

Berichte aus der Chemie

Markus Christen

**Algorithms and software for
efficient biomolecular simulation**

Shaker Verlag
Aachen 2006

Bibliographic information published by the Deutsche Nationalbibliothek

The Deutsche Nationalbibliothek lists this publication in the Deutsche Nationalbibliografie; detailed bibliographic data are available in the Internet at <http://dnb.d-nb.de>.

Zugl.: Zürich, ETH, Diss., 2006

Copyright Shaker Verlag 2006

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the publishers.

Printed in Germany.

ISBN-10: 3-8322-5519-2

ISBN-13: 978-3-8322-5519-0

ISSN 0945-070X

Shaker Verlag GmbH • P.O. BOX 101818 • D-52018 Aachen

Phone: 0049/2407/9596-0 • Telefax: 0049/2407/9596-9

Internet: www.shaker.de • e-mail: info@shaker.de

Kurzfassung

In den letzten fünfzig Jahren entwickelte sich die klassische Molekülsimulation in ein leistungsstarkes Werkzeug zur Untersuchung von biomolekularen Vorgängen auf atomarer Ebene. Dies wurde ermöglicht durch eine kontinuierliche Entwicklung der Simulationsverfahren und Programme. Im ersten Kapitel wird eine kurze Einführung in die klassische Simulation gegeben, mit speziellem Augenmerk auf Techniken um den durchsuchten Konfigurationsraum auf relevante Bereiche einzuschränken und auf die Berechnung von freien Energien aus den Simulationen. Als nächstes wird die neueste Version des Groningen Molecular Simulation Programmes GROMOS 05 vorgestellt. In dieser Version enthält das Programmpaket zwei Varianten des eigentlichen Simulationsprogrammes: eine erweiterte Version von PROMD, der traditionellen Simulationsmaschine von GROMOS, welche immer noch in FORTRAN geschrieben ist und das neu erstellte MD05 in C++. Dieses versucht durch Benutzen objektorientierter und generischer Programmier Techniken die Modularität und Lesbarkeit des Programmes zu erhöhen. Alle Simulationsverfahren, welche in den weiteren Kapiteln vorgestellt werden, sind in MD05 integriert.

In *Kapitel 3* wird ein kurzer Überblick über Methoden, welche den Konfigurationsraum effizient durchsuchen, gegeben. Danach folgt ein genauerer Blick auf die Berechnung von Entropien im Zusammenhang mit Kopie - Austausch in stochastisch dynamischen Simulationen. Dies geschieht anhand eines einfachen Testsystems, bei welchem vollständige Abdeckung des Konfigurationsraumes in Simulationen bei höheren Temperaturen erreicht werden kann. Bei diesen Temperaturen sollten somit auch die berechneten Eigenschaften unabhängig von der Simulationsmethode sein und erwartungsgemäss erfüllte Kopie - Austausch Simulation diese Bedingung. Bei tiefen Temperaturen ist keine vollständige Abdeckung mehr möglich. Kopie - Austausch Simulation kann unter diesen Umständen effizienter als die standard Simulationsmethode sein. Entropien von Simulationen werden häufig aufgeteilt in Rotations-, Translations- und Konfigurationsentropien. Dies wird erreicht durch eine Rotationsüberlagerung der Strukturen vor der Berechnung. Es konnte gezeigt werden, dass gewisse Überlagerungstechniken die Rotationsentropie bei tiefen Temperaturen gegenüber der Konfigurationsentropie stark bevorzugen.

Ein Verfahren, um eine fein-körnige (atomistische) und eine grob-körnige Representation eines Systems zugleich zu simulieren wird in *Kapitel 5* gegeben. Der momentane Zustand kann

durch einen Körnigkeits Regler angegeben werden. Es ist möglich, die Körnigkeit während einer Simulation kontinuierlich von fein-körnig zu grob-körnig und zurück zu ändern, oder auch viele Kopien gleichzeitig bei unterschiedlicher Körnigkeit zu simulieren und durch Kopie - Austausch die fein-körnigen Kopien von dem schnelleren Absuchen des Konfigurationsraumes der grob-körnigen Kopien profitieren zu lassen.

Ein unterschiedlicher Ansatz, um die Effizienz von Simulationen zu steigern, wird in *Kapitel 6* aufgezeigt. Um eine freie Energie Differenz zwischen zwei Zuständen zu berechnen, muss die Simulation diese beiden Zustände verbinden. Damit dies schneller geschieht, kann man den Konfigurationsraum, welcher der Simulation zur Verfügung steht, einschränken. Wenn diese Zwänge so formuliert werden können, dass sie nichts zur potentiellen Energie und den Kräften in den Endzuständen beitragen, dann bleibt die berechnete freie Energie unabhängig von dem erzwungenen Pfad, der die Zustände verbindet. Diese Methode ist für Distanz- und Dihedralwinkelbeschränkungen ausgearbeitet und wird an der Ionen - Bindung eines zyklischen Peptides und an der Berechnung der freien Energie Differenz von zwei Zucker Konformationen gezeigt. Im zweiten Beispiel wird die Methode verglichen mit Resultaten erhalten aus einem Potential der mittleren Kraft.

Der Simulation auferlegte Zwänge können auch dazu benutzt werden, um experimentell bestimmte Eigenschaften zu reproduzieren. Eine Simulation kann von experimentellen Eigenschaften abweichen, wenn das verwendete Kraftfeld nicht für das Problem geeignet ist, oder wenn die Simulationszeit nicht ausreicht, um alle notwendigen Konfigurationen, die zum experimentellen Resultat beitragen, zu besuchen. Beide Probleme können durch geschickt gewählte Zwänge verkleinert werden. In *Kapitel 7* werden Zwänge vorgestellt, die sich während der Simulation anpassen. Dies wird durch eine Kombination mit der Technik der örtlichen Erhebung erreicht, in welcher die potentielle Energie während der Simulation für bestimmte Konfigurationen angehoben wird. Diese Kombination ergibt zwei Hauptsächliche Vorteile. Erstens ergibt sich durch die langsame Anpassung der potentiellen Energiefunktion eine minimale Beeinflussung der Simulation durch die zusätzlichen Zwänge. Und zweitens wird lokal effizienter nach einer Konfiguration gesucht, welche die experimentellen Eigenschaften wiedergibt.

In den zwei nächsten Kapiteln werden nicht mehr Zwänge angeschaut, sondern der Simulation Nebenbedingungen hinzugefügt, welche exakt erfüllt sein müssen. Diese Nebenbedingungen werden beispielsweise dazu gebraucht, um Bindungen starr zu machen. Es ist nun möglich, eine zusätzliche Flexibilität einzufügen, mit welcher die starren Bindungslängen sich in einem gewissen Mass an Veränderungen in der Umgebung anpassen können. Die Methode der flexiblen Nebenbedingungen wird angewendet in einer Simulation von Neopentan unter hohem Druck und in einer vergleichenden Studie von Modellen mit unterschiedlicher Behandlung von Bindungen.

Zum Schluss wird in *Kapitel 10* auf mögliche zukünftige Entwicklungen von Simulationsprogrammen und effizienten Algorithmen hingewiesen.