

Fyzika biopolymerů

Základy simulací

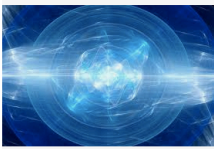
Robert Vácha

Kamenice 5, A4 2.13
robert.vacha@mail.muni.cz



Force Field

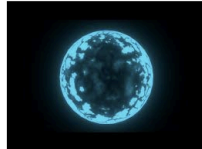
google



Force Field Analysis
free-management-ebooks.com



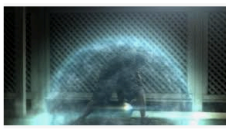
Force Field Development — L-P. Wang ...
lpwchem.org



Blender - Force Field Texture Tutorial ...
youtube.com



Into reality with force field patent ...
trustedreviews.com



An Accidentally Created Force Field ...
disclose.tv



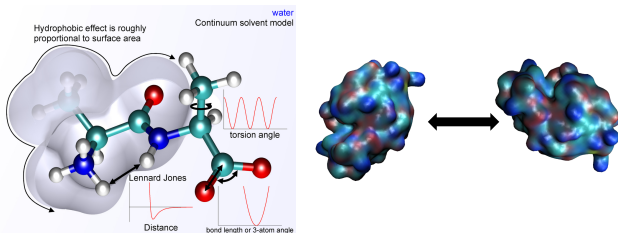
Magical Girl Lytical Nanoha Wiki ...
nanoha.fandom.com

2

Force Field

$V(\vec{r})$ - force field

- interakční potenciál ... přibližný
- soubor rovnic a parametrů popisujících interakce mezi částicemi systému
- odvozen fitováním experimentálních a *ab initio* či jinak vypočtených dat
- označován za empirický potenciál (ale není 100% protože obsahuje *ab initio* data)
- často dobře funguje jen na oblasti blízké fitovaným podmínkám (nejčastěji 300K, 1atm, ve vodném roztoku, pH neutrální, ...)
- obvykle se takto označuje atomový model, lze chápat obecněji i na zhrubené modely

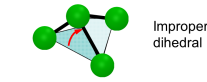
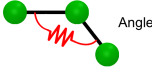
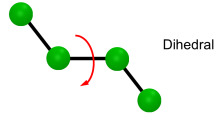
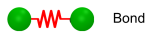


3

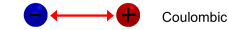
Force Field all-atom

$$V_{tot} = V_{bonded} + V_{nonbonded}$$

V_{bonded}



$V_{nonbonded}$

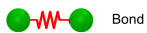


$$V_{tot} = \sum_{bonds} K_r (r - r_0)^2 + \sum_{angles} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 +$$

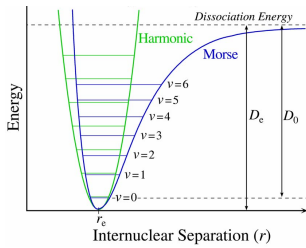
$$\sum_{dihed} \frac{V_n}{k} [1 + \cos(n\varphi - \gamma)] + \sum_{vdw} \left(\frac{A_{ij}}{R_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{R_{ij}^6} \right) + \sum_{elstat} \frac{q_i q_j}{\epsilon R_{ij}}$$

4

Force Field all-atom

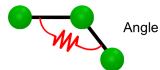


$$V_{morse}(r_{ij}) = D_{ij} [1 - \exp(-\beta_{ij}(r_{ij} - b_{ij}))]^2$$



$$V_b(r_{ij}) = \frac{1}{2} k_{ij}^b (r_{ij} - b_{ij})^2$$

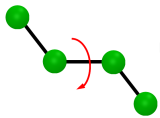
- v praxi často drženo (constrained)
na pevné rovnovážné hodnotě pro
urychlení simulací



$$V_a(\theta_{ijk}) = \frac{1}{2} k_{ijk}^\theta (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2$$

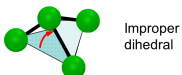
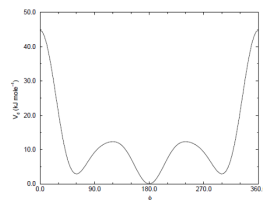
5

Force Field all-atom



$$V_d(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^5 k_{\phi_n} (1 + \cos(n\phi_n - \phi_{sn}))$$

$$V_{rb}(\phi_{ijkl}) = \sum_{n=0}^5 C_n (\cos(\psi))^n$$



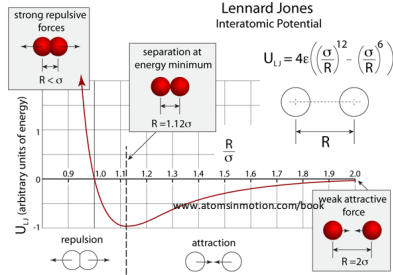
$$V_{id}(\xi_{ijkl}) = \frac{1}{2} k_\xi (\xi_{ijkl} - \xi_0)^2$$

6

Force Field all-atom



$$V_{LJ}(r_{ij}) = \frac{C_{ij}^{(12)}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_{ij}^{(6)}}{r_{ij}^6}$$



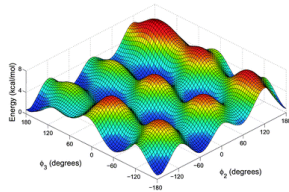
Coulombic

$$V_{ij} = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

7

Potential energy surface

Mnoharozměrný (počet stupňů volnosti) povrch potenciální energie po kterém se částice pohybují ... může být popsán pomocí kvantové teorie, forcefieldu, modelu...



Pro řešení pohybu v kvantové teorii separujeme pohyb elektronů a jader

Born-Oppenheimerova aproximace: elektrony se okamžitě přizpůsobují pohybu jader (jádra jsou mnohem těžší než elektrony), pohyb jader tedy lze řešit klasicky a pro každou konfiguraci jader vyřešit Schrodingerovu rovnici = vlnovou funkci rozložení elektronů

8

Molekulová dynamika (MD)

- řeší klasické Newtonovy rovnice

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i$$

$$-\frac{dV}{d\vec{r}_i} = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i}{dt^2}$$

$V(\vec{r})$ - force field

- výsledkem je trajektorie = set po sobě jdoucích konfigurací systému s definovaným časovým odstupem
- vlastnosti systému se počítají analýzou trajektorie
- musí být zadány počáteční podmínky - polohy a rychlosti všech částic
- používá forcefield, který musí mít definované síly (první derivace potenciálu)
- deterministická
- časově reversibilní
- zachování momentů hybnosti
- numerické řešení rovnic pomocí integrátoru

$$\vec{r}_i(t=0), \vec{v}_i(t=0)$$



$$\vec{r}_i(t), \vec{v}_i(t)$$

9

Molekulová dynamika (MD)

- Historie

1957 - Alder and Wainwright - basics of MD

1964 - Rahman - MD with Lennard-Jones potential, NVE, liquid argon

1967 - Verlet - Verlet integration algorithm and Verlet neighbor list

1974 - Stillinger and Rahman - MD of water

1981 - Andersen and Parrinello-Rahman - NPT

1986 - Nose and Hoover - NVT with Nose-Hoover thermostat

1985 - Car and Parrinello - ab initio MD

10

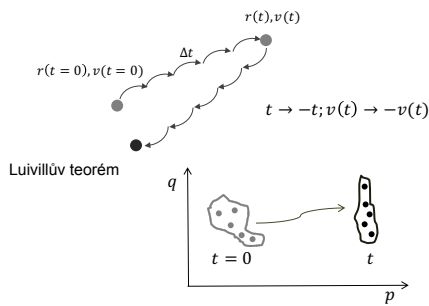
Integrátory = numerické řešení pohybových rovnic

Taylorův rozvoj

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i} \mathbf{f}_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^3)$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t}{m_i} \mathbf{f}_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^2)$$

není časově reverzibilní a nezachovává fázový objem



11

Integrátory

řešením reverzibility je symetrizace

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \Delta t \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i} \mathbf{f}_i(t) + \frac{\Delta t^3}{3!} \ddot{\mathbf{r}}_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^4)$$

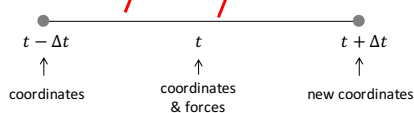
$$\mathbf{r}_i(t - \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) - \Delta t \mathbf{v}_i(t) + \frac{\Delta t^2}{2m_i} \mathbf{f}_i(t) - \frac{\Delta t^3}{3!} \ddot{\mathbf{r}}_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^4)$$

sečtením rovnic....

Verletův algoritmus

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{\Delta t^2}{m_i} \mathbf{f}_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^4)$$

$$\mathbf{v}_i(t) = \frac{\mathbf{r}_i(t + \Delta t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t)}{2\Delta t} + \mathcal{O}(\Delta t^3)$$



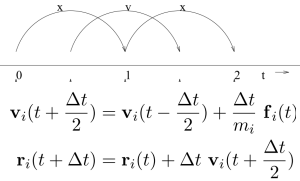
12

Integrátory

Leap-frog (Skákající žaby) algoritmus

algebraicky stejné řešení jako Verlet

- časově reverzibilní
- ale nezachovává fázový objem


$$v_i(t + \frac{\Delta t}{2}) = v_i(t - \frac{\Delta t}{2}) + \frac{\Delta t}{m_i} f_i(t)$$
$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \Delta t v_i(t + \frac{\Delta t}{2})$$

Rychlostní-Verletův algoritmus (Velocity-Verlet)

$$r_i(t + \Delta t) = r_i(t) + \Delta t v_i(t) + \frac{\Delta t^2}{m_i} f_i(t) + \mathcal{O}(\Delta t^3),$$

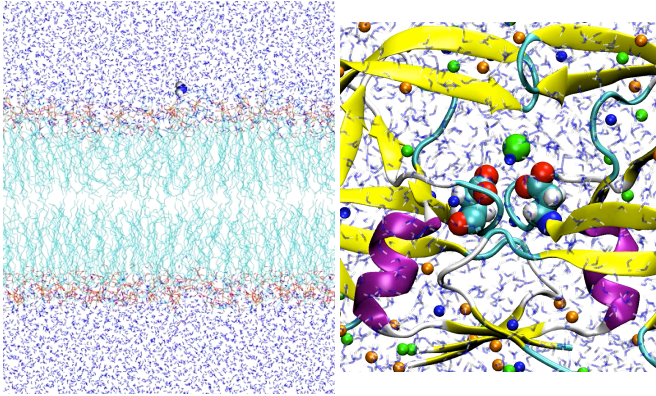
$$v_i(t + \Delta t) = v(t) + \frac{\Delta t}{2m_i} (f_i(t) + f_i(t + \Delta t)) + \mathcal{O}(\Delta t^3)$$

- je časově reverzibilní
 - zachovává fázový objem => ideální řešení
 - velmi stabilní
- ale zkontrolujte doporučení
používaného programu

Potřeba termostatu, barostatu, atd. !!! specifické přednášky

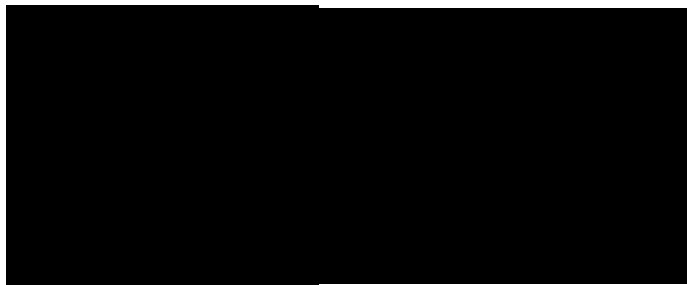
13

Příklady Molekulové dynamiky



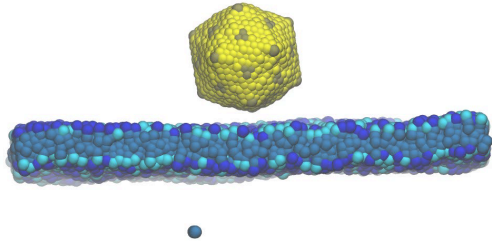
14

Příklady Molekulové dynamiky



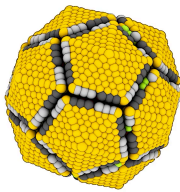
15

Příklady Molekulové dynamiky



16

Příklady Molekulové dynamiky



17

Monte Carlo (MC)

- obecná metoda na vzorkování pomocí náhodných čísel
- molekulární x nemolekulární (výpočet integrálů, diferenciálních rovnic atd.) používá se ve finančnictví, počítačové grafice nebo umělé inteligenci

Historie

- 1930s & 1940s – Fermi, Ulam, von Neumann: Los Alamos, the Manhattan project = procházení neutronů skrz materiál
- 1950s – Teller: vývoj vodíkové bomby
- 1953 – Metropolis (Metropolis-Hastings algorithm) "Equation of State Calculations by Fast Computing Machines"
- 1966 – Whittington et al. "Effect of density on configurational properties of long-chain molecules using a Monte Carlo method"
- 1987 – Li & Scheraga: Monte Carlo - minimalizace pro hledání mnoha minim v proteinovém sbalování (foldingu)
- 1992 – Leach: Dockování ligandu do proteinů s flexibilitou postraních řetězců
- 2011 – Chodera: Pohyb nerovnovážného kandidáta
- 2011 – Martinez Veracochea & Frenkel : Hybridizační pohyb vytvoření vazby mezi ligandy a receptory

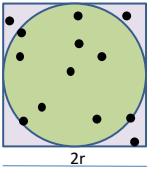
18

Příklad

Vypočítejte pi pomocí nahodného vzorkování bodu ve čtverci a jemu vepsanému kruhu

19

Řešení



Pravděpodobnost, že náhodný bod je v kruhu

$$P = \frac{A_{kruh}}{A_{ctverec}}$$

$$P = \frac{\pi R^2}{(2R)^2} = \pi/4$$

Obdobně lze spočítat objem velmi komplikovaných objektů

20

Kanonický soubor

- vzorkování konfigurací pomocí nahodných změn
- pravděpodobnost konfigurací je dán Boltzmannovým vztahem

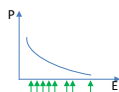
$$P(E) \approx e^{-\frac{E}{kT}}$$

- střední hodnota veličiny

$$\langle A \rangle = \frac{\sum A_i \exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right)}{\sum \exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right)}$$

- problém se vzorkováním - většinu času se vzorkují stavy, které přispívají minimálně, důležité stavy jsou málo vzorkovány

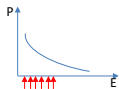
$$\langle A \rangle = \frac{\sum A_i \exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right)}{\sum \exp\left(-\frac{E_i}{kT}\right)}$$



21

Metropolis-Hastings algorithm

- vzorkuje se oblast (kofigurace), které jsou v kanonickém souboru důležité



- nové konfigurace jsou přijímány s pravděpodobností

$$p(\text{old} \rightarrow \text{new}) = e^{-\frac{E_{\text{new}} - E_{\text{old}}}{kT}} \quad \text{if } E_{\text{new}} > E_{\text{old}}$$

$$= 1 \quad \text{if } E_{\text{new}} \leq E_{\text{old}}$$

Příklad algoritmu:

1. náhodně vyber částici
2. vyber náhodný směr
3. pohni částici
4. přijmi novou polohu na základe pravděpodobnosti výše

22

Jak navrhnout nový krok

- Podmínka detailní rovnováhy (detailed balance condition)

$$P(\text{old})a(\text{old} \rightarrow \text{new}) = P(\text{new})a(\text{new} \rightarrow \text{old}) \quad \text{v rovnováze se zastoupení stavů nemění}$$

P je pravděpodobnost stavu, a je pravděpodobnost přechodu skládající se z pravděpodobnosti výběru daného pohybu krát pravděpodobnost přijetí daného pohybu p

- pokud je pravděpodobnost výběru daného pohybu vpřed a zpězd stejná existuje jednoduché pravidlo splňující podmínku rovnováhy (mohou být i další)

$$p(\text{old} \rightarrow \text{new}) = \frac{P(\text{new})}{P(\text{old})} \quad \text{if } P(\text{new}) < P(\text{old})$$

$$= 1 \quad \text{if } P(\text{new}) \geq P(\text{old})$$

např. v NPT (isobaricko-isochorickém) souboru

$$P(N, V) = V^N e^{-\frac{pV}{kT}} e^{-\frac{E}{kT}}$$

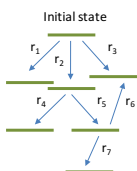
$$p(\text{old} \rightarrow \text{new}) = \min \left\{ 1, \exp \left[-\frac{E_{\text{new}} - E_{\text{old}}}{kT} + \frac{p(V_{\text{new}} - V_{\text{old}}) - NkT \ln(V_{\text{new}}/V_{\text{old}})}{kT} \right] \right\}$$

23

Kinetické Monte Carlo

- musíme znát rychlostní konstanty

$$\text{např. } \approx e^{-\frac{E_B}{kT}}$$



Algoritmus:

1. náhodně se vybere proces
2. proces se zrealizuje s pravděpodobností

$$P_i = \frac{r_i}{\sum r_k}$$

3. aktualizuj čas

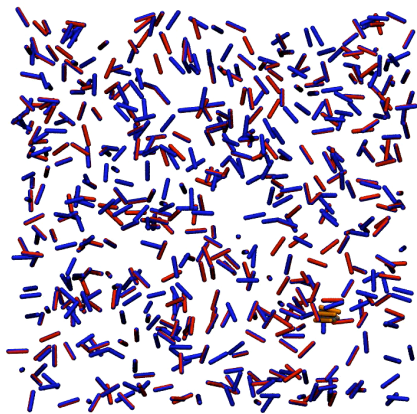
- existuje algoritmus bez zamítání procesů
- lze simulovat nerovnovážné procesy

Dynamické Monte Carlo

- musíme znát difuzní koeficienty (translační, rotační,...)
- parametry pohybů (maximální velikost pohybu, pravděpodobnost pohybu) se nastaví podle difuzních koeficientů
- konverguje k difuzivnímu (brownovskému) pohybu

24

Příklady Monte Carla



28

MD x MC

MD

výhody:

- dynamika vývoje systému automatickou součástí
- informace o rychlostech momentu atd
- rovnovážná i nerovnovážná
- jednoduchý algoritmus
- spousta optimalizovaného softwaru

nevýhody:

- pouze malé změny v jednotkových krocích = pomalost
- nutnost sil = pouze spojitě diferencovatelné potenciály
- potřeba dodatečných algoritmů a nastavení parametrů pro jiné než mikroaonické soubory

MC

výhody:

- obecnost a variabilita (systém, potenciály, termodynamický soubor, pohyby a změny systému)
- nevyžaduje síly
- možnost přesakovat bariéry, snadné úniky minim
- algoritmus více flexibilní
- snadno různé termodynamické soubory

nevýhody:

- systémy v rovnováze a bez dynamiky (nerovnováha a dynamika vyžadují speciální přístup)
- programy nejsou optimalizované, často vyžadují vlastní úpravu

29

Ergodická hypotéza

$$\langle X \rangle = \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{\tau} \int_0^{\tau} X(t) dt = \lim_{M \rightarrow \infty} \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M X_i$$

= průměr získaný pro malý počet molekul přes dlouhý čas je ekvivalentní průměrování přes velký počet molekul a krátký čas (v limitě: časový průměr pro jednu molekulu je ekvivalentní průměru pro velký počet molekul)

- výsledky simulací a experimentů představují průměrné hodnoty (průměrování přes počet molekul, čas)

30