

# Automatisierte Molekülfragmentierung für mesoskopische Simulationen

Autoren: Felix Bänsch [a,b], Mirco Daniel [b], Stefan Neumann [a], Christoph Steinbeck [c], Achim Zielesny [b]  
[a] GNWI – Gesellschaft für naturwissenschaftliche Informatik, Oer-Erkenschwick; [b] Institut für biologische und chemische Informatik, Westfälische Hochschule  
[c] Institut für Anorganische und Analytische Chemie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

**Computergestützte Simulationen sind zu einem wichtigen Werkzeug der Naturwissenschaften – insbesondere der Chemie, molekularen Biologie und Pharmakologie – geworden und erlangen einen immer höheren Stellenwert. Sie erlauben es, die Lücke zwischen Theorie und Praxis zu schließen. Mesoskopische Simulationen bieten dabei einen guten Kontrast zwischen Simulationsgeschwindigkeit und Qualität.**

Die „Molekulare Fragment Dissipative Partikeldynamik (DPD)“, eine Variante der mesoskopischen Simulationenmethode DPD, definiert die elementaren, wechselwirkenden DPD-Partikel als kleine molekulare Fragmente. Größere Moleküle werden aus diesen Fragmenten zusammengesetzt, indem die Fragmente über harmonische Federn verbunden werden. Anwendung fand diese DPD-Variante bereits bei der Beschreibung von Tensiden und Polymeren. Auch für biomolekulare Systeme wie Phospholipidmembranen, Peptide und Proteine wurden Simulationen gerechnet. Solche Simulationen können unter anderem im Bereich pharmakologischer Forschungen unterstützend wirken.

Zur Vorbereitung einer „Molekularen Fragment DPD-Simulation“ müssen die zu simulierenden Moleküle in passende Fragmente zerlegt und die Wechselwirkungen zwischen ebendiesen Fragmenten geschätzt werden. Bisherige Ansätze sind entweder proprietär oder manuell und damit langwierig und fehleranfällig.

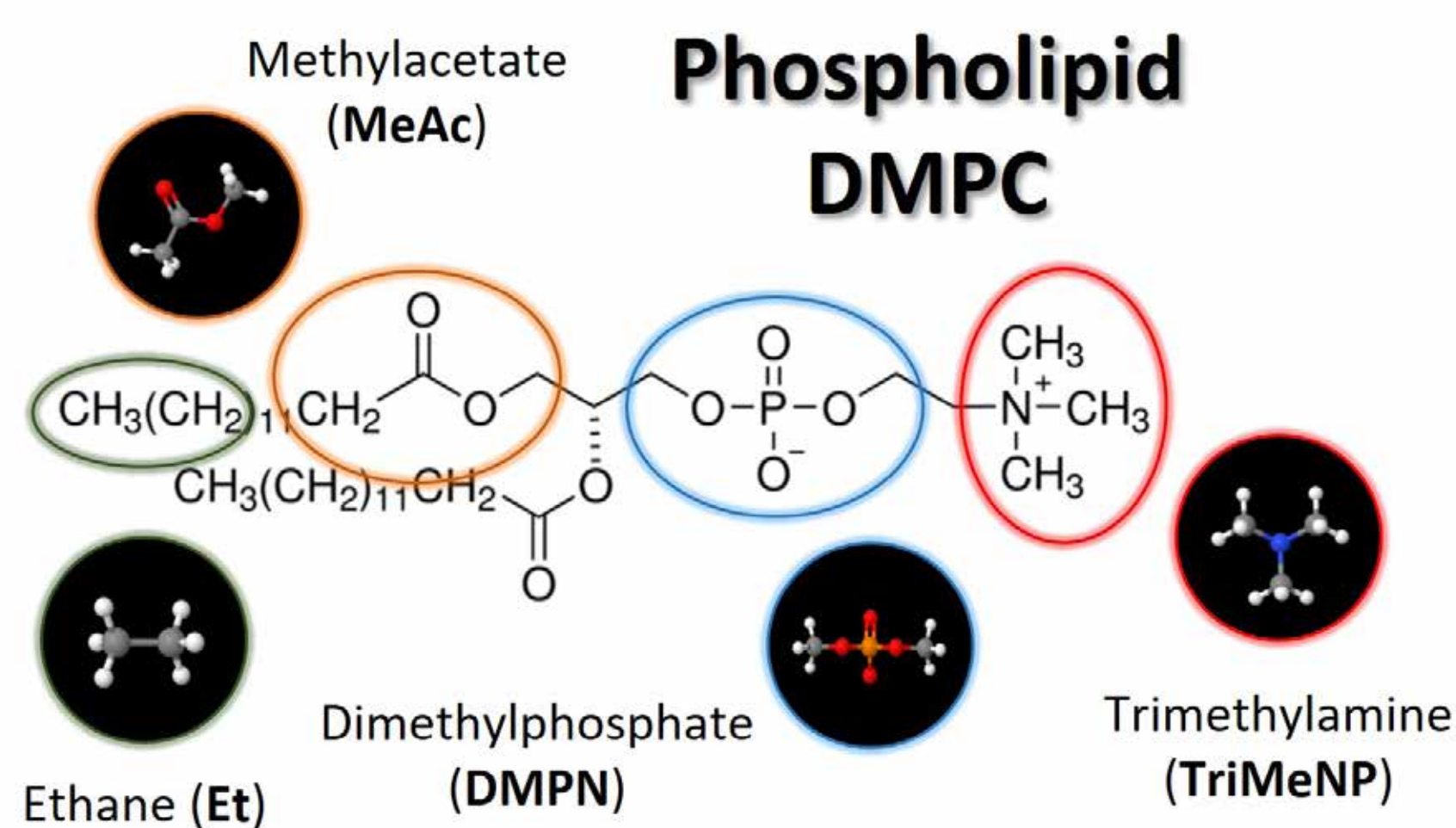


Abb. 1: **Fragmentierung des Phospholipids DMPC**

Gemäß eines intelligenten Systems von Regeln wurde das Phospholipid 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DMPC) in adäquate Fragmente zerlegt. Mit diesen wird ein Fragmentsatz für DMPC aufgebaut, der für mesoskopische Simulationen genutzt werden kann.

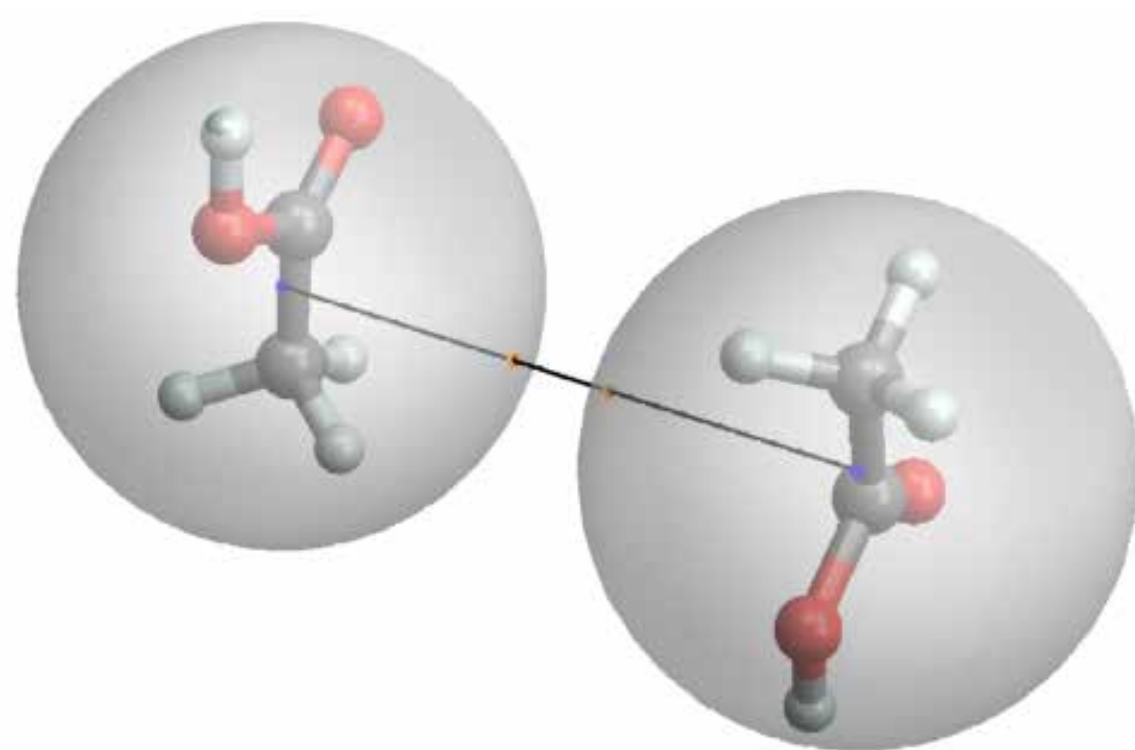


Abb. 3: **Visualisierung des Prozesses zur Bestimmung der Konfiguration zweier Fragmente**

Sphärenbasierte Visualisierung des Prozesses, der zur Bestimmung der Konfiguration zweier Fragmente (hier: beide Essigsäure) zueinander notwendig ist, um die differentielle Paarwechselwirkungsenergie  $E_{ij}$  zwischen ebendiesen Fragmenten zu bestimmen.

Dieses Projekt befasst sich mit der Entwicklung und Implementierung algorithmischer Ansätze zur automatisierten Fragmentierung von Molekülen und Berechnung der isotropen Wechselwirkungsparameter für die „Molekulare Fragment DPD“: Für die Fragmentierung wird ein intelligentes System von Regeln entwickelt, um Moleküle automatisiert in adäquate Fragmente zu zerlegen. Der resultierende Fragmentsatz dient als Grundlage für Simulationssoftware wie *MFSim* – eine Simulationssoftware für mesoskopische Simulationen, die maßgeblich an der Westfälischen Hochschule entwickelt wurde.

Die konservativen Kräfte, die zwischen zwei Fragmenten auftreten, werden durch einen isotropen Repulsionsparameter  $a_{ij}$  quantifiziert. Da dieser in einem direkten linearen Zusammenhang mit dem Flory-Huggins-Parameter  $\chi_{ij}$  steht, kann der isotrope Repulsionsparameter über die Koordinationszahl  $Z_{ij}$  von Fragment  $j$  um Fragment  $i$  und die differentielle Paarwechselwirkungsenergie  $\Delta E_{ij}$  zwischen Fragment  $i$  und Fragment  $j$  bestimmt werden. Beide Größen werden mit molekularmechanischen Kraftfeldern und Molekulardynamik-Methoden ermittelt. Die resultierenden isotropen Repulsionsparameter aller Fragmentpaare erweitern den vorhandenen Fragmentsatz, der notwendig ist für partikelbasierte mesoskopische Simulationen.

$$m_i \frac{d^2 r_{ij}}{dt^2} = \vec{F}_i = \sum_{j \neq i}^N \left( \frac{F_{ij}^C}{\text{conservative}} + \frac{F_{ij}^D}{\text{dissipative}} + \frac{F_{ij}^R}{\text{random}} \right)$$

$$F_{ij}^C = \begin{cases} a_{ij} (1 - r_{ij}) L_{ij}^0 & \text{for } r_{ij} < 1 \\ 0 & \text{for } r_{ij} \geq 1 \end{cases}$$

$$a_{ij}(T) = 75 \frac{k_B T}{\rho} + 3.497 \chi_{ij}(T)$$

$$F_{ij}^D = -\gamma_{DPD} \omega^D(r_{ij}) \left( L_{ij}^0 \cdot \frac{v_{ij}}{L_{ij}^0} \right) L_{ij}^0$$

$$F_{ij}^R = \sigma \omega^R(r_{ij}) \theta_{ij} L_{ij}^0$$

$$\chi_{ij}(T) = \frac{Z_{ij} \Delta E_{ij}}{k_B T}$$

$$Z_{ij} \Delta E_{ij} = \frac{1}{2} (Z_{ij} E_{ij} + Z_{ji} E_{ji}) - \frac{1}{2} (Z_{ii} E_{ii} + Z_{jj} E_{jj})$$

Dependencies for DPD system in canonical NVT ensemble:  
 $\gamma_{DPD} = \frac{\sigma^2}{2 k_B T}$  ;  $\omega^D(r_{ij}) = (\omega^R(r_{ij}))^2$

Particle  $i$   $\leftrightarrow$  interaction  $\leftrightarrow$  Particle  $j$   
Continuum Flory-Huggins Model

Abb.2: **„Continuum Flory-Huggins Model“ – physikalische Grundlage zur Berechnung der isotropen Repulsionsparameter**

Mathematisches Modell aus der Thermodynamik zur Ermittlung der isotropen Repulsionsparameter.

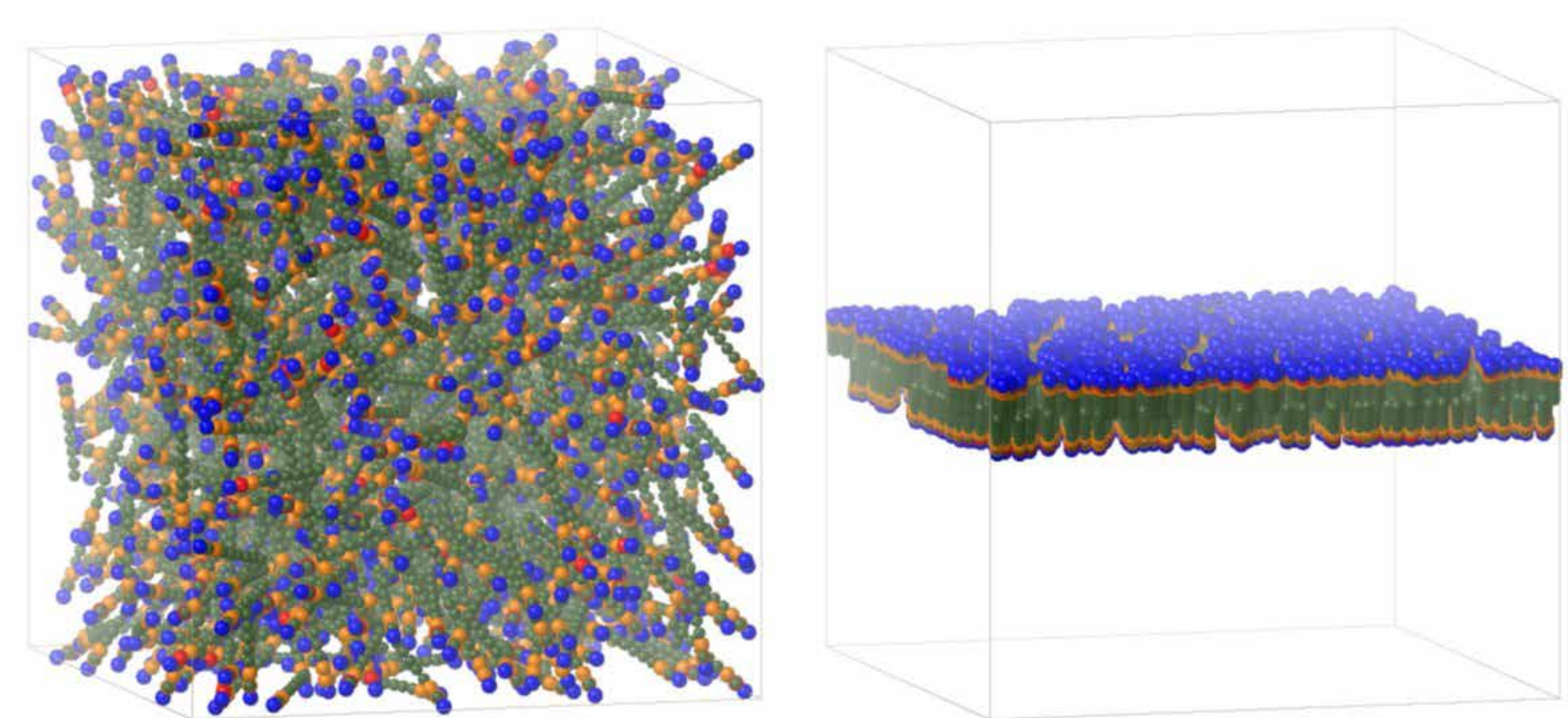


Abb. 4: **Simulation einer Phospholipidmembran mit *MFSim* aufgebaut aus DMPC**

Links: Startgeometrie der DMPC-Moleküle einer „Molekulare Fragment DPD-Simulation“ mit *MFSim*.  
Rechts: Die DMPC-Moleküle haben am Ende der „Molekulare Fragment DPD-Simulation“ mit *MFSim* eine Doppelmembranschicht ausgebildet.