



VŠCHT PRAHA



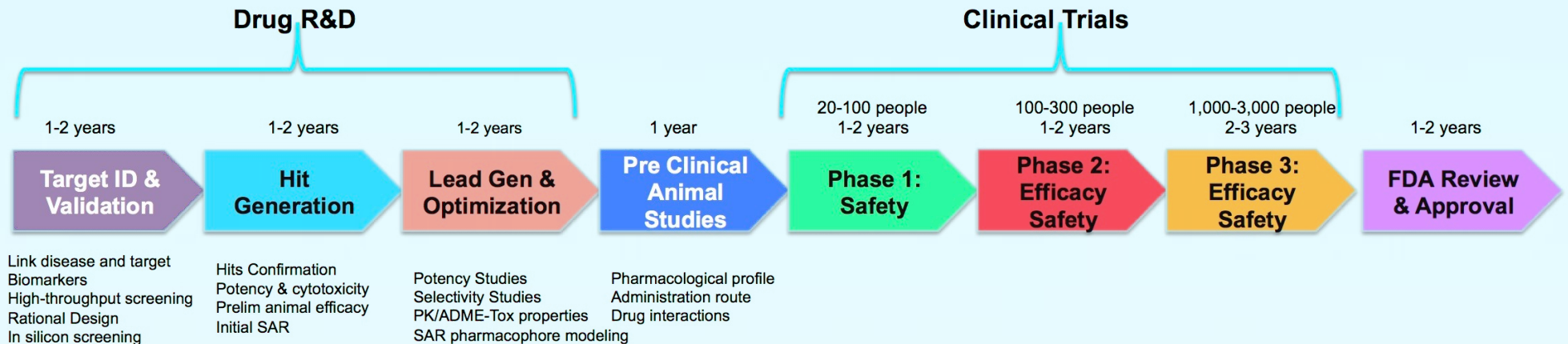
Altruistická Metadynamika

Vícesystémové simulace se vylepšeným
vzorkováním

Petr Hošek, Daniela Toulcová, Andrea Bortolato, Vojtěch Spiwok

Cesta k novému léku

Fáze vývoje léku



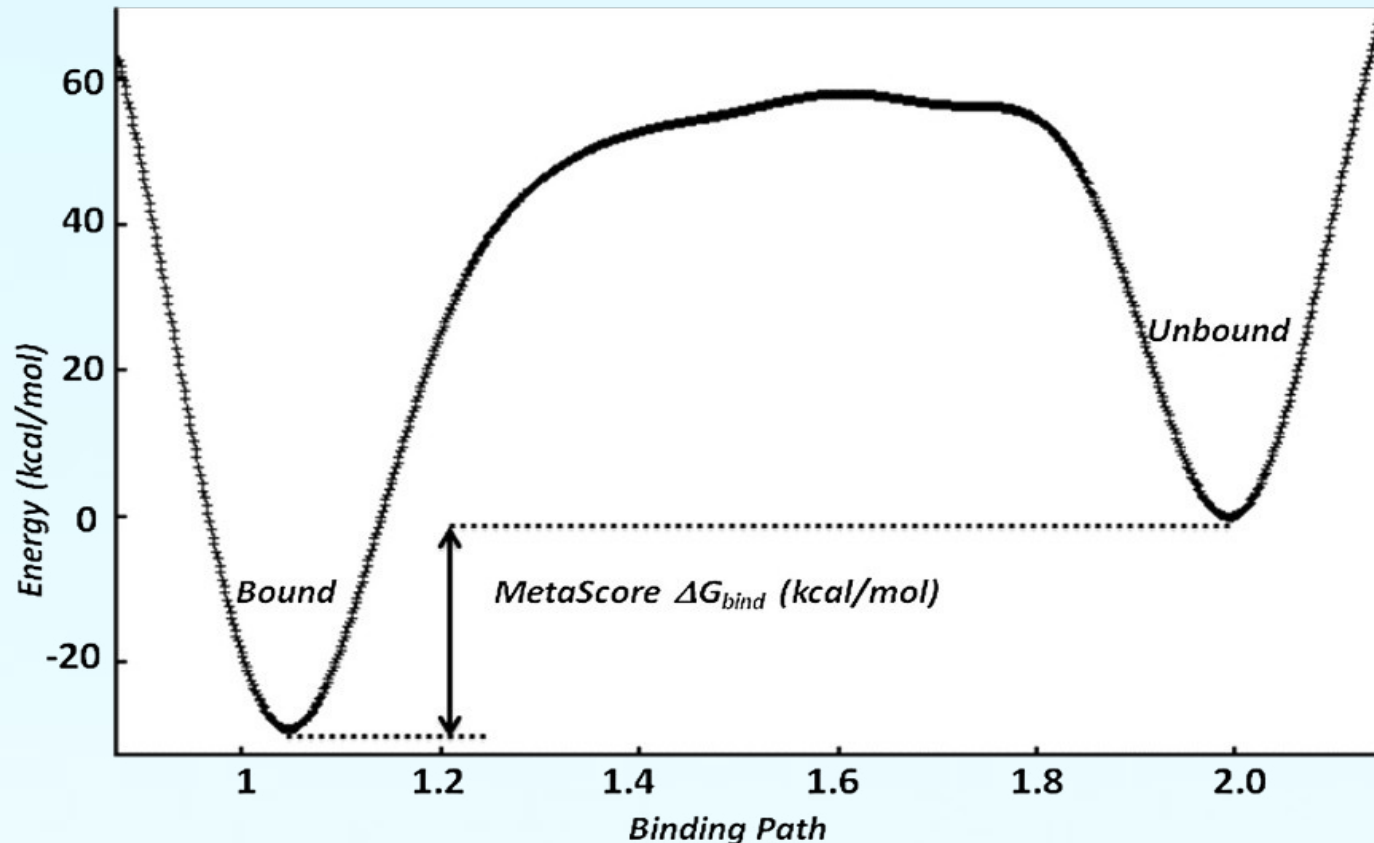
Dokování + farmakoforový screening – výpočetně levné metody

Jak zpřesnit množinu hitů před testováním *in vitro*?

=> využít náročnější, ale přesnější výpočetní metodu

MetaScore

Hodnotící funkce založená na metadynamice



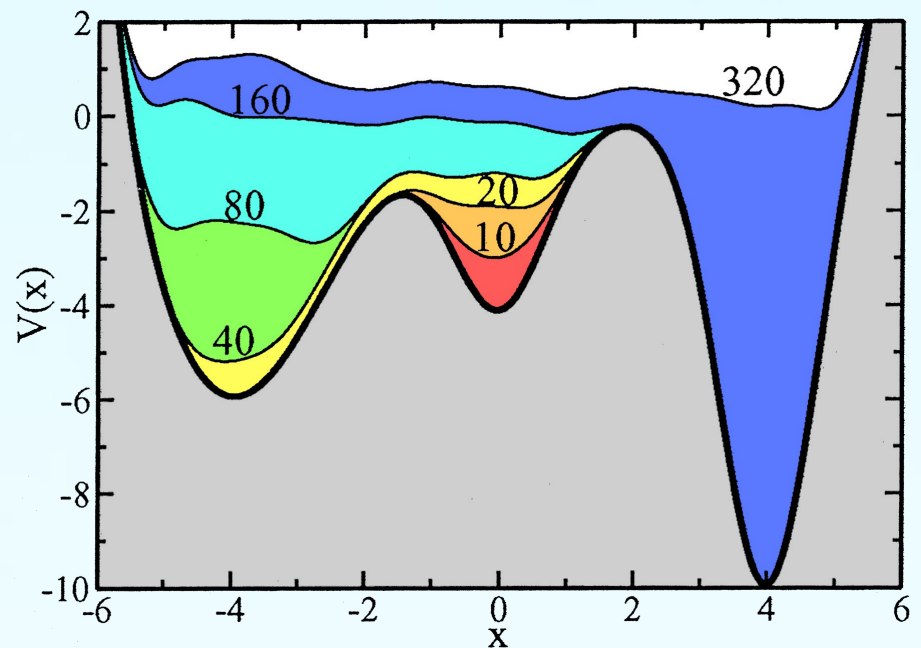
Mason, J. S.; Bortolato, A.; Weiss, D. R.; Deflorian, F.; Tehan, B.; Marshall, F. H. High End GPCR Design: Crafted Ligand Design and Druggability Analysis Using Protein Structure, Lipophilic Hotspots and Explicit Water Networks. In *Silico Pharmacol.* 2013, 1, 23

Metadynamika

- Rozšíření molekulové dynamiky
- Znevýhodňuje již navštívené stavy
- Výsledkem je (hyper)plocha volné energie stavů systému v kolektivních souřadnicích

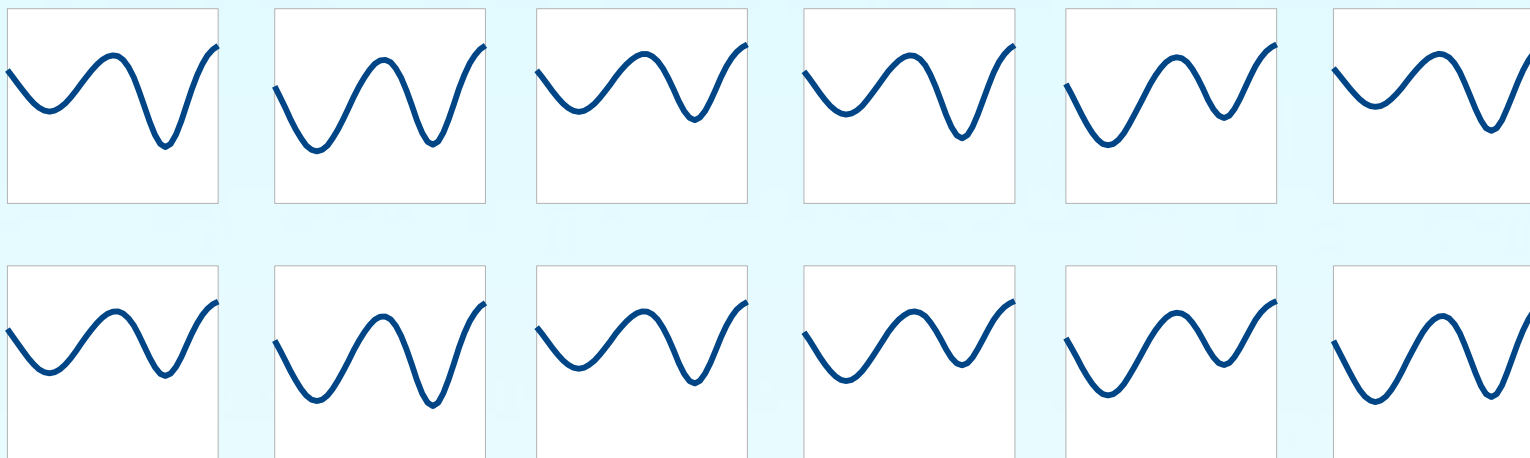


Metadyn View



Efektivní?

1 aktivní místo => podobné struktury vázaných látek => podobné profily volné energie

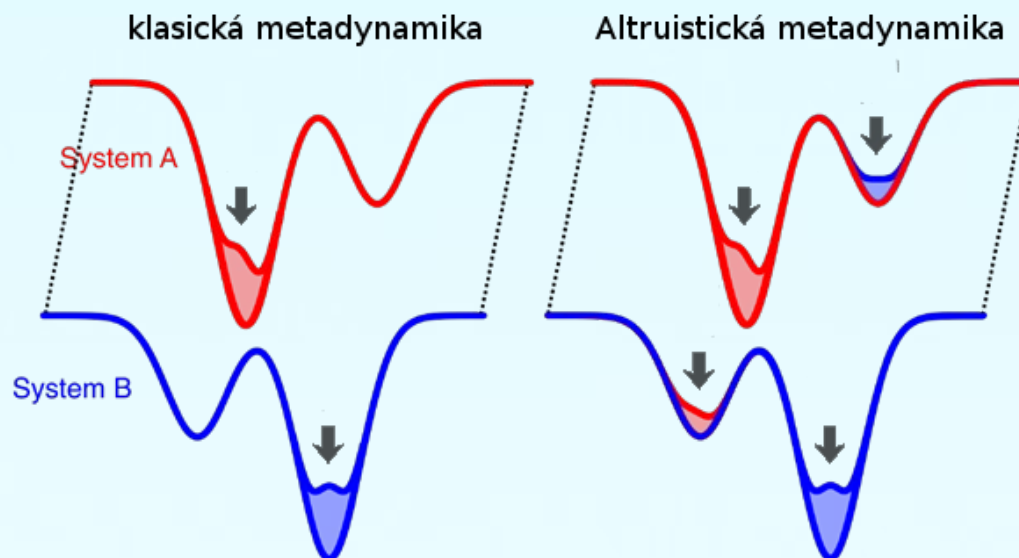


Závislost energie systému na vzdálenosti ligandu od vazebného místa

Značná část potenciálu se vyskytuje ve všech profilech

Altruistická metadynamika

- Sdílí část potenciálu s ostatními simulacemi
- Implementováno do kódu pluginu Plumed



Podmínka: Systémy musí být podobné !!!

[Altruistická metadynamika na Youtube](#)

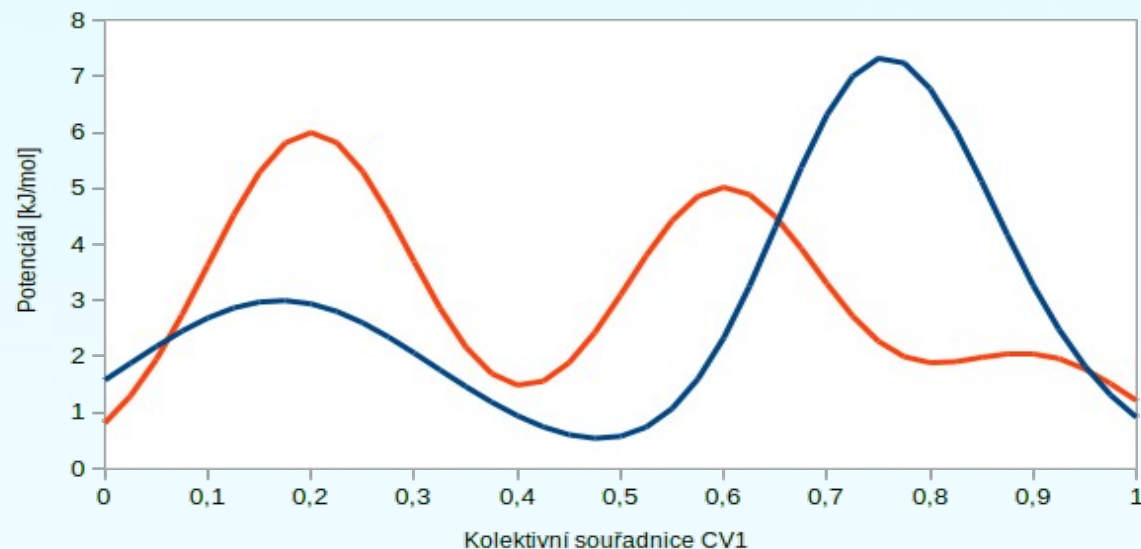
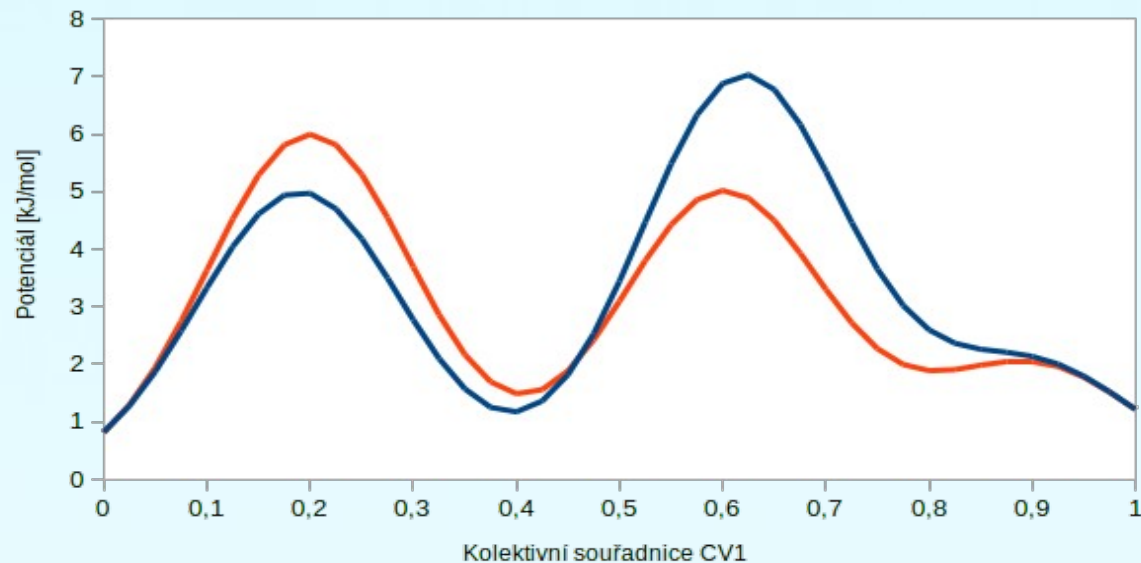
Rozdílné systémy?

Individuální oblast – mezi křivkami

Společná oblast – pod oběma křivkami

Při příliš rozdílných systémech:

- Snížení vzorkování
- Nesmyslné hodnoty rozdílů minim
- Zachování + dokonce zdůraznění pořadí systémů v rozdílech minim



2 rovnice

$$F = -V_{bias} = - \left[\frac{2-\alpha}{2} \sum_{t' \leq t} hg_{j,t'} + \frac{\alpha}{2(N-1)} \sum_{i=1, i \neq j}^N \sum_{t' \leq t} hg_{i,t'} \right]$$

$$F = -V_{bias} = - \left[\sum_{t' \leq t} hg_{j,t'} + \frac{\alpha}{(N-1)(2-\alpha)} \sum_{i=1, i \neq j}^N \sum_{t' \leq t} hg_{i,t'} \right]$$

Řízeno parametrem α (altfaktor)

Pro obě platí:

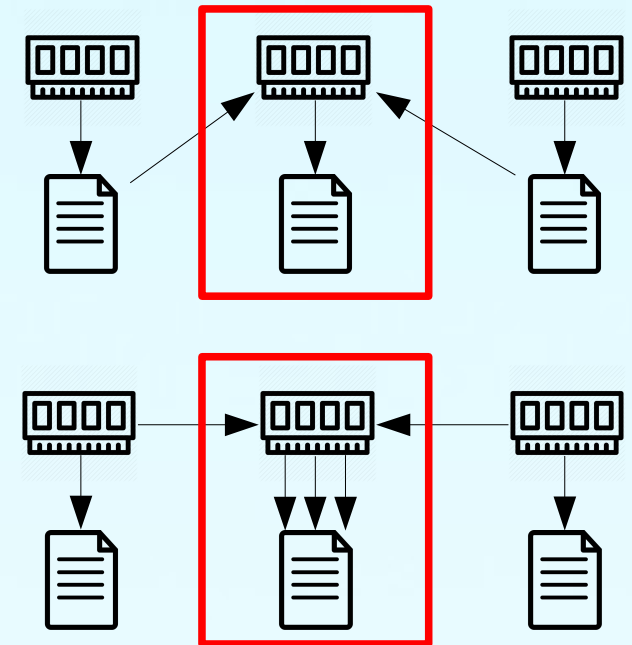
- $\alpha = 0 \Rightarrow$ nealtruistické
- $\alpha = 1 \Rightarrow \frac{1}{2}$ vliv ostatních simulací

První rovnice – množství potenciálu nezávislé na α

Druhá rovnice – množství potenciálu roste s α

Implementace

- Souborová implementace
- každá simulace čte HILLS soubory ostatních simulací
 - + jednoduchá, méně synchronizací
 - mnoho IO operací, nutný post-processing
- MPI verze
- kopce jsou sdíleny přes MPI
 - + bez post-processingu
 - časté synchronizace
- Well-tempered verze (postaveno na MPI)
- Výška kopců je snižována podle množství potenciálu
 - matematický důkaz

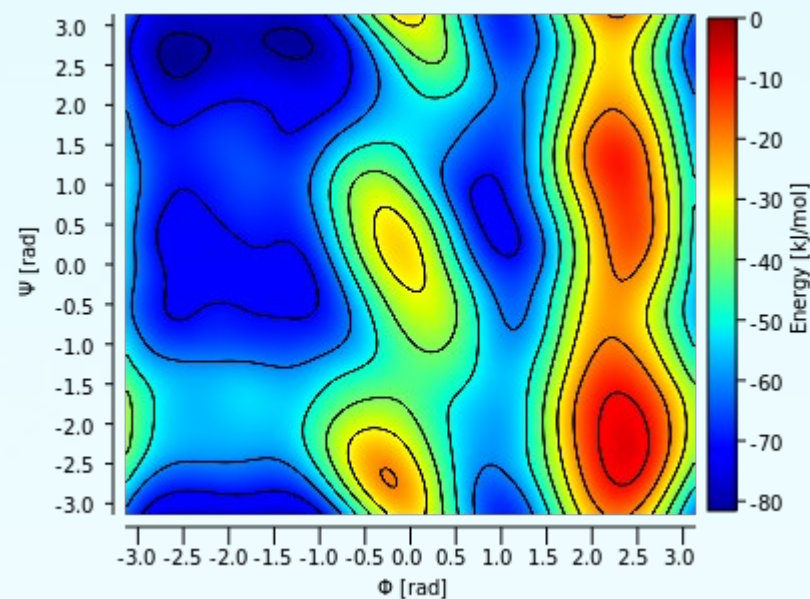
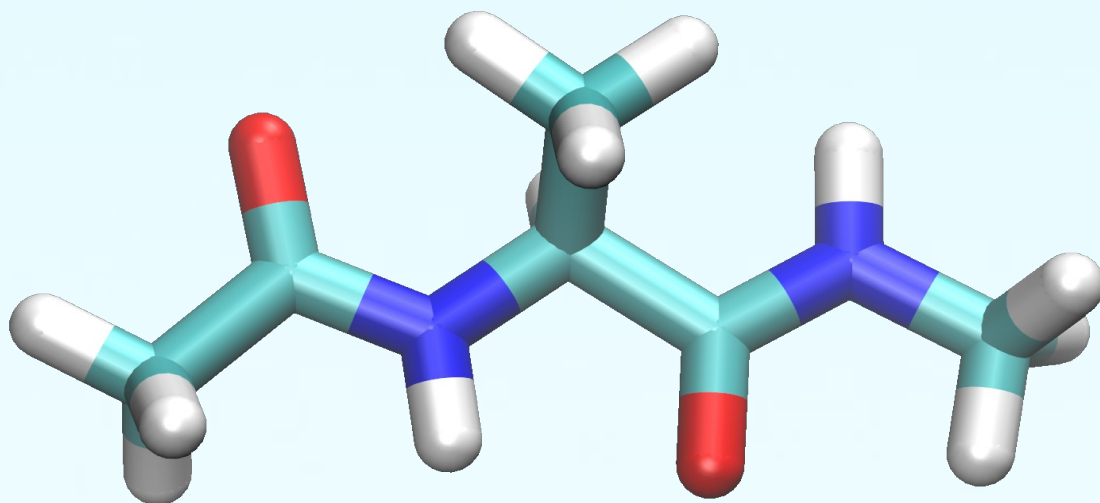
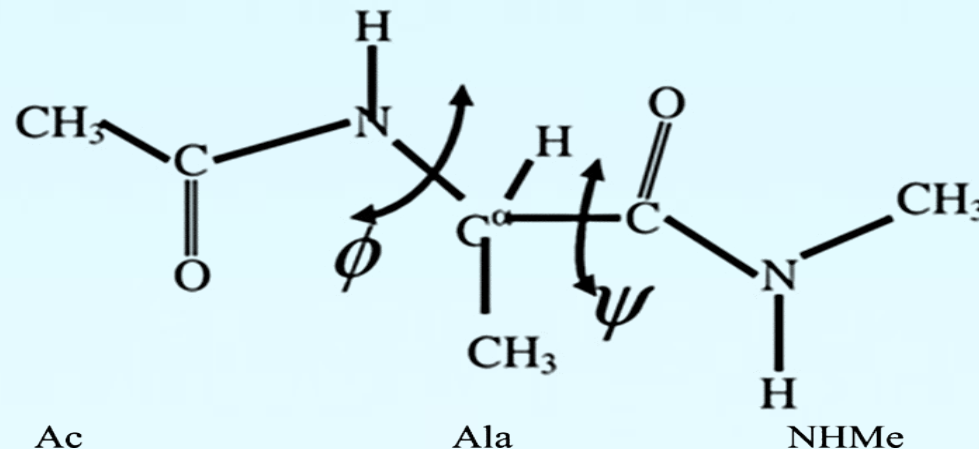


Alanin dipeptid

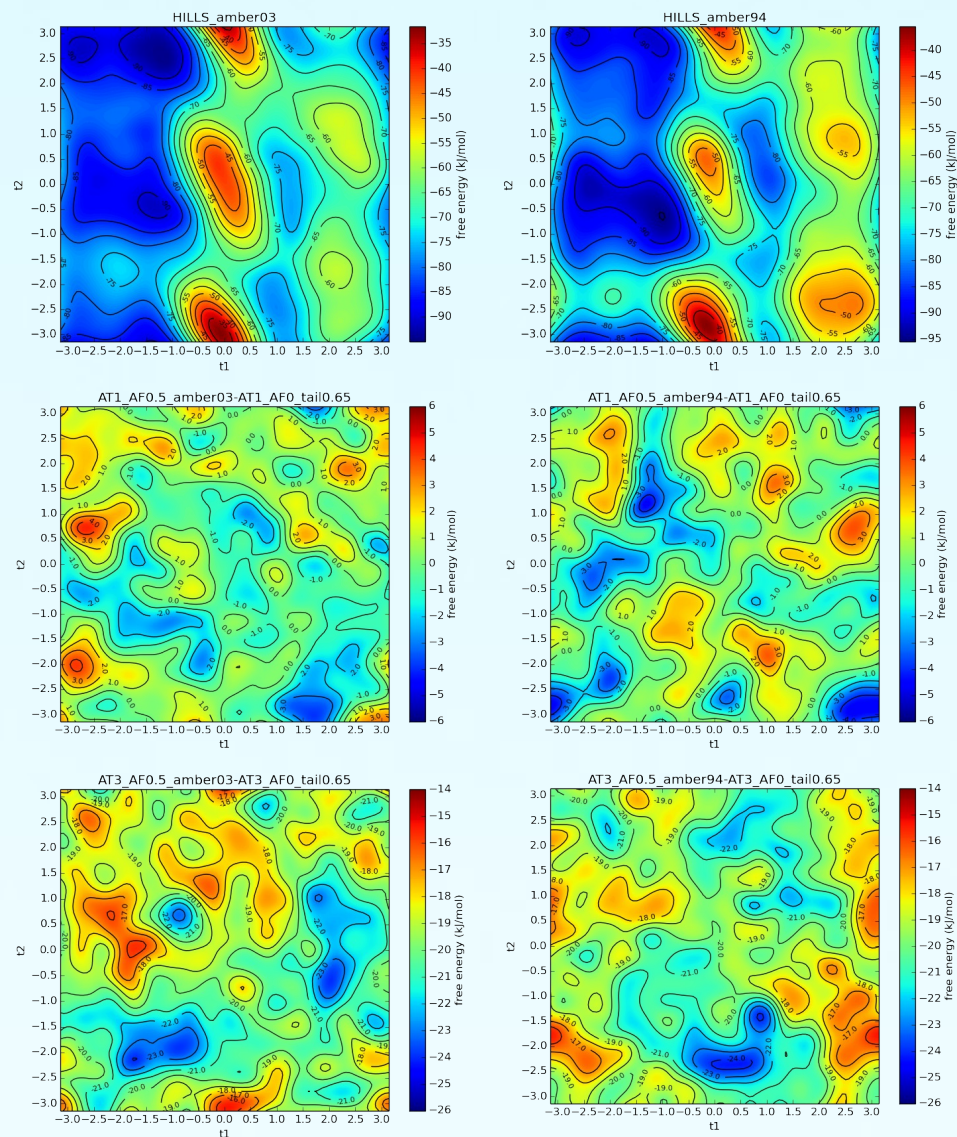
Minimální model peptidové vazby

Testovací systémy:

Alanin dipeptid + 864 molekul vody
v různých Amber forcefieldech



Alanin dipeptid – výsledky

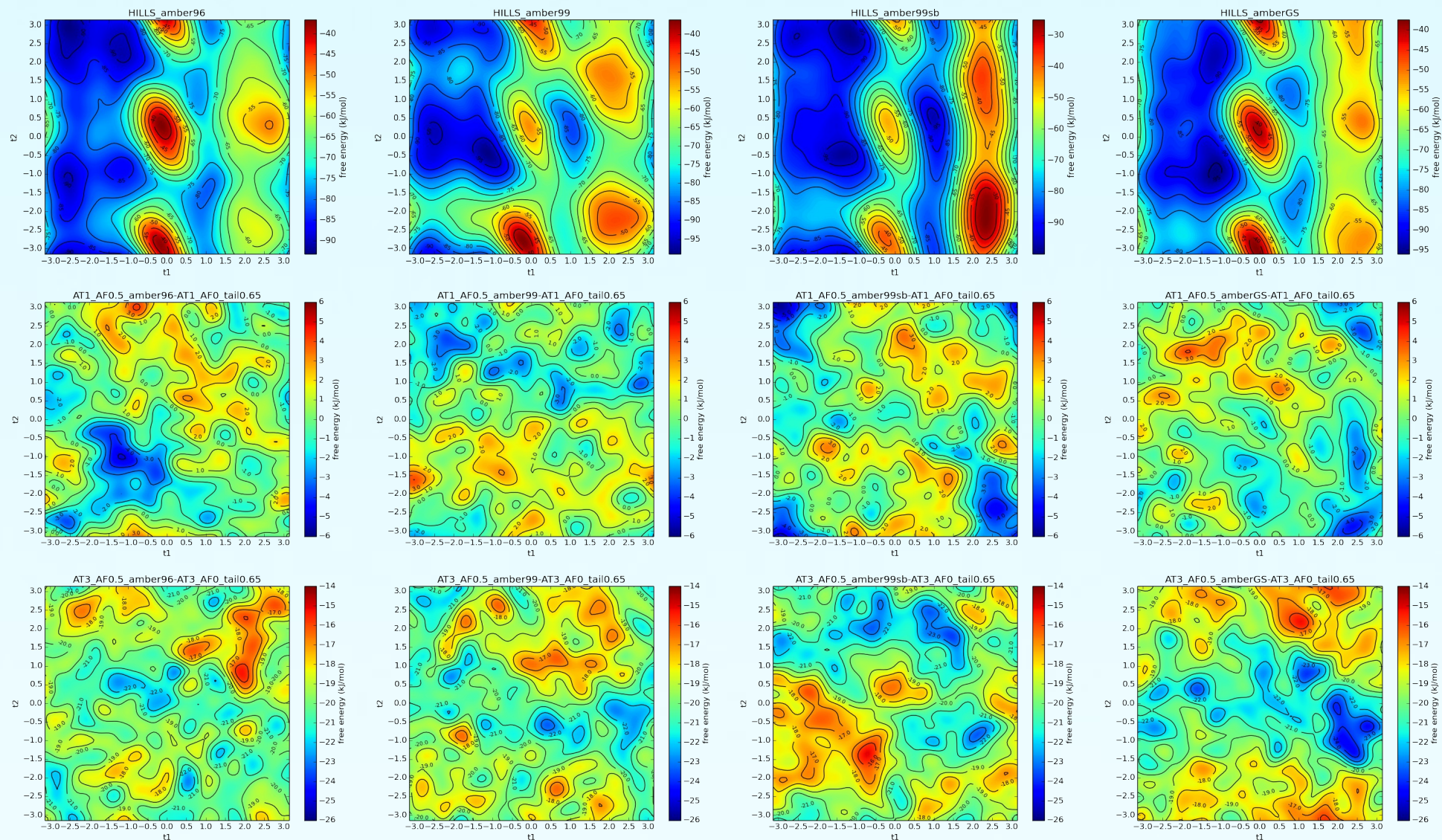


Plocha volné energie vypočítaná klasickou metadynamikou. Souřadnice jsou torzní úhly Φ a Ψ . Zobrazeny data pro Amber03 a Amber94. Na další stránce jsou Amber96, Amber99, Amber99sb a AmberGS

Rozdíl plochy volné energie vypočtené altruistickou metadynamikou podle rovnice 1 od plochy volné energie z klasické metadynamiky. Barevná škála normalizovaná na rozsah 12 kJ/mol.

Rozdíl plochy volné energie vypočtené altruistickou metadynamikou podle rovnice 2 od plochy volné energie z klasické metadynamiky. Barevná škála normalizovaná na rozsah 12 kJ/mol.

Alanin dipeptid – výsledky



Hexosy

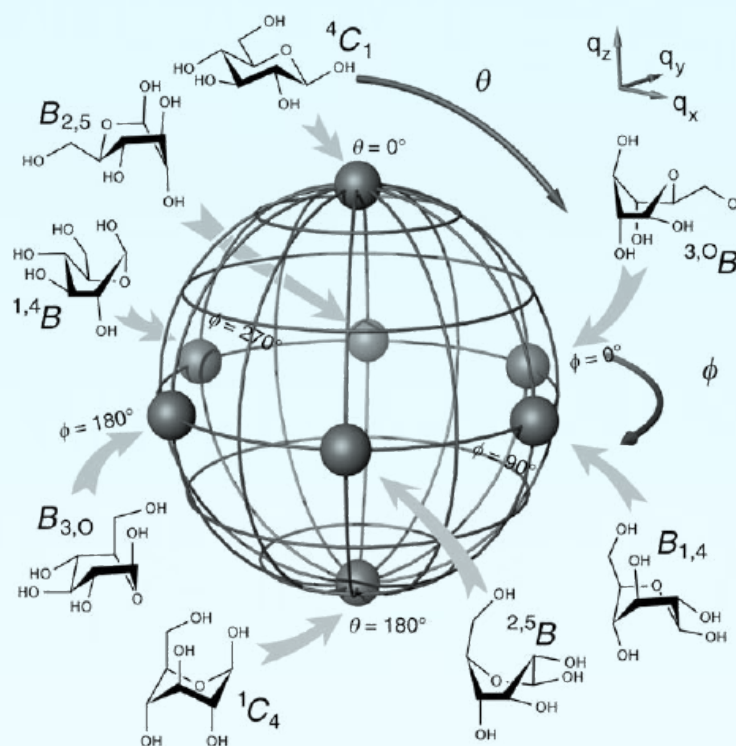
D-hexopyranosy: β -D-allosa, β -D-altrosa, β -D-galaktosa, β -D-glukosa, β -D-gulosa, β -D-idosa, β -D-mannosa, β -D-talosa

Kolektivní souřadnice - parametry podle Cremera-Popla [Cremer, Pople 1975]

$$q_x = \sqrt{\frac{1}{3}} \sum_{j=1}^6 z_j \cos \left[\frac{2\pi}{3} (j-1) \right]$$

$$q_y = \sqrt{\frac{1}{3}} \sum_{j=1}^6 z_j \sin \left[\frac{2\pi}{3} (j-1) \right]$$

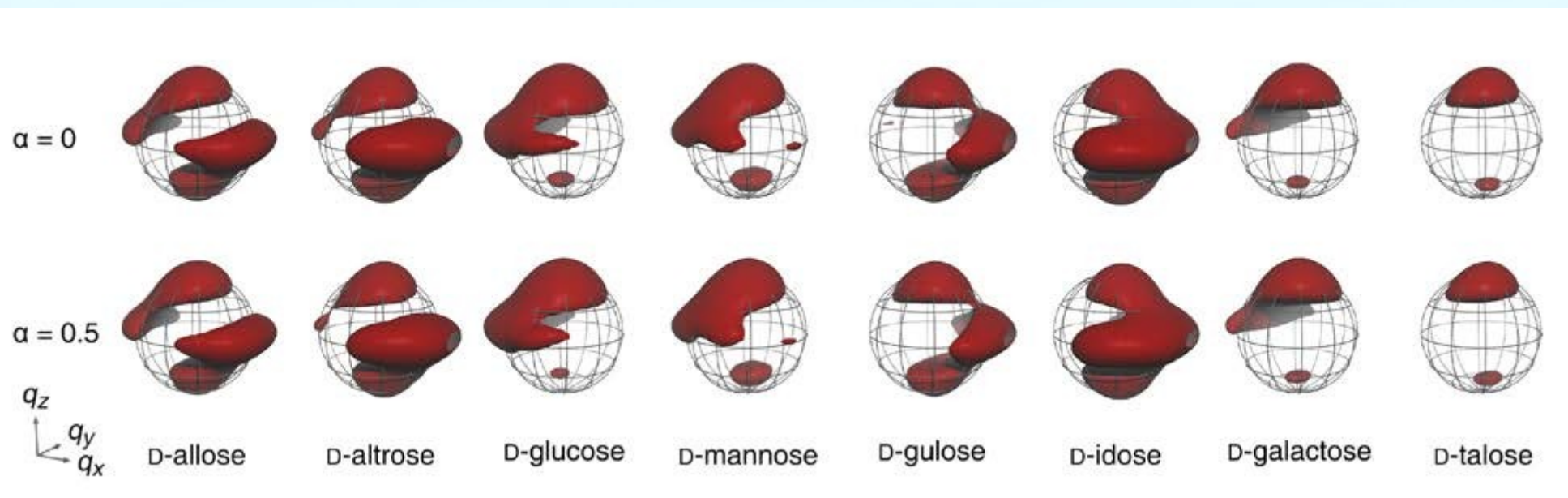
$$q_z = \sqrt{\frac{1}{6}} \sum_{j=1}^6 z_j (-1)^{j-1}$$



Amber99sb forcefield
861-863 molekul vody

Hexosy – výsledky

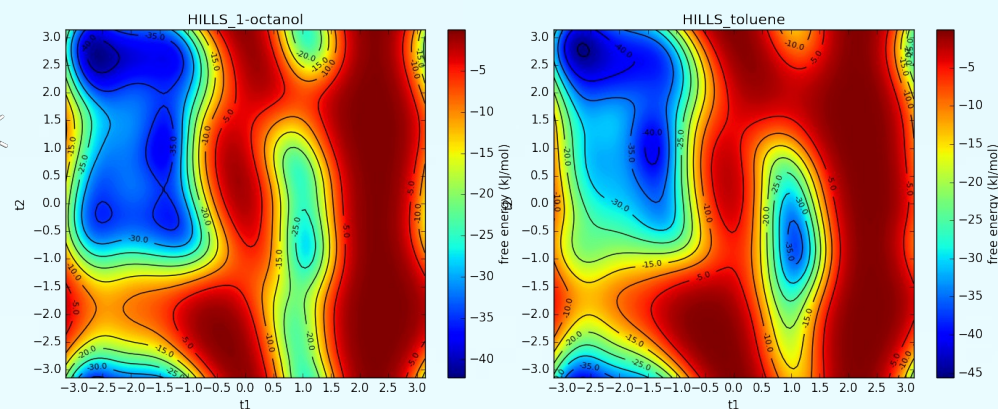
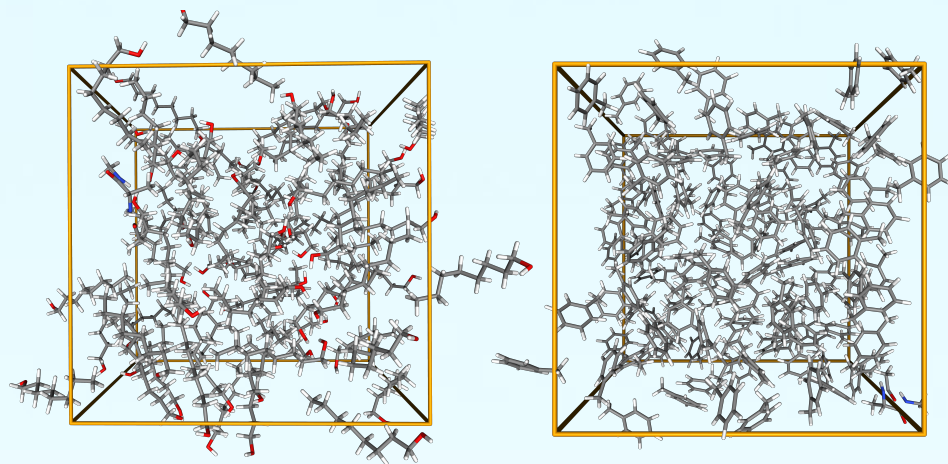
Tvary izoploch volné energie (-40 kJ/mol) pro altruistické a běžné metadynamické simulace



Rozpouštědla

V současnosti probíhá...

Simulace alanin dipeptidu v různých rozpouštědlech:
voda, 1-oktanol, aceton, acetonitril, dichloromethan, methanol, NN-
dimethylformamid, pyridin, toluen, chloroform



Závěr

- Navržena metoda pro efektivní simulace podobných systémů
- Implementována v několika verzích
- Testováno na modelových systémech
- Plánováno:
 - Zabudování do MetaScore metody + otestování na reálných datech
 - Připojení altruistiky jako součást balíku Plumed

Děkuji za pozornost



MetaCentrum