



**Молекулярное моделирование в
применении к биомолекулам**

Лекция 7

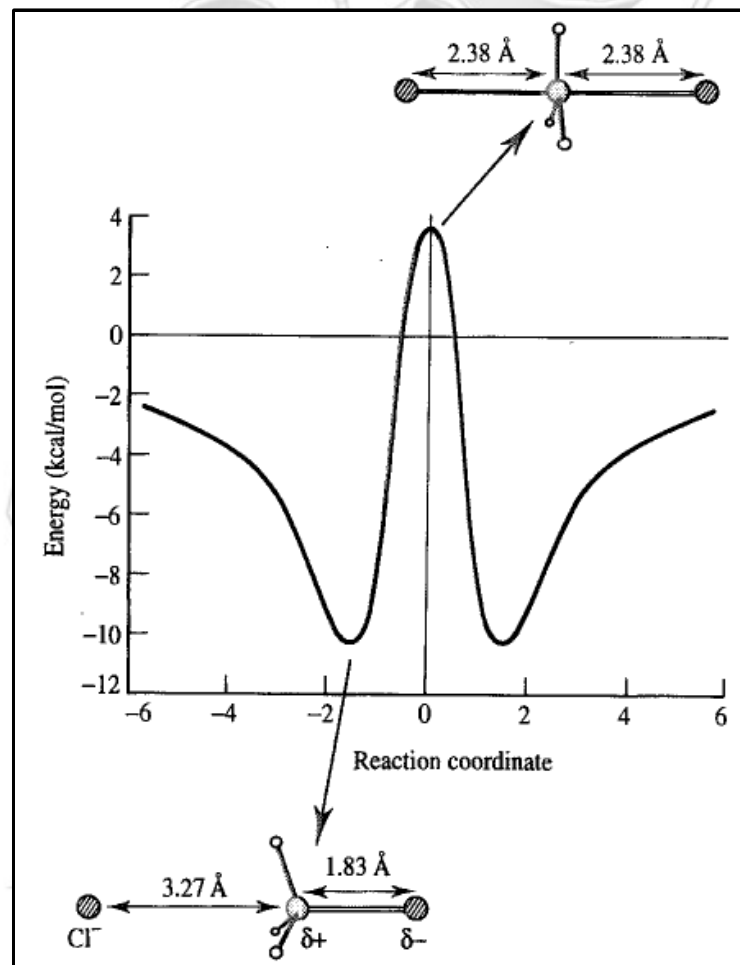
**Переходные состояния и молекулярная
динамика**

Минимумы, максимумы и стационарные точки

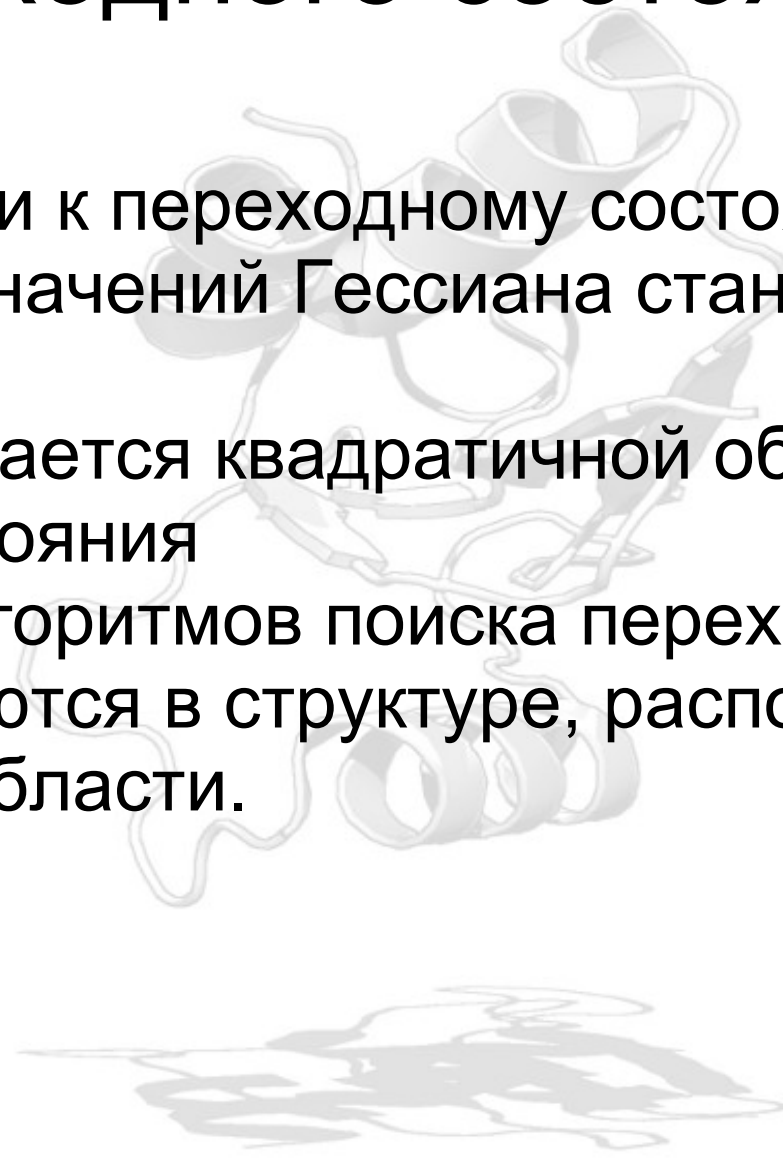
- Мы обсуждаем системы, в которых $f'(x)=0$ необязательно может быть максимумом или минимумом, а также точкой перегиба.
- В максимуме все собственные значения Гессиана отрицательные.
- В минимуме собственные значения Гессиана либо 0, либо положительные.
- В стационарной точке не менее одного собственного значения должно быть отрицательным

Переходные состояния

- Разница в энергии между состояниями определяет направление реакции
- Высота барьера активации определяет скорость реакции



Квадратичная область переходного состояния

- При приближении к переходному состоянию одно из собственных значений Гессиана становится отрицательным
 - Это место называется квадратичной областью переходного состояния
 - Большинство алгоритмов поиска переходного состояния нуждаются в структуре, расположенной в квадратичной области.
- 

Квадратичная область переходного состояния

Давайте представим функцию:

Гессиан:

$$\begin{pmatrix} 12x^2 + 8y^2 - 4 & 16xy \\ 16xy & 8x^2 + 4 \end{pmatrix}$$

И в точке 1,0 а в точке 0,0

$$\begin{pmatrix} 8 & 0 \\ 0 & 4 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} -4 & 0 \\ 0 & 4 \end{pmatrix}$$

Title:f1.eps

Creator:gnuplot 4.4 patchlevel 0

CreationDate:Fri Mar 25 18:31:16 2011

Методы поиска

- Метод сканирования поверхности энергии: генерируем координаты в округе стартового состояния и считаем энергии. Работает для малых систем.
- Методы с движением только по одной координате.
- Методы минимизации энергии с использованием первых производных могут принять переходное состояние за минимум.

Вопросы...

- Является ли одна структура отображением состояния всех молекул вещества?
- Будут ли рассчитанные на основе структуры свойства соответствовать эксперименту?

Скорее всего нет, нам нужен ансамбль конформаций молекул при данной температуре и давлении.



Молекулярная механика для наблюдения за движениями СИСТЕМЫ

$$U = \sum_{\text{bonds}} \frac{k_i}{2} (l_i - l_0)^2 + \sum_{\text{angles}} \frac{k_i}{2} (\phi_i - \phi_0)^2 + \sum_{\text{torsions}} \frac{V}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma))$$

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

Молекулярная динамика

Метод Монте-Карло

$$v(t + \frac{\Delta t}{2}) = v(t - \frac{\Delta t}{2}) + \frac{F(t)}{m} \Delta t$$

$$r(t + \Delta t) = r(t) + v(t + \frac{\Delta t}{2}) \Delta t$$

$$\text{acc}(o \rightarrow n) = \min \left(1, \exp\{-\beta[U(\mathbf{r}'^N) - U(\mathbf{r}^N)]\} \right).$$

Молекулярная динамика

Расчёт суммы сил, действующих на атом

$$F_i = \sum_j F_{ij}$$

Δt

Расчет новых координат или интегрирование

$$\frac{\partial^2 r_i}{\partial t^2} = \frac{F_i}{m_i}$$

$$\frac{\partial r_i}{\partial t} = v_i; \quad \frac{\partial v_i}{\partial t} = \frac{F_i}{m_i}$$

Алгоритмы интегратора

В принципе, угадать будущие координаты не просто.

Ряд Тейлора:

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t) + 1/2 \delta t^2 a(t) + 1/6 \delta t^3 b(t) \dots$$

Алгоритм Верле:

$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t) + 1/2 \delta t^2 a(t)$$

$$r(t - \delta t) = r(t) - \delta t v(t) + 1/2 \delta t^2 a(t)$$

Суммируем

$$r(t + \delta t) = 2r(t) - r(t - \delta t) + \delta t^2 a(t)$$

Интегратор leap-frog

Leap-frog самый быстрый вариант алгоритма Верле:

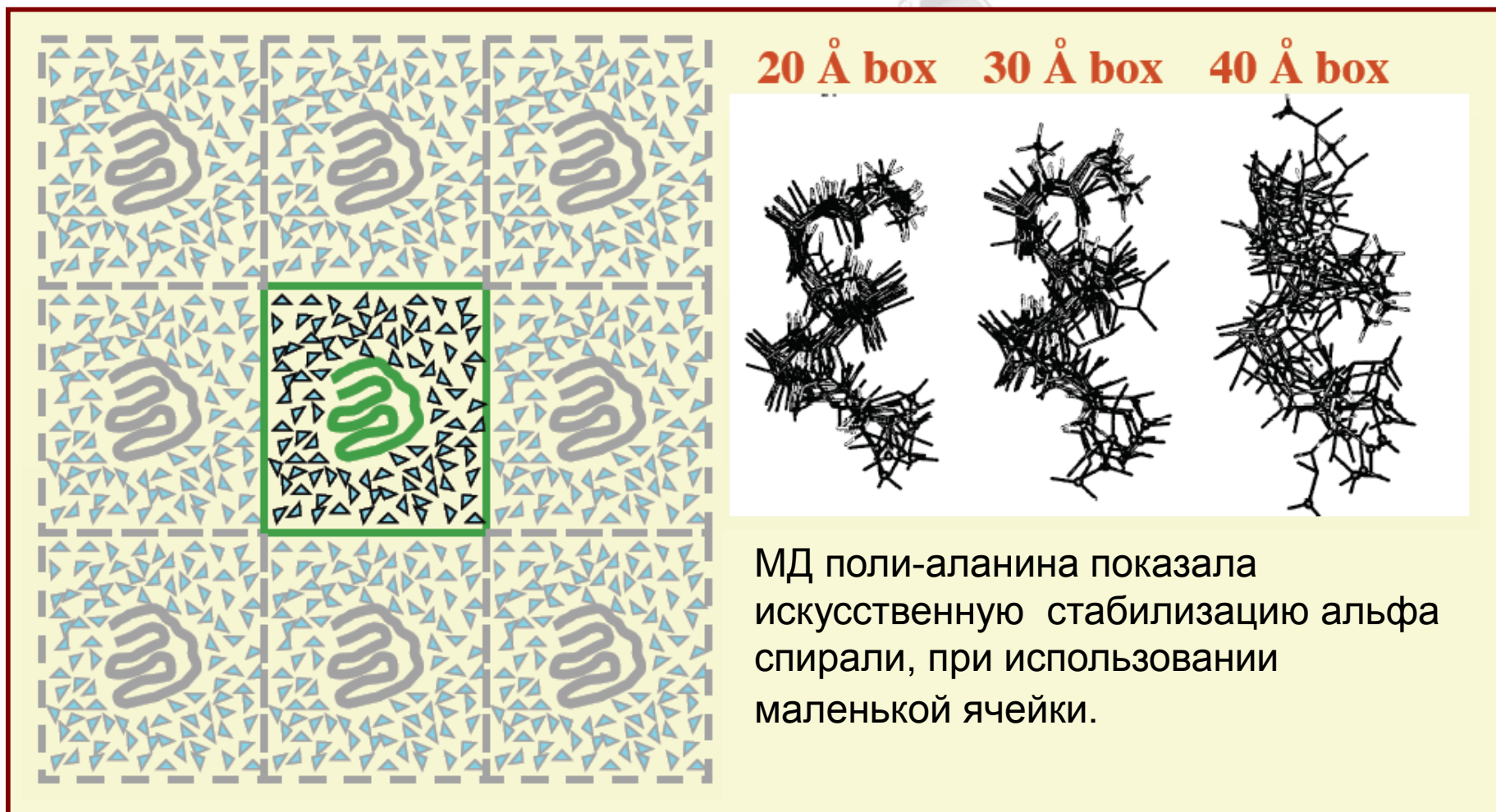
$$r(t + \delta t) = r(t) + \delta t v(t + \frac{1}{2} \delta t)$$

$$v(t + \frac{1}{2} \delta t) = v(t - \frac{1}{2} \delta t) + \delta t a(t)$$

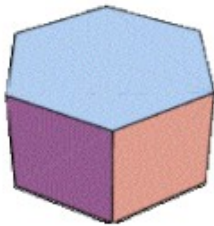
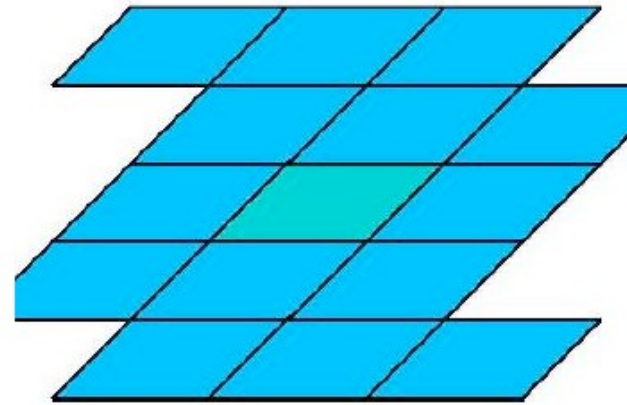
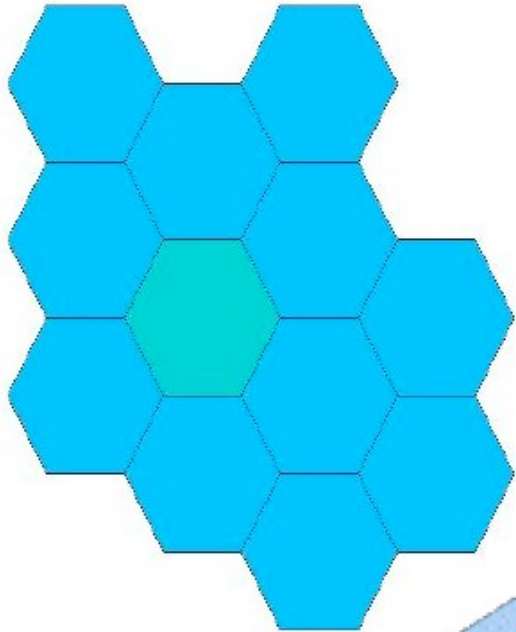
Тогда скорость в момент t :

$$v(t) = \frac{1}{2} [v(t + \frac{1}{2} \delta t) + v(t - \frac{1}{2} \delta t)]$$

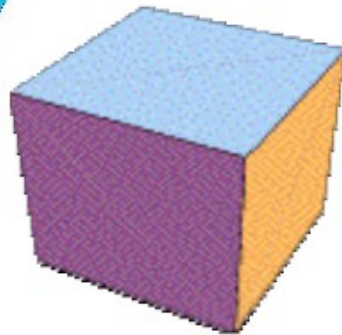
Периодические граничные условия



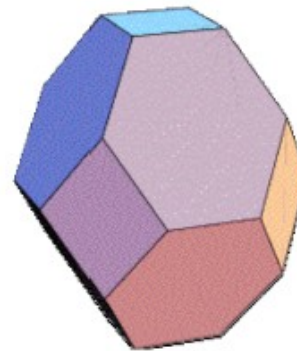
Форма ячейки



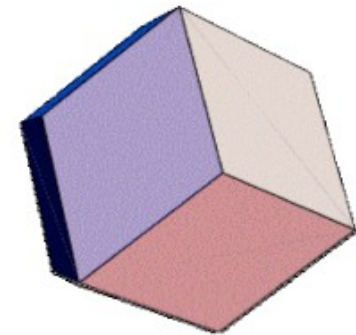
Hexagonal
Prism



Cube



Truncated
Octahedron



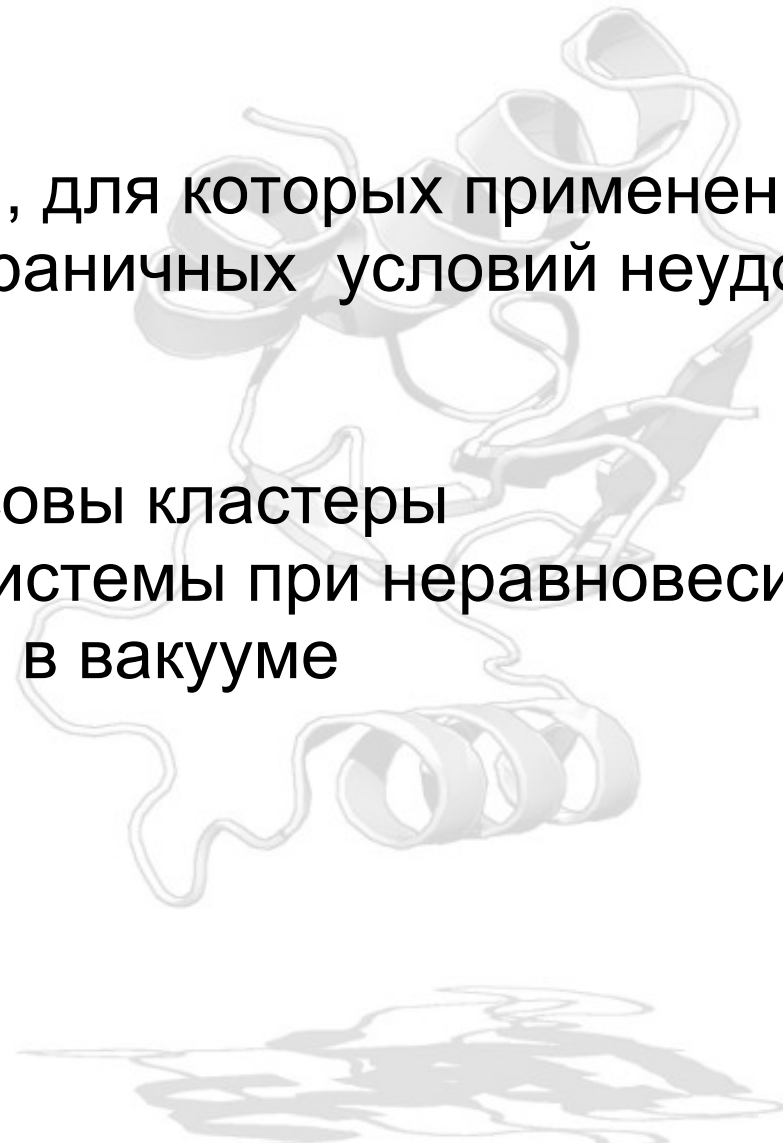
Rhombic
Dodecahedron



Сферические граничные условия

Бывают системы, для которых применение периодических граничных условий неудобно:

- Капли жидкости
- Ван-дер-Ваальсовы кластеры
- Гетерогенные системы при неравновесии
- Моделирование в вакууме



Список соседей

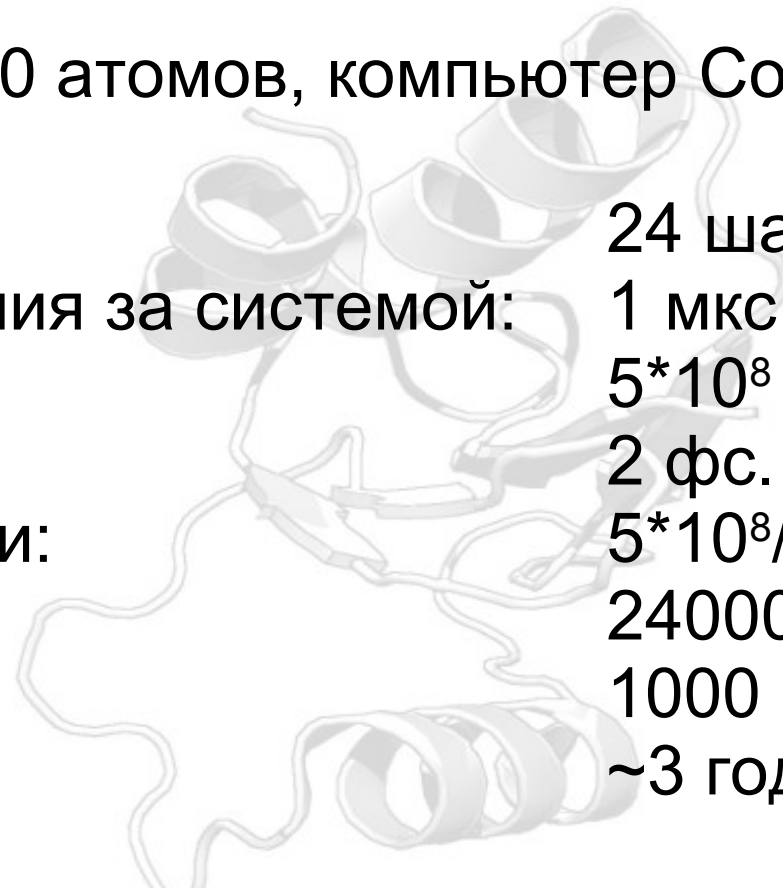
Основная тяжесть счёта состоит в вычислении нековалентных взаимодействий.

Применение обрезания непринципиально меняет скорость счёта, посчитать расстояние — это почти посчитать энергию

В моделировании жидкостей окружение атома незначительно меняется в течение 10-20 шагов.

Производительность

Система из 80000 атомов, компьютер Core2Quad



Скорость:	24 шага/сек
Время наблюдения за системой:	1 мкс
Число шагов:	$5 \cdot 10^8$
Длина шага:	2 фс.
Время симуляции:	$5 \cdot 10^8 / 24$ сек
	24000 часов
	1000 суток
	~3 года

Кластер (96 процессоров) примерно 25 дней, можно до 2000 процессоров.

Ограничения быстрых колебаний

Частота колебаний С-Н, N-Н,О-Н связей ограничивает временной шаг МД в 1 фс.

Shake - алгоритм



Начальные координаты



Координаты после одного шага МД



После применения Shake.

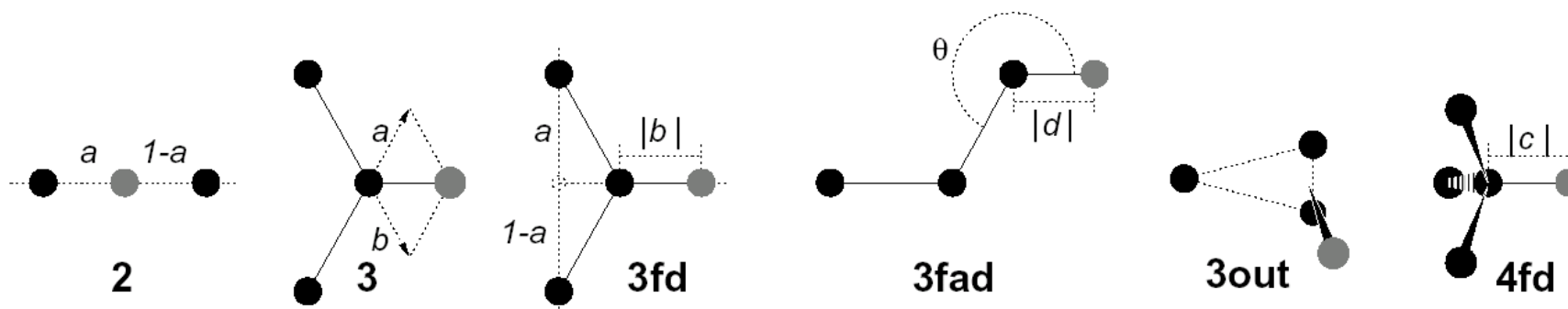
Увеличение шага интегратора МД

- Можно присвоить атому водорода массу 2 а.е. При этом отняв 1 от тяжелого атома-соседа.
- Использовать специальные конструкции. Dummies.

$$V = V(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_1.. \mathbf{r}_n) = V^*(\mathbf{r}_1.. \mathbf{r}_n)$$

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V^*}{\partial \mathbf{r}_i} = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i} - \frac{\partial \mathbf{r}_d}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_d} = \mathbf{F}_i^{direct} + \mathbf{F}'_i \quad \mathbf{F}'_i = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_d}{\partial x_i} & \frac{\partial y_d}{\partial x_i} & \frac{\partial z_d}{\partial x_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial y_i} & \frac{\partial y_d}{\partial y_i} & \frac{\partial z_d}{\partial y_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial z_i} & \frac{\partial y_d}{\partial z_i} & \frac{\partial z_d}{\partial z_i} \end{bmatrix} \mathbf{F}_d$$

Конструкции атомов-пустышек в GROMACS



Время расчёта

- Атомы, входящие в конструкцию
- Атомы - пустышки

Используя атомы-пустышки, можно увеличить шаг до 5-7 фс.

Температура

При МД часто происходит релаксация структуры и появляется излишек кинетической энергии.

$$V_{NVT} = \frac{3}{2} N k_b T$$

Самый простой способ сохранить температуру — это масштабирование скоростей

$$\frac{dT}{dt} = \frac{1}{\tau} (T_i - T_{ref}) \quad \lambda^2 = 1 + \frac{dt}{\tau} \left(\frac{T_{ref}}{T_i} - 1 \right)$$

Кроме масштабирующих термостатов, существуют столкновительные термостаты и термостаты с дополнительной степенью свободы.

Контроль давления в системе

Баростат Берендсена

$$\frac{dP}{dt} = \frac{1}{\tau} (P_i - P_{ref})$$

Баростат Паринелло-Рахмана

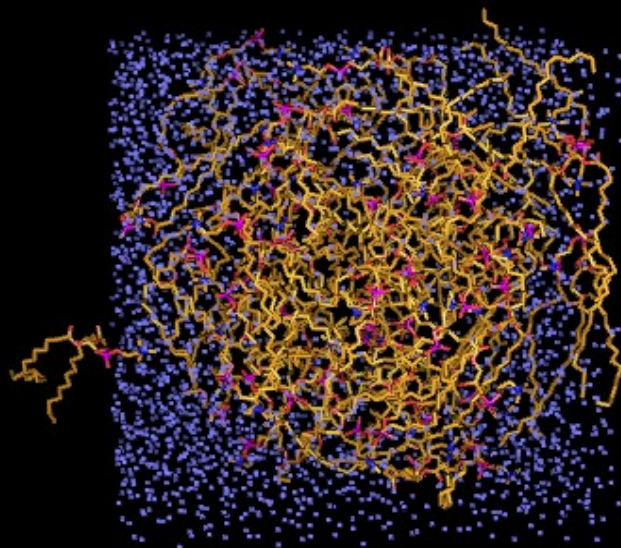
$$\frac{db}{dt} = VW^{-1} b'^{-1} (P_i - P_{ref})$$

b матрица векторов ячейки

V объем

W матрица, определяющая степень сопряжения

Пример контроля давления



Методология подготовки системы для МД

Построение топологии молекулы на основе координат т.е. перечисление связей углов и тд.

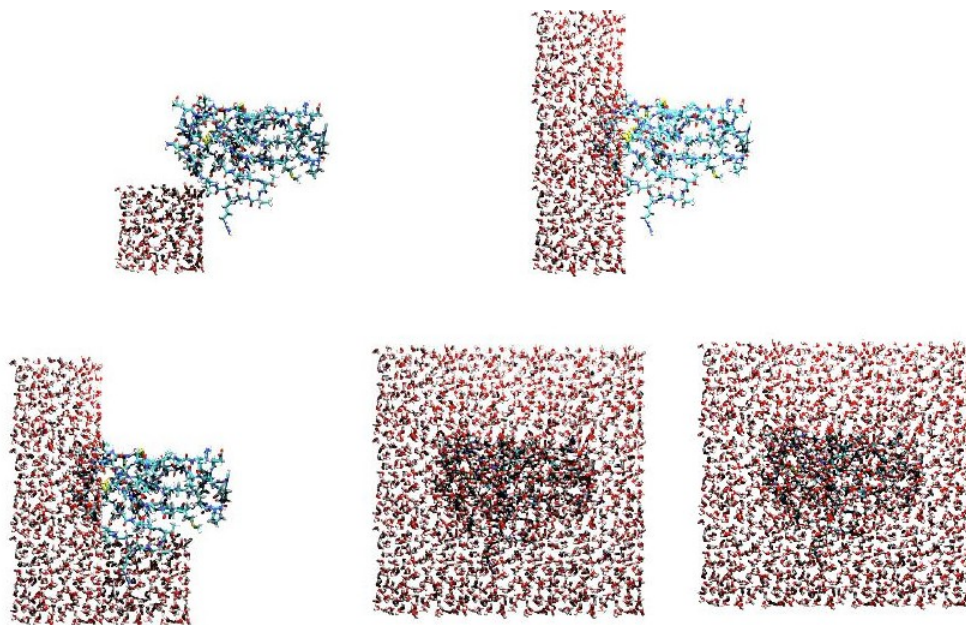
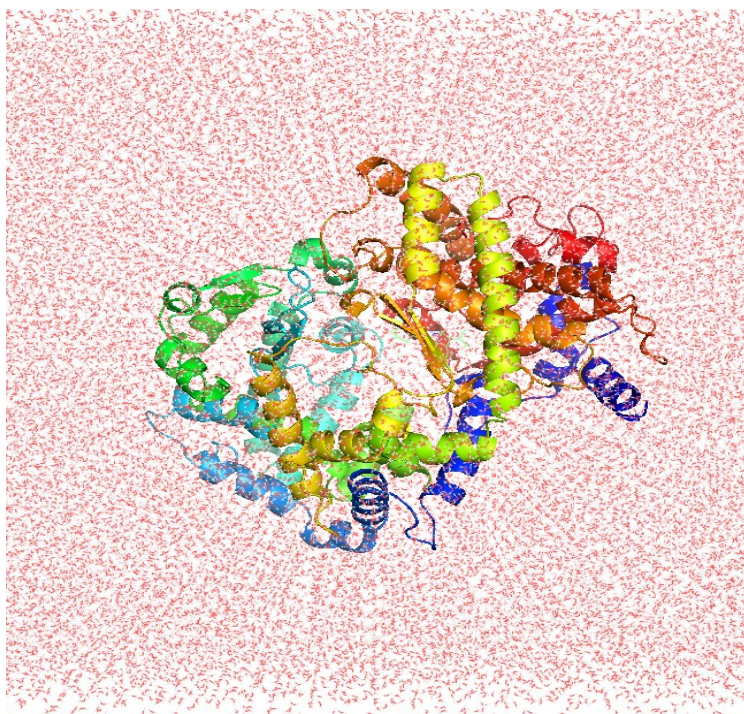
Выбор формы и размера ячейки

Минимизация энергии структуры в вакууме
методы: steep, CG, l-bfgs

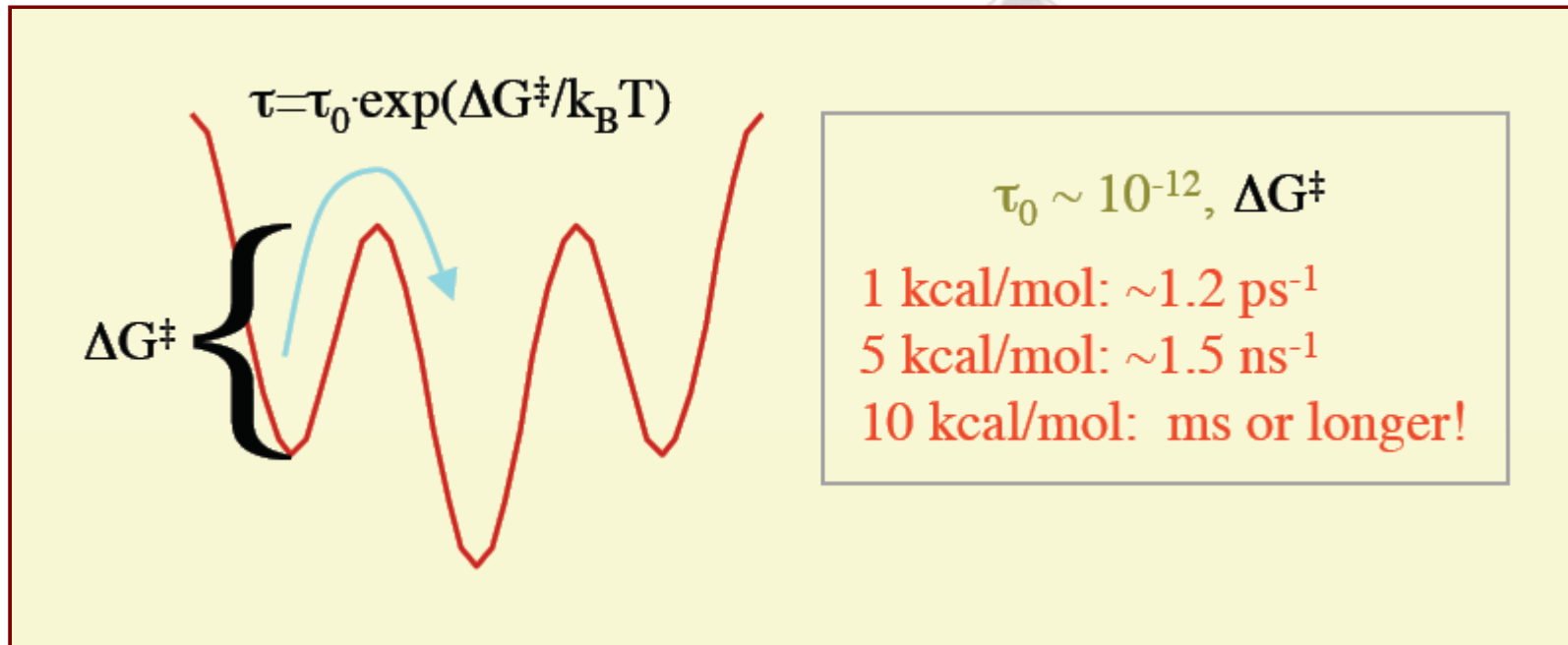
Добавление растворителя и ионов в ячейку

"Утряска" воды и ионов вокруг неподвижной молекулы

Добавление воды в ячейку



Длина траектории МД



Длина траектории должна быть в 10 раз больше, чем время, необходимое для преодоления энергетического барьера.