МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА БИОПОЛИМЕРОВ

К. В. Шайтан

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119899 Москва e-mail: shaitan@moldyn.ru

Рассматриваются основы метода молекулярной динамики. Обсуждаются силовые поля и поверхности потенциальной энергии, проблема эргодичности траекторий, проблемы, связанные с выбором термостата. Описываются методы обработки траекторий, сечения Пуанкаре, авто- и кросскорреляционные функции специального вида. С точки зрения теории Морса обсуждается проблема топологической структуры поверхностей уровня энергии молекул с конформационной подвижностью и проблема динамической симметрии в ряду природных аминокислотных остатков.

1. Введение. Уравнения движения

Развитие молекулярных технологий делает актуальным создание систем автоматического проектирования и дизайна молекулярных конструкций и устройств. Методы молекулярной динамики (МД) в настоящее время интенсивно развиваются и внедряются в самые различные области науки (см., например, [1–10]). Это и молекулярная биология, биоинженерия, науки о материалах, физика полимеров, жидкостей, стекол, минералогия, нанотехнологии и многое другое. Ниже дан обзор современных МД-методов и их использования для получения конкретной информации о структуре и динамике молекулярных систем.

В соответствии с законами физики наиболее полная информация о свойствах системы в данный момент времени содержится в наборе координат и скоростей классических частиц. Мы рассматриваем здесь только такие системы, для динамического описания которых квантовыми поправками в явном виде можно пренебречь. Это заведомо выполняется для частиц с m > 10 аем и T > 10 К. При выполнении условий, накладываемых классической механикой, если с достаточной точностью известно молекулярное силовое поле, если мы умеем решать уравнения движения и правильно задавать начальные условия, то результат МД-расчета имеет статус вычислительного эксперимента (in silico). Т.е. результат можно сравнивать с экспериментально измеряемыми величинами и, что очень важно, получать информацию о параметрах, которые почти невозможно измерить.

Рассмотрим кратко основы механики. Общий рецепт состоит в следующем [11]. Механическая система характеризуется функцией Лагранжа

$$L = K(q, \dot{q}) - U(q, t), \qquad (1)$$

где q = {q₁,q₂,...q_N} – набор обобщенных координат системы, который однозначно задает положения всех частиц в пространстве, $\dot{q} = \frac{dq}{dt} = {\dot{q}_1, \dot{q}_2, ..., \dot{q}_N}$ – набор обобщенных скоростей. Т – кинетическая энергия системы, которая в декартовых координатах имеет канонический вид:

$$\mathbf{K} = \sum_{i} \frac{m_i}{2} (\dot{\vec{r}}_i^2) \,, \tag{2}$$

m – массы частиц, r – векторы, определяющие положения частиц; суммирование ведется по всем частицам системы.

U(q,t) – потенциальная энергия системы, которая явно зависит только от координат частиц, и если есть внешние переменные силовые поля, то и от времени. U не зависит ни от энергии системы, ни от температуры и часто называется потенциальной поверхностью.

Уравнения движения системы (уравнения Лагранжа или уравнения Ньютона) имеют общий вид:

$$\frac{d}{dt}\frac{\partial L}{\partial \dot{q}_i} = \frac{\partial L}{\partial q}.$$
(3)

Необходимо также задать начальные условия, т.е. набор координат и скоростей в начальный момент времени: $q(0) = q_0$, $\dot{q}(0) = \dot{q}_0$. В этом случае система уравнений Лагранжа имеет единственное решение $q = q(t, q_0, \dot{q}_0)$, которое называется траекторией. В траектории содержится максимально возможная информация о свойствах классической системы. В процессе движения сохраняются различные функции q_0 и \dot{q}_0 , которые называются интегралами движения. Наиболее полезные из них – полная энергия системы, полный импульс и полный момент импульса.

Таким образом, для расчета динамики молекулярной системы нам необходимо знать функцию потенциальной энергии или энергетическую поверхность, уметь осмысленно выбирать начальные условия и решать уравнения движения.

2. Силовые поля

В соответствии с квантовой теорией молекул энергетическая поверхность молекулярной системы в заданном электронном состоянии может быть определена в приближении Борна–Оппенгеймера [12]. Для относительно

небольших систем эта поверхность может быть непосредственно рассчитана методами квантовой химии (рис. 1). Однако при числе атомов свыше 10 задача становится слишком сложной. Поэтому в МД потенциальная энергия задается обычно в виде суммы парных атом-атомных взаимодействий, которые зависят только от расстояния между атомами [1–3,10,13]:

$$U = \sum_{i>j} u_{ij} \left(\left| \vec{r}_i - \vec{r}_j \right| \right).$$
⁽⁴⁾

Приближение парных взаимодействий не всегда оправданно. Известен классический пример димера молекулы бензола, когда приближение парных взаимодействий дает совершенно неправильную равновесную конфигурацию. Вместе с тем это приближение для больших систем в настоящее время является доминирующим. Считается также, что вклады в потенциальную энергию не зависят от конфигурации молекулы. Вообще говоря, это тоже не совсем верно. Например, расчеты парциальных атомных зарядов в пептидах показали значительные флуктуации кулоновских вкладов в потенциальную энергию при конформационных изменениях [14]. Следует, однако, отметить, что важно не изменение отдельных вкладов, а вид суммарной энергетической поверхности.



Рис. 1. Энергетическая поверхность в пространстве торсионных углов модельного пептида, рассчитанная методом Хартри–Фока. U в ккал/моль, углы отсчитаны от трансконформации.

В существующих стандартных системах молекулярных силовых полей потенциальная энергия молекулы для удобства представляется в виде суммы следующих вкладов:

$$U(r) = U_{b} + U_{v} + U_{\phi} + U_{IJ} + U_{q} + U_{Hb} + U_{f} + U_{ex}, \qquad (5)$$

где слагаемые отвечают следующим типам взаимодействий:

 U_{h} – химическим связям;

 U_{v} – валентным углам;

*U*_{*d*} – торсионным углам;

 U_{ω} – плоским группам;

*U*_{*I,I*} – ван-дер-ваальсовым контактам;

U_{el} – электростатическим взаимодействиям;

*U*_{*hb*} – водородным связям.

Указанные слагаемые имеют различный функциональный вид. Валентные длины поддерживаются за счет потенциала

$$U_{b} = \frac{1}{2} \sum_{b} K_{b} (r - b_{0})^{2},$$

где суммирование проводится по всем химическим связям, b_0 – обозначение для равновесных валентных длин, r – текущие длины связей, K_b – соответствующие силовые константы.

Валентные углы задаются потенциалами

$$U_{\mathcal{G}} = \frac{1}{2} \sum_{\mathcal{G}} K_{\mathcal{G}} (\mathcal{G} - \mathcal{G}_0)^2,$$

где \mathscr{G}_0 – равновесные значения углов, \mathscr{G} – их текущие значения, $K_{\mathscr{G}}$ – силовые константы. Энергия торсионных взаимодействий и потенциалов, отвечающих плоским группам, записываются в одинаковом виде:

$$U_{\Phi} = \sum_{\Phi} K_{\Phi} [\cos(n\Phi - \delta) + 1],$$

где n – кратность торсионного барьера, δ – сдвиг фазы; константы K_{Φ} определяют высоты потенциальных барьеров двугранных углов Φ .

Ван-дер-ваальсовые взаимодействия атомов, разделенных тремя и более валентными связями, описываются с помощью потенциалов Леннард–Джонса:

$$U_{LJ} = \sum_{i,j} \left[\frac{A}{r_{ij}^{12}} - \frac{B}{r_{ij}^{6}} \right].$$

Параметры потенциала А и В зависят от типов атомов *i* и *j*, участвующих во взаимодействии; r_{ii} – расстояние между этими атомами.

Электростатические взаимодействия задаются кулоновским потенциалом

$$U_{el} = \sum \frac{q_i q_j}{\varepsilon r_{ij}},$$

где q_i , q_j – парциальные заряды на атомах, ε – диэлектрическая проницаемость среды.

Водородные связи возникают и исчезают в процессе движения атомов между теми из них, которые имеют донорно-акцепторный статус. Функциональный вид потенциала водородной связи аналогичен потенциалу ван-дер-ваальсовых взаимодействий:

$$U_{hb} = \sum_{i,j} \left[\frac{A'}{r_{ij}^{12}} - \frac{B'}{r_{ij}^{10}} \right].$$

Существуют различные наборы параметров для потенциалов взаимодействий. Их значения определяются из учета различных типов экспериментальных данных (спектральные, калориметрические, кристаллографические) и квантово-химических расчетов. Приведем наиболее часто используемые силовые поля при расчетах биомакромолекулярных структур [13]:

– AMBER используется для белков, нуклеиновых кислот и ряда других классов молекул. Не рекомендуется использовать для расчетов свойств материалов.

– CHARMm (Chemistry at HARvard Macromolecular mechanics) используется для различных систем от небольших молекул до сольватированных комплексов биологических макромолекул.

 – CVFF включает уточняющие вклады ангармоничности и взаимодействия составляющих силового поля. Параметризовано для расчетов пептидов и белков.

В программной реализации молекулярной динамики внутренние координаты пересчитываются в декартовые атомов и наоборот с помощью алгоритма Эйринга.

3. Численная процедура

Когда задано силовое поле, наступает этап численного решения системы уравнений движения – системы обыкновенных дифференциальных уравнений 2 порядка. При этом обычно предпочитают алгоритм Верле, являющийся компромиссом между точностью процедуры и скоростью ее реализации:

$$x(t + \Delta t) = x(t) + v(t)\Delta t + \frac{a(t)\Delta t^2}{2},$$

$$a(t + \Delta t) = \frac{F(t + \Delta t)}{m},$$

$$v(t + \Delta t) = v(t) + \frac{a(t) + a(t + \Delta t)}{2}\Delta t.$$
(6)

Наиболее длительной частью процедуры решения системы дифференциальных уравнений является расчет матрицы межчастичных сил.

Число элементов матрицы пропорционально N^2 , где N – число атомов. При оптимизации процедуры используют различные приемы. В частности, вводят радиусы обрезания ван-дер-ваальсовых и кулоновских взаимодействий. Обычно эти радиусы обрезания лежат в диапазоне 13,5–20А.

Шаг интегрирования выбирается существенно меньшим, чем период самых быстрых колебаний. С-Н колебания имеют период порядка 10 фс, а шаг интегрирования обычно составляет порядка 1 фс.

Начальные условия выбираются следующим образом. Координаты атомов берутся в соответствии с выбранной начальной геометрической структурой молекулярной системы. Это могут быть координаты, полученные в результате рентгеноструктурного анализа (например, для молекул белков), координаты, полученные путем расположения молекул по узлам некоторой решетки, как, например, при формировании водной среды или мембраны, или полученные из стереохимических данных. Начальные скорости атомов обычно задаются с помощью случайного генератора чисел и имеют максвелловское распределение, соответствующее выбранной температуре.

Расчет проводится обычно при условиях постоянной температуры и объема или давления (последнее важно для моделирования многокомпонентных структур, например, белков и пептидов на границе раздела фаз мембрана—вода). При наличии в системе растворителя обычно выбирают периодические граничные условия.

Температура системы определяется как средняя кинетическая энергия атомов:

$$T = \frac{1}{3k_{R}N} \sum_{i} m_{i} \dot{r}_{i}^{2} .$$
 (7)

Молекулярная система в принципе должна двигаться по поверхности постоянной полной энергии Е, отвечающей энергии начального состояния. Однако при численном интегрировании уравнений механики неизбежно накопление ошибок и, с другой стороны, попадание системы в классически недоступные области. Это приводит к скачкам энергии и температуры. Особенно это заметно на начальных этапах интегрирования, когда из-за небольших ошибок при сборке начальной структуры возможно перекрывание ван-дер-ваальсовских радиусов отдельных атомов, что сопровождается сильным разогревом системы и прерыванием вычислительной процедуры из-за некорректных численных операций. Для поддержания температуры системы вблизи заданного значения используют специальные алгоритмы - термостаты. Для обеспечения непрерывности МДрасчетов на начальном этапе используют процедуру релаксации. Например, это может быть процедура плавного увеличения в ходе интегрирования ван-дер-ваальсовских радиусов атомов, например от значений порядка 0,1А до их номинальной величины [15], и ряд других приемов.

4. Термостаты

В общем, простая процедура МД-расчета таит в себе ряд хитростей, недооценка которых приводит к получению артефактов. Основная проблема состоит в получении траекторий с достаточно хорошими статистическими (эргодическими) свойствами. При этом репрезентативная точка за время расчета должна большое число раз просканировать все принципиально доступные области конфигурационного пространства. Для больших систем возникает проблема, аналогичная проблеме Левинталя при белковом фолдинге [16]. Мы уделим внимание группе артефактов, связанных с использованием термостатов. Они играют весьма важную роль, которая до недавнего времени недооценивалась. Используют обычно два разных типа термостатов [17]. Наиболее популярные – основаны на знакопеременном нелинейном трении [4]. Другой тип термостатов – столкновительные [7]. Они используют виртуальный газ частиц с заданной массой и масквелловским распределением по скоростям с заданной температурой. При этом задают также среднюю частоту столкновений виртуальных частиц с атомами. Считается, что столкновения происходят по закону упругих шаров. Линии центров при столкновении совпадают. Термализация виртуальных частиц считается мгновенной.

4.1. Термостат со знакопеременным нелинейным трением

Основная идея одного из наиболее широко используемых термостатов состоит во введении в уравнения движения знакопеременного трения. Коэффициент трения зависит от отношения мгновенной температуры и заданного значения температуры T_0 :

$$\gamma = \alpha \left(\frac{T}{T_0} - 1\right). \tag{8}$$

Если кинетическая энергия системы, приходящаяся на одну степень свободы, меньше $k_B T_0/2$ (T_0 – заданная температура термостата), то трение положительно и система теряет энергию при движении. Если соотношение между температурой термостата и средней кинетической энергией обратное, то коэффициент трения отрицательный и энергия системы возрастает. Таким образом, термостат должен поддержать энергию системы в диапазоне, отвечающем заданной температуре T_0 .

Однако в последние годы накопились факты, которые показывают, что использование такого термостата при вычислении относительно длинных траекторий приводит к весьма странным и физически мало понятным эффектам. Было замечено, что в ряде случаев, если центр масс системы не закреплен, интегрирование уравнений движения с термостатом Берендсена [4] приводит к перекачке всей энергии молекулы с внутренних степеней свободы на поступательное движение системы как целого [7,18,19]. Такая система превращается в стремительно летящий кусочек льда. Если центр масс молекулы фиксирован, происходит раскрутка молекулы как целого с перераспределением всей внутренней энергии во вращение (рис. 2а). Фиксация также и вращательных степеней свободы приводит к распределению энергии, которое не является равновесным (рис. 2b).



Рис. 2. Двумерные функции распределения по торсионным углам в дипептиде asp-asp. а – термостат со знакопеременным нелинейным трением, центр масс не фиксирован, b – центр масс и полный угловой момент фиксированы, с – столкновительный термостат [18]

Рассмотрим причины такого поведения термостата Берендсена на примере точно решаемой гармонической модели. Как оказалось, в системах с термостатом Берендсена существует динамический аттрактор, причем характерные времена жизни в аттракторном режиме относительно медленно (линейно) растут с увеличением размера системы. Это делает данный термостат опасным при моделировании даже больших белковых систем для длин траекторий, превышающих 10 нс.

Динамика молекулы в термостате Берендсена описывается уравнением:

$$m_i \ddot{x}_i - F_i + \gamma \ \dot{x}_i = 0 , \qquad (9)$$

где F_i – соответствующие проекции суммы сил, действующих на частицу, γ – коэффициент при диссипативном члене дается формулой (8).

В данном разделе мы рассмотрим молекулу в 3-мерном пространстве в термостате Берендсена как систему *N* материальных точек с массами *m*, совершающих малые колебания [19]. Потенциальную энергию системы представим в виде положительно определенной квадратичной формы. После диагонализации системы уравнений (9) получим

$$\ddot{\ddot{r}}_{\xi} + \omega_{\xi}^2 \tilde{r}_{\xi} + \gamma \ (\dot{\tilde{r}}^2) \ \dot{\tilde{r}}_{\xi} = 0 , \qquad (10)$$

где ω_{ξ}^2 – собственные значения неотрицательно определенной симметричной матрицы силовых констант. Из закона сохранения импульса следует, что первые три из них обязательно равны нулю:

$$\omega_{1,1}^2 = \omega_{1,2}^2 = \omega_{1,3}^2 = 0$$

Остальные ω_{ε}^2 не равны 0, что соответствует связанной системе частиц.

В рассматриваемом приближении система представляет собой набор поступательно движущихся гармонических осцилляторов, которые нелинейным образом взаимодействуют друг с другом посредством диссипативных членов. В отсутствие нелинейной диссипации имеют место законы сохранения для поступательных степеней свободы:

$$\dot{\vec{r}}_{1,1} = P_1, \ \dot{\vec{r}}_{1,2} = P_2, \ \dot{\vec{r}}_{1,3} = P_3$$
 (11)

и для колебательных степеней свободы:

$$e_{\xi} = \frac{1}{2}\dot{\tilde{r}}_{\xi}^{2} + \frac{\omega_{\xi}^{2}}{2}\tilde{r}_{\xi}^{2}, \ \xi = (i,k), \quad i \ge 2.$$
(12)

Удобно ввести интеграл энергии поступательного движения:

$$e = \frac{1}{2} \left(P_1^2 + P_2^2 + P_3^2 \right) = \frac{1}{2} \vec{P}^2.$$
(13)

При наличии диссипации для величи
н e_{ξ} и eимеют место уравнения эволюции во времени:

$$\frac{d}{dt}e = -2\gamma \ e \,; \tag{14}$$

$$\frac{d}{dt}e_{\xi} = -\gamma \ \dot{\tilde{r}}_{\xi}^2. \tag{15}$$

Исследование системы проведем путем усреднения уравнений эволюции. В отсутствии диссипации движение системы описывается следующим базисным решением:

$$\dot{\tilde{r}}_{11} = P_1, \qquad \tilde{\tilde{r}}_{12} = P_2, \qquad \dot{\tilde{r}}_{13} = P_3,$$
 (16)

$$\widetilde{r}_{\xi} = A_{\xi} \cos(\omega_{\xi} t + \psi_{\xi}), \qquad \xi = (i,k), \qquad i = 2, 3, \dots, N; k = 1, 2, 3.$$
 (17)

Вместо точных уравнений эволюции (16), (17) будем рассматривать уравнения для средних значений интегралов e_{ξ} и *е* по базисному решению (17):

$$\left\langle e_{\xi} \right\rangle = \frac{1}{2\Pi} \int_{-\Pi}^{+\Pi} e_{\xi} dt$$

где П – максимальный из периодов для нормальных мод, указанных выше.

Эффекты диссипации будем учитывать как возмущение, эффект которого мал в течение одного периода решения (17). Это также означает, что величина е мало меняется за период колебаний. В результате получим следующие уравнения для средних значений (знак осреднения <...> ниже опускаем):

$$\frac{de}{dt} = -2\alpha \ e \left[\frac{2e}{3k_B TN} + \frac{1}{3k_B TN} \sum_{\eta \ge 2} e_{\eta} - 1 \right], \tag{18}$$

$$\frac{de_{\xi}}{dt} = -\alpha \ e_{\xi} \left[\frac{2e}{3k_B T N} + \frac{e_{\xi}}{6k_B T N} + \frac{1}{3k_B T N} \sum_{\eta \ge 2} e_{\eta} - 1 \right].$$
(19)

При выводе уравнений мы представили кинетическую энергию системы в виде суммы кинетической энергии движения центра масс и кинетической энергии внутренних степеней свободы молекулы. (Напомним также, что среднее по периоду $\sin^4 x$ равно 3/8, а среднее от произведения квадратов синусов с разными частотами равно 1/4.)

Полученная система уравнений имеет стационарные точки, т. е. значения e и e_{ξ} , в которых правые части (18) и (19) равны нулю. Эти стационарные точки задаются следующими условиями:

- 1 абсолютно неустойчивая точка $e = e_{\xi} = 0;$
- **2** устойчивая точка $e = 3k_B TN/2$, $e_{\varepsilon} = 0$;

3 – точка
$$e = 0, \ e_{\xi} = \frac{k_{B}T}{1 - \frac{5}{6N}}$$
 (или $e_{\xi} \cong k_{B}T$ при больших N).

Последняя точка устойчива относительно вариации по обобщенным координатам, соответствующим внутренним осцилляциям молекулы и неустойчива относительно сдвигов молекулы как целого. Отметим, что в данной точке внутренние степени свободы системы оказываются несколько перегретыми по сравнению с равновесными значениями средней энергии.

Таким образом, для однородной цепочки осцилляторов в термостате Берендсена удается развить аналитический подход, показывающий существование аттракторного режима (режим 2), в котором происходит перекачка всей энергии системы в поступательную энергию движения системы как целого. Режим, отвечающий равнораспределению энергии по внутренним степеням свободы (режим 3), оказывается неустойчивым. Система, попав в состояние 3, за конечное время перейдет в состояние 2.

Численное исследование динамики цепочки осцилляторов в термостате со знакопеременным нелинейным трением показывает, что стационарные точки 2 и 3 соединены аттрактором – устойчивым решением, притягивающим траектории системы. Наглядно картина поведения решений представлена на рис. 3 и рис. 4, соответствующих двух- и трехмерным окнам в фазовое пространство системы. Независимо от начального распределения энергии по степеням свободы, траектории на рис. 3,4 выходят на аттракторный режим, отвечающий полному сосредоточению кинетической энергии системы на поступательной степени свободы молекулы как целого (точка А). Траектории прижимаются к линии АВ, притягиваясь в конечном счете, к точке А.

Особо остановимся на режиме, соответствующем стационарной точке (e = 0, E = T/2), или левому концу аттрактора (рис. 3). Эта точка отвечает равнораспределению энергии по степеням свободы. Линеаризуем уравнение (18) в окрестности этой точки и получим:

$$\frac{de}{dt} = -2\alpha e \left(\frac{1}{3k_B T N} \sum_{\xi \ge 2} e_{\xi} - 1\right).$$
(20)

Выражение в скобках можно найти из условия стационарности точки (e = 0, E = T/2), которое следует из уравнения (18), а именно:

$$\frac{1}{3k_BTN}\sum_{\xi\geq 2}e_{\xi}-1=-\frac{e_{\xi}}{6k_BTN}.$$

Откуда уравнение (20) принимает вид:

$$\frac{de}{dt} = \frac{\alpha \ e}{3k_{B}TN} e_{\xi}.$$



Рис. 3. Динамический аттрактор в системе связанных осцилляторов со знакопеременным нелинейным трением. Независимо от точки старта система переходит в точку А, соответствующую полной перекачке энергии колебаний на движение системы как целого [19]

Поскольку для N >> 1 все $e_{\varepsilon} \cong k_{B}T$, то имеем уравнение

$$\frac{de}{dt} = \frac{\alpha}{3N}e \;\;,$$

которое описывает выход системы из окрестности стационарной точки (e = 0, E = T/2), соответствующей физически реальному распределению энергии в аттракторный режим. В аттракторном режиме происходит приближение системы к точке A (T/2,T/2) с характерным временем:

$$\tau \cong \frac{3}{\alpha}N.$$
 (21)

В режиме движения по аттрактору система стремится перейти из стационарной точки с физически правильным распределением по энергии в стационарную точку (e = NT/2, E = NT/2), соответствующей стремительно летящей молекуле с замороженными внутренними степенями свободы.



Рис. 4. Фазовый портрет одномерной линейной цепочки осцилляторов в переменных e/N (кинетическая энергия поступательного движения молекулы как целого), e_{ξ} и e_{η} (кинетические энергии внутренних степеней свободы). Траектории системы стартуют с поверхности, соответствующей e/N=0 и различным распределениям энергии по внутренним степеням свободы (изображено пунктиром), и выходят на аттрактор AB, изображенный жирной линией. Притягивающая точка A имеет координаты (0,0,1), точка B – (2,2,0). Значения энергии усреднены по периоду колебаний [19]

Такое поведение системы в термостате Берендсена не позволяет его использовать при вычислении длинных траекторий. Весьма популярным вариантом избавления от аттрактора является использование термостата

Нозе-Гувера [20]. В этом случае коэффициент трения в уравнении (9) удовлетворяет следующему условию:

$$\dot{\gamma} = \alpha \left(\frac{2}{3k_b TN} \sum_{i=1}^{N} \frac{m_i \vec{r}_i^2}{2} - 1\right).$$

Однако, как было показано в [21], использование термостата Нозе–Гувера также приводит к нефизическому распределению энергии по степеням свободы и к перекачке энергии в узкую полосу частот, определяемых параметром $\alpha^{1/2}$ уравнения для γ .

4.2. Столкновительный термостат

В методе СД поддержание постоянной температуры осуществляется за счет столкновений атомов изучаемой молекулы с частицами виртуальной среды [7, 22]. При этом в уравнениях движения, описывающих динамику молекулы, вводится дополнительный член, учитывающий случайные столкновения атомов в моменты времени t_k с этими частицами. Динамикой частиц виртуальной среды в явном виде не интересуются. В случайные моменты времени t_k вследствие столкновений происходят скачки скоростей атомов. Новые скорости вычисляются как результат центрального столкновения упругих шаров – атомов системы с виртуальными частицами, имеющими массу m_0 и скорость \vec{v}_0 . Скорости \vec{v}_0 распределены по Максвеллу

$$f_M(\vec{v}_0) = \left(\frac{m_0}{2\pi k_b T_0}\right)^{\frac{3}{2}} e^{-\frac{m_0 v_0^2}{2k_b T_0}}$$
(22)

В промежутке между последовательными столкновениями, молекулярная система движется в соответствии с уравнениями классической механики. В методе СД моменты времени t_k , в которые происходит скачок скорости (далее – моменты столкновений), суть случайные величины, образующие пуассоновский поток событий. Столкновения с каждым атомом молекулы происходят независимо. Иными словами, вероятность того, что на интервале времени [0,t] произойдёт ровно *n* столкновений с заданным атомом молекулы определяется формулой

$$g_n(t) = \frac{1}{n!} (\lambda t)^n e^{-\lambda t}.$$
 (23)

Интервалы времени между последовательными столкновениями $\Delta t_k = t_{k+1} - t_k$ распределены по закону

$$g_0(\Delta t) = e^{-\lambda \Delta t} .$$
 (24)

Величина λ имеет смысл среднего числа столкновений одного атома с виртуальными частицами в единицу времени (частота столкновений), соответственно величина $\tau_c = 1/\lambda$ – средний интервал времени между столкновениями.

Поведение траекторий, моделируемое методом СД, в фазовом пространстве системы следующее. В течение случайного промежутка времени Δt_k система движется по траектории в соответствии с динамическими уравнениями по поверхности постоянной полной энергии и полного импульса Π_k . Затем система мгновенно перепрыгивает на другую поверхность Π_{k+1} и т. д. Причём скачок происходит только в импульсной части фазового пространства. Координаты и, следовательно, потенциальная энергия остаются во время скачка импульса неизменными.

Предположим, что атомы молекулы имеют одинаковую массу *m*. В этом случае возможно получение аналитических результатов для диффузии в столкновительном термостате. В численной реализации метода СД изменение скоростей атомов молекулы (при смещении на шаг по времени Δt) находится в два этапа. Во-первых, вычисляются скорости \vec{v}_i (i=1,...,N) в момент времени $t+\Delta t$, которые получаются в результате интегрирования уравнений движения

$$m\frac{d\vec{v}_i}{dt} = -\frac{\partial U}{\partial \vec{r}_i} \,.$$

Далее, найденные скорости $\vec{v_i}$ изменяются в соответствии с вероятностной схемой столкновений с частицами виртуальной среды.

В соответствии с (23) вероятность того, что за промежуток времени Δt атом s испытает ровно m столкновений определяется формулой:

$$g_s^m(\Delta t) = \frac{(\lambda \Delta t)^m}{m!} e^{-\lambda \Delta t} .$$
⁽²⁵⁾

Согласно законам сохранения импульса и энергии скорость атома *s* после столкновения определяется формулой:

$$\vec{v}_s(t+\Delta t) = (1-\alpha)\vec{v}_s(t+\Delta t) + \alpha\vec{v}_0, \qquad (26)$$

где $\vec{v}_s -$ скорость s-го атома до столкновения, $\vec{v}_s -$ скорость s-го атома после столкновения, $\vec{v}_0 -$ случайные величины, распределенные в соответствии с (22).

$$\alpha = \frac{2m_0}{m + m_0},\tag{27}$$

 $m_{\rm 0}-$ масса атомов столкновительного термостата, T- температура термостата.

Проводя итерации, получим для скорости частицы *s* после *k* столкновений формулу:

$$v_s^{(k)}(t + \Delta t) = (1 - \alpha)^k v_s(t) + \alpha \sum_{i=1}^k (1 - \alpha)^{k-i} v_{0,s}^{(i)}, \qquad (28)$$

где $v_{0,s}^{(i)}$ – это скорость виртуального атома в *i*-ом столкновении с атомом *s*. В общем случае для математического ожидания скорости атома *s* на шаге интегрирования Δt с учетом результата столкновений получим:

$$v_s(t+\Delta t) = \sum_{k=0}^{\infty} v_s^{(k)}(t+\Delta t)g_k(\Delta t)$$
⁽²⁹⁾

или

$$\vec{v}_{s}(t+\Delta t) = e^{-\alpha \lambda \Delta t} \left\{ v_{s}(t+\Delta t) \right\} + \alpha \sum_{k=1}^{\infty} g_{k}(\Delta t) \sum_{i}^{k} (1-\alpha)^{k-i} \vec{v}_{0,s}^{(i)} .$$
(30)

Далее будем следить за изменением во времени скорости центра масс молекулы:

$$\vec{u} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^{N} \vec{v}_s \,. \tag{31}$$

Отметим, что скорости центра масс молекулы в соответствии с уравнениями движения не меняются. Поэтому скорость \vec{u} меняется во времени лишь в результате столкновений с виртуальными атомами среды. Изменение \vec{u} на одном шаге интегрирования Δt можно найти, используя соотношение (30):

$$\vec{u}(t+\Delta t) = \vec{u}(t)e^{-\alpha\lambda\Delta t} + \alpha\sum_{k=1}^{\infty}g_k(\Delta t)\sum_p^k(1-\alpha)^{k-p}\vec{u}_0^p, \quad (32)$$

где $\vec{u}_{0}^{(p)}$ равно:

$$\vec{u}_{0}^{P} = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^{N} \vec{v}_{0,s}^{(P)} .$$
(33)

В соответствии с (22) $\vec{u}_0^{\,p}$ – независимые гауссовы случайные величины с моментами

$$\left\langle \vec{u}_{0}^{p} \right\rangle = 0, \qquad \left\langle \vec{u}_{0}^{p} * \vec{u}_{0}^{i} \right\rangle = \frac{3k_{b}T}{m_{0}N} \delta_{pi}.$$
 (34)

В (32) учтено, что уравнение движения не меняет скорости центра масс и, следовательно, выполнено следующее соотношение:

$$\frac{1}{N}\sum \vec{v}_{s}(t+\Delta t) = \vec{u}(t).$$
(35)

Коэффициент поступательной диффузии молекулы выражается через автокорреляционную функцию скорости центра масс молекулы

$$D = \frac{1}{3} \int_{0}^{\infty} \langle \vec{u}(t) * \vec{u}(0) \rangle dt .$$
 (36)

Принимая во внимание соотношение $\langle \vec{u}(t) \cdot \vec{u}_0^p \rangle = 0$, из (32) находим автокорреляционную функцию скорости центра масс. С учетом произвольности интервала Δt и однородности времени получаем:

$$\left\langle \vec{u}(t)\vec{u}(0)\right\rangle = \left\langle u^{2}(0)\right\rangle e^{-\alpha\lambda t},$$
 (37)

и, следовательно, коэффициент поступательной диффузии молекулы имеет вид:

$$D = \frac{\left\langle u^2(0) \right\rangle}{3\alpha\lambda} = \frac{k_b T}{\lambda M \alpha},$$
(38)

где М – масса диффундирующей молекулы.



Рис. 5. Зависимость коэффициентов диффузии D (A² /пс) воды, бензола и тетрафенилметана в столкновительном термостате от частоты соударений λ ((атом*пс)⁻¹) с атомами термостата при различных температурах [22].

Сравнение (38) с известным соотношением Эйнштейна между коэффициентами трения и диффузии показывает, что в столкновительном термостате коэффициент трения является динамическим инвариантом и при заданной температуре равен удвоенному произведению суммы приведенных масс атомов молекулы на эффективную частоту столкновений. Такая оценка в качестве первого приближения годится и для молекул, составленных из атомов с различной массой. Это приближение справедливо в случае разных масс атомов, если скорости атомов в молекуле не коррелируют друг с другом ($\langle v'_s(t) \cdot v_k'(t) \rangle = 0$ при s \neq k), а также если атомы соединены абсолютно жесткими связями. Вычислительный алгоритм свободен от всех этих приближений (рис. 5). Простота формулы (38) кажущаяся, так как все эффекты взаимодействия растворителя с молекулой упрятаны в параметр частоты столкновений. Однако соотношение (38) наводит на мысль об использовании параметров m_0 и λ для калибровки виртуальных столкновительных сред таким образом, чтобы результаты вычислений были сопоставимы со значениями коэффициентов диффузии и вязкости в реальных средах. Как ни удивительно, но этот прием оказывается вполне работоспособным в конкретных случаях [22]. Например, растворитель может быть откалиброван по одной из диффундирующих молекул (т.е. определены параметры в формуле (38)). Использование полученных параметров дает хороший результат, например, для вычисления коэффициентов диффузии других молекул в этом же растворителе при той же температуре и давлении [22].

5. Топология поверхности уровня потенциальной энергии и проблема эргодичности

Проблема эргодичности является одной из главных при проведении МД-расчетов. Использование траекторий для получения средних значений имеет смысл, если за время расчета репрезентативная точка успевает много раз побывать во всех значимых областях конфигурационного пространства. Движение происходит по поверхности U(q) $\leq E \sim NkT$. В системах с конформационной подвижностью топология этой поверхности устроена достаточно сложно. Хорошо известен подход, использующий идеи ультраметрических пространств и графы несвязности для представления системы локальных минимумов на многомерной энергетической поверхности U(q) [23,24]. С другой стороны, используя теорию Морса [25,26], можно понять, как устроена топология поверхности уровня потенциальной энергии U(q)=E, по которой происходит движение репрезентативной точки [8,27–36].

Согласно теории Морса, топология гиперповерхности уровня Е потенциальной энергии U(q) определяется поведением U(q) в окрестностях критических точек (т.е. точек, в которых все $\frac{\partial U}{\partial q_i} = 0$). Для систем с кон-

формационными степенями свободы матрица вторых производных U (гессиан) в критической точке после приведения к диагональному виду будет содержать не только положительные, но и отрицательные элементы. Число отрицательных диагональных элементов диагонализованного гессиана в критической точке называется индексом критической точки. Согласно лемме Морса, для разумной с физической точки зрения N- мерной поверхности U(q) в окрестности критической точки q₀ с индексом k существуют такие регулярные локальные координаты $x_i = x_i$ (q-q₀), в которых

$$U(q) = U(q_0) - x_1^2 - \dots - x_k^2 + x_{k+1}^2 + \dots + x_N^2.$$
(39)

В двумерном случае обычная седловая точка – критическая точка индекса 1. Критические точки с индексом 0 – локальные минимумы. Из формулы (39) в принципе понятно, что топология энергетической поверхности E=U(q) определяется индексами критических точек и значениями U в критических точках относительно уровня Е. На рис. 6 показаны типичные примеры топологии поверхности уровней потенциальной энергии. Для идеального кристалла соответствующая поверхность топологически эквивалентна гиперсфере. Для систем с конформационной подвижностью это множество гиперсфер (локусов), соединенных сетью трубок (ручек) различной размерности, проходящих через многомерные седловые точки. Скорость сканирования репрезентативной точкой поверхности уровня энергии определяется в основном количеством и размерностью этих трубок [27].

Изменение топологии поверхности уровня энергии для поворотноизомерной модели атомной цепочки приведено на рис. 7. Принципиальным является вклад торсионных углов, описываемый суммой тригонометрических функций sin($n_i \phi_i$). При этом для поверхности уровня в пространстве конформаций возникает идеальная решетка, заданная на многомерном торе [27, 28]. Относительно небольшие ван-дер-вальсовские взаимодействия в углеводородах не сильно деформируют эту решетку (исключая случаи перекрывания ван-дер-ваальсовских радиусов). Включение значительных кулоновских сил приводит к понижению симметрии поверхности (рис. 8). Определенные деформации поверхности уровня энергии наблюдаются и у пептидов [27, 28]. Однако основные особенности топологии поверхности уровня энергии сохраняются. Проблемы структуры многомерных энергетических поверхностей в настоящее время также активно обсуждаются в связи с динамикой переохлажденных жидкостей [23, 24, 37–40] и пептидов [41, 42].





Рис. 6. 1 – поверхность уровня потенциальной энергии (3) для идеального кристалла (1), 2 – многомерный параболоид. 2 – поверхность уровня потенциальной энергии (4) для кристалла с единичным дефектом (1). 2 – профиль потенциальной энергии вдоль координаты перемещения дефекта. 3 – гиперповерхность потенциальной энергии. 3 – поверхность уровня потенциальной энергии для конформационно лабильной макромолекулярной системы (схематически)



3

Рис. 7. Структура поверхности уровня энергии для трех конформационных степеней свободы при различных значениях энергии Е (в единицах высоты барьера). Противоположные грани должны быть склеены. $(1) - n_i = 2$, показано образование простой седловой точки при E = -1 (энергии начинает хватать на преодоление только одного барьера); (2) – n_i = 3 (путь через простую седловую точку несколько «раздут», но энергии все еще не достаточно только на преодоление одновременно двух барьеров). Более темные участки означают большие значения кинетической энергии. При увеличении энергии размерность множества путей, соединяющих локальные минимумы, возрастает от 0 до 3 при E=3 (на рисунке не показано). При E=0 трехмерная поверхность по понятным причинам формально похожа на поверхность Ферми [27,28]. 3 - схема перестроек Морса на энергетической поверхности. i=1 – простая седловая точка с критическим индексом 1. i=2 – критическая точка с индексом 2 (химический стакан с глубоким носиком) становится доступной, если энергии достаточно для преодоления одновременно двух барьеров. Критические точки с более высоким индексом в трехмерном пространстве изобразить затруднительно



Рис. 8. Структура трехмерной проекции поверхности уровня энергии E=1 ккал/моль в пространство торсионных углов основной цепи: 1 – симм.-изодекан (поверхность практически совпадает с поверхностью для н-гексана); 2 – симм.-изодекан с искусственно заряженными боковыми группами. Величина зарядов 0,1. Знак зарядов чередуется. Более светлые области соответствуют более низким значениям свободной энергии [27, 28]

Если при заданной энергии (температуре) поверхность уровня распадается на несвязные области, которые дают вклад в средние величины, то использование одной траектории для вычисления средних значений не представляется возможным и нужно использовать ансамбль траекторий, стартующих внутри каждой из областей. Если энергия или температура достаточно велики и все значимые области конфигурационного пространства доступны, то вычисление средних значений возможно путем усреднения по времени. Следует иметь в виду, что при этом имеются ограничения на минимальную длину траектории. Для накопления траектории с хорошими эргодическими свойствами необходимо затратить время $t >> \tau_{trj}$, где τ_{trj} – время сканирования системой значимых областей конформационного пространства:

$$\tau_{trj} \approx 3^N e^{\frac{U}{kT}} \, \mathrm{nc},$$

где U – потенциальная энергия барьера, T – температура расчета траектории и N – число торсионных углов в молекуле. Так, для этана при T=1000К $\tau_{vri} \approx 10$ пс, а для декана $\tau_{vri} \approx 10$ мкс.

Более точно приемлемые длины траекторий можно установить опытным путем. Так, например, для пептидных структур, содержащих порядка 100 атомов (исключая Н) при длинах траекторий 5–10 нс, достаточно хорошей эргодичности можно добиться при температурах выше 2000К (с использованием столкновительного термостата) [18, 32–36].

Увеличение температуры при данной длине траектории необходимо, чтобы сократить время преодоления потенциальных барьеров.

6. Визуализация МД-расчетов. Карты уровней свободной энергии, авто- и кросскорреляционные функции, карты контактов

Траектории МД содержат огромный объем информации. Рассмотрим несколько приемов обработки траекторий и получения физически наглядных результатов. Например, часто используются сечения Пуанкаре или карты уровней свободной энергии. Для этого вычисляются плотности вероятности реализации конформаций с фиксированными значениями пар двугранных углов:

$$P(\alpha_n, \alpha_m) = \int P(\alpha_1, \dots, \alpha_i, \dots, \alpha_N) \prod d\alpha_i \quad (i \neq n, m),$$
(40)

где α_i – набор динамических переменных, а $P(\alpha_1,...,\alpha_i,...,\alpha_N)$ – плотность вероятности обнаружить систему в заданной точке конфигурационного пространства. Интеграл (40) представляет собой статистическую сумму молекулы с фиксированными значениями обобщенных координат α_n и α_m . Следовательно, $F = -k_BT \ln P(\alpha_n, \alpha_m)$ – с точностью до аддитивной постоянной, есть свободная энергия молекулы при соответствующих фиксированных значениях координат. Множество значений переменных (α_n, α_m), соответствующих постоянным значениям $P(\alpha_n, \alpha_m)$, образуют карту уровней свободной энергии молекулы (рис.9). Отметим, что эти карты отличаются от привычных карт Рамачандрана и карт уровней потенциальной энергии, так как включают в себя и энергетические и энтропийные характеристики соответствующих областей конфигурационного пространства. Возможно также обобщение этих карт на одномерный и трехмерный случай (рис. 8) [28].

Динамическое поведение индивидуальных и коллективных конформационных степеней свободы молекул изучалось также с помощью авто- и кросскорреляционных функций торсионных углов специального вида [8, 18, 27–36]. Нормированные автокорреляционные функции торсионного угла берутся в виде:

$$F(\tau) = \left\langle e^{i\alpha(t)} \quad e^{-i\alpha(t+\tau)} \right\rangle - \left| \left\langle e^{i\alpha(t)} \right\rangle \right|^2, \tag{41}$$

 α – величина торсионного угла в моменты времени t и t+t. Необходимая информация содержится в зависимости реальной части автокорреляционной функции (Re F(τ)). По автокорреляционной функции и по ее Фурье-

спектру можно судить о кинематике торсионных углов (рис.10). Нормированные кросскорреляционные функции торсионных углов имеют вид:

$$F(\tau) = \left\langle e^{i\left[\alpha(t) - \alpha(t+\tau)\right]} \quad e^{-i\left[\beta(t) - \beta(t+\tau)\right]} \right\rangle - \left\langle e^{i\left[\alpha(t) - \alpha(t+\tau)\right]} \right\rangle \left\langle e^{-i\left[\beta(t) - \beta(t+\tau)\right]} \right\rangle,$$
(42)



Рис.9. Карты уровней свободной энергии на плоскости углов ϕ и ψ для L- и D-лейцина в составе дипептида.



Рис.10. Автокорреляционные функции торсионных углов в ряде дипептидов. Выбраны автокорреляционные функции: (1) – углов $\psi 1$ и $\varphi 2$ в дипептиде RH, $\chi 21$ в – EF, $\chi 11$ в – HN и (2) – углов $\psi 2$ в – MM, $\varphi 1$ – в QQ, $\chi 11$ – в SS, $\psi 1$ в – YC, $\varphi 1$ в – CN, $\psi 2$ в – DH. Наблюдается динамический изоморфизм для торсионных углов [34]. Структура дипептидов и обозначения углов приведены на рис. 11

 α и β – величины торсионных углов в моменты времени t и t+т. Изучается зависимость Re F(т). Функция построена таким образом, что при согласованном движении углов α и β ее значение по модулю возрастает. При больших значениях т функция соответственно будет стремиться к нулю, т. к. соз $\delta\alpha$ (соз $\delta\beta$) могут быть как положительными, так и отрицательными (рис. 12). Поведение авто- и кросскорреляционных функций также характеризует структуру соответствующих участков энергетической поверхности. В частности, на рис. 12 и 13 наглядно видно, что эффект корреляции торсионных углов (рис. 12.1) возникает в случае наличия «узкого горла» на карте уровней свободной энергии (рис. 13.1). Если энергетическая поверхность равномерно шероховатая (рис. 13.2), то динамическая корреляция отсутствует (рис. 12.2) [32].



Рис. 11. Структура модифицированных дипептидов. Обозначения углов



Рис. 12. Действительная часть кросскорреляционных функций (42) для углов $\varphi_2\chi_{21}(1)$ и $\psi_2\chi_{21}(2)$ в дипептидах



Рис.13. Поверхность свободной энергии дипептидов в плоскоостях $\varphi_2\chi_{21}(1)$ и $\psi_2\chi_{21}(2)$. Углы изменяются от –360 до 360 градусов в линейном масштабе

При изучении структуры макромолекул методами МД полезны также карты контактов. На рис. 14 приведен пример вычислительного эксперимента по сравнению пространственной лизоцима с дисульфидными связями и без S-S связей [43]. Несколько неожиданным оказалось, что S-S связи не только скрепляют структуру белка, но и выполняют роль своеобразных «распорок». В лизоциме за счет S-S-связей обеспечивается больший объем молекулы, который задает больший радиус инерции (14.23Å) по сравнению с молекулой без дисульфидных связей (13.95Å). В отсутствие S-S-связей примерно на 2% уменьшается объем молекулы, прежде всего за счет «щели» между большим и малым доменом лизоцима. Этот пример является характерным для МД-метода. В биохимическом эксперименте нет возможности проверить роль дисульфидных связей в организации структурной и динамической организации белка, т.к. не существует соответствующей формы лизоцима. В такой ситуации МД расчет является практически незаменимым. Можно задаться вопросом, а в какой мере МД расчет, в частности для лизоцима, соответствует реальности? Частичный ответ на этот вопрос приведен на рис.15. Рассчитанная методами МД индикатриса рентгеновского рассеяния молекулы лизоцима в водном окружении намного точнее воспроизводит экспериментальный результат, чем индикатриса, полученная от статической рентгеновской структуры [44].

Ряд примеров использования МД-расчетов для сравнительного изучения физических свойств белковых структур можно найти, в частности, в [45, 46].



Рис.14. Карты контактов для двух вариантов лизоцима: с дисульфидными мостиками (точки) и без них (кружки). Учитываются Сα-атомы с взаимными расстояниями меньше 14.23Å. По осям обозначены номера аминокислотных остатков. Стрелками обозначены новые области на карте контактов, появляющиеся для лизоцима без S-S-связей [43]



Рис.15. Интенсивность рентгеновского рассеяния образцов лизоцима. $Q(Å^{-1})$ – волновой вектор: 1 – рентгеновская структура со 142 молекулами воды, 2 – эксперимент, 3 – усредненная по результатам МД структура с 626 молекулами воды [44]

7. Заключение

МД является достаточно удобным и универсальным методом для проведения численных экспериментов с молекулярными системами различной природы. Однако следует иметь в виду, что использование результатов МД-вычислений для уточнения физической картины и определения динамических параметров не является простым делом. Перечислим кратко некоторые из возникающих здесь основных проблем.

- Имеющиеся силовые поля не являются универсальными и предназначены лишь для определенных типов молекулярных структур в определенном диапазоне внешних условий (температуры и давления).
- Результаты вычисления траекторий зависят от численной процедуры, используемой для решения системы уравнений Ньютона. Особенно это касается выбора типа термостата (а также баростата, если вычисления проводятся при условии постоянного давления).
- Требование эргодичности (или квазиэргодичности для больших систем) требует специального подбора подходящих условий МДмоделирования. Выбор этих условий в значительной степени зависит от топологии поверхностей уровней потенциальной энергии рассматриваемой системы.

В связи с вышеизложенным, отметим, что формальное использование МД-процедур скорее всего не даст ценной информации о физических свойствах системы. Здесь очень важно сравнительное изучение результатов МД-экспериментов, проводимых при различных значениях параметров и выделение тех параметров, от которых наиболее существенно зависят динамические свойства. При этом большое значение имеет физическая интуиция и понимание общей физической картины для рассматриваемых явлений.

Литература

- Brooks C.L., Karplus M., Pettitt B.M. Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics. Adv. chem. phys. V.71 Ed. I. Prigogine & S.A. Rice. J. Willey & Sons. N.-Y. 1988. 259 p.
- 2. Case P.A., Karplus M. 1979. J. Mol. Biol. v.135. p. 343.
- 3. McCammon J.A. Protein dynamics. 1984. Rep. Progr. Phys. v. 47. p. 1–46.
- Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., van Gunsteren W.F., DiNola A., Haak J.R. Molecular dynamics with coupling to an external bath, J. Chem. Phys. 81, 3684–3690 (1984).
- 5. Noguti T., Go N. Proteins: Structure, Function, and Genetics. 1989. N5. p. 97–138.

- Peter C., Daura X., van Gunsteren W. F. Peptides of Aminoxy Acids: A Molecular Dynamics Simulation Study of Conformational Equilibria under Various Conditions. J. Am. Chem. Soc. 2000. v.122(31). p. 7461–7466.
- 7. Lemak A.S., Balabaev N.K. 1994. Molecular Simulation. v. 13. p. 177.
- Shaitan K.V. Protein dynamics and new approaches to the molecular mechanisms of protein functioning. In: Stochastic dynamics of reacting biomolecules. Ed. W. Ebeling, L.Schimansky-Geier, Y.M.Romanovsky. World Scientific. 2003. p. 285–310.
- Efremov R.G., Nolde D.E., Vergoten G., Arseniev A.S. Biophys. J. 1999. v. 76. p. 2460–2471.
- Kalinichev A.G., Kirkpatrick R.J. Molecular dynamics Modeling of Chloride Binding to the surface of Clcium Hydroxide, Hydrated Calcium Aluminate, and Calcium Silicate Phases. Chem. Matter. 2002. v.14. p.3539– 3549.
- 11. Landau L.D., Lifshits E.M. Mechanics.
- 12. Landau L.D., Lifshits E.M. Quantum Mechanics.
- 13. http://msdlocal.ebi.ac.uk/docs/mmrefs.html
- Shaitan K.V., Nemukhin A.V., Firsov D.A., Bogdan T.V., Topol I.A. Importance of effective charges in the analysis of electron-conformational interactions in peptides. Molecular Biol. (Transl. from Russian). 1997. V.31. P.108–117.
- 15. Leontiev K.M., Shaitan K.V. (unpublished).
- 16. Levinthal C. Are there pathways for protein folding? J. de Chimie Physique. 1968. v.65. p. 44–45.
- 17. Elliott J. Molecular Dynamics Method. Cambridge 2002. http://www.cus.cam.ac.uk/~jae1001/
- Shaitan K.V., Balabaev N.K., Lemak A.S., Yermolaeva M.D., Ivaikina A.G., Orlov M.V., Gelfand Ye.V. Molecular dynamics of oligopeptides. 1. The use of long trajectories and high temperatures to determine the statistical weight of conformational substates. Biophysics. (Transl. from Biofizika). 1997. V. 42. p. 45–51.
- Golo V.L., Shaitan K.V. Dynamic Attractor Associated with the Berendsen Thermostat and Slow Dynamics of Biological Macromolecules. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2002. v.47. p. 611–617.
- 20.Posch H.A., Hoover W.G., Vesely F.J. Canonical dynamics of the Nose oscillator: Stability. Order and chaos. Phys.Rev. A. 1986. v.33. pp.4253-4265.
- Golo V.L., Salnikov V.N., Shaitan K.V. Harmonic oscillators in the Nose-Hoover thermostat. http://arXiv:cond-mat/0401608 v1. 29 Jan 2004.
- Shaitan K.V. Saraikin S.S. The calibrated virtual medium for diffusion constant calculations by molecular dynamic simulations. J.Phys.Chem. (Russian). 2002, v.76. №6, p.1091-1096.
- 23. Stillindger F.H., Weber T.A. Phys.Rev. A. 1982. v.25. p. 978.

- Doye J.P.K., Wales D.J. Saddle Points and Dynamics of Lennard-Jones Clusters, Solids And Supercooled Liquids. arXive:cond-mat/0108310. v.2. 9 Nov 2001.
- 25. Milnor J. W. Morse theory. Princeton Univ. Press. 1963. 160 pp.
- 26. A.T.Fomenko, D.B.Fuks, Kurs Gomotopicheskoy Topologii, Nauka, Moscow 1989, p. 494.
- 27. Shaitan K.V. Energy Surface and Conformational Dynamics of Molecules. Russian J. Electrochem. 2003. V. 39. p.220–227.
- Shaitan K.V., Belyakov A.A., Leontiev K.M., Saraikin S.S., Mihailuk M.G., Egorova K.B., Orlov M.V. Energy landscape geometry and conformational dynamics: from hydrocarbons up to peptides and proteins. Chem.Phys. (Russian). 2003. v.22. №2. p. 57–68.
- 29. Shaitan K.V. Electron conformational transitions in proteins and physical mechanisms of biomacromolecular function. Molecular biology (Transl. from Russian). 1992. V. 26. P. 193–210.
- Shaitan K.V. Dynamics of electron-conformational transitions and new approaches to the physical mechanisms of functioning of biomacromolecules. Biophysics (Transl. from Biofizika). 1994. V.39. P.993–1011.
- Shaitan K.V. The topological structure of hypersurfaces of conformational energy levels and physical mechanisms of internal proteins mobility. Macromolecular Symp. 1996. v.106, 321–335.
- Shaitan K.V., Ermolaeva M.D., Saraikin S.S. Nonlinear dynamics of the molecular systems and the correlations of internal motions in the oligopeptides. Ferroelectrics. 1999. V.220. p.205–220.
- Shaitan K.V., Mukovskii A.Ya., Belyakov A.A., Saraikin S.S. Statistical Distribution of Dipeptides in Protein Structure and Dynamic Properties of Certain Protein Fragments. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2000. V. 45. P. 389–396.
- Shaitan K.V., Beliakov A.A. Molecular Dynamics of Oligopeptides. 4. Dynamic Features of Frequently and Rarely Occurring Dipeptide Fragments of Proteins. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2002. v.47. p.210–217.
- 35. Shaitan K.V., Ermolaeva M.D., Balabaev N.K., Lemak A.S., Orlov M.V.. Molecular dynamics of oligopeptides. 2. Correlations functions of the internal degrees of freedom of modified dipeptides. Biophysics (Transl. from Biofizika). 1997. V.42. p.547–555.
- Shaitan K.V., Ermolaeva M.D. Saraikin S.S. Molecular dynamics of oligopeptides.3. Free Energy Maps and Dynamic Correlations in Modyfied Dipeptide Molecules. Biophysics (Transl. from Biofizika). 1999. V.44. p.14–17.
- 37. Debenedetti P.B., Stillinger F.H. Nature. 2001. v.410. p.259-267.

- Angelani L., Leonardo R.D., Ruocco G., Scala A., Sciortino F. Quasisaddles as relevant points of the potential energy surface in the dynamics of supercooled liquids. arXive:cond-mat/0203301 v1. 14 Mar2002.
- 39. Scala A., Angelani L., Leonardo R.D., Ruocco G., Sciortino F. A stroll in the energy landscape. arXive:cond-mat/0106065 v2. 8 Oct 2001.
- 40. Grigera T.S., Cavanga A., Giardina I., Parisi G. Geometric approach to the dynamic glass transition. arXive:cond-mat/0107198 v2. 21 Jan2002.
- 41. Becker O.M., Karplus M. The topology of multidimentional potential energy surface: Theory and application to peptide structure and kinetics. J.Chem.Phys. 1997. v.106. p.1495–1517.
- 42. Mortenson P.N., Evans D.A., Wales D.J. Energy landscape of model polyalanines. J.Chem.Phys. 2002. v.117. p.1363–1376.
- 43. Shaitan. K.V., Mikhailyuk M.G., Leontiev K.M., Saraykin S.S., Beliakov A.A. Disulfide bonds effect on dynamics of lisozyme. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2003. v. 48. №2. p.210–216.
- 44. Mihailuk M.G. Ph.D. Thesis. 2003.
- Shaitan K.V., Saraikin S.S. Effect of Fluctuation Amplitude on the Friction Coefficient of a Brownian Oscillator in Aqueous Medium. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2000. V. 45. P. 397–403.
- Shaitan. K.V., Mikhailyuk M.G., Leontiev K.M., Saraykin S.S., Beliakov A.A. Molecular dynamics of bending fluctuations of protein secondary structure elements. Biophysics (Transl. from Biofizika). 2002. v. 47. p.411– 419.