

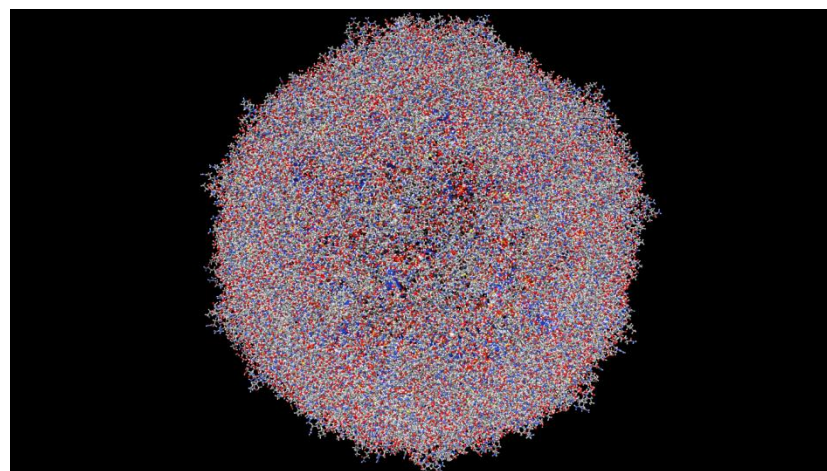
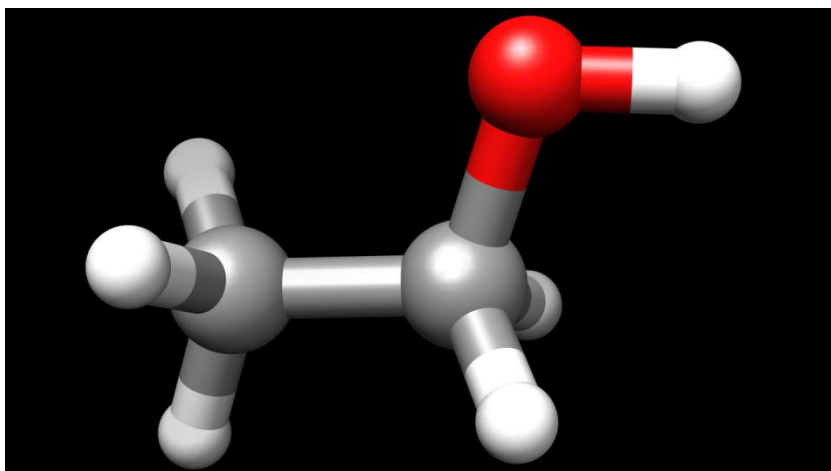
Mechanika Molekularna

Plan wykładu:

- Wstęp do mechaniki molekularnej.
- Podstawy teoretyczne mechaniki molekularnej.
- Funkcje mechaniki molekularnej (obliczanie energii, minimalizacja energii, przeszukiwanie przestrzeni konformacyjnej).
- Zastosowania mechaniki molekularnej.

Wstęp

Mechanika molekularna – zespół metod mechaniki klasycznej używany do opisywania własności układów molekularnych składających się z kilku do kilku milionów atomów.



Podstawy teoretyczne

- W mechanice molekularnej elektrony są na stałe związane z każdym atomem, a zatem nie interesuje nas ruch elektronów, a jąder (alternatywne podejście do przybliżenia Borna-Oppenheimera).
- Z powodu niejawnego traktowania elektronów można dokonywać obliczeń cząstek jedynie w stanie podstawowym. Metoda ta nie pozwala zatem badać reakcji chemicznych.
- Parametryzacja funkcji energii potencjalnej – pole siłowe.
- Parametry podstawowe dla wyprowadzenia pola siłowego – dane eksperymentalne (spektroskopowe) oraz wyniki obliczeń kwantowo-mechanicznych, informujące o długościach wiązań, kątach płaskich, częstotliwości drgań.

Podstawy teoretyczne

Sparametryzowana funkcja energii potencjalnej (E) cząsteczki o określonej konformacji może zostać przedstawiona jako:

$$E = E_{\text{wiąz}} + E_{\text{nwiąz}}$$

Gdzie człony prawej strony równania mogą być zapisane jako:

$$E_{\text{wiąz}} = E_w + E_\theta + E_\varphi$$

$$E_{\text{nwiąz}} = E_{\text{elektro}} + E_{\text{vdW}}$$

A zatem:

$$E = E_w + E_\theta + E_\varphi + E_{\text{elektro}} + E_{\text{vdW}}$$

Podstawy teoretyczne

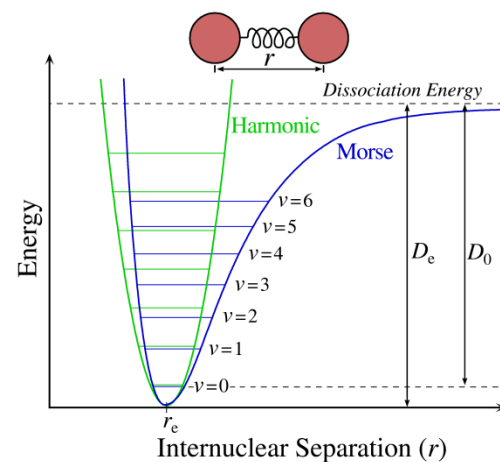
Człony pola siłowego:

- Drgania rozciągające wiązania:

$$E_w = \sum \frac{1}{2} k_w (r - r_0)^2$$

Lub:

$$E_w = \sum D(1 - e^{-\alpha(r-r_0)})^2$$



[http://en.wikipedia.org/wiki/Morse_potential]

Podstawy teoretyczne

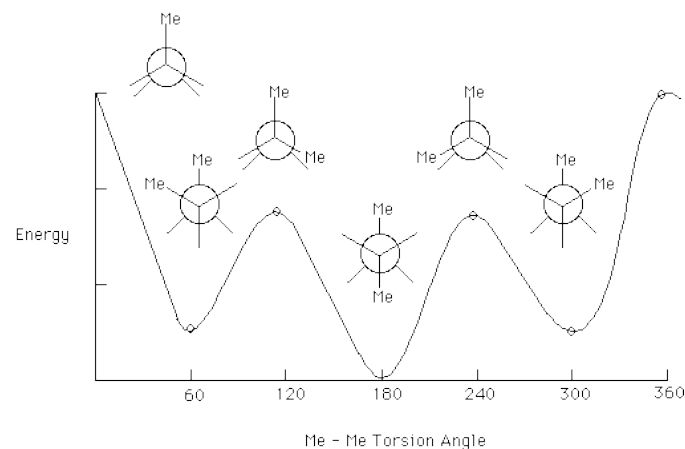
- Drgania zginające wiązań (deformacje kąta płaskiego):

$$E_{\theta} = \sum \frac{1}{2} k_{\theta} (\theta - \theta_0)^2$$

- Rotacje wokół wiązań (zmiana kątów torsyjnych):

$$E_{\varphi} = \sum k_{\varphi} (1 - \cos(n\varphi - \varphi_0))$$

Należy pamiętać, że trzeba również uwzględnić tutaj oddziaływania van der Waalsa.



[<http://www.netsci.org/Science/Compchem/feature01.html>]

Podstawy teoretyczne

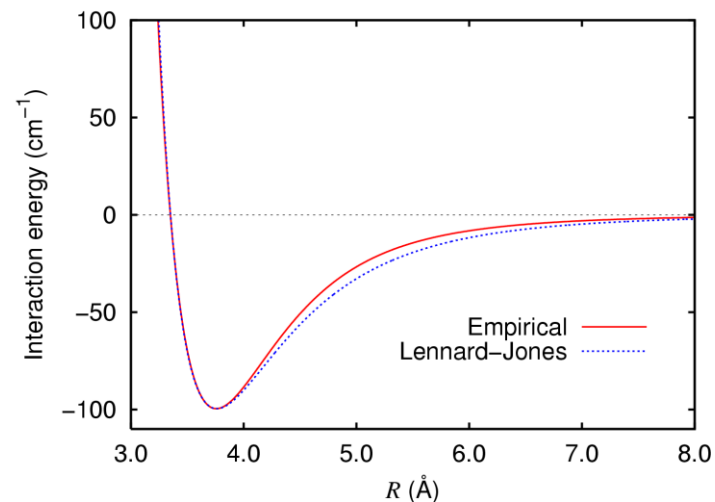
Człony nie związane z wiązaniami kowalencyjnymi:

- Oddziaływania van der Waalsa :

$$E_{vdW} = \sum \varepsilon \left(\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right)$$

- Oddziaływania elektrostatyczne:

$$E_{elektro} = \sum \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}}$$



http://en.wikipedia.org/wiki/Lennard-Jones_potential

Podstawy teoretyczne

Człony dodatkowe:

- Zachowanie planarności nienasyconych centrów:

$$E_{pl} = \sum \frac{1}{2} k_{\chi} \chi^2$$

Człony mieszane:

- Rozciągająco-zginające:

$$E_{w\theta} = \sum \sum k_{w\theta} (r - r_0)(\theta - \theta_0)$$

- Zginająco-zginające:

$$E_{\theta\theta'} = \sum \sum k_{\theta\theta'} (\theta - \theta_0)(\theta' - \theta'_0)$$

Funkcje mechaniki molekularnej

Obliczenie energii potencjalnej cząsteczki jest proste. Wystarczy zsumować wszystkie człony energii i otrzymamy wynik.

Jak uzyskać konformację cząsteczki będącą minimum (lokalnym) energii potencjalnej?

W celu minimalizacji energii (optymalizacji wzajemnych położeń atomów względem sił wynikających z zastosowanego pola siłowego) stosuje się odpowiednie algorytmy.

Dwa najczęściej stosowane to algorytm najszybszego spadku oraz sprzężonych gradientów.

Funkcje mechaniki molekularnej

Metoda najszybszego spadku dla funkcji jednej zmiennej ($f(x)$)

Na początku określany jest punkt startowy $x_0 \in D$.

W punkcie tym obliczany jest antygradient funkcji

$$-\nabla f(x_k)$$

Kolejny punkt jest obliczany wg:

$$x_{k+1} = x_k - \gamma_k \nabla f(x_k)$$

W celu obliczenia wartości γ_k , dokonywana jest minimalizacja kierunkowa

$$f(x_k - \gamma_k \nabla f(x_k)) = \min_{\gamma > 0} f(x_k - \gamma \nabla f(x_k))$$

Kryterium stopu jest następujące:

$$\begin{aligned} \nabla f(x_k) &\leq \varepsilon \\ f(x_k) - f(x_{k-1}) &\leq \varepsilon \end{aligned}$$

Funkcje mechaniki molekularnej

Ogólne działanie algorytmu najszybszego spadku:

1. Znajdowanie największej pochyłości.
2. Jeżeli pochyłość jest $\leq \varepsilon$, wówczas stop.
3. Schodzenie w tym kierunku, dopóki wartość funkcji maleje.
4. Po zatrzymaniu, idź do pierwszej linii.

Funkcje mechaniki molekularnej

Ogólne działanie algorytmu sprzężonych gradientów:

1. Znajdowanie największej pochyłości.
2. Jeżeli pochyłość jest $\leq \epsilon$, wówczas stop.
3. Jeżeli to krok nr 1, wówczas trzeba zapamiętać ten kierunek jako kierunek schodzenia.
4. Jeżeli nr kroku > 1 , trzeba wyznaczyć kierunek poszukiwania pośredni pomiędzy poprzednim kierunkiem i kierunkiem najszybszego spadku (sprzężone gradienty).
5. Schodzenie w tym kierunku, dopóki wartość funkcji maleje.
6. Po zatrzymaniu, idź do pierwszej linii.

Funkcje mechaniki molekularnej

Wady i zalety algorytmów minimalizacji funkcji energii:

- Najszybszego spadku:

Zalety:

Prosty, niewymagający sprzętowo, dobrze sprawdza się dla struktur dalekich od minimum.

Wady:

Mało efektywny w pobliżu minimum.

- Sprzężonych gradientów:

Zalety:

Niewymagający sprzętowo, szybsza zbieżność niż algorytmu najgłębszych kroków.

Wady:

Nieefektywny dla struktur dalekich od minimum.

Funkcje mechaniki molekularnej

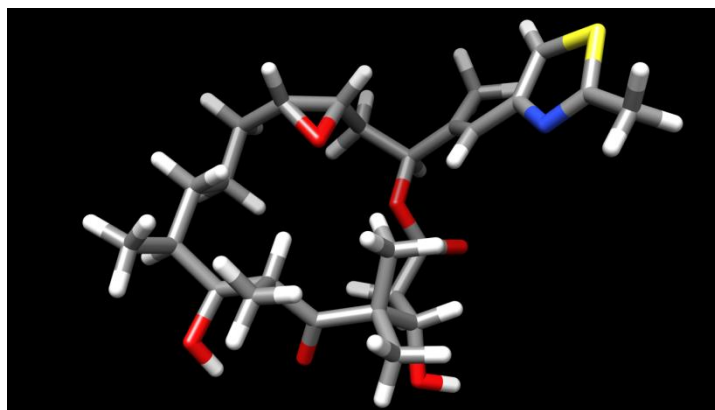
Porównanie szybkości zbiegania algorytmów najszybszego spadku i sprzężonych gradientów (liczba cykli).

Struktura startowa:

$E = 210,645$ [kcal/mol]

Grad = $18,404$ [kcal/molÅ]

Pole siłowe Amber99



Najszybszego spadku: limit gradientu $< 0,1$

Grad = $0,099$

$E = 184,460$

Ncykli = 578 cykli

Sprzężonych gradientów: limit gradientu $< 0,1$

Grad = $0,097$

$E = 183,234$

Ncykli = 149 cykli

Funkcje mechaniki molekularnej

Ze względu na charakterystyczną parametryzację pól siłowych mechaniki molekularnej, nie można porównywać wyników obliczeń energii przeprowadzonych przy użyciu różnych pól siłowych.

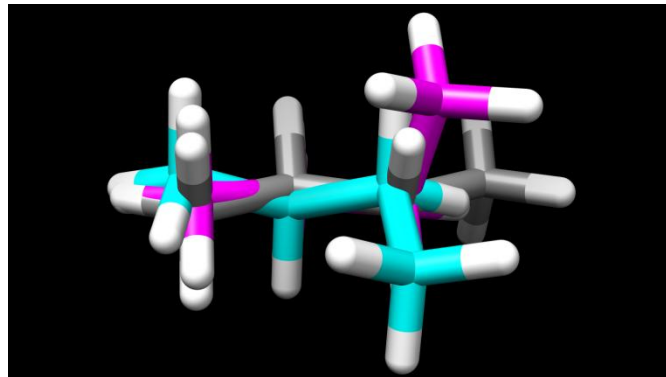
Wyniki optymalizacji geometrii cząsteczki epotilonu A dla różnych pól siłowych przy użyciu algorytmu sprzężonych gradientów:

MM+:	E = 213,118	Grad = 0,090	Ncykli = 180
Amber99:	E = 183,234	Grad = 0,097	Ncykli = 149
CHARMM27:	E = 193,777	Grad = 0,099	Ncykli = 219
OPLS:	E = 175,550	Grad = 0,097	Ncykli = 179

Funkcje mechaniki molekularnej

Ostatnią z trzech głównych funkcji mechaniki molekularnej jest (szybkie) przeszukiwanie przestrzeni konformacyjnej cząsteczek.

Dla małych cząsteczek, możliwe jest przeprowadzenie wyczerpującego przeszukania przestrzeni konformacyjnej.



Co jednak zrobić w przypadku biologicznych makromolekuł?

Funkcje mechaniki molekularnej

Liczba możliwych konformacji rośnie drastycznie przy zwiększaniu się liczby kątów torsyjnych.

Dla związków acyklicznych jest to:

$$\text{Teoretyczna liczba konformacji} = (360^\circ / \text{kąt obrotu}^\circ)^{(\text{liczba kątów torsyjnych})}$$

Dla związków cykliczno-acyklicznych jest to:

Teoretyczna liczba konformacji =

$$(360^\circ / \text{kąt obrotu}^\circ)^{(\text{liczba kątów torsyjnych})} (120^\circ / \text{kąt obrotu}^\circ)^{(\text{liczba kątów torsyjnych}_2)}$$

Funkcje mechaniki molekularnej

Rozpatrzmy prosty przykład niewielkiej cząsteczki o 5 giętkich kątach torsyjnych. Obrót wokół osi wiązania co 60° . Mamy zatem:

$$(360^\circ/60^\circ)^5 = 7776 \text{ konformacji}$$

Niech czas generowania pojedynczej konformacji i obliczenia jej energii wyniesie 1 [s], wówczas cała przestrzeń konformacyjna zostanie przeszukana w ok. 2,16 [h].

Co jednak, gdy weźmiemy pod uwagę białko złożone ze 100 aminokwasów. Ponieważ pewne konformacje są preferowane, przyjmijmy średnio również 6 pozycji na aminokwas. Mamy zatem:

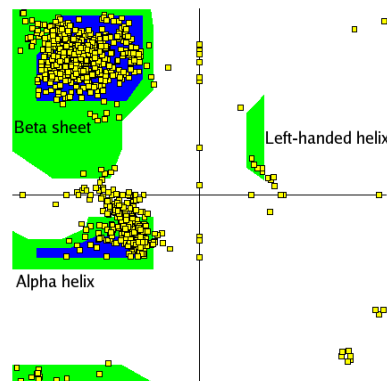
$$(360^\circ/60^\circ)^{100} = 6,533 \cdot 10^{77} \text{ konformacji}$$

Funkcje mechaniki molekularnej

W rzeczywistości jednak wartość ta prawdopodobnie przekracza

$$10^{100} = \text{googol}$$

W przypadku łańcucha głównego polipeptydu, można sobie jednak w pewien sposób ułatwić zadanie. Stosując siatkę Ramachandrana, można ograniczyć się do preferowanych kombinacji kątów ϕ względem ψ .



[http://en.wikipedia.org/wiki/Ramachandran_plot]

W tej sytuacji nie pozostaje nic innego jak uciec się do struktur eksperymentalnych (np. określonych metodą dyfrakcji promieni X).

Zastosowania mechaniki molekularnej

- Badanie konformacji miejsc aktywnych w białkach.
- Projektowanie nowych białek.
- Projektowanie leków.
- Dokowanie.

Dynamika Molekularna

Plan wykładu

- Podstawy teoretyczne dynamiki molekularnej
- Funkcje dynamiki molekularnej (symulacja ewolucji układu w czasie w różnych zespołach kanonicznych)
- Zastosowania dynamiki molekularnej

Podstawy teoretyczne

Dynamika molekularna pozwala na uwzględnienie oddziaływań dynamicznych, jak i termodynamicznych w celu symulowania bardziej rzeczywistego zachowania się układu, w przeciwieństwie do mechaniki molekularnej (temperatura 0 K, układ statyczny).

Zgodnie z twierdzeniem „równego podziału” (ekwipartycji) mamy:

$$E_k(T) = \frac{3}{2}Nk_B T = \sum_i \frac{mv_i^2}{2}$$

$$E_p(T) = E_p(0) + \frac{3}{2}Nk_B T$$

Podstawy teoretyczne

A zatem:

$$E_{tot}(T) = E_p(T) + E_k(T)$$

Więc:

$$E_{tot}(T) = E_p(0) + 3Nk_B T$$

Znamy już wyrażenia na energię potencjalną i kinetyczną, trzeba więc w jakiś sposób wprowadzić badany układ w ruch. Prędkości początkowe najłatwiej generować z rozkładu Boltzmanna.

Ponieważ operujemy w zakresie mechaniki Newtonowskiej mamy:

$$F = ma$$

Podstawy teoretyczne

Dalej:

$$a = \frac{d^2x}{dt^2}$$

Czyli:

$$\frac{d^2x}{dt^2} = \frac{F}{m} \qquad \frac{dx}{dt} = v$$

Zakładając, że $a = \text{const}$, wyrażenie na położenie w funkcji czasu:

$$x_n = x_{n-1} + v_{n-1}t + \frac{at^2}{2}$$

Podstawy teoretyczne

Zakładając niezmiennosc sił działających przez bardzo krótki czas (Δt) np. 1 lub 2 fs, możemy znaleźć nowe położenia i prędkości atomów z wyrażeń:

$$x_n = x_{n-1} + v_{n-1}\Delta t + \frac{a\Delta t^2}{2} \qquad v_n = v_{n-1} + a\Delta t$$

Mając dane równania ruchu, trzeba zastosować jakiś algorytm ich rozwiązania.
Założmy:

$$\frac{\Delta v}{\Delta t} = \frac{F}{m} \qquad \frac{\Delta x}{\Delta t} = v$$

Dają prędkości i położenia atomów w czasie $t+\Delta t$:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + v\Delta t \qquad v(t + \Delta t) = v(t) + \frac{F\Delta t}{m}$$

Podstawy teoretyczne

Powyższe rozwiązanie nie jest stosowane z powodu generowania problemów numerycznych. Można zastosować jednak inne podejścia:

Algorytm Verleta:

Rozwinięcie w szereg Taylora położenia jako funkcji czasu w czasie $t+\Delta t$ oraz $t-\Delta t$:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{a(t)\Delta t^2}{2} + \frac{\dot{a}(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

$$x(t - \Delta t) = x(t) - v(t)\Delta t + \frac{a(t)\Delta t^2}{2} - \frac{\dot{a}(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

Dodając stronami otrzymujemy postać algorytmu:

$$x(t + \Delta t) = 2x(t) - x(t - \Delta t) + a(t)\Delta t^2 + O(\Delta t^4)$$

Podstawy teoretyczne

Prędkości w czasie t można obliczyć, korzystając z twierdzenia o średniej wartości:

$$v(t) \cong \frac{x(t + \Delta t) - x(t - \Delta t)}{2\Delta t}$$

Algorytm zabiegu skoku:

Rozwijamy funkcję położenia oraz prędkości w szereg Taylora:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{a(t)\Delta t^2}{2} + \frac{\dot{a}(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) + a(t)\Delta t + \frac{\dot{a}(t)\Delta t^2}{2} + \frac{\ddot{a}(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

Podstawy teoretyczne

Oraz:

$$x(t - \Delta t) = x(t) - v(t)\Delta t + \frac{a(t)\Delta t^2}{2} - \frac{\dot{a}(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

$$v(t - \Delta t) = v(t) - a(t)\Delta t + \frac{\dot{a}(t)\Delta t^2}{2} - \frac{b(t)\Delta t^3}{6} + O(\Delta t^4)$$

Odejmujemy stronami:

$$x(t + \Delta t) - x(t - \Delta t) = v(t)2\Delta t + O(\Delta t^3)$$

$$v(t + \Delta t) - v(t - \Delta t) = a(t)2\Delta t + O(\Delta t^3)$$

Podstawy teoretyczne

Funkcję położenia przesuwamy w czasie o $-\Delta t$, mamy więc:

$$x(t) = x(t - 2\Delta t) + v(t - \Delta t)2\Delta t + O(\Delta t^3)$$

Ustalamy $2\Delta t = \Delta t$ i mamy:

$$x(t) = x(t - \Delta t) + v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t + O(\Delta t^3)$$

$$v\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) = v\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + a(t)\Delta t + O(\Delta t^3)$$

Podstawy teoretyczne

W celu obliczenia energii potencjalnej, korzystamy z pola siłowego mechaniki molekularnej. Należy tutaj jednak wspomnieć, że takie obliczenia w toku całej symulacji wykonuje się bardzo wiele razy, a zatem należy jakoś zaradzić gwałtownie wzrastającemu kosztowi obliczeń.

Przykład: dla układu o dwukrotnie większej liczbie atomów, dwukrotnie wzrośnie liczba oddziaływań wzdłuż wiązań (między atomami), ale czterokrotnie liczba oddziaływań dalekozasięgowych (elektrostatycznych i van der Waalsa).

Metody te to np.:

- Odcięcie oddziaływań.
- Metoda multipoli komórkowych.
- Metoda Ewalda.

Podstawy teoretyczne

Ponieważ temperatura, zdefiniowana jest jako średnia po energiach kinetycznych wszystkich atomów, niemożliwym jest ściśle ustalenie temperatury w czasie symulacji, jest natomiast możliwa do zachowania stała wartość średnia.

W celu skalowania temperatury używa się różnych podejść:

- Skalowania prędkości (np. termostat Berendsena).
- Dodawania losowych sił (termostat Langevina, Andersena).
- Zastosowania dodatkowego stopnia swobody w układzie (termostat Nosé-Hoover).

Analogicznie, można użyć barostatu Berendsena czy Nosé-Hoovera do kontroli ciśnienia podczas symulacji.

Funkcje dynamiki molekularnej

Symulacje dynamiki molekularnej możemy prowadzić w różnych zespołach kanonicznych:

- Mikrokanonicznym ($N, V, E = \text{const}$).
- Kanonicznym (N, V, T).
- Izotermiczno-izobarycznym (N, P, T).
- Wielkim zespole kanonicznym (μ, V, T).

Obecnie, możemy prowadzić symulacje o czasie trwania ns lub nawet μs . W czasie symulacji możemy zbierać dane o energii całkowitej, kinetycznej, potencjalnej, otrzymać położenia i prędkości atomów. Możemy zatem przeszukiwać przestrzeń konformacyjną cząsteczek.

Funkcje dynamiki molekularnej

Dla małych cząsteczek, o niewielkich energiach przejścia, podczas odpowiednio długiej symulacji, możemy zbadać dużą część przestrzeni konformacyjnej cząsteczki. W przypadku molekuł o dużej liczbie atomów i wysokich energiach przejść konformacyjnych, klasyczna symulacja dynamiki molekularnej nie wystarczy.

W tym celu należy zwiększyć energię kinetyczną cząsteczki tak, aby możliwe było pokonanie bariery energetycznej. Trzeba zatem zwiększyć temperaturę symulacji. Protokół ten nazywa się symulowanym wyżarzaniem.

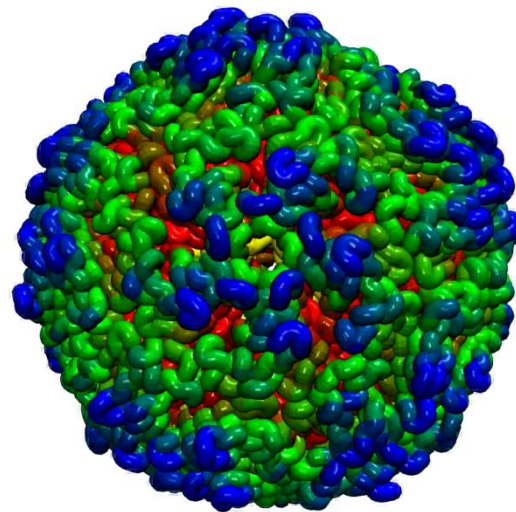
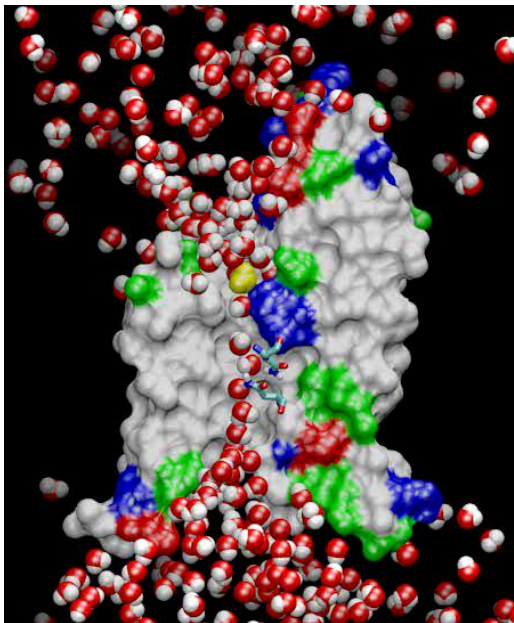
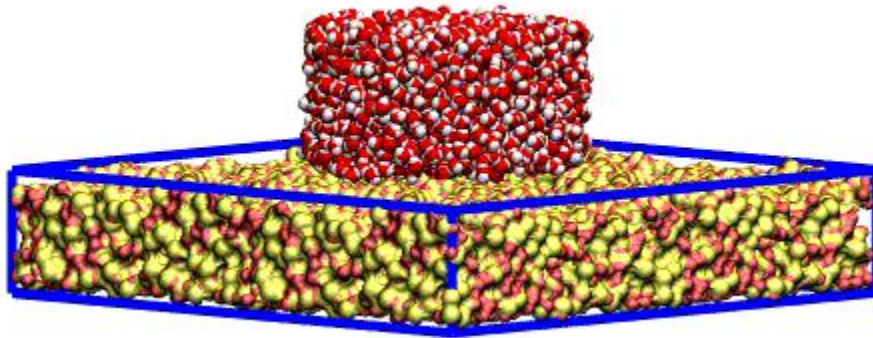
Układ podgrzewa się do bardzo wysokiej temperatury i powoli schładza. Po ustabilizowaniu energii, układ oscylujący wokół jakiegoś lokalnego minimum znów się podgrzewa, ale już do nieco niższej temperatury, co daje znów możliwość wyjścia minimum. Procedurę powtarza się do momentu, gdy temperatura dąży do 0 K.

Funkcje dynamiki molekularnej

Wówczas oczekujemy, że układ będzie w swoim minimum globalnym (nie zawsze tak jest).

Kolejną metodą pozwalającą na efektywne próbkowanie przestrzeni konformacyjnej i dającą spore szanse znalezienia minimum globalnego jest dynamika molekularna z wymianą replik.

Zastosowania dynamiki molekularnej



[<http://www.ks.uiuc.edu/Gallery/Movies/>]

Dziękuję za uwagę

Zagadnienia

- Podać kolejne etapy działania algorytmu najszybszego spadku.
- Podać kolejne etapy działania algorytmu sprzężonych gradientów.
- Wymienić oddziaływania uwzględnione w funkcji potencjału pola mechaniki molekularnej – podać odpowiednie wyrażenia.
- Jakie dodatkowe elementy w porównaniu z mechaniką są uwzględnione w dynamice molekularnej?
- Jakie własności układu otrzymujemy z mechaniki molekularnej?
- Jakie własności układu otrzymujemy z dynamiki molekularnej?