

Computergestützte Strukturbiologie (Strukturelle Bioinformatik)

Computer-Simulation von Molekülen

Sommersemester 2009

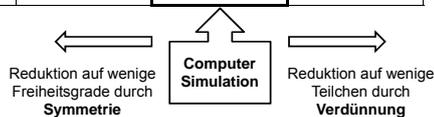
Peter Güntert

Computer-Simulation von Molekülen

- Modellierung: QM, klassisch, schematisch
- Klassische Mechanik: Newton, Lagrange, Hamilton Bewegungsgleichungen
- Kartesische Koordinaten, interne Koordinaten
- Statistische Mechanik
- Simulationsmethoden: Systematische Suche, Monte Carlo, MD, Stochastische Dynamik (Langevin), Energieminimierung, Normalmodenanalyse
- Annahmen, Näherungen und Grenzen: Klassische Mechanik, Zeitskala, Systemgröße, Kraftfeld
- Geschichte der MD Simulation

Vielteilchenproblem

	Kristalline Festkörper	Makromoleküle Flüssigkeit	Gasphase
Quantenmechanik ($\sim N^4$)	möglich	(noch?) nicht möglich	möglich
Klassische Mechanik ($\sim N \log N$)	einfach	essentielle Vielteilchensysteme	trivial



Von mikroskopischen Details zu makroskopischen Größen: Statistische Mechanik

- Zustandssumme: $Z = \frac{1}{h^{3N} N!} \iint e^{-H(\mathbf{p}, \mathbf{q})/kT} d\mathbf{p} d\mathbf{q}$
- Hamilton-Funktion/Operator:
 $H(\mathbf{p}, \mathbf{q}) =$ kinetische Energie + potentielle Energie (Wechselwirkung)
- Erzeugung eines Ensembles von Konfigurationen durch Computersimulation
- Mittelung über Ensemble und Zeit liefert makroskopische Größen

Erhaltungsgrößen

- Jeder kontinuierlichen Symmetrie eines mechanischen Systems entspricht eine Erhaltungsgröße. (Satz von Emmy Noether)

Invarianz bezüglich	Erhaltungsgröße
Zeitverschiebung	Energie
Translation	Impuls
Rotation	Drehimpuls

Statistische Mechanik

- **Grundprinzip:** Für ein thermodynamisches System im Gleichgewicht ist die Wahrscheinlichkeit, dass es einen Zustand der Energie E_i annimmt:

$$\text{Prob}(E_i) = \frac{1}{Z} e^{-E_i/kT}, \quad Z = \sum_{i=1}^N e^{-E_i/kT}$$

$k_B = 1.38065 \cdot 10^{-23}$ J/K: Boltzmann-Konstante

T : absolute Temperatur

Z : Zustandssumme

- Erwartungswert einer Observablen A : $\langle A \rangle = \frac{1}{Z} \sum_{i=1}^N A_i e^{-E_i/kT}$
- Thermodynamik: freie Energie $F = -k_B T \log Z$

Proteinsimulation: Stufen der Vereinfachung

Modell	Freiheitsgrade	Eliminierte Freiheitsgrade	Untersuchbare Phänomene (Beispiele)
Quantenmechanik	Kerne, Elektronen	Nukleonen	Chemische Reaktionen
Alle Atome, polarisierbar	Atompositionen Polarisation	Elektronen	Bindung geladener Liganden
Alle Atome	Atompositionen (Protein + Wasser)	Polarisation	Hydratisierung
Alle Proteinatome	Positionen der Proteinatome	Lösungsmittel (Wasser)	Konformation in Gasphase
Gittermodelle	Aminosäuren	Atome	Faltung?

Simulation von Vielteilchensystemen

System: N Atome: $i = 1, \dots, N$, Koordinaten r_i , Massen m_i , Wechselwirkung ("Kraftfeld") $V(r_1, \dots, r_N)$

Methoden:

- Systematische Suche → Ensemble
- Monte Carlo (MC) → Ensemble
- Molekulardynamik (MD) → Trajektorie
- Stochastische Dynamik (SD; Langevin) → Trajektorie
- Energieminimierung (EM) → 1 Konfiguration
- Normalmodenanalyse → 1 Konfiguration
+ harmonische Bewegung

Annahmen, Näherungen und Grenzen

- **Klassische Mechanik:**
 - keine tiefen Temperaturen ($T \approx 300$ K)
 - Bewegung der Wasserstoffatome
 - keine chemischen Reaktionen
- **Zeitskala von Prozessen:** (im atomaren Bereich)
 - bis ca. $1 \mu\text{s}$
 - aktivierte Prozesse: möglich
 - essentiell langsame Prozesse: nicht möglich (z.B. Proteinfaltung)
- **Systemgröße:**
 - $N \leq 10^6$ Teilchen
 - keine essentiell makroskopischen Vorgänge (z. B. kritische Phänomene, Phasenübergänge)
- **Kraftfeld:**
 - Ist die atomare Wechselwirkungsfunktion genügend genau zur Vorhersage der gewünschten Eigenschaft?

Vergleich Simulation - Experiment

- **Atomare Eigenschaften**
 - Struktur: Positionen, Distanzen, H-Brücken
 - Mobilität: B-Faktoren, Populationen
 - Dynamik: Vibrationen, Relaxationsraten, Diffusion, Pfade
- **Makroskopische Eigenschaften**
 - Thermodynamische Größen: Druck, Dichte, freie Energie, ...
 - Viskosität, Kompressibilität, Dielektrizitätskonstante