PRZYGOTOWANIE PLIKÓW DO DYNAMIKI MOLEKULARNEJ

ŁUKASZ CHARZEWSKI

13.12.2016

KLASYCZNA DYNAMIKA MOLEKULARNA

KORZYSTAMY Z RÓWNAŃ RUCHU NEWTONA:

$$\vec{F}_i = m_i \frac{d^2\vec{r}_i}{dt^2} \qquad \vec{F}_i = -\vec{\nabla}_{r_i} V(\vec{r}_1,\ldots,\vec{r}_N)$$

I WYZNACZAMY TRAJEKTORIE UKŁADU CZĄSTEK W POLU SIŁOWYM

(U NAS – CHARMM27)

KLASYCZNA DYNAMIKA MOLEKULARNA

SYMULACJĘ RUCHU CZĄSTECZEK BIOLOGICZNYCH PROWADZIMY W WARUNKACH JAK NAJBARDZIEJ ZBLIŻONYCH DO RZECZYWISTYCH:

- W WODZIE
- PRZY ODPOWIEDNIM STĘŻENIU JONÓW
- W RAZIE POTRZEBY - W BŁONIE BIOLOGICZNEJ

Jak taki układ przygotować?

TOPOLOGIA UKŁADU

- W SYMULACJACH PROWADZONYCH METODAMI KLASYCZNEJ DYNAMIKI MOLEKULARNEJ TOPOLOGIA UKŁADU JEST USTALONA I NIEZMIENNA
- PLIKI PDB NIE PRZECHOWUJĄ TEJ INFORMACJI
- PO OPRACOWANIU UKŁADU NALEŻY PRZYGOTOWAĆ PLIK ZAWIERAJĄCY OPIS TOPOLOGICZNY (PSF – PROTEIN STRUCTURE FILE)

TOPOLOGIA UKŁADU – PLIK PSF

```
PSF CMAP

      29 !NTITLE
 REMARKS original generated structure x-plor psf file
 REMARKS 25 patches were applied to the molecule.
 REMARKS topology top_all27_prot_na.inp
 REMARKS segment MMP3 { first NTER; last CNEU; auto angles dihedrals }
 REMARKS defaultpatch NTER MMP3:83
 REMARKS patch CNEU MMP3:250
 REMARKS patch ASPP MMP3:183

 2640 !NATOM
       1 MMP3 83   PHE  N    NH3   -0.300000       14.0070           0
       2 MMP3 83   PHE  HT1  HC     0.330000        1.0080           0
       3 MMP3 83   PHE  HT2  HC     0.330000        1.0080           0
       4 MMP3 83   PHE  HT3  HC     0.330000        1.0080           0
       5 MMP3 83   PHE  CA   CT1    0.210000       12.0110           0

 2684 !NBOND: bonds
       1       5       2       1       3       1       4       1
       5       6       7       5       7       8       7       9

 4799 !NTHETA: angles
       1       5       6       1       5      21       2       1       5
       2       1       4       2       1       3       3       1       5

 7104 !NPHI: dihedrals
       1       5       7      10       1       5       7       8
       1       5       7       9       1       5      21      23

 433 !NIMPHI: impropers
      21       5      23      22      23      21      25      24
      38      39      42      36      45      25      47      46
```

TOPOLOGIA UKŁADU – PLIK PSF

- Podział na segmenty – każdy segment należy zapisać jako oddzielny plik PDB:
  - Każde białko osobno
  - Każdy ligand osobno
  - Jony strukturalne – mogą być razem
- Program psfgen – dostarczany razem z NAMDem:
  - `$ module load namd/2.11`
  - `$ psfgen < psf.in > psf.out`
- Powstają 3 pliki:
  - PDB – koordynaty wszystkich atomów
  - PSF – topologia układu
  - OUT – log z przebiegu programu:
    - Atomy, których brakuje w układzie (lub które nie zostały rozpoznane) mogą zostać odgadnięte przez program na podstawie wpisów „internal coordinates” znajdujących się w jednym z plików wejściowych
    - Zgadzamy się tylko na odgadywanie położeń wodorów.

SKRYPT PSF.IN

```
topology /home/charzewski/wzory/top27rodlip.inp

alias residue his hsd
segment mmp3 {
pdb /home/charzewski/uklad/MMP3.pdb }
alias atom ile cd1 cd
coordpdb /home/charzewski/uklad/MMP3.pdb mmp3

alias residue his hsd
segment tim1 {
pdb /home/charzewski/uklad/TIMP1.pdb }
alias atom ile cd1 cd
patch disu tim1:1 tim1:70
patch glup tim1:122
coordpdb /home/charzewski/uklad/TIMP1.pdb tim1

segment jony { auto none
pdb /home/charzewski/uklad/jony.pdb }
coordpdb /home/charzewski/uklad/jony.pdb jony

guesscoord
writepdb /home/charzewski/uklad/poPSF.pdb
writepsf /home/charzewski/uklad/poPSF.psf
```

plik zawierający opis topologii każdego residuum w układzie

konstrukcja pojedynczego segmentu

zmiana nazwy residuum w całym segmencie

zmiana nazwy atomu w całym segmencie

modyfikacje pojedynczych aminokwasów

blokuje automatyczne dodawanie C- i N-końca, kątów itd.

PLIK INP

- Krótki opis każdego typu atomu
- Masa atomu
- Budowa residuum:

```
RESI ALA          0.00
GROUP
ATOM N    NH1    -0.47  !     |
ATOM HN   H       0.31  !  HN-N
ATOM CA   CT1     0.07  !     |     HB1
ATOM HA   HB      0.09  !     |    /
GROUP                   !  HA-CA--CB-HB2
ATOM CB   CT3    -0.27  !     |    \
ATOM HB1  HA      0.09  !     |     HB3
ATOM HB2  HA      0.09  !   O=C
ATOM HB3  HA      0.09  !     |
GROUP                   !
ATOM C    C       0.51
ATOM O    O      -0.51
BOND CB CA  N  HN  N  CA
BOND C  CA  C  +N  CA HA  CB HB1  CB HB2  CB HB3
DOUBLE O  C
IMPR N -C CA HN  C CA +N O
CMAP -C  N  CA  C   N  CA  C  +N
DONOR HN N
ACCEPTOR O C

IC -C   CA   *N   HN    1.3551 126.4900  180.0000 115.4200  0.9996
IC -C   N    CA   C     1.3551 126.4900  180.0000 114.4400  1.5390
```

TOPOLOGIA UKŁADU TOPO/ASF

Skrypt psf.in dla układu ASF/TOPO:

```
topology (ścieżka do pliku topologicznego top_all27_prot.inp)
alias residue his hse
segment (4 literowa nazwa) { pdb (ścieżka do pliku z topoizomerazą) }
alias atom ile cd1 cd
coordpdb (ścieżka do pliku z topoizomerazą) (4 literowa nazwa)
alias residue his hse
segment (4 literowa nazwa) { pdb (ścieżka do pliku z asf) }
alias atom ile cd1 cd
coordpdb (ścieżka do pliku z asf) (4 literowa nazwa)
guesscoord
writepdb (ścieżka do wyjściowego pliku pdb)
writepsf (ścieżka do wyjściowego pliku psf)
```

umownie
nazwijmy te pliki
poPSF.psf i poPSF.pdb

Wyjściowe pliki PDB i PSF należy obejrzeć w VMD

DODAWANIE WODY W VMD

- Znajdując się w odpowiednim katalogu roboczym uruchamiamy VMD należy wpisać w TK Console:

```
package require solvate
solvate poPSF.psf poPDB.pdb -t 10
```

- Powstają 3 nowe pliki: solvate.psf, solvate.pdb i solvate.log

- Nazwę plików wyjściowych można zmienić stosując parametr:
  -o mojaNazwa
- Można także podać dokładne wymiary pudełka z wodą w postaci macierzy min_max lub podać po ile A od białka chcemy tej wody dodać w każdym wymiarze.

DODAWANIE JONÓW W VMD

- Znajdując się w katalogu z plikami solvated.psf i solvated.pdb należy wpisać w TK Console:

```
package require autoionize

autoionize -psf solvate.psf -pdb solvate.pdb -is 0.05
```

- Powstają dwa nowe pliki: ionized.psf i ionized.pdb
- Program autoionize wstawia tyle jonów ile trzeba do zneutralizowania ładunku w układzie, a następnie **dodatkowo** wstawia tyle ile wynika z zadanego parametru

siła jonowa roztworu

USTALANIE WYMIARÓW KOMÓRKI ELEMENTARNEJ

- Wczytać do VMD pliki ionized.pdb i ionized.psf
- W TK Console należy wpisać:

```
molinfo top get {a b c}
```

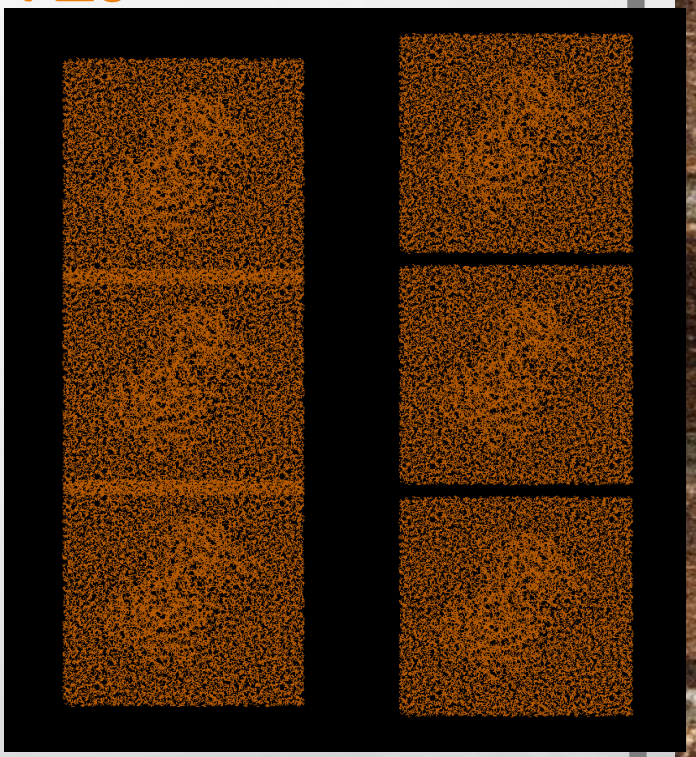
- Dostajemy wymiary boxu proponowane przez program – zwykle są za duże o 1-2 A. np.:

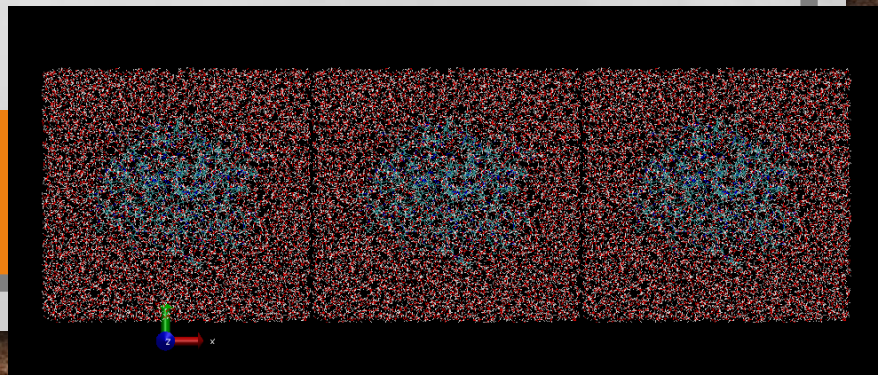
```
63.672001    60.186001    65.139999
```

(wymiar X) (wymiar Y) (wymiar Z)

- W menu **Graphics/Representations** wybieramy zakładkę **Periodic** i wyświetlamy dodatkowe kopie układu (na razie – te na osi X)
- Sprawdzamy czy wymiary są prawidłowe (powinna być widoczna cienka granica pomiędzy obrazami boksu) – dzięki temu wiemy, że cząsteczki nie nakładają się na siebie, oraz że nie ma między nimi próżni.
- W razie potrzeby podajemy nowy wymiar komórki, np.:

```
molinfo top set a 62.96
```





Przydatne polecenie TK Console:

```
rotate x by 90
```

USTALANIE WYMIARÓW KOMÓRKI ELEMENTARNEJ

- Potrzebne są jeszcze współrzędne środka układu:

```
%   molinfo top get center
```

- Zapisujemy wszystkie informacje do pliku xsc:

```
# NAMD extended system configuration output file
#$LABELS step a_x a_y a_z b_x b_y b_z c_x c_y c_z o_x o_y o_z
0000 64.85 0 0 0 75.18 0 0 0 74.000 86.687 29.248 -0.395
```

krok symulacji

wymiar x komórki

wymiar y komórki

Wymiar z komórki

Współrzędne środka komórki

ETAPY SYMULACJI

Symulację można podzielić na trzy etapy (każdy składa się z minimalizacji i dynamiki molekularnej):

1. Rusza się tylko woda z jonami
2. Rusza się woda, jony i reszty boczne aminokwasów (poza tymi, które tworzą modelowane oddziaływania)
3. Rusza się wszystko

Potrzebne są dwa pliki REF, które zawierają informację co podczas symulacji ma się ruszać, a co nie.

Wykorzystujemy do tego kolumnę beta w pliku typu PDB:

- 0 – ruch
- 1 – zamrożenie

FIXOWANIE ATOMÓW W VMD

- Wczytać ionized.psf i ionized.pdb do VMD
- W TK Console należy wpisać:

```
%   set all [atomselect top all]
%   $all set beta 0
%   set prot [atomselect top „segname TOPO ASF”]
%   $prot set beta 1
%   $all writepdb fixprot.ref
```

zamrożone całe białko

```
%   $all set beta 0
%   set bb [atomselect top „name CA C O N HN”]
%   $bb set beta 1
%   set oddtopo [atomselect top „segname TOPO and resid 345 346”]
%   $oddtopo set beta 1
%   set oddasf [atomselect top „segname ASF and resid 134 135”]
%   $oddasf set beta 1
%   $all writepdb fixbb.ref
```

zamrożony łańcuch główny oraz wszystkie wymodelowane odziaływania

0 – ruch
1 – zamrożenie

PLIKI WEJŚCIOWE DO DYNAMIKI

- Struktura i topologia układu – ionized.pdb, ionized.psf
- Pliki konfiguracyjne:
  - min.conf, dyn.conf } zamrożone białko
  - min1.conf, dyn1.conf } zamrożony łańcuch główny i oddziaływania
  - min2.conf, dyn2.conf } rozmrożony cały układ
- Pliki blokujące ruch wybranych atomów:
  - fixprot.ref — do symulacji min.conf i dyn.conf
  - fixbb.ref — do symulacji min1.conf i dyn1.conf
- Plik z wymiarami komórki elementarnej – xyz.xsc
- Skrypt uruchamiający symulację:

  wsad - plik wsadowy do systemu kolejkowego SLURM klastra

PLIKI KONFIGURACYJNE

```
numsteps          20000
coordinates       min.coor
extendedSystem    xyz.xsc
outputname        dyn
structure         ionized.psf

PME               on
PMEGridSpacing    1.0

if {1} {
fixedAtoms            on
fixedAtomsFile        fixbb.ref
fixedAtomsCol         B
}
```

SYSTEM KOLEJKOWY SLURM

- Polecenia są wykonywane na maszynach msys1-msys28. Można się na nie dostać przez SSH, ale wybór węzła pozostawiamy SLURMowi
- Logowanie na klaster: `ssh login@bioexploratorium.pl`
- Podstawowe polecenia SLURMa:
  - **`squeue`** – wyświetla kolejkę zadań
  - **`scancel`** ***`JOBID`*** – przerywa wykonywanie wskazanego zadania
  - **`srun`** ***`polecenie`*** – uruchamia polecenie interaktywnie
  - **`sbatch`** ***`plik_wsadowy`*** – uruchamia skrypt z pliku
- Standardowe wyjście i standardowe wyjścia błędów są przekierowywane do wskazanych plików (tu: stdout i stderr)

- Wszystkie etapy uruchamiamy korzystając z polecenia sbatch:

```
$  sbatch wsad
```

- Plik wsad przeprowadzi kolejno wszystkie wstępne etapy symulacji. W razie potrzeby odpowiednie linijki można usunąć lub zakomentować znakiem #.
- Plik wsad uruchamia ostatni etap dynamiki molekularnej korzystając ze wsparcia GPU (stąd dodatkowe polecenia module load i module unload)

USTALANIE LICZBY KROKÓW MINIMALIZACJI

- Liczba kroków we wszystkich dynamikach zostaje bez zmian, natomiast należy poprawić liczbę kroków w min1 i min2. W tym celu korzystamy z plików out z poprzednich etapów minimalizacji (odpowiednio min i min1)
- Po skończonej minimalizacji sprawdzamy jaki jest gradient energii w pliku min.out, chcielibyśmy aby był 0,01 (reszta miejsc po przecinku nie jest ważna)
- Jeśli gradient bardzo odbiega od tej wartości, należy zwiększyć liczbę kroków w następnej minimalizacji (min1) i po skończonej symulacji znowu sprawdzamy gradient (min1.out)
- Jeśli gradient bardzo odbiega od tej wartości, należy zwiększyć liczbę kroków w następnej minimalizacji (min2) i po skończonej symulacji znowu sprawdzamy gradient (min2.out)
- Jeśli gradient odbiega od tej wartości, należy minimalizować układ (uruchamiać kolejne symulacje minimalizacji – min2a itd.), aż po skończonej symulacji uzyskamy gradient na poziomie 0,01.

```
LINE MINIMIZER REDUCING GRADIENT FROM 88.0673 TO 0.0880673
```

DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ!