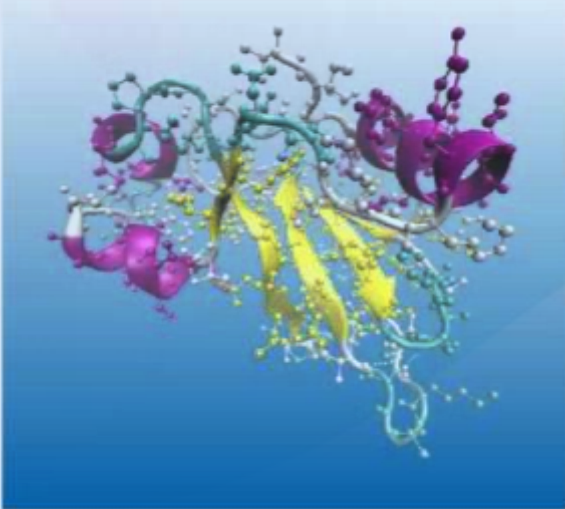


Лекция 5

Методы молекулярной динамики в решении биологических задач



Определение

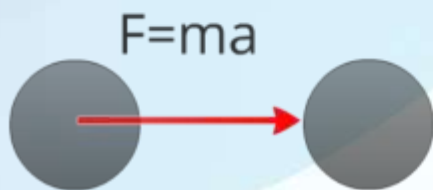
Метод молекулярной динамики (МД) —

- метод моделирования, основанный на расчёте эволюции системы взаимодействующих частиц (атомов молекул) путем интегрирования уравнений их движения

Общая картина

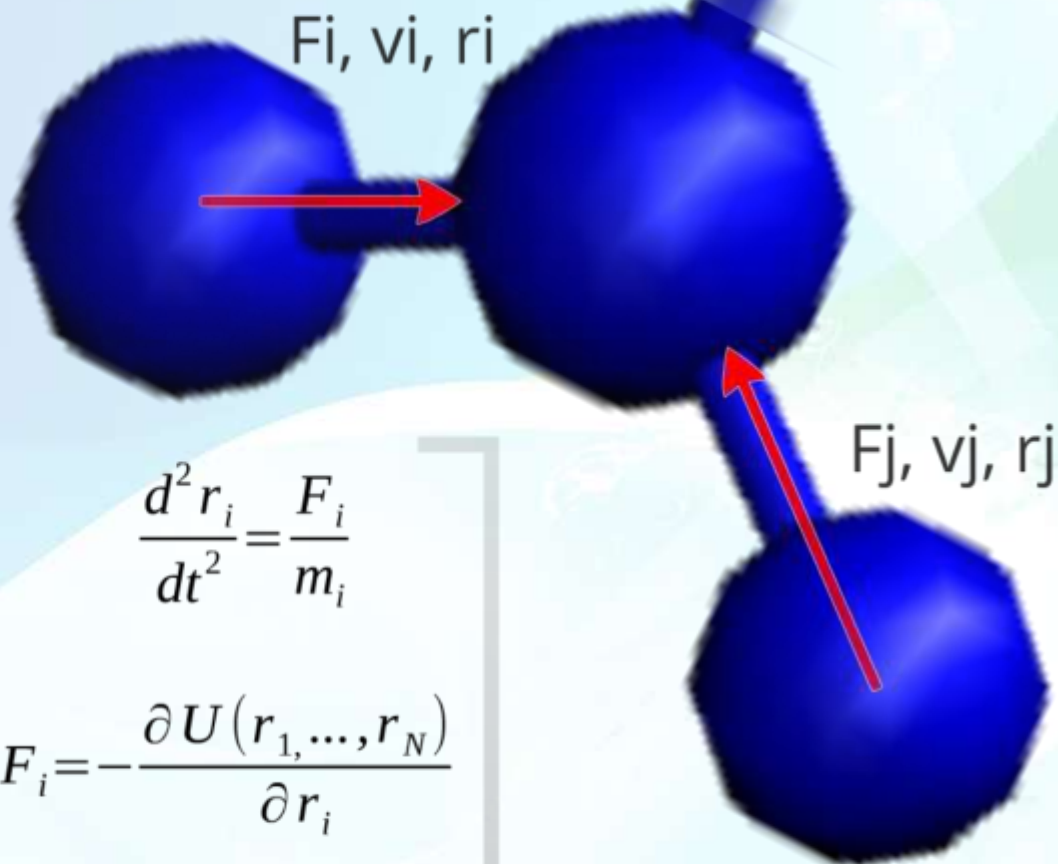


Уравнения движения

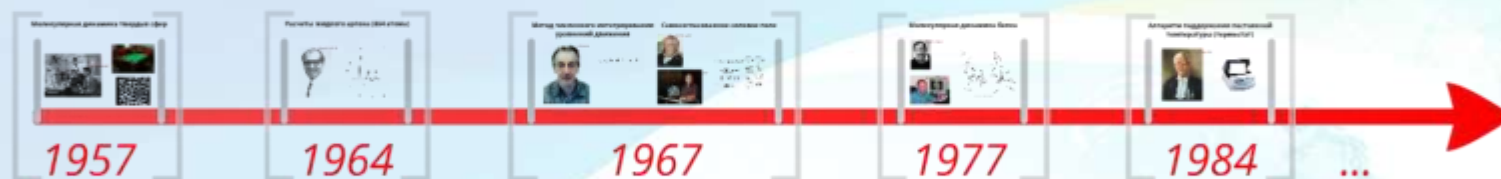


$$\frac{d^2 r_i}{dt^2} = \frac{F_i}{m_i}$$

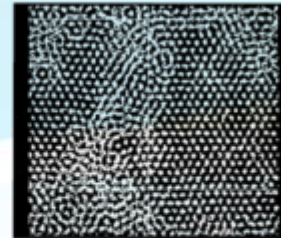
$$F_i = -\frac{\partial U(r_1, \dots, r_N)}{\partial r_i}$$



История



Молекулярная динамика твердых сфер



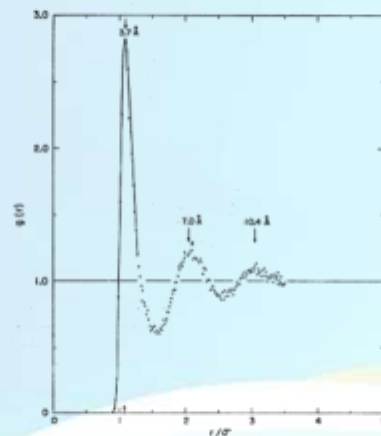
B. J. Alder and T. E. Wainwright (1957). "Phase Transition for a Hard Sphere System". J. Chem. Phys. 27 (5): 1208.

1957

Расчеты жидкого аргона (864 атома)



Aneesur Rahman



A. Rahman (1964). "Correlations in the motion of atoms in liquid argon". Phys. Rev. 136A, 405–411

1964

Метод численного интегрирования уравнений движения



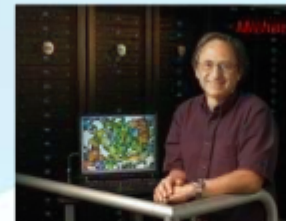
Loup Verlet

$$\mathbf{v}_i(t) = [\mathbf{r}_i(t+h) - \mathbf{r}_i(t-h)]/2h.$$

Самосогласованное силовое поле



Shievor Lifson



Michael Levitt

$$U = \sum_{\text{all atoms}} i K_L (b - b_0)^2 + \sum_{\text{all macromolecular parts}} i K_b (R - R_0)^2 + \sum_{\text{all macromolecular parts}} K_f [1 - \cos(n\phi + \phi_0)] + \sum_{\text{all macromolecular parts}} e [(\gamma_1)^2 - 2(\gamma_1 \gamma_2)] + \sum_{\text{all macromolecular parts}} 332 q_i q_j / r$$

L. Verlet (1967) "Computer Experiments on Classical Fluids" *Phys. Rev.* 159: 97-103

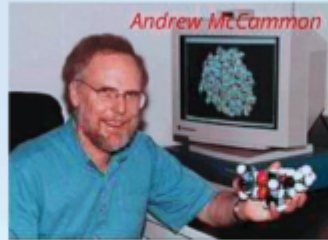
M. Levitt and S. Lifson (1967) "Macromolecular Potentials and Conformational Energies" *Macromolecules* 2: 105-116

1967

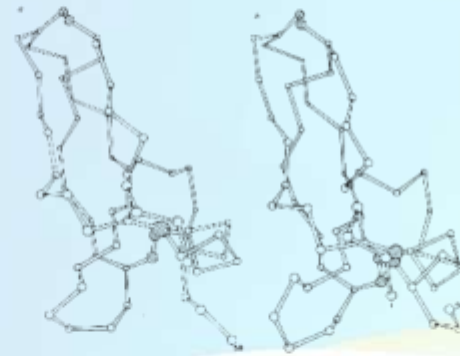
Молекулярная динамика белка



Martin Karplus



Andrew McCammon



Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor

(J.A. McCammon, E.R. Gelin, M. Karplus (1977). "Dynamics of folded proteins", *Nature* 267, 585-590)

1977

Алгоритм поддержания постоянной температуры (термостат)

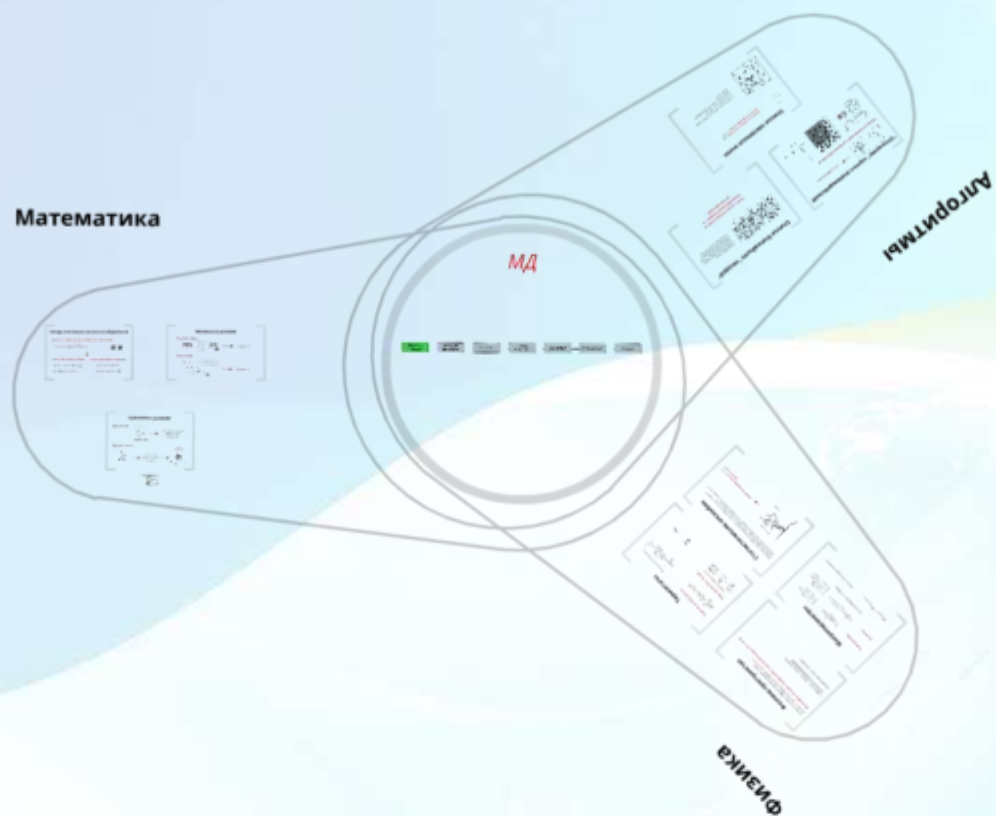


Herman J.C. Berendsen



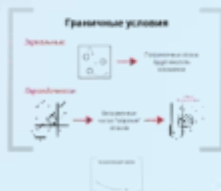
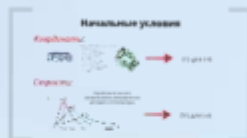
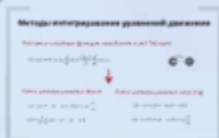
1984

Метод молекулярной динамики



Математика

МД



Методы интегрирования уравнений движения

Разложим исходную функцию координат в ряд Тейлора:

$$r(t+\Delta t) = r(t) + \Delta t \frac{d}{dt} r(t) + \frac{(\Delta t)^2}{2!} \frac{d^2}{dt^2} r(t) + \dots$$



Схема интегрирования Верле:

$$r_i(t+\Delta t) \approx -r_i(t-\Delta t) + 2r_i(t) + \Delta t^2 \frac{F_i}{m_i}$$

$$v_i(t) \approx \frac{1}{2\Delta t} [r_i(t+\Delta t) - r_i(t-\Delta t)]$$

Схема интегрирования Leap-frog:

$$r_i(t+\Delta t) \approx r_i(t) + \Delta t v_i(t+\Delta t/2)$$

$$v_i(t+\Delta t/2) \approx v_i(t-\Delta t/2) + \Delta t \frac{F_i}{m_i}$$

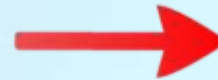
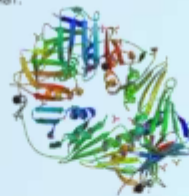
Начальные условия

Координаты:



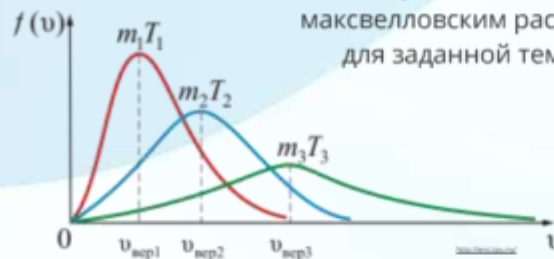
Методы получения атомных координат:

- X-RAY (70097)
- Solution NMR (9275)
- Electron Microscopy (409)
- Solid-State NMR (50)
- Hybrid (48)
- Neutron Diffraction (38)
- Fiber Diffraction (37)
- Electron Crystallography (32)
- Solution Scattering (32)
- Other (23)



$\{r_i\}$ для $t=0$

Скорости:



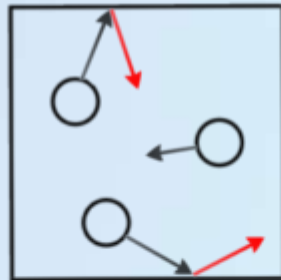
Случайные значения с
максвелловским распределением
для заданной температуры



$\{V_i\}$ для $t=0$

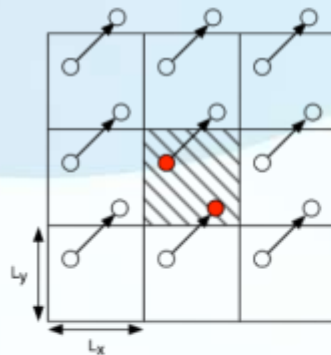
Граничные условия

Зеркальные:

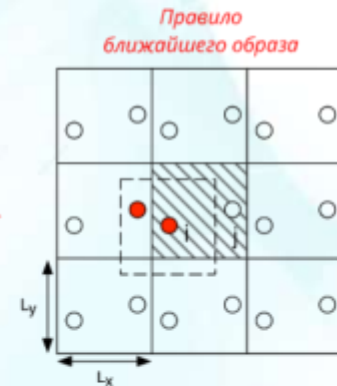


Пограничные атомы
будут вносить
искажения

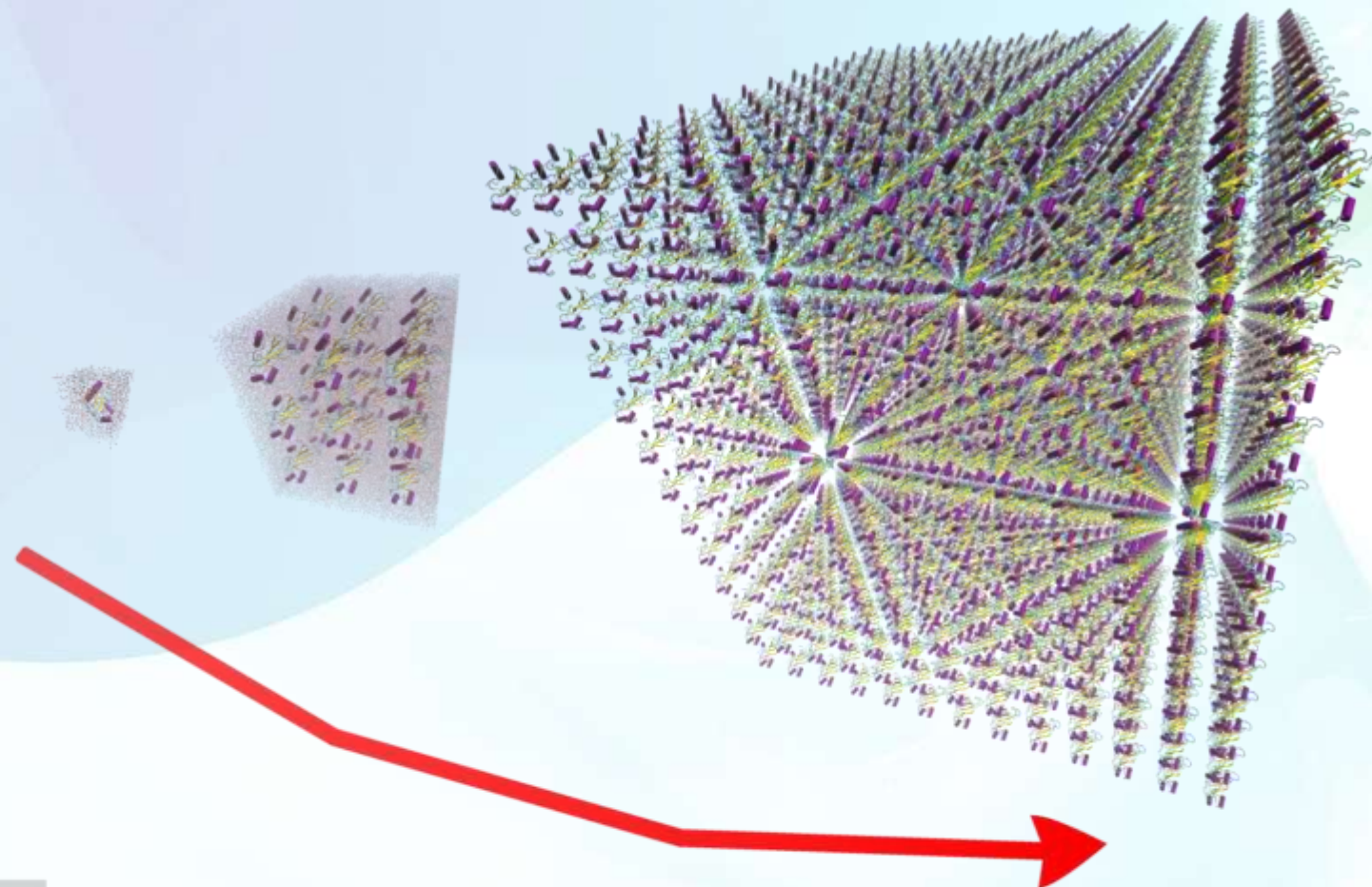
Периодические:



Бесконечное
число "образов"
атомов

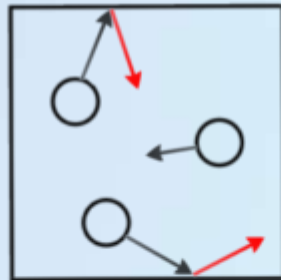


"Слишком большая" система



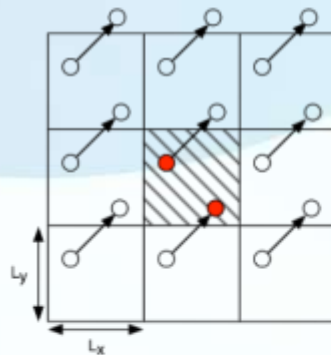
Граничные условия

Зеркальные:

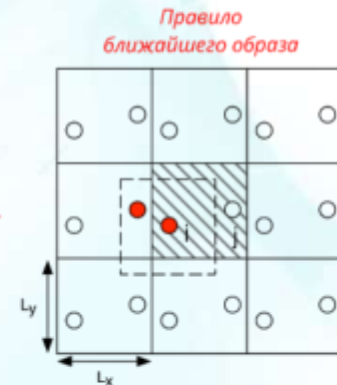


Пограничные атомы
будут вносить
искажения

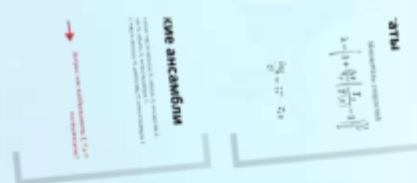
Периодические:



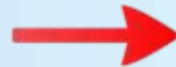
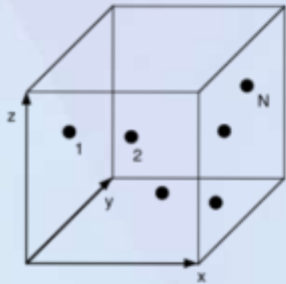
Бесконечное
число "образов"
атомов



Алгоритмы

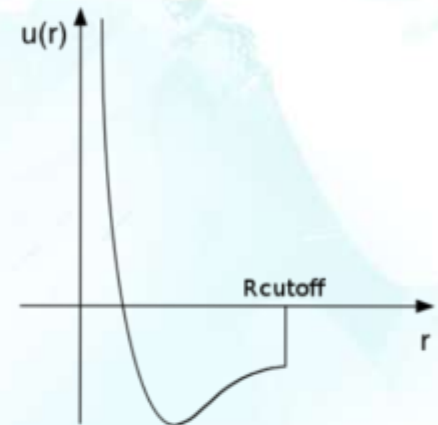
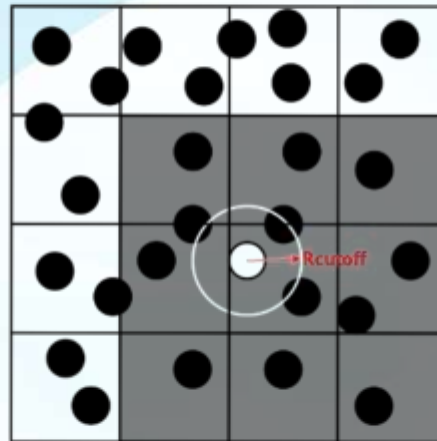
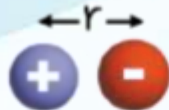
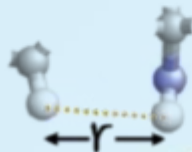
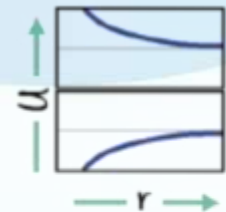
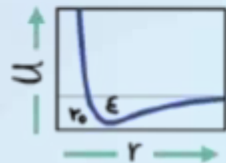


"Отсечение" парных взаимодействий

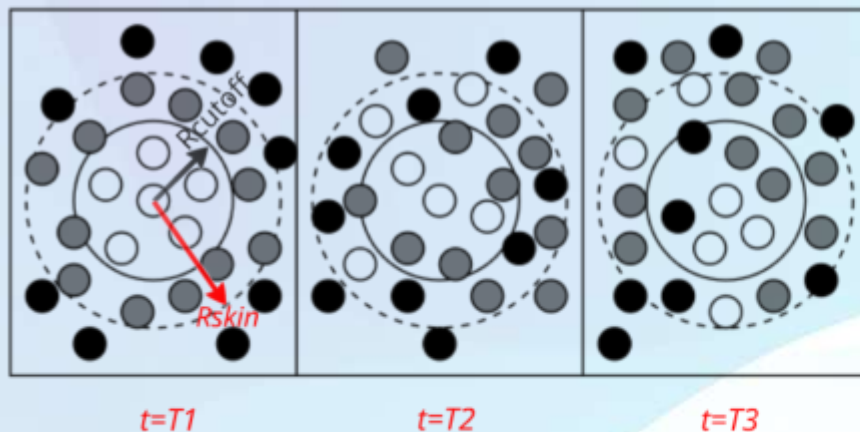


*$N*N$ взаимодействий!*

"Дальние" межатомные взаимодействия:



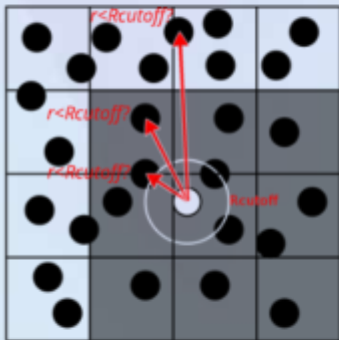
Списки ближайших "соседей"



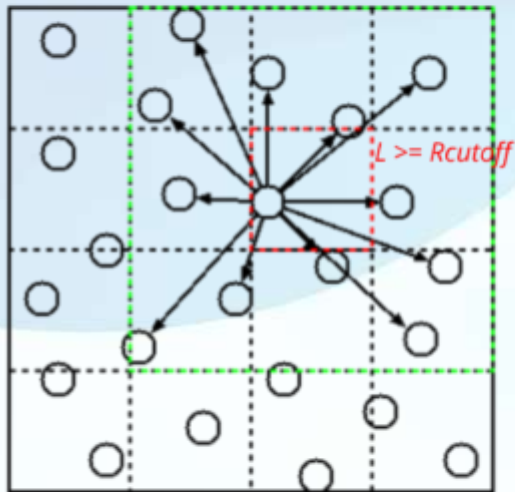
- Введём $R_{skin} > R_{cutoff}$
- Для всех атомов найдём "соседей", лежащих в пределах R_{skin} -> список
- Взаимодействия рассчитываются только между атомами в списке

*Теперь число рассчитываемых
взаимодействий атомов $\sim N$
($N * \text{const}(R_{cutoff})$)*

Списки связанных ячеек



*Даже после введения R_{cutoff}/R_{skin} число атомов для проверки остаётся $\sim N*N$*



- Разбить пространство на $L_x * L_y * L_z$ ячеек
- Размер ячейки, $L \geq R_{cutoff}$
- Достаточно проверить все соседние ячейки (26+1)

Физика

Фазовое пространство

Вектор состояния $\vec{X}$ для системы макроскопически
равновесной, характеризующий состояние системы.
Может зависеть от времени t и координат $\vec{r}$.

- Координаты системы: $\vec{r}$ и $\vec{p}$
- Состояние системы: $\vec{X}$



Макропараметры

Плотность: $\rho = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N m_i$

Давление: $P = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{m_i}$

Энтропия: $S = -k_B \ln \Omega$

Внутренняя энергия: $E = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i}$

Внутренняя энергия: $E = \sum_{i=1}^N \frac{p_i^2}{2m_i}$

Термостаты

Термостат: $\frac{dE}{dt} = \frac{1}{T} (T_e - T)$

Матрица: $\chi = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \vec{X}^2} \right)^{-1}$

Термостат: $\frac{dE}{dt} = \frac{1}{T} (T_e - T)$

Матрица: $\chi = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \vec{X}^2} \right)^{-1}$

Статистические ансамбли

Макроскопический ансамбль: $\Omega = \sum_{i=1}^N \Omega_i$

Макроскопический ансамбль: $\Omega = \sum_{i=1}^N \Omega_i$



Макроскопический ансамбль: $\Omega = \sum_{i=1}^N \Omega_i$



MJ

Списки ближайших "соседей"



Списки ближайших "соседей"

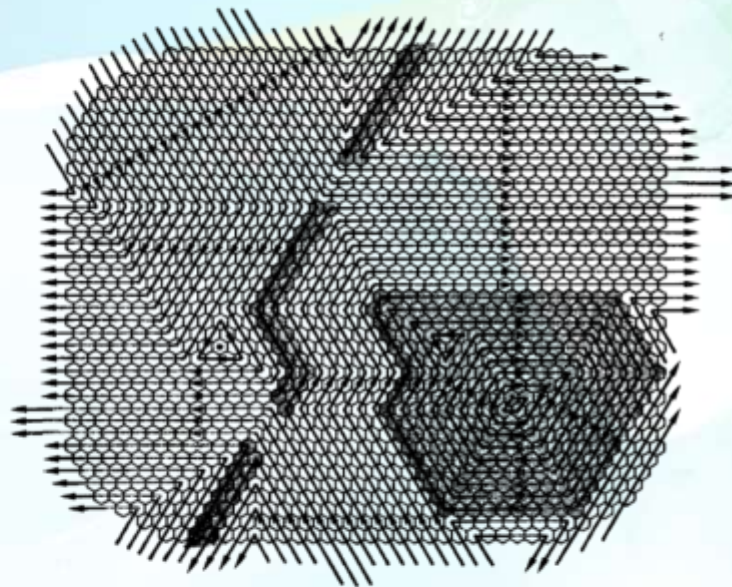
чек

Фазовое пространство

Эволюция системы с МД даёт только микроскопическое описание: частичные координаты $\{r_i\}$, скорости $\{v_i\}$, силы $\{F_i\}$

Что можно сказать о макроскопических параметрах: T, P, V, E ?

- Координаты и импульс - точка в фазовом пространстве $o = (r_x, r_y, r_z, p_x, p_y, p_z)$
- Совокупность точек - траектория



Макропараметры

Температура

$$T = \frac{1}{3Nk_B} \sum_{i=1}^N m_i v_i^2$$

N — число атомов
 k_B — константа Больцмана
 m_i — масса атома
 v_i — скорость атома

Давление

$$P = \frac{2N}{3V} E_k + \frac{1}{3V} \sum_i \sum_j F_{ij} \cdot r_{ij}$$

N — число атомов
 V — объём системы
 E_k — кинетическая энергия
 F_{ij} — сила от атома j на i
 r_{ij} — вектор от атома i до j

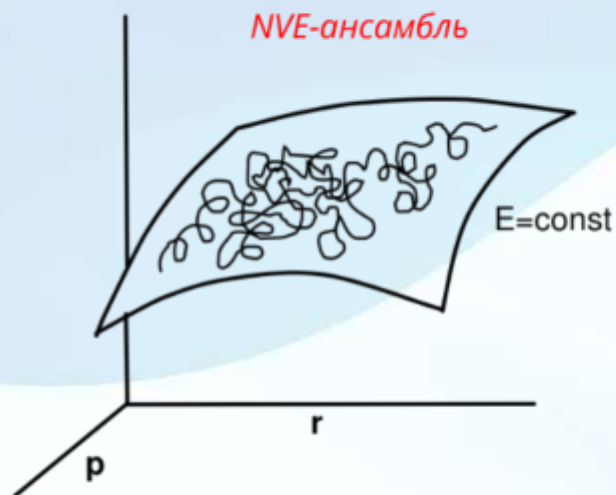
Эргодическая гипотеза

$$\left[\langle A \rangle_{\text{время}} = \langle A \rangle_{\text{траектория}} \right]$$

МД даёт только средние по времени

Статистические ансамбли

- Микроканонический (NVE). Постоянными являются: число атомов, N , объём, V , и энергия, E .
- Канонический (NVT). Постоянные: число атомов, N , объём, V , и температура, T .
- Изобарно-изотермический (NPT). Постоянные: число атомов, N , давление, P , и температура, T .
- ...



Вопрос: как поддерживать E , T и P постоянными?

Термостаты

Термостат Берендсена

$$dT \frac{(t)}{dt} = \frac{1}{\tau} (T_0 - T(t))$$

Множитель скоростей:

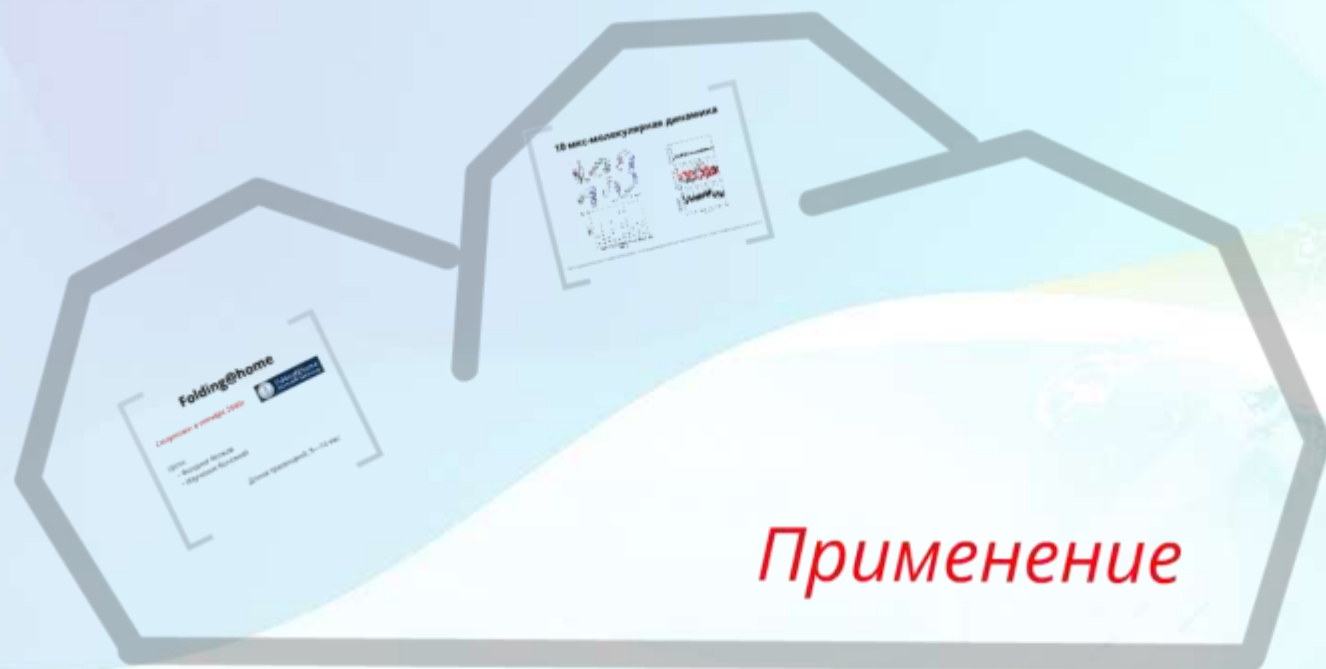
$$\lambda = \left[1 + \frac{\Delta t}{\tau_T} \left(\frac{T_0}{T(t)} - 1 \right) \right]^{\frac{1}{2}}$$

Термостат Нозе-Гувера

Уравнения движения:

$$\frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = \frac{\mathbf{F}_i}{m_i} - \frac{p_\xi}{Q} \frac{d\mathbf{r}_i}{dt}$$

$$\frac{dp_\xi}{dt} = (T - T_0)$$



Folding@home

Стартовал в октябре 2000г



Цели:

- Фолдинг белков
- Изучение болезней

Длина траекторий: 5—10 мкс

10 мкс-молекулярная динамика

