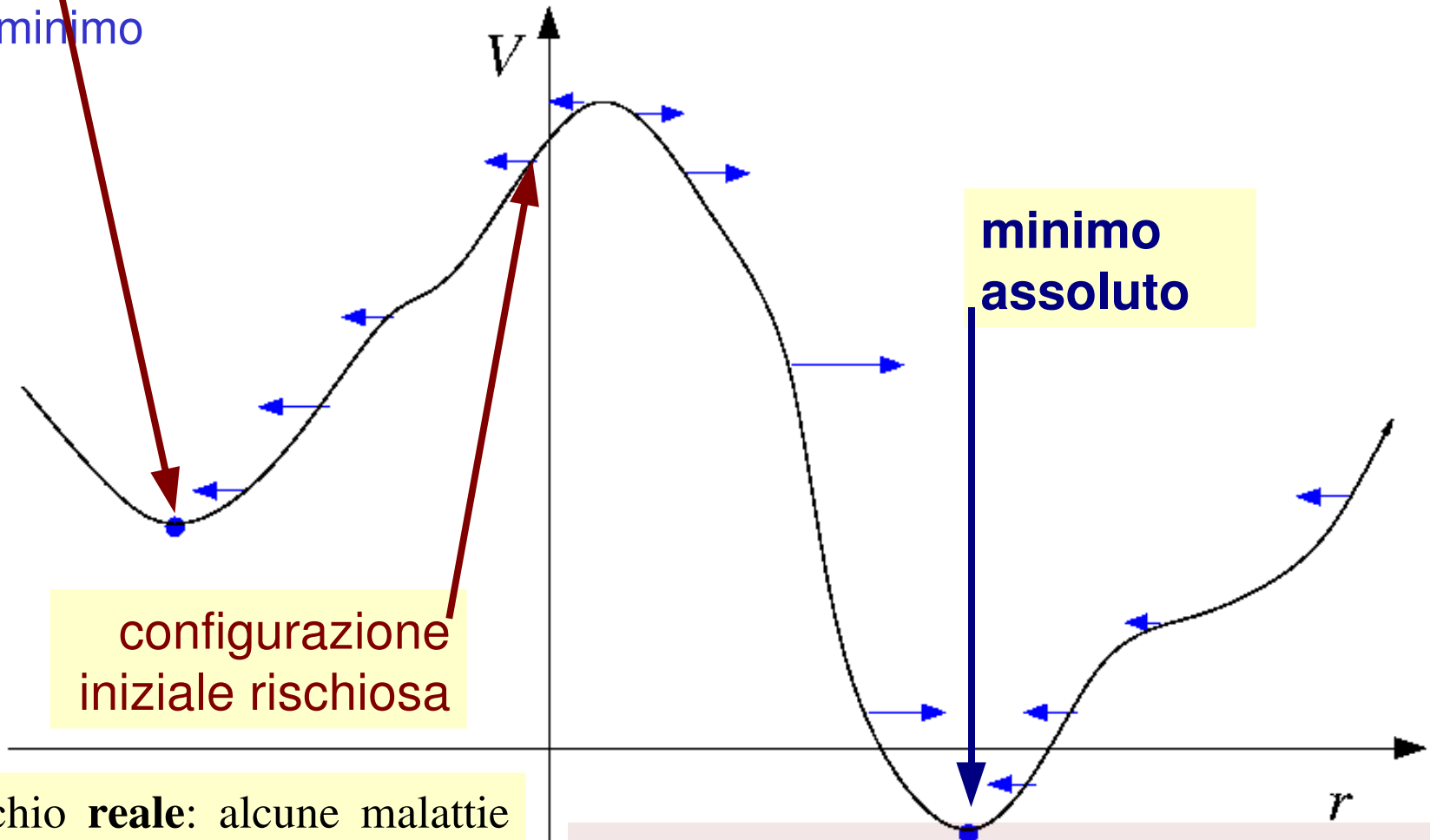
Algoritmi principali:

- Simplex: lento ma robusto, dà strutture di partenza rozze e ad elevata energia
- Steepest descent: veloce, lavora bene lontano dal minimo quando il gradiente è grande
- Newton-Raphson: lavora bene solo vicino al minimo; meno steps per convergere

⇒ meglio usare diversi minimizzatori a turno

Un rischio tipico della minimizzazione

I **minimi locali**: partendo da configurazioni a casaccio la minimizzazione del potenziale rischia di intrappolarsi in configurazioni molto diverse dal vero minimo



Un rischio **reale**: alcune malattie (Alzheimer, BSE, Parkinson) sono legate a misfolding di proteine!

Violazione dell'ergodicità: la proteina non esplora tutto lo spazio delle configurazioni

Dinamica molecolare

Permette lo studio di processi dinamici complessi che avvengono nei sistemi biologici. Descrive allo stesso tempo sia le vibrazioni locali che le transizioni conformazionali, ad esempio:

stabilità delle proteine

variazioni conformazionali

folding proteico

trasporto ionico

Obiettivo della DM

Calcolare la **traiettoria** di un sistema molecolare

cioè

la configurazione molecolare in funzione del tempo,

cioè

come variano nel tempo le **posizioni**, e dunque anche le **velocità** e le **accelerazioni**, di tutti gli atomi della/e molecola/e.

In realtà si parte proprio dalle accelerazioni:

$$a_j = F_j / m_j$$

Traiettoria

La traiettoria è generata da integrazioni simultanee dell'**equazione del moto di Newton** $a_j = F_j / m_j$ per tutti gli atomi del sistema molecolare, nota la forza F_j esercitata dal sistema su ciascun atomo.

La forza è uguale alla derivata dell'energia potenziale:

$$F_j = - \partial V / \partial \mathbf{r}_j$$

quindi

$$d^2 \mathbf{r}_j / dt^2 = - m_j^{-1} \partial V / \partial \mathbf{r}_j$$

che collega la derivata dell'energia potenziale alle variazioni di posizione in funzione del tempo

Ingredienti

- le **posizioni iniziali** r_j degli atomi (coordinate atomiche): si ricavano da strutture sperimentali (cristallografia raggi X, NMR ecc.) o ottenute con modeling;
- le **velocità iniziali** v_j spesso si ottengono dalla distribuzione delle velocità caratteristica di una data temperatura;
- le **accelerazioni** a_j lungo tutta la traiettoria sono determinate dalle derivate dell'energia potenziale totale V

Distribuzione iniziale di velocità v_i



Riscaldamento lento alla temperatura di simulazione



Riequilibrio dell'energia tra gli atomi



Temperatura di simulazione desiderata



Energia cinetica totale del sistema

Algoritmi di integrazione

Non c'è soluzione analitica all'equazione del moto, data la sua forma complessa (l'energia potenziale è funzione delle $3N$ coordinate atomiche di tutti gli atomi del sistema) \Rightarrow soluzione numerica \Rightarrow algoritmi numerici (es. velocity-Verlet e Runge-Kutta).

Caratteristiche comuni fondamentali degli algoritmi di integrazione:

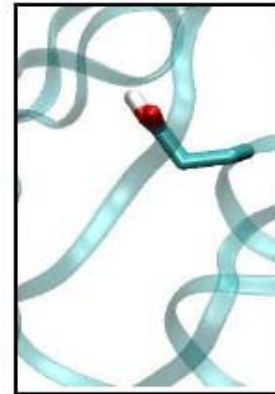
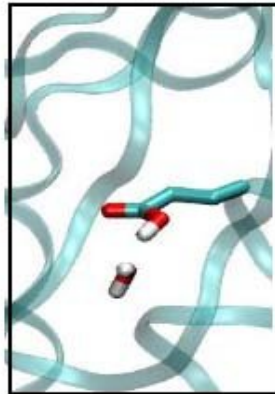
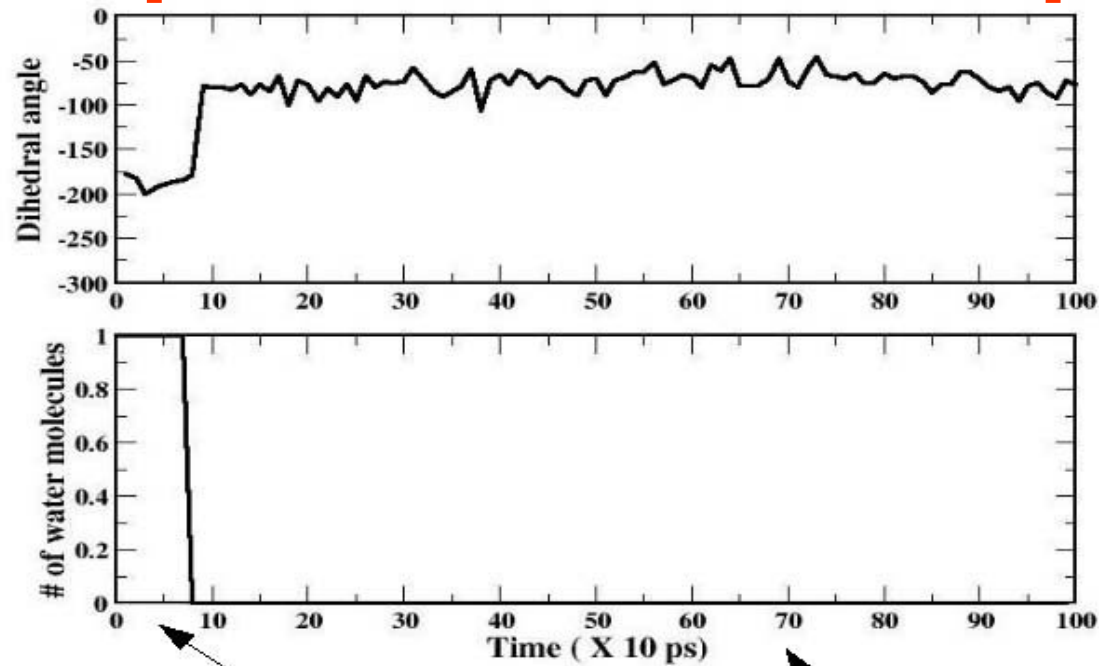
- deve valere la conservazione dell'energia e del momento
- devono essere computazionalmente efficienti
- devono permettere un tempo di integrazione il più lungo possibile
- si possono fare simulazioni **a energia fissata** (ensemble microcanonico) oppure **a temperatura fissata** (ensemble canonico)

Accuratezza metodo

L'accuratezza della simulazione è limitata da

- qualità del force-field (= capacità di riprodurre i risultati sperimentali)
- simulazione dell'ambiente circostante
- scelta della configurazione di partenza
- lunghezza del periodo di tempo di equilibrizzazione
- lunghezza del **tempo di simulazione** (alcuni ns)
- eventuale importanza di effetti quantistici (no livelli vibrazionali discreti, no spettroscopia!)

Un “esperimento” al computer



Evoluzione di proprietà locali (nucleasi dello stafilococco)

Un “esperimento” al computer

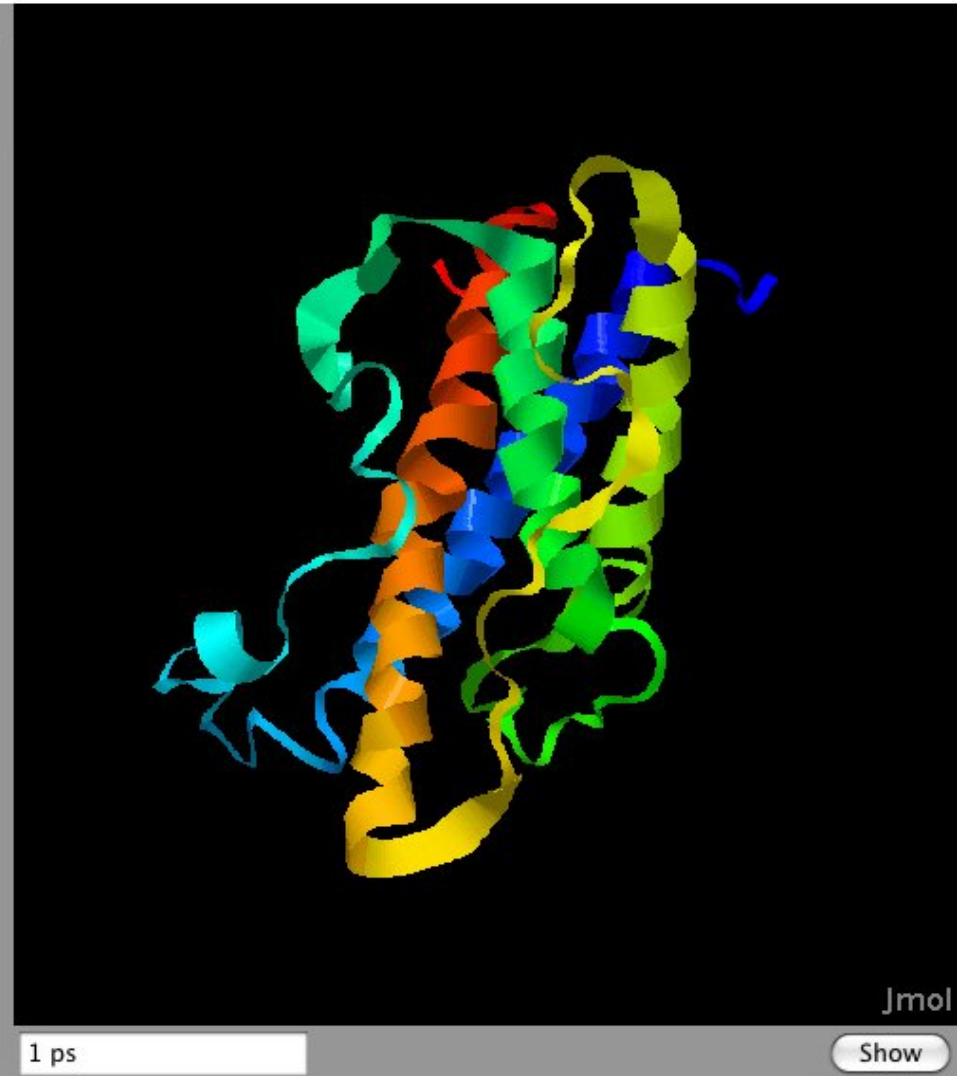
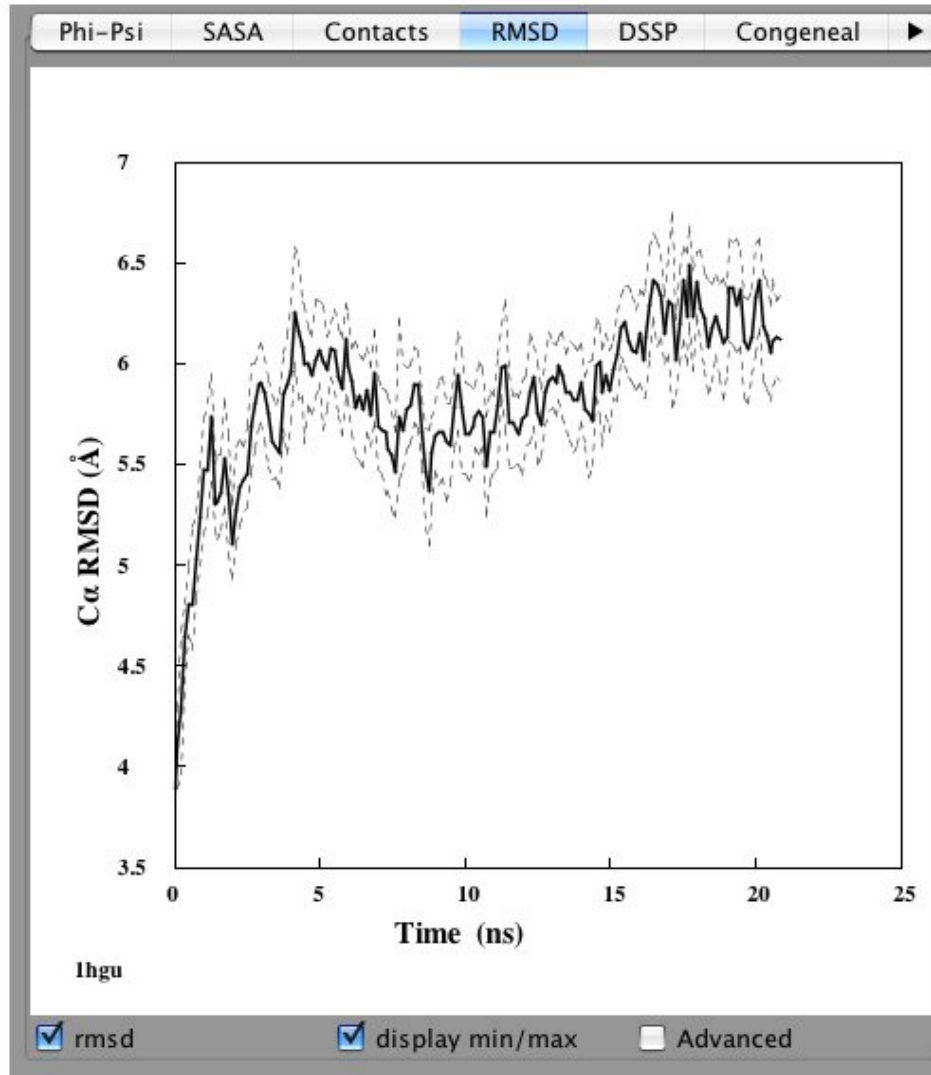
Current View:

time = 0 ps

max_time = 23377.00 ps

run = 1

temp = 298K

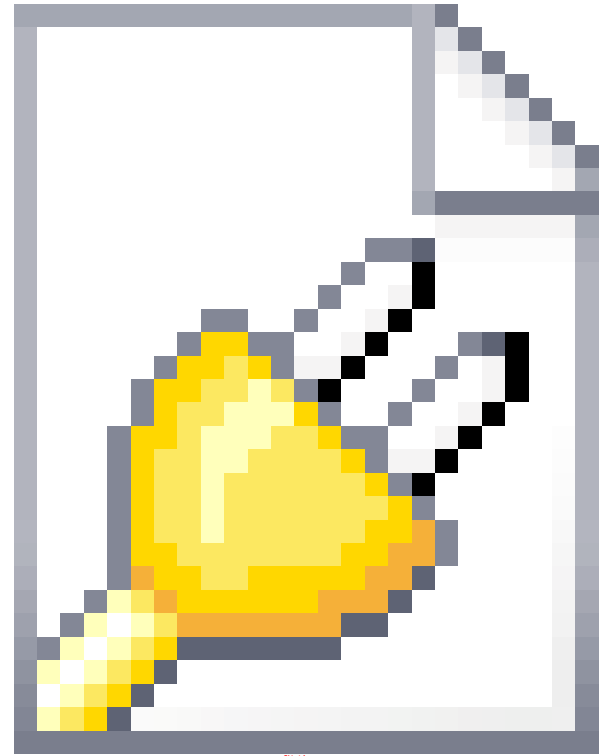


Dynameomics: un pacchetto per analizzare le traiettorie della MD

Un “esperimento” al computer



(movie)



Simulazione MD di un peptide in solvente acquoso

Un “esperimento” al computer



(movie)



Simulazione “Replica Exchange” MD del folding:
AK-peptide (sequenza AAAAKAAAAKAAAAY) in solvente
acquoso (non mostrato ma simulato).

A=Alanina, K=Lisina, Y=Tirosina

Un “esperimento” al computer



(movie)



Simulazione Replica Exchange MD del folding:
trp-cage miniprotein (sequenza NLYIQWLKDGGPSSGRPPPS) in
solvente acquoso (non mostrato ma simulato). È mostrata una
singola replica (di 40) che arriva alla struttura nativa ripiegata in circa
30-40 ns di tempo di simulazione