

Εισαγωγή στις ΜΔ Προσομοιώσεις και το Σχεδιασμό Φαρμάκων μέσω υπολογιστή

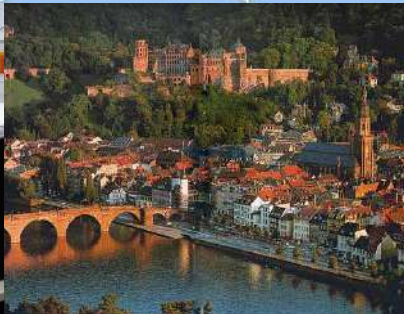
Ζωή Κούρνια

Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ακαδημία Αθηνών

9 Απριλίου 2021

zcournia@bioacademy.gr

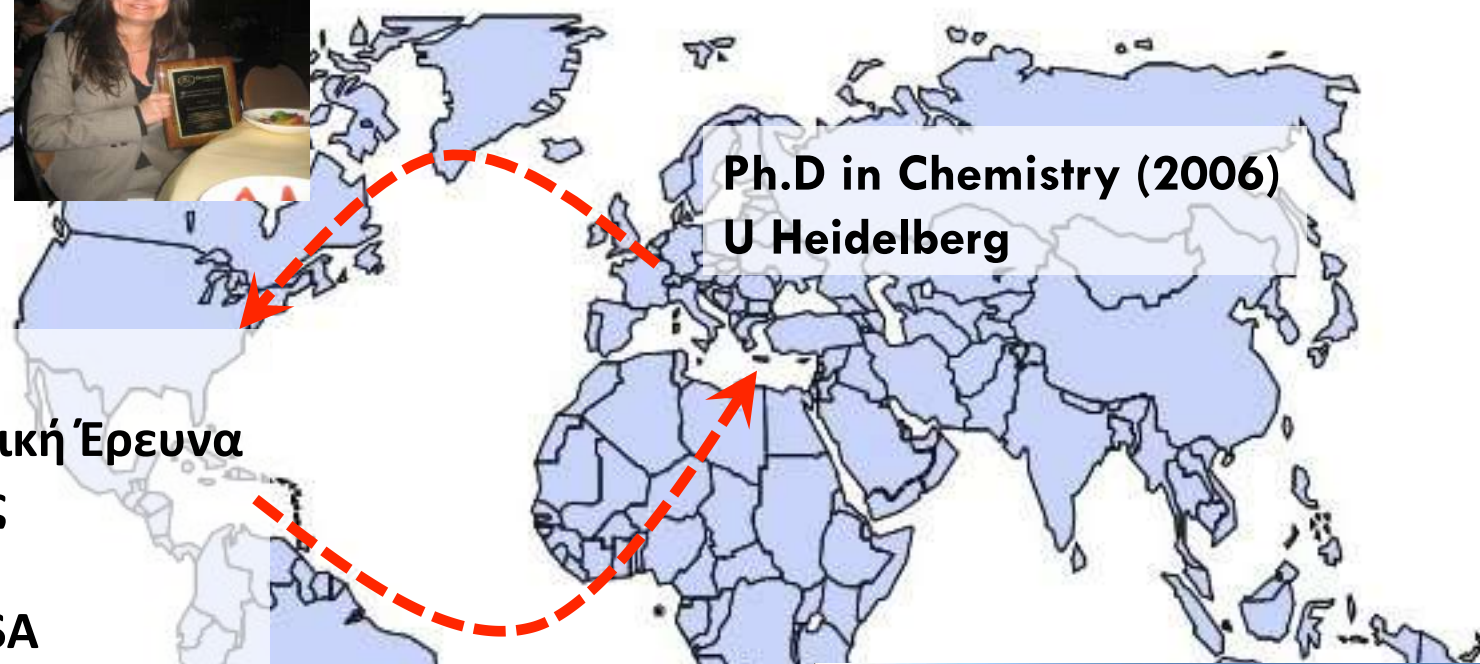
twitter: @zoecournia



2001-2006
Διδακτορικό στη Χημεία
Heidelberg University, Germany



1996-2001
Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών



**Ph.D in Chemistry (2006)
U Heidelberg**

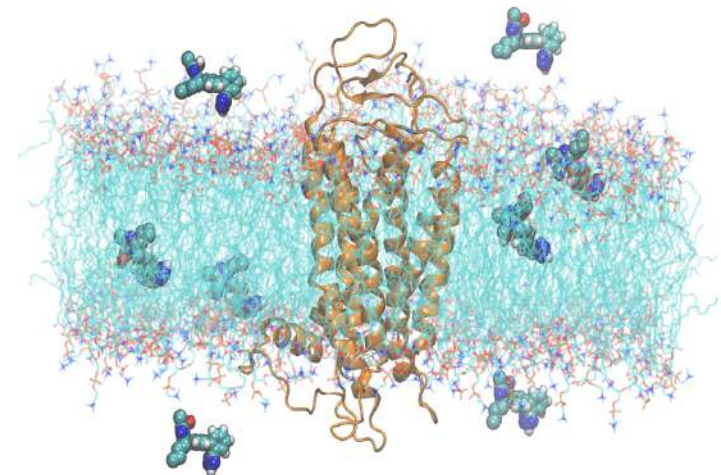
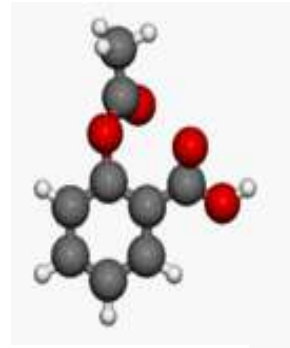
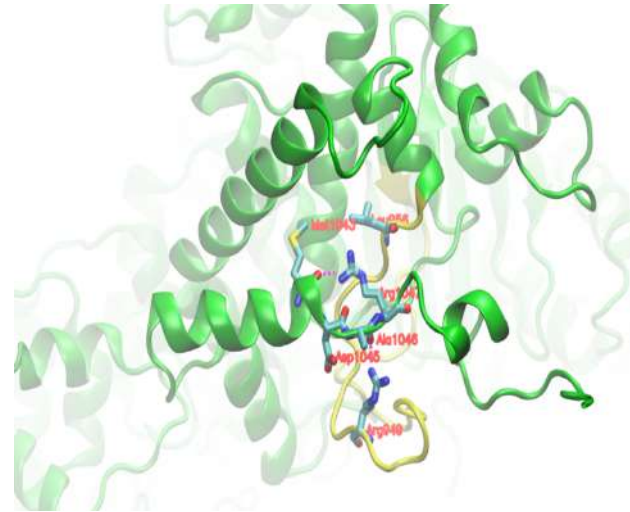
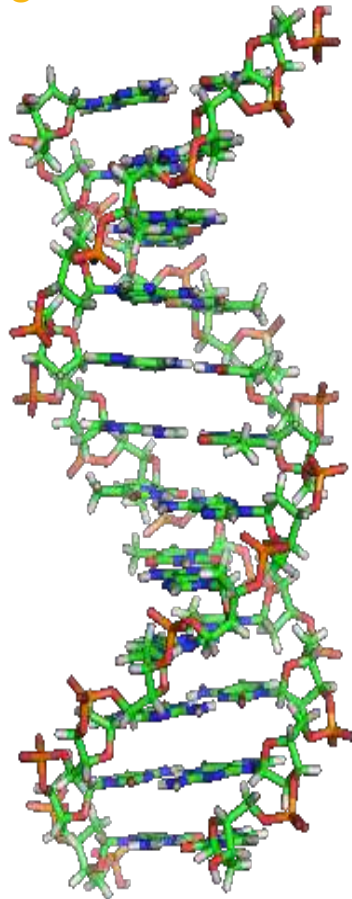
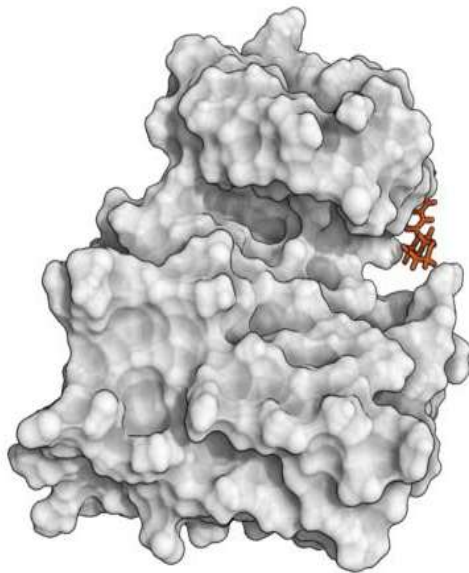
**2006-2009
Μεταδιδακτορική Έρευνα
Τμήμα Χημείας
Yale University
New Haven, USA**

**Διδάσκουσα,
MSc Program
Data Science &
Information Technologies
Πανεπιστήμιο Αθηνών**

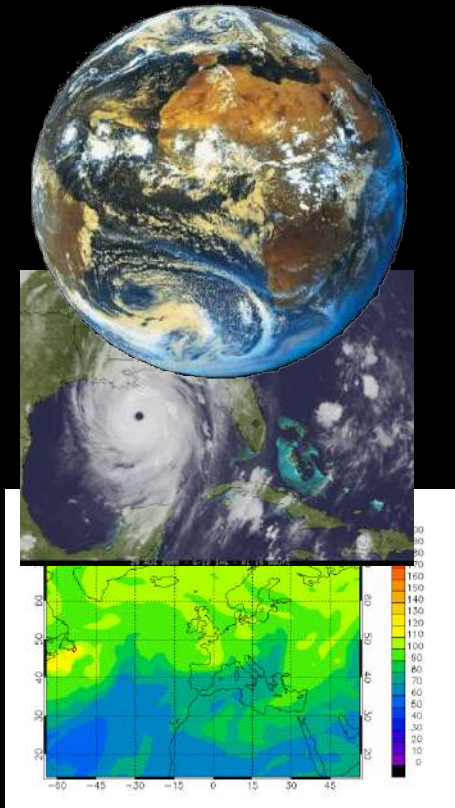
**BRFAA
2009-2015
Ερευνήτρια Δ'
2015-2019
Ερευνήτρια Γ'
2019-date
Ερευνήτρια Β'**



<http://www.drugdesign.gr>



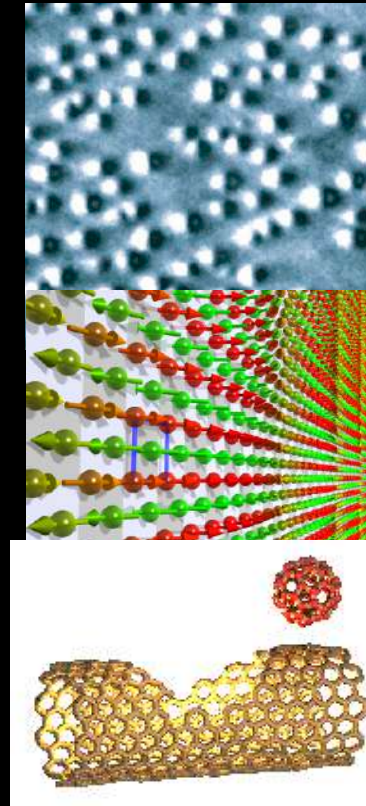
Οι υπερ-υπολογιστές έχουν φέρει επανάσταση στην Επιστήμη



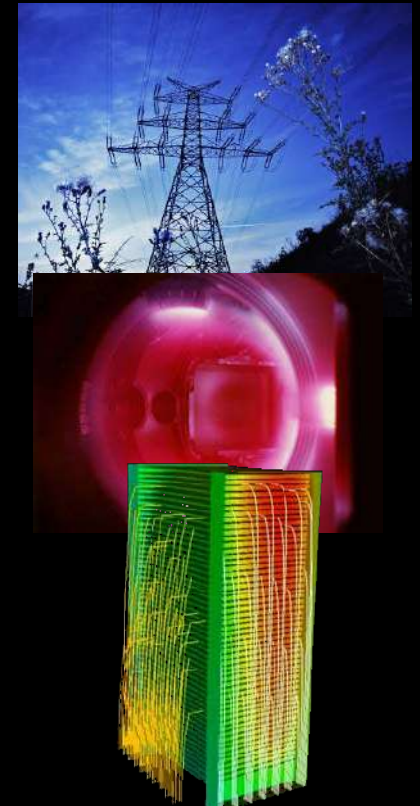
Environment
Weather/ Climatology
Pollution / Ozone Hole



Finding Cures
Medicine
Biology



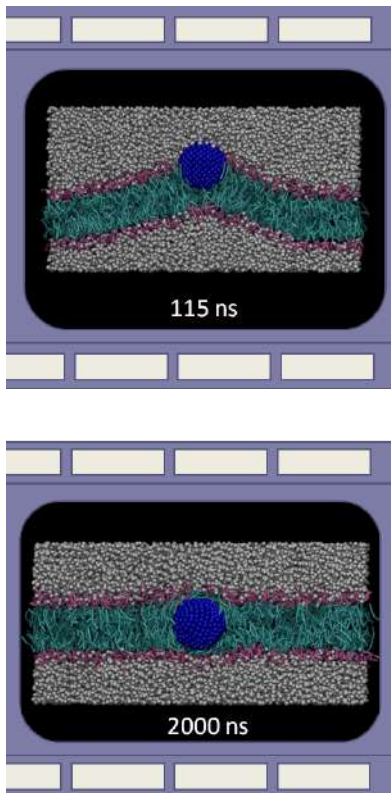
Materials/ Inf. Tech
Spintronics
Nano-science



Energy
Plasma Physics
Fuel Cells

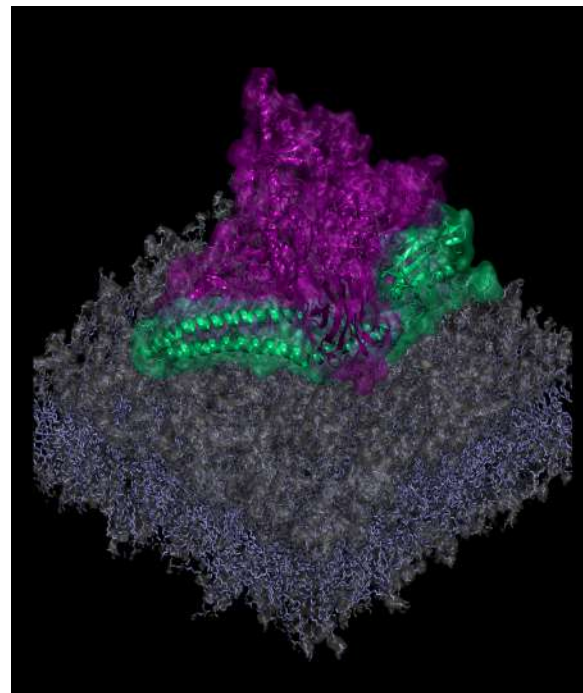
Εργαστήριο Μοριακής Μοντελοποίησης

Σχεδιασμός νανοϋλικών



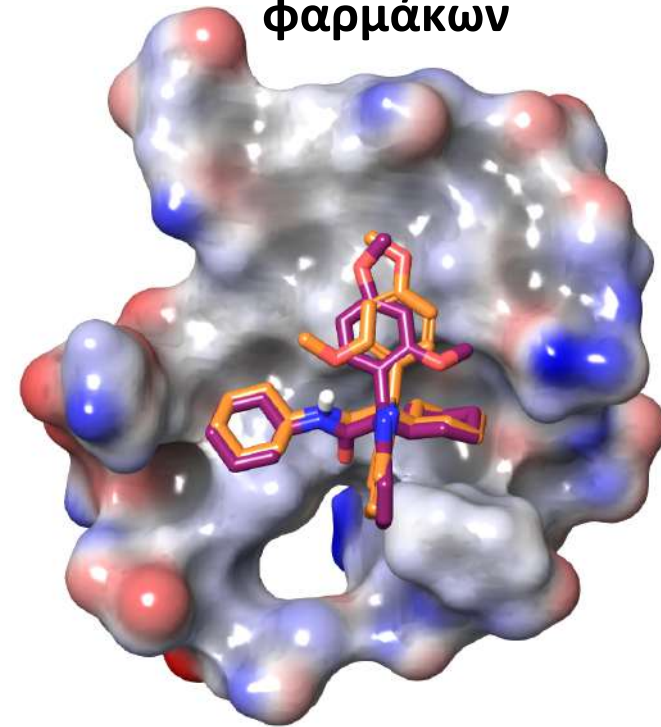
Patitsa et al, Sci Rep 2017
Angelikopoulos et al, Nanoscale 2017
Cournia et al, J Memb Biol 2015
Gkeka et al, PLOS Comput Biol 2014

Προσομοίωση Δυναμικής Μεμβρανών και Πρωτεϊνών



Leontiadou et al, Sci Rep, 2018
Podewitz et al, J Phys Chem B, 2018
Gkeka et al, J Phys Chem B, 2015
Gkeka et al, PLOS Comp Biol, 2014

Σχεδιασμός και βελτιστοποίηση φαρμάκων



Athanasίου et al J CAMD, 2018
Lionta et al, Curr Top Med Chem, 2014
Mansha et al, 2015 Eur J Med Chem
Gkeka et al, J Theor Comput, 2013



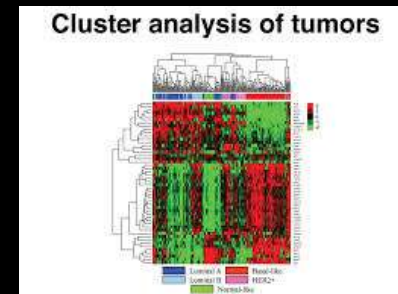
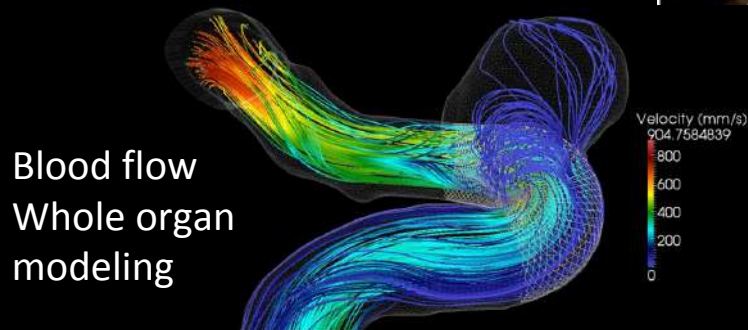
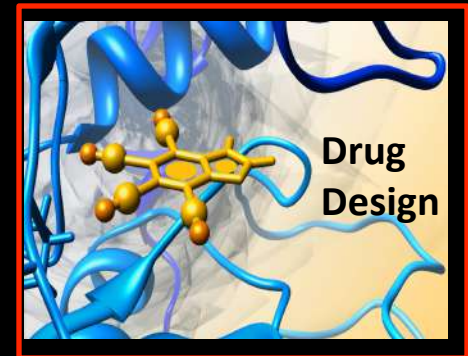
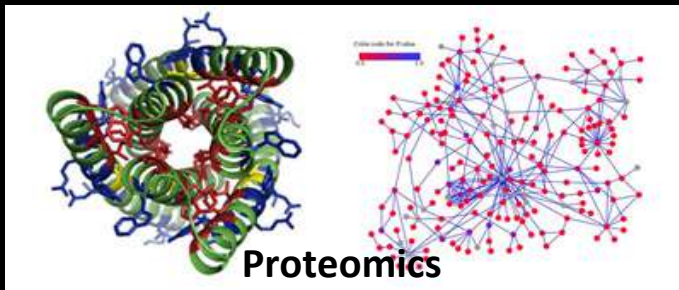
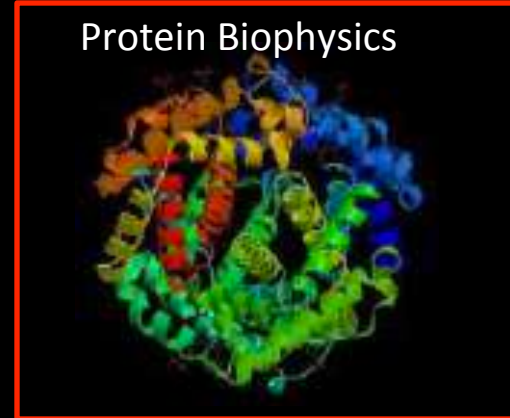
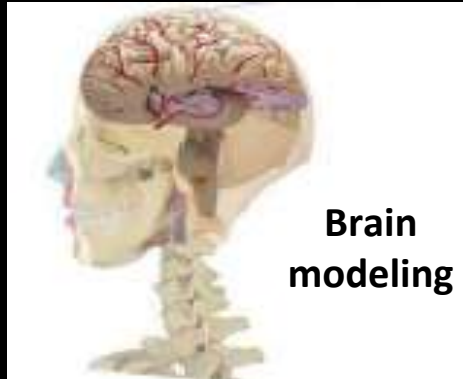
Blue Gene/P

Υπερ-υπολογιστικά Συστήματα

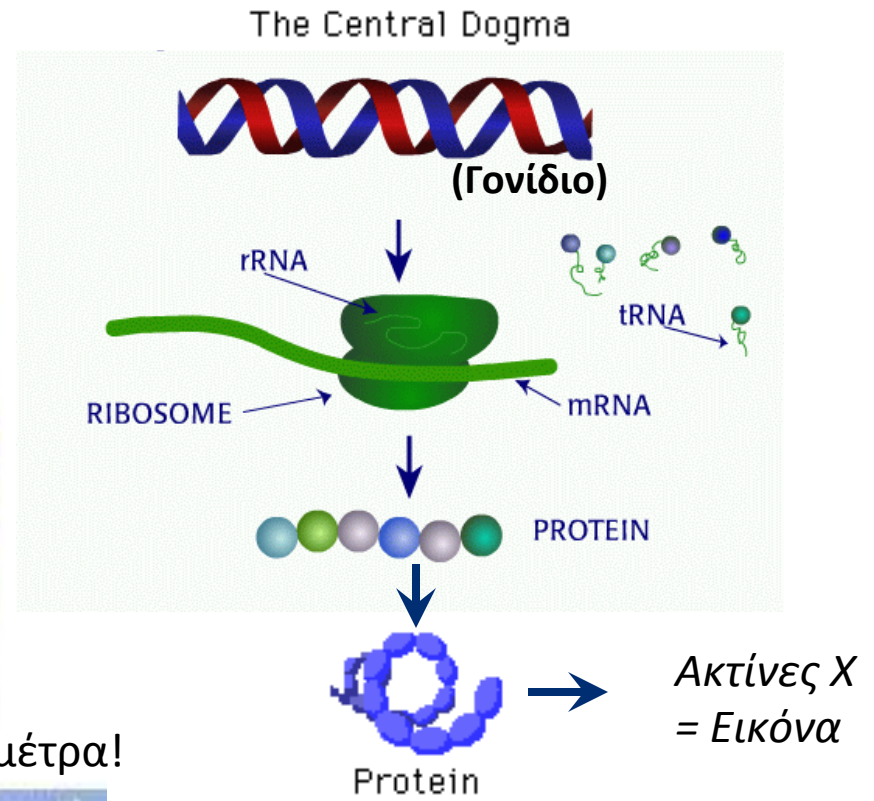
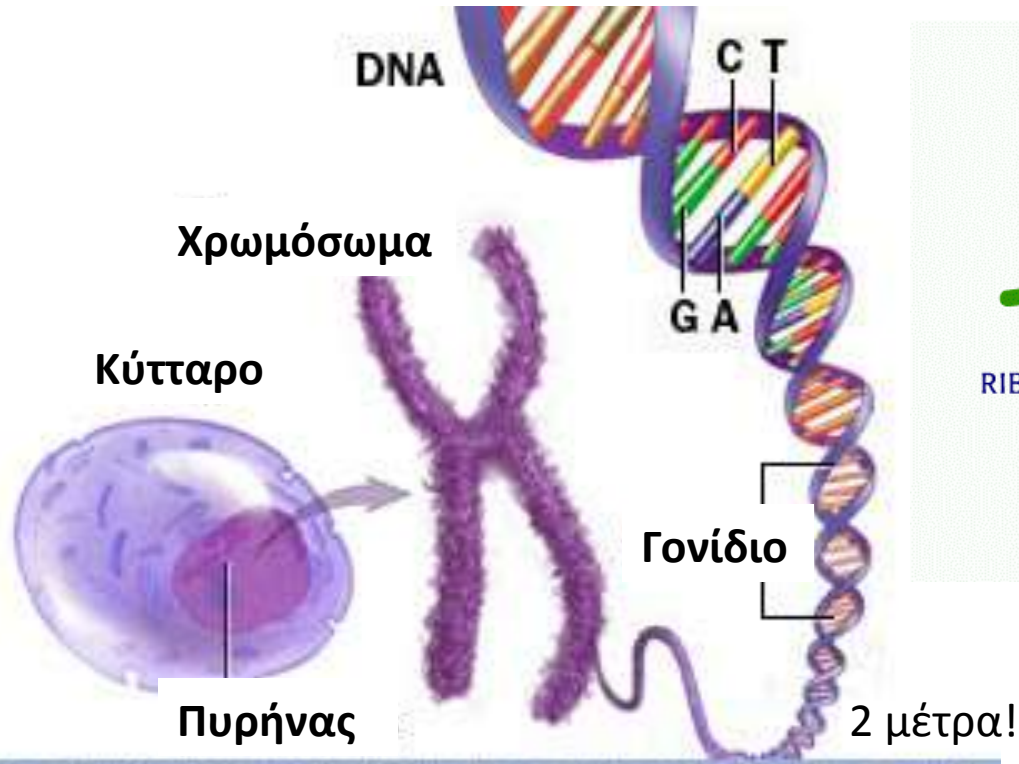
ΕΔΥΤΕ- ARIS: Ο ελληνικός υπερ-υπολογιστής



Πεδία έρευνας όπου οι υπερυπολογιστές παίζουν σημαντικό ρόλο



Από το DNA στα γονίδια και τις πρωτεΐνες



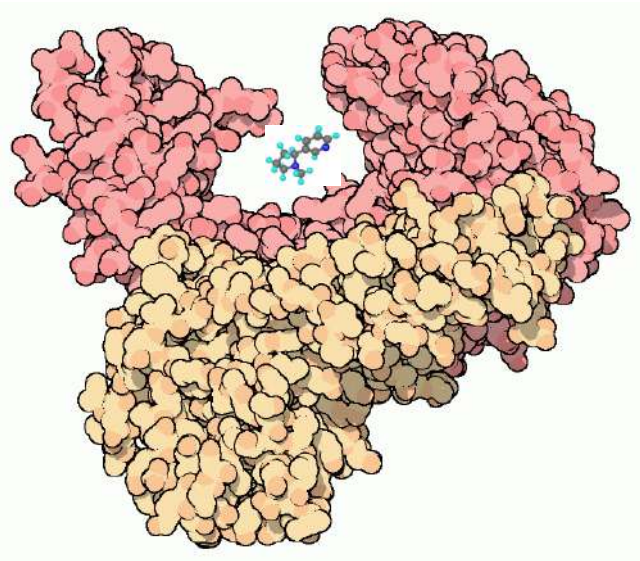
© Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

20.000 γονίδια στον πυρήνα των κυττάρων μας
→ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

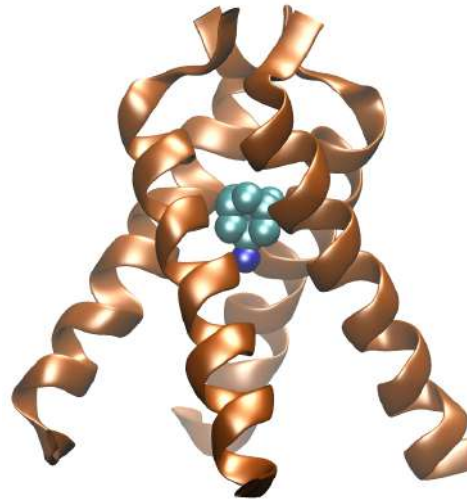
- Οι πρωτεΐνες είναι η έκφραση των γονιδίων του DNA σε λειτουργικά μόρια
- Επιτελούν λειτουργίες στο κύτταρο

Πρωτεΐνες -φαρμακολογικοί στόχοι!

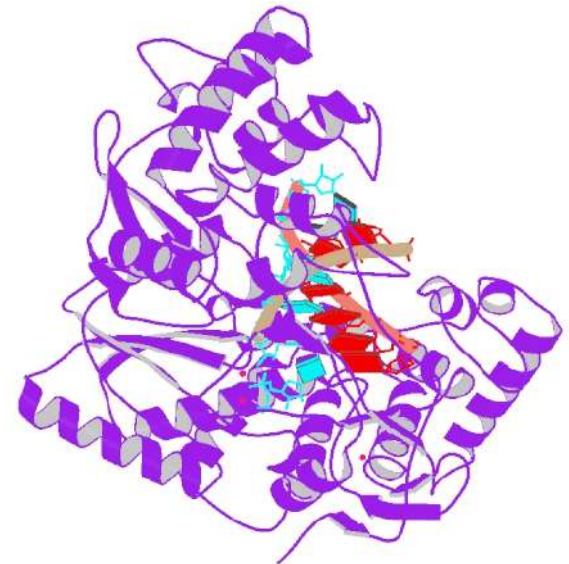
HIV-RT



M2TM
(Influenza virus)



NS5B
(Hepatitis C)

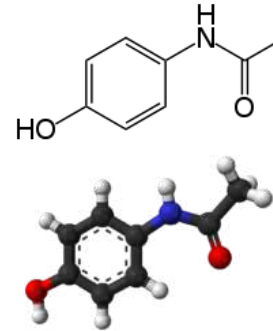


Τα φάρμακα αναστέλλουν ή ενεργοποιούν πρωτεΐνες

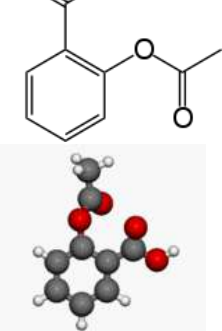
Συνήθως είναι μικρά χημικά μόρια

- Θεραπεία
- Ανακούφιση
- Προληψη
- Βελτίωση ποιότητας ζωής
- Αύξηση προσδόκιμου ζωής

Παρακεταμόλη (Deron)



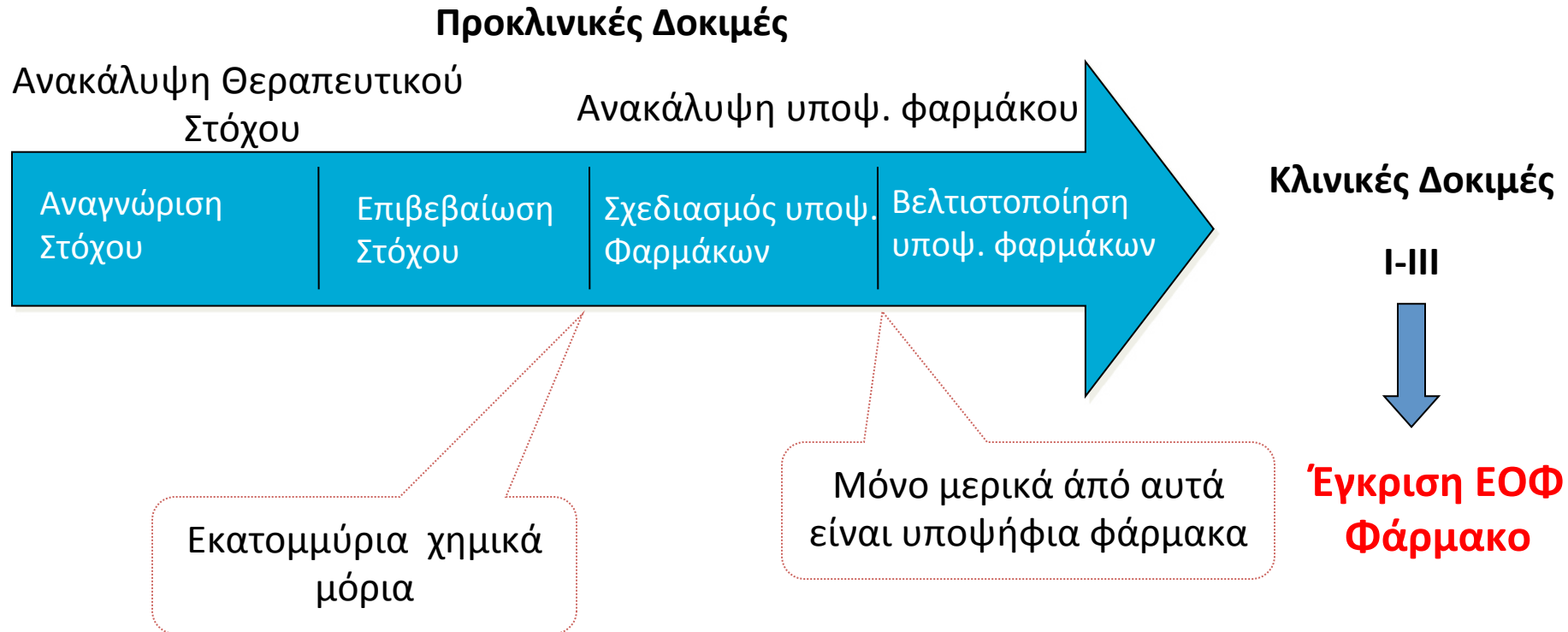
Ασπιρίνη



Χάρτης προσδόκιμου ζωής

Πηγή: World Health Organization

Φάσεις της Φαρμακευτικής Ανάπτυξης



Διάρκεια: 12 – 15 χρόνια, Κόστος: 1-4 δισεκ. Ευρώ

Παραδοσιακός Τρόπος Ανακάλυψης Φαρμάκων

- Τυχαίες δοκιμές χιλιάδων χημικών μορίων για την καταπολέμηση του παθογόνου παράγοντα
- Τυχαίες ανακαλύψεις (Πενικιλίνη, Viagra)
- Αλλαγές σε ήδη υπάρχοντα φάρμακα ή χρησιμοποίησή τους για άλλες ενδείξεις

- Εκτιμώμενος αριθμός χημικών μορίων που θα μπορούσαν να είναι φάρμακα

10^{66}

- Εκτιμώμενος αριθμός ατόμων που υπάρχουν στο σύμπαν

10^{50}

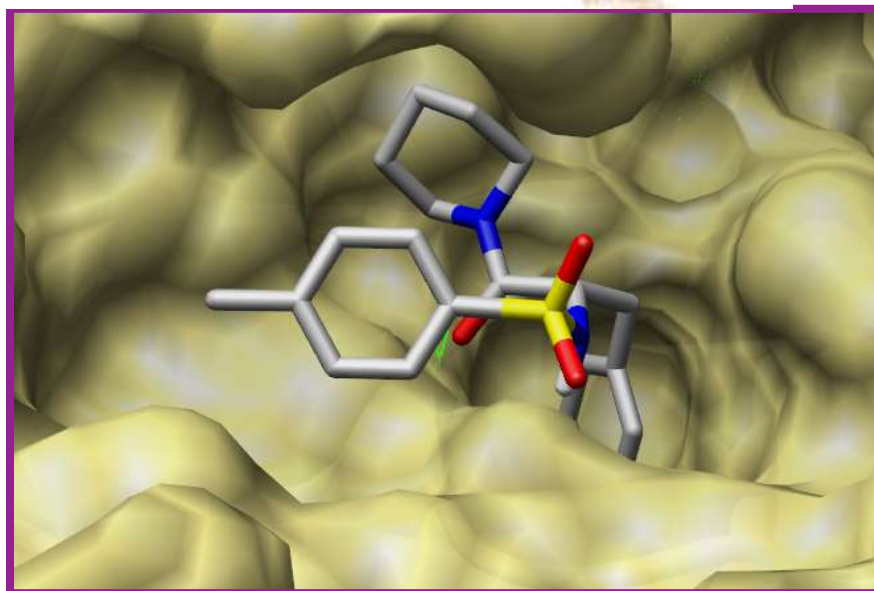
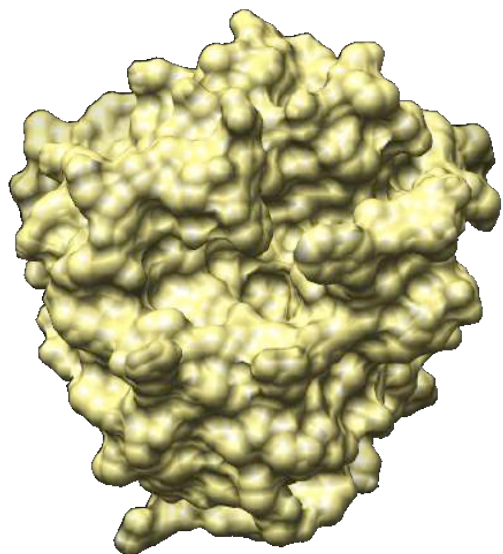
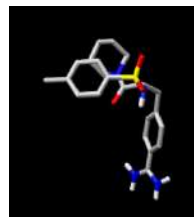
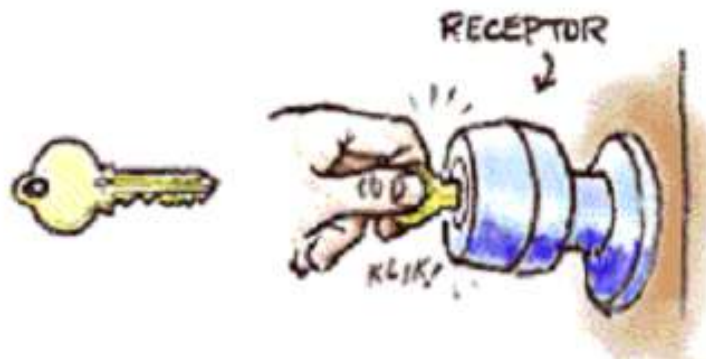


Ορθολογικός Σχεδιασμός Φαρμάκων + Εξατομικευμένη Θεραπεία

Ορθολογικός Σχεδιασμός Φαρμάκων

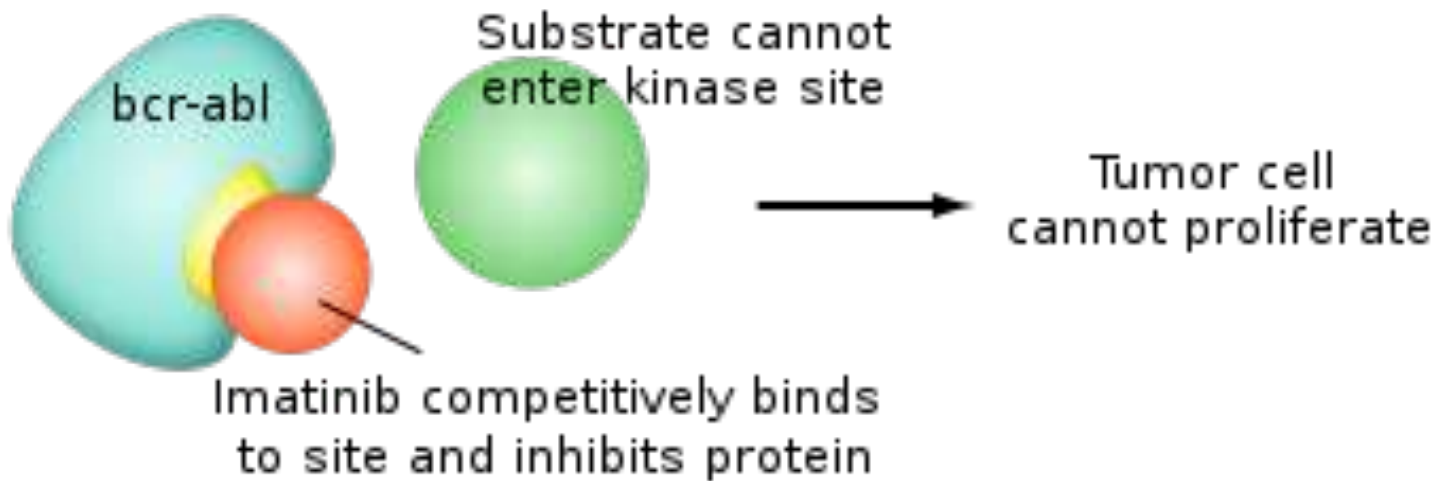
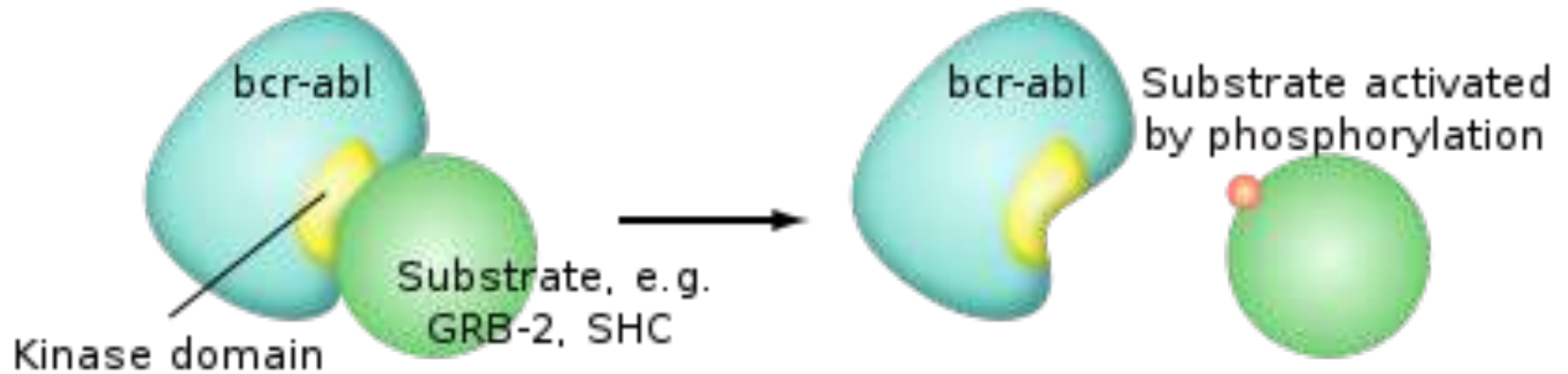
- Ανακάλυψη πρωτεϊνών φαρμακευτικών-στόχων
- Στόχευση πρωτεϊνών παθογόνου με μικρά μόρια = φάρμακα

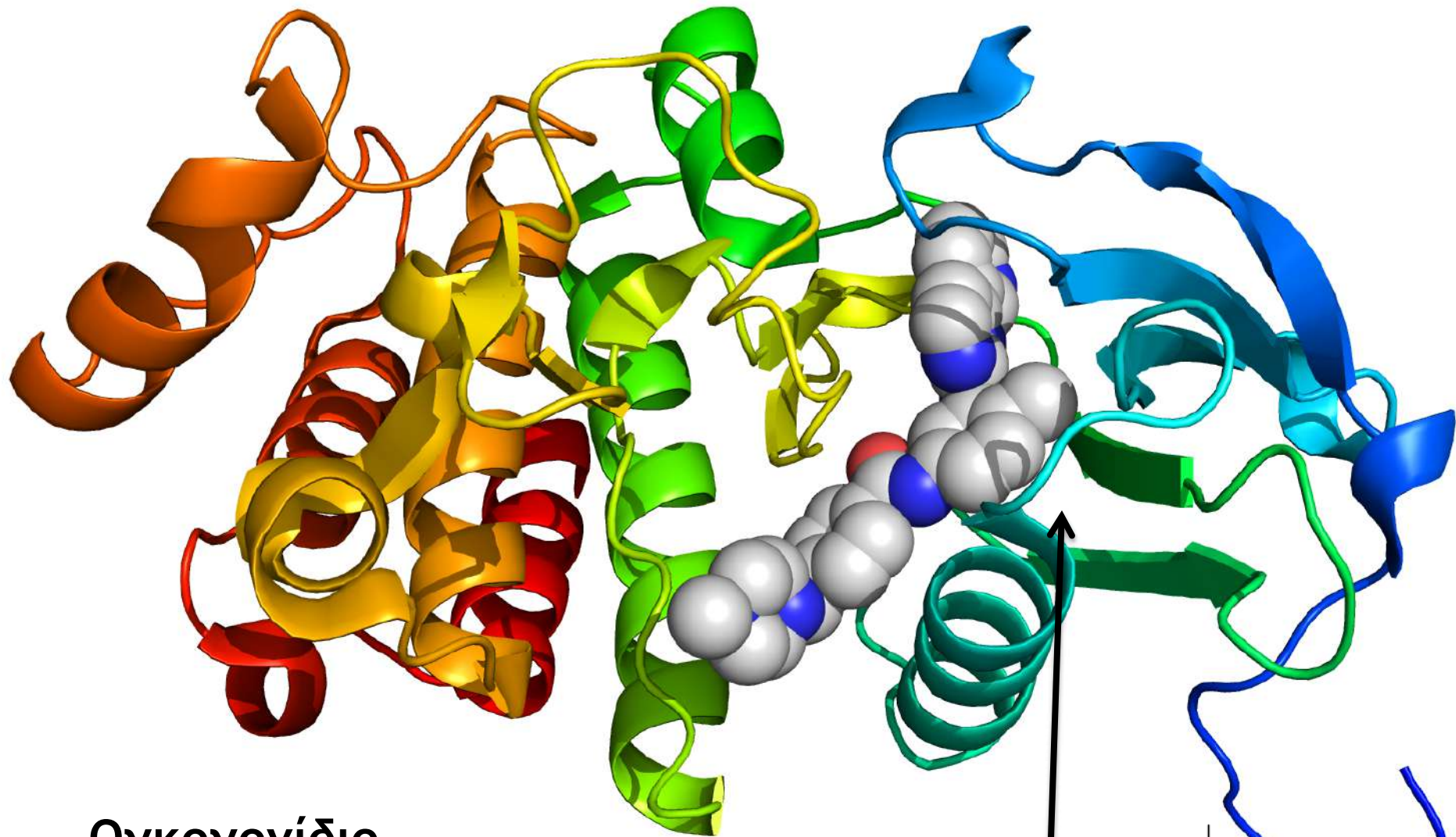
**ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ!!!**



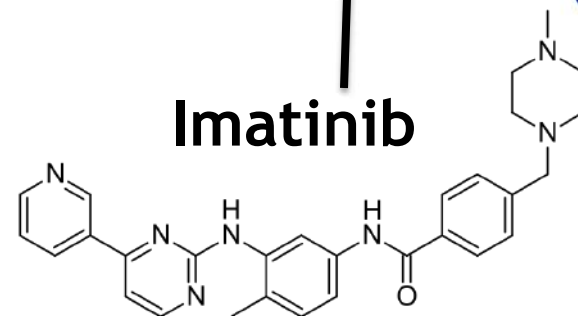
Curr Opin Drug Discov Devel. 2002 May; 5(3): 355–360

Χειμερικό Ογκογονίδιο Bcr-Abl Τυροσινική Κινάση σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

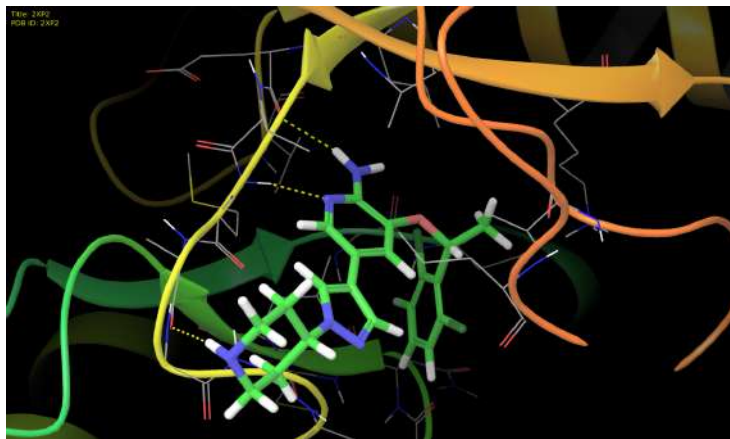
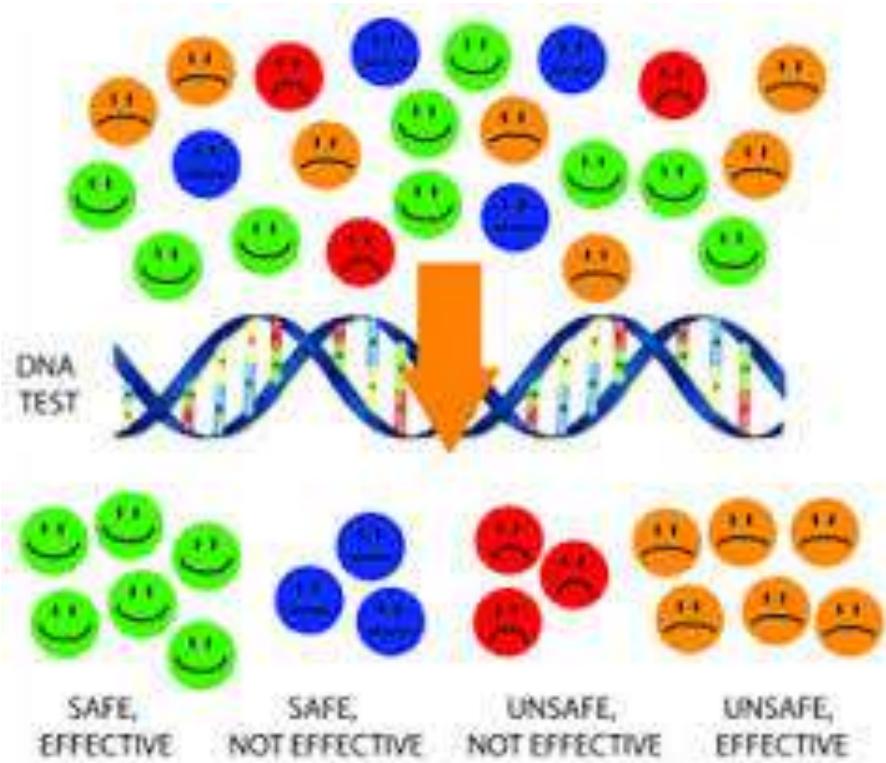




Ογκογονίδιο
τυροσινική κινάση
Abl
(PDB ID: 1IEP)



Παράδειγμα Ιατρικής Ακριβείας



Καρκίνος Πνεύμονα



Αναλύση γονιδιώματος απο βιοψία



4% ασθενων με καρκίνο του ΜΚΚ
πνεύμονα εμφανίζουν
αναδιοργάνωση της πρωτεΐνης ALK



Αυτό οδηγεί σε καρκινογένεση



Γίνεται σχεδιασμος φαρμακων
για αυτή την πρωτεΐνη ALK



**Αναπτύχθηκε το crizotinib για
ασθενείς που είναι θετικοί ALK**



Σχεδιασμός Φαρμάκων: Ροή Εργασιών

1. Δομή Πρωτεΐνης
2. Τεχνητή Νοημοσύνη / Προσομοιώσεις
3. Αναγνώριση κοιλοτήτων πρόσδεσης υποψηφίου φαρμάκου
4. Σχεδιασμός χημικού μορίου κατάλληλου να προσδεθεί στην πρωτεΐνη (αλληλεπιδράσεις)
5. Επιλογή Ενώσεων/ Οργανική Σύνθεση

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ

6. Βιολογική Αξιολόγηση *in vitro* (ελεύθερης κυττάρων)
7. Βιολογική Αξιολόγηση *in vitro* (με κύτταρα)
8. Υπολογισμός δραστικότητας υποψηφίου φαρμάκου

IN VITRO

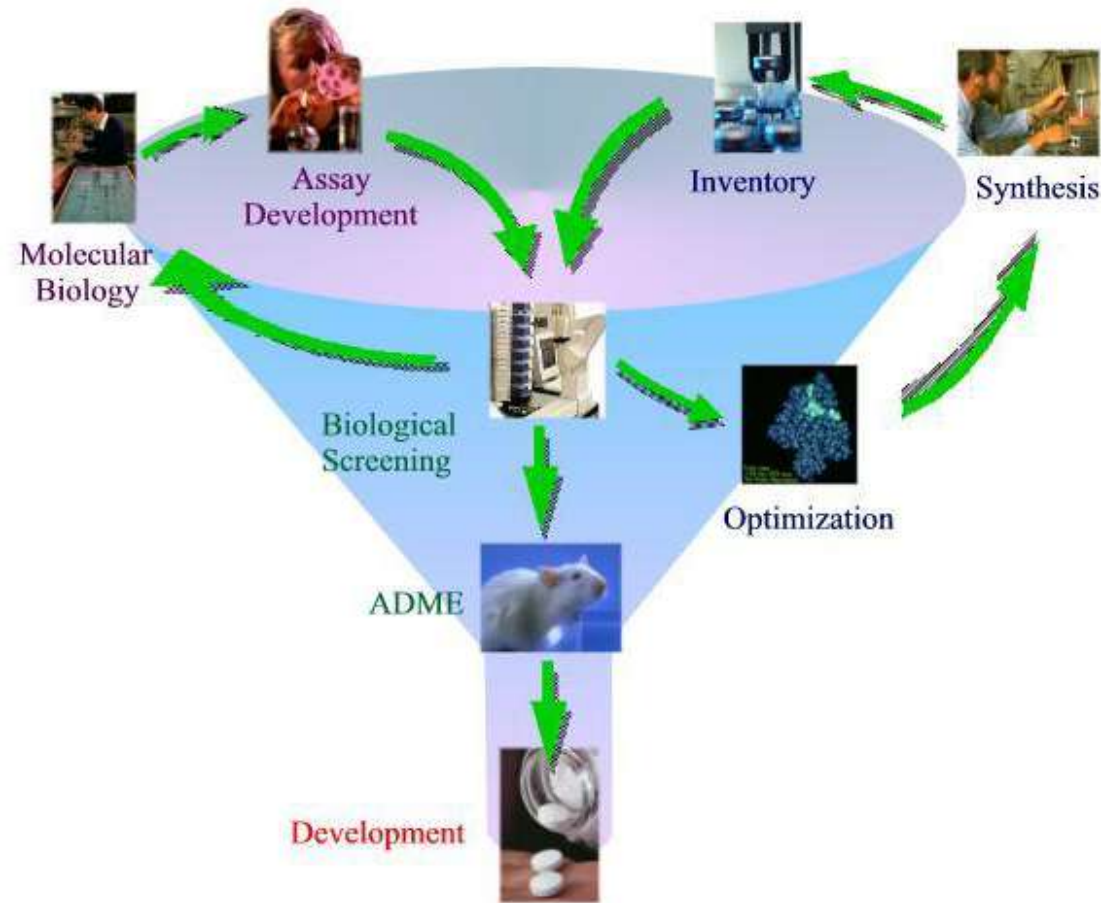
9. Φαρμακοκινητική/ Φαρμακοδυναμική σε υγιή ζώα
10. Τοξικολογία σε υγιή ζώα
11. Υπολογισμός δραστικότητας σε ξενομοσχεύματα
12. Υπολογισμός δραστικότητας σε μοντέλα της ασθένειας

IN VIVO

Προκλινικές και Κλινικές Δοκιμές

Προκλινικές Δοκιμές

Κλινικές Δοκιμές



Phase I

- 5-40 υγιείς εθελοντές, μήνες
- Δοσολογία και ασφάλεια/παρενέργειες
- ~70% ποσοστό επιτυχίας

Phase II

- 100 - 300 ασθενείς, 2 χρόνια
- Μελέτες δραστηριότητας
- ~30% ποσοστό επιτυχίας

Phase III

- 1000 - 3000 ασθενείς, 1-4 χρόνια
- Μελέτες δραστηριότητας, παρενέργειες, τοξικότητα
- ~25% ποσοστό επιτυχίας

Phase IV

- Marketing
- Παρατήρηση μακράς διάρκειας

Τα φάρμακα αλληλεπιδρούν με τις πρωτεΐνες με διαμοριακές αλληλεπιδράσεις

3D δομή της κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) συμπλεγμένης με το φάρμακο crizotinib – (PDB ID: 2XP2)



**Αλληλεπιδράσεις
μορίου – πρωτεΐνης:**

**Διαμοριακές Αλληλεπιδράσεις
(Ενθαλπία)**

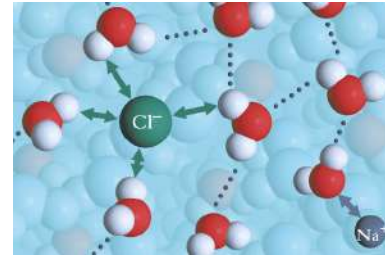
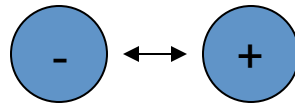
*Δεσμοί Υδρογόνου
Ηλεκτροστατικές
Αλληλεπιδράσεις
Δυνάμεις van der Waals
π – π αλληλεπιδράσεις*

Εντροπία

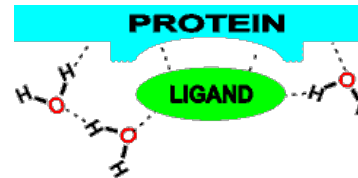
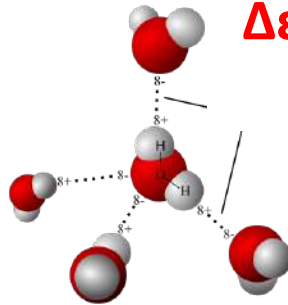
Διαμοριακές Αλληλεπιδράσεις



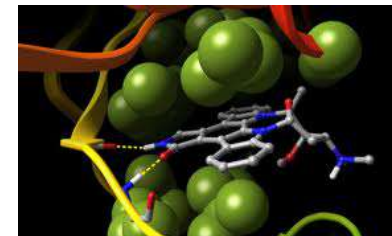
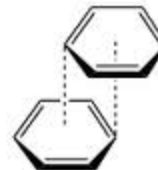
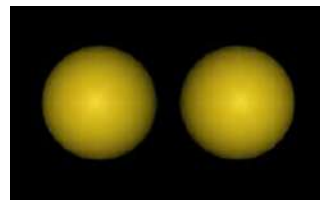
Αλληλεπιδράσεις Φορτίων

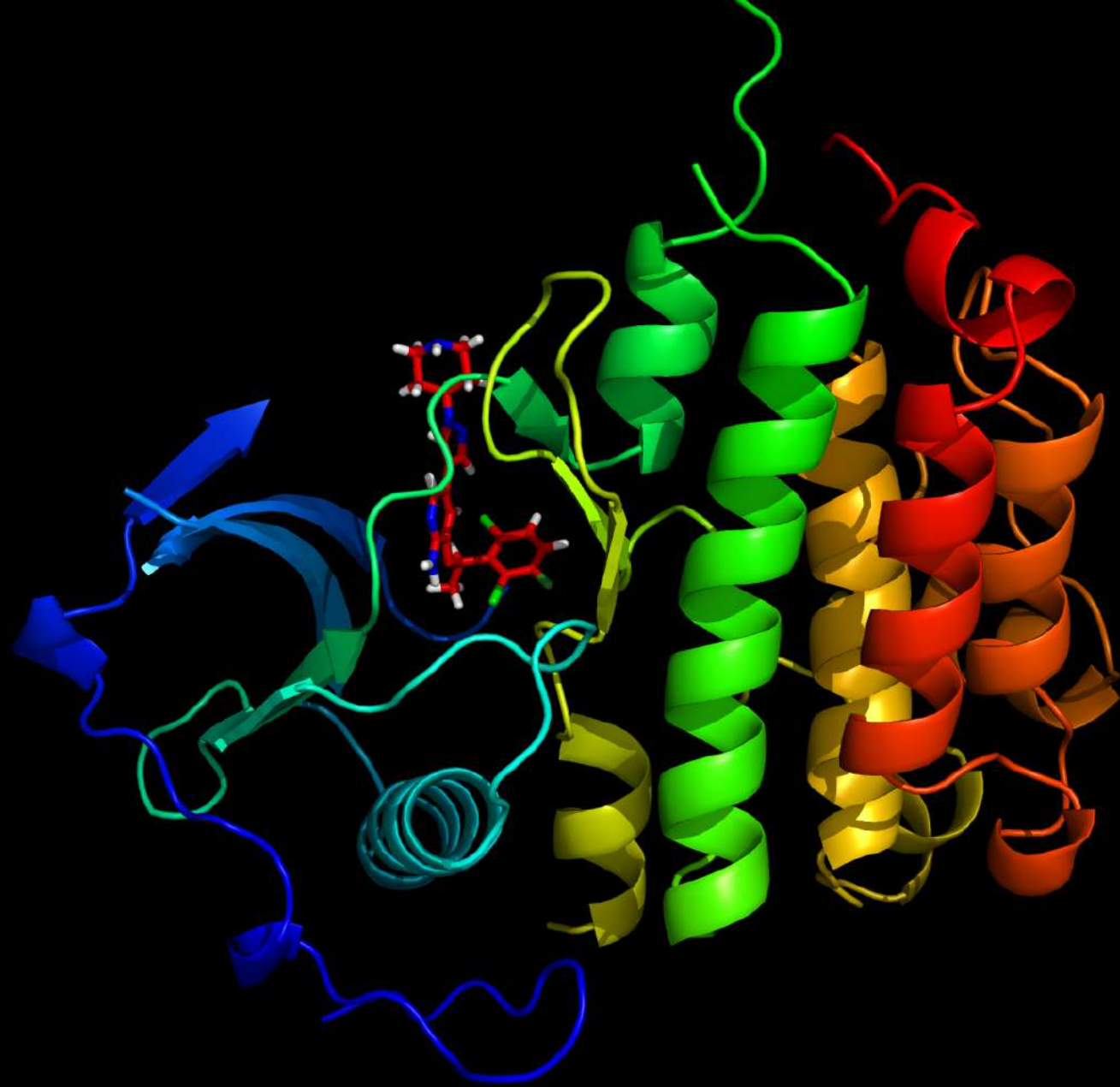


Δεσμοί Υδρογόνου

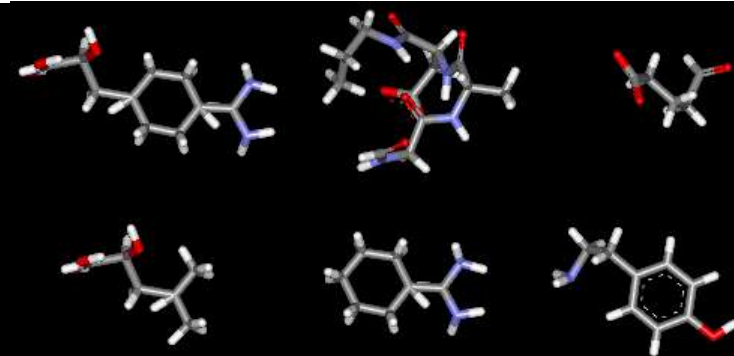
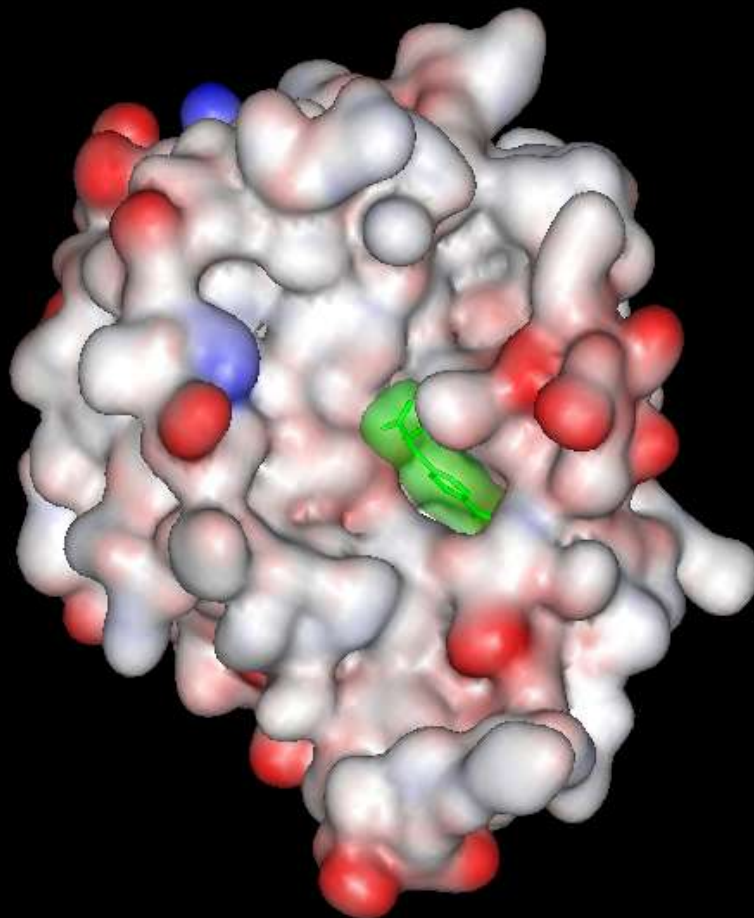


Δυναμεις van der Waals Αλληλεπιδράσεις βενζολικών δακτυλίων





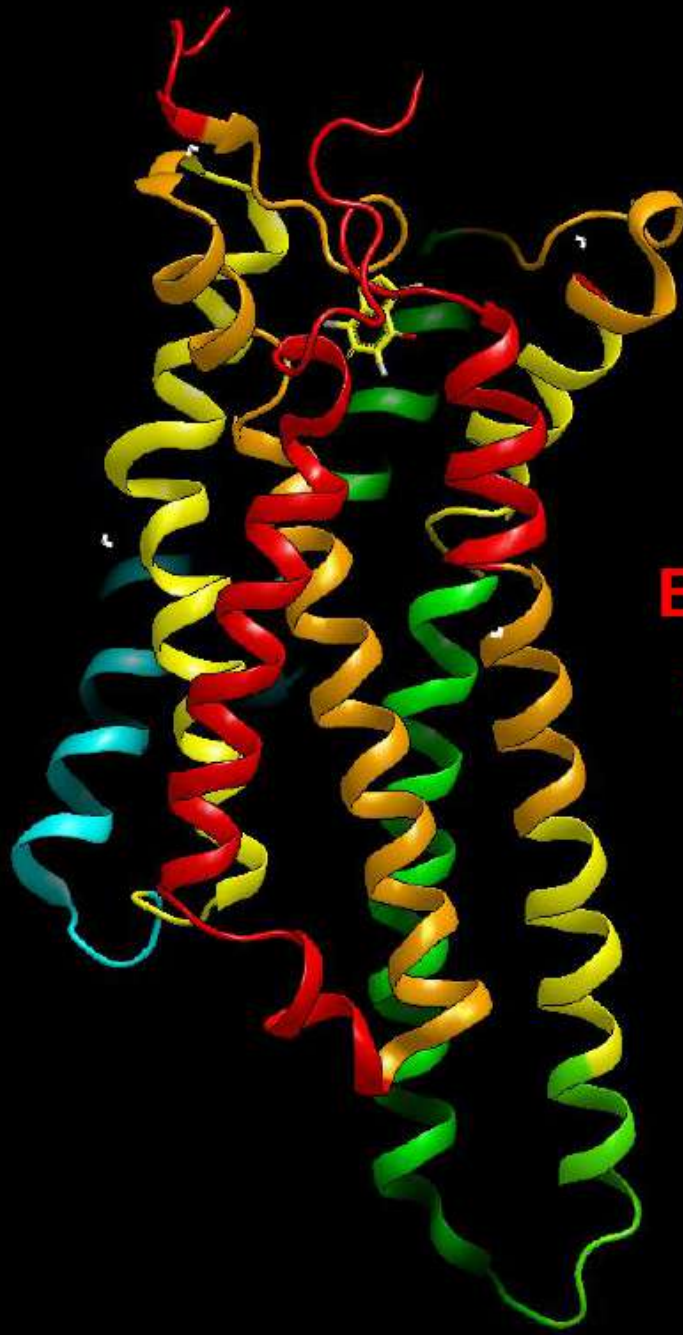
Αξιολόγηση χημικών μορίων στον υπολογιστή



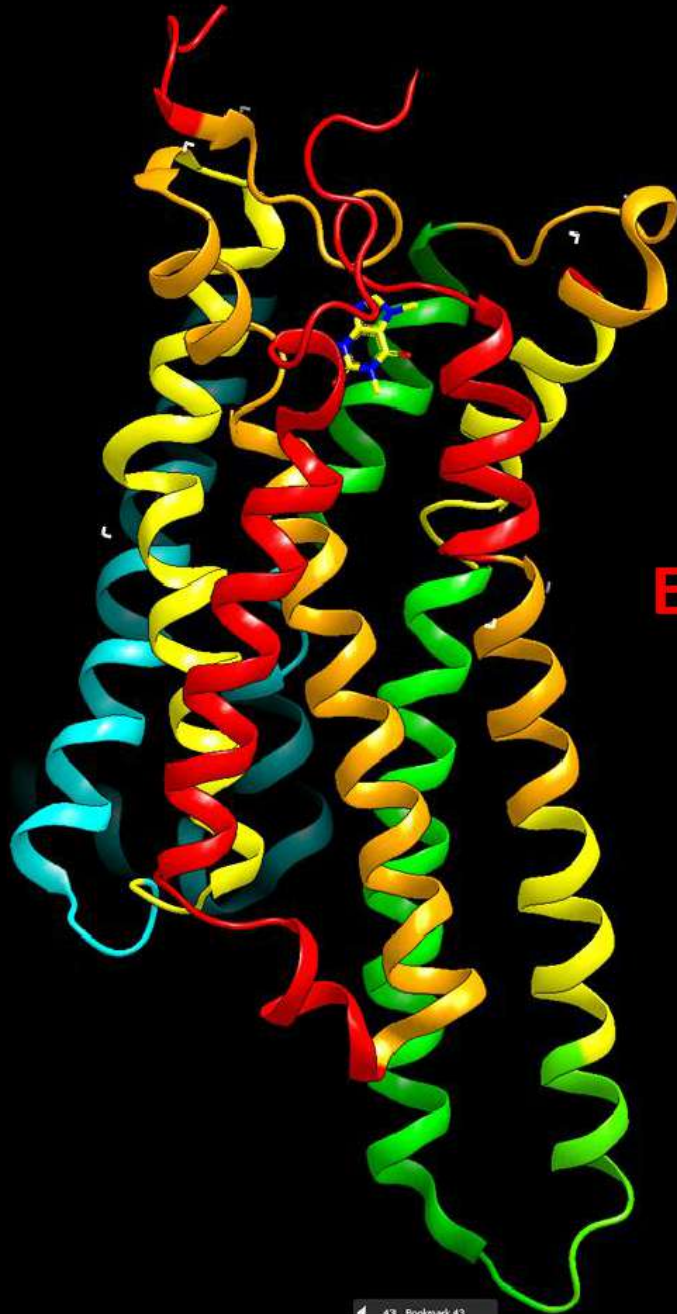
«Εικονική»
Αξιολόγηση



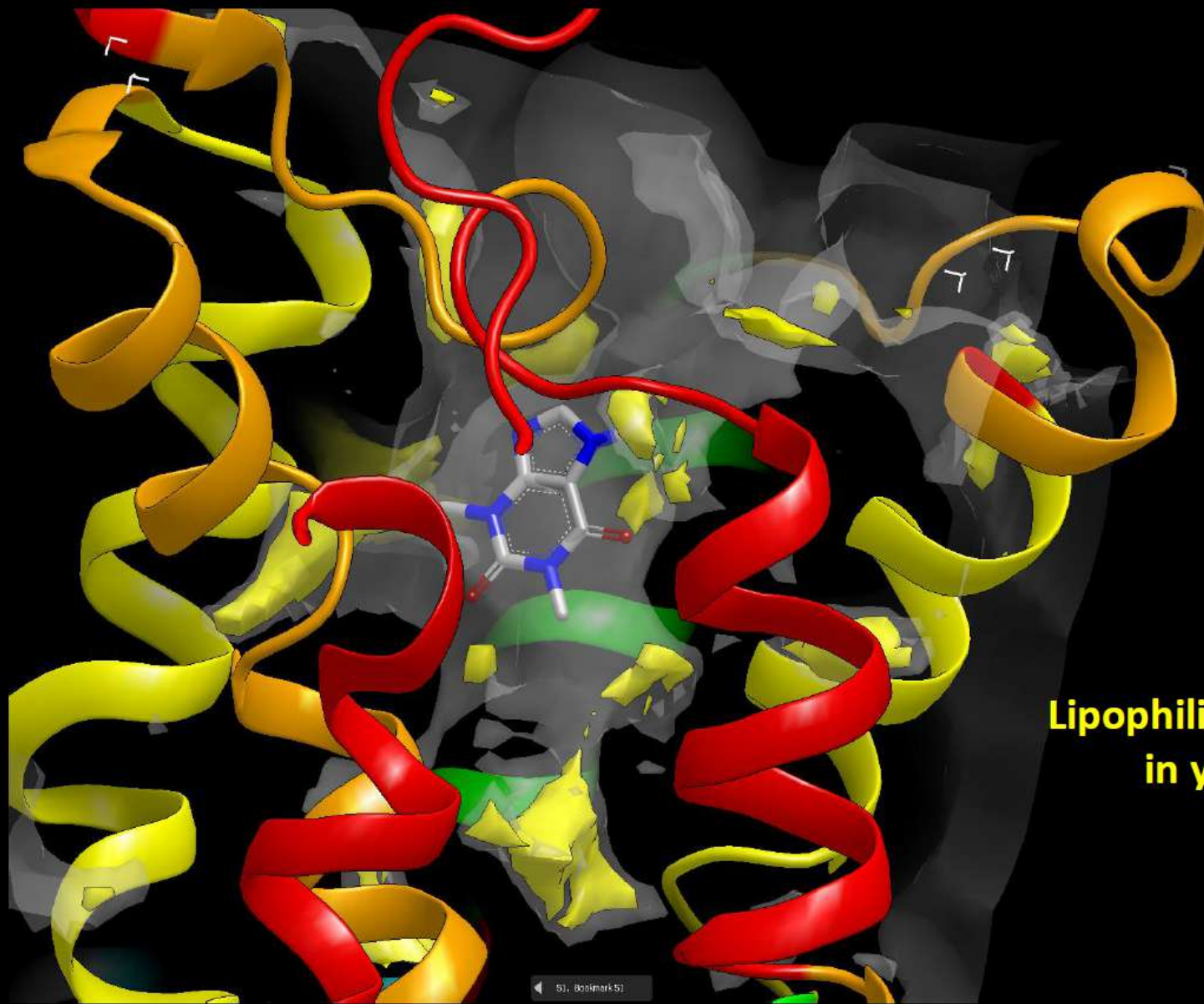
**Entry of caffeine into the
adenosine A_{2A} receptor**



**Entry of caffeine into the
adenosine A_{2A} receptor**

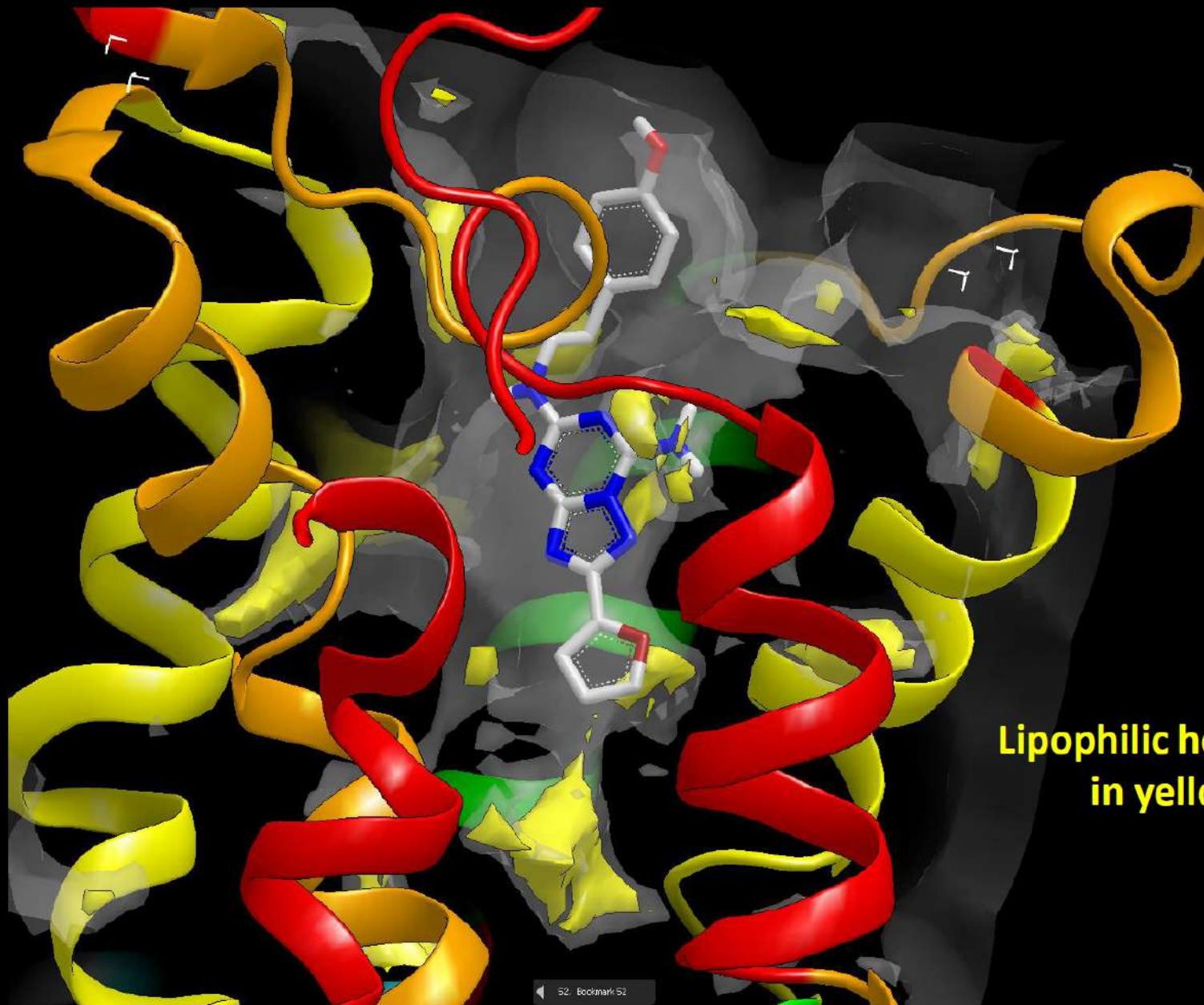


**Entry of caffeine into the
adenosine A_{2A} receptor**



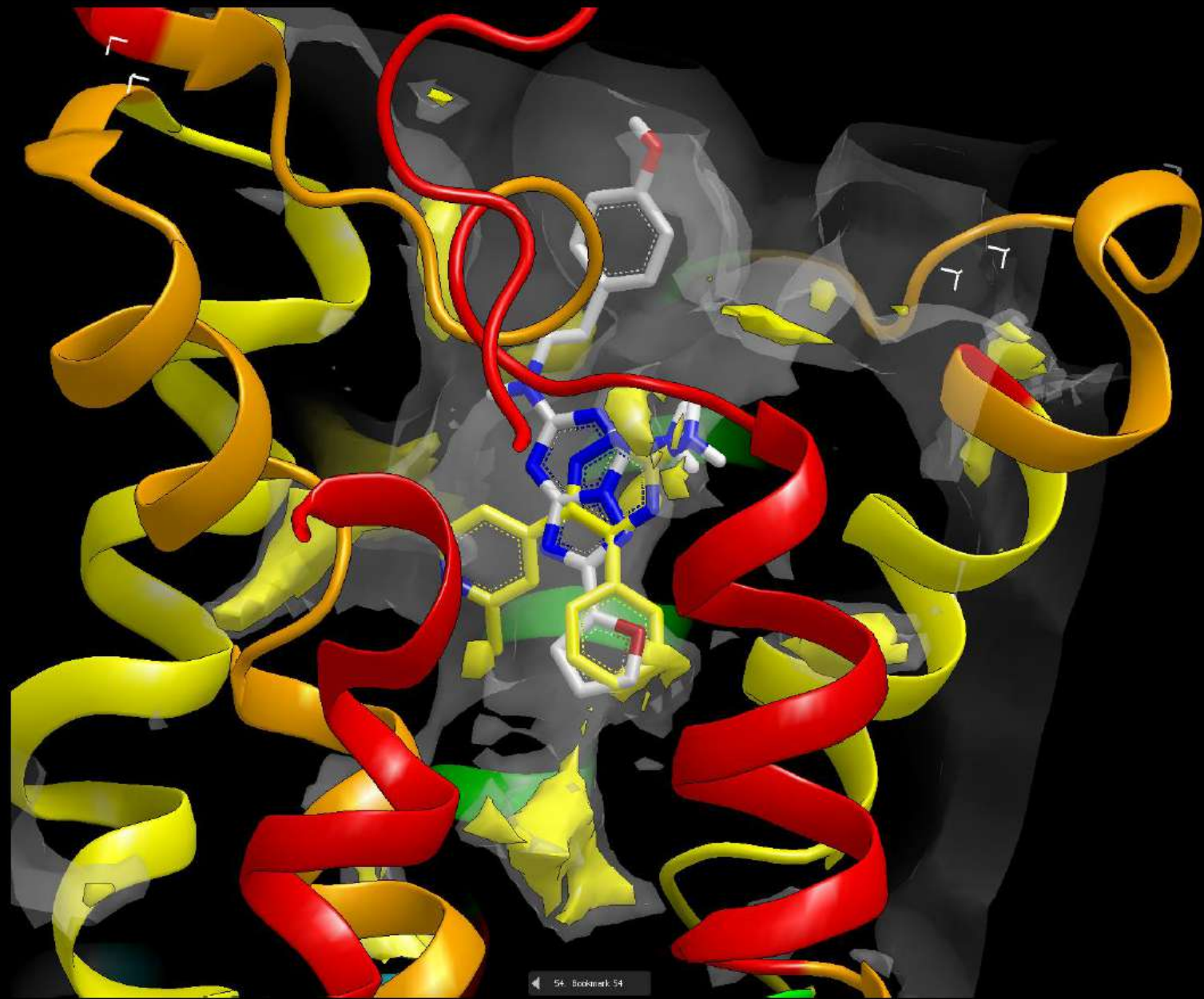
**Lipophilic hotspots
in yellow**

**The caffeine binding pocket in the A_{2A} receptor
A Neutral antagonist**



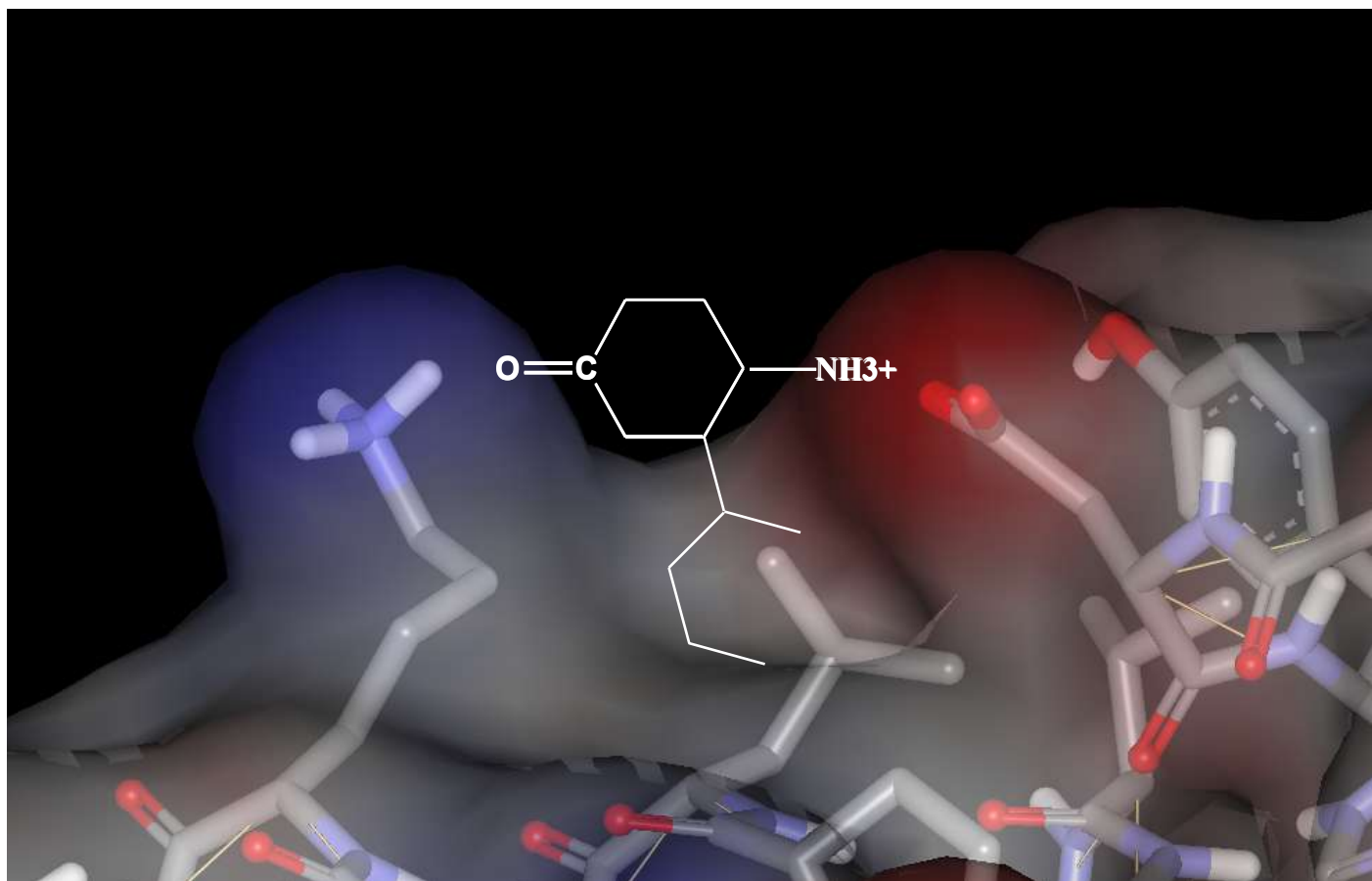
Lipophilic hotspots
in yellow

A_{2A} receptor bound to the inverse agonist - ZM241385



Overlay of ligands bound to the A_{2A} receptor

Σχεδιασμός φαρμάκων ‘εκ νέου’

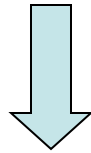


- Σχεδιασμός αναστολέων από την αρχή με βάση την 3D δομή πρωτεϊνών
- Χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι για να 'χτιστεί' ένα μόριο μέσω αλγορίθμων μέσα στο ενεργό κέντρο ή μία πρόσδεσης της πρωτεΐνης

Συναρτήσεις Αξιολόγησης

Συναρτήσεις Αξιολόγησης → Προσεγγίζουν την ελεύθερη ενέργεια πρόσδεσης μορίου σε μία πρωτεΐνη

- Ο αλγόριθμος πραγματοποιεί μία διαμορφωτική αναζήτηση του μορίου μέσα στην κοιλότητα πρόσδεσης της πρωτεΐνης
- Κάποιες διαμορφώσεις απορρίπτονται λόγω συγκρούσεων με άτομα της πρωτεΐνης
- Οι υπόλοιπες διαμορφώσεις αξιολογούνται με ένα σκορ
- Τα μόρια αξιολογούνται σε σχέση με την ικανότητά τους να προσδένονται στην πρωτεΐνη



Scoring Functions
(approximate free energy of binding)

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_{\text{solv.}} + \Delta G_{\text{conf.}} + \Delta G_{\text{int.}} + \Delta G_{\text{rot.}} + \Delta G_{\text{t/r}} + \Delta G_{\text{vib.}}$$

Συναρτήσεις αξιολόγησης για docking

SP

$$\Delta G_{\text{bind}} = \Delta G_0 + \Delta G_{\text{hbond}} \sum f(\Delta R, \Delta \alpha) \\ + \Delta G_{\text{ionic}} \sum f(\Delta R, \Delta \alpha) + \Delta G_{\text{lipo}} A_{\text{lipo}} + \Delta G_{\text{rot}} N_{\text{rot}}$$

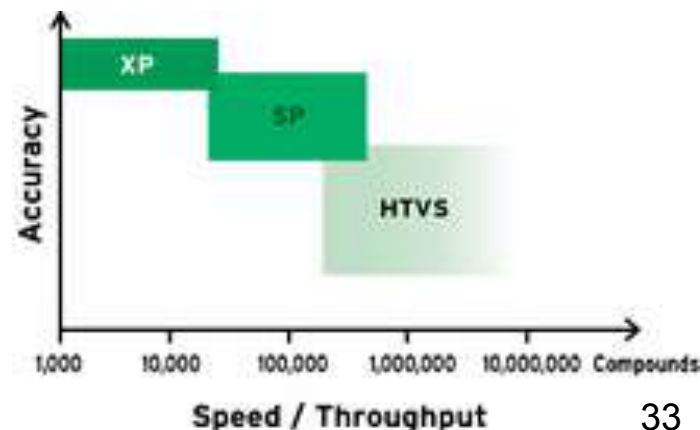
XP

$$\text{XP GScore} = E_{\text{coul}} + E_{\text{vdW}} + E_{\text{bind}} + E_{\text{penalty}}$$

$$E_{\text{bind}} = E_{\text{phobic_pair}} + E_{\text{hyd_enclosure}} + E_{\text{hb_nn_motif}} + E_{\text{hb_cc_motif}} + E_{\text{hb_pair}} + E_{\text{PI}}$$

$$E_{\text{penalty}} = E_{\text{desolv}} + E_{\text{ligand strain}}$$

- Parameters in scoring functions are being estimated based on training sets

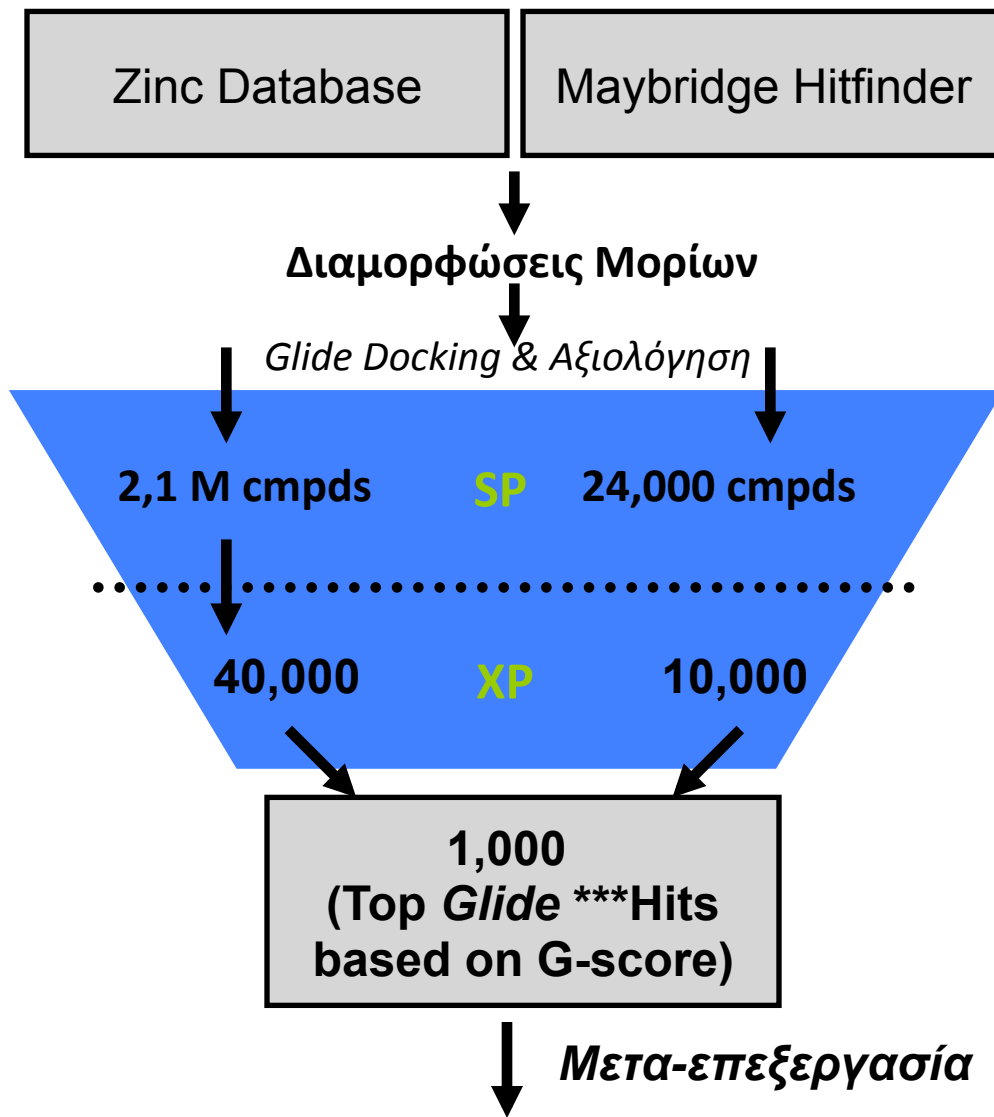
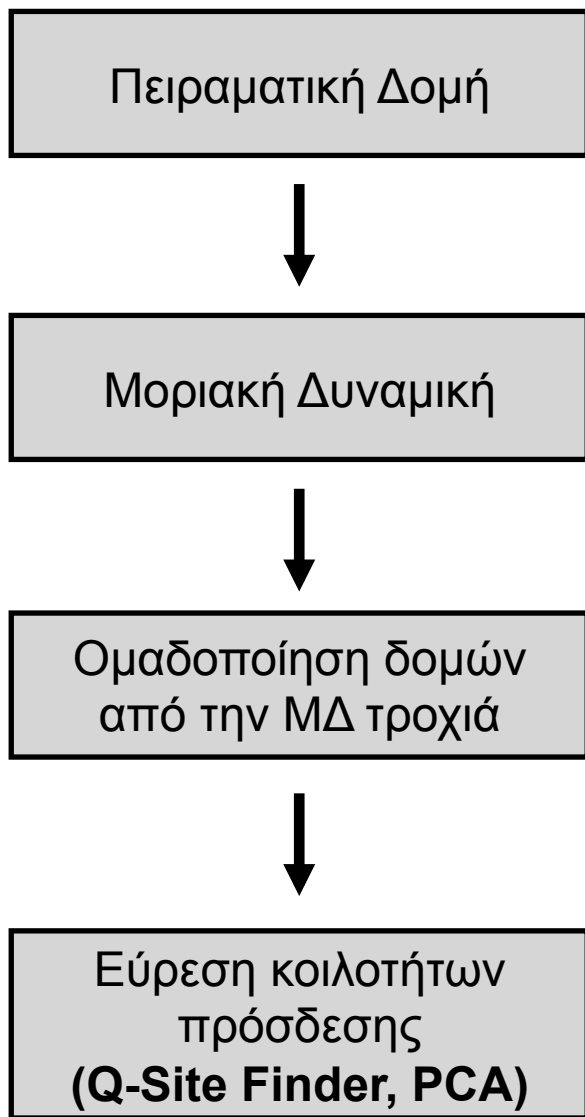


Friesner, R.A., *et al* (2004) J Med Chem, 47, pp. 1739-1749

Friesner, R.A., *et al.*, (2006) J Med Chem, 49, pp. 6177-6196

Ευρεση Κοιλότητας Πρόσδεσης

Εικονική Αξιολόγηση

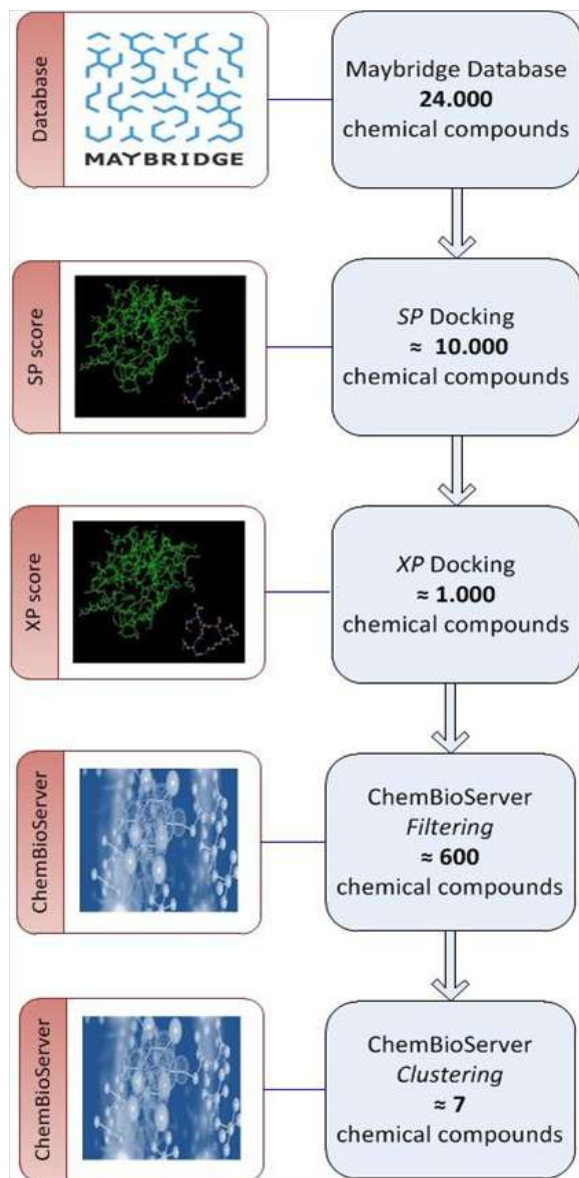


30 ενώσεις αγοράζονται και αξιολογούνται *in vitro*

Πώς επιλέγονται τα μόρια για βιολογική αξιολόγηση;

- ◆ Αξιολόγηση μέσω πρόβλεψης της ελεύθερης ενέργειας πρόσδεσης
- ◆ Διαμορφώσεις μορίου μέσα στην πρωτεΐνη
 - αλληλεπιδράσεις van der Waals
 - Cis-trans αμίδια
 - E-Z εστέρες
- ◆ Αναγνώριση ανεπιθύμητων ή τοξικών μορίων
- ◆ Αναγνώριση μεταβολικών προβλημάτων (βενζυλικά υδρογόνα, p-βενζυλική θέση, κλπ...)
- ◆ Υπολογισμός φυσικοχημικών ιδιοτήτων (λιποφιλία, υδατοδιαλυτότητα, κυτταρική διαπερατότητα κ.α.)
- ◆ Χημική Ομαδοποίηση
- ◆ Χημική διαίσθηση

Πώς επιλέγονται τα μόρια για βιολογική αξιολόγηση;



- **Εικονική Αξιολόγηση**
- **1000 ενώσεων με το καλύτερο σκορ**
- **Μετα-επεξεργασία**
- **Κακές αλληλεπιδράσεις vdW**
- **Υπολογισμός ιδιοτήτων ADME/tox**
- **Χημική ομαδοποίηση**
- **Affinity Propagation**
(αντιπροσωπευτικά δείγματα)
- **Οπτικοποίηση**

<http://chembioserver.vi-seem.eu>

Μετα-επεξεργασία με τον ChemBioServer

ChemBioServer μετα-επεξεργάζεται αποτελέσματα εικονικής αξιολόγησης

Bio Server ChemBioServer

Home Help Contact us

Basic Search **van der Waals Filtering**

Browse Compounds

Filtering

Predefined Queries

Combined Search

Advanced Filtering

Substructure

Van der Waals

Toxicity

Clustering

Hierarchical

Affinity Propagation

Step 1. Browse... Please, Upload an sdf* file.
In this step user is able to upload an sdf File that used for further processing.
Note: Maximum allowed upload size is 3MB (~1000 compounds)

Step 2. Please, Select vdW Parametres.

van der Waals Energy Threshold: 50 Kcal/mol

van der Waals Radii Tolerance: 75 %

Final Step.

(*Warning: *.sdf files are temporary saved on the server and deleted after processing)

| Compound ID | VDW Energy Test | VDW Distance Test |
|---------------------------|--|--|
| Compound: 1 AW 00785 | - PASS AW 00785 - Browse List For Details... | - FAIL AW 00785 - Browse List For Details... |
| Compound: 2 AW 00788 | - PASS AW 00788 - Browse List For Details... | - FAIL AW 00788 - Browse List For Details... |
| Compound: 3 AW 00785 | - PASS AW 00785 - Browse List For Details... | - FAIL AW 00785 - Browse List For Details... |
| Compound: 4 AW 00939 | - PASS AW 00939 - Browse List For Details... | - FAIL AW 00939 - Browse List For Details... |
| Compound: 5 AW 00694 | - PASS AW 00694 - Browse List For Details... | - FAIL AW 00694 - Browse List For Details... |
| Compound: 6 CD 10205 | - PASS CD 10205 - Browse List For Details... | - PASS CD 10205 - Browse List For Details... |
| Compound: 7 GK 02096 | - PASS GK 02096 - Browse List For Details... | - FAIL GK 02096 - Browse List For Details... |
| Compound: 8 HTS 01561 | - PASS HTS 01561 - Browse List For Details... | - FAIL HTS 01561 - Browse List For Details... |
| Compound: 9 MWP 00404 | - PASS MWP 00404 - Browse List For Details... | - FAIL MWP 00404 - Browse List For Details... |
| Compound: 10 NRB 02577 | - PASS NRB 02577 - Browse List For Details... | - FAIL NRB 02577 - Browse List For Details... |

Φάσεις Σχεδιασμού φαρμάκων όπου η υπολογιστική χημεία παίζει μεγάλο ρόλο

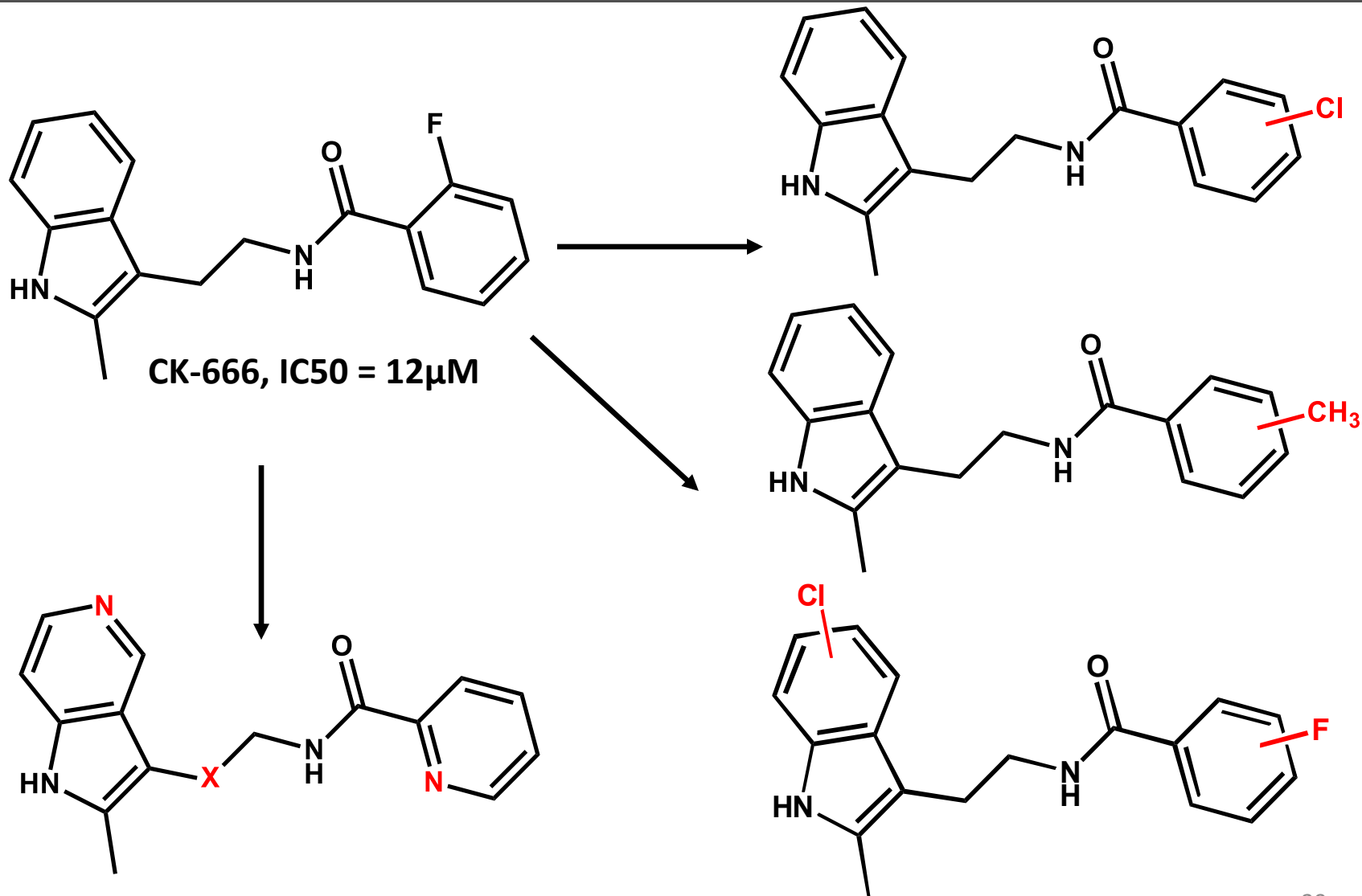
Αναγνώριση
Στόχου

Εικονική
Αξιολόγηση

Επιλογή
Ενώσεων &
Βιολογικές
αξιολογήσεις

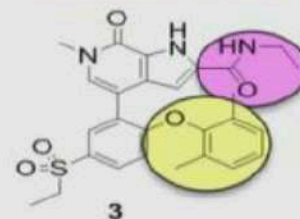
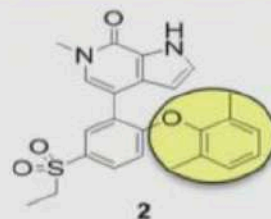
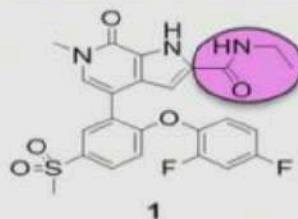
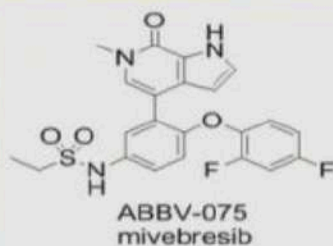
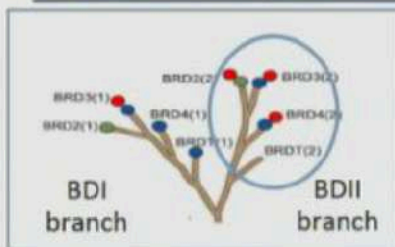
Βελτιστοποίηση
μορίων-οδηγών

Βελτιστοποίηση μορίου-οδηγού για: δραστικότητα, επιλεκτικότητα, ΦΧ ιδιότητες, μεταβολισμός

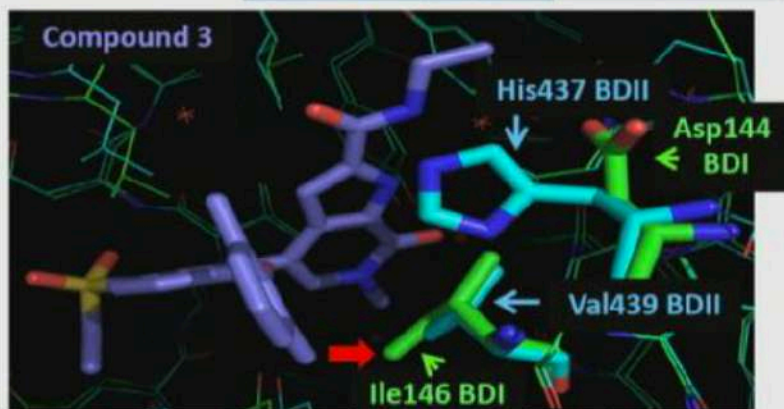


Discovery of ABBV-744: A first-in-class highly BDII-selective BET bromodomain inhibitor

Hypothesis: BDII-selective BET Inhibitors May Exhibit a Wider TI Discovery of the BDII-selective Tool Compound 3



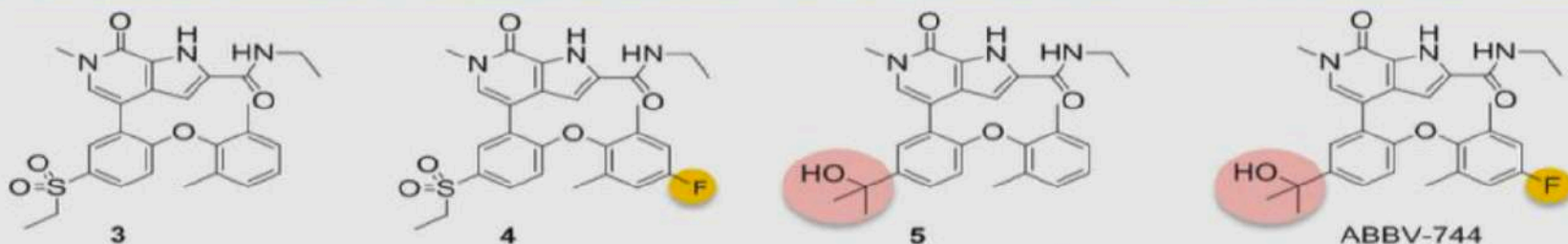
| | ABBV-075 | 1 | 2 | 3 |
|------------------|----------|-----|-----|------|
| BDII selectivity | 2x | 17x | 7x | 110x |
| BRD4 BDI (nM) | 2.4 | 20 | 46 | 120 |
| BRD4 BDII (nM) | 1.2 | 1.2 | 6.9 | 1.1 |



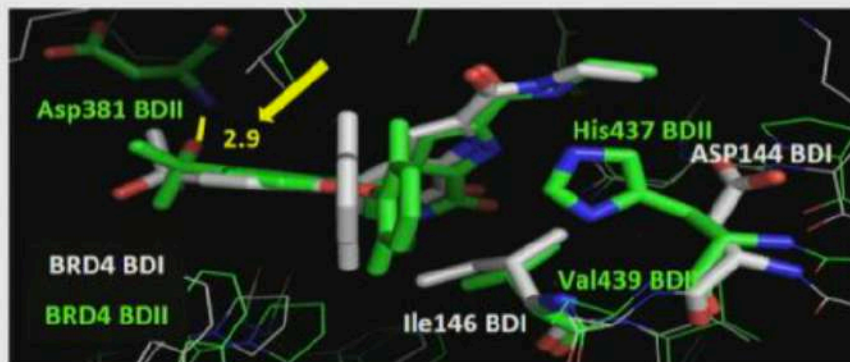
- Ethyl amide buries His437 (BDII) but not Asp144 (BDI)
- 2,6-Disubstituted phenyl clashes with Ile146 (BDI) (red arrow) but not with Val439 (BDII)
- Combination of ethyl amide and 2,6-dimethylphenyl enhances BDII-selectivity

Discovery of ABBV-744: A first-in-class highly BDII-selective BET bromodomain inhibitor

Elaboration of the Series to Discover the Clinical Asset ABBV-744



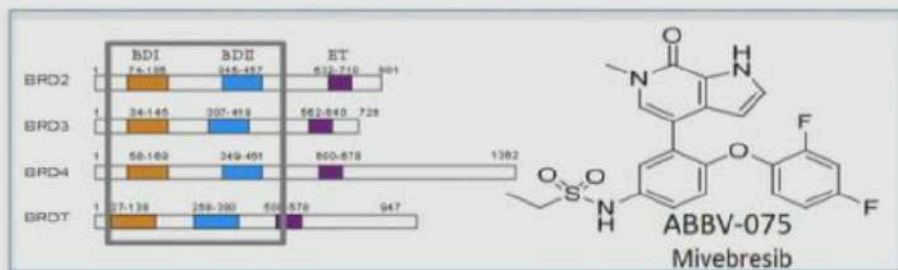
| | 3 | 4 | 5 | ABBV-744 |
|--|----------|----------|-----------|-----------|
| BRD4 BDII selectivity | 110x | 140x | 400x | 325x |
| Microsomal $Cl_{int,u}$ (L/hr/kg) (Mouse/Rat/Human) | 42/64/12 | 55/28/10 | 170/65/37 | 135/30/31 |



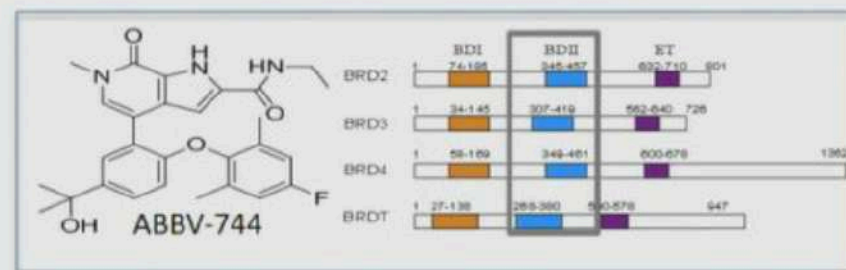
- 4-F on aryl ether provides metabolic stability (rat)
- Tertiary alcohol provided better selectivity and physical properties than sulfone
- Tertiary alcohol accepts H-bond to NH of Asp381 in BDII; no interaction in BDI

Discovery of ABBV-744: A first-in-class highly BDII-selective BET bromodomain inhibitor

Affinity and Selectivity of AbbVie BET Bromodomain Inhibitors



Pan-BET inhibitor: equal affinity for all 8 bromodomains



~300-fold selective for BDII vs. BDI bromodomains

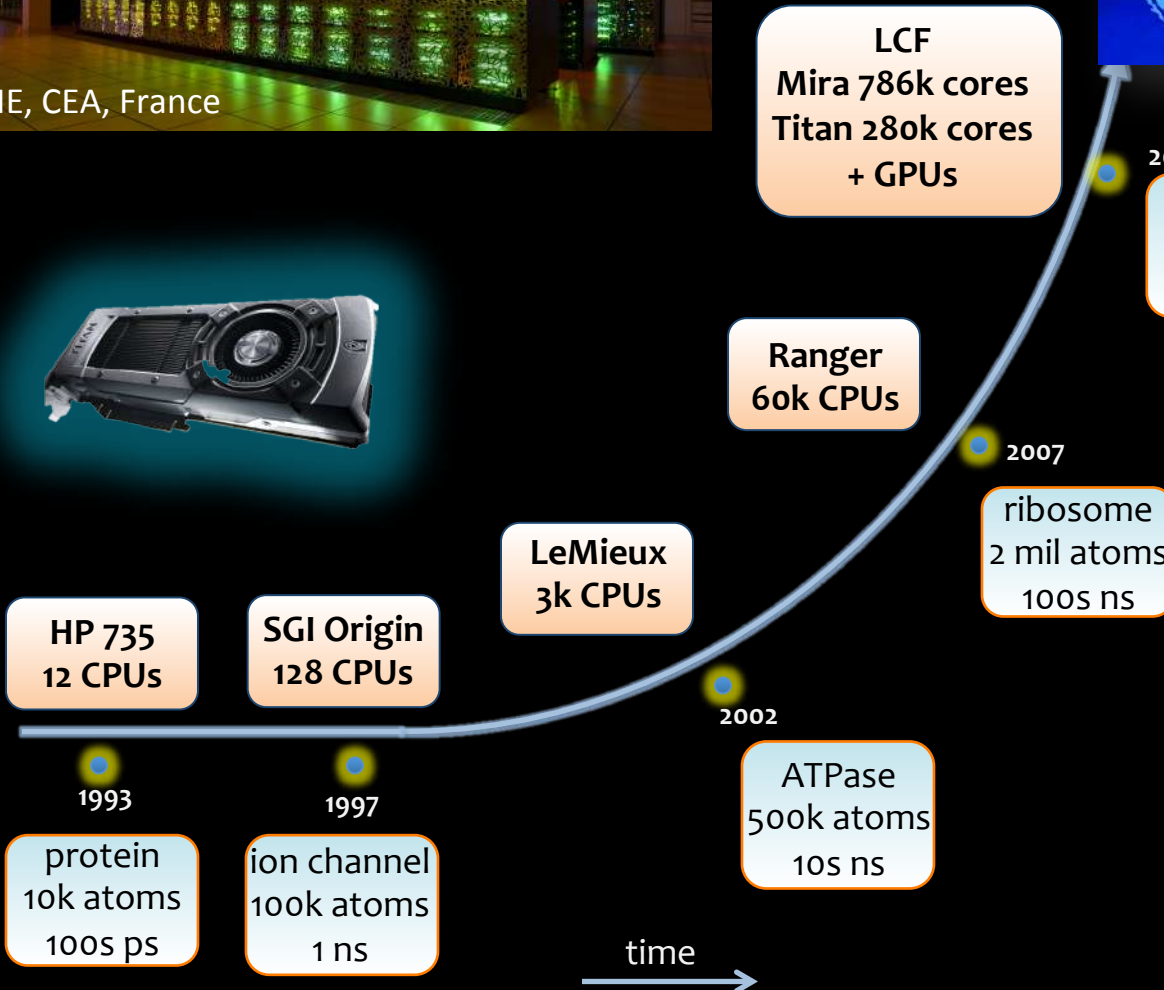
| | Biochemical | | | | | | NanoBRET cellular | | | | | |
|----------|--------------------------|------|---------|--------------------------|------|---------|----------------------------|------|---------|--------|----|-----|
| | BRD2 K _i (nM) | | Select. | BRD3 K _i (nM) | | Select. | BRD4 EC ₅₀ (nM) | | Select. | | | |
| | BDI | BDII | (fold) | BDI | BDII | (fold) | BDI | BDII | (fold) | | | |
| ABBV-075 | 13 | 3.7 | 3 | 6.3 | 1.8 | 4 | 2.8 | 1.3 | 2 | 34 | 13 | 3 |
| ABBV-744 | 1160 | 4.6 | 250 | 3140 | 4.9 | 640 | 520 | 1.6 | 325 | 21,000 | 28 | 750 |

Οι υπολογιστές έχουν φέρει επανάσταση στην βιοϊατρική έρευνα



Exascale

Compute Power ↑



Performance (in FLOPS):

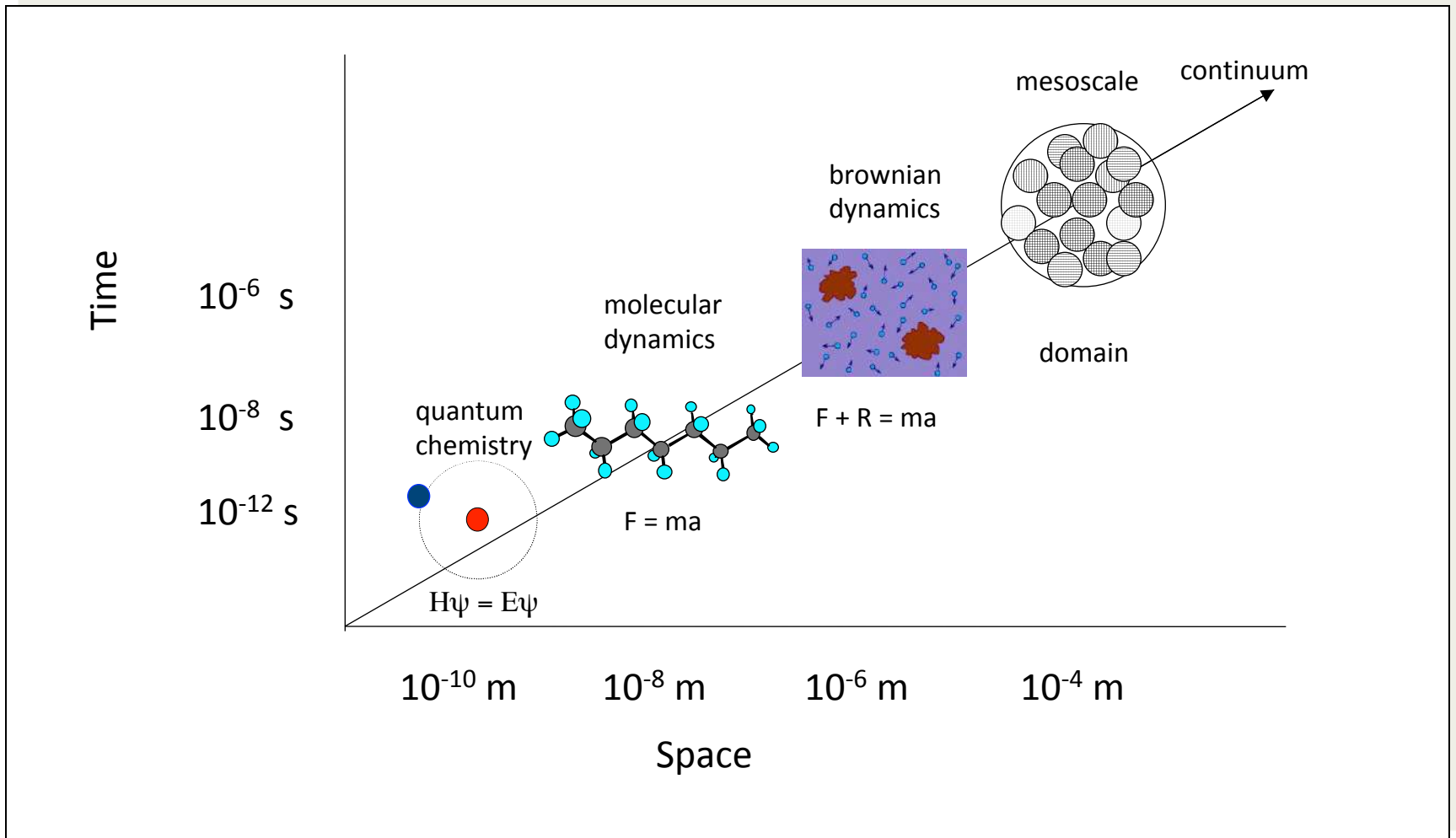
| | |
|----------|-----------|
| Megaflop | 10^6 |
| Gigaflop | 10^9 |
| Teraflop | 10^{12} |
| Petaflop | 10^{15} |

A 3D molecular simulation showing a protein-ligand complex. The protein is represented by a blue and purple surface, and the ligand is shown as a red and white ball-and-stick model. The background is a blurred, colorful landscape of molecular structures.

ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

- Επιταχύνουν το Σχεδιασμό Φαρμάκων
- Μειώνουν το κόστος

Κλίμακες Μοριακών Προσομοιώσεων



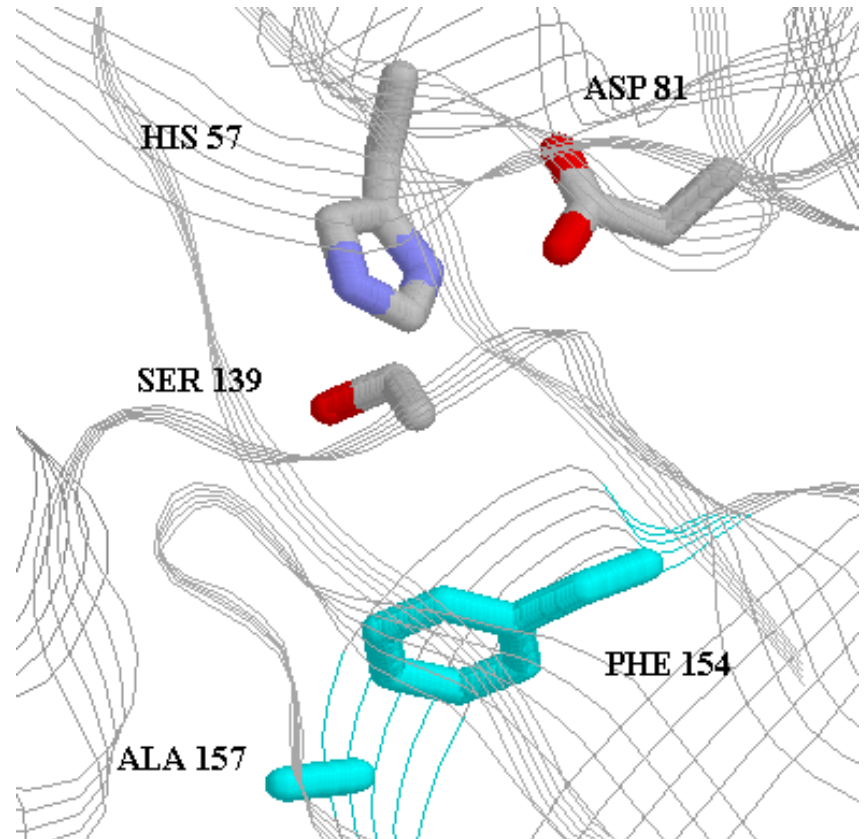
Μοριακή Μοντελοποίηση

Δομή $\xrightarrow{\text{Δυναμική}}$ Λειτουργία

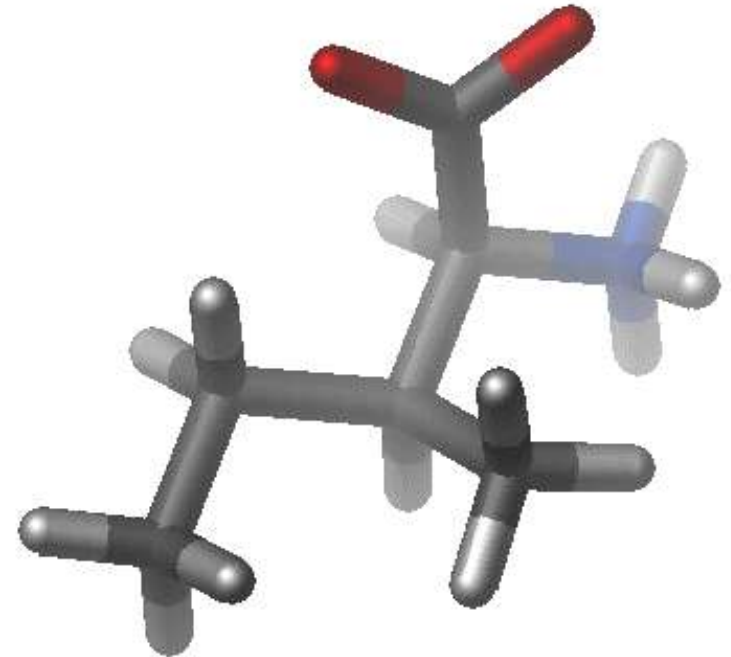
```
Baraco p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 205
Canine p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 275
Feline p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 200
Hamster p53 ILTIITLEDPSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 207
Rac p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 205
Xenopus p53 ILTIITLETTPGQLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEED 262
Zebrafish p53 ILTIITLETGEGQLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEES 255
Human p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 207
Human p53 ILTIITLEDSSGNLLGRNDFEVHVCACPGDRRTEEK 207
```

Μοριακή Δυναμική

- molecular/atomic level picture of structure and dynamics
- property prediction
- ion transport
- solvent effects
- protein stability / conform. changes, ...



Βιομοριακές Προσομοιώσεις





The Nobel Prize in Chemistry 2013

Martin Karplus, Michael Levitt, Arieh Warshel

The Nobel Prize in Chemistry 2013



© Nobel Media AB

Martin Karplus



Photo: Kellana via
Wikimedia Commons

Michael Levitt



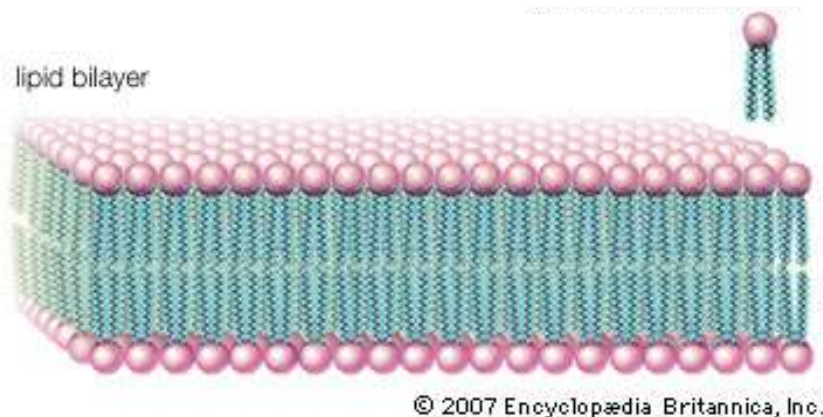
Photo: Wikimedia
Commons

Arieh Warshel

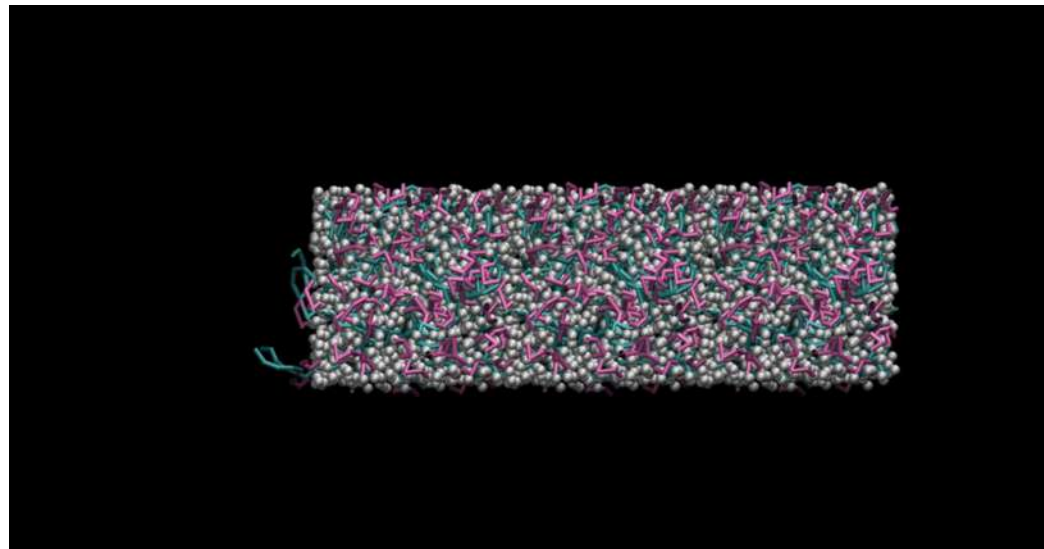
The Nobel Prize in Chemistry 2013 was awarded jointly to Martin Karplus, Michael Levitt and Arieh Warshel *"for the development of multiscale models for complex chemical systems"*.

Μοριακή Δυναμική

- Υπολογιστική Μέθοδος που περιγράφει τη δυναμική ενός βιολογικού μορίου σε ισορροπία
- Παράγει διαμορφώσεις του συστήματος ολοκληρώνοντας το δεύτερο νόμο του Νεύτωνα – υπολογίζει τη χρονική εξάρτηση των ιδιοτήτων του συστήματος
- Παράγει πληροφορία σε μικροσκοπικό επίπεδο – συντεταγμένες και ταχύτητες και τα συνδέει με το μακρόκοσμο μέσω της Στατιστικής Μηχανικής



© 2007 Encyclopædia Britannica, Inc.



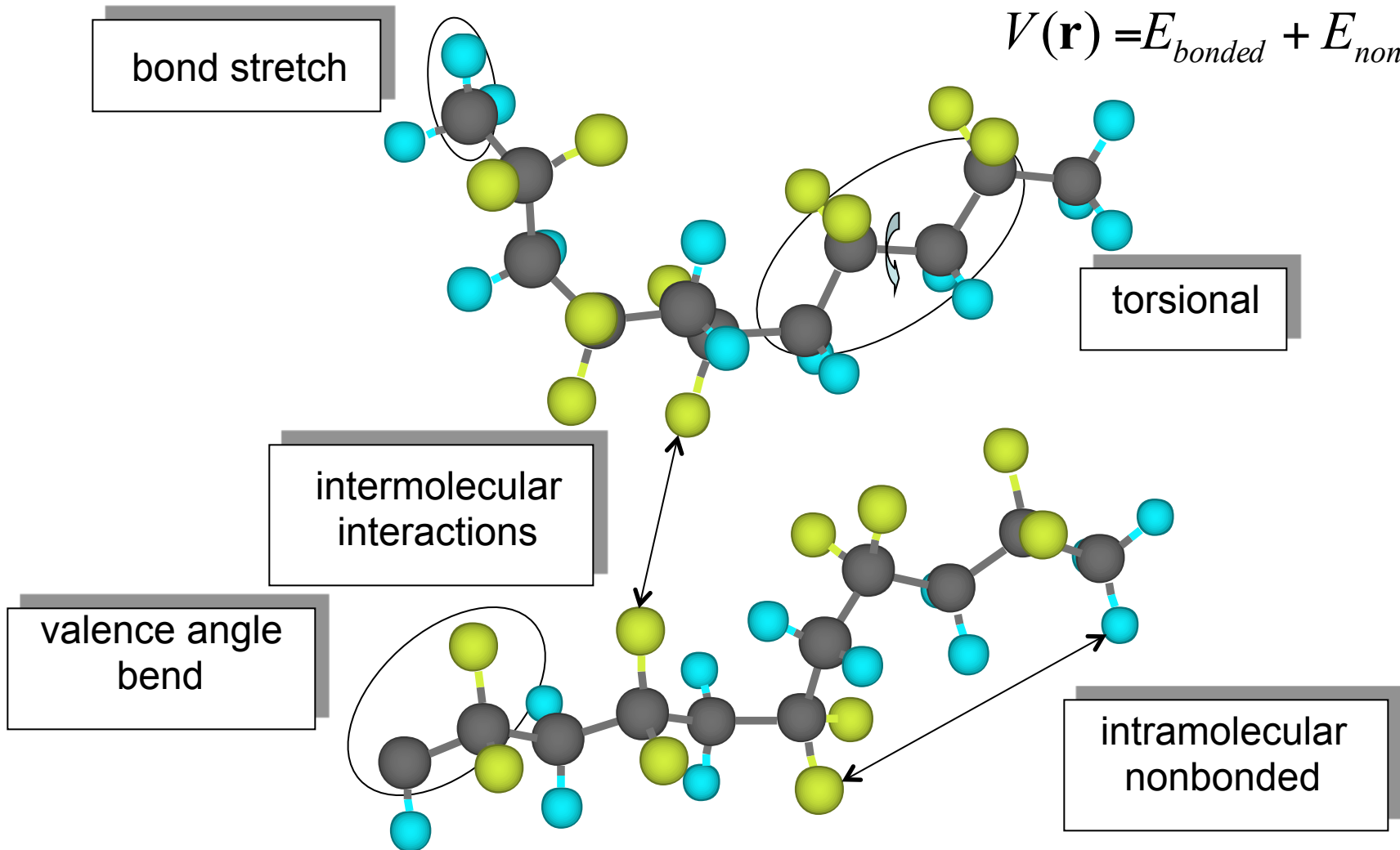
Στατιστική Μηχανική

- Στις Μοριακές Δυναμικές προσομοιώσεις μελετάμε τις **μακροσκοπικές** ιδιότητες του συστήματος μέσω των **μικροσκοπικών** τους καταστάσεων
- Η σύνδεση μεταξύ **μικροσκοπικών καταστάσεων/προσομοιώσεων** και **μακροσκοπικών ιδιοτήτων** γίνεται μέσω της **στατιστικής μηχανικής**
- Η Στατιστική Μηχανική έχει τη βάση της στην παραδοχή ότι τα σωματίδια μέσα σε ένα σύστημα ακολουθούν την κατανομή **Boltzmann**
- **Στατιστικό Μηχανικό Σύνολο:** συλλογή όλων των πιθανών μικροκαταστάσεων των μορίων, τα οποία έχουν διαφορετικές μικροκαταστάσεις, οι οποίες όμως αντιστοιχούν στις ίδιες μακροσκοπικές ή θερμοδυναμικές ιδιότητες

Μοντελοποίηση της Δυναμικής Ενέργειας

Η ενέργεια του συστήματος αναπαρίσταται από τη Χαμιλτωνιανή: $H = K + V = \frac{1}{2} m\mathbf{v}^2 + V(\mathbf{r})$

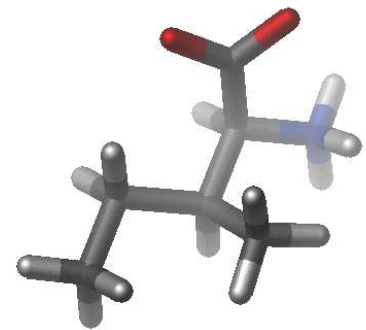
$$V(\mathbf{r}) = E_{\text{bonded}} + E_{\text{non-bonded}}$$



Μοντέλο Δυναμικής Ενέργειας: Δόνηση Δεσμών

- Τα μόρια δονούνται μέσω των δεσμών τους, μια διεργασία που μπορεί να μοντελοποιηθεί από το νόμο του Hooke

$$F = -kx = -\nabla V(x)$$
$$V(x) = E_{bond-stretch} = \sum_{1,2\text{ pairs}} k_b (b - b_0)^2$$



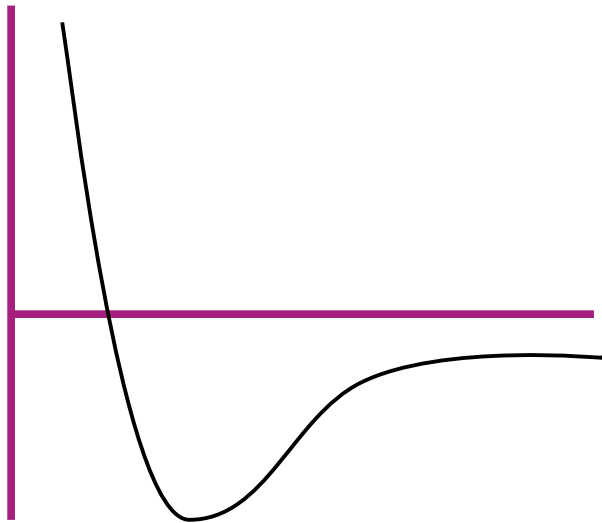
- K_b σταθερά ελατηρίου και b_0 είναι το μήκος δεσμου στην ισοροπία

Αρμονικό Δυναμικό vs Δυναμικό Morse

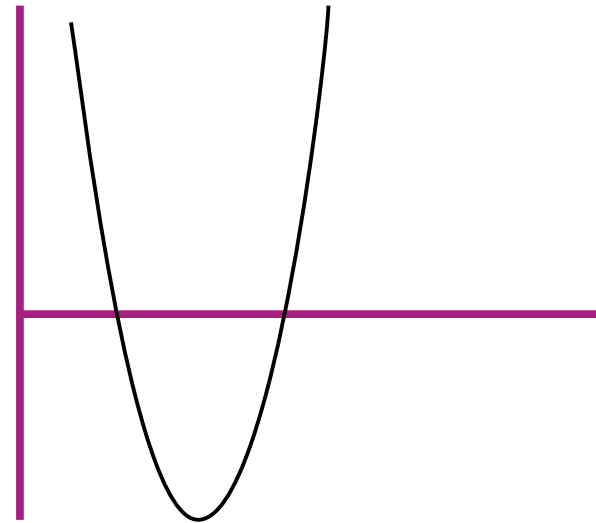
- Το δυναμικό Morse είναι πιο ακριβές αλλά δεν χρησιμοποιείται γιατί απαιτεί 3 παραμέτρους για κάθε δόνηση δεσμού

$$v(l) = D_e \left\{ 1 - \exp[-a(l - l_0)] \right\}^2$$

- Το δυναμικό Morse θα επέτρεπε σε ένα δεσμό να διαταθεί και να σπάσει αν τα άτομα απομακρυνθούν πολύ



Δυναμικό Morse για δεσμό C-H



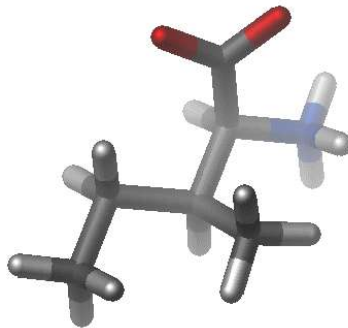
Αρμονικό Δυναμικό για δεσμό C-H

Δόνηση γωνιών

- Η δόνηση γωνιών μεταξύ 3 ατόμων επίσης μπορεί να μοντελοποιηθεί από το νόμο του Hooke

$$E_{bond-bend} = \sum_{angles} K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

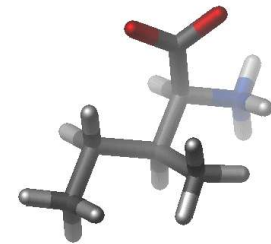
- K_{θ} είναι η σταθερά δόνησης του ελατηρίου, θ_0 η τιμή της γωνίας στην ισορροπία



Διέδρες Γωνίες (περιστροφή δεσμών)

- Η διέδρη γωνία μοντελοποιεί την περιστροφή ενός δεσμού

$$E_{rotate-along-bond} = \sum_{1,4\ pairs} K_{\phi} (1 - \cos(n\phi))$$



- Το δυναμικό είναι περιοδικό και μπορεί να εκφραστεί ως μία συνημιτονοειδής συνάρτηση
- K_{ϕ} είναι η σταθερά περιστροφής του δεσμού, n είναι η περιοδικότητα της περιστροφικής κίνησης και ϕ η τιμή της διέδρης γωνίας

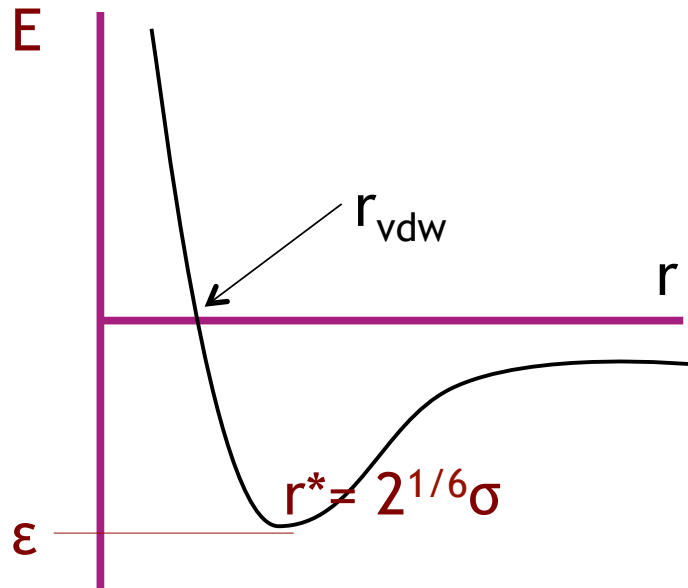
Ηλεκτροστατικό πεδίο: Το δυναμικό Coulomb

- Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μειώνονται αργά με την απόσταση και μπορούν να μοντελοποιηθούν από το νόμο Coulomb.

$$E_{electrostatic} = \sum_{i,j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

- r_{ij} είναι η απόσταση μεταξύ δύο ατόμων που έχουν φορτία q_i και q_j
- ϵ_0 είναι η διηλεκτρική σταθερά, που υποδηλώνει την αγωγιμότητα του μέσου

Δυναμικό van der Waals: Lennard-Jones

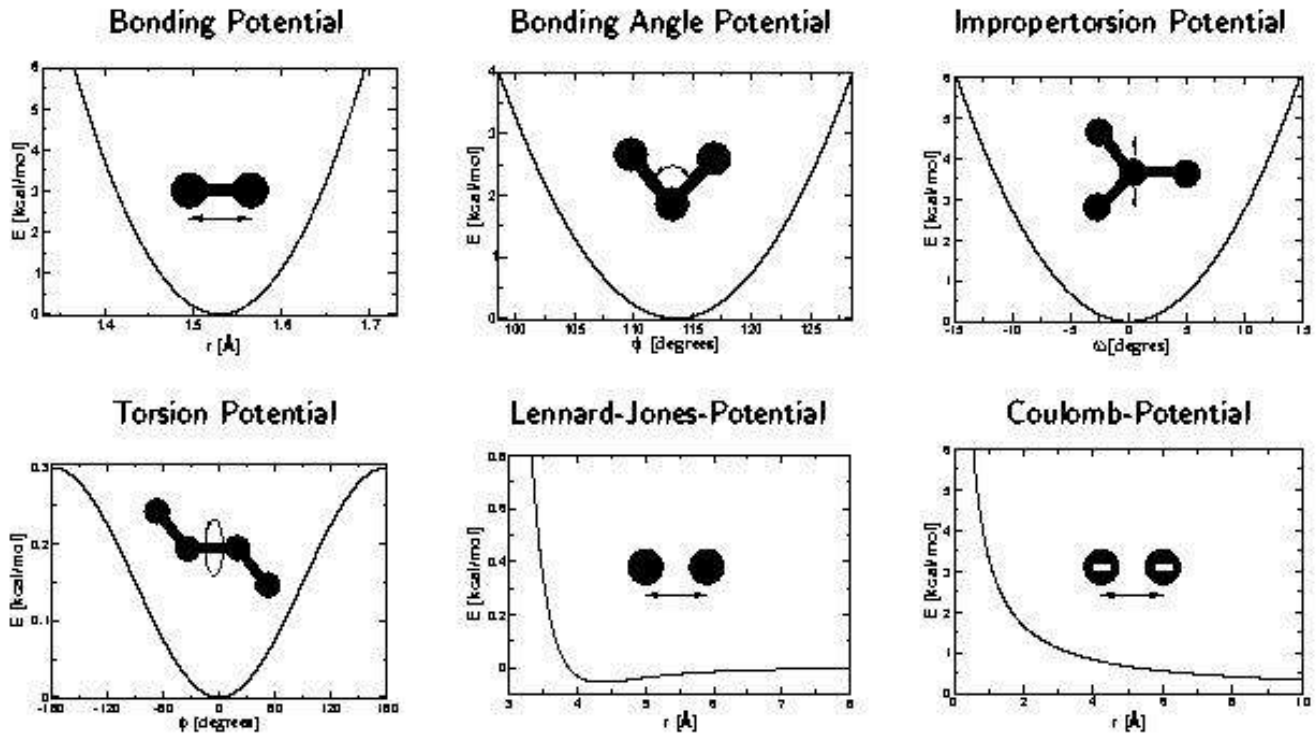


Η ενέργεια vdW αναπαριστάται από το δυναμικό Lennard-Jones

$$E_{vdw} = \sum_{i,j} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$

- Εκφράζει την αλληλεπίδραση μεταξύ δύο ατόμων
- Έχει ένα ελκτικό και ένα απωστικό κλάδο
- Οι εκλκτικές δυνάμεις είναι δυνάμεις διπόλου – διπόλου
- Οι απωστικές δυνάμεις λόγω της απαγορευτικής αρχής του Pauli
- ϵ είναι το βάθος του δυναμικού, σ είναι η απόσταση όπου η ενέργεια αλληλεπίδρασης των ατόμων είναι μηδέν

Μοντελοποίηση της Δυναμικής Ενέργειας



$$E = \frac{1}{2} m \mathbf{v}^2 + V(\mathbf{r})$$

$$\mathbf{F}_i = -\nabla V(\mathbf{r})$$

$$V(\mathbf{r}) = E_{\text{bonded}} + E_{\text{non-bonded}}$$

$$E_{\text{bonded}} = \sum_{\text{bonds}} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{angles}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{dihedrals}} k_\phi (1 + \cos[n\phi - \delta]) + \sum_{\text{impropers}} k_\omega (\omega - \omega_0)^2$$

$$E_{\text{non-bonded}} = \sum_{i,j} 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

Μοριακή Δυναμική Προσομοίωση

Μπορούμε να μοντελοποιήσουμε τη δομή και δυναμική των βιομορίων και φαρμάκων με ατομική ευκρίνεια;

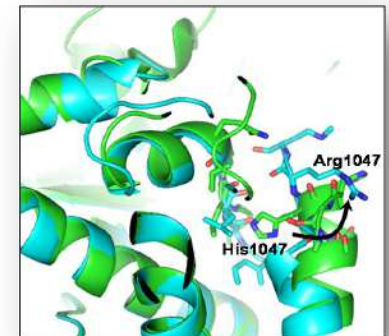
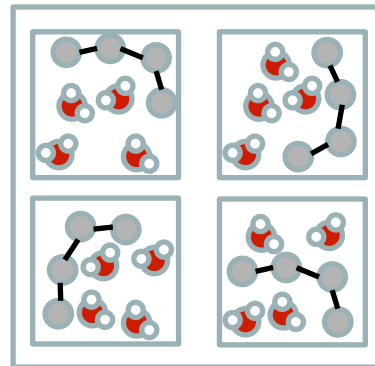


Μοριακές Δυναμικές Προσομοιώσεις

Step 1. Μοντελοποιούμε τη Δυναμική Ενέργεια και χρησιμοποιούμε συντεταγμένες από πειράματα και δίνουμε αρχικές ταχύτητες ($E = E_{\Delta} + E_{KLV}$)

Step 2. Ολοκληρώνουμε το 2^ο νόμο του Νεύτωνα και λαμβάνουμε τις νέες ταχύτητες (\mathbf{v}) και τις νέες συντεταγμένες (\mathbf{r}) των ατόμων

Step 3. Οι μακροσκοπικές ιδιότητες μπορούν να εκφραστούν ως συνάρτηση των \mathbf{v} και \mathbf{r} μέσω της Στατιστικής Μηχανικής θεωρίας

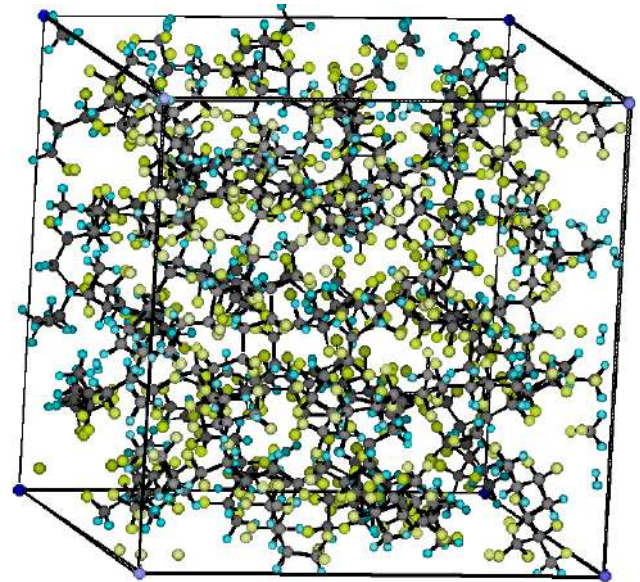


Σύστημα Ενδιαφέροντος

Μοριακή Δυναμική Προσομοίωση

Δυνατότητες

- Περιγραφή συστήματος σε ατομικό επίπεδο
- Συσχέτιση δομής και λειτουργίας συστήματος
- Υπολογισμός δυναμικής πρωτεΐνης-φαρμάκου
- Επίδραση του διαλύτη, υπολογισμός διάχυσης κ.ά.



Παραδοχές Μοριακής Δυναμικής

- ❑ Προσέγγιση Born-Oppenheimer
- ❑ Βαρείς πυρήνες → Μοντελοποιούνται σαν σημειακές μάζες και η κίνησή τους περιγράφεται κλασικά
- ❑ Δημιουργία & σπάσιμο δεσμών δεν μπορούν να μοντελοποιηθούν
- ❑ Εργοδική υπόθεση → Σύνδεση προσομοίωσης με εργαστήριο
- ❑ Τα άτομα αλληλεπιδρούν με κλασικά δυναμικά για τα οποία χρησιμοποιούμε εμπειρικές παραμέτρους
- ❑ Περιοδικές οριακές συνθήκες

Φορμαλισμός Μοριακής Δυναμικής

- Οι αρχικές συντεταγμένες λαμβάνονται από πειράματα και οι ταχύτητες από κατανομές (πχ. Maxwell-Boltzmann)
- 2^{ος} Νόμος Νεύτωνα

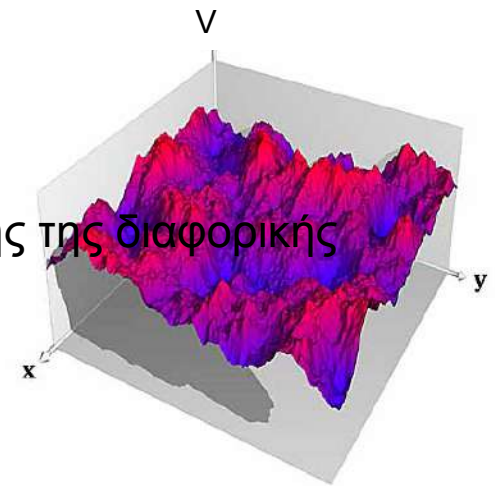
- Η δύναμη είναι η πρώτη παράγωγος της δυναμικής Ενέργειας
$$\mathbf{F}_i = -m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$$

- Εξισώνουμε τα δύο μέρη και λαμβάνουμε:

$$\mathbf{F}_i = -\nabla_i V(\mathbf{r})$$

- Μία τροχιά λαμβάνεται σαν αποτέλεσμα της επίλυσης αυτής της διαφορικής εξίσωσης

$$\frac{dV(\mathbf{r})}{d\mathbf{r}} = -m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2}$$



Πώς ολοκληρώνουμε την εξίσωση του Νεύτωνα?

- Η δυναμική ενέργεια είναι συνάρτηση των ατομικών συντεταγμένων των ατόμων του συστήματος.
- Λόγω της πολυπλοκότητάς της δεν μπορεί να λυθεί αναλυτικά
- Χρησιμοποιούμε αριθμητική ολοκλήρωση για να λάβουμε συντεταγμένες, ταχύτητες, επιτάχυνση σε χρόνο $t + \delta t$
- δt περιορίζεται από την πιο γρήγορη δόνηση του συστήματος, δηλαδή τη δόνηση του δεσμού C-H ($\delta t = 1 \text{ fs} = 10^{-15} \text{ s}$)
- An estimate of the positions, velocities, etc may be obtained with **Taylor's expansion**

$$\underset{\text{new position}}{\mathbf{r}(t + \delta t)} = \underset{\text{old position}}{\mathbf{r}(t)} + \underset{\text{old velocity}}{\delta t \mathbf{v}(t)} + \frac{1}{2} \underset{\text{acceleration}}{\delta t^2 \mathbf{a}(t)} + \dots$$

$$\underset{\text{new velocity}}{\mathbf{v}(t + \delta t)} = \underset{\text{old velocity}}{\mathbf{v}(t)} + \underset{\text{acceleration}}{\delta t \mathbf{a}(t)} + \dots$$

Παράδειγμα αριθμητικής ολοκλήρωσης: Verlet

- Common use is the **VERLET** algorithm.

- For a differential equation of second order of the type $\frac{d^2\mathbf{r}(t)}{dt^2} = V(\mathbf{r}(t))$ with initial conditions $\mathbf{r}(t_0) = \mathbf{r}_0$ and $\frac{d\mathbf{r}(t_0)}{dt} = \mathbf{v}_0$, an approximate numerical solution $\mathbf{r}_n \approx \mathbf{r}(t_n)$ at the times $t_n = t_0 + n\delta t$ may be obtained by the method:

- set $\mathbf{r}_1 = \mathbf{r}_0 + \mathbf{v}_0\delta t + \frac{1}{2} V(\mathbf{r}_0)\delta t^2$

- for $n = 1, 2$ iterate:

$$\mathbf{r}_{n+1} = 2\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_{n-1} + \mathbf{v}(\mathbf{r}_n)\delta t^2$$

- In MD, each position is determined from the current position and position at time $t - \delta t$

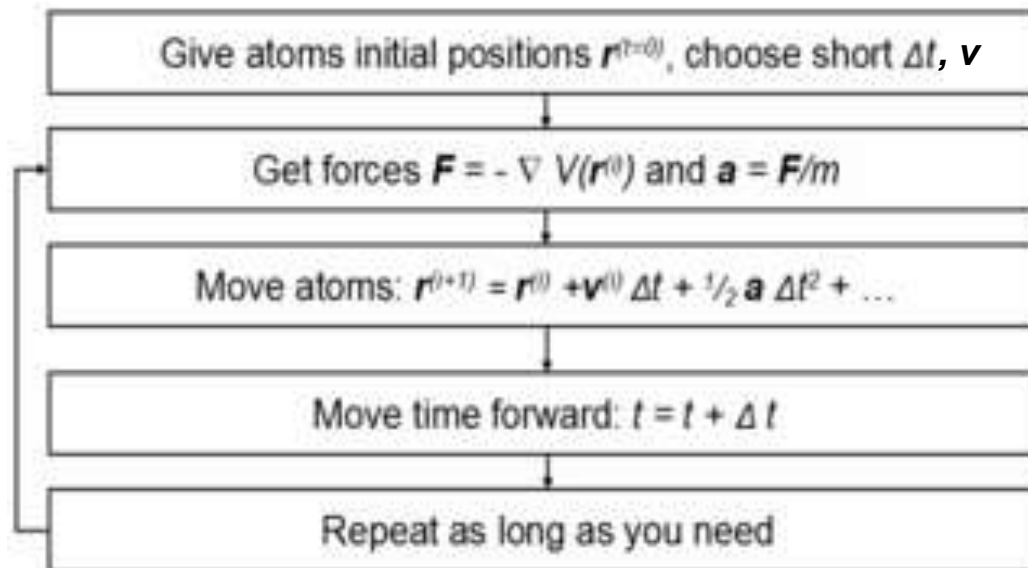
$$\mathbf{r}(t + \delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \delta t) + \mathbf{a}(t)\delta t^2 + \dots$$

- Vecocities calculated from

$$\mathbf{v}(t) = \frac{\mathbf{r}(t + \delta t) - \mathbf{r}(t - \delta t)}{2\delta t}$$

Μοριακές Δυναμικές Προσομοιώσεις

- Integration broken down to many small stages: δt
- The total force on each particle in the configuration at a time t is the vector sum of its interactions with other particles.
- From the force determine the acceleration of the particles and combine it with positions and velocities at time t to calculate at time $t+\delta t$
- The force is constant during the time step



Στατιστική Μηχανική

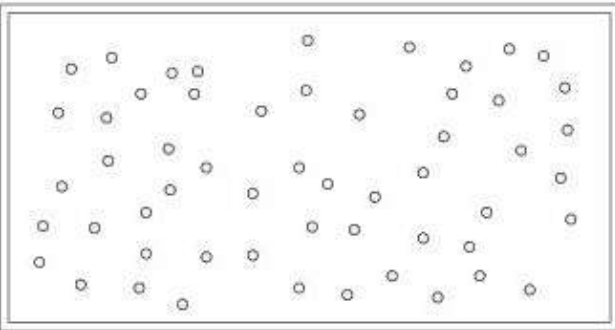
- ❑ Σε μία Μοριακή Δυναμική Προσομοίωση διερευνάται η σχέση μεταξύ μικροσκοπικών και μακροσκοπικών ιδιοτήτων
- ❑ Η σχέση γίνεται μέσω της **στατιστικής μηχανικής**, η οποία μελετά τα συστήματα σε μοριακό επίπεδο
- ❑ Η κατανομή του συστήματος στο στατιστικό σύνολο ακολουθεί την κατανομή **Boltzmann**
- ❑ **Θεμελιώδης έννοια - στατιστικό σύνολο:** το σύνολο όλων των πιθανών συστημάτων που έχουν διαφορετικές μικροσκοπικές καταστάσεις αλλά ίδια μακροσκοπική ή θερμοδυναμική κατάσταση

Στατιστική Μηχανική & Χώρος Φάσεων

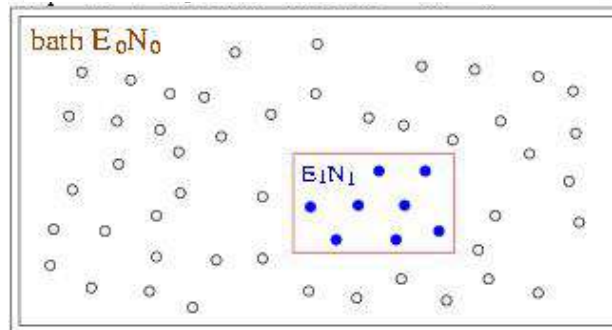
Ένα στατιστικό σύνολο είναι το σύνολο των μικροσκοπικών καταστάσεων για δεδομένη μακροσκοπική κατάσταση

Χρησιμοποιείται για να υπολογιστούν οι ιδιότητες του θερμοδυναμικού συστήματος από τους νόμους της Κλασικής ή της Κβαντικής Μηχανικής

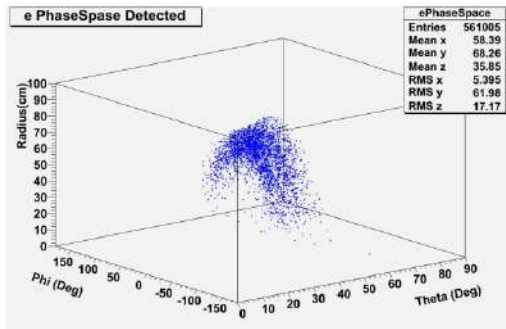
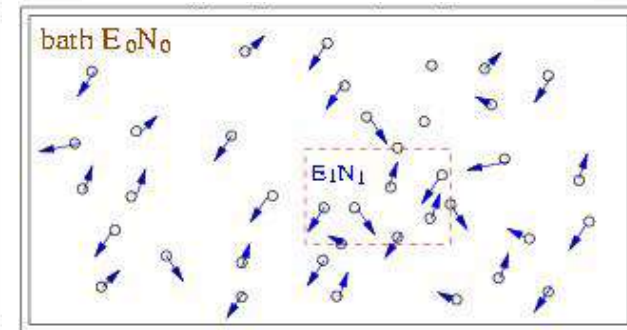
Μικροκανονικό, NVE



Κανονικό, NVT



Μεγαλοκανονικό, μVT



Είναι ένα σύνολο από αντιπροσωπευτικά σημεία στο χώρο των φάσεων διάστασης $6N$

Όπου οι μικροκαταστάσεις κινούνται δημιουργώντας μία **δυναμική τροχιά** καθώς οι θέσεις και οι ορμές των ατόμων που εξελίσσονται στο χρόνο

Η συνάρτηση καταμερισμού σε θερμική ισορροπία

Νόμος του Boltzmann $\frac{n_i}{n_j} = e^{-(\varepsilon_i - \varepsilon_j)/kT}$ n_i, n_j πληθυσμοί ενεργειακών καταστάσεων

Για το χαμηλότερο ενεργειακό επίπεδο: $n_i = n_0 e^{-\beta \varepsilon_i}$, $\beta = 1/kT$ $n_0 = \frac{N}{\sum e^{-\beta \varepsilon_i}}$

$q \rightarrow$ Μέτρο για το πλήθος των ενεργειακών σταθμών που είναι διαθέσιμες σε συνθήκες θερμικής ισορροπίας

$$q = \sum e^{-\beta \varepsilon_i} \quad n_i = \frac{N e^{-\beta \varepsilon_i}}{\sum e^{-\beta \varepsilon_i}}$$

Συνάρτηση καταμερισμού ανά σωματίδιο

Τα παραπάνω ισχύουν όταν οι ενεργειακές καταστάσεις είναι διακριτές (Κβαντική Στατιστική Μηχανική). Στην Κλασική Στατιστική Μηχανική η θέση και η ορμή μεταβάλλονται με συνεχή τρόπο οπότε οι μικροκαταστάσεις δεν μπορούν να μετρηθούν

$$Q = C \iint d\mathbf{r}^N d\mathbf{p}^N \exp\left(-\frac{H(\mathbf{r}^N, \mathbf{p}^N)}{kT}\right)$$

Θερμοδυναμικές συναρτήσεις

Μικροκανονική Συνάρτηση Καταμερισμού, N, V, E σταθερά

$$Q(N, V, E) = \frac{1}{h^{3N} N!} \sum (N, V, E) = \frac{1}{h^{3N} N!} \int d^{3N} \mathbf{q} d^{3N} \mathbf{p}$$

$$E = \frac{N}{q} \sum_i \varepsilon^i e^{-\beta \varepsilon^i} \quad U - U_0 = - \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial \beta} \right)_V \quad S = \frac{U - U_0}{T} + k \ln Q$$

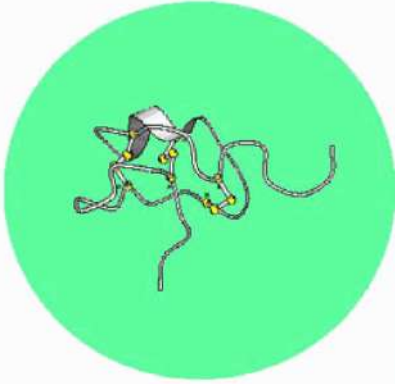
Σύνδεση με μακροσκοπική θερμοδυναμική: $S(N, V, E) = k_B \ln Q(N, V, E)$

Από την παραπάνω σχέση εξάγονται οι θερμοδυναμικές ιδιότητες του συστήματος

$$\frac{1}{T} = \left(\frac{\partial S}{\partial U} \right)_{N, V} \Rightarrow \frac{1}{T} = k_B \left(\frac{\partial \ln Q}{\partial E} \right)_{N, V}$$

Στατιστική Μηχανική

Προσομοίωση



Μικροσκοπική περιγραφή

Κβαντική Μηχανική:

Ιδιοτιμές E και ιδιοσυναρτήσεις $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$ από εξίσωση Schrodinger

Μοριακή Μηχανική:

Κινητική και Δυναμική ενέργεια $E(\mathbf{r}, \mathbf{v})$

Πείραμα



Μακροσκοπική περιγραφή

Θερμοδυναμική:

Σχέσεις του συστήματος σε θερμοδυναμική ισορροπία ή εκτός ισορροπίας

Χρήση στατιστικής Μηχανικής για να περιγράψουμε τις θερμοδυναμικές ιδιότητες

Μοριακή Δυναμική Προσομοίωση

Περιγραφή της κίνησης:

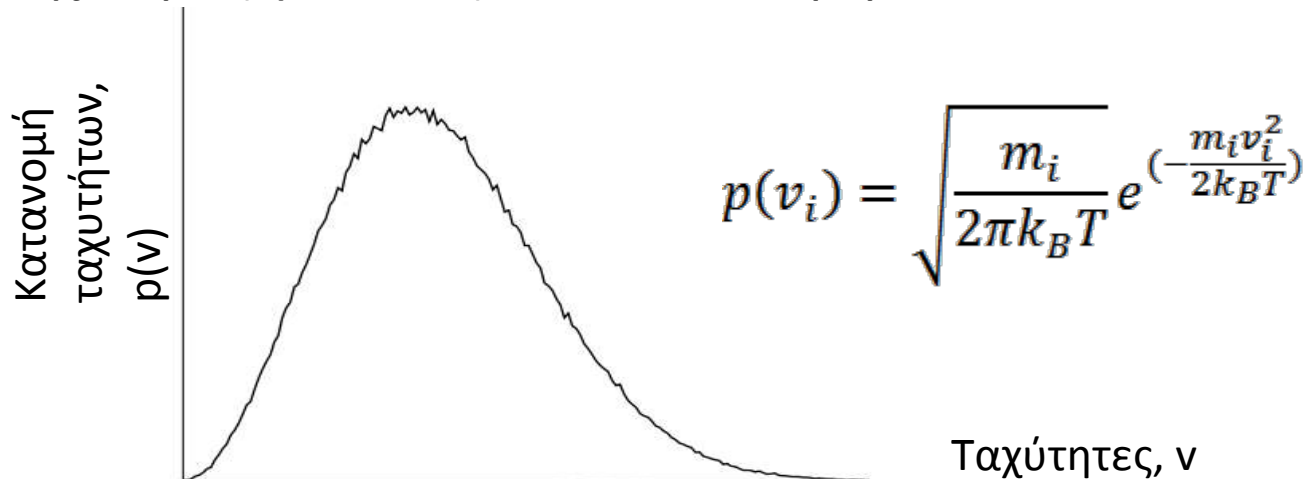
- Η Κλασική Μηχανική περιγράφει την κίνηση των ατόμων → 2^{ος} νόμος του Νεύτωνα:

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i$$

- Ολική ενέργεια του συστήματος - Χαμιλτωνειανή

$$H = T(|\mathbf{v}|) + V(|\mathbf{r}|) = \frac{1}{2} m |\mathbf{v}|^2 + V(|\mathbf{r}|)$$

- Αρχικές ταχύτητες γνωστές από κατανομή Maxwell



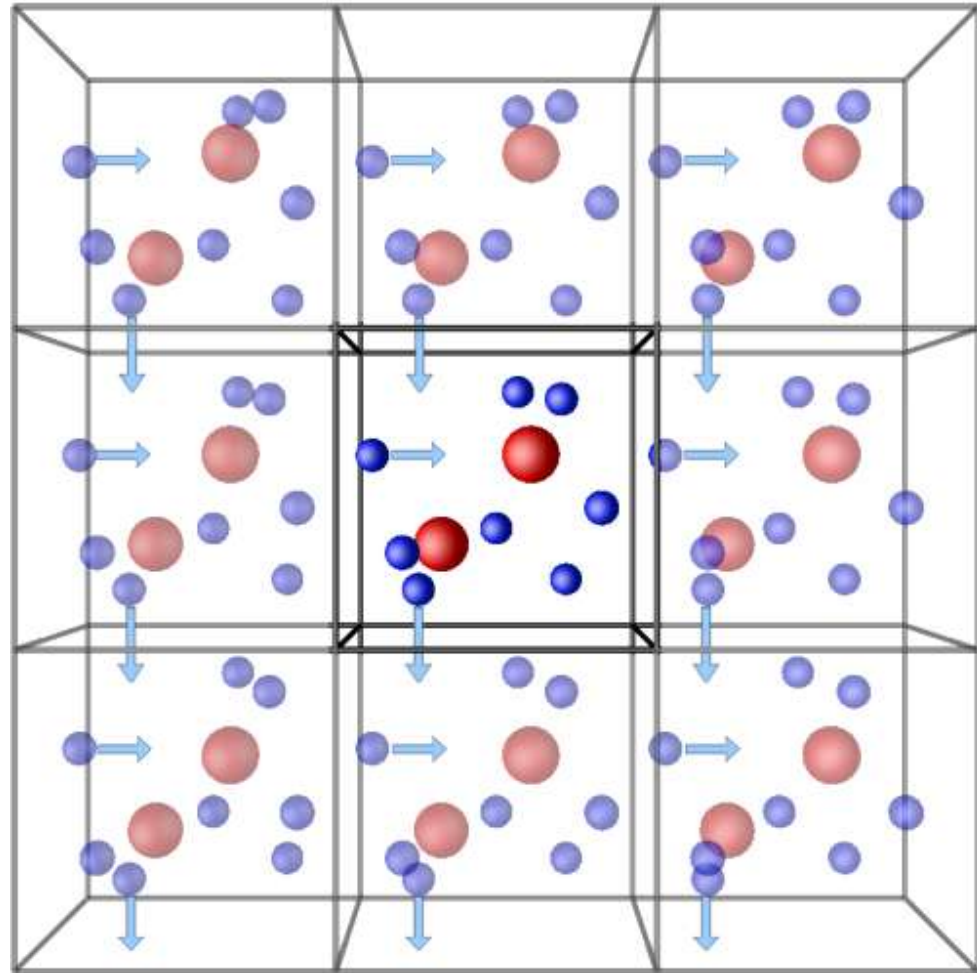
Περιοδικές οριακές συνθήκες

Κουτί προσομοίωσης →
Προσομοιώνεται ένα τμήμα
του πραγματικού συστήματος
→ Απλούστερος υπολογισμός

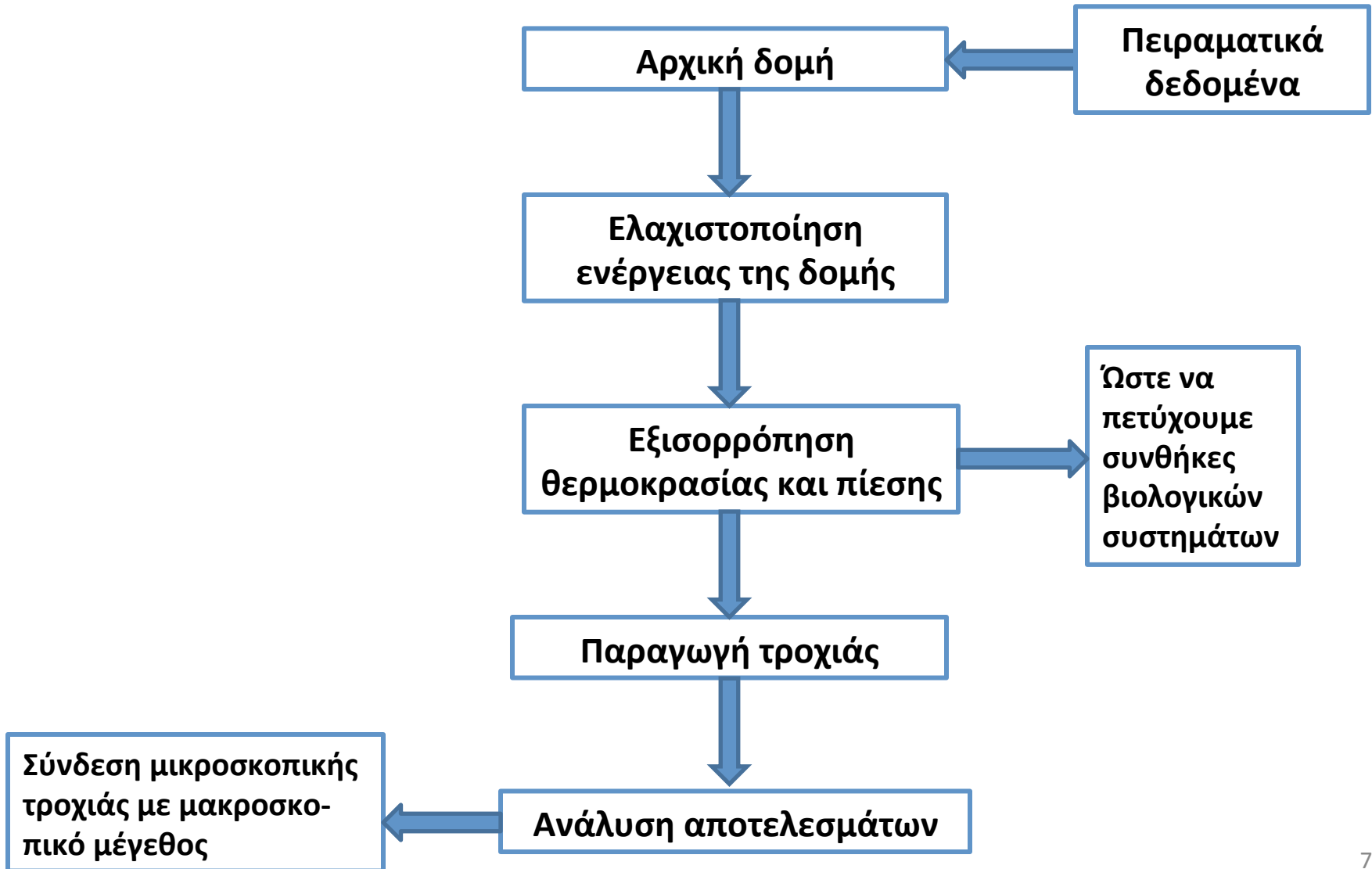
□ Όταν άτομο φτάσει στο
όριο → Επανεμφανίζεται από
την αντίθετη πλευρά

□ Αναπαράσταση της
συνεχούς συμπεριφοράς του
υγρού – διαλύτη

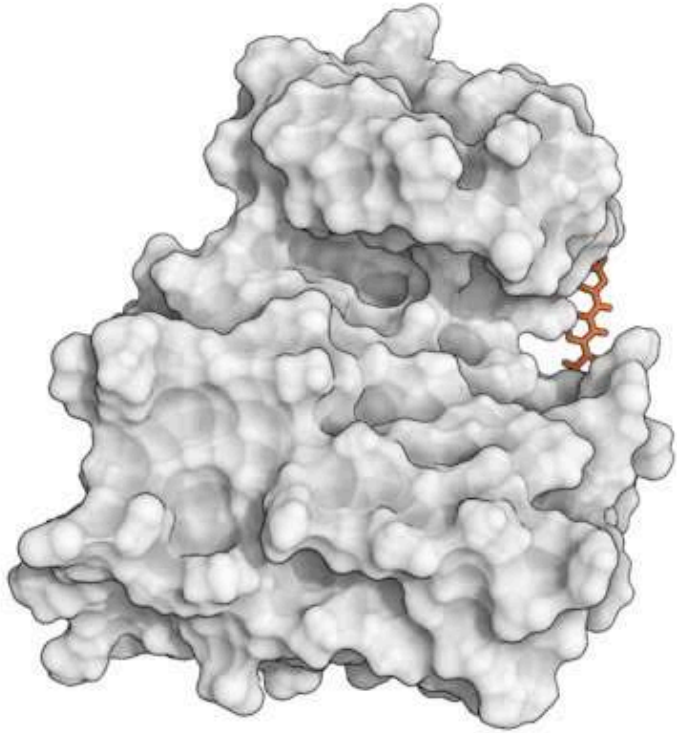
□ Αποφυγή επιφανειακών
φαινομένων



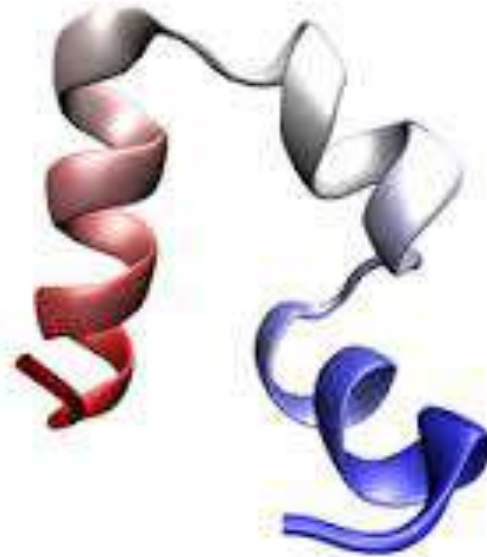
Πώς λειτουργεί ένα πρόγραμμα Μοριακής Δυναμικής;



Παραδείγματα Μοριακής Δυναμικής πρωτεϊνών



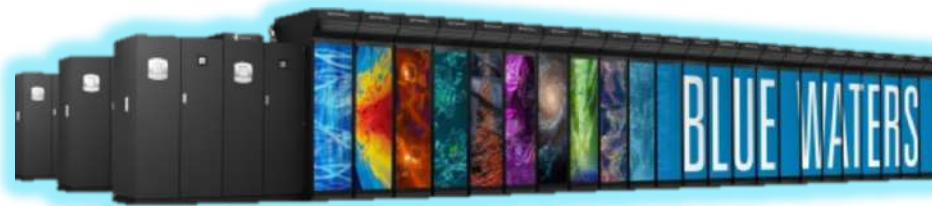
Shan et al (2011)
Cancer drug dasatinib binding on Src kinase



Schulten et al (2012)
Folding of the Villin Headpiece protein



Anton (ASIC)



(Cray)

Διαθέσιμες Πτυχιακές

- ❑ Βελτιστοποίηση δραστηκότητας υποψηφίων φαρμάκων
- ❑ Μοριακές Δυναμικές Προσομοιώσεις για αντι-καρκινικούς στόχους με στόχο τη μελέτη της δομής και δυναμικής μεταλλάξεων
- ❑ Σχεδιασμός αναστολέων για αντι-καρκινικούς στόχους
- ❑ Εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης στο σχεδιασμό φαρμάκων