



CELLmicrocosmos

membraneEditor

Entwicklung einer Schnittstelle zur Integration membranberechnender Algorithmen in den CELLmicrocosmos 2.1

Vorstellung der Diplomarbeit
vom 21.01.2008

Sebastian Schneider
25.02.2008



Student der Naturwissenschaftlichen
Informatik der Universität Bielefeld
Technische Fakultät

Betreuer:
M.A. Björn Sommer
Prof. Dr. Ralf Hofestädt



Übersicht

1) Kurzdarstellung des Themas

2) Rückblick: CELLmicrocosmos 2 und 2.1

3) Membransimulationen

- Molekulardynamische Methoden
- Monte Carlo Methoden
- Motivation

4) Detaillierte Aufgabenstellung

Übersicht 2

5) Die Komponenten:

- Protokoll zur Integration von Algorithmen
- Plug-In Manager
- Algorithmen

6) Live Präsentation

7) Quo vadis CELLmicrocosmos?

Rückblick und Ausblick

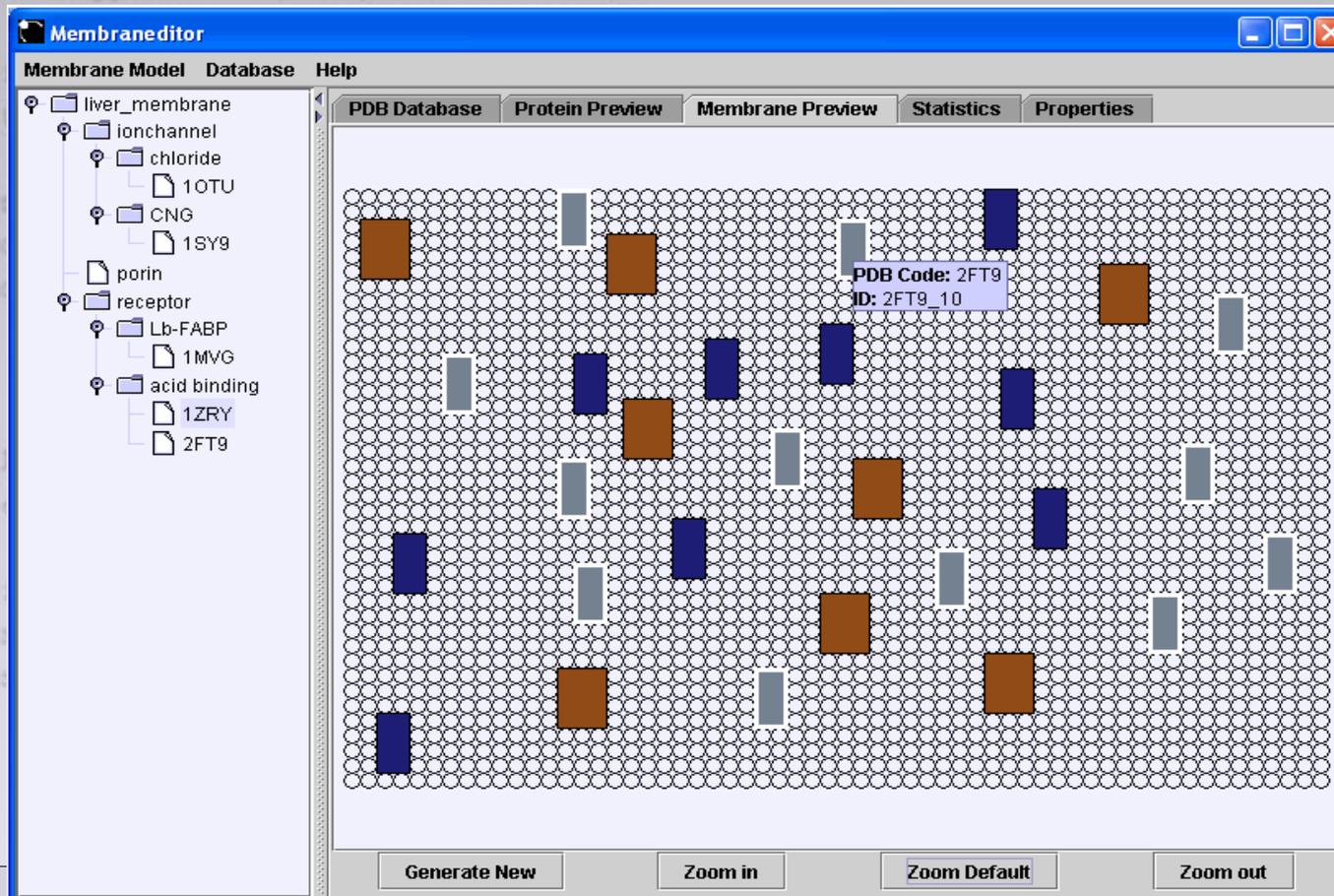
8) Diskussion

Thema der Diplomarbeit

- Generierung von Membranausschnitten
- Verbesserung bisheriger Ergebnisse
- Visualisierung von:
 - Membranen allgemein
 - Lipid-Anlagerungen
 - Verortungen von Proteinen
 - Microdomänen

Rückblick: CELLmicrocosmos 2

- Lineare Anordnung der Lipide
- Einheitlicher Platzverbrauch
- 2D



Rückblick: CELLmicrocosmos 2.1

- Proteinbezogene oder lineare Anordnung
- Einfache Geometrie
- 2D

The software interface displays a 2D membrane simulation. The top screenshot shows a membrane with a red protein and a green protein. The bottom screenshot shows a membrane with multiple brown proteins. Both screenshots include a 'Local Database' table at the bottom.

Code	Header	Description	Source	Notes	Filepath
LIP1					PubFiles\lipids\part1\lip.job
LIP2					PubFiles\lipids\part2\lip.job

Membransimulationen

- Molekulardynamische Methode:
 - Numerischer Ansatz
 - Lösung von Newtons Bewegungsgleichung
- Monte Carlo Methode:
 - Stochastischer Ansatz
 - Wiederholung von Zufallsereignissen
 - Bewertung der Zustände

Membransimulationen

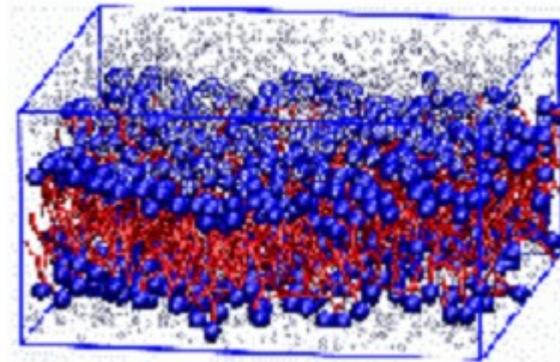
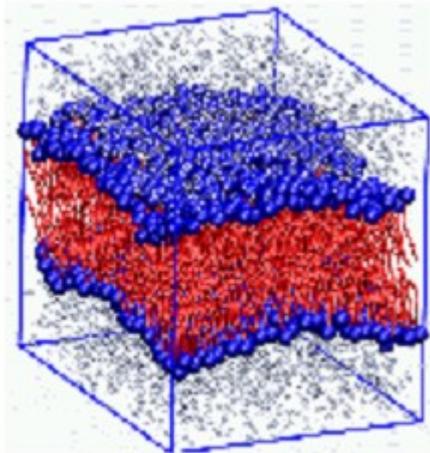
- Sehr aufwändig
- Generelles Verfahren existiert nicht
- Simulation der Fragestellung entsprechend vereinfachen
- Maßeinheit: Nicht Minuten sondern Wochen
- Worst Case MD: Jedes Molekül muss in jeder Konformation an jeder Position getestet werden
- Worst Case MC: Endzustand ungenügend

Motivation

- Membransimulationen werden verwendet für:
 - Grundlagenforschung
 - Visualisierung
 - Protein-Lipid Interaktion
 - Konformationsänderungen
 - Microdomänen
 - Pharmazeutische Forschung
 - Konformationsänderungen
 - Signalproteine -> Microdomänen
 - Äußere Einwirkungen

Motivation

- Condensed Matter Theory Universität Bielefeld
- Interaktion zwischen Lipiden und
 - Nanopartikeln
 - Makromolekülen



Aufgabenstellung

- 3D Berechnung

- Interne Repräsentation

- Grafische Darstellung

- Protokoll zur Erstellung von Algorithmen

- Definition der Schnittstelle

- Kapselung der Daten

- Konsistenzwahrung

Aufgabenstellung 2

- Plug-In Manager

- Einbinden und Verwalten

- Ausführen

- Beispielhafte Algorithmen

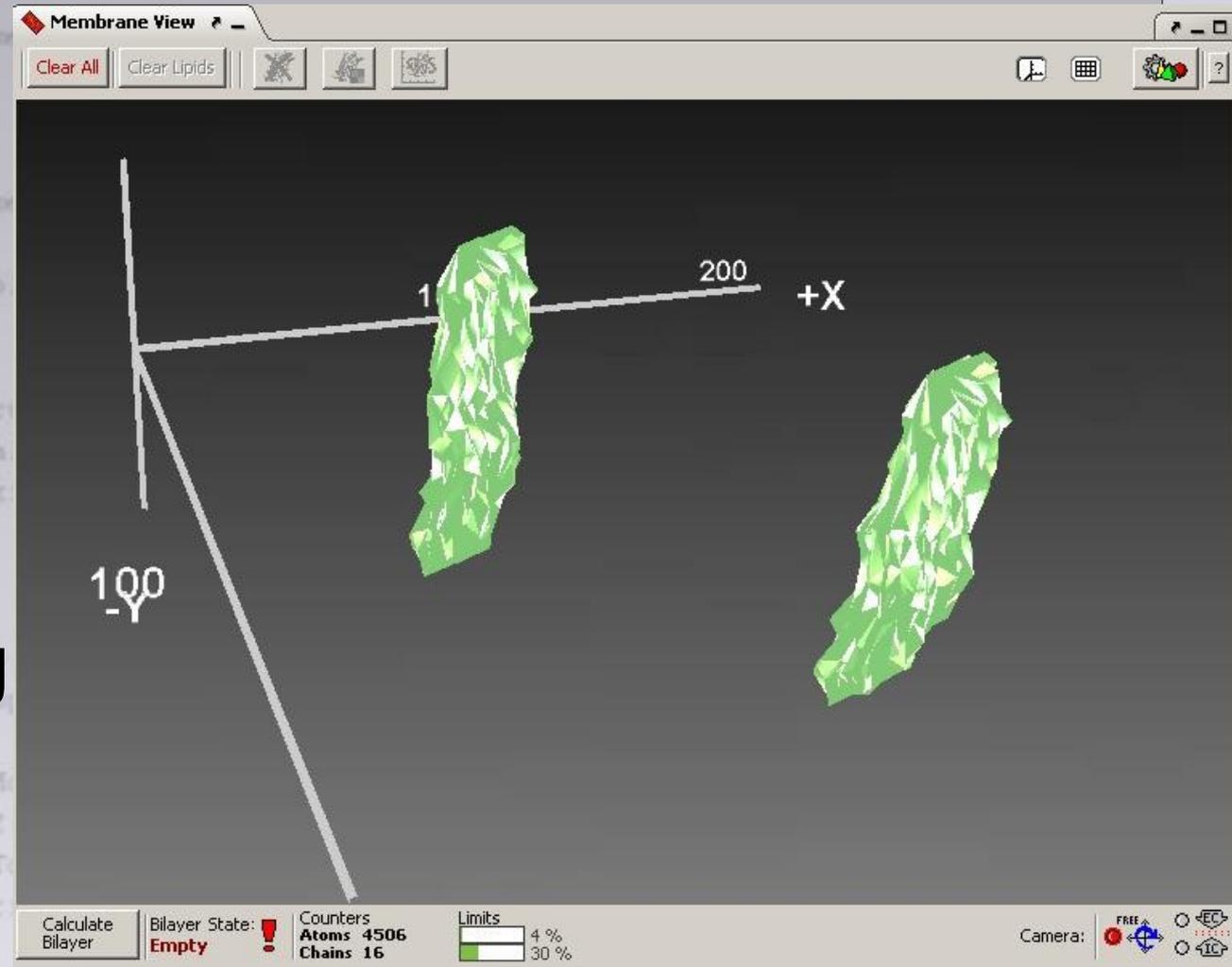
- Geschwindigkeit

- Geschwindigkeit und Dynamik

- Leistungsumfang und Genauigkeit

3D

- Java3D zur Darstellung
- Komplexe Geometrie
- Interne 3D-Repräsentation
- 3D Berechnung möglich



Protokoll

- Erstellung von Algorithmen (Schnittstelle):

- Erweiterung der Klasse MembraneAlgorithm

- Überschreiben der Methoden:

- buildAndShowGUI()

- fillWithLipids()

- Kapselung:

- Wrapping der originalen Objekte

- Datenzugriff über spezielle Methoden

Protokoll 2

- Konsistenzwahrung:

- Methoden zur Datenmanipulation

- Methoden im MembraneAlgorithm

- Benutzer muss nur MembraneAlgorithm kennen

Protokoll 3

- Methoden:

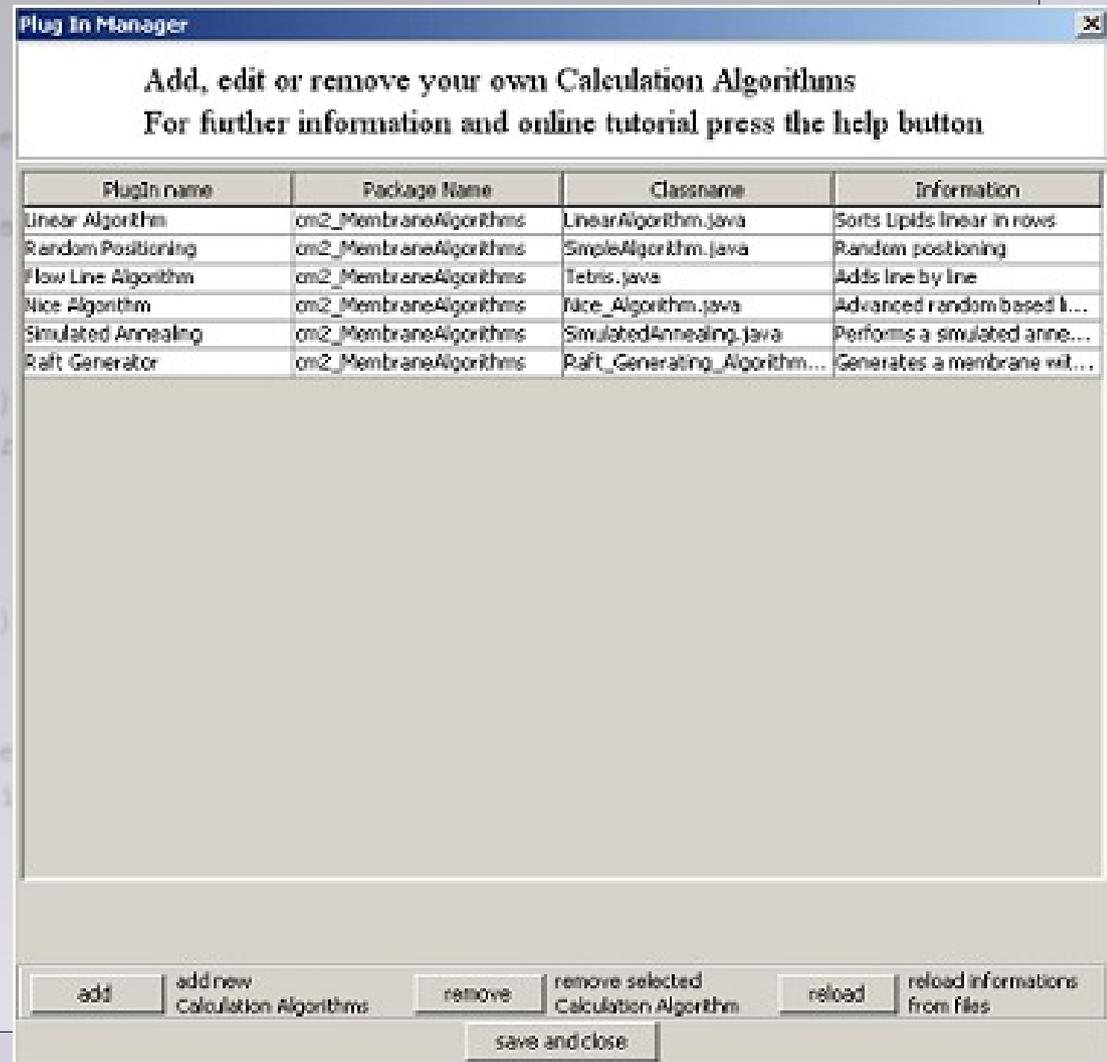
- Erstellen und Löschen von Lipiden
- Kollisionsabfragen
- Distanzberechnung
- Nachbarschaftsermittlung
- Manipulation von Molekülen

- Zusätzlich:

- Vorgefertigter Dialog zur Parametrisierung

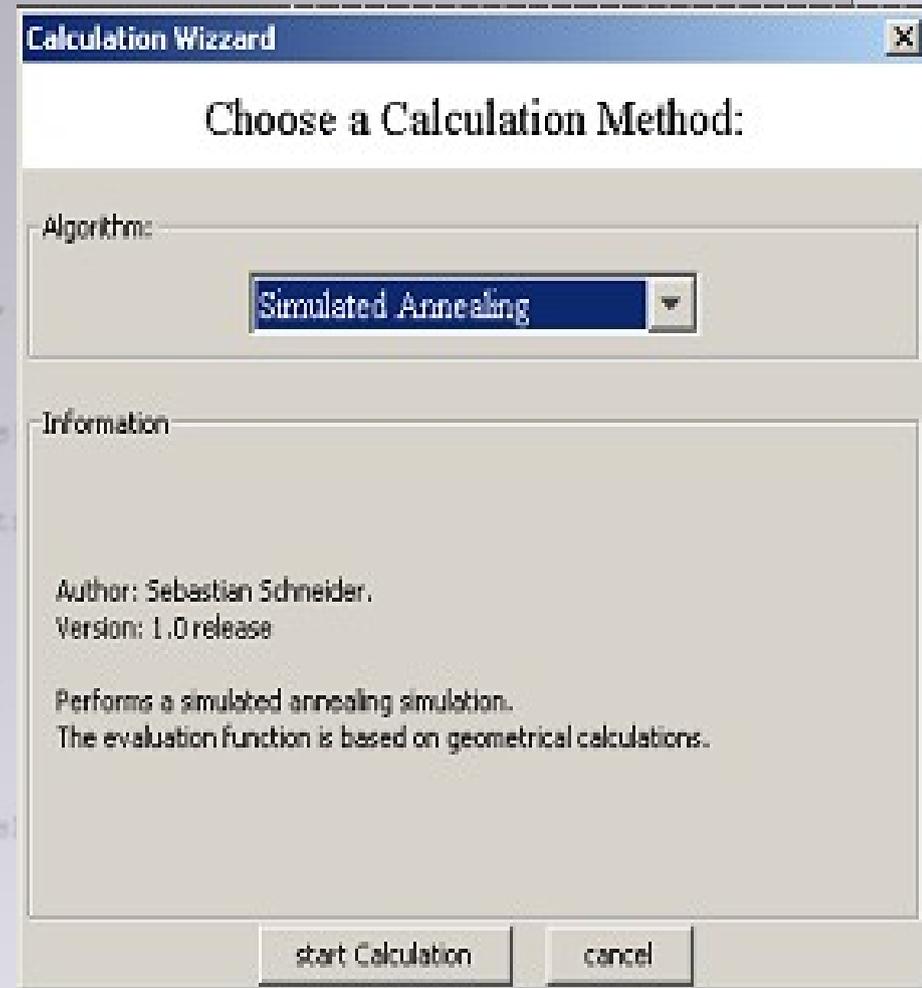
Plug-In Manager

- GUI zum Einbinden der Algorithmen
- Plug-In:
 - Plug-In Namen
 - Paketnamen
 - Klassennamen
 - Kurzinformation
- Möglichkeiten:
 - Hinzufügen
 - Löschen
 - Erneut laden



CalculationWizzard

- GUI zum Ausführen der Algorithmen
- Gültigkeitsprüfung der Algorithmen
- Auswahl der Algorithmen
- Information



Konzept

- Was der Benutzer kennen muss:

- Die Klasse MembraneAlgorithm

- Die Klasse Molecule

- Was der Benutzer tun muss:

- MembraneAlgorithm erweitern

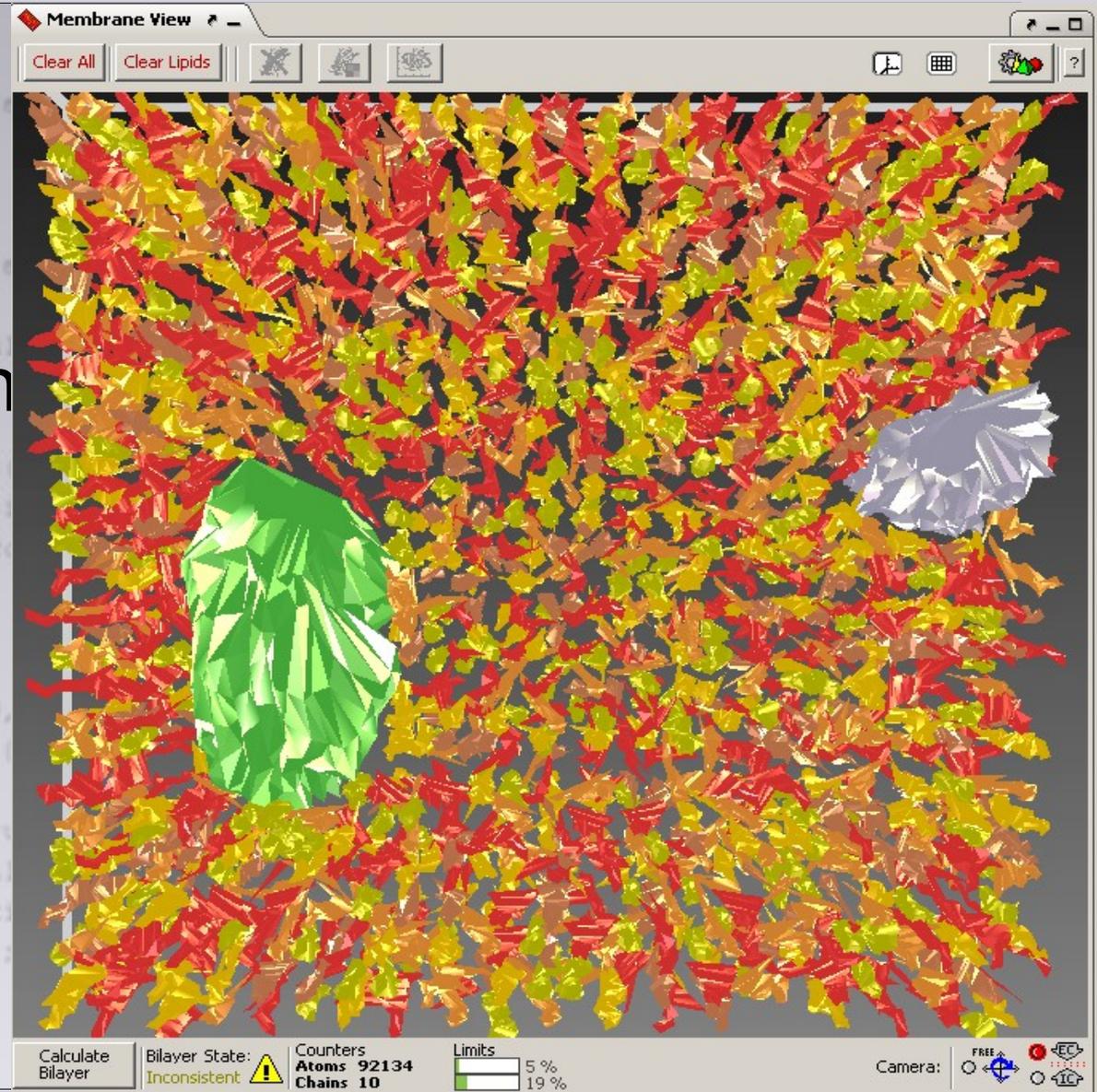
- Zwei Methoden überschreiben

Konzept 2

- Was der Benutzer nicht kennen muss:
 - Interne Datenrepräsentation
 - Grafische Datenrepräsentation
 - Restliche Aufbau des Programms
- Was für den Benutzer getan wird:
 - Modellierung der Moleküle
 - Verwaltung der Daten
 - Grafische Repräsentation
 - Konsistenzwahrung

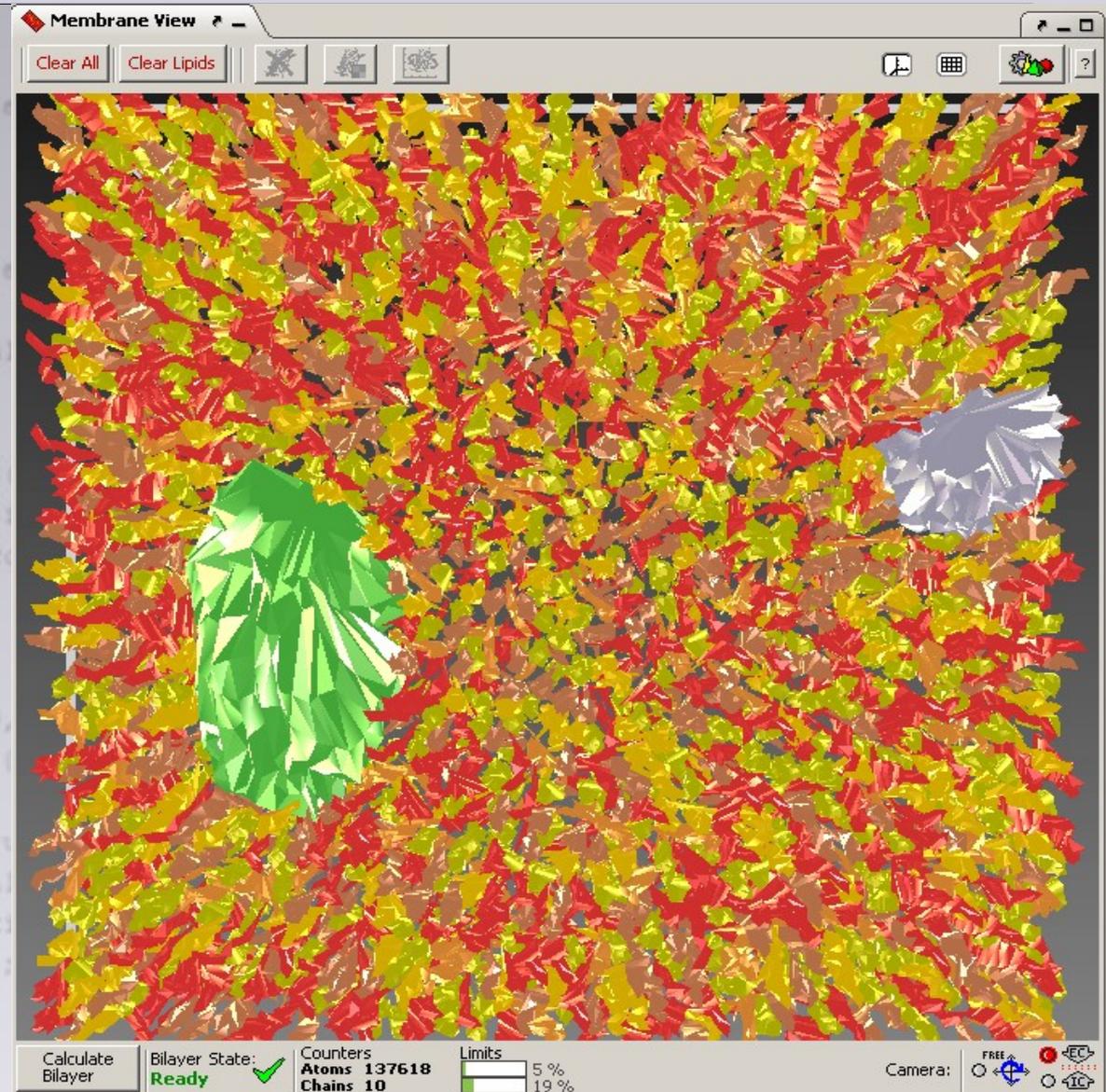
Algorithmen – Linearer

- Linearer Aufbau der Membran
- Ähnlich der Vorgängerversion
- Genügt: Geschwindigkeit
- Kann als Initialzustand dienen



Algorithmen - Zufalls basierter

- Zufalls basierte Platzierung
- Option zur Optimierung
- Genügt: Geschwindigkeit und Dynamik
- Kann als Initialzustand dienen



Algorithmen – Simulated Annealing

- Naturanaloges Verfahren
- Angelehnt an das Abkühlen eines Metalls
- Struktur bestimmt durch einen Kühlplan:
 - Anfangstemperatur T
 - Plateaulänge L
 - Abkühlrate α
 - Endkriterium E

Simulated Annealing Prozedur

1. Initialzustand INI

2. Initialzustand wird als bester Zustand
angenommen BEST = INI

3. Initialzustand wird als aktueller Zustand
angenommen AKT = INI

4. Neuer Zustand NEU

5. Vergleiche NEU mit BEST

6. Wenn NEU besser als BEST: BEST = NEU

Simulated Annealing Prozedur 2

7. Vergleiche NEU mit AKT

8. Wenn NEU besser als AKT: AKT = NEU

9. Sonst mit Wahrscheinlichkeit p : AKT = NEU

10. L_{akt} --

11. Wenn $L_{akt} = 0$ dann $T = T * \alpha$ und $L_{akt} = L$

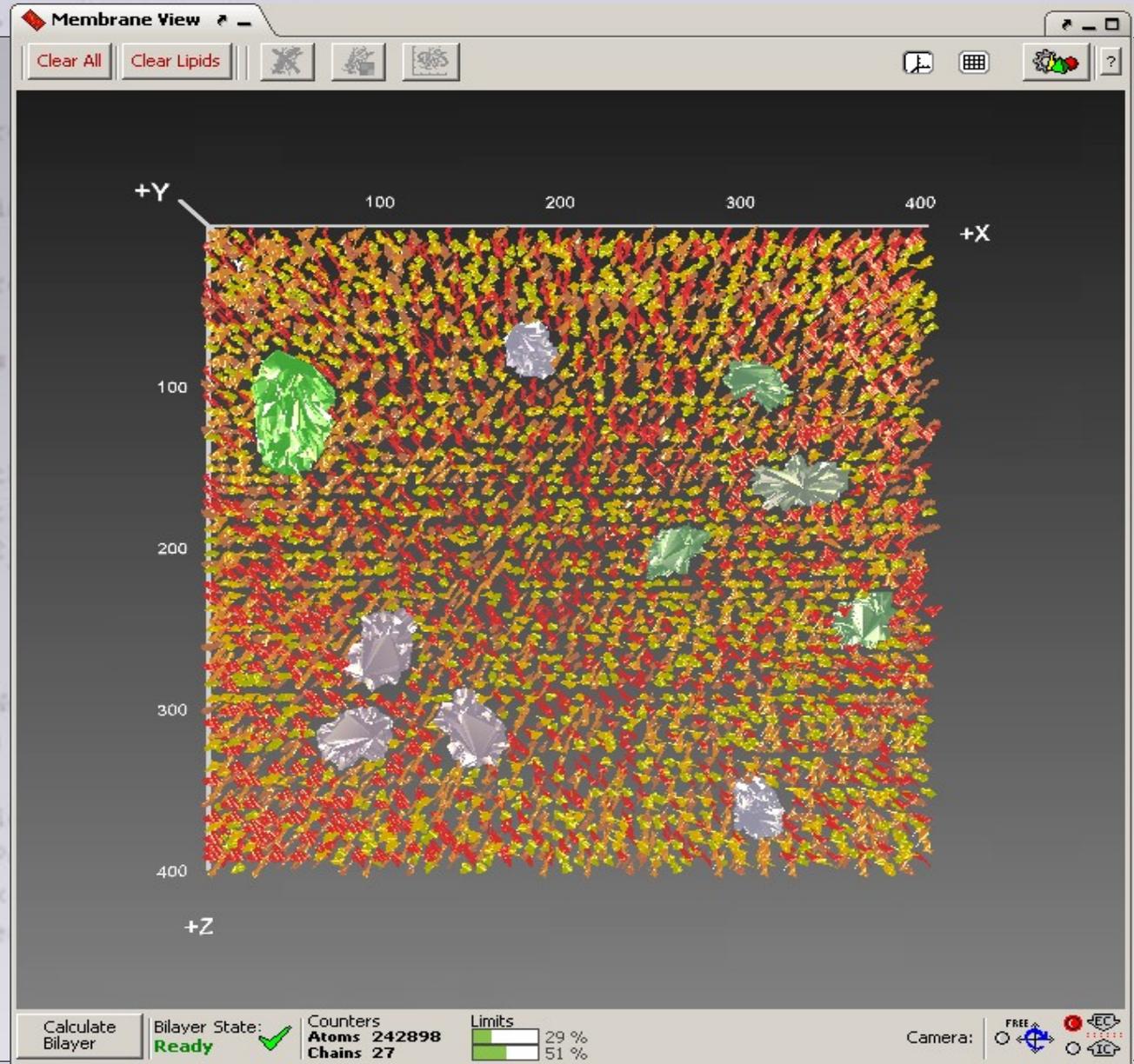
12. Weiter bei 4. bis E erreicht ist

Simulated Annealing im CM2.1

- Vergleichskriterium:
 - Durchschnittlicher Abstand
- Positionierung:
 - Zufallsbasiert
 - Einfluss durch Druck
 - Einfluss durch Proteine
- Ziel: Räumlich optimierte Anordnung
- Genügt: Leistungsumfang und Genauigkeit
- Zeitverbrauch: $m(2k+n)$ pro Plateauschritt

SA - Startkonfiguration

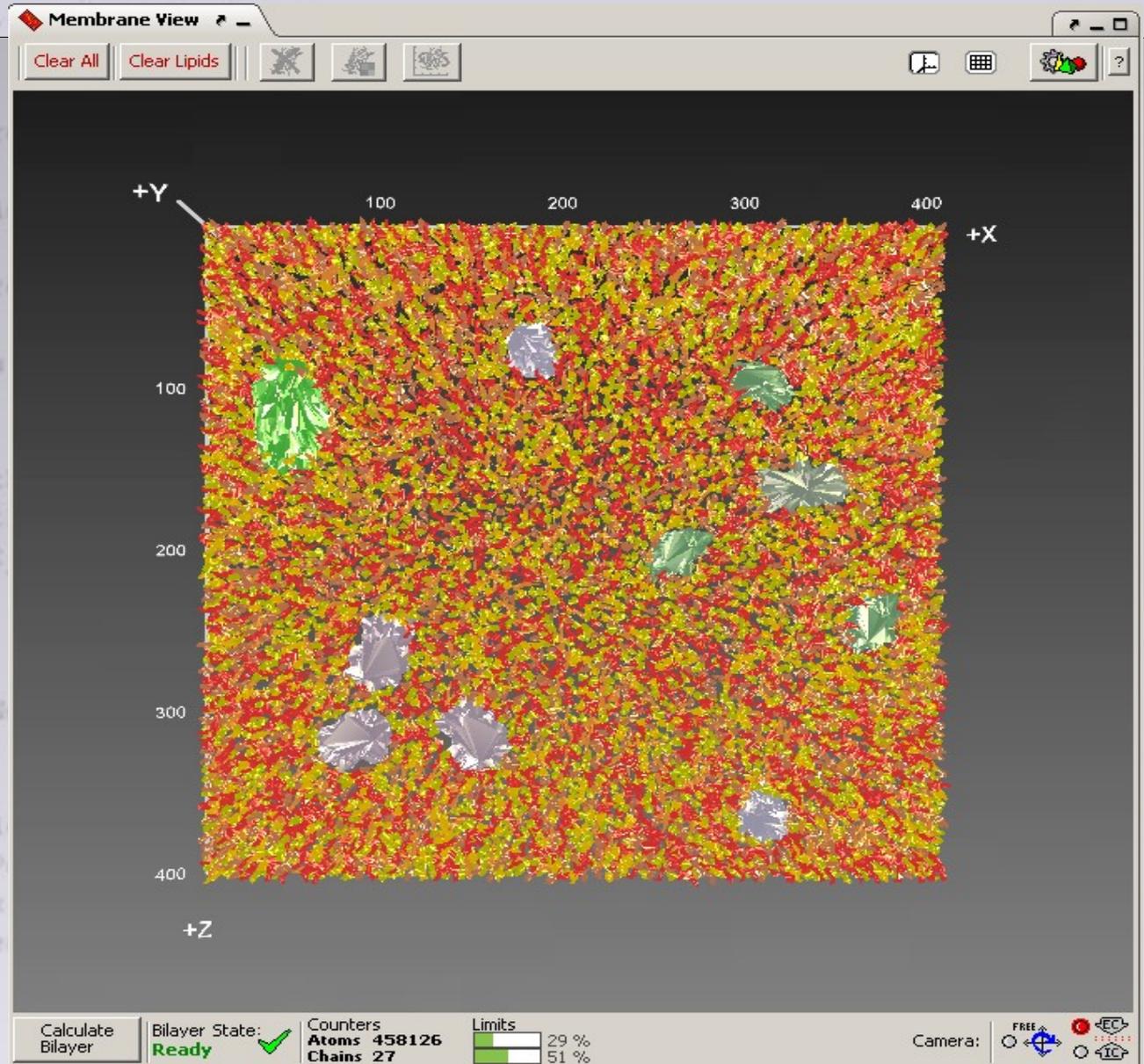
- Lipide: ca. 1900 pro Seite
- Atome: ca. 240.000 gesamt



SA - Endzustand

- Lipide:
3663 pro
Seite

- Atome:
ca. 460.000
gesamt



Name	Formula	Element	Mass
H2O	H2O	O	15.999
HOH	H2O	O	15.999
HOH	H2O	O	15.999
HOH	H2O	O	15.999
HOH	H2O	O	15.999
HOH	H2O	O	15.999

Weight ratio

99% 1% TN

1. PC FH06FH.TD.LCHOLNE 3D-1

Molecular View

Live Präsentation

Rückblick

- Ursprüngliches Ziel:

- Visualisierung

- Kriterien: nicht ganz genau, dafür schnell

- Bereitstellung eines fertigen Modells

- Visualisierung des Modells

Augenblick

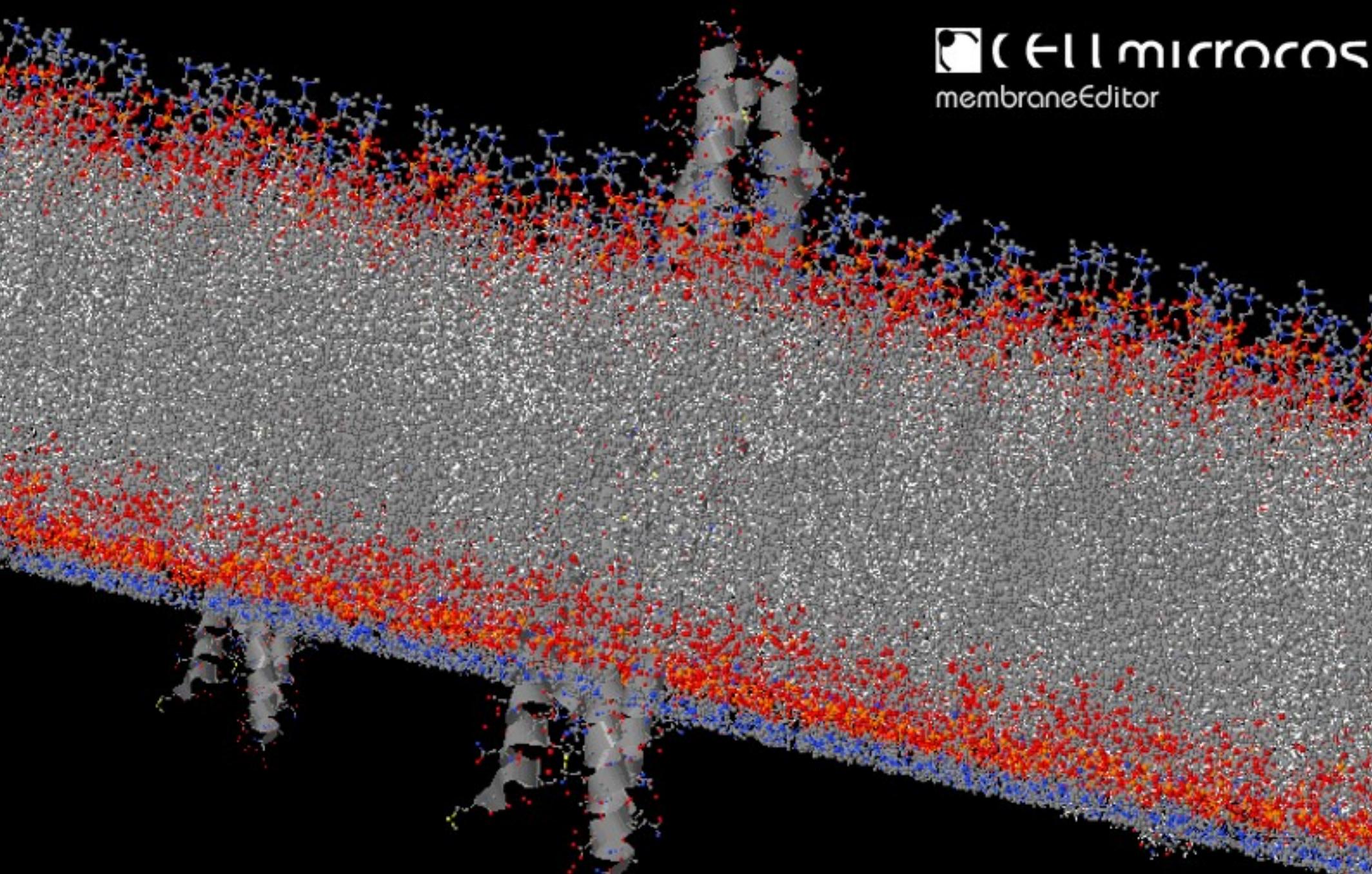
- Ursprüngliche Ziele erfüllt
- Gute Ergebnisse in annehmbarer Zeit
- Erweiterbar durch Plug-In Manager
- Simulated Annealing modular aufgebaut
 - Erweiterbar bezüglich
 - Positionierung
 - Energieberechnung
- Algorithmen als Initialzustand

Ausblick

- Membrangenerierung oder -simulation?
- Simulationsumgebung?
 - ✓ Absprache mit Biophysikern und Biologen
 - ✓ Erweiterung des Modells
 - ✓ Möglichkeit zur Modelldefinition
 - ✓ Eventuell andere Formate als PDBs erlauben
 - ✓ Plug-In Management für Komponenten

Quellen

- Friederike Schmid, Olaf Lenz, u.a. „Surfactants at interfaces: Simulation of Structure and Phase Behavior“
- Martin Feldmann, „Naturanaloge Verfahren“
- Tamar Schlick, „Molecular Modeling and Simulation – An Interdisciplinary guide“
- Daan Frenkel, Berend Smit, „Understanding Molecular Simulation“
- PDB: Berman, H.M. Et al. „The Protein Data Bank“



Diskussion

