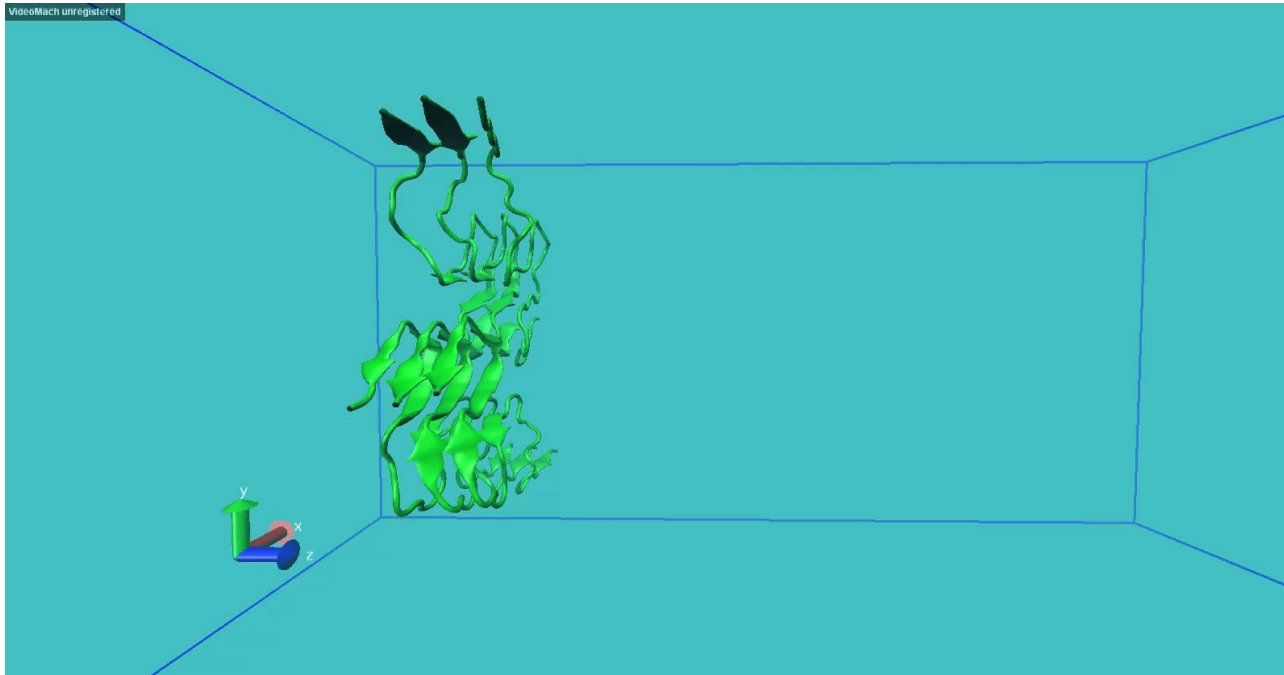


VẬT LÝ Y SINH



Giảng viên: TRẦN THỊ MINH THU'
Email: tththu@hcmus.edu.vn

Chương trình học (dự kiến)



2 TC lý thuyết: 10 buổi; 03 tiết / 01 buổi

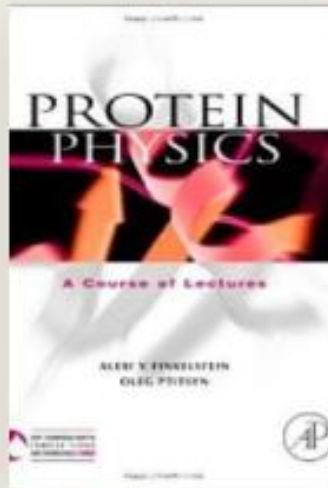
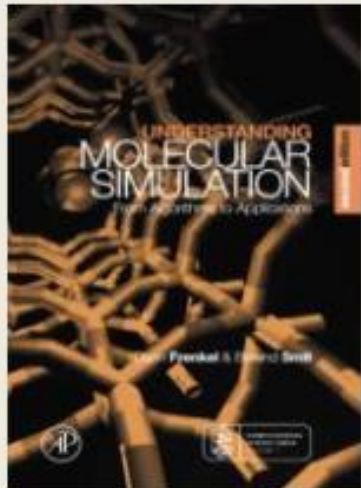
- Buổi 1: Giới thiệu về protein và khoa học tính toán
- Buổi 2: Phương pháp mô phỏng MD.
- Buổi 3: Kỹ thuật mô phỏng MD: thuật giải, trường lực, các phần mềm.
- Buổi 4: Kỹ thuật mô phỏng MD: thuật giải, trường lực, các phần mềm (tiếp theo).
- Buổi 5+6: Giới thiệu và hướng dẫn sử dụng phần mềm VMD, XMGRACE, GROMACS.
- Buổi 7+8+9: Giao đề án môn học và hướng dẫn làm đề án
- Buổi 10: Báo cáo đề án

Hình thức thi và chấm điểm

- Bài tập cá nhân: 10%
- Báo cáo đồ án: 40%
- Điểm cuối kỳ: 50%

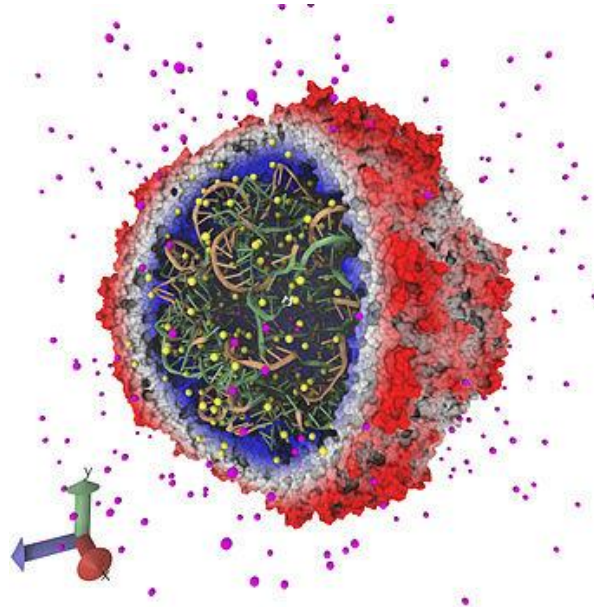


Tài liệu tham khảo



- Protein physics, A V. Finkelstein and O. B. Ptitsyn, (Academic Press, 2002),
- Understanding Molecular Simulation, D. Frenkel and B. Smit (Academic Press, 2005),
- Mô phỏng trong Vật lý, Võ Văn Hoàng, Huỳnh Kim Lâm, Nguyễn Trung Hải, NHH Chương (NXB ĐHQG TPHCM, 2016),

Buổi 1: Giới thiệu về protein và khoa học tính toán



Protein

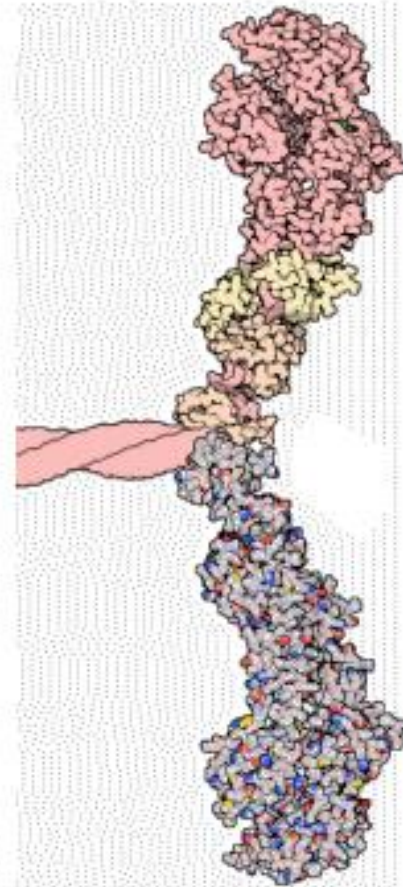
- Khái niệm cấu trúc của protein
- Tầm quan trọng của cấu trúc
- Sự trợ giúp của máy tính
- Hiển thị cấu trúc protein
- Ngân hàng dữ liệu protein
- Cấu trúc 2 chiều của protein
- Cấu trúc 3 chiều của protein: Các tương tác vật lý trong phân tử sinh học
- Cấu trúc protein: Tính chất các acid amin, cấu trúc bậc hai và các cấu trúc bậc cao khác.

- Cài đặt VMD
- <https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>

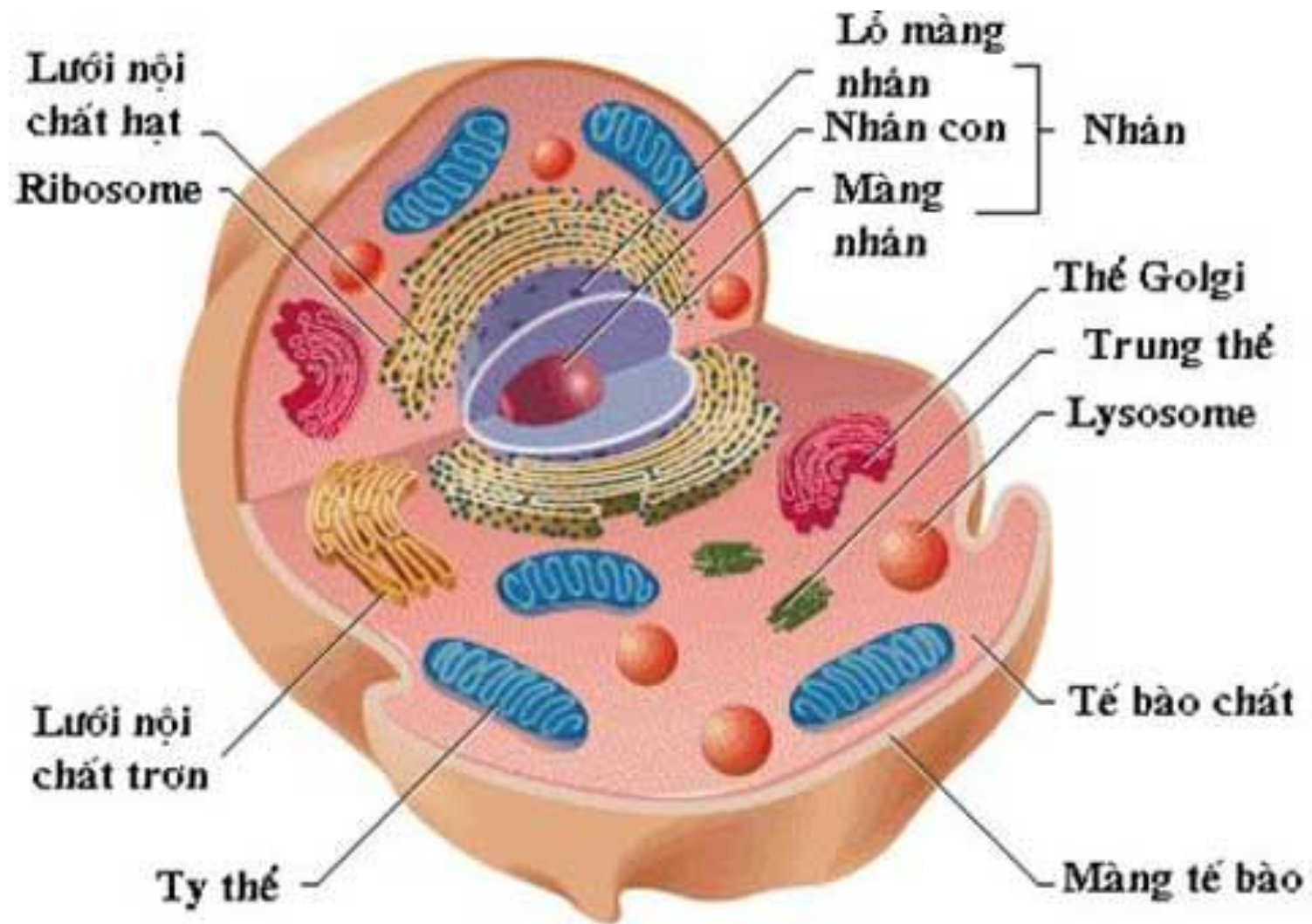
Proteins



Myosin:
(molecular muscle)



100 million X



Protein cấu tạo từ những amino acid lắp ghép lại sử dụng thông tin được mã hóa trong [gene](#). Mỗi protein có trình tự amino acid duy nhất xác định bởi trình tự các [nucleotide](#) trong gene mã hóa cho protein này.

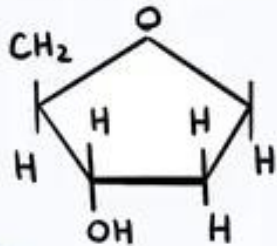
DNA vs. RNA

DEOXYRIBONUCLEIC ACID

RIBONUCLEIC ACID

DOUBLE-STRANDED
SUGAR*PHOSPHATE

* DEOXYRIBOSE

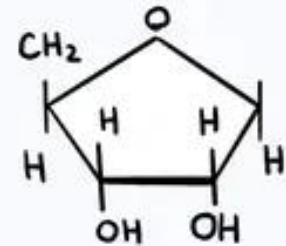


BASE PAIR

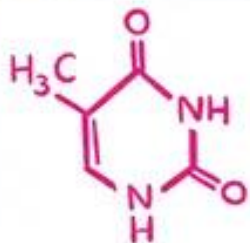
SINGLE
NUCLEOBASE

USUALLY SINGLE-STRANDED
SUGAR* PHOSPHATE

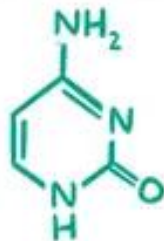
★ RIBOSE



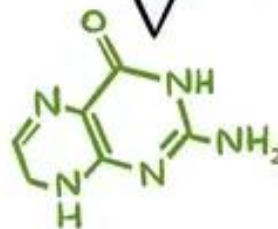
NUCLEOBASES



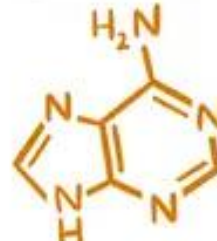
THYMINE



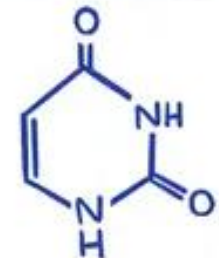
CYTOSINE



GUANINE



ADENINE



URACIL

Quá trình tổng hợp protein



Track Bike – DL 175

REF. NO.	IBM NO.	DESCRIPTION
1	156011	Track Frame 21", 22", 23", 24", Team Red
2	157040	Fork for 21" Frame
2	157039	Fork for 22" Frame
2	157038	Fork for 23" Frame
2	157037	Fork for 24" Frame
3	191202	Handlebar TTT Competition Track Alloy 15/16"
4		Handlebar Stem, TTT, Specify extension
5	191278	Expander Bolt
6	191272	Clamp Bolt
7	145841	Headset Complete 1 x 24 BSC
8	145842	Ball Bearings
9	190420	175 Raleigh Pistard Seta Tubular Prestavalve 27"
10	190233	Rim, 27" AVA Competition (36H) Alloy Prestavalve
11	145973	Hub, Large Flange Campagnolo Pista Track Alloy (pairs)
12	190014	Spokes, 11 5/8"
13	145837	Sleeve
14	145636	Ball Bearings
15	145170	Bottom Bracket Axle
16	145838	Cone for Sleeve
17	146473	L.H. Adjustable Cup
18	145833	Lockring
19	145239	Straps for Toe Clips
20	145834	Fixing Bolt
21	145835	Fixing Washer
22	145822	Dustcap
23	145823	R.H. and L.H. Crankset with Chainwheel
24	146472	Fixed Cup
25	145235	Toe Clips, Christophe, Chrome (Medium)
26	145684	Pedals, Extra Light, Pairs
27	123021	Chain
28	145980	Seat Post
29		Seat Post Bolt and Nut
30	167002	Saddle, Brooks
31	145933	Track Sprocket, Specify 12, 13, 14, 15, or 16 T.

- But a parts list is not enough to understand how a bicycle works



You need way more than the parts list to understand how these complex systems function

Cấu trúc có quan trọng không?

- Trong cuộc sống hàng ngày, chúng ta sử dụng máy móc với chức năng và các phần rời rạc.
- Tế bào và các phân tử sinh học (protein) cũng là những máy móc mà chức năng của chúng phụ thuộc vào cấu trúc và các phần riêng lẻ.

Cấu trúc xác định chức năng của protein.

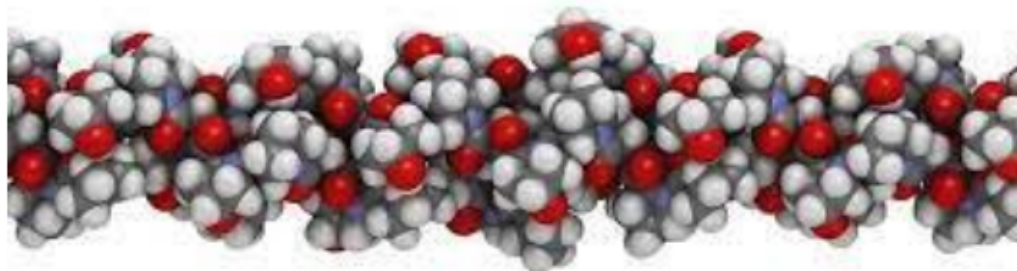
Thảo luận:

- Nêu ví dụ về các chức năng khác nhau của protein

Chức năng của protein

- **Cấu trúc, nâng đỡ:** protein cấu trúc (ví dụ collagen)
 - được tìm thấy trong các mô xơ như dây chằng, gân và da ...
 - collagen chiếm 1-2% của các mô cơ, và chiếm 6% trọng lượng của cơ bắp, cơ gân, ...
 - sự thoái hóa collagen thường xảy ra ở giai đoạn từ 30 tuổi trở đi: lão hoá!

(nguồn: wikipedia)



Chức năng của protein

- **Xúc tác sinh học:** tăng nhanh, chọn lọc các phản ứng sinh hóa (ví dụ enzyme amylase - men tiêu hoá)
 - ở tuyến nước bọt, dịch tụy
 - phân giải các phân tử tinh bột lớn không hòa tan thành tinh bột hòa tan, cuối cùng là maltose (đường mạch nha).

(nguồn: wikipedia)

Chức năng của protein

- **Điều hòa các hoạt động sinh lý:** protein hoóc môn (ví dụ insulin)
- do tế bào thuộc tuyến tụy tiết ra
- có tác dụng điều hòa hàm lượng đường glucose trong máu, ngăn ngừa lượng đường trong máu tăng quá mức cho phép.
- Nếu tuyến tụy cung cấp quá ít insulin: bệnh tiểu đường

(nguồn: wikipedia)

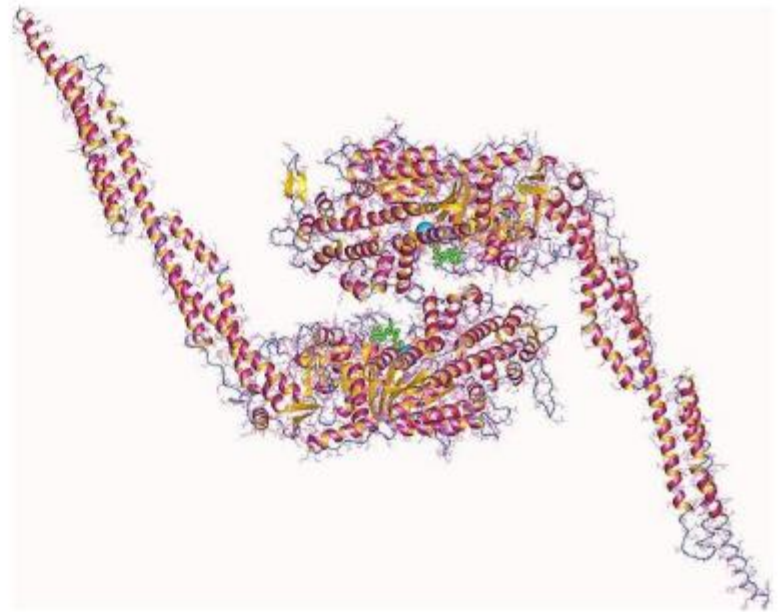
Chức năng của protein

- **Vận chuyển các chất:** Protein vận chuyển (ví dụ hemoglobin)
 - trong hồng cầu động vật có xương sống
 - có vai trò vận chuyển Oxy từ phổi theo máu đi nuôi các tế bào
 - Mỗi phân tử hemoglobin có 4 nguyên tử sắt, mỗi nguyên tử sắt lại có khả năng gắn với 1 nguyên tử ôxy.

(nguồn: wikipedia)

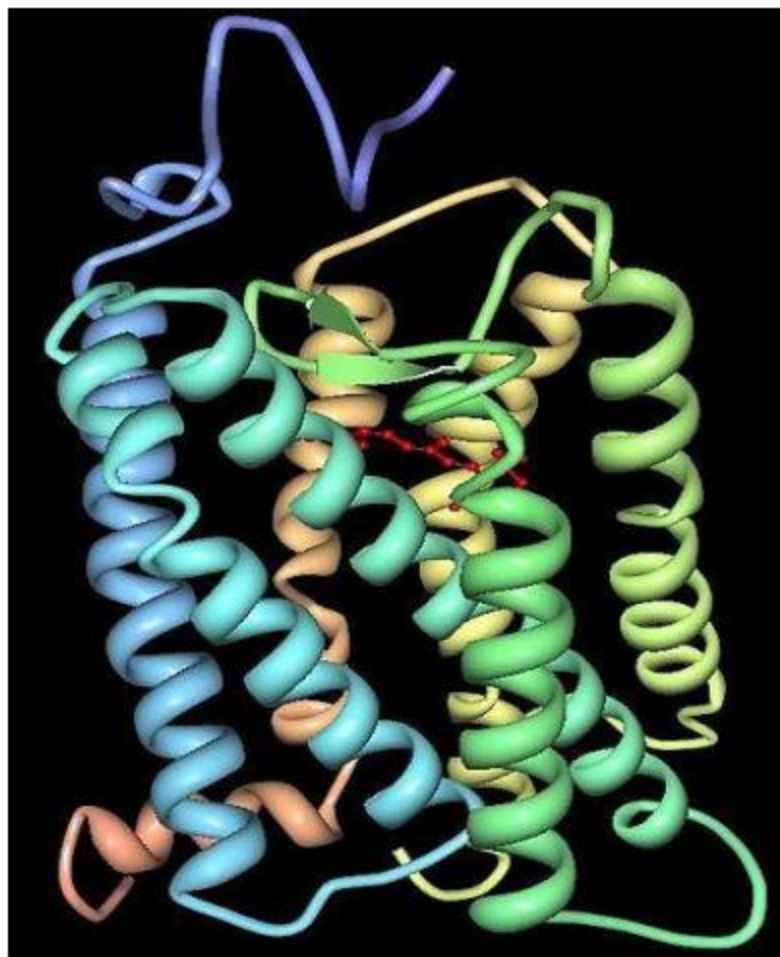
Chức năng của protein

- **Tham gia vào chức năng vận động của tế bào và cơ thể:**
protein vận động, ví dụ myosin
- vai trò vận động cơ
- các phân tử myosin gắn kết với nhau tạo nên các sợi myosin trong cơ của động vật.
(nguồn: wikipedia)



Chức năng của protein

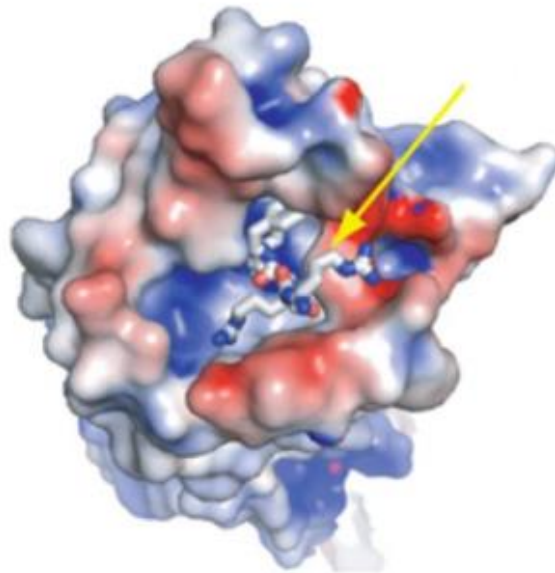
- **Cảm nhận, đáp ứng các kích thích của môi trường:** protein thụ quan (ví dụ rhodopsin)
- vai trò trong thị giác
- là protein xuyên màng tế bào
- kích thích bởi ánh sáng (photon) thông qua phân tử retinal



(nguồn ảnh: wikipedia)

Dựa trên cấu trúc protein để thiết kế thuốc

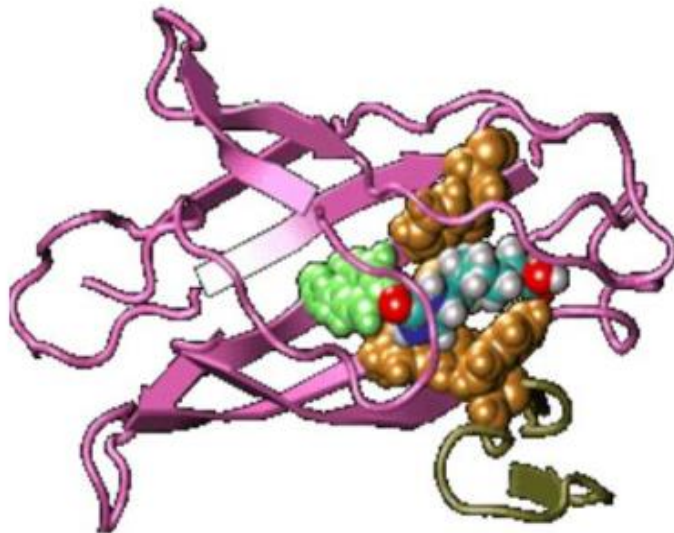
- Thuốc được gắn kết vào protein và quan sát sự khác biệt của đại phân tử.
- Sử dụng kiến thức về cấu trúc protein để thiết kế thuốc.



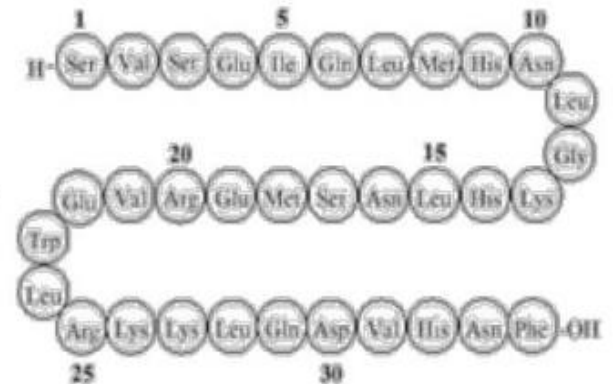
[http://www.nih.gov/researchma"ers/october2012/images/structure_l.jpg](http://www.nih.gov/researchma)

Thiết kế các cấu trúc mới

- Thiết kế protein
- Thiết kế tế bào



How?



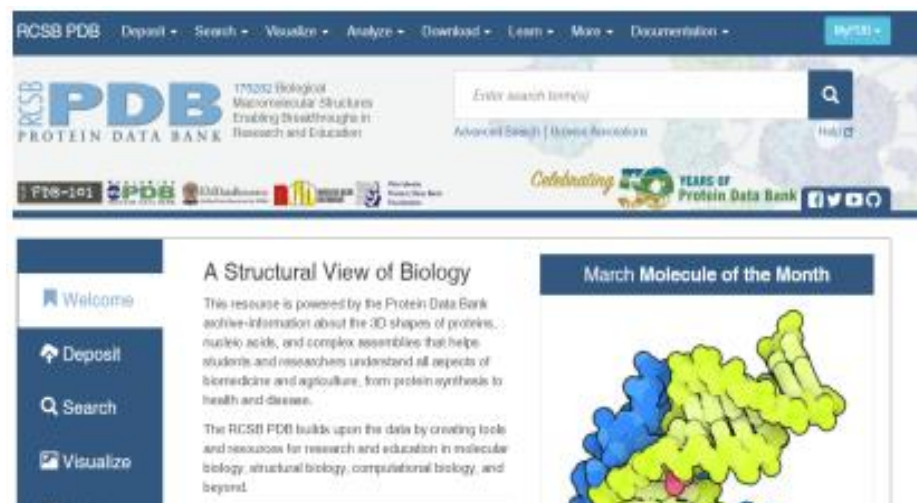
Protein là gì?

- là một chuỗi dài gồm nhiều acid amin
- bao xung quanh bởi dung môi, ion, ...
- trong hệ protein có rất nhiều nguyên tử

Ngân hàng dữ liệu
protein

The Protein Data
Bank (PDB)

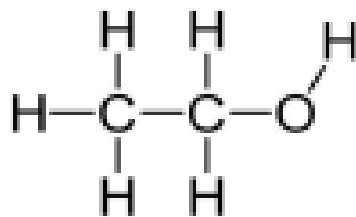
<https://www.rcsb.org/>



Cấu trúc 2D – Cấu trúc 3D

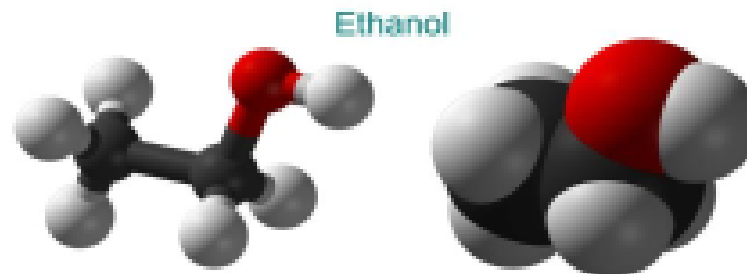
- Cấu trúc hai chiều thể hiện liên kết cộng hóa trị giữa các nguyên tử
- Cấu trúc 3 chiều thể hiện vị trí (tọa độ) của nguyên tử trong không gian.

2D structure



Ethanol

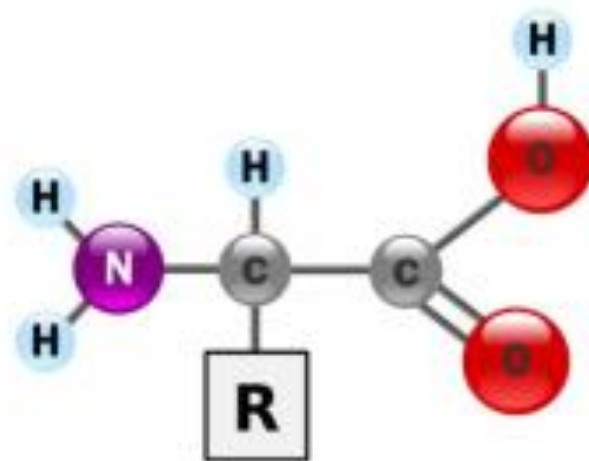
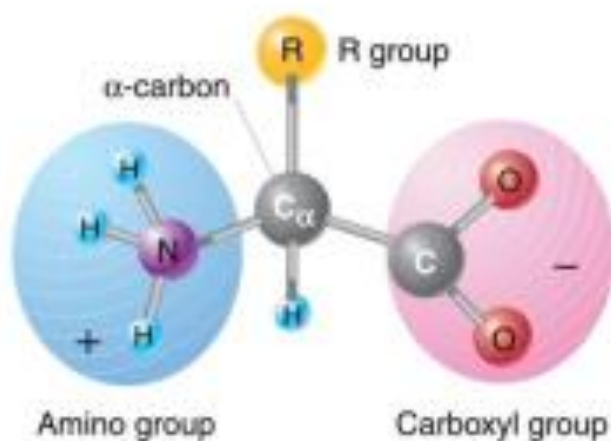
3D structure



images from <https://en.wikipedia.org/wiki/Ethanol>

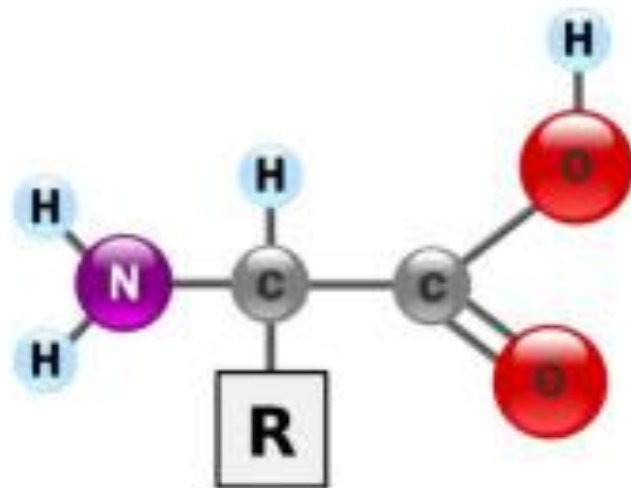
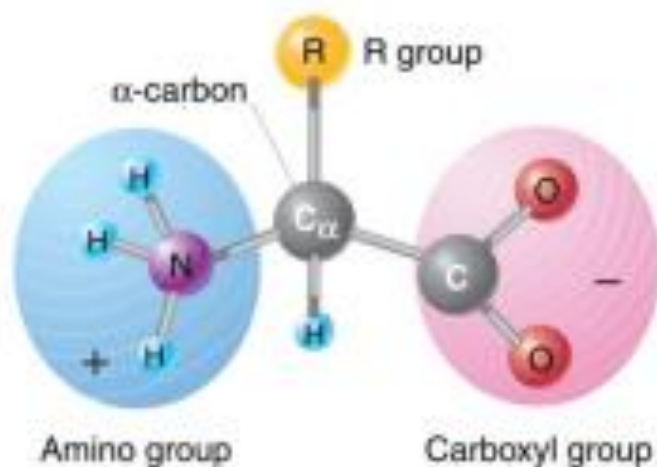
Acid amin (amino acid)

- là đơn vị cấu trúc cơ bản của protein
- là một phân tử chứa nhóm amin ($-NH_2$) và nhóm axit cacboxylic ($-COOH$)
- cấu tạo từ cacbon (C), hydro (H), Oxy (O), Nitơ (N)



Acid amin (amino acid)

- các amino acid khác nhau ở mạch nhánh (gốc R)
- có 20 amino acid chuẩn (là các amino acid trong tự nhiên cấu tạo nên protein trong cơ thể người)
- amino acid thiết yếu (cơ thể người không tự tổng hợp được)



Protein được cấu tạo từ các acid amin

20 amino acid “chuẩn”

Được ký hiệu bởi 3 ký tự hoặc 1 ký tự.

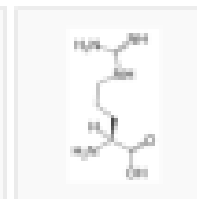
(ví dụ., Threonine = Thr = T;
Tryptophan = Trp = W)

The “side chain” is different in each amino acid.

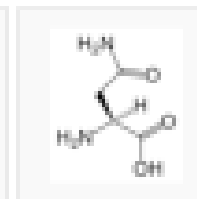
All amino acids have this part in common.



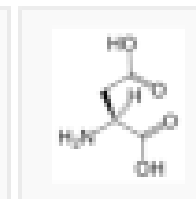
L-Alanine
(Ala / A)



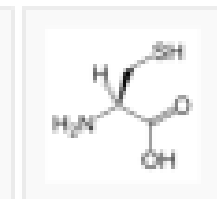
L-Arginine
(Arg / R)



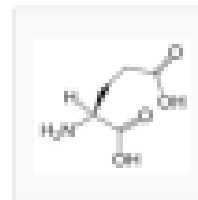
L-Asparagine
(Asn / N)



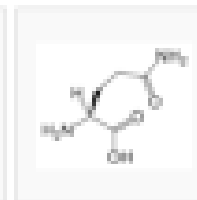
L-Aspartic acid
(Asp / D)



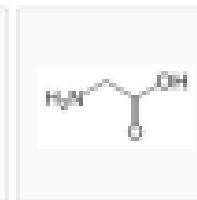
L-Cysteine
(Cys / C)



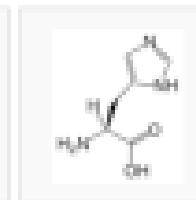
L-Glutamic acid
(Glu / E)



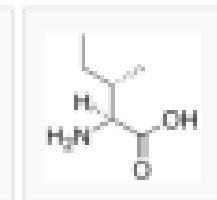
L-Glutamine
(Gln / Q)



Glycine
(Gly / G)



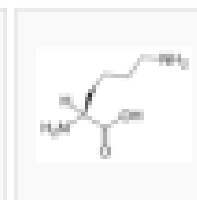
L-Histidine
(His / H)



L-Isoleucine
(Ile / I)



L-Leucine
(Leu / L)



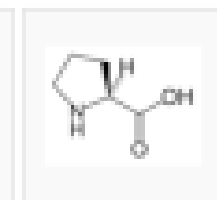
L-Lysine
(Lys / K)



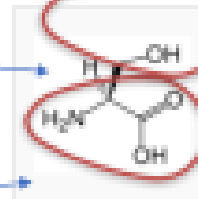
L-Methionine
(Met / M)



L-Phenylalanine
(Phe / F)



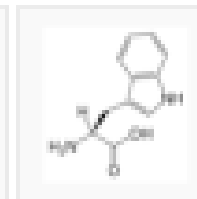
L-Proline
(Pro / P)



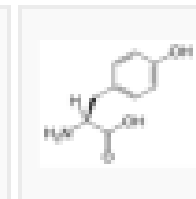
L-Serine
(Ser / S)



L-Threonine
(Thr / T)



L-Tryptophan
(Trp / W)



L-Tyrosine
(Tyr / Y)

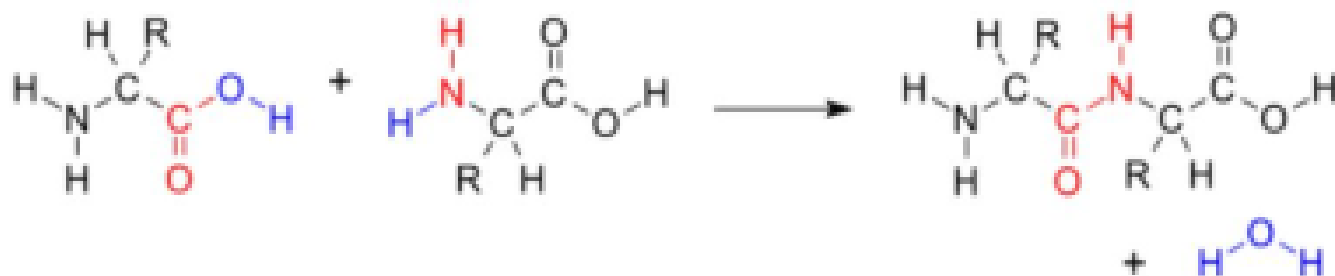


L-Valine
(Val / V)

https://en.wikipedia.org/wiki/Proteinogenic_amino_acid

Protein được cấu tạo từ các acid amin

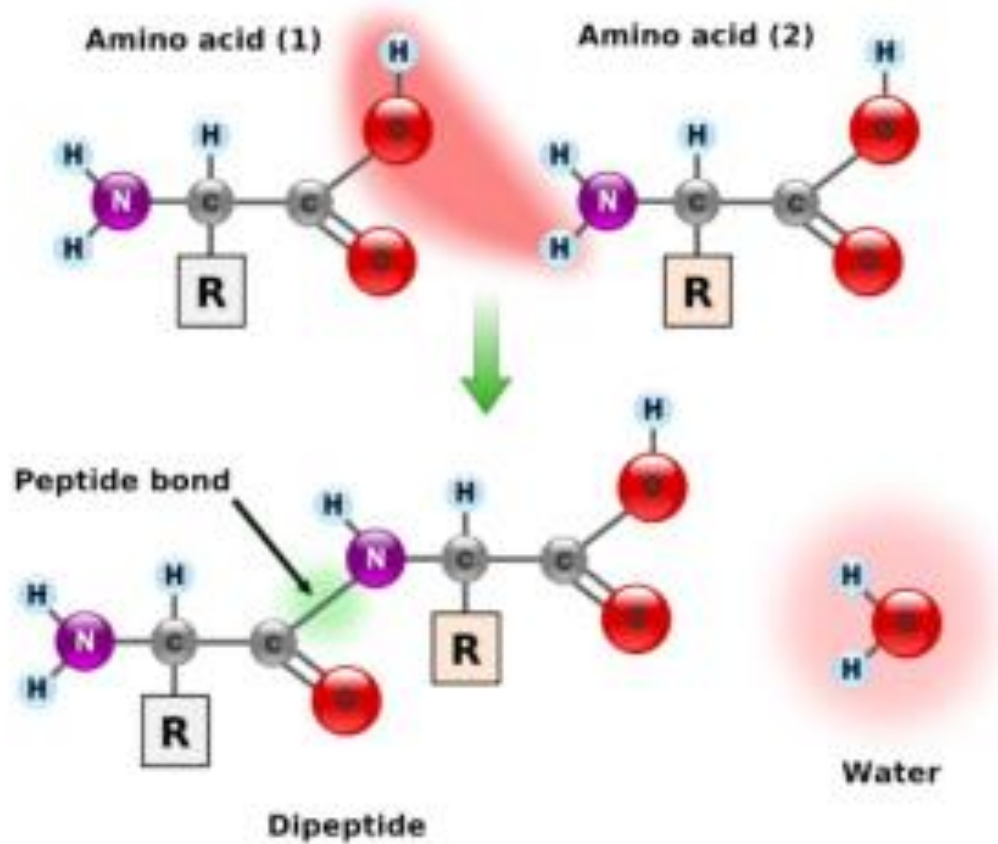
- Amino acid liên kết với nhau thông qua liên kết hóa học



http://en.wikipedia.org/wiki/Condensation_reaction

- Mỗi acid amin là thành tố của chuỗi, còn được gọi là “**residues**”
- Liên kết giữa các residue là “liên kết peptide.” Chuỗi còn được gọi là “polypeptide”

Liên kết peptide



Liên kết peptide

- Một chuỗi peptide (polypeptide/protein):
 - có nhóm α -amine (α -NH₂) tự do được gọi là đầu N-tận cùng
 - có nhóm α -carboxyl (α -COOH) tự do được gọi là đầu C-tận cùng.

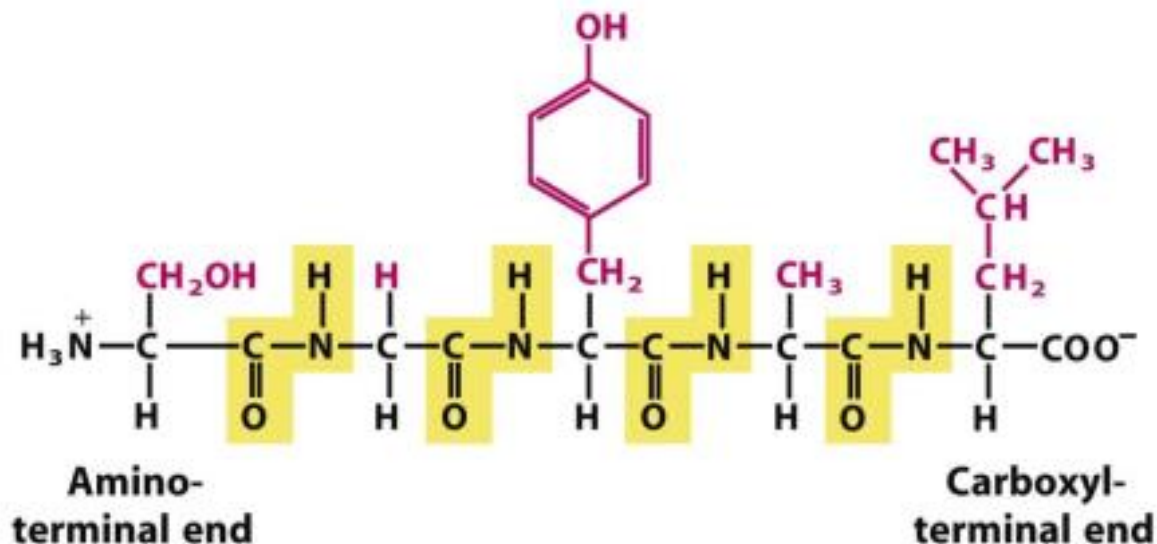
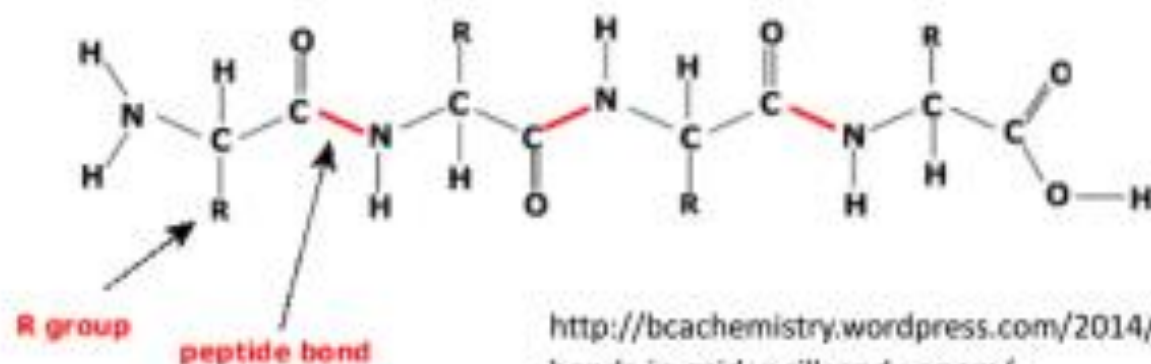


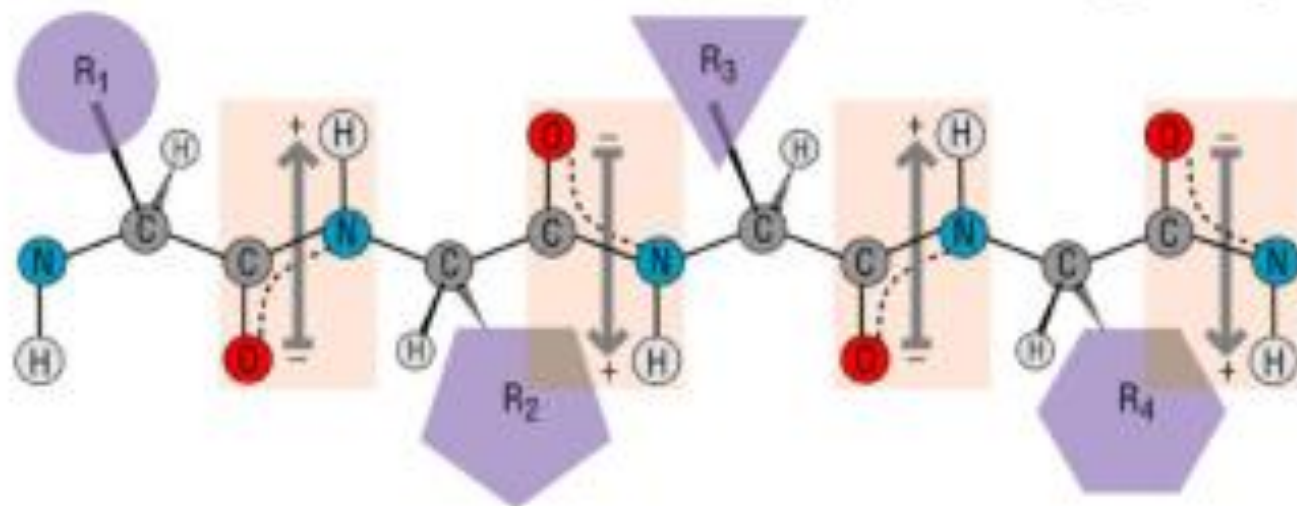
Figure 3-14
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Protein có backbone giống nhau, các chuỗi bên khác nhau



<http://bcachemistry.wordpress.com/2014/05/28/chemical-bonds-in-spider-silk-and-venom/>

From [Protein Structure and Function](#) by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe



Chức năng của protein

PROTEIN

- Yếu tố nào xác định cấu trúc 3D của a protein?
“Physics underlying biomolecular structure”

- Protein có cấu trúc xác định
 - Thứ tự các amino acid trong cấu trúc bậc 1 của protein xác định cấu trúc không gian của protein.
 - Protein sẽ cuộn theo một cấu trúc trong tự nhiên.
 - Tại sao?
 - Cấu trúc mạch nhánh của các acid amin
 - Để hiểu rõ, cần hiểu lực tương tác giữa các side chain.

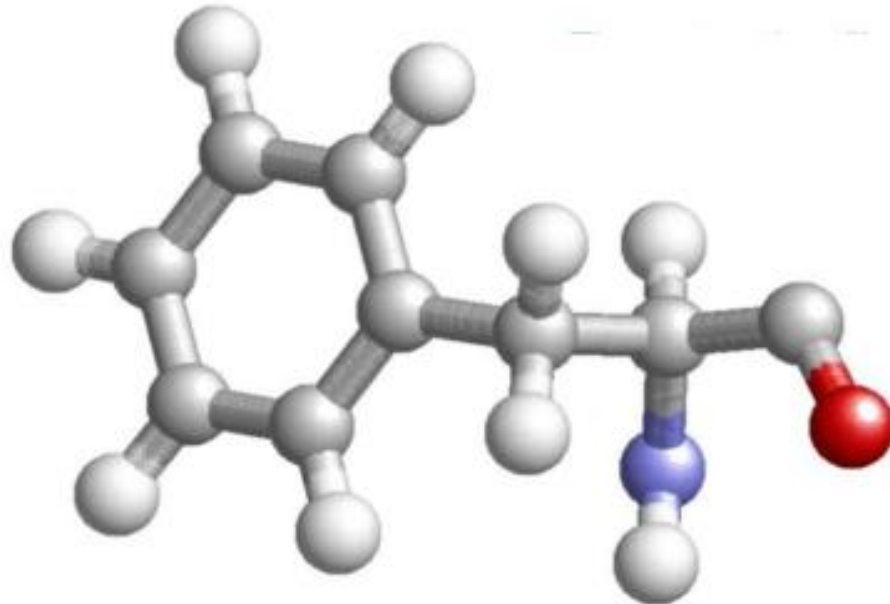
- Nhân tố nào xác định cấu trúc 3D của a protein?
“Physics underlying biomolecular structure”
Các tương tác chính trong cấu trúc protein

Hình dạng của nguyên tử



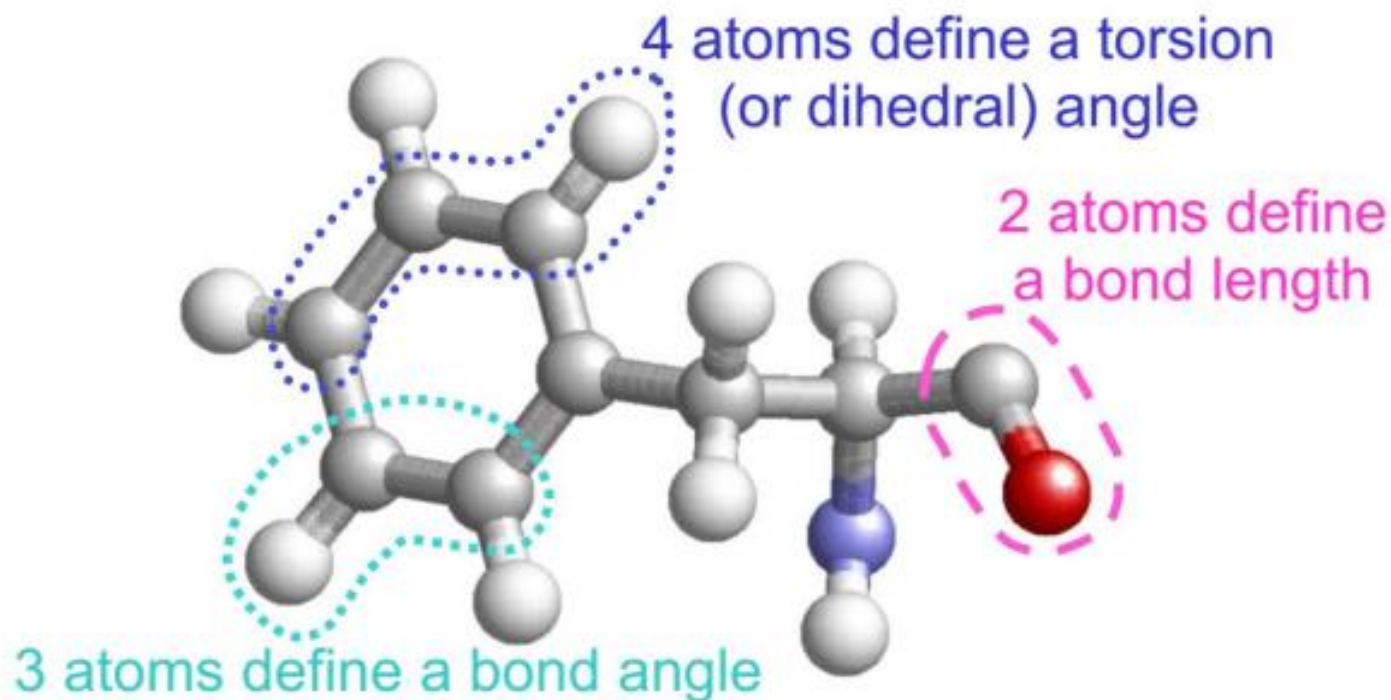
- Hình cầu
- Có tọa độ (x, y, z) trong không gian tại một điểm thời gian

Hình dạng của phân tử



- Phân tử gồm nhiều nguyên tử
- Tọa độ (x, y, z) của mỗi nguyên tử tạo thành hình dạng của phân tử.

Hình dạng của phân tử

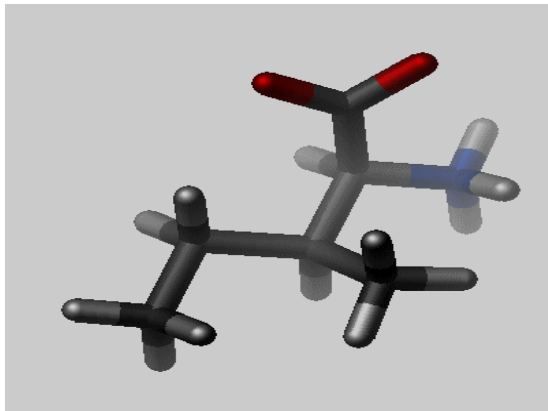


Ref: Hình từ Slide của Ron Dror

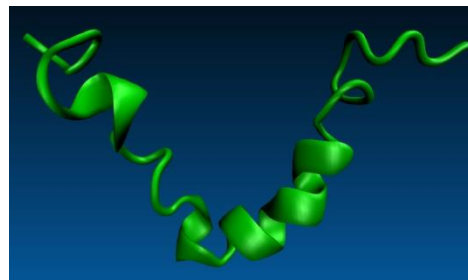
Lực giữa các nguyên tử

- Hai loại lực Two types of forces:
 - Lực dựa trên liên kết cộng hóa trị
 - Lực dựa trên liên kết không cộng hóa trị

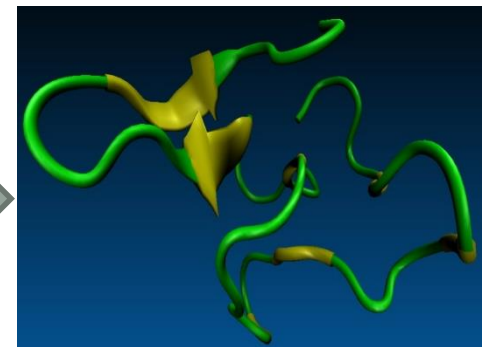
$$U(r) = U_{stretch} + U_{bend} + U_{dihedral} + U_{electrostatic} + U_{vdW},$$



Input



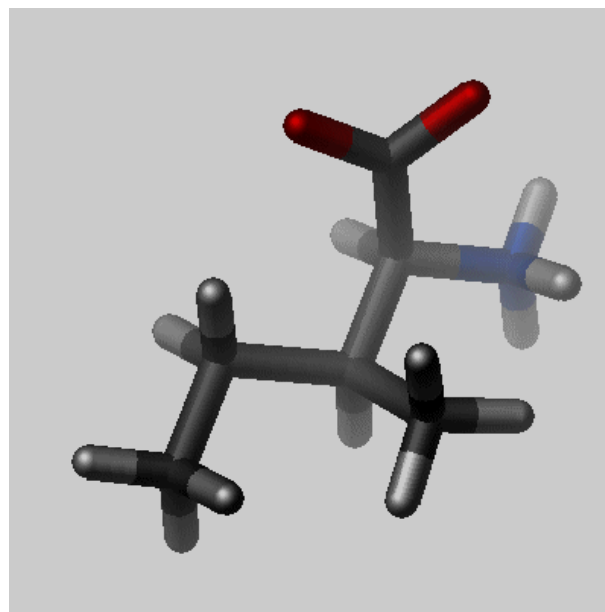
Output



Tương tác cộng hóa trị (bonded atoms)

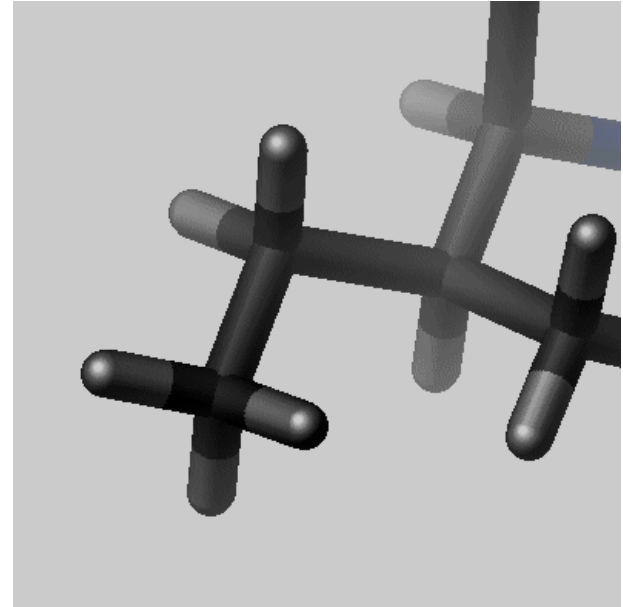
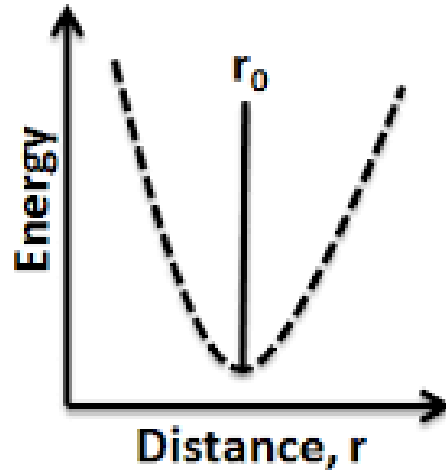
Có 3 loại tương tác liên kết giữa các nguyên tử:

- Tương tác giữa hai nguyên tử có liên kết cộng hóa trị với nhau
- Tương tác góc giữa hai liên kết hóa học xuất phát từ một nguyên tử
- Chuyển động xoay của bốn nguyên tử xung quanh một liên kết hóa học.



$$E_{bonded} = E_{bond-stretch} + E_{angle-bend} + E_{rotate-along-bond}$$

Tương tác giữa hai nguyên tử



$$E_{bond-stretch} = \sum_{1,2pairs} K_b (r - r_0)^2$$

K_b : hằng số lực mô tả độ cứng lò xo

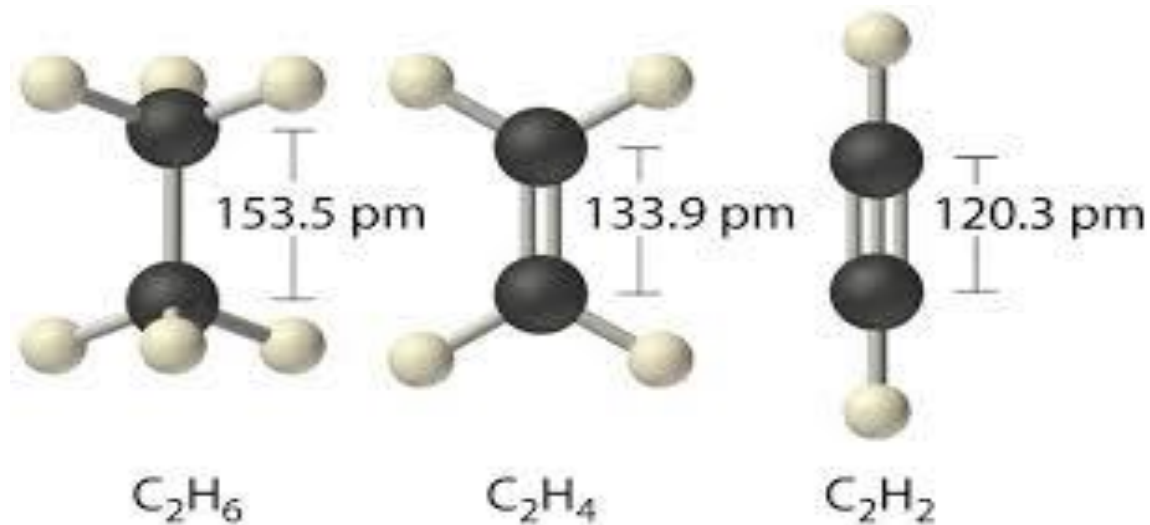
r_0 : Độ dài liên kết trong trạng thái cân bằng

$r = |r_j - r_i|$: Độ dài liên kết cộng hóa trị giữa nguyên tử i và nguyên tử j

Xác định tham số từ thực nghiệm

Xác định r_0 : Dựa vào dữ liệu độ dài liên kết trong cấu trúc tinh thể của protein.

Xác định K_b : từ phổ dao động vì K_b liên quan đến tần số dao động của liên kết hóa học



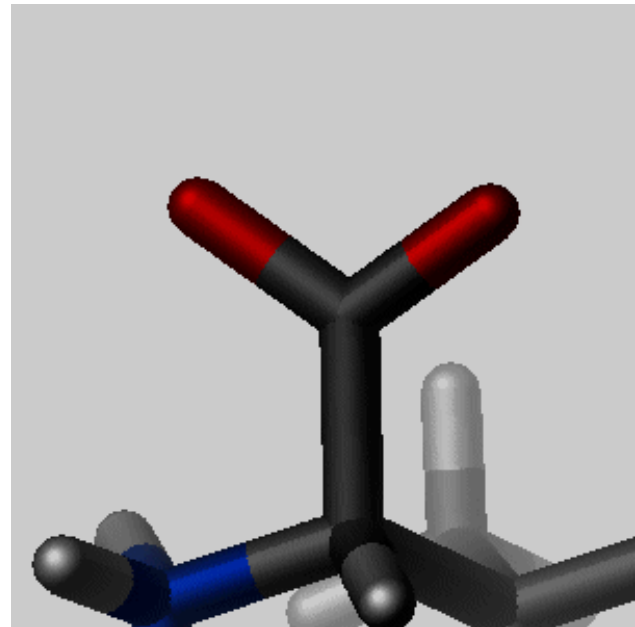
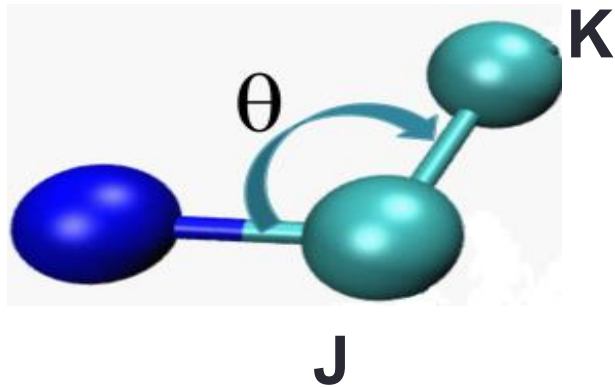
Xác định tham số từ tính toán lượng tử

Tính toán lượng tử cho các phân tử trong mô hình (từng aa riêng lẻ trong chân không):

- r_0 là độ dài liên kết hóa học khi cấu trúc cân bằng. Cấu trúc cân bằng được tìm bằng cách cực tiểu hóa thể tương tác lượng tử.
- K_b được tính dựa trên thể tương tác lượng tử tương ứng với nhiều độ dài khác nhau của liên kết hóa học xung quanh giá trị cân bằng.

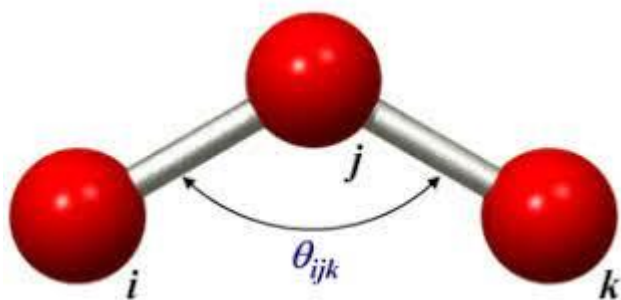
Năng lượng góc

Là thể tương tác khi góc của các liên kết trong phân tử lệch khỏi vị trí cân bằng.



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

Năng lượng góc



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

θ Góc giữa hai liên kết hóa học I-J và J-K

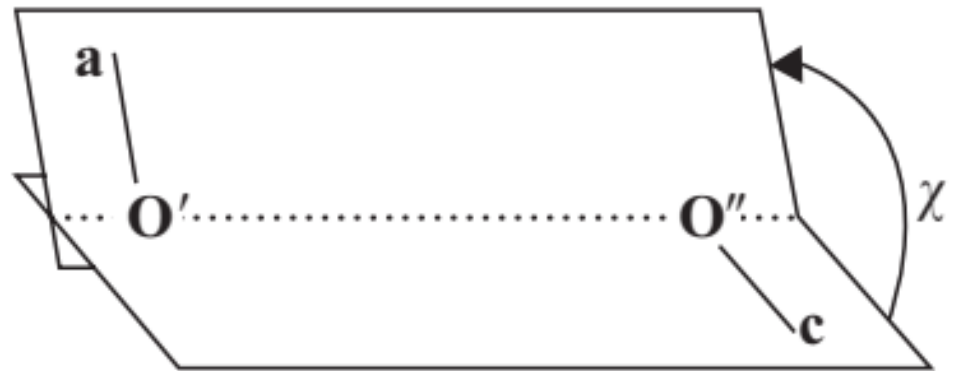
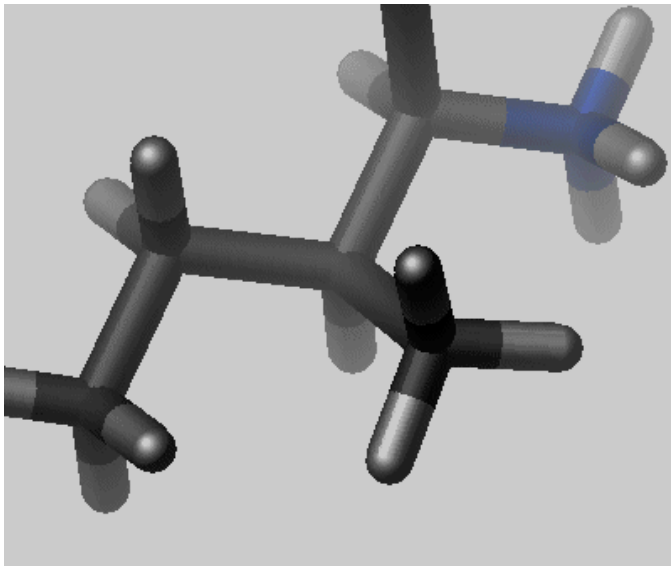
θ_0 : Góc giữa hai liên kết hóa học I-J và J-K tại vị trí cân bằng

$$\theta = \arccos \frac{\vec{R}_{IJ} \vec{R}_{IK}}{|\vec{R}_{IJ}| |\vec{R}_{IK}|}$$

k_{θ} : Hằng số độ cứng của góc liên kết

Năng lượng giữa hai mặt phẳng

Chuyển động xoay của bốn nguyên tử xung quanh một liên kết hóa học.
Chuyển động xoay được mô tả bởi góc nhị phân.

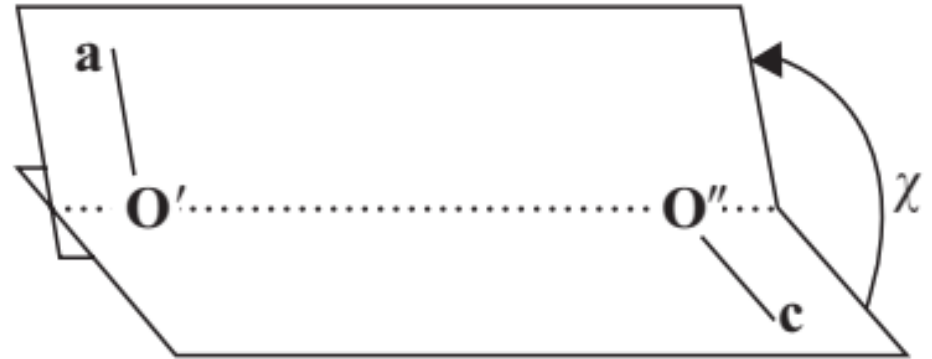


Mỗi góc nhị phân được hình thành bởi 3 liên kết hóa học kế tiếp nhau.
Khi tịnh tiến liên kết $a-O'$ dọc theo liên kết $O'-O''$ sao cho O' trùng O'' thì góc nhị phân là góc giữa $a-O'$ và $O''-c$.

Năng lượng tạo bởi 4 nguyên tử

4 nguyên tử sẽ trở về trạng thái ban đầu nếu ta xoay một góc $\varphi = 2\pi$

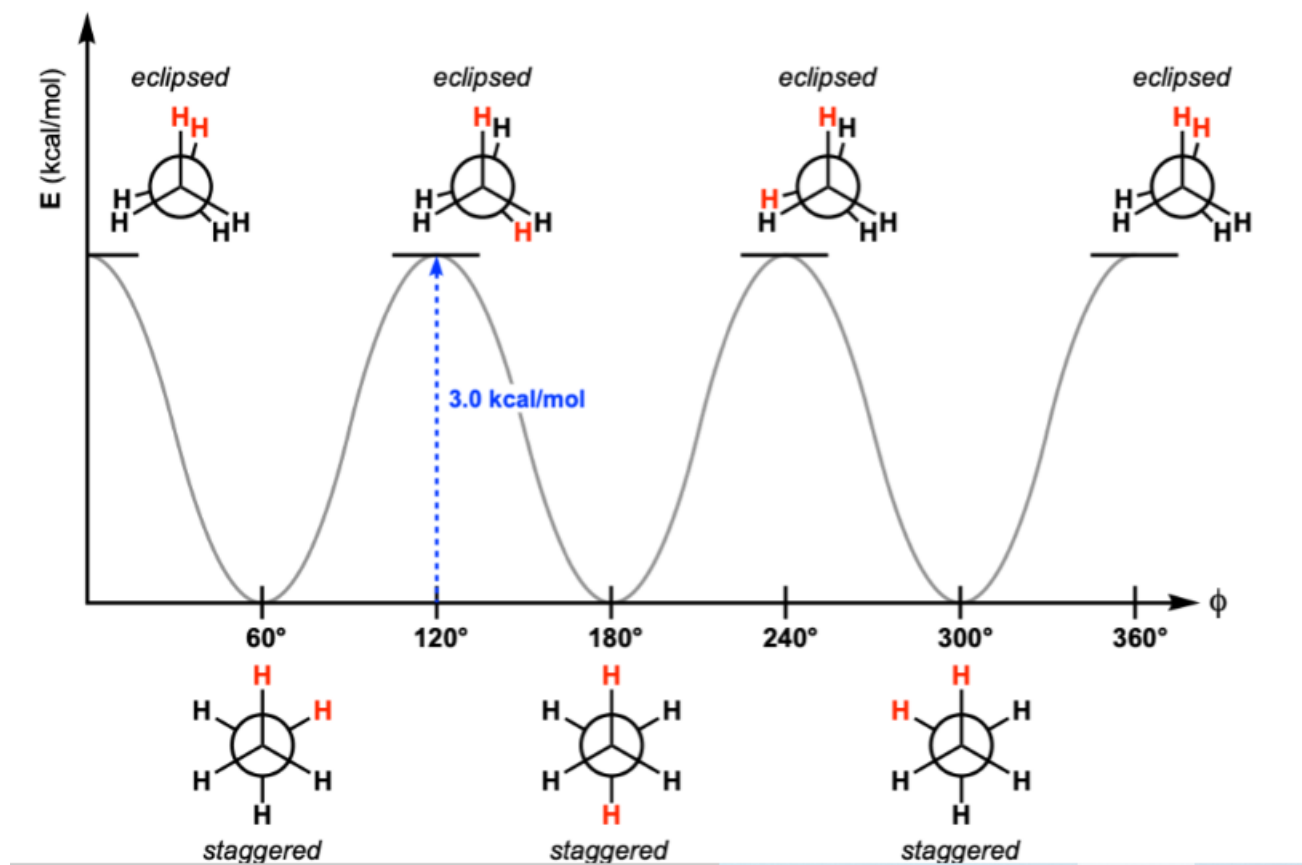
→ Thế tương tác phải là hàm tuần hoàn đối với phép quay 2π



$$E_{rotate-along-bond} = \sum \frac{1}{2} V_n [1 + \cos(n\gamma - \delta)]$$

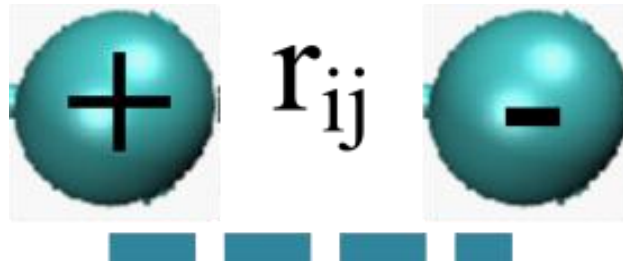
- n chạy trong khoảng từ 1 đến số lượng các cực tiểu nằm trong khoảng $\gamma \in [0, 2\pi]$ (N_{min}) của $U_{dihedral}$
- V_n : Độ cao rào thế tương tác
- δ : pha của hàm tuần hoàn \cos để dịch chuyển vị trí các cực tiểu trong khoảng $\gamma \in [0, 2\pi]$ của $U_{dihedral}$

Năng lượng tạo bởi 4 nguyên tử



Thế tương tác dihedral của phân tử C_2H_6 với ba cực tiểu có cùng thế tương tác

Tương tác Coulomb



$$U_{electrostatic} = \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

q_i, q_j : Điện tích của nguyên tử i và nguyên tử j

r_{ij} : khoảng cách giữa các nguyên tử i, j

ϵ : hằng số điện môi, trong chân không $\epsilon=1$, trong nước $\epsilon=80$,
trong plastic hoặc protein $\epsilon=2-4$

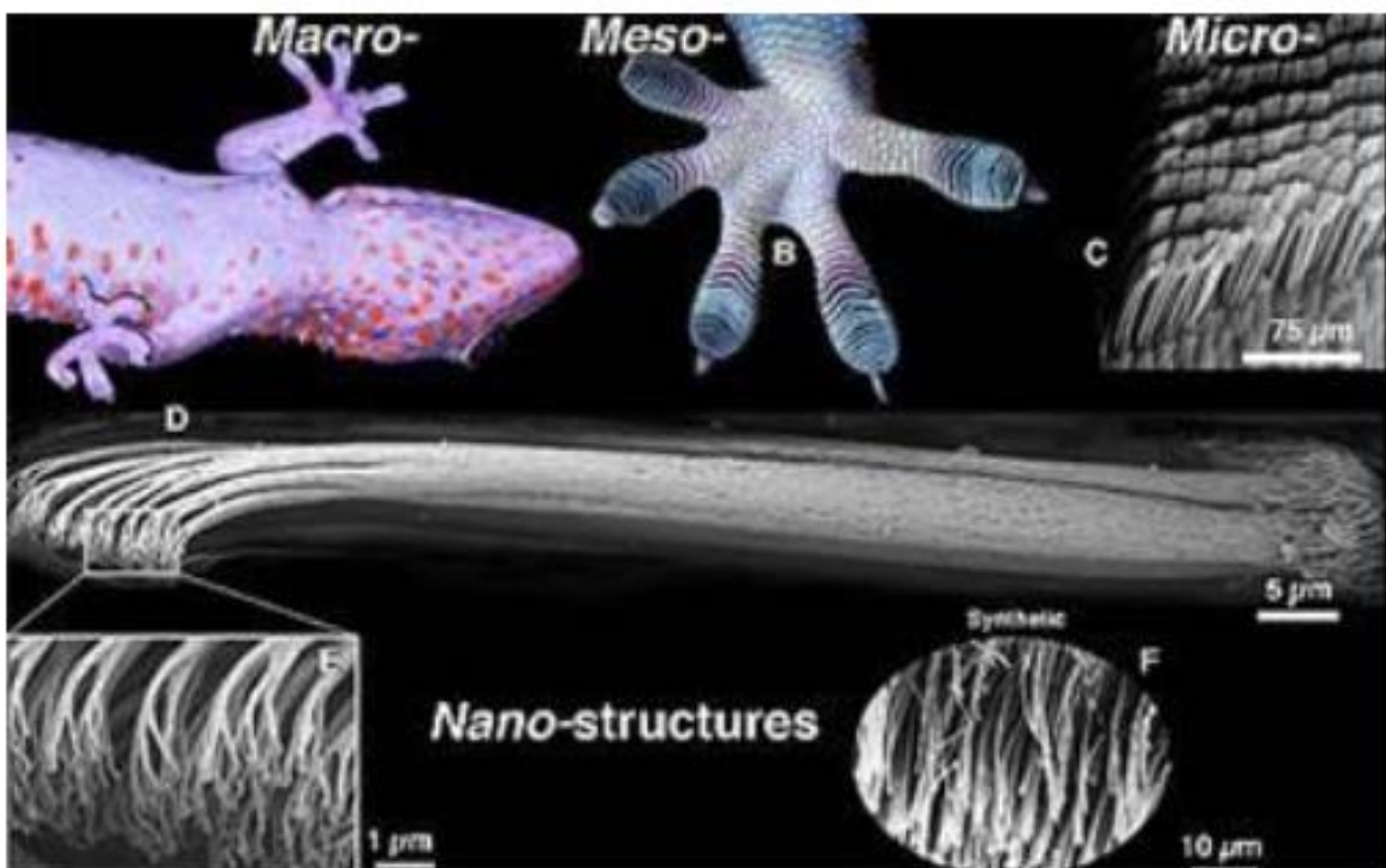
Tương tác Coulomb

$$U_{electrostatic} = \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}$$

- Mỗi aa được đặc trưng bởi tập hợp $\{Q_i\}$ bao gồm giá trị điện tích của tất cả các nguyên tử.
- $\{Q_i\}$ được tính bằng phương pháp bình phương tối thiểu dựa vào thế tĩnh điện thu được bằng các phương pháp lượng tử.
- $\{Q_i\}$ thu được cho từng aa trong chân không và được giả sử không thay đổi giá trị khi các aa liên kết với nhau.

Tương tác van der Waals

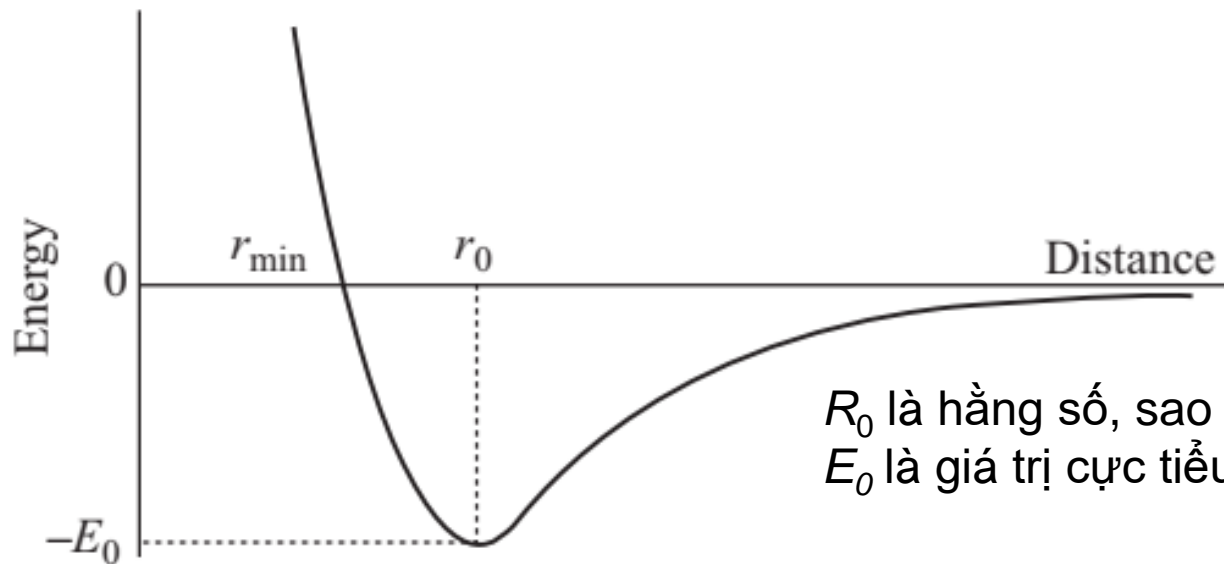
- Các nguyên tử không có tương tác tĩnh điện (Ar – khí trơ) có xu hướng hút hoặc đẩy nhau trong khoảng cách gần
- Once the atoms are close enough to have overlapping electron clouds, they will repel each other with astounding force



Hình 1: (A) Con thằn lằn Tokay (gekko gekko); (B) những lá mỏng vắt ngang bàn chân nhìn từ dưới lên; (C) lá mỏng là những cụm lông có thứ tự hình bàn chải đánh răng; (D) sợi lông chính tua ra những sợi lông con có hình dạng như cây chổi quét nhà; (E) những sợi lông con và (F) cấu trúc sợi nano nhân tạo [1].

Tương tác Van der Waals

Tương tác tầm xa giữa các nguyên tử ở khoảng cách từ 4 liên kết hóa học trở lên hoặc giữa các nguyên tử thuộc hai phân tử khác nhau

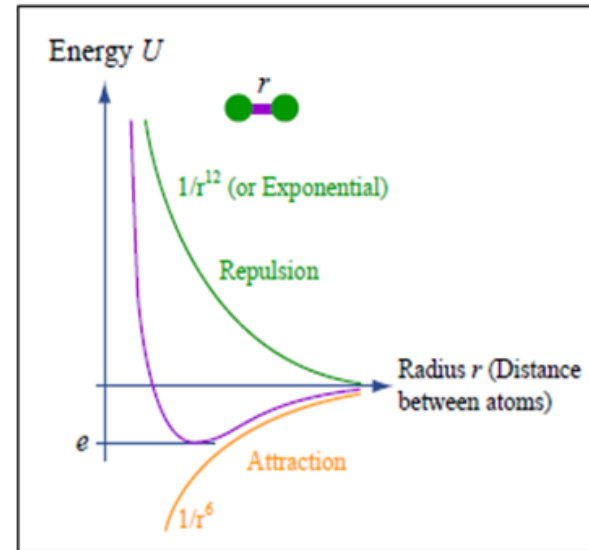


R_0 là hằng số, sao cho, $U_{LJ}=0$ khi $r=r_0$,
 E_0 là giá trị cực tiểu của U

$$U_{LJ}(r) = E_0 \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right]$$

Tương tác Van der Waals

$$U_{\text{LJ}}(r) = E_0 \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right]$$



- Số hạng đầu tiên mô tả tương tác đẩy giữa hai nguyên tử ở khoảng cách rất gần.
- Các điện tử luôn chuyển động không ngừng quanh hạt nhân, do đó tại một thời điểm nào đó phân bố của điện tử trên nguyên tử là không đồng đều và tạo ra một lưỡng cực điện tức thời trên nguyên tử, khi nó được đưa đến gần một nguyên tử khác nó sẽ kích thích hình thành lưỡng cực điện tức thời trên nguyên tử kia nhưng theo chiều ngược lại, tạo nên tương tác hút.

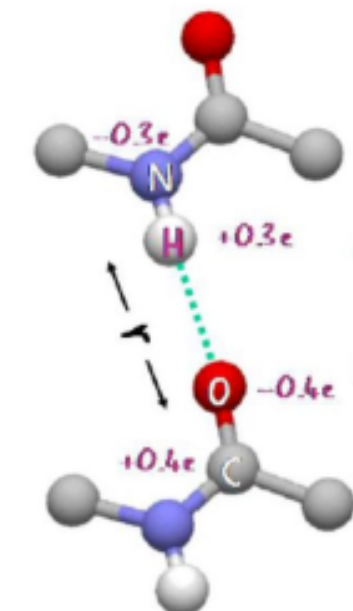
Tương tác Van der Waals

Các tham số trong thế tương tác van der Waals

Interaction	E_0 (kcal mol ⁻¹)	r_0 (Å)	r_{\min} (Å)	Minimum van der Waals radius of atom (Å)	
H...H	0.12	2.4	2.0	H:	1.0
H...C	0.11	2.9	2.4		
C...C	0.12	3.4	3.0	C:	1.5
O...O	0.23	3.0	2.7	O:	1.35
N...N	0.20	3.1	2.7	N:	1.35
CH ₂ ...CH ₂	≈0.5	≈4.0	≈3.0	CH ₂ :	≈1.5

- Nhân tố nào xác định cấu trúc 3D của a protein?
“Physics underlying biomolecular structure”
Các tương tác khác

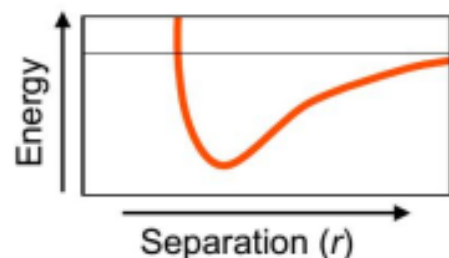
Liên kết Hydro



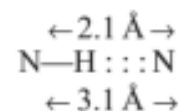
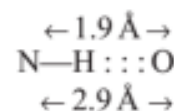
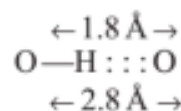
H

Liên kết hiđrô là liên kết hoá học khi có lực hút tĩnh điện giữa:

- H mang điện dương: là nguyên tử hydro liên kết với nguyên tố có độ âm điện mạnh như N, Cl, O, F
- Nguyên tố có độ âm điện mạnh, mang điện âm



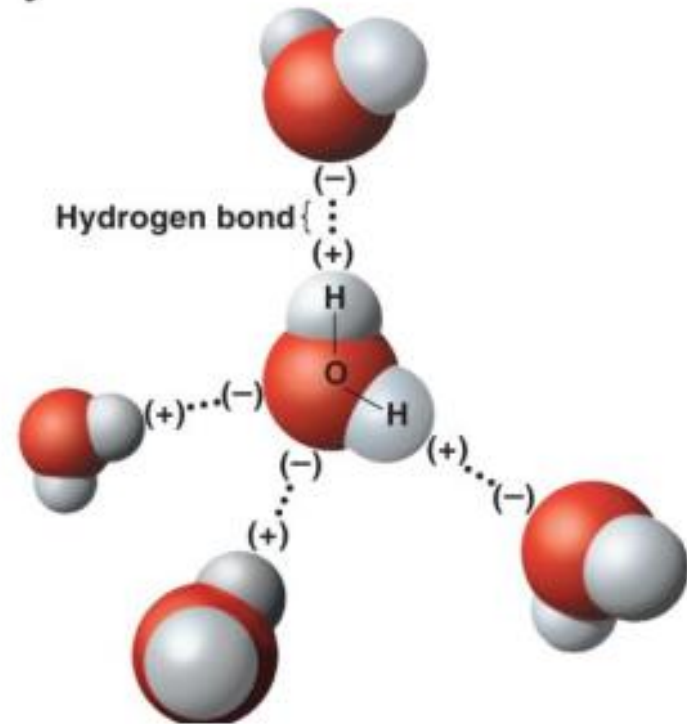
Electronegativities			
IV	V	VI	VII
C 2.5	N 3.0	O 3.5	F 4.0
Si 1.8	P 2.1	S 2.5	Cl 3.0
Ge 2.0	As 2.2	Se 2.6	Br 2.8
Sn 1.8	Sb 2.0	Te 2.1	I 2.5
Pb 2.3	Bi 2.0	Po -	



H 2.2

Nước tạo nên liên kết Hydro

- Nước tạo liên kết Hydro với nhau và với các nguyên tử của protein.
- Cấu trúc protein phụ thuộc nhiều vào dung môi nước xung quanh



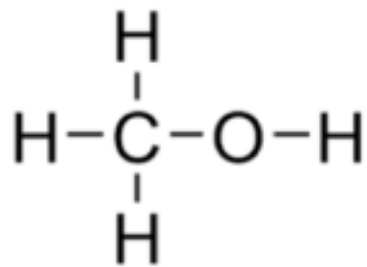
<http://like-img.com/show/hydrogen-bond-water-molecule.html>

Kị nước và ưa nước

Hydrophilic vs. hydrophobic

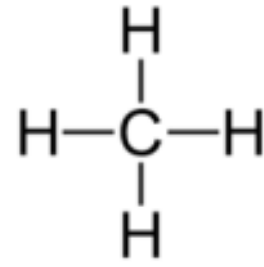
- Phân tử ưa nước phân cực và tạo liên kết hydro với nước
Phân cực = chứa nguyên tử mang điện. Các phân tử chứa oxy và nito thường phân cực.
- Phân tử kị nước không phân cực và không tạo liên kết hydro với nước

Hydrophilic (polar)



Methanol

Hydrophobic (apolar)



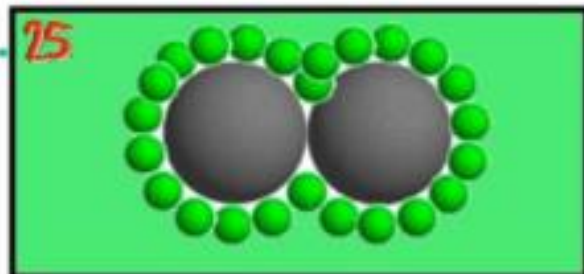
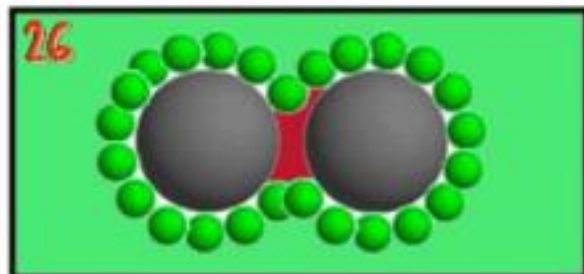
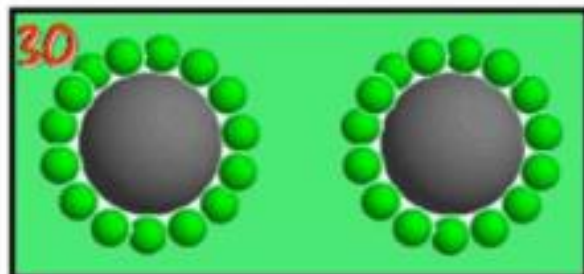
Methane

Hiệu ứng kỵ nước (Hydrophobic effect)



EXPLAINING HYDROPHOBICITY

Number of unhappy water molecules



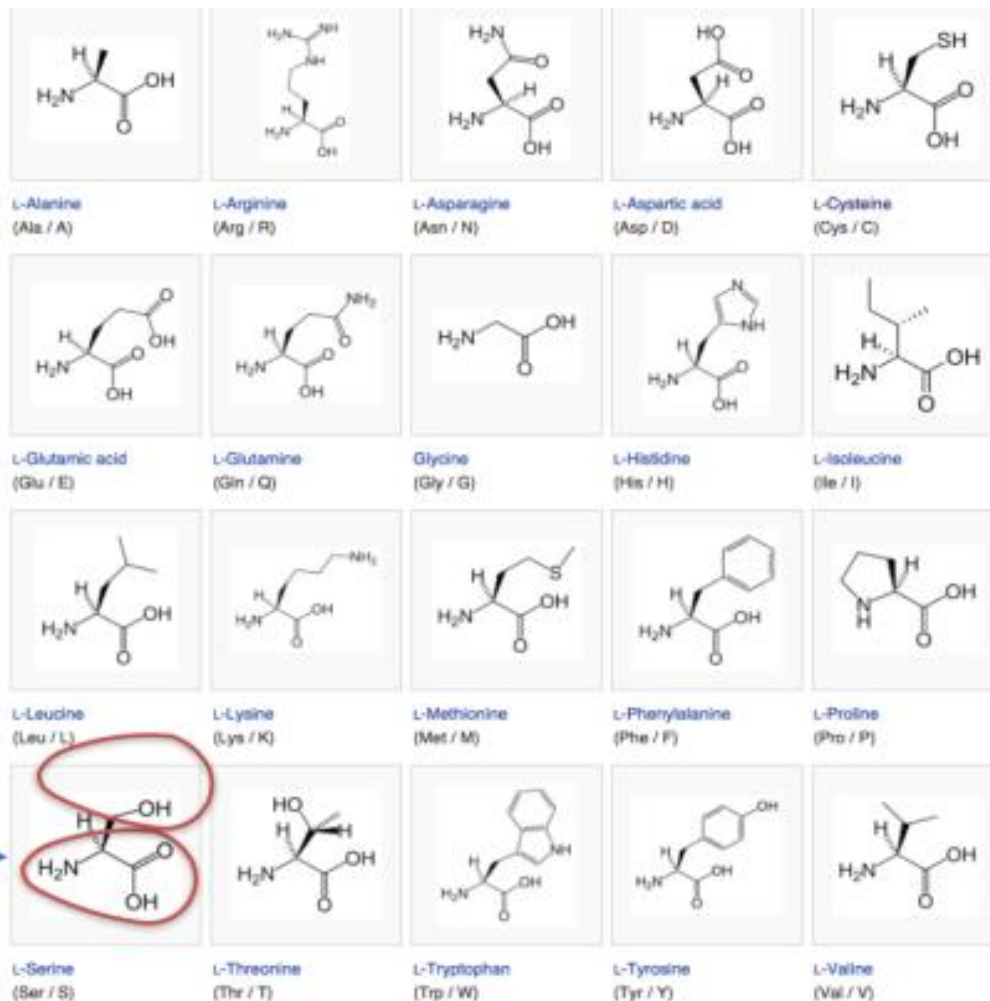
- Water molecules next to solute cannot move freely.
- They are ordered and have less entropy. They are unhappy.
- The system changes so that fewer water molecules are in the surface layer.
- The hydrophobic solutes aggregate.

© 2004 Michael Levitt

Các bậc cấu trúc của protein

- Cấu trúc bậc 1: Trình tự sắp xếp những axit amin ở chuỗi axit amin.
- Cấu trúc bậc 2: Chuỗi axit amin được tạo thành vòng xoắn lò xo đều đặn.
- Cấu trúc bậc 3: Cấu trúc bậc 2 xếp cuộn lại thành kiểu đặc trưng, tạo nên hình dạng không gian 3 chiều.
- Cấu trúc bậc 4: Cấu trúc của một vài loại protein gồm 2 hay nhiều chuỗi axit amin khác loại hoặc cùng loại liên kết với nhau.

Cấu trúc bậc 1 thể hiện tính chất đặc thù của protein, còn cấu trúc bậc 3 và 4 thì thể hiện chức năng sinh học



Các acid amin có side chain khác nhau

Các acid amin có back bone giống nhau

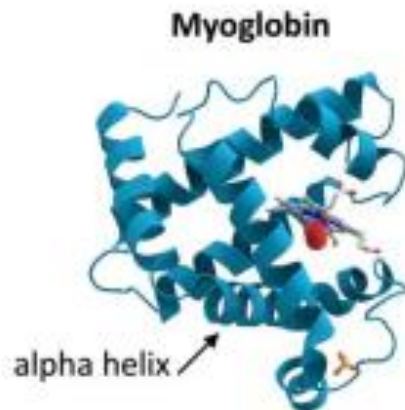
https://en.wikipedia.org/wiki/Proteinogenic_amino_acid

Tính chất của acid amin

- Các side chain của acid amin tạo nên sự khác biệt trong cấu trúc 3D của protein.
- Ví dụ
 - Các side chain lớn cần nhiều không gian hơn các side chain nhỏ.
 - Các side chain kỵ nước có xu hướng gần nhau.
 - Các side chain ưa nước tạo liên kết hydro với các phân tử nước và phân tử khác.
 - Các side chain tích điện dương hút các side chain tích điện âm.

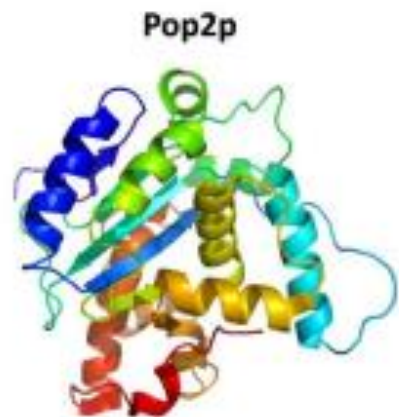
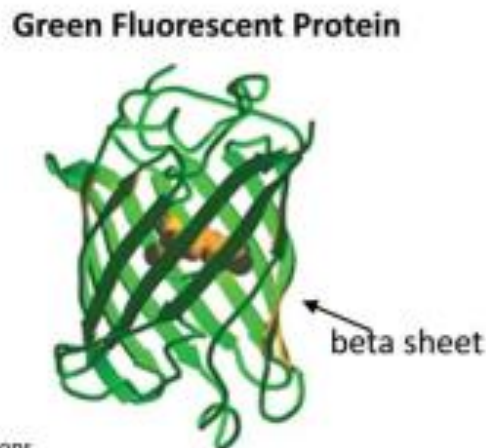
Cấu trúc bậc hai

- Hai thành phần quan trọng của cấu trúc bậc hai:
 - alpha helix
 - beta sheet



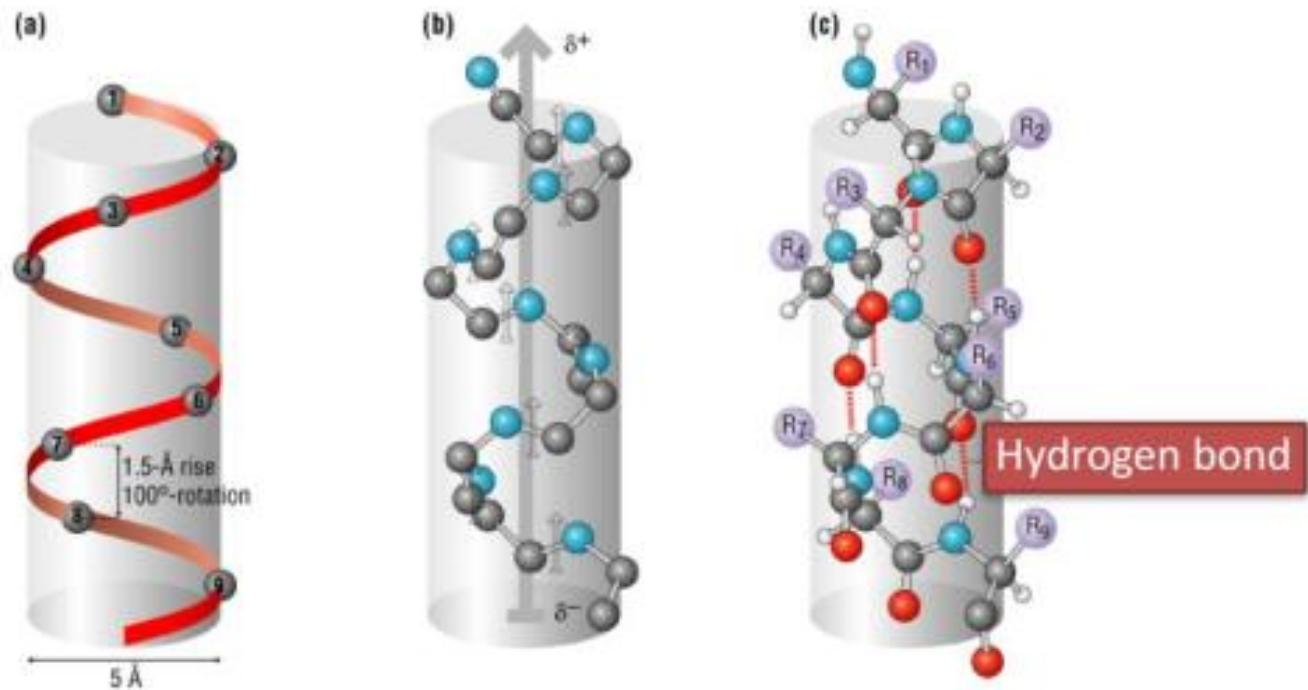
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/>

http://www.biotech.com/assets/tech_resources/11596/figure2.jpg



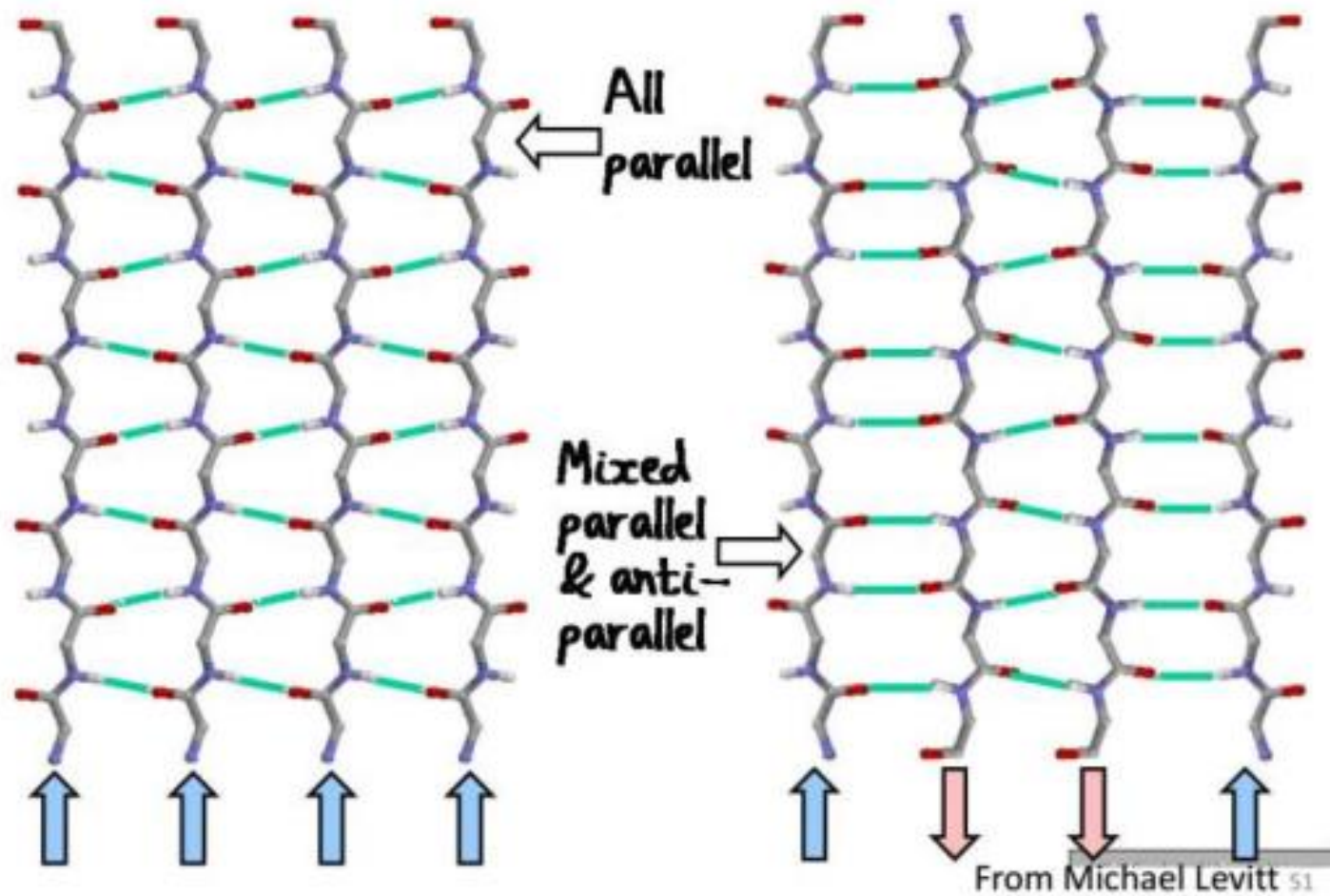
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e6/Spombe_Pop2p_protein_structure_rainbow.png

Cấu trúc xoắn alpha



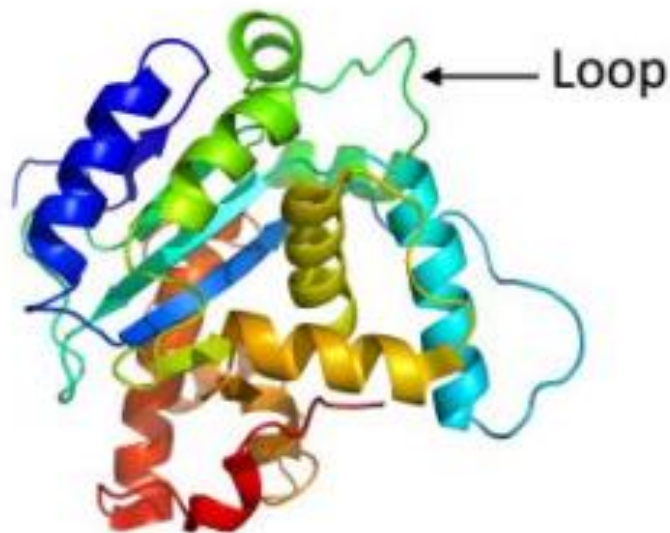
*Image from "Protein Structure and Function"
by Gregory A Petsko and Dagmar Ringe*

Cấu trúc phiến beta

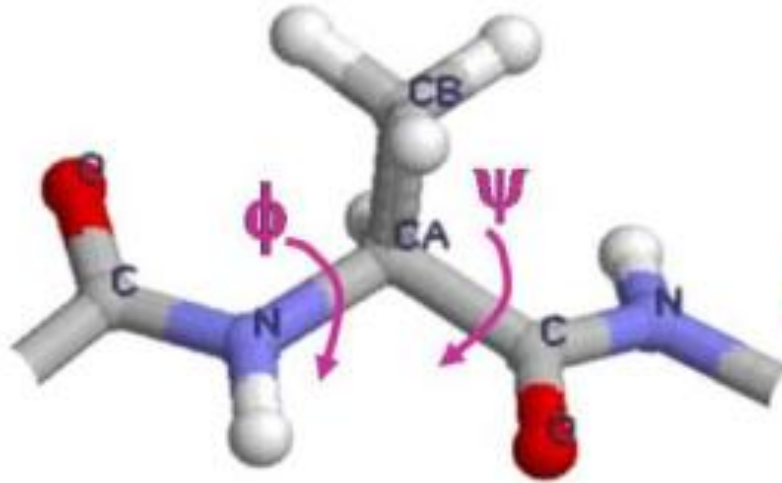


Cấu trúc bậc hai

- Một số cấu trúc bậc hai không phổ biến: loop, turn, coil



BACKBONE DEGREES OF FREEDOM



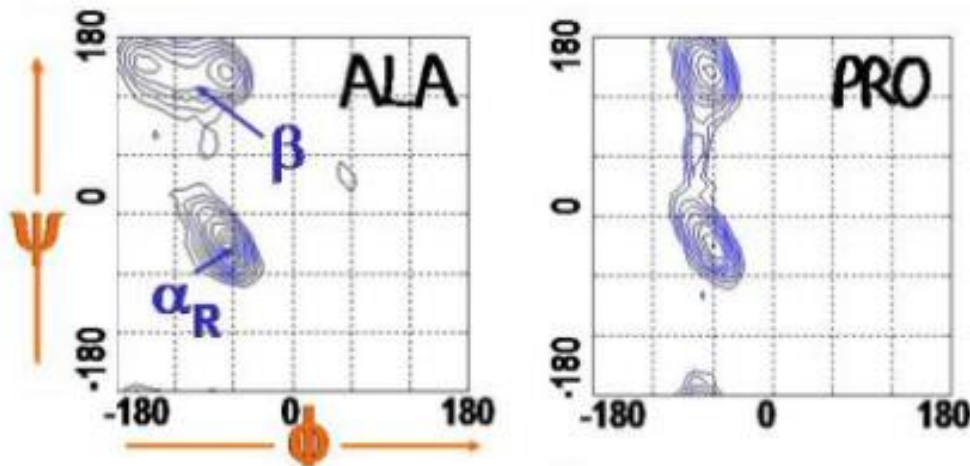
- The torsion angle rotating about the N-CA bond is called ϕ
- The torsion angle rotating about the CA-C bond is called ψ
- Together they are the (ϕ, ψ) angles

From Michael Levitt

- The remaining backbone bond (N-C, the "peptide bond") is rigid

Giản đồ Ramachandran

- Đồ thị thể hiện sự phân bố góc (Φ , Ψ) trong mặt phẳng gọi là giản đồ Ramachandran
- Một số acid amin có giản đồ Ramachandran khác nhau.



Ala is typical
Pro: hiếm thấy

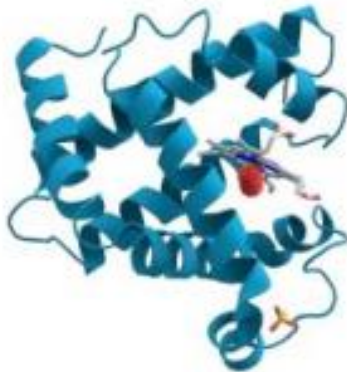
Image from Michael Levitt

Alpha helices và beta sheet tạo nên đặc tính giản đồ Ramachandran

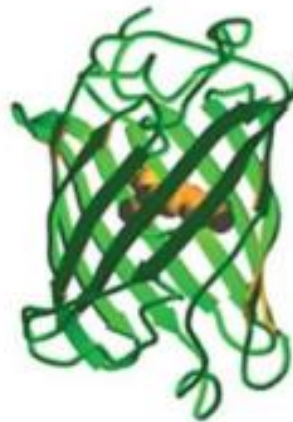
Cấu trúc bậc 3

- Là cấu trúc không gian (3D) của protein.

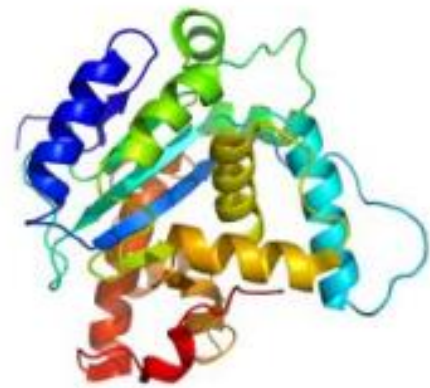
Myoglobin



Green Fluorescent Protein

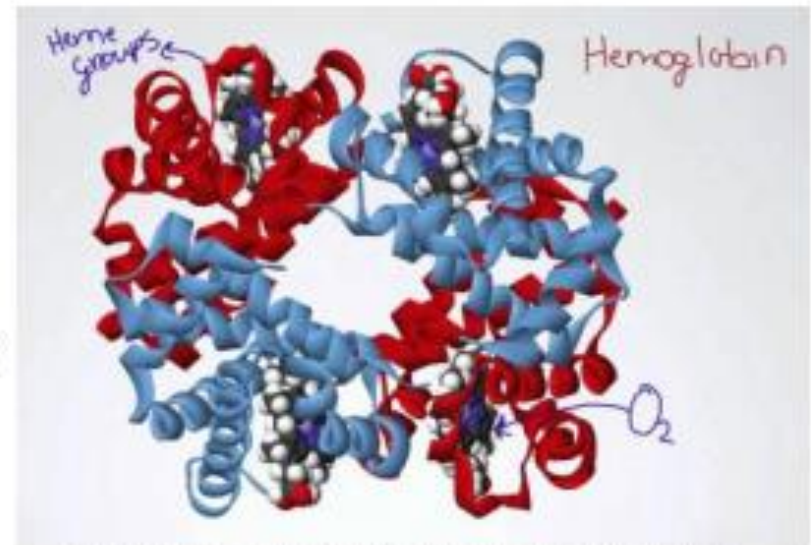
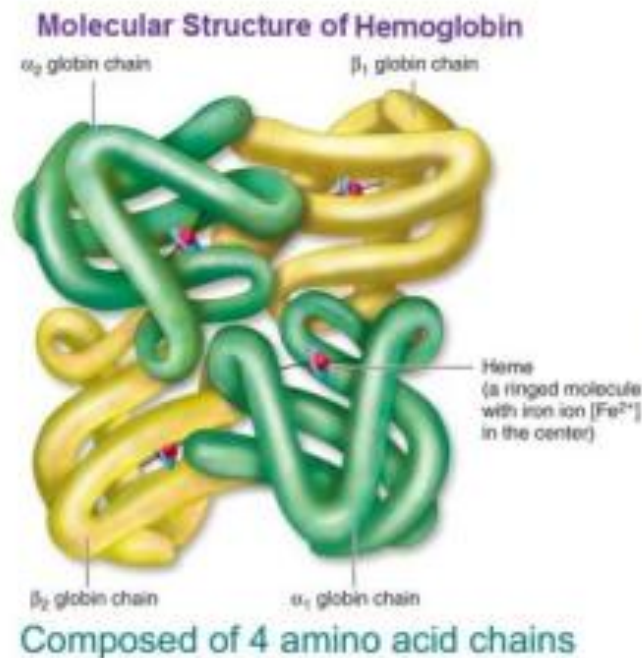


Pop2p



Cấu trúc bậc 4

- Là sự kết hợp của nhiều chain.



<http://i.ytimg.com/vi/MKGhoC1Bf-I/maxresdefault.jpg>

Tại sao chúng ta cần mô phỏng?

Mô hình thực tế và mô hình trên máy tính

Mô phỏng máy tính cần thiết cho những lĩnh vực nào?

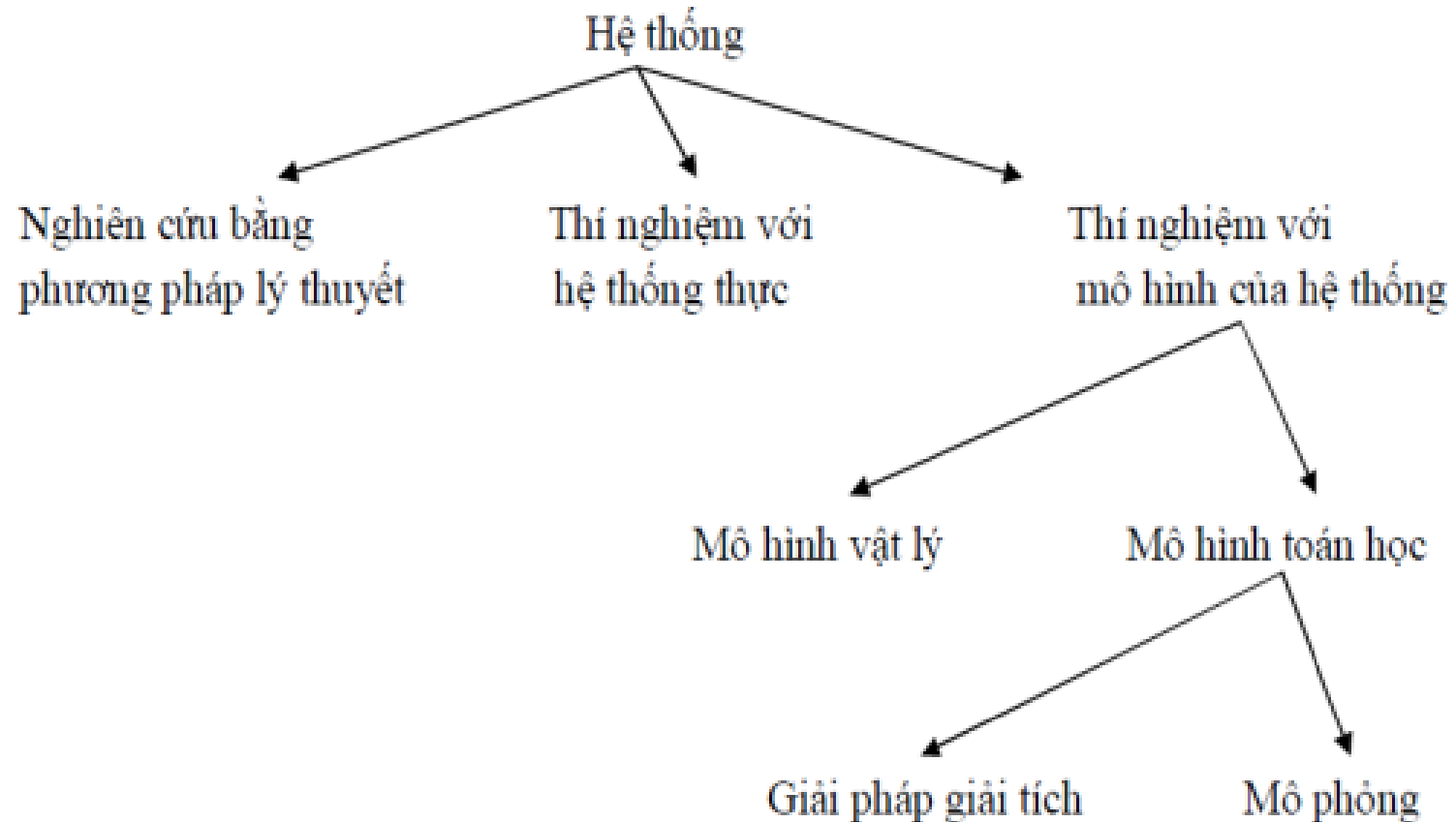
Liên hệ giữa lý thuyết, thực nghiệm và mô phỏng

Các bước của quá trình tính toán mô phỏng

Ưu điểm và nhược điểm

Mô phỏng động lực học phân tử: Phương pháp và ứng dụng trong mô phỏng protein

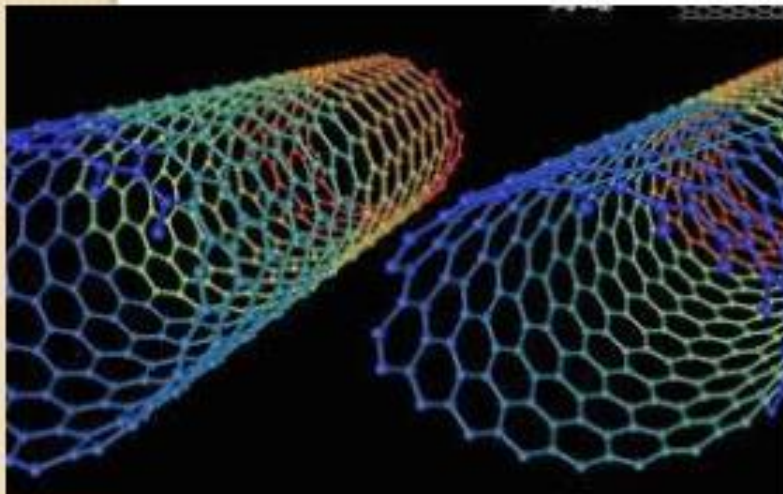
Sơ đồ nghiên cứu một hệ thống



Mô phỏng máy tính là gì?

Mô phỏng máy tính là gì?

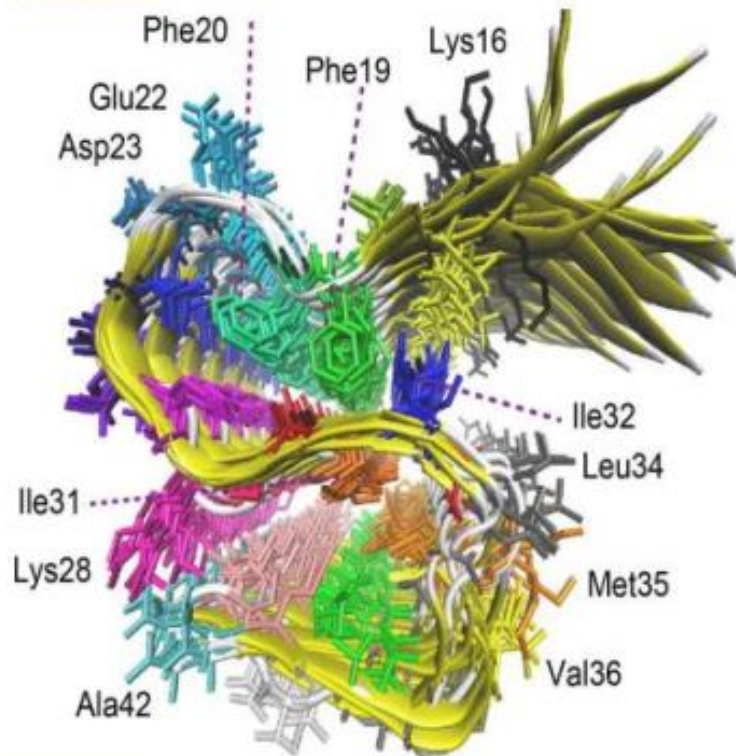
- là quá trình sử dụng chương trình máy tính để mô tả (“bắt chước”) một hiện tượng dựa trên một mô hình cho trước.
- Mô hình: là mô tả toán học của một hệ
- Các chương trình máy tính có thể mô phỏng các hiện tượng vật lý, thời tiết, giao thông, các phản ứng hoá học, các quá trình sinh học...



500
fcc

A	7.215	8.064	1.484
A	6.159	5.683	2.910
A	7.306	2.762	3.461
A	8.016	1.468	4.693
A	5.436	5.978	2.149
A	7.973	5.408	7.343
A	5.907	3.338	.731
A	2.836	.866	7.721
A	6.808	4.176	7.311
A	7.882	3.194	.949

Mô hình thực tế và mô hình trên máy tính



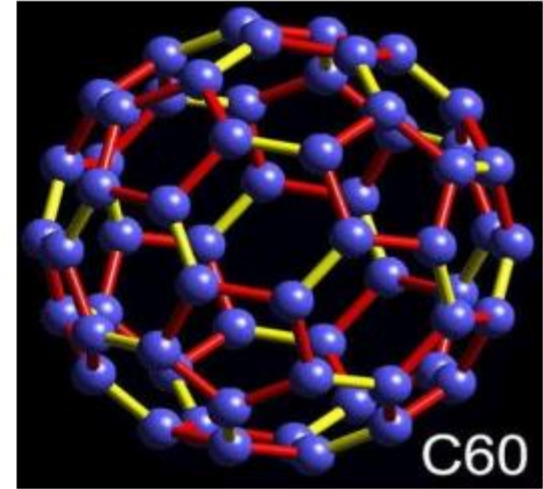
ATOM	1132	NH1	ARG	A	149	31.814	-31.597	16.995
ATOM	1133	NH2	ARG	A	149	32.203	-32.934	18.816
ATOM	1134	H	ASN	A	150	29.346	-24.359	18.812
ATOM	1135	CA	ASN	A	150	28.480	-23.190	18.933
ATOM	1136	C	ASN	A	150	28.606	-22.168	17.808
ATOM	1137	O	ASN	A	150	27.803	-21.276	17.678
ATOM	1138	CB	ASN	A	150	28.732	-22.524	20.282
ATOM	1139	CG	ASN	A	150	28.284	-23.389	21.447
ATOM	1140	OD1	ASN	A	150	27.205	-23.981	21.430
ATOM	1141	ND2	ASN	A	150	29.110	-23.463	22.466
ATOM	1142	H	LEU	A	151	29.629	-22.313	16.996
ATOM	1143	CA	LEU	A	151	29.868	-21.415	15.894
ATOM	1144	C	LEU	A	151	29.953	-22.205	14.597
ATOM	1145	O	LEU	A	151	30.149	-23.422	14.614
ATOM	1146	CB	LEU	A	151	31.208	-20.735	16.100
ATOM	1147	CG	LEU	A	151	31.436	-19.884	17.337
ATOM	1148	CD1	LEU	A	151	32.846	-19.333	17.256

Diagram illustrating the mapping of atom data to a table structure. The table columns are: Atom Number, Atom Type, Amino Acid Type, Chain, Residue Number, and X,Y,Z Coordinates. Arrows point from the corresponding column headers to the data in the table rows.

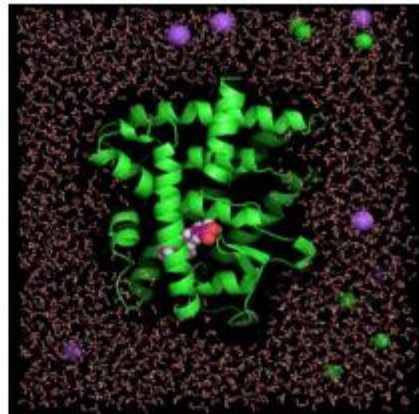
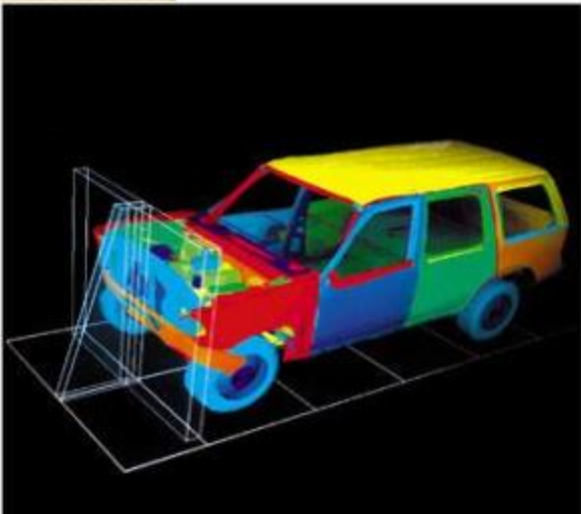
Mô phỏng máy tính cần thiết cho những lĩnh vực nào?



Mô hình các
dòng khí bao
quanh tên lửa
khi đang bay



Mô hình phân tử C60

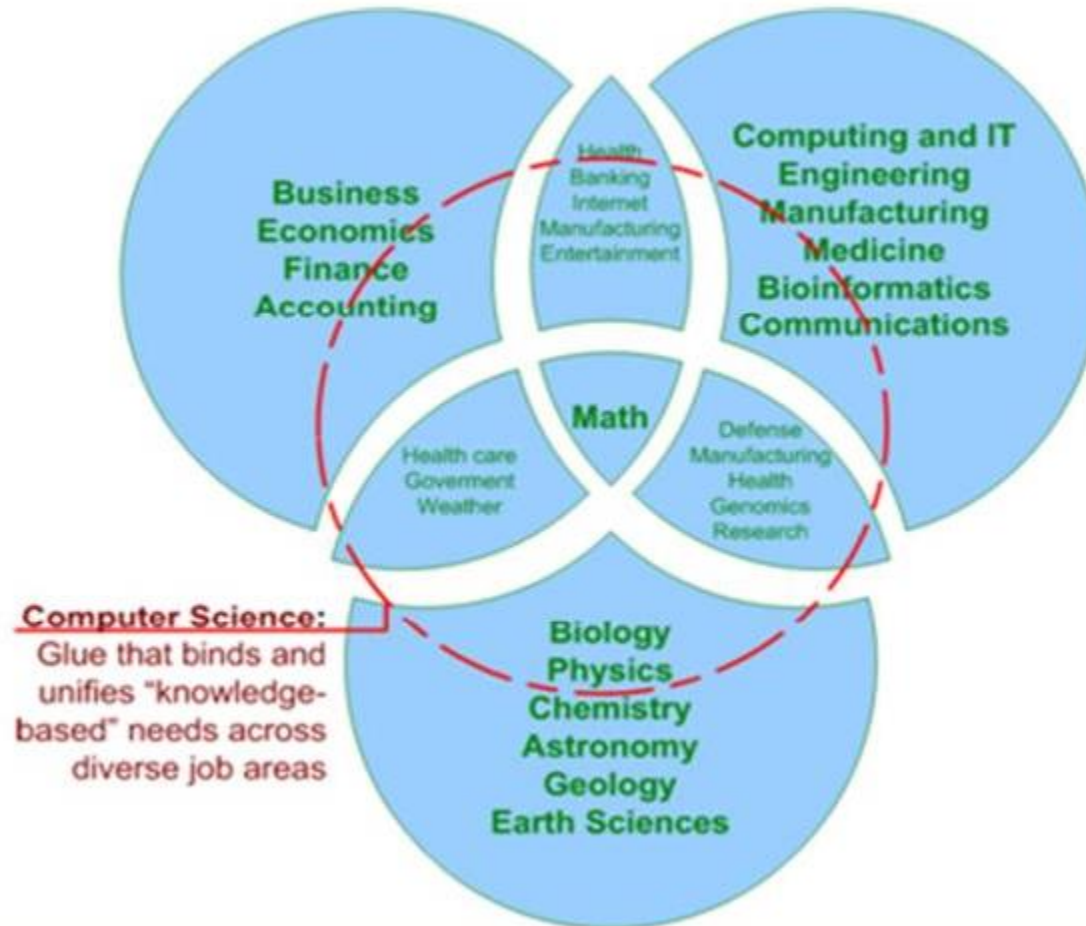


Tại sao cần mô phỏng?

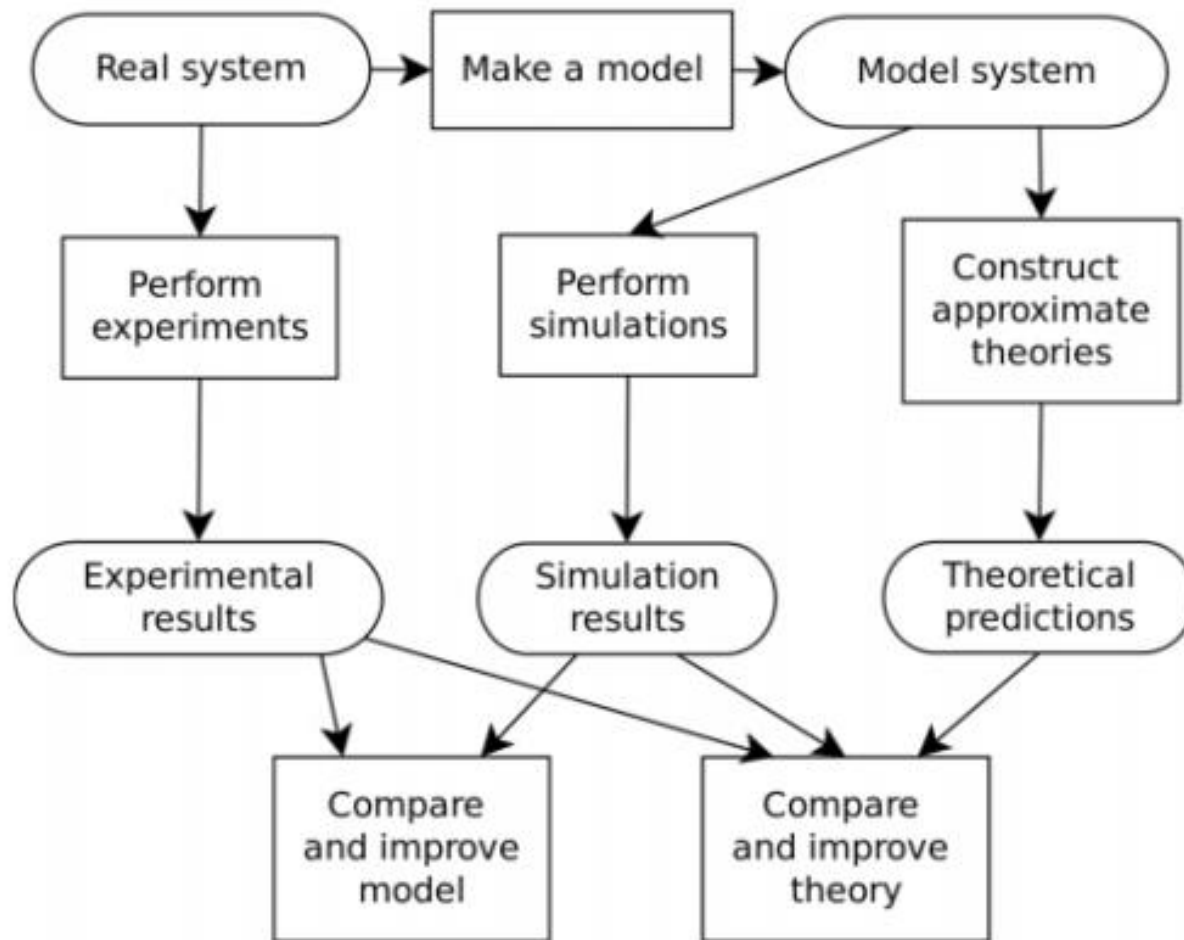
Tại sao cần mô phỏng?

- **Giúp tiên đoán và hiểu được cơ chế hoạt động của các hệ phức tạp:** chúng ta có thể hiểu rõ từng nguyên tử nhưng rất khó tiên đoán tính chất của hệ nhiều nguyên tử (hệ nhiều hạt)
- **Kiểm chứng các lý thuyết, mô hình:** thí nghiệm trên máy tính – computer experiment
- **Hỗ trợ và giúp định hướng cho các thí nghiệm:** trong một số trường hợp, thí nghiệm gặp khó khăn:
 - không thể thực hiện: trong lõi trái đất, mặt trời ...
 - nguy hiểm: cháy, nổ, chất độc ...
 - tốn kém: áp suất cao, nhiệt độ thấp, ...
 - không quan sát được: hạt nhân, quark...

Các lĩnh vực cần mô phỏng máy tính

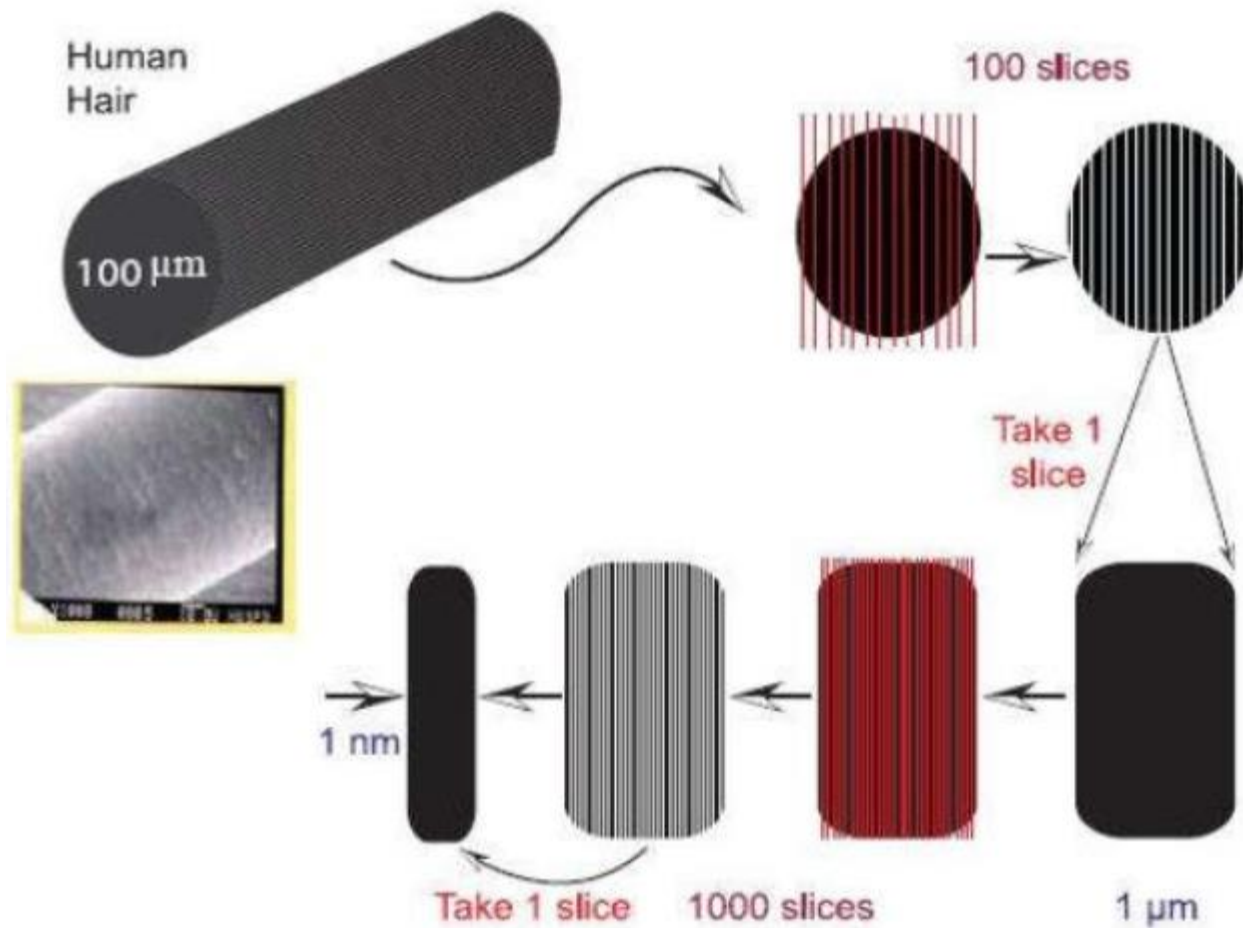


Liên hệ giữa lý thuyết, thực nghiệm và mô phỏng

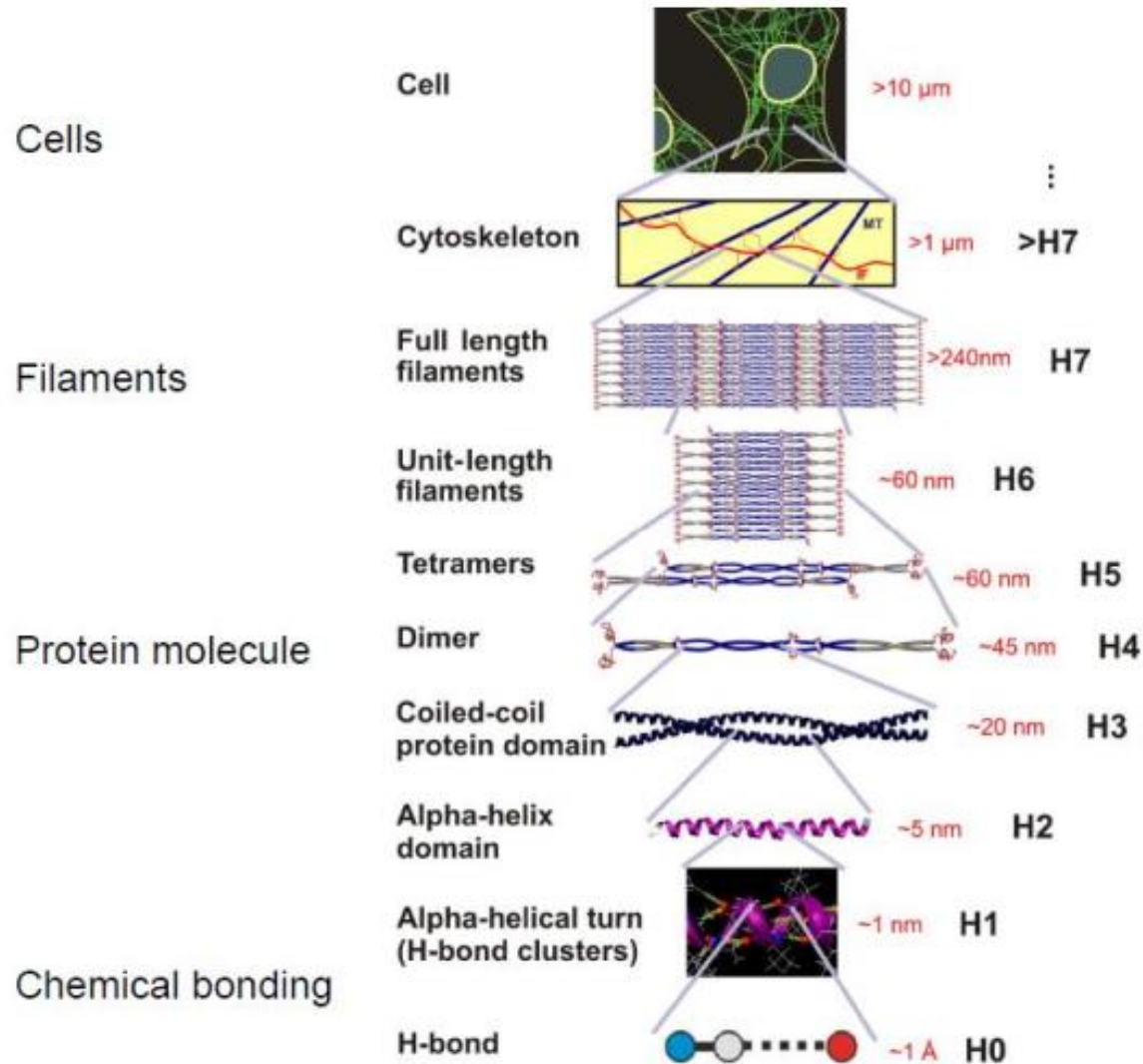


Nguồn: https://en.wikipedia.org/wiki/Computer_simulation

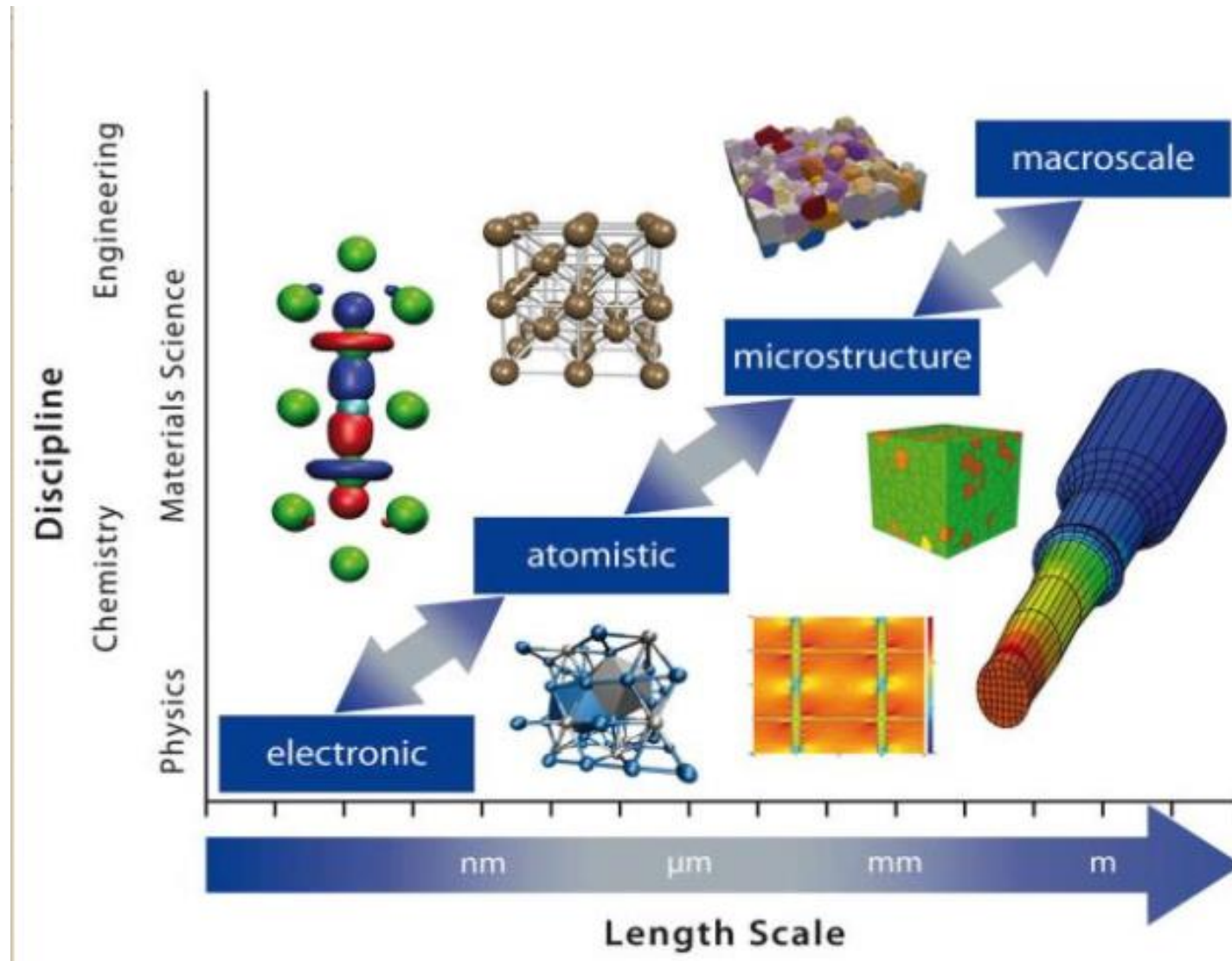
Kích thước nano



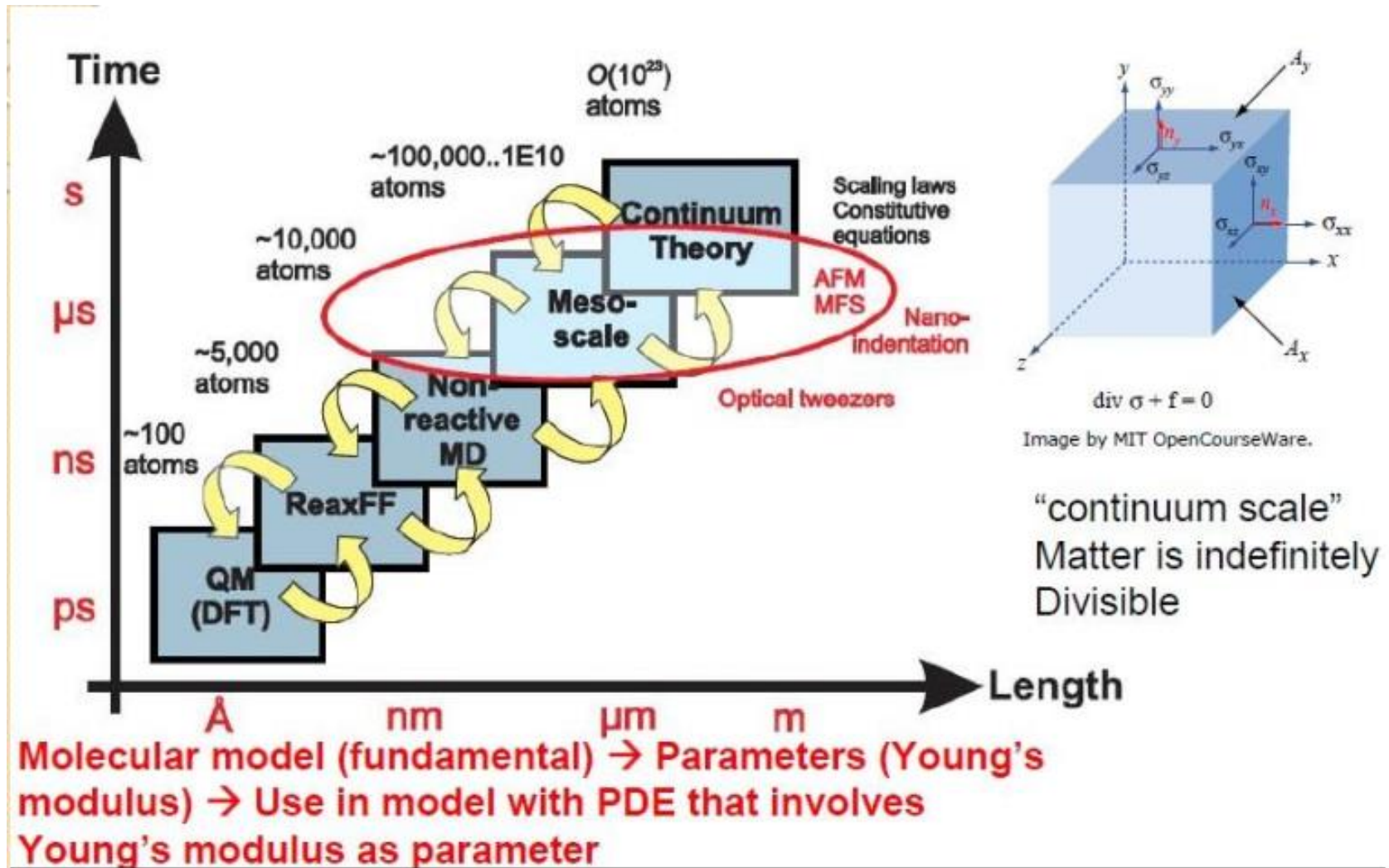
Kích thước nano



Thang kích thước và thang thời gian



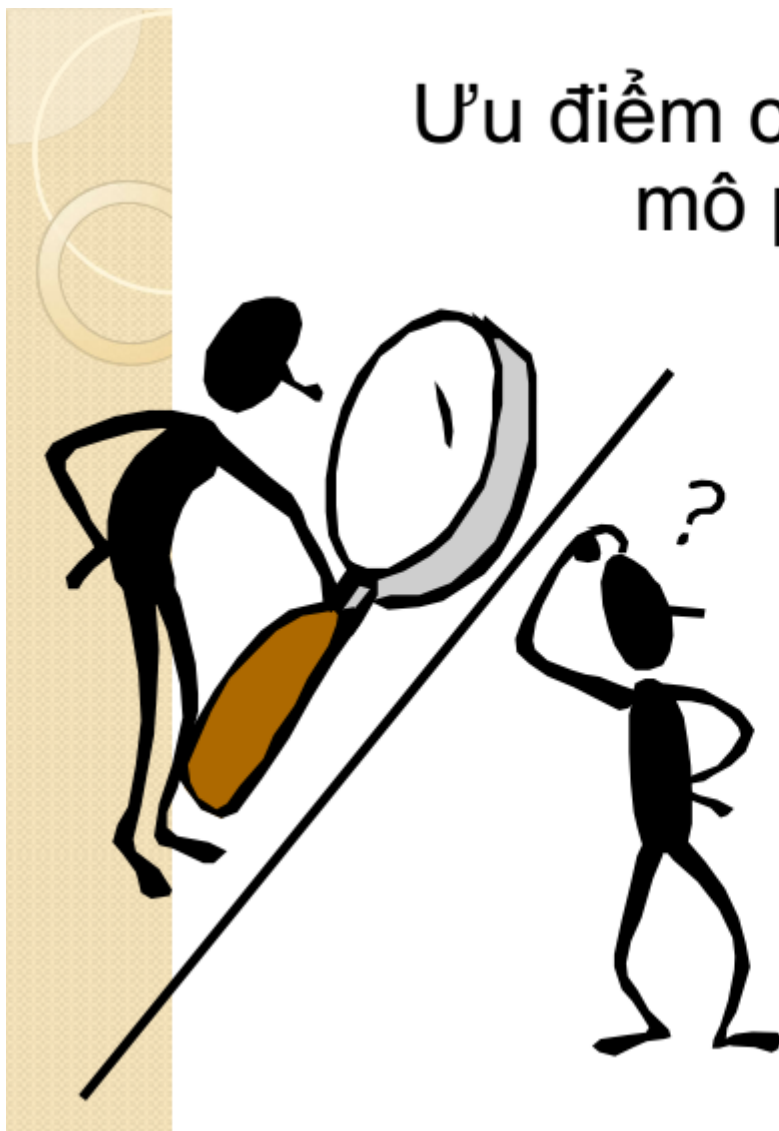
Phương pháp mô phỏng



Thang kích thước và thang thời gian

- [?] Kích thước $\sim \text{\AA}$ (đến 100 nguyên tử), thời gian diễn ra quá trình vật lý $\sim \text{ps}$: dùng cơ học lượng tử (QM), các phương pháp lượng tử như DFT ..
- [?] Kích thước từ $\sim \text{\AA}$ đến $\sim \text{nm}$ (từ 100 đến 5.000 nguyên tử), thời gian $\sim \text{ns}$: dùng reactive force field (ReaxFF).
- [?] Kích thước từ nm đến micrometer ($\sim 5.000 - 10.000$ nguyên tử), thời gian micro giây: dùng pp cổ điển như MD, MC.
- [?] Kích thước ở mức micrometer ($10.000 - 100.000$ nguyên tử), thời gian micro giây: pp mô phỏng cổ điển, thực nghiệm với các pp quang học.
- [?] Kích thước lớn hơn micrometer, thời gian \sim giây: các phương pháp thực nghiệm truyền thống, dùng kính hiển vi điện tử. Tính toán: phương pháp phần tử hữu hạn.

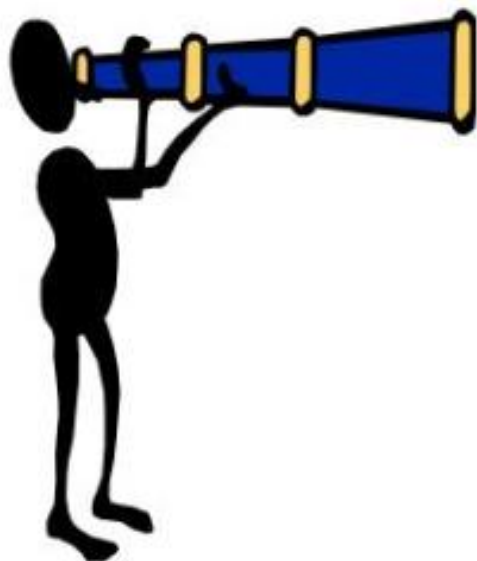
Ưu điểm của tính toán mô phỏng



Ưu điểm của tính toán-mô phỏng

- ❑ Có thể thực hiện trong một loạt các điều kiện khác nhau trong các bối cảnh khác nhau.
- ❑ Có thể thực hiện mô phỏng trong những điều kiện rất khó thực hiện trên thực tế.
- ❑ Có thể giải quyết những bài toán mà không thể giải quyết bằng các phương pháp truyền thống.
- ❑ Tiết kiệm thời gian và tiền bạc khi có thể chọn ra mô hình tối ưu trước khi sản xuất thử.
- ❑ Cho ra những thông tin ở mức độ vi mô từng nguyên tử-phân tử.
- ❑ Có tác dụng dự đoán, kiểm chứng lý thuyết ...

Hạn chế của tính toán-mô phỏng



- **Hạn chế của tính toán-mô phỏng**

❓ Đầu vào và đầu ra của mô phỏng chỉ là những con số. Mô phỏng không thể thay thế hoàn toàn hệ thống thực.

❓ Độ tin cậy của dữ liệu phụ thuộc rất nhiều vào phương pháp mô phỏng. Thước đo độ chính xác: so sánh với thực nghiệm những đại lượng cơ bản.

❓ Trong vật lý: mô hình còn khá nhỏ so với hệ thực.

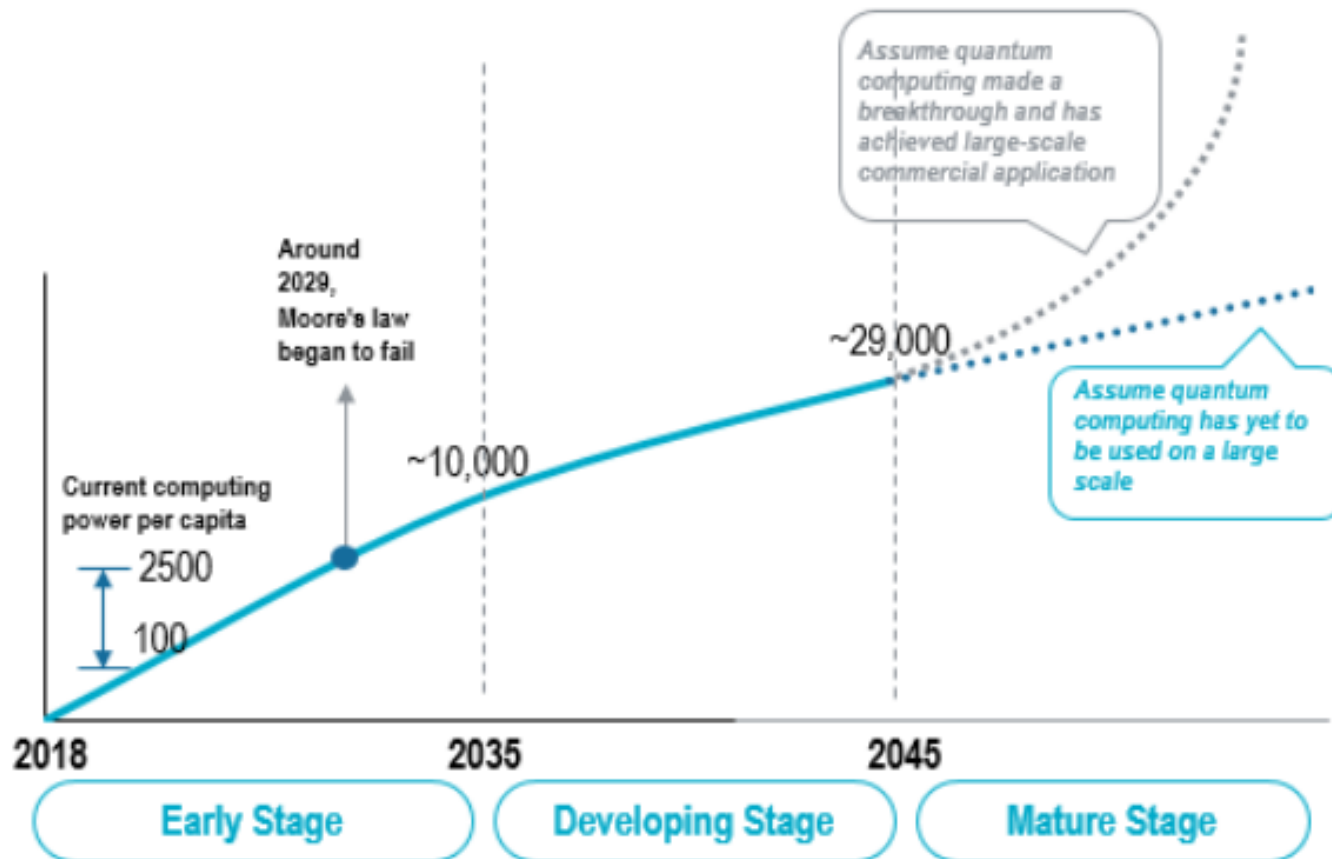
- **Tốc độ của siêu máy tính đo bằng gì?**

- FLOPS (floating-point operations per second
- số phép tính điểm phù động mỗi giây) (thay vì MIPS - million instructions per second - triệu lệnh trên giây)

Ví dụ: petaflop tương đương với 10^{15} (10 triệu tỷ) phép tính/giây

Levels of computing power for Three Stages of the Intelligent Society

Computing power level at each stages [GFLOPS per capita]



FLOP (FLoating-point Operations Per Second)

Theoretical milestones:

Newton (1643-1727):	Classical equations of motion: $F(t)=m a(t)$
Schrödinger (1887-1961):	Quantum mechanical equations of motion: $-i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi(t)=H(t) \psi(t)$
Boltzmann(1844-1906):	Foundations of statistical mechanics

Molecular dynamics milestones:

Metropolis (1953):	First Monte Carlo (MC) simulation of a liquid (hard spheres)	Liquids
Wood (1957):	First MC simulation with Lennard-Jones potential	
Alder (1957):	First Molecular Dynamics (MD) simulation of a liquid (hard spheres)	
Rahman (1964):	First MD simulation with Lennard-Jones potential	Proteins
Karplus (1977) & McCammon (1977)	First MD simulation of proteins	
Karplus (1983):	The CHARMM general purpose FF & MD program	
Kollman(1984):	The AMBER general purpose FF & MD program	
Car-Parrinello(1985):	First full QM simulations	
Kollmann(1986):	First QM-MM simulations	

ĐỘNG LỰC HỌC PHÂN TỬ CỔ ĐIỂN

- ☐ MD được phát triển bởi Alder và Wainwright vào cuối 1950, Rahman vào 1960.
- B.J. Alder, T. E. Wainwright, *J. Chem. Phys.* **31**, 459 (1959)
A. Rahman, *Phys. Rev.* **136**, A405 (1964)
- ☐ PP được dùng rộng rãi nhất hiện nay trong mô phỏng
- các đối tượng Vật lý, Hóa học, Sinh học, Vật liệu
- ☐ Mô phỏng các tính chất liên quan đến cân bằng nhiệt động, động học ...
- ☐ Dùng trường lực cổ điển của Newton
- ☐ PP gần đúng tốt nhất dùng mô phỏng vật liệu
- ☐ Gồm các bước tương tự các thí nghiệm thực

Bài tập 1:

- Sử dụng phần mềm VMD để thể hiện cấu trúc sau:
 - Nước: Point
 - Ions: VPW
 - Protein:

Chain 1: New cartoon, màu green

Chain 2: Ribbon, màu đỏ.