

Молекулярная Механика

Сергей Грудинин, 30.04.2010

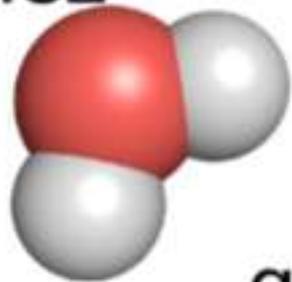
Молекулярная механика

- Атомы представлены точечными частицами
- Эмпирическая параметризация
- Модель подгоняется под эксперимент, не под теорию
- Цель — предсказание структуры, динамики и свойств настоящих биологических объектов
- Пример: радиусы атомов подгоняются под наблюдаемые плотности (потенциалы — под радиальные функции распределения), не под результаты квантовой химии

Типы Атомов

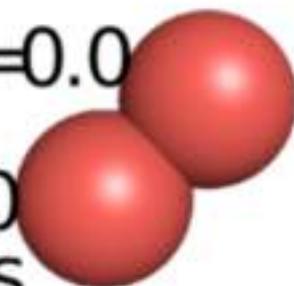
- Белки обычно содержат только C,H,N,O,S. Но не все так просто...
- Распределение электронной плотности различно

$q = -0.82$



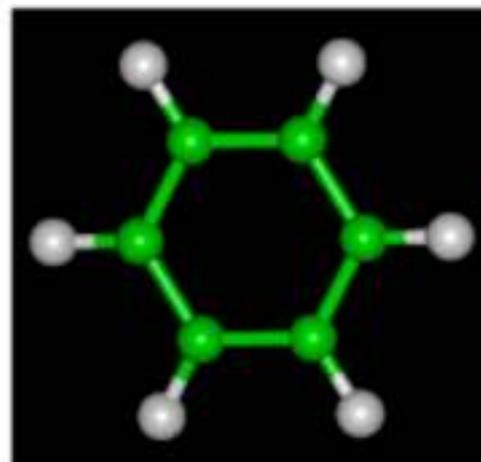
Water

$q = 0.0$

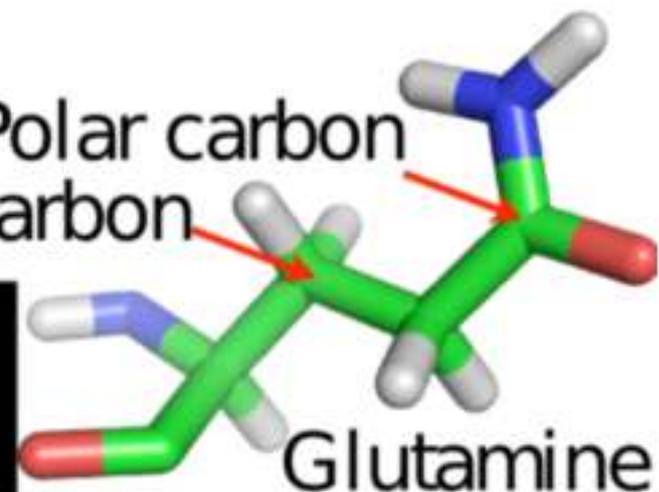


Oxygen gas

non-polar carbon



Polar carbon

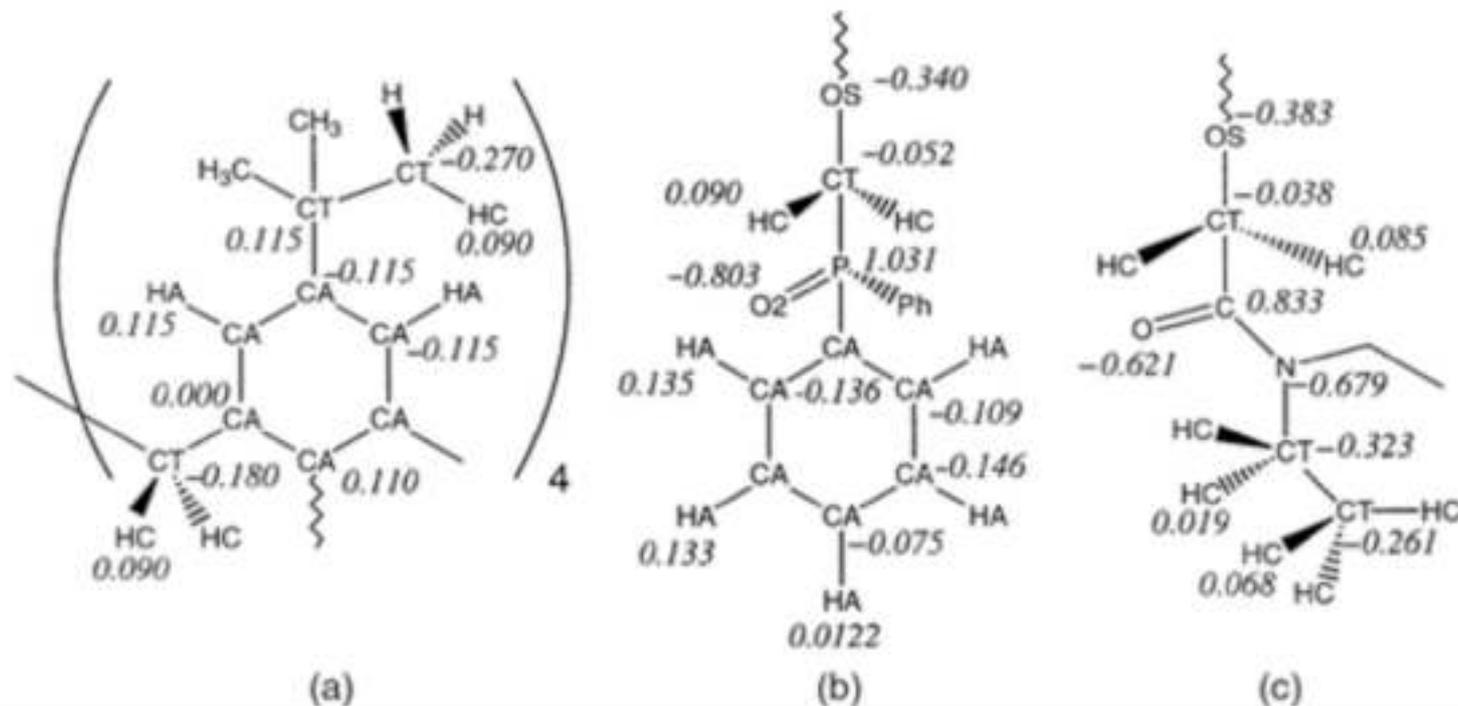


Glutamine

Benzene,
Aromatic carbons

Типы Атомов

- В Молекулярной Механике для каждого из элементов используются различные типы атомов, в зависимости от окружения
 - Гибридизация
 - Полярные соседи
 - Есть модели, где все атомы в белке различны!

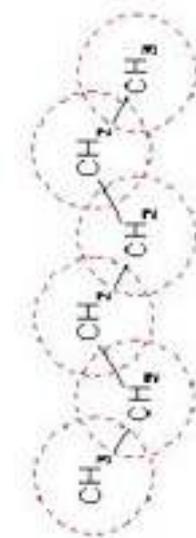
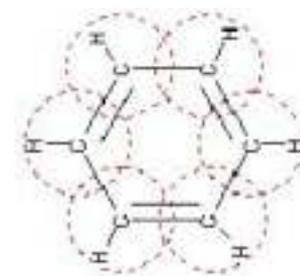


Универсальные Силовые Поля

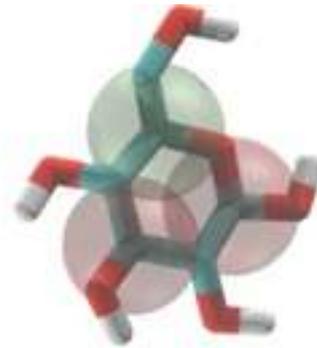
- UFF – все равно использует типы атомов
 - Но они определяются для каждой структуры отдельно, в зависимости от соседей
 - На атомах нету точечных зарядов!
 - Цены универсальности — более сложная запись потенциальной энергии, к примеру длина связи
$$r_{IJ} = r_I + r_J + r_{BO} + r_{EN}$$
зависит еще от порядка связи и электроотрицательности элементов.

Объединенные атомы

- Атомы водорода встречаются во всех органических соединениях
- неполярные водороды имеют очень слабые взаимодействия
 - Маленький абсолютный заряд
 - Маленький радиус Леннарда-Джонса
- Для эффективности расчетов они иногда “сращиваются” с тяжелыми атомами
- Работает очень хорошо! (Charmm19, OPLS-UA, AMBER-91)



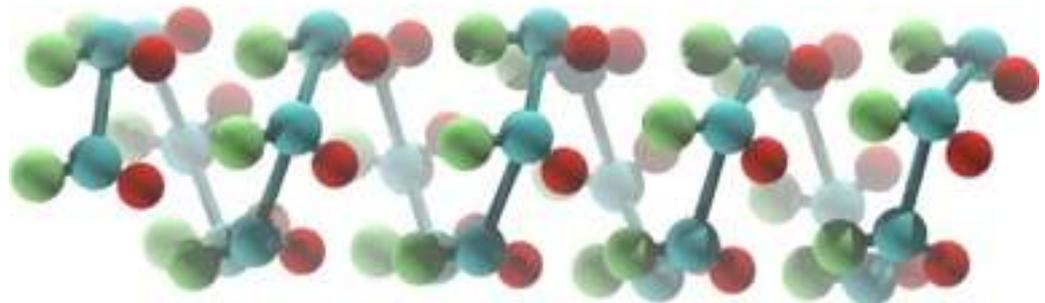
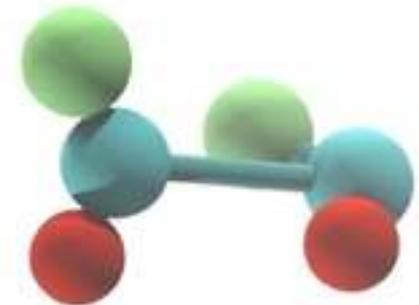
Объединенные атомы



- MARTINI силовое поле

- 2-3-4 псевдо-атома на аминокислоту

- Работает для белков и липидных мембран

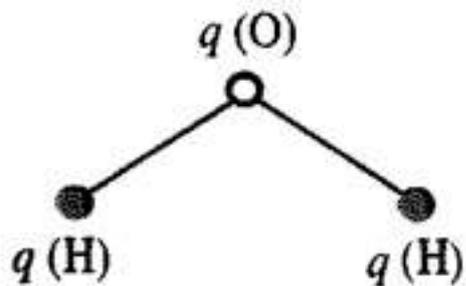


Модели Воды

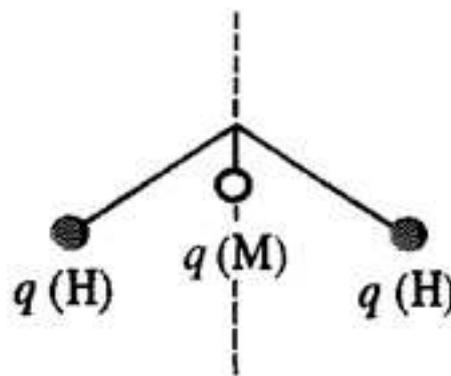
	SPC	SPC/E	TIP3P	BF	TIP4P	ST2
R(OH), Å	1.0	1.0	0.9572	0.96	0.9572	1.0
HOH, deg	109.47	109.47	104.52	105.7	104.52	109.47
$A \times 10^{-3}, kcal \text{ \AA}^{12} / mol$	629.4	629.4	582.0	560.4	600.0	238.7
$C, kcal \text{ \AA}^6 / mol$	625.5	625.5	595.0	837.0	610.0	268.9
Q(O)	-0.82	0.842	-0.834			
Q(H)	0.41	0.4238	0.417	0.49	0.52	0.2375
Q(M)				-0.98	-1.04	-0.24
R(OM), Å				0.15	0.15	0.8
Dipole, D	2.27	2.39	2.35		2.18	

Модели Воды

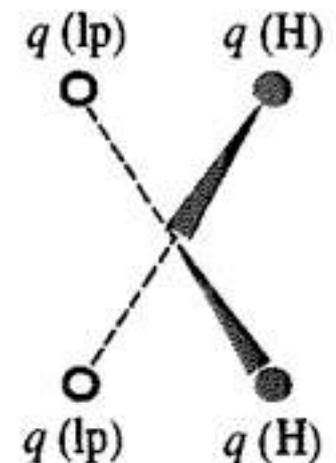
- Экспериментальное значение дипольного момента молекулы воды в газовой фазе 1.85 D.
- SPC - 2.27 D
- TIP4P - 2.18 D
- Жидкость – 2.6 D
- Энтальпия испарения и плотность +
- Диэлектрическая проницаемость -



SPC, SPC/E, TIP3P



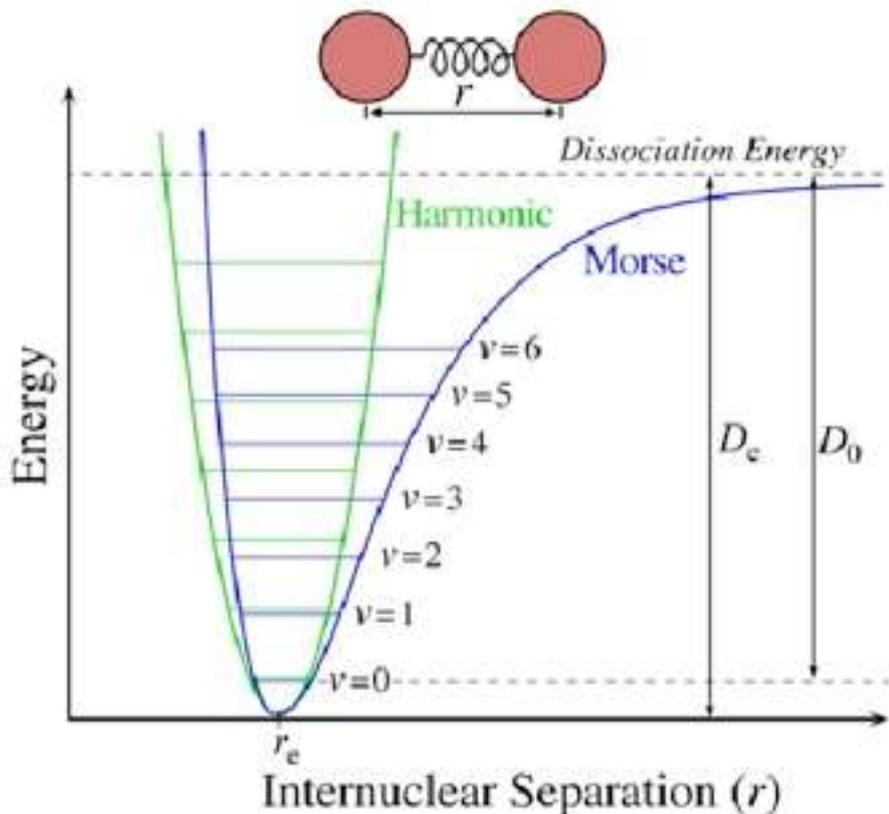
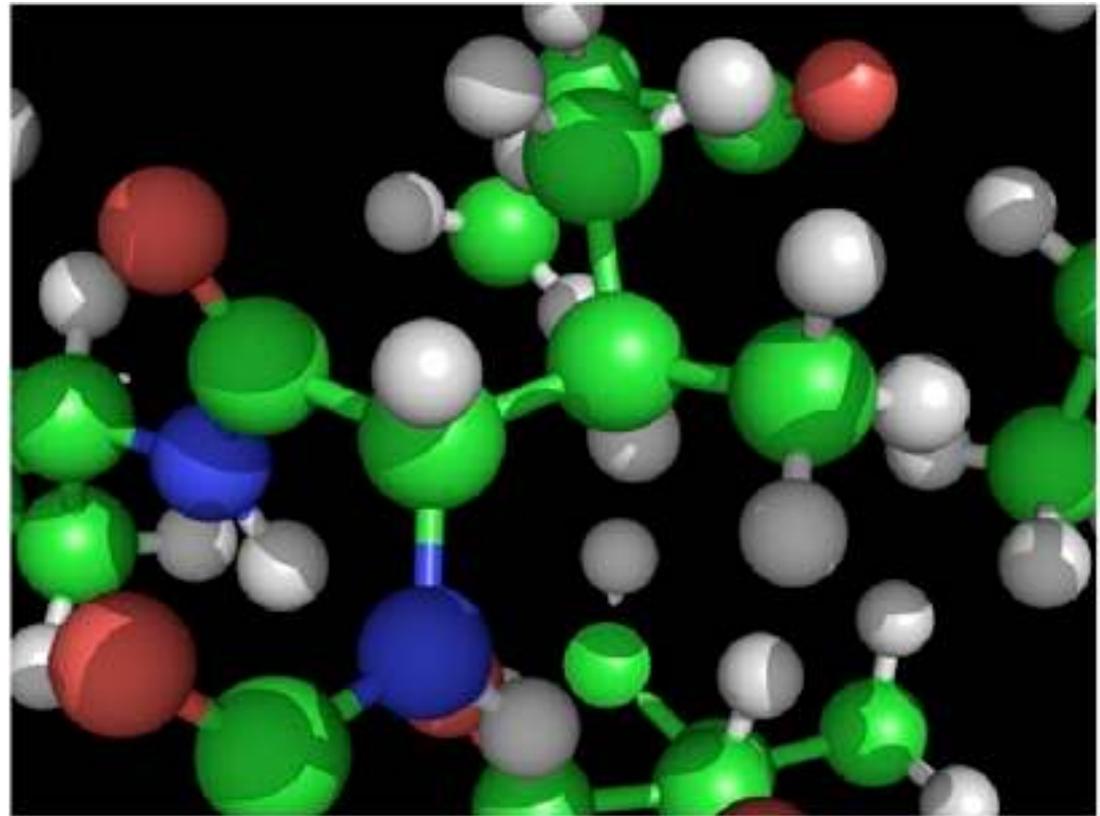
TIP4P, BF



ST2

Растяжение связей

- Колебания вокруг равновесного значения
- Квантовый осциллятор
- Описывается потенциалом морса



Растяжение связей

- Хороший пример идеологии молекулярной механики:
- Если посмотреть на решенные структуры, длина связи всегда около равновесного значения
 - Exp — не самая быстрая функция для вычислений
 - Поэтому обычно используется гармонической приближение

force constant

current bond length

$$U_b(r) = \frac{k_b}{2} (r - r_0)^2$$

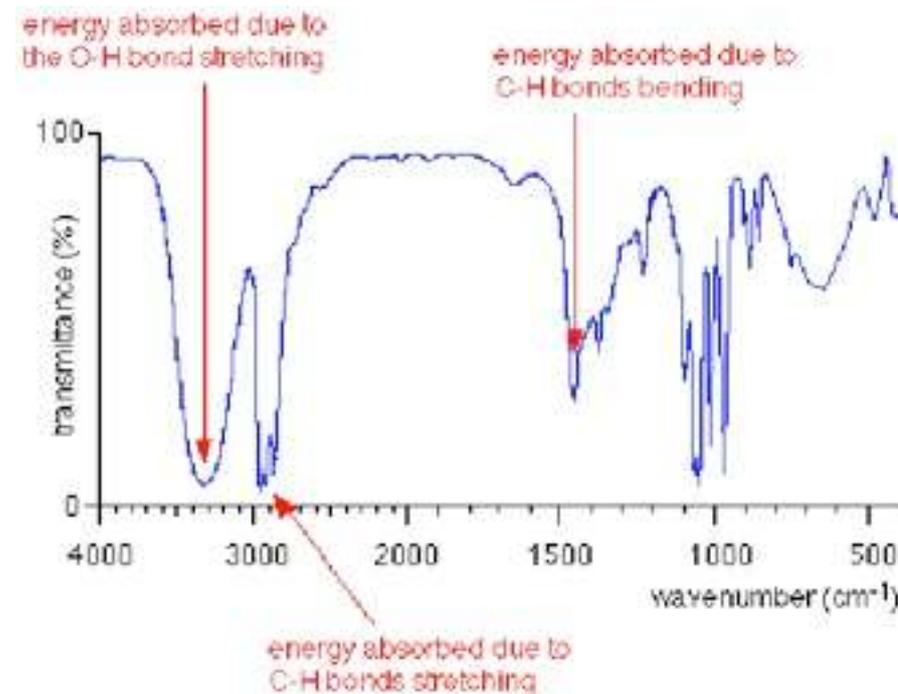
average bond length

The diagram illustrates the harmonic potential energy function for a bond. The equation is $U_b(r) = \frac{k_b}{2} (r - r_0)^2$. Three red arrows point from text labels to parts of the equation: 'force constant' points to k_b , 'current bond length' points to r , and 'average bond length' points to r_0 .

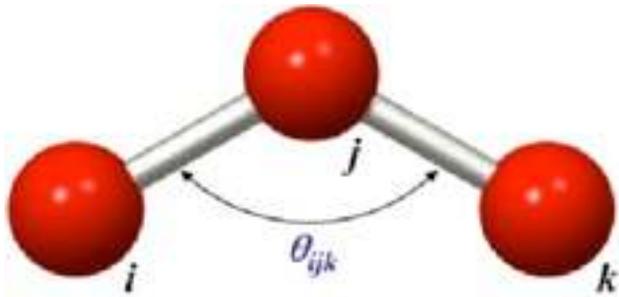
Параметры для связей

- Квантовая химия
 - Есть новые силовые поля, полностью параметризованные таким образом
- Классические альтернативы
 - r_0 из кристаллографии
 - k_b из спектроскопии
 - k_b из анализа распределения в базе данных (PDB)
- k_b - это сотни ккал/моль/Å²

$$\omega = \sqrt{k_b/m}$$

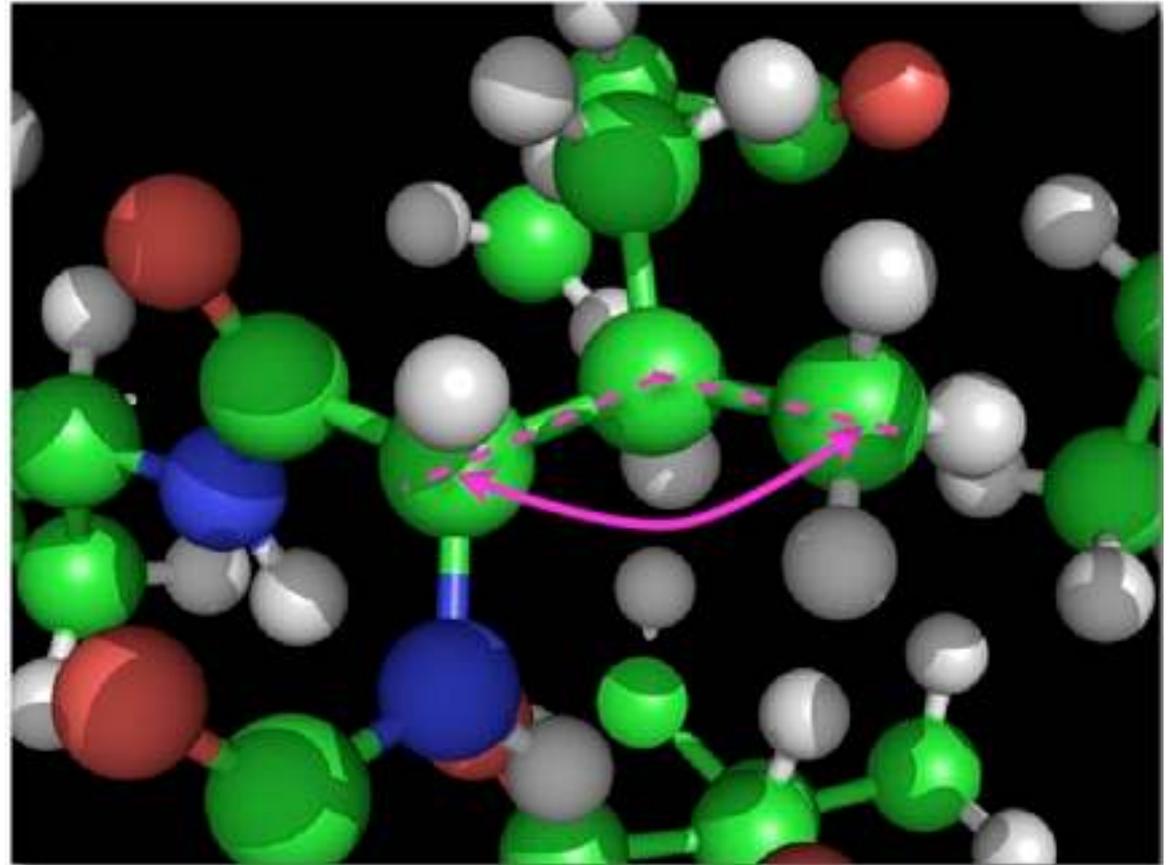


Колебания углов



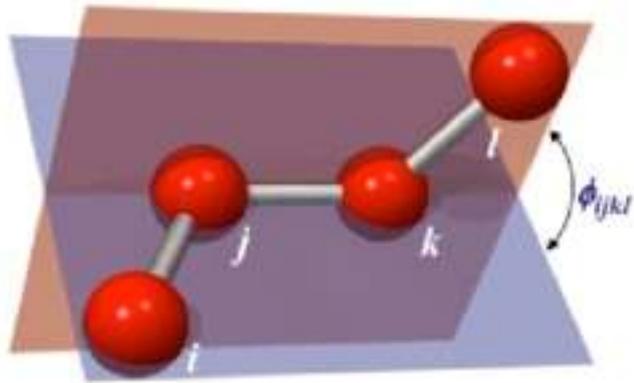
$$\cos \theta = \frac{r_{ij} \cdot r_{kj}}{|r_{ij} \cdot r_{kj}|}$$

$$U(\theta) = \frac{k_{\theta}}{2} (\theta - \theta_0)^2$$

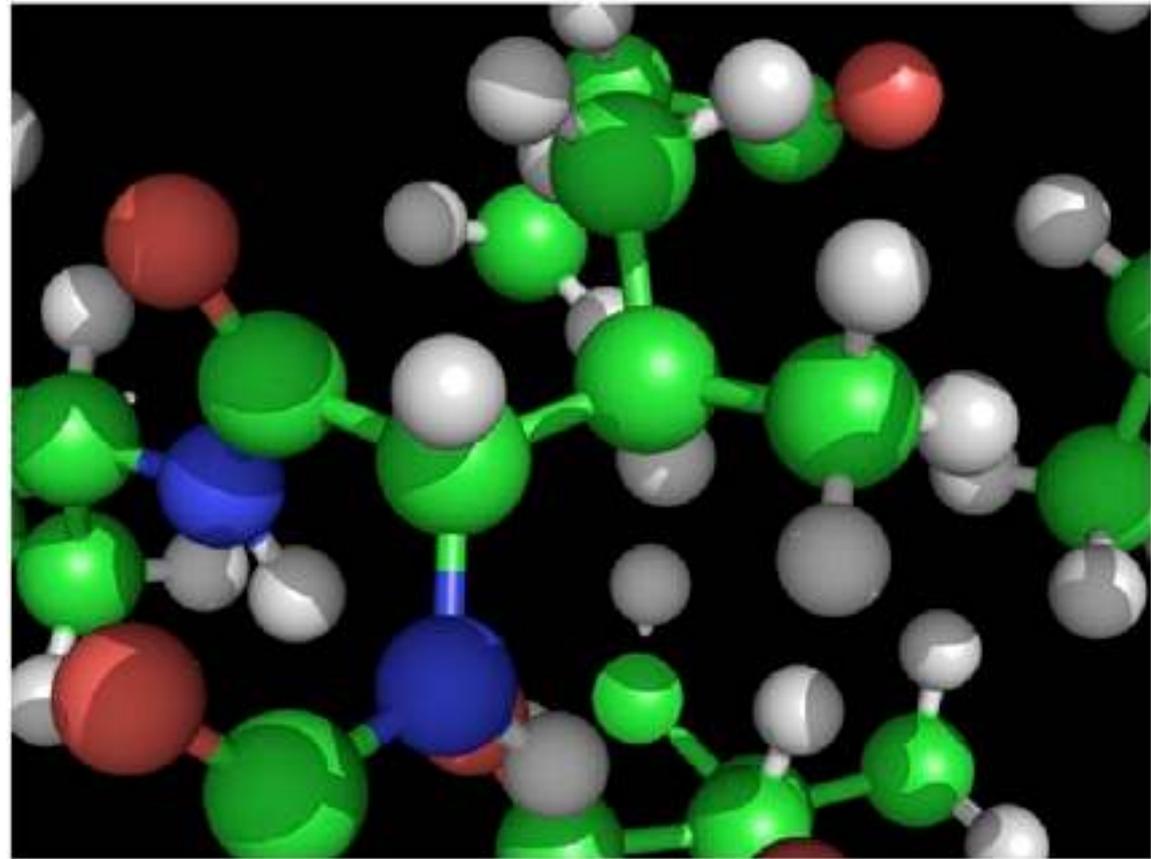


- Слабее, чем растяжения связей, десятки ккал/моль/рад²

Двугранные углы



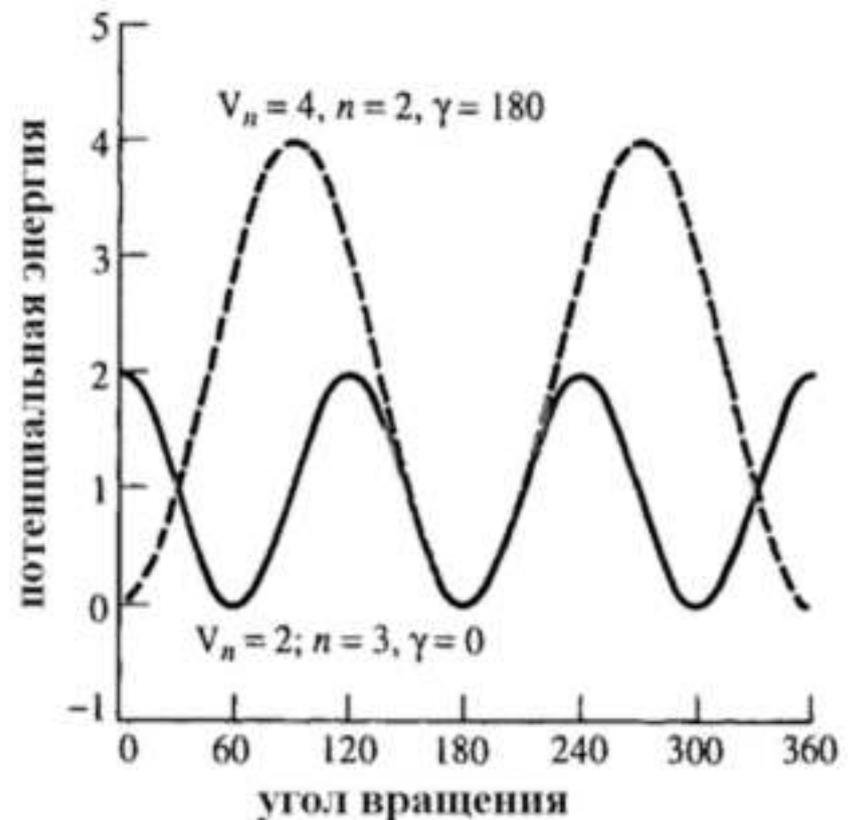
$$U(\phi) = \sum_{n=0} N \frac{k_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)]$$



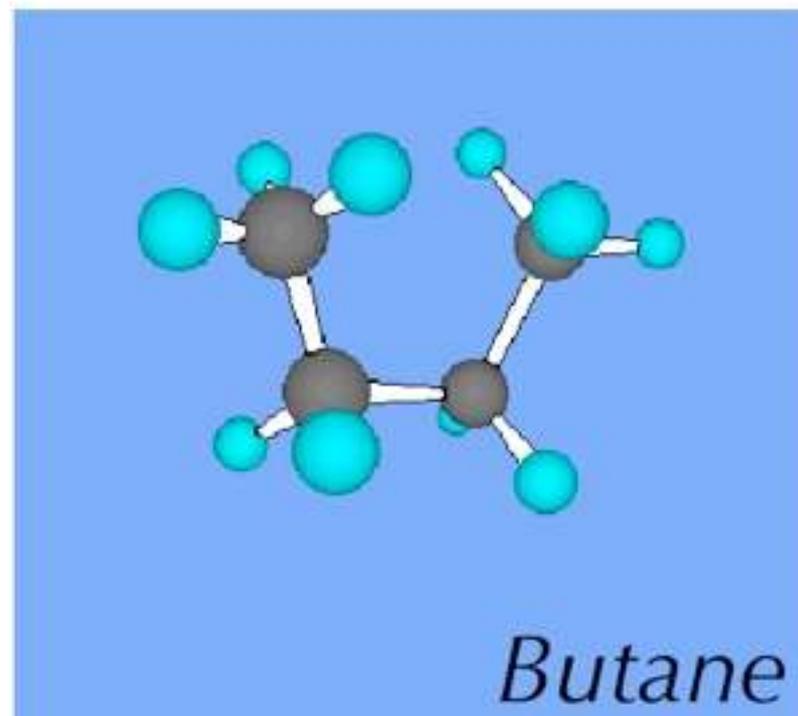
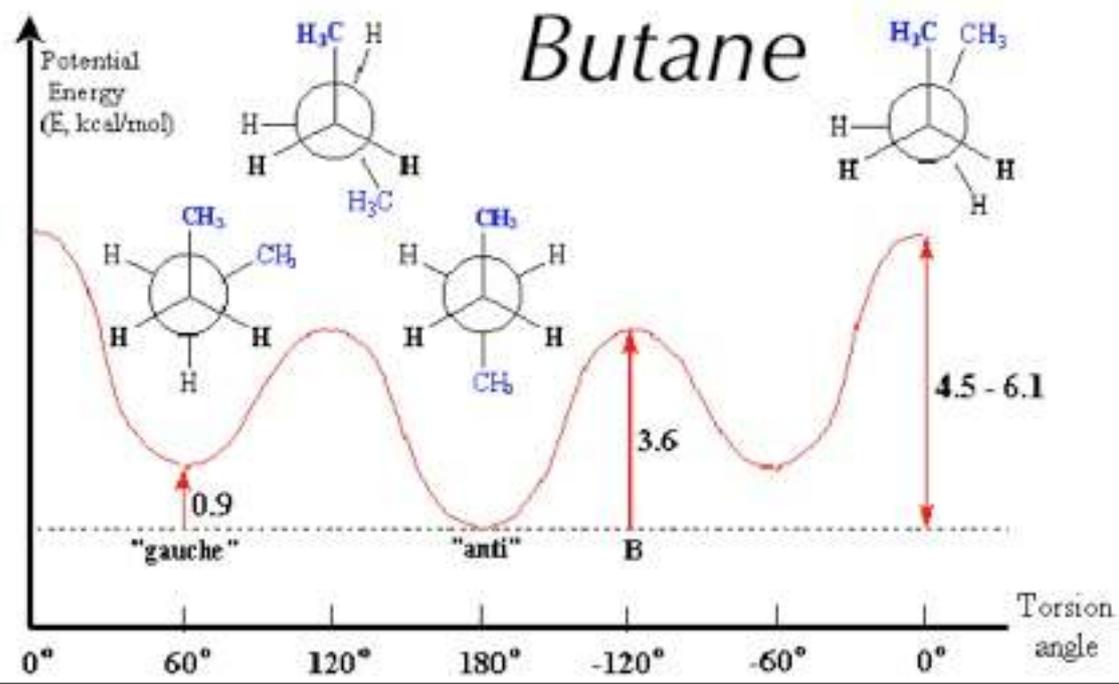
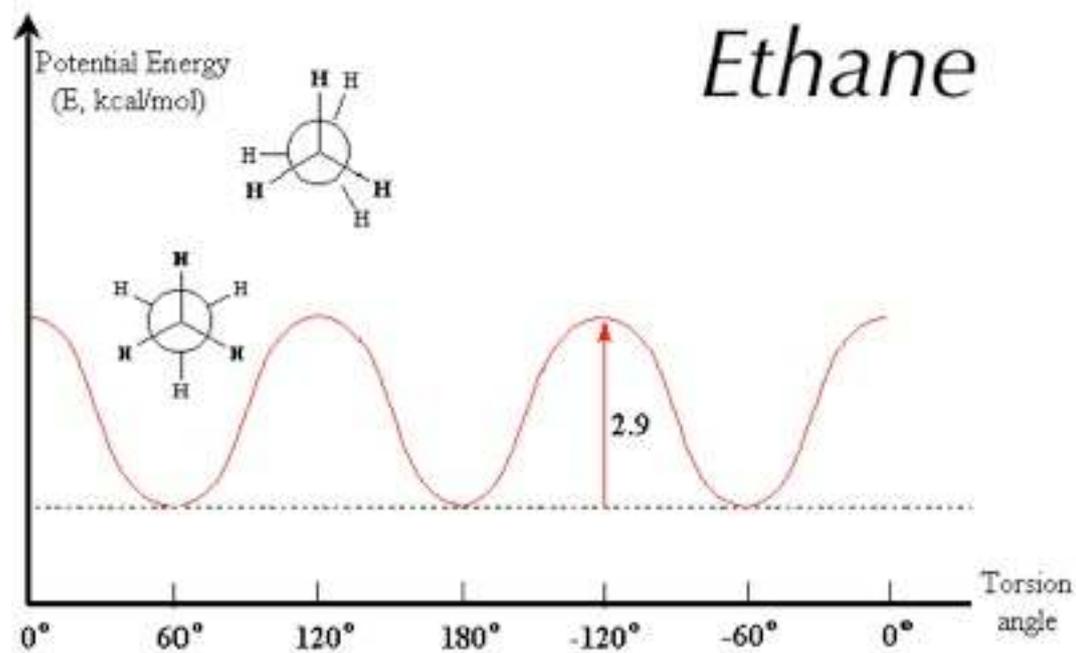
- Определяется углом между плоскостями i-j-k и j-k-l

Двугранные углы

- Изменения двугранных углов вызывают очень большие изменения в структуре
- Определяют различные конформации белков
- Относительно слабый потенциал
- Потенциал периодичен с несколькими максимумами
- Механика в пространстве двугранных углов!



Сравнение вращений



Потенциал для двугранных углов

- Выражается как ряд косинусов

$$U(\phi) = \sum_{n=0} N \frac{k_n}{2} [1 + \cos(n\phi - \phi_0)]$$

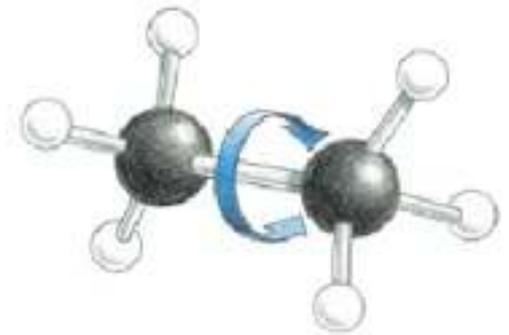
- например,

Силловые константы

$$U(\varphi) = \frac{k_1}{2} (1 + \cos \varphi) + \frac{k_2}{2} (1 + \cos 2\varphi) + \frac{k_3}{2} (1 + \cos 3\varphi)$$


Двойные связи

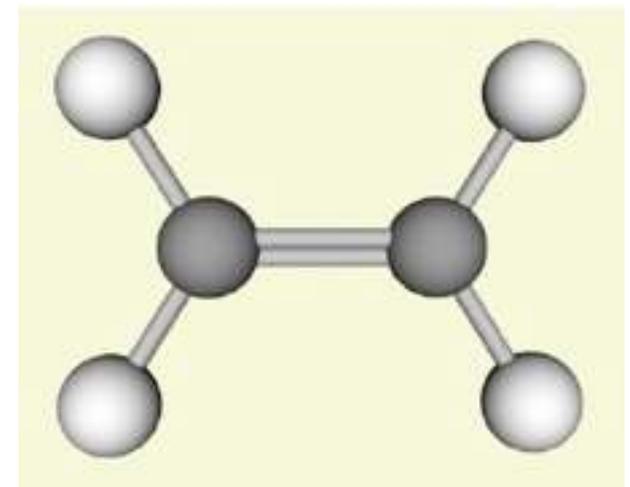
- Что это?
 - Между атомами поделено больше электронов
 - Короче, чем обычные связи
 - Сильнее
 - Жесткая/плоская структура
 - Должны поменять потенциал
 - И увеличить барьер на вращение



(A) ethane

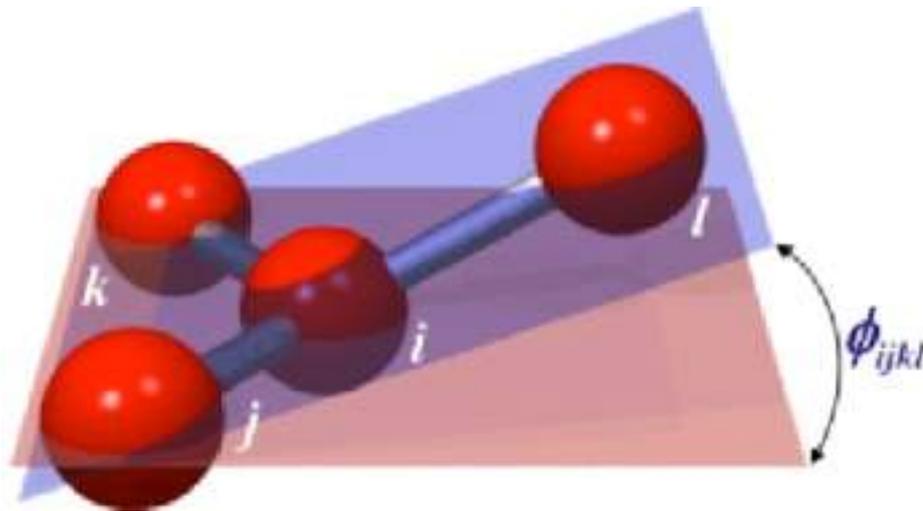


(B) ethene



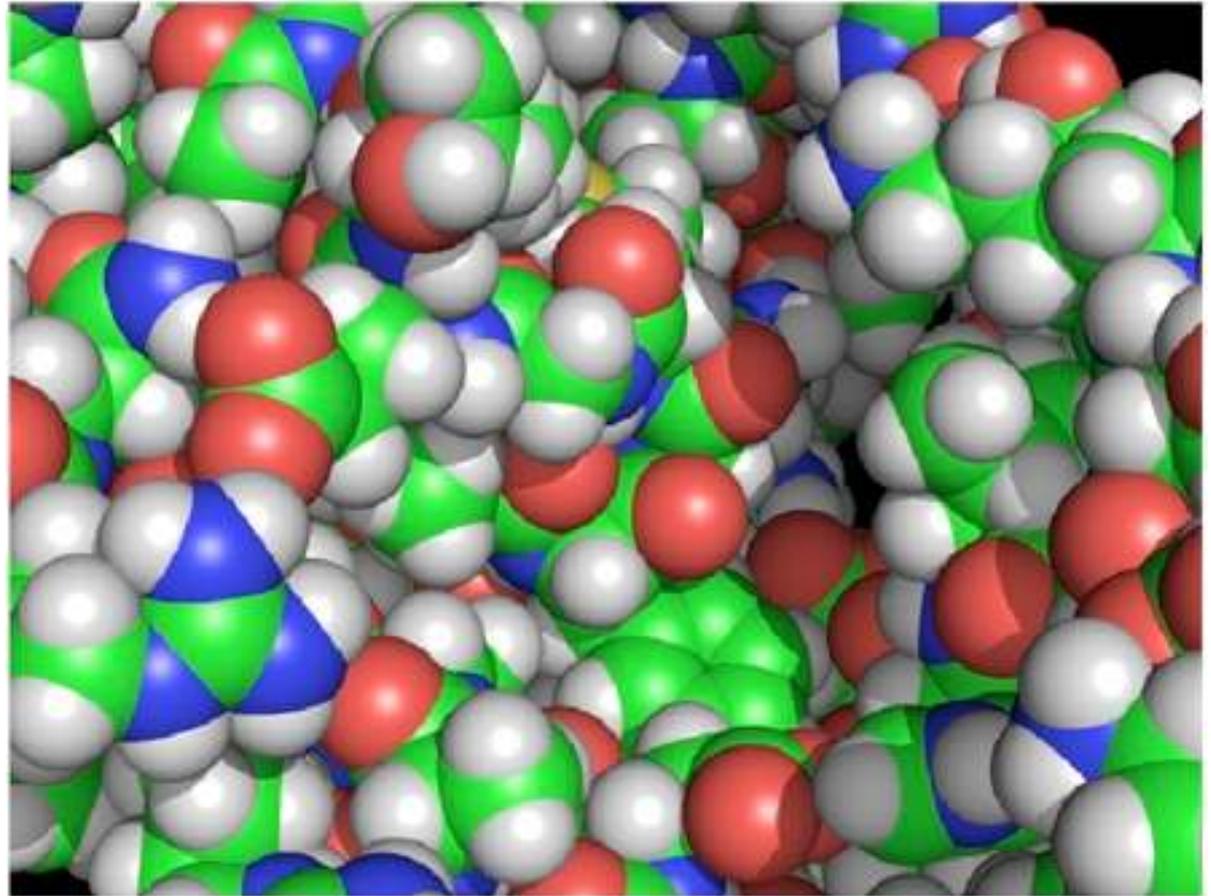
Вращения вне плоскости

- Нужны для того, чтобы четыре атома были в одной плоскости (например, пептидная группа или кольца)
- Фактически, 4 атомы будут почти в одной плоскости
- Записывается как угол $i-j-k$ и $j-k-l$



Невалентные взаимодействия

- Ближние взаимодействия – упаковка
- Дальние взаимодействия – электростатика



Электростатика

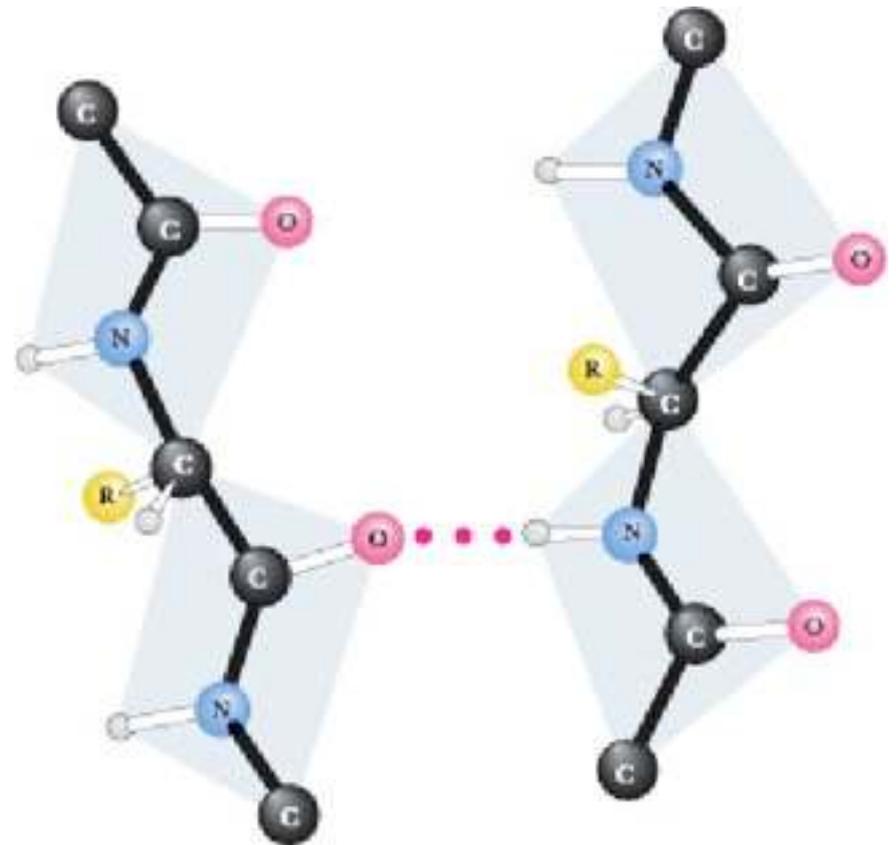
- Взаимодействия между точечными зарядами всех атомов системы
 - Силовое поле для углеводородов (Brenner Potential) не имеет зарядов!

$$U_q = \sum_i \sum_j \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}$$

- Сложность возрастает как квадрат количества атомов — используем обрезание!
- Сумма расходится!

Группы атомов

- На практике, не так уж и много свободных зарядов
- Если сгруппировать заряды в нейтральные группы:
 - Диполь-дипольные взаимодействия убывают как r^{-3}
 - Можно использовать короткое обрезание!



Точечные заряды

$$\phi_{nucl}(\mathbf{r}) = \sum_{A=1}^M \frac{Z_A}{|\mathbf{r} - \mathbf{R}_A|} \quad \phi_{elec}(\mathbf{r}) = - \int \frac{d\mathbf{r}' \rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}' - \mathbf{r}|}$$

$$\phi(\mathbf{r}) = \phi_{nucl}(\mathbf{r}) + \phi_{elec}(\mathbf{r})$$

Наименьшие квадраты:

$$R = \sum_{i=1}^{N_{points}} \omega_i (\phi_i^0 - \phi_i^{calc})^2$$

$$\phi_i^{calc} = \sum_{j=1}^{N-1} \frac{q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} + \frac{Z - \sum_{j=1}^{N-1} q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{iN}}$$

$$\frac{\partial R}{\partial q_k} = -2 \sum_{i=1}^{N_{points}} \omega_i (\phi_i^0 - \phi_i^{calc}) \left(\frac{\partial \phi_i^{calc}}{\partial q_k} \right) = 0$$

$$\sum_{i=1}^{N_{points}} \omega_i \left(\phi_i^0 - \frac{Z}{r_{iN}} \right) \left(\frac{1}{r_{ik}} - \frac{1}{r_{iN}} \right) = \sum_{j=1}^{N-1} \left[\sum_{l=1}^{N_{points}} \omega_l \left(\frac{1}{r_{lk}} - \frac{1}{r_{lN}} \right) \left(\frac{1}{r_{lj}} - \frac{1}{r_{lN}} \right) \right] \frac{q_j}{4\pi\epsilon_0}$$

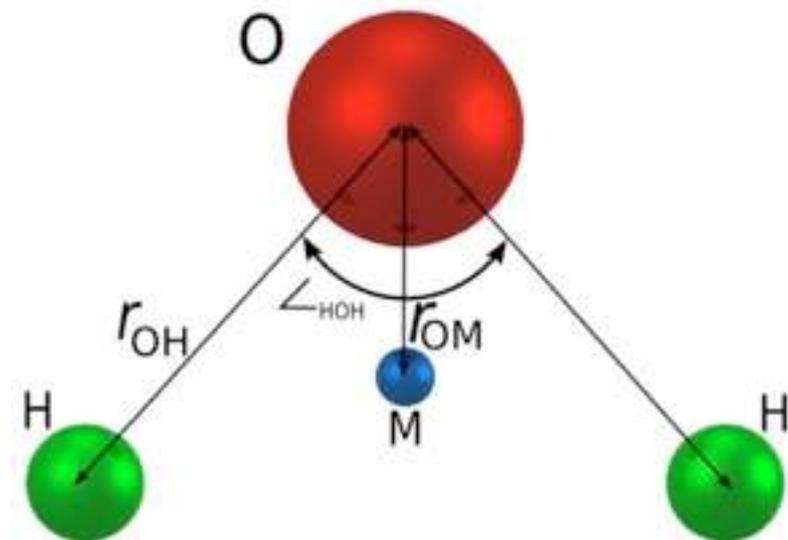
$$\mathbf{q} = \mathbf{A}^{-1} \mathbf{a}$$

Точечные заряды

- Параметризация больших систем
- Разбиваем на маленькие компоненты
 - Аминокислоты для белков
- Выбираем базис функций
 - Белки — в маленьком базисе 6-31G*
 - Заряды в вакууме завышены на 10-20%
 - Приблизительно соответствует вычислениям в воде
- Вычисляем электронные орбитали
- Фитируем потенциал методом наименьших квадратов

Поляризация

- В белках заряды движутся под влиянием других зарядов
- Пример – вода
- Молекулярная поляризация – молекулы воды двигаются и разворачиваются
- Диэлектрическое экранирование – очень важно в воде!
- Атомарная поляризация – деформация электронных облаков под действием внешнего поля – обычно опускается
- Возможные решения – дополнительный заряд на пружине (вода TIP4) или включение поляризационного члена в потенциал



Поляризация

- Внешнее поле наводит диполи

$$\mu_{ind} = \alpha E$$

- Энергия взаимодействия

$$v(\alpha, E) = - \int_0^E dE \mu_{ind} = - \int_0^E dE \alpha E = -\frac{1}{2} \alpha E^2$$

- А наводит диполь в В и наоборот

- Схема вычислений:

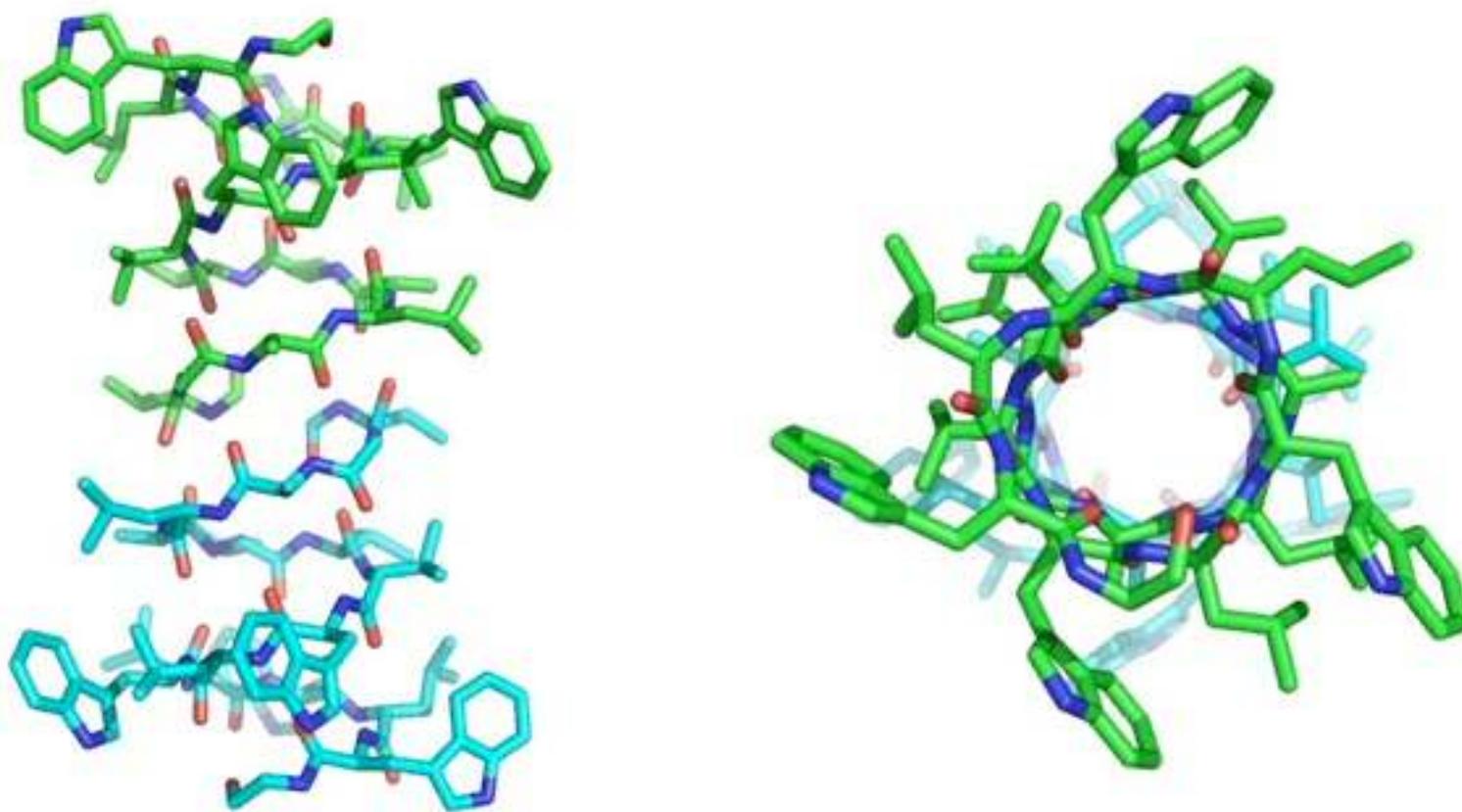
- $\mu_{ind,i} = \alpha_i E_i$

- $$E_i = \sum_{j \neq i} \frac{q_j r_{ij}}{r_{ij}^3} + \sum_{j \neq i} \frac{\mu_j}{r_{ij}^3} \left(3 r_{ij} \frac{r_{ij}}{r_{ij}^2} - 1 \right)$$

- повторяем пока не сойдется

Пример: канал грамицидин

Классические силовые поля не работают!



Взаимодействия Ван-дер-Ваальса

- Модель – дисперсное взаимодействие двух ядер с зарядом $+q$ на расстоянии r , окруженных электронными облаками $-q$. Отрицательные заряды гармонически колеблются с частотой ω около ядер. Если жесткость такого осциллятора k и масса заряда m , то потенциальная энергия каждого осциллятора будет равна $1/2 k z^2$, где z - это расстояние между ядром и зарядом.

- Уравнение Шредингера:

$$\frac{-\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \psi}{\partial z^2} + \frac{1}{2} k z^2 \psi = E \psi$$

- Решение:

$$E_v = \left(v + \frac{1}{2}\right) \hbar \omega$$

- Диполь-дипольное взаимодействие: $v(r) = \frac{-3 \alpha^4 \hbar \omega}{4(4\pi \epsilon_0)^2 r^6}$

- Или точнее $v(r) = \frac{c_6}{r^6} + \frac{c_8}{r^8} + \frac{c_{10}}{r^{10}} + \dots$

- Все коэффициенты - отрицательны

Взаимодействия ван-дер-Ваальса

- Отталкивание:
 - На малых расстояниях $1/r$ из-за кулоновского отталкивания ядер с деформированными электронными оболочками
 - На дальних $-\exp[-2r/a_0]$, a_0 - радиус Бора
- Пример — потенциал Букингема

$$U(r) = A \exp^{-Br} + \frac{C}{r^6}$$

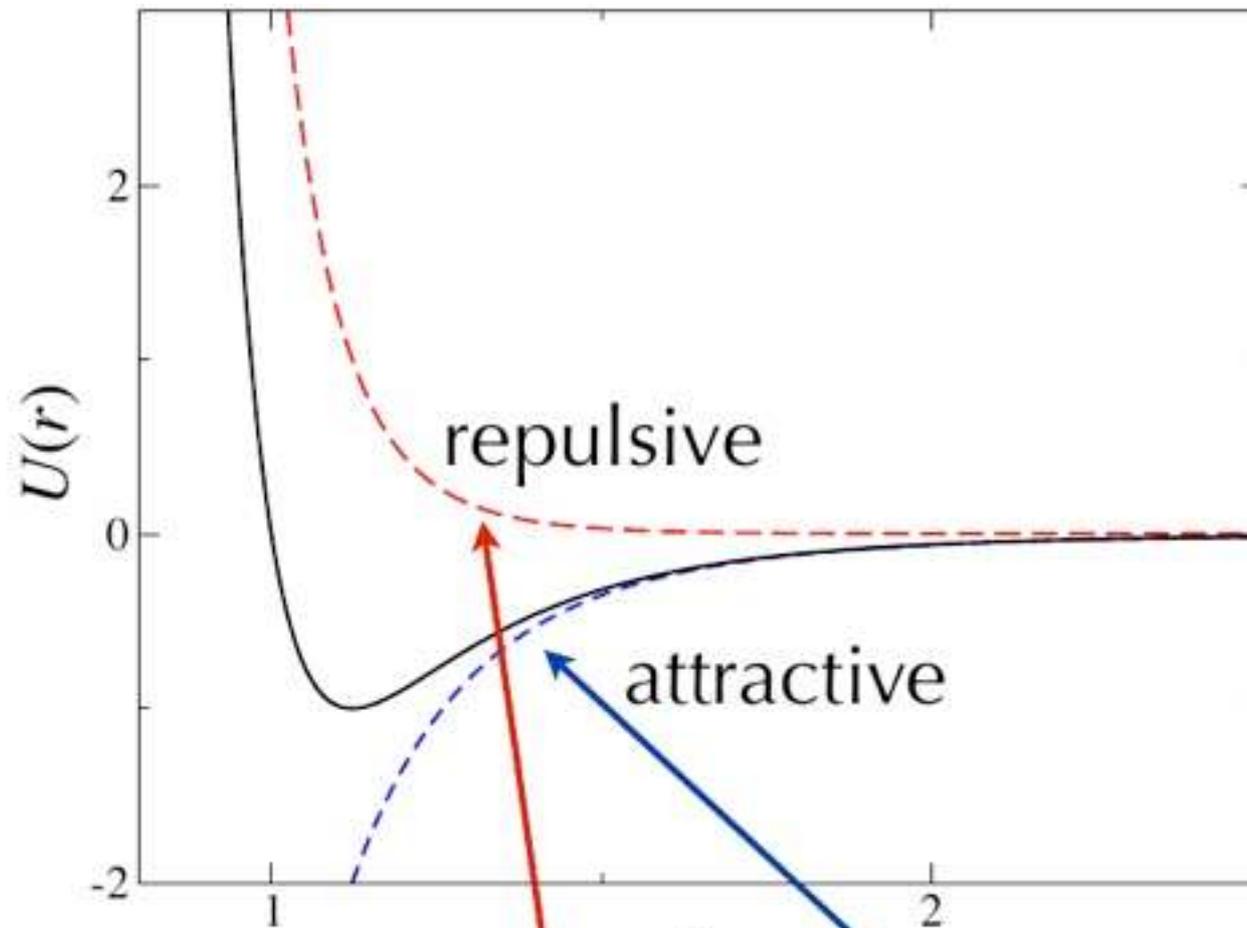
- Опять, экспонента считается долго

Потенциал Леннарда-Джонса

- Проще чем потенциал Букингема
- На практике, атомы не должны приближаться слишком близко, поэтому функцию можно упростить
- Если мы знаем $1/r^6$, то за одну операцию получаем $1/r^{12}$

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

Потенциал Леннарда-Джонса



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

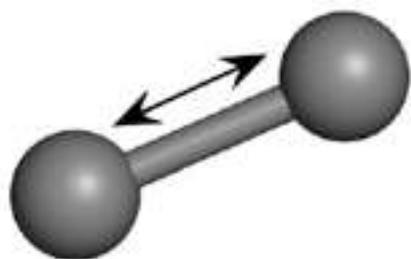
- Константы в потенциале обычно выводятся по удельной теплоте испарения и плотности простых жидкостей

Эффективный парный потенциал

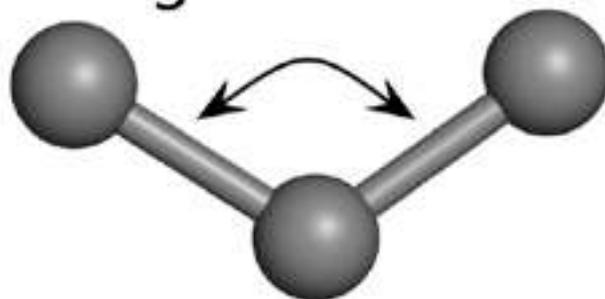
- Параметризация потенциала Леннарда-Джонса может быть сделана по результатам квантовохимических расчетов, но результат очень плохой. Почему?
- В квантовой химии взаимодействия не ограничиваются парными
- Взаимодействия 3,4,5,...,N тел
- Параметризуя при помощи эксперимента мы выводим *эффективный* потенциал!

Взаимодействия

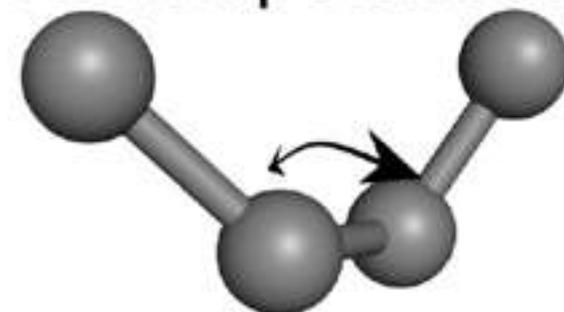
Bond vibration



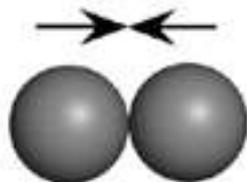
Angle vibration



Torsion potentials



van der Waals interactions

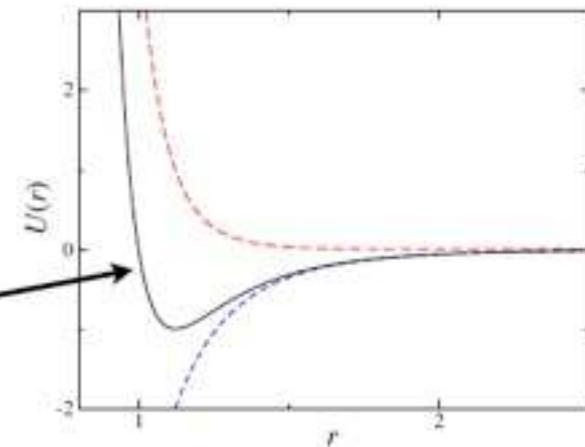
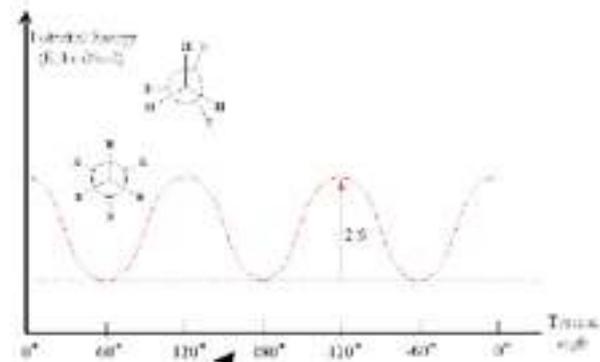


Electrostatics



Запись силового поля

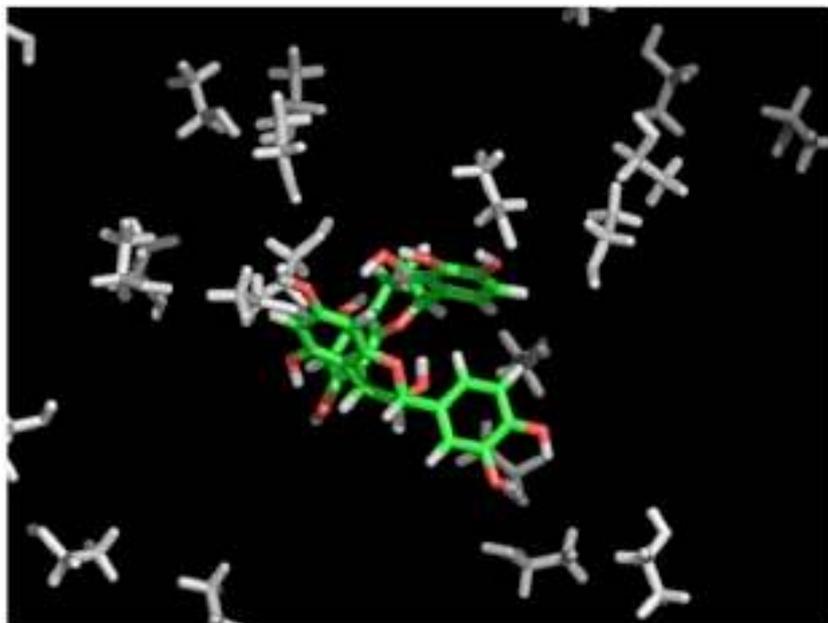
$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{\text{bonds}} \frac{1}{2} k_{ij}^b (r_{ij} - r_{ij}^0)^2 \\
 & + \sum_{\text{angles}} \frac{1}{2} k_{ijk}^\theta (\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \\
 & + \sum_{\text{torsions}} \left(\sum_n k_\theta [1 + \cos(n\phi - \phi^0)] \right) \\
 & + \sum_{\text{impropers}} k_\xi (\xi_{ijkl} - \xi_{ijkl}^0)^2 \\
 & + \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \\
 & + \sum_{i,j} 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]
 \end{aligned}$$



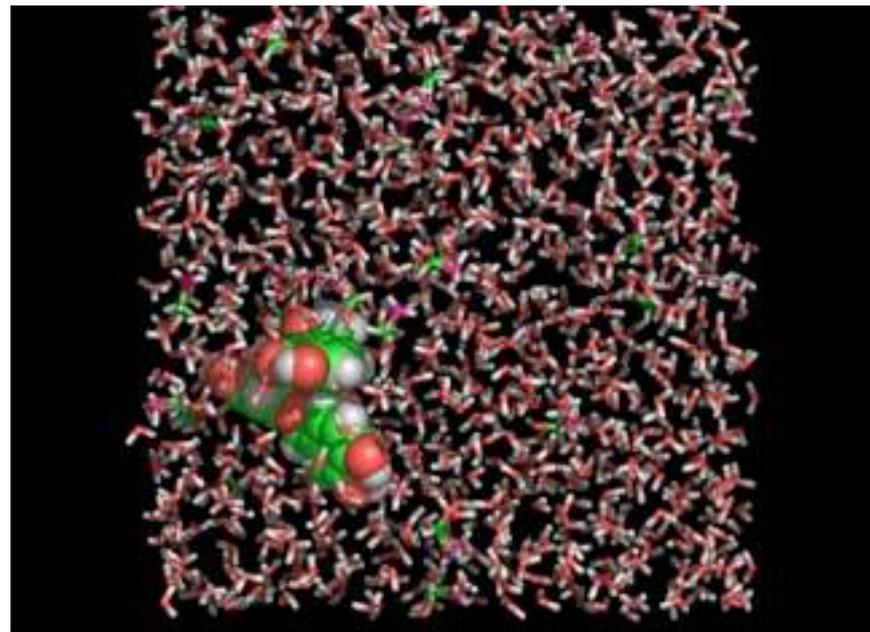
Водное окружение

- В квантовой химии обычно используются непрерывные модели с эффективной диэлектрической постоянной
- Неявное водное окружение
- Иногда 90% системы — вода!
- Не всегда хорошо работает
- Обычно, вода включена явно

Водное окружение



Неявное водное
окружение



правдоподобно

Водородные связи

- Играют важную роль в стабилизации вторичной структуры
- Есть специальный потенциал

$$U_{\text{НВ}}(r) = \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}}$$

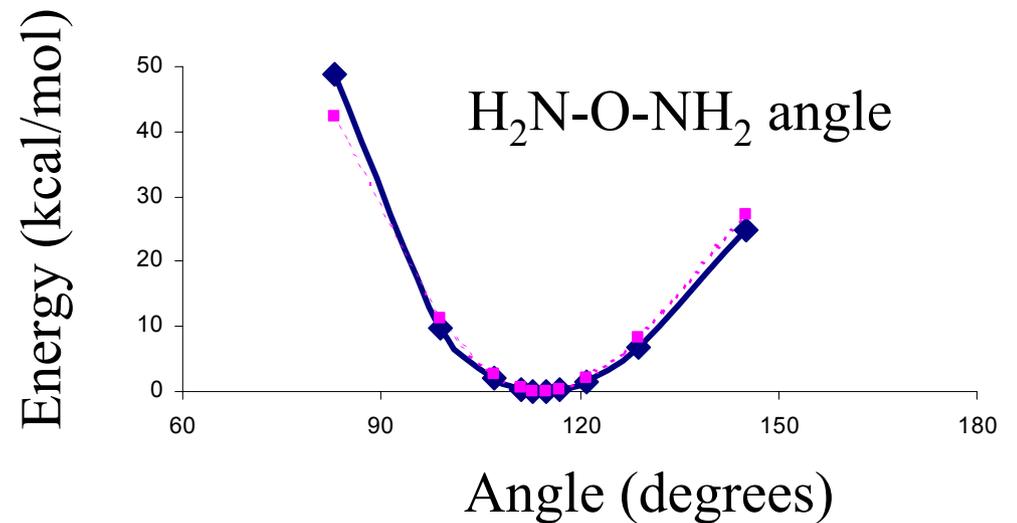
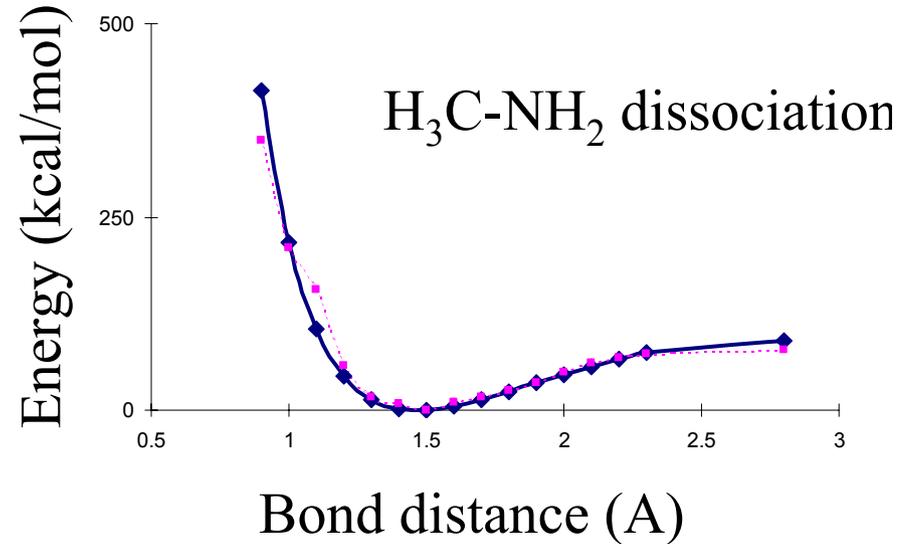
- Фактически, он используется только в силовых полях без явных атомов водорода
- В силовых полях со всеми атомами водородная связь — это сумма электростатики и взаимодействий Ван-дер-Ваальса

Силловые поля без ковалентных связей

- Brenner Potential
- ReaxFF
- Позволяют менять топологию в процессе моделирования
- Очень сложная параметризация
- Взаимодействия представлены суммой сплайнов с различными весами, веса меняются в процессе моделирования в зависимости от текущей конфигурации системы

ReaxFF

Потенциал ReaxFF
разрыв связи и
энергия на угол



Вычисление термодинамических параметров системы

- Внутренняя энергия
 - усреднение энергии по ансамблю состояний

$$u = \langle E \rangle = \frac{1}{M} \sum_{I=1}^M E_I$$

- Теплоемкость

$$c_V = \left(\frac{\partial u}{\partial T} \right)_V$$

$$c_V = \langle (E - \langle E \rangle)^2 \rangle / k_B T^2$$

- Давление

- через теорему вириала Клаузиуса

$$W = -3PV + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N r_{ij} \frac{dv(r_{ij})}{dr_{ij}} = -3Nk_B T$$

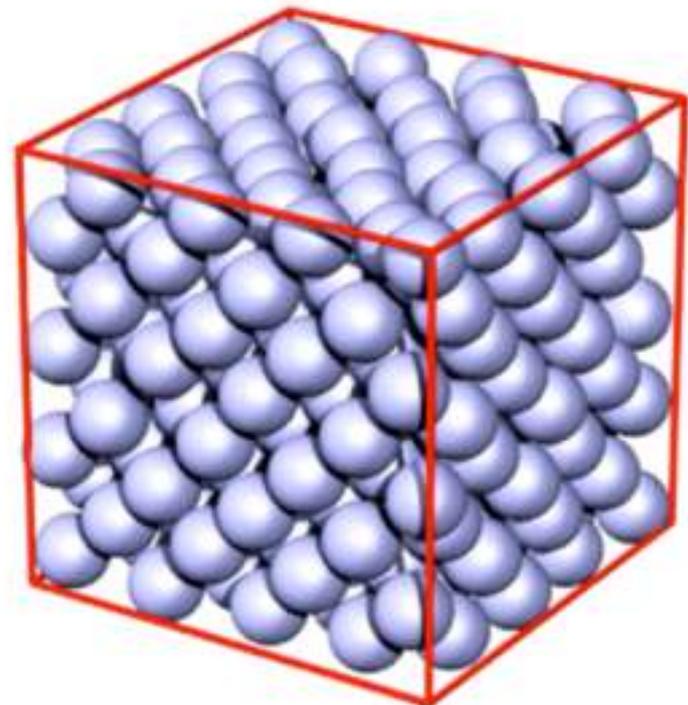
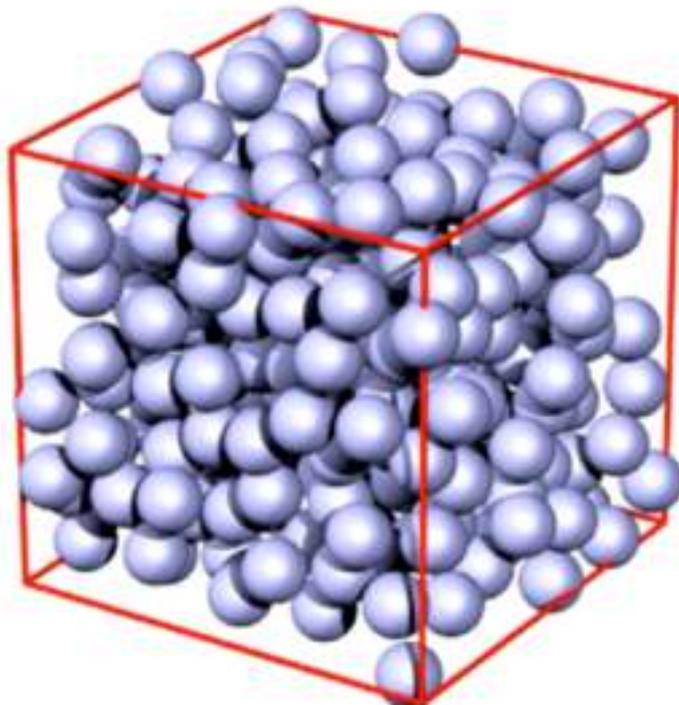
$$P = \frac{1}{V} \left[Nk_B T - \frac{1}{3} \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N r_{ij} f_{ij} \right]$$

- Температура

$$K = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i} = \frac{k_B T}{2} (3N - N_c)$$

Свободная Энергия

- Частицы, взаимодействующие через потенциал Леннард-Джонса.
- Практически одинаковое давление и температура, но абсолютно разные состояния. Почему?



Свободная Энергия

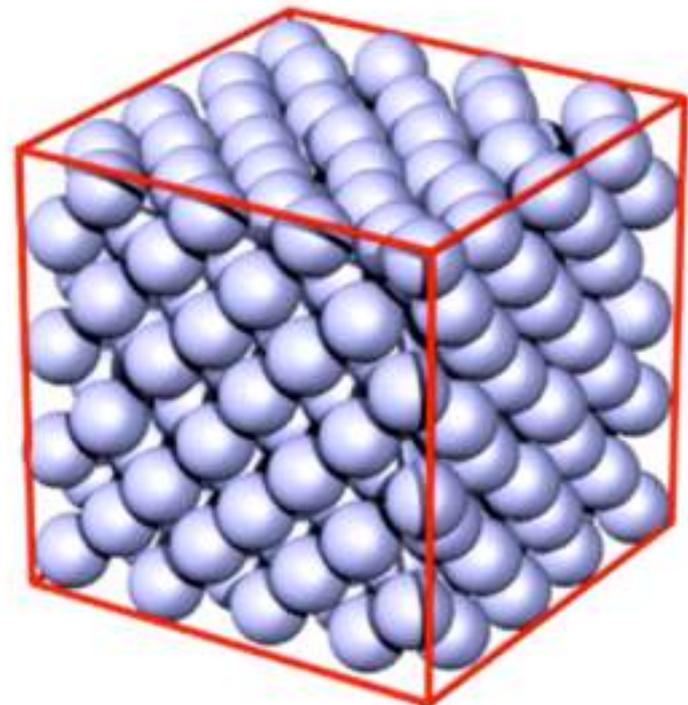
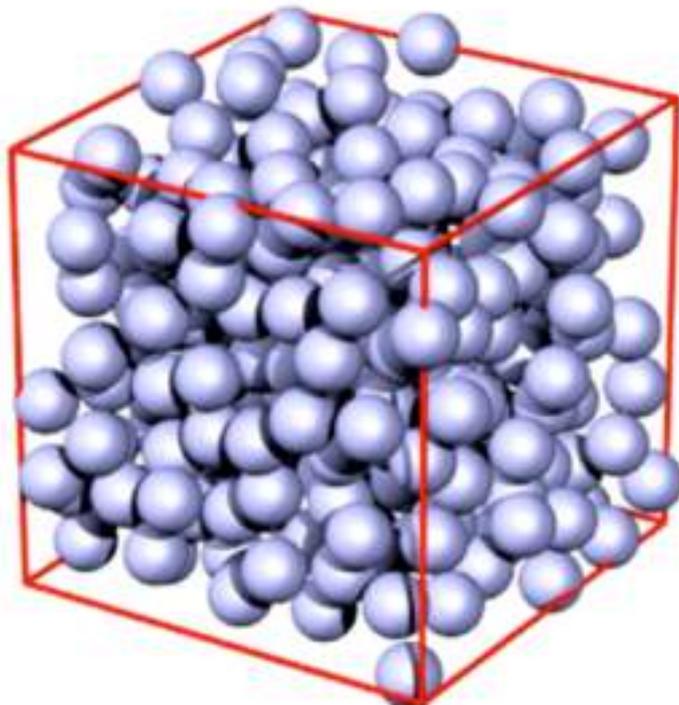
- Мы живем при конечной температуре!
- Все молекулы движутся и “исследуют” пространство
- Это дает вклад в энтропийный член свободной энергии
- Энтропия — логарифм количества состояний!

Свободная Энергия

- В равновесии свободная энергия Гиббса должна быть минимальна
- При нуле градусов свободная энергия равна энтальпии и убывает с повышением температуры
- Для замкнутой системы полная энергия постоянна, значит должна увеличиваться энтропия

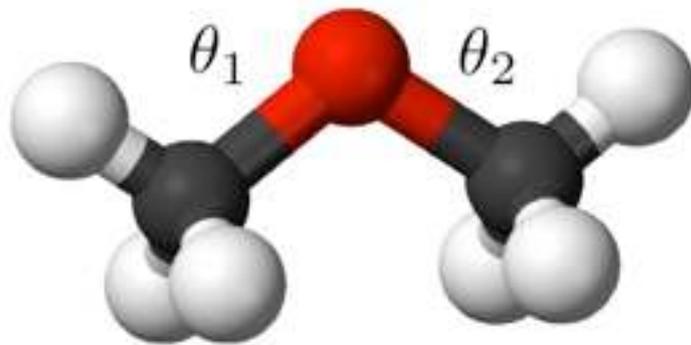
Фазовый переход

- При определенной температуре и давлении новая фаза становится более выгодна энергетически (меньшая свободная энергия)

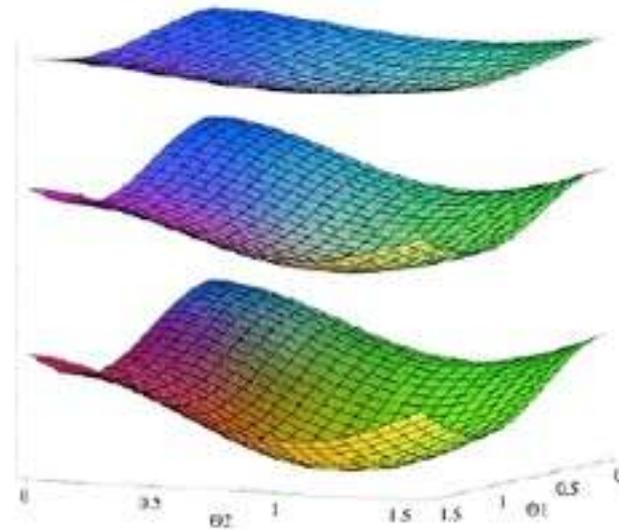


Алгоритмы минимизации структуры

- Потенциальная энергия как функция координат
2D пример



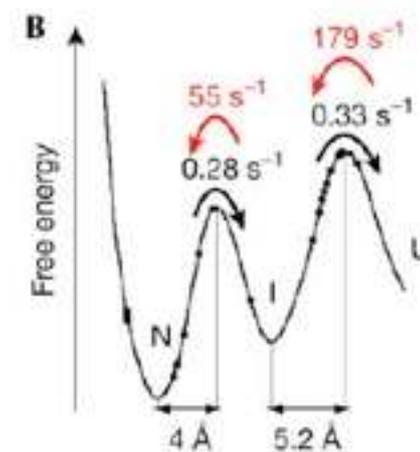
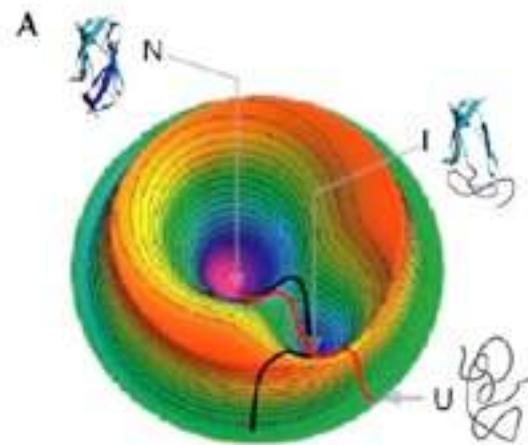
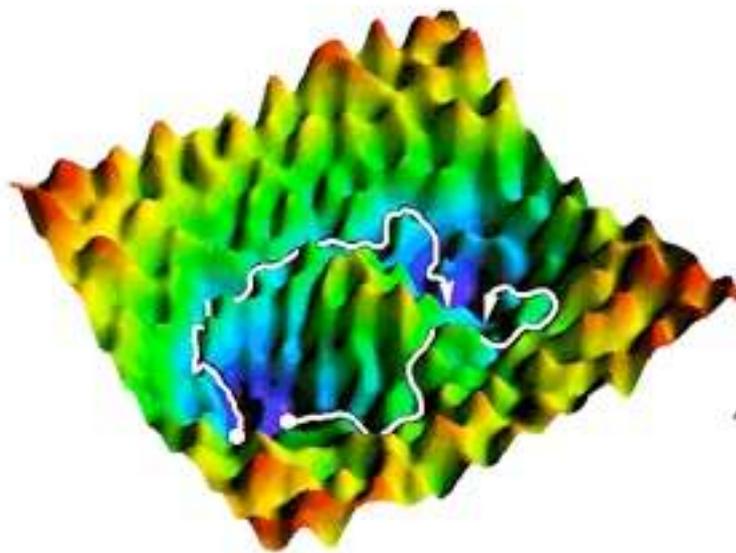
Dimethyl ether



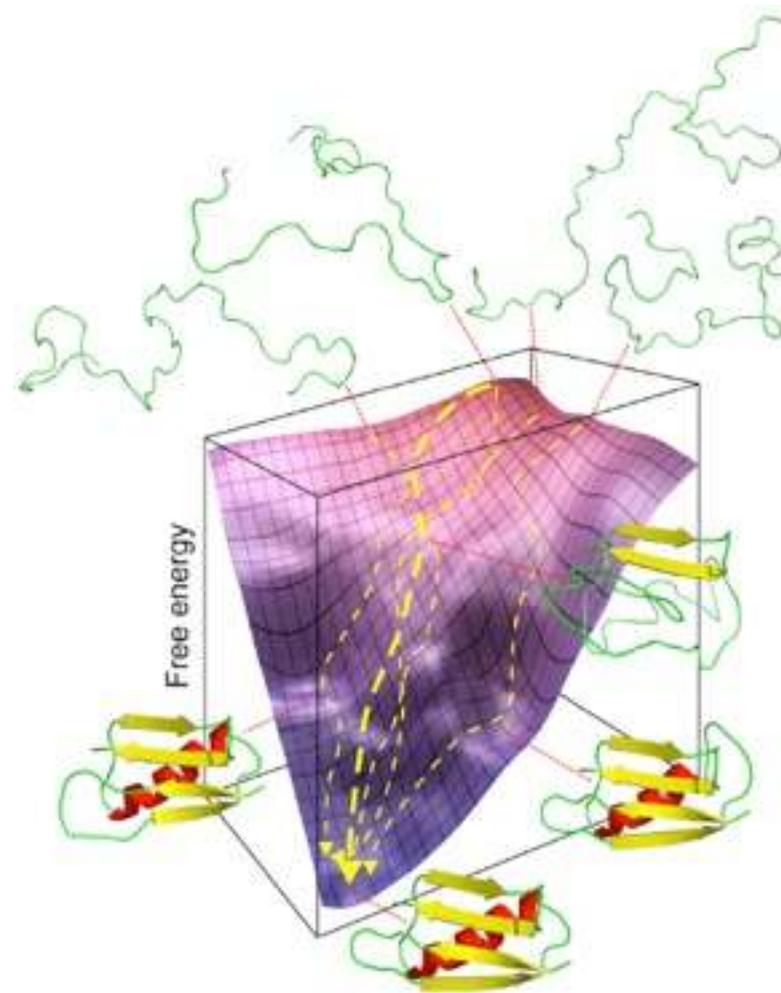
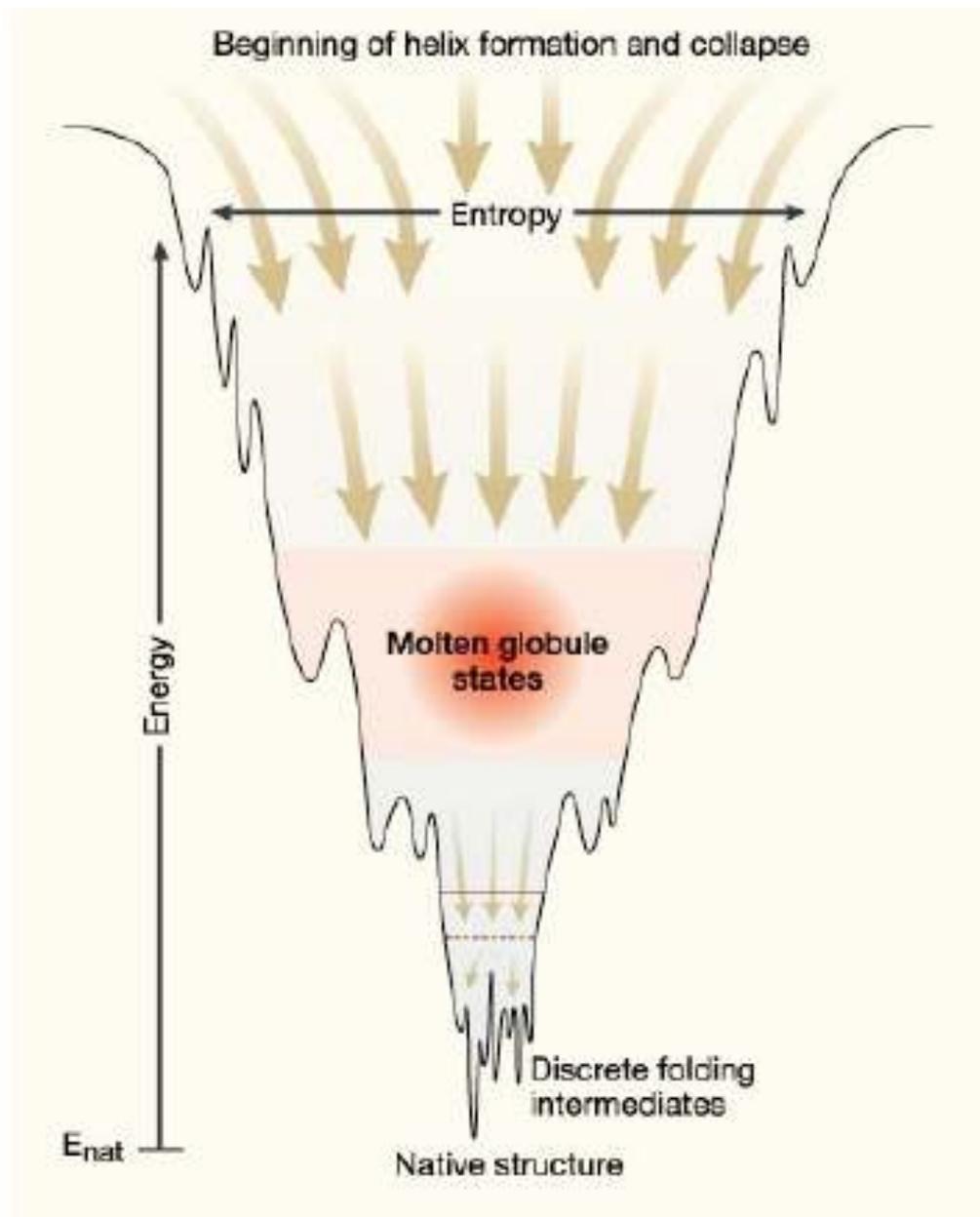
different protonation states

Энергетический профиль

- Размерность $3N$!



Энергетический профиль



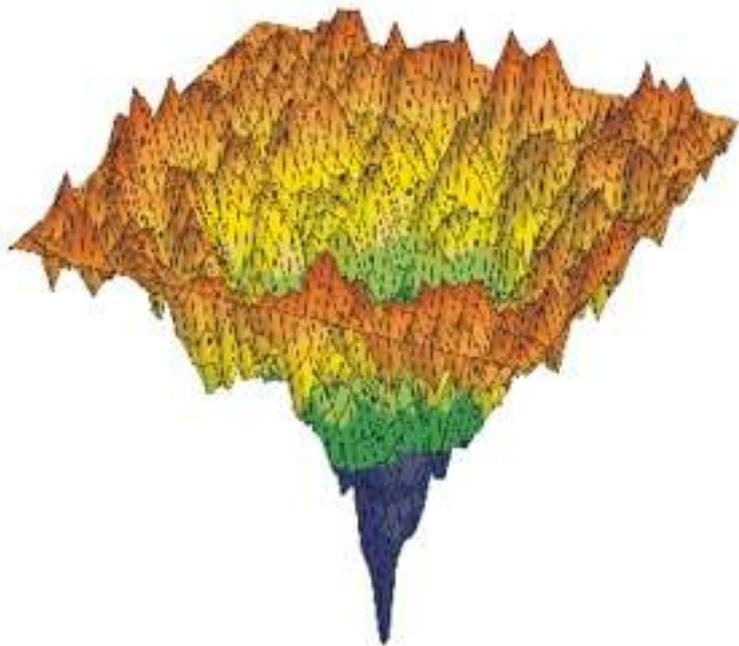
Алгоритмы минимизации структуры

- При конечной температуре система с координатой λ :

$$p(\lambda) \propto e^{\frac{-G(\lambda)}{k_B T}} \quad G(\lambda) = -k_B T \ln p(\lambda) + c$$

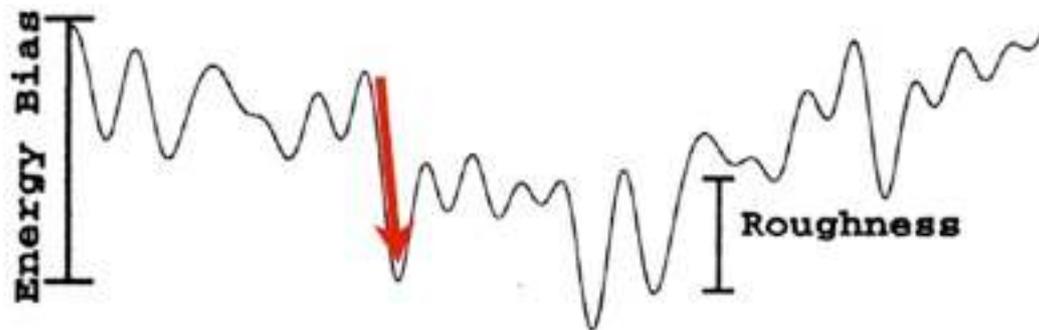
- Это то, что нам нужно найти!!!
- Решение 1: Можно оценить свободную энергию по вероятностям из компьютерного эксперимента
- Решение 2: Можем забыть про энтропийный член и приблизить свободную энергию потенциальной — работает только для очень маленьких систем!!!

Алгоритмы минимизации структуры



Нужно найти глобальный
минимум

Обычно, лучше, что мы можем —
локальный минимум



Алгоритмы минимизации структуры

- Потенциальная энергия как функция позиций всех атомов

$$U = U(x_1, x_2, \dots)$$

- Нужно найти минимум функции
- Классы алгоритмов:
 - Алгоритмы, требующие только U
 - Алгоритмы с первой производной

$$\nabla U = \left(\frac{\partial U}{\partial x_1}, \frac{\partial U}{\partial x_2}, \dots \right)$$

- Алгоритмы с матрицей вторых производных

Алгоритмы минимизации структуры

- Какой алгоритм лучше?
- Алгоритмы с производными *намного лучше!*
 - Производные не так легко посчитать
 - В квантовой механике используются алгоритмы со второй производной
 - В классической — с первой (размер системы намного больше)
 - Когда потенциальная функция не имеет производных — не очень эффективные алгоритмы без производных

Алгоритмы минимизации структуры

- Как считать производные?

- В одном измерении - $f(x) = -\frac{\partial U(x)}{\partial x}$

- Пример — гармонический осциллятор

$$U(x) = \frac{k}{2}x^2, \quad f(x) = -kx$$

- Вообще, $\vec{f}(\vec{r}) = -\nabla U(\vec{r}) = \left(\frac{\partial U}{\partial x}, \frac{\partial U}{\partial y}, \frac{\partial U}{\partial z} \right)$

- Кулоновские взаимодействия: $f(r_{ij}) = \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}^2}$

- Леннард-Джонс:

$$f(r_{ij}) = 4\epsilon \left(-\frac{12\sigma^{12}}{r_{ij}^{13}} + \frac{6\sigma^6}{r_{ij}^7} \right)$$

- Легко посчитать, если уже знаем потенциал!

Алгоритмы минимизации структуры

- Первое что приходит на ум
- Мы на склоне и хотим найти самую низкую точку
- Что мы делаем?
- Идем вниз и разворачиваемся по градиенту спуска, как только склон начинает идти вверх



Метод быстрого спуска

- Вычисляем в начальной точке $U(\vec{r})$, $g(\vec{r}) = \nabla U(\vec{r})$
- $g(\vec{r})$ - это начальное направление поиска
- Находим минимум функции $U(\vec{r})$ по этому направлению
- Повторяем, стартуя из новой точки
- Как найти минимум по направлению???



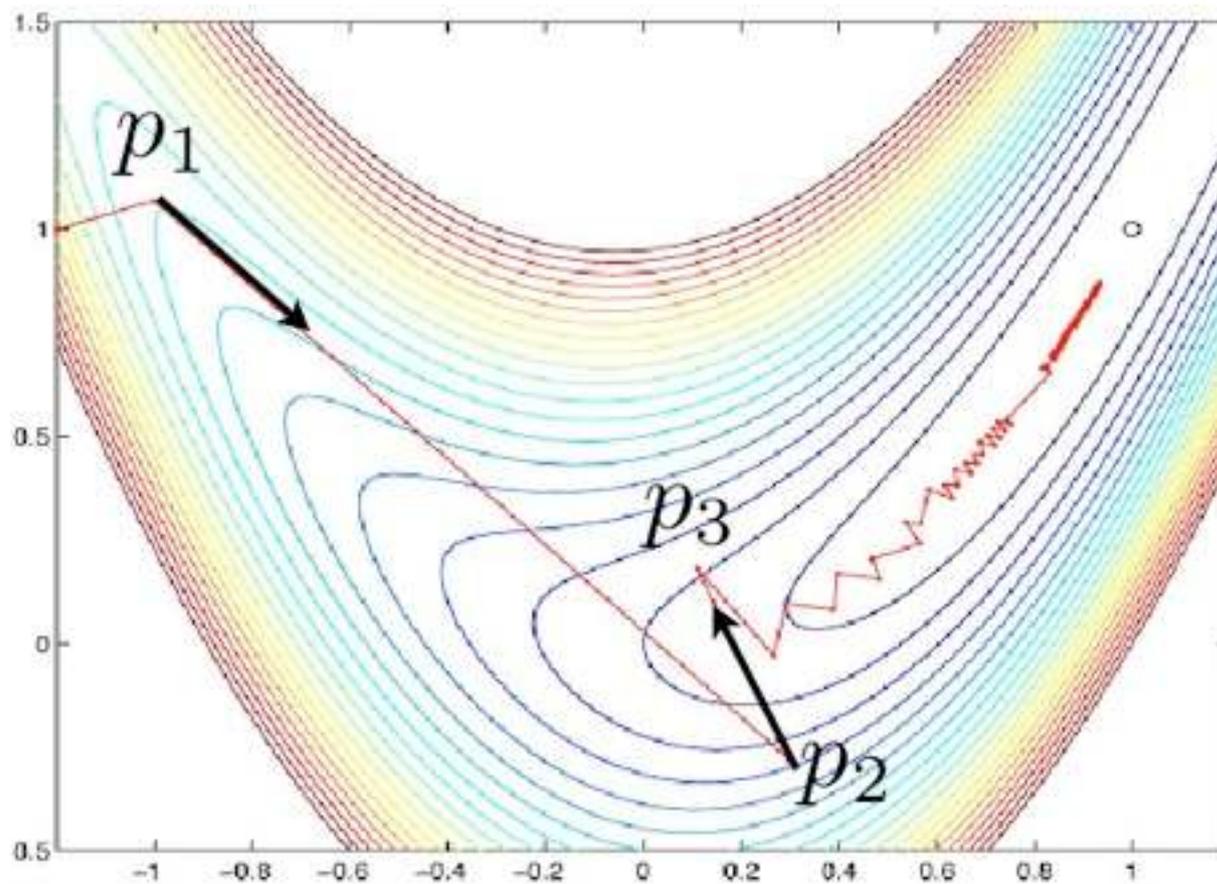
Метод быстрой спуска

- минимум по направлению
 - Несомненно это возможно
 - Но очень дорого вычислять энергию $U(\vec{r})$ в каждой точке
 - Нам не так интересен сам минимум. Если мы недалеко от него, можем выбирать новое направление поиска

Минимум по направлению

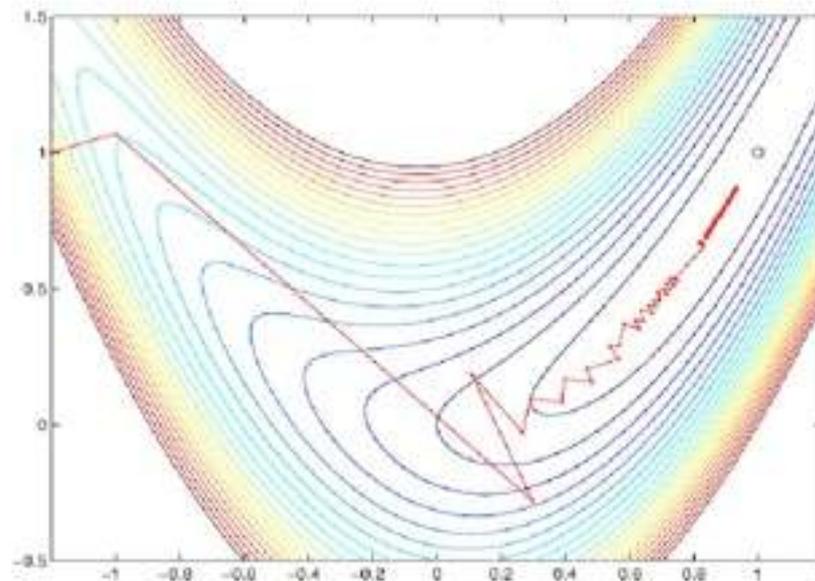
- Делаем шаг вдоль $g(\vec{r})$
- Измеряем энергию, если она уменьшилась, останавливаемся и делаем новый шаг по новому направлению, увеличивая его размер
- Если энергия $U(\vec{r})$ возросла, то мы пропустили минимум. Уменьшаем шаг в два раза и начинаем сначала. Повторяем, пока энергия не уменьшилась

Метод быстрого спуска



Метод быстрейшего спуска

- Стабилен и очень быстр (в начале)
- Хорошо применять на первых шагах минимизации
- Работает очень медленно в конце минимизации
- Плохо себя ведет в узких долинах
- Зацикливается по кругу на плоскости



Метод сопряженных градиентов

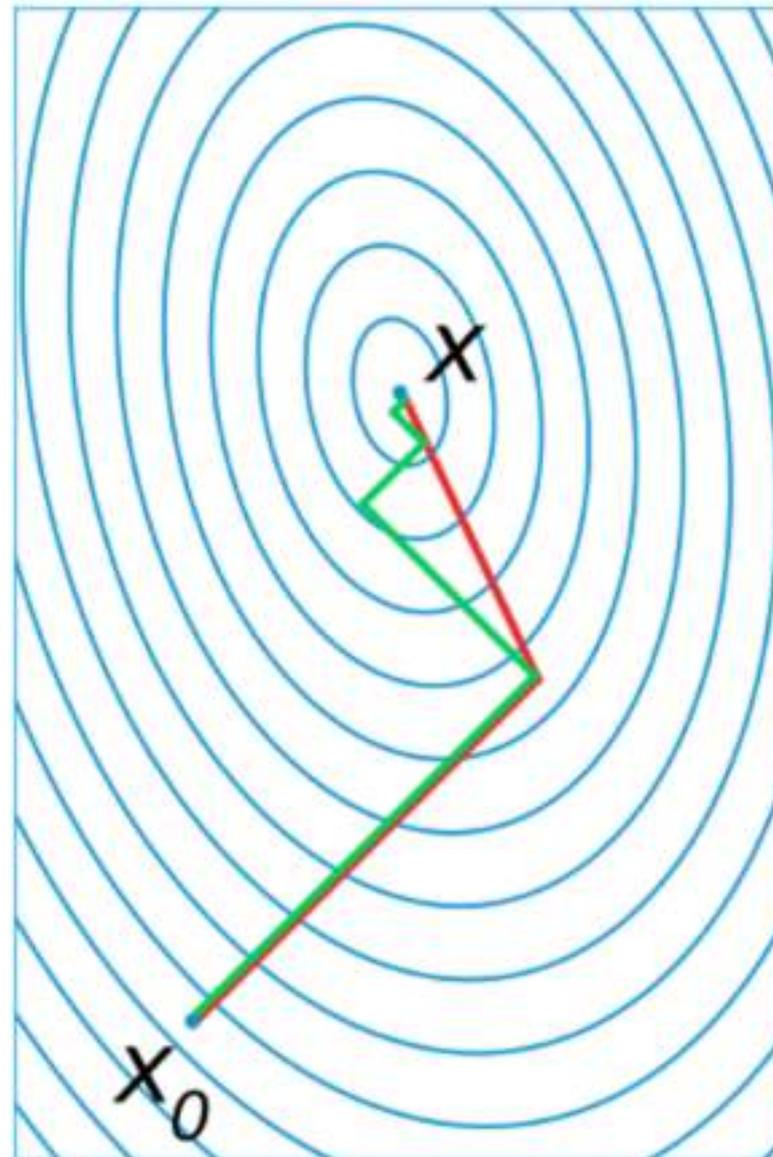
- Нивелирует проблему медленной сходимости
- Стартует как метод быстрого спуска
- Вместо градиента направление v_k выбирается как

$$v_k = -g_k + \gamma_k v_{k-1} \quad \text{“память” из предыдущего шага}$$

$$\gamma_k = \frac{g_k g_k}{g_{k-1} g_{k-1}}$$

Метод сопряженных градиентов

Зеленый –
быстрейшего спуска



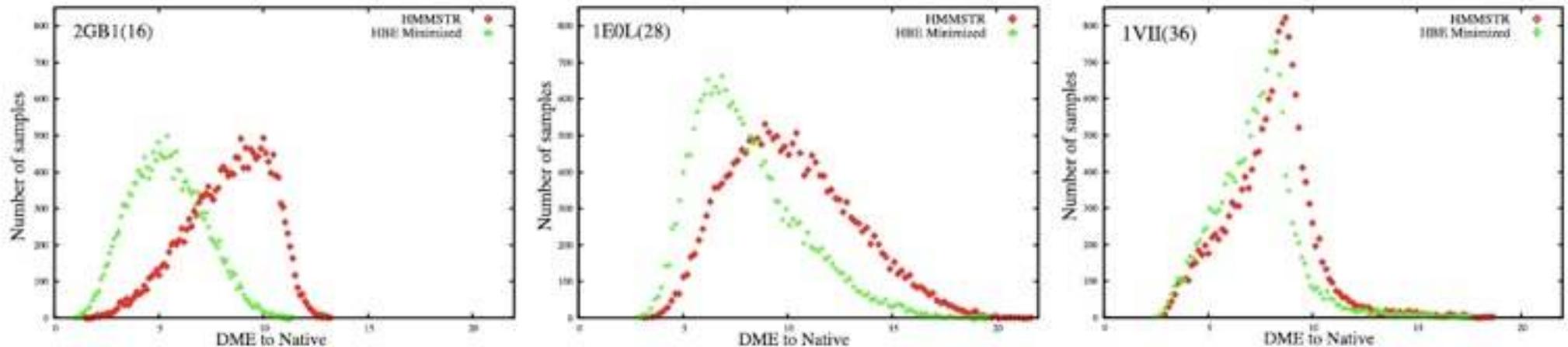
красный –
сопряженных
градиентов

Минимум
находится
намного
быстрее!!!

Выбор метода

Method	Initial minimization (force < 1 kcal/Å)		Full minimization (force < 0.1 kcal/Å)	
	CPU time (s)	Iterations	CPU time (s)	Iterations
Steepest descent	67	98	1405	1893
Conjugate gradients	149	213	257	367

Метод быстрого спуска



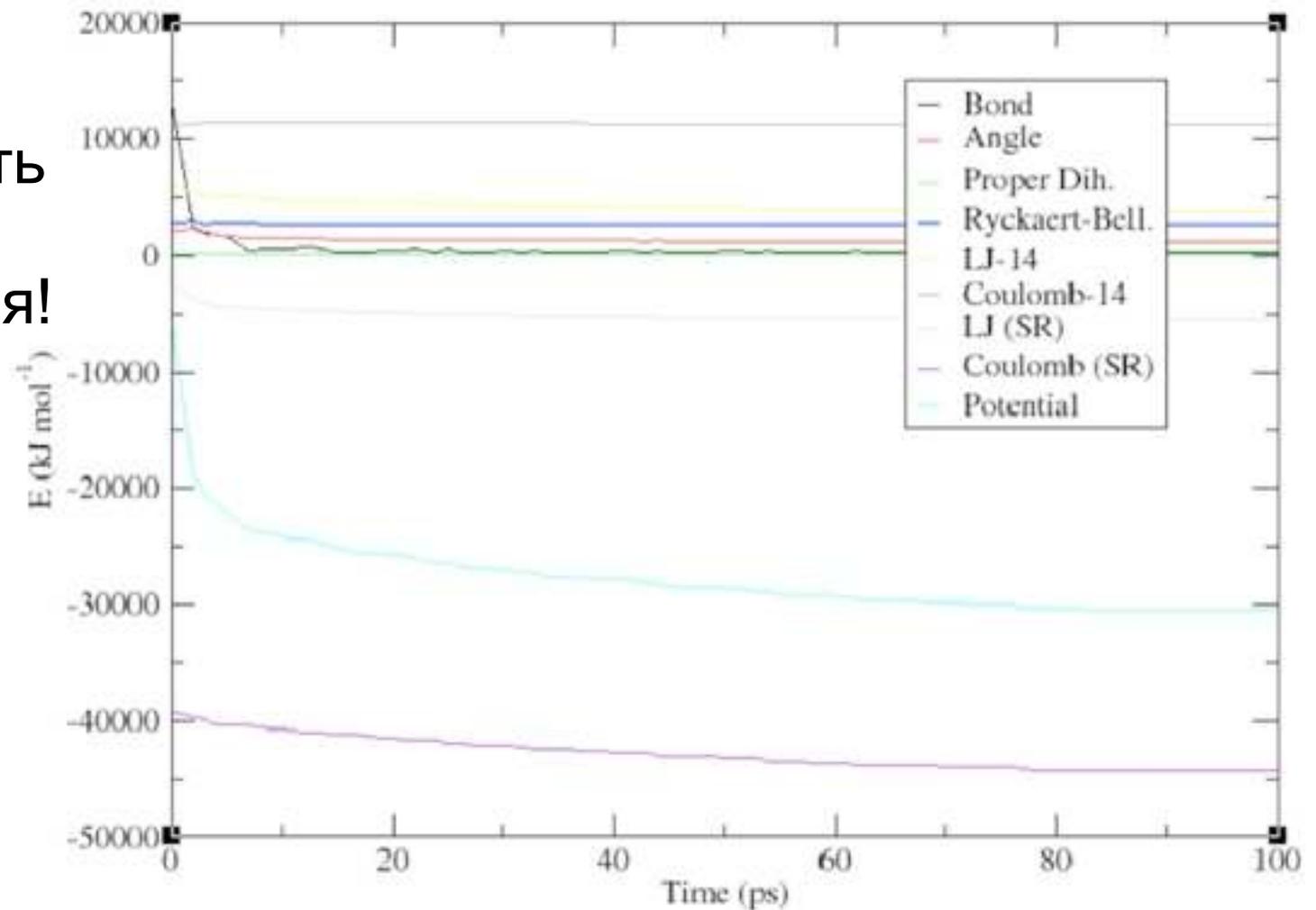
Distance (measured as distance matrix error) of samples from the native configuration, before (in red) and after (in green) energy minimization. 16 residue long β -hairpin - 2GB1(16) samples are much closer to native after the minimization step. However 1VII(36), which is entirely made out of α -helices shows minimal changes after energy minimization. This is because most of the HMMSTR samples already have α -helices that are compact and have hydrogen bonds. 1E0L(28) has two β -hairpins and shows intermediate changes.

- Минимизация улучшает качество структуры, но не способна найти нативную конформацию

Минимизация лизоцима

Energy minimization of lysozyme

Труднее всего
минимизировать
невалентные
взаимодействия!



Применения минимизации

- Убрать плохие контакты
- Посмотреть на ландшафт энергии вокруг минимума
- Применяется для улучшения качества проб во время молекулярного докинга
- Обычно, минимизация не влияет на отклонение структуры от нативной

Методы, использующие 2ю производную

- Ньютона

$$\mathbf{x}_{n+1} = \mathbf{x}_n - \gamma [Hf(\mathbf{x}_n)]^{-1} \nabla f(\mathbf{x}_n)$$

- Квази-Ньютона

- BFGS — (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno)

- направление \mathbf{p}_k решением $B_k \mathbf{p}_k = -\nabla f(\mathbf{x}_k)$
- минимум по направлению $\mathbf{x}_{k+1} = \mathbf{x}_k + \alpha_k \mathbf{p}_k$

$$\mathbf{s}_k = \alpha_k \mathbf{p}_k$$

$$\mathbf{y}_k = \nabla f(\mathbf{x}_{k+1}) - \nabla f(\mathbf{x}_k)$$

$$B_{k+1} = B_k + \frac{\mathbf{y}_k \mathbf{y}_k^T}{\mathbf{y}_k^T \mathbf{s}_k} - \frac{B_k \mathbf{s}_k (B_k \mathbf{s}_k)^T}{\mathbf{s}_k^T B_k \mathbf{s}_k}$$

Методы, без производной

- Симплекс
- Метод Пауэлла
 - Похож на метод сопряженных градиентов
 - Обычно лучше симплекса
 - Дороже при вычислениях

СВЯЗИ

Уравнение для связи и ее производной:

$$\chi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \cdot (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) - b^2 = 0$$

$$\dot{\chi}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = 2(\mathbf{v}_1 - \mathbf{v}_2) \cdot (\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) = 0$$

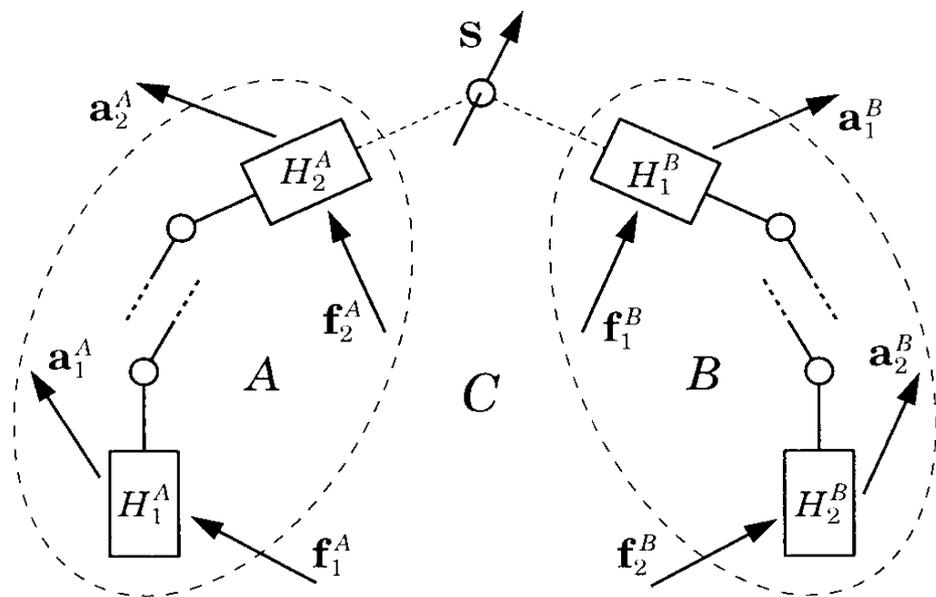
Уравнение движения со связями:

$$m_i \ddot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{f}_i + \Lambda \mathbf{g}_i$$

Где силы благодаря связям:

$$\mathbf{g}_1 = -\frac{\partial \chi}{\partial \mathbf{r}_1} = -2(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2) \quad \mathbf{g}_2 = -\frac{\partial \chi}{\partial \mathbf{r}_2} = 2(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$$

Молекулярная Механика в пространстве двугранных углов

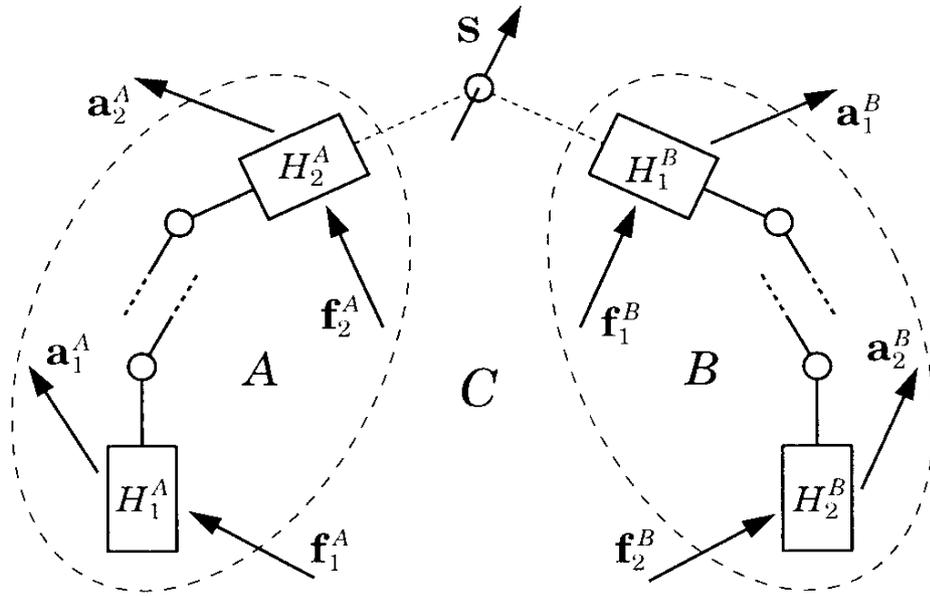


$$\mathbf{a}_1 = \Phi_1 \mathbf{f}_1 + \mathbf{b}_1$$

$$\mathbf{f}_1 = \mathbf{I}_1 \mathbf{a}_1 + \mathbf{p}_1$$

$$\begin{bmatrix} \mathbf{a}_1 \\ \mathbf{a}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{a}_m \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \Phi_1 & \Phi_{12} & \cdots & \Phi_{1m} \\ \Phi_{21} & \Phi_2 & \cdots & \Phi_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi_{m1} & \Phi_{m2} & \cdots & \Phi_m \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{f}_1 \\ \mathbf{f}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{f}_m \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \mathbf{b}_1 \\ \mathbf{b}_2 \\ \vdots \\ \mathbf{b}_m \end{bmatrix}$$

Молекулярная Механика в пространстве двугранных углов



$$\Phi_1^C = \Phi_1^A - \Phi_{12}^A \mathbf{W} \Phi_{21}^A$$

$$\Phi_2^C = \Phi_2^B - \Phi_{21}^B \mathbf{W} \Phi_{12}^B$$

$$\Phi_{21}^C = \Phi_{21}^B \mathbf{W} \Phi_{21}^A = (\Phi_{12}^C)^T$$

$$\mathbf{b}_1^C = \mathbf{b}_1^A - \Phi_{12}^A \boldsymbol{\gamma}$$

$$\mathbf{b}_2^C = \mathbf{b}_2^B + \Phi_{21}^B \boldsymbol{\gamma}$$

Литература

- Andrew R. Leach. “Molecular Modelling: Principles and Application”. Prentice Hall 2001.