### Wykład 6

### Dynamika molekularna



### Równania ruchu

$$\frac{d^{2}\mathbf{r}_{i}}{dt^{2}} = \frac{d\mathbf{v}_{i}}{dt} = \mathbf{a}_{i}(t) = \frac{\mathbf{F}_{i}(\mathbf{r}(t))}{m_{i}} = -\frac{1}{m_{i}}\nabla_{\mathbf{r}_{i}}V(\mathbf{r}(t)), \quad i = 1, 2, \dots, n$$
$$m_{i}\frac{d^{2}x_{i}}{dt^{2}} = -\frac{\partial V}{\partial x_{i}}$$
$$d\mathbf{r}_{i}$$

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i(t), \ i = 1, 2, \dots, n$$

$$\mathbf{r}(t_0) = \mathbf{r}_0$$
$$\mathbf{v}(t_0) = \mathbf{v}_0$$

### Formalne rozwiązanie równań ruchu

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\Delta t^{2} + \dots$$
$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}(t) + \mathbf{a}(t)\Delta t + \dots$$
$$\mathbf{a}_{i}(t) = \frac{1}{m_{i}}\mathbf{F}_{i}(\mathbf{r}(t))$$
$$\mathbf{r}(0) = \mathbf{r}_{o}, \quad \mathbf{v}(0) = \mathbf{v}_{o}$$

$$\mathbf{r} = \begin{pmatrix} \mathbf{r}_1 \\ \mathbf{r}_2 \\ \dots \\ \mathbf{r}_n \end{pmatrix} \qquad \mathbf{v} = \begin{pmatrix} \mathbf{v}_1 \\ \mathbf{v}_2 \\ \dots \\ \mathbf{v}_n \end{pmatrix} \qquad \mathbf{a} = \begin{pmatrix} \mathbf{a}_1 \\ \mathbf{a}_2 \\ \dots \\ \mathbf{a}_n \end{pmatrix}$$

# "Szkolny" algorytm numerycznego rozwiązywania równań ruchu

$$\mathbf{r}_{i}(t + \Delta t) = \mathbf{r}_{i}(t) + \mathbf{v}_{i}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}_{i}(t)\Delta t^{2}$$
$$\mathbf{v}_{i}(t + \Delta t) = \mathbf{v}_{i}(t) + \mathbf{a}_{i}(t)\Delta t$$
$$\mathbf{a}_{i}(t) = \frac{\mathbf{F}_{i}(\mathbf{r}(t))}{m_{i}} = -\frac{1}{m_{i}}\nabla_{\mathbf{r}_{i}}V(\mathbf{r}(t))$$

 $\mathbf{r}_i(t = 0) = \mathbf{r}_i^0$  $\mathbf{v}_i(t = 0) = \mathbf{v}_i^0$ 

 $e(t) = \mathcal{O}(\Delta t^3)$  $E(t) = \mathcal{O}(\Delta t^2)$ 

Błąd popełniony w pojedynczym kroku czasowym Skumulowany błąd w chwili *t*. Czy to działa? Sprawdzamy na prostym przykładzie

$$V(x) = \frac{1}{2}k(x - d_0)^2$$

$$k = 1, d_0 = 1$$

$$m = 1$$

$$x(0) = 1, v(0) = 1$$

$$\Delta t = 0, 1$$

$$A_0$$

$$k$$

$$\frac{d^2(x - 1)}{dt^2} = -(x - 1)$$

$$Rozwiazanie dokładne:$$

Rozwiązanie dokładne:  $x(t)=1+\sin t$ 





"Szkolny" algorytm rozwiązywania równania ruchu nie działa. Co robić?

# Algorytm Verleta: wyprowadzenie $\mathbf{r}(t + \Delta t) = \mathbf{r}(t) + \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\Delta t^{2} + ...$ $\mathbf{r}(t - \Delta t) = \mathbf{r}(t) - \mathbf{v}(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t)\Delta t^{2} + ...$

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

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

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

$$e(t) = \mathcal{O}(\Delta t^{4})$$
  

$$E(t) = \mathcal{O}(\Delta t^{3})$$

Trzeba oszacować położenie w chwili "-∆t"

Schemat algorytmu Verleta Kółka: punkt startowy i końcowy



### Prędkościowy algorytm Verleta (velocity Verlet)

Krok 1:

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

Krok 2:

$$\mathbf{a}_{i}(t + \Delta t) = -\frac{1}{m_{i}} \nabla_{\mathbf{r}_{i}} U(\mathbf{r}(t + \Delta t))$$
$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \mathbf{v}\left(t + \frac{\Delta t}{2}\right) + \frac{1}{2}\mathbf{a}(t + \Delta t)\Delta t$$

### Schemat prędkościowego algorytmu Verleta



### Ruch jednostanie przyspieszony inaczej

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

A może do wzoru (\*) wziąć v(t+ $\Delta$ t/2) zamiast (v(t)+v(t+ $\Delta$ t))/2?



#### Przykład: oscylator harmoniczny $k=1, d_0=1$ $V(x) = \frac{1}{2}k(x - d_0)^2$ x(0)=1, v(0)=1 $\Delta t=0,1$ 2.5 Leapfrog proste calkowanie dokladne 2 1.5 x(t) 1 0.5 0 -0.5 2 3 5 1 6 7 0 4 8



Wszystkie trzy zaprezentowane algorytmy: algorytm Verleta, prędkościowy algorytm Verleta oraz algorytm "żabiego skoku" są *algorytmami symplektycznymi*, tj, całkowita energia układu oscyluje wokół pewnej stałej wartości bliskiej początkowej energii całkowitej (inaczej: zachowują "cień hamiltonianu" (shadow Hamiltonian). Takiej właściwości nie mają wszystkie algorytmy dynamiki molekularnej (np. algorytm Geara).

Algorytmy symplektyczne zaprojektowano również do symulacji MD w warunkach izotermicznych (stała temperatura) oraz izotermiczno-izobarycznych (stała temperatura i ciśnienie).

# Zachowanie energii całkowitej na przykładzie ruchu harmonicznego

 $x(t) = A\sin\omega t$ 

 $v(t) = A\omega \cos \omega t$ 

$$E_{k} = \frac{1}{2}mv^{2} = \frac{1}{2}mA^{2}\omega^{2}\cos^{2}\omega t = \frac{1}{2}kA^{2}\cos^{2}\omega t$$
$$E_{p} = \frac{1}{2}kx^{2} = \frac{1}{2}kA^{2}\sin^{2}\omega t$$
$$E_{t} = E_{k} + E_{p} = \frac{1}{2}kA^{2}(\cos^{2}\omega t + \sin^{2}\omega t) = \frac{1}{2}kA^{2}$$

$$\omega = \sqrt{\frac{k}{m}}$$

Zależność energii potencjalnej, kinetycznei i całkowitej od czasu



Zależność składowych energii i energii całkowitej od czasu dla symulacji MD Ac-Ala<sub>10</sub>-NHMe (Khalili et al., *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 13785-13797)





Kontrola temperatury (termostat Berendsena)

$$v \leftarrow v \sqrt{1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left(\frac{fkT}{E_k} - 1\right)}$$
$$E_k = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n m_i \left(v_{xi}^2 + v_{yi}^2 + v_{zi}^2\right)$$

f – liczba stopni swobody (3n)

- $\tau$  parametr sprzężenia
- $\Delta t$  krok czasowy
- $E_k$  energia kinetyczna

### Kontrola ciśnienia (barostat Berendsena)

$$L \leftarrow v \left[ 1 + \frac{\beta \Delta t}{\tau} \left( p^{ext} - p \right) \right]^{\frac{1}{3}}$$
$$p = \frac{1}{3V} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=i+1}^{n} \left( \mathbf{F}_{ij} \circ \left( \mathbf{r}_{i} - \mathbf{r}_{j} \right) + \| \mathbf{v}_{i} \| \right)$$

- *L* rozmiar liniowy układu
- $\beta$  współczynnik ściśliwości izotermicznej
- $\tau$  parametr sprzężenia
- $\Delta t$  krok czasowy
- p<sup>ext</sup> ciśnienie zewnętrzne

#### Dynamika Langevina

$$m_{i} \frac{d^{2} x_{i}}{dt^{2}} = -\frac{\partial V}{\partial x_{i}} - \gamma_{i} \frac{dx_{i}}{dt} + f_{i}^{rand}$$

 $\gamma_i = 6\pi (r_i + r_w)\eta_w$ 

prawo Stokesa

$$f_i^{rand} = \sqrt{\frac{2\gamma_i RT}{\Delta t}} N(0,1)$$

proces Wienera



dynamika brownowska

### Uwzględnienie rozpuszczalnika

- Modele dyskretne wody
  - TIP3P
  - TIP4P
  - TIP5P
  - SPC
- Modele ciągłe wody (podkreślone te, które mają zastosowanie w dynamice)
  - <u>modele powierzchni dostępnej dla rozpuszczalnika</u>
  - <u>modele powierzchni molekularnej</u>
  - <u>uogólniony model Borna</u>
  - model PCM.
  - Modele oparte na równaniu Poissona-Boltzmanna.

### Dwa najpowszechniej używane modele wody

Model TIP3P

Model TIP4P





 $σ_0=3.1507 \text{ Å}$   $ε_0=0.1521 \text{ kcal/mol}$   $σ_0=3.1535 \text{ Å}$   $ε_0=0.1550 \text{ kcal/mol}$ 

Długości wiązań oraz kąty są stałe

Symulacje w z cząsteczkami wody uwzględnionymi w sposób jawny

- Kropla wody z warunkami brzegowymi (*water droplet*).
- Pudełko periodyczne (sześcian, prostopadłościan lub ośmiościan foremny) wypełnione wodą (*periodic water box*).

### Ilustracja symulacji dynamiki molekularnej w kropli wody



### Ilustracja symulacji dynamiki molekularnej w pudełku periodycznym



 $r_{cut} \le d/2$ 

# Faktyczny obraz cząsteczki białka symulowanej w pudełku periodycznym wypełnionym wodą









### Dynamika z ciągłymi modelami wody

- Wkład rozpuszczalnika do energii potencjalnej: wybrany ciągły model wody (na ogół uogólniony model Borna).
- Wpływ cząsteczek wody na dynamikę (tarcie i siły stochastyczne): dynamika Langevina lub Browna.

#### **Uogólniony model Borna i powierzchni molekularnej** (GBSA; Generalized Born Surface Area model)

$$F_{solw} = F_{cav} + E_{pol}^{GB}$$

$$E_{pol}^{GB} = -332q_i q_j \left(\frac{1}{\varepsilon_{in}} - \frac{1}{\varepsilon_{out}}\right) \frac{1}{f_{GB}(r_{ij})}$$

$$f_{GB}(r_{ij}) = \sqrt{r_{ij}^2 + R_i R_j \exp\left(-\frac{r_{ij}^2}{4R_i R_j}\right)}$$

 $\varepsilon_{in}$ : stała dielektryczna "we wnętrzu" cząsteczki.  $\varepsilon_{out}$ : stała dielektryczna rozpuszczalnika.  $R_i, R_j$ : promienie Borna atomów.  $r_{ij}$ : odległość między atomami i oraz j. Model powierzchni molekularnej (molecular surface area)



 $F_{cav} = \sigma A$ 

- napięcie powierzchniowe rozpuszczalnika
  - powierzchnia molekularna





- Literatura dotycząca algorytmów całkowania równań dynamiki molekularnej:
- 1. Frenkel, D.; Smit, B. Understanding molecular simulations, Academic Press, 1996, rozdział 4.
- 2. Calvo, M. P.; Sanz-Serna, J. M. *Numerical Hamiltonian Problems*; Chapman & Hall: London, U. K., 1994.
- 3. Verlet, L. Phys. Rev. 1967, 159, 98.
- 4. Swope, W. C.; Andersen, H. C.; Berens, P. H.; Wilson, K. R. J. *Chem. Phys.* **1982**, *76*, 637.
- 5. Tuckerman, M.; Berne, B. J.; Martyna, G. J. J. Chem. Phys. **1992**, 97, 1990.
- 6. Ciccotti, G.; Kalibaeva, G. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. A* **2004**, *362*, 1583.