

5.1 Mechanika molekularna. Pola siłowe.

Wiele układów interesujących chemika jest zbyt dużych, aby mogły być w rozsądnym czasie modelowane metodami kwantowochemicznymi. Sposobem radzenia sobie z tym problemem jest zaniedbanie ruchu elektronów w układzie i przyjęcie, że energia układu zależy jedynie od położenia atomów – jest to mechanika molekularna. Możliwość jej skutecznego działania zależy od spełnienia przybliżenia Borna-Oppenheimera przez dany układ oraz od znajomości pola siłowego – funkcyjnej zależności energii potencjalnej układu od położenia atomów.

Typowe, proste pole siłowe (zależność energii potencjalnej $V(\mathbf{r})$ N atomów o położeniach zadanych wektorem współrzędnych $\mathbf{r}$) ma postać:

$$V(\mathbf{r}) = V_b + V_a + V_t + V_{vdW} + V_{cc} \quad (*)$$

Poszczególne człony w tym wyrażeniu mają następujące znaczenie.

V_b to człon związany z energią rozciągania wiązań. W przybliżeniu harmonicznym energia potencjalna wiązania zależy od jego długości l jak

$$v(l) = \frac{k}{2}(l - l_0)^2,$$

gdzie l_0 to równowagowa długość wiązania a k stała siłowa.

V_a jest członem opisujący odkształcenia kątów. W przybliżeniu harmonicznym energia zależy od kąta θ jak

$$v(\theta) = \frac{a}{2}(\theta - \theta_0)^2,$$

gdzie θ_0 to równowagowa wartość kąta a a jest stałą siłową dla zginania.

Zarówno na V_b jak i V_a można zapisać bardziej skomplikowane wyrażenia wychodząc poza przybliżenie harmoniczne.

Człon V_t opisuje zmiany energii potencjalnej przy zmianie kątów dwuściennych ω (rotacji dookoła wiązania). Typowe wyrażenie na V_t ma postać

$$V_t = \sum_{n=0} \frac{V_n}{2} [1 + \cos(n\omega - \gamma)]$$

współczynniki V_n mają związek z wysokością bariery rotacji (jeśli w rozwinięciu byłby tylko jeden człon i zaniedba się inne oddziaływania, to V określałoby wysokość bariery).

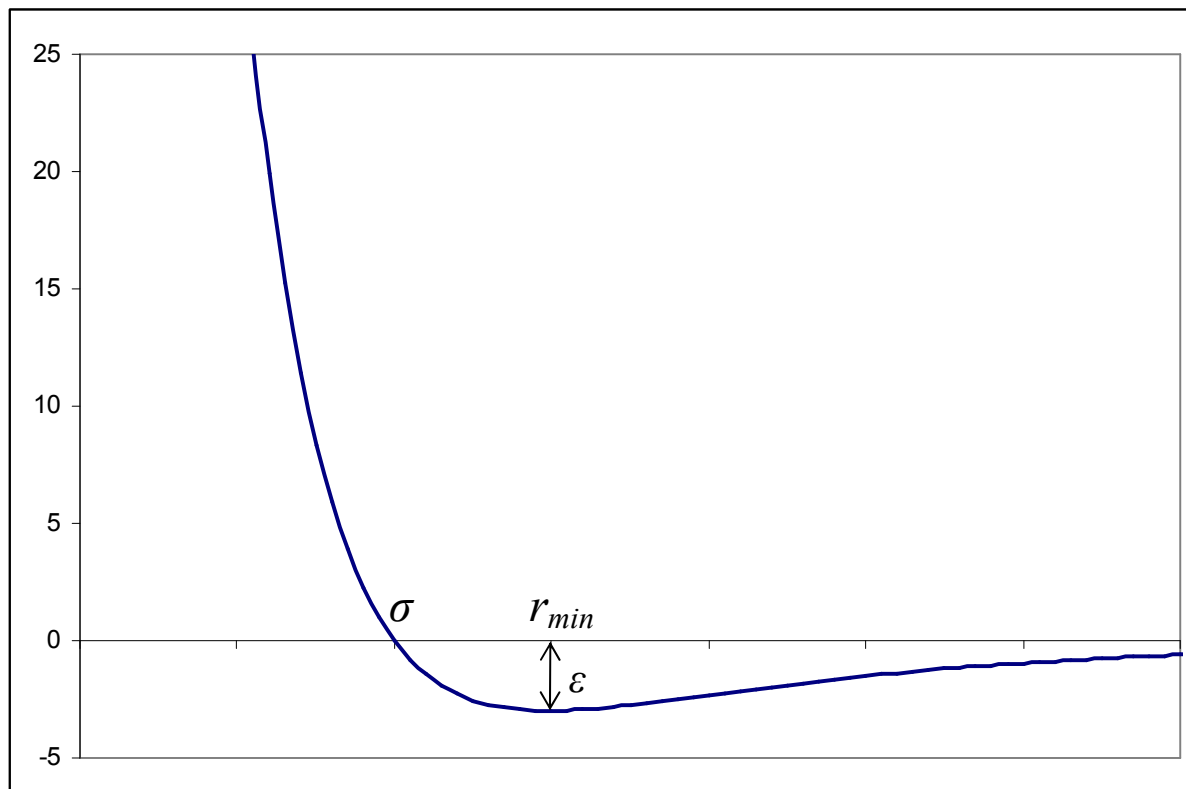
Człony V_b , V_a oraz V_t obliczane są odpowiednio dla par, trójek lub czwórek atomów połączonych wiązaniami chemicznymi, dlatego określa się je jako oddziaływania związane (*bonded interactions*).

V_{vdW} opisuje oddziaływania typu van der Waalsa. Oddziaływania te są krótkozasięgowe i składają się z oddziaływania dyspersyjnego, (przyciągającego) oraz członu odpychającego. Typową postacią potencjału van der Waalsa jest potencjał Lennarda-Jonesa (potencjał 12-6):

$$v(r) = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

Energia oddziaływania atomów odległych o r zależy tu od dwu parametrów: σ - odległości, dla której oddziaływanie przyjmuje wartość zero oraz ε - głębokości minimum. Często dla

opisania potencjału zamiast σ używa się $r_{\min} = 2^{1/6}\sigma$, czyli odległości, dla której energia oddziaływania osiąga minimum.



Wtedy potencjał Lennarda-Jonesa zapisać można jako

$$v(r) = \epsilon \left[\left(\frac{r_{\min}}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_{\min}}{r} \right)^6 \right]$$

Inne postaci funkcyjne oddziaływań van der Waalsa używają innych wykładników w członach, albo eksponencjalnej zależności dla członu odpychającego jak potencjał Buckinghama:

$$v(r) = A \exp(-Br) + Cr^{-6}$$

Parametry potencjału van der Waalsa zależą od typu oddziałujących atomów. Oznaczałoby to, że dla układu z N różnymi typami atomów należałoby wyznaczyć $N(N - 1)/2$ zestawów parametrów, co byłoby bardzo trudne i pracochłonne. Z tego powodu częściej wprowadza się parametry oddziaływania dla pojedynczych atomów a parametry dla par oblicza jako ich średnie.

Człon V_{cc} w potencjale podanym na początku rozdziału opisuje oddziaływania elektrostatyczne trwałych ładunków zlokalizowanych na atomach. Dla ładunków na atomach i i j równych odpowiednio q_i i q_j mamy

$$v(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}.$$

Inne sposoby opisu oddziaływania elektrostatycznego atomów używają oprócz ładunków dalszych członów rozwinięcia multipolowego (dipoli, kwadrupoli, ...).

Człony V_{vdW} i V_{cc} opisują oddziaływania niezwiązane (*non-bonded interactions*), jako że mogą przyjmować niezerową wartość dla każdej pary atomów, także niezwiązanych poprzez wiązania chemiczne.

Przyjmując typowe postacie poszczególnych członów oddziaływania wzór (*) możemy zapisać jako

$$V(\mathbf{r}) = \sum_{bonds} \frac{k_i}{2} (l_i - l_{0i})^2 + \sum_{angles} \frac{a_i}{2} (\theta_i - \theta_{0i})^2 + \sum_{torsions} \sum_n \frac{V_{ni}}{2} (1 + \cos(n\omega_i - \gamma_i)) + \\ + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

W stosowanych polach siłowych pojawiają się jeszcze inne człony np. opisujące wychylenia pozapłaszczyznowe lub człony sprzęgające długości wiązań i kąty.

Możliwe jest też obliczanie przyczynków polaryzacyjnych do energii potencjalnej: dla zadanych polaryzowalności atomów wyznacza się indukowane momenty dipolowe a później oblicza odpowiedni przyczynek do oddziaływań elektrostatycznych. Jest to jednak kosztowne, jako że polaryzacja jest przykładem oddziaływań wielociałowych – do obliczenia momentu dipolowego indukowanego na danym atomie potrzebna jest znajomość wszystkich pozostałych momentów dipolowych. Ich obliczenie prowadzi się zatem iteracyjnie do samouzgodnienia albo rozwiązując odpowiedni układ równań.

Często stosuje się też specjalne parametryzacje dla cząsteczek wody (np. reprezentując je jako nie 3 a 4 lub 5 punktów z ładunkami).

Wspomnijmy jeszcze, że ze względu na konieczność obliczania sił działających na atomy wyprowadza się i programuje wzory także na pochodne poszczególnych przyczynków energii względem odległości.

Układy dostępne do symulacji metodami opartymi na polach siłowych w dalszym ciągu składają się z niewielu cząsteczek. Mając np. układ 1000 cząsteczek rozpuszczalnika możemy badać nanokroplę cieczy w próżni, ale taki agregat nie nadaje się do badania własności ośrodka ciągłego. Wykorzystujemy wtedy periodyczne warunki brzegowe powtarzając periodycznie nasz układ (najczęściej prostopadłościan lub ośmiościan) w trzech kierunkach w przestrzeni. Atomy, które znajdują się na powierzchni naszej wyjściowej komórki oddziałują wtedy z cząsteczkami w replikach (*image cells*) tej komórki. Metoda ta pozwala na odnośnienie wyników do ciągłego ośrodka, może jednak spowodować artefakty (np. narzucając periodyczność pewnych oddziaływań).

Parametry pól siłowych można wyznaczać w oparciu o dane eksperymentalne dopasowując parametry tak, by zreprodukować pewne własności układu (np. częstości drgań, gęstość, ciepło parowania, dane rentgenograficzne). Można też posiłkować się wynikami obliczeń kwantowochemicznych bądź dla parametryzacji wybranych oddziaływań (np. barier rotacji lub dla wyznaczenia ładunków cząstkowych) bądź też próbując wyznaczyć systematycznie wszystkie parametry pola.

Istnieje wiele parametryzacji pól siłowych. Powszechnie znane to np. UFF, AMBER, CHARMM, MM2, MM3, OPLS.

5.2 Problemy z obliczaniem energii oddziaływań niezwiązanych.

Zauważmy, że w układach chemicznych każdy atom połączony jest wiązaniami chemicznymi ze skończoną i małą (zwykle 0 – 4) liczbą innych atomów. Oznacza to, że jeśli liczba atomów w badanym układzie wzrośnie n -krotnie, to liczba związanych oddziaływań, których energie musimy policzyć wzrośnie ok. $4n$ razy. Inna sytuacja jest w przypadku oddziaływań niezwiązanych – każdy atom oddziałuje z każdym, zatem n -krotny wzrost liczby atomów oznacza n^2 więcej członów do obliczenia.

Jednym ze sposobów radzenia sobie z tym problemem jest obcinanie oddziaływania powyżej pewnej granicznej odległości (*cutoff*). Przyjmujemy zatem, że dla odległości między oddziałującymi atomami mniejszej niż r_c energię oddziaływania obliczamy normalnie a dla odległości równej lub większej r_c energia ta wynosi 0. Oznacza to jednak, że dla odległości obcięcia następuje skok energii (a także siły działającej na atomy). Stosuje się zatem przesunięcie krzywej energii potencjalnej o stałą wartość, tak by przesunięty potencjał przyjmował wartość zero w punkcie obcięcia. Zapewnia to ciągłość energii, ale w dalszym ciągu siła działająca na atomy skokowo zmienia się dla odległości obcięcia. Jako środek zaradczy stosuje się funkcję przełączającą modyfikującą krzywą energii potencjalnej w pobliżu odległości obcięcia.

Przy zadawaniu odległości obcięcia należy ją dobrać tak, by wykluczyć możliwość oddziaływania atomu ze swoim obrazem w komórce-obrazie.

Obcinanie oddziaływań jest naturalnym sposobem radzenia sobie z oddziaływaniami van der Waalsa, które są bardzo krótkozasięgowe i na już na odległościach rzędu kilku wartości σ można je pominąć. Większym problemem są oddziaływania elektrostatyczne. Np. oddziaływania ładunków zależą od odległości jak $1/r$, są więc długozasięgowe. Metoda przycinania potencjału może powodować tu zbyt duże błędy.

Zauważmy, że liczba atomów znajdujących się w odległości r od danego punktu rośnie jak r^2 . Dlatego obliczając oddziaływania między ładunkami sumujemy przyczynki rzędu $1/r \cdot r^2$, czyli proporcjonalne do r . Szereg taki może być zbieżny tylko warunkowo (jeśli w ogóle jest zbieżny) a obliczenie jego przybliżonej sumy jest trudne. (Zwróćmy przy okazji uwagę, że dla oddziaływań van der Waalsa otrzymujemy szereg bezwzględnie zbieżny).

Jedną z metod obliczeń oddziaływania elektrostatycznego ładunków jest metoda Ewalda. Wprowadza się w niej fikcyjny rozkład rozmytego (najczęściej zgodnie z krzywą Gaussa) ładunku, kompensujący rzeczywiste ładunki w układzie i rozkład ładunków kompensujący fikcyjne ładunki. Ideą metody jest fakt, że korzystając z tożsamości

$$\frac{1}{r} = \frac{f(r)}{r} + \frac{1-f(r)}{r}$$

można sumowanie wolnozbieżnego szeregu zamienić na sumy dwu szeregów o lepszej zbieżności.

Drugą typową metodą obliczania oddziaływań elektrostatycznych jest szybka metoda multipoli (*fast multipole method*), gdzie układ dzieli się na komórki; następnie oblicza momenty multipolowe (ładunki, moment dipolowy, kwadrupolowy, itd.) komórek sumując momenty atomów wewnątrz komórki a później dla dostatecznie odległych komórek oblicza oddziaływania wykorzystując rozwinięcie multipolowe (a stosując zwykle sumowanie po parach oddziaływań dla komórek bliskich).

5.3 Dynamika molekularna. Algorytmy całkowania równań ruchu.

Mając zdefiniowane pole siłowe możemy obliczać energię układu dla zadanych położań atomów. Możemy też wyznaczyć siły działające na atomy (jako minus gradient energii potencjalnej; pomocna jest tu znajomość analitycznych wyrażeń na pochodne poszczególnych przyczynków do energii). Znając siły możemy wyznaczyć przyspieszenia poszczególnych atomów korzystając z zasady dynamiki Newtona

$$\mathbf{ma} = \mathbf{F}$$

Znajomość położań, prędkości i przyspieszeń atomów chwili czasu t pozwala nam wyznaczyć te wielkości w chwili $t + \delta t$. Możemy w ten sposób badać ewolucję układu w czasie. Jest to dynamika molekularna.

Algorytmy obliczania potrzebnych wielkości bazują na ich rozwinięciu w szereg Taylora, np. oznaczając położenia jako $\mathbf{r}$, prędkości (pierwsze pochodne położań) przez $\mathbf{v}$, przyspieszenia (drugie pochodne położań) jako $\mathbf{a}$, kolejne pochodne jako $\mathbf{b}$, $\mathbf{c}$, itd. mamy:

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} (\delta t)^2 \mathbf{a}(t) + \frac{1}{6} (\delta t)^3 \mathbf{b}(t) + \dots$$

$$\mathbf{v}(t + \delta t) = \mathbf{v}(t) + \delta t \mathbf{a}(t) + \frac{1}{2} (\delta t)^2 \mathbf{b}(t) + \dots$$

$$\mathbf{a}(t + \delta t) = \mathbf{a}(t) + \delta t \mathbf{b}(t) + \frac{1}{2} (\delta t)^2 \mathbf{c}(t) + \dots$$

Jednym z szeroko stosowanych algorytmów jest algorytm Verleta. Dodając dwa równania

$$\mathbf{r}(t + \delta t) = \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} (\delta t)^2 \mathbf{a}(t) + \dots$$

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

dostajemy

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

W algorytmie Verleta nie pojawiają się jawnie prędkości; możemy je obliczyć z wyrażenia

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

lub

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

Wadą algorytmu Verleta jest brak jawnego obliczania prędkości: prędkość dla chwili czasu t można wyznaczyć dopiero znając położenia w chwili $t + \delta t$. Dodawanie małej wartości $(\delta t)^2 \mathbf{a}(t)$ do różnicy dwu dużych wartości $2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \delta t)$ może skutkować utratą dokładności.

Algorytm *leap-frog* używa wyrażeń

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

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

ze znajomości $\mathbf{r}(t)$ oraz $\mathbf{v}(t + \frac{1}{2} \delta t)$ wyznaczamy $\mathbf{r}(t + \delta t)$, co pozwala wyznaczyć $\mathbf{v}(t + \frac{3}{2} \delta t)$ a tej wartości z kolei używamy dla obliczenia $\mathbf{r}(t + 2\delta t)$. Położenia i prędkości „przeskakują” przez siebie, stąd nazwa algorytmu. W porównaniu do algorytmu Verleta algorytm *leap-frog* jawnie uwzględnia prędkości i nie wymaga obliczania różnic dwu dużych wartości. Jego wadą jest fakt, że położenia i prędkości obliczane są w różnych chwilach czasu, czyli mając położenia w chwili t możemy obliczyć tylko energię potencjalną. Z obliczeniem energii kinetycznej musimy poczekać do chwili wyznaczenia prędkości $\mathbf{v}(t + \frac{1}{2} \delta t)$:

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

Algorytm *velocity Verlet* pozwala na obliczanie położeń, prędkości i przyspieszeń w tych samych chwilach czasu:

$$\begin{aligned}\mathbf{r}(t + \delta t) &= \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} (\delta t)^2 \mathbf{a}(t) \\ \mathbf{v}(t + \delta t) &= \mathbf{v}(t) + \frac{1}{2} \delta t [\mathbf{a}(t) + \mathbf{a}(t + \delta t)]\end{aligned}$$

Bardziej złożone wyrażenia występują w algorytmie Beemana:

$$\begin{aligned}\mathbf{r}(t + \delta t) &= \mathbf{r}(t) + \delta t \mathbf{v}(t) + \frac{2}{3} (\delta t)^2 \mathbf{a}(t) - \frac{1}{6} (\delta t)^2 \mathbf{a}(t - \delta t) \\ \mathbf{v}(t + \delta t) &= \mathbf{v}(t) + \frac{1}{3} \delta t \mathbf{a}(t) + \frac{5}{6} \delta t \mathbf{a}(t) - \frac{1}{6} \delta t \mathbf{a}(t - \delta t)\end{aligned}$$

Do wystartowania symulacji dynamiki molekularnej potrzebujemy początkowych położeń atomów i ich prędkości. Dla dużych i długich cząsteczek wskazane jest wykorzystanie danych rentgenograficznych do zbudowania struktury wyjściowej, ponieważ struktury takie pozostają podczas symulacji w okolicy minimum energii bliskiego strukturze startowej. Wyjściowe prędkości można wylosować na podstawie rozkładu Maxwella-Boltzmanna dla danej temperatury.

Krok czasu δt powinien być tak dobrany, by zapewniać dostateczną dokładność obliczeń. Pamiętać należy, że im krótszy krok, tym więcej czasu potrzeba na symulację. Typowo używa się kroku rzędu 1 fs.

Po uruchomieniu symulacji następuje faza dochodzenia układu do równowagi (*equilibration*). Po tym etapie następuje cykl „produkcyjny” w trakcie, którego gromadzi się informacje o układzie w celu dalszej analizy.

Na podstawie trajektorii dynamiki molekularnej można obliczać interesujące nas wielkości:

- energię potencjalną V i kinetyczną K ,
- temperaturę T z energii kinetycznej na podstawie relacji

$$K = \frac{k_B T}{2} (3N - N_c),$$

gdzie k_B to stała Boltzmanna a N_c liczba więzów w układzie

- ciśnienie p z tzw. wiriału (sumy iloczynów położeń cząstek i sił na nie działających):

$$p = \frac{1}{V} \left[N k_B T - \frac{1}{3} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{f}_{ij} \right]$$

- radialne funkcje rozkładu i czynniki strukturalne
- funkcje korelacji
- współczynniki dyfuzji D ze średniego przesunięcia wykorzystując relację

$$3D = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(0)|^2 \rangle}{2t}$$

- i inne wielkości.

Powiedzmy jeszcze o symulacjach dynamiki molekularnej *ab initio* wykorzystujących obliczenia kwantowochemiczne. W dynamice molekularnej Borna-Oppenheimera łączy się klasyczne newtonowskie równania ruchu (jak w dynamice opartej na polu siłowym) ale energię i gradienty w układzie wyznacza z obliczeń kwantowochemicznych typu *single point*. W dynamice molekularnej Cara-Parinello rozwiązuje się równania ruchu dla jąder i równania ewolucji spinorbitali.

5.4 Kontrola ciśnienia i temperatury w symulacjach dynamiki molekularnej.

Symulacje dynamiki molekularnej często chcemy prowadzić dla zadanej temperatury lub ciśnienia.

Temperaturę odpowiadającą aktualnemu stanowi naszego układu możemy wyznaczyć z prędkości atomów, czyli z energii kinetycznej (patrz relacja w pkt. 5.3).

Prostym sposobem zmiany temperatury na żadaną jest przeskalowanie prędkości przez czynnik $s = \sqrt{T_z / T_a}$, gdzie T_z to temperatura żądana a T_a – temperatura aktualna.

Innym sposobem jest sprzężenie układu z zewnętrzną łaźnią o zadanej temperaturze. Prędkości są skalowane w ten sposób, że szybkość zmian temperatury jest proporcjonalna do różnicy temperatury między układem a łaźnią (termostat Berendsena).

Termostat Andersena działa na zasadzie zderzeń z fikcyjnymi cząsteczkami pochodzącymi z rezerwuaru o zadanej stałej temperaturze. Jeśli nasz układ ma temperaturę zbyt niską, to przy zderzeniach energia zostanie doń dostarczona zwiększając prędkość atomów (a więc i temperaturę), jeśli układ jest zbyt gorący, to przy zderzeniach będzie tracił energię.

Termostat Nosé-Hoovera sprzęga układ z rezerwuarem będącym dodatkowym stopniem swobody w układzie.

Aktualne ciśnienie układu jest obliczane na podstawie wiriału. Sposobem zmiany ciśnienia w pożądanym kierunku jest przeskalowanie objętości (przy założonym współczynniku ścisłości).

Barostat Berendsena skaluje objętość na zasadzie podobnej do termostatu Berendsena, tzn. tak, że szybkość zmiany ciśnienia jest proporcjonalna do różnicy między ciśnieniem aktualnym a pożądanym.

Barostat Andersena odpowiada dołączeniu do układu dodatkowego stopnia swobody odpowiadającego tłokowi.

5.5 Układy biologiczne.

Wspomnijmy o paru aspektach modelowania metodą dynamiki molekularnej układów biologicznych (peptydów, białek, kwasów nukleinowych, membran lipidowych, itp.).

Są to zwykle układy duże lub bardzo duże. Oznacza to, że inaczej niż np. dla cieczy o małych cząsteczkach, która w procesie dynamiki dość szybko osiągnie strukturę równowagową, modelowany układ będzie pozostawał dość blisko struktury wyjściowej. Powinniśmy zatem startować ze struktury jak najbliższej rzeczywistej wykorzystując dane krystalograficzne (np. z Cambridge Structural Database lub Protein Databank) dla danego układu lub jakiegoś zbliżonego. Np. badając oddziaływanie cząsteczki leku z centrum aktywnym enzymu powinniśmy skorzystać z informacji rentgenograficznej o strukturze tego białka. (Przewidywanie struktury białek na podstawie znajomości sekwencji aminokwasów jest osobnym, szeroko badanym problemem).

Konieczność obliczania członów energii potencjalnej dla bardzo wielu atomów zachęca do stosowania pewnej redukcji parametrów (nie tylko zresztą dla układów biologicznych, ale tutaj o tym wspomnimy). Np. zamiast rozpatrywać jawnie atomy wodoru związane z atomami

węgla, możemy je pominąć a zamiast tego zmodyfikować parametry atomu węgla (ładunki, parametry van der Waalsa), tak by oddziaływanie tego zmodyfikowanego atomu przypominało jak najlepiej oddziaływanie atomu węgla z jawnie uwzględnianymi wodorami. Są to tzw. modele zjednoczonego atomu (*United Atom Models*). Można pójść dalej, wprowadzając efektywne parametry dla całych grup tworząc *coarse-grained force fields*.

Zauważmy dalej, że dla dużych cząsteczek zmiany geometrii wynikają nie tyle ze zmian długości wiązań i kątów a raczej z obrotów dookoła wiązań. Można zatem zamrozić długości wiązań i kąty na wartościach równowagowych a w trakcie dynamiki uwzględniać jedynie zmiany kątów dwuściennych. Służą do tego algorytmy RATTLE i SHAKE.

Istotne znaczenie dla modelowania biocząsteczek mają często oddziaływania elektrostatyczne trwałych ładunków cząstkowych. Dla małych cząsteczek można je w miarę łatwo wyznaczyć z obliczeń kwantowochemicznych, tych jednak nie możemy wykonać dla makrocząsteczki (w dodatku dla dużych cząsteczek zawodzi stosowana często dla cząsteczek małych metoda dopasowania ładunków cząstkowych do potencjału elektrostatycznego). Rozwiązaniem jest użycie ładunków wyznaczonych dla składowych cegiełek biocząsteczki, np. pojedynczych aminokwasów. Istnieją jednak także metody pozwalające na szybkie wyznaczenie (oczywiście w ramach pewnego przybliżenia) ładunków cząstkowych jedynie na podstawie informacji o typach atomów i strukturze cząsteczki, np. metoda równoważenia elektroobojętności.

Układy biologiczne zwykle działają w środowisku wodnym. Pominięcie zatem rozpuszczalnika w trakcie symulacji dynamiki molekularnej może skutkować zupełnie nieadekwatnymi wynikami. Wodę jako rozpuszczalnik można uwzględniać jawnie, otaczając naszą biomolekułę w komórce symulacyjnej cząsteczkami wody. Ze względu na znaczenie wody stworzono dla niej szereg parametryzacji pola siłowego. Jawne uwzględnienie rozpuszczalnika jest jednak kosztowne obliczeniowo. Czasem może wystarczać modelowanie ciągłego, efektywnego rozpuszczalnika, przez obliczanie poprawek do energii (np. oddziaływania elektrostatycznego ładunków obecnych w układzie z polaryzowalnym ciągłym ośrodkiem). Okazuje się tutaj zresztą, że zastępując jawny rozpuszczalnik w symulacji białka nie powinno się używać efektywnego ośrodka o stałej dielektrycznej ok. 80 (czyli jak dla wody) a lepsze wyniki dostaje się dla stałej znacznie mniejszej, np. ok. 4. Wynika to stąd, iż tylko część oddziaływań elektrostatycznych w układzie ekranowanych jest przez wodę, ponieważ część ekranowana jest przez biomolekułę o małej efektywnej stałej dielektrycznej.

5.5 Łańcuchy Markowa.

Warto wspomnieć w tym miejscu o pewnej klasie procesów stochastycznych mającej duże znaczenie w badaniu zjawisk w fizyce i chemii. Proces stochastyczny to rodzina zmiennych losowych określonych w pewnej przestrzeni probabilistycznej. Najczęściej interesują nas funkcje, których dziedziną jest czas – badamy wtedy zachodzenie zjawisk w czasie.

Proces stochastyczny ma własność Markowa (jest to wtedy proces Markowa), jeśli prawdopodobieństwo warunkowe stanów procesu w przyszłości zależą tylko od jego stanu aktualnego a nie zależą od stanów poprzednich – przyszłość zależy jedynie od stanu aktualnego, a nie od przeszłości, w tym sensie proces Markowa nie ma pamięci.

Jeżeli proces Markowa jest dyskretny, nazywamy go łańcuchem Markowa. Łańcuch Markowa jest ciągiem zmiennych losowych, $X_1, \dots, X_n$. Realizacje tych zmiennych to stany procesu w

czasie X_i . Zmiany stanów systemu to przejścia, związane są z nimi prawdopodobieństwa przejść. Zbiór wszystkich stanów i prawdopodobieństw przejść określa łańcuch Markowa. Np. w przypadku ruchów Browna zmienne X_i określają położenia cząstki w kolejnych chwilach czasu a realizacja łańcucha to konkretny zbiór wartości położenia (trajektoria cząstki).

Jeśli zbiór stanów łańcucha Markowa jest skończony, to rozkład prawdopodobieństw przejścia między stanami można przedstawić w postaci macierzy przejścia $\mathbf{P}$. Element p_{ij} tej macierzy podaje prawdopodobieństwo tego, że proces będący w chwili czasu n w stanie X_i znajdzie się w chwili $n+1$ w stanie X_j . Wynika stąd, że wszystkie elementy macierzy przejścia muszą być liczbami z zakresu $0 - 1$ a suma elementów w wierszu daje 1. Niech wektor π_n określa prawdopodobieństwa znajdowania się układu w poszczególnych stanach w chwili czasu n , wtedy prawdopodobieństwa znalezienia się układu w poszczególnych stanach w chwili następnej dostajemy mnożąc ten wektor przez macierz przejścia:

$$\pi_{n+1} = \pi_n \mathbf{P}$$

Jeśli wektor spełnia zależność

$$\pi = \pi \mathbf{P}$$

to π określa rozkład stacjonarny. Gdy łańcuch Markowa zbiega się do rozkładu stacjonarnego niezależnie od stanu początkowego, to jest rozkład równowagowy.

Przy pewnych założeniach dotyczących łańcucha Markowa rozkład stacjonarny spełnia zależność

$$\lim_{k \rightarrow \infty} \mathbf{P}^k = \mathbf{1} \pi$$

($\mathbf{1}$ jest wektorem kolumnowym o wszystkich składowych równych 1).

W stanie równowagi szybkość przechodzenia ze stanu n do m jest równa szybkości zachodzenia procesu odwrotnego, czyli

$$P_{mn}\pi_m = P_{nm}\pi_n.$$

Łańcuchy Markowa służą do modelowania szeregu zjawisk w fizyce i chemii (np. ruchy Browna, kinetyka reakcji chemicznych), ale także w biologii (dynamika populacji), ekonomii (np. zmiany cen akcji), telekomunikacji (modelowanie czasów oczekiwania) i innych dziedzinach.

Wspomnijmy jeszcze o metodach znanych jako Markov Chain Monte Carlo. Stosowane są one do próbkowania rozkładu prawdopodobieństwa (który nie jest łatwo osiągalny bezpośrednio, np. z powodu trudności z wyznaczeniem unormowania) poprzez konstruowaniu łańcucha Markowa, którego równowagowym rozkładem jest nasz badany rozkład.

5.6 Metoda Metropolisa Monte Carlo

Przez „metody Monte Carlo” rozumie się często ogólnie metody stosujące losowe próbkowanie.

Typowe zastosowanie metod Monte Carlo w chemii i fizyce opiera się na wyprowadzaniu w termodynamice statystycznej wzoru na gęstość prawdopodobieństwa realizacji konkretnej konfiguracji atomów (określonej przez położenia $\mathbf{r}$) o energii $V(\mathbf{r})$ w zespole kanonicznym:

$$p(\mathbf{r}) = \frac{\exp(-V(\mathbf{r})/k_B T)}{\int \exp(-V(\mathbf{r})/k_B T) d\mathbf{r}}$$

Całka w mianowniku to całka konfiguracyjna, całkowanie odbywa się po całej przestrzeni dostępnej dla cząstek.

Znając prawdopodobieństwa poszczególnych konfiguracji, możemy obliczać wartości średnie wielkości zależnych od położenia cząstek:

$$\langle X(\mathbf{r}) \rangle = \int X(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

W szczególności średnią wartość energii potencjalnej możemy wyrazić jako

$$\langle V(\mathbf{r}) \rangle = \int V(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$

Problem polega na tym, że nie potrafimy obliczyć dokładnie całki konfiguracyjnej. Omawiane wcześniej metody całkowania nie są tu pomocne, ze względu na wymiarowość całki (dla N atomów liczba zmiennych to $3N$). Można jednak wykorzystać metodę Monte Carlo (wspomnianą w 3.15): całkę przybliżamy jako średnią wartość funkcji obliczaną w losowo wybranych punktach.

Prosta metoda mogłaby wyglądać następująco:

- losujemy współrzędne atomów $\mathbf{r}$
- obliczamy energię potencjalną $V(\mathbf{r})$ i czynnik boltzmannowski $\exp(-V(\mathbf{r})/k_B T)$
- dodajemy wartości $\exp(-V(\mathbf{r})/k_B T)$ oraz $V(\mathbf{r}) \exp(-V(\mathbf{r})/k_B T)$ do zmiennych przechowujących sumy
- powtarzamy losowanie, itd.

Po wykonaniu M losowań średnią wartość energii potencjalnej przybliżamy jako

$$\langle V(\mathbf{r}) \rangle = \frac{\sum_{i=1}^M V(\mathbf{r}_i) \exp(-V(\mathbf{r}_i)/k_B T)}{\sum_{i=1}^M \exp(-V(\mathbf{r}_i)/k_B T)}$$

(indeks i numeruje tu losowania współrzędnych)

Nie jest to jednak efektywna metoda, ponieważ znaczna część wylosowanych konfiguracji ma wysoką energię potencjalną (spowodowaną niekorzystnymi układami atomów), co skutkuje bliską zera wartością czynnika boltzmannowskiego – czyli konfiguracje te praktycznie nie wnoszą do wartości sum.

Algorytm Metropolis'a przezwycięża tę trudność przez wybieranie w losowaniu raczej konfiguracji o niskiej energii (wnoszącym znaczny wkład w sumowanie) a pomijaniu konfiguracji o energii wysokiej.

Metoda Metropolis'a podaje receptę na określanie prawdopodobieństwa przejścia ze stanu m do stanu n . Jeśli energia konfiguracji n jest niższa niż energia konfiguracji m , przejście jest akceptowane. Jeśli jednak energia nowego stanu jest wyższa, to przejście następuje z prawdopodobieństwem zależnym od czynnika Boltzmann'a dla danej temperatury:

Oblicza się czynnik $\exp[-(V_n - V_m)/k_B T]$ i porównuje z liczbą losową o rozkładzie równomiernym w przedziale 0 do 1. Jeśli czynnik jest większy od wylosowanej liczby, ruch zostaje zaakceptowany. Gdy różnica energii jest mała (czyli stan n jest tylko nieznacznie wyżej od stanu m) czynnik Boltzmann'a jest bliski 1 i prawdopodobieństwo akceptacji jest znaczne. Gdy różnica energii jest duża, czynnik jest bliski 0 i nowa konfiguracja najprawdopodobniej zostanie odrzucona. Warto zauważyć, że metoda Metropolis'a generuje łańcuch Markowa.

Dzięki temu, że prawdopodobieństwo zaakceptowania konfiguracji o wyższej energii jest niezerowe unika się niebezpieczeństwa ugrzęźnięcia symulacji w lokalnym minimum energii a ciąg generowanych konfiguracji ma szansę przybliżać rozkład równowagowy.

Metoda Metropolis'a jest tak powszechnie znana, że dość często pod pojęciem metoda Monte Carlo rozumie się w chemii lub fizyce właśnie ten algorytm.

Najprościej oczywiście jest realizować algorytm Monte Carlo dla niezwiązanych atomów – losuje się przesunięcia poszczególnych atomów. W przypadku cząsteczek sprawa jest bardziej skomplikowana, można losować przesunięcia atomów bądź zmiany kątów torsyjnych (co może jednak prowadzić do bardzo niekorzystnych geometrii). Z drugiej strony w metodzie Monte Carlo możemy zastosować dowolny sposób losowania konfiguracji, niekoniecznie odpowiadający jakiemuś fizycznemu ruchowi, co często może dawać przewagę nad dynamiką molekularną. Np. w symulacjach dynamiki molekularnej łańcuchów polimerowych trudno dojść do układu równowagowego, ponieważ wymagać to może rozplątania łańcuchów, a taka sekwencja przesunięć atomów jest mało prawdopodobna. Natomiast metoda Monte Carlo może wygenerować nową konformację np. rozcinając i sklejjąc na nowo łańcuchy (tzw. *end-bridging* Monte Carlo).

Stosując przesunięcia atomów bądź zmiany kątów do losowania nowej konfiguracji dobrze jest dobrać optymalną wartość zmiany. Jeśli zmiana będzie zbyt mała, to nowa konfiguracja będzie z dużym prawdopodobieństwem zaakceptowana, ale tylko minimalnie będzie różnić się od poprzedniej. Przy zbyt dużych zmianach często pojawiać się będą niekorzystne konfiguracje atomów (zbyt bliskie kontakty, niekorzystne kąty), podwyższające energię i powodujące duże prawdopodobieństwo odrzucenia konfiguracji. Jest to zresztą problem metody Metropolis'a – często bardzo długo czeka się na zaakceptowanie nowej konfiguracji, generując przez długi czas konfiguracje, które są odrzucane.

Wymieńmy pewne istotne różnice między dynamiką molekularną a klasyczną (podkreślmy: klasyczną) metodą Monte Carlo. Dynamika molekularna bazuje na równaniach ruchu Newtona. Oznacza to jawne uwzględnienie czasu, w jakim zachodzą procesy, a także fakt, iż nowy stan układu wynika z wszystkich poprzednich. W metodzie Monte Carlo nie ma odniesienia do czasu a nowa konfiguracja tworzona jest jedynie na podstawie ostatniej. W dynamice molekularnej całkowita energia jest sumą energii potencjalnej i kinetycznej, podczas gdy w metodzie Monte Carlo uwzględniana jest tylko energia potencjalna. O tym, że w metodzie Monte Carlo można stosować dowolne, także niefizyczne ruchy, już wspomnieliśmy.

5.7 Architektury do obliczeń równoległych. Zrównoleglanie obliczeń dynamiki molekularnej.

Wraz z rozwojem technologii komputerowej na znaczeniu nabierają obliczenia równoległe. Z lat 60-tych ubiegłego wieku pochodzi klasyfikacja architektur komputerowych ze względu na rodzaj połączeń procesor-pamięć zwana od nazwiska twórcy taksonomią Flynna.

W taksonomii Flynna wyróżnia się 4 typy architektur:

SISD – Single Instruction, Single Data – jeden strumień instrukcji wykonywany jest na jednym strumieniu danych; jest to komputer działający sekwencyjnie (np. stary PC z pojedynczym jednordzeniowym procesorem)

SIMD – Single Instruction, Multiple Data – jest jeden strumień instrukcji, ale operacje równocześnie są wykonywane na wielu danych: komputery wektorowe, procesory graficzne

MISD – Multiple Instruction, Single Data – wiele strumieni instrukcji przetwarza równolegle ten sam strumień danych; wykorzystywany w systemach odpornych na awarie, np. komputery promu kosmicznego

MIMD – Multiple Instruction, Multiple Data – wiele strumieni instrukcji operuje na wielu strumieniach danych; bazują na niej systemy superkomputerowe, rozproszone systemy komputerowe a obecnie w architekturze tej pracują komputery PC z procesorami wielordzeniowymi.

Duży koszt czasowy symulacji dynamiki molekularnej dla większych układów, szczególnie biologicznych, powoduje zainteresowanie wykorzystania obliczeń równoległych na maszynach wieloprocessorowych.

Można wykorzystywać różne strategie:

- „naiwne” zrównoleglanie: na każdym z procesorów uruchamiamy niezależnie ten sam program, później uśredniamy wyniki – metoda nie wymaga żadnych zmian w kodzie, nadaje się jednak tylko do szczególnych przypadków (kiedy powtarzamy kilka razy ten sam proces dla zebrania statystyki)
- podział danych: dzielimy N cząstek pomiędzy P procesorów (każdy dostaje N/P) – zaletą jest prostota i równy rozkład obciążenia między procesory, wadą – nieskuteczność, gdy cząsteczki oddziałują między sobą
- podział na domeny przestrzenne: przestrzeń z cząstkami dzielimy na domeny, każdą przypisujemy procesorowi; nie mamy problemów z oddziaływaniem cząstek w domenie, należy dobrać optymalny sposób podziału, domeny mogą zmieniać się w czasie (dynamiczne grupowanie cząstek)
- pętla systoliczna – cząstki przypisane są do procesorów, które w pętli wymieniają dane dotyczące cząstek, co umożliwia obliczanie sił.

Wybór strategii zależy (oprócz czynników związanych z architekturą komputera oraz możliwościami zaprogramowania algorytmów) od zasięgu sił w układzie (dla krótkozasięgowych oddziaływań może być skuteczny prosty podział danych, do układów z oddziaływaniami długozasięgowymi nadaje się pętla systoliczna).

Przy szacowaniu zysku z wykorzystania obliczeń równoległych należy mieć na uwadze prawo Amdahla:

Jeśli część obliczeń zajmująca P % czasu zostanie przyspieszona N -krotnie, to cały proces zostanie przyspieszony

$$\frac{1}{(1-P) + \frac{P}{N}} \text{ razy.}$$

W granicznym przypadku $N \rightarrow \infty$ maksymalne przyspieszenie osiąga $1/(1-P)$.

Np. jeśli 20% czasu pracy programu jest sekwencyjne (np. dostęp do dysku), a pozostałe 80 % przyspieszymy 10-krotnie, to szybkość działania programu wzrośnie

$$1/[(1-0.8)+0.8/10] = 3.57 \text{ raza}$$

Przy nieskończonym przyspieszeniu (użycie nieskończenie wielu procesorów) graniczne przyspieszenie programu wyniesie tylko $1/(1-0.8) = 5$ razy, bowiem czas działania zostanie zdominowany przez część sekwencyjną.