

1.5 分子动力学



分子动力学 (molecular dynamics) 是对溶液中的大分子构象进行计算机模拟的动态研究，也就是构象随着时间变化的动态过程研究。分子动力学是一门结合物理、数学和化学的综合技术。

关于分子动力学理论方面的研究是Martin Karplus最早提出来的，其基本思想是把整个原子看作是简谐运动，但分子的局部开闭是瞬间的。首先要写出每个原子所在处的势能函数与原子坐标的关系，用牛顿力学方法计算出不同时间每个原子的速度 v 和位置 r ，即瞬时平均活动。借助牛顿第二定律 $F=ma$ （其中 F 是作用力，相当于化学键的作用力， m 为折合质量， a 是构象变化的加速度），对每个键位置的改变进行多次重复计算。

分子动力学模拟是一种用来计算经典多体体系的平衡和传递性质的一种确定性方法。经典是指体系组成的粒子的运动遵从经典力学定律。简单地说，分子动力学中处理的体系的粒子的运动遵从牛顿方程，即

$$F_i(t) = m_i a_i(t)$$

式中， $F_i(t)$ 为粒子所受的力， m_i 为粒子的质量， $a_i(t)$ 为原子 i 的加速度。原子 i 所受的力 $F_i(t)$ 可以直接用势能函数对坐标 r_i 的一阶导数，即， $F_i(t) = -\frac{\partial U}{\partial r_i}$ ，其中 U 为势能函数。



对 N 个粒子体系的每个粒子有

$$\begin{cases} m_i \frac{\partial \mathbf{v}_i}{\partial t} = \mathbf{F} = -\frac{\partial U}{\partial \mathbf{r}_i} + \dots \\ \dot{\mathbf{r}}(t) = \mathbf{v}(t) \end{cases}$$

在这些方程中， \mathbf{v} 为速度矢量， m_i 为粒子的质量。

这些方程的求解一般来说需要通过数值方法进行（解析方法只能求解最简单的势函数形式，在实际模拟中没有意义），这些数值解产生一系列的位置与速度对 $\{\mathbf{x}^n, \mathbf{v}^n\}$ ， n 表示一系列的离散的时间， $t = n \Delta t$ ， Δt 表示时间间隔（时间步长）。要求解此方程组，必须要给出体系中的每个粒子的初始坐标和速度。



经典运动方程是**确定性方程**，即一旦原子的初始坐标和初始速度给出，则以后任意时刻的坐标和速度都可以确定。分子动力学整个运行过程中的坐标和速度称为轨迹（**trajectory**）。数值解普通微分方程的标准方法为有限差分法。

生物大分子是一个结构复杂的体系。分子动力学模拟方法是把分子体系看做在势能面中质点的运动。由于每个分子体系的势能面是高度复杂的，难于精确描述，为了实用，往往用某些与原子坐标相关的函数对势能面进行拟合，得到势能面的近似解析。

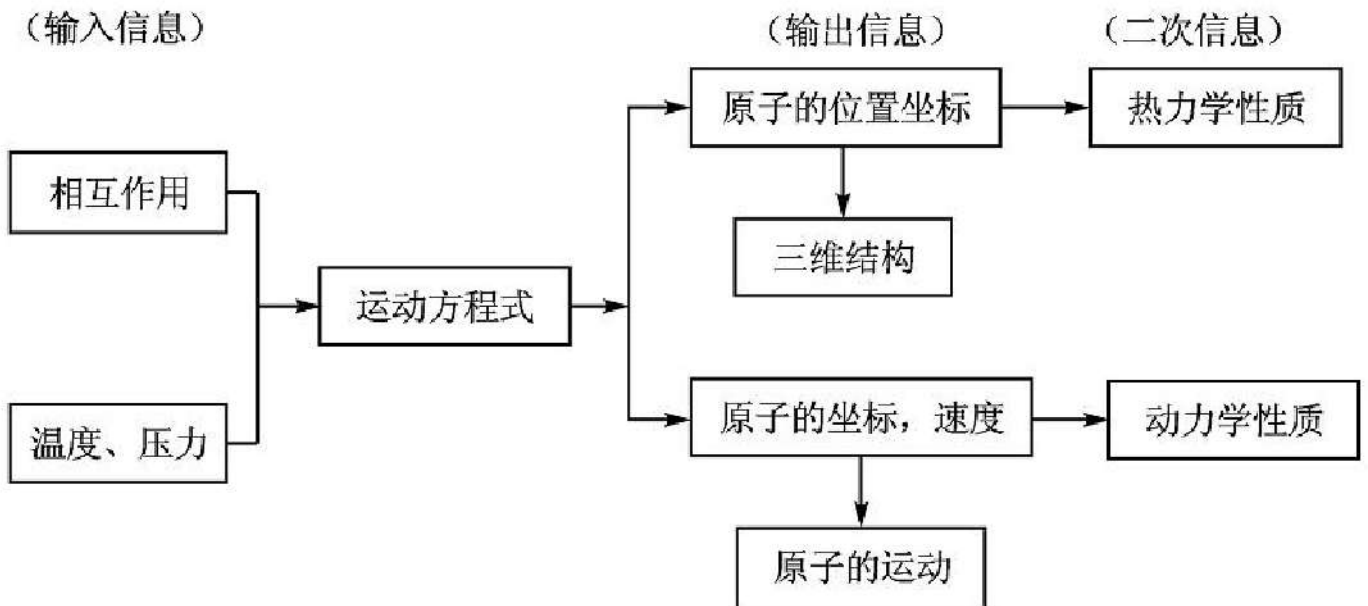
在分子动力学模拟中，已经发展起来了多种力场，这些力场在形式上基本相似，但在势能函数各项的选取和参量化方面有一些差别。常用的力场有AMBER、CHARMM、GROMOS和CVFF等。

对于复杂分子，总的势能将包括多种类型势能之和。一个典型的势能函数包括键长畸变能、键角畸变能、二面角畸变能、静电能、氢键能和范德华力作用势能等。

势函数

$$\begin{aligned} V_i(r) &= V_i(r_1, r_2, \dots, r_N) \\ &= \sum_b \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2 + \sum_\theta \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_\xi \frac{1}{2} K_\xi (\xi - \xi_0)^2 \\ &+ \sum_\phi K_\phi (1 + \cos(n\phi - \delta)) + \sum_{i < j} \left[\frac{C_{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{C_6}{r_{ij}^6} - \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 \epsilon_j r_{ij}} \right] \end{aligned}$$

给定 t 时刻的坐标和速度以及其他动力学信息，那么就可计算出 $t + \Delta t$ 时刻的坐标和速度。 Δt 为时间步长，它与积分方法以及体系有关。



目前，广泛应用于生物大分子领域的分子模拟软件是**Insight II 软件**，此软件是美国Accelrys公司基于Linux系统开发的商品化软件。Insight II是一个三维图形环境软件包，集成了从事生物分子结构功能研究到基于靶点药物设计的全套工具。Insight II针对生命科学应用，提高了生物分子及有机小分子建模和显示工具、结构改造工具、功能分析工具、动力学模拟工具。

Biopolymer、Homology和Modeler模块是与大分子结构建模和性质分析相关的程序模块。**Biopolymer模块**用来构建和调整生物大分子（包括蛋白质、多肽、核酸和糖类）的结构；**Homology模块**根据蛋白质氨基酸序列搜索其已知结构的同源蛋白，并且构建其三维模型；**Modeler模块**则可以快速、自动的生成一个蛋白质的精确的同系物模型。



Discover是分子力学计算的工具，包含一系列经过严格测试的分子力场，用于进行分子力学和分子动力学模拟、能量优化，以及构象搜索的计算，可以用来预测化合物和生物体系的结构、能量和特性等。CFE力场可以用于优化DNA、RNA、蛋白质、脂类化合物和小分子模型，力场中的参数通过对大量不同分子的计算得到的，适合用于研究复合物体系的相互作用。

CHARMM是哈佛大学开发的一个分子动力学模拟程序，用于生物大分子的模拟（包括能量最小化、分子动力学和蒙特卡洛模拟等）。

NAMD是美国伊利诺伊大学理论与计算生物物理研究组开发的免费使用的分子动力学模拟软件，主要针对与生物和化学软材料体系。NAMD比较适合用于计算生物大分子。



谢谢!

登高必自卑，行远必自迩