

Національна академія наук України  
Міністерство освіти та науки України  
Державна наукова установа «Київський академічний інститут»  
Кафедра теоретичної та математичної фізики

ПРЕЗЕНТАЦІЯ ДО КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ МАГІСТРА НА ТЕМУ:

**ВНУТРІШНЯ ДИНАМІКА МОЛЕКУЛ ВОДИ У ФОРМУВАННІ  
СТРУКТУРИ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ БІОЛОГІЧНИХ МОЛЕКУЛ:  
ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ДИНАМІКИ**

Студентки КАУ  
Решотки Богдани Сергіївни  
Науковий керівник:  
канд. фіз.-мат. наук  
Перепелиця Сергій Миколайович

Київ, 2020

# Класична молекулярна динаміка

Молекулярно-динамічна симуляція – це набір методів для теоретичного дослідження складних систем з великою кількістю частинок. На сьогоднішній день метод молекулярної динаміки являється одним з найбільш потужних методів, який прирівнюється до експерименту. Основною задачею МД є передбачити молекулярну поведінку системи на масштабах довжини 1-100 нм, при часових масштабах від 10 фс до 10 мкс. Характерні масштаби часу і довжини, якими оперує

1 Початкові координати  $(x_1, x_2, \dots)_0$  та швидкості  $(v_1, v_2, \dots)_0$

2 Параметри силового поля

3 Межові умови

4 Інтегрування рівнянь руху  $F = -\text{grad}(U)$

5 Отримані координати  $(x_1, x_2, \dots)_{res}$  та швидкості  $(v_1, v_2, \dots)_{res}$

6 Візуалізація результатів



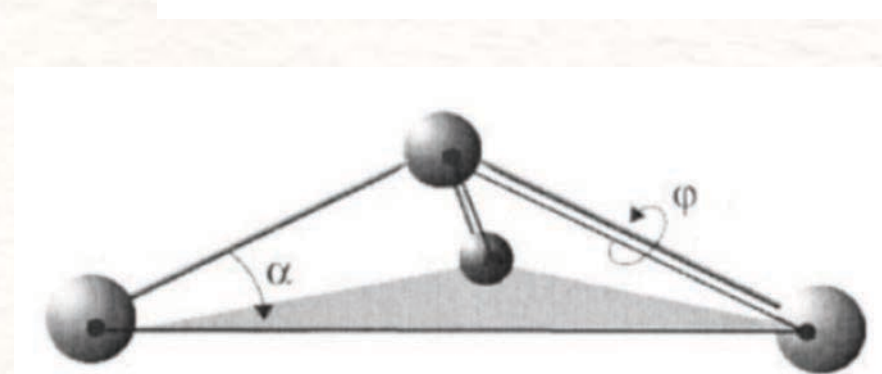
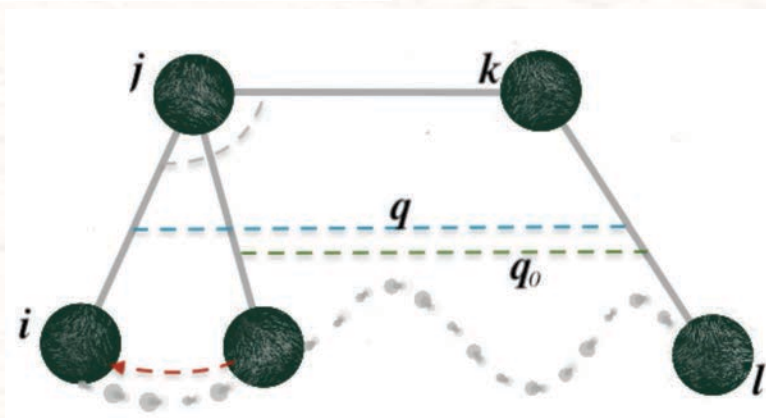
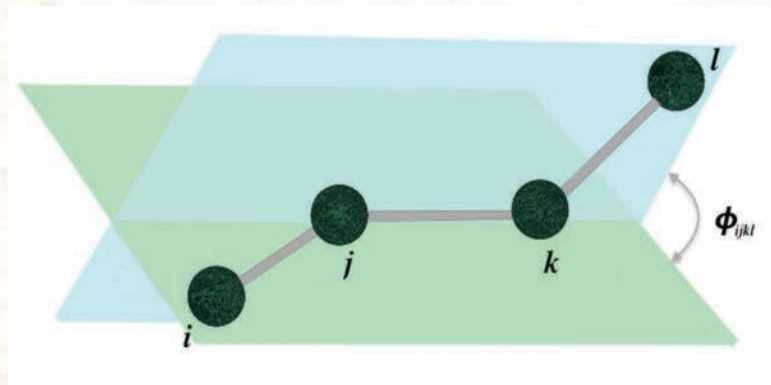
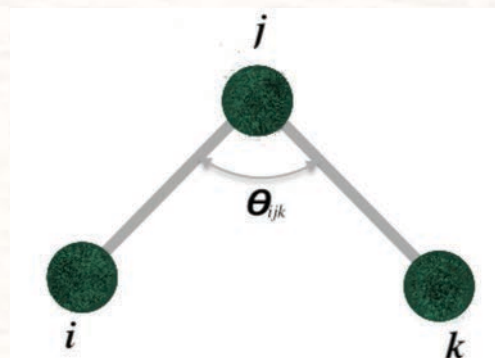
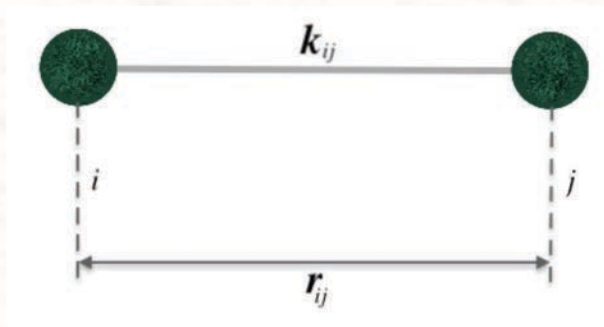
# Параметри силового поля

Загальний потенціал силового поля CHARMM (яким ми користувалися) має вигляд

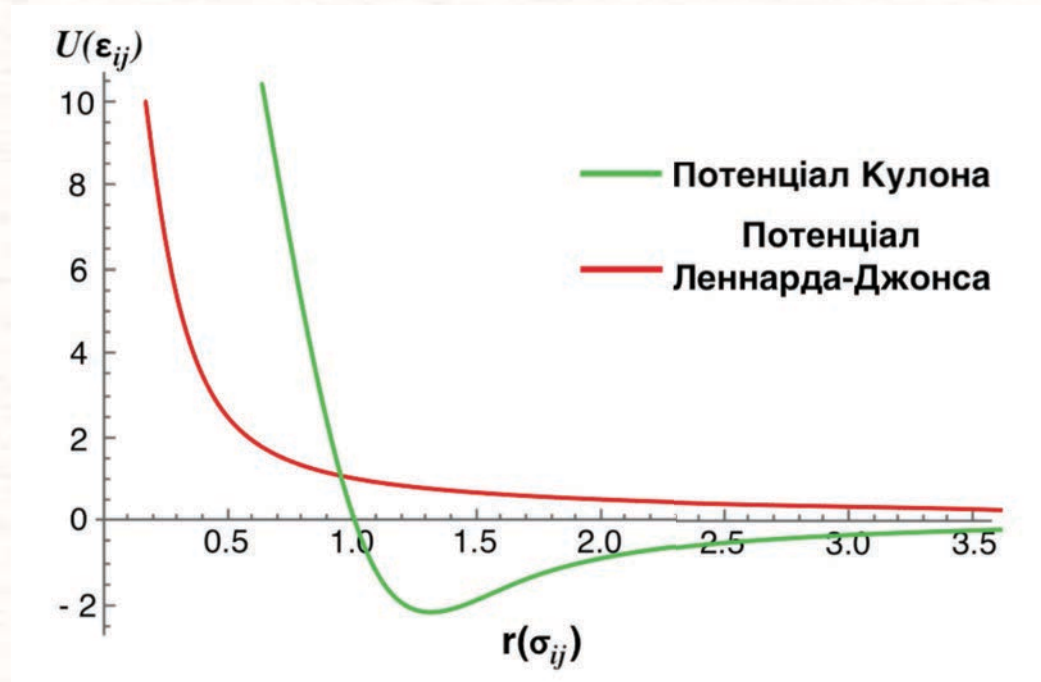
$$\begin{aligned} U(\vec{r}) &= \sum_{bond} K_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{Urey-Bradley} K_{UB} (S - S_0)^2 + \sum_{dehedrals} K_\phi (1 \\ &+ \cos(n\phi - \delta))^2 + \sum_{impropers} K_\omega (\omega - \omega_0)^2 + \sum_{non-bondedpair} \left\{ \epsilon_{ij}^{min} \left[ \left( \frac{R_{ij}^{min}}{r_{ij}} \right)^{12} - 2 \left( \frac{R_{ij}^{min}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \right. \\ &\left. + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0\epsilon r_{ij}} \right\} + \sum_{residues} U_{CMAP}(\phi, \psi) \end{aligned}$$

# Параметри силового поля

$$U_{\text{зв'язані}}(r) = \sum_{i,j}^{\text{зв'язки}} \frac{k_{ij}^{\text{зв'язку}}}{2} (l_{ij} - l_{ij}^{\text{рівн}})^2 + \sum_a^{\text{кути}} k_a^{\text{кутове}} (\theta_a - \theta_a^{\text{рівн}})^2 + \sum_d^{\text{двогранні кути}} k_d^{\text{двогран кута}} (1 + \cos(n\varphi_d - \varphi_d^{\text{рівн}})) + \sum_{\text{impropers}} K_\omega (\omega - \omega_0)^2 + \sum_{\text{Urey-Bradley}} K_{UB} (S - S_0)^2$$



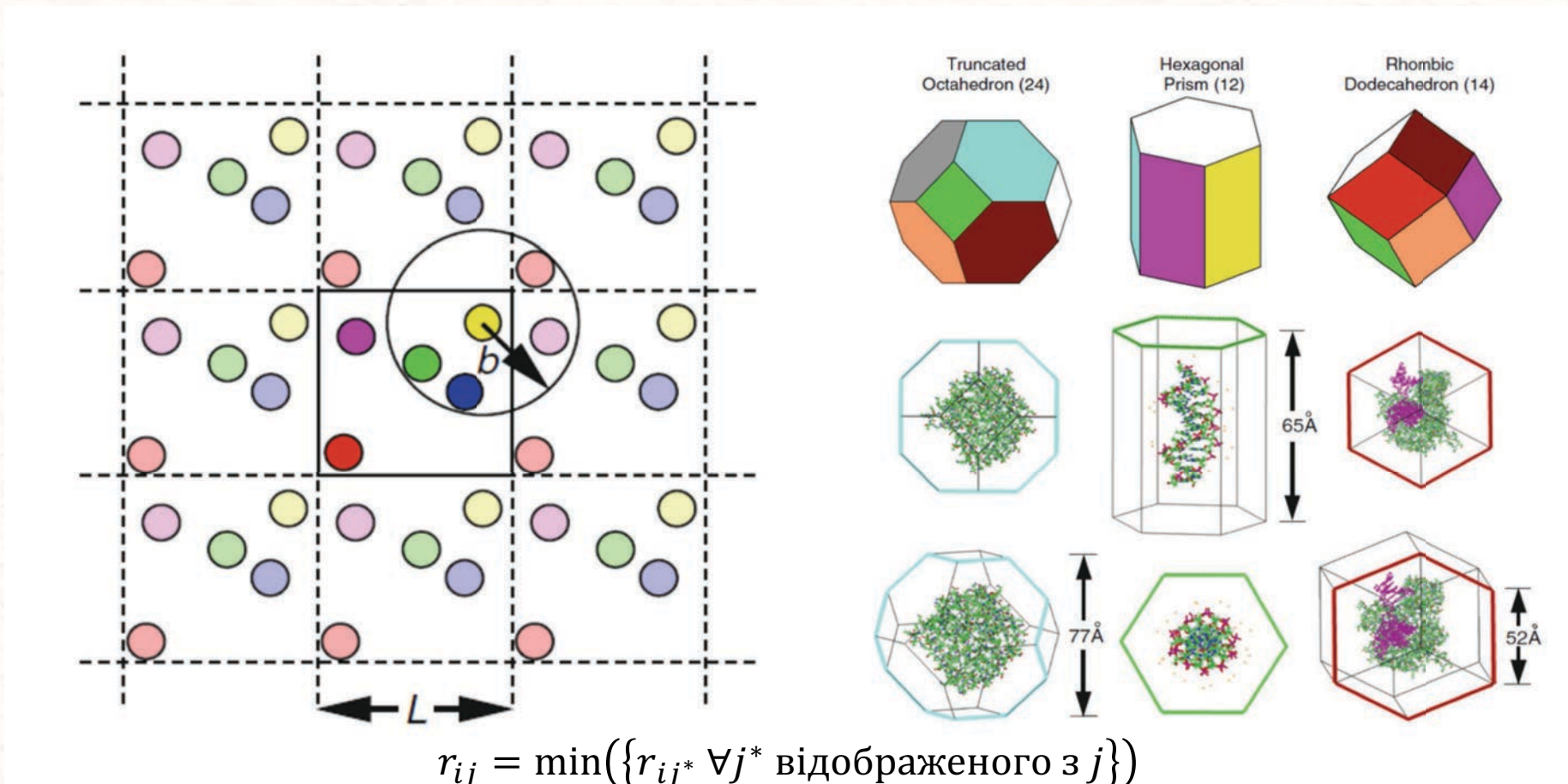
# Параметри силового поля



$$U_{\text{не зв'язані}} = \sum_i \sum_{j>i} U_{LJ}(r_{ij}) + U_c(r_{ij}) =$$
$$= \sum_i \sum_{j>i} 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + k_e \frac{Q_i Q_j}{r_{ij}}$$



# Межові умови періодичні граничні умови, які поєднуються з умовою мінімального зображення



[1] Перепелиця С. М. / Лекційна презентація/ Метод молекулярної динаміки та його застосування в моделюванні біологічних молекул/ 2018 рік.

# Рівняння руху

За самою своєю ідеєю МД від самого початку була орієнтована на використання початкової структури, а її теоретичний фундамент опирався на застосування рівнянь руху Ньютона для вивчення еволюції системи:

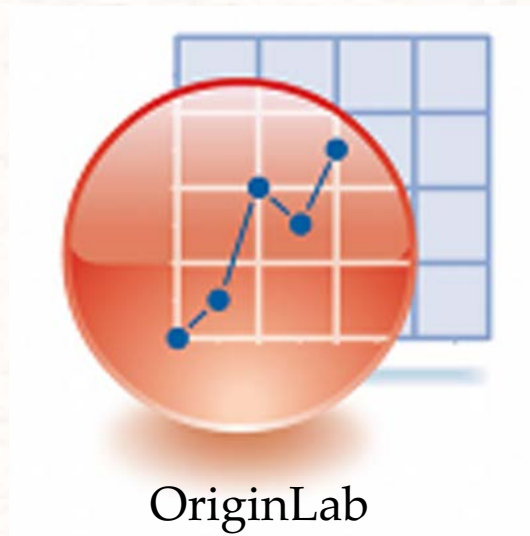
$$\mathbf{F}_i = m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \frac{\partial \mathbf{p}_i}{\partial t} = \frac{\partial U(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)}{\partial \mathbf{r}_i}$$

В своїй роботі ми використовували. Рівняння Ланжевена

$$M \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = \mathbf{F}(\mathbf{r}) - \gamma \frac{d\mathbf{r}}{dt} - \sqrt{\frac{2\gamma k_B T}{M}} R(t)$$



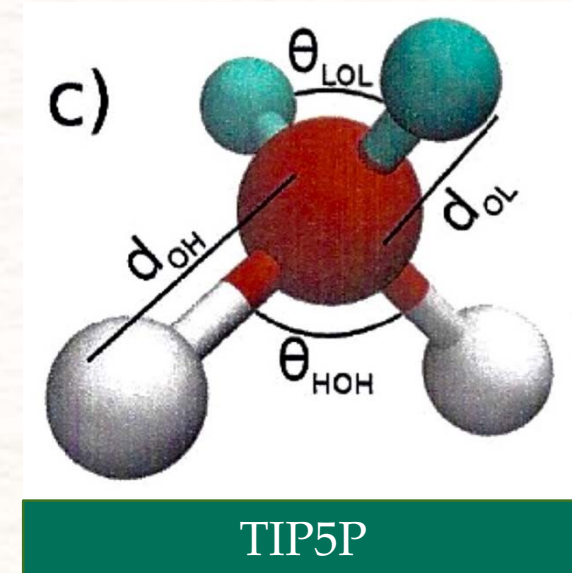
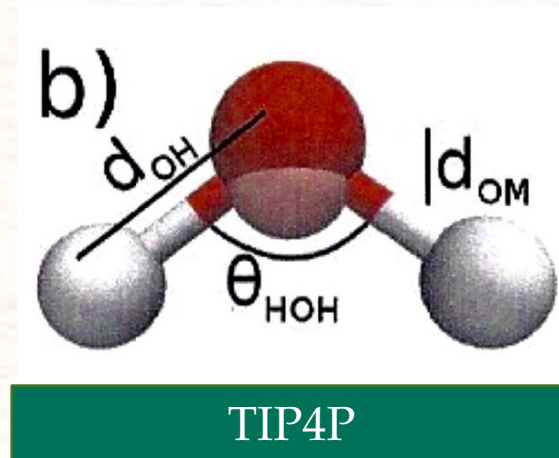
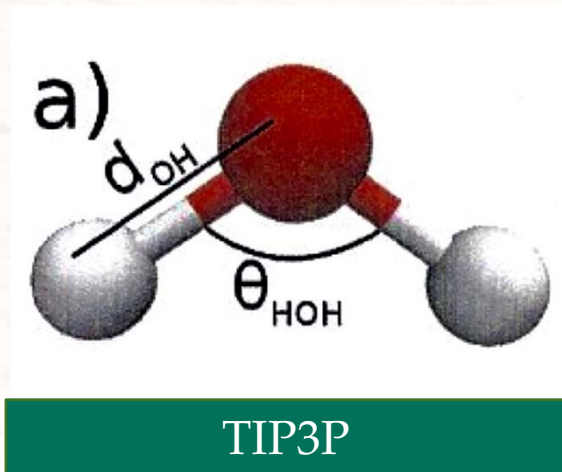
# Програмні пакети для аналізу результатів



Wolfram  
Mathematica



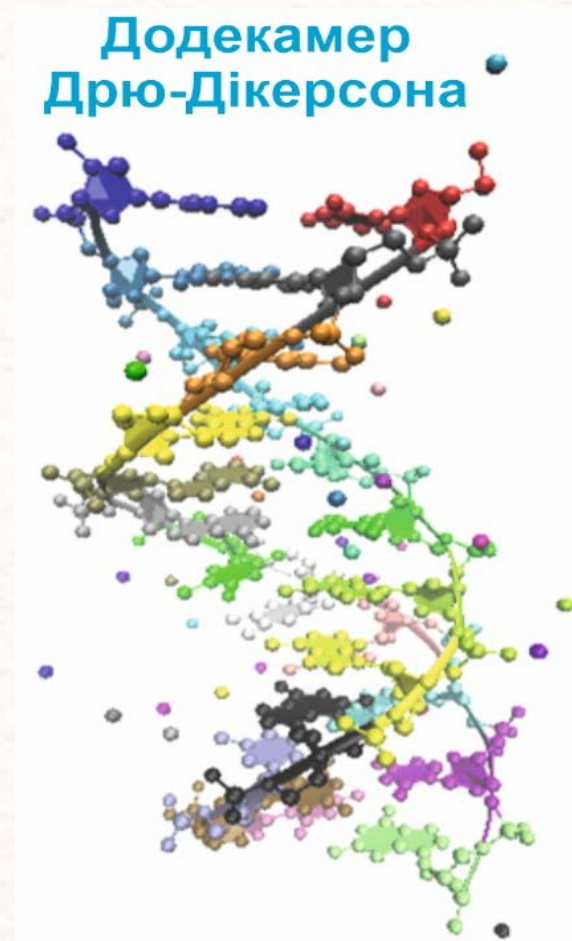
# Моделі молекули води



[1] Khalak, Y., Baumeier, B., and Karttunen, M. (2018) Improved general-purpose five-point model for water: TIP5P/2018. J. Chem. Phys., 149:224507

# Додекамер Дрю-Дікерсона

Додекамер Дрю-Дікерсона являється першим шматком ДНК, який вдалося синтезувати в кристалічній формі з чітко заданою послідовністю пар ДНК d(C-G-C-G-A-A-T-T-C-G-C-G). Фрагмент складається з 12 пар основ.



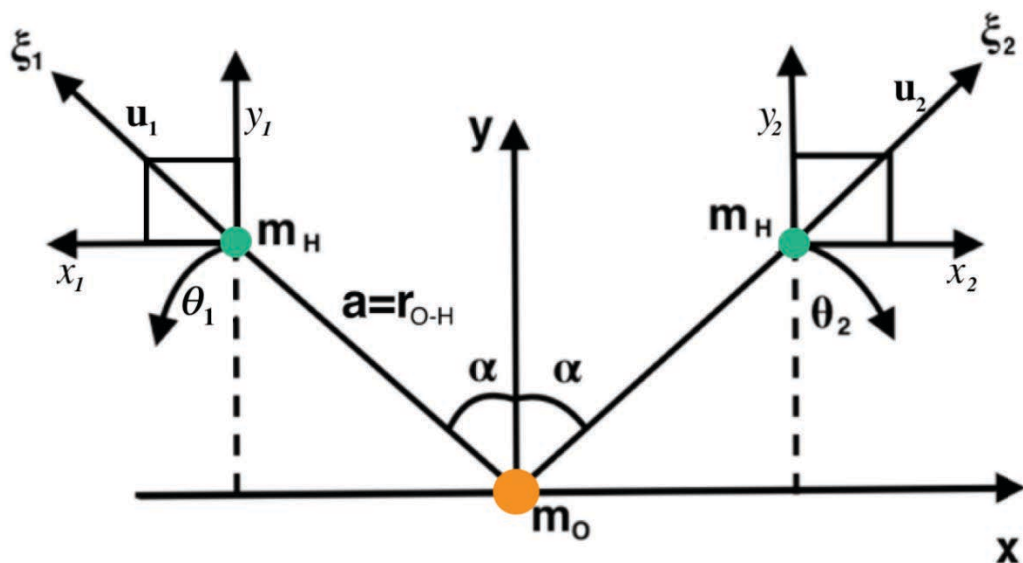


# Мета дослідження

**Метою даної наукової роботи** було вивчення ролі внутрішніх ступенів вільності моделей молекул води і оцінка їх ролі у формуванні водних розчинів біологічних молекул. В ході даного дослідження були отримані аналітичні вирази, для розрахунку спектрів коливань молекули води.

# Коливальна задача

Частоти коливань для молекули води отримуються аналітично



Координати атомів: Координати зміщень:

$$\begin{cases} \vec{a}_{1H} = \{-a \sin \alpha, a \cos \alpha\} \\ \vec{a}_{2H} = \{a \sin \alpha, a \cos \alpha\} \\ \vec{a}_O = \{0, 0\} \end{cases} \quad \begin{cases} \vec{u}_{1H} = \{x_1, y_1\} \\ \vec{u}_{2H} = \{x_2, y_2\} \\ \vec{u}_O = \{x_3, y_3\} \end{cases}$$

Вектори атомів зі зміщеннями:

$$\begin{cases} \vec{a}_{1H} + \vec{u}_{1H} = \{-a \sin \alpha + x_1, a \cos \alpha\} \\ \vec{a}_{2H} + \vec{u}_{2H} = \{a \sin \alpha, a \cos \alpha\} \\ \vec{a}_O + \vec{u}_O = \{x_3, y_3\} \end{cases}$$

Узагальнені координати

$$\begin{cases} \xi_1 = \sqrt{(x_1 - x_3)^2 + (y_1 - y_3)^2} \\ \xi_2 = \sqrt{(x_2 - x_3)^2 + (y_2 - y_3)^2} \end{cases}$$

$$\begin{cases} \theta_1 = \theta_1 \\ \theta_2 = \theta_2 \end{cases} \quad \begin{cases} \vec{a}_{H_1} = \{-(a + \xi_1) \sin(\alpha + \theta_1) + x_3, (a + \xi_1) \cos(\alpha + \theta_1) + y_3\} \\ \vec{a}_{H_2} = \{(a + \xi_2) \sin(\alpha + \theta_2) + x_3, (a + \xi_2) \cos(\alpha + \theta_2) + y_3\} \\ \vec{a}_O = \{x_3, y_3\} \end{cases}$$



## Лагранжіан даної системи

$$L = \frac{M}{2}(\dot{x}_3^2 + \dot{y}_3^2) + \frac{m_H}{4}[\dot{\rho}^2 + a^2\dot{\eta}^2 - 4\dot{x}_3(\dot{\rho} \sin \alpha + a\dot{\theta} \cos \alpha)] + \frac{m_H}{4}[\dot{\xi}^2 + a^2\dot{\theta}^2 + 4\dot{y}_3(\dot{\xi} \cos \alpha - a\dot{\theta} \sin \alpha)] - \frac{k}{4}(\xi^2 + \rho^2) - \frac{k_1}{2}\theta^2$$

## Рівняння руху

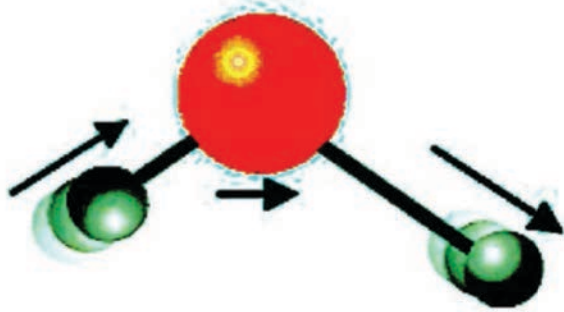
$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{M}{m_H}\ddot{x}_3 - \ddot{\rho} \sin \alpha - a\ddot{\eta} \cos \alpha = 0 \\ \frac{M}{m_H}\ddot{y}_3 - \ddot{\xi} \cos \alpha - a\ddot{\theta} \sin \alpha = 0 \\ \frac{m_H}{2}\ddot{\xi} - m_H\ddot{y}_3 \cos \alpha + \frac{k}{2}\xi = 0 \\ \frac{m_H}{2}\ddot{\rho} - m_H\ddot{x}_3 \sin \alpha + \frac{k}{2}\rho = 0 \\ m_H\left(\frac{a^2}{2}\ddot{\theta} - \ddot{y}_3 a \sin \alpha\right) + k_1\theta = 0 \\ \frac{a}{2}\ddot{\eta} - \ddot{x}_3 \cos \alpha = 0 \end{array} \right.$$

# Рівняння для мод коливань молекули води

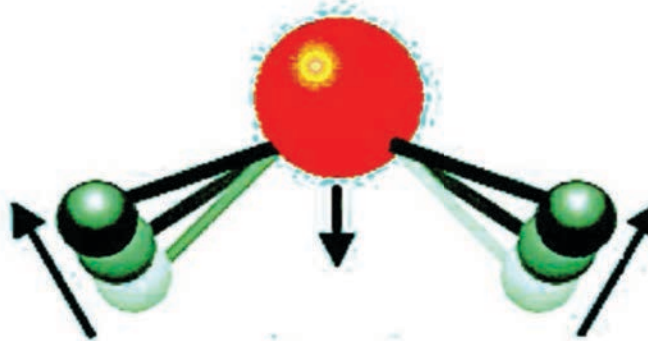
$$\left\{ \begin{array}{l} \omega_1 = \left[ \frac{k}{m_H} \left( 1 + 2 \frac{m_H}{m_O} \sin^2 \alpha \right) \right]^{\frac{1}{2}} \\ \omega_2 = \left( \frac{1}{2} \left( \frac{k}{m_H} + \frac{2k_1}{a^2 m_H} + \frac{2k \cos^2 \alpha}{m_O} + \frac{4k_1 \sin^2 \alpha}{a^2 m_O} - \left( \left( -\frac{k}{m_H} - \frac{2k_1}{a^2 m_H} - \frac{2k \cos^2 \alpha}{m_O} - \frac{4k_1 \sin^2 \alpha}{a^2 m_O} \right)^2 - \frac{8kk_1 M}{a^2 m_H^2 m_O} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \right)^{\frac{1}{2}} \\ \omega_3 = \left( \frac{1}{2} \left( \frac{k}{m_H} + \frac{2k_1}{a^2 m_H} + \frac{2k \cos^2 \alpha}{m_O} + \frac{4k_1 \sin^2 \alpha}{a^2 m_O} + \left( \left( -\frac{k}{m_H} - \frac{2k_1}{a^2 m_H} - \frac{2k \cos^2 \alpha}{m_O} - \frac{4k_1 \sin^2 \alpha}{a^2 m_O} \right)^2 - \frac{8kk_1 M}{a^2 m_H^2 m_O} \right)^{\frac{1}{2}} \right) \right)^{\frac{1}{2}} \end{array} \right.$$



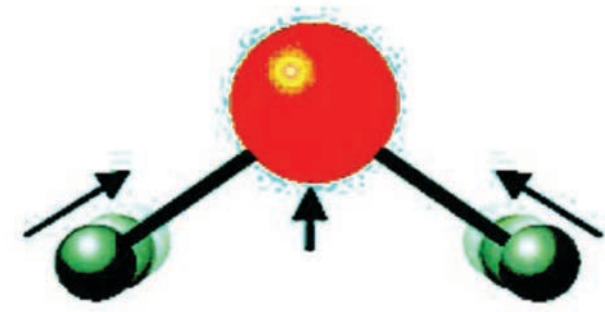
# Коливання в молекулі води



**Асиметричне  
коливання**



**Коливання  
валентного кута**



**Симетричне  
коливання**

Асиметричне описується рівнянням для  $\omega_1$   
Коливання валентного кута описується рівнянням для  $\omega_2$ .  
Симетричні коливання описуються рівнянням для  $\omega_3$ .

# Розрахунок силових параметрів для моделей молекули води

Мінімізація

$$\delta = (k, k_1) = \sqrt{((\omega_{1i})^2 - (\omega_{1i}^{exp})^2)^2 + ((\omega_{2i})^2 - (\omega_{2i}^{exp})^2)^2 + ((\omega_{3i})^2 - (\omega_{3i}^{exp})^2)^2}$$
$$\begin{cases} \frac{\partial \delta}{\partial k} = 0 \\ \frac{\partial \delta}{\partial k_1} = 0 \end{cases}$$

Використані константи

$$\alpha = 52.26$$

$$a = 0.9572 \text{ \AA}$$

$$m_H = 1.66 \cdot 10^{-27}. \quad m_O = 16 \cdot 1.66 \cdot 10^{-27}. \quad M = 2 m_H + m_O$$

$$c = 3 \cdot 10^{-10}$$



# Експериментальні значення частот

Стан	Газ(водяна пара) <sup>(1)</sup>	Рідина <sup>(2)</sup>	Кристалічний (лід) <sup>(3),(4)</sup>
$\omega_1$ (antisym), cm <sup>-1</sup>	3755	3404	3220
$\omega_2$ (bend) ,cm <sup>-1</sup>	1594	1643.5	1650
$\omega_3$ (sym) ,cm <sup>-1</sup>	3656	2127.5	3085
T, K	314	298	190

[1] Temperature Dependence of Water Vibrational Spectrum: A Molecular Dynamics Simulation Study

Matej Praprotnik, Dušanka Janežič, and Janez Mavri\*

[2] Water (H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O) Molar Absorptivity in the 1000–4000 cm<sup>-1</sup> Range and Quantitative Infrared Spectroscopy of Aqueous Solutions<sup>1</sup>

[3] Evidence of the existence of the low-density liquid phase in supercooled, confined water Francesco Mallamace\*†‡, Matteo Broccio\*, Carmelo Corsaro\*, Antonio Faraone\*, Domenico Majolino\*, Valentina Venuti\*, Li Liu†, Chung-Yuan Mou, and Sow-Hsin Chen†‡

[4] [http://www1.lsbu.ac.uk/water/water\\_vibrational\\_spectrum.html](http://www1.lsbu.ac.uk/water/water_vibrational_spectrum.html)

# Параметри для моделей EF3Pg, EF3Pl, EF3Ps

Model	EF3Pg	EF3Pl	EF3Ps
$k_{O-H}$ , ccal/mol*Å <sup>2</sup>	539.226	358.376	397.181
$k_{\theta_{H-O-H}}$ , ccal/mol*Rad <sup>2</sup>	44.0783	27.4536	11.6337
$r_{H-H}$ , Å	1.5139	1.5139	1.5139
$r_{O-H}$ , Å	0.9572	0.9572	0.9572
$\theta_{H-O-H}$	104.52	104.52	104.52
T, K	314	298	190



## Частоти коливань отримані для EF3Pg, EF3Pl, EF3Ps

State	EF3Pg	EF3Pl	EF3Ps
$\omega_1$ (antisym), cm <sup>-1</sup>	3701	3017	3176
$\omega_2$ (bend) , cm <sup>-1</sup>	1560	1231	802
$\omega_3$ (sym) , cm <sup>-1</sup>	3648	2974	3130

# Параметры моделей молекулы воды 1

Модель	Q_SPC/Fb	TIP3PF	TIP3PFb	SPC/E	SPC/Eb	SPC/Fw
$k, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{\AA}^2}$	529.58	553	553	553	553	529.58
$k_{HH}, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{\AA}^2}$	0	553	553	553	553	0
$k_1, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{Рад}^2}$	37.95	×	×	×	×	37.95
$a_{OH}$	1	0.9572	1.012	1	1.01	1.012
$r_{HH}$	1.633	1.5136	1.639	1.633	1.649	1.633
$\theta_{HOH}$	112	×	×	×	×	113.24



## Параметры моделей молекулы воды 2

Модель	TIP3P	POL3	EF3Pg	EF3Pl	EF3Ps
$k, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{\AA}^2}$	450	320	539.226	358.376	397.18
$k_{\text{HH}}, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{\AA}^2}$	×	553	×	×	×
$k_1, \frac{\text{ккал}}{\text{моль} \times \text{Рад}^2}$	55	×	44.0783	27.4536	11.634
$a_{\text{OH}}$	0.9572	1.633	0.9572	0.9572	0.9572
$r_{\text{HH}}$	×	1	1.5139	1.5139	1.5139
$\theta_{\text{HOH}}$	104.52	×	104.52	104.52	104.52

# Значення частот коливань 1

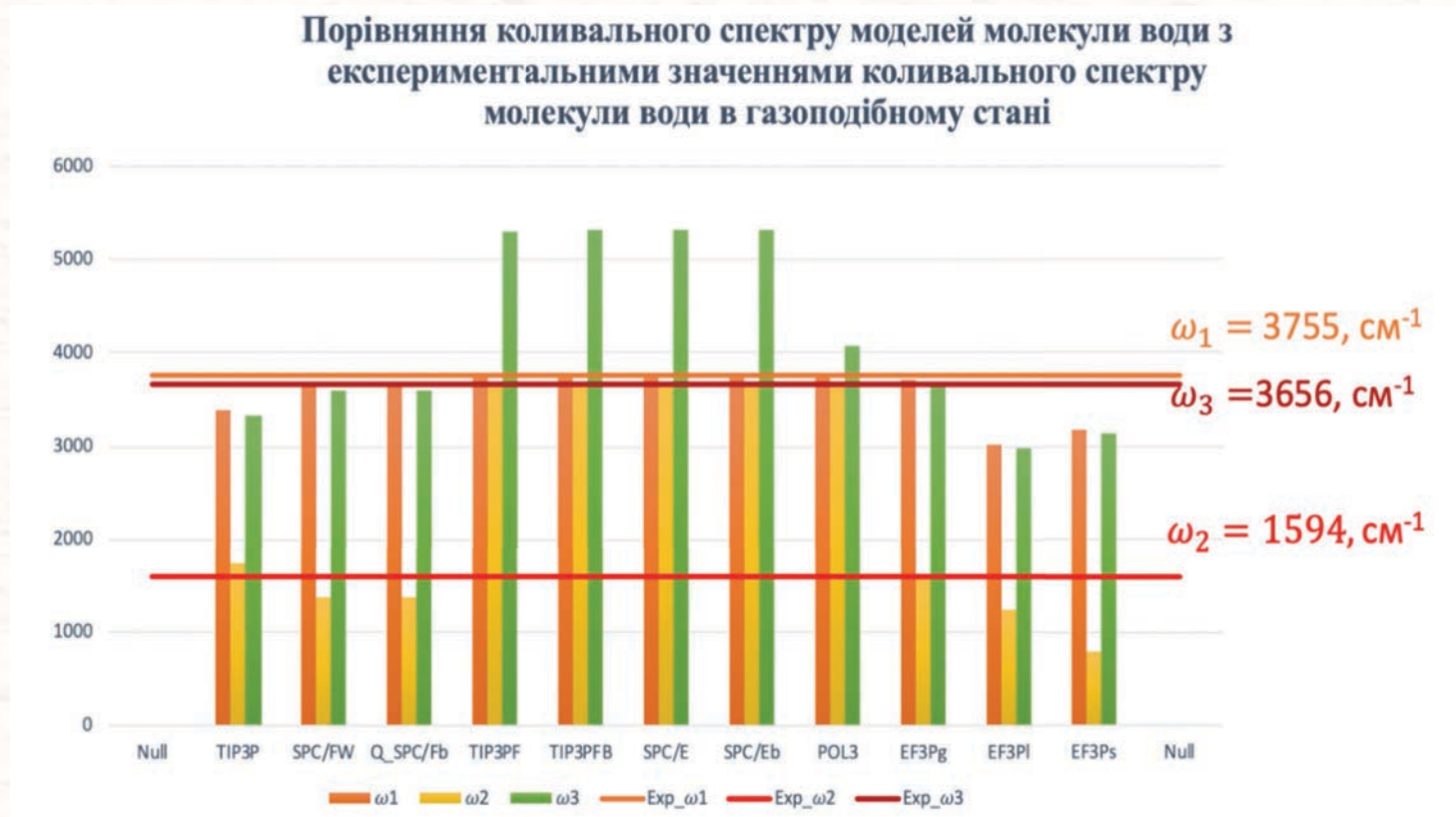
Модель	TIP3P	POL3	EF3Pg	EF3Pl	EF3Ps
$\omega_1$ (асим), $\text{cm}^{-1}$	3381	3757	3701	3017	3176
$\omega_2$ (кут), $\text{cm}^{-1}$	1742	3673	1560	1231	802
$\omega_1$ (сим), $\text{cm}^{-1}$	3334	4070	3648	2974	3130



## Значення частот коливань 2

Модель	Q_SPC/Fb	TIP3PF	TIP3PFb	SPC/E	SPC/Eb	SPC/Fw
$\omega_1, \text{cm}^{-1}$	3681	3748	3755	3757	3757	3757
$\omega_2, \text{cm}^{-1}$	1375	3682	3675	3673	3673	3653
$\omega_1, \text{cm}^{-1}$	3602	5308	5317	5321	5321	4070

# Діаграма 1





## Діаграма 2



# Діаграма 3



# Радіальних функцій розподілу

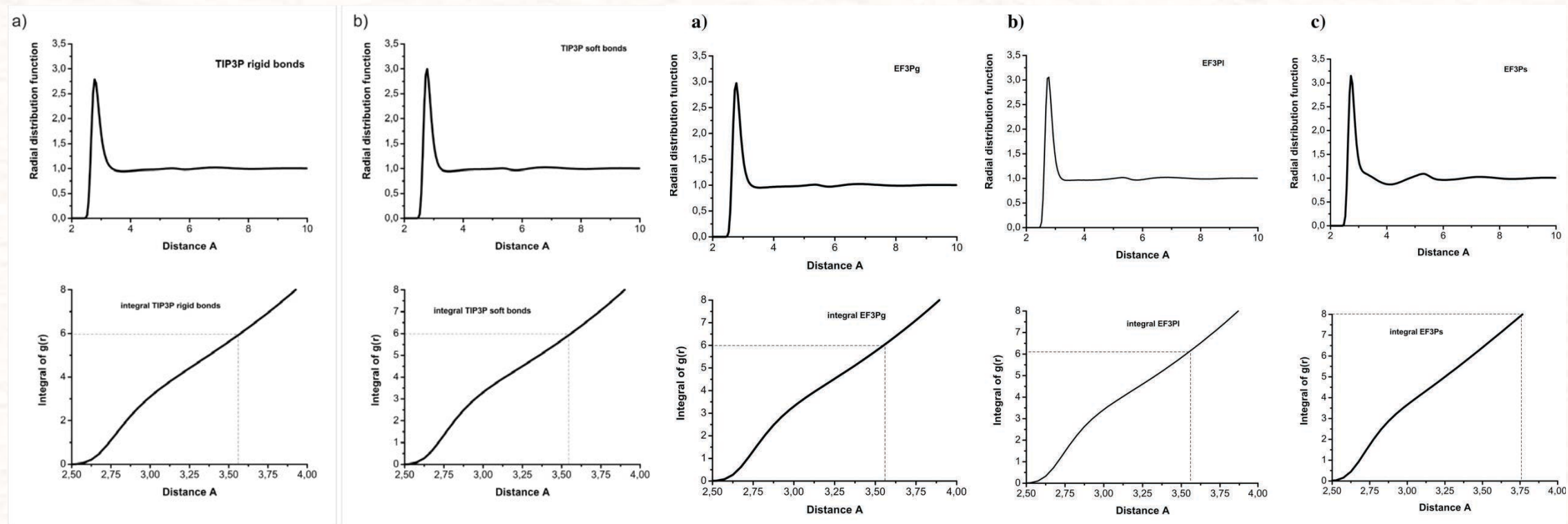
В даній роботі радіальні функції розподілу розраховувалися за формулою (з використанням VMD плагіну):

$$g(r) = p(r) \left( 4\pi r^2 \Delta r \frac{N_p}{V} \right) \quad (10)$$

де  $p(r)$  – усереднена кількість пар атомів, які знаходяться в діапазоні відстаней  $[r \div r + \Delta r]$ ,  $N_p$  – кількість пар збережених атомів,  $V$  – загальний об'єм системи,  $\Delta r$  – ширина стовпчиків гістограми.



# Радіальних функцій розподілу центрів взаємодії вода-вода



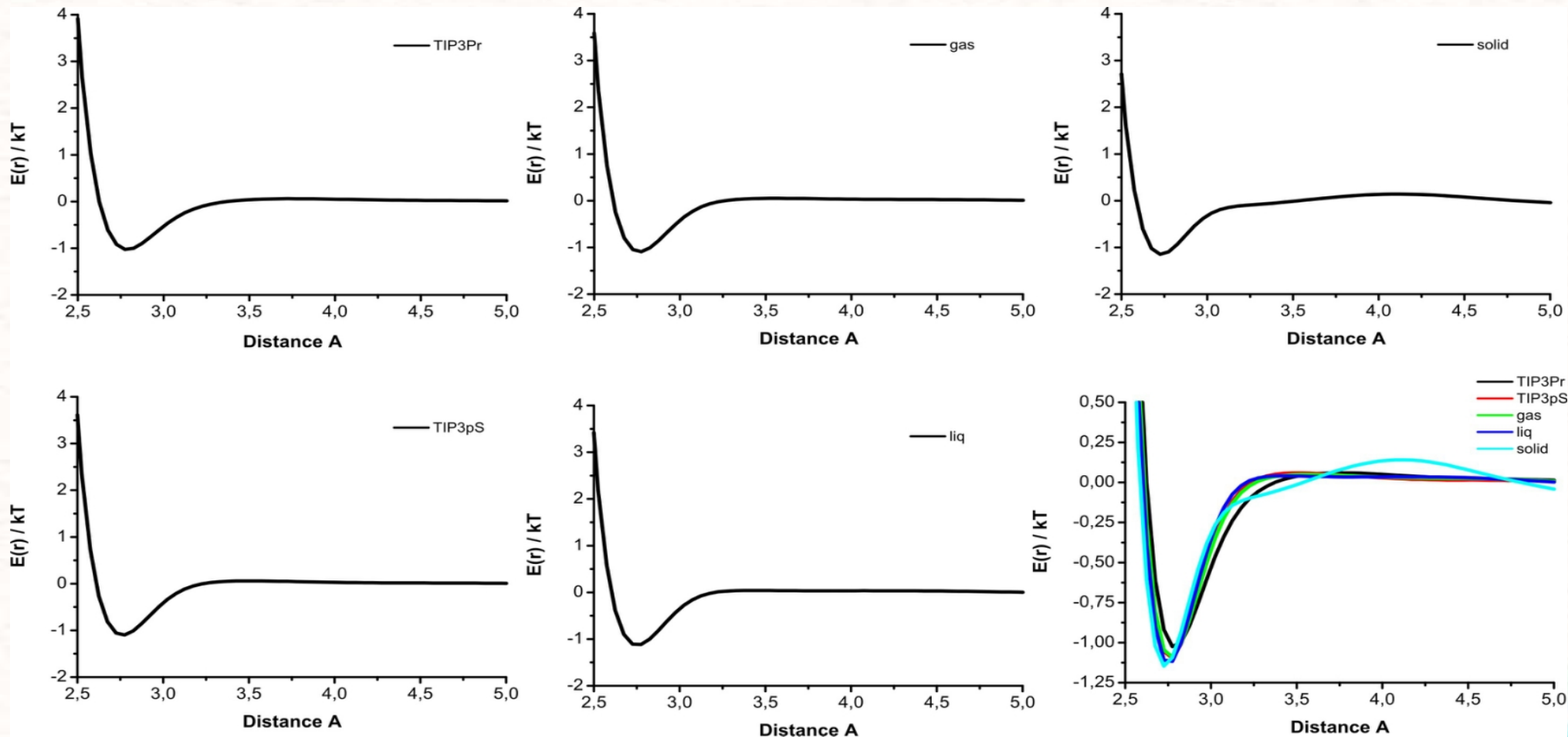
# Потенціал середнього поля

Молекула води, яка знаходиться в першій гідратній оболонці знаходиться в потенціальній ямі і тому для того, щоб вийти за межі першої гідратної оболонки їй потрібно подолати потенціальний бар'єр в полі якого вона знаходиться. Для того, щоб оцінити глибину потенціальної ями в якій знаходиться молекула води були розраховані потенціали середнього поля (PMF) для EF3Pg, EF3Pl, EF3Ps моделей, а також для «жорсткої» і «м'якої» TIP3P моделі, яка була використана для порівняння отриманих результатів. PMF розраховувався за формулою [1]:

$$E(r) = -k_B T \ln(g(r)) \quad (11)$$

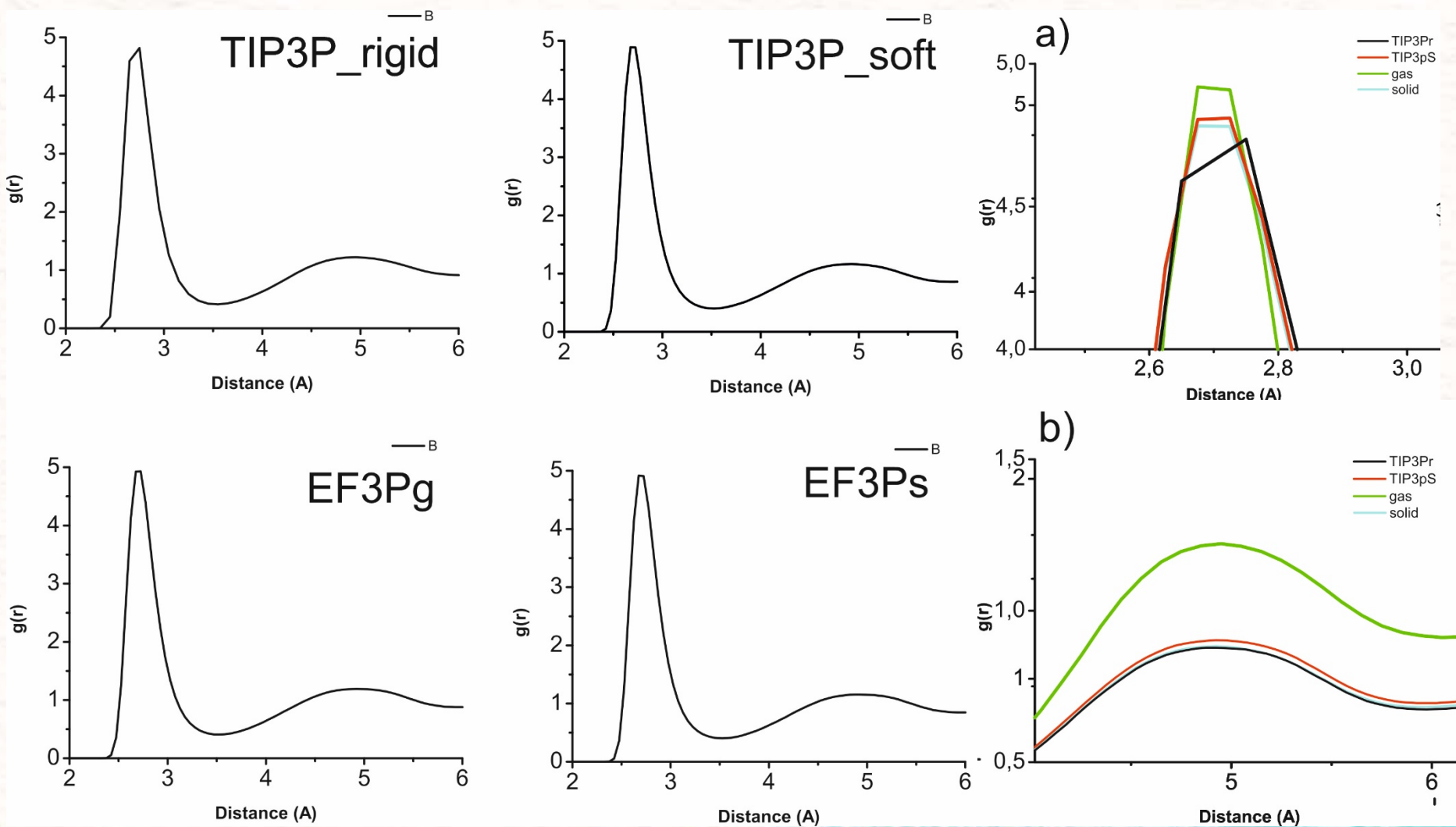
де  $k_B$  – стала Больцмана,  $T$  – температура,  $(g(r))$  – радіальна функція розподілу

# Потенціал середнього поля центрів взаємодії вода-вода

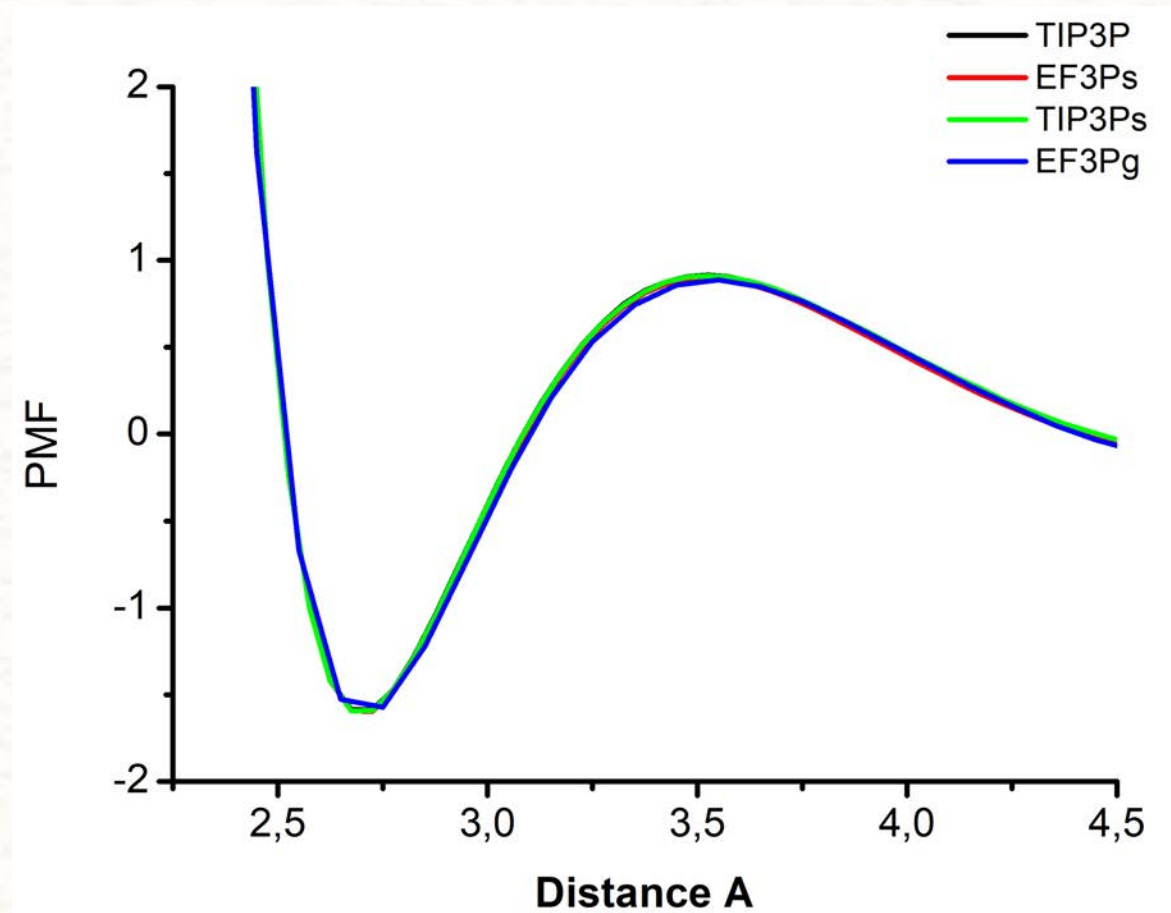




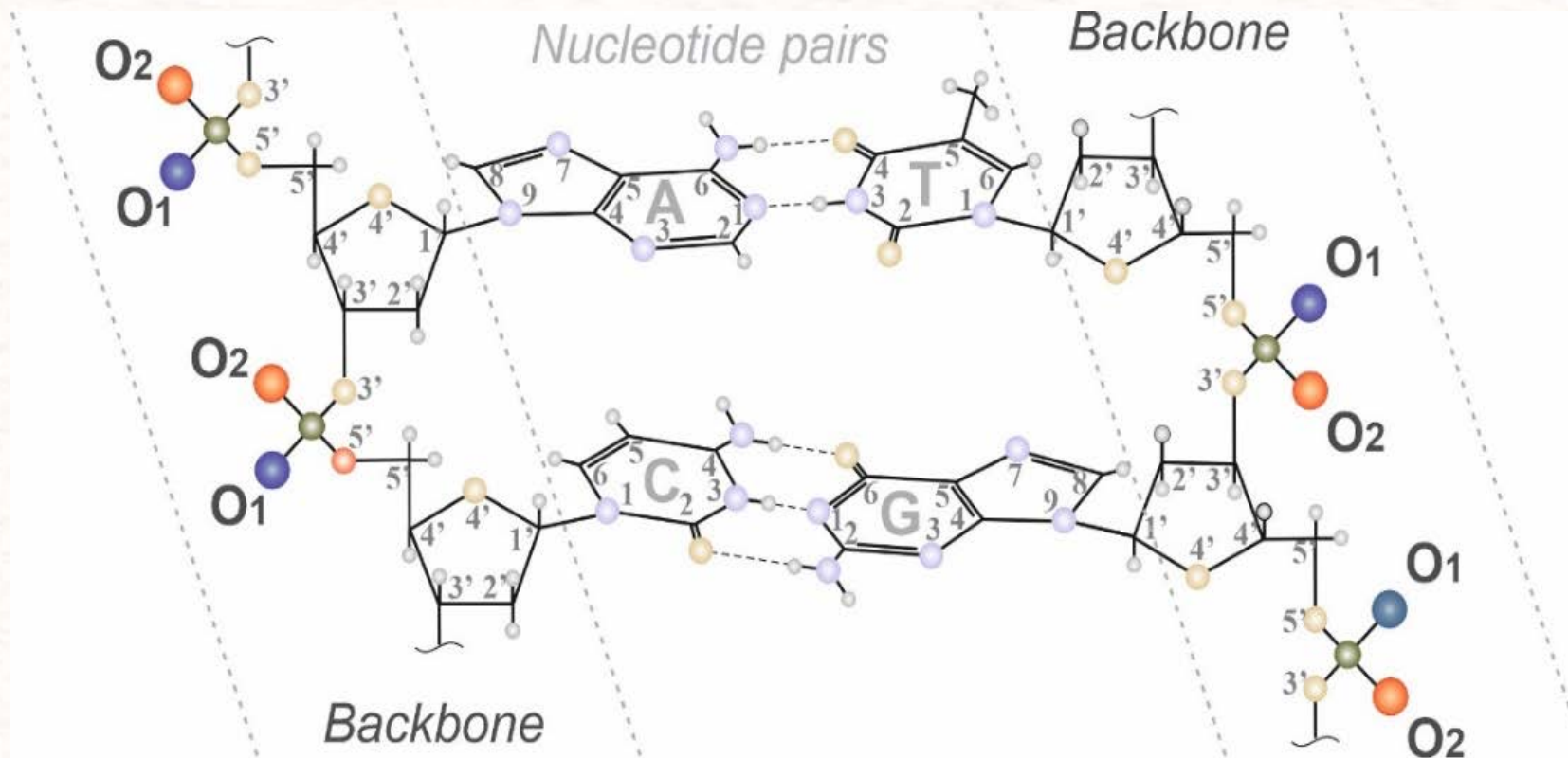
# Радіальних функцій розподілу центрів взаємодії вода-протиіони в полі фрагмента ДНК.



# Потенціал середнього поля центрів взаємодії вода-іон $K^+$



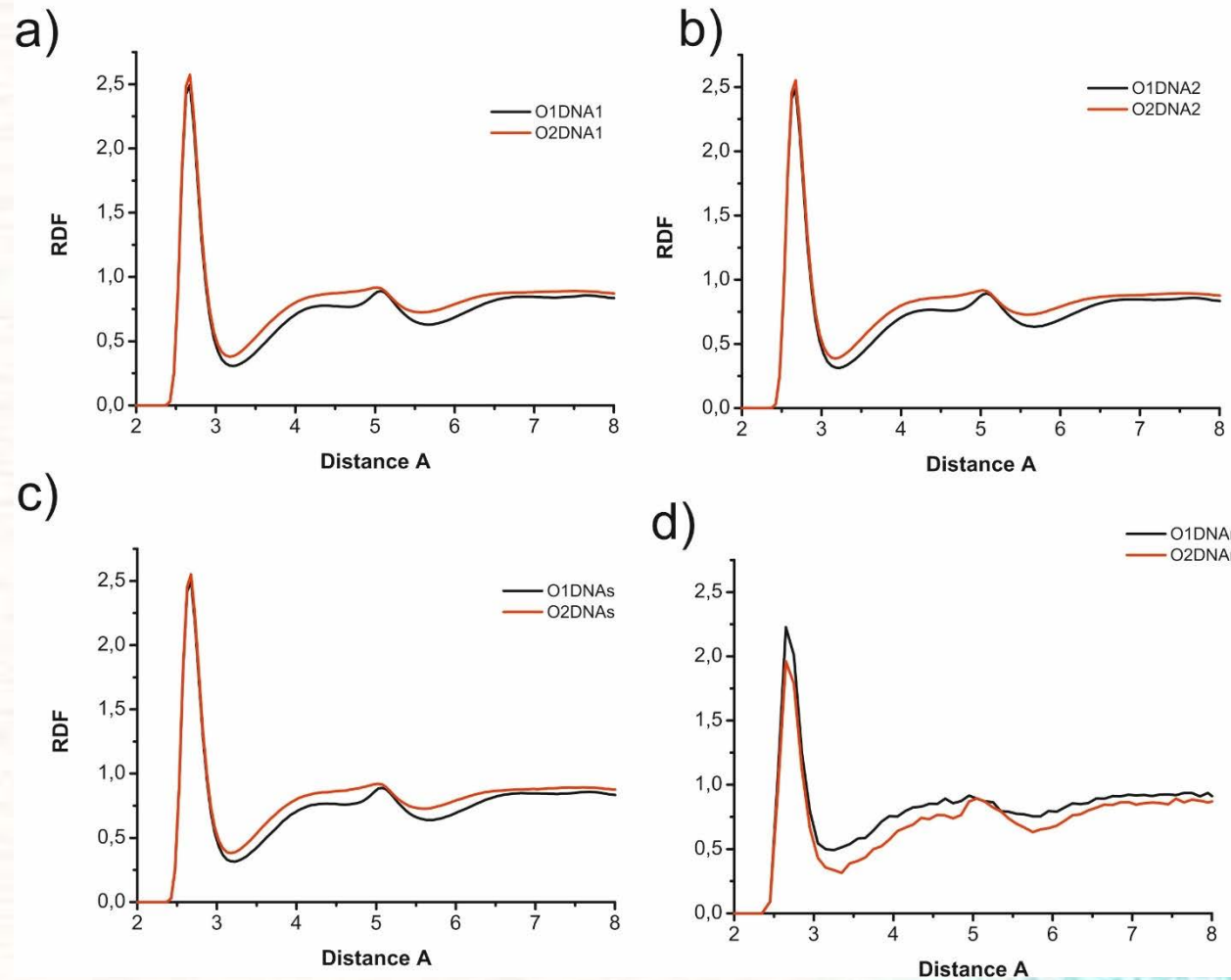
# Водневі зв'язки



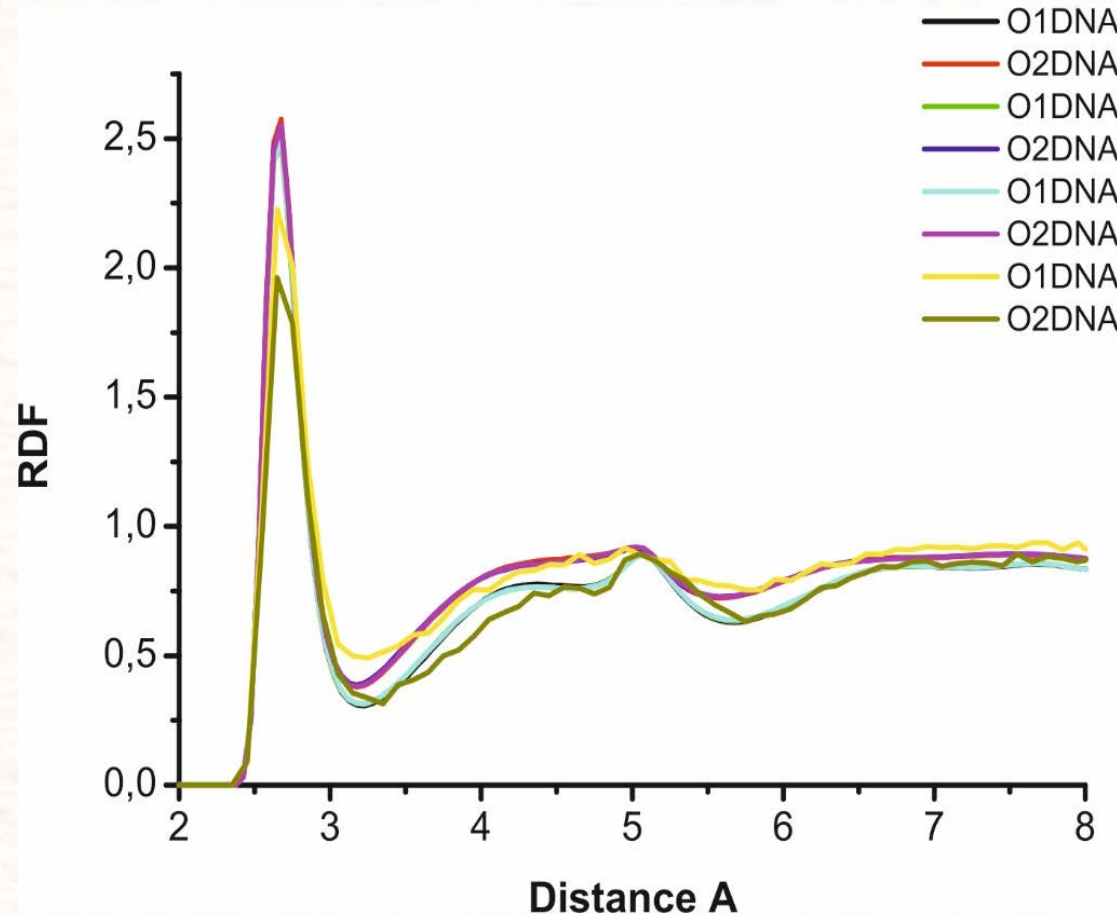
Комплементарні пари та вільні атоми, що можуть утворювати водневі зв'язки



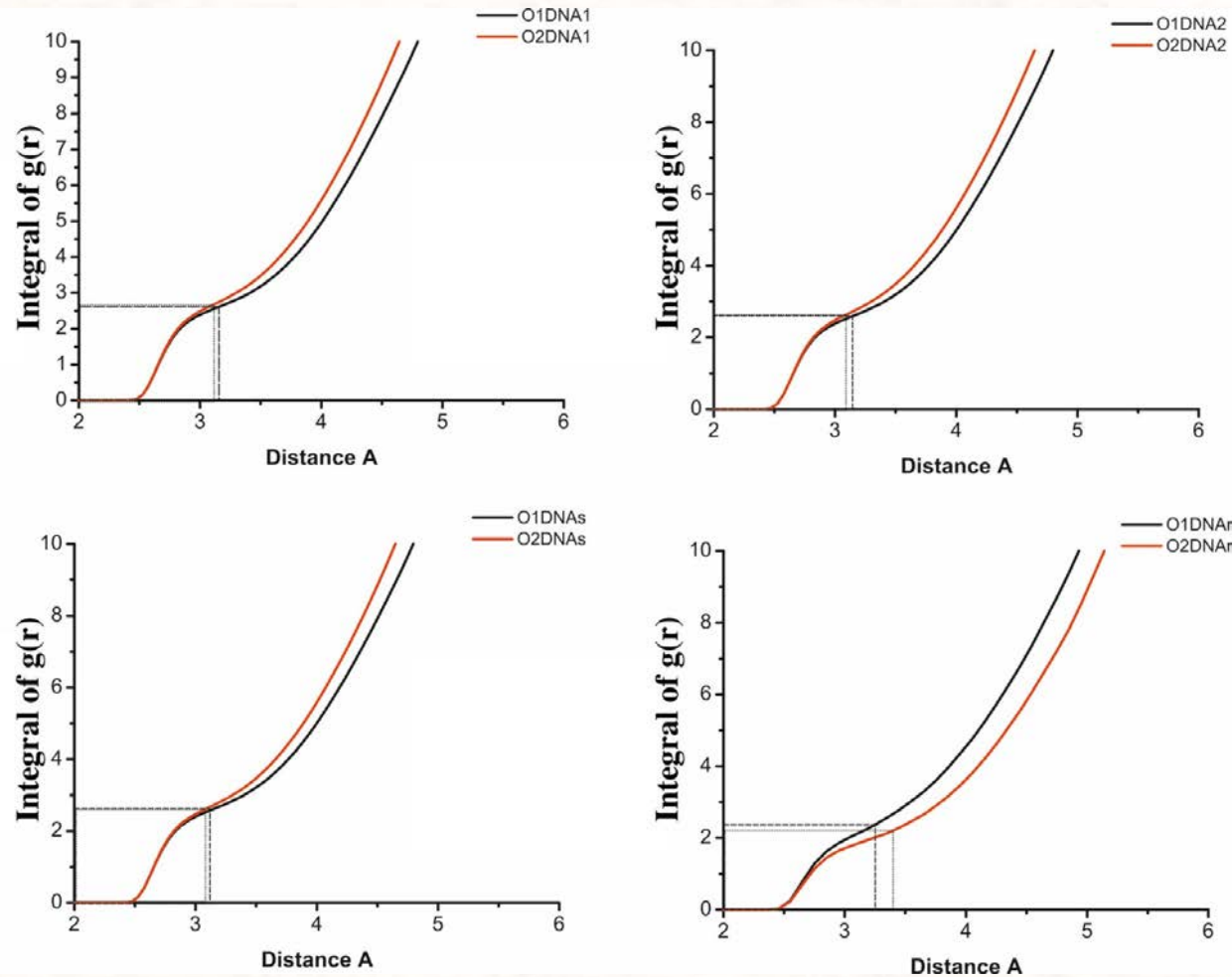
# Радіальні функції розподілу для атомів оксигену води та фосфатних груп ДНК



# Радіальні функції розподілу для атомів оксигену води та фосфатних груп ДНК

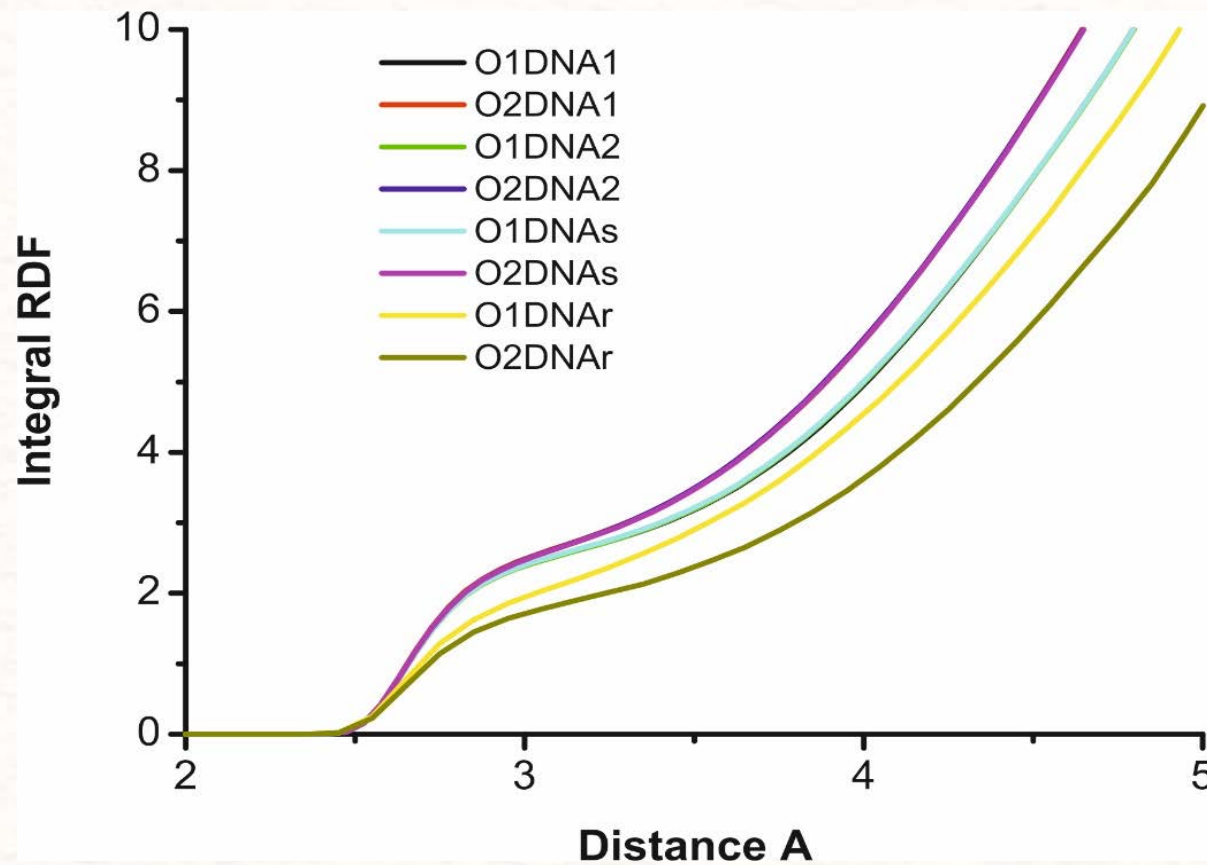


# Інтеграли від радіальних функцій розподілу





# Інтеграли від RDF для атомів оксигену води та фосфатних груп ДНК



## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ВИСНОВКИ

Оскільки усі процеси в живих організмах відбуваються у водних розчинах, то при моделюванні біологічних систем методом молекулярної динаміки всі структури вивчаються в їх гідратному оточенні. В зв'язку з цим питання вибору адекватної моделі молекули води є актуальним, оскільки як було показано в багатьох експериментальних роботах, гідратне оточення в якому знаходиться макромолекула прямо впливає на її структуру, а отже і на властивості. У даній роботі досліджувався вплив урахування внутрішніх степенів вільності молекули води при побудові три-точкових моделей молекули води. Отримані результати можна сформулювати наступним чином:

1. Проведений аналіз мод коливань молекули води рівняння для яких отримані аналітично.
2. Проведений аналіз даних для експериментальних коливальних спектрів молекули води. На основі яких були запропоновані власні моделі молекули води з урахуванням її внутрішніх ступенів вільності.
3. Був проведений порівняльний аналіз частот коливань багатьох існуючих три-атомних моделей молекули, а також трьох власних моделей молекули води побудованих за експериментальними спектрами.
4. Був проведений ряд молекулярно-динамічних симуляцій з використанням різних моделей молекули води, які використовують різні відповідні набори силових параметрів. Також були проведені молекулярно-динамічні симуляції з розробленими в ході цієї роботи моделями молекули води, силові параметри для яких були визначені нами з експериментальних спектрів коливання молекули води.
5. Виконаний аналіз структури водних розчинів за даними молекулярно-динамічних симуляцій.
6. Був проаналізований вплив урахування внутрішніх ступенів вільності моделі молекули води на характер гідратації іонів  $K^+$ , а також на характер гідратації фосфатних груп ДНК.



Thank you  
for your  
attention!

