



**Warsaw University**



# Nowe podejścia w badaniach złożonych układów (bio)molekularnych

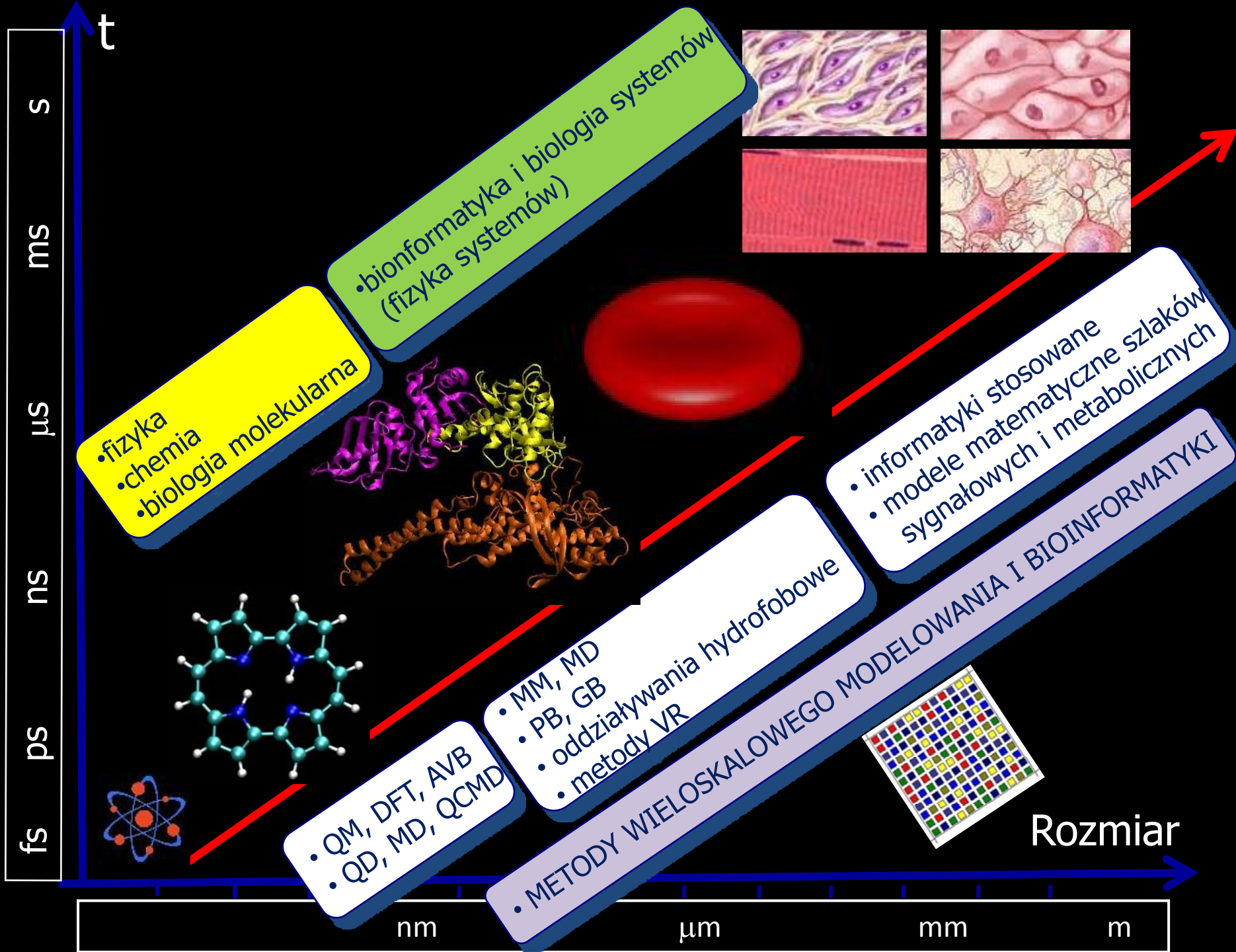
Bogdan Lesyng

Zakład Biofizyki IFD

i

Centrum Doskonałości "BioExploratorium"

Wydział Fizyki UW



---

# NANONAUKI *i* NANOTECHNOLOGIE

*Stan i perspektywy rozwoju*

pod redakcją

Adama MAZURKIEWICZA

Współpraca

Jerzy DOBRODZIEJ  
Beata POTERALSKA





## Wieloskalowe metody modelowania w badaniach złożonych układów (bio)molekularnych i nanoukładów

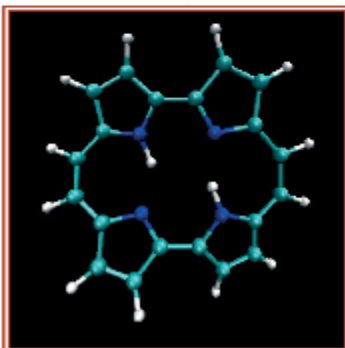
59



Uniwersytet Warszawski  
WYDZIAŁ FIZYKI

Opis mechanizmów funkcjonowania złożonych układów (bio)molekularnych i nanoukładów oraz metody molekularnego projektowania układów o pożądanym właściwościach fizykochemicznych i funkcjonalnych, wymagają stosowania zaawansowanych, wieloskalowych metod modelowania matematycznego. W Centrum Doskonalenia BioExploratorium prowadzone są badania dotyczące kwantowej dynamiki protonów i elektronów w rzeczywistym środowisku molekularnym, symulacji procesów katalitycznych, przemian energii (bio)chemicznej w mechaniczną, projektowanie leków nowej generacji, biologicznych nanomaszyn, a także np. badania podstawowe związane z detekcją i analizą relacji przyczynowości zdarzeń w klasycznej i kwantowej dynamice molekularnej. Metody mikroskopowej kwantowej i kwantowo-klasycznej dynamiki molekularnej (*Quantum Molecular Dynamics* – QMD i *Quantum-Classical Molecular Dynamics* – QCMD) stosowane są do symulacji transferu protonów (*hopping*) w układach (bio)molekularnych oraz generowania mikroskopowych pól elektrostatycznych. Metody klasycznej, mezoskopowej dynamiki molekularnej stosowane są natomiast w symulacjach procesów spontanicznego porządkowania się struktur. Rozwijane są przy tym nowe, iteracyjne symplektyczne algorytmy, pozwalające na symulacje procesów w długich skalach czasowych. Stosowane są również i rozwijane metody równania Poissona-Boltzmana, pozwalające na wyznaczanie mezoskopowych pól elektrostatycznych w złożonych układach atomowych i molekularnych, decydujące m.in. o wzajemnym rozpoznawaniu się układów (bio)molekularnych (*molecular recognition processes*).

Porficyna (rys. 1) może występować w wielu izomerycznych stanach – takie układy są interesujące z punktu widzenia konstrukcji pamięci molekularnych. Dla porficyny skonstruowano bardzo szybki kwantowy generator energii potencjalnej AVB, wykonano też symulacje układu metodą dynamiki Cara-Parinello z wykorzystaniem formalizmu całek po trajektoriach.



Rys. 1. Molekuła porficyny z dwoma  $n\text{-H}$ owymi próbnymi w molekularnej wnęce



Rys. 2. Maszyna molekularna – topozomeraza I (żółty), oddziałująca z mdeuką DNA (niebieski) i białkiem regulacyjnym hnRNP A1 (różowy)

Rola topozomerazy (rys. 2) polega m.in. na relaksowaniu naprężonych struktur DNA. Wadliwe funkcjonowanie topozomerazy prowadzi często do procesów nowotworowych. Zbadano mechanizm działania molekularnego regulatora hnRNP A1.

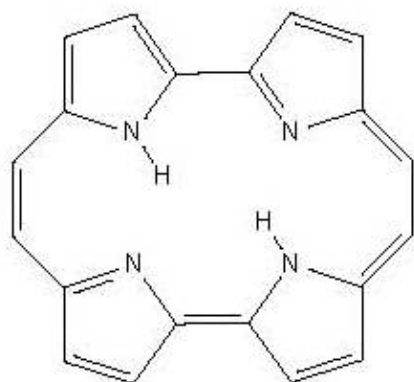
Badania realizowane w CD BioExploratorium, Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski we współpracy z Centrum von Neumanna (NIC) w Jao Rich oraz z Instytutem Chemii Fizycznej PAN, Interdyscyplinarne Centrum Modelowania Matematycznego i Komputerowego Uniwersytetu Warszawskiego oraz Wydziałem Biologii Uniwersytetu Warszawskiego  
Koordynator: prof. dr hab. Bogdan LESIŃSKI  
Dodatkowe informacje: e-mail: lesyng@icm.u.w.edu.pl, <http://www.a-explo.net.pl>

Klasyczna i kwantowa dynamika molekularna z kwantowymi generatorami energii potencjalnej.  
Skorelowany hopping protonów w modelowym układzie molekularnym - porficynie

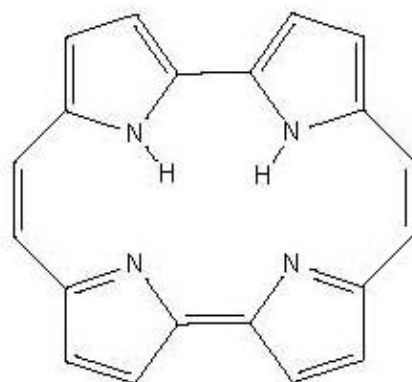
L. Walewski, P. Bala, B. Lesyng, *Steered Classical and Quantum Path-Integral Molecular Dynamics Simulations of Strongly Coupled Protons Motions in Porphycene*, in "From Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB07)", Proceedings of the NIC Workshop 2007, U.H.E. Hansmann, J. Meinke, S.Mohanty, O.Zimmermann (Editors), John von Neumann Institute for Computing, Juelich, NIC Series, Vol. **36**, ISBN 978-3-9810843-2-0, pp. 291-295, 2007 (<http://www.fz-juelich.de/nic-series/volume36/walewski.pdf>)

M. Hallay-Suszek, P. Grochowski, B. Lesyng, *Parameterization of the Potential Energy Surface of the Double Proton Transfer in Porphyrins*, in "From Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB07)", Proceedings of the NIC Workshop 2007, U.H.E. Hansmann, J. Meinke, S.Mohanty, O.Zimmermann (Editors), John von Neumann Institute for Computing, Juelich, NIC Series, Vol. **36**, ISBN 978-3-9810843-2-0, pp.133-137, 2007(<http://www.fz-juelich.de/nic-series/volume36/hallay-suszek.pdf>)

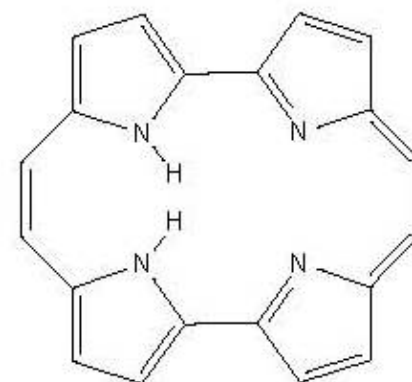
# Stabilne formy tautomeryczne porficyny



(a) trans



(b) cis-A



(c) cis-B

# Równania ruchu Car-Parrinello

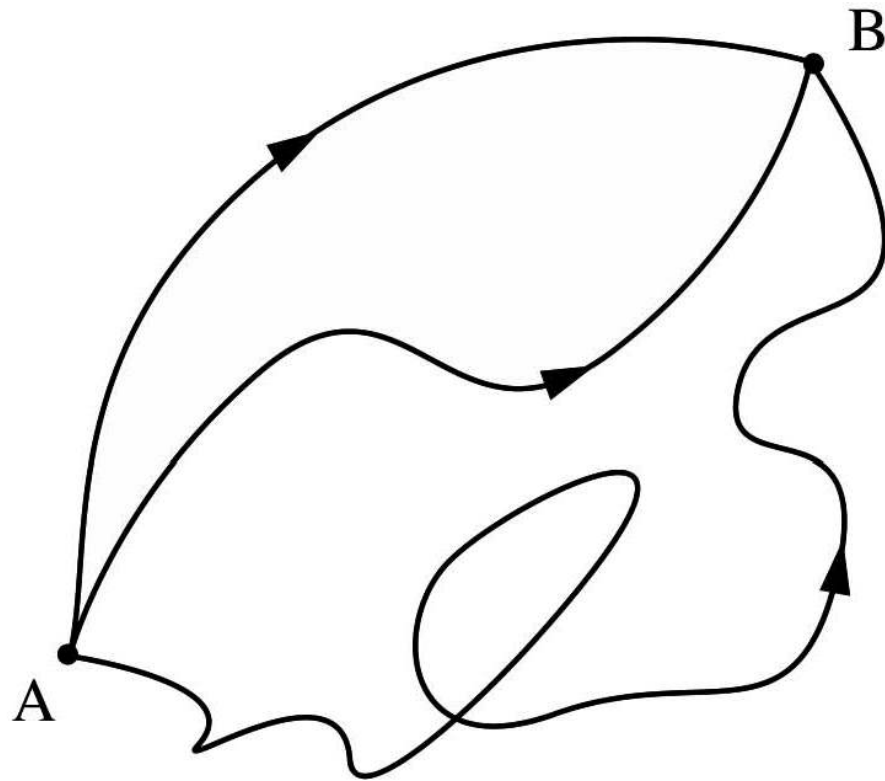
Otrzymane ze stowarzyszonych równań  
Eulera-Lagrange'a

$$M_I \ddot{\mathbf{R}} = - \frac{\partial E^{\text{PW}}}{\partial \mathbf{R}_I}$$
$$\mu \ddot{c}_i(\mathbf{G}) = - \frac{\partial E^{\text{PW}}}{\partial c_i^*(\mathbf{G})} + \sum_j \Lambda_{ij} c_j(\mathbf{G})$$

Warunki:

- elektrony są *szybki*:  $\mu \ll M_{ions}$
- elektrony są *zimne*:  $T_{elec} \ll T_{ions}$

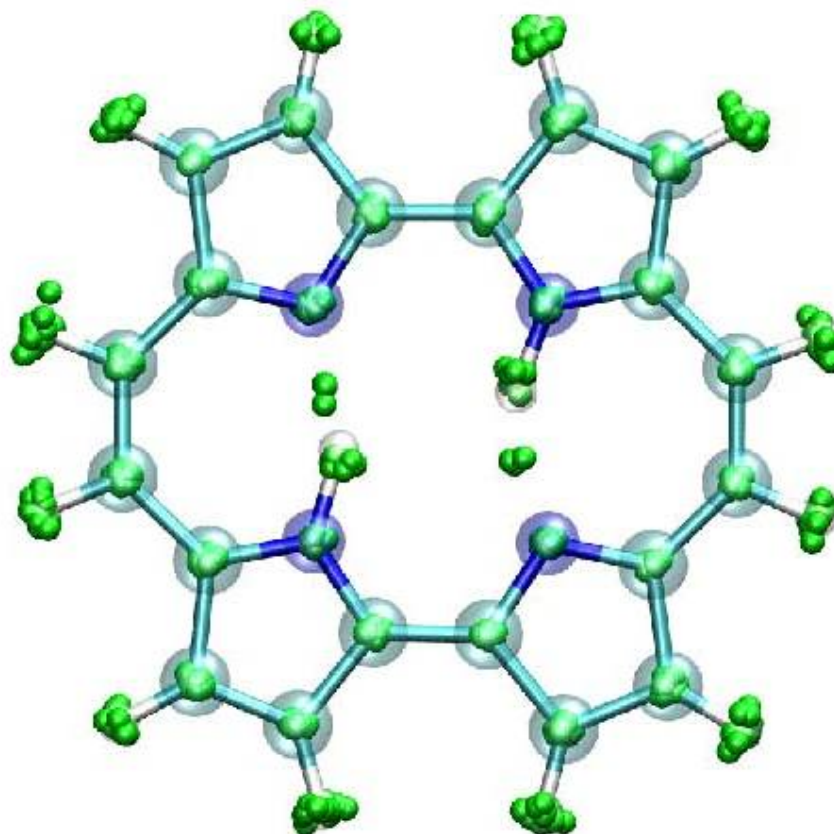
$\Rightarrow$  Energia jest zawsze (niewiele) większa od  $E_{\text{BO}}$



$$(x_b t_b | x_a t_a) \equiv \int_{(x_a, t_a) \rightsquigarrow (x_b, t_b)} \mathcal{D}x e^{iS[x]/\hbar} \quad (1)$$



# Reprezentacja układu molekularnego w metodzie całek Feynmana



# Bariery reakcji tautomeryzacji w porficyynie

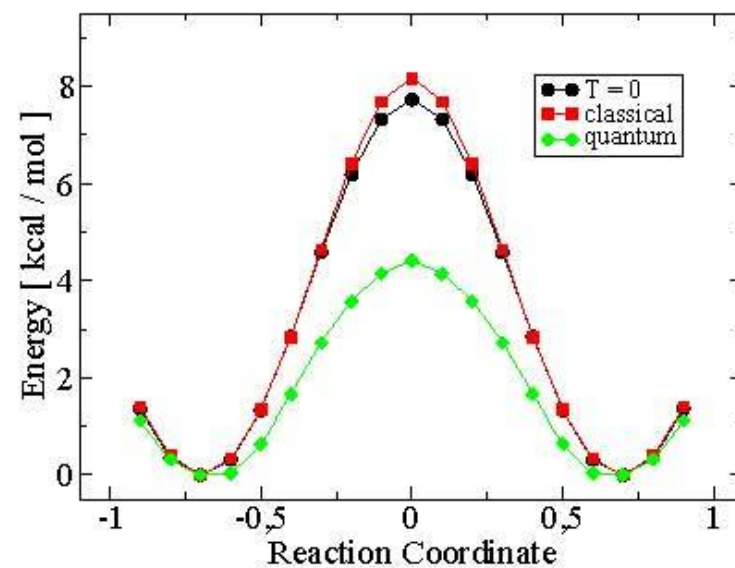
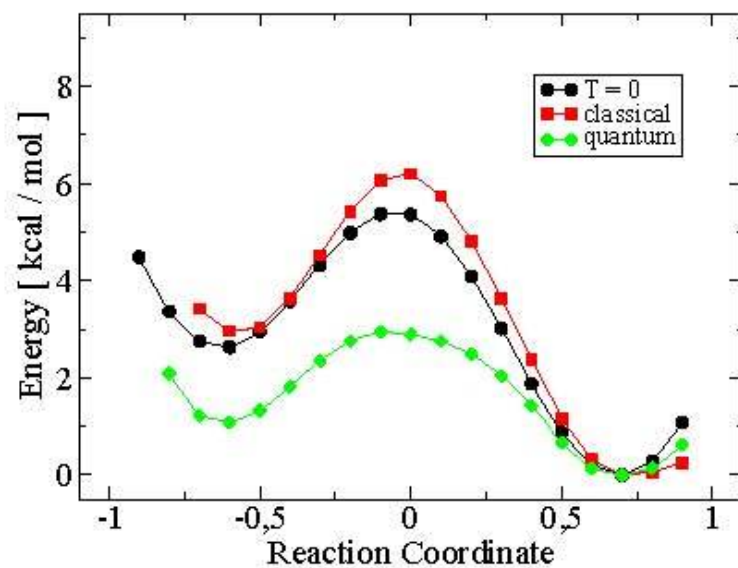


Figure: Potencjał średniej siły dla krokowego i jednoczesnego mechanizmu reakcji tautomeryzacji (CPMD/PIMD).

## Metoda VB (Valence Bond)

Wieloelektronową funkcję falową układu  $\Psi$  przedstawiamy jako kombinację liniową funkcji reprezentujących struktury walencyjne:

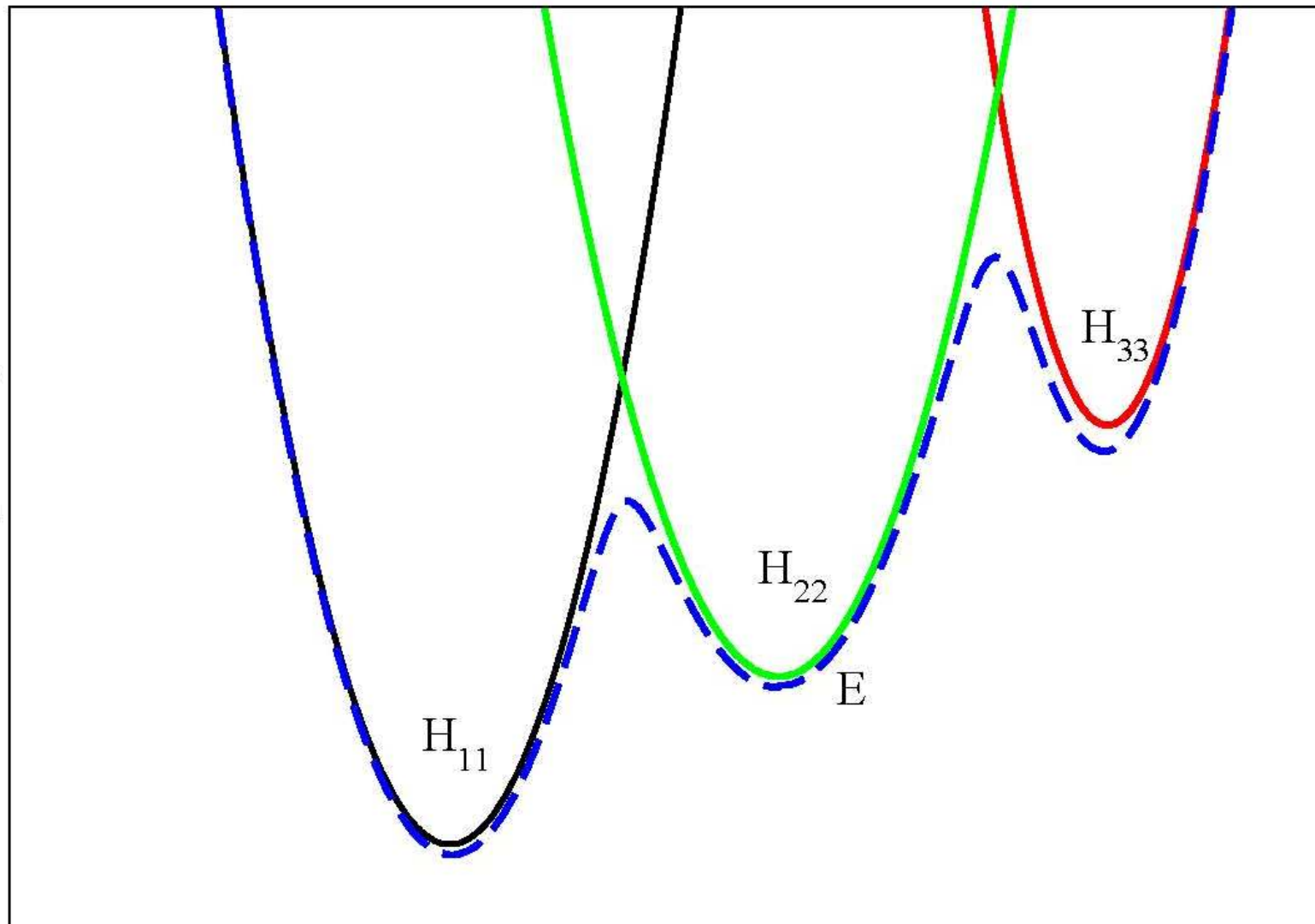
$$\Psi = \sum_{i=1}^N c_i \psi_i,$$

Wówczas całkowita energia dana jest przez  $E = \frac{\langle \Psi | \mathcal{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle}$ .

Wprowadźmy oznaczenia:

$$\mathcal{H}_{ij} = \langle \psi_i | \mathcal{H} | \psi_j \rangle \quad \mathcal{S}_{ij} = \langle \psi_i | \psi_j \rangle .$$

energia potencjalna



wspolrzedne atomowe (r)



## Przykład: PES z trzema minimami.

Rozważmy układ z trzema minimami, dla którego możliwe są przejścia pomiędzy minimami 1-2, 2-3 i są to jedyne stany przejściowe pierwszego rzędu. Wtedy:

$$\mathcal{H} = \begin{pmatrix} \mathcal{H}_{11} & \mathcal{H}_{12} & 0 \\ \mathcal{H}_{21} & \mathcal{H}_{22} & \mathcal{H}_{23} \\ 0 & \mathcal{H}_{32} & \mathcal{H}_{33} \end{pmatrix}$$

gdzie:  $\mathcal{H}_{11}, \mathcal{H}_{22}, \mathcal{H}_{33}$  - parabole, elementy  $\mathcal{H}_{12}$  oraz  $\mathcal{H}_{23}$  opisują wysokość barier pomiędzy odpowiednimi minimami.

## Generatory energii potencjalnej - AVB (Approximate Valence Bond)

Elementy diagonalne  $\mathcal{H}$  wyrażamy poprzez:

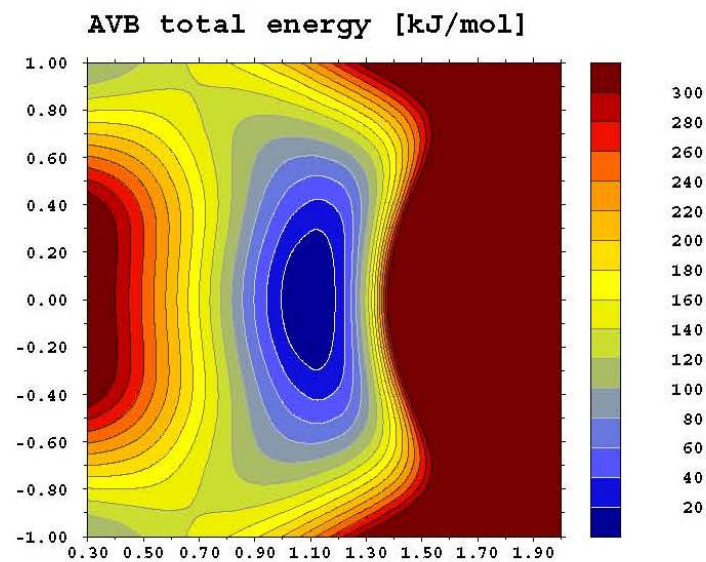
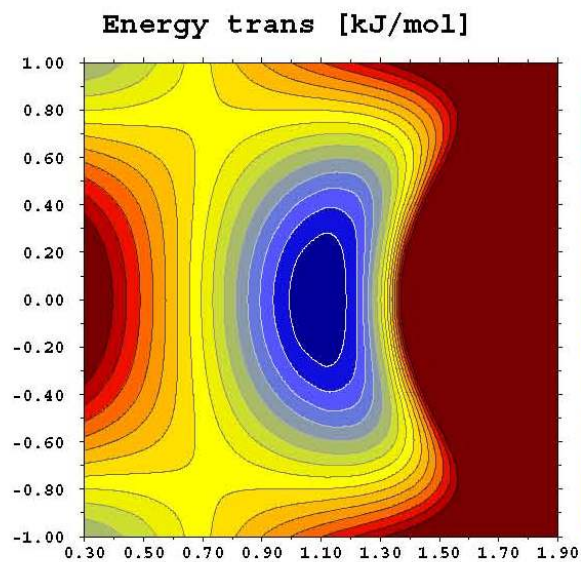
$$\mathcal{H}_{ii}(\mathbf{r}) = \frac{1}{2}(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)^T \mathcal{A}_i(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) + \mathcal{B}_i^T(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) + \mathcal{C}_i,$$

zaś elementy pozadiagonalne:

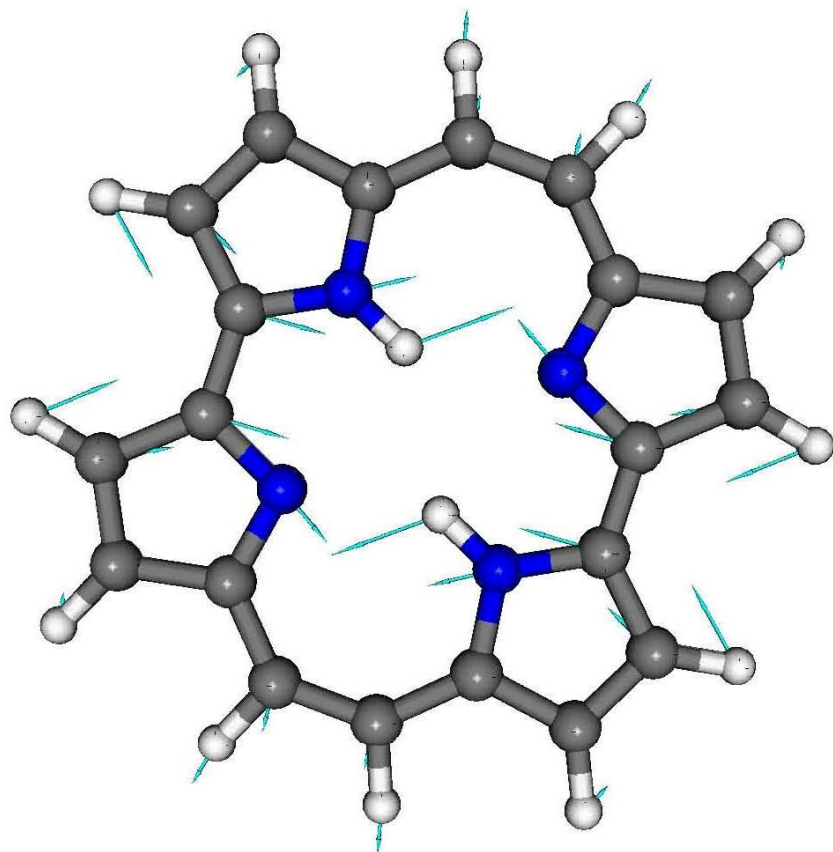
$$\mathcal{H}_{ij}(\mathbf{r}) = \mathcal{B}_{ij}^T(\mathbf{r} - \mathbf{r}_{ij}) + \mathcal{C}_{ij},$$

przy czym element  $\mathcal{H}_{ij}$  jest różny od zera jedynie jeśli minimum  $i$  jest odseparowane od minimum  $j$  pojedynczą barierą.

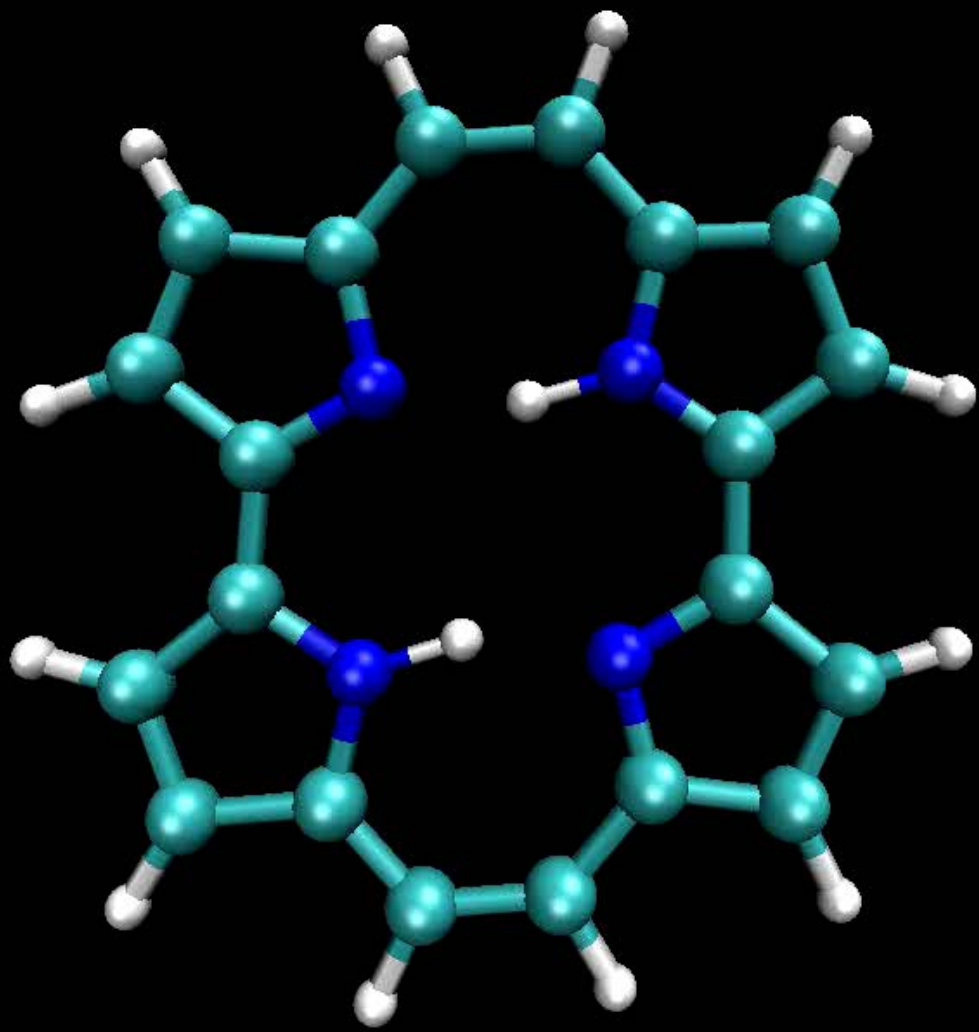
# Wyniki parametryzacji PES metodą AVB z potencjałami Morse'a dla porfiryny Mt



Mod o częstotliwości  $178\text{ cm}^{-1}$  promujący transfer protonu



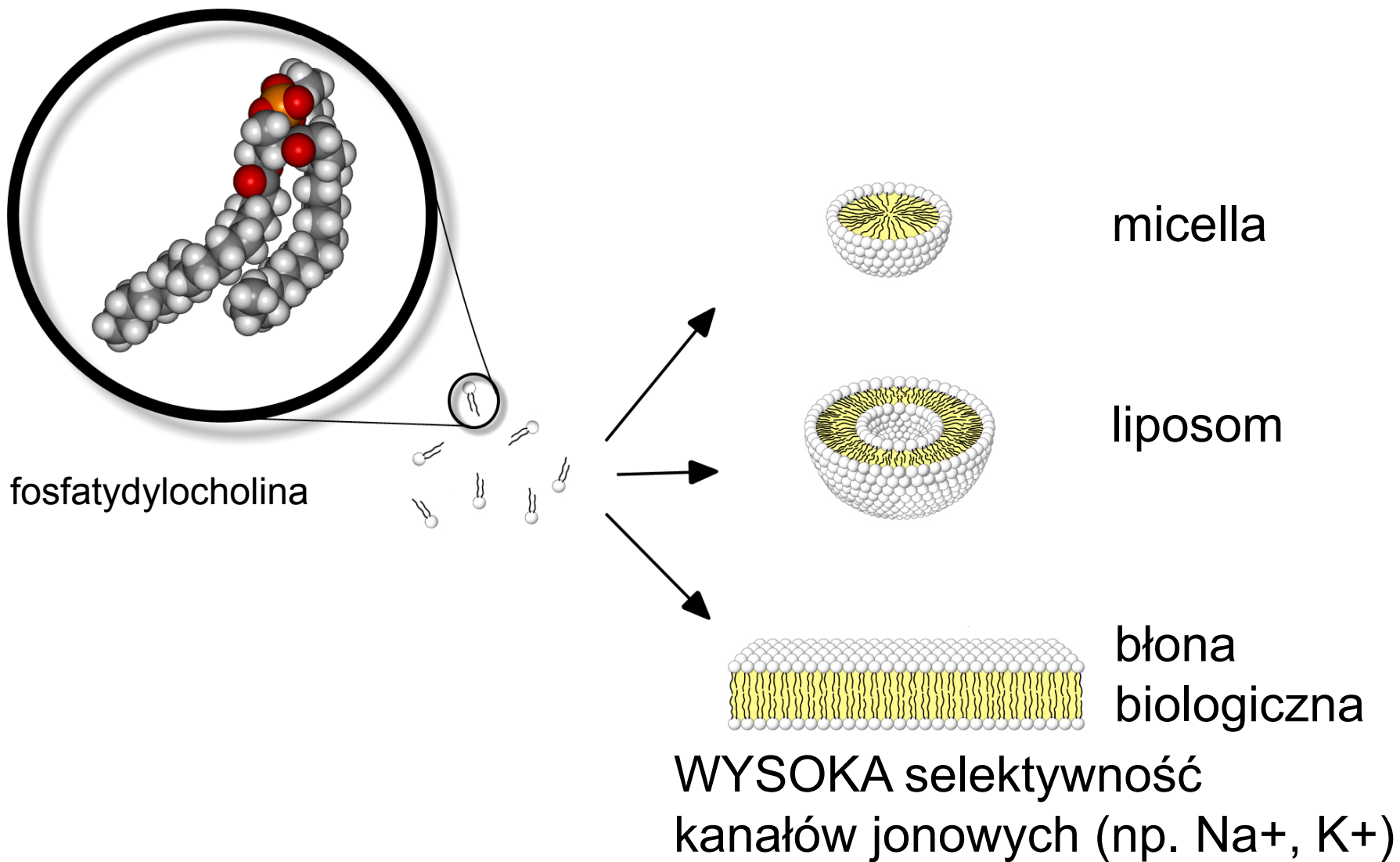


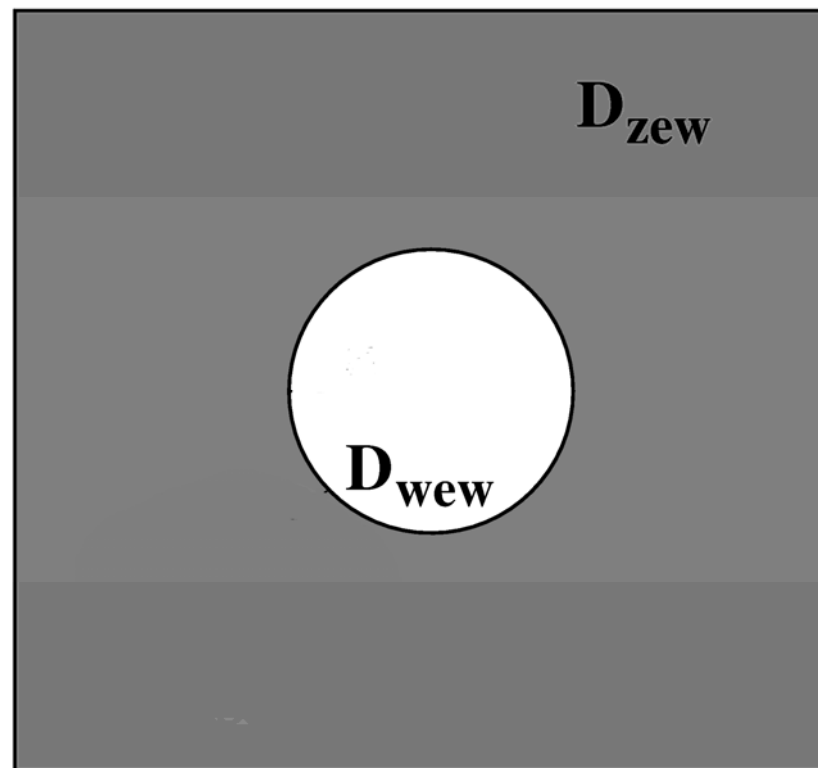
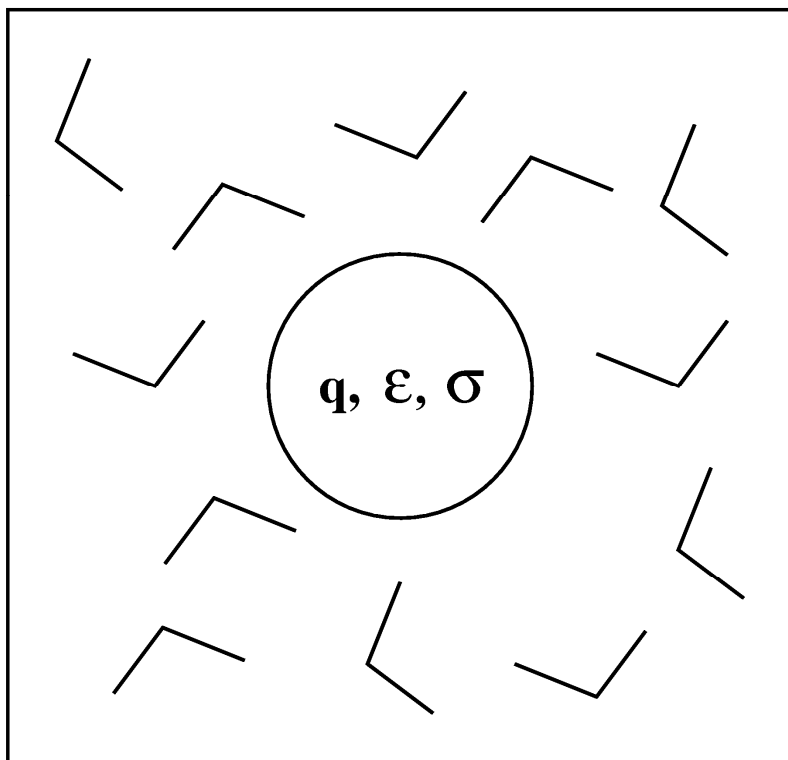


W kierunku modeli gruboziarnistych dynamiki molekularnej i mezoskopowych potencjałów oddziaływania.  
Uwzględnianie w sposób niejawni otoczenia molekularnego (m.in. środowiska wodnego) oraz opis oddziaływań hydrofobowych

- M. Gruzziel, W.R. Rudnicki, B.Lesyng, "Hydration Free Energy of a Model Lennard-Jones Solute Particle. Microscopic Monte Carlo Simulation Studies, and Interpretation Based on Mesoscopic Models", *J. Chem. Phys.* **128**: 064503(2008)
- Piotr Setny, Maciej Geller, "Water properties inside nanoscopic hydrophobic pocket studied by computer simulations", *J. Chem. Phys.*, **125**: 14417 (2006)
- Piotr Setny, "Water properties and potential of mean force for hydrophobic interactions of methane and nanoscopic pockets studied by computer simulations", *J. Chem. Phys.*, **127**: 054505 (2007)
- Piotr Setny, "Hydrophobic interactions between methane and a nanoscopic pocket: Three dimensional distribution of potential of mean force revealed by computer simulations", *J. Chem. Phys.*, **128**: 125105 (2008)

# Formowanie się micelli, liposomów, błon biologicznych

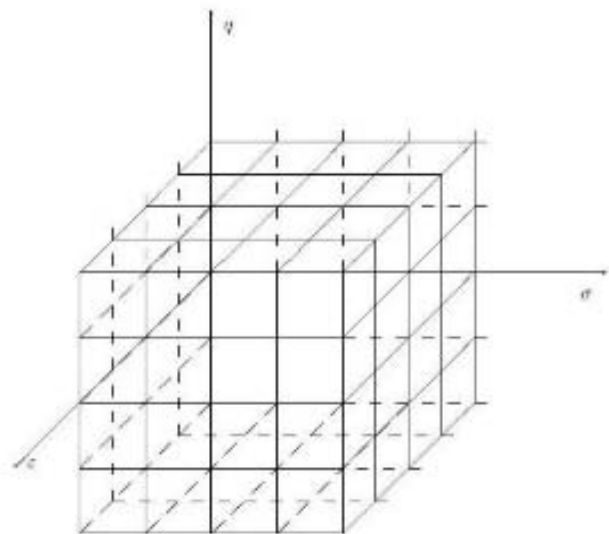




Modele jawne (mikroskopowe) solwentu vs niejawne (ciągłe)



# Układ mikroskopowy



$$\begin{cases} q [e] \in [-1; 1] \\ \epsilon [\text{kJ/mol}] \in [0.05; 12.8] \\ \sigma [\text{\AA}] \in [2; 5] \end{cases}$$

## Symulacje

- Symulacje Metropolis MC w zespole  $NpT$
- Każda z symulacji próbkowała przestrzeń jednego z parametrów pseudoatomu -  $q$ ,  $\epsilon$ ,  $\sigma$ , przy ustalonych dwóch pozostałych
- *Umbrella sampling* z potencjałami wazącymi ustalonymi adaptacyjnie na początku każdej z symulacji

## Sparymetryzowana i "odważona" postać $\Delta G$

$$\Delta G(\xi) = -k_B T \ln \rho_{bias}(\xi) - V_{bias}(\xi)$$

# Model Solwatacji<sup>1</sup>

## Energia swobodna solwatacji

$$\Delta G \simeq \Delta G_{GB} + \Delta G_{SA} + \Delta G_{pV} + \Delta G_{LJ}$$

## Wkłady

- elektrostatyczny - Born'a,

$$\Delta G_{GB} = \frac{1}{4\pi D_0} \frac{q^2}{2 r_{GB}} \left( \frac{1}{D_{zew}} - \frac{1}{D_{wew}} \right)$$

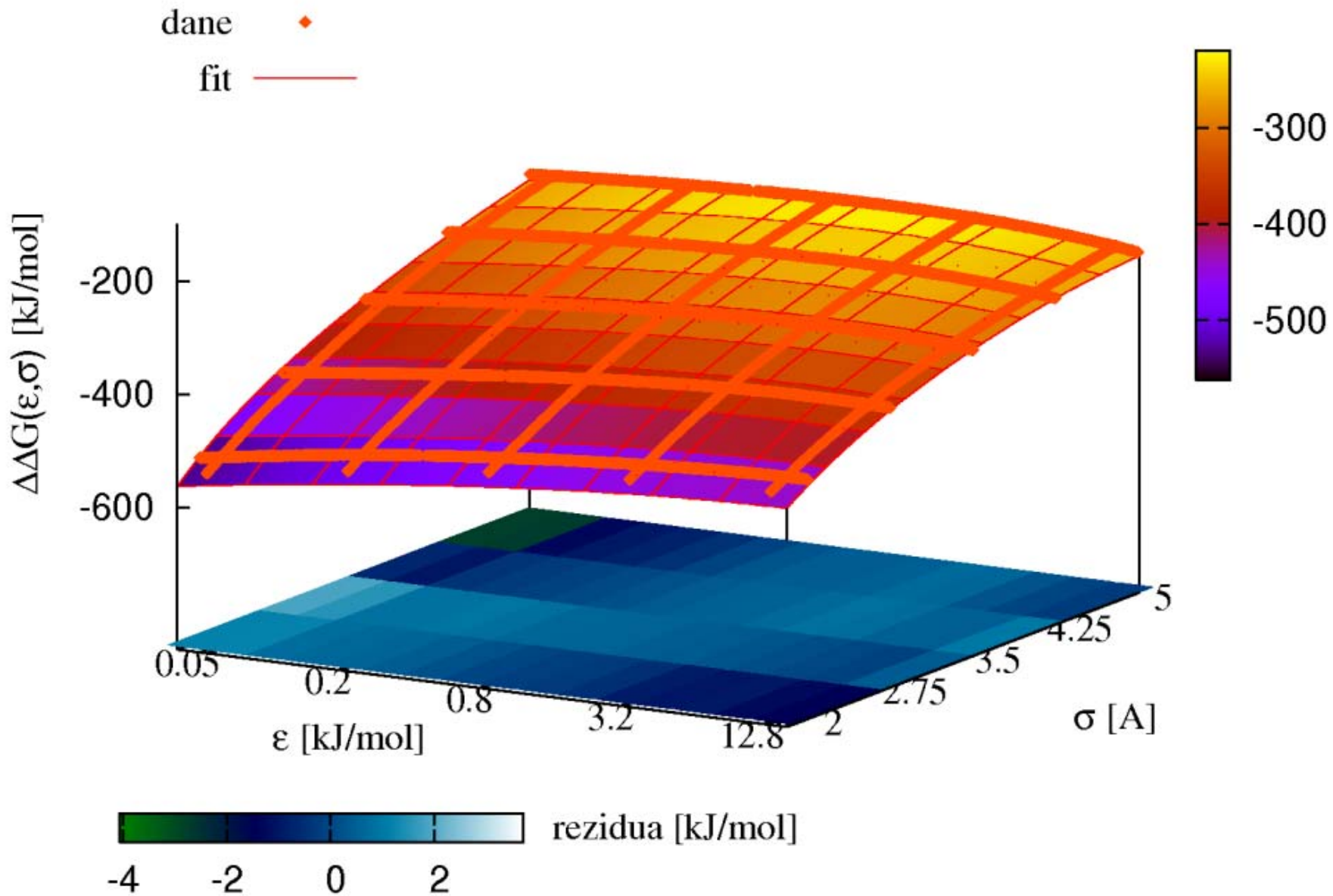
- powierzchniowy i objętościowy,

$$\Delta G_{SA} + \Delta G_{pV} = \gamma \cdot SA + p \cdot V$$

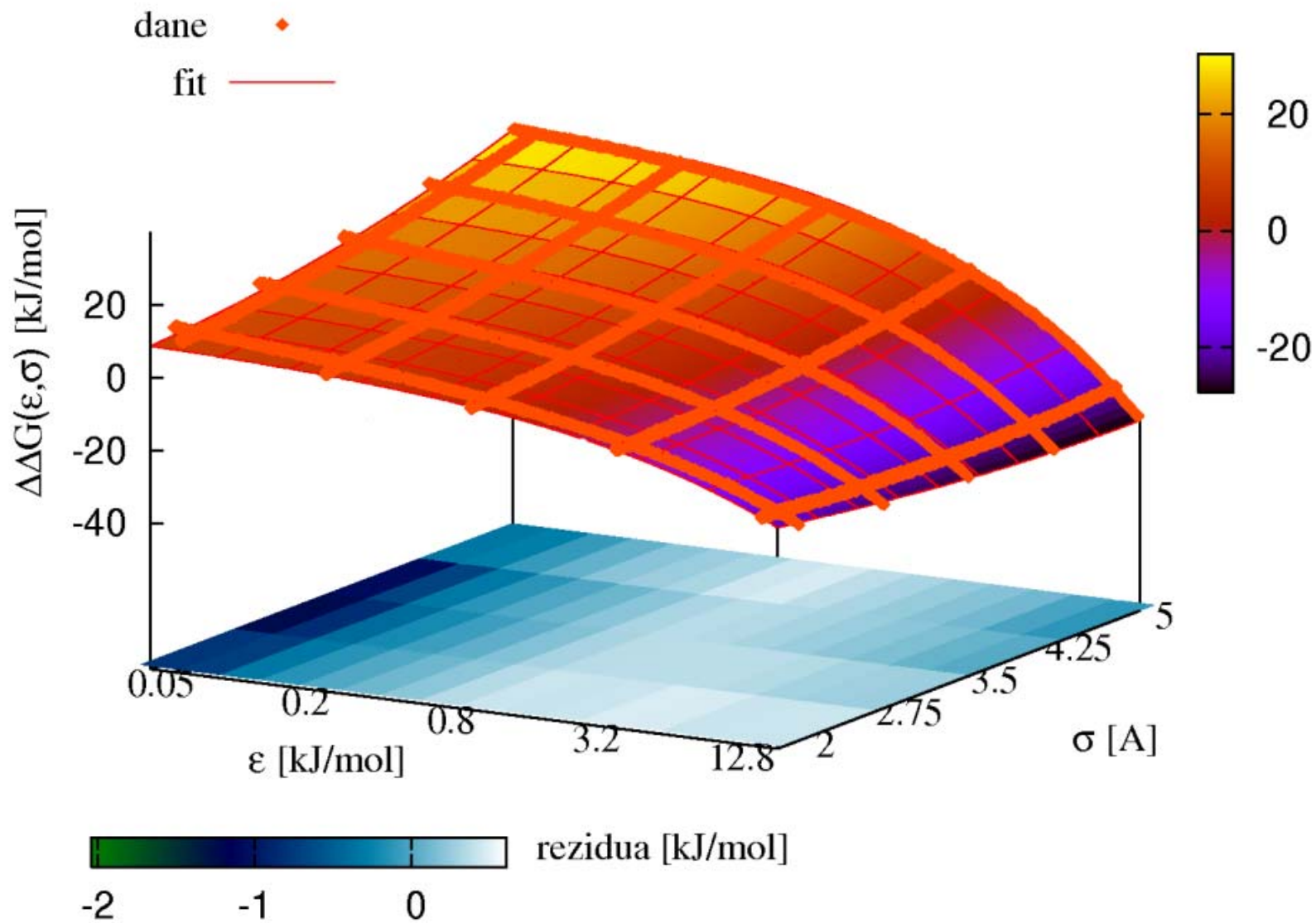
- uśrednione oddziaływania dyspersyjne solutu z solwentem pierwszej warstwy solwatacyjnej (1SSH),

$$\Delta G_{LJ} = -\frac{8}{3}\pi\rho_{H_2O} \frac{\epsilon_{so} \sigma_{so}^6}{(r_{GB} + r_{H_2O})^3}$$

<sup>1</sup>Gallicchio, JCC, **25**, p479, Wagoner, PNAS, **103**, p8331 



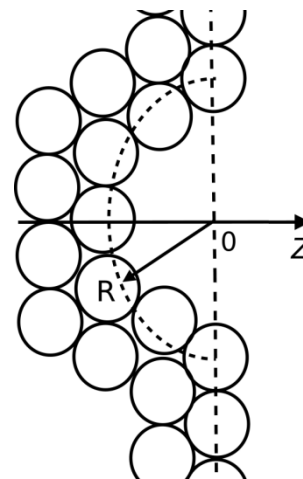
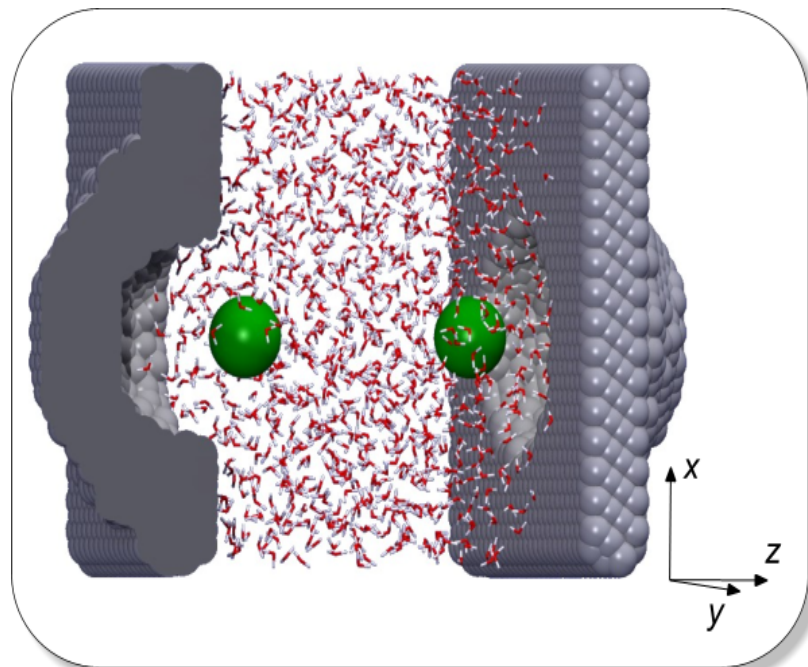
Wykalibrowana względem danych doświadczalnych dla jonu Na<sup>+</sup>,  
 $\Delta G_{Na^+} = -365$  kJ/mol (Marcus, Chem.Soc, Faraday Trans, 87, p2995)



Wykalibrowana względem danych doświadczalnych dla metanu,  
 $\Delta G_{CH_4} = 8.4$  kJ/mol (Ben-Naim, JCP, 81, p2016)

# Układ badawczy

- dwie, równoległe ściany z wnękami
- $R \in \{3, 5, 8\} \text{ \AA}$
- 1030 cząsteczek wody
- dwie cząsteczki metanu
- rozmiary  $30 \times 30 \times 30 \text{ \AA}$
- periodyczne warunki brzegowe  $XY$
- warunki symulacji:  $NVT$
- czasy symulacji:  $\sim 1 - 30 \text{ ns}$





# Trzy oblicza hydratacji hydrofobowej

- o małe obiekty (cząsteczka metanu):  
niezaburzona sieć wiązań wodorowych,  
cząsteczki wody tracą jedynie słabo związanych sąsiadów,  
 $\Delta H < 0$ ,  $-T\Delta S > 0$ ,  $\Delta G > 0$
- o duże obiekty (płaskie ściany):  
zaburzona sieć wiązań wodorowych,  
utrata silnych oddziaływań przez cząsteczki warstwy przypowierzchniowej,  
 $\Delta H > 0$ ,  $-T\Delta S < 0$ ,  $\Delta G > 0$
- o obiekty wklęsłe (wnęki):  
wysuszenie powierzchni hydrofobowej,  
fluktuacje gęstości, obejmujące spektrum stanów metastabilnych (układ R8)



# Wnioski

- o najważniejsze wyniki :

  - zaobserwowanie i analiza zjawiska wysuszenia we wnękach hydrofobowych,

  - wyznaczenie potencjałów średniej siły dla oddziaływania cząsteczki metanu z wnękami

- o i ich znaczenie:

  - możliwość lepszego zrozumienia funkcjonowania oraz roli hydrofobowych struktur biologicznych o wklęsłych powierzchniach (np. miejsc wiążących ligandy, kanałów przezbłonowych, rdzeni białkowych),

  - podstawy do rozwijania i parametryzacji użytecznych modeli oddziaływań hydrofobowych

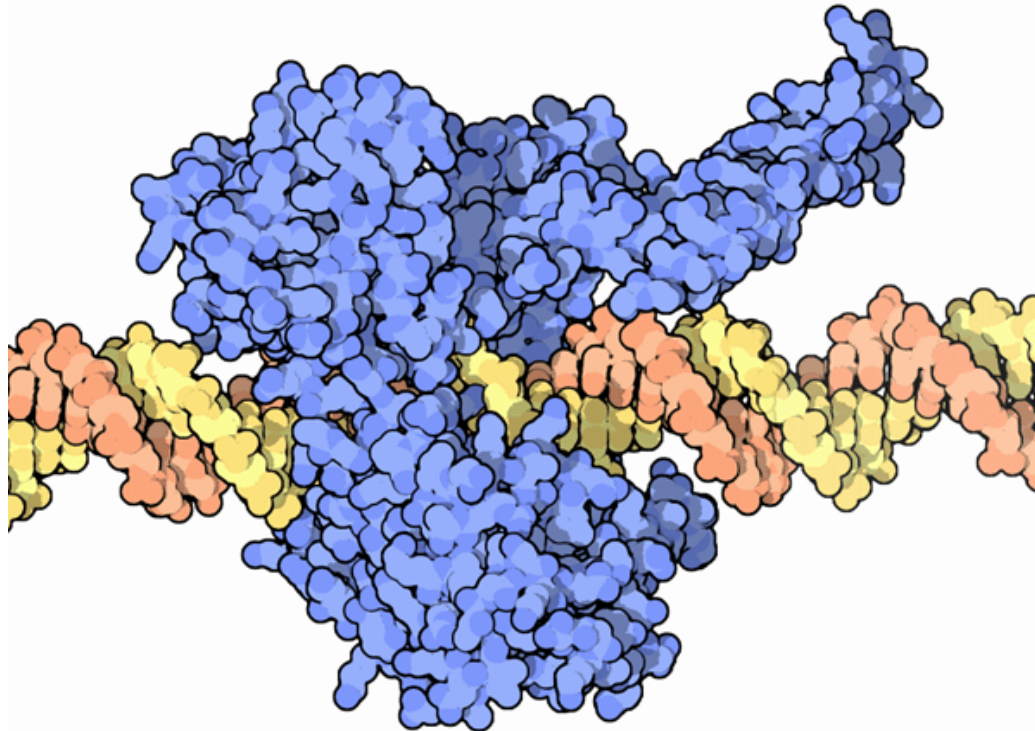
Topoizomeraza 1  
biologiczna nanomolekularna maszyna,  
której aktywność sterowana jest m.in. tzw. białkami RRM

A.M. Trzcinska-Daneluti, A. Gorecki, A. Czuby, B. Kowalska-Loth, A. Girstun, M. Murawska, B. Lesyng, K. Staron,  
*RRM Proteins Interacting with the Cap Region of Topoisomerase I*,  
J. Mol. Biol. **369**, 1098-1112 (2007)

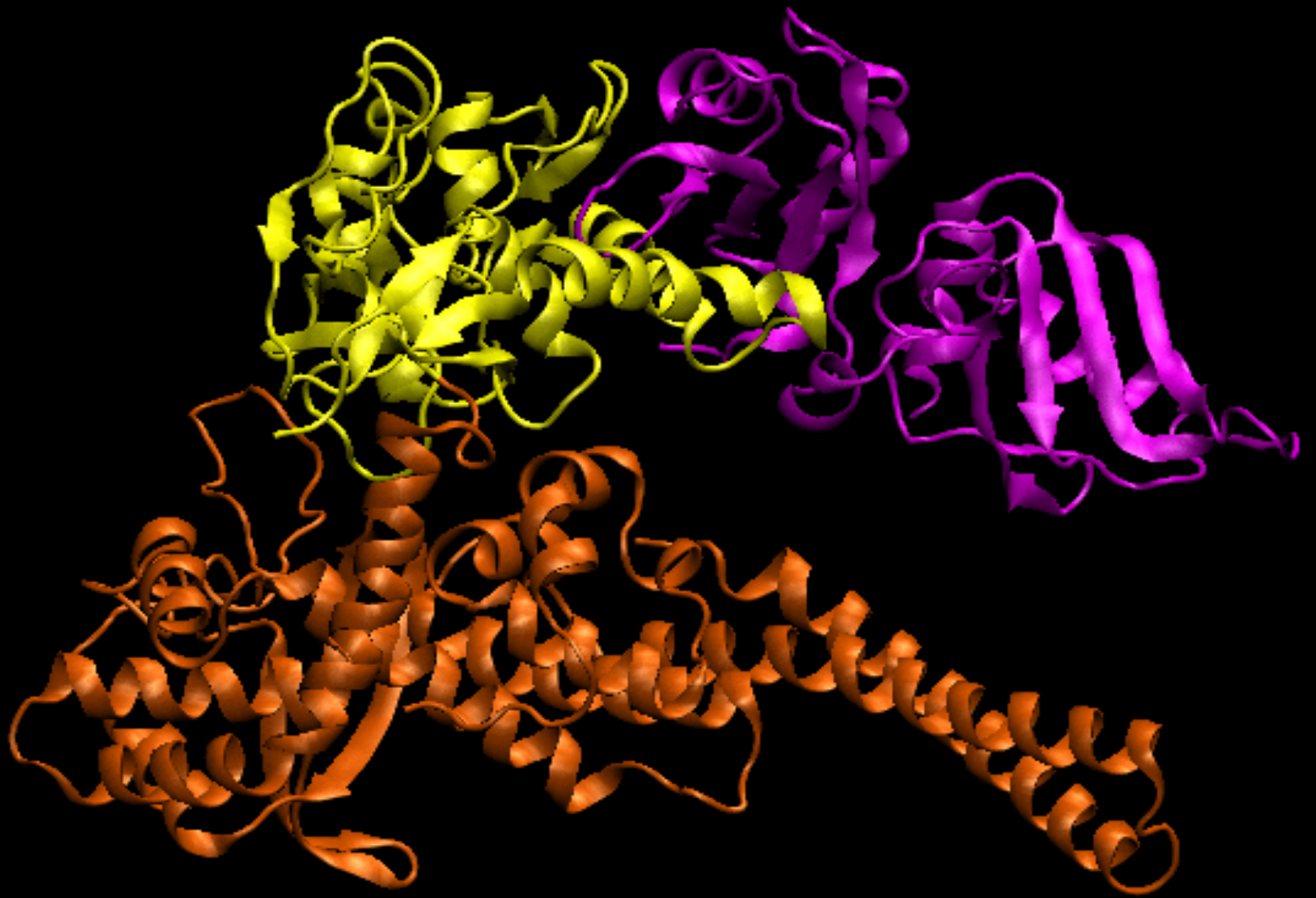
**Topoizomerazy** – grupa enzymów konwertujących energię chemiczną pochodzącą od ATP w energię torsyjnego napięcia cząsteczki o superhelikalnej strukturze. *In vivo* topoizomerazy rozplatają podwójną helisę DNA, udostępniając w ten sposób matrycę dla enzymów replikacyjnych lub transkrypcyjnych. W zależności od ilości rozrywanych jednorazowo wiązań fosfodiesterowych wyróżniamy:

topoizomeraza I - hydroliza jednego wiązania - nacięcie jednej nici

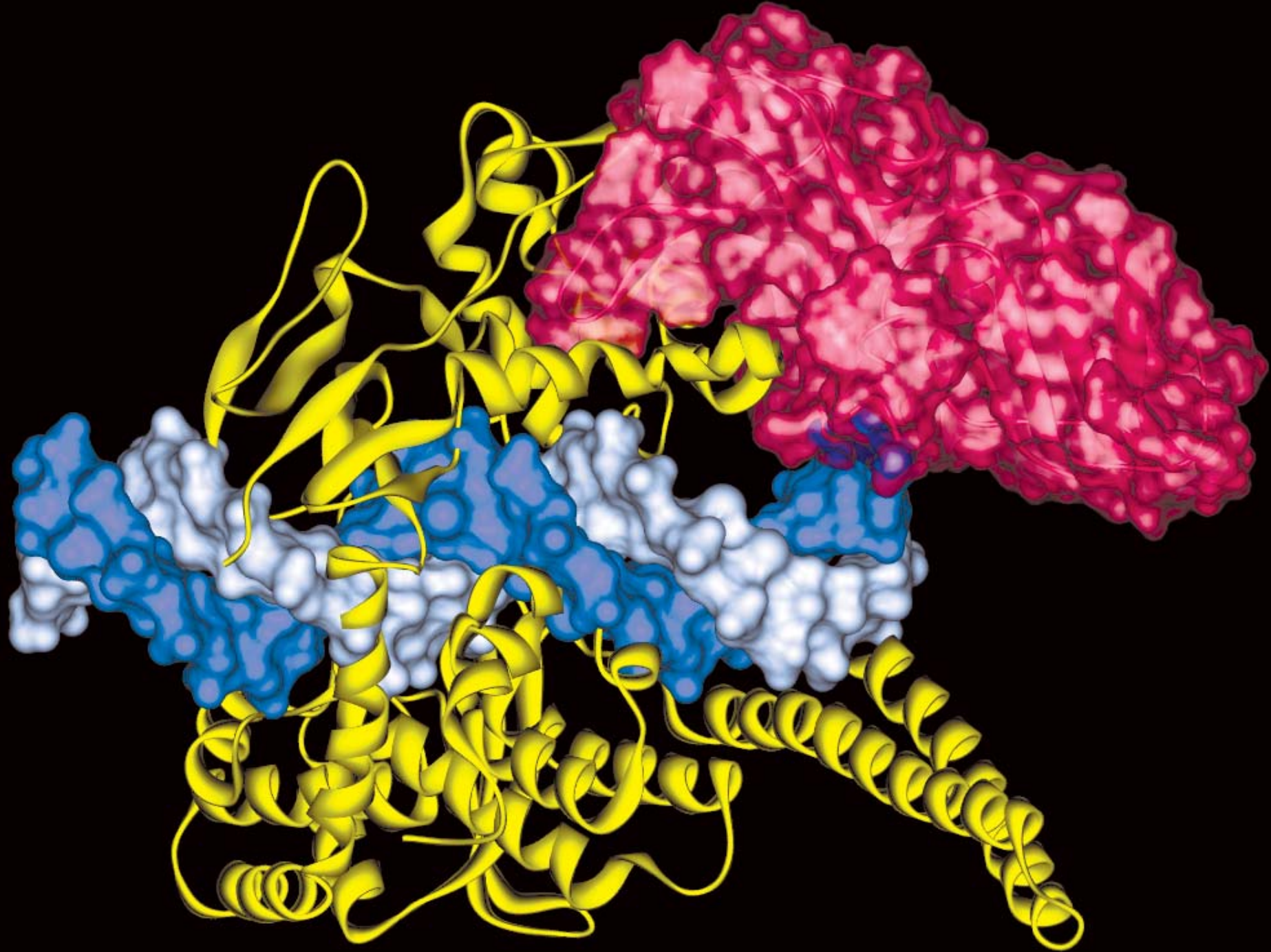
topoizomeraza II - hydroliza dwóch wiązań - nacięcie obu nici



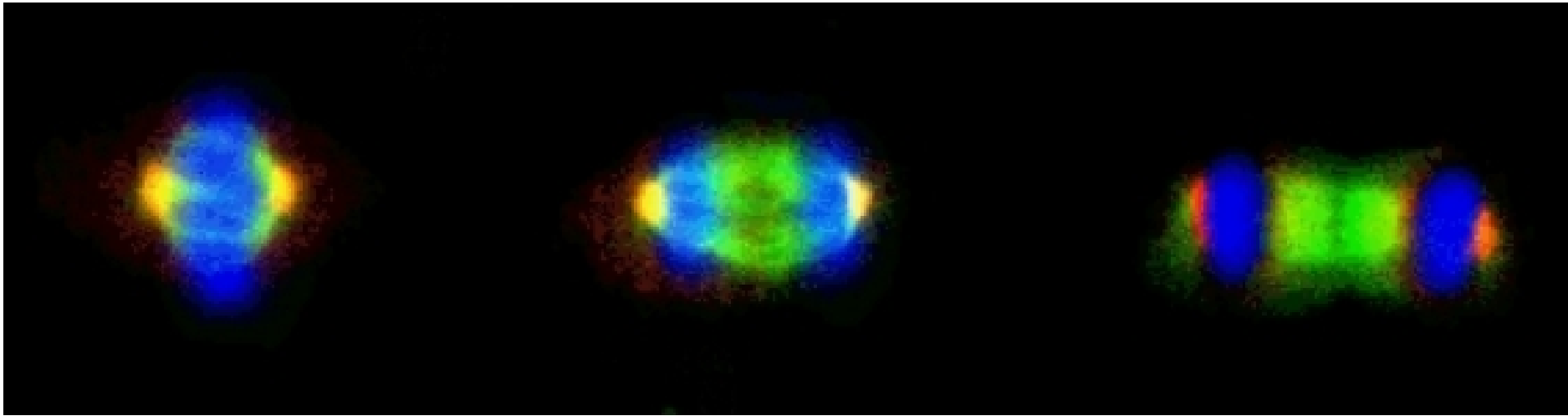
Topo 1







# Mikrotubule

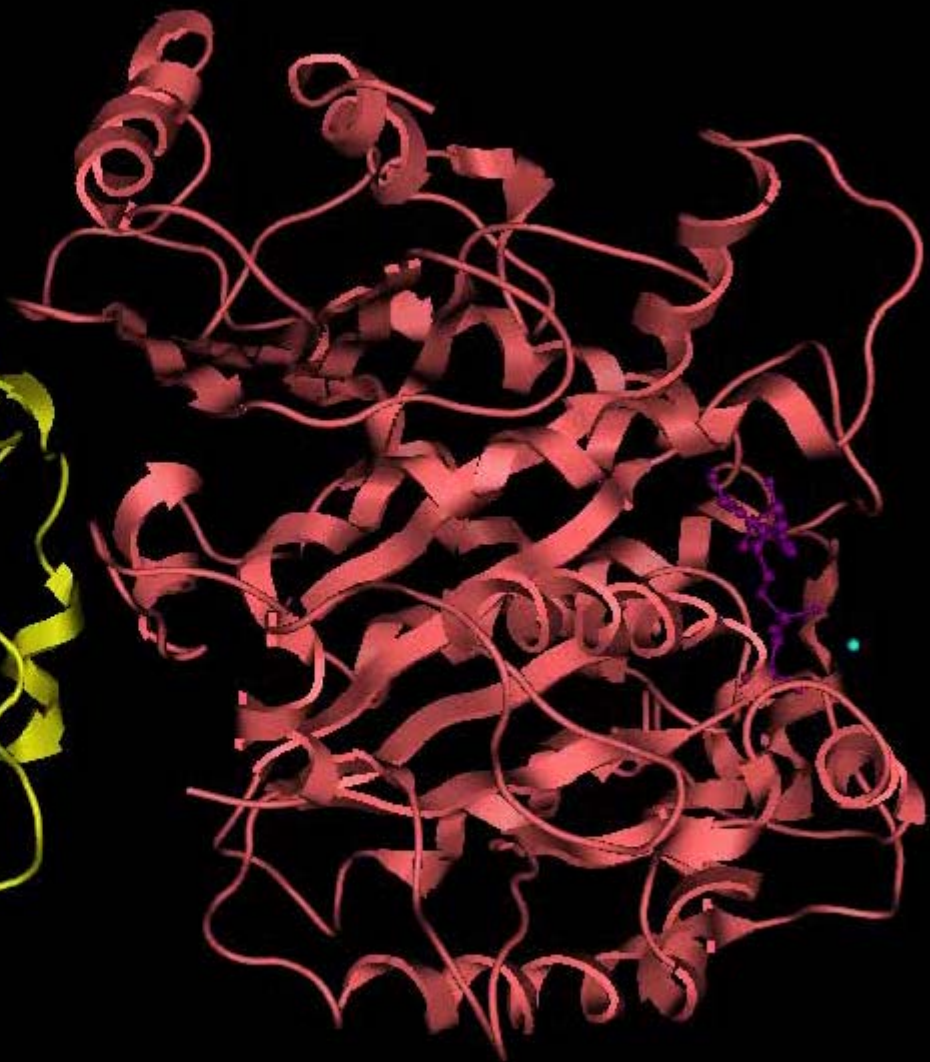
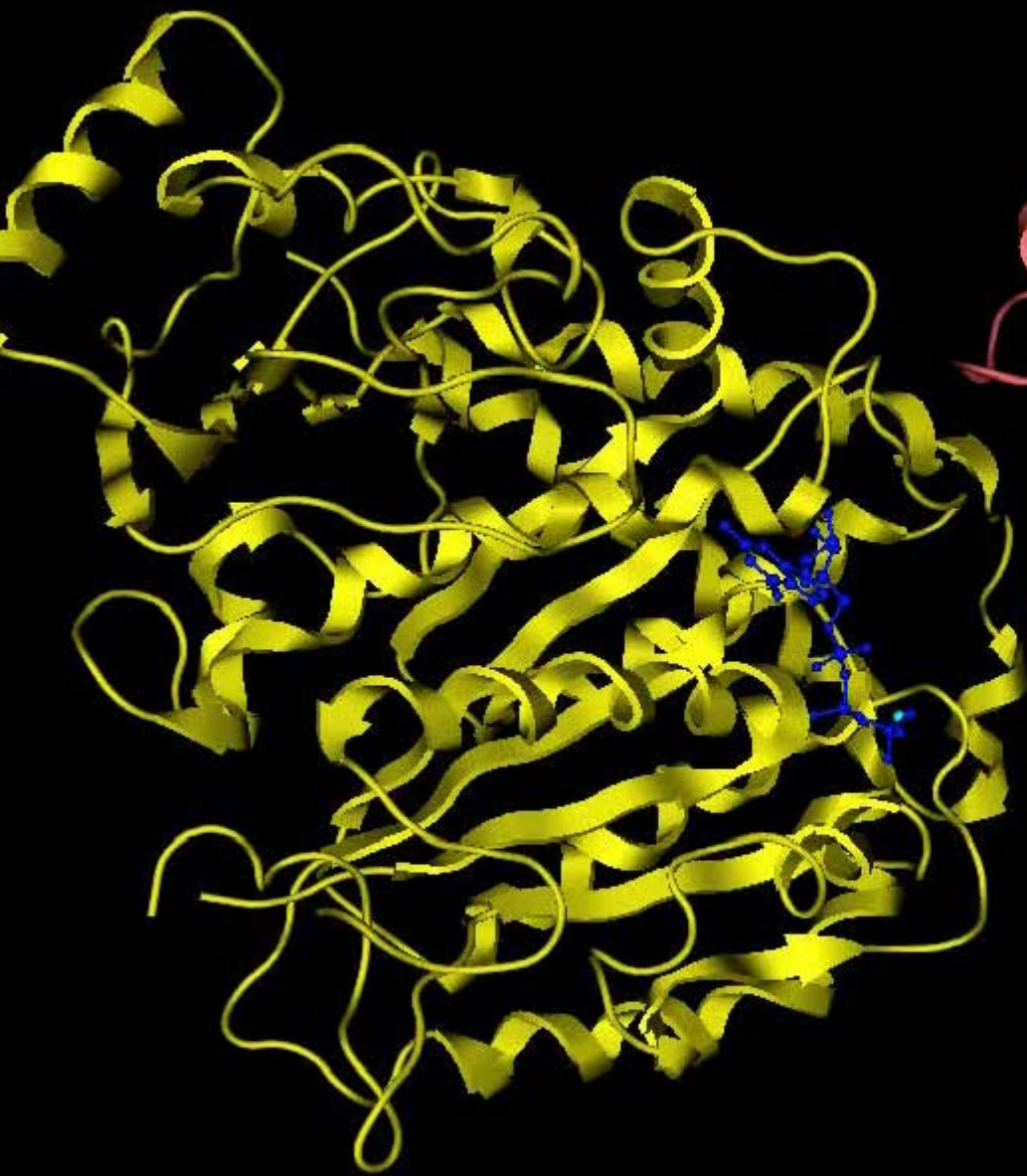


zielony --- tubulina

czerwony ---  $\gamma$ -tubulina

niebieski --- DNA





# Wieloskalowy model rozpoznawania się układów (bio)molekularnych.

Zastosowanie do oddziaływań niskocząsteczkowych ligandów  
(potencjalnych molekuł leku) z białkami

M.Gruziel, P.Kmieć, J.Trylska, B.Lesyng, *Selected Microscopic and Mesoscopic Modeling Tools and Models*, "Molecular Materials with Specific Interactions - Modeling and Design", ed. W.A.Sokalski (vol. 4, "Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics", series editor J.Leszczynski) Springer, Dordrecht, str.203-224 (2007)

J.Kalinowski, B.Lesyng, *Protein-Ligand Docking with Two-Scale Recept Dynamics and QM/MM Potential*, From Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB08), eds. U. H. E. Hansmann, J. H. Meinke, S. Mohanty, W. Nadler, O. Zimmermann, John von Neumann Institute for Computing, NIC Series, **40** pp.117-120, 2008 (ISBN: 978-3-9810843-6-8, contributed talk, <http://www.fz-juelich.de/nic-series/volume40/nic-series-volume40.pdf> )

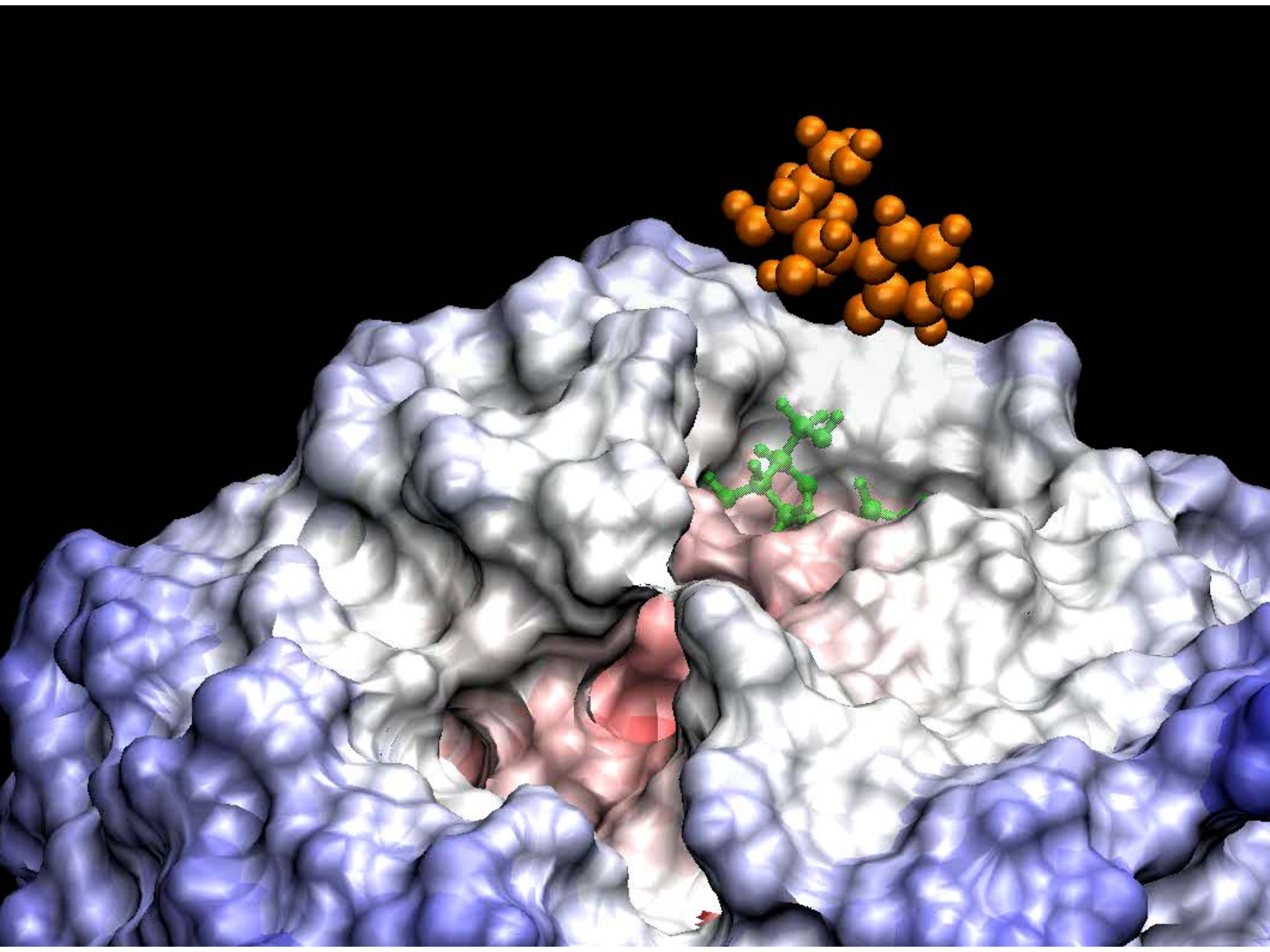


## Projekt PhDock

### Zadania:

- identyfikacja miejsc wiążących,
- „flexible docking” ligandów i receptorów,
- wyznaczenie energii wiązania metodami MM i QM, które będą w stanie uwzględnić electronowe efekty polaryzacyjne,
- wyznaczenie w miarę możliwości energii swobodnej wiązania.

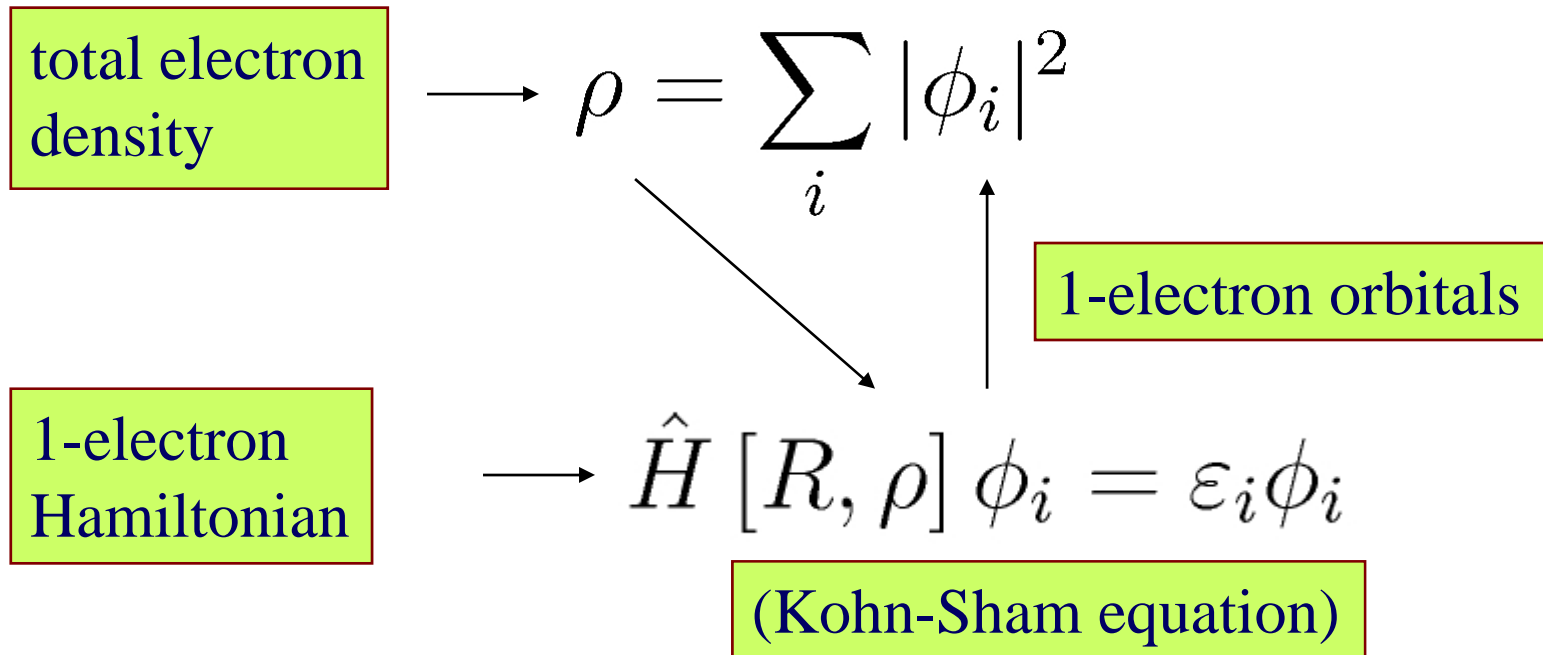




# Methoda SCC-DFTB

(Self Consistent Charge Density Functional Based Tight Binding Method,  
SCC DFTB, Frauenheim et al. Phys Stat. Sol. **217**, 41, 2000)

basic DFT concepts:



## The ligand energy and interactions with the receptor:

As mentioned, the receptor has its own dynamics. However, its structural changes influence the ligand dynamics.

The ligand QM/MM energy is approximated as:

$$E = E^{LJ} + E^{ES} [q^{\text{CM3} + \text{P}}; \epsilon] + E^{\text{QM}}$$

The terms are:

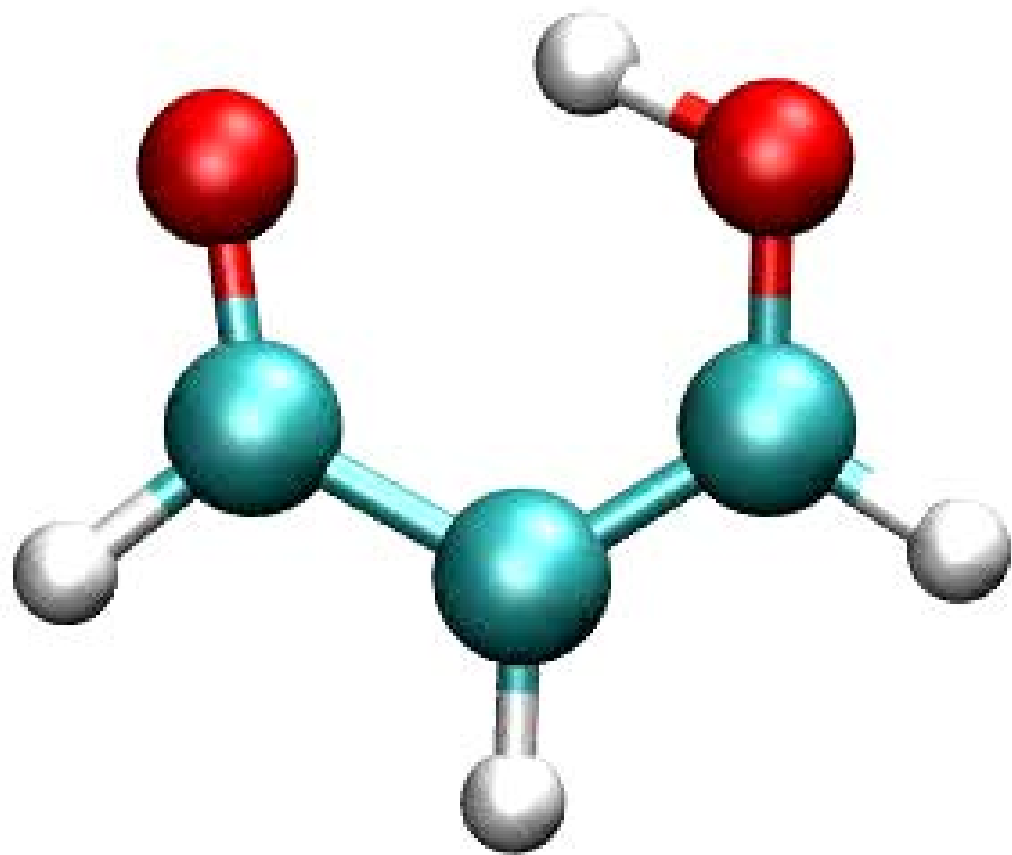
- ❑ Lennard-Jones interactions,
- ❑ electrostatic interactions of receptor charges (Amber) with the CM3 charges of the ligand, computed using SCC-DFTB, and
- ❑ quantum mechanical energy, which includes deformation and polarization contributions.



Detekcja relacji przyczynowości w przemianach  
strukturalnych (dynamice molekularnej)  
układów (bio)molekularnych  
Zrozumieć - DLACZEGO jest tak jak jest ?

Gorecki, J. Trylska, B. Lesyng, *Causal Relations in Molecular Dynamics from the Multivariate Autoregressive Model*, Europhys. Lett., **75**, 503-509 (2006)

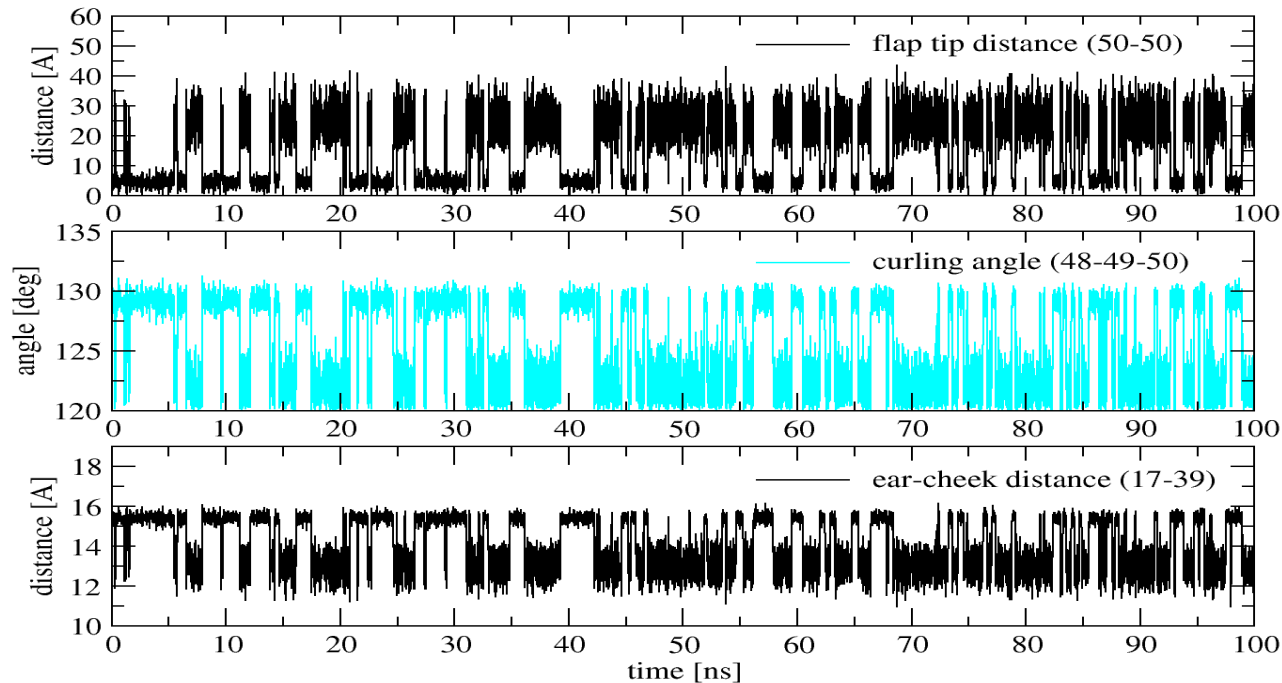
Gorecki, J. Trylska, B. Lesyng, *Causality and Correlation Analyses of Molecular Dynamics*, in "Computational Biophysics to Systems Biology (CBSB07)", John von Neumann Institute for Computing, Julich, Germany, 2007) NIC Series, U.H.E. Hansmann, J.Meinke, S. Mohanty, O. Zimmemann (Editors) John von Neumann Institute for Computing, Juelich, NIC Series, Vol. 36, ISBN 978-3-9810843-2-0, pp. 25-30, 2007 (<http://www.fz-juelich.de/nic-series/volume36/lesyng.pdf>)



# Input data

- Input data: signal channels, here "observables" (snapshots) from MD or QCMD, at consecutive time-instants. These can also be projections on PCA directions

Flap opening dynamics - PCA mode 0 (NVE)



# MVAR model

- Purpose - detecting time-shifted linear couplings with MultiVariate Autoregressive Model(MVAR),
- The MVAR model plays a role of the searching engine for correlations.

$$\mathbf{X}(t) = \{X_1(t), \dots, X_k(t)\}$$

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{i=1}^p \mathbf{A}(i) \mathbf{X}(t - i * dt) + \mathbf{E}(t)$$

$p$  – model order

Vector of  $k$  analyzed variables in time  $t$

Vector of uncorrelated noise (dimension  $k$ )

Fitted model coefficients – matrices of  $k \times k$  dimension

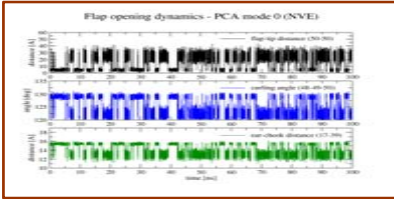
- Linear correlations at the same time (the so called instant causalities) can be detected by residual covariance matrix:

$$\mathbf{V} = \langle \mathbf{E}^T(t) \mathbf{E}(t) \rangle$$

# Conventional Granger causality approach

C. W. J. Granger, *Econometrica*, **37**, 424-438, 1969

Data –  $k$  variables (channels),  $N$  time-steps



$$\mathbf{X}(t) = \{X_1(t), \dots, X_k(t)\}$$

Optional normalization

$$\langle x_i \rangle = 0, \sigma(x_i) = 1$$

**One MVAR fit** - estimators of variables based on the whole variables set;  
 **$k$  MVAR fits** – estimators of variables based on exclusions of the  $X_j$  variable

$$\mathbf{X}^{(j)}(t) = \{X_1, \dots, X_{j-1}, X_{j+1}, \dots, X_k\}$$

$$\mathbf{X}(t) = \sum_{i=1}^p \mathbf{A}(i) \mathbf{X}(t-i) + \mathbf{E}(t)$$

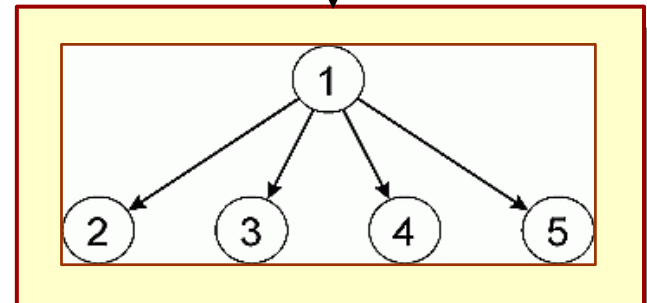
$$\mathbf{X}^{(j)}(t) = \sum_{i=1}^p \mathbf{A}^{(j)}(i) \mathbf{X}^{(j)}(t-i) + \mathbf{E}^{(j)}(t)$$

$$\mathbf{V} = \langle \mathbf{E}^T(t) \mathbf{E}(t) \rangle, \mathbf{V}^{(j)} = \langle \mathbf{E}^{(j)T}(t) \mathbf{E}^{(j)}(t) \rangle$$

$$\sigma^2(X_i | \mathbf{X}) = V_{ii}, \sigma^2(X_i | \mathbf{X}^{(j)}) = V_{ii}^{(j)}$$

Causality measure:

$$J_{ij} = 1 - \frac{\sigma^2(X_i | \mathbf{X})}{\sigma^2(X_i | \mathbf{X}^{(i)})} \in [0; 1]$$



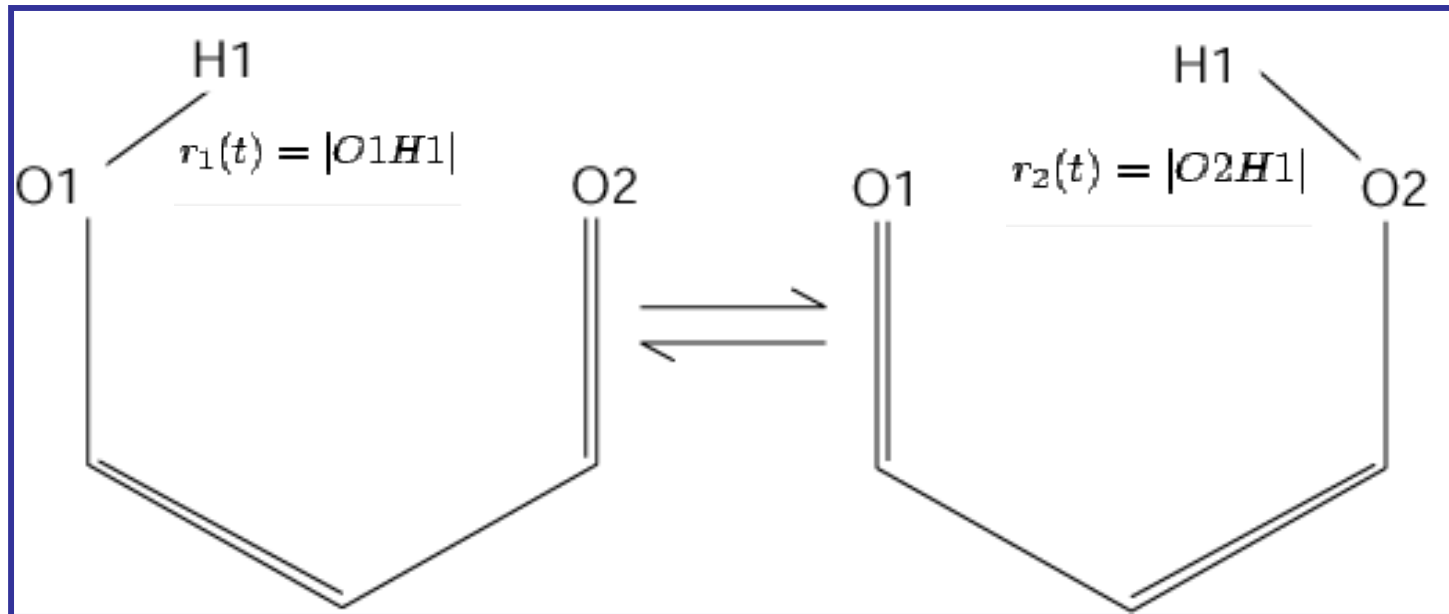
# Test analysis

- Microscopic MD trajectories of a model linear set of atoms.
- Microscopic **SCC-DFTB** MD trajectories of a small, model molecule - malonaldehyde.

A.Gorecki, J.Trylska, B.Lesyng,  
Causal Relations in Molecular Dynamics  
from the Multi-variate Autoregressive Model,  
Europhysics Letters, 75, pp.1-7(2006)



# Malonaldehyde



$$X_0(t) = |O1O2|$$

$$X_1(t) = |O1H1|$$

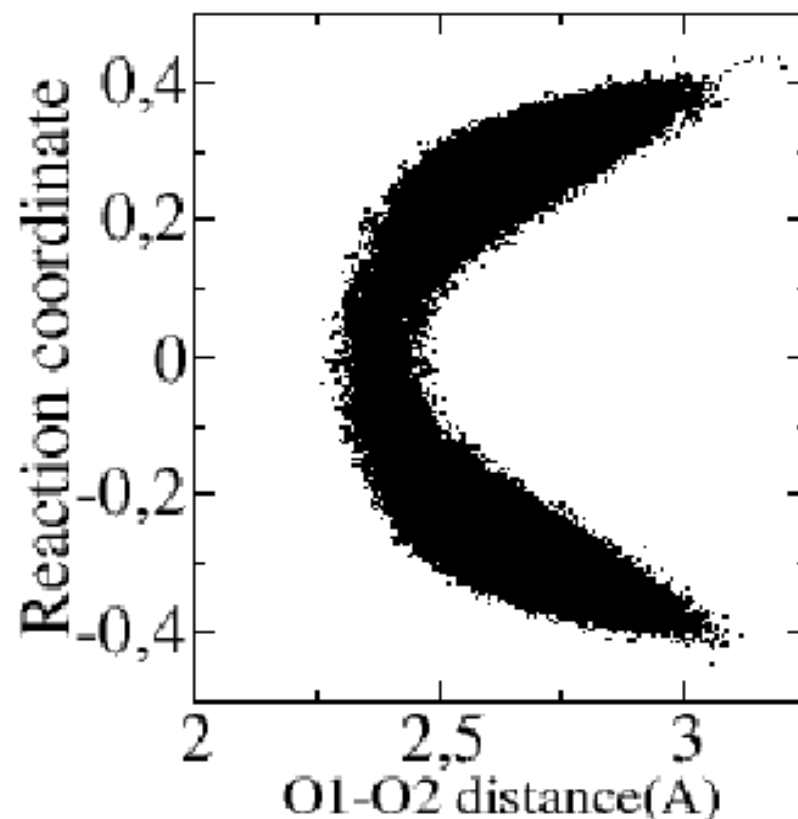
$$X_2(t) = |O2H1|$$

$$X_0(t) = |O1O2|$$

$$Y_1(t) = \frac{|r_1(t) - r_2(t)|}{r_1(t) + r_2(t)},$$

# Malonaldehyde - reaction path

$$\eta = (r_1(t) - r_2(t)) / (r_1(t) + r_2(t))$$



$$X_0(t) = |O1O2|$$

# Malonaldehyde - causality relations

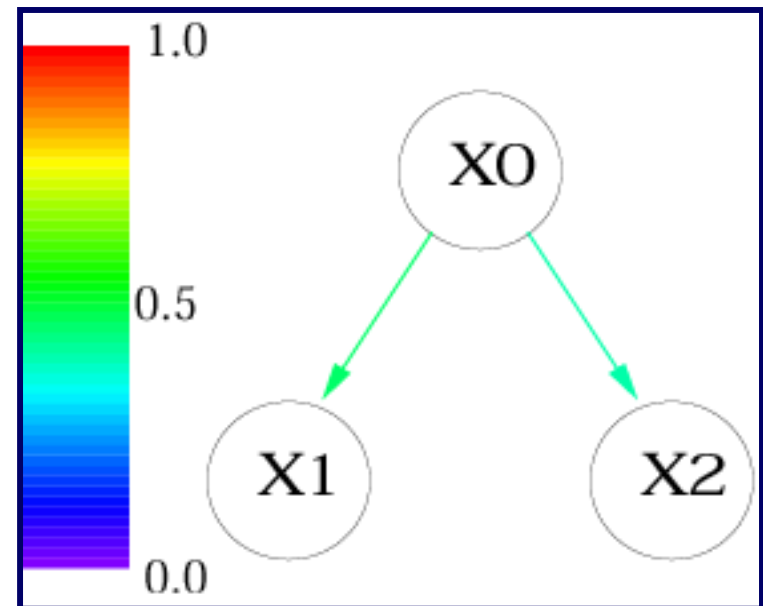
$$X_0(t) = |O1O2|$$

$$X_1(t) = |O1H1|$$

$$X_2(t) = |O2H1|$$

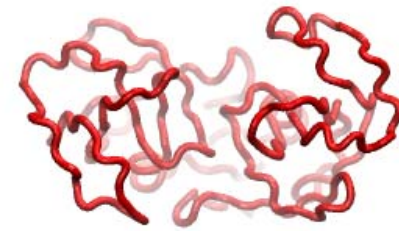
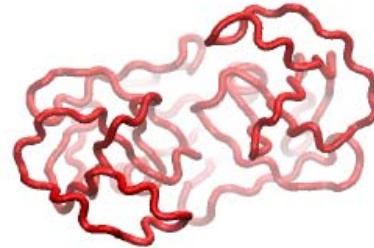
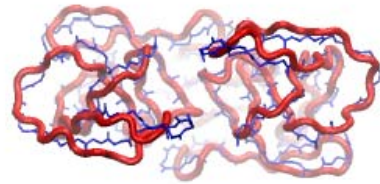
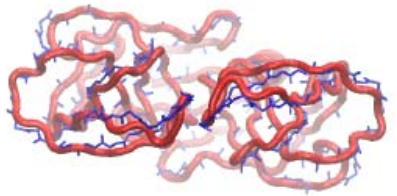
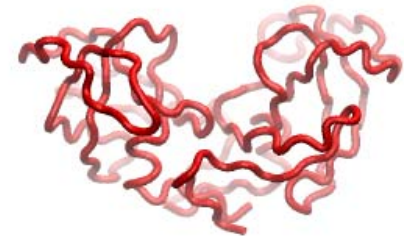
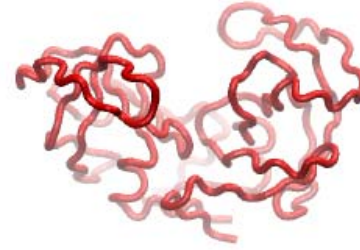
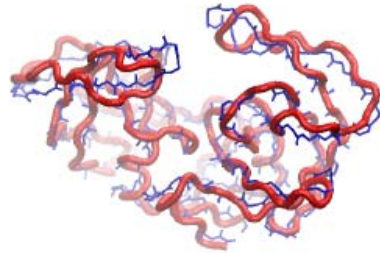
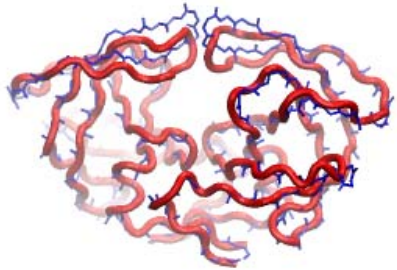
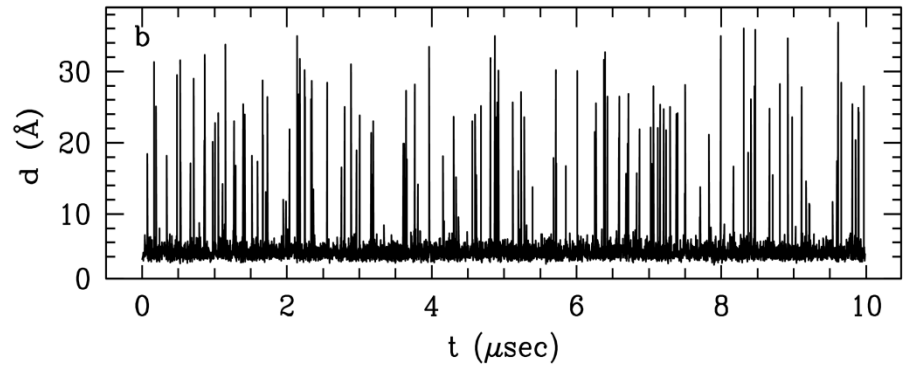
$$J_{ij} \in [0; 1]$$

i \ j	X0	X1	X2
X0		0.07	0.07
X1	0.46		0.11
X2	0.4	0.09	



# Flap opening dynamics

"Bunches" of opening events separated by longer closed intervals: Tossini et al., *J.Struct.Biol.*, 157, 606 (2007)



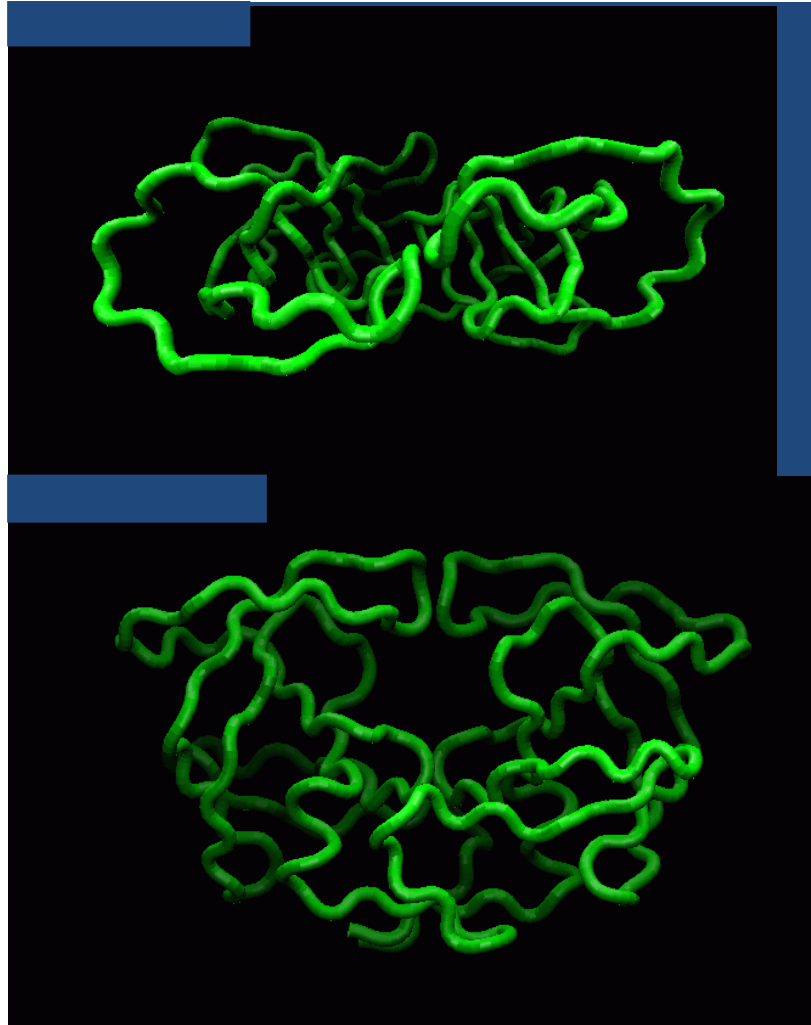
closed  
 $\sim 5\text{Å}$

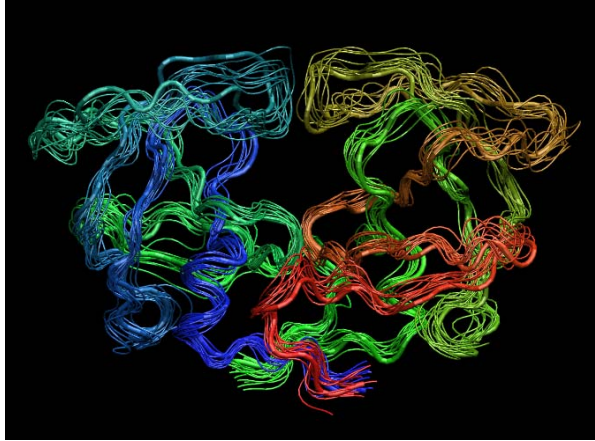
semi-open  
 $\sim 12\text{Å}$

open  
 $\sim 20\text{Å}$

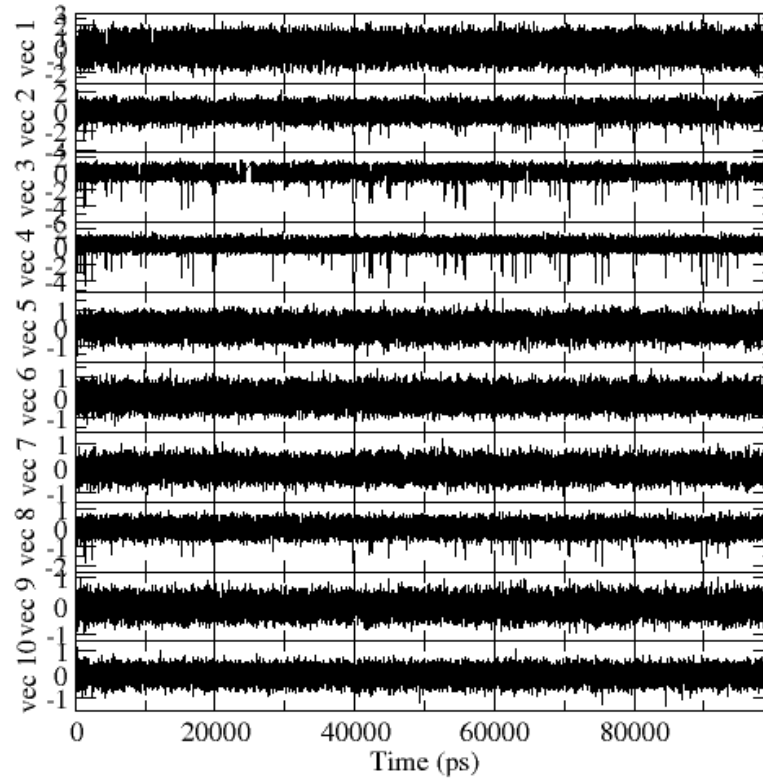
wide-open  
 $\sim 35\text{Å}$

# First principal mode of HIV-1





projection on eigenvectors (nm)





# Schemat funkcjonowania stanowisk VR

