



**Молекулярная динамика  
(MD)  
лекция 2**

# Молекулярная механика

## Основы:

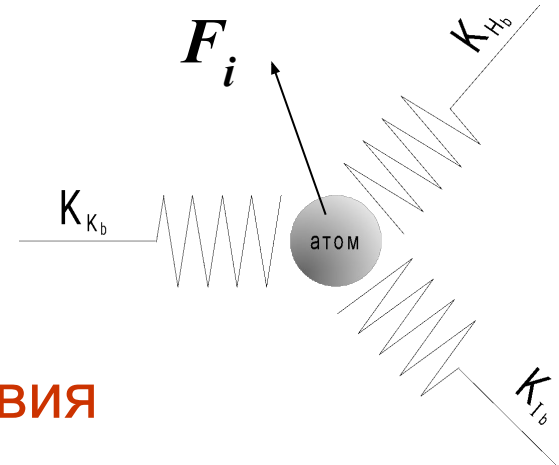
- Симуляции подчиняются законам классической физики. Движущая сила : Функции потенциальной энергии, минимизация энергии, молекулярная динамика.

## Использование:

- Поиск конформаций биомолекул.
- Исследование флуктуации и динамики биополимеров.
- Расчет, как самой свободной энергии систем, так и её изменение.

# Уравнение Ньютона

$$m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2} = \mathbf{F}_i = - \frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i}$$



## Ковалентные взаимодействия

$$V(r) = \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{torsions} k_\phi [\cos(n\phi + \delta) + 1]$$

$$+ \sum_{\substack{nonbond \\ pairs}} \left[ \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^6} \right]$$

## Не ковалентные взаимодействия

# Силовое поле, константы

Большинство значений можно получить из высокоточных расчётов QM *ab initio* (DFT B3LYP 6-31+G\*). Полученные значения "подгоняют" под уравнения силового поля.

Константы из уравнения :

- 1) связи ,  $K_b$ ,  $b_0$  ИР-спектроскопия, QM
- 2) углы  $K_\theta$ ,  $\theta_0$  ИР-спектроскопия, QM
- 3) торсионные углы  $K_\varphi$ ,  $\delta$  ИР-спектроскопия, ЯМР, QM
- 4) Частичные заряды  $q_i$  угадывание, термодинамика, QM
- 5) Параметры WdV  $A_{ij}$ ,  $C_{ij}$  угадывание, термодинамика, QM

# Молекулярная динамика

Сумма сил действующих  
на атом  $F_i = \sum_j F_{ij}$

$\Delta t$

интегрирование

Расчет новых координат

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

or

$$\frac{dr_i}{dt} = v_i; \quad \frac{dv_i}{dt} = \frac{F_i}{m_i}$$

# Методология подготовки системы для МД

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

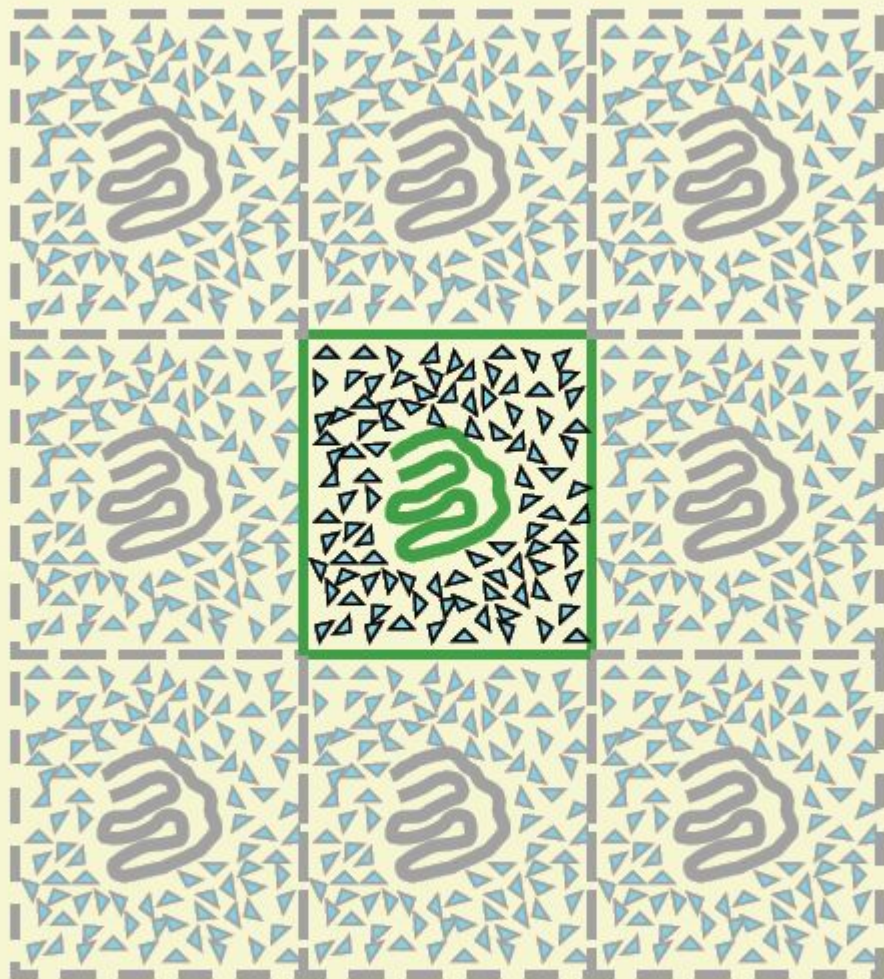
Выбор формы и размера ячейки

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

Добавление растворителя и ионов в ячейку

"Утряска" воды и ионов вокруг не подвижной  
молекулы

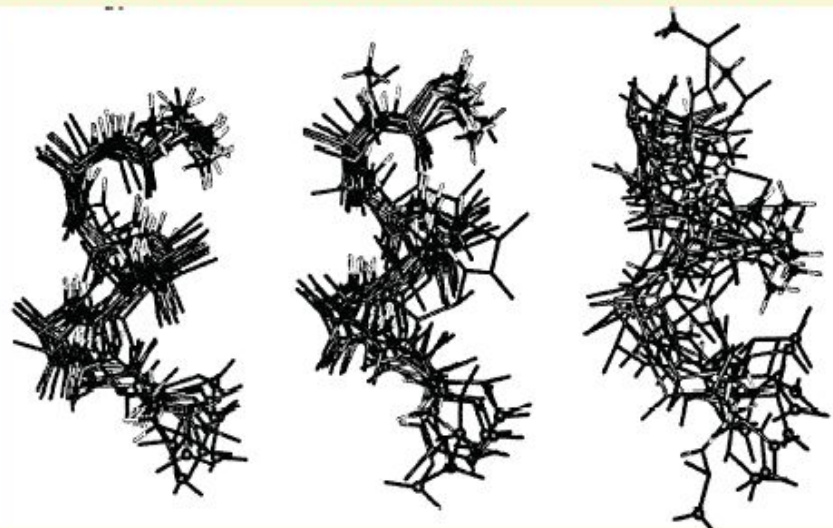
# Периодические граничные условия



20 Å box

30 Å box

40 Å box



МД поли-аланина показала искусственную стабилизацию альфа спирали, при использовании маленькой ячейки. Рекомендуется делать отступ между молекулой и гранью ячейки более 10Å.

# Что можно узнать из МД?

## ***равновесные свойства:***

- Константа связывания лиганда с белком
- Средняя потенциальная энергия системы
- Распределение жидкости вокруг различных элементов

## ***динамические и неравновесные свойства:***

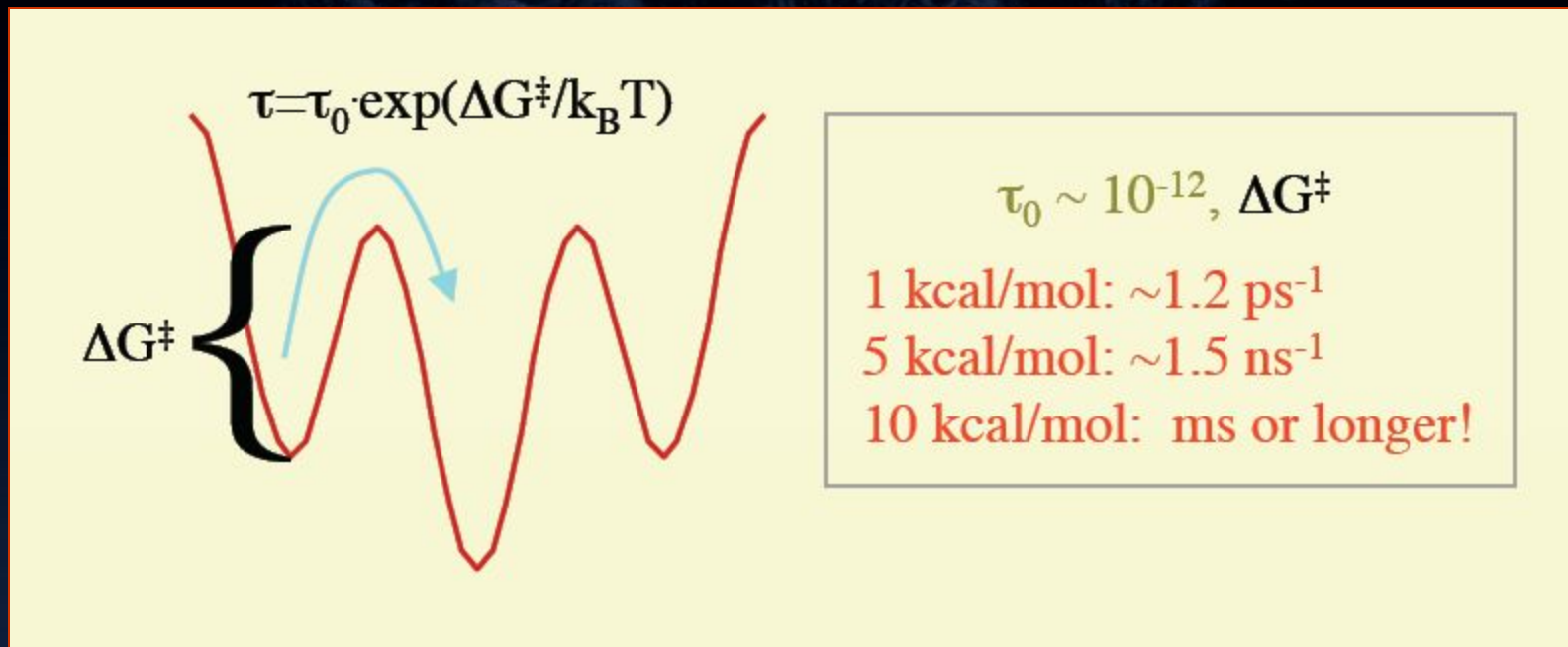
- Вязкость жидкости
- Процесс диффузии в мембраны
- Динамика фазовых изменений
- Кинетику реакции



# Ограничения МД

- Симуляции основаны на законе Ньютона
- Электроны не учитываются
- Силовые поля это приближение
- Удалённые взаимодействия обрезаются
- Граничные условия между ячейками не натуралистичны

# Длина траектории МД




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

# Удаленные электростатические взаимодействия

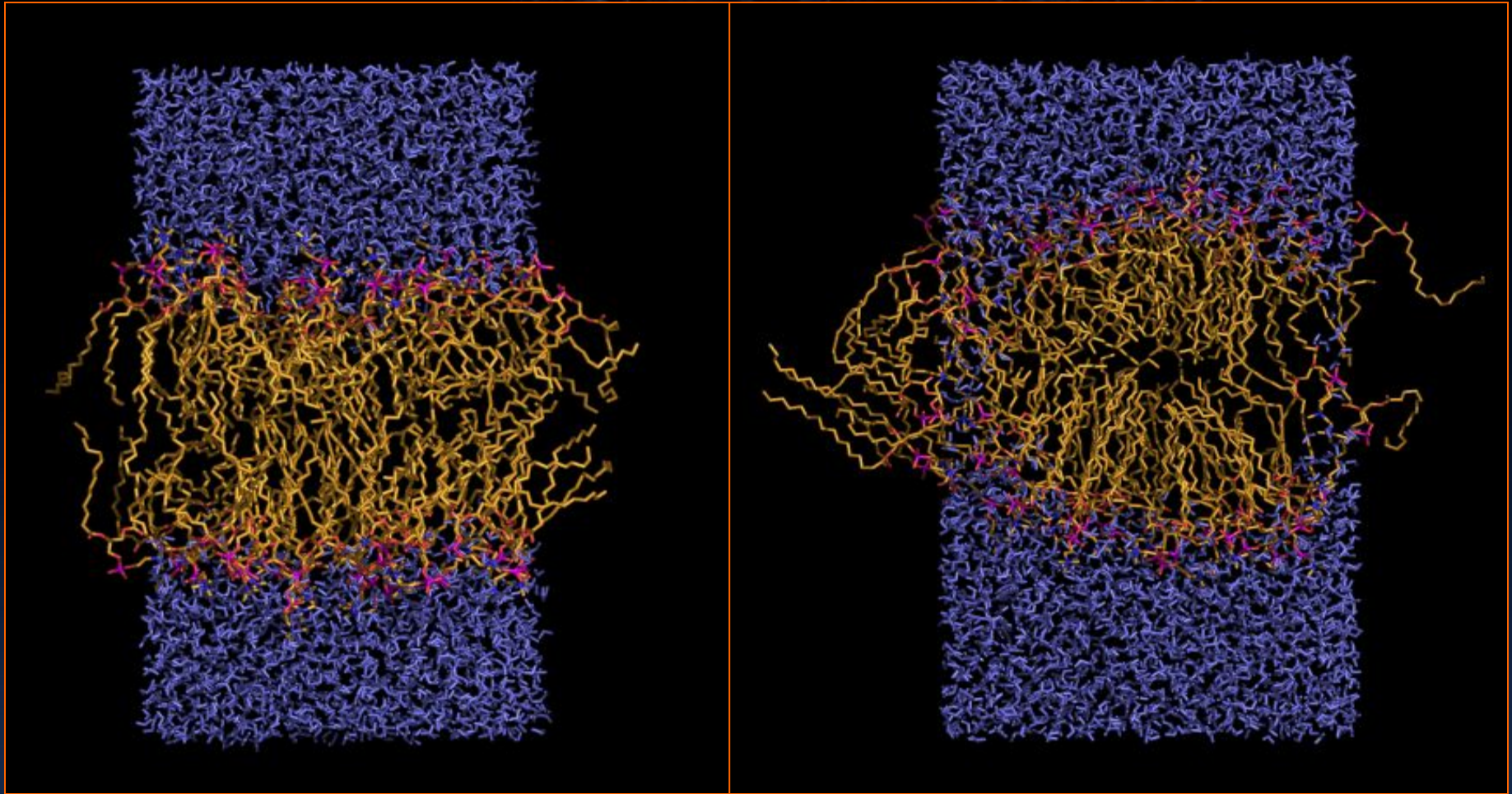
$$V = \frac{f}{2} \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z^*} \sum_i^N \sum_j^N \frac{q_i q_j}{\mathbf{r}_{ij, \mathbf{n}}}$$

# Удаленные электростатические взаимодействия

$$V = V_{dir} + V_{rec} + V_0$$
$$V_{dir} = \frac{f}{2} \sum_{i,j}^N \sum_{n_x} \sum_{n_y} \sum_{n_z^*} q_i q_j \frac{\text{erfc}(\beta r_{ij,n})}{r_{ij,n}}$$
$$V_{rec} = \frac{f}{2\pi V} \sum_{i,j}^N q_i q_j \sum_{m_x} \sum_{m_y} \sum_{m_z^*} \frac{\exp(-(\pi \mathbf{m}/\beta)^2 + 2\pi i \mathbf{m} \cdot (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j))}{m^2}$$
$$V_0 = -\frac{f\beta}{\sqrt{\pi}} \sum_i^N q_i^2,$$


Приемлемый выход это PME, particle mesh Ewald алгоритм. Использует FFT, быстрые преобразования Фурье

# Самосборка бислоя



Self-assembly with PME

Self-assembly with Cut-off

# Алгоритмы минимизации энергии СИСТЕМЫ

## Steepest descent (крутой спуск)

$$\mathbf{r}_{n+1} = \mathbf{r}_n + \frac{\mathbf{F}_n}{\max(|\mathbf{F}_n|)} h_n$$

$h^n$  максимальное смещение

Если  $(V_{n+1} < V_n)$  то новые координаты принимаются и  $h_{n+1} = 1.2h_n$ .

Если  $(V_{n+1} \geq V_n)$  то новые координаты не принимаются и  $h_n = 0.2h_n$ .

# Алгоритмы минимизации энергии системы

## Conjugate Gradient (сопряженный градиент)

$$f'(x) = \begin{bmatrix} \frac{\partial}{\partial x_1} f(x) \\ \frac{\partial}{\partial x_2} f(x) \\ \vdots \\ \frac{\partial}{\partial x_n} f(x) \end{bmatrix}$$

Окончание минимизации определяется значением максимальной силы в системе, указанным в mdr файле.

Рекомендуется для подготовки системы к анализу нормальных мод. Не может использоваться при использовании ограничений (dummies).

# Алгоритмы минимизации энергии системы

## L-bfgs

Строит обратный Гессиан системы и находит градиент уменьшения энергии.

Очень эффективный алгоритм. Рекомендуется использовать вместе с PME.



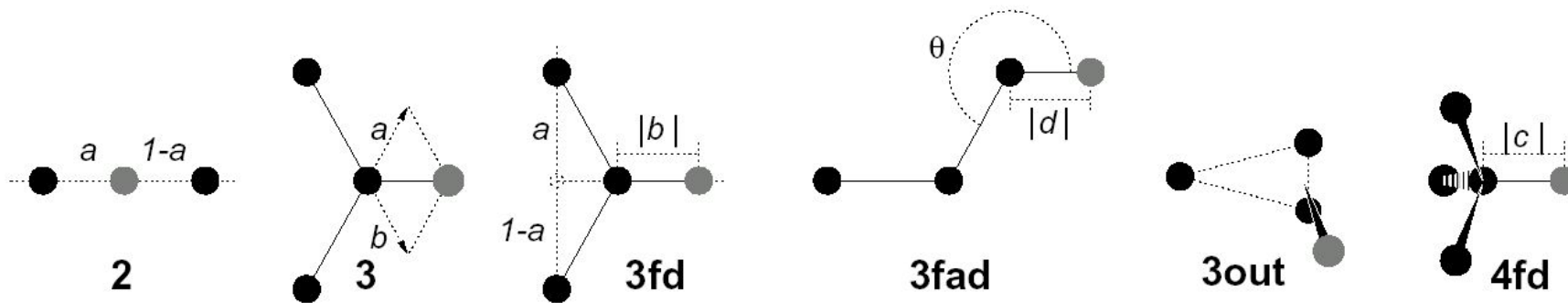
# Увеличение шага интегратора МД

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

$$V = V(\mathbf{r}_d, \mathbf{r}_1.. \mathbf{r}_n) = V^*(\mathbf{r}_1.. \mathbf{r}_n) \quad \mathbf{F}'_i = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_d}{\partial x_i} & \frac{\partial y_d}{\partial x_i} & \frac{\partial z_d}{\partial x_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial y_i} & \frac{\partial y_d}{\partial y_i} & \frac{\partial z_d}{\partial y_i} \\ \frac{\partial x_d}{\partial z_i} & \frac{\partial y_d}{\partial z_i} & \frac{\partial z_d}{\partial z_i} \end{bmatrix} \mathbf{F}_d$$

$$\mathbf{F}_i = -\frac{\partial V^*}{\partial \mathbf{r}_i} = -\frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_i} - \frac{\partial \mathbf{r}_d}{\partial \mathbf{r}_i} \frac{\partial V}{\partial \mathbf{r}_d} = \mathbf{F}_i^{direct} + \mathbf{F}'_i$$

# Конструкции атомов-пустышек в GROMACS



Время расчёта

- Атомы входящие в конструкцию
- Атомы - пустышки

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

# МД с поляризацией (Shell MD)

Используется поляризационная модель Дика и Оверхаузера. В этой модели частица представляющая степени свободы электронного облака прикреплена к ядру «пружинкой».

$$\mathbf{F}_S = \mathbf{F}_{bond} + \mathbf{F}_{nb} \longleftarrow \text{const}$$

$$\mathbf{F}_{bond} = k_b (\mathbf{x}_S - \mathbf{x}_A)$$

# Стохастическая динамика

$$m_i \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} = -m_i \xi_i \frac{d\mathbf{r}_i}{dt} + \mathbf{F}_i(\mathbf{r}) + \dot{\mathbf{r}}_i$$

$\xi_i$  Константа фрикции

$\dot{\mathbf{r}}_i$  «Процесс шума»

Используется при симуляции кристаллов

# Броуновская динамика

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \frac{1}{\gamma_i} \mathbf{F}_i(\mathbf{r}) + \dot{\mathbf{r}}_i$$

$\gamma_i$  Коэффициент трения  
 $\dot{\mathbf{r}}_i$  «Процесс шума»

$$\gamma_i = m_i / \xi_i$$

Используется для изучения диффузии молекул.

Можно использовать большой шаг.

Алгоритм контроля длины связей: только LINCS

# Анализ нормальных мод

Выявление гармонических колебаний молекулы.

$$R^T M^{-1/2} H M^{-1/2} R = \text{diag}(\lambda_1, \dots, \lambda_{3N})$$
$$\lambda_i = (2\pi\omega_i)^2$$

Последовательность использования программ пакета GROMACS:

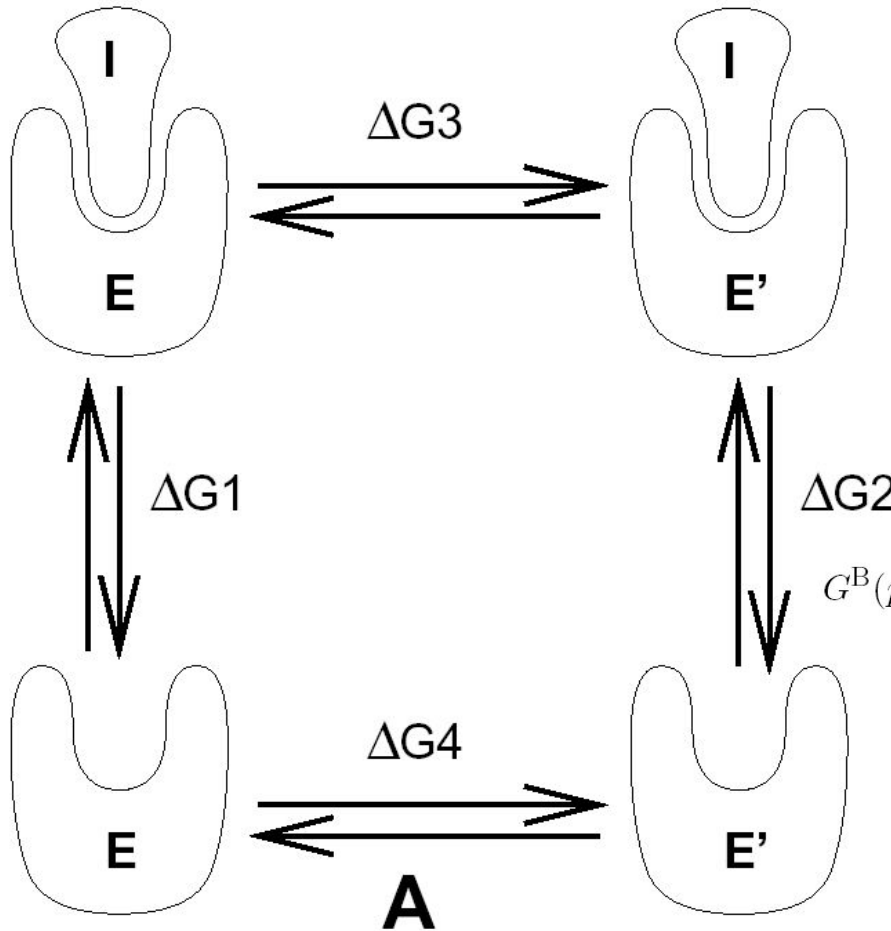
Mdrun –минимизация энергии.

g\_nmeig - диагонализация Гессиан матрицы

g\_anaeig - анализ

# Расчёт свободной энергии

Используются методы медленного роста



$$A(\lambda) = -k_B T \ln Q$$

$$Q = c \int \int \exp[-\beta H(p, q; \lambda)] dp dq$$

$$G(\lambda) = -k_B T \ln \Delta$$

$$\Delta = c \int \int \int \exp[-\beta H(p, q; \lambda) - \beta pV] dp dq dV$$

$$G = A + pV,$$

$$A^B(V, T) - A^A(V, T) = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{NVT; \lambda} d\lambda$$

$$G^B(p, T) - G^A(p, T) = \int_0^1 \left\langle \frac{\partial H}{\partial \lambda} \right\rangle_{NpT; \lambda} d\lambda.$$

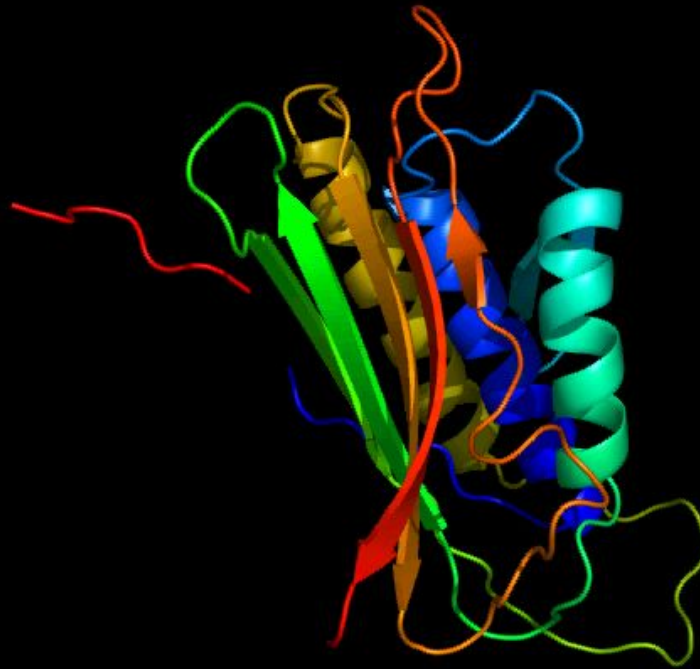
$$G^B(p) - G^A(p) = A^B(V) - A^A(V) - \int_p^{p^B} [V^B(p') - V] dp'$$

Используется для сравнения комплексов мутантных белков с лигандом или наоборот различных лигандов с белком.

# Существенная динамика

(principal component analysis, essential dynamics)

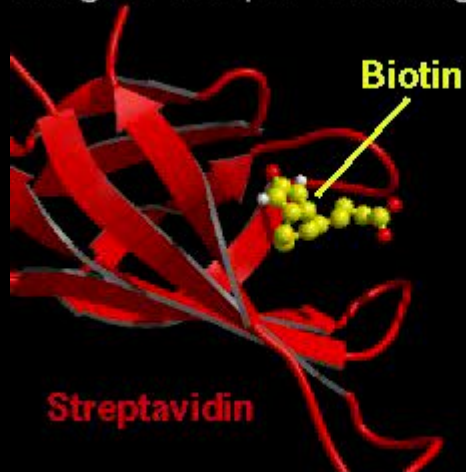
$$C_{ij} = \left\langle M_{ii}^{\frac{1}{2}} (x_i - \langle x_i \rangle) M_{jj}^{\frac{1}{2}} (x_j - \langle x_j \rangle) \right\rangle$$



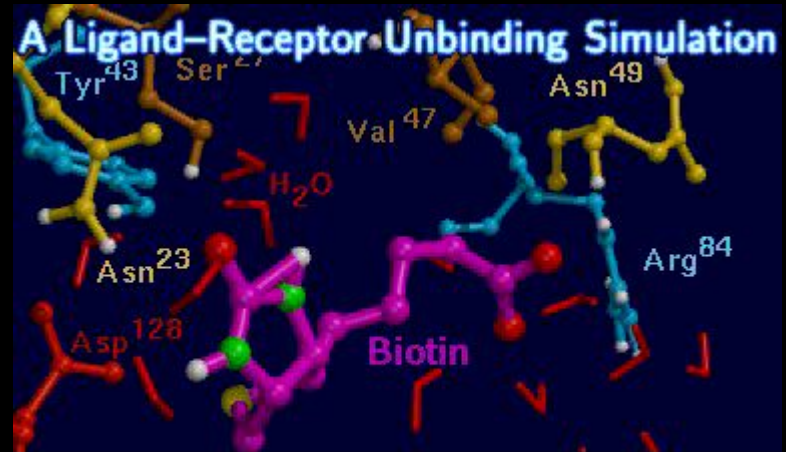


# Управляемая динамика (steer MD)

A Ligand-Receptor Unbinding Simulation



Helmut.Grubmueller@Physik.uni-muenchen.de



Helmut.Grubmueller@Physik.uni-muenchen.de

# Анализ траекторий

Gromacs предоставляет более 50 программ для анализа траекторий.  
Можно выделить ряд групп:

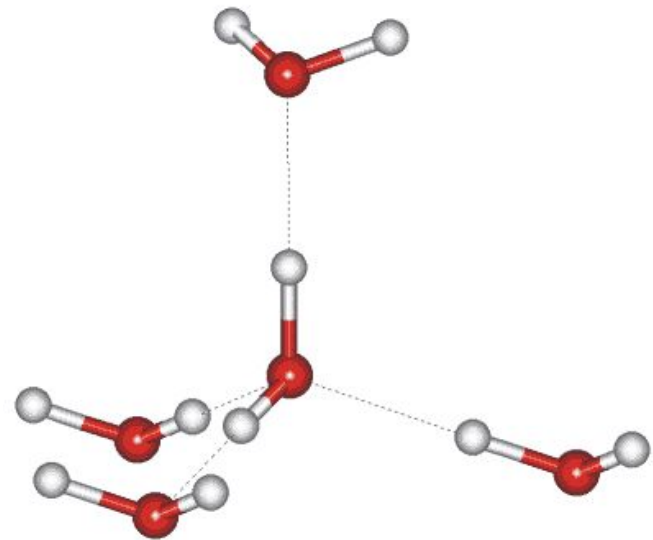
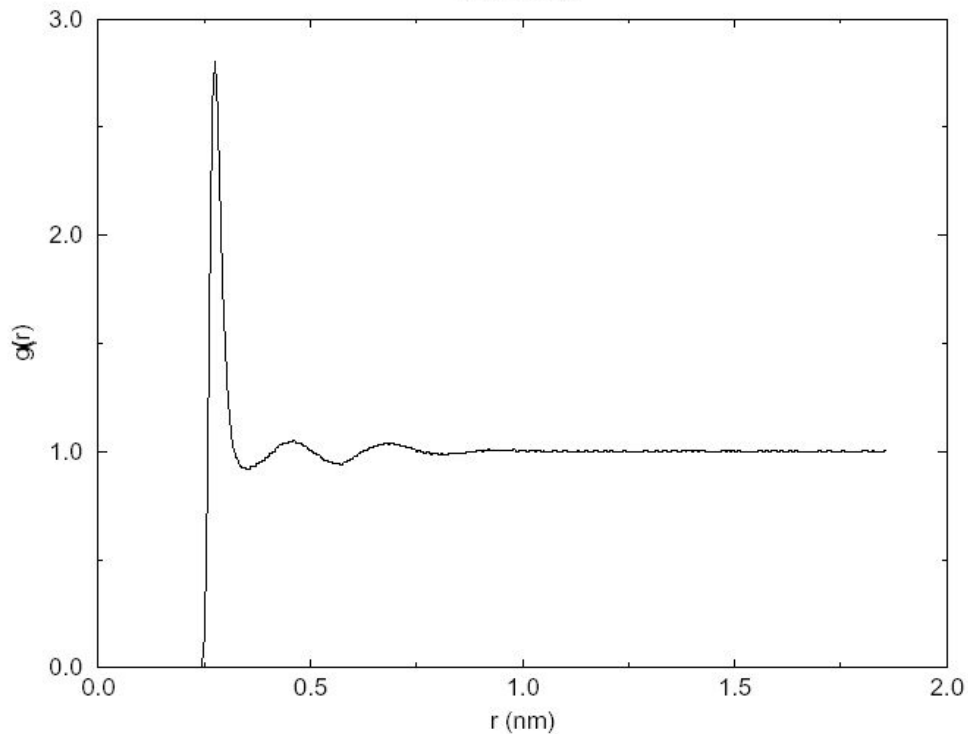
1. Общие свойства: `g_energy`, `g_com`
2. Функция кругового распределения: `g_rdf`
3. Связи, углы, торсионные углы : `g_bond`, `g_angle`, `g_sgangle`
4. Расстояния: `g_gyrate`, `g_sgangle`, `g_mindist`, `g_mdmat`
5. Белки : `g_hbond`, `do_dssp`, `g_rama`, `xrama`, `wheel`
6. Граница фаз: `g_order`, `g_density`, `g_potential`, `g_coord`

# RDF

$$g_{AB}(r) = \frac{\langle \rho_B(r) \rangle}{\langle \rho_B \rangle_{local}}$$
$$= \frac{1}{\langle \rho_B \rangle_{local}} \frac{1}{N_A} \sum_{i \in A} \sum_{j \in B} \frac{\delta(r_{ij} - r)}{4\pi r^2}$$

Gromacs RDF

OW1-OW1



# do\_dssp

## Secondary structure

