



JOINT INSTITUTE FOR NUCLEAR RESEARCH

Frank Laboratory for Neutron Physics

**FINAL REPORT ON THE
INTEREST PROGRAMME**

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION RESEARCH
(FROM ATOMIC FRAGMENTS TO MOLECULAR COMPOUND)

Supervisor:

Prof. Kholmirzo Kholmurodov

Student:

Lepik Alena
Omsk State Technical University,
Russia

Participation period:

February 26 – April 14, Wave 10

Dubna, 2024

Abstract

Computer simulations are becoming a very useful instrument in chemistry, biology and other branches of science.

Molecular dynamics (MD) simulation is playing an important role in solving of problems relevant for drug designers, biochemists, and material scientists because of MD-simulation aptness to predict the behavior of atoms in complicated molecules.

To model large biomolecules in their native environment one needs corresponding computational resources and applying methods.

In the course basic approaches to MD-simulations are presented and corresponding calculations implemented into the demonstrated software are shown.

Аннотация

Компьютерное моделирование становится очень полезным инструментом в химии, биологии и других областях науки.

Молекулярно-динамическое (МД) моделирование играет важную роль в решении задач, актуальных для разработчиков лекарств, биохимиков и материаловедов, поскольку МД-моделирование позволяет предсказывать поведение атомов в сложных молекулах.

Для моделирования крупных биомолекул в их естественной среде необходимы соответствующие вычислительные ресурсы и прикладные методы.

В работе представлены основные подходы к МД-моделированию и показаны соответствующие расчеты, реализованные в демонстрируемом программном обеспечении.

Содержание

Цель проекта “ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ”.....	4
Этапы проекта “ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ”.....	4
Введение.....	4
Этапы моделирования.....	5
Базовые уравнения МД моделирования.....	5
Потенциал Леннарда-Джонса.....	9
Тематическое исследование.....	11
Перспективное направление будущих исследований.....	15
Заключение.....	19
Библиографический список.....	20

Цель проекта “ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ”

Целью данного проекта является краткое ознакомление с моделированием и проектированием физических и биохимических наноструктур, систем и соединений в области молекулярной биологии.

Этапы проекта “ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ”

1: изучение основных уравнений, потенциалов и методов моделирования;

2: описание компьютерного кода для моделирования жидкостной модели (потенциал Леннарда-Джонса);

3: подбор оптимального кода для моделирования ионных, полимерных и биохимических молекулярных систем;

4: изучение теории основ гибридного молекулярно-динамического подхода (классические методы квантово-химического моделирования потенциалов);

5: Тестовое моделирование.

Введение

Молекулярное моделирование – совокупность методов исследования структуры и свойств молекул вычислительными методами с визуализацией результатов, обеспечивающей трёхмерное представление происходящего в молекулярной системе.

В основе метода МД лежит приближенное численное решение уравнений Ньютона. Решая уравнения итерационно, получают траекторию движения частицы $r(t)$. Шаг по времени обычно измеряется фемтосекундами (10^{-15} с), а общая продолжительность наблюдения траектории достигает

наносекундных интервалов (10^{-9} с) и в редких случаях составляет микросекунду. Поскольку расчетные формулы только аппроксимируют формулы точные, то с каждым шагом накапливается ошибка. В результате расхождение между аналитическим и численным решением может быть очень большим. Однако есть вполне определенный горизонт событий, в пределах которого ошибками вычислений можно пренебречь.

Этапы моделирования

При моделировании молекулярных структур выполняются следующие этапы:

- 1) Выбор модели взаимодействия;
- 2) Выбор граничных условий;
- 3) Выбор компьютерного кода (программного пакета – DL_POLY, AMBER, CHARMM, NAMD и т.д.)
- 4) Выбор конечных условий;
- 5) Выполнение моделирования;
- 6) Анализ результата.

Базовые уравнения МД моделирования

Молекулярная динамика основана на уравнении II закона Ньютона:

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i(r), i = 1, 2, \dots, n.$$

Это уравнение устанавливает взаимосвязь между массой атома, его радиус-вектором и действующей на него силой.

Консервативные силы, действующие на тела в потенциальном поле, связаны с потенциалом соотношением

$$F_i(r) = - \frac{\partial U(r)}{\partial r_i}.$$

При наличии диссипативных процессов в системе связь усложняется:

$$m_i \frac{d^2 r_i(t)}{dt^2} = F_i(r_i(t)) - \gamma_i m_i \frac{dr_i(t)}{dt} + R_i(t).$$

Потенциальная энергия молекул складывается из потенциалов парных взаимодействий между атомами:

$$U(r) = U_b + U_\theta + U_\varphi + U_\omega + U_{LJ} + U_{el} + U_{HB} + \dots,$$

где U_b – потенциал химических связей, U_θ – валентных углов, U_φ – торсионных углов, U_ω – плоских групп, U_{LJ} – потенциал Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, U_{el} – электростатических взаимодействий, U_{HB} – водородных связей (рис. 1).

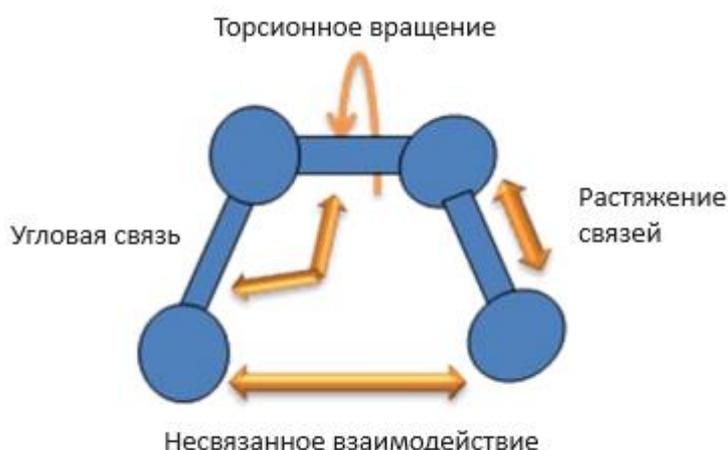


Рисунок 1 - возможные взаимодействия между четырьмя атомами

Названные выше потенциалы описываются уравнениями:

$$U_b = \frac{1}{2} \sum K_b (r - b_0)^2,$$

где K_b – жесткость связи, r – расстояние между атомами, b_0 – длина связи (рис. 2);

$$U_\theta = \frac{1}{2} \sum K_\theta (\theta - \theta_0)^2,$$

где K_θ – деформационная силовая постоянная, θ – угол между тремя атомами, θ_0 – угол связи (рис. 3);

$$U_{\varphi} = \frac{1}{2} \sum K_{\varphi} (\cos(n\varphi - \delta) + 1),$$

где K_{φ} – постоянная двойного угла, n – периодичность, φ – угол между четырьмя атомами (рис. 4);

$$U_{LJ} = \sum_{i,j} \left(\frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^6} \right), \text{ (рис. 5)}$$

$$U_{el} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}},$$

где q_i, q_j – заряды атомов, ε – диэлектрическая проницаемость среды;

$$U_{\text{HB}} = \sum_{i,j} \left(\frac{A'}{r_{ij}^{12}} - \frac{B'}{r_{ij}^{10}} \right).$$

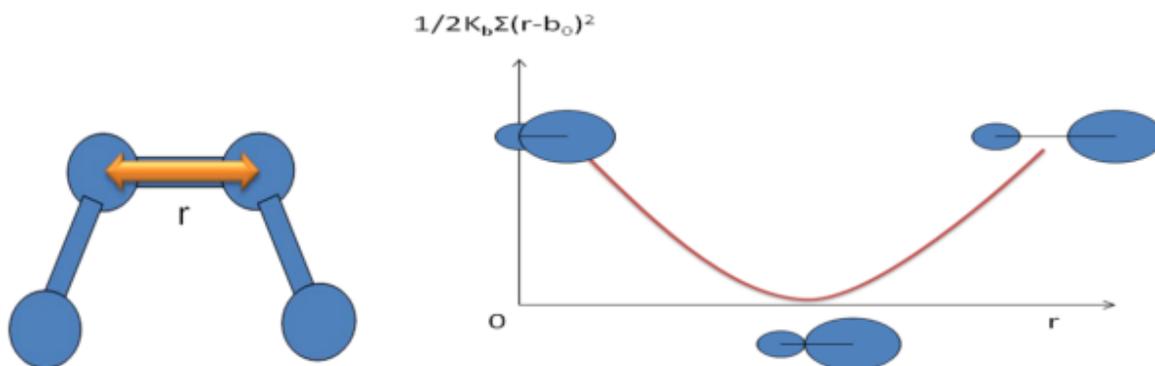


Рисунок 2 – потенциал химической связи

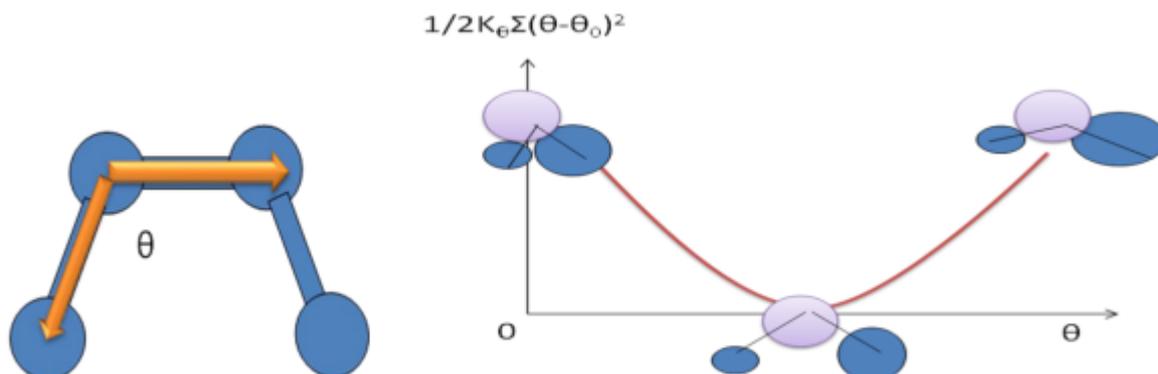


Рисунок 3 – потенциал валентных углов

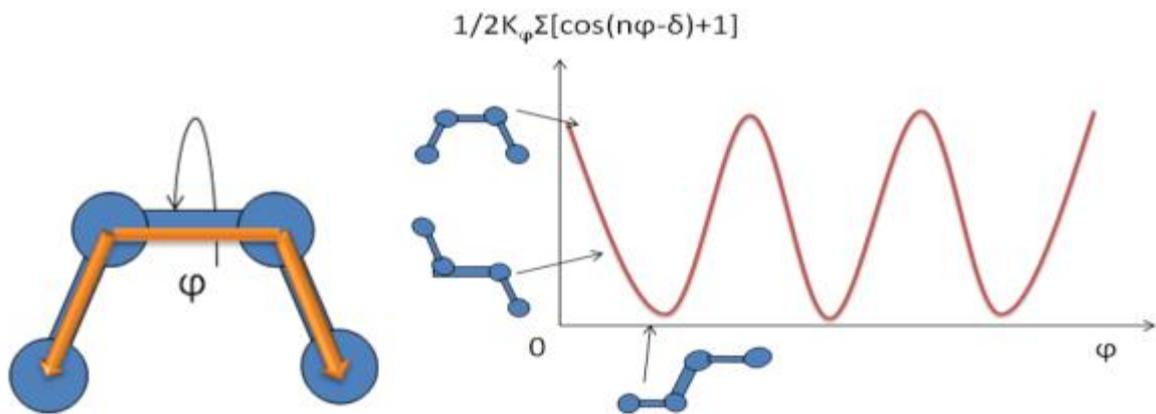


Рисунок 4 – потенциал торсионных вращений

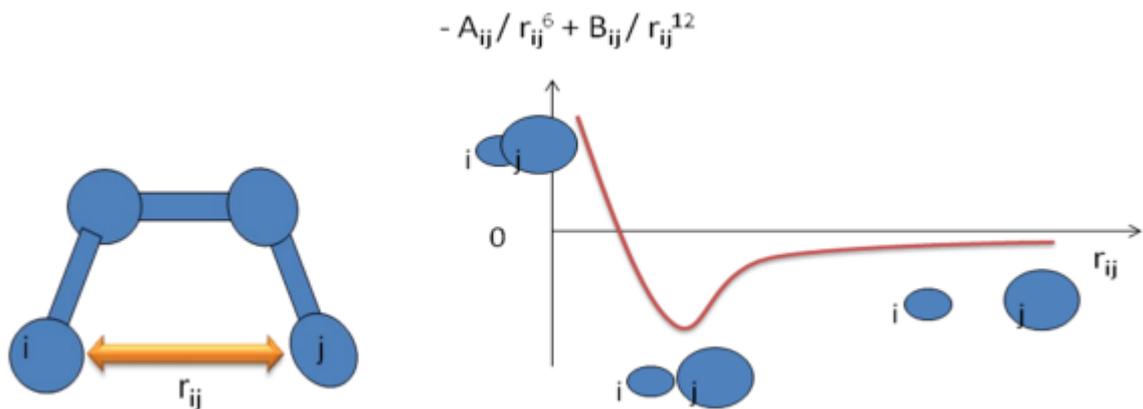


Рисунок 5 – потенциал Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий

В молекулярной механике электроны и ядра при расчётах явно не учитываются. Молекулярная механика рассматривает атомы в составе молекулы как набор материальных точек, взаимодействующих друг с другом. Такое упрощение делает молекулярную механику относительно быстрым вычислительным методом, пригодным как для малых, так и для больших молекул и даже олигомерных систем [1].

После задания силовых полей потенциалами взаимодействия генерируются скорости частиц, составляющих систему, в начальный момент времени. Возможны два способа задания начальных скоростей – на основе

алгоритмов генерации случайных чисел и с помощью распределения молекул по скоростям, например, с помощью распределения Максвелла.

Потенциал Леннарда-Джонса

Потенциал Леннарда-Джонса можно использовать при описании газов, жидкостей и твёрдых тел.

Потенциал Леннарда-Джонса имеет вид

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

где ε – глубина потенциальной ямы, σ – Ван-дер-Ваальсов атомный диаметр, «эффективный диаметр атома» - расстояние, на котором уравниваются силы отталкивания и притяжения между атомами (рис. 6).

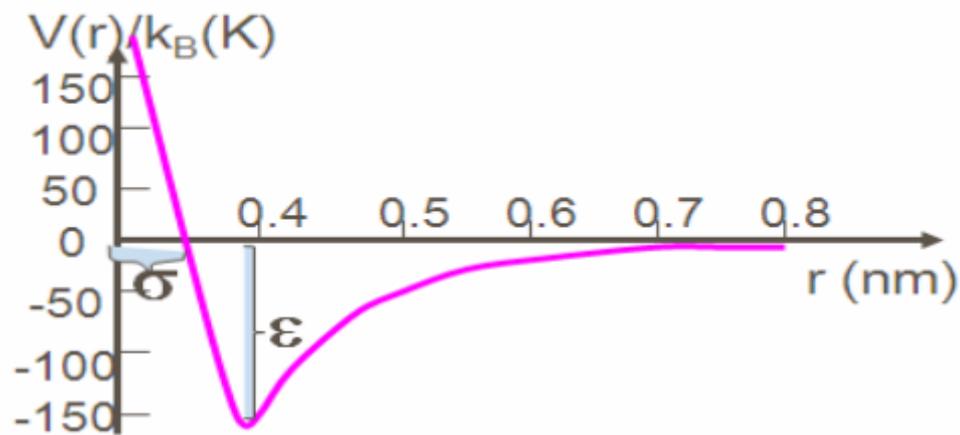


Рисунок 6 - графическая зависимость потенциальной энергии от межатомного расстояния согласно закону Леннарда-Джонса

При больших расстояниях атомы притягиваются друг к другу, что соответствует члену $\left(\frac{\sigma}{r} \right)^6$, при этом потенциал взаимодействия отрицательный. На малых расстояниях имеет место отталкивание атомов, что соответствует члену $\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12}$, потенциал взаимодействия положительный. Вид потенциала отталкивания не имеет теоретического обоснования, но

применяется на практике из-за удобства его вычисления. Практически более обоснованной является экспоненциальная зависимость.

Значения параметров глубины потенциальной ямы и эффективных диаметров – табличные величины (табл. 1). Если система состоит из разнородных атомов, то параметры усредняются по следующим правилам усреднения [2]:

$$\sigma_{cs} = \frac{\sigma_{cc} + \sigma_{ss}}{2}$$

$$\varepsilon_{cs} = (\varepsilon_{cc} \cdot \varepsilon_{ss})^{1/2}$$

Таблица 1

Атом	ε/k_B , (К)	σ (нм)
H	8,6	0,281
He	10,2	0,228
C	51,2	0,335
N	37,3	0,331
O	61,6	0,295
F	52,8	0,283
Ne	47,0	0,272
S	183,0	0,352
Cl	173,5	0,335
Ar	119,8	0,341
Br	257,5	0,354
Kr	164,0	0,383

Тематическое исследование

В качестве учебного примера выбрано молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК в гексагональной геометрии.

Коллоидные растворы золота используются для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Существует метод разрушения злокачественных образований введением наночастиц золота в опухолевую ткань. Коллоидное золото оседает на раковых клетках, после чего на организм воздействуют инфракрасным излучением. Поскольку золото обладает хорошими теплопроводящими свойствами, раковые клетки нагреваются быстрее остальных и погибают.

В работе был проведён анализ процессов взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК. Целью работы была оценка динамических конформационных изменений в системе «фрагмент ДНК – наночастицы золота» при различных напряжённых электростатических полях, создаваемых в процессе формирования нанокластеров.

В работе моделировался фрагмент ДНК из 40 нуклеотидов в растворе из наночастиц золота и воды. Для моделирования использовался программный пакет DL_POLY (рис. 7).

Раствор из воды и атомов золота подвергался различным условиям моделирования, при этом варьировались эффекты кулоновских взаимодействий для атомов золота. В таблице 2 приведены значения массы и заряда частиц, используемых в моделировании.

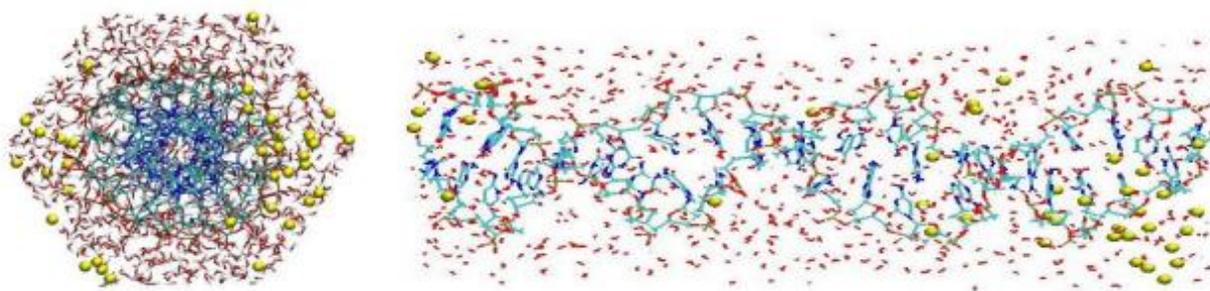


Рисунок 7 – равновесная конфигурация системы «ДНК – наночастицы золота – вода»

Таблица 2. Значения массы и заряда частиц в системе ДНК – раствор

Атом	Массовое число (m_e , а.е.м.)	Зарядовое число q , (е, заряд протона)
P	30,97380	1,16590
O	15,99940	-0,77610
C	12,01100	-0,00690
H	1,00800	0,07540
N	14,00670	-0,57250
Au	196,9665	0,1; 0,2; ... ; 1

$$m_e = 1,66 \cdot 10^{-27} \text{ кг}$$

$$e = 1,6 \cdot 10^{-19} \text{ Кл}$$

В моделировании был использован потенциал Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий (табл. 3).

Таблица 3. Функциональная форма и параметры потенциала для атомных пар

Атомная пара	Потенциал	Функциональная форма	Параметры	А	В
P-Au	12-6	$U(r) = \left(\frac{A}{r^{12}}\right) - \left(\frac{B}{r^6}\right)$	А, В	607263,0	537,753
O-Au				49906,7	117,423
C-Au				233167,0	242,343
H-Au				32513,3	57,9368
N-Au				184346,0	199,084

Результаты: при разном зарядовом числе атомов золота система из одинаковых начальных состояний приходит к разным конечным конфигурациям (рис. 8, 9). При $q = 0,1$ атомы золота распределяются вокруг молекулы ДНК почти равномерно. При $q = 0,7$ наблюдается обратная ситуация.

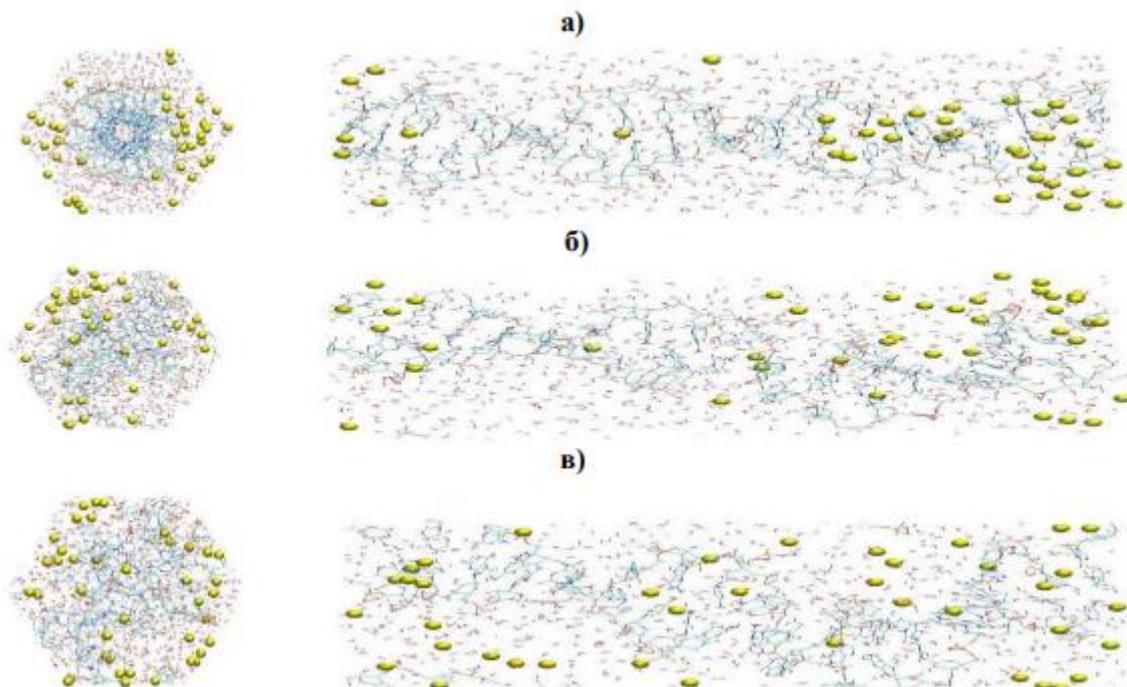


Рисунок 8 – три последовательные конфигурации системы при $q = 0,1$. Слева – вид сверху, справа – вид сбоку. а – $t = 0$, б – $t = 25$ пс, в – $t = 50$ пс.

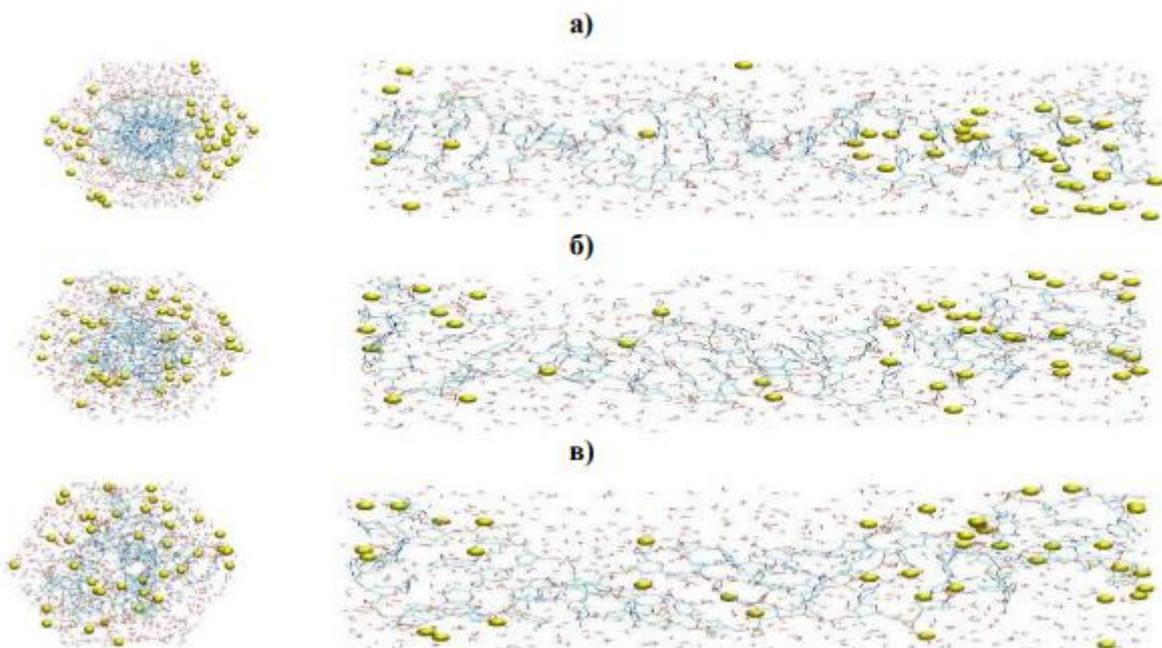


Рисунок 9 – три последовательные конфигурации системы при $q = 0,7$. Слева – вид сверху, справа – вид сбоку. а – $t = 0$, б – $t = 25$ пс, в – $t = 50$ пс.

Были построены графики функций радиального распределения для нескольких ключевых атомных пар в системе ДНК – золото (рис. 10). С увеличением зарядового числа атомов золота наблюдается резкое увеличение амплитудного пика функции радиального распределения – происходит активное взаимодействие атомов золота с фрагментом цепи ДНК. С ростом электростатических полей возникают четкие вторые и третьи пики на графике [3].

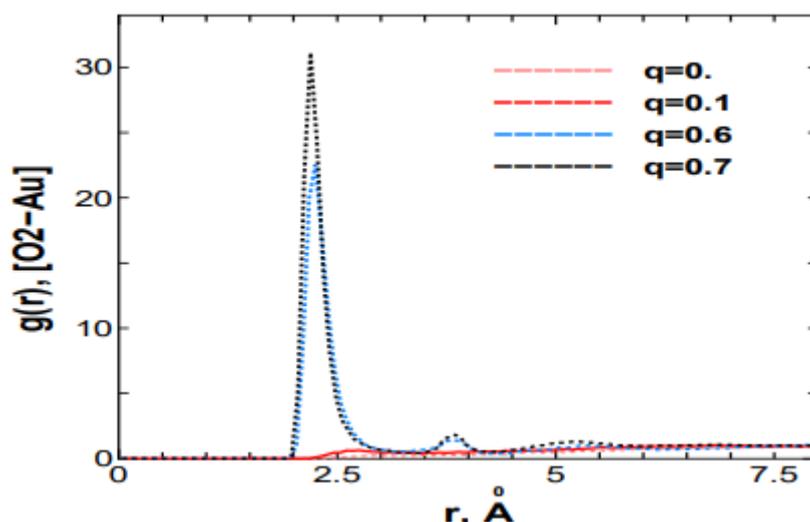


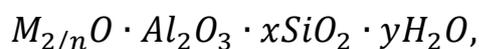
Рисунок 10 – график функций радиального распределения пары атомов O – Au в зависимости от зарядового числа атомов золота

Перспективное направление будущих исследований

Цеолиты – это неорганические микропористые твёрдые тела, состоящие из отрицательно заряженного алюмосиликатного каркаса с катионными или нейтральными частицами гостя внутри микропористых полостей или каналов.

Трёхмерный каркас цеолита построен из тетраэдров оксидов кремния и алюминия, соединённых между собой через атомы кислорода (рис. 11). Отрицательный заряд тетраэдров оксида алюминия компенсируют катионы металлов, расположенные в полостях цеолита.

Общая формула цеолитов:



где n – валентность катиона щелочного металла, x – мольное отношение SiO_2/Al_2O_3 , y – число молей воды.

Цеолиты широко применяют в качестве адсорбентов, ионообменников, молекулярных сит и активных компонентов катализаторов. Активность цеолитов в основном определяется свойствами поверхности: наличием кислотных центров, в катализаторах – наличием активной фазы металла в виде

наночастиц или нанокластеров. Селективность цеолитов определяется размером микропор. Ионообменная ёмкость зависит от количества и характера катионов, находящихся в промежутках между тетраэдрами.

Существует множество разновидностей природных и синтетических цеолитов, различающихся структурой, типом катионов металла, силикатным модулем и числом молекул кристаллизационной воды. Обычно тип структуры синтетического цеолита обозначают буквами латинского алфавита А, Х, Y, L и т.д. Перед буквой ставят химическую формулу катиона металла, компенсирующего отрицательный заряд алюминия (табл. 4, 5).

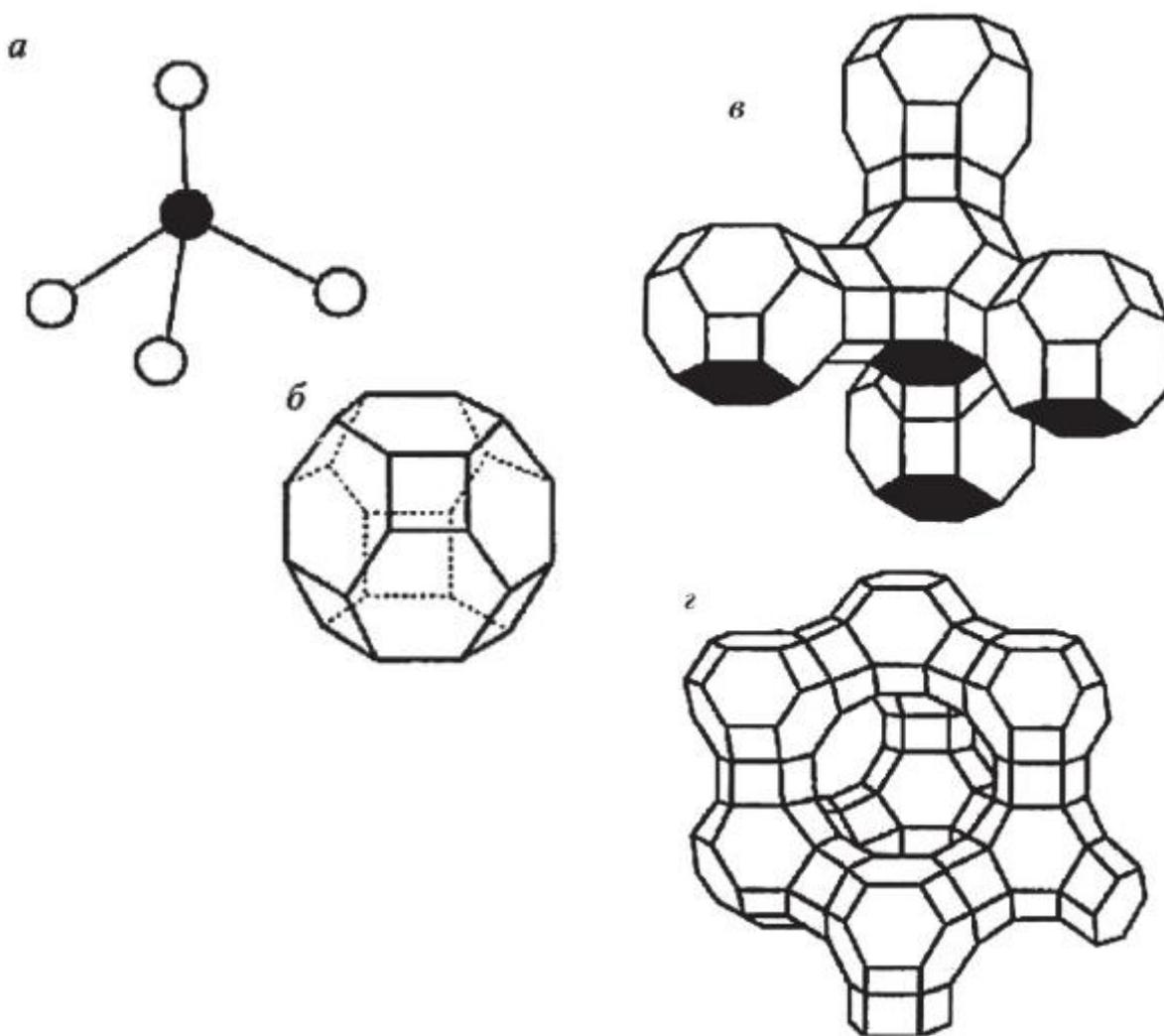


Рисунок 11 – строение цеолитов: а – тетраэдр, б – содалитовая клетка, в – суперклетка, г – элементарная ячейка

Таблица 4. Некоторые типы цеолитов и их силикатные модули x

Тип цеолита	x
Цеолит А	1,8 – 2,0
Цеолит Х	2,3 – 3,0
Цеолит Y	3,0 – 6,0
Цеолит Т	6,0 – 7,0
Морденит	8,3 – 10,7
Цеолит L	10,0 – 35,0

Таблица 5. Размеры полостей и окон для некоторых синтетических цеолитов

Цеолит	Диаметр, Ангстрем	
	полости	окон
LiA	12	4,4
NaA	11 – 12	4,0
KA	11	3,3
CaA	11	5,0
NaX и NaY	11 – 13	9,0
CaX и CaY	11 – 13	8,0
Ca-морденит	7	4,0
H-морденит	7	6,6

Цеолиты типа А применяются в качестве адсорбентов. В каталитических процессах наибольшее применение нашли цеолиты типа Х и Y. В последнее время широкое распространение получают цеолиты L, например, ZSM, имеющие большие силикатные модули.

При синтезе цеолитов важную роль играет состав исходной смеси, температура и время синтеза. Исходными реагентами часто служат силикатные золи, гидроксид алюминия, сульфат алюминия, алюминат натрия.

В условиях обычного щелочного синтеза доля цикловых форм невелика. Для увеличения их доли в систему вводят теплаты – структурно-управляющие ионы. Их роль выполняют катионы щелочных металлов или специальные добавки типа катионов тетраалкиламмония (рис. 12). Структурно-управляющий ион за счёт кулоновских и Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий концентрирует и удерживает мономеры [4, 5, 6].

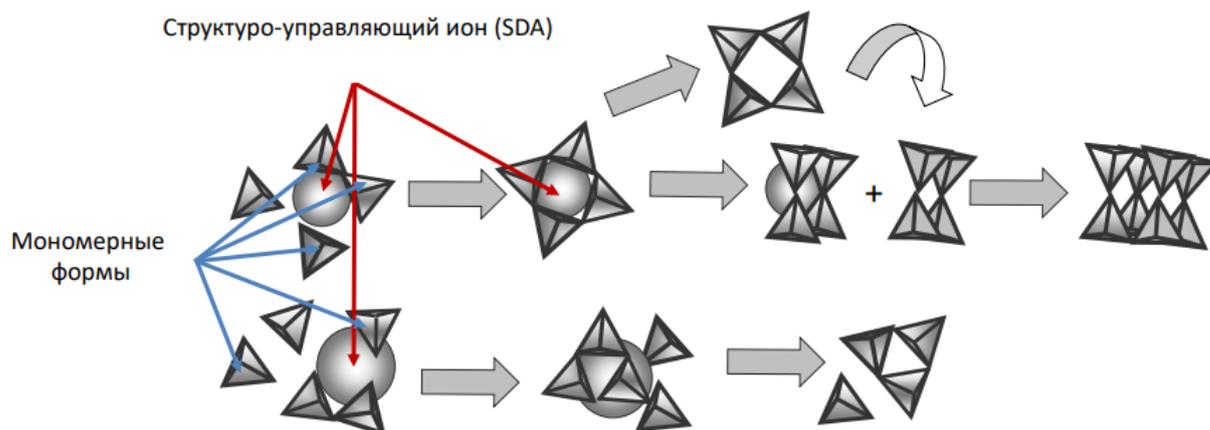


Рисунок 12 – образование первичных агрегатов

Для моделирования цеолитных систем используют как классические методы, основанные на втором законе Ньютона (например, метод Монте-Карло), так и квантово-химические методы, основанные на решении уравнения Шредингера.

Методы компьютерного моделирования позволяют связать в единое целое разрозненные экспериментальные данные. Многокомпонентные системы, состоящие из цеолита, воды и органических и неорганических ионов сложны для экспериментального исследования. Такие системы не являются строго упорядоченными. Часто исследуемые образцы синтезированных кристаллов обладают внутренними дефектами кристаллической решётки. Прокалённые цеолиты, из пор которых удалена вода и продукты распада органических веществ, значительно проще для исследования, но представляют меньший интерес [7].

Заключение

В течение курса были изучены основные этапы моделирования молекулярной динамики в сложных молекулярных системах (атомных структурах, ионных структурах, макромолекулах, полимерах и биологических молекулах).

Библиографический список

1. Молекулярное моделирование: теория и практика / Х.-Д. Хельтье, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс ; пер. с англ. – 2-е изд. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. – 319 с.
2. Холмуродов Х.Т. МД-моделирование в химических исследованиях: от атомных фрагментов до молекулярных соединений : Учебное пособие по курсу «Компьютерный дизайн, синтез и исследование веществ с заданными свойствами»; Дубна, 2011.
3. Медведкина О.Н., Муравьева С.А., Чулкова А.С., Шастова Н.А., Холмуродов Х.Т. Молекулярно-динамическое моделирование взаимодействия нанокластеров золота с фрагментом ДНК в гексагональной геометрии // Препринт ОИЯИ, Р19-2009-81, 2009, с.16.
4. Ахметов С.А. и др. Технология и оборудование процессов переработки нефти и газа: Учебное пособие / С.А. Ахметов, Т.П. Сериков, И.Р. Кузеев, М.И. Баязитов; Под ред. С.А. Ахметова. – СПб.: Недра, 2006. – 868 с.; ил.
5. Чоркендорф И., Наймантсведрайт Х. Современный катализ и химическая кинетика: Научное издание / Чоркендорф И., Наймантсведрайт Х. – Долгопрудный: Издательский Дом «Интеллект», 2010. – 504 с.
6. Ульянова Н.Ю. Синтез, исследование каталитической и биологической активности цеолитов со структурами Rho, Beta и паулингита, модифицированных наночастицами и кластерами серебра / Диссертация на соискание учёной степени кандидата химических наук: 02.00.04. – Санкт-Петербург, 2016. – 139 с.
7. Бушуев Ю.Г. Цеолиты. Компьютерное моделирование цеолитных материалов / Ю.Г. Бушуев; Иван. гос. хим.-технол. ун-т. – Иваново, 2011. – 104 с.