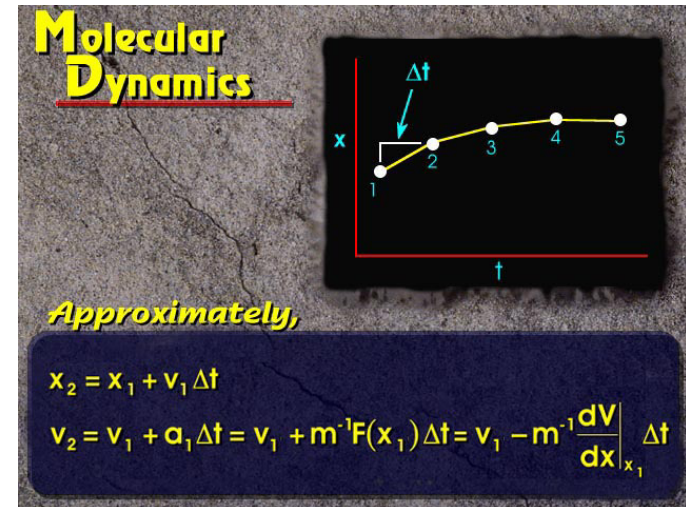


# V5 Moleküldynamik

“Es gibt “nur” zwei Probleme bei MD-Simulationen:  
das Kraftfeld und ausreichendes Sampling.”

## Pflicht

Vorlesung 2	molekulare Kräfte
Vorlesung 3	Kraftfelder
Vorlesung 4	statistische Mechanik
Vorlesung 6	Ensembles und Sampling



## Heute (V5):

- MD- Algorithmen
- Behandlung der langreichweitigen elektrostatischen WW
- Simulation bei konstanter Temperatur

## Kür

Vorlesung 11	Freie Energie-Rechnungen Berechnung von Bindungsaffinitäten von Liganden in Enzymen
--------------	----------------------------------------------------------------------------------------

# Moleküldynamik (MD)

MD-Simulation ist eine der Hauptmethoden für die Untersuchung biologischer Moleküle (Struktur, Dynamik und Thermodynamik) und ihrer Komplexe.

MD berechnet das zeitliche Verhalten eines molekularen Systems.

MD-Simulationen enthalten detaillierte Informationen über Fluktuationen und Konformationsänderungen von Proteinen und Nukleinsäuren (auf der entsprechenden Zeitskala. Aktuell durchführbare Simulationen decken den Bereich von  $10^{-12}$  bis  $10^{-6}$  sec, also pico- bis mikro-Sekunden ab)

MD-Simulationen werden auch zur Strukturaufklärung in der Röntgenkristallographie und NMR-Messungen eingesetzt, sowie zur Nachoptimierung von gedockten Liganden im Rezeptor.

# Anwendungsbereich von Newton-Dynamik

Newtonsche Physik verteilt die Energie gleichmäßig über alle vibrationelle Moden (Gleichverteilungs-Theorem), wogegen die Eigenzustände des harmonischen Oszillator jedoch gequantelte Energieabstände  $h\nu$  haben.

MD Simulationen sind daher gut geeignet für Simulationen bei hohen Temperaturen (z.B. Raumtemperatur) und zum Sampling von Moden mit  $\frac{h\nu}{k_B T} \ll 1$

Moden mit relativ großen Frequenzen wie Bindungsschwingungen (siehe Tabelle) sind bei Raumtemperatur jedoch fast immer im Grundzustand.

Daher ist klassische MD nicht gut geeignet um die Vibrationen solcher Bindungen und Bindungswinkeln zu simulieren.

Hierzu sind (eigentlich) quantenmechanische Methoden

notwendig. Zusätzliches Problem sind die anharmonischen Effekte bei der Bindungsschwingung (Dehnen geht leichter als Stauchen).

Vibrational mode	Wave number ( $1/\lambda$ ) [ $\text{cm}^{-1}$ ]	Frequency $\nu = c/\lambda$ [ $\text{s}^{-1}$ ]	Ratio $h\nu/(k_B T)$
O–H stretch	3600	$1.1 \times 10^{14}$	17
C–H stretch	3000	$9.0 \times 10^{13}$	14
O–C–O asym. stretch	2400	$7.2 \times 10^{13}$	12
C=O (carbonyl) stretch	1700	$5.1 \times 10^{13}$	8
C–N stretch (amines)	1250	$3.8 \times 10^{13}$	6
O–C–O bend	700	$2.1 \times 10^{13}$	3

# Dynamische Prozesse in Biomolekülen

## Lokale Bewegungen (0.01 bis 5 Å, $10^{-15}$ bis $10^{-1}$ s)

- Atomare Fluktuationen z.B. Bindungsschwingungen (sehr schnell  $10^{-15}$  s)
- Bewegungen der Seitenketten von Aminosäuren, v.a. Rotationen, Umorientierung von Wassermolekülen und deren H-Brücken (relativ schnell,  $10^{-12}$  bis  $10^{-9}$  sec)
- Bewegung der *loops* von Proteinen (schnell, etwa  $10^{-10}$  sec)

## Bewegung starrer Körper (1 bis 10 Å, $10^{-9}$ bis 1s)

- Bewegung von Helices
- Domänenbewegung (hinge bending, wenige drehbare Bindungen involviert)
- Bewegung von Untereinheiten/Domänen

## Weiträumige Bewegungen ( $> 5\text{Å}$ , $10^{-7}$ bis $10^4$ s)

- Übergänge von Helix zu *coil* (langsam)
- Dissoziation/Assoziation Protein-Ligand (langsam)
- Faltung und Entfaltung (teilweise sehr langsam, bis zu  $10^4$  s)

# Finite Difference Methods

Die Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen wird durch eine Summation über hinreichend kleine Zeitschritte  $\Delta t$  ersetzt.

Annahme: Alle Kräfte  $f$  die auf ein Atom wirken sind additiv (Vektoraddition).

Aus dieser Summe aller Kräfte ergibt sich eine Beschleunigung  $a$  des Atoms.

Zusammen mit der bereits vorhandenen Geschwindigkeit  $v$  und Position  $r$  des Atoms zum Zeitpunkt  $t$  wird die neue Geschwindigkeit und Position zum Zeitpunkt  $t + \Delta t$  berechnet.

Geschwindigkeit:  $v(t) = \frac{\partial r}{\partial t}$

Beschleunigung:  $a(t) = \frac{\partial^2 r}{\partial t^2}$  ; Newton:  $F = m \cdot a$

Dritte Ableitung:  $b(t) = \frac{\partial^3 r}{\partial t^3}$

Annahme: Position, Geschwindigkeit, Beschleunigung usw. lassen sich als Taylorreihe approximieren:

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

# Verlet-Algorithmus

Beim Verlet-Algorithmus benötigt man die Positionen  $r$  und Beschleunigungen  $a$  Zeitpunkt  $t$ , sowie die Positionen des vorhergehenden Schritts  $r(t - \Delta t)$  um die Positionen am nächsten Schritt  $r(t + \Delta t)$  zu berechnen:

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

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

Summation und Umformen dieser beiden Gleichungen liefert:

$$r(t + \Delta t) = 2r(t) - r(t - \Delta t) + \Delta t^2 a(t)$$

wobei die Geschwindigkeiten  $v$  nicht mehr auftauchen.

Diese lassen sich zwar ermitteln, jedoch mit gewissen Nachteilen (Zeitpunkt von Position und Geschwindigkeiten nicht synchron, siehe Leach, „Molecular Modelling“ Kapitel 6)

Es wurden deshalb Varianten des Verlet-Algorithmus entwickelt die die Positionen, Geschwindigkeiten und Beschleunigungen zum jeweils gleichen Zeitpunkt bestimmen.

# Leap-frog Algorithmus

Leap-frog (“Bocksprung-“)  
Algorithmus

mit

$$\mathbf{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) \equiv \frac{\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t)}{\Delta t}$$

$$\mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) \equiv \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t)}{\Delta t}$$

gilt

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right)\Delta t$$

Für das *update* der  
Geschwindigkeiten gilt:

$$\begin{aligned}\mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) &= \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t)}{\Delta t} \\ &= \mathbf{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) - \frac{\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t)}{\Delta t} + \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t)}{\Delta t} \\ &= \mathbf{v}\left(t - \frac{\Delta t}{2}\right) + \Delta t \frac{\mathbf{F}(t)}{m}\end{aligned}$$

da aus Verlet – Algorithmus

$$\Delta t \frac{\mathbf{F}(t)}{m} = \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - 2\mathbf{r}(t) + \mathbf{r}(t - \Delta t)}{\Delta t}$$

# Ein einfaches Moleküldynamik-Programm

program md	einfaches MD program
call init	Initialisierung
t = 0	
do while (t.lt.tmax)	MD Schleife
call force(f,en)	berechne die Kräfte
call integrate(f,en)	integriere Bewegungsgleichungen
t = t + delta	
call sample	berechne Mittelwerte
enddo	
stop	
end	

nach [Frenkel, Smit 1996]



# Wiederholung: Molekülmechanik-Kraftfeld

$$\begin{aligned}
 E &= E_{stretch} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdW} + E_{ES} \\
 &= \sum_{bonds (ij)} \frac{k^{(ij)}}{2} (r_{ij} - r_0^{(ij)})^2 + \sum_{angles (ijk)} \frac{k^{(ijk)}}{2} (\phi_{ij} - \phi_0^{(ijk)})^2 \\
 &+ \sum_{torsions (ijkl)} \frac{k^{(ijkl)}}{2} (1 + \cos(n^{(ijkl)}\tau - \tau_0^{(ijkl)}))^2 \\
 &+ \sum_{pairs (ij)} \left( \frac{A_{(ij)}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{(ij)}}{r_{ij}^6} \right) + \frac{1}{4\pi\epsilon\epsilon_0} \sum_{pairs (ij)} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}
 \end{aligned}$$

} intra-molekular  
 } inter-molekular und intra-molekular

## Historischer Hintergrund: immer am Rand des gerade noch „Machbaren“

1957/1959: Einführung der MD-Methode für die Wechselwirkung von harten Kugeln als Modell von Flüssigkeiten (Alder & Wainwright)

1964 erste Simulation mit realistischem Potential für flüssiges Argon (Rahman, 1964)

1974 erste MD-Simulation von Wasser (Stillinger and Rahman, 1974)

1977 erste MD-Simulation des Proteins BPTI (McCammon, *et al*, 1977).

1977 SHAKE-Algorithmus

1983 CHARMM, AMBER-Kraftfeld

1984 Freie-Energie-Rechnungen

1985 Car-Parrinello MD

1987 Gromos87-Kraftfeld

seit 1990 QM/MM Methode, z.B. für enzymatische Reaktionen

1992 Ewald-Methode

‘90er Jahre: MD-Simulation auf parallelen Prozessoren → größere Systeme

Alder, B. J. and Wainwright, T. E. *J. Chem. Phys.* **27**, 1208 (1957), *J. Chem. Phys.* **31**, 459 (1959)

Rahman, A. *Phys. Rev.* **A136**, 405 (1964)

Stillinger, F. H. and Rahman, A. *J. Chem. Phys.* **60**, 1545 (1974)

McCammon, J. A., Gelin, B. R., and Karplus, M. *Nature (Lond.)* **267**, 585 (1977)

# Initialisierung eines MD-Programms

```
subroutine init
sumv=0
sumv2=0
do i=1,npart
  x(i)= lattice_pos(i)
  v(i)=(ranf()-0.5)
  sumv=sumv+v(i)
  sumv2=sumv2+v(i)**2
enddo
sum=sumv/npart
sumv2=sumv2/npart
fs=sqrt(3*temp/sumv2)
do i=1,npart
  v(i)=(v(i)-sumv)*fs
  xm(i)=x(i)-v(i)*dt
enddo
return
end
```

## Initialisierung

platziere Atom auf Gitter (oder lese Koordinate ein)

ordne Zufallsgeschwindigkeiten zu

Geschwindigkeit des center of mass (CMS)

kinetische Energie

Geschwindigkeit des CMS

mittlere quadrierte Geschwindigkeit

Skalierungsfaktor für Geschwindigkeiten – **warum?**

setze gewünschte kinetische Energie und setze

– Geschwindigkeit des Massenschwerpunkts = 0

Position bei vorherigem Zeitschritt

– (für Integrationsalgorithmus)

# Berechnung der Kräfte

```
subroutine force(f,en)
en=0
do i=1,npart
  f(i)= 0
enddo
do i=1,npart-1
  do j=i+1,npart
    xr=x(i)-x(j)
    xr=xr-box*nint(xr/box)
    r2=xr**2
    if (r2.lt.rc2) then
      r2i=1/r2
      r6i=r2i**3
      ff=48*r2i*r6i*(r6i-0.5)
      f(i)=f(i)+ff*xr
      f(j)=f(j)-ff*xr
      en=en+4*r6i*(r6i-1)-ecut
    endif
  enddo
enddo
return
end
```

Initialisierung

setze Kräfte auf 0

Schleife über alle Paare

berechne Distanz zwischen Teilchen  $i$  und  $j$

periodische Randbedingungen

überprüfe, ob Distanz < cut-off

in diesem Beispiel: Lennard-Jones Potential

Update der Kräfte

Update der Energie

nach [Frenkel, Smit 1996]

# Integriere die Bewegungsgleichungen

```
subroutine integrate(f,en)      integriere Bewegungsgleichungen
sumv=0
sumv2=0
do i=1,npart                  MD Schleife
  xx=2*x(i)-xm(i)+delt**2*f(i)  Verlet-Algorithmus
  v(i)=(xx-xm(i))/(2*delt)      Geschwindigkeit
  sumv=sumv+v(i)                Geschwindigkeit des CMS
  sumv2=sumv2*v(i)**2           totale kinetische Energie
  xx(i)=xx                      update Positionen
enddo
temp=sumv2/(3*npart)           aktuelle Temperatur
etot=(en+sumv2)/(2*npart)      Gesamtenergie pro Teilchen
return
end
```

# periodische Randbedingungen (PBC)

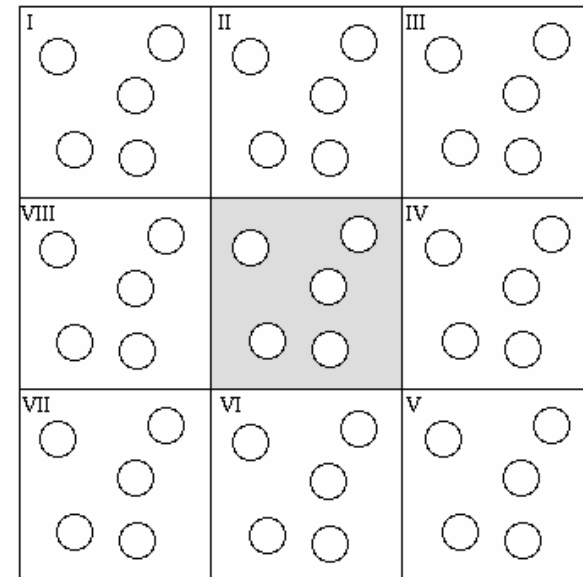
Verwendung von PBC (periodic boundary conditions) erlaubt es, Simulationen mit relativ kleiner Teilchenzahl durchzuführen, wobei die Teilchen Kräfte so wie in Lösung erfahren.

Die Koordinaten der „**Kopien**“ gehen aus denen der Teilchen in der zentralen Box durch einfache **Translationen** hervor.

Kräfte auf die zentralen Teilchen werden durch Wechselwirkungen innerhalb der Box sowie mit den Nachbarboxen berechnet.

Der **cut-off** wird so gewählt, daß ein zentrales Teilchen nicht gleichzeitig mit einem anderen zentralen Teilchen und dessen Kopie wechselwirkt.

Für eine kubische Box:  $\text{cut-off} < \text{box}/2$

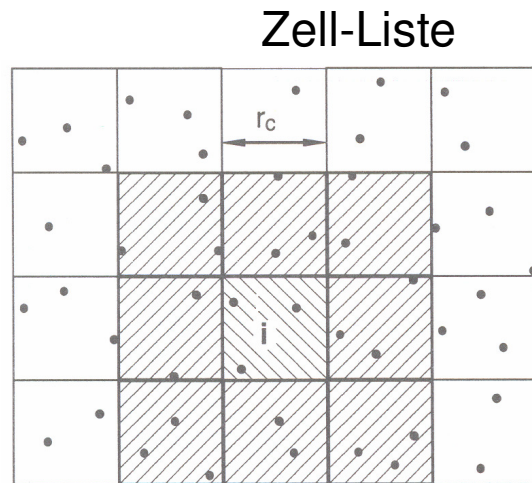


Bsp. 2-dimensionale Box

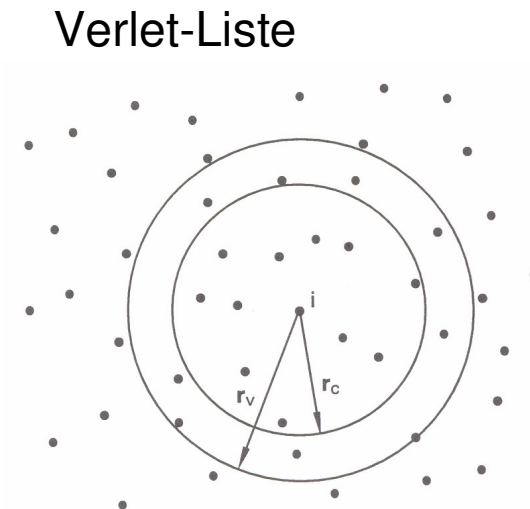
Zentrale Box ist von 8  
Nachbarn umgeben.

nach [Frenkel, Smit 1996]

# Nachbarlisten bringen Speedup



[Frenkel, Smit 1996]



Es gibt  $N \cdot (N-1)$  Paar-Wechselwirkungen. Nicht alle müssen bei jedem Iterationsschritt berechnet werden! Spare Zeit mit Nachbarliste, die Buch führt, welche Teilchen in benachbarten Zellen liegen (links) bzw. in äußerer Kugelschale (rechts).

Bei Schritt  $i+1$  braucht nur überprüft zu werden, ob Teilchen aus diesen Zellen nun innerhalb des cut-off liegen. Skaliert mit  $N$ .

Alle  $n$  Schritte ist Neuberechnung der Nachbarliste nötig. Skaliert mit  $N^2$ .

# Algorithmen für MD

**Leap-frog** und **Verlet**-Algorithmen sind am gebräuchlichsten in typischen MD-Simulationspaketen. Sie benötigen lediglich die **ersten Ableitung** der Energie nach den Teilchenkoordinaten, also die Kräfte auf die Atome.

In Simulationen im NVE-Ensemble (also bei konstanter Teilchenzahl  $N$ , konstantem Volumen  $V$  und konstanter Energie  $E$ ) bleibt die Energie bei Verwendung von Simulationszeitschritten  $\Delta t \leq 0.5$  fs erhalten.

Durch “Einfrieren” der Bindungslängen (“SHAKE-Algorithmus”) kann man sogar Zeitschritte bis  $\Delta t \leq 2.0$  fs verwenden.

Es existieren kompliziertere Algorithmen, die **höhere Ableitungen** der Energie verwenden. Diese Algorithmen erlauben es, längere Zeitschritte bis ca.  $\Delta t \leq 5.0$  fs zu verwenden.

Allerdings ist der **Aufwand**, die höheren Ableitungen zu berechnen, gewöhnlich grösser als die Einsparung durch die kleinere Anzahl an Schritten.



# Moleküldynamik

MD-Simulationen haben mehrere Aufgaben

- \* Generierung von Konformationen,  
Suche im Konformationsraum (lokal im Rahmen der vorgegebenen  
Einschränkungen: Barrierenhöhe, Temperatur)
- \* Dynamische Simulation von Systemen im Gleichgewicht  
z.B. Verfeinerung von gedockten Enzym-Ligand Komplexen  
(wie passt sich die Bindungstasche an, *induced fit*)
- \* Nicht-Gleichgewichts-Simulationen, z.B. durch Anlegen von äußeren  
Kräften, Potentialen, oder Ionenkonzentrationen  
(Durchgang durch Membrankanäle, Änderung des pH-Werts ohne  
die Anzahl der  $\text{H}_3\text{O}^+$  Teilchen zu verändern)

# Langreichweitige elektrostatische Wechselwirkung

Empirische Kraftfelder beschreiben die nichtgebundene Wechselwirkung meistens durch 2 Terme:

- ein Lennard-Jones-Potential  $C_{12}/r^{12} - C_6/r^6$
- die Coulombsche Wechselwirkung aller Teilchen miteinander mittels ihrer Punktladungen  $q_i$

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{r_{i,j}}$$

Der Lennard-Jones Term **fällt** sehr **schnell** mit zunehmender Entfernung **ab** und kann guten Gewissens für  $r \geq 1$  nm vernachlässigt werden.

Die elektrostatische Wechselwirkung fällt jedoch nur mit  $1/r$  ab.

Die Verwendung einer Abschneidefunktion (*cut-off*) führt daher oft zu Artefakten, wie etwa (unrealistischem) Temperaturanstieg (siehe S.19).

## Cut-off Artefakte

- **Aufheizung des Systems** durch Austritt dipolarer Gruppen mit Vorzugsrichtung und Wiedereintritt mit beliebiger Orientierung (unrealistische Entropiezunahme)

- **strukturelle + dynamische Abweichung von experimentellen Daten!**

Zu große "Ordnung" des Systems, da jede *cut-off*-Sphäre quasi von Vakuum umgeben ist. Probleme bei Equilibrierung von kritischen Systemen, die z.B. viele polare Gruppen enthalten, deren Ladungen in der Lösung durch Gegenionen abgesättigt werden, wie DNA-Lösungen oder Biomembranen.

In MD-Simulationen von DNA mit *cut-off* wird z.B. während Simulation im Bereich von Nanosekunden keine stabile Konformation gefunden, daher große Abweichung von Kristallstrukturen.

- prinzipielles "**Problem**" bei Berücksichtigung der langreichweiten Elektrostatik: die empirischen Kraftfelder wurden ursprünglich in den '80er und '90er Jahren alle mittels Simulationen mit *cut-off* geeicht. Die Übereinstimmung beispielsweise der Diffusionskonstante von Wasser mit dem Experiment wird daher durch Einschalten der langreichweitigen Elektrostatik nicht besser, sondern schlechter.

# Ewald-Summe

Bei dieser Methode stellt man sich das System unendlich weit in drei Dimensionen fortgesetzt, also periodisch, vor. Die Summationsmethode der gesamten Wechselwirkung in Kristallen wurde in den 1920er Jahren von Ewald entwickelt. (siehe A. Leach, Molecular Modelling, 2nd Ed., Chapter 6)

**Der entscheidende Schritt ist, den kritischen Term  $r^{-1}$  in zwei rasch konvergierende Terme zu zerlegen.**

76

A.Y. Toukmaji, J.A. Board Jr. / *Computer Physics Communications* 95 (1996) 73–92

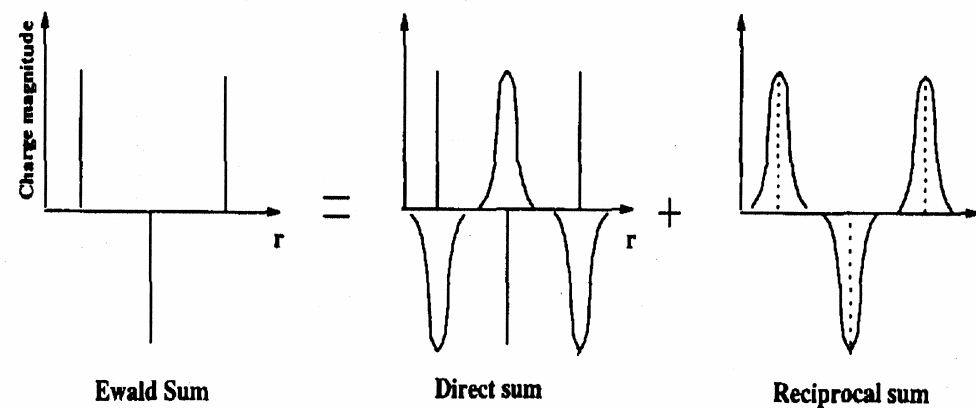


Fig. 2. The Ewald sum components of a one-dimensional point-charge system. The vertical lines are (+/-) unit charges, and the Gaussians are also normalized to unity.

Der linke Term konvergiert schnell im reellen Raum, der rechte schnell im reziproken Raum

# Langreichweitige Elektrostatik

Es gibt weitere Techniken (Details siehe Leach, Molecular Modelling, Chapter 6)

- **Particle-Mesh-Ewald**, eine vor allem für größere Systeme sehr effiziente Variante der ursprünglichen Ewald-Summe
- **Fast-Multipole-Methode (auch Cell-Multipole-Methode genannt)**
- **Reaktionsfeld-Methoden**, nur für isotrope Systeme wie etwa Flüssigkeiten

Es stehen damit eine Reihe von zuverlässigen Methoden zur Berücksichtigung langreichweitiger elektrostatischer Effekte in Simulationen zur Verfügung.

## Wichtig:

Durch Verwendung einer künstlichen Periodizität werden die strukturellen, dynamischen und vermutlich auch die thermodynamischen Eigenschaften der Systeme verändert! (z.B. Kopien von Membranen in unmittelbarer Nähe)  
Dies muß jedoch nicht von Nachteil sein, sofern man die relative Größe dieser Effekte kennt und evtl. bei der (Neu-) Parametrisierung von Kraftfeldern berücksichtigt.

## NVE Bedingung

Bislang wurden die Zustände des klassischen Systems unter den Bedingungen

$N$  (Teilchenzahl) = konstant

$V$  (Volumen) = konstant

$E$  (Gesamtenergie) = konstant

simuliert.

Wenn man annimmt, daß zeitliche Mittelwerte = Ensemblemittelwerte sind, dann entsprechen Mittelwerte über eine konventionelle MD-Simulationen den Ensemble-Mittelwerten eines *mikrokanonischen Ensembles*.

Jedoch ist es oft wünschenswert, Simulationen in anderen Ensembles durchzuführen, z.B.  $NVT$  oder  $NPT$ , in denen die Temperatur ( $T$ ) und/oder der Druck ( $p$ ) konstant gehalten werden.

## Bedingung konstanter Temperatur: Kopplung an Wärmebad

Wenn man ein System mit einem großen Wärmereservoir koppelt, bekommt das System eine gleichbleibende **Temperatur**.

D.h. die Anzahl der Zustände bei Energie  $E$  gehorcht nun der **Boltzmann-Verteilung**, und auch die Verteilung der **Geschwindigkeiten** gehorchen für ein klassisches System der **Maxwell-Boltzmann-Verteilung**:

$$P(p) = \left( \frac{\beta}{2\pi m} \right)^{3/2} \exp \left[ \frac{-\beta p^2}{2m} \right]$$

# Grundsätze

In einem klassischen Vielteilchensystem ist die **Energie** über all diejenigen Freiheitsgrade  $N_f$  **gleichverteilt**, die quadratisch in den Hamiltonian (Energiefunktion) des Systems eingehen, also z.B. die Geschwindigkeiten.

Für die mittlere kinetische Energie pro Freiheitsgrad gilt:

$$\left\langle \frac{1}{2} m v_i^2 \right\rangle = \frac{1}{2} k_B T$$

Die Klammer  $\langle \dots \rangle$  bedeutet eine zeitliche Mittelung über die Konfigurationen des Systems z.B. während einer MD-Simulation.

In einer MD-Simulation kann man diese Beziehung bequem zur Berechnung der Temperatur  $T$  des Systems zum Zeitpunkt  $t$  heranziehen:

$$T(t) = \sum_{i=1}^N \frac{m_i v_i^2(t)}{k_B N_f}$$

D.h. die aktuelle Temperatur des Systems wird aus den Geschwindigkeiten der Teilchen berechnet (und fluktuiert deshalb).



## Andersen-Thermostat

Zu bestimmten Intervallen wird die Geschwindigkeit eines zufällig ausgewählten Teilchens neu aus einer Maxwell-Boltzmann-Verteilung der Geschwindigkeiten

$$P(\mathbf{p}) = \left( \frac{kT}{2\pi m} \right)^{3/2} \exp \left[ \frac{-kT \mathbf{p}^2}{2m} \right]$$

zugeteilt, entsprechend einer stochastischen Kollision dieses Teilchens mit einem Solvensmolekül eines imaginären Wärmebads.

**Problem:** die stochastischen Kollisionen stören die dynamischen Eigenschaften in unrealistischer Weise. Die Geschwindigkeits-Autokorrelationsfunktion fällt zu schnell ab. Dieser Thermostat ist nicht geeignet um dynamische Eigenschaften wie Diffusionskoeffizienten zu simulieren. Alle statischen Eigenschaften werden aber korrekt berechnet.

Andere Verfahren (Nosé-Hoover) erlauben es, sowohl thermodynamische wie dynamische Eigenschaften methodisch sauber zu berechnen.

# Protokoll für Moleküldynamik-Simulationen

generiere Koordinaten



minimiere Struktur (Energie Minimierung)



ordne (zufällige) Anfangsgeschwindigkeiten zu



Aufwärmphase (MD)



Equilibrierung (MD)

Skaliere  
Geschwindigkeiten

Temperatur OK?

Nein

Ja



Produktionslauf (MD)



Analyse (der Trajektorien)

# Analyse von Trajektorien

Mittlere Energie

$$\langle E \rangle = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N E_i$$

RMS-Unterschied zwischen  
2 Strukturen

$$RMS = \left\langle (r_i^\alpha - r_i^\beta)^2 \right\rangle^{1/2} = \sqrt{\frac{1}{N_i} (r_i^\alpha - r_i^\beta)^2}$$

RMS-Fluktuationen

$$RMS_i^{fluct} = \sqrt{\frac{1}{N_f} \sum_f (r_i^f - r_i^{ave})^2}$$

(diese hängen mit den  
kristallographischen B-  
Faktoren zusammen)

$$B_i = \frac{8}{3} \pi^2 (RMS_i^{fluct})^2$$

# Zusammenfassung

MD-Simulation ist eine etablierte und mittlerweile sehr robuste Simulationstechnik. Dazu tragen auch verbesserte bzw. re-parametrisierte Kraftfelder bei.

Ständig **neue Anwendungsgebiete** (z.B. größere und realistischere Systeme)

- (a) durch Beschleunigung der Algorithmen,
- (b) durch Zunahme der Prozessorgeschwindigkeit,
- (c) durch Parallelisierung der Programme/Verwendung von GPUs.

Ausgangspunkt ist gewöhnlich Röntgenkristallstruktur eines Biomoleküls oder eine modellierte Struktur die vorher energetisch optimiert wurde. (Warum?)

Wichtig sind

- sorgfältige Konstruktion der Startkonfiguration
- sinnvolle Wahl von Kraftfeld und Simulationsbedingungen
- sorgfältige Equilibrierung des Systems
- analysiere nur Eigenschaften des Systems für die das Sampling OK ist.