

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.В. ЛОМОНОСОВА**
Биологический факультет
Отделение биофизики

К.В. Шайтан, К.Б. Терёшкина

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА
БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ**
Методическое пособие

Москва - 2004

Шайтан Константин Вольдемарович, доктор физико-математических наук, профессор, профессор кафедры биофизики и профессор кафедры биоинженерии

Терёшкина Ксения Борисовна, ассистент кафедры биоинженерии

Молекулярная динамика белков и пептидов

Методическое пособие

Адрес: 119992 Россия, Москва, Ленинские горы, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра биоинженерии.

Телефоны: (095) 939-23-74, (095) 939-57-38.

E-mail: info@moldyn.ru, <http://www.moldyn.ru>

На первой странице обложки: СЕМАКС, Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro.

Оглавление

Предисловие	5
1. Введение в метод молекулярной динамики.	7
1.1. <i>Физические основы метода молекулярной динамики</i>	7
1.2. <i>Температура и термостаты</i>	11
1.2.1. Коллизионный (столкновительный) термостат.	12
1.2.2. Термостат Беренсена.....	13
1.3. <i>Длина траектории и эргодичность.</i>	14
1.4. <i>Численное интегрирование. Метод Верле.</i>	15
1.5. <i>Обработка результатов. Статистики.....</i>	16
1.6. <i>Сравнительный анализ результатов.</i>	17
1.7. <i>Протокол молекулярной динамики.....</i>	18
2. Практическая часть.	19
2.1. <i>Сборка молекулы с помощью программного пакета HyperChem..</i>	19
2.1.1. Создание модифицированного аминокислотного остатка	21
2.1.2. Помещение молекулы в водное окружение	22
2.1.3. Сохранение структуры.....	24
2.2. <i>Изучение динамики молекулы с помощью программы MoDyP.....</i>	24
2.2.1. Создание входных файлов для модуля premd.exe	24
Файл структуры *.ent и его описание *.pos	26
Файл структуры *.hin	27
Топологический справочник *.tpl	30
Силовое поле amber*.ff	31
2.2.2. Создание входных файлов для modyp.exe	34
Структура молекулы, *.str	34
Задание параметров *.prm.....	39
Задание статистик *.tsb	48
Запуск Modyp	66
2.3. <i>Обработка результатов.....</i>	68
2.3.1. Построение графиков статистик, которые были рассчитаны параллельно с траекторией. Использование пакета Matlab.....	68
Построение графиков. Использование drawstat.m	68
Примеры графиков для различных функций.....	70

Построение группы графиков. Проведение одномерного дисперсионного анализа. Форматы файлов nomes.dat, loadstat.m и dendrogram.m.....	77
2.3.2. Извлечение данных из траектории. Их обработка с помощью пакета Matlab.	79
Использование утилиты trjdump.exe. Формат файла trjdump.batch.	79
Построение графиков по данным, полученным с использованием trjdump.exe.	81
3. Приложение.....	83
3.1. Изучение динамики поведения монопептида триптофана в водном окружении.	83
3.2. Изучение динамики поведения модифицированного монопептида тирозина (с дополнительной гидроксидной группой) в столкновительной среде.	87
3.3. Изучение динамики модифицированного полипептида СЕМАКС-05. Пример отчёта.	93
Литература.	99
Дополнительная литература.	100

Предисловие

Методы молекулярной динамики развиваются на биологическом факультете МГУ уже более 20 лет. В 1985 г. на кафедре биофизики совместно с Институтом математических проблем биологии РАН (Пущино) был создан первый в стране компьютерный учебно-научный фильм по молекулярной динамике тетрапептидов (Н.К. Балабаев, К.В. Шайтан). В настоящее время развитие биоинженерии, молекулярных технологий сделало актуальным использование методов молекулярной динамики (МД) не только для изучения свойств элементарных составляющих сложных молекулярных конструкций, но и для проектирования (дизайна) лекарств, биомолекулярных структур и функциональных наноструктур. Методы молекулярной динамики в настоящее время интенсивно развиваются и внедряются также в науки о материалах, физику полимеров, минералогию, астрофизику, теорию взрыва и др.

В последние годы значительное число студентов, аспирантов и стажёров проходит подготовку по молекулярному моделированию на кафедре биоинженерии Биологического факультета МГУ, основанной в 2000г. академиком М.П. Кирпичниковым.

В настоящее время в отечественной литературе практически отсутствуют учебные пособия по молекулярному моделированию. Данное пособие никак не может заменить читаемые на Отделении биофизики соответствующие спецкурсы и посещение спецсеминаров. Основной целью данного пособия является помочь обучающимся в практическом освоении метода молекулярной динамики на относительно простых примерах динамики белков и пептидов. Используется оригинальный программный комплекс MoDyr (К.В. Шайтан, А.А. Беляков, К.М. Леонтьев, В.Н. Петров). Методические вопросы прорабатывались в тесном сотрудничестве с Н.К. Балабаевым (ИМПБ РАН).

MoDyr специально разрабатывался под ОС Windows и, дополненный программным пакетом HyperChem, позволяет моделировать динамическое поведение молекул, изучать взаимодействия степеней свободы, строить карты уровней поверхности потенциальной энергии и свободной энергии, проводить кластерный анализ по набору динамических параметров.

В первой части данного пособия кратко изложены основные физические представления, лежащие в основе методов молекулярной динамики, а также приведены необходимые сведения и формулы. Во второй – практической – части описана методика работы с программным комплексом MoDyr, кратко изложены основы работы с программами

HyperChem и Matlab, необходимые для получения численных данных и обработки результатов, и описания некоторых типов файлов этих программных пакетов. В этой части пособия содержится также описание силового поля AMBER.

В работе над пособием и подготовке его к печати авторам оказали большую помощь к.ф.-м.н. М.Г. Михайлюк, к.ф.-м.н. В.А. Осипов, а также аспиранты и студенты отделения биофизики.

Методическое пособие разработано при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (Программа «Поддержка интеграции науки и Высшей школы»). Ряд методических вопросов разрабатывался также при поддержке Департамента науки и промышленной политики Правительства Москвы и ОАО МКНТ.

1. Введение в метод молекулярной динамики.

1.1. Физические основы метода молекулярной динамики

В основе методов молекулярной динамики лежит модельное представление о многоатомной молекулярной системе, в которой все атомы представляют собой материальные точки [1,2]. Причём, поведение отдельного атома описывается классическими уравнениями движения и имеет вид:

$$m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} = \vec{F}_i \quad (1)$$

i – номер атома ($1 \leq i \leq n$), n – полное число атомов в системе, m_i – масса атома, \vec{r}_i – радиус-вектор атома, \vec{F}_i – равнодействующая сил, действующих на атом.

Равнодействующая сила складывается из двух составляющих:

$$\vec{F}_i = -\frac{\partial U(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_n)}{\partial \vec{r}_i} + \vec{F}_i^{ex} \quad (2)$$

U – потенциальная энергия системы, \vec{F}_i^{ex} – сила, определяемая взаимодействиями с молекулами среды.

Первая составляющая – сила, действующая на данный атом со стороны всех остальных атомов. Взаимодействие между атомами является потенциальным, и поэтому первая сила записана как градиент потенциальной энергии системы. Некоторые способы введения дополнительных сил рассматриваются в следующем разделе.

Потенциальную энергию системы можно представить в виде суммы вкладов от различных типов взаимодействий между атомами [3]:

$$U = U_b + U_v + U_\varphi + U_f + U_{qq} + U_{VW} + U_{Hb} \quad (3)$$

U_b -потенциальная энергия валентных связей (4), U_v -валентных углов (5), U_φ -торсионных углов, U_f -плоских групп и псевдоторсионных углов (6),

U_{qq} -кулоновских сил (7), U_{vw} -взаимодействий Ван-дер-Ваальса (8), U_{Hb} -водородных связей (9).

Для каждого типа взаимодействий вводится свой феноменологический закон.

Энергия валентных взаимодействий и энергия колебаний валентных углов описывается параболическими потенциалами (4), (5).

$$U_b(r) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_b} K_{b,i} (r_i - r_{o,i})^2 \quad (4)$$

$K_{b,i}$ -эффективная жёсткость валентной связи, i - номер связи в молекуле, N_b – полное число валентных связей, r_i – длина связи, $r_{o,i}$ -равновесная длина связи.

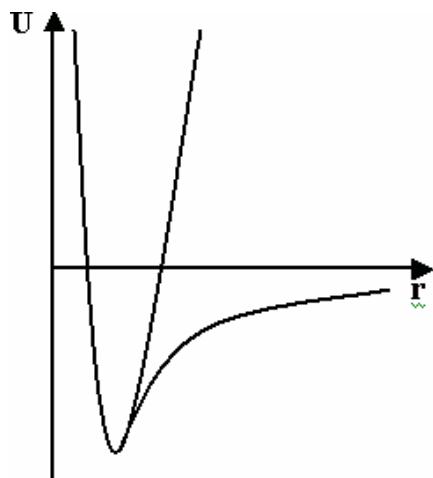


Рис. 1 Сравнение параболического и реального потенциалов для валентной связи. Параболическое представление потенциала делает возможным вести расчёт при высоких температурах без разрыва связи.

$$U_v(\alpha) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_v} K_{v,i} (\alpha_i - \alpha_{o,i})^2 \quad (5)$$

$K_{v,i}$ – эффективная упругость валентного угла, i – номер валентного угла, N_v – полное число валентных углов, α_i – значение валентного угла, $\alpha_{o,i}$ – его равновесное значение.

Замена реального потенциала, описывающего валентные взаимодействия, на параболический (Рис. 1) оправдана тем, что при комнатных температурах колебания валентных связей малы. В то же время, в ряде задач необходимо проводить модельные расчёты при высоких температурах, и тогда использование параболического потенциала не приводит к разрыву валентных связей.

Потенциальная энергия для торсионных углов, плоских групп и псевдоторсионных углов задается общим выражением (6), представляющим собой ряд Фурье [3–5]. Было установлено, что во всех случаях достаточно оставлять не более четырех членов ряда (включая нулевой).

$$U_\varphi(\alpha) = \frac{1}{2} \sum_{\varphi=1}^{\Phi} \sum_{l=1}^L K_{\varphi,l} \left[1 + g_{\varphi,l} \cos(n_{\varphi,l} \alpha_\varphi) \right] \quad (6)$$

$K_{\varphi,l}$ – константа, φ – номер торсионного угла, l – номер гармоники, $g_{\varphi,l}$ – вклад гармоники в потенциал торсионного угла ($-1 < g_{\varphi,l} < 1$), $n_{\varphi,l}$ – кратность гармоники. Потенциалы U_f и U_φ отличаются константами.

Потенциальная энергия взаимодействия заряженных атомов характеризуется электростатическим потенциалом:

$$U_{qq}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = \sum_{i \neq j} \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{i,j}} \quad (7)$$

\vec{r}_i , \vec{r}_j – координаты взаимодействующих атомов, q_i , q_j – их парциальные заряды, ϵ – диэлектрическая проницаемость среды (для вакуума $\epsilon = 1$), $r_{i,j} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$.

Взаимодействие между атомами, не связанными валентной связью, описываются с помощью потенциала Леннард-Джонса (8) или потенциала для водородной связи (9) [6].

$$U_{VW}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = \sum_{i \neq j} \left[\frac{A}{r_{i,j}^{12}} - \frac{B}{r_{i,j}^6} \right] \quad (8)$$

$$U_{Hb}(\vec{r}_i, \vec{r}_j) = \sum_{i \neq j} \left[\frac{A'}{r_{i,j}^{12}} - \frac{B'}{r_{i,j}^{10}} \right] \quad (9)$$

B и A , A' и B' – константы, определяющие глубину потенциальной ямы и расположение её минимума, $r_{i,j} = |\vec{r}_i - \vec{r}_j|$, где \vec{r}_i , \vec{r}_j – координаты взаимодействующих атомов.

Отталкивание в этих формулах аппроксимируется членом $\sim \frac{1}{r_{i,j}^{12}}$, выбор степени 12 обусловлен математическими удобствами.

Водородная связь относится к специальному типу связи и обусловлена тем, что радиус иона H^+ на порядок меньше, чем у других ионов. В формулах (8) и (9) имеется различие во вкладах, описывающих

притяжение. Зависимость $\frac{B}{r_{i,j}^6}$ в (8) соответствует дисперсионному диполь–дипольному взаимодействию, а $\frac{B'}{r_{i,j}^{10}}$ в (9) вводится исходя из феноменологических соображений (Рис 2). Отметим, что в ряде современных редакций силовых полей (например, AMBER, начиная с версии 96) потенциал водородных связей в форме (9) не используются, а эффективно учитывается комбинацией потенциалов Леннард-Джонса и кулоновских взаимодействий близлежащих атомов.



Рис 2 Сравнение потенциалов для водородной связи и для взаимодействия Ван-дер-Ваальса

Наиболее часто используемые силовые поля при расчётах биомакромолекулярных структур:

- -AMBER (Assisted Model Building with Energy Refinement) используется для белков, нуклеиновых кислот и ряда других классов молекул. Не рекомендуется использовать для расчётов свойств материалов.
- -CHARMm (Chemistry at HARvard Macromolecular mechanics) используется для различных систем от небольших молекул до сольватированных комплексов биологических макромолекул.
- -CVFF (Consistent Valence Force Field) включает уточняющие вклады ангармоничности и взаимодействия составляющих силового поля. Поле параметризовано для расчётов пептидов и белков.

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

1.2. Температура и термостаты

В реальных экспериментах интересующие нас молекулы обычно находятся в растворах и активно взаимодействуют с молекулами растворителя. Температура системы поддерживается за счёт энергообмена с внешней средой. Детальный учёт взаимодействия молекулы с внешней средой часто невозможен. Для учёта эффектов энергообмена с внешней средой используются специальные алгоритмы – термостаты.

В молекулярной динамике температура молекулярной системы вводится через удельное среднее значение кинетической энергии. Выражение для средней кинетической энергии системы имеет вид:

$$E = \frac{\sum_{n=1}^N m_n v_n^2}{2N} \quad (10)$$

m – молекулярная масса атома, v – скорость атома, N – полное число атомов [7].

Из статистической физики известно, что кинетическая энергия системы и ее температура связаны следующим соотношением:

$$E = \frac{3k_B T}{2} \quad (11)$$

k_B – постоянная Больцмана.

Из (10) и (11) получаем мгновенное значение "температуры":

$$T = \frac{\sum_{n=1}^N m_n v_n^2}{3Nk_B} \quad (12)$$

Далее, проведя усреднение по времени, получим значение температуры в молекулярно–динамическом эксперименте:

$$\bar{T} = \frac{1}{3Nk_B \tau} \int_{t_0}^{t_0 + \tau} \sum_{n=1}^N m_n v_n^2 dt \quad (13)$$

Часто, для того чтобы ускорить сканирование репрезентативной точкой конфигурационного пространства расчёты проводятся при относительно высоких температурах.

Использование термостата особенно важно на этапе релаксации системы. В случае установившегося термодинамического равновесия температура термостата и средняя температура молекулярной системы должны совпадать. Энергии подсистем обычно много меньше энергии термостата, это является условием практического равновесия. При изучении молекулярной динамики обычно фиксируют температуру термостата. Температура молекулярной системы может при этом меняться вследствие различных причин. Например, из-за конечного шага интегрирования частица может оказаться в классически запрещённой области. Это приведет к резкому скачку энергии, а затем и температуры.

Ниже мы рассмотрим две наиболее часто встречающиеся модели термостатов – коллизионный термостат, основанный на столкновительной динамике, и термостат Беренсена, использующий в уравнениях движения знакопеременное нелинейное трение.

1.2.1. Коллизионный (столкновительный) термостат.

В этой модели термостата вводится среда виртуальных частиц, взаимодействующих с частицами изучаемой молекулярной системы [8,9]. Столкновения происходят по закону упругих шаров. Варьируя массу виртуальных частиц и частоту столкновений с атомами системы, добиваются наилучшего совпадения с экспериментальными данными. При расчёте в вакууме обычно задают массу виртуальных частиц 18 а.е.м, а частоту столкновений 55-60 пс^{-1} . Такая среда по вязкостным свойствам близка к воде при н.у.

Температура термостата определяет функцию распределения виртуальных частиц по скоростям:

$$f(v) = \left(\frac{m}{2\pi kT} \right)^{3/2} v^2 \exp\left(-\frac{mv^2}{2kT}\right) \quad (14)$$

$f(v)$ – функция распределения вероятности виртуальных частиц по скоростям ($f(v)dv$ – вероятность того, что абсолютная величина скорости виртуальной частицы находится в интервале от v до $v+dv$), m – масса виртуальной частицы, k – константа Больцмана, T – температура термостата.

Частота столкновений задаётся распределением Пуассона:

$$p(r) = \left(\frac{\xi t}{r!} \right)^r e^{-\xi t} \quad (15)$$

$p(r)$ – вероятность того, что за промежуток времени $(0,t)$ произойдет r столкновений,

ξ – частота столкновений.

1.2.2. Термостат Беренсена.

Алгоритм Беренсена основан на введении знакопеременного трения [1]. Отклонения температуры (T) от её равновесного значения (T_0) корректируются согласно уравнению Ландау-Теллера [10]:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{T_0 - T(t)}{\tau} \quad (16)$$

$T(t)$ – текущее значение температуры.

Отклонения в значении температуры экспоненциально убывают с характерным временем τ . Изменение кинетической энергии моделируется путем перемасштабирования скоростей атомов молекулярной системы на каждом шаге:

$$\lambda = \sqrt{1 + \frac{\Delta t}{\tau_1} \left(\frac{T_0}{T(t - \frac{\Delta t}{2})} - 1 \right)} \quad (17)$$

λ – коэффициент пересчёта скоростей,

τ_1 – постоянная времени порядка 1 пс.

Известно, что использование термостата Беренсена, особенно для относительно небольших систем и на длинных траекториях, приводит к физически некорректным результатам, связанным с неравномерным распределением энергии по степеням свободы [11].

1.3. Длина траектории и эргодичность.

Длина траектории в молекулярной динамике равняется шагу интегрирования, умноженному на число произведённых шагов. Выбор длины траектории в значительной степени связан с понятием эргодичности траектории. В молекулярной динамике мы обычно имеем дело со средними величинами вдоль траектории (или со средними по времени). В эксперименте обычно имеют дело с величинами средними по ансамблю. Для того чтобы сравнение статистических характеристик системы с результатами молекулярно-динамических расчётов было корректным, необходимо, чтобы траектория обладала достаточно хорошими эргодическими свойствами [12]. Реально это означает, что за время интегрирования система должна много раз побывать во всех значимых областях конфигурационного пространства.

Используя (18), можно оценить минимальную длину траектории, которая должна быть значительно больше, чем время, необходимое для преодоления каждого из энергетических барьеров.

$$\tau \sim 3^N e^{\frac{U}{kT}} \quad (18)$$

τ – время преодоления барьеров, N – количество торсионных углов в молекуле, U – значение энергетического барьера, k – постоянная Больцмана, T – температура.

1.4. Численное интегрирование. Метод Верле.

Существуют различные численные методы решения системы классических уравнений движения. В молекулярной динамике широко используется метод Верле [1], являющийся компромиссом между точностью процедуры и скоростью её реализации:

Силы, действующие на атом, находятся как производные потенциальной энергии:

$$\vec{F}_i = -\vec{\nabla}_i \sum_j u(r_{ij}) \quad (19)$$

Затем рассчитываются новые координаты атомов, из которых определяются равнодействующие силы:

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = \vec{r}_i(t) + \vec{v}_i(t)\Delta t + \frac{a_i(t)}{2}\Delta t^2 \quad (20)$$

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

Далее определяются скорости атомов:

$$v(t + \Delta t) = v(t) + \left(\frac{a(t + \Delta t) + a(t)}{2} \right) \Delta t \quad (21)$$

Одной из наиболее существенных проблем процедуры интегрирования является выбор шага. При большом шаге погрешности интегрирования могут быть значительными, что приведёт к нестабильности траектории. При малом шаге существенно увеличивается время расчёта. В уравнениях движения, описывающих изменения по различным степеням свободы, временные характеристики существенно отличаются друг от друга. Для достаточно точного вычисления решения по быстрым и медленным переменным шаги интегрирования по ним могут различаться. По быстрым переменным может быть выбран значительно больший шаг [13]. В методе Верле шаг интегрирования берётся единым, оптимальным считается шаг 1-1,5 фс, что является примерно десятой частью периода самых быстрых молекулярных колебаний.

Начальные скорости атомов выбираются с помощью генератора случайных чисел в соответствии с распределением Максвелла при заданной температуре.

1.5. Обработка результатов. Статистики.

При анализе результатов наиболее часто используют данные по распределению плотностей вероятности для одного (22), двух и трёх торсионных углов [14], а также временные авто (23) и кросскорреляционные (24) функции. На Рис 3 приведён график зависимости действительной части автокорреляционной функции от времени.

$$p(\alpha_n) = \int_{-\pi}^{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} p(\alpha_1, \dots, \alpha_n, \dots, \alpha_N) \prod_{\substack{i=1 \\ i \neq n}}^N d\alpha_i \quad (22)$$

$$F_{xx} = \langle e^{i\varphi(t)} e^{-i\varphi(t+\tau)} \rangle - \langle e^{i\varphi(t+\tau)} \rangle^2 \quad (23)$$

$$\begin{aligned} F_{xy} = & \langle e^{i\varphi(t)} e^{-i\varphi(t+\tau)} e^{i\phi(t)} e^{-i\phi(t+\tau)} \rangle - \\ & - \langle e^{i\varphi(t)} e^{-i\varphi(t+\tau)} \rangle \langle e^{-i\phi(t)} e^{i\phi(t+\tau)} \rangle \end{aligned} \quad (24)$$

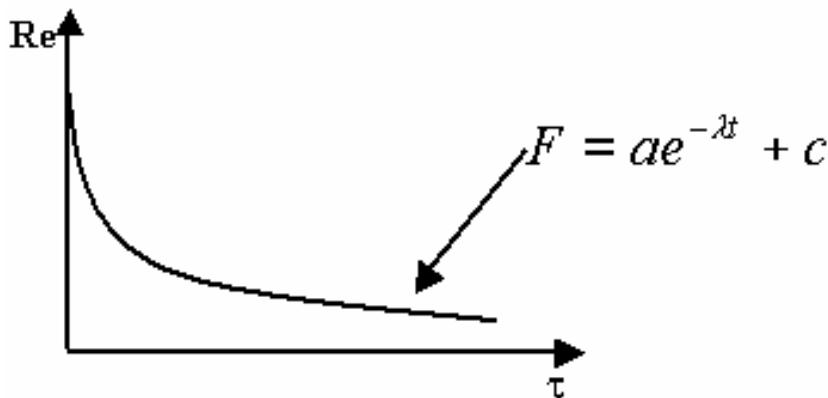


Рис 3 Зависимость действительной части автокорреляционной функции торсионного угла от времени.

Графики кросскорреляционных функций могут выглядеть весьма разнообразно. Если значение кросскорреляционной функции близко к нулю, то соответствующие динамические переменные независимы; если функция больше нуля, то наблюдается положительная корреляция; если меньше нуля, то отрицательная. В случае угловых переменных это означает, что один угол изменяется по часовой стрелке, а другой против часовой стрелки.

1.6. Сравнительный анализ результатов.

Для анализа сходства или различия динамического поведения молекул используют различные приемы. В частности, изучают топологическое строение карт уровней свободной энергии молекул, автокоорреляционные функции двугранных углов. Проводят дисперсионный анализ этих объектов [15–17]. При этом вводится Евклидова метрика для определения различий, например, между картами уровней свободной энергии для выявления однотипных объектов и классификации конформационных степеней свободы. Метрики для нахождения различий между двумерными картами (25) и автокорреляционными функциями (26) приведены ниже.

$$d_{sr} = a^2 \sqrt{\sum_i (p_{r,i}(\varphi, \psi) - p_{s,i}(\varphi, \psi))^2} \quad (25)$$

$$d_{sr} = \frac{\sqrt{\int_0^\tau (f_r(t) - f_s(t))^2 dt}}{\max \int_0^\tau (f_i(t)) dt} \quad (26)$$

Здесь индексы r, s соответствуют двум разным аминокислотным остаткам, a – параметр разбиения, p – плотность вероятности, f – значение действительной части автокорреляционной функции, индексом i обозначена автокорреляционная функция, интеграл под которой имеет максимальное значение на рассматриваемом участке. Для построения кластерного дерева применяют алгоритм выбора минимальных расстояний.

1.7. Протокол молекулярной динамики.

Для чёткой характеристики условий проведения молекулярно-динамического эксперимента и сравнения полученных данных с результатами расчетов других авторов необходимо описание существенных параметров процедуры расчёта, или протокола молекулярной динамики (МД-протокола). В МД-протоколе необходимо указать следующее:

- Потенциальное поле
- “Длина траектории”
- Температура термостата
- Используемые термостаты
- Постоянная времени в термостате Беренсена τ
- Масса виртуальных частиц m и средняя частота столкновений v виртуальных частиц с атомами (в столкновительном термостате)
- Диэлектрическая проницаемость среды
- Радиус обрезания для кулоновских взаимодействий R_{el} .
- Радиус обрезания для сил Ван-дер-Ваальса R_{VdW} .
- Алгоритм численного интегрирования.
- Метод определения начальных скоростей и конфигураций.
- Шаг интегрирования.
- Шаг при наборе статистических данных, проводимом параллельно с расчётом траектории.
- Шаг записи данных в траекторный файл.

В зависимости от конкретной задачи в протокол следует вносить и другие данные, непосредственно касающиеся метода расчёта. Например, при дополнении потенциальных полей некоторыми значениями, полученными методами квантовой химии следует указать название метода и его характеристики, такие, как базис, по которому раскладывались молекулярные орбитали [18, 19]. При расчёте парциальных зарядов следует указать также метод расчёта [18, 20] и сказать, проводилась ли оптимизация геометрии, или был произведён расчёт single point.

2. Практическая часть.

Рассмотрим динамику одного из модифицированных монопептидов в водном окружении с использованием программного комплекса MoDyP.

MoDyP позволяет проводить релаксацию и изучать динамику различных молекул. Процесс изучения молекулы можно разбить на насколько этапов:

- сборка в молекулярном редакторе,
- создание структурных и параметрических справочников для данной молекулы,
- релаксация,
- молекулярная динамика,
- обработка результатов.

2.1. Сборка молекулы с помощью программного пакета HyperChem.

Окно программы HyperChem приведено на Рис 4, основные типы клавиш, используемые для создания и редактирования молекулы – в табл.1.

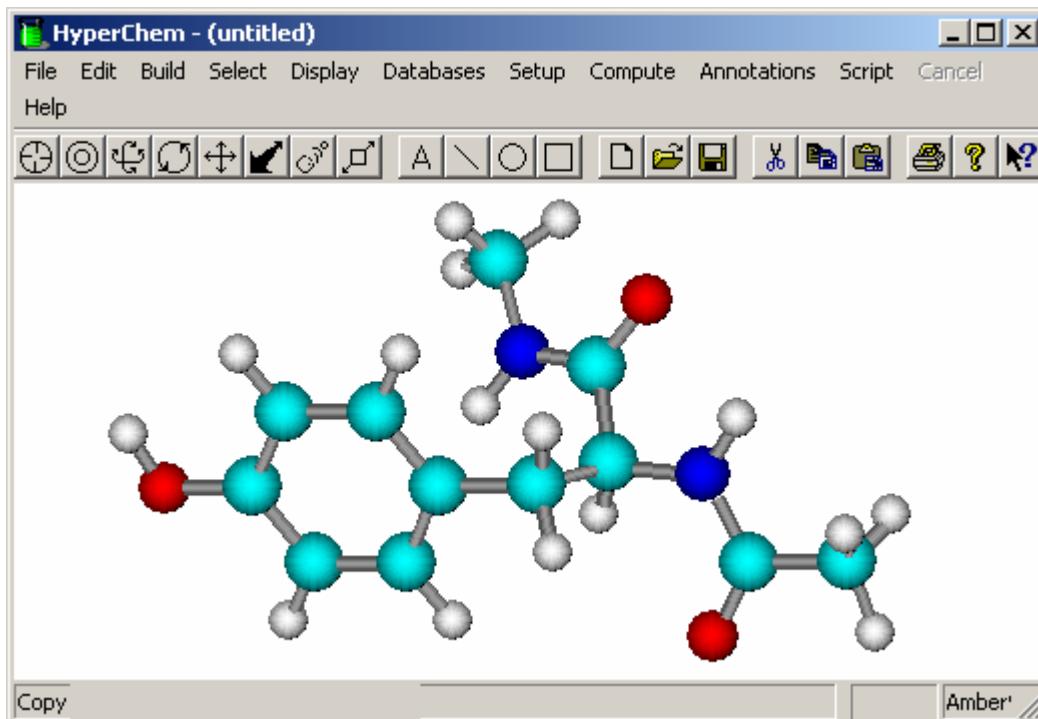


Рис 4 Окно программы HyperChem

Таблица 1 Основные клавиши, используемые в программе HyperChem

	Щёлкнуть по иконке		Щёлкнуть по экрану	
	один раз левой кнопкой	два раза левой кнопкой	один раз левой кнопкой	один раз правой кнопкой
	Рисовать	Таблица Менделеева	Нарисовать	Стереть
	Выделять	Добавить атомы водорода и построить модель	Выделить	Снять выделение
	Вращать в пространстве	Как вращать (значения)	Вращать	Вращать выделение (если стоит опция в File → Pref. → Tool → Whole mol. tr.)
	Вращать в плоскости экрана	Как вращать (значения)	Вращать	Вращать
	Сдвигать в плоскости экрана	Значения	Сдвигать	Сдвигать выделение
	Сдвигать по оси Z	Значения	Сдвигать	Сдвигать выделение
	Увеличивать- уменьшать	Задать увеличение		Вниз по экрану – увеличить, вверх – уменьшить
	Сдвигать по оси Z	Границы видимости по Z	Сдвигать	Сдвинуть выделенную часть

Для того чтобы построить полипептидную цепь, достаточно воспользоваться базой данных по структуре стандартных аминокислотных остатков. Любую цепь необходимо начинать с остатка ацетила и заканчивать N-метиламином. Это позволяет избежать нежелательных краевых эффектов и тем более важно в случае изучения одиночных аминокислотных остатков.

Чтобы вызвать базу данных аминокислот (Рис 5), надо нажать Databases → Amino Acids...

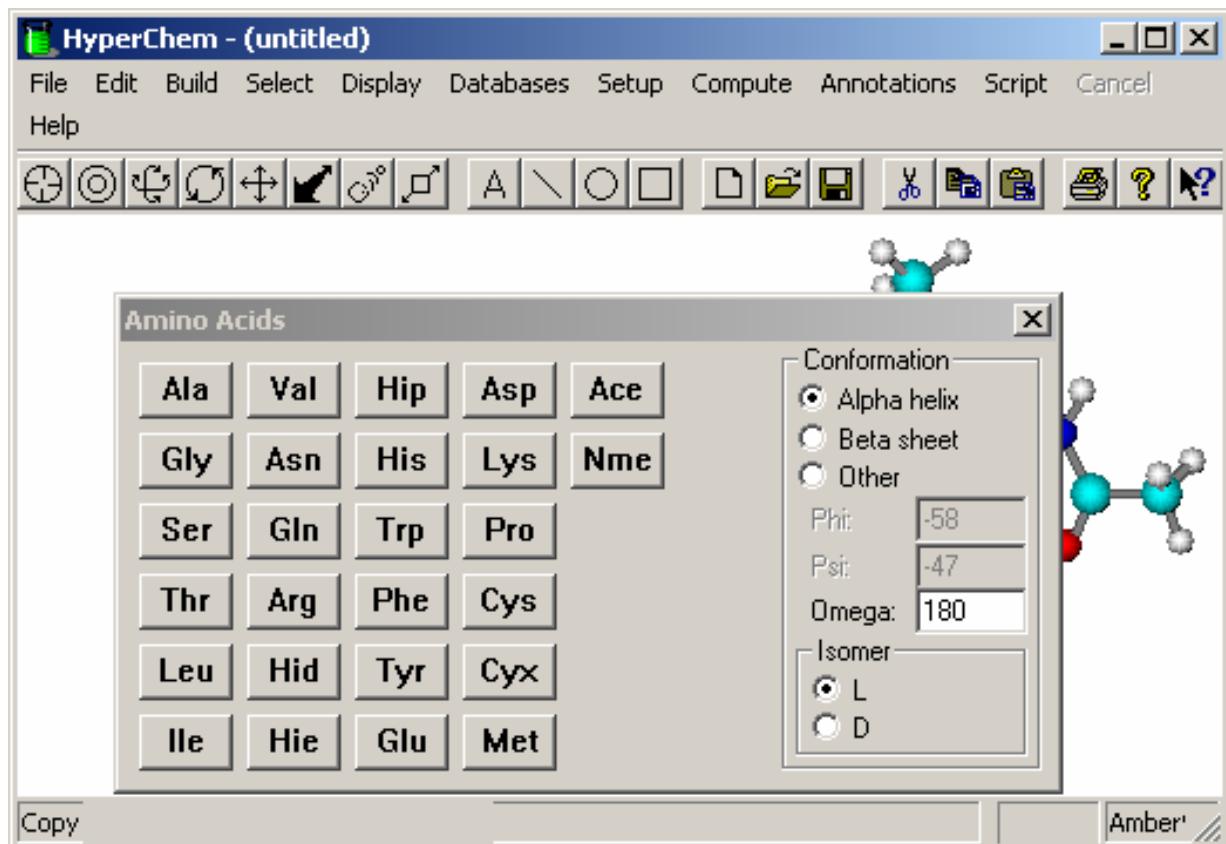


Рис 5 База данных стандартных аминокислотных остатков. Ace - ацетил (начальный остаток), Nme - N-метиламин (конечный остаток).

Для того чтобы создать монопептид, состоящий из остатка тирозина, нужно последовательно нажать Ace → Тир → Nme. Затем закрыть базу данных.

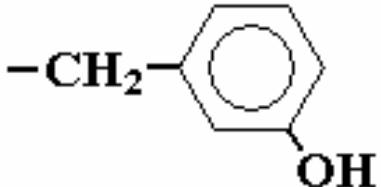
2.1.1. Создание модифицированного аминокислотного остатка

Для того чтобы создать модифицированный тирозин с OH – группой в третьем положении (табл.2) нужно:

- 1) создать молекулу Ace → Тир → Nme;
- 2) с помощью клавиши \oplus видоизменить его, убрав OH-группу из четвёртого положения и переместив в третье.

После создания модифицированной молекулы, нужно отрелаксировать структуру как описано ниже для остатка в водном окружении.

Таблица 2 Модифицированный аминокислотный остаток

Название исходного остатка	Название модифицированного остатка	Структура
Тир	TY3	

2.1.2. Помещение молекулы в водное окружение

Для помещения молекулы в водное окружение (Рис 6), нужно нажать Setup → Periodic Box... и задать размеры "ящика" с водой (Periodic Box Size), в случае монопептида – куб со сторонами 20 Å (Рис 7).

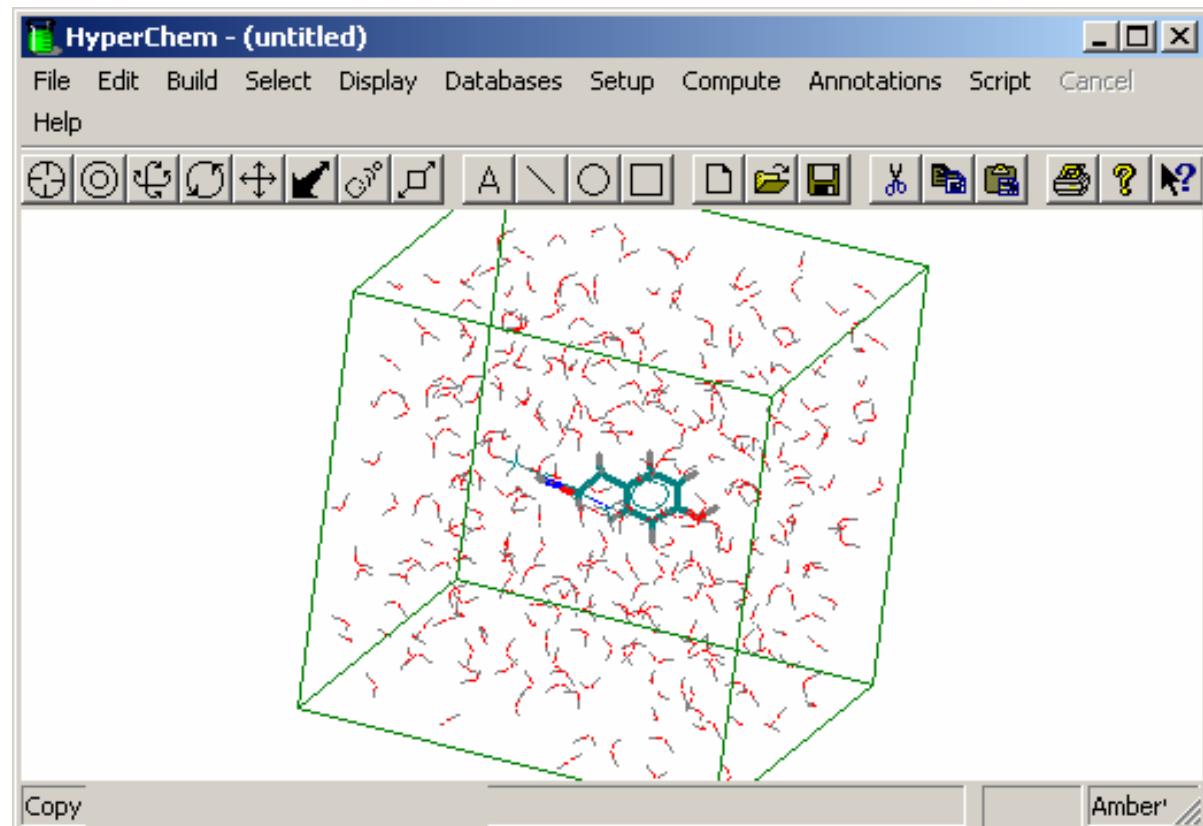


Рис 6 Молекула Ас-Тир-Нме в водном окружении с периодическими граничными условиями.

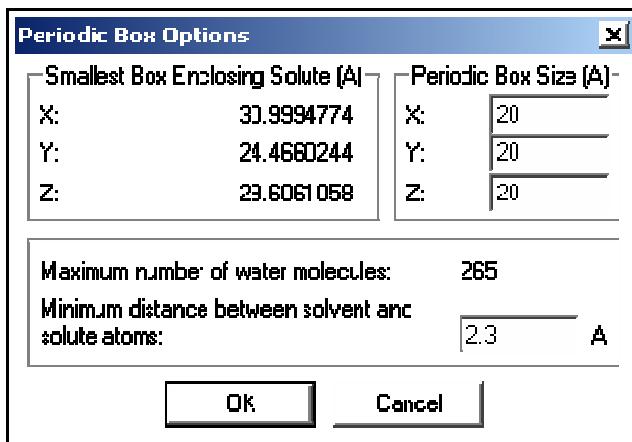


Рис 7 Создание водного окружения с периодическими граничными условиями. Задать в "Periodic Box Size" по осям X, Y и Z 20 Å.

После создания водного окружения нужно отрелаксировать молекулу:

- 1) Setup → Molecular Mechanics → Amber → OK;
- 2) Compute → Geometry Optimization → OK.

Примечание - Перед релаксацией необходимо снять выделение какой-либо части молекулы, иначе будет проведена релаксация только этой части!

Когда релаксация будет завершена, внизу окошка HyperChem (Рис 8) будет дана информация об энергии молекулы в данной точке, градиенте и о том, что найден энергетический минимум (Converged = YES).

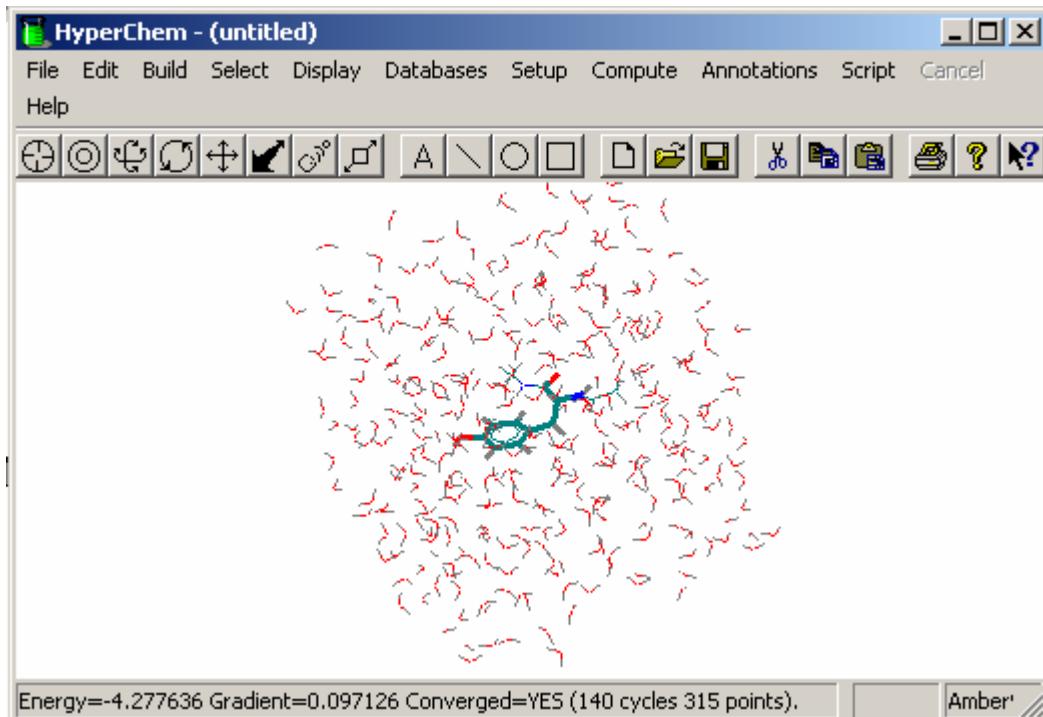


Рис 8 Молекула Ace-Tyr-Nme в воде после завершения релаксации

2.1.3. Сохранение структуры

Для удобства, нужно преобразовать типы атомов в получившейся структуре в тип, поддерживаемый программой MoDyp: Setup → Molecular Mechanics → Amber → OK → OK; Build → Calculate Types.

Сохранить молекулу необходимо в двух форматах – hin (внутренний формат HyperChem), где указана вся информация о структуре, и ent (стандартный формат Банка белковых структур - Protein Data Bank):

- 1) File → Save as → TY3.hin
- 2) File → Save as → TY3.ent (Поставить галочки в Hydrogens и Connectivity!)

2.2. Изучение динамики молекулы с помощью программы MoDyp

2.2.1. Создание входных файлов для модуля premd.exe

В состав пакета MoDyp (Molecular Dynamics Package) входят два главных исполняемых файла – собственно modyp.exe и препроцессор premd.exe, служащий для преобразования информации о молекуле из файлов *.ent или *.hin в формат, понимаемый программой modyp.exe, и имеющий расширение str.

Программа premd.exe – консольная, её запуск осуществляется следующим образом: в командной строке пишется premd.exe

```
premd.pbatch
```

 или premd.exe

```
premd.pbatch
```

```
log
```

 В файл log будет записана вся информация о процессе преобразования структуры в формат str. Там же будут записи, касающиеся ошибок. Рассмотрим файл premd.pbatch:

```
set autor "Shaitan K.V."
set autocenter on
set coloring element
load forcefield amber amber99.ff
load topology topo96.tpl
load pdbstr pdbstr.pos
mselect amber96
process nuvot.ent          nuvot.str
processhin netnet.hin       netnet.str
end
```

Примечание 1: символом \cup в команде запуска программы обозначен пробел. Если в команде не встречается этот символ, значит текст нужно вводить без пробела.

Примечание 2: в текстах файлов пакета Modyp сохранена орфография разработчиков пакета.

SET AUTOR – задать имя создателя этого файла.

SET AUTOCENTER – задать включение / выключение центрирования молекулы при переводе из файла *.ent, ON / OFF, соответственно.

SET COLORING ELEMENT – задать различные цвета для разных атомов.

LOAD FORCEFIELD AMBER AMBER99.FF – загрузить силовое поля типа "AMBER" из файла AMBER99.FF.

LOAD TOPOLOGY TOPO96.TPL – загрузить файл топологии TOPO96.TPL.

LOAD PDBSTR PDBSTR.POS – загрузить файл PDBSTR.POS (описание см. ниже).

MSELECT AMBER96 – выбор модели.

PROCESS – команда перевода файла *.ent в файл *.str

PROCESSHIN – команда перевода файла *.hin в файл *.str

Таким образом, кроме файла со структурой требуются следующие файлы:

1. *.tpl – файл топологии, где прописаны типы остатков, из каких атомов они состоят, а также все связи внутри остатка. (Только при преобразовании *.ent–файла).

2. *.ff – файл силового поля, где содержится вся информация о силах, с которыми взаимодействуют атомы.

3. *.pos – файл, в котором записана информация о структуре pdb файла.

4. *.pbatch – последовательность команд, которые должен выполнить premd.exe.

Примечание: при переводе из формата hin в str модулю premd требуется наличие любого tpl-файла. При этом там не нужно прописывать структуру переводимой молекулы. Достаточно использовать файл со стандартными аминокислотными остатками.

Для того, чтобы создать файл *.str, сначала нужно модифицировать файл *.ent. Основные команды для работы в текстовом редакторе Far приведены в табл.3.

Таблица 3 Основные функции при работе с текстовым редактором Far

F3	Просмотр файла
F4	Редактирование файла
F2	Сохранить

Таблица 3 (продолжение).

Shift F2	Сохранить как
Ctrl home	В начало файла
Ctrl end	В конец файла
Ctrl F7	Заменить
Insert	Заменять / вставлять символы
Shift ↑ или Shift ↓	Выделить строки
Alt и стрелка	Выделять символы
Alt U или Alt I	Переместить выделенный столбец влево или вправо
Ctrl Insert	Копировать
Shift Insert	Вставить
Ctrl U	Снять выделение

Файл структуры *.ent и его описание *.pos

Ниже приведена структура файла *.ent для монопептида фенилаланина с водой. Каждое слово должно находиться строго в нужной позиции (Рис 9).

```

REMARK Periodic Box 20 20 20
ATOM 1 1H ACE 1 0.305 0.184 4.791
ATOM 2 CH3 ACE 1 -0.242 0.603 3.947
ATOM 3 2H ACE 1 -1.305 0.419 4.091
ATOM 4 3H ACE 1 -0.086 1.679 3.904
ATOM 5 C ACE 1 0.220 -0.053 2.653
ATOM 6 O ACE 1 -0.007 -1.256 2.481
ATOM 7 N PHE 2 0.847 0.718 1.765
ATOM 8 H PHE 2 0.976 1.702 1.977
.....
.....
ATOM 30 1HA NME 3 5.366 -0.306 -0.898
ATOM 31 2HA NME 3 5.082 -1.566 0.324
ATOM 32 3HA NME 3 4.832 -1.922 -1.389
TER 33 NME 3
HETATM 34 O WAT 1 -1.725 -2.101 -0.184
HETATM 35 H1 WAT 1 -1.660 -1.808 0.740
HETATM 36 H2 WAT 1 -2.341 -1.455 -0.554
HETATM 37 O WAT 2 -2.595 1.890 2.176
HETATM 38 H1 WAT 2 -3.071 1.713 3.006
HETATM 39 H2 WAT 2 -2.077 2.670 2.412
.....
CONECT 775 776 777
CONECT 776 775
CONECT 777 775
END

```

```

редактирование pdbstr.pos - Far
E:\...Olya\modyp.lit\work\pdbstr.pos      DOS Страна 6/17 Кол 25
;This file contain standard PDB column positions types and parameters
;for customization your PDB processing.

tag Start Type Length
+ + + + +
pos 1 tag 7 -
pos 7 atomno 5
pos 13 atomtype 4
pos 18 residue 3
pos 22 chainid 1
pos 23 residueno 4
pos 31 coordx 8
pos 39 coordy 8
pos 47 coordz 8

;Sorry but EOF

```

1 Помощь 2Развер 3Выход 4Код 5 6Редакт 7Поиск 8Win 9 10Выход

Рис 9 Файл pdbstr.pos, во второй колонке – номер начальной позиции, в четвёртой – количество столбцов. В третьей колонке: tag – слово "АТОМ", atomno – номер атома, atomtype – имя атома, residue – название остатка, chainid – номер цепи (часто опускается), residueno – номер остатка, coordx, coordy, coordz – координаты по осям x, у и z соответственно.

REMARK periodic box 20 20 20 – размер "ящика" с водой.

АТОМ – указание на то, что далее следует описание атома: уникальный номер атома, имя атома в остатке, название остатка, номер остатка в последовательности и три декартовы координаты атома.

TER – указание на окончание последовательности. Для premd строку нужно удалить.

НЕТАТМ – так называемый "гетероатом", то есть атом, не входящий в стандартный для программы, где он был собран, остаток. При запуске программы premd.exe, такие записи игнорируются. Поэтому всегда необходимо заменять слово "НЕТАТМ" на "АТОМ" (с двумя пробелами, чтобы сохранить расположение столбцов).

CONECT – описание связей: первый номер – номер атома, который связан с другими (следующие номера). При создании топологического справочника (*.tpl) удобно использовать эту информацию при описании связей.

Файл структуры *.hin

Файл *.hin может использоваться при переводе координат нестандартных молекул в формат str. При этом файлы *.pos и *.tpl не используются. Некоторые параметры, например, правильные заряды на атомах, придётся вносить в *.str вручную.

Пример для молекул, состоящих из стандартных остатков (монопептид пролина в воде):

```
forcefield amber
sys 0 0 1
view 40 0.065372...
box 20 20 20
seed -1110
mol 1
res 1 ACE 1 --
atom 1 1H H HC - 0.01 0.5211817 0.8022858 -4.399683 1 2 s
atom 2 CH3 C CT - -0.142 1.401836 0.6444302 -3.778286 4 1 s 3 s 4 s 5 s
atom 3 2H H HC - 0.01 1.760729 -0.3736996 -3.912139 1 2 s
atom 4 3H H HC - 0.01 2.176968 1.339131 -4.09395 1 2 s
atom 5 C C C i 0.616 1.057617 0.8883146 -2.312582 3 2 s 7 s 6 d
atom 6 O O O - -0.504 1.639959 1.773163 -1.677541 1 5 d
endres 1
res 2 PRO 2 --
atom 7 N N N i -0.229 0.1135035 0.1206233 -1.773465 3 5 s 8 s 18 s
atom 8 CA C CT - 0.035 -0.2958276 0.3186279 -0.4082801 4 7 s 9 s 10 s 12 s
atom 9 HA H HC - 0.048 -0.6812353 1.331479 -0.3078263 1 8 s
atom 10 C C C i 0.526 0.8532816 0.06834622 0.5704045 3 8 s 21 s 11 d
atom 11 O O O - -0.5 1.641413 -0.8649697 0.421405 1 10 d
atom 12 CB C CT - -0.115 -1.411033 -0.6914164 -0.1769076 4 8 s 15 s 13 s 14 s
atom 13 1HB H HC - 0.061 -0.9572152 -1.555701 0.2917716 1 12 s
atom 14 2HB H HC - 0.061 -2.217021 -0.3106433 0.4451269 1 12 s
atom 15 CG C CT - -0.121 -1.908573 -1.079469 -1.565344 4 12 s 18 s 16 s 17 s
atom 16 1HG H HC - 0.063 -2.267472 -2.107143 -1.585348 1 15 s
atom 17 2HG H HC - 0.063 -2.696258 -0.3900914 -1.870854 1 15 s
atom 18 CD C CT - -0.012 -0.684899 -0.8829539 -2.453686 4 7 s 15 s 19 s 20 s
atom 19 1HD H HC - 0.06 -1.003528 -0.5857712 -3.453772 1 18 s
atom 20 2HD H HC - 0.06 -0.1071138 -1.802373 -2.512915 1 18 s
endres 2
res 3 NME 3 --
atom 21 N N N - -0.463 0.9060994 0.8792239 1.623696 3 22 s 10 s 23 s
atom 22 H H H - 0.252 0.2400249 1.642878 1.637041 1 21 s
atom 23 CA C CT - 0.067 1.340683 0.4332927 2.924588 4 21 s 24 s 25 s 26 s
atom 24 1HA H HC - 0.048 0.4968369 -0.04036276 3.426524 1 23 s
atom 25 2HA H HC - 0.048 2.153537 -0.2852627 2.840401 1 23 s
atom 26 3HA H HC - 0.048 1.649684 1.305584 3.501063 1 23 s
endres 3
endmol 1
mol 2
res 1 WAT 1 --
atom 1 O O OW - -0.834 -1.791891 1.660319 2.246055 2 2 s 3 s
atom 2 H1 H HW - 0.417 -1.975522 0.7162368 2.264446 1 1 s
atom 3 H2 H HW - 0.417 -2.549447 2.037338 2.708455 1 1 s
```

```
endres 1
endmol 2
mol 3
res 1 WAT 2 --
atom 1 O O OW - -0.834 -1.172214 3.311394 -3.127628 2 2 s 3 s
atom 2 H1 H HW - 0.417 -0.448992 3.608016 -2.55468 1 1 s
atom 3 H2 H HW - 0.417 -1.383347 4.113186 -3.624905 1 1 s
endres 1
endmol 3
```

Forcefield Amber – тип силового поля – “Amber”, только в этом случае можно использовать файл *.hin для перевода в формат *.str.

АТОМ – описание атома:

2 – порядковый номер,
CH3 – уникальное имя атома в остатке (для нестандартных молекул в этом столбце прочерк),
C – символ атома в таблице Менделеева,
CT – тип атома в силовом поле,
-0.142 – эффективный заряд,
1.401836 0.6444302 -3.778286 – координаты x, y, z
4 1 S 3 S 4 S 5 S – число и типы связей с другими атомами (s – одинарная, d – двойная и т.д.).

RES – описание остатка

1 – номер остатка в молекуле
WAT – название остатка
2 – порядковый номер остатка.

Описания молекул и остатков создаются по типу вложенных циклов:

mol 1	начало первой молекулы
res 1 ACE 1 --	начало первого остатка
endres 1	конец первого остатка
res 2 PRO 2 --	
endres 2	
res 3 NME 3 --	
endres 3	
endmol 1	конец первой молекулы
mol 2	
res 1 WAT 1 --	
endres 1	
endmol 2	

Следует обратить внимание, что любая молекула в данном случае содержит остатки. Молекула монопептида состоит из трёх остатков,

молекула воды – из одного. Если была собрана нестандартная молекула, то она не будет содержать остатки, их номера и названия надо будет добавить в *.hin вручную! Так выглядит файл для нестандартной молекулы:

```
forcefield amber94
sys 0 0 1
view 40 0.41209 55 15 1 0 0 0 1 0 0 0 1 -1.7504 0.034747 -55
seed -1111
mol 1
atom 1 - O O - 0 1.75044 -0.8047471 2.221536e-025 1 2 d
atom 2 - C C - 0 1.75044 0.4152529 2.221536e-025 3 1 d 3 s 4 s
atom 3 - H HC - 0 2.685747 0.9552529 -3.306437e-017 1 2 s
atom 4 - H HC - 0 0.8151323 0.9552529 3.306437e-017 1 2 s
endmol 1
```

Чтобы его можно было переводить в другой формат с помощью программы premd, модифицируем его:

```
forcefield amber94
sys 0 0 1
view 40 0.41209 55 15 1 0 0 0 1 0 0 0 1 -1.7504 0.034747 -55
seed -1111
mol 1
res 1 UHU 1
atom 1 - O O - 0 1.75044 -0.8047471 2.221536e-025 1 2 d
atom 2 - C C - 0 1.75044 0.4152529 2.221536e-025 3 1 d 3 s 4 s
atom 3 - H HC - 0 2.685747 0.9552529 -3.306437e-017 1 2 s
atom 4 - H HC - 0 0.8151323 0.9552529 3.306437e-017 1 2 s
endres 1
endmol 1
```

Топологический справочник *.tpl

В файле с расширением tpl содержатся данные, сопоставляющие имена атомов из файла структуры с типами атомов в справочнике силового поля, а также эффективные заряды и расположение связей:

```
;Residue of Glycine, created by Belyakov A.A.
residue GLY inchain automatic amber96
incoming 1
outgoing 6
tag PDB Type GType Charge Comment
-----
atom N N 3 -0.4157 ;1
atom H H 1 +0.2719 ;2
atom CA CT 4 -0.0252 ;3
atom 1HA H1 1 +0.0698 ;4
atom 2HA H1 1 +0.0698 ;5
```

```

atom C C 3 +0.5973 ;6
atom O O 1 -0.5679 ;7
bond 1 2 ;1
bond 1 3 ;2
bond 3 4 ;3
bond 3 5 ;4
bond 3 6 ;5
bond 6 7 ;7
endr ;23.03.01

```

Каждая запись начинается словом residue и заканчивается словом endr.

RESIDUE – имя остатка (как в файле *.ent), тип остатка, способ вычисления параметров (automatic / manual), тип модели (должен быть тот же, что и после слова mselect в premd.pbatch). Типы остатков: atbegin начальный (первый в цепи), inchain – в цепи, atend – конечный, single – одиночный. Для первых трёх типов остатков указывается номер атома, который соединён с предыдущим остатком (incoming) и / или номер атома, который соединён с последующим остатком (outgoing).

АТОМ – имя атома из файла .ent, тип атома из справочника (.ff), количество атомов, с которыми связан данный атом, эффективный заряд. После точки с запятой следует комментарий. В четвёртом столбце нужно указывать именно количество атомов, а не связей. Так, для атома углерода в ацетилене их будет 2. Имена атомов можно перенести из файла *.ent, а типы из *.hin (если мы не забыли преобразовать типы атомов в формат AMBER, когда работали с программой HyperChem!)

BOND 1 2 – между атомами 1 и 2 существует связь. Таким же образом описываются все остальные связи в остатке (без повторов!). Для описания связей удобно пользоваться данными из файла *.ent. Например, строка

CONECT 3 4 56 78 999

будет соответствовать следующим строкам в файле *.tpl:

```

BOND 3 4
BOND 3 56
BOND 3 78
BOND 3 999

```

Силовое поле amber*.ff

В этом справочнике содержится информация по всем константам для атомов и групп атомов, которые используются в расчётах. Справочник содержит несколько частей, различающихся формой записи (разделённых пустыми строками):

1. CT 12.01 0.878 sp3 aliphatic C
2. C -CM 410.0 1.444 JCC,7,(1986),230; THY,URA
3. HW-OW-HW 100. 104.52 TIP3P water
4. CT-CT-N -C 1 0.15 180.0 -3. phi,psi,parm94
5. X -X -N -H 1.0 180. 2. JCC,7,(1986),230
6. HW OW 0000. 0000. 4. flag for fast water
7. N NA N2 N* NC NB N3 NT NP NO NY
8. H2 1.2870 0.0157 Veenstra et al JCC,8,(1992),963

1. Атомы:

Тип атома	CT
Атомная масса	12.01
Поляризуемость, Å ³	0.878
Описание атома	sp3 aliphatic C

2. Связи:

Типы атомов, образующих связь	C -CM
Гармоническая силовая константа, ккал/моль·Å ²	410.0
Равновесная длина связи, Å	1.444
Примечание, ссылка	JCC,7,(1986),230; THY,URA

3. Валентные углы:

Типы атомов, образующих угол	HW-OW-HW
Гармоническая силовая константа, ккал/моль·рад ²	100.
Равновесное значение угла, градусы	104.52
Примечание, ссылка	TIP3P water

4. Двугранные углы:

Типы атомов, образующих угол. (В правой колонке пример для "общего типа двугранного угла", где X – любой атом)	CT-CT-N -C	X -CM-CM-X
Число, на которое делится высота торсионного барьера	1	4
Высота барьера, ккал/моль	0.15	26.60
Сдвиг фазы, градусы	180.0	180.0

4. Двугранные углы (продолжение):

"Минус" показывает, что в потенциале присутствует больше одной гармоники, параметры для неё берутся из следующей строки	- "минус"	
Периодичность торсионного барьера	3.	2.
Примечание, ссылка	phi,psi,parm94	interp.bsd.on C6H6

5. Псевдоторсионные углы:

Типы атомов, образующих угол (X – любой атом)	X -N2-CA-N2
Высота барьера, ккал/моль	10.5
Сдвиг фазы, градусы	180.
Периодичность торсионного барьера	2.
Примечание, ссылка	JCC,7,(1986),230

6. Водородные связи (потенциал "10-12"):

Типы атомов в атомной паре	HW OW
Коэффициент при 12-й степени ($A/(r^{12})$).	0000.
Коэффициент при 10-й степени ($-B/(r^{10})$).	0000.
Примечание	4. flag for fast water

7. Эквивалентные атомные типы для параметров Ван-дер-Ваальса.

Атомы, следующие после первого, определяются как эквивалентные ему: **N NA N2 N*** **NC NB N3 NT NP NO NY**

8. Параметры потенциала "6-12":

Тип атома	CT
Ван-дер-Ваальсов радиус атома, Å	1.9080
Глубина потенциальной ямы, ккал/моль	0.1094
Примечание, ссылка	Spellmeyer

2.2.2. Создание входных файлов для modur.exe

Структура молекулы, *.str

В этом файле содержатся данные о структуре и параметрах молекулы.

Section: HEAD

Sequence: ACE-SER-NME, WAT, WAT, WAT, WAT, WAT, WAT

Potential: amber96

Autor: Yaya. U.

Date: 09-03-2003

Version: 1.12.1.1

Section: DATA

vdwtype ER

numbers absolute

;Atom types

atomtype C 12.0100 0.0860 3.8160 ;1

;Hydrogen bonds

hbpair AB HW OW 0.02 0.03 ;1

;Below molecule is placed

molecule 1 M000001

residue 1 ACE

atom HC +0.1123 2.17574 -0.85404 -3.17130 n 15 0.050 n 1H ;1

write off

atom H +0.2520 1.05174 -1.11504 -1.22430 n 15 0.050 n H ;8

atom CT +0.0350 0.25774 0.30496 0.15170 n 10 0.150 n CA ;9

write on

residue 2 SER

atom N -0.4630 0.94874 -0.12604 -1.04630 n 09 0.180 n N ;7

residue 3 NME

atom N -0.4157 -0.86926 -0.61304 2.10170 n 09 0.180 n N ;18

;Valence bonds

bond 1 2 340.000 1.090 ;1, HC-CT

;Valence angles

vang 1 2 3 35.000 109.500 ;1, HC-CT-HC

;Torsion angles

tang	6	5	2	1	0.800	0.0	1.0	next	;1, O-C-CT-HC
tang	6	5	2	1	0.080	180.0	3.0	;2,	O-C-CT-HC

:Out-of-plain (improper torsion) angles
itang 2 7 5 6 10.500 180.0 2.0 ;1(57), CT-N-C-O
;Sorry but EOF

SECTION: HEAD – раздел, содержащий следующую информацию:

AUTOR – имя создателя файла,

VERSION – версия программы PreMd

SEQUENCE – последовательность остатков

DATE – дата создания

POTENTIAL – тип силового поля

SECTION: DATA – раздел, содержащий информацию о типах атомов в молекуле и параметрах водородных и валентных связей, валентных углов, торсионных, а также псевдоторсионных углов:

VDWTYPE – тип выражения для потенциала:

AB	$U = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} \quad (27)$
ER	$U = \epsilon \left(\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right) \quad (28)$
ES	$U = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right) \quad (29)$

NUMBERS – способ указания номеров:

absolute	У всех атомов сквозная нумерация от первого до последнего
relative	Относительная нумерация
residue	Нумерация атомов внутри остатка
molecule	Нумерация атомов внутри молекулы

MOLECULE:

Номер молекулы	1
Название молекулы	M000001

RESIDUE:

Номер остатка в молекуле	1
Название остатка	ACE

ATOM – описание всех атомов в остатке:

Тип атома	CT
Эффективный заряд	-0.3662
Координаты по осям X, Y и Z	2.17574 0.23596 -3.17130
Флаг фиксации атома во время счёта: n – атом не фиксируется, f – атом фиксируется	n
Код цвета атома 0-15	10
Графический радиус атома, Å	0.150
Нужно ли отображать данный атом на экране: n – отображать, f – не отображать	n
Имя атома в остатке	CH3
Комментарий	;2

WRITE OFF – все атомы после данной строки и до строки WRITE ON не записываются в траекторный файл. По умолчанию эти строки отсутствуют, и все атомы записываются.

HBPAIR – настройка представления и параметров потенциала водородных связей в матрице парных взаимодействий атомов:

Представление потенциала (30), (31), (32)	AB
Типы атомов	HW OW
Параметр A в выражении (30) или ϵ (31), (32)	0.3
Параметр B (30), r_o (31) или σ (32)	0.8
Комментарий	;1

Выражения для используемых потенциалов:

AB	$U = \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^{10}}$	(30)
ER	$U = \epsilon \left(\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^{10} \right)$	(31)
ES	$U = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^{10} \right)$	(32)

VDWPAIR – настройка представления и параметров потенциала Ван-дер-Ваальса в матрице парных взаимодействий атомов:

Представление потенциала (27), (28), (29)	AB
Типы атомов	СТ НС
Параметр А в выражении (27) или ϵ (28), (29)	0.2
Параметр В (27), r_0 (28) или σ (29)	3.5
Комментарий	;1

ATOMTYPE – типы атомов, встретившихся в молекуле:

Тип атома	СТ
Атомная масса	12.0100
Глубина потенциальной ямы для взаимодействий Ван-дер-Ваальса, ккал/моль	0.1094
Ван-дер-Ваальсов диаметр атома, Å (обратите внимание, что здесь стоит именно Ван-дер-Ваальсов диаметр атома, а не радиус, как в файле силового поля)	3.8160
После точки с запятой – комментарий, в данном случае – номер	;1

BOND – описание всех связей в молекуле:

Номера связанных атомов	1 2
Гармоническая силовая константа, ккал/моль·Å ²	340.000
Равновесная длина связи, Å	1.090
Номер связи	;1

VANG – описание всех валентных углов:

Номера атомов, образующих угол	1 2 3
Гармоническая силовая константа, ккал/моль·рад ²	35.000
Равновесное значение угла, градусы	109.500
Комментарий – номер угла и типы атомов	;1, HC-CT-HC

TANG – описание всех двугранных углов:

Номера атомов, образующих угол	6 5 2 1	6 5 2 1
Высота барьера, ккал/моль	0.15	26.60
Сдвиг фазы, градусы	180.0	180.0
"Next" показывает, что в потенциале присутствует больше одной гармоники, параметры для неё берутся из следующей строки	Next	
Периодичность торсионного барьера	1.0	3.0
Комментарий – номер угла	;1	;2
Комментарий – типы атомов	O-C-CT-HC	O-C-CT-HC

ITANG – описание всех псевдоторсионных углов:

Номера атомов, образующих угол	2 7 5 6
Высота барьера, ккал/моль	10.500
Сдвиг фазы, градусы	180.
Периодичность торсионного барьера	2.0
Комментарий – номер псевдоторсионного угла	;1
Комментарий – номер угла, начиная с торсионных	(57)
Комментарий – типы атомов	CT-N-C-O

;SORRY BUT EOF – конец файла, без этой записи файл считается повреждённым.

Задание параметров *.prm

В файле *.prm содержатся данные обо всех параметрах, используемых при расчёте. Этот файл состоит из нескольких разделов. Через графический интерфейс программы MoDyp доступны не все из них. В данном файле все строки, начинающиеся с точки с запятой, содержат исключительно комментарии. Пустые строки не рассматриваются. Если строка не пустая, то она состоит из элементов, разделённых между собой символами (чаще всего – пробелами и табуляцией). Если первый элемент строки не отвечает ни одному ключевому слову, заданному в программе, то такая строка игнорируется. Ключевых слов всего четырнадцать, к ним относятся: Consts, Steps, Names, Calcprm, Termostat, Qmode, VDWmode, Hbmode, Flags, Periodic, Field_E, Field_G, RndGen, VLlimit.

Создать параметрический файл можно в любом текстовом редакторе, задав расширение "prm", или через окно MoDyp: File → New. Для редактирования уже существующего параметрического файла, нажать File → Edit. Если файл уже создан, и никаких изменений в него вносить не требуется, достаточно нажать File → Open.

;Parameters file						
;Automatically created by MoDyp©						
Version: 1.13 build 1a						
section	Mass Un.	Angstrom	psec	Kbolts	Eunits	electron
Consts	1	1	1	0.83144	418.4	372.704
section	write	graphic	annotation			
Steps	100	1	10			
section	output trajectory		structure file	statistics batch		
Names	Ephedrin.trj		Ephedrin.str	Ephedrin.tsb		
section	Run Mode	Max Tau	Delta Tau	Rvb(max)	Graphical M	
Calcprm	resume	100000	0.001	500	30	
section	Temperature	Type	Tau	Freq.	Mass	
Termostat	310	ber+col	0.5	55	18	
section	eps	Rloff	Q12	Q13	Q14	
Qmode	1	20	0	0	1	
section	Rsoff	W12	W13	W14		
VDWmode	16	0	0	1		
section	Rhoff	H12	H13	H14		
HBmode	13	0	0	0		

section	pSx	pSy	pSz			
Periodic	100	100	100			
section	NoWr	Cent	Fix	TNE	WVel	
Flags	0	1	1	0	0	
;Sorry but EOF						

Разделы файла *.prm:

1. Раздел Consts.

Этот раздел не доступен через графический интерфейс программы MoDyp. Он создаётся автоматически при создании файла *.prm.

В программе MoDyp используется система единиц "ДАПС" (от "Дальтон", "Ангстрем", "пикосекунда"). Раздел Consts (константы) определяет настройку системы единиц. Все единицы, используемые в нужной системе единиц (СИ, СГС и др.), должны быть выражены через стандартные (Да, Å, пс). Все числа имеют формат "с плавающей точкой", степень записывается при помощи буквы "e", далее следуют "минус" или "плюс" (может быть опущен). Учитываются 10 знаков после запятой.

Раздел	section	Consts
Единица массы (Да)	Mass Un.	1
Ангстрем	Angstrom	1
Пикосекунда	psec	1
Постоянная Больцмана	Kbolts	0.83144
Единица энергии (ккал/моль)	Eunits	418.4
Заряд электрона	electron	372.704

2. Раздел Steps

В данном разделе указывается число шагов интегрирования, через которое необходимо произвести запись в траекторный файл, обновить изображение на экране и записать информацию в файл аннотации (см. ниже Рис 11).

Раздел	section	Steps
Частота записи в траекторный файл (в шагах интегрирования)	write	100
Частота обновления изображения на экране	graphic	1
Частота записи в файл аннотации	annotation	10

Информацию, относящуюся к данному разделу можно также заполнить через окно редактора MoDyP: File → New. Для редактирования уже существующего параметрического файла, нажать File → Edit.

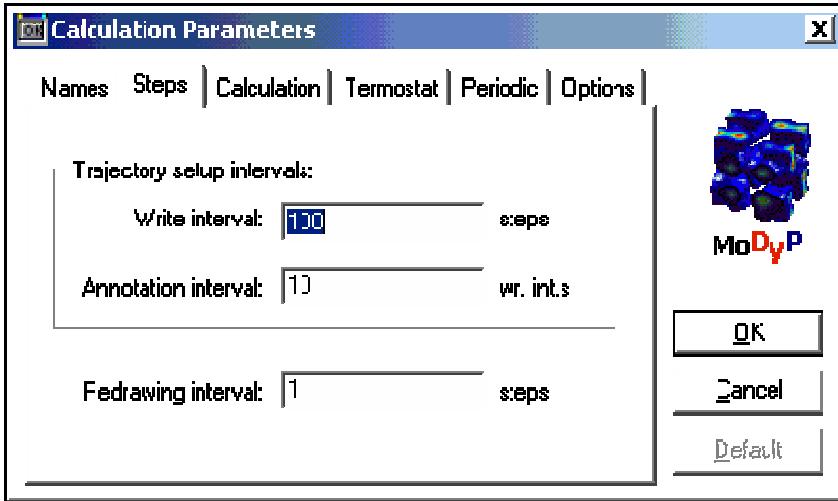


Рис 10 Раздел Steps в графическом интерфейсе программы. Write interval - частота записи в траекторный файл, Annotation interval - частота записи в файл аннотации, Redrawing interval - частота обновления изображения на экране

3. Раздел Names

В этом разделе указываются имена файлов, которые будут использованы при расчёте. Их всего три – траекторный файл, куда будет записываться вся информация в ходе расчёта; файл, содержащий структуру молекулы и данные о параметрах потенциального поля (*.str) и файл, в котором указано, какие типы статистик необходимо получить в процессе расчёта (*.tsb).

Раздел	section	Names
Название траекторного файла	output trajectory	Ephedrin.trj
Название файла со структурой молекулы	structure file	Ephedrin.str
Название файла со статистиками	statistics batch	Ephedrin.tsb

В окне редактора MoDyP (раздел Names) можно написать имена новых файлов или открыть уже существующие, нажав на клавишу "...". Нужно обратить внимание, что при использовании клавиши "...", в параметрический файл заносится полный путь к файлу. Это необходимо, если запуск программы MoDyP осуществляется не из директории с рассчитываемой молекулой. Однако удобнее переписывать файл modyp.exe в нужную директорию, и осуществлять запуск оттуда. В этом

случае указывать полный путь к файлам нецелесообразно (лучше оставлять только имена без указания пути), так как при переносе счёта на другой компьютер, пути к файлам могут быть другими, и продолжение счёта окажется невозможным.

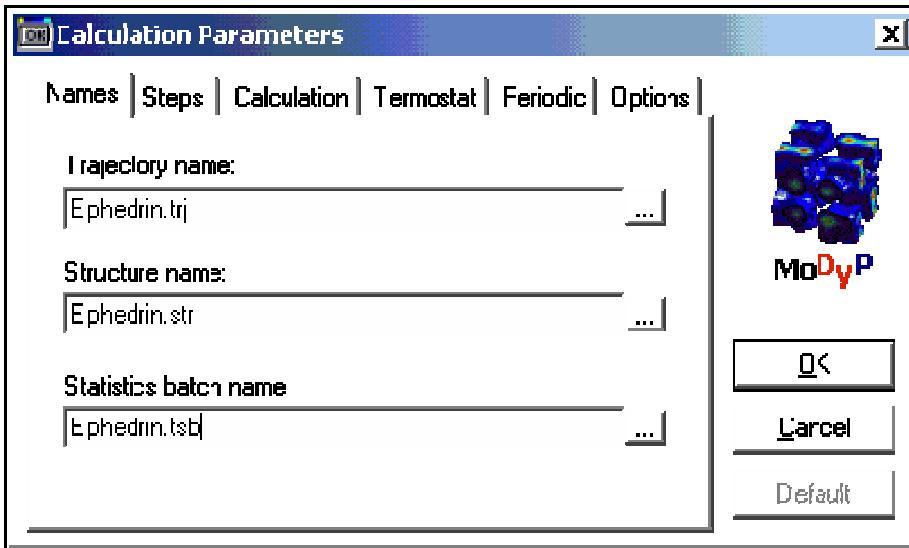


Рис 11 Раздел Names в графическом интерфейсе программы. Trajectory name – название траекторного файла, Structure name – название файла со структурой и параметрами силового поля, Statistic batch name – название файла со статистиками.

4. Раздел Calcprm

Здесь содержится информация о параметрах расчёта:

Раздел	section		Calcprm
Режим счёта	Run Mode	Релаксация	relaxation
		Начало расчёта, начальные скорости равны нулю	start
		Начало расчёта, начальные скорости разыгрываются в соответствии с распределением Максвелла	vstart
		Продолжение траектории	resume
		Продолжение траектории, скорости равны нулю	vresume
Максимальное время интегрирования, пс	Max Tau	"Длина траектории"	100000
Шаг интегрирования, пс	Delta Tau		0.001

Размер ячейки с абсолютно отражающими стенками	Rvb(max)	Здесь – диаметр сферической ячейки	500
Графический масштаб	Graphical M	Число пикселей на 1 Å	30

Обычно перед расчётом проводят релаксацию молекулы. Это необходимо для того, чтобы избежать разрушения молекулы вследствие дефектов при её построении. В молекулярных редакторах не всегда точно соблюдаются расстояния между атомами. Два атома могут оказаться расположеными слишком близко друг к другу. Так, в программе HyperChem часто к PDB-структуре, полученной методами, которые не позволяют определить координаты атомов водорода, добавляются эти атомы. Если атомы оказываются расположеными слишком близко, энергия резко возрастает. Чтобы избежать этого, в начале процесса релаксации Ван-дер-Ваальсовые радиусы атомов берутся минимальными. В процессе релаксации они увеличиваются до стандартного размера, а диэлектрическая проницаемость среды уменьшается от ∞ до заданной. Релаксацию проводят обычно на временах 10-50 пс.

Если молекула уже находится в минимуме энергии, и релаксация не требуется, используются два режима – start или vstart.

После релаксации продолжение траектории осуществляется с помощью режимов resume или vresume.

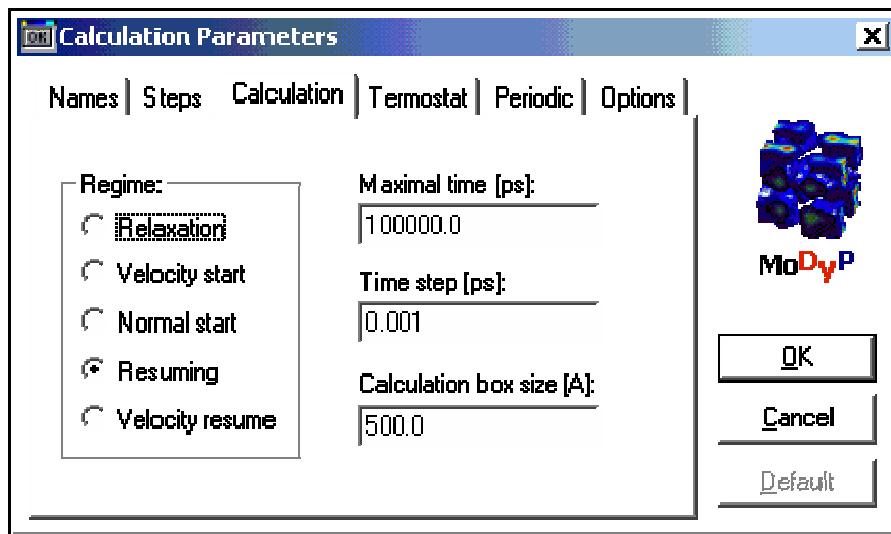


Рис 12 Раздел Calculation в графическом интерфейсе программы. Regime – режим счёта, Maximal time – время счёта ("длина траектории") в пс, Time step – шаг интегрирования в пс, Calculation box size - размер ячейки с абсолютно отражающими стенками в Å.

5. Раздел Termostat.

Раздел	section		Termostat
Температура	Temperature	Обычно 300 – 2000 К	310
Тип термостата	Type	Нет термостата (режим используется, чтобы задать расчёт только со столкновительным термостатом)	none
		Столкновительный термостат	col
		Термостат Беренсена	ber
		Постоянное число частиц, объём и температура	nvt
		Постоянное число частиц, объём и давление	nvp
		Можно использовать сразу два типа	ber+col
Характерное время изменения скорости атома, пс	Tau	Для термостата Беренсена. Нужно задавать эту величину, даже если термостат Беренсена не используется!	0.5
Частота столкновений, пс^{-1}	Freq.	Для столкновительного термостата – частота столкновений виртуальных частиц с атомами рассчитываемой системы	55
Масса виртуальной частицы, аем	Mass	Для столкновительного термостата	18

Термостаты позволяют поддерживать заданную температуру рассчитываемой системы. Стандартной считается температура 300К. Для более полного сканирования энергетической поверхности используют расчёты при высоких температурах (обычно 2000К). В программе MoDyP возможно использование коллизионного термостата вместе с термостатами NVT, NVE и Беренсена.

Если производится расчёт молекулы в вакууме, и используется столкновительный термостат, то для имитации водного окружения частоту столкновений задают равной $55 \div 60 \text{ пс}^{-1}$, а массу виртуальных частиц 18 аем. Если рассчитывается молекула в воде, столкновения задают более частыми (около 100 пс^{-1}), масса виртуальных частиц при этом должна быть небольшой (0.1 аем).

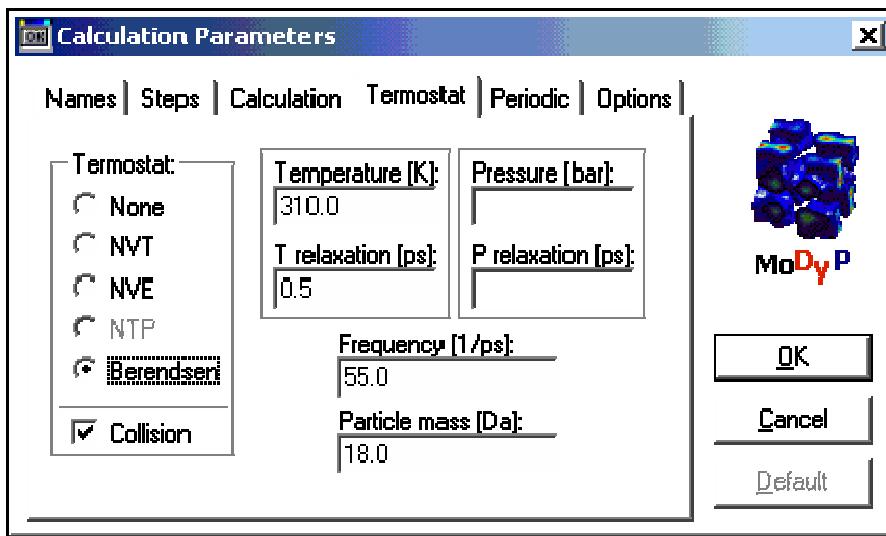


Рис 13 Раздел Termostat в графическом интерфейсе программы. Терmostat – тип термостата. Чтобы использовать только столкновительный термостат, нужно выбрать none и Collision. Temperature – температура в К, T relaxation – характерное время изменения скорости атомов в термостате Беренсена в пс, Frequency - частота столкновений в пс^{-1} , Particle mass - масса виртуальной частицы в аем.

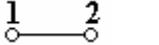
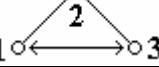
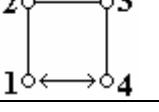
6. Раздел Qmode

Контроль над расчётом кулоновских взаимодействий. Возможен только в текстовом режиме.

Раздел	section		Qmode
Диэлектрическая проницаемость среды	eps		1
Радиус обрезания, Å	Rloff	Расстояние, на котором перестают действовать кулоновские силы	20
1-2 взаимодействие	Q12		0
1-3 взаимодействие	Q13		0
1-4 взаимодействие	Q14		1

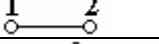
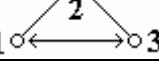
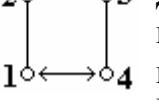
7. Раздел VdWmode

Контроль над расчётом взаимодействий Ван-дер-Ваальса. Возможен только в текстовом режиме.

Раздел	section		VdWmode
Радиус обрезания, Å	Rsoff	Расстояние, на котором перестают действовать силы Ван-дер-Ваальса; обычно составляет 80% от радиуса обрезания для кулоновских сил	16
1-2 взаимодействие	W12		0
1-3 взаимодействие	W13		0
1-4 взаимодействие	W14		1

8. Раздел HBmode

Контроль над расчётом водородных взаимодействий. Возможен только в текстовом режиме.

Раздел	section		HBmode
Радиус обрезания, Å	Rhoff	Расстояние, на котором перестают действовать водородные взаимодействия; обычно составляет 65% от радиуса обрезания для кулоновских сил	16
1-2 взаимодействие	H12		0
1-3 взаимодействие	H13		0
1-4 взаимодействие	H14		0 Для лёгкоатомных моделей H14 = 0, для полноатомных H14=1

9. Раздел Options.

В окне программы MoDyP (через графический интерфейс) этот раздел называется "Options". В него помимо раздела "Flags" (выделенного в отдельный раздел) входят три других параметра. Это – диэлектрическая проницаемость среды (раздел "Qmode" в текстовом режиме), графический масштаб, число пикселей на ангстрем при выводе на экран (раздел "Calcprm") и радиус обрезания кулоновских взаимодействий (раздел "Qmode"). Через графический режим нельзя задать отдельные значения для радиусов обрезания для взаимодействий Ван-дер-Ваальса и для водородных связей, они принимаются равными 80% и 65% от радиуса обрезания кулоновских взаимодействий соответственно.

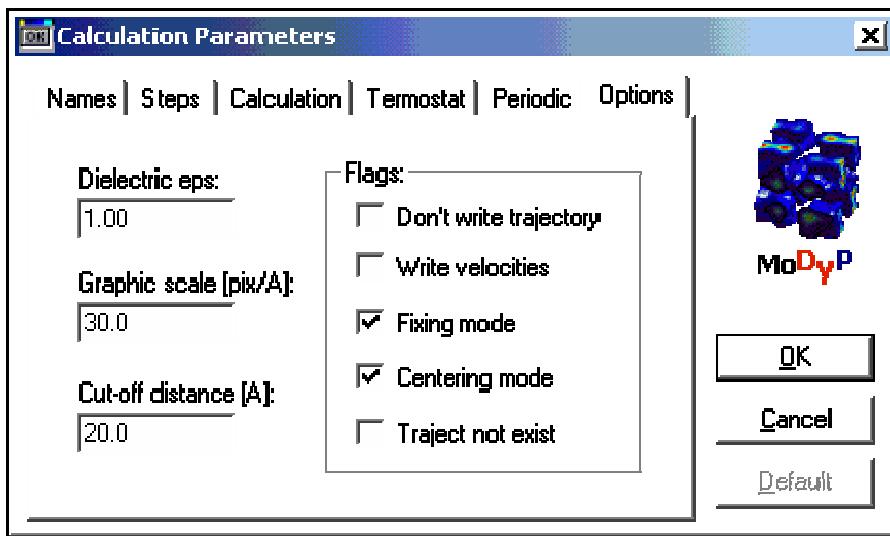


Рис 14 Раздел Options в графическом интерфейсе программы. Dielectric eps – диэлектрическая проницаемость среды. Graphic scale [pix/Å] – графический масштаб, пикс/Å (какое количество пикселей занимает один ангстрем при выводе на экран). Cut-off distance [Å] – радиус обрезания электростатических для взаимодействий, Å.

Раздел	section		Flags
Запись траектории в файл	NoWr	Нужно ответить на вопрос: "Не записывать траекторию?" 0 – записывать, 1 – не записывать (не будут создаваться файлы trj и ann)	0
Центрирование при выводе на экран	Cent	Не влияет на координаты атомов	1
Фиксация	Fix	1 – фиксировать, 0 – не фиксировать	0
Траектории не существует	TNE	При использовании опций resume и vresume (продолжение счёта), если раньше (например, при релаксации) траектория не создавалась	0
Запись скоростей	Wvel	В файл trj записываются не координаты, а скорости атомов (1).	0

Фиксация атомов задаётся в файле str (секция "ATOM", колонка, идущая после координат атома). Помеченные в str атомы фиксируются, если параметр Fix равен единице. Если в файле str некоторые атомы заданы, как фиксируемые, а фиксация запрещена (Fix = 0), то такие атомы будут отражаться от абсолютно упругих стенок периодической решётки.

10.Раздел Periodic.

При расчётах нескольких молекул необходимо использовать периодические граничные условия. Так, при расчёте аминокислотного остатка в воде обычно используется решётка с длиной ребра 20 Å. Это необходимо, чтобы поддерживать плотность молекул. Без периодических граничных условий при расчёте нескольких молекул, эти молекулы будут стремиться как можно дальше разлететься друг от друга. Если используются периодические условия, то атом, вылетающий за его границы, оказывается с противоположной стороны ячейки.

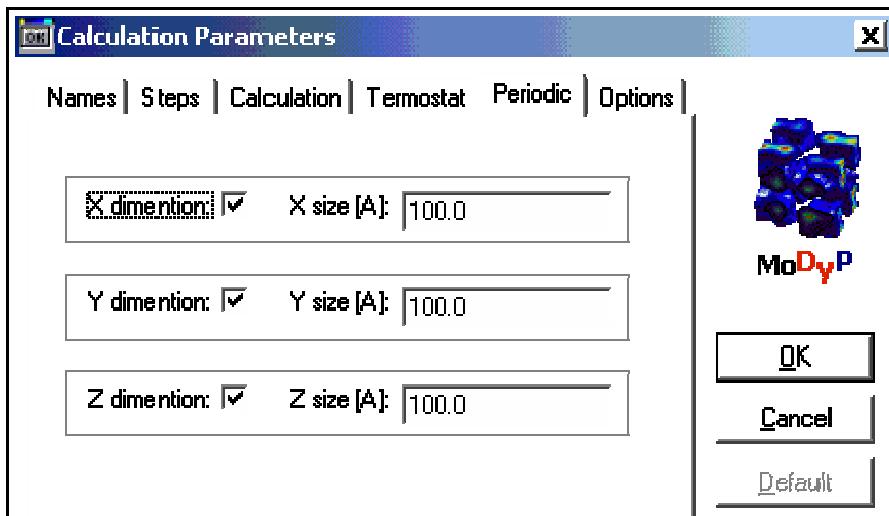


Рис 15 Раздел Periodic в графическом интерфейсе программы. X, Y, Z dimention – периодические граничные условия по осям X, Y и Z. X, Y, Z size [Å] – размер ребра решётки по осям X, Y, Z в Å.

Раздел	section	Periodic
Размер по оси X, Å	pSx	100
Размер по оси Y, Å	pSy	100
Размер по оси Z, Å	pSz	100

Задание статистик *.tsb

Файл со статистиками можно создать в текстовом редакторе, либо через окно программы MoDyP. Если статистики задаются в текстовом редакторе, то необходимо дописать и служебную информацию, без которой запуск MoDyP невозможен. При использовании MoDyP для создания такого файла, эта информация записывается автоматически:

```
;Statistics batch file
;Automatically created by Modyp
Version: 1.13 build 1a
tAdvanced 10 adv.dat
tmaxwell 200 100,000,150 "maxwell" maxwell.dat
tDistCf 1 2 1 2 10 60.000 128,000,000 "distcf" distcf.dat
```

```

tCrossCf 1 2 10 50.000 128,000,255 "crosscf" crosscf.dat
tAutoCfd 1 10 70.000 128,000,128 "autocfd" autocfd.dat
tAutoCf 1 10 70.000 000,255,064 "auto cf" autocf.dat
tProb3D 1 2 3 30 "prob3d" prob3d.dat
tProb2D 41 3 90 255,128,000 "prob2d" prob2d.dat
tProbDb 21 200 000,255,255 "probdb" probdb.dat
tDistDb 1 2 200 000,000,000 "distdb" distdb.dat
tDistDevCf 1 2 4 6 10 100.000 000,000,000 "DistDevCf" tDistDevCf.dat
tDist2AixCf 1 4 7 9 10 100.000 000,000,000 "Dist2AixCf" tDist2AixCf.dat
;Sorry but EOF

```

Чтобы создать файл со статистиками через окно MoDyp, нужно вызвать MoDyp*.exe, затем нажать: File → Edit → выбрать нужный prm – файл (если его нет, то перед заданием статистик, нужно создать его!) → открыть → OK. С помощью этой последовательности команд, MoDyp считывает нужную информацию и даёт возможность создать файл со статистиками: File → Statistics → New.

Для создания любой из статистик нужно выбрать номер статистики

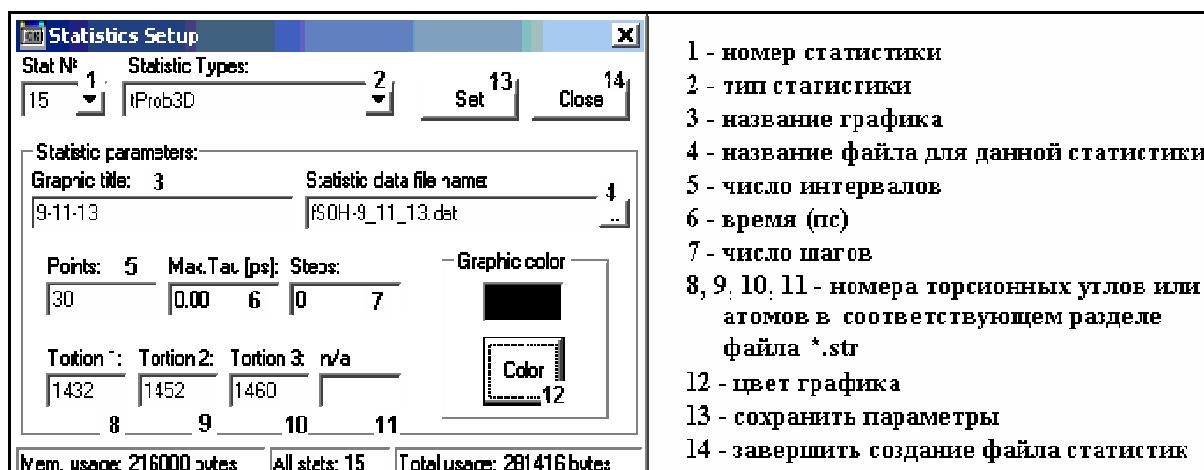


Рис 16 Окно создания статистик. Для создания любой из статистик нужно выбрать её номер (1), задать тип статистики (2), указать название графика (3) – оно должно начинаться с буквы (лучше латинского алфавита) и быть более двух символов, внести все параметры в активные для выбранного типа статистики окна (4-11), выбрать цвет графика (12) – по умолчанию цвет чёрный, выбранный цвет будет использоваться только программой MoDyp во время счёта. После создания статистики необходимо нажать set (13)! После создания и сохранения всех статистик – close (14).

Во время счёта MoDyp позволяет рассчитывать двенадцать типов статистик.

1. tAdvanced

В файл данной статистики записываются текущие и средние значения энергий различных типов взаимодействий (ккал/моль), дипольного момента молекулы (Дебай), температуры. Эту статистику

необходимо задавать для любого расчёта. Если задана эта статистика, то все значения через определённое количество шагов заносятся в так называемый "файл аннотации" – файл с расширением ann.

Номер параметра (см. Рис 16)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
4	Название файла для данной статистики	Adv.dat	Задать любое имя файла, воспользовавшись строкой ввода, указав расширение – dat или нажать на "...", выбрав нужную директорию. По умолчанию файлы со статистиками записываются в директорию, из которой произведен запуск MoDyP.
10	Число шагов	10	Через указанное количество шагов интегрирования вычисляется дисперсия (d , см. табл. 4), и происходит усреднение
13	Сохранить параметры		Нужно обязательно нажать, после внесения всех параметров, иначе их невозможно будет восстановить!

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tAdvanced
Число шагов	10
Название файла для данной статистики	adv.dat



Рис 17 Усреднение данных, полученных путём интегрирования уравнений движения.

Таблица 4 Выходной файл для расширенной статистики tAdvanced. Time – время в пс и шагах интегрирования; с - текущее значение параметра, а – среднее, д – дисперсия.

tAdvanced statistic type			
Time:	50.001 psec	Step: 50001	
Averaging factor (steps):	50002		
Temperature:	c=284.11 K	a=176.01 K	d=6413.73 K^2
Bonded energy:	c=7.45 kcal/mol	a=5.054 kcal/mol	d=7.112 (kcal/mol)^2
Valence energy:	c=7.294 kcal/mol	a=6.627 kcal/mol	d=8.907 (kcal/mol)^2
Tortion energy:	c=3.551 kcal/mol	a=2.661 kcal/mol	d=2.182 (kcal/mol)^2
Qulombic energy:	c=0.000 kcal/mol	a=0.000 kcal/mol	d=0.000 (kcal/mol)^2
Van-der-Waalse energy:	c=11.113 kcal/mol	a=-0.354 kcal/mol	d=6.979 (kcal/mol)^2
Hydrogen bonds energy:	c=0.000 kcal/mol	a=0.000 kcal/mol	d=0.000 (kcal/mol)^2
Kinetic energy:	c=22.866 kcal/mol	a=14.165 kcal/mol	d=41.543 (kcal/mol)^2
Potential energy:	c=29.410 kcal/mol	a=13.987 kcal/mol	d=53.947 (kcal/mol)^2
Dipole moment (abs.):	c=0.000e+000 e*A	a=0.000e+000 e*A	d=0.000e+000 (e*A)^2
Dipole moment (comp.):	x=0.00e+000 e*A	y=0.00e+000 e*A	z=0.00e+000 e*A
;Sorry but EOF			

2. tMaxwell

Данный тип статистики выводит информацию о распределении атомов по скоростям, что позволяет судить о правильности получаемых результатов. Если кривая, выводящаяся на экране, имеет нестандартный для распределения Максвелла вид, то необходимо устранить все ошибки, приводящие к некорректным результатам. На начальном этапе счёта (до 100 пс) обычно происходит оптимизация скоростей молекул, график может исчезать и появляться снова, так как происходит обнуление данных, если скорость атома в 1,2 раза превышает скорость на предыдущем шаге.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика	Maxwell	Любое имя, которое начинается с латинской буквы и имеет длину более двух символов. Имя будет использоваться не только при расчёте, но и при построении графиков с помощью программного пакета Matlab.
4	Название файла для данной статистики	Max.dat	Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
5	Число интервалов	200	Количество интервалов, на которое разбивается диапазон скоростей атомов.
12	Цвет	000,000,000	Используется стандартная RGB – палитра (красный, зелёный, синий). По умолчанию цвет чёрный. Белый: 256, 256, 256. Серый: три одинаковые цифры. Красный: 256,000,000.

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tmaxwell
Число интервалов	200
Цвет	100,000,150
Название графика (обязательно в кавычках)	"maxwell"
Название файла для данной статистики	maxwell.dat

Таблица 5 Выходной файл для статистики tMaxwell. Velocity – скорости атомов (число строк соответствует числу заданных интервалов), probability – вероятность того, что скорость атома попадает в интервал скоростей (v_i, v_{i+1}).

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file.	
Data for <Maxwell>	
<hr/>	
tMaxwell statistic type	
Velocity	Probability
+0000.0000	2.6642e-004

+0001.0025	1.6954e-003
+0002.0050	4.5335e-003
+0003.0075	8.3471e-003
...	...
+0049.1219	1.1009e-005
 ;Sorry but EOF	

3. tDistDb

Статистика DistDb позволяет получить распределение по расстоянию между двумя атомами.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
5	Число интервалов	200	Количество интервалов, на которое разбивается диапазон скоростей атомов.
8	Номер первого атома		Номера атомов можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного атома.
9	Номер второго атома		
12	Цвет		См. примечание для статистики tMaxwell

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tDistDb
Номер первого атома	1
Номер второго атома	12
Число интервалов	200
Цвет	000,000,255
Название графика (обязательно в кавычках)	"DistDb"
Название файла для данной статистики	DistDb.dat

Таблица 6 Выходной файл для статистики t DistDb. Distance – расстояние между атомами (число строк соответствует числу заданных интервалов), probability – вероятность того, что расстояние между атомами попадает в интервал (d_i, d_{i+1}).

Modp 1.13 build 1a Statistics data file.	
Data for <DistDb>	
tDistDb statistic type	
Distance	Probability
+0005.2198	4.5493e+002
+0005.2287	1.4785e+003
+0005.2375	2.1609e+003
+0005.2463	1.9334e+003
...	...
+0006.9783	1.7060e+003
;Sorry but EOF	

4. tProbDb

Одномерное распределение плотности вероятности по торсионному углу.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52)
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
5	Число интервалов	200	Количество интервалов, на которое разбивается диапазон от -180 до $+180$ градусов.
8	Номер торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.
12	Цвет	000,000,000	См. примечание для статистики tMaxwell

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tProbDb
Номер торсионного угла	9
Число интервалов	200
Цвет	255,255,000
Название графика (обязательно в кавычках)	"ProbDb"
Название файла для данной статистики	ProbDb.dat

Таблица 7 Выходной файл для статистики t ProbDb. Angle – значение торсионного угла, probability – вероятность того, что значение угла попадает в интервал (ϕ_i, ϕ_{i+1}) .

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file.	
Data for <ProbDb>	
tProbDb statistic type	
Angle	Probability
-180.00	3.3332e-005
-178.20	2.8888e-004
-176.40	6.7775e-004
...	...
+178.20	4.8098e-002
;Sorry but EOF	

5. tProb2D

Двумерное распределение плотности вероятности по торсионным углам.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52)
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
5	Число интервалов	90	Количество интервалов, на которое разбивается диапазон от -180 до +180 градусов.

8	Номер первого торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.
9	Номер второго торсионного угла		
12	Цвет	000,000,000	См. примечание для статистики tMaxwell

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tProb2D
Номер первого торсионного угла	10
Номер второго торсионного угла	14
Число интервалов	90
Цвет	255,255,000
Название графика (обязательно в кавычках)	"Prob2D"
Название файла для данной статистики	Prob2D.dat

Таблица 8 Выходной файл для статистики tProb2D. Angle1, angle2 – значения торсионных углов, probability – вероятность того, что значение угла попадает в интервал (ϕ_i, ϕ_{i+1}).

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file.																							
Data for <Prob2D>																							
tProb2D statistic type																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Angle1</th> <th>Angle2</th> <th>Probability</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-180.00</td> <td>-180.00</td> <td>5.8474e-003</td> </tr> <tr> <td>-176.00</td> <td>-180.00</td> <td>2.2050e-003</td> </tr> <tr> <td>-172.00</td> <td>-180.00</td> <td>6.9249e-004</td> </tr> <tr> <td>...</td> <td>...</td> <td>...</td> </tr> <tr> <td>+176.00</td> <td>+176.00</td> <td>5.9224e-003</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Angle1	Angle2	Probability	-180.00	-180.00	5.8474e-003	-176.00	-180.00	2.2050e-003	-172.00	-180.00	6.9249e-004	+176.00	+176.00	5.9224e-003			
Angle1	Angle2	Probability																					
-180.00	-180.00	5.8474e-003																					
-176.00	-180.00	2.2050e-003																					
-172.00	-180.00	6.9249e-004																					
...																					
+176.00	+176.00	5.9224e-003																					
;Sorry but EOF																							

6. tProb3D

Трёхмерное распределение плотности вероятности по торсионным углам.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52)

4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
5	Число интервалов	30	Количество интервалов, на которое разбивается диапазон от -180 до $+180$ градусов.
8	Номер первого торсионного угла		
9	Номер второго торсионного угла		
10	Номер третьего торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tProb3D
Номер первого торсионного угла	2
Номер второго торсионного угла	5
Номер третьего торсионного угла	18
Число интервалов	30
Название графика (обязательно в кавычках)	"Prob3D"
Название файла для данной статистики	Prob3D.dat

Таблица 9 Выходной файл для статистики tProb3D. Angle1, angle2, angle3 – значения торсионных углов, probability – вероятность того, что значение угла попадает в интервал (ϕ_i, ϕ_{i+1}) .

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file.			
Data for <Prod3D>			
tProb3D statistic type			
Angle1	Angle2	Angle3	Probability
-180.00	-180.00	-180.00	3.2456e-007
-180.00	-180.00	-168.00	3.5245e-005
-180.00	-180.00	-156.00	5.2422e-005
...
-168.00	-180.00	-168.00	5.7933e-007
-168.00	-180.00	-156.00	2.6309e-006
-168.00	-180.00	-144.00	8.9278e-005
...
+144.00	-180.00	-168.00	9.9500e-007

+144.00	-180.00	-156.00	2.3101e-008
+144.00	-180.00	-144.00	1.1611e-007
...
-180.00	-168.00	-180.00	1.7112e-006
-180.00	-168.00	-168.00	7.0613e-007
-180.00	-168.00	-156.00	1.4732e-006
...
+168.00	+168.00	+168.00	1.6514e-006
;Sorry but EOF			

7. tAutoCf

Ненормированная автокорреляционная функция для торсионного угла.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
6	Время корреляции, пс	70	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.
7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции.
8	Номер торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tAutoCf
Номер торсионного угла	1
Число шагов	10
Время корреляции, пс	70
Цвет	000,255,064
Название графика (обязательно в кавычках)	"AutoCf"
Название файла для данной статистики	AutoCf.dat

Таблица 10 Выходной файл для статистики tAutoCf. Time – время, Real part of aCorr function – значение действительной части автокорреляционной функции.

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file. Data for <AutoCf>	
tAutoCf statistic type	
Time	Real part of aCorr function
+0000.0000	1.0000e+000
+0000.0100	9.7219e-001
...	...
+0069.9900	9.1925e-001
;Sorry but EOF	

8. tAutoCfD

Нормированная автокорреляционная функция для торсионного угла.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
6	Время корреляции, пс	70	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.
7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции.
8	Номер торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tAutoCfD
Номер торсионного угла	1
Число шагов	10

Время корреляции, пс	70
Цвет	128,000,128
Название графика (обязательно в кавычках)	"AutoCfD"
Название файла для данной статистики	AutoCfD.dat

Таблица 11 Выходной файл для статистики tAutoCfD. Time – время, Real part of aCorr function – значение действительной части автокорреляционной функции.

Modup 1.13 build 1a Statistics data file. Data for <AutoCfD>	
tAutoCfD statistic type	
Time	Real part of aCorr function
+0000.0000	0.0000e+000
+0000.0050	1.5839e-001
...	...
+0069.9950	3.6205e-001
;Sorry but EOF	

9. tCrossCf

Кросскорреляционная функция для торсионного угла.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
6	Время корреляции, пс	50	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.
7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции.
8	Номер первого торсионного угла		Номер угла можно узнать в файле *.str по номеру комментария в строке нужного угла.
9	Номер второго торсионного угла		

При задании статистики в текстовом режиме:

Тип статистики	tCrossCf
Номер первого торсионного угла	1
Номер второго торсионного угла	2
Число шагов	10
Время корреляции, пс	50
Цвет	128,000,255
Название графика (обязательно в кавычках)	"CrossCf"
Название файла для данной статистики	CrossCf.dat

Таблица 12 Выходной файл для статистики tCrossCf. Time – время, Real part of cCorr function – значение действительной части кросскорреляционной функции.

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file.
Data for <CrossCf>

tCrossCf statistic type

Time	Real part of cCorr function
+0000.0000	0.0000e+000
+0000.0080	2.9416e-002
...	...
+0049.9920	2.8687e-002
:Sorry but EOF	

10.tDistCf

Авто- или кросскорреляционная функция расстояния между атомами.

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
6	Время корреляции, пс	60	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.

7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции.
8	Номер первого атома		Номер атома можно узнать в файле *.str по номеру комментария для нужного атома.
9	Номер второго атома		
10	Номер третьего атома		Для автокорреляционной функции номер должен совпадать с номером первого атома.
11	Номер четвёртого атома		Для автокорреляционной функции номер должен совпадать с номером второго атома.

При задании статистики в текстовом режиме (пример для автокорреляционной функции):

Тип статистики	tDistCf
Номер первого атома	1
Номер второго атома	2
Номер третьего атома	1
Номер четвёртого атома	2
Число шагов	10
Время корреляции, пс	60
Цвет	128,000,000
Название графика (обязательно в кавычках)	"DistCf"
Название файла для данной статистики	DistCf.dat

Таблица 13 Выходной файл для статистики tDistCf. Time – время, Corr function – значение корреляционной функции.

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file. Data for <DistCf>	
tDistCf statistic type	
Time	Corr function
+0000.0000	2.0047e+000
+0000.0100	2.0047e+000
...	...
+0059.9900	2.0075e+000
;Sorry but EOF	

11.tDistDevCf

Корреляционная функция отклонения от среднего:

$$y = (d_{12}(t) - \langle d_{12} \rangle)(d_{34}(t + \tau) - \langle d_{34} \rangle) \quad (33)$$

Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!
6	Время корреляции, пс	100	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.
7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции
8	Номер первого атома		Номер атома можно узнать в файле *.str по номеру комментария для нужного атома.
9	Номер второго атома		
10	Номер третьего атома		Для автокорреляционной функции номер должен совпадать с номером первого атома.
11	Номер четвёртого атома		Для автокорреляционной функции номер должен совпадать с номером второго атома.

При задании статистики в текстовом режиме (пример для кросскорреляционной функции):

Тип статистики	tDistDevCf
Номер первого атома	1
Номер второго атома	2
Номер третьего атома	4
Номер четвёртого атома	6

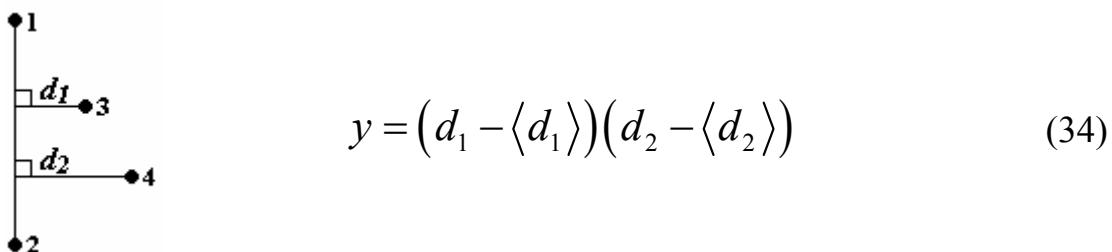
Число шагов	10
Время корреляции, пс	100
Цвет	000,000,000
Название графика (обязательно в кавычках)	"DistDevCf"
Название файла для данной статистики	DistDevCf.dat

Таблица 14 Выходной файл для статистики tDistDevCf. Time – время, Corr function – значение корреляционной функции.

Modup 1.13 build 1a Statistics data file. Data for <DistDevCf>	
tDistDevCf statistic type	
Time	Corr function
+0000.0000	9.4113e-005
+0000.0100	5.4614e-005
...	...
+0049.9900	3.5485e-005
;Sorry but EOF	

12.tDist2AixCf

Авто- и кросскорреляционная функция отклонения атомов от оси, образованной двумя другими атомами:



Номер параметра (см. Рис 16, стр. 49)	Название параметра	Наиболее часто используемое значение	Примечание
3	Название графика		См. примечание для статистики tMaxwell (стр. 52).
4	Название файла для данной статистики		Задать любое имя файла, которое ранее не было использовано для другой статистики!

6	Время корреляции, пс	100	Время наблюдения корреляции на протяжении всей траектории.
7	Число шагов	10	Число шагов интегрирования, через которое обновляются данные о корреляции.
8	Номер первого атома		
9	Номер второго атома		
10	Номер третьего атома		Номер атома можно узнать в файле *.str по номеру комментария для нужного атома.
11	Номер четвёртого атома		Для автокорреляционной функции номер должен совпадать с номером третьего атома.

При задании статистики в текстовом режиме (пример для автокорреляционной функции):

Тип статистики	tDist2AixCf
Номер первого атома	1
Номер второго атома	2
Номер третьего атома	4
Номер четвёртого атома	4
Число шагов	10
Время корреляции, пс	100
Цвет	000,000,000
Название графика (обязательно в кавычках)	"Dist2AixCf"
Название файла для данной статистики	Dist2AixCf.dat

Таблица 15 Выходной файл для статистики tDist2AixCf. Time – время, Corr function – значение корреляционной функции.

Modyp 1.13 build 1a Statistics data file. Data for <Dist2AixCf>	
<hr/>	
tDist2AixCf statistic type	
Time	Corr function
+0000.0000	-5.4397e-002
+0000.0060	-5.6529e-002
...	...
+0049.9980	2.9510e-003
;Sorry but EOF	

Общее количество статистик, которое возможно рассчитывать одновременно, ограничено версией программы и для расширенной версии составляет 30. В окне графического редактора выводится количество оперативной памяти, необходимое для расчёта выбранной статистики (Mem. usage) и всех статистик (Total usage). Если выбрано слишком много статистик, эффективность счёта резко уменьшится. Рекомендуется всегда проверять, сколько памяти нужно для той или иной статистики. Это легко определить, умножив число столбцов (для статистик, где используется эта опция) на 8. Числа записываются в формате double, поэтому на одно число приходится 8 байт памяти.

При расчёте одновременно с файлами статистик (*.dat), создаются файлы контрольных точек для статистик (*.scp), что позволяет продолжить расчёт статистик после остановки счёта.

Запуск Modup

Программа Modup написана под Windows. Запуск расчётов осуществляется из окна modup.

Сначала нужно создать, открыть или отредактировать и сохранить файл с параметрами счёта - prm (вкладка File). Затем создать или отредактировать файл со статистиками tsb (File→Statistics).

Расчёт запускается с помощью команды Calculations→Run. Для преждевременной корректной остановки счёта нужно нажать Calculations→Stop.

Команда Calculations→Freeze во время расчёта траектории на время замораживается счёт и позволяет изменить некоторые параметры и задать новые статистики. При этом запись о них в файле tsb не появляется, то есть после остановки счёта и нового запуска автоматически они считаться не будут. Для того чтобы продолжить считать эти статистики, необходимо повторно внести информацию о них в файл tsb.

Для запуска нескольких файлов в пакетном режиме используется modup.batch. Его вызов осуществляется командой File→Batch. Ниже приведён пример файла batch для последовательно запуска расчётов аспарагина, валина и аланина.

```
;Global presets
readprm masn2000.prm

var alist create
var alist set asn,val,ala

for n $alist
ifexist $n2000.rlx dontrelax
```

```

set Calcprm relax 10.00 0.001 500.00 30.00
readstr m$n.str
readstat m$n2000.tsb
run ;graph_show ;runs calculation
label dontrelax
next

for n $alist
set Calcprm resume 10000.00 0.001 500.00 30.00
readstr m$n.str
readstat m$n2000.tsb
run ;graph_show ;runs calculation
next

stop ;Stops batch there

```

;Sorry but EOF

Переменной alist присваиваются значения asn, val и ala. В данном случае параметры счёта для всех остатков совпадают и записаны в файле masn2000.prm.

Сначала проводится релаксация с параметрами, описанными выше для файла prm (set Calcprm relax 10.00 0.001 500.00 30.00). В эту часть modup.batch можно вносить и другие строки из файла prm. При расчёте они будут использованы вместо тех, что записаны в файле с параметрами. Символы \$n заменяются на значения переменной alist. То есть имена файлов должны иметь сходную структуру. Для проверки проведения релаксации вводятся строки ifexist \$n2000.rlx dontrelax // shell echo.> \$n2000.rlx // label dontrelax. Этими командами осуществляется проверка на наличие файла rlx, который создаётся только в том случае, если релаксация была завершена. Если она была прервана для какого-то расчёта, нужно будет удалить файл trj для этого расчёта и запустить релаксацию заново.

На втором этапе осуществляется расчёт траектории. Его параметры могут быть также заданы в modup.batch.

До команды stop могут быть заданы и другие циклы.

При запуске необходимо следить, чтобы действительные имена файлов и имена, на которые ссылается modup.batch совпадали. Если в одном из расчётов имя файла будет отличаться от фактического, данный счёт запущен не будет, а выполнение пакетного файла прекратится.

2.3. Обработка результатов

2.3.1. Построение графиков статистик, которые были рассчитаны параллельно с траекторией. Использование пакета Matlab.

Построение графиков. Использование drawstat.m

Рассчитанные параллельно с траекторией статистики, как правило, находятся в файлах с расширениями dat. Проверить, какое имя соответствует какой статистике, можно, открыв tsb-файл или файл *.dat, если при задании статистики указывалось её полное название.

Полученные результаты удобнее всего обрабатывать в программе Matlab. Для этого понадобится открыть Matlab и задать рабочей директорией (Current Directory) ту директорию, где сохранены статистики. Для простого построения графиков нужно скопировать в директорию со статистиками файл drawstat.m. Чтобы увидеть список всех файлов со статистиками, в командной строке Matlab нужно набрать:

```
dir ∪*.dat
```

Примечание: символом ∪ обозначен пробел. Если в команде не встречается этот символ, значит текст нужно вводить без пробела.

При выполнении этой команды на экран будут выведены все файлы с расширением dat. Для того чтобы вывести названия только определённых типов файлов, наряду со звёздочкой можно записать набор символов из названия файла, характерных для данного типа статистик. Например, для монопептидов в воде названия обычно задаются в следующем виде:

Название файла.	Статистика	Примечания:
ala2adv2000.dat	Расширенная	ala – код аминокислоты
ala2max2000.dat	Распределение Максвелла по скоростям	
ala2db2ff2000.dat	Одномерное распределение по углу φ	2 – то
ala2db2pp2000.dat	Одномерное распределение по углу ψ	
ala2db2hh2000.dat	Одномерное распределение по углу χ	adv, max, db, 2d, 3d, af, cf – – названия статистик
ala22d2fp2000.dat	Двумерное распределение по углам φ и ψ	
ala22d2fh2000.dat	Двумерное распределение по углам φ и χ	
ala22d2ph2000.dat	Двумерное распределение по углам ψ и χ	

ala23d2000.dat	Трёхмерное распределение по углам ϕ, ψ и χ	2 – то f, p, h – углы 2000 – – температура
ala2af2ff2000.dat	Автокорреляционная функция угла ϕ	
ala2af2pp2000.dat	Автокорреляционная функция угла ψ	
ala2af2hh2000.dat	Автокорреляционная функция угла χ	
ala2cf2fp2000.dat	Кросскорреляционная функция углов ϕ и ψ	
ala2cf2fh2000.dat	Кросскорреляционная функция углов ϕ и χ	
ala2cf2ph2000.dat	Кросскорреляционная функция углов ψ и χ	

Для того чтобы вывести названия только двумерных распределений по углам ϕ и ψ , нужно записать:

```
dir ∪ *2D2fp*.dat
```

Запускает построение графиков следующая команда:

```
drawstat('moya2D2fpstatistika.dat')
```

Здесь *moya2D2fpstatistika.dat* – имя файла со статистикой, которую нужно визуализировать. Вводить это имя не нужно, достаточно выделить его левой кнопкой мыши из рабочего окна Matlab и перенести его (также левой кнопкой) в строку с командой.

При построении графиков двумерных распределений плотностей вероятностей иногда может потребоваться изменить цветовую палитру на чёрно-белую. В таком случае необходимо переписать файл *minusgray.m* в рабочую директорию, а в файле *drawstat.m* дописать строку с палитрой для данного типа графика или исправить её на: *colormap (minusgray(256))*. В файле *drawstat.m* типы статистик разделяются на трёхмерные, двумерные и одномерные. При необходимости построить трёхмерное распределение плотности вероятности в подпространстве трёх торсионных углов, перед командой построения нужно ввести значение параметра *fdiv*, который определяет уровень обрезания энергии. Для этого ввести в командной строке команду:

Global *fdiv*

затем задать значение *fdiv* из командной строки. Точки для положений молекулы с энергией выше заданной (вероятностью ниже заданной) не выводятся. Чем меньше *fdiv*, тем меньше точек будет выведено на график.

Примечание: существует несколько версий файла *drawstat.m*. Необходимо следить, чтобы при простом построении графиков в первой строке содержалась надпись *function DrawStat(name)*, то есть для выполнения программы нужно было ввести только имя файла как указано в примере

выше. В более поздней версии необходимо указывать ещё имена файлов с графикой, рисунком, а также название графика. Эта версия drawstat.m предназначена для обработки нескольких графиков одновременно и работает совместно с loadstat.m.

Если требуется построить несколько графиков для ряда однотипных функций, подписать оси и автоматически сохранить их, то понадобятся файлы loadstat.m и nomes.dat. Так как в файле loadstat.m сразу содержится модуль для проведения дисперсионного анализа, описание этого файла будет приведено в следующем разделе. При этом нужны будут файлы readstat.m и соответствующий файл dendrogramXX.m, где XX – число объектов, для которых строится одномерный дисперсионный анализ.

Примеры графиков для различных функций.

Рассмотрим характерный вид графиков для описанных выше статистик. Как уже указывалось во "Введении", необходимо следить за тем, чтобы траектория обладала эргодическими свойствами. Только в этом случае можно говорить о некоей достоверности результатов. Помимо теоретического расчёта, о равномерном посещении фигуративной точной конформационного пространства можно судить и по виду графика. Например, на рисунке Рис 18 приведены графики одномерного распределения плотностей вероятностей по торсионному углу для монопептида аланина. Слева длина траектории составляла 10 пс, справа – 1 нс. Видно, что график слева не гладкий и имеет всего один максимум. Это означает, что большая часть конформационного пространства не посещалась молекулой, а попадания в остальные области были случайными. Таким образом, результаты не могут говорить о какой либо закономерности нахождения молекулы в подпространстве данного торсионного угла. При посещении молекулой значительной части подпространства, график выглядит как на Рис 18 справа.

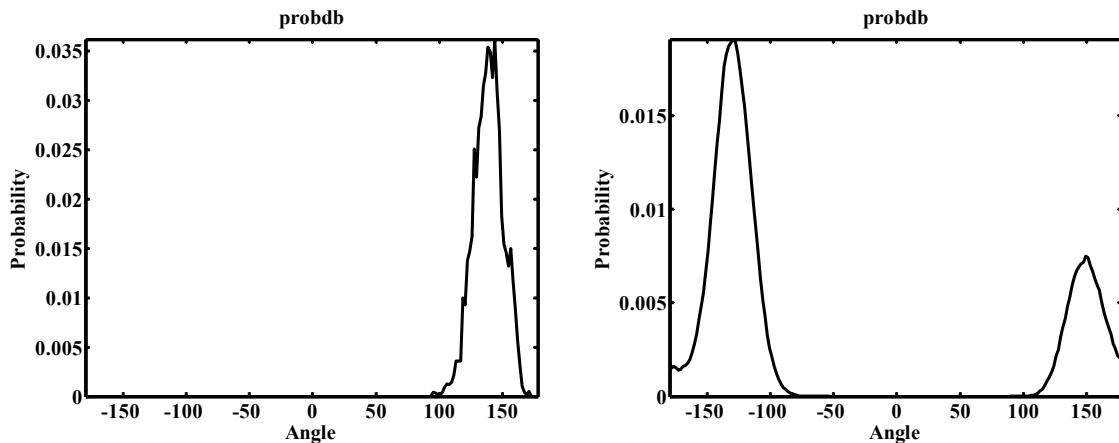


Рис 18 Графики одномерного распределения плотностей вероятностей по торсионному углу для монопептида аланина. Слева – результаты, полученные после расчёта 10 пс траектории, справа – после 1 нс. T=300К.

По мере расчёта траектории, в программе Modup можно следить за изменением вида графиков. Чтобы вывести графики на экран, нужно нажать Calculations→Graphics. При этом надо обратить внимание на то, что в начале расчёта траектории все графики будут негладкими из-за недостатка статистических данных. По мере расчёта их вид будет сглаживаться. Здесь же следует помнить, что при расчёте корреляционных функций первый визуальный результат можно получить лишь по истечении времени траектории равному времени наблюдения корреляции. То есть если оно задано равным 70пс, то до достижения этого времени на графике будут отображаться только координатные оси.

Ниже приведены типичные графики функций, полученные после расчёта различных статистик. Подписи осей и название графика извлекаются из соответствующих файлов dat. Название графика соответствует задаваемому названию статистики в файле tsb (текст в кавычках). Подписи к осям различаются в зависимости от типа статистики.

1. tAdvanced

В файле со статистикой tAdvanced содержатся данные по параметрам последней точки расчёта траектории. Данные этой статистики не используются при построении графиков. Не следует пытаться строить их с помощью модуля drawstat.m!

2. tMaxwell

Типичный вид распределения Максвелла по скоростям приведён на Рис 19. Отклонения от данного распределения говорят о серьёзных нарушениях, приводящих к значительным ошибкам.

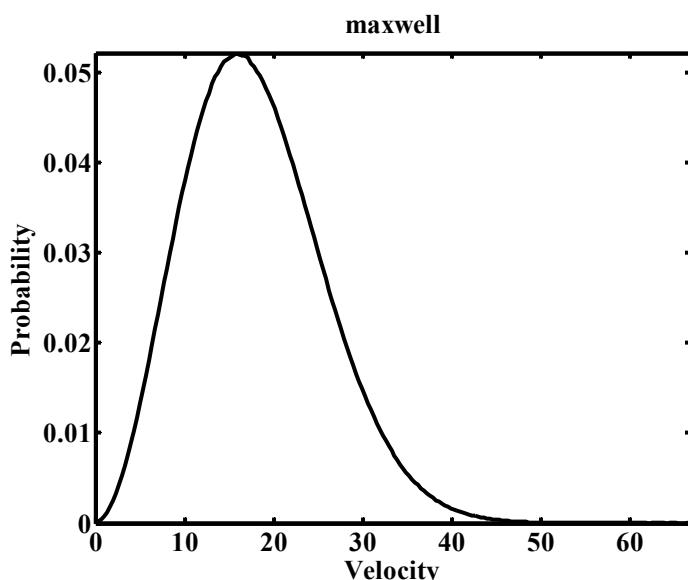


Рис 19 Распределение Максвелла по скоростям.

3. tDistDb

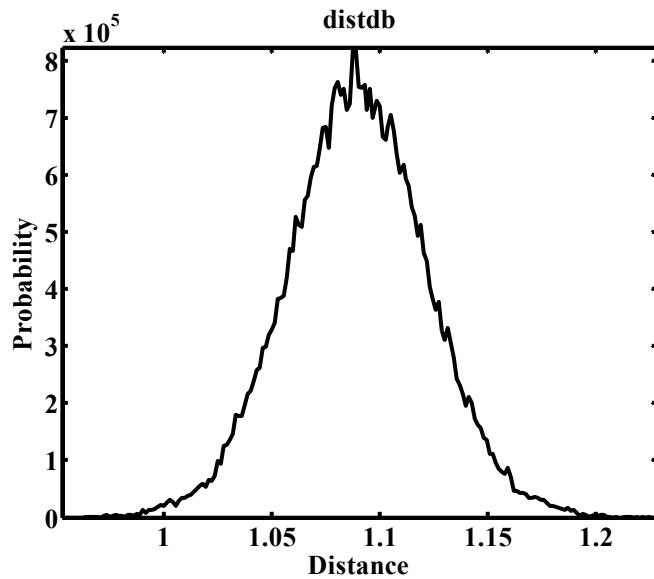


Рис 20 Распределение по расстоянию между двумя атомами.

4. tProbDb

Графики для одномерного распределения вероятности по торсионному углу приведены на Рис 18.

5. tProb2D

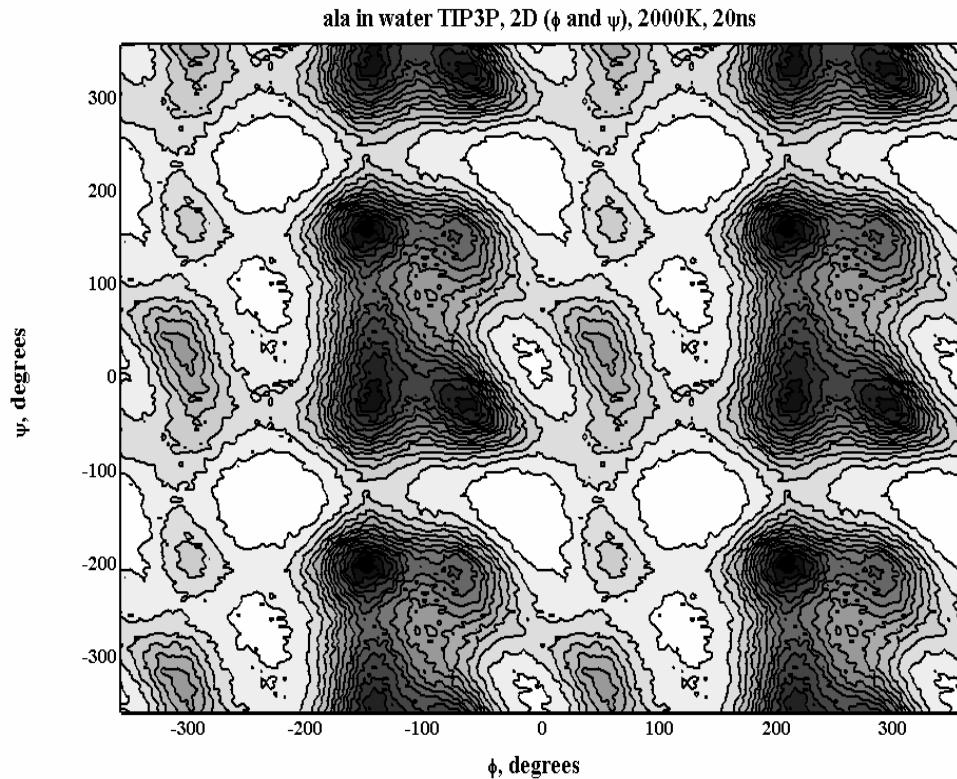


Рис 21 Двумерное распределение плотности вероятности по торсионным углам.

График получен с использованием палитры `minusgray`. Наиболее часто посещаемые области имеют более тёмный цвет. Для аминокислотных остатков чаще всего рассматривают двумерные распределениям по торсионным углам ϕ , ψ и χ . Среди возможных вариантов двумерных распределений обычно уделяют особое внимание сечению по углам ϕ , ψ . Основные варианты вторичной структуры на фоне разрешённых и запрещённых областей представлены на карте Рамачандрана (Рис 22).

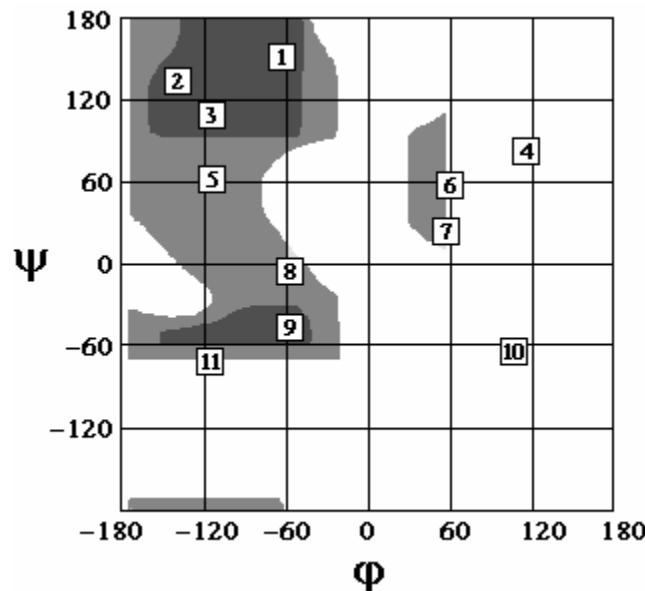


Рис 22 Карта Рамачандрана для аминокислотного остатка [21,22]. Конформации, которые могут быть достигнуты любым аминокислотным остатком, представлены тёмно-серым цветом. Большинство аминокислот может заселять области, обозначенные светло-серым цветом. Белым обозначены запрещённые конформации, которые, тем не менее, могут встречаться в некоторых белковых структурах.

Здесь:

- 1 – вторая спираль полипролина (коллагеновая спираль),
- 2 – антипараллельная β -конформация,
- 3 – параллельная β -конформация,
- 4 – левая π -спираль,
- 5 – правая 2_7 -спираль,
- 6 – левая α -спираль,
- 7 – левая 3_{10} -спираль,
- 8 – правая 3_{10} -спираль,
- 9 – правая α -спираль,
- 10 – левая 2_7 -спираль,
- 11 – правая π -спираль.

6. tProb3D

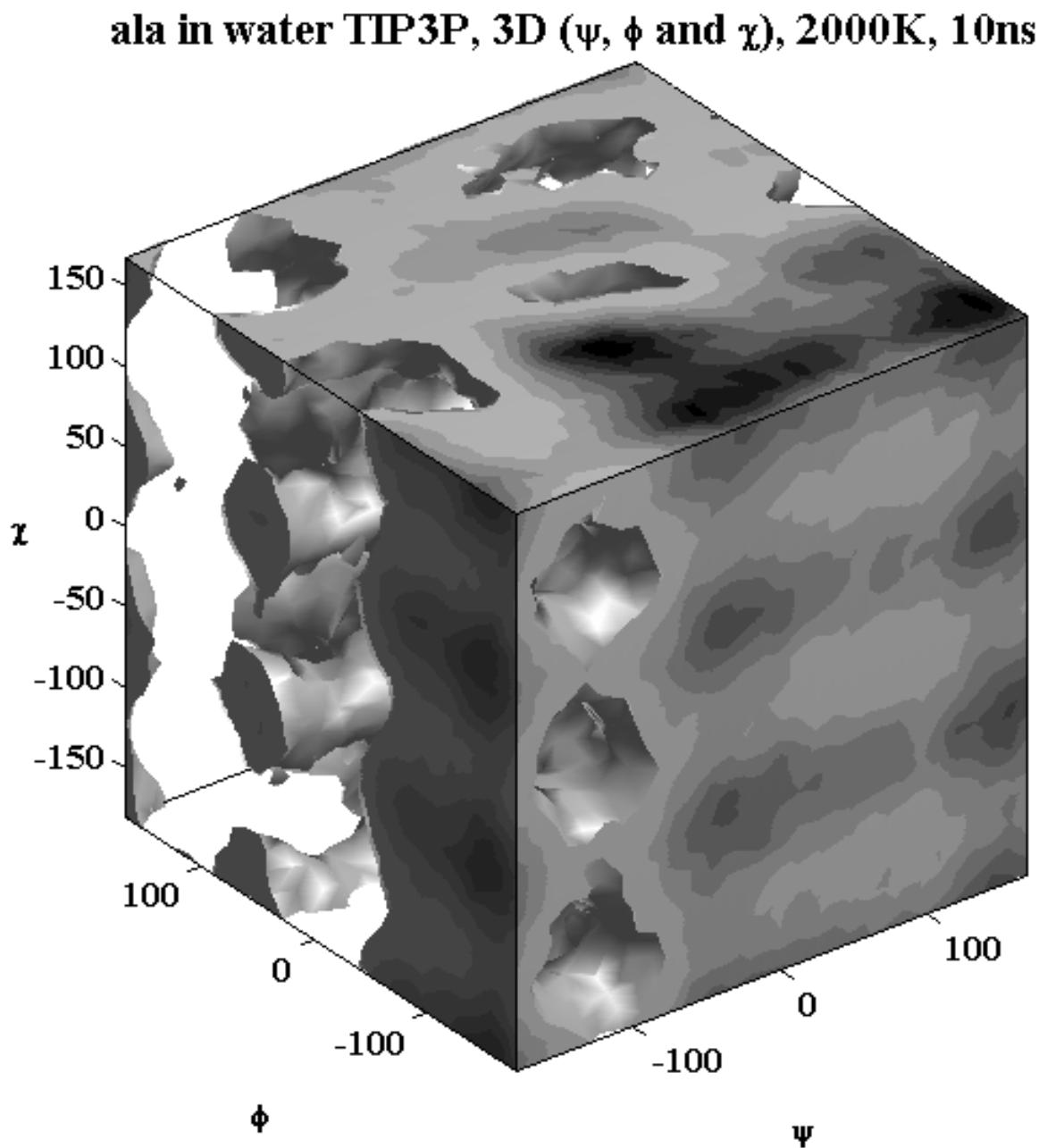


Рис 23 Трёхмерное распределение плотности вероятности по торсионным углам ϕ , ψ , и χ .

На Рис 23 приведены трёхмерные сечения Пункаре в подпространстве торсионных углов ϕ , ψ , и χ для аланина. Границы поверхностей соответствуют уровню свободной энергии 2,74 ккал/моль. Наиболее заселённые области конформационного пространства выделены тёмным цветом. Параметр $fdiv$ был взят равным 100. График построен с использованием палитры minusgray.

7. tAutoCf

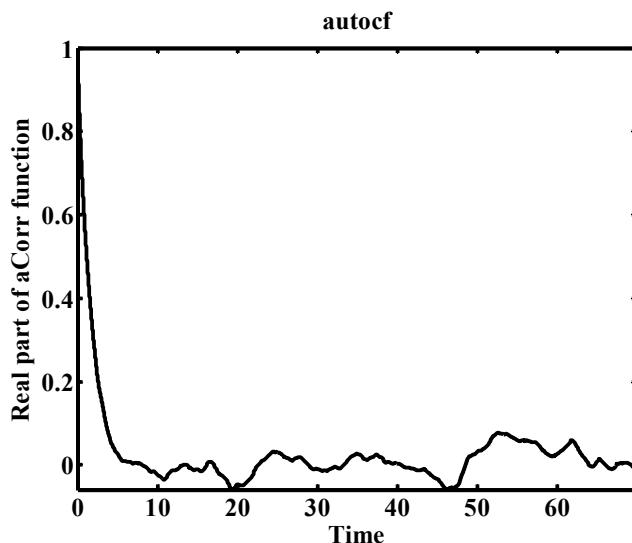


Рис 24 Автокорреляционная функция для торсионного угла.

При анализе автокорреляционных функций различают в общем случае три параметра – скорость выхода на асимптоту, характерное время затухания (τ) и величину остаточной корреляции. Скорость выхода на асимптоту на интервале времени $[0, \tau]$ говорит о скоррелированности движения по данному торсионному углу, чем быстрее спадает функция на данном интервале, тем менее скоррелировано вращение по торсионному углу. Ограниченност движение в потенциальной яме приводит к появлению остаточной корреляции. Характерное время затухания автокорреляционной функции позволяет судить о времени конформационного перехода по торсионному углу.

8. tAutoCfD

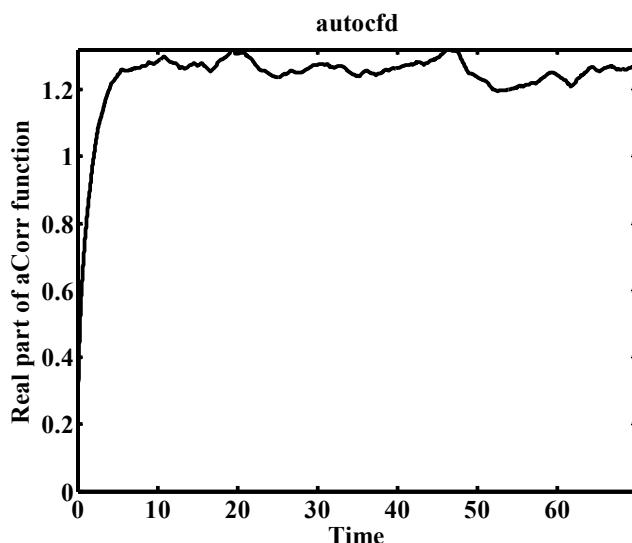


Рис 25 Нормированная автокорреляционная функция для торсионного угла.

9. tCrossCf

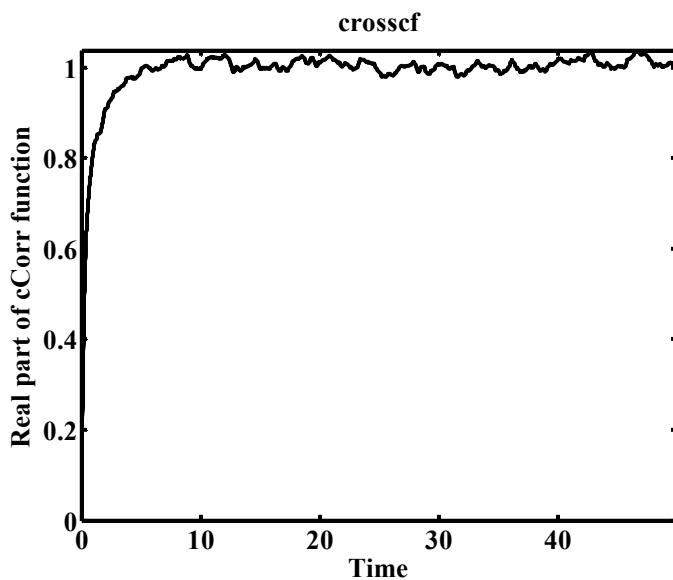


Рис 26 Кросскорреляционная функция для торсионного угла.

Значения действительной части кросскорреляционной функции могут быть как положительными, так и отрицательными. Это говорит о положительной или отрицательной корреляции двух торсионных углов. Положительная корреляция означает, что оба угла движутся в одном направлении, отрицательная – в противоположных. Корреляция может меняться скачкообразно. Если значение действительной части кросскорреляционной функции близко к нулю, движения двух торсионных углов не скоррелированы.

10.tDistDevCf

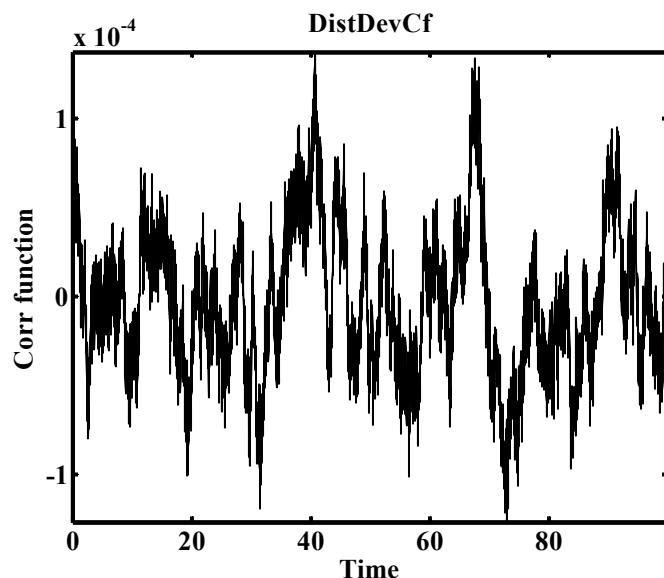


Рис 27 Корреляционная функция отклонения от среднего.

11.tDist2AixCf

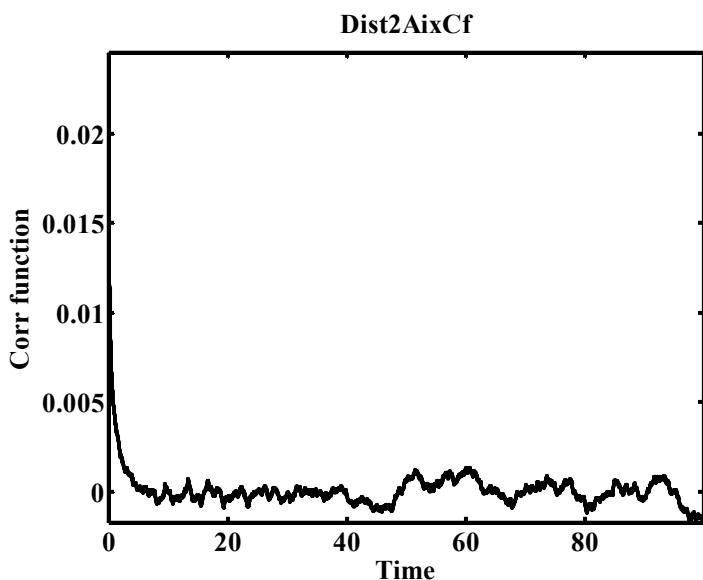


Рис 28 Кросскорреляционная функция отклонения атомов от выбранной оси.

Построение группы графиков. Проведение одномерного дисперсионного анализа. Форматы файлов nomes.dat, loadstat.m и dendrogram.m.

Если требуется построить несколько однотипных графиков, удобнее использовать приложение loadstat.m. В нём содержится также информация для проведения одномерного дисперсионного анализа и построения кластерного дерева. Имена файлов со статистиками записываются в nomes.dat. При этом надо следить, чтобы названия файлов содержали одинаковое количество символов и имели расширение dat. Кластерное дерево строится с помощью файла dendrogramXX.m, где XX – число анализируемых статистик.

Вид файла nomes.dat для анализа двумерных распределений по углам ϕ и ψ в ряду модифицированных тирозинов:

ty222d2fp2000.dat
ty322d2fp2000.dat
tyc22d2fp2000.dat
tyo22d2fp2000.dat
tyr22d2fp2000.dat
tys22d2fp2000.dat

В зависимости от количества и типа статистик в файл loadstat.m необходимо внести некоторые изменения.

Параметр, который необходимо изменить	Название параметра и пример его задания	Комментарий
Число файлов, подлежащих анализу	numeroarq=6	Будут обрабатываться шесть первых файлов из nomes.dat
Названия графиков.	titlefig(i,:)=[figstat(i,1:3) ' in water TIP3P, 2D (\phi and \psi), 2000K, 10ns'];	В названии графика будут первые три символа из названия статистики и далее – текст в апострофах.
Название файла fig с кластерным деревом	clustfig	
Название файла emf с кластерным деревом	clustris	
Столбец с данными, которые будут анализироваться в процессе дисперсионного анализа.	b(:,j)=a(:,3); pl(:,j) = sum (a(:,3));	В данном случае анализируется третий столбец. Для трёхмерных распределений это число должно быть равно 4, для двумерных – 3, для остальных – 2.
Названия файла для построения кластерного дерева.	H = dendrogram6 (Z);	Необходимо изменить номер (здесь 6) в зависимости от числа статистик. В директории также должен находиться соответствующий файл dendrogramXX.m.
Название графика с кластерным деревом	title ('Amino acids in TIP3P, 2D, angles \phi and \psi, 2000K, 10ns', 'FontSize', 16)	

В файле dendrogramXX.m нужно изменить часть, отвечающую за создание подписей к данным: 1) задать изменение переменной i в нужных пределах; 2) для каждой подписи создать/изменить две строки – case и label. Порядок названий должен строго соответствовать порядку в файле nomes.dat

```
for i=1:6
switch v(i)
case 1
    label(i,:) = 'ty2';
case 2
    label(i,:) = 'ty3';
```

```

case 3
    label(i,:) = 'tyc';
case 4
    label(i,:) = 'tyo';
case 5
    label(i,:) = 'tyr';
case 6
    label(i,:) = 'tys';
end
end

```

На Рис 29 приведён пример кластерного дерева для двадцати природных монопептидов. Анализировались двумерные распределения плотностей вероятностей по углам ϕ и ψ .

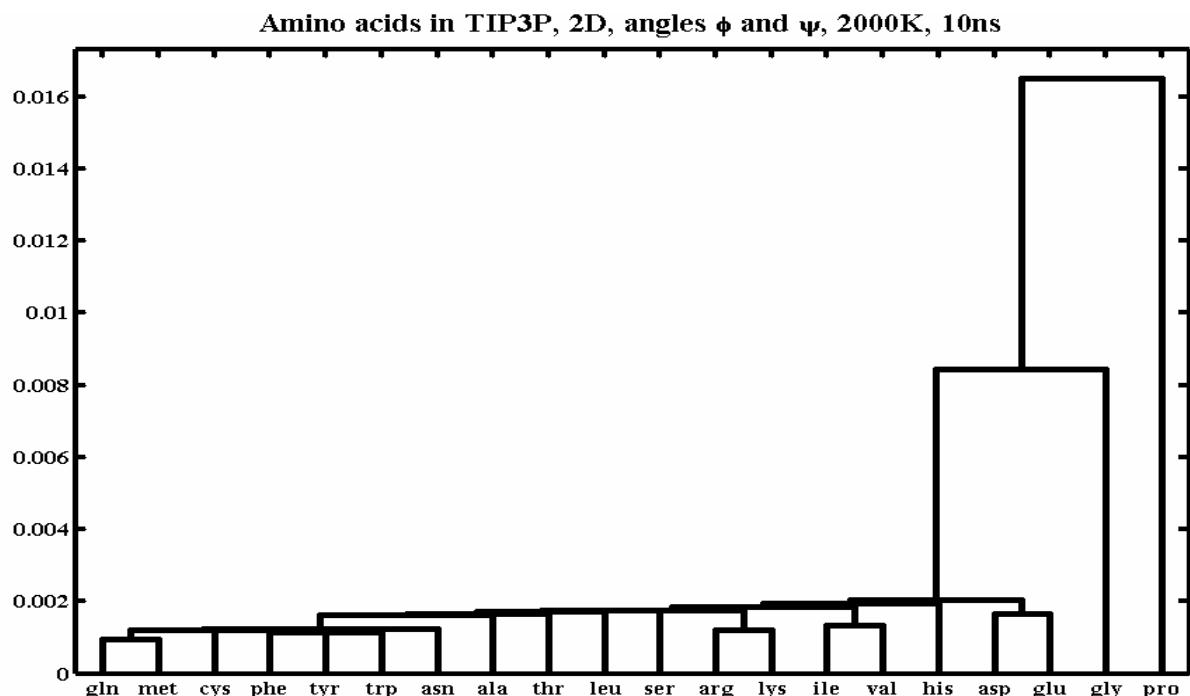


Рис 29 Кластерное дерево для двумерных распределений плотностей вероятности у двадцати природных монопептидов по углам ϕ и ψ .

2.3.2.Извлечение данных из траектории. Их обработка с помощью пакета Matlab.

Использование утилиты trjdump.exe. Формат файла trjdump.batch.

В процессе расчёта траектории все координаты и значения энергий записываются в траекторийный файл с расширением trj. Для того чтобы извлечь данные непосредственно из траектории, используется утилита trjdump.exe. Данные, которые необходимо извлечь, определяются в файле trjdump.batch. По умолчанию этот файл содержит следующую информацию:

```

;This is batch file for TrjDump utility for processing the MoDyP trajectory files
dump ./modyp.wrk/examples/pept/pept.trj into test.txt every 1 record
column time like .3f
;column coord 1 X like +.3f
;column coord 1 Y like +.3f
;column coord 1 Z like +.3f
;column vector 1 2 X like +.3f
;column vector 1 2 Y like +.3f
;column vector 1 2 Z like +.3f
;column distance 1 2 like .3f
;column angle 1 2 3 deg like .2f
column torsion 5 7 9 11 rad like .2f
;column energy kinetic
;column energy potential
;column energy total
endump

```

Строки, которые не будут обрабатываться, закомментированы точкой с запятой.

DUMP – команда извлечения данных из траектории:

Название файла с траекторией и путь к файлу (путь не нужен, если запуск trjdump производится из той же директории)	./modyp.wrk/examples/pept/pept.trj
Конечный файл с результатом	test.txt
Шаг извлечения информации из траектории	every 1 record

COLUMN – задание типов данных, которые нужно получить:

Время	time
Координата X, вместо цифры 1 указать нужный номер атома	coord 1 X
Координата Y, указать номер атома	coord 1 Y
Координата Z, указать номер атома	coord 1 Z
Проекция вектора на ось X, вместо цифр 1 и 2 указать номера двух атомов	vector 1 2 X

Расстояние между двумя атомами, вместо цифр 1 и 2 указать номера двух атомов	distance 1 2
Валентный угол, вместо цифр 1, 2 и 3 указать номера трёх атомов	angle 1 2 3
Двугранный угол, вместо цифр 5, 7, 9 и 11 указать номера четырёх атомов	torsion 5 7 9 11
Кинетическая энергия	energy kinetic
Потенциальная энергия	energy potential
Полная энергия	energy total

Запуск программы осуществляется из командной строки:

trjdump.exe trjdump.batch

Для обработки результатов в Matlab с помощью имеющихся программ в первой колонке конечного файла должно быть время. В остальных колонках должна содержаться информация об одной из характеристик. То есть, если нужно узнать координаты атомов, то для каждого атома создаётся отдельный файл, содержащий четыре колонки – время и координату по трём осям. Чтобы запустить trjdump.exe один раз и сохранить сразу несколько файлов, можно в файле trjdump.batch создать несколько последовательных блоков dump...enddump.

Построение графиков по данным, полученным с использованием trjdump.exe.

Для построения графиков автокорреляционной функции используется утилита autocorf.m. Для кросскорреляционной функции – crosscorf.m. Их запуск в рабочем окне Matlab:

autocorf('dannye.dat',tau,step)

Здесь dannye.dat – название файла с данными. Для автокорреляционной функции он должен содержать две колонки – время и значение торсионного угла. Для кросскорреляционной функции – время и значения двух торсионных углов. Максимальное время расчёта корреляции задаётся с помощью tau. Step – через какое число шагов выбирать информацию из файла dannye.dat.

Двумерные графики строятся с помощью plot_map.m. В файле с данными должна быть информация о времени и значениях двух торсионных углов.

На Рис 30 представлены результаты построения двумерного распределения по расстояниям. По оси X отложены расстояния между

атомом кислорода ацетила и водорода N-метиламина. По оси Y – расстояния между атомами кислорода и водорода в аргинине. Использовалась утилита `plot_dist2D.m`. Также нужны файлы `minusgray.m` и `loadstatdist.m`.

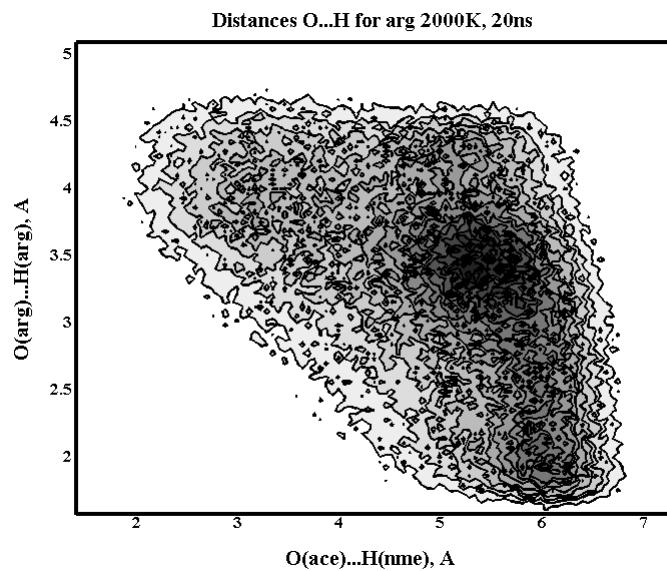


Рис 30 Двумерное распределение по расстояниям между атомами водорода и кислорода в монопептиде аргинине.

Для сравнения расстояний у нескольких объектов, удобно использовать также одномерные распределения. Для анализа степени образования водородных связей в различных растворителях (Рис 31) используется файл `plot_dist.m` совместно с `minusgray.m` и `loadstatdist.m`.

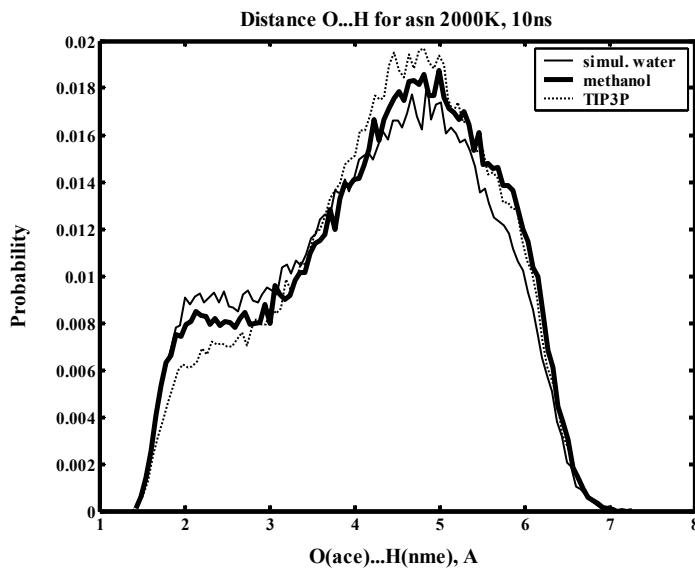


Рис 31 Одномерное распределение по расстояниям между атомами кислорода и водорода для монопептида аспарагина в различных растворителях.

3. Приложение.

3.1. Изучение динамики поведения монопептида триптофана в водном окружении.

Задача выполняется по следующей схеме.

1. Создать модифицированный монопептид триптофана ACE-TRP-NME.
2. Поместить его в ящик с водой размером 20x20x20 Å
3. Сохранить файл как wtrp.ent:

REMARK periodic box 20 20 20
ATOM 1 1H ACE 1 -0.978 0.637 6.122
ATOM 2 CH3 ACE 1 0.016 0.984 5.762
...
ATOM 7 N TRP 2 -0.201 0.040 3.511
ATOM 8 H TRP 2 -0.259 -0.848 4.015
ATOM 9 CA TRP 2 -0.243 0.057 2.057
ATOM 10 HA TRP 2 -0.706 1.014 1.726
...
ATOM 31 N NME 3 -1.594 -0.928 0.242
ATOM 32 H NME 3 -1.242 -0.139 -0.305
...
ATOM 38 O WAT 1 3.286 2.609 -0.508
ATOM 39 H1 WAT 1 3.055 2.307 -1.371
ATOM 40 H2 WAT 1 2.549 3.144 -0.267
ATOM 41 O WAT 2 -3.123 1.892 2.573
ATOM 42 H1 WAT 2 -2.673 1.796 3.395
ATOM 43 H2 WAT 2 -3.465 2.769 2.618
ATOM 44 O WAT 3 0.278 4.738 0.377
...
ATOM 785 O WAT 250 3.029 4.838 -9.753
ATOM 786 H1 WAT 250 2.664 5.637 -10.095
ATOM 787 H2 WAT 250 2.447 4.626 -9.043
CONECT 1 2
CONECT 2 1 3 4 5
CONECT 3 2
...
CONECT 786 785
CONECT 787 785
END

4. Изменить файл premd.pbatch:

;This is PreMD batch file to setup parameters data an processing of PDB's

set autor "Shaitan. K.V."

```
set autocenter on
set coloring element

load forcefield amber amber99.ff
load topology topo96new.tpl
load pdbstr pdbstr.pos

mselect amber96

process trp.ent  trp.str

end
```

;Sorry but EOF

5. Переписать файлы amber99.ff, topo96new.tpl и pdbstr.pos в текущую директорию.
6. Запустить premd.exe: premd.exe\premd.pbatch
7. Получившийся файл str переписать в директорию Md с программой modup.exe.
8. Ознакомиться с протоколом молекулярной динамики:
 - Потенциальное поле AMBER-99
 - “Длина траектории” 20 нс, температура термостата 2000 К
 - Термостаты: Берендсена и столкновительный.
 - Постоянная времени изменения скорости в термостате Берендсена $\tau = 0,5$ пс.
 - Дизэлектрическая проницаемость среды $\epsilon = 1$.
 - Радиус обрезания для электростатических взаимодействий $R_{el} = 10,5 \text{ \AA}$.
 - Радиус обрезания для взаимодействий Ван-дер-Ваальса $R_{VDW} = 8,4 \text{ \AA}$.
 - Масса виртуальных частиц $m=0,01$ аем, частота столкновений виртуальных частиц с атомами рассчитываемой молекулы $v=150 \text{ пс}^{-1}$.
 - Кубическая периодическая ячейка с ребром 20\AA.
 - Алгоритм численного интегрирования – Верле. Метод определения начальных скоростей атомов – с помощью генератора случайных чисел по распределению Maxwell'a.
 - Шаг интегрирования и набора статистических данных параллельно с расчётом траектории 1 фс.
 - Шаг записи в траекторийный файл 0,1 пс.

Примечание 1: радиус обрезания для взаимодействия Кулона следует брать примерно равным или меньшим, чем полуширина периодической ячейки.

Примечание 2: в программе Modup используется алгоритм Верле для численного интегрирования.

9. Создать файл с параметрами счёта wtrp2000.prm в соответствии с МД-протоколом:

;Parameters file

;Automatically created by MoDuryй

Version: 1.13 build 1a

```
section Mass Un. Angstrom psec Kbolts Eunits electron  
Consts 1.000 1.000 1.000 0.83144 418.4 372.704
```

```
section write graphic annotation
```

Steps 100 10 10

```
section output trajectory structure file statistics batch  
Names wtrp2000.trj wtrp.str wtrp2000.tsb
```

```
section Run Mode Max Tau Delta Tau Rvb(max) Graphical M  
Calcprm resume 10000.00 0.001 500.00 15.00
```

```
section Temperature Type Tau Freq. Mass  
Termostat 2000.00 ber+col 0.5 150.00 0.01
```

```
section eps Rloff Q12 Q13 Q14  
Qmode 1.000000 10.500000 0 0 1
```

```
section Rsoff W12 W13 W14  
VDWmode 8.400000 0 0 1
```

```
section Rhoff H12 H13 H14  
HBmode 6.825000 0 0 0
```

```
section pSx pSy pSz  
Periodic 20.000000 20.000000 20.000000
```

```
section NoWr Cent Fix TNE WVel  
Flags 0 1 0 0 0
```

,Sorry but EOF

10. Создать файл со статистиками wtrp2000.tsb для получения данных по всем возможным автокорреляционным функциям и одномерным распределениям плотности вероятности для углов ϕ , ψ и χ , а также по кросскорреляционным функциям, двумерным и трёхмерным картам для возможных сочетаний углов. Задать также расширенную статистику и распределение Maxwellла:

```

tAdvanced 10 trp2adv2000.dat
tMaxwell 50 000,000,000 "Max" trp2max2000.dat
tProb2D 16 25 90 000,000,000      "2D Poincare Map, angles Phi and Psi"
                                         trp22d2fp2000.dat
tProb2D 16 35 90 000,000,000      "2D Poincare Map, angles Phi and Chi"
                                         trp22D2fh2000.dat
tProb2D 25 35 90 000,000,000      "2D Poincare Map, angles Psi and Chi"
                                         trp22D2ph2000.dat
tProb3D 16 25 39 30 "3D Poincare Map" trp23D2000.dat
tCrossCf 16 25 10 100.000 000,000,000 "Angles Psi and Phi" trp2cf2fp2000.dat
tCrossCf 16 35 10 100.000 000,000,000 "Angles Chi and Phi" trp2cf2fh2000.dat
tCrossCf 25 35 10 100.000 000,000,000 "Angles Psi and Chi" trp2cf2ph2000.dat
tAutoCf 16 10 100.000 000,000,000 "Angle Phi" trp2af2ff2000.dat
tAutoCf 25 10 100.000 000,000,000 "Angle Psi" trp2af2pp2000.dat
tAutoCf 35 10 100.000 000,000,000 "Angle Chi" trp2af2hh2000.dat
tProbDb 16 90 000,000,000      "Angle Phi" trp2db2ff2000.dat
tProbDb 25 90 000,000,000      "Angle Psi" trp2db2pp2000.dat
tProbDb 35 90 000,000,000      "Angle Chi" trp2db2hh2000.dat
;Sorry but EOF

```

11. Создать пакетный файл trp.batch:

```
;Global presets
```

```
readprm wtrp2000.prm
```

```

var alist create
var alist set trp

for n $alist
ifexist $n2000.rlx dontrelax
set Calcprm relax 10.00 0.001 500.00 30.00
readstr w$n.str
readstat w$n2000.tsb
run ;graph_show ;runs calculation
shell echo.> $n2000.rlx
label dontrelax
next

for n $alist
set Calcprm resume 10000.00 0.001 500.00 30.00
readstr w$n.str
readstat w$n2000.tsb
run ;graph_show ;runs calculation
next
stop ;Stops batch there
;Sorry but EOF

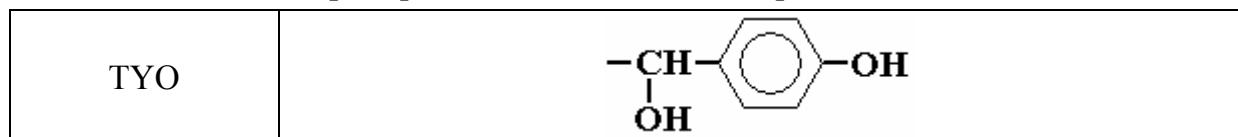
```

12. Запустить расчёт траектории: вызвать modyp.exe, задать batch-файл trp.batch, нажать Calculations→Run.
13. После расчёта построить все графики для статистик, рассчитанных параллельно с траекторией.
14. Построить одномерные и двумерные распределения расстояний между атомами кислорода и водорода (см. Рис 30-31).
15. Написать отчёт, состоящий из следующих разделов:
- Название задачи. Цель работы и краткое описание молекулы.
 - Протокол молекуллярной динамики.
 - Результаты и обсуждения (привести все графики с подписями).
 - Выводы.

3.2. Изучение динамики поведения модифицированного монопептида тирозина (с дополнительной гидроксидной группой) в столкновительной среде.

Задача выполняется по следующей схеме.

1. Создать модифицированный монопептид тирозина ACE-TYO-NME:



2. Сохранить файл как tyo.ent и отредактировать его:

```

ATOM  1 1H ACE  1    0.130  0.653 -5.434
ATOM  2 CH3 ACE  1    1.169  0.464 -5.171
ATOM  3 2H ACE  1    1.585 -0.271 -5.860
...
ATOM  7 N  TYO  2    0.354  0.379 -2.877
ATOM  8 H  TYO  2   -0.292  1.095 -3.187
ATOM  9 CA TYO  2    0.390  0.102 -1.441
ATOM 10 HA TYO  2    0.781 -0.903 -1.288
ATOM 11 C  TYO  2   -1.022  0.175 -0.847
ATOM 12 O  TYO  2   -1.665  1.223 -0.909
ATOM 13 CB TYO  2    1.345  1.092 -0.754
ATOM 14 O1H TYO  2    2.332  0.973 -1.225
ATOM 15 2HB TYO  2    0.979  2.105 -0.945
ATOM 16 CG TYO  2    1.481  0.884  0.748
ATOM 17 CD1 TYO  2    0.686  1.625  1.645
ATOM 18 HD1 TYO  2   -0.042  2.332  1.273
ATOM 19 CD2 TYO  2    2.425 -0.034  1.245
ATOM 20 HD2 TYO  2    3.041 -0.601  0.562

```

```

ATOM  21 CE1 TYO  2    0.836  1.455  3.032
ATOM  22 HE1 TYO  2    0.224  2.032  3.707
ATOM  23 CE2 TYO  2    2.586 -0.204  2.631
ATOM  24 HE2 TYO  2    3.325 -0.894  3.007
ATOM  25 CZ  TYO  2    1.793  0.539  3.533
ATOM  26 OH  TYO  2    1.971  0.372  4.877
ATOM  27 HH  TYO  2    1.403  0.922  5.424
ATOM  28 H1  TYO  2    2.898  1.717 -0.920
ATOM  29 N   NME  3   -1.431 -0.895 -0.147
...
ATOM  34 3HA NME  3   -3.183 -1.941  0.295
CONECT 1  2
CONECT 2  1  3  4  5
...
CONECT 31 29 32 33 34
CONECT 32 31
CONECT 33 31
CONECT 34 31
END

```

3. Создать описание остатка в топологическом справочнике tpl:

```

*****
;Residue of Modified Tyrosine, created by Kovalenko I.B.
residue TYO inchain automatic amber96
incoming 1
outgoing 5

```

tag	PDB	Type	GType	Charge	Comment
atom	N	N	3	-0.3566236	;1
atom	H	H	1	0.1905376	;2
atom	CA	CT	4	0.03101015	;3
atom	HA	H1	1	0.08286393	;4
atom	C	C	3	0.285841	;5
atom	O	O	1	-0.2733755	;6
atom	CB	CT	4	0.07792568	;7
atom	O1H	OH	2	-0.2795496	;8
atom	2HB	H1	1	0.05034775	;9
atom	CG	CA	3	-0.02869701	;10
atom	CD1	CA	3	-0.05031061	;11
atom	HD1	HA	1	0.06630892	;12
atom	CD2	CA	3	-0.0615797	;13
atom	HD2	HA	1	0.07608414	;14
atom	CE1	CA	3	-0.1007528	;15
atom	HE1	HA	1	0.05654275	;16
atom	CE2	CA	3	-0.08503675	;17
atom	HE2	HA	1	0.07387966	;18

```

atom  CZ  C    3   0.1236172 ;19
atom  OH  OH   2   -0.274725 ;20
atom  HH  HO   1   0.1973934 ;21
atom  H1  HO   1   0.1725425 ;22

bond  1  2  ;1
bond  1  3  ;2
bond  3  4  ;3
bond  3  5  ;4
bond  3  7  ;5
bond  5  6  ;6
bond  7  8  ;7
bond  8 22
bond  7  9  ;8
bond  7 10  ;9
bond 10 11  ;10
bond 10 13  ;11
bond 11 12  ;12
bond 11 15  ;13
bond 13 14  ;14
bond 13 17  ;15
bond 15 16  ;16
bond 15 19  ;17
bond 17 18  ;18
bond 17 19  ;19
bond 19 20  ;20
bond 20 21  ;21

```

endr ;23.03.01

4. Изменить файл premd.pbatch:

;This is PreMD batch file to setup parameters data an processing of PDB's

```

set autor "Shaitan K.V."
set autocenter on
set coloring element

load forcefield amber amber99.ff
load topology topo96new.tpl
load pdbstr pdbstr.pos

```

mselect amber96

process tyo.ent tyo.str

```

end
;Sorry but EOF

```

5. Переписать файлы amber99.ff, topo96new.tpl и pdbstr.pos в текущую директорию.
6. Запустить premd.exe: premd.exe

```
premd.pbatch
```
7. Получившийся файл str переписать в директорию Md с программой modyp.exe.
8. Ознакомиться с протоколом молекулярной динамики:
 - Потенциальное поле AMBER-99
 - “Длина траектории” 20 нс, температура термостата 2000 К
 - Термостаты: Берендсена и столкновительный.
 - Постоянная времени изменения скорости в термостате Берендсена $\tau = 0,5$ пс.
 - Диэлектрическая проницаемость среды $\epsilon = 1$.
 - Радиус обрезания для электростатических взаимодействий $R_{el} = 20 \text{ \AA}$.
 - Радиус обрезания для взаимодействий Ван-дер-Ваальса $R_{VDW} = 16 \text{ \AA}$.
 - Масса виртуальных частиц $m=18$ аем, частота столкновений виртуальных частиц с атомами рассчитываемой молекулой $v=55 \text{ пс}^{-1}$.
 - Алгоритм численного интегрирования – Верле. Метод определения начальных скоростей атомов – с помощью генератора случайных чисел по распределению Maxwellла.
 - Шаг интегрирования и набора статистических данных параллельно с расчётом траектории 1 фс.
 - Шаг записи в траекторийный файл 0,1 пс.
9. Создать файл с параметрами счёта tyo2000.prm в соответствии с МД-протоколом:

```
;Parameters file
;Automatically created by MoDury
Version: 1.13 build 1a
```

```
section Mass Un. Angstrom psec Kbolts Eunits electron
Consts 1.000 1.000 1.000 0.83144 418.4 372.704
```

```
section write graphic annotation
Steps 100 10 10
```

```
section output trajectory structure file statistics batch
Names wtyo2000.trj wtyo.str wtyo2000.tsb
```

```
section Run Mode Max Tau Delta Tau Rvb(max) Graphical M
Calcprm vstart 10000.00 0.001 500.00 15.00
```

```

section Temperature Type Tau Freq. Mass
Termostat 2000.00 ber+col 0.5 55.00 18.0

section eps Rloff Q12 Q13 Q14
Qmode 1.000000 10.500000 0 0 1

section Rsoff W12 W13 W14
VDWmode 8.400000 0 0 1

section Rhoff H12 H13 H14
HBmode 6.825000 0 0 0

section pSx pSy pSz
Periodic 100.000000 100.000000 100.000000

section NoWr Cent Fix TNE WVel
Flags 0 1 0 0 0
;Sorry but EOF

```

10. Создать файл со статистиками tyo2000.tsb для получения данных по всем возможным автокорреляционным функциям и одномерным распределениям плотности вероятности для углов ϕ , ψ и χ , а также по кросскорреляционным функциям, двумерным и трёхмерным картам для возможных сочетаний углов. Задать также расширенную статистику и распределение Максвелла:

```

tAdvanced 10 tyo2adv2000.dat
tMaxwell 50 000,000,000 "Max" tyo2max2000.dat
tProb2D 16 25 90 000,000,000 "2D Poincare Map, angles Phi and Psi"
                                         tyo22d2fp2000.dat
tProb2D 16 35 90 000,000,000 "2D Poincare Map, angles Phi and Chi"
                                         tyo22D2fh2000.dat
tProb2D 25 35 90 000,000,000 "2D Poincare Map, angles Psi and Chi"
                                         tyo22D2ph2000.dat
tProb3D 16 25 39 30 "3D Poincare Map" tyo23D2000.dat
tCrossCf 16 25 10 100.000 000,000,000 "Angles Psi and Phi" tyo2cf2fp2000.dat
tCrossCf 16 35 10 100.000 000,000,000 "Angles Chi and Phi" tyo2cf2fh2000.dat
tCrossCf 25 35 10 100.000 000,000,000 "Angles Psi and Chi" tyo2cf2ph2000.dat
tAutoCf 16 10 100.000 000,000,000 "Angle Phi" tyo2af2ff2000.dat
tAutoCf 25 10 100.000 000,000,000 "Angle Psi" tyo2af2pp2000.dat
tAutoCf 35 10 100.000 000,000,000 "Angle Chi" tyo2af2hh2000.dat
tProbDb 16 90 000,000,000 "Angle Phi" tyo2db2ff2000.dat
tProbDb 25 90 000,000,000 "Angle Psi" tyo2db2pp2000.dat
tProbDb 35 90 000,000,000 "Angle Chi" tyo2db2hh2000.dat
;Sorry but EOF

```

11. Создать пакетный файл trp.batch:

;Global presets

readprm tyo2000.prm

var alist create

var smode create

var alist set tyo

for n \$alist

ifexist \$n2000.rlx dontrelax

set Calcprm relax 10.00 0.001 500.00 30.00

readstr w\$n.str

readstat w\$n2000.tsb

run ;graph_show ;runs calculation

shell echo.> \$n2000.rlx

label dontrelax

next

for n \$alist

set Calcprm resume 10000.00 0.001 500.00 30.00

readstr w\$n.str

readstat w\$n2000.tsb

run ;graph_show ;runs calculation

next

stop ;Stops batch there

;Sorry but EOF

12. Запустить расчёт траектории: вызвать modyp.exe, задать batch-файл trp.batch, нажать Calculations→Run.

13. После расчёта построить все графики для статистик, рассчитанных параллельно с траекторией.

14. Построить одномерные и двумерные распределения расстояний между атомами кислорода и водорода (см. Рис 30-31).

15. Написать отчёт, состоящий из следующих разделов:

- Название задачи. Цель работы и краткое описание молекулы.
- Протокол молекулярной динамики.
- Результаты и обсуждения (привести все графики с подписями).
- Выводы.

3.3. Изучение динамики модифицированного полипептида СЕМАКС-05. Пример отчёта.

Целью задачи было проанализировать динамическое поведение модифицированного пептида Семакс05.

Исходная структура пептида: Met Glu His Phe Pro Gly Pro.

Модифицированная структура: Met Asp His Phe Pro Gly Pro.

Пептид Семакс является ноотропным веществом, улучшающим память, умственные способности, как при нормальном состоянии, так и при нервно–дегенеративных заболеваниях.

Метод молекулярной динамики позволяет моделировать детальную микроскопическую картину внутренней подвижности макромолекулы. В методе молекулярной динамики рассчитываются классические (ニュートンовские) траектории движения макромолекулы в силовом поле эмпирического атом-атомного потенциала.

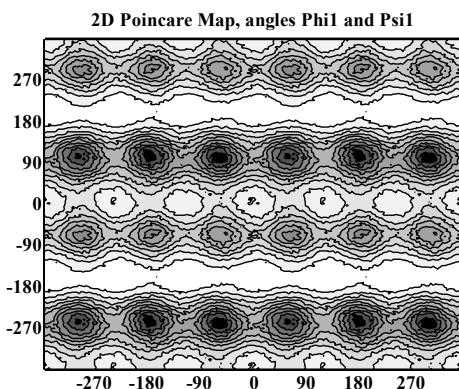
По результатам анализа модифицированных пептидов по различным остаткам строится кластерное дерево.

Протокол молекулярной динамики

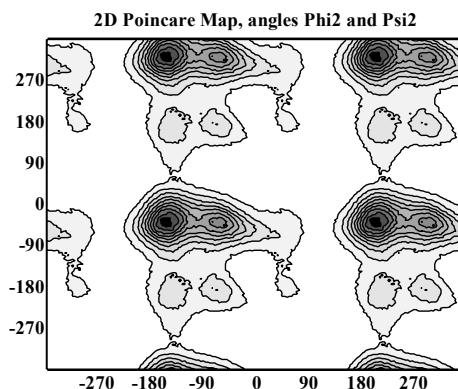
1. Потенциальное поле: Amber99.
2. Длина траектории: 10нс.
3. Температура: 2000К.
4. Термостаты: Берендсена и столкновительный.
5. Постоянная времени в термостате Берендсена: 0.5 пс.
6. Масса виртуальной частицы в столкновительном термостате: 18 а.е.м.
7. Частота столкновения виртуальных частиц с атомами в расчитываемой системе в столкновительном термостате: 55 пс⁻¹.
8. Диэлектрическая проницаемость среды: ε=1.
9. Радиус обрезания для кулоновского взаимодействия: R_{el}=21 Å.
10. Радиус обрезания для взаимодействия Ван-дер-Ваальса: R_{VDW}=16,8 Å.
11. Использовалась кубическая периодическая ячейка размером 100x100x100 Å³.
12. Шаг интегрирования: δ=1 фс.
13. Шаг записи в траекторийный файл: 0,1 пс.
14. Шаг записи в файл статистики: 1 фс.
15. Для численного интегрирования использовался алгоритм Верле.
16. Начальные скорости задавались в соответствии с распределением Максвелла с помощью генератора случайных чисел.

Результаты и обсуждение.

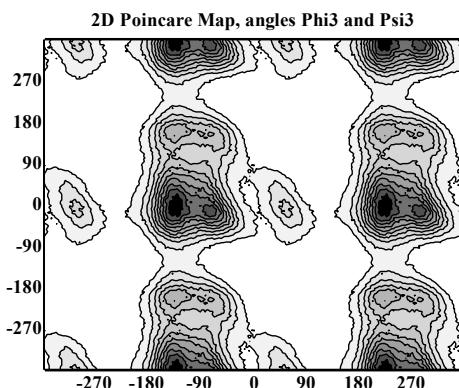
Двумерные карты распределения плотностей вероятности для углов ϕ и ψ в аминокислотных остатках.



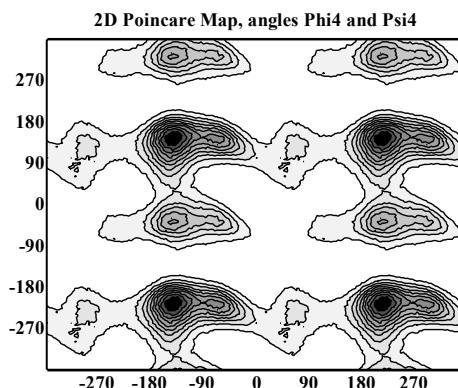
Метионин



Аспарагиновая к-та



Гистидин



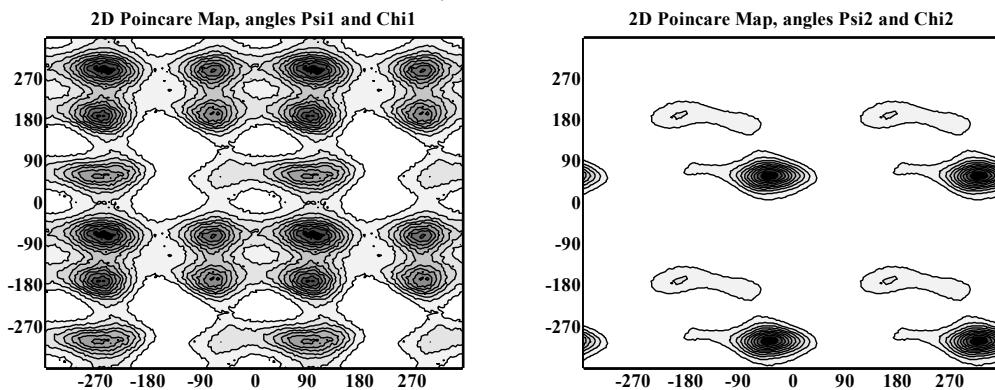
Фенилаланин

При анализе двумерных карт распределения плотностей вероятности в данном случае выявляется следующее:

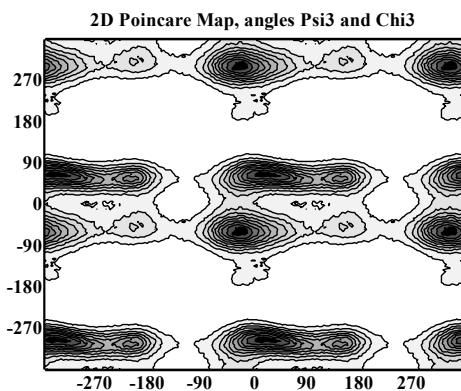
- метионин имеет несколько локальных минимумов и более подвижен, так как является концевым остатком.
- аспарагиновая к-та имеет два локальных минимума, из которых один соответствует правой π -спирали, второй – правой α -спирали, наиболее вероятна правая α -спираль.
- гистидин имеет пять энергетических минимумов. Самый глубокий минимум на карте (-120;0) не соответствует какой-либо стандартной вторичной структуре. Наиболее вероятными конформациями являются: антипараллельная β структура (-120;120) и левая 3_{10} спираль (60;30).

- фенилаланин имеет 5 энергетических минимумов, среди которых минимумы (-120;-45), (-60;-45), (70;120), (-60;120) не соответствуют какой-либо стандартной вторичной структуре. Наиболее вероятна антипараллельная β -конформация, соответствующая минимуму (-120;120).

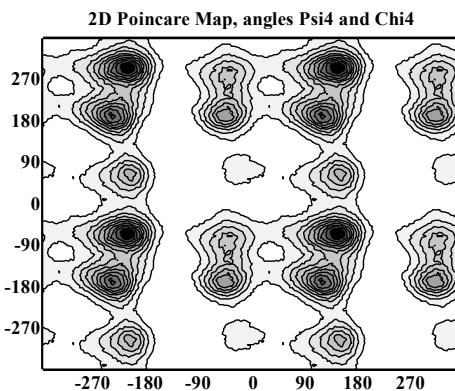
Двумерные карты распределения плотностей вероятности для углов ψ и χ .



Метионин



Аспарагиновая к-та

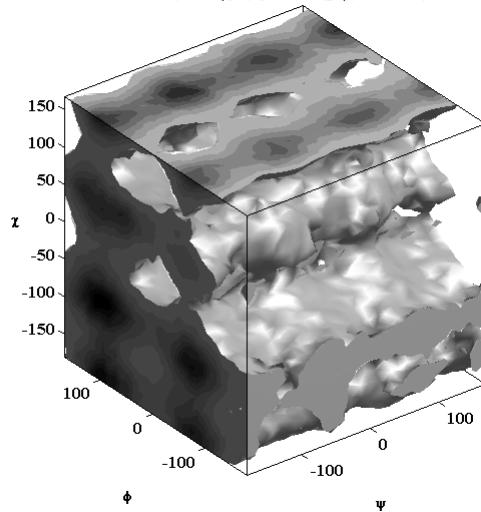


Гистидин

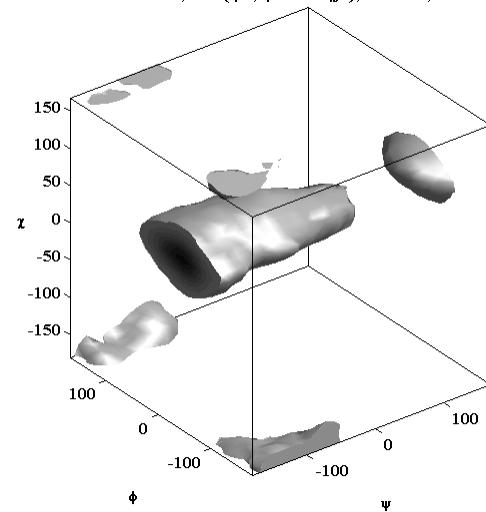
Фенилаланин

Трёхмерные карты распр. плотностей вер. для углов φ , ψ и χ .

SEMAX 05, 3D (ψ_1 , ϕ_1 and χ_1), 2000K, 10ns

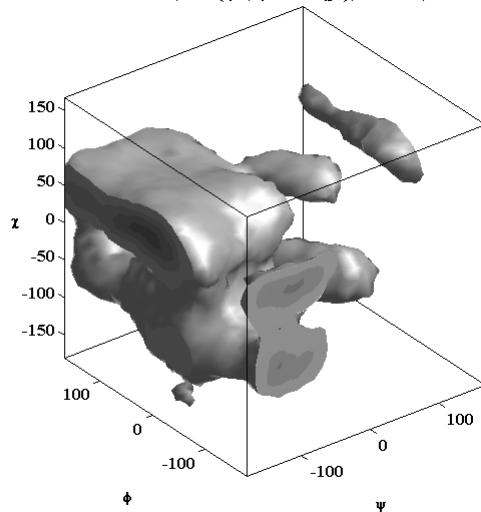


SEMAX 05, 3D (ψ_2 , ϕ_2 and χ_2), 2000K, 10ns



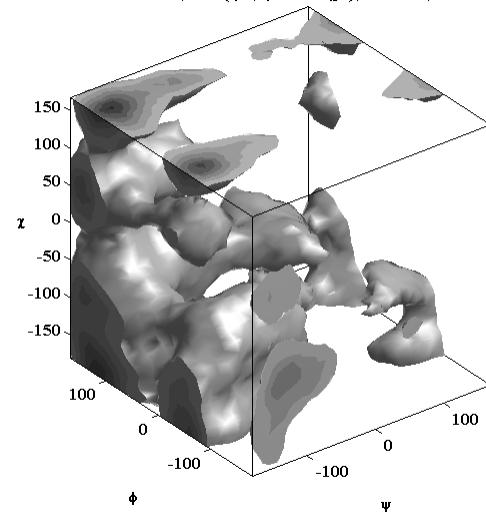
Метионин

SEMAX 05, 3D (ψ_3 , ϕ_3 and χ_3), 2000K, 10ns



Аспарагиновая к-та

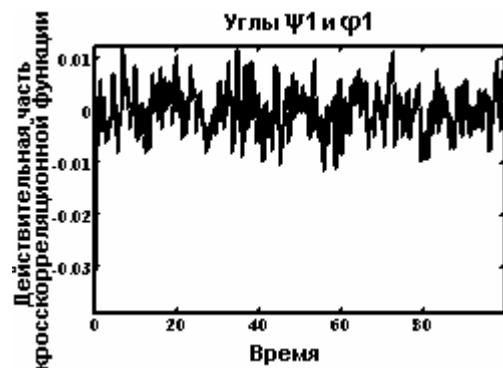
SEMAX 05, 3D (ψ_4 , ϕ_4 and χ_4), 2000K, 10ns

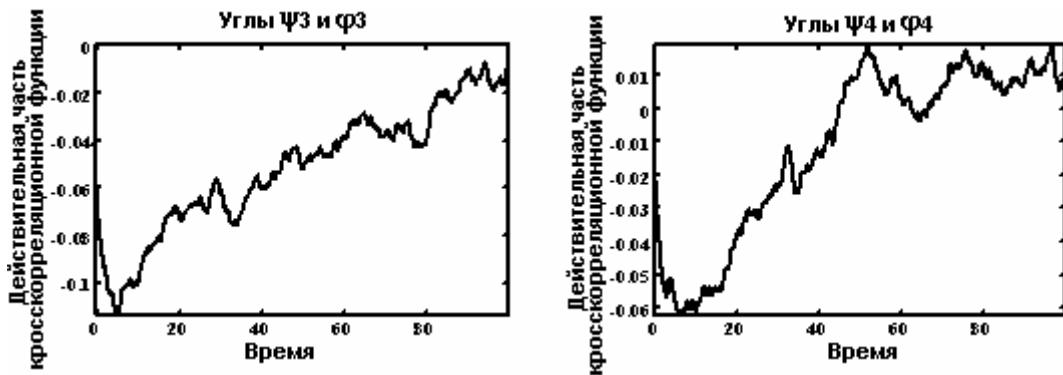


Гистидин

Фенилаланин

Кросскорреляционные функции.





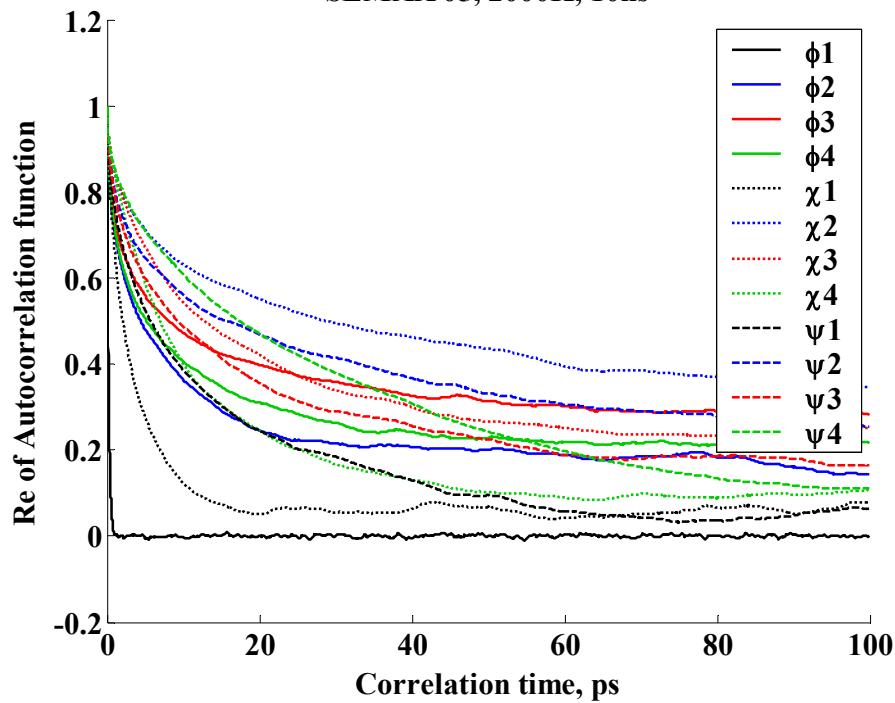
Функция расстояния между метионином и фенилаланином



Автокорреляционная функция для углов ϕ , ψ и χ .

Автокорреляционные функции для углов ϕ , ψ и χ в остатках Met-Asp-His-Phe (нумерация остатков проводится с N-конца пептида).

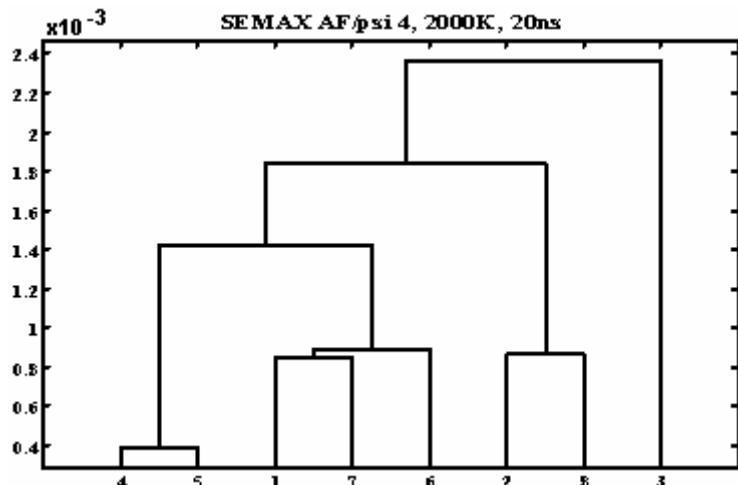
SEMAX 05, 2000K, 10ns



На графике наблюдаются несколько типов зависимостей для автокорреляционных функций. Так, например, автокорреляционная функция, характеризующая динамику

- угла ϕ метионина (самый нижний график) отражает ситуацию, связанную с наибольшей свободой вращения, что обусловлено концевым положением остатка метионина;
- угла ψ гистидина (график над предыдущим) отражает большую зажатость данного угла по сравнению с предыдущим случаем;
- угла ψ фенилаланина (самый верхний график) отражает ситуацию, в которой вращение сильно затруднено, что обусловлено положением остатка в середине пептидной цепи.

Одномерный дисперсионный анализ автокорреляционных функций углов ψ в ряде модификаций семакса.



1. семакс01 (Met Glu His Phe...)
2. семакс02 (Met Glu His Phe-D...)
3. семакс05 (Met Asp His Phe...)
4. семакс09 (Cys Glu His Phe...)
5. семакс13 (Phe-D His Glu Met...)
6. семакс15 (Phe His Glu Met...)
7. семакс17 (Gly Glu His Phe...)
8. семакс18 (Lys Glu His Phe...)

На графике наблюдаются три типа поведения всех углов (граница сечения – $1.5 \cdot 10^{-3}$). Можно отметить, что замена одного остатка – во втором положении Glu на Asp – больше всего влияет на свойства пептида по сравнению с заменами других остатков.

Литература.

1. M.P.Allen and D.J.Tildesley, Computer Simulation of Liquids, Oxford: Clarendon Press, 2002.
2. Э.Э.Шноль, А.Г. Гривцов и.др., Метод молекулярной динамики в физической химии, М.: Наука, 1996.
3. В.Г.Дашевский, Конформации органических молекул, М.: Химия, 1974.
4. С.Мидзусима, Строение молекул и внутреннее вращение, М.: Изд-во иностр.лит., 1957.
5. О.М.Полторак, Термодинамика в физической химии, М.: Высш. шк., 1991.
6. И.Г.Каплан, Введение в теорию межмолекулярных взаимодействий, М.: Наука, 1982.
7. Э.А.Мелвин-Хьюз, Физическая химия, М.: ИЛ, 1962.
8. A.S.Lemak and N.K.Balabaev, A comparison between collisional dynamics and Brownian dynamics, // Molecular Simulation, 1995,15, 223-231.
9. A.S.Lemak and N.K.Balabaev, Molecular dynamics simulation of polymer chain in solution by collisional dynamics method, // J.Comput.Chem., 1996,17, 1685-1695.
10. L.D.Landau and E.Teller, On the theory of sound dispersion, // Physik.Zeits.Sowjetunion, 1936,10, 34-43.
11. В.Л.Голо, К.В.Шайтан, Динамический атTRACTор в термостате Берендсена и медленная динамика биомакромолекул, // Биофизика, 2002, 47 (4), 611-617.
12. Х.Вестерхоф, К. ван Дам, Термодинамика и регуляция превращений свободной энергии в биосистемах, М.: Мир, 1992.
13. Л.С.Полак, М.Я.Гольденберг, А.А.Левицкий, Вычислительные методы в химической кинетике, М.: Наука, 1984.
14. К.В.Шайтан, А.А.Беляков, К.М.Леонтьев, С.С.Сарайкин, М.Г.Михайлук, К.Б.Егорова, М.В.Орлов, Геометрия энергетической поверхности и конформационная динамика: от

углеводородов - к белкам и пептидам, // Хим.физ., 2003, 22 (2), 57-68.

15. Х.Аренс, Ю.Лёйтер, Многомерный дисперсионный анализ, М.: Финансы и статистика, 1985.
16. Д.Худсон, Статистика для физиков, М.: Мир, 1970.
17. Г.Шеффе, Дисперсионный анализ, М.: Наука, 1980.
18. Н.Ф.Степанов, В.И.Пупышев, Квантовая механика молекул и квантовая химия, М.: МГУ, 1991.
19. Н.Ф.Степанов, Квантовая механика и квантовая химия, М.: Мир, 2001.
20. К.В.Шайтан, А.В.Немухин, Д.А.Фирсов, Т.В.Богдан, И.А.Тополь, Электронно-конформационные взаимодействия и значение эффективных зарядов на атомах в пептидах, // Мол.биол., 1997, 31, 109-117.
21. Ю.А.Овчинников, Биоорганическая химия, М.: Просвещение, 1987.
22. А.В.Финкельштейн, О.Б.Птицын, Физика белка: Курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями, М.: Книжный дом "Университет", 2002.

Дополнительная литература.

1. C.L.Brooks, M.Karplus, and B.M.Pettit, Proteins: A theoretical perspective of dynamics, structure and thermodynamics. In: Advances in chemical physics. V.LXXI (ed I.Prigogine & S.A.Rice). N.-Y.,1987.
2. J.A.McCammon and S.C.Harvey // Dynamics of Proteins and Nucleic Acids. C.: Cambr. Univ. Press, 1987.
3. T.Noguti, and N.Go // Proteins: Structure, Function, and Genetics, 1989, 5, 97-138.
4. K.V.Shaitan, Protein dynamics and new approaches to the molecular mechanisms of protein functioning. In: Stochastic Dynamics of Reacting Biomolecules (ed. W. Ebeling, Yu. Romanovsky, L. Schimansky-Geier). World Scientific, 2003, 283-308.

5. K.B.Egorova, K.V.Shaitan, and A.Yu.Ermilov, Molecular Dynamics of Strained Retinal in Various Electronic States. // IJQC, 2004, 96, 219-225.
6. К.В.Шайтан, М.Г.Михайлюк., К.М.Леонтьев, С.С.Сарайкин, А.А.Беляков, Влияние дисульфидных связей на динамику лизоцима. // Биофизика 2003, **48**, 2, 210-216.
7. К.В. Шайтан, А.А. Беляков, Молекулярная динамика олигопептидов. 4. Динамические особенности часто и редко встречающихся дипептидных фрагментов белков // Биофизика 2002, **47**, 2, 219-227.
8. К.В.Шайтан, М.Г.Михайлюк., К.М.Леонтьев, С.С.Сарайкин, А.А.Беляков, Молекулярная динамика изгибных флуктуаций элементов вторичной структуры белков. // Биофизика 2002, **47**, 411-419.
9. А.Г.Ивайкина, Н.К.Балабаев, К.В.Шайтан, Определение вклада пептидной структуры в энергетику реакций окисления-восстановления белков, содержащих Fe4S4 кластеры с помощью компьютерных МД экспериментов. // Биофизика, 2001, **46**, 589.
10. К.В.Шайтан, А.Я.Муковский, А.А.Беляков, С.С.Сарайкин, Статистические распределения дипептидов в белковых структурах и динамические свойства некоторых белковых фрагментов. // Биофизика, 2000, **45**, 399-406.
11. К.В.Шайтан, С.С.Сарайкин, Влияние амплитуды флуктуаций на коэффициент трения броуновского осциллятора в водной среде. // Биофизика, 2000, **45**, 407-413.
12. К.В.Шайтан, С.С.Сарайкин, А.К.Васильев, М.Г.Михайлюк, О влиянии электронного строения и динамических свойств радиопротекторов на их биологическую активность. // Биофизика, 1999, **44**, 668-675.
13. K.V. Shaitan, M.D. Ermolaeva, and S.S. Saraikin, Nonlinear dynamics of the molecular systems and the correlations of internal motions in the oligopeptides. // Ferroelectrics, 2000, 220, 205-220.
14. К.В.Шайтан, П.П.Пустошилов, Молекулярная динамика монослоя стеариновой кислоты. // Биофизика, 1999, **44**, 436-441.
15. К.В.Шайтан, М.Д.Ермолаева, С.С.Сарайкин, Молекулярная динамика олигопептидов. 3. Карты уровней свободной энергии модифицированных дипептидов и динамические корреляции в аминокислотных остатках. // Биофизика, 1999, **44**, 18-21.

16. К.В. Шайтан, М.Д. Ермолаева, Н.К. Балабаев, А.С. Лемак, М.В. Орлов, Молекулярная динамика олигопептидов. 2. Корреляционные функции внутренних степеней свободы модифицированных дипептидов. // 1997, **42**, 3, 558-565.
17. К.В.Шайтан, Н.К.Балабаев, А.С.Лемак, М.Д.Ермолаева, А.Г.Ивайкина, О.С.Кислюк, М.В.Орлов, Е.В.Гельфанд, Молекулярная динамика олигопептидов. 1. Использование длинных траекторий и высоких температур для определения статистического веса конформационных подсостояний. // Биофизика, 1997, **42**, 47-53.
18. Н.К.Балабаев, А.С.Лемак, К.В.Шайтан, Молекулярная динамика и электронно-конформационные взаимодействия в ферредоксине. // Мол.биол., 1996, **30**, 1348-1356.
19. К.В.Шайтан, Динамика электронно-конформационных переходов в белках и физические механизмы функционирования биомакромолекул. // Мол.биол.,1992, **26**, 264-284.
20. К.В.Шайтан, Динамика электронно-конформационных переходов и новые подходы к физическим механизмам функционирования биомакромолекул. // Биофизика, 1994, **39**, 949-967.
21. К.В.Шайтан, Физические механизмы конформационной подвижности биополимеров. // В сб.: Равновесная динамика структуры биополимеров, Пущино, 1990, 9-19.
22. A.S.Lemak, Collisional dynamics for molecules with constraints. Preprint NCBI, Pushchino, 1992.
23. A.S.Lemak and N.K Balabaev, On the Berendsen thermostat. // Molecular Simulation, 1994, **13**, 177-187.
24. Н.К.Балабаев, А.А.Нурисламов, И.В.Упоров, К.В.Шайтан, Молекулярная динамика олигопептидов и их структурно-функциональная организация. // В сб.: Математические и вычислительные методы в биологии. Биомолекулярные системы. Пущино, 1987, 3-11.
25. К.В.Шайтан, Энергетическая поверхность и конформационная динамика молекул. // Электрохимия, 2003, **39**, 2, 212-219.
26. N.K.Balabaev, A.A.Darinskii, I.M.Neelov, A.Zaremba, and F.Sundholm Computer Simulation of a Liquid-Crystal System of Semirigid Rodlike Linear Molecules // Polymer Science, Ser. A, 2002, **44**, 11, 1146–1154.

27. А.А.Берлин, М.А.Мазо, Н.К.Балабаев, Ю.К.Товбин. Молекулярно-динамическое поведение одно- и двухкомпонентных систем в узких щелевидных порах. // Химическая физика, 2002, **21**, 2, 3-8.
28. В.В.Корнилов, А.Л.Рабинович, Н.К.Балабаев, Исследование структуры и свойств полиненасыщенных липидных монослоев методом молекулярной динамики // Журнал физической химии. 2002, **76**, 11, 2018-2022.
29. Н.К.Балабаев, А.А.Даринский, И.М.Неелов, Н.В.Лукашева, И.Эмри, Молекулярно-динамическое моделирование двухмерного полимерного расплава. // Высокомолек. соед., Сер. А, 2002, **44**, 7, 1228-1239.
30. А.А.Берлин, О.В.Гендельман, М.А.Мазо, Л.И.Маневич, Н.К.Балабаев, Плавление кристаллов из упругих и леннард-джонсовых сферических частиц. // Доклады АН, 2002, **382**, 6, 798-801.
31. К.В. Шайтан, С.С. Сарайкин, Метод молекулярной динамики, 1999, <http://www.moldyn.ru/library/md/default.htm>

Более полный список статей, а также ссылки на них можно найти на сайте www.moldyn.ru в разделе “Библиотека”.

Замеченные опечатки

Стр.	Строка	Напечатано	Следует читать
7	11 св.	сил действующих	Сил, действующих
8	1 св.	(7)U _{vw}	(7), U _{vw}
37	4 св.	$U = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - 2\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{10} \right)$	$U = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^{10} \right)$
47	5 св.	взаимодействий Кулона	кулоновских взаимодействий
47	9 св.	0 записывать	0 - записывать
51	2 св.	шагах интегрирования. С -	шагах интегрирования; С -
61	11 св.	aCorr	cCorr
86	19 св.	var smode create	; var smode create
87	6 св.	(см. Рис 30Рис31)	(см. Рис 30-31)

Примечание: в текстах файлов пакета Modup сохранена орфография разработчиков пакета.

Шайтан Константин Вольдемирович
доктор физико-математических наук



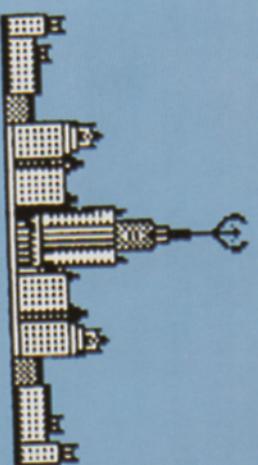
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.В. ПОМОНОСОВА

профессор. В 1971г. с отличием окончил Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова. Автор 160 научных работ по стохастической теории элементарных процессов с участием биомакромолекул и молекулярной динамике. Свыше 2,5 лет читает курсы лекций по теоретической физике и динамике макромолекул на кафедре биофизики и кафедре бионженерии Биологического факультета МГУ. Автор ряда научно-популярных статей и Соросовском образовательном журнале.

Научные интересы:

диамагнитизм, белков, биомембранные олигопептидов, компьютерное моделирование функционально активных молекулярных конструкций и наноструктур.

Биологический факультет
Отделение биофизики



К.В. Шайтан, К.Б. Терёшкина

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИНАМИКА БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ

Методическое пособие



Терёшкина Ксения Борисовна. В 2002г. с отличием закончила кафедру биофизики Биологического факультета МГУ. Ассистент кафедры биоинженерии Биологического факультета МГУ. Научные интересы: молекулярная динамика белков и пептидов в различных средах, электронная структура и поверхности потенциальной энергии биологических макромолекул, неэмпирические методы квантовой химии, методы статистической термодинамики.

