

Einführung

Das Ziel dieses Übungsblatts ist das Erstellen einer rudimentären Molekulardynamik-Simulation mittels *Chimera*. Zunächst wird eine lineare Struktur einer kurzen Peptidsequenz erzeugt. Das in *Chimera* integrierte MD-Programm soll dann mit einfachen Parametern gestartet und die „Faltung“ der Struktur analysiert werden.

Strukturgenerierung

Starten Sie *Chimera* und navigieren Sie zu folgendem Menü:

```
Tools -> Structure Editing -> Build Structure
```

Wählen Sie in diesem Fenster unter Add die Option `peptide` aus. Geben Sie anschließend unter `Peptide Sequence` folgende Sequenz ein: `GYDPETGTWG`

Behalten Sie alle anderen Optionen und klicken Sie auf `Apply`. Es erscheint das `Add Peptide Sequence` Fenster, in welchem die Residues mit vordefinierten ϕ und ψ Winkeln gelistet sind. Wählen Sie unter `Seed above phi/psi with values for` die Option `antiparallel beta strand` aus. Wählen Sie dann alle Residues in der obigen Liste mit der Maus aus und klicken Sie auf `Set (selected rows to...)`. Für ϕ und ψ sollten nun entsprechend die Winkel -139° und 135° gesetzt sein. Wählen Sie unter `Rotamer library` die `Dynameomics` Bibliothek aus und klicken Sie auf `OK`. Schließen Sie das `Build Structure` Fenster.

Sie sehen nun eine halbwegs lineare Struktur der gegebenen Sequenz im Hauptfenster.

MD-Simulation Parameter

Um eine MD-Simulation vorzubereiten, starten Sie folgenden Menüeintrag:

```
Tools -> MD/Ensemble Analysis -> Molecular Dynamics Simulation
```

Das erscheinende Fenster ist in vier Tabs aufgeteilt: `Prep Structure` zur Vorbereitung der Struktur, `Solvation` zum Hinzufügen von Wassermolekülen und Ionen, `Constraints Etc.` für Beschränkungen von Atomen und Potentialen während der Simulation und `Run Parameters` zum Setzen der Parameter der Simulationsphasen.

Prep Structure

Klicken Sie hier auf `Start Dock Prep tool`. Es erscheint nach einander eine Reihe von Fenstern zur Vorbereitung der Struktur, dem Hinzufügen von Wasserstoffen und der Verteilung von Ladungen. Behalten Sie alle Standardparameter und klicken Sie jeweils auf `OK`.

Solvation

Für eine korrekte Simulation ist es notwendig eine Wasserumgebung zu generieren. Dies erhöht die Anzahl der Atome des simulierten Systems und entsprechend die Dauer der Simulation enorm. Daher soll für dieses einfache Beispiel die Simulation ohne Wassermoleküle stattfinden.

Um zu sehen, wie das vollständige System erstellt werden würde, können Sie auf `Start Solvate tool` klicken. Hier lässt sich die Form und Größe der Wasserhülle bestimmen und das physikalische Wassermmodell (Geometrie, Ladungen, etc.) setzen. Wählen Sie hier das `TIP3PBOX` Modell als `Box Methode` aus, geben Sie eine `Box size` von 10 ein und klicken Sie auf `OK`. Das Molekül liegt nun in einer „Wasserbox“, mit einem Mindestabstand von 10 Å zu den Rändern.

Mit dem `Add Ions tool` lassen sich ausgewählte Ionen hinzufügen, bis das System neutralisiert oder eine bestimmte Anzahl Ionen erreicht ist.

Für periodische Randbedingungen kann die `Checkbox Periodic Boundary Conditions` angeklickt werden (klicken Sie diese jedoch **nicht** an). Die `Box Size Parameter` setzen dann die Dimensionen der Ränder in Ångström.

Entfernen Sie nun die hinzugefügten Wassermoleküle und Ionen, bevor Sie die weiteren Parameter setzen:

```
Select -> Residue -> all nonstandard  
Actions -> Atoms/Bonds -> delete
```

Constraints Etc.

Hier lassen sich die Positionen ausgewählter Atome festsetzen (`Fixed Atoms`) und die Reichweite der nicht-kovalenten Interaktionen parametrisieren (`ForceField Options`).

Die `Translation remover` und `Rotation remover` Optionen parametrisieren die Verfahren, welche globale Verschiebung und Rotation des Systems von der Bewegung subtrahieren, da diese Bewegungen nicht relevant sind.

Run Parameters

Settings: minimization

Hier werden die Parameter zur initialen Energieminimierung des Systems gesetzt. Behalten Sie die Standardparameter.

Settings: equilibration

Hier werden die Parameter zur Equilbrierungs-Phase der Simulation gesetzt. Dazu gehören die Anzahl der Iterationen (`steps`), die Zeiteinheit δt einer Iteration in Femtosekunden (`Time step (fs)`) und die Temperaturparameter einschließlich der Zieltemperatur in Kelvin (`temp2 (K)`). Ändern Sie hier keine der Parameter.

Die `Output trajectory file` und `Output restart-trajectory file` Pfade geben den Ort an, an dem die Simulationsergebnisse der jeweiligen Simulationsphase gespeichert werden. Sie können die Pfade anpassen, wenn gewünscht.

Settings: production

Hier werden die Parameter der Produktions-Phase der Simulation gesetzt. Ändern Sie hier die Anzahl der Schritte (`steps`) auf 25000.

Settings: other runtime options

Klicken Sie hier die Checkbos `Use multiple CPUs an` und wählen Sie bei `#CPUs` die Zahl 4. Weiterhin lässt sich hier bestimmen nach wie vielen Iterationen jeweils ein Abbild des Systems zur Analyse gespeichert werden soll. Lassen Sie den Wert bei 10.

Klicken Sie nun auf `Run` zum starten der Berechnungen.

MD-Analyse

Sind die Berechnungen abgeschlossen, so erscheint das `MD Movie: Dynamics Trajectory` Fenster. Hiermit lässt sich die Visualisierung des Simulationsverlaufs steuern. Klicken Sie auf den ► Button um die Simulation abzuspielen. Sie können nun die Faltung des Moleküls beobachten (diese findet aufgrund fehlenden Wassers zu schnell statt und ist höchstwahrscheinlich nicht korrekt).

Unter dem Menüpunkt `Analysis` lassen sich verschiedene Analysen und Visualisierungen des Verlaufs erstellen. Erzeugen Sie einen RMSD-Plot der Atomkoordinaten über die Zeit hinweg mittels `Analysis -> plot -> RMSD`. Hier lassen sich die durchschnittlichen Abweichungen der Atomkoordinaten von allen Schritten relativ zu einem bestimmten Schritt (`vs. frame`) als Graph darstellen, z.B. um zu sehen ob und wann sich das System stabilisiert. Experimentieren Sie auch mit den anderen erstellbaren Plots.

Klicken Sie nun auf `Per-Frame -> Define script...` In das erscheinende Script Feld lassen sich *Chimera* Befehle eintragen, welche für jeden visualisierten Iterationsschritt ausgeführt werden sollen. Geben Sie hier den Befehl `findhbond` ein und klicken Sie auf `OK`. Pro Schritt werden nun potentielle Wasserstoffbrückenbindungen berechnet und visualisiert. Damit können die Bewegungen des Moleküls eventuell besser nachvollzogen werden.