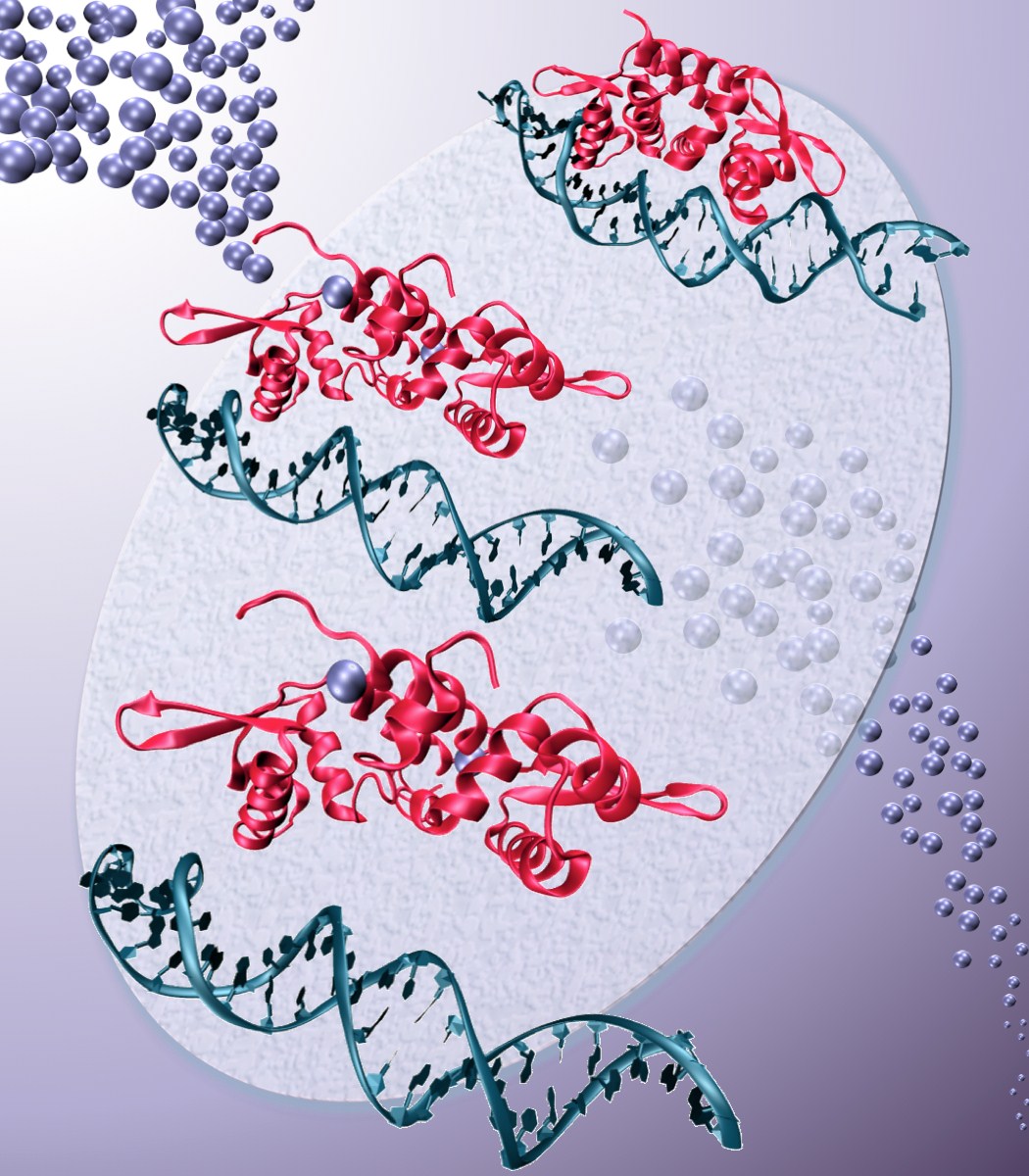
**Amber 12 参考教程**



1.简介

Amber是一套让用户能够进行分子动力学模拟的程序组，特别是在生物分子上。单个的程序没有一个使用这个名称，但各部分能很好地协同工作，并提供了许多强大的常用计算框架。[1,2]Amber程序有时也用作经验力场的参考计算。[3，4]然而，应当认识到，该代码和力场是分开的：若干其他计算程序包已经实施了Amber力场的计算，并且Amber程序组也可以计算其他力场。补充说明，该力场是在公开的，而程序代码需要授权许可协议。

Amber软件组分为两部分：AmberTools12，一组免费提供的多数遵循GPL证书的程序的合集，Amber12，这是围绕Sander和pmemd模拟程序为中心，除继续以前证书协议外，也受更有约束力的证书限制。您需要安装两个部分，首先是AmberTools。

Amber12（2012）与2010年4月发布的Amber11比较，有显著的改进。具体改进请参阅<http://ambermd.org>上的描述。

1.1．接着要读什么

每个人都应该阅读（或至少略读）AmberTools 12参考手册的第1.1节。即使你是一位经验丰富的Amber用户，这里可能有一些你忽略了的，或全新的功能，这些是有帮助的。

如果要安装该软件包请参阅1.2节。新用户应该参考1.4节的指导信息。在Amber网站http://ambermd.org上也有提示和例子。虽然Amber在刚出现时可能极为复杂，但在过去的几年（改进）中，使用起来已经变得更容易，总得来说，一旦你理解了基本架构和选项的选择，Amber还是相当简单直白的。特别是，我们尽力编写的教程，使新用户也能使用它。成千上万的人已经学会了使用Amber;不要轻易气馁。

如果您想了解更多关于基本生化模拟技术，有很多好书可以参考，从入门的描述，[5,6]到液态模拟的标准方法，[7,8]到很多作者合编的涵盖很多生物分子建模的重要方面的书籍。[9-11]寻找和你可能想进行的模拟相似的论文“范例”，通常也是一个好主意。

1.2。Amber12的安装

安装说明在AmberTools 12参考手册的第1.2节给出。这里也有一部分适用于Amber12安装过程中的BUG的修复指南。Amber12唯一的专用指令涉及pmemd的GPU版本。对于pmemd.cuda安装说明在7.6节概述。

1.3。基本教程

Amber是用于分子建模和分子模拟的一套应用程序。它由一个基本数据库，一个力场参数文件和多种有用的程序构成。在这里，为说明程序大概是如何运行的，我们提供一些参考范例。这些例子只显示了一部分Amber的功能。范例文件的格式会在后面的相关程序的教程章节中详细叙述。Tom Cheatham、Bernie Brooks和Peter Kollman已经准备了一些可以参考的详细的模拟协议信息。[12]

附加的实例教程可在<http://ambermd.org>上。因为与书本相比，网页可以提供更丰富的交互信息（如屏幕截图，到真实的输入和输出文件链接等），所以我们近期大多数的努力会致力于网页上教程的更新。

在这里我们考虑将在单一溶剂中的蛋白质的最小化作为一个基本的例子。该过程包括三步：

第1步：生成初始坐标。

第一步是获得初始坐标。我们从牛胰蛋白酶抑制剂开始，并选用蛋白数据库（PDB）中的文件6pti.pdb。该文件（与大多数PDB文件）一样，在可以被Amber使用之前需要一些编辑。（更详细的讨论见AmberTools参考教程的5.8节。）首先，PDB文件中有残基39和50的交替构象，所以我们需要弄清楚我们要哪一个。在这个例子中，我们选择了“A”的构象，并手动编辑该文件以删除交替构象。第二，给出了一个磷酸基和很多水分子的坐标。这些我们都不需要在这里计算，所以我们删除这些结构。第三，半胱氨酸残基中有二硫键，所以需要在编辑器中将这些残基的名字从CYS改为CYX以反映这一点。最后，因为我们除去磷酸基团，所以一些CONECT记录参考了一些不存在的原子；如果你不知道哪些CONECT记录是正确的话，将它们全部删除可能是最安全的，正如我们在这个例子做的一样。我们把这个修改后的文件叫做6 pti.mod.pdb。

虽然Amber努力尝试解释PDB格式的文件，但在开始之前做一些手工编辑也是典型的（译者按：有必要的）。一般的惯例是：“重复‘编辑PDB文件，在LEaP（参见下面的步骤2）中运行在loadPdb这一步’，直到没有错误信息。”

步骤2.运行LEaP，产生参数文件和拓扑文件。

这一步包括加载PDB文件，添加二硫键连接，保存结果文件，这些都很简单。在tleap或xleap中键入以下命令应该都能完成这个工作：

source leaprc.ff03

bpti = loadPdb 6pti.mod.pdb

bond bpti.5.SG bpti.55.SG

bond bpti.14.SG bpti.38.SG

bond bpti.30.SG bpti.51.SG

saveAmberParm bpti prmtop prmcrd

quit

步骤3执行一些最小化。

使用这个脚本：

# Running minimization for BPTI

cat << eof > min.in

# 200 steps of minimization, generalized Born solvent model

&cntrl

maxcyc=200, imin=1, cut=12.0, igb=1, ntb=0, ntpr=10,

/

eof

sander -i min.in -o 6pti.min1.out -c prmcrd -r 6pti.min1.xyz

/bin/rm min.in

这将执行200（maxcyc）步的最小化（IMIN = 1），非键性截断值设为12Å，广义的Born溶剂模型（IGB = 1），且无周期边界（NTB = 0）;中间结果每10步（ntpr）记录一次。输出的文本内容会记录到文件6pti.min1.out中，最终坐标会记录到文件6pti.min1.xyz中。“out”文件是我们人能读懂的文件，其中给出了输入参数的摘要和最小化的进行过程。

当然，除上述外，Amber可以做得更多的最小化。这个例子说明了Amber软件中的基本信息流：笛卡尔坐标准备（步骤1），拓扑和力场选择（步骤2），以及模拟程序指令设定（步骤3）。典型地，随后的几个步骤是平衡，分子动力学的运行，和轨迹的分析。后面这些步骤的实例可以参考amber12/tutorial中的教程。

2.Sander基础

2.1。介绍

这是一个Sander指南，Sander是Amber的一个组件，可以进行能量最小化，分子动力学，和核磁共振优化。Sander是Simulated Annealing with NMR-Derived Energy Restraints的缩写，但该模块用于各种仿真模拟都没有做核磁共振优化。一些一般的功能在下面几段中概述：

1.Sander提供了多种可以直接支持几个水模型或其他有机溶剂中蛋白质和核酸的力场。在这里，基本力场采用这种形式，即保留分子在凝聚相中的基本性质的最简单的泛函数形式：

也可以使用基于以原子为中心的偶极极化“非附加”力场。在这里向上面给出的公式中加入极化项：

其中，为诱导原子偶极。此外，电荷未集中在原子中心，而是偏离中心的（比如孤对或“额外”的电荷），可以包括在这个力场中。

2. particle-mesh Ewald (PME)过程（或者，任选地，一个“准确的”Ewald的总和）被用来处理远程静电相互作用。远距离范德华相互作用由连续模型估算。在NVE系综（即牛顿力学）中的生物分子模拟在运行超多纳秒的能量收敛时效果良好，而无需修改运动方程。

3.两个想象的周期的几何体包括：长方体和截断八面体（砍断角的盒子）。（Sander本身可以处理许多其他周期的立体盒，但LEaP和ptraj中的输入和输出仅支持现在的这两个。）由几个方案就可以将循环重复单元的大小可以与给定的外部压力结合起来，并且速度可以与给定的外部温度结合起来。外部条件和其中的常数可以随时间而改变，所以不同的热处理模拟协议可以以简单和灵活的方式来指定。

4.另外，也可以进行非周期的模拟，向“真空”势函数中加入下面两项形成的一个广义的Born /表面积模型，从而含蓄地表示其中的水溶剂化效应：

第一项为溶剂化（自由）能的极性部分，旨在反映可能的作用场电位的近似值，第二项表示与分子的表面积成正比的非极性贡献。

5.用户可以定义内部的键性约束，键角，以及扭转力，并且力常数和目标值的约束在模拟过程中可以改变。力场中的各项相对权重可随时间而改变，在单次运行中允许实行多种热处理模拟协议。

6.内部约束可以以“时间平均”定义，即限制力（约束条件）的应用是以动力学轨迹的进程中内部坐标的平均值为基础，并不仅限于当前值。另外，约束可以是使用本地增强取样（LES）选项的“整体平均”。

7.约束可直接以NOESY强度（以松弛矩阵技术计算）定义残留偶极耦合常数，标量偶合常数和质子的化学位移。有处理重叠峰（值）或模糊指定的准备。距离和角度的约束相结合，这为NMR结构改进提供了一个强大而灵活的方式。

8.副本交换计算可允许同时在各种条件（如温度）下采样，并允许用户以比标准MD模拟收敛更快的方式构建Boltzmann样本。其它有偏向的MD模拟的改进型也可以用于改善取样。

9.约束也可以以某个参考结构间的根均方的坐标偏差来定义。这使得对于一个偏斜轨迹，另一个轨迹要么靠近或要么远离某个目标。自由能可以以基于目标定位约束的非平衡模拟来估算。

10.自由能的计算，使用具有“未扰动”和“扰动”的Hamiltonian函数的线性或非线性的混合的热力学积分（TI），就可以进行。作为一种选择，势能的平均强度可使用伞取样（umbrella sampling）来计算。

11.经验价键（EVB）方案可以用于将“非绝热”状态混合进一个表示多种类型的酶间发生的化学反应势能（计算项）。

12. QMMM计算，其中该系统的一部分，可以看作在模拟过程中量子力学允许化学键断裂和形成。半经验和DFTB汉密尔顿体系（Hamiltonians）可在sander中直接提供。更先进的从头算和DFT哈密顿体系可以通过连接到外部量子力学软件包实现。

13.核量子效应可以通过路径积分分子动力学（PIMD）模拟涵盖进来，其评估可以以量子时间相关函数来计算。

2.2.文件用途

sander [-help] [-O] [-A] -i mdin -o mdout -p prmtop -c inpcrd -r restrt -ref refc -mtmd mtmd -x mdcrd -y inptraj -v mdvel -e mden -inf mdinfo -radii radii -cpin cpin -cpout cpout -cprestrt cprestrt -evbin evbin

-O如果输出文件存在则覆盖保存输出文件。

-A如果输出文件存在则追加保存输出文件（主要用于副本交换）。

这里是上面提到的文件的简要说明;前五个文件用于每次运行，而剩下的那些，只有选择该项时才会被用到。

mdin **输入文件（input）** 对于最小化（min）/分子动力学（md）运行的控制数据

mdout **输出文件（output）** 用户可读的状态信息和诊断 -o标准输出将输出到标准输出（到终端），而不是到一个文件。

Mdinfo **输出文件（output）** 最新的mdout格式的能量信息

prmtop **输入文件（input）** 分子的拓扑结构，力场，周期的盒子类型，原子和残基名称

inpcrd **输入文件（input）** 初始坐标（可选）、速度参数和周期盒子的尺寸

refc **输入文件（input）**（可选）位置约束的参考坐标；也可用于定向的的MD

mtmd **输入文件（input）** （可选）包含对于多个目标的定向MD的文件和参数列表

mdcrd **输出文件（output）** 轨迹上保存的坐标设定

inptraj **输入文件（input）** 当imin = 5时，以轨迹的行式输入的坐标设定

mdvel **输出文件（output）** 轨迹上保存的速度设定

mden **输出文件（output）** 轨迹上的大量能量数据

restrt **输出文件（output）** 为下一次开始运行（准备的上一次）终态时的坐标、速度、以及盒子规模

inpdip **输入文件（input）**当indmeth = 3，极化偶极子文件

rstdip **输出文件（output）** 当indmeth = 3，极化偶极子文件

cpin **输入文件（input）** 质子化状态设定

cprestrt 质子化状态设定，为下一次计算准备的终态时的质子化状态（与cpin格式相同）

cpout **输出文件（output）** 保存的轨迹上的质子化状态数据

evbin **输入文件（input）** EVB电位的输入

2.3.输入文件示例

这里有几个示例文件，只是建立了基本的语法和外观。在本章的后面还有更多的NMR相关的示例文件。

1.简单最小化约束

Minimization with Cartesian restraints （笛卡尔约束的最小化）

＆CNTRL

&cntrl

imin=1, maxcyc=200, （调用最小化）

ntpr=5, （记录频率）

ntr=1, （开启笛卡尔约束）

restraint\_wt=1.0, （约束强度常数）

restraintmask=’:1-58’, （残基1-58中的原子被约束）

/

2.“普通”分子动力学运行

molecular dynamics run （分子动力学运行）

&cntrl

imin=0, irest=1, ntx=5, (重启MD)

ntt=3, temp0=300.0, gamma\_ln=5.0, (温度控制)

ntp=1, taup=2.0, (压力控制)

ntb=2, ntc=2, ntf=2, (SHAKE, periodic bc.)

nstlim=500000, (运行0.5ns)

ntwe=100, ntwx=1000, ntpr=200, (输出频率)

/3.自动导向的Langevin动力学运行

Self-guided Langevin dynamics run （自动导向的Langevin动力学运行）

&cntrl

imin=0, irest=0, ntx=1, (启动LD)

ntt=3, temp0=300.0,gamma\_ln=1.0 (压力控制)

ntc=3, ntf=3, (SHAKE)

nstlim=500000, (运行0.5ns)

ntwe=100, ntwx=1000, ntpr=200, (输出频率)

isgld=1, tsgavg=0.2,tempsg=400.0 (SGLD)

/

2.4。输入文件概述

一般的最小化和动力学输入

一个或多个标题行，接着是（必需）＆cntrl和（可选）＆pb，＆ewald，＆qmmm，＆amoeba或debugf的名称列表模块。具体在2.5和2.6节中描述。

不同的条件（环境配置）

MD运行中为改变温度，约束权重，等等的参数（文件）。每个参数（文件）由一个独立的&wt名称模块指定，以&wt type=’END’，/结束。详见2.7节。

文件重定向

TYPE =**文件名**行。以第一个与已知的重定向不符合的非空行部分结束。详见2.8节。

集团信息

如果ntr，ibelly或idecomp被设为非零值，且一些其他条件都是满意的；请参见下文描述的这些变量。详见附录B.

2.5.普通最小化和动力学参数

下面列出的每个变量是在名称列表标识符&cntrl的声明下输入的。您通过使用关键字标识符，可以按任意顺序输入参数。未在名称表中给出的变量保持其默认值。输入的名称表支持几乎包括当前所有的编译器，这是Fortran 90的典型特点。关于名称表的详细说明在附录A中给出。

一般情况下，输入的名称表包括任意数量的注释卡（每个变量设定即为一个注释卡），在其前面的是在以&开头的七个字符标志（如：“&cntrl”），这个字符标识申明后面的一组可以通过其名称设定（特定值）的变量。就是后面的形如“maxcyc=500，diel=2.0，……” 的语句，并且以符号“/”结束。输入的第一行包含标题，然后是接着的&cntrl名称表。请注意，名称表区块的每一行的第一个字符必须是一个空的。

与其他的相比较，某些选项和变量是非常重要的，并且经常修改。我们通过下面的加粗打印来指出这些“常用”选项。一般情况下，在第一遍阅读时你可以跳过那些非粗体选项，只有当你认为你知道你在做什么的时候你再去改变它们的默认值。

2.5.1. 描述计算的一般标志（参数）

**imin** 运行最小化的标志（参数）

**=0** （默认值）运行无任何最小化分子动力学。

**= 1** 执行能量最小化。

**= 5** 分析时从轨迹中读取。

虽然sander会将能量信息写入输出文件中（使用ntpr），但也常常需要在后面计算某一系列化学结构的能量。具体来讲，人们可能希望后处理时使用不同与产生这些结构能量函数比用于的一组结构。在MM-PBSA分析中有一个这方面的一个例子，其中确定的水被删除，并替换成连续模型。

如果imin被设置为5，sander就会像预期那样读取轨迹文件（程序“inptraj”讨论的内容，在命令行中使用-y指定），并将为这个文件中的每一个结构执行mdin文件中描述的功能（例如，一个能量最小化）。每个最小化的最终结构将写出到普通的mdcrd文件。如果你希望以二进制轨迹文件读取（如NetCDF格式），那么ioutfm一定要设置为1（见下文）。注意，这也会使输出的轨迹为NetCDF格式。

例如，当imin= 5和maxcyc = 1000，sander将为每个结构在轨迹中执行1000步最小化并且将每次的最小化坐标设定写入mdcrd文件中。如果maxcyc = 1，则输出文件可用于提取每个结构在inptraj文件中的坐标集的能量。

现在，包含盒子坐标的轨迹可以进行后处理。为了读取具有盒子坐标的轨迹，ntb应大于0。

**重要的警告：**使用的输入坐标文件（-c <inpcrd>）应该与为生成原始轨迹使用的输入坐标文件相同。这是因为，sander从输入坐标文件中的盒子坐标里设置PME参数。

**nmropt**

**=0** （默认值）将进行无核磁共振型分析。

**=1** NMR约束和权重变化将被读取。

**=2** NMR约束，权重变化，NOESY卷，化学位移和残余偶极约束将被读取。

2.5.2。输入（文件）的性质和格式

**ntx**从inpcrd文件中读取初始坐标，速度和盒子尺寸的选项。当一个结构从最小化或已构建的模型的坐标开始时，必须使用1或2。如果一个MD的 restrt文件被用作inpcrd（文件），则可以使用选项4-7。只有选项1和5是经常使用。

**=1** （默认）没有速度的坐标将被读取；坐标文件有格式要求（ASCII）。

**=2** 没有速度的坐标将被读取；要求无格式的坐标文件（二进制）。

**=4** 坐标和速度将被读取；要求无格式的坐标文件（二进制）。

**=5** 坐标和速度将被读取；坐标文件有格式要求（ASCII）。如果ntb> 0，盒子的信息将被读取，仅在irst=1时，速度信息才被用到（参见下文）。

**= 6** 坐标、速度和盒子信息将被读取；要求无格式的坐标文件（二进制）。

**irest** 重新启动模拟的标志（参数）。

**=0** （默认）不重新启动模拟；而是，作为新的模拟运行。在输入坐标文件中速度（参数），如果有的话，将被忽略，而且时间步长数将被设定为0（除非用t覆盖；见下文）。

**=1** 重启模拟，从之前保存的重启文件中读取坐标和速度参数。在重新启动时速度信息是必需的，所以ntx（见上文）必须是4或更高，如果irest=1。

**ntrx** refc文件中的笛卡尔约束坐标的格式。注意：程序要求refc文件中包含系统中所有原子的坐标。要被约束的原子由&cntrl名称表中的一个restraintmask条目指定（见下文）。

**=0** 无格式（二进制）

**=1** （默认）有格式（ASCII）

2.5.3.输出（文件）的性质和格式

**ntxo** 写入“restrt”文件中的终坐标，速度和盒子大小的格式（如果恒定体积或压力运行）。

**=0** 无格式（不再推荐或允许：请使用有格式的重启文件）

**=1** （默认）有格式的（ASCII）

**ntpr** 每个ntpr步骤，能量信息将以人类可读的格式写入到文件“mdout”和“mdinfo”中。 “mdinfo” 每次都会关闭并重新打开，所以它总是包含最新的能量和温度。默认值50。

**ntave** 每个动力学的ntave步骤（运行上一个ntave步骤平均能量波动的平均值）将被打印出来（输出）。值0禁用此打印输出。设置ntave的值为1/2或nstlim的1/4会提供一种简单的方式来盯着（监视，即人工检查输出文件）模拟过程中能量收敛。默认值=0（禁用）。

**ntwr** 每个动力学ntwr步骤，“restrt”文件将被写出，以确保从一次死机中恢复不会那么痛苦。不管ntwr的值是多少，运行结束时都会写出一个restrt文件，如，nstlim（用于动力学）或maxcyc步骤（用于最小化）之后。当ntwr<0时，会输出一个独特的包含有每一个abs（ntwr）步骤的“restrt\_<nstep>”文件的副本。如果一个人想从多个起始点运行自由能微扰或保存一系列用于最小化的restrt文件时，这个选项会很有用。默认值=500。

**iwrap** 如果的iwrap=1时，写入到重启文件和轨迹文件中的坐标将被“包装”在一个基本的盒子里面。这意味着，对于每个分子，其最接近“主盒”中央的定期图像（其中x坐标在0到a之间，y坐标在0到b之间，以及z坐标在0到c之间）也就是将会写入到输出文件中的那个。这往往使得所得结构在视觉上更好看，但对能量或力场并没有影响。执行这样的包裹，当然，会使扩散（溶剂的扩散）和其他计算变的混乱（变慢）。如果iwrap = 0，不会执行包裹，在这种情况下，它是典型的使用ptraj作为后处理程序，将分子转换回主盒子。对于非常长的运行时，设置的iwrap=1可能是有需要的以保持输出的坐标不会溢出轨迹和重启文件的要求，特别是如果轨迹被写成ASCII格式，而不是NetCDF格式（详见ioutfm选项）。默认值=0。

**ntwx** 每个ntwx步骤，这些坐标将被写入到mdcrd文件中。如果ntwx=0，则没有坐标轨迹文件会被写出。默认值=0。

**ntwv** 每个ntwv步骤，这些速度将被写入到mdvel文件中。如果ntwv=0，则没有速度轨迹文件会被写出。如果ntwv=-1，速度将被写入mdcrd文件中，然后由ntwx限定时间间隔，成为一个联合的坐标/速度轨迹文件。此选项仅适用于二进制的NetCDF输出（ioutfm=1）。大多数用户不需要速度轨迹文件，因此可以放心地保留ntwv为默认值。默认值=0。

**ntwe** 每个ntwe步骤，能量和温度将会以简洁的形式写入到文件“mden”。如果ntwe=0，则不会写出mden文件。默认值=0。

**ioutfm** 坐标和速度轨迹文件（mdcrd，mdvel和inptraj）的格式。由于Amber9，不再支持在以前的版本中使用的二进制格式；现在二进制输出为NetCDF轨迹格式。不是默认选项时，二进制轨迹文件有许多优点：它们是较小的（占用空间小），较高的精度，读写速度更快，并能接受比有格式的轨迹文件更宽范围的坐标（或速度）的值。

**=0** （默认）有格式的ASCII轨迹

**=1** 二进制的NetCDF轨迹

**ntwprt** 轨迹文件（mdcrd和mdvel）中包含的原子数目。该标志（参数）可以通过囊括系统的前一部分来降低这些文件的大小，这通常让人产生更大的兴趣（例如，人们可能只包括溶质，而不是溶剂）。如果ntwprt=0，所有原子将被包括在内。

**=0** （默认）写轨迹时，包括系统的所有原子。

**>0** 写轨迹时，只包括原子1到ntwprt设定值。

**idecomp** 根据所选的方式进行能量分解。在以前的发行版中，此选项与mm\_pbsa连在一起才有用，如果需要会自动开启。现在，基于每个残基的热力学积分（TI）模拟的（能量）分解是有可能的。这些选项有：

**=0** （默认值）不分解能量。

**=1** 基于每个残基分解能量；1-4EEL+1-4VDW被添加到内部（化学键，角，二面角）能量。

**=2** 基于每个残基分解能量；1-4EEL+1-4VDW被添加到EEL和VDW。

**=3** 成对比较的基于每个残基分解能量；否则相当于idecomp=1。在TI模拟中不可用。

**=4** 成对比较的基于每个残基分解能量；否则相当于idecomp=2。在TI模拟中不可用。

如果要求能量分解，则可以通过RRES和/或LRES选项选择残基。RES选项是用于选择哪些残基信息被写出。想获取更多信息，请阅读4.1章节或附录D。另外，使用时，idecomp>0与NTR>0或ibelly>0不能同时成立。

2.5.4. 冻结或限制原子

**ibelly** belly型动力学模拟的标志（参数）。如果设置为1，则允许系统中的原子子集的移动，其余的坐标将被冻结。活动的原子由bellymask指定。当igb>0时，此选项不可用。还要注意，此选项不会产生任何显著的速度优势，并且主要是向后保持对旧版本Amber的兼容性。大多数应用程序应该使用NTR变量而不是限制系统的一部分靠近某些初始设置。默认值=0。

**ntr** 使用谐振势在笛卡尔空间中限制指定原子的标志（参数），如果ntr>0，受限制的原子由restraintmask字符串决定。的力常数由restraint\_wt给出。坐标是以“restrt”格式从“refc”文件中读取（参见NTRX，上文）。默认值=0。

**restraint\_wt** 位置约束的权重（千卡/摩尔—Å2）。约束式为k(Δx)2，其中k的值是由这个变量给定的，并且Δx为约束原子的一个笛卡尔坐标与它自身的参考位置之间的差。对于各约束原子的每个笛卡尔坐标都有类似的条款（约束）。

**restraintmask** 当ntr=1时，指定被约束原子的字符串。

**bellymask** 当ibelly=1时，指定活动原子的字符串。

对于restraintmask和bellymask的语法在C部分中给出。注意，这些掩码字符串限制在256个字符内。

2.5.5。能量最小化

**maxcyc** 最小化的最大圈数。默认值=1。

**ncyc** 如果NTMIN是1，那么最小化的方法将从最速下降法NCYC圈后转换到共轭梯度法。默认值为10。

**ntmin** 最小化的方法标志（参数）。

**=0** 全共轭梯度最小化。在运行的开始和每个非粘接的成对列表的更新后的前4圈采用的是最速下降。

**=1** 最速下降法循环NCYC圈后切换到共轭梯度法（默认）。

**=2** 仅采用最速下降法。

**=3** 采用XMIN方法，见章节4.12.1。

**=4** 采用LMOD方法，见章节4.12.2。

**dx0** 初始步长。如果初始步长太大则会得到一个巨大的能量（即最小化效果不好）；然而最小化程序能够巧妙的适应自身。默认值0.01。

**drms** 能量梯度的收敛标准：当笛卡尔坐标的梯度（差异）的均方根小于DRMS时，最小化将停止。默认值为1.0E-4千卡/摩尔埃

2.5.6. 分子动力学

**nstlim** MD步骤执行数字。默认值1。

**nscm** 定期去除平动和转动质心系（COM）运动的标志（参数）（默认为1000）。对于非周期的模拟，每NSCM步骤之后，平动和转动运动将被删除。对于周期性系统，只需删除平动质心系的运动。对于belly模拟，则忽略这个参数。

对于朗之万动力学，每个NSCM步骤，分子的质心系的位置都重设为零，但速度不会受到影响。因此，对于平动或转动的分动量都没有变化。（做其他的任何事情都会破坏郎之万动力学系统中规定温度的要求。）唯一原因，实际上重新设定坐标是防止分子从原始位置扩散太远以致于溢出重启或轨迹的文件中使用的格式。

**t** 启动时的时间（皮秒），这是你自己的参考，并不关键。如果IREST=1，开始时间是从坐标输入文件中提取的。默认值0.0。

**dt** 时间步长（皮秒）。如果使用SHAKE，建议最高为0.002，如果没有，建议最高为0.001。请注意，对于温度高于300K，步长应该减少，这是由于更高的温度意味着对于相同的评价强度有着更高的速度和更长距离的移动，（过高的温度）这可能会导致异常高的能量和模拟体系崩溃。默认值0.001。

**nrespa** 此变量允许用户较不频繁地评估力场中的缓慢变化项。对于PME，“缓慢变化”（目前）是指倒数和。对于广义Born的运行，“缓变”的力场包括有效半径和相对于“内部”截断值（当前的硬连接为8埃）的远程相互作用及其衍生的其他方面。如果NRESPA>1，那么每个nrespa步骤都会评估这些slowlyvarying力场。在该步骤中，力场被适当地调整并产生一个冲量（力场调节项）。如果nrespa\*dt小于或等于4 fs，就没有严重的损害能量守恒。但是，如果nrespa\*dt> 4fs，模拟就变得不太稳定。注意，能量及相关量仅在每个nrespa步骤中可用，因为这些值在其他次数（步骤）中是无意义的（注：可能计算中的文件只保存了最后一次计算的结果）。

2.5.7.温度调节

NTT开关温度缩放。注意，设置NTT = 0对应于微正（NVE）合奏（其应该接近规范一个用于大量的自由度）。 “弱耦合合奏”的某些方面（NTT = 1）进行了审查，并在微正和正则系综之间的大致插值。[14，15] NTT = 2和3选项对应于经典的（常量T）合奏。

= 0的常数总能量经典动力学（假设NTB <2，如可能应该总是这种情况时NTT = 0）。

= 1恒温，采用弱耦合算法。[16]一种单个缩放因子用于所有原子。注意，这个算法仅仅保证了总动能是适合于所要求的温度;它无助于确保温度甚至在该分子的所有部分。原子碰撞往往会确保均匀的温度分布，但并不保证，并有可与弱温度耦合产生许多微妙的问题。[17]使用NTT = 1是广义出生的模拟，在没有特别危险用溶剂碰撞中的热化提供帮助。）（尤其是NTT = 3）应改为使用其它温度耦合选项。

= 2安徒生温度耦合方案，[18]，其中假想“碰撞”的随机化速度相应于TEMP0每vrand步骤的分布。注意，在这些“大规模碰撞”之间，动态是牛顿。因此，时间相关函数（等），可在这些部分进行计算，并将结果平均初始正则分布。注意

也是过高的碰撞率（vrand的过小的值）将放慢在其中分子探索配置空间的速度，而太低的速率意味着能量的正则分布会慢慢采样。这个速度的讨论是由安德森给出。[19]

= 3使用朗之万动力学与由gamma\_ln给​​出的碰撞频率γ，下面讨论。请注意，当γ为零它的默认值，这是相同的设置NTT = 0。由于朗之万模拟是高度敏感的“同步”的文物，[20，21]应该明确设置IG变量（见下文）在给定的仿真的每个重启不同的值。

TEMP0参考温度，系统是保持，如果NTT> 0注意，对于温度高于300K，步长应该增加，因为距离的评估之间的旅行可导致SHAKE和其它问题减少。默认300。

temp0les这是目标温度为所有LES颗粒（见第六章）。如果temp0les <0，单个温度浴被用于所有的原子，否则单独恒温器用于LES和非LES颗粒。缺省值是-1，对应于单个（弱耦合）温度浴。

TEMPI初始温度。对于初始动力学运行，（NTX .LT 3）的速度是从麦克斯韦分布在TEMPI K.分配如果TEMPI = 0.0，则速度会从力计算来代替。 TEMPI如果有NTX .GT没有影响。 3.默认0.0。

灌胃为伪随机数发生器的种子。在MD的起始速度是取决于随机数发生器种子如果NTX .LT。 3。与。 TEMPI .NE。 0.0。该种子的值还影响用于朗之万动力学或安德森耦合的集合的伪随机值，因此，应设置为不同的值上的每个重启如果NTT = 2或3，默认71277.如果IG = -1，随机种子将基于当前的日期和时间，并因此将是每次运行不同。建议，除非您特别渴望重现，您设置IG = -1所有涉及NTT = 2或3运行。

tautp时间常数，在ps中，对于系统的热浴耦合，如果NTT = 1，默认值是1.0。通常，用于TAUTP值应在0.5-5.0皮秒的范围内，以更小的值提供更紧密的耦合到热浴，因此，更快地加热和不太自然轨迹。 TAUTP结果在动能小的波动较小的值，但在总能量较大的波动。值比的模拟结果中返回到一定的能量条件的长度大得多。

gamma\_ln碰撞频率γ，在PS-1，当NTT = 3.一个简单的蛙跳积分器

用于繁殖的动态，用调节成对于谐振子的情况下正确的动能。[22，23]需要注意的是它是没有必要的γ逼近物理碰撞频率，这对于液体水约50 PS-1。实际上，它通常是有利的，在采样或积分的稳定性方面，为使用小得多的值，大约2至5 PS-1。[23，24]缺省值为0。

vrand如果vrand> 0和NTT = 2时，速度将被随机分配到温度TEMP0每vrand步骤。

VLIMIT如果不等于0.0，那么任何比绝对越大速度（V LIMIT的）成分

将减少到VLIMIT（保留符号）。这可用于避免在分子动力学运行偶然的不稳定性。 VLIMIT一般应设定为像20的值（默认值），这是远高于在室温下的麦克斯韦 - 玻尔兹曼分布的最可能的速度。每当速度被修改将显示一条警告消息。有以上几个这样的警告更多的运行应仔细检查。

2.5.8。压力调节

在“恒定压力”动力学，单元电池的体积进行调整（通过在每个步骤少量），以使所计算的压力接近目标压力，pres0。平衡与NTP> 0通常是必要的系统的密度调整至适当的值。请注意，在每个步骤的瞬时压力波动将出现要大（几百条），但在许多步骤的平均值应接近于目标压力。当采用恒压周期性边界条件压力调节只适用（NTB = 2）。Amber使用压力耦合算法是“弱耦合”的品种，类似温度耦合[16]。请注意：一般来说，你需要将温度平衡至像使用体积不变最终温度（NTP = 0）之前恒压模拟切换到系统调整到正确的浓度。如果你不能做到这一点，该方案将尝试过快调整密度和不好的东西（如SHAKE故障）都可能发生。

NTP标志恒压动态。当恒压周期性边界条件用于（NTB = 2）此选项应被设置为1或2。

= 0无压力调整（默认）

= 1 MD具有各向同性位置缩放

= 2 MD各向异性（X，Y，Z）的压力比例：这应该只与正交盒使用（即设置为90度各个角度）。各向异性缩放主要用于非各向同性系统，如膜模拟，其中所述表面张力是在不同方向上不同;它一般不适合于在水中溶解的溶质。

= 3 MD与semiisotropic压力换算：这仅适用于恒定的表面张力（csurften> 0）和正交框。此链接在两个方向相切的接口处的压力耦合。

系统维持在其中pres0参考压力（其中，1巴≈0.987大气压在酒吧，单位）（当NTP> 0）。默认值为1.0。

该系统的排版压缩时NTP> 0的单位是1.0×10-6巴-1; 44.6（默认值）是适当的水。

TAUP压力松弛时间（PS），当NTP> 0的建议值是BE-

吐温1.0和5.0微秒。默认值是1.0，但更大的价值有时是必要的（如果你的轨迹似乎是不稳定的）。

2.5.8.1。表面张力调节

恒定表面张力在系综用于模拟液体接口。这主要用于具有两个或更多个接口脂质膜模拟。恒表面张力仅适用于各向异性压力或semiisotropic缩放模拟。这种算法是一种扩展，调整切线压力的评估，以保持“不变”表面张力[25] Berendsen压力缩放算法。由于表面张力的压力张量的函数，其表面张力的波动将变大。

为了使用恒定的表面张力，周期性边界条件（NTB = 2），各向异性或semiisotropic压力调节（NTP = 2或NTP = 3），并且必须使用正交框。

csurften标志恒定的表面张力动态。

= 0无恒表面张力（默认）

= 1在YZ平面接口恒表面张力

= 2与xz平面接口恒定表面张力

= 3在xy平面接口恒定表面张力

在达因/厘米为单位gamma\_ten表面张力值。默认值为0.0达因/厘米。

在周期性框接口ninterface数目。必须有在周期框的至少两个接口。两个接口是适当的脂质双层系统是默认值。

2.5.9。 SHAKE键长限制

NTC标志为SHAKE执行键长的限制。[26]（参见NTF的潜在功能部分，特别是典型的NTF = NTC）抖动选项应该用于大多数MD计算。在MD时间步的大小由系统中最快的运动来确定。 SHAKE删除键的伸缩自由，这是最快的运动，并因此允许使用较大的时间步。对于水模型，一个特殊的“三点式”算法。[27]因此，聘请TIP3P设置NTF = NTC = 2。

由于SHAKE是基于动态的算法，最小化方不知道什么SHAKE正在做的;因为这个原因，minimizations一般应不摇下进行。一个例外是短minimizations，其目的是消除接触不良便可以开始了。

对于砂光机的并行版本只能分子原子可以被限制。因此，这样的原子必须在始发PDB文件的同一链。

=不执行1 SHAKE（默认）

= 2债券涉及的氢被约束

= 3所有债券的限制（不适用于在砂磨机并行或qmmm运行）

TOL相对形位公差坐标在摇重置。建议的最大值：<0.00005埃默认0.00001。

jfastw快速水定义标记。默认情况下，系统中搜索水残基，并且特别例程用于SHAKE这些系统。[27]

= 0正常运行。水域由默认名称（以下给出）来识别，除非它们被重新定义，如下所述。

= 4，不要使用快速SHAKE例程水域。

以下变量允许使用的程序，以确定哪些残基水域默认渣和原子名的重新定义。

WATNAM残渣命名程序需要水。默认“WAT”。

OWTNM原子命名方案预计为水中的氧气。默认'O

“。

HWTNM1原子命名方案预计，水的第一个小时。默认的“H1

“。

HWTNM2原子命名方案预计，水的第二个小时。默认“H2”。

noshakemask字符串，用于指定不被动摇原子（假设NTC> 1）。原本凭借NTC标志动摇的债券，但这里涉及到一个标记原子，将\*不\*动摇。该字符串的语法章中给出。 13.5。默认是空字符串，它匹配什么。一个典型的应用是从溶质的全部或部分删除SHAKE的限制，同时还在颤抖僵硬水车型，如TIPnP或SPC / E。另一用途是关闭SHAKE约束为正在与热力学积分变化，或它们是EVB或系统的量子区域系统的部件。

如果这个选项被激活，那么，潜在的所有部分必须进行评估，也就是说，NTF必须有一个。代码由当noshakemask串是存在于输入NTF设置为1强制执行此。

如果你想noshakemask应用到水分子的全部或部分，您还必须设置jfastw = 4，关闭特典水摇匀。（如果您不晃动的海水，你大概也想在发出命令飞跃“关于设置默认FlexibleWater”;更多信息请参见该章）

2.5.10。水帽

ivcap标志控制上限选项。在“上限”是指水为中心的溶质点与内敛的球形部分由柔软的半调和势。为了获得最佳的物理现实，该选项应该IGB = 10相结合，以包括超出上限半径水域的反应场。

= 0上限将生效，如果它是在prmtop文件（默认）。

= 1使用此选项，一顶帽子可以从水更大的箱体切除。对于这一点，cutcap（即，盖的半径）被在CTRL名称列表指定，XCAP，ycap和zcap（即，盖的中心的位置）需要。需要注意的是在盖的参数必须被选择，使得整个溶质被溶剂覆盖。位于盖外溶剂分子（和抗衡）被忽略。虽然此选项也适用于一般的最小化和动力学计算，它的目的是后处理的快照中的MM-PBSA的境界，以获得自由溶剂化能，输出的线性响应近似为“蛋白 - 溶剂相互作用”。

= 2帽将被失活，即使参数存在于prmtop文件。

= 5使用此选项，水绕溶质外壳可从水更大的箱体切除。对于这一点，cutcap（即，壳的厚度）需要在＆CNTRL名称列表中指定。位于盖外溶剂分子（和抗衡）被忽略。此选项仅适用于单步最小化。它旨在后处理快照中的MM-PBSA的境界，以获得自由溶剂化能，输出的线性响应近似为“蛋白 - 溶剂相互作用”。

FCAP的上限限制潜在的力常数。

盖的cutcap半径，如果ivcap = 1被使用。 XCAP，ycap，帽中心zcap位置，如果ivcap = 1时使用。

2.5.11。 NMR细化选项

（用户到应该参考NMR细化，看看下面的参数将如何被使用的上下文。）

其他变量的数目ISCALE优化超出了3N结构参数。（默认值= 0）。目前，这只是残余偶极耦合和CSA或伪CSA限制使用。

noeskp的NOESY体积将仅在MOD（n步，noeskp）= 0求值;否则将被用于强度和衍生物的最后计算值。（默认为1，即在每一步计算卷）

ipnlty此参数确定为NOESY量和化学位移限制罚函数的函数形式。

= 1程序将最小化误差的绝对值的总和;这是类似于尽量减少晶体R因子（默认）。

= 2的程序将优化误差的平方的总和。

= 3 NOESY强度，刑罚将是形式AWT的。化学位移的惩罚将是为ipnlty = 1。

mxsub将用于submolecules的最大数量。这用于确定多少空间来分配用于NOESY计算。默认值1。

scalm“大众”，为更多的缩放参数。现在要限制它们都具有相同的值。该值越大，越慢这些额外变量将他们的环境作出响应。默认100 AMU。

pencut在约束偏差的总结，条目将时才作出的惩罚这个词比PENCUT更大。默认0.1。

tausw对于NOESY体积计算（NMROPT = 2），强度与混合少倍TAUSW（秒）将使用微扰理论来计算，而那些比TAUSW大于将使用更精确的理论。详情请参见（下图）的理论部分。要始终使用“精确”的强度及衍生物，设置TAUSW = 0.0;要始终使用微扰理论，TAUSW设置为输入最大的混合时间大的值。默认值是0.1秒TAUSW，它应该起到很好的作用对于大多数系统。

2.5.12。 EMAP限制

EMAP约束用于执行针对性的构象搜索（TCS）。 EMAP使用地图来定义构象的目标，诱导模拟系统目标构象。约束映射可以从电子显微镜实验或从专门的蛋白质结构，或从最初的模拟坐标要么获得。 EMAP可以用来做分子刚性对接成地图和做灵活嵌合以获得由实验映射中定义的构象。 EMAP也可以用来研究大规模构象变化时，以十个分量的蛋白结构域的内部的构象。用户应参考6.13节，看如何定义EMAP约束。

EMAP打开EMAP约束模拟时iemap> 0。（默认值= 0）。 EMAP约束信息需要从输入文件名称列表EMAP输入。

2.6。势函数参数

本节中的参数通常控制什么样的力场（或潜在的功能）的用于仿真。

2.6.1。通用参数

NTF力评价。注意：如果SHAKE被使用（见NTC），它是不需要计算力的约束债券。

= 1计算完整交互（默认）

= 2，涉及H-原子键相互作用忽略（与NTC使用= 2）

= 3所有的债券交互忽略（与NTC = 3使用）

= 4角涉及H-原子的全部债券被忽略

= 5的所有债券和角度的互动省略

= 6二面角涉及H-原子的全部债券和所有角度的互动省略

= 7的所有债券，角度和二面角的互动省略

= 8的所有债券，角，二面角和非保税的相互作用被忽略

NTB这个变量控制是否周期性边界非粘合相互作用的计算过程中施加在系统上。债券跨越周期边界尚不支持。不再有任何需要设置这个变量，因为它可以从IGB和NTP参数来确定。选择“正确”的默认​​NTB（NTB = 0时IGB> 0，NTB = 2时，NTP> 0，NTB = 1，否则）。这种行为可以通过提供一个明确的值覆盖，虽然这是不鼓励，以防止出现错误。对于NTB的允许值是

= 0无周期性应用，PME关闭（默认时IGB> 0）

= 1体积不变（默认情况下，当IGB和NTP均为0）

= 2恒压（默认情况下，当NTP> 0）

如果NTB .NE。 0时，必须在拓扑文件中的周期性边界。恒定压力不会在最小化使用（IMIN = 1，上面）。

为一个周期系统，恒定压力平衡密度如果起始状态是不正确的唯一途径。例如，在飞跃所用的溶剂包装方案可以导致净空隙时溶剂分子被减去其可以聚合成以恒定的体积运行“真空气泡”。另一个潜在的问题是在框的边缘小的间隙。其结果是，几乎所有的系统都需要在恒压（NTB = 2，NTP> 0）得到一个适当的密度进行平衡。不过可以肯定的第一个平衡（定容）转移到了接近最终的温度，打开恒压之前。

dielc介质乘法常数静电相互作用。默认值是1.0。请注意，这是不相关的广义出生和泊松 - 玻尔兹曼计算介电常数。它应该只用于准真空模拟，例如其中一个想要ε= 4R;在这种情况下，你也将设置eedmeth变量为好。

切这是用来指定非化学键截止，中埃。对于PME，截止用于限制直接总空间，和8.0通常是一个很好的价值。当IGB> 0，截止用来截断无粘合对（上一个原子逐原子计）;这里比默认值大的值通常是必需的。一个单独的参数（RGBMAX）控制，将在开展参与计算的有效半径出生两两相加要考虑原子对之间的最大距离，请参见下面的广义生于部分。

当IGB> 0，则默认为9999.0（有效无限）在IGB == 0，默认值是8.0。

nsnb确定非粘接列表更新的频率时IGB = 0和nbflag = 0;看到nbflag的描述以获取更多信息。默认值是25。

IPOL设置为1时，使用极化力场。参阅Section 2.6.5获取更多信息。默认值为0。

ifqnt旗地为Q​​M / MM运行;如果设置为1，您还必须包括与qmmm名称列表。看到

第6.4节有关此选项的详细信息。默认值为0。

IGB标志使用广义出生或泊松 - 玻尔兹曼隐溶剂模型。参见3.1节关于使用此选项的信息。默认值为0。

irism标志三维引用互动网站模型（RISM）分子溶剂化的方法。看到这个选项Section3.3for信息。默认值为0。

ievb如果设置为1，使用经验价键的方法来计算能量和力。参见第6.3节有关此选项的信息。默认值为0。

iamoeba标志使用仁和思考的阿米巴极化​​电位。[28，29]当这个选项被设置为1，则需要使用额外的参数准备变形虫名称列表。此外，prmtop文件是建立在一个特殊的方式。参见第3.5节有关此选项的详细信息。默认值为0。

2.6.2。粒子网埃瓦尔德

粒子网状埃瓦尔德（PME）方法始终是“上”，除非NTB = 0 PME是在重复的图像的宏观晶格计算一个单元（周期性框）的全部的静电能量的快速执行埃瓦尔德求和方法的。由于倒易空间埃瓦尔德总和是B样条插值一格，自必要评估和的卷积是通过快速傅立叶变换的计算方法PME是快速的。注意，PME的精度有关的电荷格（NFFT1，NFFT2和NFFT3）时，样条内插的顺序（顺序），直和公差（DSUM TO）的密度;看看下面的描述以获取更多信息。

粒子网状埃瓦尔德（PME）方法是由汤姆·达登最初实施了Amber3A，并已在许多人后续版本Amber的由汤姆·达登，蔚Sagui，汤姆·奇塔姆和迈克·克劳利发展，尤其如此。[30-33 ]这种方法与极化偶极子和静电多极系统的推广在参考文献中描述。 [34，35]。

在与埃瓦尔德·名称列表是＆CNTRL名称列表后立即读取。我们已努力使默认设置适用于溶剂化模拟这些参数。请小心从它们的默认值更改任何值。的＆埃瓦尔德名称列表具有以下变量：

nfft1，nfft2，nfft3这些给电荷网格（在其上往复款项内插）在每个维度的尺寸。较高的值会导致更高的精确度（当DSUM\_TOL也降低），但大大减缓计算。通常，已经发现，当NFFT1，NFFT2和NFFT3大致等于分别为A，B和C，合理的结果而得到的，导致了一格

间距1.0埃（A / NFFT1等）。在快速傅立叶变换的计算显著性能增强变换是由具有每个整数得到NFFT1，NFFT2和NFFT3值是功率的产物2，第3和/或5。如果没有给出的值，该程序将选择的值，以满足这些标准。

订购B样条插值的顺序。阶数越高，更好的精度（除非电荷格太粗糙）。最小订单为3。4（默认值）的命令意味着三次样条逼近这是一个很好的标准值。

注意，PME的成本上升为大致以第三功率。

冗长的标准的用途是有VERBOSE = 0。详细的设置到较高的值（最多3）导致的有关PME运行信息大量输出。

ew\_type标准的使用是有EW\_TYPE = 0，打开粒子网埃瓦尔德（PME）方法。当EW\_TYPE = 1，而不是近似的，内插的PME，定期埃瓦尔德计算运行。用于往复矢量的数量取决于RSUM\_TOL，或者可以由用户来设置。确切埃瓦尔德求和是目前主要以用作准确度检查，允许用户以确定是否有PME网格间距，以便与直和公差导致可接受的结果。虽然确切的埃瓦尔德方法的成本正式与系统规模以高得多的速率比PME增加，这可能是对于原子（<500）的小号码更快。对于较大的，大分子系统，具有> 500原子，该PME方法是显著更快。

dsum\_tol这涉及到埃瓦尔德总和的直和部分的宽度，要求直接总和在伦纳德 - 琼斯截止值的值（在切指定为在标准动态）小于DSUM\_TOL。在实践中，已经发现，在埃瓦尔德力（RMS）由于切断的直和AT切割相对误差之间10.0和50.0倍DSUM\_TOL。为DSUM\_TOL标准值在10-6〜10-5的范围内，从而导致0.00001估计的RMS偏差力误差0.0005。默认值是10-5。

rsum\_tol这作为一种方式来产生一个用于往复矢量数

埃瓦尔德总和。通常情况下，相对RMS倒数和误差约为5-10倍RSUM\_TOL。默认为5×10-5。

mlimit（1,2,3）这允许用户显式地设置在常规Ewald的运行中使用倒数向量的数目。注意，该总和由-MLIMIT（2）进到MLIMIT（2）和-MLIMIT（3）〜MLIMIT（3）配有对称于第一维度被使用。还要注意和是一个自动选择范围之外截断。

-1 ew\_coeff埃瓦尔德系数，在一个。默认值由dsum\_tol和截止决定。如果它被明确inputed然后则使用该值，并且dsum\_tol从ew\_coeff和截止来计算。

nbflag如果nbflag = 0，建设直和在“老”的方式非粘接名单，即更新列表中的每个nsnb步骤。如果nbflag = 1（默认时爱民= 0或NTB> 0）

nsnb被忽略，并且每当上次列表更新任何原子已经移动超过1/2 skinnb列表被更新。

在无粘合“皮肤”的skinnb宽度。直和非化学键列表扩展削减+ skinnb和范德华力和直接的静电相互作用在切被截断。默认值是2.0。使用此参数需要节约能源，并建议对所有PME运行。

nbtell如果nbtell = 1，当任何原子已经移动足够远以触发列表更新打印的消息。仅用于调试或分析使用。 0默认抑制该消息。

netfrc基本的“顺利”实施PME这里使用并不一定节省势头。如果netfrc = 1，（默认值）的系统上的总的力在每一个步骤是人工除去。如果被请求的最小化，这意味着梯度的能量的准确衍生物此参数设置为0。您应该只更改此参数，如果你真的知道自己在做什么。

vdwmeth确定用于超出包括在直和范德华相互作用的方法。 0值不包括改正; 1默认值使用的能源和压力的连续模型校正。

eedmeth确定为直和库仑相互作用开关功能如何被评估。 1默认值使用三次样条。值为2意味着线性表查找。三者的值意味着使用“精确”的子程序调用。当eedmeth = 4，不使用开关（即裸库仑势在直和评估，大幅削减了在CUT）。当eedmeth = 5，没有开关，并使用距离依赖性介电常数（即，距离依赖性是1 / R2而不是1 / R）。最后两个选项是用于非周期性的计算，在没有往复术语被计算。

eedtbdns花键或线性查找表的密度，如果eedmeth是1或2默认为每单位500点。

column\_fft 1或0标志分别打开或关闭，列模式FFT并行运行。该

默认模式为平板模式，高效低处理器数量。列方法可以更快较大的处理器数量，因为有可能比砖多列和通信模式是那么拥挤。这个标志对非平行运行没有影响。用户应测试该方法的效率相比，在执行长计算之前的默认方法。默认值为0（关闭）。

2.6.3。使用IPS的非化学键相互作用的计算

各向同性定期总和（IPS）是长距离相互作用的计算方法。[36-41]不同于埃瓦尔德方法，它利用周期性边界图像来计算长程相互作用，IPS使用本地区域来计算长各向同性定期图像范围的贡献。

在当前版本中的IPS法是从在Amber10实施不同。所有的IPS电位使用合理化多项式形式，并使用极性IPS潜力[Wu09]被计算出的静电相互作用。此外，3D IPS / DFFT算法[Wu08]被实现为处理异构系统以及有限的系统。均相体系被定义为一个其中截止区（带切为半径）具有整个系统的类似组合物，例如小分子的解决方案。否则，一个系统被定义为一个多相系统，例如界面系统或有限的系统。用于异构系统中，局部区域比截止区，通常等于或小于周期性边界框较大时，必须使用产生精确远距离相互作用。为均相体系，它建议报告使用3D IPS法（ips≤3），它使用的截止距离，切割，以限定局部区域的半径。切通常是约10埃。三维IPS / DFFT方法（ips≥4）可以被用于任何类型的系统，但是recomanded用于异构系统由于额外的离散快速傅立叶变换（DFFT）费用。

IPS标志，用于控制非化学键相互作用的计算方法。切值将被用来定义在本地区域半径为ips≤3。当的IPS用于静电相互作用，PME将被关闭。

= 0 IPS将不使用（默认）。

= 1的3D IPS将同时用于静电和L-J相互作用。

= 2 3D IPS将只对静电相互作用被使用。

= 3 3D IPS将对于L-J相互作用才能使用。

= 4 3D IPS / DFFT将同时用于静电和L-J相互作用。

= 5 3D IPS / DFFT将只对静电相互作用被使用。

= 6 3D IPS / DFFT将对于L-J相互作用才能使用。

raips局部区域半径。 raips会自动设置为削减3D IPS计算（ips≤3），并应设置比削减3D IPS / DFFT计算（ips≥4）放大。负值表示，它被设置为一个模拟系统的最长框一侧。对于有限的系统，即系统没有周期性边界条件，raips =∞，这相当于没有图像的互动。缺省值是-1埃。

mipsx，mipsy，沿三个周期性边界两侧网格mipsz数在使用3D IPS / DFFT法（ips≥4）。负值表明它们是基于网格大小来计算，gridips。典型的数字是2分频箱侧面（在A）的长度。默认值是-1。当IPS = 6和PME用于静电相互作用，它们被设置以分别nfft1，nfft2和nfft3为PME定义。

mipso的B样条内插的顺序（ips≥4）。阶数越高，更好的精度（除非电荷格太粗糙）。最小订单为3。4（默认值）的命令意味着三次样条逼近这是一个很好的标准值。为DFFT计算成本上升为大致以第三功率。对于IPS = 6，PME用于静电相互作用，将其设置为顺序PME定义。

gridips网格大小为3D IPS / DFFT计算（ips≥4）。默认值是2埃。

dvbips卷容忍更新IPS功能的网格（ips≥4）。当像NPT模拟量的变化，网格尺寸变化和IPS功能上的网格点需要进行更新。更新仅在量的变化率比dvbips更发生。默认值是1×10-8。

2.6.4。额外点选项

几个参数处理“超分”（有时称为孤对），这是力中心是不以原子位置。这些目前被定义为在其名称中“EP”原子。这些输入变量，实际上只为力场开发商的方便;除非你知道自己在做什么，并已阅读代码不改变默认设置。这些变量在与埃瓦尔德名称列表设置。

frameon如果frameon设置为1（默认值）债券，角度和涉及孤对二面角相互作用除了PARM过程中添加约束除去/加分。的孤对保持在相对于本地原子理想几何形状，并且产生的转矩被传递到这些原子。为了治疗加分作为常规原子，设置frameon = 0。

chngmask如果chngmask = 1（默认），新1-1,1-2，1-3和1-4的相互作用计算。一个

属于一个原子额外点具有与之1-1相互作用，并且在任何1-2,1-3或1-4相互作用该原子具有参与。例如，假设（原谅几何）C1，C2，C3，C4形成二面角，每个人都有如下附加1加分

C1 C2 ------ ------ ------ C3 C4

| | | |

EP1 EP2 EP3 EP4

1-4相互作用包括C 1 -C 4，EP1-C4，C1-EP4，和EP1-EP4。（要查看详细设置所有1-1，1-2，1-3和1-4的相互作用的打印输出= 1）。这些相互作​​用屏蔽掉nonbonds的。因此，Amber掩模列表是从这些1-1,1-2，1-3和1-4对重建。 1-4 nonbonds一个单独的列表，然后编译。此列表不一般同意上述1-4中，由于一个1-4也可以是1-3，如果它在一个环。看到这里所涉及的精确算法EPHI（）例程。 1-4 nonbonds列表打印如果絮絮叨叨= 1。

2.6.5。极化电位

下列参数是相关的极化电位，即，当IPOL在＆CNTRL名称列表设置为1。这些变量在与埃瓦尔德名称列表设置。

indmeth如果indmeth是0,1，或2则nonbond力被称为迭代直到诱导偶极子的连续估计同意（默认0.0001德拜）在根内DIPTOL均方意义。之间indmeth = 0，1，或2具有与先前的时间步用于初始猜测外推（第一，第二或第三阶）的电平做为偶极子开始迭代循环的差异。到目前为止，2阶（indmeth = 1），似乎工作最好的。

如果indmeth = 3，使用汽车，Parinello方案，其中偶极子被分配一个虚拟的质量和集成的每个时间段。这是更有效和是当前的默认。注意，此方法是对dt的> 1飞秒不稳定。

diptol收敛准则的迭代方法偶极子。默认值是0.0001德拜。

MAXITER对于迭代方法（indmeth <3），这是每个时间步骤允许的最大迭代次数。默认值是20。

dipmass分配给偶极子的虚构质量。默认值是0.33，这对于1FS时间步长效果很好。如果dipmass设置远低于此，动态是迅速不稳定。如果设置许多上述这种系统的动态特性的影响。

diptau这用于偶极子的温度控制（对于indmeth = 3）。如果diptau大于10（ps的单位）越大的偶极子的温度控制被关闭。实验到目前为止表明，在运行NVE体系与诱导偶极子没有温度控制导致缓慢升温，在100ps的时间尺度几乎没有明显的。对于一个长度为10马力的运行，节能用这种方法了对手SPME标准固定收费系统。对于长期运行，我们建议将在偶极子，以及对原子微弱的温度控制（例如9.99 PS）。请注意，以达到良好的节能迭代方法，该diptol必须低于10 -7德拜，这是更昂贵的。默认值是11 PS（即默认为关闭）。

irstdip如果indmeth = 3，对于偶极子的位置和速度重新启动文件与重启的原子坐标和速度一起被写入。如果irstdip = 1，从inpdip文件偶极位置和速度读取。如果irstdip = 0，则用于步骤1的迭代方法，是二手车，帕里内洛之后。

scaldip要缩放1-4电荷偶极子和偶极 - 偶极相互作用一样1-4电荷

费（即由SCEE分）设置scaldip = 1（默认值）。如果scaldip = 0 1-4 chargedipole和偶极相互作用一样对待其他偶极相互作用（即除以1）。

2.6.6。偶极印刷

通过包括包含一系列组的＆偶极名称列表，在输入文件的末尾，永久的，诱导和总的偶极子的打印被启用。

在X，每个组的偶极（在德拜）的Y和Z分量将被写入到MDOUT每NTPR步骤。为了避免与带电基团歧义所有的偶极子为给定组的相对于该组的质心来计算。

应当指出的是，永久性的，可诱导的和总的偶极子将不论极化电位是否在使用中的印刷。然而，只有永久偶极会有任何物理意义时不可极化电位都在使用。

还应当指出的是在偶极打印程序中使用的基团是不是排他性的这些例程并因此当组输入在不使用别的东西只能用于偶极印刷过程（即，限制）。

2.6.7。详细MPI时序

profile\_mpi调节在每个线程计时是否详细应写入并行运行时砂光名为profile\_mpi文件。默认情况下只平均定时打印输出文件。这是出于性能方面的运行multisander运行尤其是当完成。然而，对于发展是非常有用的知道每个MPI线程的各个定时。当以串行运行profile\_mpi的值将被忽略。

= 0无详细MPI计时将被写入（默认）。

= 1时序为每个线程MPI A详细列出将被写入文件：profile\_mpi。

2.7。不同的条件

信息本节读取（如果NMROPT> 0）为一系列名称列表规格，名称为“与重量”。直到名称列表及重量语句发现TYPE = END此名称列表反复阅读。

类型定义数量被更改;有效的选项列表如下。

ISTEP1，ISTEP2这种变化ISTEP1通过IST​​EP2应用在步/迭代。如果ISTEP2 = 0，这一变化将继续有效步骤ISTEP1到运行结束在VALUE1值（VALUE2在这种情况下被忽略）。（默认值= 0两者）

VALUE1，分别对应于ISTEP1和ISTEP2，变化的VALUE2价值观。如果ISTEP2 = 0时，变化固定在VALUE1为运行的其余部分，一旦进入步骤ISTEP1。

Iinc的积分如果Iinc的积分> 0，则改变被应用为一个阶跃函数，与Iinc的积分步/在目标值的每个变化之间的迭代（忽略如果ISTEP2 = 0）。如果Iinc的积分= 0时，变化是连续完成的。（默认值为0）

IMULT如果IMULT = 0，则改变将线性插值从VALUE1到VALUE2

作为步骤数从ISTEP1增加到ISTEP2。（默认）如果IMULT = 1，则该更改将通过一系列乘法定标的进行，使用的是单一因素，R，为所有定标。即

VALUE2 =（R \*\*单位）\* VALUE1。

增量次数的目标值的变化，这是由ISTEP1，ISTEP2和Iinc的积分来确定。

本节的其余部分描述为类型参数的选项。为几个类型的卡，其他变量的含义不同于上述;这种差异在下面说明。对于类型（必须使用大写字母）有效的选项有：

而异BOND键能方面的相对权重。

角度变化价角度来讲能量的相对权重。

TORSION扭转而异（和J耦合）的能源方面的相对权重。另外，在输入到PARM程序中定义的任何限制包括在上述内容。

不正确的扭转分别（IMPROP）来处理。

IMPROP而异的“不正当”扭转方面的相对权重。这些不包括在扭转。

VDW而异范德华能源方面的相对权重。这等同于由给定的因数改变井深（小量）。

HB而异的氢键能量项的相对权重。

ELEC而异静电能量方面的相对权重。

NB改变所述非粘合（VDW，HB，和ELEC）而言的相对权重。

ATTRACT不定范德华和氢键项的具有吸引力部分的相对权重。

REPULSE而异的范德华和h键的排斥力部分的相对权重

条款。

RSTAR变化时有效范德华半径为范德华（VDW）的相互作用给定的因素。注意，这是通过改变相对吸引力和排斥力系数完成的，所以ATTRACT / REPULSE不应在同一步骤范围为RSTAR使用。

实习生变化时BOND，角度和扭转方面的相对权重。 “不正确的”扭转（IMPROP）必须单独改变。

ALL上面而异的所有能量条款的相对权重（BOND，角度，扭转，VDW，HB和ELEC;不影响RSTAR或IMPROP）。

REST变化而变化\*所有的\*核磁共振克制能源方面的相对权重。

搁置而异的“近程”NMR约束的权重。短程限制由短路指令定义（见下文）。

RESTL而异而不是由短指令定义为“短程”任何核磁共振约束的权重（见下文）。如果没有短指令时，RESTL等同于REST。

NOESY而异为NOESY体积约束的总重量。注意，该值mul-

tiplies读入“AWT”数组的各个权重。（只有当NMROPT = 2;见下文第4节）。

位移的不同而不同化学位移的限制的总重量。注意，该值乘以各个权重读入“重量”数组。（只有当NMROPT = 2;见下文第4节）。

SHORT定义短距离的限制。对于这个指令，ISTEP1，ISTEP2，值1，

和VALUE2有不同的含义。短程约束可以以两种方式来定义。

（1）如果包含每一对包括约束键原子的残基在一级序列足够接近：

ISTEP1≤ABS（delta\_residue）≤ISTEP2，

其中，delta\_residue是在包含一对键合的原子的残基的数目的差值。

（2）如每一对在约束秋天在规定范围内键合原子间的距离：

VALUE1≤距离≤VALUE2。

只有一个简短的命令可以发出，并ISTEP1，ISTEP2，值1，和VALUE2的值在运行中保持固定。然而，如果Iinc的积分> 0，则短程相互作用列表将被重新评估每Iinc的积分的步骤。

TGTRMSD而异进行有针对性的MD的RMSD目标值。

TEMP0而异的目标温度TEMP0。

TEMP0LES变化时LES目标温度TEMP0LES。

TAUTP变化时耦合参数，TAUTP，在温度单位使用的用于温度耦合选项NTT = 1时。

CUT而异的非粘合截止距离。

NSTEP0如果存在，该指令将重置步骤计数器（针对其ISTEP1 / ISTEP2和NSTEP1 / NSTEP2比较），以该值ISTEP1的初始值。这仅影响该NMR重量限制的计算方法。它不影响该打印为动态输出的一部分的n步骤的值。一个NSTEP0指令只有在运行开始产生影响。此卡

（只）ISTEP2，值1，值和Iinc的积分将被忽略。如果省略此卡，NSTEP0 = 0这张卡可以仿真重新启动，其中NSTEP0被设置为在上次运行的最后一步是有用的。

STPMLT如果存在，NMR一步计数器将在STPMLT的增量改变

每一个实际的动态步骤。对于这种卡，只有VALUE1被读取。 ISTEP1，ISTEP2，VALUE2，Iinc的积分，并IMULT被忽略。默认值= 1.0。

DISAVE，ANGAVE，TORAVE如果存在，则默认时间平均值（而不是瞬时值）为相应的一组约束的将被使用。 DISAVE控制距离数据，ANGAVE控制角数据，TORAVE控制扭转数据。参阅下面的生成时间平均数据所用的功能形式。

对于这些卡：VALUE1 =τ（特征时间指数衰减）VALUE2 =功率（以平均使用力量;使用值2的最接近的整数）注意范围（ISTEP1→ISTEP2）仅适用于TAU;电力的值不被随后卡具有相同的ITYPE域改变，和时间平均将始终为整个运行接通，如果出现的这些卡之一。

也即注意，由于该时间平均内部计算，随时改变τ后的运行开始将仅影响在τ的变化后发生的步骤的相对权重的方式。为τ和电力单独值用于键，角度和扭转平均。

τ的缺省值（如果是0.0这里）是1.0D + 6，这导致没有指数衰减权重。 τ≥1.D + 6的任何值将导致没有指数衰减。

如果DISAVE，ANGAVE，或选择TORAVE，人们仍然可以强制使用用于特定类型的具体限制（债券，角度或扭转）的瞬时值的通过设置IFNTYP字段为“1”时被定义的限制（IFNTYP在DISANG文件中定义）。

如果正在执行特定类限制的时间平均，正在平均该类的所有限制（也就是该类的所有限制，除了那些IFNTYP = 1）\*必须\*有NSTEP1相同的价值观和NSTEP2（NSTEP1和NSTEP2下面定义）。（对于这些卡，Iinc的积分和IMULT被忽略）查看时均限制的跟随输入描述的讨论。

DISAVI，ANGAVI，TORAVI

ISTEP1：忽略。

ISTEP2：设置IDMPAV。如果IDMPAV> 0，和转储文件已被指定

（DUMPAVE被设置在下面的文件中的重定向部分），则限制的时间平均值将写入每IDMPAV步骤。只有IDMPAV之一值可以设置（对应于第一DISAVI / ANGAVI / TORAVI卡ISTEP2> 0），并且所有的限制（即使那些IFNTYP = 1）将“倾倒”这个文件中的每个IDMPAV步骤。所报告的值反映τ的当前值。

VALUE1：积分赋予的时间平均值是未定义的第一步。缺省情况下，对于每个时间平均内部，积分被分配在第一步骤中的内部的当前值。如果VALUE16 = 0，内部为r的初始值被重置如下：

-1000。<VALUE1 <1000：初始值= r\_initial + VALUE VALUE1 <= -1000：初始值= r\_target + 1000 1000<=值：初始值= r\_target - 1000。

r\_target是由R2 + R3中给出的内部的目标值，（或者仅仅R3，如果R2是0）。 VALUE1是埃债券，在度角。

VALUE2：这个字段可以用来设置在（如果在下面的重定向部分被指定LISTOUT）计算在模拟结束报告的内部约束的时间平均值用于τ的值。缺省情况下，没有指数衰减加权计算最终报告的值，而不管在模拟过程中使用的是什么τ的值的使用。如果VALUE2> 0，则τ= VALUE2将在计算中使用这些最终报告平均值。注意，这里指定的VALUE2 =τ的值只影响在一个模拟结束报告的平均值。它不影响模拟（那些由DISAVE，ANGAVE和TORAVE指令的VALUE1字段改变）过程中使用的时间平均值。

Iinc的积分：如果Iinc的积分= 0，则该类时间平均限制的部队将完全一样（DE / dr\_ave）（dr\_ave / DX）计算。如果Iinc的积分= 1，则再为班级平均时间限制的力量将被计算为（DE / dr\_ave）（DR（T）/ DX）。注意，在一个非保守力这后一种方法的结果，并且不整合到标准的形式。但后一种制剂有助于避免大的力，由于在精确衍生物计算，并且可避免在分子动力学轨迹对于某些系统不稳定性的（1 + I）术语。见下面输入说明时均限制的讨论。注意，DISAVI，ANGAVI和TORAVI指示将没有影响，除非相应的时间平均请求卡（DISAVE，ANGAVE或TORAVE，分别地）也存在。

DUMPFREQ Istep1是唯一的参数读取，并将其设置在此的距离或角度约束坐标转储到由I / O重定向部分DUMPAVE命令中指定的文件的频率。（对于这些卡，ISTEP1和IMULT被忽略）。

本节结束而终止。

笔记：

1.所有重量都是相对于1.0的标准力场的缺省值。

2.重量不累积。

3.对于其中一个术语的重量不被上述改性的任何范围，重量恢复到1.0。对于其中未指定TEMP0，SOFTR或断流时的任何范围，相关常数的值设定为，在输入文件中指定。

4.如果权重设置为0.0，它在内部设置为1.0D-7。这可以由权重设置为一个负数覆盖。在这种情况下，将使用的恰好0.0的权重。但是，如果任何权重设置成正好0.0，它不能被再次本方案的运行过程中改变。

5.如果两个（或更多）卡改变在相同的范围内的特定的重量，最后适用卡定重量将是所使用的。

6.一旦为哪些NSTEP2 = 0变成激活状态（即，其中一个将是有效的运行的其余部分）的任何重量变化，这一术语的重量不能进一步由其他指令修改。

（分别正比于比例因子\*\* 6和\*\* 12）7.更改RSTAR结果以指数加权的变化对吸引力和排斥力条款。出于这个原因，缩放RSTAR到一个非常小的值（例如≤0.1），可能会导致一个归零时的VDW术语。

2.8。文件重定向命令

可这里描述读取输入/输出重定向信息。重定向卡必须遵循的重量改变信息的结束。重定向卡输入由第一非空行不与公认的重定向类型（例如LISTIN，LISTOUT等）开始终止。

重定向卡的格式是

TYPE =文件名

其中type是任何有效的重定向关键字（见下文），以及文件名是任意字符

串。等号（“=”）是必需的，类型必须用大写字母给出。有效的重定向关键字：

LISTIN已读出的限制，并且从目标距离及其偏差的输出列表的仿真已运行之前。默认情况下，该列表不是打印。如果POUT用于文件名，这些偏差将在正常输出文件被打印。

LISTOUT已读出的限制，并且从目标距离\_after仿真及其偏差的输出列表已完成。默认情况下，该列表不是打印。如果POUT用于文件名，这些偏差将在正常输出文件被打印。

DISANG从下面（6.1）中描述的距离和角度约束信息将被读取的文件。

NOESY文件从NOESY卷信息（6.2节）将被读取。

位移的文件从化学位移信息（6.3节）将被读取。

PCSHIFT文件从顺移信息（6.3节）将被读取。

偶极子文件从残留偶极联轴器（6.5节）将被读取。

CSA文件从CSA或pseduo-CSA限制（第6.6节）将被读取。

这是所有约束的时间平均值将写入DUMPAVE文件。如果DISAVI / ANGAVI / TORAVI已被用于设置IDMPAV6 = 0，则平均的值将被输出。如果DUMPFREQ命令已被使用的，瞬时值将输出。

2.9。获取调试信息

2.9。获取调试信息

在砂磨机调试选项在那里主要是为了帮助开发者测试新的选项或测试两台机器或代码版本之间的结果，但也可以是谁想要测试自己的埃瓦尔德或PME计算精度的参数影响用户非常有用。如果调试选项被设置，砂光机将执行由用户设置的调试任务后退出。

要进入调试选项，包括与debugf名称列表。输入的参数是：

do\_debugf标志执行此模块。可能的值是0或1。默认值是零。设置为一打开调试选项。

选项​​一组是测试原子力与能量的数值微分同意。

原子数atomn阵列以测试原子弹的力量。多达25个原子的数目可以指定用逗号分隔。

随机原子数nranatm以测试原子弹的力量。原子数是通过一个随机数发生器产生。

随机数发生器ranseed种子中产生原子数默认是用于

71277

neglgdel三角洲的负对数数值差分使用;例如4指三角洲10-4埃。默认值为5注：在一般它没有好设置nelgdel大于约6大。这是因为，相对力误差是在最好的能量的数值误差，其范围为10-15达10的平方根-12涉及大量术语能量。

chkvir标志以数字测试原子和分子virials。默认值是零。设置为一对测试virials。

dumpfrc标志倾倒的能量，力量和virials，以及部队（债券，角度力量等）到文件“forcedump.dat”这将产生一个ASCII文件的组成部分。默认值是零。设置一个倾倒的力量。

rmsfrc标志比较力量的能量力和virials以及组件（债券，

角度的力等）的那些文件中的“forcedump.dat”。默认值是零。设置一个比较的力量。

几个其它选项也可以修改计算出的力。

zerochg标志零计算力前的所有费用。默认为零。设置为一以消除收费。

zerovdw标志来计算力前删除所有范德华相互作用。默认为零。设置为之一删除范德华力。

zerodip标志来计算力前删除所有原子的偶极子。只有当相关

极化被调用。

do\_dir，do\_rec，do\_adj，do\_self，do\_bond，do\_cbond，do\_angle，do\_ephi，do\_xconst，do\_cap这些是打开或关闭它们指的是子程序标志。默认值是一体的。设置为零，以防止一个子程序运行。例如设定do\_dir = 0至关闭直和相互作用（范德华以及静电）。这些选项，以及zerochg，zerovdw，zerodip标志，可用于微调力的测试，精度等

例子：

这个输入列表测试上原子14数字的倒数和力量，用10-4的增量。

＆debugf

neglgdel = 4，nranatm = 0，atomn = 14，

do\_debugf = 1，do\_dir = 0，do\_adj = 0，do\_rec = 1，do\_self = 0，do\_bond = 1，do\_angle = 0，do\_ephi = 0，zerovdw = 0，zerochg = 0，chkvir = 0，dumpfrc = 0，rmsfrc = 0，

/

这个输入列表导致受力零件转储到“forcedump.dat”。债券，角度和二面角力不计算，和范德华相互作用被除去，所以总力是埃瓦尔德静电力，并计算唯一的非零力分量是静电。

＆debugf

neglgdel = 4，nranatm = 0，atomn = 0，

do\_debugf = 1，do\_dir = 1，do\_adj = 1，do\_rec = 1，do\_self = 1，do\_bond = 0，do\_angle = 0，do\_ephi = 0，zerovdw = 1，zerochg = 0，chkvir = 0，dumpfrc = 1，rmsfrc = 0，

/

在这种情况下，相同的力分量如上进行计算，并与那些在“forcedump.dat”。通常，这是用于获得一个RMS力误差为使用中的埃瓦尔德方法。要做到这一点，在做力量转储时使用埃瓦尔德或PME参数，以获得高精确度，然后为力正常参数对比：

＆debugf

neglgdel = 4，nranatm = 0，atomn = 0，

do\_debugf = 1，do\_dir = 1，do\_adj = 1，do\_rec = 1，do\_self = 1，do\_bond = 0，do\_angle = 0，do\_ephi = 0，zerovdw = 1，zerochg = 0，chkvir = 0，dumpfrc = 0，rmsfrc = 1，

/

2.9。获取调试信息

例如，如果你有一个40x40x40晶胞，并希望看到默认选项PME错误

（三次样条，40x40x40网格），运行2 jobs--（假设上inpcrd文件的最后一行箱PARAMS）样品输入第一份工作：

＆CNTRL dielc = 1.0，

切= 11.0，nsnb = 5，ibelly = 0，NTX = 7，艾力斯特= 1，NTF = 2，NTC = 2，TOL = 0.0000005，NTB = 1，NTP = 0，TEMP0 = 300.0，tautp = 1.0，nstlim = 1，DT = 0.002，maxcyc = 5，IMIN = 0，ntmin = 2，ntpr = 1，ntwx = 0，NTT = 0，NTR = 0，jfastw = 0，nmrmax = 0，ntave = 25，

/

＆debugf

do\_debugf = 1，do\_dir = 1，do\_adj = 1，do\_rec = 1，do\_self = 1，do\_bond = 0，do\_angle = 0，do\_ephi = 0，zerovdw = 1，zerochg = 0，chkvir = 0，dumpfrc = 1，rmsfrc = 0，

/＆埃瓦尔德

nfft1 = 60，nfft2 = 60，nfft3 = 60，令= 6，ew\_coeff = 0.35，

/

对于第二个作业样本输入：

＆CNTRL dielc = 1.0，

切= 8.0，nsnb = 5，ibelly = 0，NTX = 7，艾力斯特= 1，NTF = 2，NTC = 2，TOL = 0.0000005，NTB = 1，NTP = 0，TEMP0 = 300.0，tautp = 1.0，nstlim = 1，DT = 0.002，maxcyc = 5，IMIN = 0，ntmin = 2，ntpr = 1，ntwx = 0，NTT = 0，NTR = 0，jfastw = 0，nmrmax = 0，ntave = 25，

/

＆debugf

do\_debugf = 1，do\_dir = 1，do\_adj = 1，do\_rec = 1，do\_self = 1，do\_bond = 0，do\_angle = 0，do\_ephi = 0，zerovdw = 1，zerochg = 0，chkvir = 0，dumpfrc = 0，rmsfrc = 1，

/＆埃瓦尔德·ew\_coeff = 0.35，

/

请注意，为0.35，Ewald的系数接近缺省错误为8埃截止。然而，第一份工作使用的11埃截止。在第二作业计算出的直和力相比这些，给RMS误差由于8埃截止，以ew\_coeff的此值。在第二个作业计算的倒数和误差相对于被视为“精确”的第一个作业的PME倒数力量。

进一步，如果在这两个工作你没有指定“ew\_coeff”砂光机将计算ew\_coeff注意根据截止和直和宽容，默认为10-5。这将使两种不同埃瓦尔德系数。在这种情况下，直接，双向调整能量和力量不会在两个作业之间吻合。然而，总能量和力量应当合理一致，（部队中约5×10 -4相对RMS力误差）由于总量是不变的系数。

最后，请注意，如果其他受力构件的计算，如范德华力，债券，角度等，则总兵力将包括这些，相对均方根误差力将相对于分母这个总力。

3.力场修改

本章提供了一些介绍如何使用打磨机对特定类型的问题部分。它应该与之前的章节一并阅读。

3.1。广义出生/面积示范

广义生于溶剂化模型可以用来代替明确的水用于非极化力场;它已在ff99SB被最广泛的测试，但在原则上可以与其他非极化力场，如FF03一起使用。以估计分子的总溶剂化自由能，ΔGsolv，人们通常假定它可以被分解为“静电”和“非静电”份：

ΔGsolv=ΔGel+ΔGnome（3.1）

其中，ΔGnonel是溶剂化从全部收费已除去的分子（即每原子的部分电荷被设置为零）的自由能，并ΔGel是首先去除在真空的所有费用，然后加入的自由能它们放回连续溶剂环境的存在。一般来说，ΔGnonel来自两种类型的相互作用的组合效果：溶质和溶剂分子，和破溶剂（水）的结构周围的溶质的不利成本之间的良好范德华引力。在当前的Amber码，这取为正比于总溶剂可及表面积的分子（SA），与来自小的非极性分子的实验溶剂化能得到的比例常数，并且使用快速LCPO算法[42 ]来计算的分析近似该分子的溶剂可及面积。

在下一节中描述的泊松 - 波尔兹曼方法已传统上在计算ΔGel被使用。然而，在分子动力学应用中，相关联的计算成本通常非常高，因为泊松 - 波尔兹曼方程需要每分子的构象发生变化的时间来解决。Amber开发人员追求的另一种方法中，分析广义玻恩（GB）的方法，以获得合理的，在计算上高效的估计在分子动力学模拟中使用。这一方法由于它的相对简单性和计算效率，相较于泊松 - 波尔兹曼方程的更标准的数值解变得流行，[43-50]特别是在分子动力学应用中，[51-54]。内AmberGB模型，在分子中的每个原子被表示为半径R 1的在其中心的电荷补气的球体;假设的原子的内部也可以用的介电常数1.分子通过高介电ε的溶剂（80水在300K）包围的材料均匀地填充。该国标型号由一个解析式近似ΔGel，[43，55]

ΔGel（3.2）

其中，rijis原子i和j之间的距离，该日是所谓的有效出生的半径，和FGB（）是其自变量的一定平滑函数。（单价）盐的静电屏蔽效应被纳入[55]通过德拜 - 休克尔筛选参数κ。

FGB的共同选择[43]是

FGB RiRj RiRj）（3.3）

。虽然其它表达式已经尝试[46，56]的原子的有效生于半径反映了它在分子内埋藏的程度：对于一个孤立的离子，它是等于其范德华（VDW）半径ρI。后来有得到特别简单的形式：（3.4）

在这里我们假定κ= 0（纯水）。这就是著名的表达式，由于天生对单个离子的溶剂化能。函数FGB（）被设计成插在一个聪明的方式，限制RIJ→0，当原子球体合并成一个，并在相反的极端RIJ之间→∞，当离子可以被视为点电荷服从库仑定律[49]对于深埋原子，有效半径大，日i和为这些原子可以使用一个粗略的估计日≈李，其中Li是从原子与分子表面的距离。更接近表面，有效半径变得更小，和一个完全溶剂暴露侧链可以预计日接近ρI。

有效半径取决于分子的构象，所以必须重新计算每次构象的改变。这使得计算效率的一个关键问题，和各种近似通常制成便于日的有效估计。尤其是，所谓的库仑场近似，或CFA，经常使用，它取代围绕由库仑场的原子的真实电位移。在此假设下，下面的表达式可以导出：[49]

R-I 1 R-4DR（3.5）

当积分超过周围原子我溶质的量。对于实际的分子，溶质边界（分子表面）是什么，但显然的，所以进一步近似值由以得到闭合形式的解析表达式为上述公式，例如霍金斯，克拉默和Truhlar的所谓成对去筛选方法，[57]这导致了Amber与IGB = 1实施的GB模式。在有效半径的估计中使用的三维积分超过范德华（VDW）溶质原子的球体，这意味着溶质体积的定义中的一组球体而言，而不是复杂的分子表面，执行的处理58]通常在PB计算中使用。对于大分子，这种方法往往低估的有效半径为掩埋原子，[49]可以说是因为标准的集成过程对待范德华（VDW）蛋白质原子的球体作为填充有水的小真空填充裂缝，甚至对于大的内部结构。[56]该错误有望成为最大的特征为较大的有效半径的深埋原子，而对于表面原子它主要是由从库仑近似，这往往[44所产生的相对误差抵消， 48，59]高估日。

上述模型的缺陷可以在一定程度上被注意到，即使硬球的最佳包装，这是生物分子一个合理的假设，仍然只占大约四分之三的空间，所以“扩大了修正“积分由4/3的一个因素应该由有关的权利的量有效增加低估半径，没有计算效率损失。这个想法被开发并在pH滴定的环境中应用，[49]其中，它被显示出改善，在计算蛋白质侧链pKa值的GB近似的性能。然而，单参数校正在参考文献引入的。 [49]是不是在饲养小分子模型的建立最佳性能。因此，有人提出[54]重新规模随着再缩放参数成比例的原子的埋葬的程度，由3D的值㈡积分作为量化的有效半径。后者是大的深埋原子和小暴露的。因此，人们寻求一个乖巧的重新缩放功能，使得日-1小

II和日当二变大。之所以选择以下简单，无限可微重缩放功能替代模型的原始表达式为有效半径：

R-I 1 =ρ~i-1-ρi-1正切（αΨ-βΨ2+γΨ3）（3.6）

其中，Ψ=Iiρ~i，α，β，γ被视为其在使用前面提到的准则（主要与PB协议）优化可调量纲参数。目前，Amber支持两种GB型号（称为OBC）基于这种想法。这些相差α的值，β，γ，并通过设置IGB到调用任IGB = 2或IGB = 5。优化过程以及相对于该PB治疗和在对蛋白质MD模拟的OBC模型的性能的细节在参考文献中描述。 [54];一个独立的比较向PB在对蛋白质的一个大的数据集计算的溶剂化自由能的静电部分可以在文献中找到。 [60]。

我们与广义出生的模拟体验主要是与FF12和FF03;目前GB型号不符合极化力场兼容。用国标型号更换明确的水相当于指定一个不同的力场，而且用户应该知道，没有一个GB选项（Amber中或其他地方）是具有明确的溶剂模拟成熟;用户自行决定建议！例如，它表明，盐桥是在某些这些模型太强[61，62]和其中的一些提供二级结构分布，从使用中的显式溶剂相同的蛋白质的参数获得的显著不同，具有太多GB 。α螺旋存在[63，64]与IGB = 8 f​​f12SB力场的结合，使蛋白质的最佳效果; ff12SB和IGB = 1被推荐用于核酸（见[65]为GB模型对DNA进行评估）。

这里使用的广义出生模型是基于霍金斯，克拉默和Truhlar，推出了“成对”模式[57，66]这又是基于还有一些早期的想法和[43，48，59，67]对于大多数车型所谓的重叠参数从TINKER分子建模软件包拍摄（http://tinker.wustl.edu）。加入单价盐的影响被包括在近似于线性PoissonBoltzmann方程的解决方案的水平。[55]最初的实现是由大卫案例，谁感谢查理

布鲁克斯的灵感。我们的实现广义出生模型的细节可以在参考文献中找到。 [68，69]。

3.1.1。 GB / SA输入参数

如上概述的，有几个GB的“口味”可用，这取决于IGB的值。已被最广泛的测试版本对应IGB = 1;在“OBC”模型（IGB = 2和5）较新，但似乎给显著的改善，并建议用于大多数的项目（当然，用于多肽或蛋白质）。最新，最先进和最广泛的测试模型，GBN（IGB = 7），产生的结果与分子表面泊松 - 玻尔兹曼，比在许多情况下，“OBC”模型明确溶剂结果相当好的协议。[64] GBN模型参数的多肽和蛋白质系统，不建议用于核酸使用。用户应该明白，所有的（当前）GB型号有局限性，应谨慎行事。广义出生的模拟只能用于非周期系统上运行的，即，其中NTB = 0。的GB计算的无粘合截止应该比为PME计算时，也许切= 16。缓慢变化的力一般不具有的GB每一步进行评估，无论nrespa = 2或

4. IGB

= 0无广义生于术语被使用。（默认）

= 1霍金斯，克拉默，Truhlar [57，66]两两广义出生模型被使用，由咀及案例介绍的参数。[68]这个模型使用默认半径由LEAP成立。它是从被列入Amber6的国标型号略有不同。如果你想比较Amber6，还是需要继续正在进行的模拟，你应该使用的飞跃命令“组默认PBradii amber6”，并设置磨光机IGB = 1。作为参考，Amber6值是由较早咀及案例纸张使用。[52]请注意，大多数核酸模拟已经用这种模式，让您使用其它值时要小心。还注意到，咀和情况下，使用一个0.13埃，这是从它的缺省值不同的偏移量（见下文）。

= 2使用由A. Onufriev，D巴什福德和D.A.制定了修改国标型号案件;早期的主要思想发表后，[49]但实际执行在这里[54]这是最初的想法的阐述。在这个模型中，有效生于半径重新缩放以说明由GBHCT近似错过原子球之间的间隙空间。在这个意义上，GBOBC旨在成为更接近于真实分子体积，尽管在平均意义。与IGB = 2时，有效生于半径的倒数由下式给出：

R-I 1我

其中，ρI=ρI-of FSET和Ψ=Iρi，与我在我们前面文中给出。参数α，β，γ是由经验配合决定的，并具有值0.8，0.0，和2.909125。这相当于我在文献[54]型号。使用这个选项，你应该使用的飞跃命令“设为默认值PBradii mbondi2”或“设置默认PBradii邦迪”准备prmtop文件。

= 3或4，这些值未用;他们在Amber7被用于那些不再支持的参数集。

= 5相同IGB = 2，所不同的是现在的α，β，γ是1.0，0.8和4.85。这相当于在文献[54]以二，型号。使用此选项，您应该使用在设立prmtop文件的命令“组默认PBradii mbondi2”，虽然“设置默认PBradii邦迪”还行。当几种蛋白质的分子动力学模拟测试，[54]无论是“OBC”模式的上述参数化表现出相同的性能，但进一步的测试[60]在一系列广泛的蛋白质结构显示，IGB = 5变种同意更好地与泊松 - 波尔兹曼处理在计算溶剂化自由能的静电一部分。

= 6使用此选项，有一个在所有使用任何溶剂连续模型;这对应于非周期，“真空”，模型，其中所述非粘结相互作用是仅有的Lennard-Jones和库仑相互作用。这个选项在逻辑上等同于设置IGB = 0和eedmeth = 4，虽然实施（和计算效率）是不一样的。

= 7由蒙根，Simmerling，麦克卡蒙，凯斯和Onufriev [70]中描述的GBN模型使用。该机型采用了成对的校正项GBHCT以接近分子表面介质边界;这是为了消除高介电比的溶剂分子更小的间隙区域。这种修正将影响所有的原子和几何形状是特定的，超越无几何，“平均”重缩放GBOBC，主要影响埋原子的方法。使用这种方法，你应该使用邦迪半径集。在prmtop文件的重叠或筛选参数被忽略，和特定模型GBN优化值被取代。模型进行很少的附加的计算开销相对于上述的其它GB的机型。[70]是不推荐用于涉及核酸系统使用此方法。

= 8 GB相同功能的形式为GBN模型（IGB = 7），但使用不同的参数（Nguyen和Simmerling，准备）。的偏移，重叠筛选参数，并且gbneckscale被改变。此外，个别的α，β，γ参数引入每个元素H，C，N，O，为其它元件S.参数没有被优化的，和所使用的值是那些由IGB = 5。一个选项是考虑到对p指定单个参数，尽管这些默认不包括在内。

下面是默认参数磨光机与IGB = 8使用，但它们也可以在MDIN文件改变：SH = 1.425952，钪= 1.058554，锡= 0.733599，因此= 1.061039，SS = -0.703469，SP = 0.5，偏移= 0.195141，gbneckscale = 0.826836，gbalphaH = 0.788440，gbbetaH = 0.798699，gbgammaH = 0.437334，gbalphaC = 0.733756，gbbetaC = 0.506378，gbgammaC = 0.205844，gbalphaN = 0.503364，gbbetaN = 0.316828，gbgammaN = 0.192915，gbalphaOS = 0.867814，gbbetaOS = 0.876635 ，gbgammaOS = 0.387882，gbalphaP = 1.0，gbbetaP = 0.8，gbgammaP = 4.851（使用OBC参数P）

其中SH，钪，锡，所以，SS和SP比例参数，gbalphaX，gbbetaX，gbgammaX是α，β，γ为元素X gbalphaOS，gbbetaOS设置，gbgammaOS是α，β，γ为O和S设置。mbondi3半径推荐使用IGB = 8，可以用飞跃命令“设置默认PBradii mbondi3”使用。

= 10使用数字泊松 - 玻尔兹曼解算器计算的反应场和非粘接相互作用。此选项在AmberTools手册中描述。注意，这不是一个广义出生仿真，尽管其使用IGB的;这是相当的替代溶剂连续模式。

intdiel设置目的分子的内部介电常数。默认值是1.0。其他值还没有被广泛的测试。

extdiel设置外部或溶剂介电常数。默认值是78.5。

saltcon设置在溶液1-1移动抗衡离子的浓度（M），使用基于德拜 - 休克尔的改性广义生于理论限制法对相互作用的离子的筛选。[55]缺省值为0.0的M（即没有德拜 - 休克尔筛选）设置saltcon到一个非零值不导致计算时间有所增加。

RGBMAX该参数控制，这将在执行涉及计算有效生于半径成对总和被认为原子对之间的最大距离。原子其关联球是不是从给定的原子RGBMAX将无助于该原子的有效半径出生更远的方式。这是在一个“光滑”的方式实现（主要由于W.A. Svrcek-塞勒），这样，当一个原子的原子球面的一部分在于RGBMAX截止内，这部分有助于确定有效生于半径低电介质区域。默认值是25埃，这通常是足够几百残基的单域蛋白质。（10-15埃）甚至更小的数值是合理的，不断变化的广义理论生于一点点的函数形式，以换取效率相当的加速，并没有引入通常的截止文物，如漂移的总能量。

所述RGBMAX参数仅影响有效出生半径（并且这些值相对于原子坐标的衍生物）。切割参数，另一方面，判定为静电，范德华和“非对角线”广义生于相互作用方面的最大距离。 RGBMAX的值可能是任一比切口的更大或更小：这两个参数是相互独立的。然而，过小切值更可能导致文物比是RGBMAX的小值;因此，人们通常设置RGBMAX <=晋级。

rbornstat如果rbornstat = 1，对于整个分子动力学模拟的分子的每个原子的有效生半径的统计在输出文件中报告。默认值为0。

偏移广义出生计算的介质半径由统一下降

值“抵消”给用于获取有效半径出生的“内在半径”。默认值是0.09。

GBSA选项开展GB / SA（广义出生/表面面积）的模拟。为默认值0，表面积将不被计算，并且将不会被包含在溶剂化术语。如果GBSA = 1，表面积将使用LCPO模型来计算。[42]如果GBSA = 2，表面积将通过递归近似周围的原子的球体，从二十面体开始计算的。请注意，没有力在这种情况下产生的，因此，GBSA = 2仅适用于单点能量计算，主要用于在MM\_GBSA的境界能量分解。

用于计算非极性贡献溶剂化的自由能surften表面张力（当GBSA = 1），作为ENP = surften \* SA。默认值是0.005千卡/摩尔/ A。[71]

RDT此参数仅用于GB模拟与LES（局部增强采样）。在GB + LES模拟，非LES原子需要多个有效半径生于由于不同的LES份备用去网效果。当用于非LES原子的多个半径小于RDT不同，只有一个单一的半径将用于该原子。请参阅手册的LES部分了解更多详情。默认值是

0.0。

3.1.2。 ALPB（分析线性泊松 - 玻尔兹曼）

像GB模型中，ALPB近似[72，73]可以被用来代替显式溶剂的必要性，以类似的好处（如增强的构象取样）和警告。

近似​​于溶剂化自由能的静电部分的基本ALPB方程是

其中β=εin/εex是内部和外部电介质的比率，α= 0.571412，和A是该分子的所谓有效静电大小，请参阅下面阿拉德的定义。在这里，FGB是一样光滑函数作为GB模式。了GB近似然后只是ALPB的特殊情况下，当溶剂介质是无限的;但是，对于溶剂介质的有限值的ALPB趋于更准确。对于含水溶剂化，由ALPB提供的精度的优点仍是显而易见，并成为少极性溶剂更加明显。上的大分子结构[73]统计学显著测试表明ALPB更可能是一个更好的近似比GB到PB。与此同时，ALPB几乎没有附加的计算开销相对于GB。然而，用户应该认识到，在这一点上，新的模式还未被几乎一样广泛测试的国标模型，因此是在它的实验阶段。该模型可以潜在地通过MM-GB / SA计划快照的能量分析代替GB。单价盐的静电屏蔽的效果，目前引入以相同的方式如在GB的ALPB，和由参数saltcon确定。

alpb标志使用ALPB处理隐溶剂模型中静电相互作用。

ΔGel≈ΔGalpb

= 0无ALPB（默认）。

= 1 ALPB被接通。要求GB模型之一也被用于计算有效生于半径，即必须设置IGB = 1,2,5，或7 ALPB使用相同集半径的所要求的特定国标模式。

该分子的阿拉德有效静电尺寸（半径）。表征其过所有尺寸和全球的形状，并且不能与一个原子的有效生于半径相混淆。这可以方便地估计与其他实用程序随主配电您的输入结构：如果alpb = 1阿拉德的适当值必须设置。默认值是15。而阿拉德可能的模拟过程中的变化，这些变化通常是不很大;该ALPB的精度被发现是相当不敏感的这些变化。在Amber阿拉德的当前版本是恒定整个模拟处理，这种假设的有效性文献进行了讨论。 [73]。目前，有效的静电大小只对“单通”分子所定义。然而，ALPB模型仍然可以被用于治疗复合物形成中的重要情况。在对接状态下，化合物被认为是合为一体，其静电大小明确界定。当成为配体与受体分离无限，每一个都可以被分配了自己的阿拉德的价值。

3.2。 PBSA

一些高效的有限差分数值求解器，线性[74，75]和非线性的，[76]在PBSA和砂磨机泊松 - 玻尔兹曼（PB）方法的各种应用来实现。欲了解更多的背景信息和如何使用PB方法，请咨询在AmberTools手册上PBSA的一章，引用的参考文献和在线教程Amber页面。

在砂光机的PBSA的关键字放在基本控制了CNTRL的和名称列表，并与PB的数值程序的详细操作。在这里我们只描述内部及CNTRL基本输入选项的使用。数值静电程序，可以通过设置IPB开启为1或2，向下兼容标志IGB = 10，相当于IPB = 1，并在未来的版本将被逐步淘汰。数值非极性程序可以通过设置INP开启为1或2，向后兼容标志NPOPT将在未来的版本中逐步淘汰。

IPB选项可以设置介质模型所有的数值PB程序。

= 0无静电无溶剂化能计算。默认。

= 1溶剂和溶质间的电介质界面被定义为数值溶剂排除表面。

= 2电介质界面也溶剂排斥表面，但它与水平集函数，这是从数值溶剂可及表面的符号距离实现。溶剂排除表面是函数值等于负溶剂探针半径等值面。【王罗，手稿准备]水平集函数的使用，简化了溶剂除外表面的交点计算

和网格边缘（在＆pb的名称列表时SMOOTHOPT = 1），并导致更稳定的数值计算。

IGB当设置为10，它指示砂光机设置PBSA计算，相当于在IPB = 1选项。这将通过IPB如果除了IPB = 0检测到两者之间不一致性覆盖。

INP选项来选择不同的方法来计算非极性溶剂化自由能。

= 0无非极性溶剂化自由能来计算。

= 1的总的非极性溶剂化自由能建模为单个术语线性比例的溶剂可及表面积，如解析参数组。默认backword兼容性。

= 2的总非极性溶剂化自由能模拟成两个术语：腔项和色散项。色散项计算与surfacebased积分方法[77]紧密相关的量子化学程序将PCM溶剂。[78]在此框架下，腔术语仍计算为一个术语线性比例的分子溶剂accessiblesurface区域（ SASA）或通过SASA包围的分子体积。使用此选项，请不要使用RADIOPT = 0，即在prmtop文件半径。否则，警告将在输出文件发出。

一旦指定了上述基本方案，砂光机可以使用默认选项进行计算的溶剂化自由能与输入坐标。当然，这意味着你只需要使用默认的应用程序的默认选项。

更PB选项可以在限定的＆PB名称列表，它是在与CNTRL名称列表后立即读取。我们已努力使默认设置适用于溶剂化的分子系统的计算这些参数。更改任何默认选项时，请谨慎使用。有关在与PB名称列表，请参阅AmberTools手册的PBSA章详细选项的详细信息。

3.3。分子溶剂化的参考互动网站的模式

除了显性和隐性连续溶剂化模型，Amber具有分子力学模拟第三类溶剂化模型，分子溶剂化[79-93]参考互动网站模式（RISM）。在AmberTools，1D-RISM可作为rism1d。 3D-RISM可作为在NAB，MMPBSA.py和砂磨机的选项。 rism3d.snglpnt是一个简单，独立的界面，非常适用于个人的结构和轨迹计算溶剂化热力学。有关RISM和具体使用rism1d的详细信息的一般信息，NAB，MMPBSA.py和rism3d.snglpnt可以在AmberTools手册中找到。

3.3.1。 3 D-RISM多时间步方法

此时，3D-RISM的计算成本仍然过高为在分子动力学计算的每个步骤中执行计算。一的，以减少此计算负担的最有效方法是减少通过使用多个时间步骤（MTS）的方法计算出的解的数目。两个MTS方法，R-RESPA和力坐标外推（FCE），被实现为3D-RISM和可组合使得溶液仅计算一次，每10或20飞秒。此时，这些方法只适用于打磨和不NAB。

的r-RESPA [94，95]和I-verlet的[96]冲激的MTS算法被广泛使用的方法，以减少远距离相互作用的计算负荷，同时保持节能时间可逆性的期望的性质。脉冲MTS可以调用的3 D-RISM独立使用RISMnRESPA变量现有的R-RESPA实现。对于典型的生物分子模拟，冲动MTS被限制为5 FS [97]的最大步长。由于计算溶质的所有内部相互作用的计算负荷小相比，3D-RISM计算，它是推荐使用DT = 0.001，nrespa = 1和RISMnRESPA = 5。

为了克服冲动多边贸易体制的稳定限制，FCE采用了高效的外推法预测一段时间步力量，而不是计算一个完整的3D解决方案RISM [79]。在该方法中，力，{F}，在当前时间步骤tk的NU溶质原子近似为从3D-RISM计算获得n个先前时间步的力的线性组合，

ñ

{F}（K）=ΣAKL {F}（L），

升= 1 L∈3D-RISM步骤。（3.7）

权重系数AKL由表达该当前组坐标{R}（k）的，如从对于其进行3个D-RISM计算n个先前时间步的坐标的线性组合获得的。即，当前组坐标是通过最小化坐标{R}（k）的电流的3×NU矩阵和以往的相应的线性组合{之间的差的范数投影到n个先前溶质安排的基础R}（L），

最小化。

系数AKL然后在等式（3.7），用于在当前中间时间步骤来推断力。类似地，对于当前时间步骤中的已知坐标可以从先前的时间步长为近似

ñ

{R}（k）的=ΣAKL {R}（1）。

L = 1

FCE MTS不节能，不可逆的时间。然而，3D-RISM计算可以减少到使用朗之万恒温器与gamma\_ln = 10至20 PS-1来实现一次，每10至20 FS和稳定动力学的频率。组合脉冲FCE MTS计算（见图3.1）开始使用MTS的冲动，直到基组，FCEnbasis所请求的大小仿真，实现。一个足够大的基组被收集后，3 D-RISM计算仅进行一次FCEstride×RISMnRESPA时间步长。

图在3D RISM 3.1：多时间步长方法。 RISMnRESPA（= 5）是溶剂化力（精确或外推）的应用程序之间基准时间的步数。 FCEnbasis（= 4）是用于外推的力，在这种情况下，前四解决以前的解决方案的数量。一旦FCEnbasis解决方案已经被计算，精确3D-RISM力计算每FCEstride（= 2）×RISMnRESPA时间步骤;溶解力通过推算其他方式获得。

3.3.2。 3D-RISM在砂磨机

在发布时，3D-RISM不作为砂光机的一部分，但该功能将在以后通过贴剂加入。即使在补丁，3D-RISM将只能建立，如果英特尔数学核心函数库（MKL）是在生成过程中可用。也就是说，MKL\_HOME必须正确设置在编译时。

随着MKL，全3D-RISM功能将在砂磨机作为安装程序的标准的一部分。然而，一些在砂磨机可用的方法不兼容3DRISM，如QM / MM模拟。此时，唯一的标准分子动力学，最小化和轨迹后处理与非极化力场都支持。同的多个时间步骤的特征外，在砂光3D-RISM关键字是相同的在NAB，rism3d.snglpnt和MMPBSA.py。

对于砂光机3D-RISM特定的命令行选项

砂光机[标准选项] -xvv xvvfile -guv guvroot -huv huvroot

-cuv cuvroot -uuv uuvroot -asymp asympfile

-quv quvroot -chgdist chgdistroot

散装溶剂性能，在3D-RISM计算所需xvvfile输入描述。通过rism1d生产。

对于溶质 - 溶剂3D对分布函数guvroot输出ROOTNAME，GUV（R）。这将产生一个文件的每个溶剂原子类型为请求的每一帧。

对于溶质 - 溶剂3D总相关函数huvroot输出根名称，HUV（R）。这将产生一个文件的每个溶剂原子类型为请求的每一帧。

对于溶质 - 溶剂3D全相关功能cuvroot输出ROOTNAME，CUV（R）。这将产生一个文件的每个溶剂原子类型为请求的每一帧。

对于溶质 - 溶剂三维势能函数uuvroot输出根名称，UUV（R），在kT的单位。这将产生一个文件的每个溶剂原子类型为请求的每一帧。

asympfile输出根名称为溶质 - 溶剂的3D远程现实空间渐近C和H.这将产生一个文件的每个C和H的所请求的每个帧，并且不包括溶剂站点电荷。乘以溶剂站点免费分配，以获得该站点的远程渐近性。

quvroot输出为ROOTNAME溶质，溶剂3D电荷密度分布[E / A]。这将产生一个文件，结合所有的溶剂原子类型要求每一帧的贡献。

chgdist输出为ROOTNAME溶质，溶剂3D电荷分布[E]。这将产生一个文件，结合所有的溶剂原子类型要求每一帧的贡献。

产生的输出文件可能很大，并且很多。对于每一种类型的相关性，一个独立的文件产生为各溶剂的原子类型。该文件被产生的频率由ntwrism参数控制。每当步骤即产生输出，一组新的文件被写入在文件名中的时间步长数目。例如，使用具有ntwrism = 2和-guv GUV在命令行上的SPC / E水模型的分子动力学计算将产生时间第十步两个文件：guv.O.10.dx和guv.H1.10.dx 。

3.3.2.1。关键词

随着irism例外，这是在与CNTRL名单中发现，所有的3D-RISM选项在＆RISM名单中指定。

irism [0]使用3D-RISM。发现和CNTRL名单。

= 0关闭。

= 1开。

封封逼近[KH]选择关闭逼近。

= KH科瓦连科，平田（KH）。

= HNC的Hyper-网状链方程（HNC）。

=顺序正（PSE-n），其中“n”是一个正整数的PSEN偏级数展开。

远程渐近远距离渐近用来解析占超出溶剂箱溶剂分配。远距离渐近总是用计算解决方案，但可以省略为后续热力学计算，但不建议时。

asympcorr [T]使用远程渐近修正的热力学计算。

= T使用远程更正。

= F不要使用长程修正。

溶剂化盒的非周期的溶剂化盒超级单元可以被定义为可变的或固定的大小。当使用可变框尺寸，箱尺寸将被调整，以保持溶质的原子和框边界之间的最小间隔距离。这具有保持尽可能小的箱尺寸同时适应溶质形状和定向的变化的优点。可替换地，框的大小可以在运行时被指定。此框尺寸将用于砂光机计算的持续时间。

solvcut [缓冲]适用于溶剂溶质势与力的计算截止距离。如果缓冲区<0和solvcut没有明确设置，solvcut = |缓冲|。对于最小化，建议不要使用截止（例如solvcut = 9999）。

可变盒尺寸缓冲液[14]中的溶质和溶剂箱的边缘之间的最小距离。

<0使用固定箱尺寸（NG3和solvbox）。

> = 0缓冲距离。

在埃grdspc [0.5,0.5,0.5]线性网格间距。

固定箱体尺寸

NG3 []设置网格点为固定大小溶解框中的数字。这仅用于当缓冲<0。

NX，NY，NZ的分数的x，y和z维度。

solvbox []设置在固定大小溶解盒的大小。这仅用于当缓冲<0。

在x，y和z维度上LX，LY，lz的盒的长度。

融合解决方案

公差[1E-5]收敛所需最大残余的耐受性。为最小化，建议的1E-11或更低的公差。

mdiis\_del [0.7]“步长”，在MDIIS。

mdiis\_nvec [5]由MDIIS方法中使用的载体的数量。这个参数值越高，可以大大提高内存的需求，但也可能加速收敛。

mdiis\_method [2]指定执行MDIIS套路。

= 0的原件。对于小的系统（例如<643的网格点）本实施可能比BLAS优化版本更快。

= 1 BLAS优化。

= 2 BLAS和内存优化。

maxstep [10000]允许汇聚解决方案的迭代的最大数量。

npropagate [5]向前传播，以创建此溶质原子结构的初始猜测之前的解决方案的数量。

= 0不要使用任何以前的解决方案

= 1..5值大于0但小于4或5将使用更少的系统内存中，但可以引入伪像到该溶液中（例如，能量漂移）。

最小化和分子动力学定心[1]控制溶质是如何中心/重新集中在溶剂箱。

=几何-2中心。中心只第一步。

=质量-1中心。中心只第一步。

= 0无定心。危险的。

=质量的1中心。中心的每一步。推荐分子动力学。 =几何中心2。中心的每一步。推荐的最小化。

zerofrc [1]重新分配在整个溶质溶剂的力使得在溶质的净溶剂化力为零。

= 0未修改的力量。

= 1零净力。

轨迹后处理

apply\_rism\_force [1]计算并用溶剂化部队从3D-RISM。不计算这些力量可以节省计算时间，是轨迹后处理非常有用。

= 0不计算力。

= 1计算的力量。

多时间步多时间步长功能仅适用于砂光机可用。

rismnrespa [1] rismnrespa×DT = RISM RESPA多个时间步长。 5 fs是最大时间步骤。 “1”对应于无多个时间步。

fcestride [0] fcestride×rismnrespa×DT = FCE多个时间步长。即，全3DRISM解决方案是每fcestride×rismnrespa步骤进行。在这两者之间完全解决方案推断力脉冲应用于每rismnrespa步骤。稳定动力学最大步长取决于阻尼系数的朗之万动态。 “1”对应于无多个时间步。

= 0无FCE多时间推进。

= 1调用的FCE代码，但得到相同的轨迹为0。

> = 1调用FCE带3D解决方案RISM每fcestride×rismnrespa步骤。

fcenbasis [10]用于推断新势力以前的完全解决方案的数量。如果不使用FCE这可以被设置为1，以减少存储器的使用。

fcecrd

输出[0]用于FCE方法的坐标。

= 0的绝对X，Y，每个邻居原子的z轴位置（与由于定心翻译）。

= 1有关原子我预测的力量，用每个邻居原子作为“协调”的距离。这具有三分之一在预测使用的坐标的数量。此外，定向信息丢失。

= 2，因为我对原子预测力，用X，Y，Z每个邻居原子位置原子我作为原点。推荐的。

ntwrism [0]表示溶剂网格密度应写入每个ntwrism迭代文件。

= 0没有文件写入。

> = 1输出每ntwrism时间步长。

volfmt ['DX']格式的容量数据文件。可能对DX文件“DX”或“xyzv'的XYZV格式。见AmberTools手册获取更多信息。

详细[0]指示有关写入日志文件中的计算诊断详细程度。

= 0无输出。

= 1打印用于收敛的迭代次数。

=每次迭代和什么FCE在做每一个信息2打印细节

正在进行的迭代。

write\_thermo [1]打印溶解热力学除了标准砂光机输出。的格式是相同的，在NAB和rism3d.snglpnt找到。

polarDecomp [0]时分解溶剂化自由能转化为极性和非极性组分。注意，这通常需要更多的80％的计算时间。

= 0无极性/非极性分解。

= 1极性/非极性分解。

进展[1]的3D-RISM溶液每kshow迭代显示进度。 0表示不显示该信息。必须详细> 1中。

3.3.2.2。例

分子动力学（IMIN = 0）

分子动力学与3D-RISM和冲动MTS

＆CNTRL NTX = 1，ntpr = 100，ntwx = 1000，ntwr = 1000，

nstlim = 10000，DT = 0.001，！无可撼动或R-RESPA

NTT = 3，TEMP0 = 300，gamma\_ln = 20，！朗之万动力学

NTB = 0，！非周期

削减= 999，

irism = 1，

/

＆RISM！所有的计算

！溶质溶质

！互动

rismnrespa = 5，！R-RESPA MTS

fcenbasis = 10，fcestride = 2，fcecrd = 2

/

最小化（IMIN = 1）

默认XMIN最小化的3 D-RISM

＆CNTRL IMIN = 1，maxcyc = 200！FCE MTS

DRMS = 1E-3，！RMS力。可低至1 C -4 ntmin = 3，！ XMIN

ntpr = 5，

NTB = 0，！非周期切= 999，！所有的计算

！溶质 - 溶质相互作用

irism = 1

/

＆RISM宽容= 1E-11！低度容忍solvcut = 9999，！没有截止的

！溶质 - 溶剂的相互作用

9 9 H H

4 H H 6 4 H H 6

H H

2 2

RS PS

图3.2：在丙二醛分子内质子转移。

定心= 2！溶剂化箱定心

用中央的几何！

/

轨迹后处理（IMIN = 5）

轨迹后处理与3 D-RISM

＆CNTRL NTX = 1，ntpr = 1，ntwx = 1，

IMIN = 5，maxcyc = 1，！单点能量计算

！每一帧

NTB = 0，！非周期

切= 9999，

irism = 1

/

＆RISM！所有的计算

！溶质 - 溶质相互作用

宽容= 1E-4，！比起1 C节省一些时间-5

apply\_rism\_force = 0！节省一些时间。力不被使用。

npropagate = 1！节省一些时间和4 \* 8 \* NBOX字节

！内存相比npropagate = 5。

3.4。实证价键

3.4.1。介绍

化学反应可以在经验价键（EVB）模型[98，99]，从而使反应性表面被定义为通过在非反应性非绝热状态的表示的势能矩阵对角化所获得的最低绝热表面内进行配制。这些非绝热状态可以通过一个力场方法进行描述，诸如Amber色，或通过从从头掺入信息initio计算的处方。在基体中的耦合元件体现需要说明非绝热状态之间的转换的所有物理。

作为一个例子，在丙二醛（图3.2）的分子内质子转移反应可通过一个两状态EVB矩阵进行说明

V（3.8）

其中，价键状态1代表反应物的状态（RS）与键合到O8和价键状​​态2质子H9代表产品状态（PS）与键合到O7质子。矩阵元素V11和V22是简单的反应物和产物的系统的能量。此对称矩阵，即，V12 = V21，耦合这些非绝热状态的非对角元素。

Amber为计算V12共振积分几个选项。在其最简单的形式中，V12被设置为它提供了再现实验或从头垒高度的EVB表面的恒定值。更大的灵活性，可以通过采用坐标的指数或高斯函数引入V12。它最近已表明[100，101]为分布式高斯函数的线性组合为V12最准确和灵活的形式。与一组分布式高斯，V12可以适合使用以下形式的高级别电子结构数据，

 NDIM

VBijK克（Q，QK，I，J，αK）（3.9）

ķi≥j≥0

V（3.10）

克（3.11）

克（3.12）

克（3.13）

其中g（Q，QK，I，J，αK）是S-，P-，和d型在多个点的高斯，QK，势能表面上，NDIM是内部的坐标的总数量，V是从头能量和B是系数的向量。要注意的是一个非标准s型高斯被用来预处理所得集​​被传递到的GMRES [102]（又名DIIS [103,104]）求解线性方程组是重要的。对于DG EVB方法的更详尽的讨论，请参见文献[101]。此外，在黄色的EVB设施可以沿着预定的反应坐标（RC）执行EVB基态表面和偏差抽样的MD或能量优化。基于所述Feynman路径积分形式主义[105- 107]核量化也是可能的。

3.4.2。一般使用说明

该EVB设施是建立在Amber色multisander基础架构之上。这样，用户将需要建立砂光机的平行版本，以利用EVB功能。每个EVB绝热状态信息从砂光机的独立（同时）实例获得。所有的状态的能量和力通过MPI传达给主节点，它负责计算EVB能量和力和广播这些到其他节点的下一个MD步骤。

所需的输入文件：（1）每行包含所有的命令行选项为每个砂光机作业的EVB multisander group文件，（2）MDIN，协调，并在组文件中指定parmtop文件，以及（3）EVB输入文件。在顶层，一个EVB计算调用如下：

-np的mpirun <＃特效> sander.MPI -ng <＃组> -groupfile <EVB group文件>

EVB的组文件的内容是相似的，对于一个常规multisander执行，增加一个命令行标志-evbin的用于指定EVB输入文件的名称。下面是一个EVB group文件的例子：

＃丙二RS：H9粘合到O8

-O -​​i MDIN -p mr.top -c mr.crd -o mr.out -r mr.rst -evbin input.mr

＃丙二PS：H9粘合到O7

-O -​​i MDIN -p mp.top -c mr.crd -o mp.out -r mp.rst -evbin input.mp

每一行对应于一个非绝热状态，和注释由一条线的第一列＃符号前面。现在，在上面的例子，对于两个打磨作业起始配置相同，以通知它是重要的，虽然拓扑文件是不同的。此限制保证了系统中的配置空间物理意义的部分开始。此外，关键的是原子数（描绘在坐标和parmtop文件原子位置）是EVB非绝热状态之中相同。在图3.2，例如，将RS和PS malonaldehydes的原子数是相同的。在MDIN文件的＆CNTRL名称列表的唯一额外标志ievb，它具有下列值

ievb标志运行EVB

= 0无作用（默认）

= 1启用EVB。爱民的值指定砂光机计算是

分子动力学（IMIN = 0）或能量最小化（IMIN = 1）。在EVB输入文件和EVB名称列表变量evb\_dyn细化此选项可以指定是否计算类型是EVB基态表面上，在一个潜在的映射，或者在偏潜力。

命令行标志-evbin的论点提供了EVB输入文件名。对应于上述组文件例如，在文件input.mr提供用于EVB状态1的输入端和用于EVB状态2在input.mp提供。对于EVB国家之间的耦合常数的情况下，文件input.mr可能看起来如下：

＃丙二RS：质子（H9）绑定到O8

＆EVB nevb = 2，NBIAS = 1，nmorse = 1，nmodvdw = 1，xch\_type =“常数”，evb\_dyn =“egap\_umb”

dia\_shift（1）％ST = 1，dia\_shift（1）％nrg\_offset = 0.0，dia\_shift（2）％ST = 2，dia\_shift（2）％nrg\_offset = 0.0，xch\_cnst（1）％IST = 1，xch\_cnst（1）％ JST = 2，xch\_cnst（1）％xcnst = 12.5，

egap\_umb（1）％IST = 1，egap\_umb（1）％JST = 2，ntw\_evb = 50，

egap\_umb（1）％K = 0.005，egap\_umb（1）％= ezero 0.0，

morsify（1）％iatom = 8，morsify（1）％jatom = 9，morsify（1）％（D）= 356.570，morsify（1）％A = 1.046，morsify（1）％R0 = 1.000，modvdw（1）％ iatom = 9，modvdw（1）％jatom = 7，

/和文件input.mp可能显示如下：

＃丙二PS：质子（H9）绑定到O7

＆EVB nevb = 2，NBIAS = 1，nmorse = 1，nmodvdw = 1，xch\_type =“常数”，evb\_dyn =“egap\_umb”

dia\_shift（1）％ST = 1，dia\_shift（1）％nrg\_offset = 0.0，dia\_shift（2）％ST = 2，dia\_shift（2）％nrg\_offset = 0.0，xch\_cnst（1）％IST = 1，xch\_cnst（1）％ JST = 2，xch\_cnst（1）％xcnst = 12.5，

egap\_umb（1）％IST = 1，egap\_umb（1）％JST = 2，ntw\_evb = 50，

egap\_umb（1）％K = 0.005，egap\_umb（1）％= ezero 0.0，

morsify（1）％iatom = 7，morsify（1）％jatom = 9，morsify（1）％（D）= 356.570，morsify（1）％A = 1.046，morsify（1）％R0 = 1.000，modvdw（1）％ iatom = 9，modvdw（1）％jatom = 8，

/

上述EVB文件指定系统是由一个二态模型所描述的，两个状态之间的耦合是一个常数，并且动力学是沿的能隙的RC伞采样。由于反应物和产物的状态是相同的由对称性，没有非绝热态的相对能量进行的调整。在两种状态之间的恒定值耦合参数使得EVB屏障再现〜3千卡/摩尔（RMP2 / CC-pVTZ水平）的从头屏障。最后，涉及与供体和受体氧质子的标准Amber色谐波键相互作用由莫尔斯功能和某些范德华相互作用代替被排除在外。

EVB的表面参数这提供相匹配的高层次的量子化学计算或实验测量结果要么是在EVB模型的最棘手的方面观测。然而，EVB表面已校准之后，用户可访问的反应性化​​学动力学模拟的时间尺度和lengthscales这将使用常规从头的MD的方法是不可访问。分布式高斯EVB框架提供了从从头数据计算V12的系统程序。

现在，让我们假设恒定耦合处方不提供描述反应途径所需的详细特征。此外，我们发现，联轴器作为坐标的函数能够充分使用高斯函数形式来描述（从比较从头数据）。应该如何修改上述EVB输入文件，以获得更精确​​的反应性表面？我们需要的xch\_type变量从“不变”到“高斯”变化以及由变量xch\_gauss（:)，其中包含了高斯函数形式参数替换变量xch\_cnst。当然，这些参数需要被优化，以提供更精确的表面。到EVB输入文件修改类似于以下，

。

。

。

xch\_type =“常数”，

xch\_type =“高斯”

。

。。

xch\_cnst（1）％IST = 1，xch\_cnst（1）％JST = 2，xch\_cnst（1）％xcnst = 12.5，

xch\_gauss（1）％IST = 1，xch\_gauss（1）％JST = 2，xch\_gauss（1）％iatom = 8，xch\_gauss（1）％jatom = 7，xch\_gauss（1）％A = 11.0，xch\_gauss（1）％差= 0.0447，xch\_gauss（1）％= R0 2.3，

。

。

。

其中横通过管线已被取代的那些下方。获得的指数函数形式或分布式高斯近似到V12嗣继承到输入文件类似的变化。请参阅$ AM​​BERHOME /测试/ EVB的例子。

3.4.3。偏差抽样

当通过本征高自由能屏障中记载的反应性事件时，EVB基态表面上的分子动力学将不能充分品尝重要的过渡状态的区域。在这些条件下，化学反应是罕见的事件和EVB表面上采样有效地减少采样上的非绝热的表面上。用于增强罕见事件的采样之一框架是通过系统哈密顿通过加入偏置电位的改变。在Amber色EVB设施提供了偏差抽样几个选项：（1）林依晨Warshel的映射可能的方法[98]（2）能隙RC（3）伞采样上的距离RC和（4）伞采样戴夫·凯斯的伞采样上的距离的RC的差。

在映射潜在框架，该系统哈密尔顿（因此，分子动力学）由改性潜在描述

Vλ=（1-λ）VII +λVfF（3.14）

其中，七是在初始状态下的EVB矩阵元件和Vf的f是为最终状态的EVB矩阵元素。作为映射潜在参数λ从0变为1的值时，系统从初始状态到最终状态的发展。作为一个例子，对于λ= 0.50，在

集体反应坐标[千卡/摩尔]

图3.3：潜在的平均力沿的能隙的RC用于丙二分子内质子转移作为从一系列映射潜在模拟得到。

系统Hamilton是初始和最终状态和分子动力学的相等线性组合中的过渡状态的附近采样的区域。每个映射潜在Vλ样品仅坐标反应的一部分。在实践中，一系列映射电位的用于偏压横跨RC的整个范围的采样。钢筋混凝土的每个映射潜在的平均分布是则偏和该组偏分布相结合，得到的EVB基态表面上平均力（PMF）的潜力。图3.3示出了丙二分子内质子转移反应一个PMF从9映射潜在模拟与λ在0.10的间隔范围从0.10至0.90得到。

在伞采样框架，系统哈密顿被修改描述

潜在

（N）（N）

Vbiased（Q）= Vel0（Q）+ Vumb（q）的

= Vel0（3.15）

（n）其中q是一套系统坐标，k是谐波力常数参数，并且Vumb是添加到原始系统电位Vel0（从EVB矩阵对角化获得）一个伞电位偏向一个采样反应特别有价值

（n）的坐标RC0。上标（n）表示，一系列偏置的模拟中，每个增强混凝土的特定窗口的采样，需要绘制出整个PMF​​。伞采样窗口的数量以及值的力常数参数和RC平衡位置，最终将取决于该系统有问题的自由能景观的自然选择。

从偏抽样结果的话，可能是偏见，采用加权直方图分析法（重击）[108-110]生成物理相关的EVB基态势能面，Vel0的PMF描述化学相结合。图3.4显示了the68 PMF为从13 um-获得的丙二醛分子内质子转移

与RC0（n）的brella采样模拟跨越范围-60千卡/摩尔至+60千卡/摩尔在10千卡/摩尔的间隔。配套活动从一组映射生成PMF电位

集体反应坐标[千卡/摩尔]

图3.4：潜在的平均力为丙二醛的分子内质子转移从沿的能隙RC系列伞采样模拟得到的。钢筋混凝土的所有窗口的分布是使用个唱程序相结合。

TiAl金属或从一组伞采样模拟可从Amber网站，http://ambermd.org得到。

偏置采样是通过在EVB输入文件中的NBIAS和evb\_dyn变量访问。可变NBIAS指定偏置电位在系统哈密尔顿到包括数目。映射潜力动力学使用赋值evb\_dyn =“evb\_map”调用。通过伞潜力偏差抽样调用与分配evb\_dyn =“egap\_umb”，evb\_dyn =“bond\_umb”或evb\_dyn =“dbonds\_umb”。伴有偏抽样方法的每一个选择是派生类型的变量，它提供所需的参数，如表3.2所示。请参见3.4.6节有关变量的依赖关系的更多细节。

3.4.4。核自由度量化

EVB的框架提供了一个计算上实际近似的电子表面建模涉及经典原子的化学反应。完整的薛定谔方程，不过，不仅描述了电子也是核作为一个波函数。核的该量子力学的描述是用于捕获光粒子，如氢的核分散体特别重要。我们通过与费曼路径积分分子动力学功能EVB设施的耦合Amber[105-107]提供核自由度的量化。目前的实现利用了建在局部增强抽样（LES）基础设施的顶部的PIMD发动机。因此，用户将需要建立LES砂光机的水货版本，以利用EVB / LES-PIMD。

PIMD使用在MDIN输入文件的＆CNTRL名称列表中ipimd变量（以及相关的依赖）调用（请参阅第5.1.2节）。所述EVB / LES-PIMD范围内为EVB要求类似于古典EVB，但与所描述的坐标和parmtop修改一个LES-类型的计算，其中的LES的份数对应路径积分片的数目的文件。例如，在距离差的古典EVB伞采样RC​​将具有EVB输入文件类似于上述例子，而是进行了以下修改

。

。

。

evb\_dyn =“dbonds\_umb”

。

。。

dbonds\_umb（1）％iatom = 8，dbonds\_umb（1）％jatom = 9，dbonds\_umb（1）％katom = 7，dbonds\_umb（1）％K = 100.000，dbonds\_umb（1）％ezero = -.20，

。

。

。

EVB / LES-PIMD利用这些相同的EVB输入文件。该EVB group文件evb.grpfile，但是，已被修改为指向LES协调和parmtop文件

＃32珠丙二RS：H9粘合到O8

-O -​​i MDIN -p mr\_les.top -c mr\_les.crd -o mr\_les.out -r mr\_les.rst \

-evbin input.mr

＃32珠丙二PS：H9粘合到O7

-O -​​i MDIN -p mp\_les.top -c mr\_les.crd -o mp\_les.out -r mp\_les.rst \

-evbin input.mp

此外，-nslice <＃PIMD片>变量必须传递到砂光机可执行文件：

-np的mpirun 2 sander.LES.MPI -ng 2 -nslice 32 -groupfile evb.grpfile

在这里，丙二醛系统的原子已经被复制到使用addles工具32份（参见5.1.2节），并且每个EVB绝热状态现在使用相应的LES协调和parmtop文件。核量化降低了自由能屏障由于量子力学效应，如零点运动和隧道。图3.5沿从古典EVB和EVB / PIMD伞采样的模拟距离RC相差丙二醛质子转移反应比较保偏光纤。目前，只有距离和距离从句的区别在EVB / PIMD支持。能隙的RC不支持，因为根据一个能隙量子过渡态理论的理论制剂的RC尚未制定。

3.4.5。分布式高斯EVB

如在介绍EVB简要提及，V12可以适合使用一组S-，P-，和d型高斯作为嵌合基函数的高层电子结构的数据。 DG EVB的当前版本仅限于两个国家的气相系统。当前努力扩大这种方法来凝聚相将提供一个实用的系统程序从AB构建活性表面从头信息。好奇鼓励学生阅读本方法的原始论文的理论配方[100，101]。这里，我们

债券长度[A]的差异

图3.5：保偏光纤作为债券的差的函数长度涉及与丙二醛供体和受体氧质子。 TheHcurve是从经典EVB，而曲线是从EVB / PIMD。

只提供这种方法用于构建描述丙二质子转移反应中从头启发表面的一个例子。所有先前描述EVB功能是对这种方法进行访问。例如，RS的关键要素input.mr文件沿DG EVB表面上的距离的RC偏差抽样可能看起来像下面这样：

。

。

。

纳夫= 1，NBIAS = 1，

dia\_type =“ab\_initio”，xch\_type =“dist\_gauss”，evb\_dyn =“bond\_umb”

bond\_umb（1）％iatom = 7，bond\_umb（1）％jatom = 9，bond\_umb（1）％K = 400.000，bond\_umb（1）％ezero = 1.20，dist\_gauss％STYPE =“no\_dihedrals”，dist\_gauss％lin\_solve =“DIIS “dist\_gauss％xfile\_type =”gaussian\_fchk“，ts\_xfile（1）=”malonaldehydeTS\_35.fchk“，min\_xfile（1）=”malonaldehydeR\_35.fchk“，min\_xfile（2）=”malonaldehydeP\_35.fchk“，dgpt\_alpha（1）= 0.72， dgpt\_alpha（2）= 0.72，dgpt\_alpha（3）= 0.72，

UFF（1）％iatom = 7，UFF（1）％jatom = 9

图3.6：PMF如丙二醛原子H9和O7之间的距离的函数。势能面是从AB从头构建使用DG EVB方法的数据。

。

。。

这些变量在3.4.6节中描述。 DG EVB通过xch\_type变量调用，用，ts\_xfile（:)，min\_xfile（:)，dgpt\_alpha（:)和UFF（:)上dist\_gauss依赖。从头为RS最小数据包含在文件中malonaldehydeR\_35.fchk，那些为PS最小包含在malonaldehydeP\_35.fchk，这些过渡状态都包含在malonaldehydeTS\_35.fchk。这些文件是在高斯[111]格式的检查点文件格式（gaussian\_fchk）。 α参数[见方程。（3.11-3.13）]与每个这些配置空间中的点中的可变dgpt\_alpha（:)指定相关联。如果我们希望包括沿着反应路径附加从头数据点，我们就可以在变量xdg\_xfile指定这些点中的文件名（:)。与这些点有关的α参数可在dgpt\_alpha（:)指定。重要的是要记住的α参数命令如下是很重要的：dgpt\_alpha（ts\_xfile（1），min\_xfile（1），min\_xfile（2），xdg\_xfile（:)）。最后，UFF变量请求转移质子（H9）和受体（O7）之间的通用力场[112]排斥项INV11列入。为PSV22的input.mp文件是相同于上述，但与UFF变量改变，以反映该受体原子的从产品状态拓扑的透视身份：UFF（1）％iatom = 8，UFF（1）％jatom = 9在实践中，这一术语的列入七提供用于分子动力学取样的更佳DG EVB表面。图3.6显示了PMF使用这个RC的伞采样缩短到1.0，从1.8丙二醛RS的RH9-O7距离。注意，PMF是不对称因为这种选择的RC组分解反应的固有对称性。距离的RC涉及原子O8，H9和O7的差异确实提供了一个对称的PMF，这是的动力学同位素效应（第5.6.5）的范围内，如图5.2。

3.4.6。 EVB输入变量和相互依存关系

在EVB输入文件的＆EVB名称列表中的变量描述如下。输入文件的风格类似于桑德运行中使用了传统的MDIN。分配给字符类型变量需要引号内封装（例如，evb\_dyn =“基态”）。数组变量用括号括起来的一个冒号下面表示[例如，dia\_shift（:)。

派生类型的变量可以分配逐元素，即dia\_shift（1）ST％= 1，dia\_shift（1）％nrg\_offset = 0.0。在下面的规格，每个变量的数据类型被封闭在{•••}，而每个阵列变量的大小被封闭在[•••]。

ntw\_evb {}的整数。以写EVB输出文件evbout MD步进间隔。

nevb {}的整数。 EVB状态数。例如，nevb = 3时，表示系统是由3×3 EVB矩阵的三种非绝热态的代表性说明。该EVB组文件将包含三行砂光机命令行选项指定MDIN，协调，parmtop和EVB输入文件。

nmorse {}的整数。将被改变为莫氏型相互作用Amber谐波键相互作用的次数。需要从变量morsify（:)额外的投入。

NBIAS {}的整数。偏置电位数包括在系统哈密尔顿。支持的偏置采样方法包括：（1）映射电位，（2）伞采样沿的能隙的RC，（3）沿一距离的RC伞采样，和（4）伞采样沿距离的RC的差。见evb\_dyn的相关依赖性。

nmodvdw {}的整数。范德华项数到七的计算中排除。需要从变量modvdw（:)额外的投入。

这份厚礼{}的整数。通用力场[112]排斥条款的数目，包括在七约从头最低谐波扩张。需要从变量UFF（:)额外的投入。

xch\_type {字符\* 512}。耦合元件类型。

=“常数”维吉是一个常数。需要从变量xch\_cnst（:)额外的投入。

=“EXP”维吉。从需要额外投入

可变xch\_exp（:)。

=“高斯”维吉。需要额外的投入

来自可变xch\_gauss（:)。

=“dist\_gauss”维吉被施莱格尔-Sonnenberg的描述高斯分布

做法。需要从变量额外投入dist\_gauss，ts\_xfile（:)，min\_xfile（:)，xdg\_xfile（:)，dgpt\_alpha（:)，UFF（:)。

evb\_dyn {字符\* 512}。 EVB动态类型。

EVB的基态势能面上=“基态”动态。

根据沙龙Warshel的映射可能的方法=“evb\_map”偏倚抽样。需要从变量EMAP（:)额外的投入。

=“egap\_umb”伞沿样的能隙反应坐标。需要从变量egap\_umb（:)额外的投入。

=“bond\_umb”伞采样沿的距离反应坐标。需要从变量bond\_umb（:)额外的投入。

=“dbonds\_umb”伞沿采样两个距离反应坐标的差异。需要从变量dbonds\_umb（:)额外的投入。

=“qi\_bond\_pmf”沿P和P / 2片的距离的RC产生QI联合分布函数（参见5.5.2节）。需要从变量bond\_umb（:)额外的投入。

=“qi\_bond\_dyn”对于齐FV的采样，F和G因素与P和P / 2片约束沿着距离的RC（参见5.5.2节）的分隔表面。需要从变量bond\_umb（:)额外的投入。

=“qi\_dbonds\_pmf”沿着磷距离协调员和P / 2片的差产生的QI联合分布函数（参见5.5.2节）。需要从变量dbonds\_umb（:)额外的投入。

=“qi\_dbonds\_dyn”对于齐FV的采样，F和G因素与P和P / 2片约束到分隔表面沿距离从句的差异（参见5.5.2节）。需要从变量dbonds\_umb（:)额外的投入。

dia\_shift（:) {派生类型}，[nevb]。非绝热态能量转移。

ST％{}的整数。非绝热状态指数。

％nrg\_offset {}实。对于EVB态能量抵消。

xch\_cnst（:) {派生类型}，[nxch]。恒耦合。此派生类型数组的大小是nxch，这是作为nevb（nevb-1）/ 2内部计算。

北京时间％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

JST％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

％xcnst {}实。固定汇率参数。

xch\_exp（:) {派生类型}，[nxch]。对于耦合项的指数函数形式参数，维吉（RKL）=。此派生类型数组的大小是nxch，这是作为nevb（nevb-1）/ 2内部计算。

北京时间％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

JST％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

％iatom {}的整数。参与RKL原子的索引。

％jatom {}的整数。参与RKL原子的索引。

％A {}实。 AIJ。

％U {}实。为uij。

％R0（0，九）

{真实}。 RKL。

xch\_gauss（:) {派生类型}，[nxch]。对于cou-的高斯函数形式参数

耦来看，维吉。此派生类型的大小

阵列是nxch，这是作为nevb（nevb-1）/ 2内部计算。

北京时间％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

JST％{}的整数。参与耦合绝热状态指数。

％iatom {}的整数。参与RKL原子的索引。

％jatom {}的整数。参与RKL原子的索引。

％A {}实。 AIJ。

适马％{}实。 σij。

％R0（0，九）

{真实}。 RKL。

morsify（:) {派生类型}，[nmorse]。用于转换的Amber谐波参数

债券相互作用莫尔斯类型，VMorse。在派生类型的组件是

％iatom {}的整数。参与RIJ原子的索引。

％jatom {}的整数。参与RIJ原子的索引。

％d个{}实。德。

％A {}实。 α。

％R0 {}实。 rij0。

EMAP（:) {派生类型}，[NBIAS。映射函数Vλ=（1-λ）VII +λVf˚F所需的潜在参数。

北京时间％{}的整数。非绝热状态指数为初始状态。

JST％{}的整数。非绝热状态指数为最终状态。

拉姆达％{}实。 λ。

egap\_umb（:) {派生类型}，[NBIAS。该功能所需伞势参数

Vumb，其中RC =七-Vf F。

北京时间％{}的整数。非绝热状态指数为初始状态。

JST％{}的整数。非绝热状态指数为最终状态。

％K {}实。 ķ。

％ezero {}实。 RC0。

modvdw（:) {派生类型}，[nmodvdw]。排除指定的原子对之间的范德华相互作用。

％iatom {}的整数。所涉及的非键相互作用原子的索引。

％jatom {}的整数。所涉及的非键相互作用原子的索引。

bond\_umb（:) {派生类型}，[NBIAS。对于functionVumb（RC）=，其中RC = RIJ伞势参数。

％iatom {}的整数。涉及的距离原子的索引。

％jatom {}的整数。涉及的距离原子的索引。

％K {}实。 ķ。

％ezero {}实。 RC0。

dbonds\_umb（:) {派生类型}，[NBIAS。对的两个距离的RC的差，其中所述原子中的一个是通用的距离伞潜在参数。 Vumb（RC）=，其中RC = RIJ -rkj。

％iatom {}的整数。涉及的距离原子的索引。

％jatom {}的整数。通用的距离的原子的索引。

％katom {}的整数。涉及的距离原子的索引。

％K {}实。 ķ。

％ezero {}实。 RC0。

out\_RCdot {}逻辑。输出沿RC方向到文件evbout自由粒子的速度。

dist\_gauss {派生类型}。施莱格尔-Sonnenberg的高斯分布的规格。

％STYPE {字符\* 512}。坐标选择类型。支持的坐标选择的类型包括“all\_coords”，“bonds\_only”，“no\_dihedrals”，“reactproduct”，“反应-TS-产品”。

％短距起降{}实。协调STYPE =“反应产品”或STYPE =“反应-TS-产品”评选的耐受性。为STYPE =“反应产物”，特定的内部坐标对DG EVB过程中使用，如果反应物和产物的结构之间的差别是> STOL。为STYPE的情况下=“反应-TS-产品”，从所选择的坐标集的交集反应-TS> STOL和产品-TS> STOL将用于对DG EVB过程。

％xfile\_type {字符\* 512}。文件类型的外部从头数据。支持的文件类型是“gaussian\_fchk”和“EVB”（见F）。

ts\_xfile（:) {字符\* 512}，[\*]。含有相应从头数据的文件的名称

过渡状态。

min\_xfile（:) {字符\* 512}，[\*]。含对应于最小的，即V11和V22从头数据的文件的名称。

xdg\_xfile（:) {字符\* 512}，[\*]。含有相应于沿IRC附加分从头数据的文件的名称。

dgpt\_alpha（:) {}实[\*]。与分布式高斯数据点相关联的优化α参数。

UFF（:) {派生类型}，[这份厚礼。包括七约从头最低的谐波扩张指定的原子对之间的排斥UFF任期。

％iatom {}的整数。所涉及的非键相互作用原子的索引。

％jatom {}的整数。所涉及的非键相互作用原子的索引。

3.5。变形虫力场

的变形虫力场是与水的参数，一价离子，有机小分子和蛋白质最近开发的可极化力场。[28，29，113，114]从当前Amber力场差异包括更复杂的化合价而言，包括非调谐键和角度修正和键角和二面角债券交叉项，以及二维样条曲线适合披-PSI bitorsional能量。在nonbond治疗差异包括使用原子多极到四极顺序，使用强忍阵痛筛选模型，以及使用所述Halgren诱导偶极缓冲以供范德华相互作用7-14功能形式。这里使用的PME实施，以及为原子一个多极多网络的方法，在文献中描述。 [35]。

使用阿米巴力场模拟进行必要的协调和参数文件的准备，现在很简单（不像在Amber9），但确实需要你的地方tleap的使用sleap。现在的程序几乎像任何其他力场：加载leaprc.amoeba代替之初其他leaprc文件;到了最后，用saveamoebaparm到位saveamberparm的。

与使用变形虫的，最小化以及分子动力学通常砂光机的方法可用于，包括恒定的温度和压力的模拟。此外，与变形虫实施能够使用比曼动力学积分，它是在作出详细的比较来廷克结果有帮助。需要注意的是阿米巴力场的参数化的完全灵活的分子。此时，不可能使用SHAKE与该力场。

参数ew\_coeff，nfft1，nfft2，nfft3，以及顺序从输入的＆埃瓦尔德部分都涉及有PME方法，它是在打磨的变形虫实现中使用的精度。由于使用原子四极，顺序（即B样条多项式度加1）的需要是至少为5，因为B样条需要3个连续的衍生物。该ew\_coeff与直和截止（见下文）一起PME网格尺寸nfft1,2,3和顺序控制的倒数之和的精度控制在埃瓦尔德直和精确度，以及ew\_coeff在一起。因为变形虫原子多极通常由电荷为主，获得的经验在通常使用的PME的是恰当的。我们已经使用了一个良好的成本与准确性平衡的典型值是ew\_coeff = 0.45，为了= 5，并在该方向上的细胞长度nfft1,2,3约1.25倍。

一些具体的阿米巴相关的输入参数，这里给出。它们应被放置在与变形虫名称列表，以下哪里iamoeba已被设置为1的＆CNTRL名称列表。

beeman\_integrator设置这是一个转向上的比曼积分器。这是阿米巴在补锅匠的默认积分。在砂光该积分可用于NVE

3.5。变形虫力场

模拟，或者NVT或使用Berendson耦合方案NTP模拟。（这意味着如果你使用比曼集成商必须设置NTT为0或1）默认情况下，beeman\_integrator = 0，verlet的集成方案通常的速度来代替。

amoeba\_verbose除了通常的打磨输出，通过设定amoeba\_verbose = 1，能源和维里部件可以被输出。缺省情况下，amoeba\_verbose = 0。

ee\_dsum\_cut这是埃瓦尔德直和截止。在变形虫执行这一允许是由切指定的nonbond截止有所不同。它应小于或等于后者。（请注意，这个功能并不适用于标准Amber色力场，它使用的nonbond截止为埃瓦尔德直和以及范德华相互作用的直接总和，默认为7.0埃，这是保守的节能与ew\_coeff = 0.45。

dipole\_scf\_tol在变形虫力场的感应偶极子是一组线性方程的解（如Applequist模型而是由强忍阵痛改性阻尼靠近偶极 - 偶极相互作用）。这些方程通过连续超松弛的方法迭代求解。 dipole\_scf\_tol为迭代求解所述线性方程组的收敛准则。趋同停止迭代时，连续集合诱导偶极子之间的均方根​​差小于这种宽容的德拜。默认设置为0.01德拜，这一直被视为给出合理的热力学和动力学，但需要温和的温度限制。在NVE模拟良好的节能减排需要约10-6拜容忍的公差。

sor\_coefficient这是连续超松弛参数。此可以调节，以优化以达到收敛所需的迭代的数目。默认值是0.75。生产性的值似乎是在0.6-0.8 .The最佳值似乎取决于系统原子的极化的范围内。

dipole\_scf\_iter\_max这样可以防止无限迭代时，极化方程有点不融合。一个可能的原因这是一个坏sor\_coefficient，通过密切接触而加剧。默认值是50，为了比较，与典型sor\_coefficient值和一个平衡的系统应采取4-7迭代来实现0.01德拜收敛和18-25迭代来实现10-6德拜。

ee\_damped\_cut这用于截止所述强忍阵痛阻尼相互作用。默认值是4.5埃，这应为所遇到的典型尺寸的极化工作，并且默认强忍阵痛筛选参数（0.39）。

do\_vdw\_taper阿米巴使用Halgren缓冲7-14形式的范德华相互作用。在廷克这些代码通常被评估到12埃，以锥开启并没有远程各向同性连续更正能源和维里。在砂光机实现中，从＆CNTRL名称列表通常nonbond截止用于范德华相互作用。长范围校正可允许较短截止。 do\_vdw\_taper设置一个使VDW相互作用以0.9倍的范德华截止为锥形，以零开始。该

锥度的能量项，这将会分化为力（原子基切换）5阶多项式开关。它默认是打开的。

do\_vdw\_longrange此设置为一将导致远程各向同性的连续修正开启。这个调整能量和维里，并在大多数情况下，会导致能量和virials是相当​​不变范德华截止，有或没有上述锥度功能。参与这项修正的积分进行数值进行。

3.6。 QM / MM计算：半经验方法

打磨器支持被称为杂交体（或耦合电位）QM / MM模拟的方法机械地描述系统量子的一部分的选择。双原子重叠（NDDO）型和密度泛函紧束缚（DFTB）哈密顿的半经验的疏忽被Sander和基本的文件（如什么汉密尔顿的落实，输入参数的描述），可在第5章中发现原生支持在AmberTools用户手册。在这里，我们限制我们描述的那些是唯一的在砂磨机中实现的QM / MM接口功能。基于从头波函数理论（WFT）和密度泛函理论（DFT）更先进的汉密尔顿是通过它的使用在3.7节中描述了外部质量管理软件包的接口支持。

内置的半经验QM / MM支持写由罗斯·沃克和迈克·克劳利，[115]上J.J.P.的公共领域MOPAC代码最初基于斯图尔特。在QM / MM广义出生实现使用由Pellegrini和现场描述的模型[116]，而常规的QM / MM埃瓦尔德的支持是基于南等人的作品。[117]与QM / MM PME支持根据沃克的工作等。[115]。 SCC-DFTB支持是书面的古斯塔沃·塞亚布拉，罗斯·沃克和Adrian Roitberg，[118]和基于马库斯Elstner早期的工作。[119，120]支持三阶SCC​​-DFTB被写了古斯塔沃·塞亚布拉和乔希·麦克莱伦。

3.6.1。混合QM / MM潜力

当运行一个QM / MM模拟在桑德系统被划分为两个区域，一个QM区域包含由任一qmmask限定的原子或iqmatoms关键字，和一MM区域由不属于QM区域的一部分的所有原子的。在明确的溶剂的典型蛋白质模拟的MM原子数将比QM原子的数目大得多。无论是区域可以包含零原子，使无论是纯模拟QM或标准的古典模拟。为周期性的模拟，所述量子区域必须是紧凑，使得QM区域的大小（或直径）（在任何方向）加上两倍的QM / MM截止必须小于箱尺寸。因此，你可以定义一个“活动现场”是QM地区，但在大多数情况下，不能要求所有的半胱氨酸残基（例如）是量子物体。这些限制对于非周期（气相或广义出生）模拟宽松，但代码写入和一个紧凑的量子区域的情况下进行测试。

经分区的系统的特征在于它在系统的波函​​数Ψ，这依赖于MM和QM细胞核的位置，以产生系统能量EEF˚F操作有效哈密顿：

HEF˚FΨ（XE，xQM，XMM）= E（xQM，XMM）Ψ（XE，xQM，XMM）（3.16）

有效哈密顿由三个部分组成 - 一个用于QM区域，一个用于MM的区域并描述QM和MM区域的相互作用，这意味着同样的系统的能量可以分成三个组成部分的术语。如果该系统的总能量被重新写为海弗F的那么期望值MM的术语可以从积分被移除，因为它是独立于电子的位置的：

EEF˚FHQM EMM（3.17）

在砂磨机中的QM / MM实现，EMM从使用Amber色或CHARMM力场方程和参数MM的原子位置古典计算，而HQM使用所选择的质量管理方法评价。

交互项HQM / MM是比较复杂的。默认情况下，打磨器使用静电嵌入方案（也称作添加剂方案），其中与质量管理系统中的电子以及MM的点电荷和QM原子核之间的相互作用的MM点电荷的相互作用（原子芯对于半经验方法）被明确地考虑。换句话说，对MM区域偏振的QM电子密度。为的情况下有质量管理的原子和MM区域之间没有共价键相互作用哈密顿因此静电项和的Lennard-琼斯（VDW）项之和，并且可以被写为

“

HQM / MM =ΣΣQmhelectron（XE，XMM）-QmZqhcore（xQM，XMM）+

Qm的

其中下标即，m和q分别指的是电子，对MM核和QM核。这里的Qm上的MM原子M的电荷，ZQ是核心电荷（原子核减去芯电子）上QM原子Q，RQM是原子q和m和A和B是LennardJones相互作用参数之间的距离。对于拥有QM和MM区域之间的共价键的系统中，情况更为复杂，因为在后面讨论。

相互作用术语HQM的更近似形式/ MM被称为机械嵌入（或减色QM / MM方案）。在这种情况下，是用于对MM区域相同的经典近似内获得的QM和MM的区域之间的相互作用，也就是

“＃！

QmQq A B

HQM / MM =ΣQσMRQM + rqm12 - rqm6（3.19）

其中，QQ是分配给QM区域的原子古典MM点电荷。机械嵌入是强加在嵌入式质量管理体系的空间限制是有用的，但是，电子密度不被MM环境极化。这种方法的一个额外的复杂性在于，分配给在质量管理区中的原子的点电荷具有一个QM / MM仿真的整个过程中，以代表QM区域的静电势。

如果一个人在计算公式中期望值。 3.17在从分子轨道建立一个单一的行列式

φI=Σcijχj（3.20）

Ĵ

其中CIJ是分子轨道系数和χj是原子的基函数，总能量取决于CIJ并且在原子的位置XMM和xQM。能量被设定得∂Eef的f /∂cij为零这导致自洽（SCF）过程来确定CIJ，（与包含在的情况下，MM电荷所产生的电场的改性福克矩阵静电嵌入）。一旦能量是已知的，在原子力可以通过取能量表达式的衍生物相对于QM和MM原子的位置来获得。

中出现的静电嵌入体的情况下，主微妙之处在于，对于一​​个周期系统中，有正式的QM / MM相互作用无限数量;即使对于非周期性系统，这种相互作用的（有限的）数目可以是令人望而却步大。这些问题在类似于用于纯的MM系统的方式解决：一个PME方法用于周期系统，和一（大）截止可以调用用于非周期系统。一些细节讨论如下。

3.6.2。在QM / MM接口和链路原子

切片以上处理，那里有质量管理和MM区域之间没有共价键的情况。在许多蛋白模拟，但是，它必须有质量管理/ MM边界切割共价键，并有许多额外的近似值进行。有多种方法解决这个问题，包括杂化轨道，封盖潜力，明确联系的原子。最后一个选项是在砂磨机可用的方法。

有许多方式来实现，与连结原子被定位，在链路原子的力传播的方式，和周围的链路原子的方式非键相互作用的处理方式处理一个链路原子的方法。每次的能量或梯度计算是必须要做的，从质量管理的构成QM-MM共价配对的当前坐标和MM原子链路原子坐标重新生成。链路原子沿接合QM和MM原子的键向量放置在距QM原子的距离DL-QM。默认DL-QM被设定为一个甲基的C-H原子对（1.09埃）的平衡的距离，但此可以在输入文件中设置。默认链路原子类型是氢，但是这也可以被指定为输入。

由于链路原子的位置是“真正的”原子坐标的函数，它并不引入任何新的自由度到系统中。链规则用于链接原子本身重新写部队在定义其位置上的两个真正的原子力的条款。这类似于在“加分”或“孤对”MM中的力场的处理方式。

是的QM-MM边界如何处理剩余的细节如下：对于围绕链路原子的相互作用，质量管理和MM原子之间的MM键词来计算经典采用经典力场参数，任何角度或二面角术语包括至少一个MM的原子。作为具有1-2和1-3的相互作用排斥和1-4相互作用缩放部分所述上面QM-MM原子对之间的伦纳德 - 琼斯相互作用以相同的方式计算的。剩下的是指定链接原子的区域周围的QM和MM原子之间的静电相互作用。

许多不同的方案已被提出用于处理链路原子静电。其中许多已经过测试或（小）气相系统校准，但这样的测试可以忽略的一些注意事项是更多的扩展，凝聚相模拟很重要的。在选择我们的计划，我们希望确保总负责制的严格保守的（在正确的值）的MD模拟过程中。此外，我们力图对链路原子Mulliken电荷（和它的债券到最近的QM原子极性）采取合理的值，并在MD模拟来只呈现小幅波动。链路原子与MM的字段中完全相同的方式与常规的QM原子相互作用。即它们与由于所有的MM原子的截止内的静电场相互作用，以（被直接绑定到QM原子的MM原子）MM的链节对的原子的例外。 VDW相互作用不计算链接原子。这些都是真正的QM原子和所有的MM原子，包括MM链接对原子之间计算。广义出生模拟的链接原子的有效半径生于正在使用它们替换MM链接对原子的内在半径计算。

在静电嵌入构成QM区域（包括MM链路对原子）的原子的情况下具有从prmtop文件他们的充电基本上与马利肯电荷取代。因此，它要考虑的电荷守恒的问题很重要。质量管理区（包括链路原子）通过定义必须具有整数电荷。这是由与qmmm名称列表变量qmcharge限定。如果构成QM地区MM原子（包括MM链接对原子）有prmtop指控一笔qmcharge的值，则没有问题。如果没有，有两种选择来处理这项收费，由名称列表变量定义adjust\_q。值1将分发最近nlink MM原子的MM链接对原子之间平均负责的差异。值2将分发这项收费同样超过所有（不包括MM链接对原子）模拟的MM原子。

3.6.3。一个重新QM / MM接口PM3

在Amber，一个重新QM-MM芯 - 充电电势的当前版本（表示为PM3 / MM \*）已被实施。此重新潜在缩放一个QM芯和MM电荷的几何形状和能量在QM-MM接口的更好的描述为目的之间的相互作用：[121]

EQMcore / MM = Zaqm（SASA，SMSM）（3.21）

其中，Za是有效的核电荷QM原子的，QM是MM原子M的部分充电，SA是S上QM原子轨道，SM是一个概念上的S于MM的原子轨道，拉姆是QMMM原子间的距离，和F1A和F2A是取决于仅QM原子指数比例因子。为F1A和F2A最佳值的基础上确定的PM3算法，并且可用于H，C，N和O的原子（因此QM区域仅限于这四种原子;但对MM区域没有限制）。的在QM-MM接口为氢结合的小分子改进的几何形状和相互作用能预测这个重新潜在节目应用络合物典型生物分子相互作用，而不显著影响其他交互类型，诸如分散主导络合物的建模。[121]在一个QM / MM计算，给予qmmm\_int = 3 qm\_theory一起= PM3将调用这种潜力。

基于PM3 / MM \*，进一步发展到半经验QM / MM耦合方法已经出台 - PM3 / MMX2（qmmm\_int = 4，qm\_theory = PM3） - 这股与PM3 / MM \*模型相同的QM核心-MM充电式。此外，质量管理参数，ρmm，被引入到每一种类型的QM原子以“微调”质量管理电子-MM充电相互作用（等式3.22）。虽然ρmm为QM原子的参数，下标毫米强调它是一MM相关属性（方程3.xx的）。参数目前缴费为H，C，N，O和S QM原子（手稿准备中）。

EQMelectron / MM = -qm（μaνa，SMSM）= MlaakMlmm K（3.22）

`一个'M

哪里

E2 2I-1/2

MlaakMlmmk +流明（3.23）

2LA I = 1 J =

3.6.4。广义出生隐溶剂

广义玻恩（GB）的为QM / MM计算的执行是基于由Pellegrini和字段中描述的方法。[116]在此，总能量取为EEF f起式3.17再加上从银杏叶提取物式。 3.2。在银杏叶提取物，在QM原子电荷被取为从量子计算确定的马利肯电荷;因此这些电荷取决于分子轨道系数CIJ以及原子的位置。

与常规的QM / MM模拟，之一，然后通过设置解决了在CIJ∂Eef的f /∂cij= 0。这不仅导致由MM原子的存在改性一套SCF方程与福克矩阵的（如在“普通“QM / MM模拟），而且还通过了GB偏振术语的存在下改性。一旦自一致性实现的，可以在计算的总能量和力的原子了GB贡献普通的方式使用得到的马利肯电荷。

3.6.5。埃瓦尔德和PME

在采用静电嵌入QM / MM计算远距离静电的支持是基于南，高和约克埃瓦尔德方法QM / MM计算的修改。[117]这种做法以类似的方式工作，以GB该马利肯电荷用于表示远距离相互作用。在切断，QM和MM原子之间的相互作用采用全多极处理计算。该切断的互动之外是基于两两点电荷的相互作用。这导致在QM轻微的不连续性/ MM切断边界，因此小能量漂移过程中NVE系综QM / MM分子动力学模拟。这种能量漂移可以通过使用开关功能在截止（见下文）来避免。

文献中的实施[117]采用了埃瓦尔德总和为QM / QM和QM / MM静电相互作用。这可以为大型的MM区域是昂贵的，并且因此砂光机使用由Walker和克劳利[115]该方法使用为QM / MM相互作用PME模型（而不是一个埃瓦尔德总和）的变形例。这是通过下面讨论的qm\_pme变量控制。

当在桑德运行QM / MM埃瓦尔德或PME模拟，如果QM多极参与QM-MM相互作用，可以在截止距离发生由于势函数的突然变化在QM-MM静电势的不连续性（方程之间的差异。

3.24和3.25），从而导致在模拟节能问题。

- [R <cutof˚F

EQM / MM = -qm（μaνa，SMSM）+ Zaqm（SASA，SMSM）（1 +级）（3.24）

R> cutof˚FQM（ZA-Σcμμ）

EQM / MM = R（3.25）

可通过施加一个开关功能，以平滑地连接的两种不同电位来避免这个问题。使用开关功能的QM / MM静电势因此可写为：

- [R <cutof˚F

EQM / MM = EQM / MM小号

开关功能可开启或关闭通过设置与qmmm名称列表变量qmmm\_switch开启，详见下文第3.6.7。

3.6.6。提示运行QM / MM计算成功

所需的参数和Prmtop创作

QM / MM计算没有联系的原子质量要求，收费，范德华力和GB半径在prmtop文件。所有键，角度，以及涉及QM原子二面角参数被忽略。在静电嵌入的情况下的电荷也被忽视。（请注意，施加SHAKE时，所述键被约束到理想的MM值，即使当这些都是一个QM区域的一部分;因此，对于这种情况下，有在质量管理区域正确键参数是很重要的），最简单的设置东西一般处方使用前厅和飞跃，以创建参考力场，因为“占位符”，在即使东西会被忽略的prmtop文件是必需的。这也使您可以运行纯MM和QM / MM模拟，如果在QM / MM计算中出现问题，可以有帮助的比较仿真。

使用前厅来构造一个纯MM参考系统更是有用的，当有链接的原子，因为这里也需要债券，角度和跨越QM / MM边界二面角MM参数。

选择QM区域

这里有没有好的普遍规则。通常，人们可能希望有尽可能大的质量管理区作为可能的，但具有在质量管理区域超过80-100原子将导致是非常昂贵的模拟。人们还应该记住，构象分析的许多特点，一个好的MM力场可能比一个半经验或DFTB量子描述更好。在选择QM / MM边界，最好是切割非极性键（例如C-C单键）高于削减不饱和或极性键。链路原子不放置氢键之间。因此，跨C-H键减少不会给你跨债券的链接原子。（在代码当前不测试，所以它是由用户以避免这样的情况。）进而，链接原子被限制为每MM链路对原子之一。这在检测链路原子期间进行测试，这个要求是违反会产生一个错误。这似乎是一个明智的政策，否则，你可以有两个环节原子靠得太近。见qm\_link\_atoms.f评论此限制的更深入的讨论。

静电截止的选择

的非粘合的实施中的QM切断/ MM模拟比常规的MM模拟略有不同。截止MM-MM原子之间的成对的方式仍是处理。然而，对于QM原子的任何的MM原子即内qmcut任何QM原子的被包括在所有的QM原子相互作用列表。这意味着，qmcut的价值基本上是围绕指定的QM区域，而不是周围的每一个人QM原子球壳壳。理想的是，切断应足够大，能量为截止的功能已经收敛。对于非周期，广义生于模拟，15至20埃的截止似乎在一些测试充分。（记住长程静电相互作用由80从它们的气相对应的一个因素减少，并且由更如果使用非零盐浓度）。对于周期性模拟，截止只用作分配之间“的相互作用直接“和”交互“部分;与纯的MM计算，8或9所述的截止是足够这里。

并行仿真

内置QM / MM实施目前经由消息传递接口（MPI）支持并行执行，然而，实现并不完全平行。目前QM模拟的所有部分都除了密度矩阵构建和矩阵对角化平行。对于小的质量管理体系这两个操作并不需要很长时间，因此可以接受的比例有很大比例可以看到围绕8个CPU内核（取决于CPU的类型和/或计算节点之间的互联速度）。对于大的质量管理体系矩阵对角化的时间将主导等比例不会好。在这种情况下，它可能是有益的选择在组合LAPACK角化常规带螺纹库如Intel数学核心库（MKL）。关于如何选择对角化日常细节见AmberTools手册平方米的部分。对角化是经由操作系统（通常OMP\_NUM\_THREADS）的环境变量设置要使用的线程数。

3.6.7。一般QM / MM＆qmmm名称列表变量

运行一个简单的QM一个例子输入文件/ MM分子动力学模拟如下所示：

＆CNTRL

IMIN = 0，nstlim = 10000，！ 10000步骤进行MD

DT = 0.002，！ 2 FS时间步长

NTT = 1，拍子= 0.1，TEMP0 = 300.0，！ Berendsen温度控制

NTB = 1，！恒定体积周期性边界NTF = 2，NTC = 2，！摇的氢原子切= 8.0，！ 8埃传统的非债券切断ifqnt = 1！接通QM / MM加上潜力

/

＆qmmm qmmask ='：753'，！残留物753应该使用QM qmcharge = -2治疗，！在QM区域收费为-2 qm\_theory ='PM3'！使用PM3半经验哈密顿qmcut = 8.0！使用8埃切断QM地区

/

在与qmmm名称列表包含变量允许您控制用于QM / MM模拟的选项。运行QM / MM模拟时，该名称列表必须存在和至少是必须包含的iqmatoms或限定该区域机械处理量子qmmask变量。如果ifqnt设置为零则此名称列表中的内容将被忽略。

对于QM区域定义请指定iqmatoms或qmmask之一。链路原子将自动沿着越过QM / MM边界键（如在prmtop文件中定义）加入。

被机械处理过的含（来自prmtop文件）中的原子的原子数iqmatoms逗号分隔整数列表量子。

qmmask面膜指定量子原子。例如。：1-2 =残留物1和2的更多信息请参见面具文档。

qmcut指定埃的静电截止为QM / MM静电相互作用的大小。默认这是一样的选择用于古典区域切割的值和默认通常不需要被改变。任何经典原子即内qmcut任何QM原子的被包括在对列表。对于PME计算，此参数只是影响直接和交互空间之间的力的划分。注：此选项仅影响QM和MM地区之间的静电相互作用。在质量管理区域内所有原子的QM看到所有其他QM原子不论其分离。 QM-MM范德华相互作用的经典处理，利用切割规定的临界值。

qm\_ewald此选项指定如何远距离静电的QM区域应及时治疗。

= 0使用一个真正的空间截止为QM-QM和QM-MM长程相互作用。在这种情况下QM原子看不到他们的图像和QM-MM的相互作用在截止被截断。这对于非周期模拟的默认。

= 1（默认）使用PME或埃瓦尔德总和来计算长程QM-QM和QMMM静电相互作用。定期边界和PME运行QM / MM时，这是默认的。

= 2这选项类似于选项1，但不是改变对QM收费

图像作为中央QM区域改变QM图像电荷被固定在从先前的MD步骤中获得的马利肯电荷。这种方法提供超过qm\_ewald = 1的速度的提高，由于SCF通常收敛在较少的步骤，与在长范围静电准确性只是一个小的损失。该选项还没有被广泛的测试，虽然它变得箱尺寸变大越来越准确。

kmaxqx，Y，Z指定做为QM-MM和QM-QM的相互作用的Ewald的总和时分别在x，y和z维度使用kspace矢量的最大数量。数值越高，给予中长程静电，但在计算速度为代价更高的精度。 5默认值应该是最佳的大多数系统。

ksqmaxq指定k的最大数量倒易空间做了QM-MM埃瓦尔德总和平方时为球形切割出值。的27的默认值应该是最佳的大多数系统。

qm\_pme指定PME方法或常规Ewald的方法是否应被用于计算长距QM-QM和QM-MM静电相互作用。

= 0用于计算QM-MM和QM-QM远距离静电定期埃瓦尔德方法。注意：此选项往往比PME方法慢得多，通常需要非常大量的内存。建议仅用于测试目的。

= 1（默认）使用QM兼容PME的方法来计算长程QM-

MM静电能和部队和远程QM-QM的力量。该远程QM-QM精力都使用常规方法埃瓦尔德计算。

qmmm\_switch指定是否切换功能应在截止远距离静电使用。开关功能的较低和较高的边界是用户可定义的，见r\_switch\_lo和r\_switch\_hi。

= 0（默认）。不要使用切换功能。这导致轻微不连续的切断，从而在NVE模拟能量漂移的潜力。

= 1使用切换功能。又见变数r\_switch\_hi和r\_switch\_lo。

r\_switch\_hi指定切换功能在一上边界（参见qmmm\_switch）。默认为qmcut。

r\_switch\_lo指定在切换功能的下边界（见qmmm\_switch）。默认为r\_switch\_hi - 2。

qmgb指定QM地区应如何与广义出生处理。

= 2（默认）如上所述，静电和从MM的电荷和外部介质（分别）“极化”​​字段被包括在福克矩阵为QM哈密顿。

= 3这是为了作为调试选项，只能用于单点计算。使用此选项GB能源使用马利肯电荷与上面的选项2，但福克矩阵计算不被修改

GB场。这允许人们计算了GB能量将是什么，使用气相量子电荷的给定结构。当使用qmgb = 2的模拟相结合，这可以计算从溶剂化的应变能。

理论qm\_theory等级以用于仿真的QM区域。（汉密尔顿）。默认是使用半经验哈密尔顿PM3。见AmberTools用户的手册。

qmmm\_int控制在QM / MM相互作用的直接空间QMMM之处理方式。这仅控制静电相互作用。 VDW相互作用古典使用标准6-12潜力始终计算。注：与qmmm\_int = 0 DFTB计算的异常（qm\_theory = DFTB）总是用一个简单的Mulliken电荷 - RESP电荷相互作用和qmmm\_int的价值没有影响。

= 0这将关闭在直接总空间QM和MM原子之间的所有静电相互作用。注意QM-MM VDW相互作用仍将经典计算。

=在直接空间1（默认）QM-MM相互作用为所有的各种半经验汉密尔顿的相同的方式计算。的相互作用以类似的方式来QM原子之间的芯核相互作用计算。 MM的RESP电荷包含在一个电子哈密顿以便QMcore-MMResp和QMelectron-MMResp相互作用计算。

= 2这是一样的上述1除了当AM1，PM3或衍生自这些汉密尔顿在使用了在这些方法中引入提高QM-QM相互作用芯芯斥力术语也包括额外的高斯术语为QM-MM互动。这是相当于CHARMM和DYNAMO使用QM-MM的相互作用的方法。它往往稍微降低QM和MM原子之间的斥力在小的距离。对于以上约3.5埃的距离使得它几乎没有区别。

= 3 qm\_theory沿着使用这种= PM3调用重新QM芯-MM在QM-MM接口（等式3.21）充电电位。当前参数化限制了QM区域只H，C，N，O原子; MM区域不受限制。[121]

= 4目前未使用。

= 5机械包埋：QM和MM原子之间的静电相互作用在相同的水平采用经典力场点电荷也为QM原子MM的区域内进行处理。电子哈密顿不包含由MM区域点电荷产生的场，因此，电子密度不被MM环境极化。不符合GB工作。链路原子存在不广泛的测试。

qmshake控制抖动是否被施加到QM原子。在QM区域使用震动将允许你使用更大的时间步骤，如2 FS用NTC = 2。但是，如果你指望涉及氢键你不应该摇动的QM地区在模拟过程中被打破。警告：摇日常使用的平衡键长作为prmtop文件中指定重置原子的位置。因此，虽然键力常数和平衡的距离没有在能量计算为QM使用原子如果QM抖动是关于平衡键长仍然需要。

= 0不要摇晃QM H原子。

= 1摇QM H原子，如果抖动开启（NTC> 1）（默认值）。

printdipole控制是否偶极矩应每ntpr步骤进行打印。

= 0不打印的偶极矩（默认）。

= 1打印QM区域的偶极矩。

= 2打印QM和MM区域的总的偶极矩。

writepdb

= 0时，不要选择QM区域的PDB文件。（默认）。

= 1写QM区域的PDB文件。这个选项的目的是作为给用户的援助，以允许哪些原子被列入QM地区容易检查。当这个选项被设置原子的原油PDB文件中的QM地区将在第一步到文件qmmm\_region.pdb写入。

除了上述参数，以下的变量可以被设置，作为AmberTools用户手册中所描述：

qm\_theory，dftb\_disper，dftb\_3rd\_order，dftb\_chg，dftb\_telec，dftb\_maxiter，qmcharge，旋转，qmqmdx，冗长，tight\_p\_conv，scfconv，pseudo\_diag，pseudo\_diag\_criteria，diag\_routine，printcharges，QXD，parameter\_file，peptide\_corr和itrmax。

3.6.8。链接的Atom具体QM / MM＆qmmm名称列表变量

下列选项走在＆qmmm名称列表和控制链路原子行为。

lnk\_dis距离从QM原子它的链接原子。目前，所有的链接原子必须被放置在相同的距离。 lnk\_dis的负值指定链路原子应直接放置在MM的链节对原子的顶部。在这种情况下，从质量管理区域的变化作为时间的函数和lnk\_dis的实际值的链路原子的距离被忽略。此外，这意味着并不是所有的链路原子将被放置在相同的距离。 lnk\_dis的负值将与常规链接原子，如氢工作，但真正用于与伪原子/封盖方法的使用。默认值= 1.09。

lnk\_method这定义了如何跨越的QM / MM边界古典价条款处理。

= 1（默认值），在这种情况下，涉及到至少一个MM原子，包括MM链接对原子的债券，角度或二面是包括在内。这意味着以下（其中QM = QM原子，MM = MM原子，MML = MM链接对原子。）：

债券= MM-MM，MM-MML，MML-QM

角= MM-MM-MM，MM-MM-MML，MM-MML-QM，MML-QMQM

二面角= MM-MM-MM-MM，MM-MM-MM-MML，MM-MM-MMMML-QM，MM-MML-QM-QM，MML-QM-QM-QM

= 2仅包括价方面，包括一个完整的MM原子，也就是算上MM链接对原子作为有效是一个QM原子。该选项的目的是在结合使用利用伪原子/封盖其中链路原子具体参数表现得像的MM一个单价版本原子它将替换类型的方法。该选项提供了以下交互：

债券= MM-MM，MM-MML

角= MM-MM-MM，MM-MM-MML，MM-MML-QM

二面角= MM-MM-MM-MM，MM-MM-MM-MML，MM-MM-MMLQM，MM-MML-QM-QM

lnk\_atomic\_no链路原子的原子数。这将选择什么样的元素链接原子是如此。默认值= 1（氢）。注意，这必须是一个整数，并通过所选择的QM理论支持的原子序数。

adjust\_q这种控制充电的方式，涉及环节原子的QMMM计算过程中保存。当QM区域被定义涉及环节债券QM原子和任何MM原子有自己的RESP费用为零。如果这些RESP电荷的总和不完全qmcharge的值匹配，则总负责系统将不正确。

= 0的电荷无调整就完成了。

= 1电荷校正施加到最接近nlink MM原子形成的链节对的MM原子。典型地，这将是键合到MM链路对原子（MM原子是一个QM-MM键的一部分）的任何的MM原子。这导致总电荷的QM + QMlink +的MM等于从prmtop文件中的原始总系统费用。需要natom-nquant-nlink> = nlink和nlink> 0。

= 2（默认） - 此选项与选项1，而是校正是所有MM的原子之间进行分配（除了那些毗邻连接原子）。与选项1这保证了总电荷的QM / MM系统是相同的，在prmtop文件。需要natom-nquant-nlink> = nlink。

3.7。 QM / MM计算：从头算和DFT方法

除了内置的半经验方法砂光机还支持QM / MM模拟通过外部质量管理软件包的接口从头波函数理论（WFT）和密度泛函理论（DFT）的潜力。实现利用先前已为半经验方法制定的现有QM / MM基础设施。因此，大部分的AMBER以前的QM / MM功能，如用户友好的纽带原子的方法都可以和实施仍然很简单和透明相比，半经验QM / MM模拟，而不在模拟设置任何显著额外的步骤来使用。在本接口支持几个公知的并广泛使用的QM软件包。机械嵌入可用于

•ADF（阿姆斯特丹密度泛函）[122，123]

•GAMESS美[124，125]

•NWChem [126]

机械和静电嵌入可用于

•高斯[111，127]

•逆戟鲸[128]

•TeraChem [129]

而ADF，高斯和TeraChem是商业项目，GAMESS-US，NWChem和逆戟鲸是免费提供的，用于学术研究。接口已被写入以模块化的方式，很容易扩展以支持其它QM软件包。这是我们打算继续增加对其他软件包的支持。如果你有兴趣在接口特定的程序，请不要犹豫与我们联系。

该接口是由安德烈亚斯·戈茨（SDSC，UCSD）与马修·克拉克（SDSC）的帮助和支持罗斯·沃克（SDSC，UCSD）的发展。感谢是由于恭Isborn和托德·马丁内斯（斯坦福大学）进行修改的TeraChem代码，以支持该接口与马克·威廉姆森（剑桥大学）添加支持NWChem模块。如果你使用这个接口的，请举了以下工作：

•A.W.格茨，M·克拉克，R.C。沃克，一个可扩展的QM / MM接口从头算和DFT计算与AMBER，准备（2012年）。

获得内Amber不可QM方法通过Amber接口瞳孔仿真框架也是可能的。有关详细信息，请参阅参考文献。 130，131.在下文中，我们将介绍新的界面，原生砂光机。

3.7.1。理论

如在第3.6节所描述的，系统的哈密顿被划分成一个与WFT和与MM的治疗由三部分组成，并与该哈密顿相关联的能量的作为相应的期望值得到经典区域处理的质量管理区

E =hΨ| HQM + HQM / MM |ψI+ EMM。（3.26）

因此，一个QM / MM计算不仅需要选择在QM区域和用于MM区域的MM模型中使用的WFT，但除此之外还有QM / MM哈密顿的形式，介绍了量子和经典之间的相互作用地区。最简单的方法是忽略QM和MM的系统之间的任何电子耦合，并仅包括经典非粘合范德华（范德华）和QM和MM的原子之间的静电相互作用。这是非常有用施以嵌入质量管理体系的空间限制和通常称为机械嵌入。在大多数情况下，但是，最好是允许质量管理体系的一个明确的极化由于对MM原子的点电荷的存在。这被称为电子嵌入和所得相互作用能量变

žQ

电子一ZAQB

EQM / MM =Σρ（R）| R-RA | DR +A∈QMΣ，B∈MMRAB

A∈MM

 （3.27）

+。

一个

此QM / MM能量表达式也适用于DFT和术语表示，在顺序，QM电子密度和MM的点电荷中，质量管理点电荷细胞核和MM的点电荷之间的静电互为作用，和货车之间的静电相互作用在QM和MM原子间的范德华排斥。

作用于A原子在质量管理上的力/ MM计算在总能量表达式（3.26）的衍生物方面就给予原子的直角坐标系，

FA =-∇AEQM-∇AEQM/ MM-∇AEMM，（3.28）

其中，∇AA A。如果QM和MM的程序都是成对的QM / MM计算，QM程序会计算QM力量作用于QM原子和MM程序MM的力量作用于MM原子-∇AEMM-∇AEQM。剩下的，就是计算作用在QM和MM原子力由于QM / MM互动能源，-∇AEQM/ MM。对于机械嵌入这将由MM程序完全处理。对于电子嵌入力给出

Q

电子BLJ

∇AEQM/ MM = ZAB∈ΣMM∈MMRA | R-RB | DR +B∈ΣMM∇AVAB

（3.29）z

= -ZAEMM（RA） - ρ（R）EMM（R）DR +Σ∇AVABLJ

B∈MM

用于相对于所述QM原子A，其中的EMM是对MM点电荷产生的电场和andVABLJ距离（3.27）的伦纳德 - 琼斯势的位置的衍生物和

电子Z A（RB -RA）z QB（RB -r）技工∇BEQM/ MM =ΣQB + R3ABρ（R）| R-RB | 3 DR +∇BEQM/ MM

A∈QM

（3.30）

= -QBEQM（RB）+Σ∇BVABLJ

A∈QM

用于相对于MM的原子B，其中EQM是电场的位置，由于QM电荷分布的衍生物。由于点电荷相互作用，并且由于对MM点电荷和质量管理的电子之间的相互作用，以渐变的贡献由QM程序进行评价。一些QM程序不计算作用在MM的原子（点电荷）由于质量管理体系的存在下的力，但在一般能够在空间中的任意点，然后用于获得这些力返回电场EQM。 QM和MM原子之间的范德华排斥（伦纳德 - 琼斯相互作用）由AMBER以同样的方式，作为半经验NDDO型和DFTB方法处理。

3.7.2。一般备注

当使用AMBER接口，外部质量管理软件包用于执行WFT或DFT基于QM或QM / MM分子动力学模拟，这是绝对重要的是要知道所采用的功能和质量管理方法的局限性。特别是，基于QM的MD可以比在这个意义上，这是更可能的是，QM程序可能会失败，例如由于SCF收敛问题基于MM医师更加棘手。这可以是这种情况，如果QM区域的几何形状是远离其基态的平衡，例如因为一模拟从不良几何开始或在高温下进行。

我们去了大的努力和分析了大量组测试模拟，为支持的质量管理程序，使部队具有足够的精度计算的，以保证恒定的能量MD模拟能量coservation提供最好的默认参数。特别重要的是SCF收敛和相关联的积分negelct阈值和用于交换相关（XC）的潜力和能量为DFT计算的数值积分网格的大小。然而，除了提供适当的输入参数等，AMBER没有通过外部程序的控制，这是在用户自行决定采用合理的输入参数为QM方案，并准备系统在一个合理的起点，使模拟启动结构体。

在任何情况下，我们强烈建议写频繁重新启动文件，以便模拟无需在仿真应该崩溃的情况下很多计算时间损耗重新启动。该接口还在每个MD步骤存储该外部QM程序的最后输入和输出文件。如果有与QM程序的任何问题，因此可以分析原因，并采取相应的对策。

该接口要求打磨和QM程序之间交换数据。该接口是基于在一个几何优化或MD模拟中的每个步骤的文件交换和系统调用，并且，写为外部程序输入文件，开始与外部程序单点梯度计算，并读出的能量和力从外部程序的输出文件（二进制ADF检验点或格式化GAMESS，高斯，ORCA和TeraChem输出文件）。

3.7.3。限制

原则上，这是可能的打磨器的所有类型的模拟都支持。然而有，对于需要打磨并行运行，在特定的路径积分分子动力学（PIMD）和副本交换分子动力学（REMD），见下文并行的讨论模拟一些限制。外部QM程序接口也缺乏关于相较于半经验MNDO和DFTB QM / MM实现，可在Amber​​，最关键的是这里列出溶剂车型的一些关键特性。

如果用于QM区域的外来QM计划广义出生广义生于（GB）隐溶剂模型不支持。

粒子网埃瓦尔德（PME）和周期边界条件用于治疗远距离静电QM /当前不支持MM和周期性系统QM / QM相互作用PME方法。它可以使用周期边界条件，但使用的截止为要包括在质量管理哈密顿点电荷（由＆qmmm名称列表变量qmcut确定），从而截断远距离QM /英寸（3.27）的MM静电相互作用。这导致在不连续的势能面和节能减排为差在MD NVE系综运行。用户可以考虑运行非周期模拟了截止比所述系统尺寸从而有效地包括所有的相互作用变大。

3.7.4。性能注意事项

DFT的计算成本相当于哈特利 - 福克（HF）理论，是作为零阶近似更精细的相关WFT方法，如M {\ o}缪勒 - Plesset微扰理论，组态相互作用理论和简单的WFT方法耦合簇理论。该计算可以通过使用密度拟合方法来加速，有时也被称为身份（RI）近似，它在DFT与交换相关（XC）不需要精确的高频交流的混合函的情况下导致的加速比的分辨率幅度的大致一顺序不影响结果的准确性。然而，DFT的计算成本是一般两到三个数量级比半经验QM模型的更高的。我们建议仔细测试QM程序来选择处理器数量为并行计算QM最佳数量的性能。几十原子的典型质量管理体系的尺寸典型仿真性能会每天几皮秒，这取决于所选择的基本QM模型的顺序。

3.7.5。并行

在只存在磨光机的序列版本可用于所有QM和QM / MM MD模拟与外部QM软件，除非一个模拟需要为每个时间步长为多个能量和力的评价，例如，在PIMD和REMD模拟。这并不是一个限制，因为典型的MM部分的计算成本是微不足道的相比，质量管理部的成本和平行由外部QM程序处理。

在PIMD或REMD模拟的情况下，该并行化的可执行sander.MPI已被使用。然而，每组只有一个线程可以启动并特别小心，必须注意选择外部QM程序并行线程的正确数量。例如，具有32个内核的机器上，以16小珠或副本的模拟可以在平行2线程运行外部QM方案最大限度地利用可用的处理核。如果可用的处理器分布在多个节点，特别小心，必须注意确保外部QM程序的不同实例在正确的节点上启动。

3.7.6。用法

要使用的接口的所有需要​​的是Amber色的工作安装和一个或多个支持的QM程序。为了打磨器中使用的外部程序从时，＆CNTRL名称列表变量ifqnt = 1必须设置为启用QM计算和＆qmmm名称列表变量qm\_theory ='EXTERN'必须被设置为使外部接口。在与qmmm名称列表变量qmmask用于选择QM区域只是作为一个QM / MM计算的半经验NDDO型和DFTB方法是本机提供Amber色。对于QM MD模拟，砂光机输入文件，因此需要包含

＆CNTRL

...

ifqnt = 1，

/

＆qmmm qmmask =“@ \*'，qm\_theory ='EXTERN'，

/

为QM / MM模拟电子嵌入它是强制性的，以指定在电荷质量管理区的＆qmmm名称列表与除了在名称列表中指定的电荷变量qmcharge是特异于外部QM程序（见下文）。我们还建议以包括QM哈密顿所有MM点电荷外部电场，以避免与节能问题。对于非周期的模拟这可以通过＆qmmm名称列表变量qmcut设置为比系统尺寸大的值来实现。

此外无论是与ADF，与大湄公河次区域，和NW，与GAU，和兽人或TC名称列表必须存在，以使用ADF，GAMESS，NWChem，高斯，ORCA或TeraChem，分别与分配外部QM程序参数。请参阅ADF，GAMESS，NWChem，高斯，ORCA或上从头或DFT计算设置的详细信息TeraChem用户手册。名称列表变量和它们的默认设置的列表如下。默认值被选择为使得在NVE系综能量节约MD模拟是可能的。一个例外是ADF为其满意的节能目前还不能达到，尤其是与DZ基组。 NWChem还没有被广泛的测试。

被沿着轨迹计算属性打印到属性文件具有名称adf\_job.ext，gms\_job.ext，gau\_job.ext，orc\_job.ext和tc\_job.ext，其中ext为偶极矩（X，Y，Z分量和任一浸绝对值）或CHG原子能费，如果支持。而费用只有当申请的偶极矩始终存储。

这些属性文件将在运行开始时被删除，所以在案件的轨迹需要重新启动备份。

用自旋多重大于一的所有计算将自动在无限制形式主义（如opposend受限打开壳）的框架内进行的，为​​与无限制的HF（UHF），无限制的DFT（UDFT）和MP2与超高频基准波功能（UMP 2）。

除了控制经由磨光机输入文件中的外部程序，则可能以提供一种不受外部接口支持的附加输入提供模板输入文件为外部程序。的格式，名称和输入的模板文件的要求，采用如下相应的程序的文档中详述的外部程序不同而不同。如果您在使用自己的模板，请确保质量管理方法的参数（如SCF收敛门限和XC正交网格大小）是这样选择的，在MD模拟能量是守恒的。

3.7.6.1。 AMBER / ADF

为了与外部接口使用自动进稿器，自动进稿器必须在工作机上安装和$ ADFBIN环境变量必须指向其中ADF可执行文件所在的目录。如果要执行DFTB计算与ADF然后$ ADFBIN / dftb必须存在。请注意，默认ZORA / QZ4P配合基础将被用于所有的基组最大化由ADF计算的梯度的准确性，从而获得最佳的可能的节能。

限制目前只是机械的嵌入支持。

与ADF名称列表变量的基础依据集类型在DFT计算中使用。有效的标准基组类型有：SZ，DZ，DZP，TZP，TZ2P，TZ2P +和ZORA / QZ4P。（默认值：基础='DZP'）

fit\_type拟合基组类型用于密度嵌合。有效值是相同的可用基组（SZ，DZ等）在这种情况下，对应于该AO基础拟合基础将被使用; “标准”将选择默认对应于与依据名称列表变量选择的基础集拟合基础。（默认：fit\_type ='ZORA / QZ4P'）

冰冻核心的核心类型使用。允许的值是：无，小，中，大。（默认：核心='无'）

要使用XC交换相关的功能。流行的选择是“LDA VWN'，'GGA BLYP'，'GGA PBE”，“HYBRID B3LYP'和'混合PBE0”。咨询ADF手册所有可用的选项。（默认值：XC ='GGA BLYP'）

充电净总电荷的QM地区。（默认：费= 0）

旋QM区域的净总自旋极化（自旋α的过量自旋β电子的电子的数目）。自旋极化的计算将与无限制KS形式主义来执行。（默认：旋= 0）

scf\_iter允许SCF循环的最大数量。（默认：scf\_iter = 50）

scf\_conv阈值赖以停止SCF过程。被测误差是福克矩阵和密度矩阵的换向器。收敛被认为是，如果换向器的最大元素（这是零为一个优化波函数）小于scf\_conv小来实现。（默认：scf\_conv = 1.0D-06）

积分数值积分的精度。（默认值：积分= 5.0）

NUM\_THREADS线程（因而CPU内核）的自动进稿器使用的数量。请注意，这不是科目编号，如果您在排队系统运行的自动进稿器将自动使用完整号码保留核心。（默认：NUM\_THREADS = 0这将导致自动进稿器使用一台机器上的所有可用内核]）

use\_dftb指定是否DFTB应ADF的DFTB程序dftb使用。如果use\_dftb = 1那么DFTB将被用来只有变量充电，scf\_conv将予以考虑。（默认：use\_dftb = 0不使用DFTB，定期DFT计算]）

exactdensity确切（相对于安装）电子密度被用于交换相关电位的评价，如果exactdensity = 1（初始值：exactdensity = 0）

use\_template决定是否使用用户提供的模板文件，运行外部程序。（默认：use\_template = 0）

ntpr控制的偶极矩和原子收费文件adf\_job.ext打印的频率。（默认为＆CNTRL名称列表变量ntpr）

对于偶极矩偶极切换读出/打印。（默认：偶极= 0）

例如，对于使用自动进稿器的功能PBE和TZP基组，并负责一个区域的质量管理QM MD输入文件+2因此必须遏制

与ADF XC ='GGA PBE'，依据='TZP'，费= 2，

/

模板输入文件为ADF模板文件应该被命名为adf\_job.tpl并且必须包含以下关键字：

BASIS ... END

SAVE TAPE21

你不应该在这些被打磨机的照顾模板文件以下（块）的关键字：

单位

FRAGMENTS ... END

重新开始

梯度原子... END

3.7.6.2。 AMBER / GAMESS美

使用GAMESS与外部接口，GAMESS必须在目标系统上进行编译。记下版本号您在GAMESS编译过程中指定（默认值是00，这使得该GAMESS执行脚本rungms查找可执行gamess.00.x）。如果你使用不同的版本号必须使用gms\_version名称列表变量指定。 $ GMS\_PATH应设定在脚本rungms位于（例如/选择/ GAMESS /）的路径。我们假设rungms脚本会将输出.dat文件从中GAMESS被调用的目录。如果不是这种情况，请修改脚本相应rungms。

限制唯一机械包埋支持与GAMESS。因为只对这些分析梯度可在GAMESS可用QM模型限于HF，DFT和MP2。

与大湄公河次区域名称列表变量

基础基组类型在计算中使用。目前支持的是波普式的基础设置STO-3G，6-31G，6-31G \*，6-31G \*\*，6-31 + G \*，6-31 ++ G \*，6-311G，6311G \* 6 -311G \*\*。也支持是卡尔斯鲁厄价三重泽塔基础设置KTZV，KTZVP和KTZVPP（与无，一个与两个偏振的功能，分别）和催款型相关一致的基础设置CCn的（N = D，T，Q，5，6;正式名称叫CC-pVnZ）和ACCN（如，但CCn的一组弥漫功能，官方称为AUG-CC-pVnZ）的增加。（默认值：基础='6-31G \*“）

要使用的方法的QM方法。目前，我们支持哈特里 - 福克，“MP2”二阶多体微扰理论和任何支持的DFT泛函“HF”。对DFT函热门的选择，包括'BP86'，'BLYP'，

'PBE'，'B3LYP'或'PBE0'。（默认：方法='BP86'）

充电净总电荷的QM地区。（默认：费= 0）

spinmult质量管理区域的总净自旋多重。打开外壳系统（自旋多重大于1）的无限制HF或KS的方法治疗。 MP2使用无限制的HF参考波函数。（默认：spinmult = 1）

如果chelpg = 1。这些电荷被存储在文件gms\_prop.chg计算chelpg CHELPG费用。（默认：chelpg = 0）

在XC电位的欧拉 - 麦克劳林正交nrad径向点数

和能量密度。（默认：nrad = 96）

nleb在列别杰夫角点数栅格为XC电位和能量密度的数值积分。（默认：nleb = 590 [302的GAMESS默认不够准确，以节约能源]）

scf\_conv SCF收敛门限。当达到收敛时两个连续SCF循环之间的绝对密度变化小于scf\_conv}。（默认：scf\_conv = 1.0D-06）麦克斯特最大SCF迭代次数。（默认：麦克斯特= 50）

gms\_version这是构建GAMESS时指定的版本号。（默认：gms\_version = 00）

NUM\_THREADS用于GAMESS线程（以及因此CPU核心）的数量。注意，GAMESS可能需要在rungms脚本一个特殊的设置，以便能够使用多线程来运行。除非明确指定NUM\_THREADS，GAMESS将只使用一个线程（在一个内核上运行）。（默认：NUM\_THREADS = 1）

mwords最大复制内存，你的工作可以使用，每一个节点上。这在1,000,000字单位给出（相对于1024 \* 1024个字），其中一个字被定义为64位。您可能需要增加该值如果GAMESS崩溃，由于足够的内存分配没有。（默认：mwords = 50）

use\_template决定是否使用用户提供的模板文件，运行外部程序。（默认：use\_template = 0）

ntpr控制的偶极矩和原子收费文件gms\_job.ext打印的频率。（默认为＆CNTRL名称列表变量ntpr）

对于偶极矩偶极切换读出/打印。（默认：偶极= 0）

举例QM MD输入文件与GAMESS使用PBE功能，因此6-31G \*\*基组，并与负责+2 QM区域，应该在16个CPU内核上运行就必须遏制

＆克方法='DFT'，dfttyp ='PBE'，依据='6-31G \*\*'，费= 2，NUM\_THREADS = 16，

/

模板输入文件GAMESS模板文件应该被命名为gms\_job.tpl和$ CONTRL卡必须包含以下关键字：

RUNTYP =梯度

UNIT = ANGS

COORD = UNIQUE

你不应该在模板文件中的$ DATA卡，因为它是由砂磨照顾。

3.7.6.3。 AMBER /高斯

使用高斯与接口，GAUSSIAN03或Gaussian09必须正确安装在系统上和G03 G09或可执行文件必须位于路径。

限制截止应用于QM / QM中的MM互动/采用静电嵌入有和无的PBC MM模拟。这导致在势能表面和节能差不连续。在质量管理/ MM模拟而不的PBC的情况下，这个截止（qmcut在＆qmmm名称列表变量）可以设定为一个数字，比模拟系统较大，从而有效地不施加截止。这是强烈建议。

与GAU名称列表变量

基础基组类型在计算中使用。可用于所用原生支持高斯任何根据集。例子是单一的Zeta，分裂价或三泽塔·波普型基台'STO-3G“，”3-21G'，'6-31G'和'6-311G“。分割价或三ζ电基组可与重原子弥散函数或另外的氢通过添加一个或两个加号，分别作为在'631 ++ G'来扩充。上的重原子或另外的氢偏振功能由分别添加一个或两个分，使用的，如在“6-31G \*\*'。（默认值：基础='631 G \*“）

在计算中使用的方法的方法。可以是任何一种高斯支持梯度，例如“RHF”或“MP2”，或者一些支持DFT功能的WFT车型之一。流行的选择是“BLYP'，'PBE”和“B3LYP”。（默认：

方法='BLYP'）

scf\_conv阈值赖以停止SCF过程。被测误差是福克矩阵和密度矩阵的换向器。收敛被认为是，如果换向器的最大元素（这是零为一个优化波函数）小于scf\_conv}小来实现。设置在10-N的形式。（默认：

scf\_conv = 8）

充电净总电荷的QM地区。（默认：费= 0）

spinmult质量管理区域的总净自旋多重。打开外壳系统（自旋多重

大于1）与不受限制的HF，MP2，或KS方法处理。（默认：spinmult = 1）

NUM\_THREADS线程（因而CPU内核）高斯使用的数量。除非

NUM\_THREADS明确规定，高斯将只使用一个线程（在一个内核上运行）。（默认：NUM\_THREADS = 1）

use\_template确定是否使用用户提供的模板文件来运行外部

程式。（默认：use\_template = 0）

ntpr控制的偶极矩和原子收费文件gau\_job.ext打印的频率。（默认为＆CNTRL名称列表变量ntpr）

对于偶极矩偶极切换读出/打印。（默认：偶极= 0）

举例QM MD输入文件与高斯使用BP86功能和

6-31G \*\*基组，并与负责+2 QM区域，因此将不得不遏制

与GAU方法='BP86'，依据='6-31G \*\*'，费= 2，

/

模板输入文件为高斯模板文件应该被命名gau\_job.tpl并应包含高斯输入的内容文件直至并包括电荷和自旋多重性。也就是说，要使用和SCF收敛准则，注释行和电荷和自旋多重性，全路径部限定所述方法例如用于B3LYP计算与6-31G \*基组中的三线态不带电的系统：

#P B3LYP / 6-31G \* SCF =（CONVER = 8）

测试计算

0 3

不包括有关将全部由砂光处理坐标或因为这点电荷处理的任何信息。此外，不包括任何链接0命令（开头的行％），因为这些都是由砂光处理。如果你想运行并行高斯，通过指定在与GAU名称列表变量NUM\_THREADS处理器的数量。

3.7.6.4。 AMBER /逆戟鲸

与接口使用逆戟鲸，逆戟鲸必须正确安装在系统上和$ ORCAHOME环境变量需要为指向的逆戟鲸可执行文件所在的目录。为了便于使用，一般来说名称列表参数对应于逆戟鲸的关键字，详见海怪手册。

限制截止应用于QM / QM中的相互作用MM / MM模拟有和没有的PBC。这导致在势能表面和节能差不连续。在质量管理的情况下，/ MM模拟而不的PBC，此截止（qmcut在qmmm名称列表变量）可以设定为一个数字，比模拟系统较大，从而有效地不施加截止。这是强烈建议。

还要注意的是ORCA仅支持的openmpi并行计算。

与兽人名称列表变量

基础基组类型在计算中使用。可能的选择包括“高级副总裁”，“6-31G'等见奥卡手册的完整列表。（默认值：基础='SV（P）“）

cbasis辅助性的基础上进行相关配件设置。见奥卡手册的完整列表。

（默认值：基础='无'）

库仑拟合jbasis辅助性的基础集。见奥卡手册的完整列表。（默认值：基础='无'）

在计算中使用的方法的方法。流行的选择包括“HF”，“PM3”，“BLYP”和“MP2”。（默认：方法='BLYP'）

convkey一般SCF收敛设置简化了海怪的输入。可以取的值

“TIGHTSCF'，'VERYTIGHTSCF”等。（默认：convkey ='VERYTIGHTSCF'）

对于能源scfconv SCF收敛门限。（默认：scfconv = -1，即不使用，因为我们使用一般的收敛设置关键字convkey否则这一点。

会导致10瑙的SCF收敛能量，如果设置为N.）

在SCF在DFT的XC正交过程中使用格之格类型。（默认：格= 4，这相当于Intacc = 4.34为径向网格和角度列别杰夫网格，302个保守与finalgrid选择在一起，以节约能源。）

用于能量和梯度计算SCF在DFT的XC正交后finalgrid网格类型。（默认值：finalgrid = 6，这相当于Intacc = 5.34径向电网和角度列别杰夫网格，590分保守与电网一起选择，以节约能源。）

充电净总电荷的QM地区。（默认：费= 0）

spinmult质量管理区域的总净自旋多重。打开外壳系统（自旋多重大于1）的无限制HF处理。（默认：spinmult = 1）

MAXITER SCF iteractions的最大数量。（默认MAXITER = 100）

maxcore通过逆戟鲸用全局临时内存（MB）。您可能需要增加这个时

运行较大的作业。见奥卡手册获取更多信息。（默认maxcore = 1024）

NUM\_THREADS用于奥卡线程（因而CPU核心）的数量。需要注意的是逆戟鲸只支持的openmpi。（默认：NUM\_THREADS = 1）

use\_template决定是否使用用户提供的模板文件，运行外部程序。（默认：use\_template = 0）

ntpr控制的偶极矩和原子收费文件orc\_job.ext打印的频率。（默认为＆CNTRL名称列表变量ntpr）

对于偶极矩偶极切换读出/打印。（默认：偶极= 0）

例如使用逆戟鲸的BLYP功能，在SVP基​​组，并负责一个区域的质量管理QM为MD输入文件+2因此必须遏制

与兽人方法='BLYP'，依据='SVP'，费= 2，

/

模板输入文件为奥卡模板文件应该被命名orc\_job.tpl并必须至少含有指定设定在计算中所使用的方法和依据，例如关键字：

对于BLYP / SVP模拟＃ORCA输入文件

！ BLYP SVP

你不应该在这些被砂磨照顾（如设置runtype和添加坐标）模板文件中的以下关键字：

＃不被包含在ORCA输入文件

！engrad

！＃能量（或任何运行型）

％pointcharges

\* xyzfile＃（或坐标）

3.7.6.5。 AMBER / TeraChem

与接口使用TeraChem，TeraChem必须正确安装在系统上。

这是强烈建议。

3.8。负责搬迁

原子的电荷可以被修改为原子距离和角度的函数。的电荷的修改可以被解释为电荷转移，极化等效果。此功能旨在提高对本地化负责搬迁固定费用力场。

作为一个例子，一个水分子极化作为正离子朝向氧原子接近。偏振可以通过分离氧和氢原子之间有更多的费用来实现。在一个简单的情况下，额外收费（额外）的量可以被认为是离子和氧原子之间的距离（r）的函数。其结果是，在氧原子和氢原子的电荷成为QO = QO，0 -q额外（r）和QH = QH，0 + qextra（R）/ 2，其中下标0表示其原始的费用。如果引入离子-O-H的角度（θ）的依赖性的模型可以得到改善。你可以建立两个经验的数量（Q1和Q2）为r的功能，θ，新的收费公式可以QO Q1（R）Q2（θ）和QH

正如上面的示例所示，您可以添加，乘，除和重新分配任意数量的电荷的原子。但是，也有在设计的功能的限制。它们应该是三次样条曲线的形式，并且应该依赖于只有一个变量。

电荷修饰导致的电荷迁移的能量，其可以是二次方程式，ECRG =c1Δq+c2Δq2的实证形式。有关ECRG的细节，请参考第3.8.1节。

以下参数可以放在“CNTRL”名称列表中打磨器来控制充电搬迁输入文件。

ifcr标志为充搬迁。

= 0不使用充电重定位（默认）

= 1充电重定位时使用。用于电荷迁移输入文件应该被指定。

克林电荷迁移输入文件。

crcut充电搬迁停产的距离。电荷迁移规则应用于只有当第一两个原子（AT1和AT2在电荷迁移输入文件）的距离是截止距离内。缺省值是3（A）。

crskin充电搬迁对列表扩展到crcut + crskin。当在列表中的一对以上的crskin距离的一半改变对列表的更新。缺省值是2（A）。

crprintcharges如果此被接通时，修改后的电荷被印刷在砂磨机的输出文件中。

= 0费用不打印（默认）

= 1费用都印

cropt它控制的静电能量。

= 0 1-4 ELEC使用原始电荷（默认）来计算

= 1月1日至4日ELEC使用改性收费计算

3.8.1。准备输入文件费搬迁

有关负责修改的详细规则被分配在拆迁主管输入文件。下面的参数需要在名称列表“crset”来指定。该名称列表可以重复。此模式控制输入模式。

= 0用于指定原子的模式。这需要的参数：AT1，AT2，AT3，（AT4）和CECT（默认）

= 1定义的函数的模式。这需要的参数：型号，R，C，PI1，PI2，PR1，PR2和NPTS

R此​​是数字的定义函数的域的列表。该数字应是一个递增的顺序。最小和最大数确定域的边界。可能的数字或者是距离（0-∞）或（弧度）角（0-π）。

c本是号码在所定义的函数f（r）的值域列表。该数字应在r中的数字相匹配。例如，当r = 0,1,2,3，则c = F（0），F（1）中，f（2）中，f（3）。最终定义的函数将是三次样条曲线

连接离散数据点。

NPTS r中或c个数据点的数量。（NPTS≥4）PI1这决定了定义的函数的左侧边界条件。

= 1的函数的左侧边界的第一导数变为PR1

= 2的函数的左侧边界的二阶导数变为PR1（缩小

故障）

PI2这就决定了定义函数的右边界条件。

= 1的函数的右边界的第一导数变为PR2

= 2的函数的右边界的第二导数变为PR2（缩小

故障）

PR1这与PI1一起决定了左边界条件。（默认值为0）PR2这一起决定正确的边界条件与PI2。（默认值为0）

键入这就决定了定义的功能上，将被修改的电荷是如何运作的。如果修改前的电荷qprev并且函数为f时，修改后的新的电荷qcur取决于所述类型定义的。 QHOLD是当大于5的类型是第一看被分配电荷。最初，它被设定为相同的当前定义函数（QHOLD = F）。当小于5的类型被认为是或有用于电荷修饰没有更多的规则QHOLD与qprev结合。充电修饰导致实证负责搬迁能源ECRG =c1Δq+c2Δq2。的两个系数，C1和C2可以由CECT定义。

= 1 Plus操作。 qcur = qprev + F，因此ΔQ= F。

= 2负操作。 qcur = qprev - f和因此ΔQ= -f。

= 3乘法运算符。 qcur = qprev•F和因此ΔQ= qprev•（F-1）。

= 4除法运算符。 qcur = qprev / f和因此ΔQ= qprev•（1 / F -1）。

= 5使用f更换qprev。 qcur = F，因此ΔQ= F -qprev。

= 6 Plus操作，但功能与后来发生的修改首先结合。如果这是在保持的开始，qcur\_hold = f和ΔQ= F，否则qcur\_hold = qprev\_hold + f和ΔQ= F。

= 7负操作，但功能与后来发生的修改首先结合。如果这是在保持的开始，qcur\_hold = f和ΔQ= F，否则qcur\_hold = qprev\_hold - f和ΔQ= -f。

= 8乘法运算符但功能与以后将出现修改第一结合。如果这是在保持的开始，qcur\_hold = f和ΔQ= F，否则qcur\_hold = qprev\_hold•f和ΔQ= qprev\_hold（F -1）。

= 9除法运算符，但功能与后来发生的修改首先结合。如果这是在保持的开始，qcur\_hold = f和ΔQ= F，否则qcur\_hold = qprev\_hold / f和ΔQ= qprev\_hold（的1 / f -1），ΔQ= qprev\_hold•（1 / F -1）。

AT1到AT4原子订单被分配给参数。缺省值是0。当AT4 = 0时，为以前定义函数的变量是原子AT1和AT2之间的距离。和电荷的原子AT3的将被修改。当AT4 6 = 0时，为以前定义函数的变量是原子的AT1，AT2和AT3的角度。和电荷的原子AT4的将被修改。

CECT它需要的电荷迁移能量的两个系数。电荷迁移能量是ECRG =c1Δq+c2Δq2和两个系数对应于C1和C2。

下面这个例子＃1显示了一个简单的基于距离的电荷修饰。

＆crset

！这定义了一个函数f类型= 2模式= 1，NPTS = 7，类型= 2，PI1 = 2，PI2 = 1，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0.3，0.5，1.0，1.5，2.0， 2.5，3.0 C = 7.401，3.825，1.419，0.751，0.467，0.319，0.0

/

＆crset

！电荷原子2是由“f（r）的”减去！ r为1原子和原子2之间的距离！ E\_crg = 0.0 \* -f（R）+ 113.69 \*（-f（R））\*\* 2 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 2，CECT = 0.0,113.69

/

＆crset

！这定义了另一个功能，G型= 1模式= 1，NPTS = 7，类型= 1，PI1 = 2，PI2 = 1，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0.3，0.5，1.0，1.5，2.0， 2.5，3.0 C = 3.701，1.913，0.709，0.376，0.234，0.160，0.0

/

＆crset

！电荷原子3是由加入'克（R）'

！ r为1原子和原子2之间的距离！ E\_crg = 0.0 \*克（R）+ 0.0 \*（克（R））\*\* 2 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 3，CECT = 0.0,0.0

/

＆crset

！电荷原子4是由加入'克（R）'

！ r是原子1和原子2之间的距离。

！相同的功能，可反复施加到其它原子AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 4，CECT = 0.0,0.0

/

其结果，原子2，3和4的电荷改性基于原子1和原子2（R12）之间的距离：Q2 = q2,0 - （R12 F（R12），Q3 = q3,0 + G ）和Q4 = q4,0 + G（R12）。总电荷迁移能量是ECRG = C1中，f（-f（R12））+ C2中，f（-f（R12））2 + C1，GG（R12）+ C2，克（克（R12））2，其中C1，F = 0.0，C2中，f = 113.69，C1，G = 0.0和c2，G = 0.0。

下面这个例子＃2显示了基于距离和角度电荷修饰。

＆crset

！这定义函数f类型= 1模式= 1，NPTS = 7，类型= 6，PI1 = 2，PI2 = 2，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.5，1.0，1.5，2.0，2.5 ，3.0

C = -7.506，-3.336，-1.946，-1.251，-0.8​​34，-0.556，0.0

/

＆crset

！电荷原子2为f（r）的加入！ r是原子1和原子2 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 2，CECT = 0.0,50.0之间的距离

/

＆crset

！这定义功能，G型= 3模式= 1，NPTS = 6，键入= 3，PI1 = 1，PI2 = 1，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.6283186，1.2566372，1.8849558，2.5132744，3.141593 ，C = 1.0，1.5995，2.1990，2.1990，1.5995，1.0，

/

＆crset

！然后，电荷原子2是用g相乘（THETA）

！ THETA是角度ATOM1-atom2-atom3 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 3，AT4 = 2，CECT = 0.0,100.0

/

＆crset

上面的例子定义了原子2负责修改规则，Q2 =（q2,0 + F（R12））克（θ123）。

充电搬迁能量ECRG = C1，FF（R12）+ C2，F（F（R12））2 + C1，gΔqg+ C2，G（Δqg）2，其中Δqg=（q2,0 + F （R12））（克（θ123）-1），C1，F = 0.0，C2，F = 50.0，C1，G = 0.0，C2，G = 100.0。本实施例＃3示出了基于两个距离和角度另一个电荷修饰。

＆crset

！这定义函数f类型= 6模式= 1，NPTS = 7，类型= 6，PI1 = 2，PI2 = 2，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.5，1.0，1.5，2.0，2.5 ，3.0

C = -7.506，-3.336，-1.946，-1.251，-0.8​​34，-0.556，0.0

/

＆crset

！电荷原子2是由q\_hold = F（r）的，但它加入！的修改规则后剩下会做！施加因为类型> 5. AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 2，CECT = 0.0,50.0

/

＆crset

！这定义功能，G型= 3模式= 1，NPTS = 6，键入= 3，PI1 = 1，PI2 = 1，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.6283186，1.2566372，1.8849558，2.5132744，3.141593 ，C = 1.0，1.5995，2.1990，2.1990，1.5995，1.0，

/

＆crset

！对于原子2 q\_hold由克（THETA）乘以！由于类型<5，q\_hold加回到q\_2,0！在此之后的乘法。

AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 3，AT4 = 2，CECT = 0.0,100.0

/

＆crset

该示例定义负责修​​改规则：Q2 = q2,0 + F（R12）克（θ123）。充电搬迁能量ECRG = C1，FF（R12）+ C2，F（F（R12））2 + C1，gΔqg+ C2，G（Δqg）2，其中Δqg= F（R12）（G （θ123）-1），C1，F = 0.0，C2中，f = 50.0，C1，G = 0.0，和c2，G = 100.0。例如比较＃3例2。

下面这个例子＃4是举例＃3略有不同。

＆crset模式= 1，NPTS = 7，类型= 6，PI1 = 2，PI2 = 2，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.5，1.0，1.5，2.0，2.5，3.0，

C = -7.506，-3.336，-1.946，-1.251，-0.8​​34，-0.556，0.0

/

＆crset AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 2，CECT = 0.0,50.0

/

＆crset

！这定义功能，G型= 8

！例如＃3之间的区别，这是类型！函数g。

！不应该被添加q\_hold为原子2〜q\_2,0直到！修改规则的结束。

！因此，类型> 5。

模式= 1，NPTS = 6，类型= 8，PI1 = 1，PI2 = 1，PR1 = 0.0，PR2 = 0.0，R = 0，0.6283186，1.2566372，1.8849558，2.5132744，3.141593，C = 1.0，1.5995，2.1990， 2.1990，1.5995，1.0，

/

＆crset

！对于原子2 q\_hold由克（THETA）乘以！ THETA是角度ATOM1-atom2-atom3 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 3，AT4 = 2，CECT = 0.0,100.0

/

＆crset

！对于原子2 q\_hold由克（THETA）乘以！ THETA是角度ATOM1-atom2-atom4 AT1 = 1，AT2 = 2，AT3 = 4，AT4 = 2，CECT = 0.0,80.0

/

！由于没有更多的规则，q\_hold为原子2！加回终于q\_2,0。

定义的修改收费规则是Q2 = q2,0 + F（R12）克（θ123）克（θ124）。充电搬迁能量ECRG = C1，FF（R12）+ C2，F（F（R12））2 + C1，gΔqg+ C2，G（Δqg）2 + C1，g0Δqg0+ C2，G0（ Δqg0）2，其中Δqg= F（R12）（克（θ123）-1），Δqg0= F（R12）克（θ123）（克（θ124）-1），C1，F = 0.0，C2， F = 50.0，C1，G = 0.0，C2，G = 100.0，C1，G0 = 0.0，C2，G0 = 80.0。

4.采样和自由能

本章收集关于各种方式来（理想地在正则分布）执行或加速分子采样和估计或构象或“炼金”的变化的自由能的信息。

4.1。热力学积分

桑德有做简单的热力学自由能的计算，即使用PME或全身生于潜力的能力。当ICFE被设置为1，这样做的自由能变化热力学积分估计的有用信息将被计算出来。必须使用“多打磨器”的能力，以创建两个组中，对应于起始状态之一，和一个第二对应于结束状态;则需要为每个这两个端点的一个prmtop文件。然后混合参数λ使用的“镇定自若”和“不安”势函数进行插值。

现在有两种不同的方式准备了热力学积分自由能计算。首先是从Amber色的先前版本不变：在这里，所创建必须具有相同数目的原子的两个prmtop文件和原子必须出现在这两个文件的顺序相同。这是因为只有一个组是在分子动力学算法传播坐标。如果在初始状态下更多的原子比在最后，“哑”原子必须被引入到最终状态来补足差额。虽然有相当多的在选择的初始和最终状态的灵活性，但该系统能够从初始变形“平滑”到最终状态是一般重要。或者，您可以设置系统以使用下面介绍的软核潜力的算法。这将删除的要求编制“虚拟”原子和允许两个prmtop文件有原子数不同。

在一个自由能的计算，该系统根据一个混合电位（如在方程4.3或4.4，下）的发展。的自由能计算的本质是，记录和分析V0和V1的值的波动（即，什么的能量将是与端点电位）作为仿真过程。热力学集成（这是​​分析的一个非常简单的形式）的所要求的平均值，可以计算“上即时”（如在仿真过程）中，在一个运行结束打印出来。对于更复杂的分析（如本内特接受率方案），需要V0和V1的值的历史写出来一个文件，后来后处理这个文件来获得最终的自由能估计。

没有足够的空间在这里讨论的自由能模拟理论，有很多优秀的讨论在其他地方。[8，132，133]也有大量的最近的例子进行协商。 [134，135]这样的计算都要求，无论是在电脑的时间方面，在复杂的电平，以避免缺陷，可导致收敛差。既然有估计自由能没有一个“最好的办法”，砂磨机主要提供工具来收集所需要的统计数据。组装这些成最终的答案，并评估的准确度和结果的意义，一般都需要什么Amber提供本身以外的一些计算。这里的讨论将假定熟悉程度的自由能计算的基础一定水平。

的multisander功能的基本如下，但机制是真的很简单。你如下启动自由能的计算：

-np的mpirun 4 sander.MPI -ng 2 -groupfile <文件名>

由于有4 CPU总的在本实施例中，每个两组将与2的CPU的每一个并行运行。处理器的数量必须是2的倍数。该组文件可能是这样的：

-O -​​i MDIN -p prmtop.0 -c eq1.x -o md1.o -r md1.x -inf mdinfo -O -i MDIN -p prmtop.1 -c eq1.x -o md1b.o -r md1b.x -INF mdinfob

输入（MDIN），并开始协调文件必须为两组相同。此外，这两个prmtop文件必须有原子的相同数目的数，以相同的顺序（自坐标之一公共集将被用于两者。）的模拟将使用在第一prmtop文件中找到的群众;在经典统计力学，在坐标波尔兹曼分布是独立于群众因此这应该不是代表任何实际限制。

上输出，这两个重启文件应该是相同的，并且两个输出文件应该区别仅微不足道的方式如定时;应该有，除非能分解被接通在任何能源有关的量没有差异，（idecomp> 0;则只有第一组的输出文件包含到h∂V/∂λi的每个残基的贡献对于我们的例子，这意味着人们可以删除md1b.o和md1b.x文件，因为它们包含的信息也可在md1.o和md1.x.（这是一个很好的做法，但是，检查这些文件的身份，以确保没有什么出了问题。）

4.1.1。热力学整合基本输入

ICFE的基本标志自由能计算。 0跳过这种计算的默认值。该标志设置为1打开它们，使用式混合规则。（5），在下面。

clambdaλ为这个运行值，如方程。（6.21）和（6.22），下方。零对应于未扰动哈密顿（或第一两个multisander组）λ= 1对应于扰动哈密尔顿，或两者multisander组的第二位。

klambda式中的指数。（6.22），下文。

idecomp的标志上h∂V/∂λi的开/关分解接通每个残基级别。该德

0故障值关闭能量分解。值1打开分解，和1-4非化学键精力都加入到内部的能量（债券，角度，扭转）。值为2开启分解，和1-4非化学键能分别为加入鳗鱼VDW能量。通过该h∂V值/∂λi被纳入分解频率由NTPR确定

旗。这将确保所有捐款的总和等于所有总h∂V/∂λi值输出每NTPR步骤的平均值。所有的残基，包括溶剂分子，必须由RRES卡被选择为被考虑的分解。该RES卡确定哪些残留信息，最后输出。输出来在MDOUT文件的末尾。对于内部每个残基的贡献 - ，VdW-和静电精力h∂V/∂λi给出的平均值在所有（NSTLIM / NTPR）的步骤。在每个残留值的第一部分总输出由骨干和侧链原子进一步分解值低于紧随其后。

砂光机程序本身不计算自由能;它是由用户在几次运行的输出组合（在λ的不同的值），并以数字估计积分：

Z 1

ΔA= A（λ= 1）-A（λ= 0）=h∂V/∂λiλDλ（4.1）

0

如果你了解如何免费工作的能量，这不应该是在所有的困难。然而，由于需要λthat的实际值，和数值积分的确切方法，取决于该问题并在所期望的精度，我们没有试图这些预码到程序中。

最简单数值积分是在中点来评价被积：

ΔA'h∂V/∂λi1/ 2

这可能是做的就是正在发生的事情的一些画面了良好的第一件事情，但只是预期是准确的非常光滑或小的变化，如改变只是在某些原子的指控。高阶高斯求积公式一般都比较有用：

ΔA=Σwih∂V/∂λii（4.2）

一世

一些权重和正交点在所附的表中给出;其它式是可能的，[136]，但所列的高斯那些有可能是最有用的。式总是对称约λ= 0.5，以使λ和（1-λ）都具有相同的重量。例如，如果你想使用5点积分，您需要运行五个砂光机作业，λto设置0.04691，0.23076，0.5，0.76923，进而0.95308。（λ的每个值应该有一个平衡期以及一个采样周期;这可以通过设置ntave参数来实现）然后，将通过在表中所列的重量乘以h∂V/∂λii的值，和计算的总和。

当ICFE = 1和klambda有1它的默认值，模拟使用混合势函数：

V（λ）=（1-λ）V0 +λV1（4.3）

其中，V0为与原来的哈密顿潜力，V1是与扰动哈密尔顿的潜力。该方案还计算并打印h∂V/∂λi及其平均值;注意，在这种情况下，h∂V/∂λi= V1 -V0。这被称为线性混合，并且往往是你想要的，除非你正在原子出现或消失。如果一些扰动原子是“虚拟”的原子（没有范德华力方面，让你在做这些原子“消失”在扰动状态），式中的积。 4.1发散在λ= 1;这是一个温和的足够发散整体积分仍然有限，但是它仍然需要特殊的数值积分技术获得的积分的良好估计[133]桑德实现的处理这个问题的一种简单的方法：如果设置klambda> 1，混合规则是：

V（λ）=（1-λ）kV0 + [1-（1-λ）k]的V1（4.4）

其中，k是由klambda给出。请注意，这降低了均衡器。 4.3当k = 1，这是默认的。如果k≥4，被积仍然有限作为λ→1 [133]已经发现，设置k = 6的带消失组一样大色氨酸作品，但是使用软核选项（IFSC> 0），而不是一般优选。[ 137]注意h∂V/∂λi作为λ的函数的行为是不是单调的，当klambda> 1.你可能需要一个相当精细积分得到融合结果的积分，你可能要更仔细样品其中，h∂V/∂λi正在迅速发生变化的区域。笔记：

1.这种能力在磨光机是通过调用力（）例程两次每个步骤，一次为V0和一次V1实现。这增加了仿真的成本，但涉及极其简单的编码。

2.这是相当容易的TI运行计算时犯错误。它总体上是好的，开展短期内（比如50级）设置ntpr = 1。检查以下;如果任一测试失败，务必继续之前解决这个问题。

a）由V0和V1的重新启动文件应该相同。

b）如果你的差异比较输出文件，应该只有简单的差异。所有的能量，温度，压力等必须在两个文件中相同。使用QM / MM设施仿真可能会显示在对SCF的能量的差异，但可以肯定的是，总能量，以及所有的MM组件，是相同的。

3.式。 4.4被设计为具有在扰动哈密顿虚设原子，并且在常规哈密顿“真正的”原子。你必须确保这是当你设立的飞跃系统的情况。（见软核部，下面，对更一般的方式来处理消失原子，其中不要求空位原子的。）

4.一种该模型的共同应用是pKa值的计算，其中，电荷从质子突变为去质子化形式。由于与氧结合的H原子已经为零范德华半径（以Amber力场和TIP3P水），一旦他们的电荷被删除（在去质子化形式），他们真的那么喜欢哑原子。对于这种特殊情况，也没有必要使用klambda> 1：由于范德华术语来自扰动和未扰动状态缺失，质子的地位永远不能导致对h∂V/∂λi大的贡献，可以当一个从零范德华术语改变到有限的情况下发生。

5.实现要求所有原子的质量上的所有线程相同。要强制执行此，在第一prmtop文件（V0）发现群众被用于V1为好。在古典统计力学，配置的正则分布（以及因此

ñλI1，无线网络连接λI

1 0.5 1.0

2 0.21132 0.78867 0.5

3 0.1127 0.88729 0.27777 0.44444 0.5

5 0.04691 0.95308 0.11846 0.23076 0.76923 0.23931 0.28444 0.5

7 0.02544 0.97455 0.06474 0.12923 0.87076 0.13985 0.29707 0.70292 0.19091 0.20897 0.5

9 0.01592 0.98408 0.04064 0.08198 0.91802 0.09032 0.19331 0.80669 0.13031 0.33787 0.66213 0.15617 0.16512 0.5

12 0.00922 0.99078 0.02359 0.04794 0.95206 0.05347 0.11505 0.88495 0.08004 0.20634 0.79366 0.10158 0.3160​​8 0.68392 0.11675 0.43738 0.56262 0.12457

表4.1：横坐标和高斯积分的权重。

势能的）是通过在群众变化的影响，因此，这不应当构成限制。由于在第二prmtop文件群众被忽略，它们不必匹配在第一prmtop文件。

6.特殊护理需要使用振摇原子的力场参数在两个端点不同时作出。相同的键键必须在这两种情况下被震动，和平衡键长也必须相同。确保这一点最简单的方法是使用noshakemask输入从被扰动的区域去除抖动。您必须手动做到这一点，作为当前的代码不具备的“不安”和“泰然自若”原子内部的任何想法。

尤其是，特别小心需要采取当水分子即改变该区域的一部分。需要确保“的3点水域号码”是在两个V0和V1相同。这可能需要设置jfastw和/或建筑结构，使打磨机并不认为涉及的水分子实际上是刚性的水域。此外，只设置noshakemask可能不够，因为该标志不影响沉降例程处理刚性水域。

4.1.2。在热力学积分色情书刊潜力

软核潜力提供了Amber进行热力学积分计算的另一种方式。系统设置已经被简化，使得出现和消失原子可存在于同一时间和没有空位原子需要引入。两个prmtop文件，对应于所需转换的开始和结束状态（V 0和V 1）需要使用。存在于两种状态的共同原子的需要出现在两个prmtop文件相同的顺序，并且必须具有相同的起始位置。除了常见的原子，每个进程都可以具有任意数量的独特的软芯原子的，如通过scmask指定。范德华方​​程的修改版本用于平滑切换，关闭这些原子与他们共同的原子邻居非保税相互作用：

VV0，消失（4.5）

VV1，出现（4.6）

相比于上述的TI方法时，请参阅参考文献[137]为实施和性能测试的描述。需要注意的是，术语“消失”用在这里，但它可能会更好地说，原子目前INV0但不INV1的“脱钩”，从他们的环境：跻身“消失”原子没有改变，不出力的相互作用到h∂V/∂λi。如果消失原子是单独的分子（比如一个非共价结合的配体），这可以被看作是一个转移到气相。

独特的原子的所有键合相互作用在输出文件中（见下文）分别记录。涉及的至少一个出现或消失原子任意键，角度，二面角或1-4术语不受λ缩放和无助于h∂V/∂λi。因此，当使用软核势从两个进程输出将不相同。软核变换避免原点奇异效果，因此，线性混合可以（也应该）始终与他们使用。由于独特的原子成为高或低lambdas和它们之间的能量交换，从周围的环境分离和周围的溶剂变得低效，一个Berendsen式恒温器不应使用用于SC计算。施加到共同和独特的原子之间的键的任何SHAKE约束将模拟之前被除去，但独特的原子之间的键SHAKE约束都不变。的ICFE和klambda参数应被设置为1的用于软核运行和期望的λ值将由clambda指定。当使用软核势，λ值应该被拾取，使得0.01 <clambda <0.99。此外，以下参数可用来控制的TI计算：

IFSC标志的软核势

= 0 SC电位不使用（默认）

= 1 SC的电位被使用。需要注意的是一个不同的设置是必需的，因此对于非软核仿真prmtop文件无法与软核的潜力，反之亦然一起使用。

scalpha的α参数在4.5和4.6，其缺省值为0.5。其他值都没有经过广泛测试

scmask指定在ambmask格式此过程中独特的原子。此，与crgmask沿，是会经常在为V0和V1两个MDIN文件不同的唯一参数。它是有效的scmask设置为空字符串。在scmask原子的概要打印在MDOUT的末尾。

logdvdl如果设置为.NE。 0，期间的每一步都计算了所有∂V/∂λ值的摘要

运行将在模拟后处理的最终打印出来。

dvdl\_norest如果设置为.NE。 0，从由＆重量名称列表设定的位置限制的势能将不被计入h∂V/∂λi。这可以是在绝对结合自由能作为参考文献的计算方便。[138]请注意，约束的力常数被拉姆达划分如果软芯电位接通。此结果在约束在充分施加到任意拉姆达消失的原子。

dynlmb如果设置一个值.GT。零，clambda每ntave步骤增加dynlmb。此可用于具有动态变化的lambda执行模拟。

crgmask指定数目的原子的（在ambmask格式），将有其原子的部分

费设置为零。这主要是为了方便，因为它消除了需要建立与涉及拆除的部分费用TI计算不带电的原子额外prmtop文件。

在每个过程中的唯一原子力场势能贡献将分别在模拟过程中进行评估和整个系统的能量给予之后被记录：

15个原子，TEMP（K）= 459.76：系统的软核部分

SC\_BOND = 2.0634 SC\_ANGLE = 7.0386 SC\_DIHED = 4.2087

SC\_14NB = 3.3948 SC\_14EEL = 0.0000 SC\_EKIN = 16.9021

SC\_VDW = -0.3269 SC\_EEL = 0.0000 SC\_DERIV = -9.9847

所报告的温度计算为仅SC原子和独特原子小数目强烈波动。在头两行的能量包括涉及至少一个唯一的原子的所有术语，但SC\_VDW给出了对独特的原子的范德华能量只有这是受标准12-6 LJ势。软核/非软芯原子之间的范德华电位（由方程式4.5给出）是正规VDWAALS术语的一部分，并且被计为的dV /分升。这同样适用于SC\_EEL，它仅给出独特原子之间的静电相互作用，因为软核/非软芯原子之间静电（为其方程4.7使用）是常规的EEL能量的一部分。

SC\_DERIV是h∂V/∂λi从SC-电位的形式产生一个附加λ依赖性贡献。有关如何执行和设置计算的详细信息，请参阅在http://ambermd.org托马斯Steinbrecher写的教程。

4.1.2.1。使用软核静电一步转换

可替代地，首先去除原子电荷，然后在一第二的TI计算改变chargeless原子的范德华参数的两步法，砂磨机还具有用于周期性边界条件下单步转变实现库仑方程的软核的版本。这被自动应用于所有原子scmask及其与常见的原子相互作用由下式给出：

q iqj

VV0，消失（4.7）

对于消失的原子。对于形式出现原子取代（1-λ）λ，反之亦然。这引入了新的参数β，其控制的潜在的“柔软性”。这是设置在经由输入的文件：

scbeta参数β为4.7。默认值为12A2，其他价值还没有被广泛的测试。

随着使用的软核范德华和静电相互作用，系统之间任意修改单TI的计算是可能的。然而，由于引入了不寻常的势函数的形式，它并不总是清楚的是，单步计算将收敛超过一个分成几个步骤更快。参考。 [139]包含了诸如单步TI计算性能的详细信息。

4.1.3。为收集计算FEP势能差

除了上述的热力学集成功能，砂光机也可以在自由能模拟收集势能值运行为通过例如后处理贝内特接受率方案。这将使得在模拟过程中打磨器计算在给定的点的系统的总势能因为这将是在此构象不同的λ值。此功能是通过控制：ifmbar如果设置为1（默认值= 0），为后处理后产生的额外的输出。

bar\_intervall计算势能每bar\_intervall步骤（默认值= 100）bar\_l\_min最小λ值（默认值= 0.1）bar\_l\_max最大λ值（默认值= 0.9）

bar\_l\_incr增量由最小值和最大值（默认值=之间增加λ

0.1）

这种能量采集通常是一个普通的自由能计算的一部分（用ICFE = 1，IFSC = 1），涉及在不同的λ值模拟。激活此功能将不会对仿真轨迹，这将根据预置clambda值演变的任何影响，它仅仅是一个簿记方案，消除以后后处理输出文件的必要性。

4.2。伞采样

即砂光机内访问另一个自由能量是计算的平均力电位（至少对于简单的距离，角度或扭转变量）利用伞取样的能力。的基本思想如下。你的系统添加一个人工的克制使它偏置来样在一定范围内的值的一些协调，和你保持轨道的模拟在这个坐标值的分布。然后，您反复最小偏置潜力的移动到感兴趣的协调不同的范围，并进行更多的模拟。这些不同的模拟（通常称为“窗口”）必须有一些重叠;即，在坐标任何特定的值必须在一个以上的窗口被采样到一个显著的程度。事实后，可以去除偏见的影响歌唱潜能，构建的平均力的潜力，这是沿着选择的自由能量分布坐标。

基本思想已经在许多地方被提出，[108-110，140，141]和在此将不再重复。在砂光机的实现如下两个主要步骤。首先，限制进行设置（使用距离和角度约束文件）和DUMPFREQ参数用于创建包含采样的克制价值坐标“历史”的文件。第二，这些历史文件的集合进行分析（使用所谓的“加权直方图”或个唱方法[108-110]），以产生的平均力的潜力。与热力学一体化，砂光机程序本身并不计算这些自由能;它是由用户在多个窗口的输出组合成一个最终结果。对于很多问题，由Alan Grossfield（http://membrane.urmc.rochester.edu/）编写的程序都非常方便，而且砂光机输出文件与这些代码兼容。分析的其它方法，除了个唱，也可被使用。[142]

一个简单的例子。低于输入显示如何的平均力的电位中的一个窗口可能进行。感兴趣这里的坐标是在RNA双链体碱的智角度。这里是MDIN文件：

阴气扭转角伞抽样测试

＆CNTRL

nstlim = 50000，切= 20.0，IGB = 1，saltcon = 0.1，ntpr = 1，ntwr = 100000，NTT = 3，gamma\_ln = 0.2，NTX = 5，艾力斯特= 1，NTC = 2，NTF = 2，TOL = 0.000001，DT = 0.001，NTB = 0，nmropt = 1 /

与重量型='DUMPFREQ'，istep1 = 10 /

与重量型='END'/ DISANG = chi.RST

DUMPAVE = chi\_vs\_t.170

在＆CNTRL名称列表的项是非常标准的，并且在这里并不重要，除了指定nmropt = 1，这允许定义限制。（该变量的名称是一个历史产物：距离和角度限制最初引进以允许进行NMR相关的结构计算，但他们也对案件非常有用的，像这样的，什么都没有做核磁共振。）该DUMPFREQ命令用于请求创建以保持扭转角的值的单独的文件;这将在DUMPAVE文件重定向命令中给出的名字chi\_vs\_t.170。

扭转角约束本身在chi.RST文件给出：

＃扭力限制为2残留驰

＆RST IAT = 39,40,42,43，R1 = 0，R2 = 170。，R3 = 170。，R4 = 360，RK2 = 30。，RK3 = 30，/

IAT的变量给出定义感兴趣的扭转的四个原子的原子数。我们设定R2 = R3和RK2 = RK3以获得谐波偏压星的潜力，用最少的在170 O操作。值R1和R4应远离170，从而电势基本上是谐波无处不在。（它不要求偏置唱潜力是谐波，但Grossfield博士的程序假定他们，所以我们执行在这里。）后续运行将在潜在的改变最小为170多个其他​​值，创建其他chi\_vs\_t文件。然后将这些文件将被用于创建的平均力的潜力。请注意，传统定义的“力常数”，是值的两倍RK2，那Grossfield程序使用以度，而不是弧度力常数。所以，你必须0.0006092（= 2（π/ 180）2）使用这些程序，乘以RK2执行单元转换得到扭转克制等效力不变。

4.3。自导朗之万动态

自导朗之万动力学（SGLD）被设计来增强构象搜索效率在任何一个分子动力学（MD）模拟（当gamma\_ln = 0）或朗之万动力学（LD）模拟（当gamma\_ln> 0）。该方法适用于模拟，加速更有效的构象采样系统的运动过程中计算出的引导力。[143] [144] SGLD的构象分布可以重加权制作规范的总体均值[145，146] [144]。引导力可应用于从开始原子isgsta到原子isgend仿真系统的一部分。引导力的强度是由两种或tempsg定义sgft。较小的sgft会产生的结果更接近于正常的MD或LD模拟。Amber12日开始，tempsg被重新定义为是堪比高温模拟在TEMP0 = tempsg的构象搜索能力。通常情况下，tempsg或sgft设置为加速缓慢事件实惠的时间尺度的极限。一个SGLD仿真的构象分布可转化为通过重加权一个正则系综分布。的重加权的信息从模拟输出打印出来。此外，力动量基于SGLD算法（SGLDfp）[146]允许的构象搜索被加速，而正则系综分布来编程和维持。

SGLD可用于复制品交换模拟（RXSGLD）实现提高采样而不升高温度。相反，sgft或tempsg为不同的副本不同。对于RXSGLD的详细说明见4.6.12。

isgld的默认值为零禁用自引导; isgld = 1将开启SGMD / SGLD方法加快构象搜索和isgld = 2将打开SGLDfp法[146]，以十个分量一个合奏分布。

tsgavg为导向力计算本地的平均时间（皮秒）。默认0.2皮秒。较大的值定义较慢的运动得到加强。

4.3。自导朗之万动态

sgft指导因素。定义的指导力量，当tempsg = 0的实力。默认1.0当gamma\_ln> 0和0.2时gamma\_ln = 0。 tempsg> 0将覆盖sgft。

tempsg指导温度（K）。由于Amber12此参数细化为这相当于高温仿真TEMP0 = tempsg的构象搜索能力。例如，通过塞汀tempsg = 500K，一个SGMD / SGLD模拟将加快构象搜索尽可能模拟温度上升到500K。默认0.0 K. tempsg不会被用于控制导向作用。 tempsg> TEMP0将加快构象搜索和tempsg <TEMP0将放缓的构象搜索。一旦tempsg设置，sgft会波动，达到构象搜索能力。

isgsta SGLD区域的第一个原子的索引。默认值1。

isgend SGLD区域的最后一个原子的索引。默认值是natom。

treflf参考低频温度。值0.0。 treflf是低频温度时没有引导力被施加到一个模拟系统（sgft = 0）。 treflf需要在SGMD / SGLD模拟的加权系数计算（isgld = 1），或在SGMDfp / SGLDfp模拟引导力计算（isgld = 2）。当treflf = 0，treflf西港岛线在模拟过程中进行估计。 treflf的实际值可以增加在加​​权系数计算或SGMDfp / SGLDfp模拟的准确性。

fixcom选项以去除质量中心的净翻译。对于有限的系统中，

通常更方便的质量固定的中心。默认0。当fixcom> 0，质量中心允许翻译。

SGMD / SGLD simulaitons的输出包含与在构象搜索和构象分布的重新加权增强以下属性：

SGLF = SGFT TEMPSG TEMPLF TREFLF FRCLF EPOTLF SGWT

SGHF = SGFF SGFD TEMPHF TREFHF FRCHF EPOTHF VIRSG

这些量定义如下instaneouse值：

SGFT：动量指导因素，

SGFF：强制指导因素。调整了SGLDfp模拟（isgld = 2）SGFD：强制倾销因素。调整在SGLDfp模拟（isgld = 2）TEMPSG：指导温度。

SGWT：称重自由能。 EXP（SGWT）是当前帧的加权因子。 VIRSG：引导力的维里。

TEMPLF：低频温度

TEMPHF：高频率的温度

TREFLF：参考低频温度。它是在SGFT = 0和TEMPSG = 0 TEMPLF。

TREFHF：参考频率高的温度。它是在SGFT = 0和TEMPSG = 0 TEMPHF。

FRCLF：低频力的因素

FRCHF：高频力系数

EPOTLF：低频势能

EPOTHF：高频势能

构象的重量由计算

重量= EXP（SGWT）= EXP（（（FRCLF \* TREFLF / TEMPLF-1）\* EPOTLF +

（FRCHF \* TREFHF / TEMPHF-1）\* EPOTHF + VIRSG）/（KBOLTZ \*温度））

 TLF0ê

无线EXPλLF-1）+ LF（λHFTHF0 -1）EHF WSG

TLF KT THF KT KT

为方便起见，两个脚本，sgldinfo.sh和sgldwt.sh，在AMBERHOME / bin目录，从砂光机输出的文件中提取SGLD属性和权重因子提供。例如，一个可以运行：sgldinfo.sh MDOUT

检查SGLD属性和运行：

sgldwt.sh MDOUT

在每次打印时打印帧的加权因子。一个可以指定TREFLF，例如，23.5 K和/或TREFHF，例如，278.2 K，更精确的加权因子：

sgldwt.sh MDOUT 23.5 278.2

TREFLF和TREFHF可以与sgldinfo.sh从SGLD模拟除SGFT = 0和TEMPSG = 0相同的条件下得到。不指定TREFLF和TREFHF，它们将被估计的计算。综平均属性通过重加权计算：

 N0W¯¯IPI

  无线

为SGLDfp（isgld = 2）的模拟，不需要重新加权。

4.4。有针对性的MD

目标的MD选项增加了额外的术语基于所述质量加权根能量函数意味着一组与参考结构中的当前结构的原子的平方偏差。使用-ref标志相同的方式被用于笛卡尔坐标约束（NTR = 1）所述参考结构中指定。目标的MD可具有或不具有位置限制使用。如果没有应用位置限制（NTR = 0），砂光机执行参考结构的基础上选择在tgtfitmask模拟结构的最佳拟合，并计算由tgtrmsmask选择的原子的RMSD。两个掩模可以是相同或不同的。这样，装配到结构的一个组成部分，但对结构的另一部分计算的RMSD（并因此限制力）是可能的。如果目标的MD是与位置限制一起使用（NTR = 1），仅tgtrmsmask应在控制输入给定的，因为该分子“嵌合”隐通过施加位置限制到在restraintmask指定原子。

能源项的形式为：

E = 0.5 \* TGTMDFRC \* NATTGTRMS \*（RMSD-TGTRMSD）\*\* 2

4.4。有针对性的MD

的能量将被添加到RESTRAINT术语。注意，能量是通过在tgtrmsmask（NATTGTRMS）中指定的原子数的加权。的RMSD是均方根偏差，并且质量加权。力常数是使用tgtmdfrc变量（见下文）中所定义。此选项可以与分子动力学或最小化使用。当目标的MD时，砂磨机将打印的当前值的实际和目标RMSD到输出文件中的能量摘要。itgtmd

= 0无针对性的MD（默认）

= 1采用有针对性的MD

= 2采用有针对性的MD到多个目标（乘有针对性的MD，或MTMD，见下节）

目标RMSD的tgtrmsd价值。缺省值是0。此值可在模拟过程中使用的重量变化选项改变。

tgtmdfrc这是有针对性的MD力常数。默认值是0，这将导致没有惩罚结构偏差无论RMSD值。注意，这个值可以是负的，这将迫使坐标远离参考结构。

tgtfitmask定义将电流之间用于均方根叠加原子

结构和参考结构。语法是C.章

tgtrmsmask定义将被用于均方根差计算（并因此限制力），如以上所概述的原子。语法是C.章

可以想见很多用途此选项，但几件事情应该被牢记。在此实现的目标的MD，目前只有一个参考坐标设置，所以没有办法迫使坐标为比一个参考其他任何特定结构。向移向基准的结构坐标组，一个人可能使用对应于输入和参考（inpcrd和REFC）之间的实际RMSD初始tgtrmsd值。然后可以使用的重量变化选项在模拟过程中，以减少此值0。移动的结构从基准距离，可以增加tgtrmsd到大于零的值。那么最小的这个能量项将在与相匹配的tgtrmsd值RMSD结构。请注意，许多不同的结构可以具有相似的RMSD值的参考，因此，人们不能确保增加tgtrmsd到一给定值将导致具有RMSD值的特定结构。在这种情况下，它可能是明智的使用的最终结构，而不是最初的结构，作为基准坐标集，并在模拟过程中减少tgtrmsd。为了解决这个问题，乘定位MD是现在在Amber色（仅砂光机）提供，并在下一章节中描述。作为一个额外的音符，将负力常数tgtmdfrc可以使用，但是这可能会导致出现问题，因为能量将继续减小，RMSD到参考增加。

也请记住，对于分子系统的相空间可以说是相当复杂的，而且这种方法并不能保证初始和目标结构之间的低能量路径将被紧随其后。这是可能的，如果约束能量变得太大，如果一个模拟结构和参考之间的低能量路径是不可访问的模拟变得不稳定。

还请注意，输入和参考坐标被预期以匹配prmtop文件和在同一个顺序原子。不计提对称作出的;通过120°甲基的转动将导致非零RMSD值。

4.5。乘针对性的MD（MTMD）

在Amber（仅砂光机）时，用户可以执行目标使用多个参考结构的MD的计算。每个参考可具有其自己的相关联的目标的RMSD值和力常数，其中每一个可以在时间独立地进化。此外，对于每个定义的目标掩模可能不同，并定位于任何给定的参考结构可用于某些或部分模拟的被激活。对于MTMD能量术语仅仅是将被计算为分子计算出的相对于给定的目标RMSD每个目标，并迫使该目标恒定的能量的总和。则能量将被添加到该限制术语。

要使用MTMD的MTMD输入文件使用-mtmd国旗在命令行参数指定的砂光机。该MTMD输入文件将包含在tgt名称列表（“＆TGT”），用于所使用的每个参考结构的一个实例。用户可以指定任意数量的参考结构。

4.5.1。变量在与TGT名称列表：

REFIN所使用的参考结构的文件名。的输入和基准坐标预期匹配prmtop文件和在同一个顺序原子。默认值是REFIN“，没有参考结构给出。

mtmdform如果MTMDFORM> 0，则参考坐标文件被格式化。否则，该参考坐标文件是未格式化的（二进制）文件。默认值是MTMDFORM在最近的名称列表，其中指定MTMDFORM分配到MTMDFORM值。如果MTMDFORM一直没有任何名称列表指定，默认为1。

mtmdstep1，对于这种结构mtmdstep2有针对性的MD运行的步骤/迭代MTMDSTEP1通过MTMDSTEP2。如果MTMDSTEP2 = 0，则TMD将通过运行结束运行，并且目标RMSD和力常数的值不会随时间变化。注意，第一步骤/迭代被认为是步骤0默认为MTMDSTEP1和MTMDSTEP2是在指定了MTMDSTEP1和MTMDSTEP2最新名称列表分配给它们的值。如果MTMDSTEP1和MTMDSTEP2没有任何名称列表中指定，它们默认为0。

mtmdvari如果MTMDVARI> 0，则力常数和目标RMSD将与​​步骤数目而变化。否则，它们是整个运行常数。如果MTMDVARI> 0，则MTMDSTEP2，MTMDRMSD2和MTMDFORCE2必须指定的值（见下文）。默认值是MTMDVARI在最近的名称列表，其中指定MTMDVARI分配到MTMDVARI值。如果MTMDVARI一直没有任何名称列表指定，默认为0。

4.5。乘针对性的MD（MTMD）

mtmdrmsd，mtmdrmsd2此参考目标RMSD。如果MTMDVARI> 0，则MTMDRMSD的值将MTMDSTEP1和MTMDSTEP2之间变化，这样一来，例如MTMDRMSD（MTMDSTEP1）= MTMDRMSD和MTMDRMSD（MTMDSTEP2）= MTMDRMSD2。对于MTMDRMSD和MTMDRMSD2默认值在指定了MTMDRMSD和MTMDRMSD2最新的名称列表分配给他们的价值观。如果MTMDRMSD和MTM-

DRMSD2没有任何名称列表中指定，它们默认为0.0。

mtmdforce，mtmdforce2这个参考的力常数。如果MTMDVARI> 0，则MTMDFORCE的值将MTMDSTEP1和MTMDSTEP2之间变化，这样一来，例如MTMDFORCE（MTMDSTEP1）= MTMDFORCE和MTMDFORCE（MTMDSTEP2）= MTMDFORCE2。对于MTMDFORCE默认值和

MTMDFORCE2是在指定了MTMDFORCE和MTMDFORCE2最新的名称列表分配给他们的价值观。如果MTMDFORCE和MT-

MDFORCE2没有任何名称列表中指定，它们默认为0.0。

mtmdninc如果MTMDVARI> 0和MTMDNINC> 0，则在MTMDRMSD和MTMDFORCE的值的变化被应用作为一个步骤的功能，与在目标值的每个变化之间NINC步骤/迭代。如果MTMDNINC = 0时，变化被连续地实现（在每一个步骤）。默认值是MTMDNINC在最近的名称列表，其中指定MTMDNINC分配到MTMDNINC值。如果MTMDNINC一直没有任何名称列表中指定，则默认为

0。

mtmdmult如果MTMDMULT = 0，与步数MTMDFORCE的变化值，那么在力常数的变化将线性插值从

MTMDFORCE→MTMDFORCE2的步数的变化。如果MTMD-

MULT = 1，力常数与步数发生变化，那么在力常数的变化将通过一系列乘法的定标影响，采用单因素，R，所有的定标。即

MTMDFORCE2 = R \*\* \*增量MTMDFORCE

增量次数的目标值的变化，这是由MTMDSTEP1，MTMDSTEP2和MTMDNINC确定。默认MTMDMULT是分配在最近的名称列表，其中指定MTMDMULT到MTMDMULT值。如果MTMDMULT一直没有任何名称列表指定，默认为0。

mtmdmask定义将被用于两者之间的均方根​​叠加原子

目前的结构与参考结构和均方根差计算（并因此限制力），如上面所述。语法是章C.Default为MTMDMASK是在最近的名称列表，其中指定MTMDMASK分配到MTMDMASK值。如果MTMDMASK一直没有任何名称列表中指定，默认为'\*'，用在配合和力的计算所有原子。 \

名称列表和TGT阅读每个参考结构。当REFIN名称列表语句=“（或REFIN不指定）被发现输入端。请注意，注释可以之前或之后的任何名称列表声明，允许注释和参考定义，自由混合。

4.6。操纵分子动力学（SMD）和Jarzynski关系

4.6.1。背景

贴片施加外力到一个物理系统，并驱动在一定时间内的坐标的变化。几个应用程序都来自克劳斯舒尔滕的群组。[147]，其中有问题的变化以恒定速度协调时间的应用在这个版本的Amber是编码。目前实施已完成在布宜诺斯艾利斯组达里奥·埃斯特林教授<dario@q1.fcen.uba.ar>马塞洛由马蒂<马塞洛marti@yahoo.com>和Alejandro克雷斯波<alec@qi.fcen.uba .ar>，并在佛罗里达州<roitberg@ufl.edu>的大学组阿德里安Roitberg教授在[148]

该方法应被看作是一把伞，其中采样约束的中心是随时间变化的，如下所示：

Vrest（T）=（1/2）K [X-X0（叔）] 2

其中，x可以是一个距离，角度，或原子或原子团之间的扭转。

这种方法可以用于随后驱动一个物理过程如离子扩散，构象变化以及许多其他应用。通过随时间（或距离）的力结合，广义的工作可以被计算出来。这项工作可以在使用所谓的Jarzynski关系来计算的自由能差异。[149-151]该方法指出，两种状态A和B之间的自由能差（在其广义坐标x的值不同）可以是计算公式为

EXP（-ΔG/ kBT的）= hexp（-W / kBT的）的iA（4.8）

这意味着，通过计算所讨论的两个状态之间的工作，和平均在初始状态下，平衡自由能可以从非平衡计算来提取。为了让使用此功能，SMD计算应该做的，从平衡模拟采取不同的起始坐标。这可以通过多次运行砂光机，或通过运行multisander来完成。有作用的下Amber分布在测试/罐目录各种模式的例子。

4.6.2。实现和使用

要设置SMD运行，在＆CNTRL名称列表罐子变量设置为1坐标的变化是从起始到nstlim步骤结束值执行。

以指定一个额外的“.RST”文件被用作在nmropt = 1约束的类型和条件。（请注意，罐子= 1内部设置nmropt = 1）的约束文件类似于核磁共振限制（参见第6.1节），但需要较少的参数。例如，下面的RST文件可以使用：

原子485和134之间的更改管理距离15 A到20 A

＆RST = IAT 485134，R2 = 15，RK 2 = 5000，R2A = 20。 /

4.6。操纵分子动力学（SMD）和Jarzynski关系

请注意，只有R2，需要R2a和RK2;使得谐波制动总是对称的，并且R1和R4是内部设定，使得抑制总是可操作RK3和R3设定为等于这些。一个SMD运行变化的角度，将使用三个IAT入口，一个不断变化的扭转需要四个。如核磁共振约束的情况下，组的输入也可使用，使用IAT <0并且限定使用IGR标志对应的组中。

输出文件从在核磁共振约束的情况下使用的基本上不同。它包含4列：X0（T），X，力的工作。这里的工作是作为计算的距离上集成的力量（或角度，或扭转）。这些文件可以以获得沿所选反应中的自由能协调使用Jarzynski平等被用于以后的处理。

例

下面的示例更改沿1000步两个原子之间的距离：

样品输入拉

＆CNTRL

nstlim = 1000，切= 99.0，IGB = 1，saltcon = 0.1，ntpr = 100，ntwr = 100000，NTT = 3，gamma\_ln = 5.0，NTX = 5，艾力斯特= 1，IG = 256251，NTC = 2，NTF = 2，TOL = 0.000001，DT = 0.002，NTB = 0，拍子= 300，TEMP0 = 300，罐子= 1 /

与重量型='DUMPFREQ'，istep1 = 1 /

与重量型='END'，/

DISANG = dist.RST

DUMPAVE = dist\_vs\_t

LISTIN = POUT

LISTOUT = POUT

注意，标志罐被设置为1，和重定向至dist.RST文件中给出。在这个例子中的输出文件dist\_vs\_t值写入每ISTEP = 1的步骤。

在本实施例的限制文件dist.RST是：

原子485和134之间的更改管理距离15 A到20.0

＆RST = IAT 485134，R2 = 15，RK 2 = 5000，R2A = 20.0，/

和输出dist\_vs\_t文件可能包含：

15.00000 15.12396 0.00000 -1239.55482

15.00500 14.75768 2470.68119 3.07782

15.01000 15.13490 -1246.46571 6.13835

15.01500 15.15041 -1350.03026 -0.35289

15.02000 14.77085 2481.56731 2.47596

15.02500 15.12423 -987.34073 6.21152

15.03000 15.18296 -1520.41603 -0.05787

15.03500 14.79016 2431.22399 2.21915 .......

19.97000 19.89329 4.60255 67.01305

19.97500 19.87926 4.78696 67.03652

19.98000 19.86629 4.54839 67.05986

19.98500 19.85980 3.75589 67.08062

19.99000 19.86077 2.58457 67.09647

19.99500 19.86732 1.27678 67.10612

在这个例子中，从15.0拉动到20.0（超过2 PS）的工作为67.1千卡/摩尔。人们会需要重复这个计算很多次，从不同的快照从最初的距离值约束的平衡轨迹开始。这可以用一个长MD或REMD模拟和后处理与ptraj提取快照来实现。一旦工作被计算，应使用等式进行平均。（6.27）来获取自由能差的最终估值。仿真数量，约束的实力，并变化率都是重要的因素。用户使用此方法前，应阅读相应文献。它建议在工作分布的宽度不为更快的收敛超过5-10％。使用multisander运行两个这些模拟在同一时间的一个例子是在$ AMBERHOME /测试呈现。在许多情况下，伞采样（见4.2节）可以是估计的构象变化的自由能更好的方法。

4.7。副本交换分子动力学（REMD）

在副本交换的方法，该系统（复制品）的非相互作用副本在一些独立变量的不同的值，如温度同时模拟。副本受到蒙特卡洛举动定期评估，从而影响自变量的值之间的交流。副本交换方法能够模拟在一个广义合奏 - 一个在其状态可以由非波尔兹曼概率进行加权。（但是，复制品交换的一个优点是在其使用的玻尔兹曼因子中固有的简单性）。因此，局部势能井可以不占主导地位，通过相位空间遍历因为陷入局部最小值的副本可以通过交换逃逸到一个不同的值自变量的。[152]多砂光机方法同时运行在一个单一的MPI程序的多个砂光机作业。这可以用来只运行未连接并行工作，但是它是更加有用以使用该作为复制交换法的一个平台。

在温度空间分子动力学（REMD）[152- 154]副本交换方法已经在该multisander提供框架的顶部得到执行。 Ñ​​非相互作用复本在N个独立的MPI基，其每一个都有其自己的一组输入和输出文件同时进行模拟。从每个MPI组中的一个过程被选择为形成另一MPI组（称为主组），其中交换是企图。

4.7.1。运行REMD模拟

N个副本首先在数组其目标温度来分类的。 N个副本（甚至用数组下标复本）的一半被选为交换启动。这些引发对他们的左，右的邻居每次runmd调用之后交替。在拓扑上，N个温度排序复制品形成一个环，其中的第一个和最后一个复制品是邻居。因此，N / 2个交换是试图在每一次迭代。目前的势能和

目标（TEMP0）温度在大都市型计算用于确定使交换的概率。如果交换所允许的一对之间，所述目标温度为两个副本在下次runmd呼叫之前交换。涉及的成功交换的每个副本的速度，然后由相关的前面的和新的目标温度的比例因子调整。汇率计算之后，runmd被称为继MDIN文件来执行MD。此runmd运行后，交换概率再次计算，依此类推。

启动副本交换仿真之前，应该确定目标温度的最佳设置，使交换比例大致是一个常数。这些目标温度确定副本间交换的概率，以及用户被称为文献中的各种因素，在交换概率的影响的一个更完整的描述。

每个副本需要（输入文件）或生​​成（输出文件）自己的MDIN，inpcrd，MDOUT，mdcrd，restrt，mdinfo和相关文件。名字都通过与-groupfile groupfile的选项在命令行上的groupfile的的规范提供的。该文件groupfile的包含每个副本或multisander情况下，每行一个（除了与意见没有多余的线条，它必须在第一列中的'＃'）的一个单独的命令行。选择复制品或multisander实例的数量，则-ng N命令行选项（在这种情况下，以指定N个单独的实例。）若处理器的数量（对于MPI运行）大于N（并且也是多种的N），每个副本或multisander实例将在多个处理器等于命令行由N注除以规定的总的运行，在groupfile的，-np选项目前忽略，即每个副本或multisander实例目前硬编码到处理器上的等效号运行。

例如，4-复制品REMD作业将需要4 MDIN和4 inpcrd文件。然后，可能groupfile的是这样的：

＃

＃multisander或副本交流群文件

＃

-O -​​i mdin.rep1 -o mdout.rep1 -c inpcrd.rep1 -r restrt.rep1 -x mdcrd.rep1

-O -​​i mdin.rep2 -o mdout.rep2 -c inpcrd.rep2 -r restrt.rep2 -x mdcrd.rep2

-O -​​i mdin.rep3 -o mdout.rep3 -c inpcrd.rep3 -r restrt.rep3 -x mdcrd.rep3

-O -​​i mdin.rep4 -o mdout.rep4 -c inpcrd.rep4 -r restrt.rep4 -x mdcrd.rep4

注意，不要求MDIN和inpcrd文件由它们的目标温度进行排序，因为副本的温度将不会保持在模拟期间排序。如上所述，在每个REMD迭代自动执行排序。因此，人们可以重新启动REMD仿真，而不从以前REMD运行修改重启文件（参见下面的有关重新启动REMD更多信息）。

确保（使用TEMP0指定）的目标温度是副本的MDIN文件之间唯一的区别是很重要的，否则REMD模拟的结果可能是不可预测的，因为每个副本可以执行不同类型的仿真。然而，为了容纳高级用户，输入文件没有明确比较。

4.7.2。重新启动REMD模拟

建议每个REMD运行生成一组新的输出文件（如mdcrd）的，但为了方便人们可以使用-A命令行，以输出附加到现有的输出文件。重新启动REMD模拟时，这可能是一个有用的选项。如果使用-A，即出席启动REMD模拟之前的文件在整个新的模拟追加到。请注意，这可能会严重影响对系统的性能所在的文件写作成为速率限制，虽然新实施REMD应该与此有所帮助。如果使用-O，存在的任何文件都在第一次迭代期间被覆盖，然后随后的迭代附加到这些新文件。

在一个REMD模拟结束，每个副本的目标温度是最有可能不，因为它是在模拟开始时相同（由于交换）。如果希望继续这一模拟，砂光机需要知道目标温度已经改变。由于目标温度在MDIN文件（使用TEMP0）通常指定，先前MDIN文件将所有需要进行修改，以反映每个副本的目标温度的变化。为了简化这一过程，程序将写一个REMD仿真期间的电流的目标温度如在启动文件的其他信息。当REMD模拟开始时，程序将检查是否目标温度存在于重新启动文件。如果存在，该值将覆盖目标温度中指定的文件MDIN使用TEMP0。以这种方式，可以从该组的启动文件重新开始模拟，程序将自动更新每个副本的目标温度，以从先前的运行对应于最终目标温度。如果目标温度是不存在（如将用于第一REMD运行的情况下），正确的值应该是存在于MDIN文件。

4.7.3。输出文件的内容

如上所述，在当前实施REMD的恢复输出和资讯（MDOUT和MDINFO）文件的正常行为。再次，要注意，在当前实现REMD的所有输出是目前由复制者ONLY，不受温度是很重要的！这相当于在记录CTRL名称列表变量被设置为1。设定repcrd = 0目前没有任何作用，会产生在输出文件中的警告消息。受温度便于轨迹数据后处理，标题行只是坐标之前写入每一帧。这个标题行的格式是：

REMD <副本＃><交流＃><步骤＃><温度>

PTRAJ将能够与该新的格式来读取轨迹。

已经从Amber11改变一件事是，下面的输出不再包含在默认情况下，MDOUT文件：

========================== REMD交换计算===================== =====

EXCH = 5 RREMD = 0

副本温度= 386.40 INDX = 2＃众议员= 1 EPot = -1518.88

合伙温度= 393.50 INDX = 3众议员＃= 3 = EPot -1485.53

都市圈= 0.456848E + 00，δ= 0.783404E + 00 o\_scaling = 0.99

兰特= 0.191995E + 00 MyScaling = 1.01成功= T

======================== END REMD交换计算====================== ==

这已被因为停用非常频繁交换的尝试，这已被证明可以改善温度空间混合，该MDOUT文件很快变得非常大，以及频繁输出减慢的计算。此外，本节没有提供比该remlog文件中找到更多有价值的信息。如果要强制输出文件本节打印，必须设置环境变量后，重新编译sander.MPI

AMBERBUILDFLAGS到 - DVERBOSE\_REMD。

4.7.4。使用副本交换时，从砂光机的主要变化

内MPI作业，如上所述，现在可以同时运行多个打磨作业，使得每个作业获得的总的处理器的一个子集。要运行multisander和副本交换，有三个命令行参数：

-ng指定砂光机奔跑（副本）的数量可以同时执行。需要注意的是，目前，副本的数目必须是处理器的总数（由MPI运行命令指定）的除数。必须在groupfile的提供输入和输出的文件信息（如在本节前面所述）。

-rem指定复制品交换仿真的类型。只有两个选项目前已经上市。 0，没有副本交换（标准MD）（如果在命令行中没有指定-rem默认行为）; 1，定期交流副本（需要-ng）。 3，哈密顿副本交换（需要 - NG）

-remlog指定一个日志文件的文件名。从该文件记录左至右，对于每个复制品与每一交换企图，速度比例因子（阴性如果交换尝试失败），目前的实际温度，电流势能，当前目标温度，以及新的目标温度。默认值是rem.log。

-remtype指定了remtype文件的文件名;此文件提供有关当前副本的运行有帮助的信息。水库运行REMD也打印水库信息。默认值是“rem.type”

接下来，是在＆CNTRL名称列表新的变量：repcrd此变量暂时禁用。

numexchg交流的尝试，默认为0的数量。

nstlim MD的步数\*交换尝试之间\*。需要注意的是NSTLIM不是REMD一个新的变量，但含义略有不同。所述REMD仿真的总长度将nstlim \* numexchg步骤长。

4.7.5。使用副本交换时的注意事项

虽然副本交换的许多变化已与砂光机测试，所有可能的变化都没有经过测试，该选项是供高级研究人员使用已经有标准的分子动力学模拟一个全面的了解。注意应创建REMD输入文件时使用。Amber将检查最明显的错误，但由于多路输出的特性文件出错的原因可能不是显而易见的。以下是唯一的东西，用户应该记住的一个子集：

1.副本的数量必须为偶数（以便所有副本都有交流的合作伙伴）。

2.每个副本TEMP0值必须是唯一的。

3.除TEMP0，MDIN文件通常应该是相同的。

4. TEMP0值不应在nmropt = 1重量变化部分而改变。

5.如Amber10的艾力斯特的值不必是1.如果艾力斯特是1，副本温度将从重启文件被读取。如果艾力斯特是0，副本温度将从输入文件被读取。这意味着不再需要用于inpcrd文件具有的速度。

6. groupfile的需要（这是不是在Amber8的情况下）。

7.如果使用高温，可能需要使用较小的时间步长，并可能限制，以防止顺式/反式异构或手性反转。

8.由于在高温下增加的扩散率，它可能是很好用的iWRAP = 1，以防止坐标变得过大，以适应在重启格式。

9.注意，最佳温度范围和间隔将取决于在系统上。用户强烈建议阅读文献在这个区域。

不支持REMD模拟10.恒压。这意味着NTB必须为0或1。

4.7.6。副本交换的例子

下面是对16个处理​​器的8复制品REMD运行的一个例子，假定有关环境变量已正确设置。

$的mpirun -np 16 sander.MPI -ng 8 groupfile的-groupfile

这里是groupfile的：

＃

＃multisander或副本交流群文件

＃

-O -​​rem 1 -i mdin.rep1 -o mdout.rep1 -c inpcrd.rep1 -r restrt.rep1 -x mdcrd.rep1

-O -​​rem 1 -i mdin.rep2 -o mdout.rep2 -c inpcrd.rep2 -r restrt.rep2 -x mdcrd.rep2

-O -​​rem 1 -i mdin.rep3 -o mdout.rep3 -c inpcrd.rep3 -r restrt.rep3 -x mdcrd.rep3

-O -​​rem 1 -i mdin.rep4 -o mdout.rep4 -c inpcrd.rep4 -r restrt.rep4 -x mdcrd.rep4

-O -​​rem 1 -i mdin.rep5 -o mdout.rep5 -c inpcrd.rep5 -r restrt.rep5 -x mdcrd.rep5

-O -​​rem 1 -i mdin.rep6 -o mdout.rep6 -c inpcrd.rep6 -r restrt.rep6 -x mdcrd.rep6

-O -​​rem 1 -i mdin.rep7 -o mdout.rep7 -c inpcrd.rep7 -r restrt.rep7 -x mdcrd.rep7

-O -​​rem 1 -i mdin.rep8 -o mdout.rep8 -c inpcrd.rep8 -r restrt.rep8 -x mdcrd.rep8

该输入指定REMD应使用（-rem 1）中，有8个复制品（-ng 8）和每个复制品2处理器（-np 16）。注意，处理器的总数应该总是副本的数量的倍数。

下面是Amber制作的样品rem.log文件的一部分：

＃复制Exchange日志文件

＃＃副本，速度比例，T，Eptot，TEMP0，NewTemp0，成功率（I，I + 1）

＃1交流

1 1.46 0.00 -541.20 269.50 570.90 0.00

2 1.06 0.00 -541.20 300.00 334.00 2.00

3 0.95 0.00 -541.20 334.00 300.00 0.00

4 1.06 0.00 -541.20 371.80 413.90 2.00

5 0.95 0.00 -541.20 413.90 371.80 0.00

6 1.06 0.00 -541.20 460.70 512.90 2.00

7 0.95 0.00 -541.20 512.90 460.70 0.00

8 0.69 0.00 -541.20 570.90 269.50 2.00

＃2交换

1 -1.00 0.00 -491.39 570.90 570.90 1.00

2 -1.00 0.00 -547.98 334.00 334.00 0.00

3 -1.00 0.00 -553.87 300.00 300.00 1.00

4 -1.00 0.00 -518.92 413.90 413.90 0.00

5 -1.00 0.00 -538.17 371.80 371.80 1.00

6 -1.00 0.00 -494.00 512.90 512.90 0.00

7 -1.00 0.00 -498.12 460.70 460.70 1.00 -1.00 8 0.00 -567.18 269.50 269.50 0.00

＃3交换

1 -1.00 0.00 -462.14 570.90 570.90 0.67

2 0.95 0.00 -539.83 334.00 300.00 0.00

3 1.06 0.00 -537.76 300.00 334.00 1.33

4 -1.00 0.00 -510.33 413.90 413.90 0.00

5 -1.00 0.00 -540.74 371.80 371.80 0.67

6 -1.00 0.00 -491.99 512.90 512.90 0.00

7 -1.00 0.00 -522.01 460.70 460.70 0.67

8 -1.00 0.00 -568.87 269.50 269.50 0.00

请注意，日志文件的部分为每个交换尝试写的。对于每一个交换，日志包含每个副本一条线。该行列出副本数量，速度的比例因子，实际瞬时温度，势能，旧的和新的目标温度，以及用于该温度和下一个较高温度之间交换当前的整体成功率。注意，速度，比例因子是-1.0，如果交换未成功。在这种情况下，旧的和新的目标温度将是相同的。

在这个特殊的例子中，所有的inpcrd文件是相同的，并因此对交换机1中所列的潜在能量是相同的。由于这个原因，所有的交流是成功的。此交换后，MD为nstlim步骤执行，和如此的势能不再相同在交换＃2。

注意，交换成功率可能会比前几个尝试期间1.0时，由于每一个特定的一对被认为是仅每隔一个尝试。成功率是用于对由交流尝试的总数，再乘以2以帐户为交替邻居除以接受交换的次数。

4.7.7。使用混合溶剂模型副本交换

本节介绍Amber的高级功能，目前正在开发中。[62，63]这是不是已经熟悉标准的副本替换仿真试图混合溶剂REMD计算之前应该有可能得到他们更多的体验。

对于大型系统，REMD变得棘手，因为跨越给定的温度范围内所需的副本的数量与度的系统自由的数量的平方根大致增加。认识到在具有显式溶剂施加REMD主要困难在于需要的，而不是每次模拟的只是复杂性的模拟的数量，我们最近开发出一种新的方法，其中每个副本被模拟在明确的溶剂中使用标准方法诸如周期性边界条件和使用纳入PME长程静电相互作用的。然而，交换概率的计算（它决定了温度的间隔，从而副本的数目）被不同的处理。仅接近的水分子的一个子集被保留，与通过连续表示暂时代替剩余部分。能量使用混合模型计算，并确定交换概率。那么原来的溶剂坐标将恢复和模拟收益为连续轨迹具有完全明确溶解。这种方式对交换概率的评价感知系统大小被大大减少，并需要更少的副本。

从现有的混合溶剂的模型的一个重要区别是，该系统是在整个MD模拟完全溶剂化的，并且因此分配函数和溶剂性能不应该由在交换计算中使​​用的混合模式的影响。此外，需要用于溶剂没有任何类型的限制，并且所述溶质的形状和体积可能改变，因为溶剂壳被用于在每一个交换计算上飞每个副本生成。由于计算相比，法向力评价很少执行的几乎没有计算开销参与。因而该混合REMD方法可以采用更加准确的连续模型被太计算要求在一个标准的分子动力学模拟的每个时间步使用。然而，由于用于交换的汉密尔顿从动态过程中使用的不同，这些模拟是近似的，并且不保证提供正确的规范合奏。

在每个交换计算磨光机将创建基于用于完全溶剂化系统中的当前坐标的混合动力系统。这是通过计算每个水中的氧气的距离至最接近的溶质原子，并通过增加最短距离排序的水完成。最接近numwatkeep保留和势能使用由hybridgb指定了GB模型计算。能量计算后，完全溶剂化系统恢复。

对于一个更完整的例子，用户将被定向到Ambertest目录下的hybridREMD测试用例（在rem\_hybrid子目录）。

用于交换的计算应该保留势能的计算明确的水域numwatkeep数。每次交换尝试之前，最接近numwatkeep海域将被保留（最接近溶质），其余的将被暂时移除，然后交换概率已经被计算后更换。默认值为-1，表示所有水域应保留（标准REMD）。 0值就直接Amber除去所有明确的水（如在MM-PBSA），而一个非零值，将导致一些水接近溶质被保留，其余被删除。目前是不可能选择用于确定哪些水域是“接近”溶质原子的子集。确定最佳numwatkeep值是当前研究的一个课题。

hybridgb指定哪些GB模型应该被用于计算所述剥离坐标的PE，相当于IGB变量。的1，2，和5被支持目前仅hybridgb值。

注意事项：此选项还没有被广泛的测试。以下将不预期无代码的进一步修改的工作：

1.只有水成像为创作剥离系统。护理应与二聚体（如DNA双链体）可采取，以确保在成像是正确的。

2.明确抗衡可能不应该使用。

3.隐溶剂模型的选择将很可能对得到合奏有很大影响。

4.7.8。水库REMD

到具有结构储层[155，156]执行REMD的能力已经在Amber被实施为版本10.虽然REMD可以显著增加的构象取样的效率，从而获得融合的数据仍然是具有挑战性的。这对于较大的系统中尤其如此，因为以跨越度系统中自由的数量的平方根的给定的温度范围内增加所需的副本的数量。另一个考虑是，肽的折率往往不作为依赖于温度为展开率，使得原生肽结构的搜索结果在较高的温度下副本的更多问题;在天然样结构被发现的情况下，将几乎总是被交换到较低的温度复制品，要求搜索过程的重复。此外，在REMD交换准则假定结构的玻尔兹曼加权合奏，这通常不是在一REMD模拟开始的情况。虽然交换标准最终将推动对结构的玻尔兹曼加权合奏每个副本，这实际上意味着，直到所有的副本都汇聚，没有副本都收敛。

储REMD是可显著提高收敛速度并降低标准REMD模拟的高计算开销的方法。结构（或容器）的集合体在高温下产生的，然后经由REMD链接到较低的温度。定期交流都试图在水库随机选择的结构和最高气温副本之间。如果结构储层已经波尔兹曼加权，[155]收敛显著增强作为较低温度副本仅充当重新重量储合奏 - 实质上所有的搜索已经从一开始就实现。这是相对于其中所有的副本同时运行标准REMD，以及运行长期模拟计算费用必须支付每即使只有几高温那些可以促进新盆地采样的副本。

这种方法的一个主要优点是，构象的融合合奏需要产生只有一次，只为一个温度。通常该温度应足够高，以促进能量壁垒交叉，但足够低，仍然有天然结构存在可测量分数。另一个优点是，与贮交流不必是时间相关的复制品的模拟;折叠水库发电过程中采样提供了多种天然结构的其他副本的事件。

它可能不总是可能的但是以产生结构的玻尔兹曼加权合奏（例如，用于在显式溶剂大分子）。在这样的情况下，可以通过仅修改储存和最高温度副本（见参考文献。？进一步的细节）之间的交换准则使用no​​nBoltzmann加权水库。如果在储存器的所有结构的重量被设置为1，这对应于在整个自由能风景一个完全平坦的分布。可替换地，权值可被分配给基于各种结构特性的结构。在当前实现中，权重是通过双面仓聚类，其中簇是由用户定义的二面角唯一配置确定分配给结构。

有迹象表明，涉及到水库REMD一些新的命令行参数：

水库-rremd类型使用。

= 0无水库（默认）

= 1玻尔兹曼加权水库

= 2非波尔兹曼加权储层，其中，假定在储存各结构的重量为1 / N

= 3非玻尔兹曼加权水库与二面角分级定义的权重。

-reservoir指定储结构的文件名前缀。水库结构文件应在重新启动文件格式MDRESTRT，并预计将按照格式<名> .XXXXXX，其中XXXXXX是一个6位整数，如被命名frame.000001。默认为“RESERV /帧”。重要提示：结构编号应在1开始。

-saveene指定包含结构的能量在水库（默认文件名是“saveene”）的文件。此文件必须包含格式的标题行：

<＃储层构造><水库T><#atoms>

<随机种子><速度标志>

如果速度标志= 1，则速度信息将被从贮存器结构的文件，否则读取（如果速度标志= 0）的速度将被分配给基于该储层温度的结构。标题行后应含有每个储存结构的势能的线。重要提示：对于二面角斌集群（rremd == 3）型水库REMD每个潜在的能量应遵循由油藏构造，属于集群＃。

-clusterinfo对于二面角斌集群（rremd == 3），此文件指定使用哪些二面角和binsize水库REMD，还有什么群集中的每个储结构属于。默认值是“cluster.info”。文件的格式如下：

<＃二面角>

<原子＃1><原子＃2><原子＃3>

。。

。。

。。

<原子＃1><原子＃2><原子＃3>

<原子＃4> [＃二面角]

<总＃集群><原子＃4> [二面角1]

<集群＃><重量>

<斌><斌> ... <斌#Dihedral角度> [第1组]

。。

。。

。。

<集群＃><重量>

<斌><斌> ... <斌#Dihedral角度> [＃集群]

第一行是将被分级的二面角，这些二面角的定义（使用4个原子砂光原子＃秒，从1开​​始），并为每个二面角箱柜尺寸以下的数量。接下来是总簇＃接着通过提供关于每个簇的信息的行：由二面角分箱所限定的群集数，重量和ID。该ID是由3个连续位整数，1为每个二面角。例如，一个结构属于第7组中的2与落入箱3和8会是什么样2二面角的重量：

7 2 003008

4.7.9。哈密​​顿副本交换

相反，在整个温度空间间距副本，还可以复制的空间在整个“哈密顿空间”。也就是说，每个副本都有不同的哈密顿，或能量的功能，和相邻的汉密尔顿之间发生交换的尝试。有许多的执行这些交换的尝试的方式，而且每一个具有不同的交换的成功概率。 REM 3中的groupfile的命令行 - 随着Sander和pmemd，哈密顿副本交换使用启用。该代码最初写由译林萌，被集成到砂光机，并从该研究小组阿德里安Roitberg由贾森·斯·怀斯和丹尼尔Dashti pmemd。

这种交换尝试通过交换坐标执行，导致了细致平衡方程

皮→J =分钟{1，实验值（-β1[H 1（2次）-H1（X1）〕 - β2[H 2（1次）-H2（×2）]）（4.9）

这里，状态i指的是组合[β1H1（1次），β2H2（×2）]和状态j指的是组合[β1H1（2次），β2H2（1次）]。该公式假设只有坐标交换副本之间交易，并允许温度不同，但温度不会在一次成功的尝试交换。由于温度不交换，速度从未成功交换尝试之后像他们是用T-REMD缩放。

4.7.9.1。自由能微扰

在4.9仔细检查，我们可以看到一个非常相似自由能

扰动[157，158]

ΔGa→B = -KBT LN [EXP（-β（EB -Ea））]（4.10）

我们可以看到，对于每个交换的尝试，所要求的ΔE在两个方向进行计算。为自由能（在两个方向）的值被积累，并在rem.log文件中的每个交换尝试时间报告。

为复制品交换自由能微扰（REFEP），多拓扑文件通常需要对应于一个炼金参数，λ，类似于热力学积分的值。附带AmberTools所述ParmEd程序可用于通过缩放电荷和/或范德华参数来生成所述中间拓扑文件。在这种情况下，因为座标交换，每个副本跟踪特定哈密顿和控制变量的设定，而不是configuations的序列。注意，这是T型REMD的相反的行为，其中复制品变温度，但保持配置的相同序列。

4.7.9.2。伞采样

哈密​​顿交换可以被用于执行使用核磁共振平以及限制复制品交换伞取样[159]。在这种情况下，该组文件的每一行需要不同的约束文件，其中的偏伞变化的中心。在这种情况下，每个副本跟踪一特定伞位置，而不是configuations的序列。请注意，这是T-REMD的相反的行为，其中复制品变温度，但保持configuations的顺序相同。

4.7.9.3。步骤运行H-REMD模拟

注：在运行哈密顿副本交换（H-REMD）之前，您应该熟悉温度副本交换（T-REMD）模拟。 H-REMD模拟也同样设置为T-REMD模拟。每个副本被线路上的groupfile的指定，并与multisander运行。每个副本由模拟控制参数在输入文件的不同任一（例如，对于恒定的pH复制品交换[160，161]或伞采样复制品交换[159]），或在拓扑文件（例如REFEP）参数。

•大多数HREMD设置类似于普通副本交易所MD（即TREMD）。需要一个groupfile的。副本的数量必须为偶数（以便所有副本都有交流的合作伙伴）。不支持REMD模拟恒定的压力。这意味着NTB必须为0或1。

•根据HREMD的类型，所有副本可以有不同的/类似的力场/控制变量

•在groupfile的副本的顺序是非常重要的。正如在所有HREMD模拟一般来说，最不同的哈密顿（副本）应该是邻居。因为这种方法是相对较新的，有在文献中关于复制品在哈密顿梯[162，163]的最佳位置非​​常有限的讨论。交换邻居由在groupfile的相邻线路（定义即每个副本交流“左”或“向上”与由线限定的复制品上述和交流“右”或“下”与副本由线以下的定义groupfile的）。

•对于编辑prmtop，例如，在FEREP的情况下，在AmberTools，parmed.py一个python脚本，这有利于Amber拓扑文件的修改。见AmberTools 12手册。

•虽然，H-REMD的打磨器的实施和pmemd略有不同，设置，输出格式，并且结果是相同的。

•在H-REMD，每个副本都有不同的哈密顿。相反的T-REMD，邻居复制品交换它们的构象，这意味着每个副本保持其初始哈密尔顿和没有必要进行后处理（即，使用ptraj或cpptraj）。

以使H-REMD在命令行上或在groupfile的每一行的-rem标志必须给出的值3（即，-rem 3）。像T-REMD，每个H-REMD模拟花费相同的输入文件（pH值恒定REMD，你还必须提供一个CPIN文件），并提供了相同的输出文件，包括rem.log文件中找到REMD信息。

在remlog文件打印输出从在T-REMD的remlog文件中找到显著不同。例如remlog为H-REMD输出如下所示：

＃副本Exchange日志文件

＃numexchg为10000＃REMD文件名：

＃remlog = remlog

＃remtype = rem.type

＃＃众议员，Neibr＃，TEMP0，POTE（X\_1），POTE（X\_2），left\_fe，right\_fe，成功，成功鼠

＃1交流

1 8 300.00 -12783.23 -12755.40 -16.39 0.00 0.00˚F

2 3 300.00 -12839.84 -12802.56 0.00 -0.05 2.00Ť

3 2 300.00 -12802.60 -12839.79 -0.04 0.00 0.00Ť

4 5 300.00 -12847.41 -12858.37 0.00 -0.78 0.00˚F

5 4 300.00 -12858.19 -12846.63 0.18 0.00 0.00˚F

6 7 300.00 -12859.65 -12833.42 0.00 0.30 2.00Ť

7 6 300.00 -12833.63 -12859.95 -0.21 0.00 0.00Ť

8 1 300.00 -12771.63 -12766.84 0.00 -16.23 0.00˚F

＃2交换

1 2 300.00 -12825.03 -13147.73 0.00 -0.62 0.00˚F

2 1 300.00 -13148.20 -12824.42 -0.47 0.00 1.00˚F

3 4 300.00 -13136.97 -12823.77 0.00 0.62 1.00Ť

4 3 300.00 -12823.32 -13137.59 0.44 0.00 0.00Ť

5 6 300.00 -12919.25 -13181.18 0.00 -0.41 1.00Ť

6 5 300.00 -13180.48 -12918.84 0.70 0.00 1.00Ť

7 8 300.00 -13162.39 -12775.37 0.00 0.16 1.00Ť

8 7 300.00 -12775.59 -0.22 -13162.55 0.00Ť0.00

...

的列，依次是副本数，这种尝试的交换伙伴，目标温度时，目前的结构的势能，所提出的结构的势能，通过4.10的所有交流所计算的自由能差（在哈密顿梯子或“上”）“左”，为往来的所有自由能的'权利'（或哈密顿阶梯“向下”），交易所尝试是否成功（T）或不（F）和平均成功率。对于每一个步骤，打印唯一的自由能值是那些试图交换副本之间。非交换对之间的所有自由能设定为0对于该步骤。因此，在“最终”自由能可以通过在remlog文件的各个方面，从最后两个交流求和找到。

4.7.9.4。一个例子

当运行的H-REMD，所述groupfile的格式是非常类似于在T形REMD，但具体细节取决于模拟的类型来执行。在REFEP的情况下，可能groupfile的如下所示：

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep0 -c inpcrd.rep0 -r restrt.rep0 -x mdcrd.rep0

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep1 -c inpcrd.rep1 -r restrt.rep1 -x mdcrd.rep1

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep2 -c inpcrd.rep2 -r restrt.rep2 -x mdcrd.rep2

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep3 -c inpcrd.rep3 -r restrt.rep3 -x mdcrd.rep3

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep4 -c inpcrd.rep4 -r restrt.rep4 -x mdcrd.rep4

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep5 -c inpcrd.rep5 -r restrt.rep5 -x mdcrd.rep5

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep6 -c inpcrd.rep6 -r restrt.rep6 -x mdcrd.rep6

-O -​​rem 3 -i FEPRE.mdin -o mdout.rep7 -c inpcrd.rep7 -r restrt.rep7 -x mdcrd.rep7

通知拓扑文件的区别在每种情况下，但输入文件保持相同。雨伞抽样的一个例子可能groupfile的如下所示：

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep0 -o mdout.rep0 -c inpcrd.rep0 -r restrt.rep0 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep1 -o mdout.rep1 -c inpcrd.rep1 -r restrt.rep1 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep2 -o mdout.rep2 -c inpcrd.rep2 -r restrt.rep2 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep3 -o mdout.rep3 -c inpcrd.rep3 -r restrt.rep3 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep4 -o mdout.rep4 -c inpcrd.rep4 -r restrt.rep4 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep5 -o mdout.rep5 -c inpcrd.rep5 -r restrt.rep5 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep6 -o mdout.rep6 -c inpcrd.rep6 -r restrt.rep6 -x mdcrd.re

-O -​​rem 3 -i USRE.mdin.rep7 -o mdout.rep7 -c inpcrd.rep7 -r restrt.rep7 -x mdcrd.re

在这种情况下，通知拓扑文件如何是相同的，但输入的文件在每种情况下不同（这是伞的中心被定义哪里）。像T-REMD，sander.MPI（或pmemd.MPI）通过下面的命令执行：

-np的mpirun 16 sander.MPI -ng 8 groupfile的-groupfile

请注意，启动MPI程序的特定方法可能取决于您的MPI实现。此外，pmemd要求每个副本至少2个线程，而砂光机将与仅有1工作。

4.7.10。 RXSGLD：使用自导郎之万动态副本交换

RXSGLD利用的指导力量，sgft或tempsg，定义副本。 SGLD仿真的复制品进行。请参考有关如何设置SGLD模拟的SGLD subsection4.3。当温度是所有副本是相同的，副本交换比率高，所以是构象搜索效率。 RXSGLD是SGLD或SGLDfp才达到有效的构象搜索，同时能够获得正则系综分配的替代方案。如果isgld> 0在打磨器输入文件执行副本交换模拟时设定RX​​SGLD被接通。

为了参考的方便，我们定义副本作为非相互作用相同的模拟系统，定义阶段，因为模拟条件其间复制品石棉水泥。在REMD，阶段是由不同的温度，而在RXSGLD，阶段是通过引导力的强度不同，由sgld或tempsg定义。例如，我们可以为各阶段分别设定tempsg = 300，310，325，345，370，400，440，和500K为阶段1〜8，而TEMP0 = 300K。在RXSGLD，温度在不同的阶段，可以是相同或彼此不同的，但是，它是首选，以保持所有温度相同才达到高复制品交换效率。

因为不同阶段的温度可以是相同的，该阶段被赋予了编号为1〜NREP。像REMD，每个RXSGLD轨迹文件是每个副本。从REMD不同，RXSGLD轨迹的帧被进行的以下内容的信息：

RXSGLD <副本＃><交流＃><步骤＃><阶段ID>

从RXSGLD输出包含以下几行：

TEMP0 = <TEMP0> SGFT = <sgft> TEMPSG = <tempsg> STAGE = <雄鹿ID> REPNUM = <代表＃> EXCHANG

RXSGLD轨迹可以用PTRAJ被处理的方式REMD轨迹一样，除了与台ID替换温度。例如，要提取台上1的轨迹，我们可以使用下面的命令：

ptraj rxsgld.top << EOF

trajin rxsgld.trj.000 rxsgldtraj rxsgldid 1 trajout rxsgld.trj.stag 1

EOF

4.8。自适应偏置医学博士，医学博士指导，并与REMD伞采样

4.8.1。概观

下面描述用于与反应相关联的自由能的坐标σ的计算中有用的套件的模块（R1，...，RN）（其被定义为原子位置R1的平滑函数，...，RN）：

F ，

（角括号表示系综平均，KB是玻尔兹曼常数，T是温度），它也经常被称为的平均力的潜力。

具体而言，提供了新的框架，以平衡伞抽样和受控的增强由早期的实现（本手册中前面所述）提供的功能分子动力学，用新的自适应偏置分子动力学（ABMD）方法沿着[164]属于一般伞抽样方法与时间相关的潜在类别。这种方法首先由胡贝尔，Torda和van Gunsteren（本地标高法[165]）在分子动力学（MD）的背景下，由王某和朗多在Monte Carlo模拟[166]的背景下出台的。更近的方法包括自适应力偏压方法[167]，并且metadynamics方法[168，169]。所有这些方法估算的实现的演进的合奏坐标反应的自由能，并使用该估计来偏置系统动态变平的有效自由能的表面。总的来说，这些方法都可以被认为是伞取样方法与改进的潜力。

该方法ABMD尝试增长加快和简化metadynamics方法与精度可控自由能计算出来。它的特点是在时间上有利的缩放，并且只有少数（二）的控制参数。它被配制在下面的等式计：

d2ra∂

马DT 2 = FA +∂raU，

狌（T |ξ）kBT的

= G，

狋τF

其中，第一种表示支配普通的MD（温度和压力调节方面未示出）配有一个附加的力从时刻到来依赖偏压电位U增强牛顿方程（叔|ξ）[U（t = 0时|ξ）= 0 ]，其时间演化由第二方程给出。 G（ξ）是正定对称内核，其可以被认为是一个平滑狄拉克delta函数。对于足够大τF（洪水时间表）和足够小的内核宽度，偏置电位U（T |ξ）收敛到-f（ξ）当t→∞。

我们的数字实现ABMD方法涉及与利用三次B样条（或其产品）的沿采用了双内核重的离散偏置电位U（T |ξ）w.r.t. ξ，以及时间积分欧拉样方案。 ABMD承认两个重要的扩展，从而导致更均匀压扁奥福（T |ξ）+ F（ξ）由于“不断发展的”正则分布的改进抽样。第一个扩展是在精神上的多个相同

步行者metadynamics [170，171]。它相当于实施用同一地址W偏几种不同的分子动力学模拟（T |ξ），它通过进化：

狌（T |ξ）kBT的

=，

狋τFα

其中α标签不同的MD轨迹。第二个扩展是收集几个不同的MD轨迹，每个轴承自身的偏置潜力，如果需要的话，其独特的集体变，成“翻版交流”改良“交换”的规则[172-174]广义的合奏。这两个扩展优势，并导致至U（T |ξ）更均匀压扁+ F（ξ）。

为了评估和改进自由能的精度，ABMD模拟可能需要跟进平衡伞采样运行，这使得利用偏置电位的U（T |ξ）不变。这样的过程是在自适应伞抽样的精神非常多。有了这些运行，一个计算偏概率密度：

PB。

这里的想法是，如果作为ABMD运行中，f（ξ）+ U的结果（叔|ξ）= 0完全相同，则该偏置概率密度PB（ξ）是平坦的（常数）。在实践中，这是典型的情况并非如此，但人们可以使用PB（ξ）为“正确”经由自由能：

F（ξ）= -U（ξ）-kBT LN PB（ξ）。

这个程序先前已成功地用于计算精确的自由能的地图为一些分子，包括几个短的肽。

如果你发现任何有用的这些模块，我们想请你笑纳引用以下文件：五巴宾，C罗兰和C Sagui，“自由能计算自适应偏置分子动力学”，J.化学。物理。 128，134101（2008）。

4.8.2。反应坐标

反应坐标在可变部被定义（参见图4.1）。这部分必须包含一个类型关键字类型为String值和整数I（整数的个数取决于变量类型而异）的名单。对于某些类型的反应的坐标可变部也必须包含实数，R，其长度依赖于特定类型的列表。

以下反应坐标当前实施：

•类型=距离：两个原子，其指数从列表中我读之间的距离（A）。

•类型= LCOD：对在我从研发列表读取系数所列的原子之间的距离（以A）的线性组合。例如，I =（1，2，3，4）和r =（1.0，-1.0）限定1-2和3-4的距离之间的差异。

图4.1：反应的语法定义坐标：类型为字符串，i为整数的列表，r是实数的列表。

•类型=角：接合用索引i1和i2原子和原子与索引I2和I3的线之间的角度（以弧度表示）。

•类型=扭：二面角（弧度）由与索引I1，I2，I3和I4的原子形成。

•类型= COS\_OF\_DIHEDRAL：由原子与列表中的我的索引形成二面角余弦的总和。原子的数目必须是4的倍数。

•类型= R\_OF\_GYRATION：在我的列表中给出的索引原子回转（a）中的半径（质量加权）。

2

3 I =（1，2，3，4，0，3，4，5，0）！最后一个零是可选

4 R =（1.0，1.0，1.0，！组＃1，原子1

5 2.0，2.0，2.0，！组＃1，原子2

6 3.0，3.0，3.0，！组＃1，原子3

7 4.0，4.0，4.0，！组＃1，原子4

8 23.0，23.0，23.0，！组＃2，原子3

9 4.0，4.0，4.0，！组＃2，原子4

10

图4.2：MULTI\_RMSD变量定义的一个例子。

•类型= MULTI\_RMSD：RMS（以A，质量加权）原子的几组RMSDs的w.r.t.在R列表中提供参考位置。第i列表被解释为参与原子索引的列表。零点分开的组。一个原子可以同时输入多个组。在R数组预计将包含参考位置（无零哨兵）。实现使用文献中介绍的方法（和代码）。[175]。这种类型的变量的一个例子示于图4.2。两组这里定义：一个包括与（第一零之前在图3线4.2，号码）索引1，2，3，4中的原子和原子中的另一个具有索引3，4，5中的代码将首先计算属于第一组WRT原子（质量加权）RMSD（R 1）第r阵列中提供的参考坐标（第一12 = 4×3的它的实数;线4，5，6，7在图4.2）。接着，对第二组w.r.t.的原子（质量加权）RMSD（R 2）相应的基准坐标（在图第r阵列的最后9 = 3×3个元素。4.2）将被计算。最后，代码将计算变量的值如下：

值，

其中，M1和M2是在相应的组的原子的总质量。

•类型= N\_OF\_BONDS：

值，

p

其中求和运行在成对原子的p，RP表示距离对p的原子之间并且r0是在所测量的参数。在R数组必须包含被解释为R0恰好一个要素。在我的数组应该包含对参与原子的索引。例如，如果1和2是氧原子的索引和3，4，5是氢原子的索引和一种意图计算所有可能的OH键，第i列表必须是（1，3,1，4,1 ，要被计数5，2，3，2，4，2，5），也就是说，它必须明确列出所有对。

•类型=惯用手：UA，3•[UA，1×UA，2]

值=ΣA| UA，1 || UA，2 || UA，3 | ，

哪里

UA，1 = RA + 1 -ra

UA，2 = RA + 3 + -ra 2

UA，3 =（1-w）的（RA + 2 -ra + 1）+ W（RA + 3 -ra），

和RA表示参与原子的位置。在我的数组应该包含原子的索引和R数组可以提供w的值（0≤W¯¯≤1，默认值是零）。

•类型= N\_OF\_STRUCTURES：

值，

G

其中求和运行在原子团，了Rg表示组g w.r.t.的RMSD有一定的参考坐标和R0，G是有分寸的积极参数。在我的数组应该包含参加零分开不同群体的原子索引。第r数组的元素被解释为第一组的基准坐标

2type = N\_OF\_STRUCTURES

3i的=（1，2，3，4，0，3，4，5，0）！最后一个零是可选

4R =（1.0，1.0，1.0，！组＃1，原子1

52.0，2.0，2.0，！组＃1，原子2

63.0，3.0，3.0，！组＃1，原子3

74.0，4.0，4.0，！组＃1，原子4

81.0，！ R0为组＃1

923.0，23.0，23.0，！组＃2，原子3

104.0，4.0，4.0，！组＃2，原子4

115.0，5.0，5.0！组＃2，原子5

122.0）！ R0为组＃2

图4.3：N\_OF\_STRUCTURES变量的一个例子。

其次是其对应的R0;再其次是第二组的原子的基准坐标，接着是第二R0，等等。为了使演示更清楚，让我们考虑在图呈现的示例。 4.3。的原子团和基准坐标是相同的，如图所示的那些。 4.2。线7和图11。 4.3包含设置的阈值距离R0,1和R0,2的价值附加条目。为了计算变量，将码首先计算质量加权RMSD值R1和R2为两组-much像在MULTI\_RMSD区分，然后组合这些的方式类似，在N\_OF\_BONDS变量使用。

值。

换言之，变量“计数”匹配结构的数目（贴近于RMSD意义）与参考结构。

4.8.3。操纵分子动力学

的ncsu\_smd部分，如果存在于MDIN文件，激活操纵的MD代码（本身在文献中广泛描述的方法：例如见参考文献[176]和其中的参考文献）。除了变量第（S），下面是本节中确认：

•OUTPUT\_FILE = STRING：设置输出文件名。

•output\_freq = INTEGER：设置输出频率（MD步）。

必须有至少一个反应坐标本条中定义（即，必须有在ncsu\_smd部的至少一个变量款）。的转向MD代码要求附加的条目存在于变量小节：

•路径=（REAL | X，REAL | X，...，REAL | X）：在转向路径，其元素必须是实数或字母X.后者将通过该反应的值被取代的开头坐标的运行。该路径必须包含至少两个元素。有关于项的数量没有上限。元素定义用于转向的Catmull-Rom样条。

•伤害=（REAL，REAL，...，REAL）：这个变量指定谐波系数。如果提供一个单一的数，例如，损害=（10.0），那么它是整个运行常数。如果提供两个或更多的数字，例如，损害=（10.0，20.0），则谐波常数如下根据提供的值构建的Catmull-Rom样条。

为操纵的MD MDIN文件的一个例子示于图。 4.4。反应坐标这里是第5和第9原子之间的距离。弹簧常数在管线14整个运行设定常数和转向路径在第13行配置（在此上下文中的字母X表示“取在运行开始时的变量的值”）。该反应的值坐标，谐波常数和系统上执行的工作请求被转储到smd.txt文件中的每个50的MD步骤。转向路径构造的方式由path\_mode和harm\_mode关键字控制。在样条模式（默认）的路径是由通过给定的点样条经过近似;在线路模式的路径是由线表示

段加入控制点。

图4.4：为指导MD的一个例子MDI​​N文件。仅相关的部分被示出。

4.8.4。伞采样

以激活伞抽样码，则ncsu\_pmd部分必须存在于MDIN文件。所述ncsu\_pmd部分必须包含至少一个可变小节。除了变量，OUTPUT\_FILE和output\_freq条目前面介绍的带领MD的情况下认可等。对于伞采样，变截面（S）必须包含两个附加条目：

•anchor\_position = REAL：用于设置最低伞（谐波）潜力的位置实数。

•anchor\_strength = REAL：非负，设置谐波常数伞（谐波）潜在的实数。

对于伞采样模拟一个MDIN文件的一个例子示于图。 4.5。第一反应坐标这里是通过加入与第9和第9与第15原子（线12）的第5的线形成的角度。这是接近1.0弧度（线谐波抑制

13，使用强度10.0千卡/摩尔/ RAD2春季（第14行，anchor\_strength关键字）anchor\_position关键字）。该第二反应坐标请求图4.5的由第一，第二，第三和第四原子（线18，第i阵列）形成的二面角（类型=扭17行）。它是将与强度23.8千卡/摩尔/ RAD2（线19，在图20中。4.5）接近零约束。该反应的值坐标（多个）可以每50 MD步骤将pmd.txt文件倾倒。

北卡罗莱纳州立大学实施伞采样与Amber标准的副本交换MD本手册中前面所述正常工作。但是它假定的是，反应的数量和类型坐标（多个）是相同的所有副本。另一方面，既anchor\_position和anchor\_strength可以是用于不同的温度不同。为复制品交换的MD的输出文件（由output\_name中关键字在每个复制品的基础上设置）是温度的约束（或MDIN结合，因为有一到一个温度MDIN对应）。

4.8.5。自适应偏置分子动力学

实施有一个非常简单和直观的界面：如果任何一个ncsu\_abmd或ncsu\_bbmd部分是存在于所述MDIN文件中的代码被激活（那些“口味”之间的区别纯粹是技术和以后将变得清楚）。不像在ncsu\_smd和ncsu\_pmd情况下，反应的维度坐标（在ncsu\_abmd或ncsu\_bbmd部变量小节数）不能超过五（虽然三是已经几乎有用由于统计的原因）。

下面的项将被ncsu\_abmd（或ncsu\_bbmd）段中确认：

•模式=分析|伞|驱：设置执行模式。分析模式下的动力没有改变。这种模式的唯一影响是反应值（S）的坐标（s）是（有）甩每monitor\_freq到monitor\_file。在伞模式中，来自umbrella\_file偏置电位用来偏置模拟（τF=∞，偏置电势不改变）。洪水模式自适应偏置启用。

•monitor\_file = STRING：设置为反应其价值（S）的坐标（S）（连同偏置洪水模式潜在的幅度）转储文件的名称。

•monitor\_freq = INTEGER：输出到monitor\_file的频率。

8output\_freq = 50

9

10variable！第一

11type = ANGLE

器12i =（5,9，15）

13anchor\_position = 1.0

14anchor\_strength = 10.0

15end变量

16variable＃第二

17type = TORSION

图4.5：雨伞抽样的一个例子MDI​​N文件（仅限于相关部分全部提交）。

•时间表= REAL：τF，在皮秒的时间尺度的洪水（仅在驱模式下需要）。

•umbrella\_file = STRING：偏置电位的文件名（该文件必须存在的保护伞模式）。

洪水模式下，ncsu\_abmd部分的变量子还必须包含以下项目：

•分钟= REAL：反应所需的最小坐标值（必需的，除非反应坐标从下面的限制）。

•最大值= REAL：反应所需的最大坐标值（必需的，除非反应坐标从上面的限制）。

•分辨率= REAL：“空间”分辨率的反应坐标。

要访问洪水模拟的过程中产生的偏置电位文件时，NCSU伞片实用程序提供（它打印的本身就是一个简短的说明，如果与调用

--help选项）。

为ABMD的ncsu\_abmd味道的一个例子MDI​​N文件显示在图。 4.6。

图4.6：为ABMD一个例子MDI​​N文件（仅适用于相关的部分全部提交）。

反应坐标在线17所定义，18为第5和第9次的原子之间的距离（一个以上的反应坐标可能仅仅通过包含另外的可变小节被请求）。该模式被设定为驱从而使水浸时间刻度τF= 100ps的（线14）中的自适应偏置。的反应的感兴趣的区域的坐标被指定为-1Åand10A（线19）和分辨率之间被设定为0.5A（线20）。下界（-1a）可以为距离可变已被省略：零缺省值将在这样的情况下使用。该代码将尝试从umbrella.nc文件（12号线）加载偏置潜力，并将其作为的U值|在运行的开始（Tξ）。建在模拟过程中的潜在偏置将被保存到同一个文件（umbrella.nc）每次RESTRT文件写入的时间。然后，NCSU伞切片工具可以用来访问它的内容。在平衡跟进偏运行的MDIN文件看起来很像在图1所示的。 4.6，但随着洪水改为伞模式。

该ncsu\_abmd代码正常使用副本交换（即，-rem标志设置为1）。在这种情况下，显示器和雨伞文件是温度结合（不像，例如，需要后处理MDOUT和MDCRD文件）。如果砂光团数超过1（标志-ng大于一）和-rem标志被设置为零，将码运行多个步行者ABMD。在这两种情况下的数目和变量（多个）的类型（多个）必须在所有副本是相同的。

最后，ncsu\_bbmd味允许一个运行在不同的副本不同的反应坐标和不同的模式（分析，雨伞或洪水）（以及不同的温度下，如果需要的话）副本交换（AB）MD。为此，在-rem标志必须设置为零并且ncsu\_bbmd部分必须存在于所有MDIN文件。用于秩零（在组文件中的第一行）的副本的MDIN文件预计包含相比ncsu\_abmd情况作为附加信息（复制零这样MDIN文件的例子在图4.7中示出）。对于除零其他所有副本的MDIN文件不需要任何额外的信息，因此采取同样的形式在ncsu\_abmd味道（除了部分名称从ncsu\_abmd改为ncsu\_bbmd，从而激活一个略有不同的代码路径）。每个MDIN文件可能

定义其自身反应的坐标，如果需要具有不同的模式和温度。

图4.7：用于ABMD的ncsu\_bbmd味道的一个例子MDI​​N文件（只相关部分提出完整的）。

在第一个副本ncsu\_bbmd节以下附加项的认可：

•exchange\_freq = INTEGER：交换尝试之间MD步数。

•exchange\_log\_file =字符串：到交换统计文件的名称将被报告。

•exchange\_log\_freq = INTEGER：exchange\_log\_file更新的频率。

•mt19937\_seed = INTEGER：种子随机发生器（梅森倍捻机[177]）。

•mt19937\_file = STRING：该文件的名称到梅森捻线机的状态定期倾倒（为重新启动）。

该MDOUT，MDCRD，RESTRT，umbrella\_file和monitor\_file文件在启用ncsu\_bbmd运行当然MDIN结合。使用这种复制品交换的一个例子示于Ref.178。

4.9。弹性微移带计算

4.9.1。背景

在弹性微移法带（NEB），[179，180]的构象变化的路径近似用一系列描述路径分子的图像。最小化，以在固定在空间端点的图像的总系统能量，提供了一个最小能量路径。每幅图像的中间是由服务，以保持每个图像滑下的能源格局到相邻图像“弹簧”沿路径连接到一个和下一个图像。 NEB从平纹松紧带的方法得到，由埃尔伯和Karplus首创，它增加弹簧力，以能量表面的电位和最小化的系统的能量[181]。平原松紧带的方法发现低能量的路径，但往往偷工减料的能源格局。 NEB通过在垂直于路径的切线截断的方向的弹簧力防止切角。此外，从分子的潜在的力沿所述路径被截断，以使图像保持沿路径均匀隔开。这导致：

F =F⊥+ FK

F⊥=-∇V（P）+（（∇V（P）•τ）τ（4.11）

FK = [（KI + 1 |皮+ 1 -Pi | -ki |丕-Pi-1）•τ]τ

在那里，如果N是每个图象的原子数，F是图像i上的力，Pi为图像i的3N三维位置向量，k 1是图像之间的弹簧常数的i-1和图像I，V是所描述的潜在由力场，τ是描述该路径的3N维切线单位向量。

τ的最简单的定义是：

τ=（PI -Pi-1）/ |丕-Pi-1 | （4.12）

这个定义导致不稳定造成的发生，其中FK的幅度大于F⊥的幅度大得多扭结的路径。物衍生的更稳定的切线定义，以防止在该取决于能量，E相邻图像的路径扭结。[182]的弹簧常数可以是相同的所有图像之间，或者它们可以缩放到更靠近一起移动的图像过渡态的区域：[183]

4.9。弹性微移带计算

I F（EI> EREF），那么き= KMAX-Δk（-ei的Emax）/（的Emax -Eref）

否则き= KMAX-Δk（4.13）

这里的Emax为沿路径的图像的最高能量，EREF是较高能量端点的能量，并KMAX和ΔK与的单位长度的力单位的参数。因为弹簧力仅适用于沿所述路径的方向和因为能量表面的电位沿路径归零，计算相对不敏感的弹簧常数的幅度。必须注意然而采取，以选择的弹簧常数，这并不导致较高频率的运动比在感兴趣的系统中找到。[184]在每一步，算出了组成FK弹簧力之前，每个图像的邻居转动和翻译到自身找到RMSD最小值，基于系统的原子的子集，用户可以定义。以这种方式，每个图像仍连续MD模拟，以及坐标的通信可以大大减少。

路径的能量最小化是由一个事实，即力按切线方向截断，使得不可能确定拉格朗日复杂。[184]的共轭梯度最小化，因此，不能被用来找到最小能量路径。用于淬灭分子动力学的算法已被用于找到最小[180]根据该方法，平行于力的速度分量被保持，但垂直的分量被缩放：

我F（V•f>组合0），则V =（V•F）为否则V = X（V•F）为（4.14）

其中f是3N维单位力向量，v是3N维速度向量，x是小于一的比例因子。近来，使用通过根据牛顿 - 拉夫逊极小被描述了超线性最小化方法。[184]

的部分NEB（PNEB）实现是可用的，并且是当前支持[185] NEB的唯一形式。这种实现允许被应用到感兴趣的系统的一个用户定义的子集的NEB方法。它要求用户来定义系统的一部分施加NEB力解耦来，以及该系统对RMS配合相邻图像，以除去旋转和平移运动的部分。这允许NEB到在一个本地的过渡是需要的，或者在明确地溶剂化的系统的大型系统有效地使用。

正如在sander.MPI [186]以前的实现NEB，沿途最低势能路径系统能量的最小化是通过模拟退火来实现的。这不需要假设要启动的路径，但确实需要填充的最小能量路径所需的温度和时间长度的仔细判断。初始坐标可以具有叠加在起点和终点的结构的多个副本。当相邻结构是重叠的，切线，τ在每一个方向是0。这种情况下，显式地处理，这样的计算是稳定的。

4.9.2。准备输入文件NEB

NEB的能力内sander.MPI实现，并使用该multisander功能。输入prmtop和inpcrd文件NEB应该用飞跃来产生。为NEB需要作为最低为您的分子和表示该途径的每端有两个inpcrd文件的单个图像的prmtop。

下面是一些注意事项准备NEB输入文件：

1.务必检查端点坐标产生的prmtop文件是相同的。这可通过版本比较文件来完成。一prmtop必须被用于描述两个端点'inpcrd文件。

2.如果您有沿路径中间结构，你必须确保prmtop适合这种结构为好。

3.终点图像作为坐标的参考点，以及第一个和最后的图像保持固定在协调和沿路径能量的空间。没有模拟NEB优化过程中对这些进行，所以他们必须首先被很好最小化，以防止在图像的其余部分从构象转变发生之前迁移到局部最小值。选择图像的数量时，沿路径连接考虑到这一点。

Multisander需要输入groupfile的，其中的groupfile的每一行是为每个图像的MD模拟砂光机命令。每个端点图像的多个副本被用于初始模拟。如果中间体可用，用户希望包含它们，它们应该被顺序地在其中这些结构被认为是沿过渡路径出现的顺序端点构象之间添加。使用multisander运行NEB注意事项：

1.指定的CPU的数目必须是图像的数量的倍数。可以将标准的台式计算机上运行，​​但它通常将是更有效的，以在最少每个图像一个处理器的运行。

2.如果用户有权访问并行计算资源，也可以使用每幅图像的多个处理器。细心的标杆应该做的事来衡量计算效率之间的最佳平衡计算在每一步造成的通信开销每个图像和经济放缓的动态。

4.9.3。输入变量

ineb标志的微移松紧带。 0（默认值）表示没有弹性微移带将被使用。值为1表示正在执行NEB模拟。

tgtfitmask标志这台原子RMS适合每个图像的邻居给自己。这必须不包括溶剂，其中，由于扩散，重叠保不住。选择的原子越多，通信具有由每个珠子来完成。语法，这是在这里：C

4.9。弹性微移带计算

tgtrmsmask标志这台原子分离NEB力量PNEB。这可以设置为溶质，或原子的子集最好描述了经历要看到的构象变化，系统的区域的所有原子。语法，这是在这里：C

skmax春季（默认为100），从上面不变或KMAX。

如果skmin = skmax，使用skmin固定弹簧常数。否则，skmin从上方采取规模弹性系数（50默认情况下）。

TMODE如果1（默认值），使用修改后的切线定义，以防止扭结。对于任何其他值，使用简单（原件）正切的定义。

VV如果是1，使用verlet的最小淬火速度;否则，没有。 vfac缩放淬火速度verlet的算法因素。（默认为0.0）。

沿该路径运行初始加热样品输入文件。

下面是可用于执行NEB运行的初始加热步骤，例如输入文件。注意，输入和拓扑文件必须为每个胎圈相同的;输出，轨迹，重新启动和资讯文件的名称不应珠之间是相同的。

丙氨酸NEB与小K初始MD

＆CNTRL

IMIN = 0，艾力斯特= 0，NTC = 1，NTF = 1，ntpr = 1，ntwx = 500，NTB = 0，切= 999.0，RGBMAX = 999.0，IGB = 1，saltcon = 0.2，nstlim = 40000，NSCM = 0，DT = 0.0005，IG = 42，NTT = 3，gamma\_ln = 1000.0，拍子= 0.0，TEMP0 = 300.0，tgtfitmask =“：1,2,3”，tgtrmsmask =“：1,2,3 @ N，CA ，C“，ineb = 1，skmin = 10，skmax = 10，nmropt = 1，/

与重量型='TEMP0'，istep1 = 0，istep2 = 35000，值1 = 0.0，值2 = 300.0

/

与重量型=“END”

/

最重要的NEB特定行以粗体显示的类型。 tgtfitmask变量表示将用于RMS原子适合每个胎圈到它的邻居的图像在每个步骤。在这种情况下，残基1 2和3的所有原子被指定。所述tgtrmsmask变量表示该NEB力将被施加到原子。在这种情况下的残基1，2和3的主链原子被指定。在一般情况下，具有NEB力原子应用于它们应该是那些参与感兴趣的过渡。如果特定的过渡是不知道或有许多度涉及过渡自由度，可以简单地指定所有溶质原子。它不建议NEB力应用于溶剂原子。更多的例子，请参阅运行在$ AMBERHOME /测试/ NEB-测试用例目录，或见参考文献[185]。

4.9.4。对于NEB模拟重要注意事项

随着PNEB的实施，了解该方法的一些限制是非常重要的。该系统的唯一部分是模拟与NEB力，说明该系统的这部分沿过渡路径的最小势能景观移动。然而，这是不适用的NEB系统的一部分，不一定是沿着这个最小势能路径强制，必须注意对系统的这部分收敛。在系统中的这一部分的构象变化无疑加快，因为它响应于被施加NEB力系统的一部分。该系统的进一步的平衡可能需要做，如果用户希望检查的变化不是本地的NEB力施加到该区域。

小心必须注意到优化方法，以确保构象空间探索系统的NEB一部分，而所述非NEB部分的完整性保持不变。正如在所有NEB实现方式中，一般需要注意的是，随着系统大小的增加，自由度增加和构象变化变得更加难以量化。而NEB是不必要的反应坐标的方法，应注意分析得到的最小能量路径时作出。据reccommended该NEB运行次数的统计相关号码，以便最小能量路径的再现性（和收敛）进行研究。

4.10。加速分子动力学

4.10.1。背景

在化学，物理学和生物学的兴趣许多系统是由许多障碍较大分离亚稳态的存在为特征。正确地采样这些系统基于分子动力学，蒙特卡罗抽样或任何其他类型的动态模拟的是方法的挑战性。对于大多数感兴趣的生物系统，模拟时间被限制到纳秒微秒时间尺度，所以简单的分子动力学不能用于充分探索通过从初始最小高壁垒分离出的能量景观的部分。此外，对于大多数生物分子，能量景观有多个极小或势能阱具有高自由能的障碍，和分子动力学模拟中的系统被捕获在一个或另一个局部最小为模拟长时间。因此，热力学和为大的生物系统的兴趣的许多其它性能不能直接模拟由于分子动力学方法对于具有高自由能屏障系统的当前状态的nonergodic性质。

AMD是由一群麦克卡蒙加州大学圣地亚哥分校[187]推出了偏置电压。这是在实践中减少的地方壁垒的高度潜在的变形，允许calcula-

4.10。加速分子动力学

重刑发展要快​​得多。许多方法已被提出，以帮助这个问题，像复制品交换，metadynamics等的AMD表示了一个有趣的选择，因为它仅需要的系统的单个副本的演变，再加上它并不需要的任何先前的知识潜在的形状，即AMD并不需要在哪里障碍，鞍点甚至预计什么类型的配置更改或有必要通过一个特定的障碍穿越的信息。此外，AMD公司的一个有趣的特征是，所添加的电位的形状，节约了真钞的基本形状，使得最小值被保持为最小值和障碍被保留为障碍。在结果，增加在实践中的AMD潜在简单的修改的能量差之间的关系，因此，不同结构的采样的分布仍然与原始电势分布，可以通过重新称重准确恢复。

的电位的AMD修改由以下公式定义：

场V（r）\* = V（r）的+ΔV（r）的（4.15）

（EP-V（R））2（编-Vd（R））2

ΔV（R）= +（4.16）

（αP+ EP-V（R））（αD+埃德-V​​d（R））

其中，V（r）是正常的电位和VD（r）是正常的扭转潜力。 EP和Ed是作为参考的能量从该比较的计算的当前位置，因此，要施加到升压因子的关系平均电位和二面角能量。该条款αP和αD是决定成反比与升压应用实力的因素。用于α-的大值，则势感到任何点将基本上是相同的真正潜力用于α-接近于零的值，则势毛毯变得恒定，在此限制中，采样变成随机游走。升压的量感到在计算中的特定点，因此，依赖于电势和二面角能源的现值，这是在直接关联到多低的能量表面的结构被定位在那一刻。升压电位将成为势能面的较深区域成比例地更大，而这将是更高分，这在结果节约了潜在的基本形状，如前面提到的小。

AMD已经应用到的有趣的问题[188-191]一个巨大的多样性。我们最近采用AMD的实施Amber的牛胰蛋白酶抑制剂和不偏不倚毫秒MD模拟相比，显示出AMD是能够恢复正确的人口分布和显示了MD模拟良好的协议与实验数据[191] 。

4.10.2。AmberAMD执行

AMD已经在这两个砂磨机来实现，通过Romelia所罗门 - 费雷尔pmemd。该实现包括在一次独立地升压仅电位（IAMD = 2）或整个潜在的扭转术语的可能性（IAMD = 1）。它也允许的可能性，以提高整体潜力有一个额外的推动了扭转（IAMD = 3）。由AMD所产生的所有信息，必要时作重新称重存储在每个步骤变成一个载体，其刷新到一个日志文件（默认情况下amd.log）每一个坐标写入磁盘的时间，即每ntwx步骤。这是出于性能方面的考虑完成，因为写入磁盘始终是耗时且不宜做每一步。日志文件的名称可以通过运行时，呈Amber色使用命令行选项-amdlog被设置为一个用户定义的名称。我们目前的实现还允许用户延迟（或滞后）的升压的若干步骤，即仅与由变量amdlag定义的特定频率提高。 AMD的参数由以下变量指定：EthreshD（主编），ALPHAD（αD），EthreshP（EP）和alphaP（αP）。

4.10.3。准备AMD系统

如前面提到的，运行的AMD需要很少的参数的定义。 AMD的参数是基于所述系统，这是由一个短定期MD模拟，从该潜在和扭转能量的平均值可估计容易的可得的以前的知识来确定。从那里，能量的每自由度的规定量加入到这些值，在阿尔法的倍数的形式，设置EP和Ed的值被使用。下面的例子应该有助于澄清此过程。

平均二面角：611.5376（基于MD模拟）平均EPtot：-53155.3104（基于MD模拟）总碳原子= 16950蛋白残留= 64

对于二面角潜力：

每自由度近似能量贡献。

3.5 \* 64 = 224 3.5千卡/摩尔/残留物的价值似乎很好地工作ALPHAD =（1/5）\* 224 = 45 .2价值似乎运作良好

EthreshD = 224 + 611 = 835对于潜在总alphaP = 16950 \*（1/5）= 3390

为了以更低的提升你也可以使用0.15-0.19，而不是0.20（0.16工作之间的值

EthreshP = -53155.3104 + 3390 = -49765.3104

使用这些参数，在输入文件中的AMD的参数然后应设置为IAMD = 3，EthreshD = 835，ALPHAD = 45，EthreshP = -49765，alphaP = 3390，

要更高的加速度，通常简单地添加到的Eb（DIH）阿尔法的倍数。在IAMD = 3，EthreshD = 880，ALPHAD = 45，EthreshP = -49765，alphaP = 3390，高两个级别将由被定义则：IAMD = 3，EthreshD = 925，ALPHAD = 45，EthreshP = -49765，

要使用的AMD的参数被定义后，与AMD的MD运行可使用这些参数进行设置。根据模拟的进展，如在上面的例子中指定可以应用于更高增压。

4.10.4。对于AMD示例输入文件

输入文件的一个例子是以下内容：

AVP DT =带SHAKE，NPT AMD提升锅内DIH 2.0fs

＆CNTRL IMIN = 0，艾力斯特= 1，NTX = 5，

DT = 0.002，NTC = 2，NTF = 2，TOL = 0.000001，iWRAP的= 1，

NTB = 2，切= 12.0，NTP = 1，IGB = 0，ntwprt = 3381，ioutfm = 1，NTT = 3，TEMP0 = 310.0，gamma\_ln = 1.0，IG = -1，ntpr = 1000，ntwx = 1000，ntwr = 1000，nstlim = 2000000，IAMD = 3，EthreshD = 835，ALPHAD = 45，EthreshP = -49765，alphaP = 3390，

/＆埃瓦尔德·dsum\_tol = 0.000001，

/

4.10.5。更多信息

测试用例已纳入Amber色的分布情况，也是基于我们对BPTI进行的一项研究教程[191]，显示AMD的力量，其验证与对安东执行的相同系统上的毫秒运行，现在出现在Amber网站。我们鼓励用户读取的文件，以及按照本教程以获取更多信息。

4.11。恒定pH计算

的恒定pH分子动力学方法已在砂磨机用于与广义玻恩隐溶剂模型进行仿真得到执行由John蒙根。[192]使用恒定pH方法需要少量修改生成prmtop文件的过程中，以及代从prmtop文件的第二输入文件，描述滴定残基。

4.11.1。背景

传统上，分子动力学模拟已经采用恒定的质子国滴定残留物。这种方法有很多缺点。第一，分配质子化状态需要用于蛋白质的滴定基团的pKa值的知识。第二，如果任何这些pKa值的接近的溶剂的pH值有可能是充分表示在该pH值适当质子化状态的合奏没有单一的质子化状态。最后，由于质子化状态是恒定的，这种方法分离出来的pKa对构象的动态依赖和质子化状态。

在砂磨机实现的恒定pH方法来解决这些问题，通过质子的玻尔兹曼分布的蒙特卡罗抽样规定并发的分子动力学模拟。分布的性质由溶剂的pH值，其被设定为外部参数的影响。残余质子状态通过改变在质子化残基的原子上的部分电荷改变。

4.11.2。准备恒定pH系统

Amber为滴定ASP，GLU，组氨酸，赖氨酸，酪氨酸，和CYS的侧链定义。请参见下面如果需要其他滴定组。

通过准备您的PDB文件，你通常会用于LEAP使用开始。编辑PDB文件，用HIP替换所有组氨酸残基的名字（HIS，HID，或HIE）。更改所有ASP和ASH到AS4，所有GLU和GLH到GL4。在其他 - 赖氨酸，酪氨酸和CYS-具有相同的名称。这确保了prmtop文件将具有在质子化的每一个可能的点所定义的氢。请注意，这些改变应该只适用于你希望滴定残留。

与leaprc.constph命令文件运行的飞跃。此文件加载被用于参考化合物的所有参数。您可以加载用下面的命令文件：

来源leaprc.constph

这将加载ff99SB力场的蛋白质。此外，它加载特殊羧酸残余物库和力场修改，constph.lib和frcmod.constph，限定在每个质子化位置氢原子;同步和反两个氧，不当捻沿以防止它们转动到彼此。它还设置了GB溶剂化半径（PBradii）到mbondi2，这是用于参数参考化合物集。现在加载你编辑PDB文件，并继续像往常一样创建prmtop和prmcrd文件。改变这些参数应该由滴定参考化合物，并确保预测的pKa值匹配密切检查。

一旦你的prmtop文件，你需要生成一个CPIN文件。该CPIN文件描述了残基应滴定，并限定了可能的质子化状态和它们的相对能量。一个python脚本，cpinutil，提供生成此文件。它需要一个prmtop文件作为输入，与您希望在评估质子化过渡的GB模型一起在命令行上，而CPIN文件写入到标准输出。由于飞跃插入额外的氢，原子在原始PDB文件编号没有对应的prmtop文件。这是从你的prmtop文件，“prmtop”使用IGB = 5 GB模型生成CPIN文件的例子：

cpinutil.py -p prmtop -igb 5> CPIN

该cpinutil程序接受了许多修改其行为标志。默认情况下，所有残留的质子化状态0开始：去质子对ASP和GLU，为质子化赖氨酸，酪氨酸和CYS和双质子对他（即HIP）。初始子化状态可以使用 - 各国标志后跟初始子化状态的一个逗号和/或空格分隔的列表中指定（请参阅下面的更多质子化状态的定义），如下所示：

cpinutil.py -p prmtop -igb 5 - 各国1,3,0,0,0,1> CPIN

请注意，如果提供的状态列表，它必须是cpinutil发现的基础上把命令行上的限制滴定残留数完全匹配。的 - 系统标志可用于提供用于滴定系统的名称。这纯粹是化妆品和对你的仿真没有影响。

cpinutil.py -p prmtop -igb 5 - 系统HEWL> CPIN

许多标志可供其残留量都包含在CPIN文件过滤。在CPIN文件中的所有残基，并且只在CPIN文件中的残留物，将被滴定。一般它是安全的，以排除TYR和赖氨酸酸性模拟和GL4和AS4为基本模拟。 HIP应包括在所有除非常酸性模拟。需要注意的是，当前滴定N或C末端残基的支持。如果你有一个可滴定侧链的N或C末端残基，你应该明确地从CPIN文件排除。所述-resnum标志可被用来指定哪些残基数应保留;所有其他被删除。相反地​​，-notresnum标志可用于指定哪些残基数被删除;所有其他被保留。残基编号是指在PDB文件的编号，而不是滴定残基中的索引号。同样，-resname和-notresname可用于通过残余型进行筛选。例如，-notresname TYR，LYS将消除来自CPIN文件碱性残基。的-minpKa和-maxpKa标志可以用于过滤出残基，其参考pKas不满足该标准。例如，-minpKa 5.0将排除所有AS4和GL4残渣滴定。

4.11.3。在运行恒定pH

4.11.3.1。在运行恒定pH隐式溶剂

砂光机下运行的恒定pH拥有正常运行一些区别。在MDIN文件，必须设置icnstph = 1，打开恒pH值隐含的溶剂。 solvph用于设定溶剂的pH值。您还必须指定期限蒙特卡洛几步之遥，ntcnstph（对于周期为n，蒙特卡洛步骤进行每N步）。请注意，只有一个残基上的每个步骤检查，因此应该降低步骤期间作为滴定残基的增加，以保持对每个残基的恒定的有效步骤期间的数量。我们已经看到了相当短周期的好成绩，为100 fs有效期限每个残基的附近（例如ntcnstph = 5，DT = 0.002约10个残基滴定）。

为了避免必须计算非静电贡献质子化状态跃迁能量，该方法使用基于在Amber力场不同质子化状态的相对能量差校正因子。这些相对能量是在以下参数计算：

切= 30.0，IGB =＃，saltcon = 0.1，NTB = 0，DT = 0.002，nrespa = 1，

NTT = 1，拍子= 300.0，TEMP0 = 300，tautp = 2.0，NTC = 2，NTF = 2，TOL = 0.000001，

其中＃是传递给cpinutil程序的值。偏离这些参数，或从上面指定的力场或GB半径可能影响质子化状态，这将导致错误的结果的相对能量。如果必须从这些设置偏离，可以测试您的更改是否会导致运行长（多NS）的问题模型化合物的滴定，用溶剂pH值等于模型化合物pKa值。模型化合物是ACE-X-NME，其中X是AS4，GL4，静压，LYS或TYR。如果这些滴定预测模型pKa值（4.0，4.4，6.5，分别10.4和9.6，），则参数集是可能确定。如果没有，则必须更改参数设置或重新计算的相对能量（见下文）。

一些额外的命令行标志已被添加到砂光机，以支持恒定pH的操作。该文件CPIN必须使用-cpin选项来指定。此外，采样的质子化状态的历史写入由-cpout指定的文件名。最后，一​​个恒定的pH重新开始文件写入由-cprestrt指定的文件名。这是用于确保滴定残基跨越重启保留相同质子化状态。恒定的pH重新启动文件是一个CPIN格式文件，并重新启动运行时，应使用作为CPIN文件。它通常会比原始CPIN文件更长，因为它包含零数据的一定量的，由于在Fortran的名称列表的实施的限制。在模拟结束所创建的cprestrt文件和用于启动它将是RESSTATES阵列CPIN文件之间的唯一区别。需要注意的是，由于名称列表执行编译器的依赖，具有砂光机上编译系统中的使用编译器X的一个版本编写的cprestrt文件可能无法与砂光机的另一个版本的编译器编译Y.在系统B兼容

4.11.4。分析恒定pH模拟

作为模拟的进行，该被采样的质子化状态被写入到CPOUT文件。一个CPOUT文件的一部分，这里包括：

溶剂的pH值：2.00000

蒙特卡洛步长：2

时间步长：0

时间：0.000

残渣0状态：1

残留物1状态：0

残渣2状态：1

残渣3状态：0

残渣4状态：1

残渣5状态：0

残渣2状态：0

残渣4状态：0

残渣0状态：3

残留物1状态：0

残渣0状态：0

一个记录被写在每个蒙特卡洛一步。每个记录由一个空行终止。有两种类型的记录，全部记录（在该文件的顶部）和增量记录（单或双线，文件的其余部分）。在运行开始前全部记录写入和在哪里快照写入文件的轨迹时间步长（假设这些都是蒙特卡洛步骤）;三角洲记录都写在所有其他情况。这包括两行的Δ记录表示两步蒙特卡洛举动试图涉及相邻同步滴定残基。完整的记录指定每个残基的质子化状态，具有一定的补充资料，而增量记录只给出质子化状态上相应的蒙特卡洛步骤中选择的残留物。因此，假设ntwx是ntcnstph的倍数，在轨迹文件中的每个帧中的每个可滴定残基的质子化状态是通过在CPOUT文件的完整记录给出。请注意，在某些情况下，增量记录质子化状态可以是相同，在较早的记录：这表明蒙特卡洛质子移动已被拒绝。在CPOUT的残基数超过包括在CPIN文件的滴定残指数; CPOUT必须与CPIN到这些指数映射回原始系统一起进行分析。

Perl脚本calcpka.pl是作为一个例子解析器为CPOUT格式，并从CPOUT文件计算预测的pKa值的工具。它需要一个CPIN文件作为其第一个参数，其剩余的参数任意数量的CPOUT文件。例如：

calcpka CPIN [cpout1 [cpout2 [cpout3 [...]]]] [-o输出] \ [-t dump\_interval] [-ao dump\_output] [-po population\_output]

•输出包含在该系统中每个滴定残余一行：

偏移是预测的pK a和体系的pH之间的差。

PRED是预测的pKa。需要注意的是预测的计算假设恒基Hasselbalch滴定曲线。预测是最准确的，当偏移量的绝对值小于2.0。如果实验的pKa值已经为系统定义（参见以下），那么试验和误差值也打印出来。

压裂普罗特就是渣质子花费时间的分数，

过渡给出接受质子化状态转换的数目。需要注意的是转录

具有相同的总质子状态之间位数（例如顺式和反羧酸的质子化状态）不包含在此总。

平均总分子量质子是小数的质子化的总和。它的范围零和滴定残基的数目之间，并给出了分子作为一个整体的平均质子化。

•输出可以被重定向到与[-o输出]标志的文件，但被打印，如果这是留空到stdout

•如果dump\_interval设置，打印到stdout或“输出”的总输出保持不变，但额外的输出打印到dump\_output（默认名称“pKa\_evolution.dat”）为好。仿真被分解成的时间，其大小由dump\_interval，这是定义许多时间步如何被包括在每个间隔的整数定义定义块。对于每一个时间步长，累计数据/ pKas是一个头======= =======累积下打印，严格隔离数据的时间块一个标题下打印===== = CHUNK ======。

•每个残留对每个国家人口转储到population\_output（默认名称“populations.dat”），它告诉用户是出席与在该州投入在括号中的质子数每个状态的快照的分数旁边。一个例子如下所示：

人群：

剩余数状态0状态1状态2 ----------------------------

残渣：HIP 2 0.002（2）0.673（1）0.325（1）

在这个例子中，一个组氨酸残基进行滴定。状态0中，双质子化状态（由2括号中所指旁边）中，填充0.2％的时间（或时间0.002级分）。状态1，这是单独使用质子化的，被填充的时间（或时间0.673级分）67.3％，和状态2，这也是单质子化，被填充的时间32.5％（或时间0.325分数）。

4.11.5。恒定pH延伸到更多的滴定基团

有以定义新的滴定组恒定pH两个主要组成部分。首先，你必须定义在渣每个质子化状态的每个原子的部分费用。然后，你必须将每个国家的相对能量。

定义充电套

部分收费使用前厅和高斯最容易计算的。你必须建立一个模型来计算每个质子化状态收费。如果您定义的滴定组聚合物亚单位（例如氨基酸残基），您必须调整对已粘合的相互作用（包括1-4）原子与原子的电荷在邻近的残留物。对这些原子的费用必须改变，使他们在所有的质子化状态不变 - 质子状态，否则相对能量变得序列依赖性。对的氨基酸，这意味着所有的骨架原子必须具有恒定的费用。为这里定义的残基，我们任意选择在所有质子化的状态中使用的质子化状态的骨干收费。状态之间的总费用差异应保持1;我们通过调整β碳原子的电荷达到这一点。

计算相对能量

相对能量被用于校准，使得当一个模型化合物在pH等于其pK a为滴定，质子化和去质子化状态的能量（并且因此种群）相等的方法。不同的质子化状态的相对能量使用为不同的质子化状态定义的电荷集之间的模型化合物的热力学积分计算。模型化合物应该是小分子，它模仿滴定组感兴趣的粘结环境，以及用于该实验的pKa数据是可用的。例如，对于一个氨基酸的X模型化合物通常是ACE-X-NME;为配位体的模型化合物可能是游离配位体。热力学集成计算必须使用完全相同的参数和力场如您计划在恒定pH模拟使用进行。一旦该状态的相对能量是由热力学积分计算的能量差必须调整到占pKa值：越质子化状态的能量应增加pKaRT LN（10）。

例如，假设一个人开发人造氨基酸，艺术，用的pKa模型3.5和两个质子化状态：ARP，有一个质子和具有零质子ARD。计算如上部分费用后，你会构造具有序列ACE-ARP-NME模型化合物并生成那里的ARP指控被扰动的ARD值的prmtop文件。那么你可以使用砂光机到ARP和ARD之间进行热力学积分。假设这表明，相对于ARP ARD的能量为-6.3千卡/摩尔。您会分配的-6.3的相对能量，ARD和3.5 RTln（10）的ARP的相对能量。

测试滴定组的定义

大规模使用新的滴定组定义之前，这是一个好主意，在您的模型化合物进行恒定pH模拟，随着pH值设置为模型pKa值进行测试。

这样做需要一代CPIN的文件，所以这是一个很好的点来修改由cpinutil用滴定组定义的表。这些表中找到

$ AMBERHOME / AmberTools / src目录的/ etc / cpin\_data.py。该表是2 D阵列的Python字典。每个字典条目是定义一个滴定国家集团的数组。每个状态阵列由相对能量，相对质子化，并为国家的部分电荷，在该命令的。对于上述可能看起来像（简称为简洁起见收费清单）的例子中的条目：

“ARP”= [

＃状态0，ARP

[3.5 \* 1.3818，相对＃能量（300K）

1，＃相对质子

-0.4157，0.2719，-0.0014，0.0876，-0.0152，0.0295，]，＃部分收费

＃状态1，ARD

[-6.3，＃能源

0，＃质子

-0.4157，0.2719，-0.0014，0.0876，-0.0858，0.019，]

]

cpin\_data.py的顶部还包含其相应的pKas空格分隔残留名字符串。残留物中添加该模块需要这些字符串进行更新，以便cpinutil.py知道，这些残留物可滴定。增加更多的残留物cpin\_data.py时，请按照现有残留的模板。完成之后，必须重新安装源等/更新此Python模块，并将其放置在由cpinutil.py认可的路径。已经加入您的滴定组定义的表，你应该能够如上所述准备CPIN文件，运行模拟，并使用calcpka计算预测pKa值。由于模型化合物通常是非常小的，几十纳秒的运行很容易对这些测试访问。在一般情况下，要运行预测pKa值的变化的运行是的pKa单元的随pH的pKa接近长距离百分之几。在大多数情况下，热力学积分上述步骤产生期望的结果说明，但如果你的预测pKa值从模型pKa值显著不同，你可能需要调整你的相对能量，重新生成CPIN文件并重新运行测试，直到你取得良好的预测。

4.12。低模式（LMOD）方法

伊什特万Kolossváry的LMOD方法最小化，构象搜索，灵活的对接[193-196]现在完全Amber执行。 LMOD的核心是基于低频振动模式的特征向量以下的构象搜索算法。它已经被应用到计算化学领域，包括蛋白质循环优化灵活活性部位对接的光谱。

该LMOD程序的详细信息，并提示在得到不错的表现，AmberTools用户手册，这应该试图砂磨机的程序之前进行协商中给出。在打磨和NAB执行之间的唯一差别涉及如何被指定的输入信息;同样LMOD代码链接到两个。下面的部分给输入详细信息砂光机。

4.12.1。 XMIN

为最小化的XMIN方法是传统的和多方面的无约束优化领域：中华人民共和国政府是波拉克-Ribiere非线性共轭梯度法，[197] LBFGS是一个内存有限的Broyden - 弗莱彻 - 戈德法布 - Shanno无quasiNewton算法，[198]和TNCG是截断牛顿线性共轭梯度法具有可选LBFGS预处理。[199]

一些控制Amber的其他设施最小化也控制XMIN的＆CNTRL名称列表变量。因此，非专业人士可以通过指定ntmin = 3采用默认XMIN方法仅仅。

maxcyc最小化循环的最大数目。默认值为1以与Amber的其他最小化设施一致尽管它可能是不切实际短。

ntmin的标志最小化的方法。

= 3时，使用XMIN方法。

= 4时所用的LMOD方法。该LMOD程序使用XMIN能源放松和最小化。

DRMS的能量梯度的收敛判据：当渐变的笛卡尔元件的根均方小于DRMS最小化将暂停。默认为1.0E-4千卡/摩尔ATO与Amber的其他设施的最小一致，尽管它可能是不切实际严格。

控制XMIN其他选项是在与LMOD名称列表的范围。这些参数使XMIN的专家控制。

lbfgs\_memory\_depth的LBFGS内存LBFGS最小化，或者在LBFGS最小TNCG预处理的深度。默认值是3。建议的替代值是5 0值关闭LBFGS在TNCG最小化预处理。

matrix\_vector\_product\_method有限差分HV矩阵向量产品的方法：“前进”=正向差异，“中央”=中央差异。默认是前进的区别。

xmin\_method最小化的方法：“中华人民共和国政府”=波拉克-Ribiere共轭梯度“，LBFGS”=内存有限的Broyden - 弗莱彻 - 戈德法布 - Shanno无，而“TNCG”=可选LBFGS-预处理截断牛顿共轭梯度。默认值是LBFGS。

从XMIN包输出内部状态的xmin\_verbosity的详细程度：0 =无，1 =最小的细节，以及2 =最小化和线搜索的细节加CG细节TNCG。目前，XMIN状态输出可以相对于Amber的输出是无序。默认值是0，没有的XMIN包的内部状态输出。注意，XMIN也AmberTools可用，在所述NAB包。对应XMIN\_VERBOSITY = 2的注解例子输出可以在NAB文档中找到。

4.12.2。 LMOD

一些控制LMOD的选项具有相同的名称为Amber的其他设施的最小化。立即看到上面的XMIN部分。控制LMOD其他选项是在与LMOD名称列表的范围。这些参数使LMOD的专家控制。

arnoldi\_dimension的ARPACK的Arnoldi分解的尺寸。零指定整个空间，也就是三倍原子数。默认值为0，整个空间。基本上，用于特征向量计算的ARPACK包解决多个“小”本征值问题，而不是一个单一的“大”的问题，这是原子的三倍的数量的三倍原子Hessian矩阵的数量的对角化。此参数为“小”的问题的用户指定的尺寸。允许的范围是total\_low\_modes + 1 <= arnoldi\_dimension <=三倍原子数。默认意味着“小”的问题和“大”的问题是相同的。这是首选的，即，最快的速度，计算小到中等规模的系统，因为ARPACK保证在单次迭代收敛。所述ARPACK计算缩放与三次原子数倍arnoldi\_dimension平方和，因此，对于较大的分子有一个最佳arnoldi\_dimension远小于三倍的原子数收敛速度更快的多次迭代（可能数千或数万迭代）。良好性能的关键是选择一个arnoldi\_dimension使得所有的存储ARPACK在内存的容量。对于蛋白质，arnoldi\_dimension = 1000通常是一个良好的价值，但往往一个很小的50-100阿诺尔迪方面提供了非常多的迭代速度最快的网络计算成本。

conflib\_filename的构象LMOD库的用户指定文件名。文件格式是标准的黄色轨迹文件。该构存储在充满活力的顺序（全局最小的能源结构第一次），构象的数目<= conflib\_size。默认的文件名是conflib。

conflib\_size构象中conflib存储的数量。默认值是3。

energy\_window的构象储存的能量窗口;存储结构的能量将在区间[global\_min，global\_min + energy\_window]。默认为0，只存储了全球最小的结构。

explored\_low\_modes每LMOD迭代中使用低频振动模式的数量。默认值是3。

frequency\_eigenvector\_recalc频率，在LMOD迭代测量特征向量的重新计算。默认值是3。

frequency\_ligand\_rotrans频率，在LMOD迭代测量，刚体的旋转和平移运动的应用与配体（多个）。在每个frequency\_ligand\_rotrans第LMOD迭代number\_ligand\_rotrans旋转和平移被施加到配位体（多个）。默认值是1，配位体（多个）旋转，并在每个LMOD迭代译。

lmod\_job\_title为云在conflib和lmod\_trajectory文件的第一行作业的用户给定标题。默认作业标题是“job\_title\_goes\_here”。

lmod\_minimize\_grms结构最小化的梯度的RMS收敛准则。默认值是0.1。

lmod\_relax\_grms结构松弛的梯度的RMS收敛准则。默认值是

1.0。

lmod\_restart\_frequency频率，在LMOD迭代的conflib更新和LMOD从池中随机选择的结构重新启动。默认值是5。

lmod\_step\_size\_max单LMOD ZIG此举的最大长度。默认值是5.0。 lmod\_step\_size\_min的单个LMOD ZIG移动的最小长度。默认值是2.0。

lmod\_trajectory\_filename的LMOD伪轨迹的文件名。文件格式是标准的黄色轨迹文件。在该文件中的构象显示LMOD搜索的进度。构象= number\_lmod\_iterations + 1数的默认文件名是lmod\_trajectory。

从LMOD包输出内部状态的lmod\_verbosity的详细程度：0 =无，1 =一些细节，2 =详情3 =一切，包括ARPACK信息。目前，LMOD状态输出可以相对于Amber的输出是无序。默认值是0，没有的LMOD包的内部状态输出。注意，LMOD也AmberTools可用，在所述NAB包。对应LMOD\_VERBOSITY = 2的注解例子输出可以在NAB文档中找到。

monte\_carlo\_method蒙特卡罗方法：“大都市”=都市报蒙特卡洛，“Total\_Quench”=该LMOD轨迹总是朝着带齐低模式的穷举搜索后也发现了一个特殊的能量最低的卧邻居进行，而“Quick\_Quench”=的LMOD轨迹朝找到的第一个邻居，这是在能量比路径上的当前点下进行，没有探索其余模式。默认值是大都市蒙特卡洛。

number\_free\_rotrans\_modes的旋转和平移自由度的数量。这是关系到在系统中冷冻或系留的原子的数量：0原子DOF = ​​6，1原子自由度= 3，2个原子自由度= 1，> = 3个原子的自由度= 0。默认值是6，无冻结原子。

number\_ligand\_rotrans施加到配位体（多个）刚体的旋转和平移运动的数量。这些应用都发生在frequency\_ligand\_rotrans次LMOD迭代。默认值为0，施加于配位体（多个）无刚体运动。

number\_ligands配体柔性对接的数量。默认值是0，没有配体。

number\_lmod\_iterations LMOD迭代次数。默认值是10。注意，设置number\_lmod\_iterations = 0将导致在一个单一的能量最小化。

number\_lmod\_moves的LMOD锯齿形的移动数量。零意味着Z字形的数目招式没有预先定义的，而不是LMOD将试图穿过屏障在尽可能多的锯齿形移动，因为它是必要的。交叉的能垒的标准以上在“LMOD过程”背景技术部分中指出。 number\_lmod\_moves> 0意味着多个障碍可能会交叉，LMOD分子可以携带的势能面上有大的距离不严重扭曲的几何形状。默认值为0，LMOD会自动判断在哪里停止锯​​齿形序列。

RANDOM\_SEED随机数发生器的种子。默认值是314159。

restart\_pool\_size最低能量结构的池的大小，以用于在重新启动。默认值是3。

rtemperature RT的Amber能源单位的值。这是利用在Metropolis准则。默认值是1.5。

total\_low\_modes要使用的低频振动模式的总数。默认是原子的10和三倍的数量减的旋转和平移自由度（number\_free\_rotrans\_modes）的数目的最小值。

下面的命令是＆LMOD名称列表的一部分。这些命令控制方式LMOD适用明确平移和旋转，以一个或更多个配体和生效仅当number\_ligands> = 1，所有的命令都列出方括号中，以逗号分隔如[1，33，198]，但是，名单由桑德作为字符串读取，因此，应该用单引号括起来。

ligstart\_list，ligend\_list配体（S）的第一个/最后一个原子的序列号（S）。类型整数。（S）的数量应该对应于Amber输入文件prmtop和inpcrd /重启编号。例如，如果只有一个配位体和它开始于原子193，命令应该ligstart\_list ='[193]“。如果有三个配位体，该命令应该是，例如，'[193，244号，第1435]'。相同的格式适用于所有以下命令。注意，该配位体（多个）可以在原子列表中的任何位置，然而，一个单一的配位体，必须有相应的ligstart\_list和ligend\_list值之间连续编号。例如，ligstar\_list ='[193，244，1435]'和ligend\_list ='[217，302，1473]。“

ligcent\_list配位体（多个），其作为旋转中心的原子的序列号（S）。类型整数。零值表示旋转中心将成为配位体的重心的几何中心。

rotmin\_list，rotmax\_list由命令rotmin\_list和rotmax\_list指定关于由相应ligcent\_list值定义的原点的特定配位体的随机旋转的范围。角度的+/-度给出。 float类型。例如，在一个单一的配位体和ligcent\_list的情况下='[0]'，rotmin\_list ='[30.0]'和rotmax\_list ='[180.0]'意味着随机旋转一个角度+/-绕中心30-180度该配体的重心，将被应用。同样地，与number\_ligands = 2，ligcent\_list = 120.0]'意味着第一配位体将像在本段中的单配位体例如被旋转，但第二配体将绕其原子数201被旋转，通过一个角度为+/- 60 -120度。

trmin\_list，trmax\_list配体的随机（个）的范围（s）可由相同的方式旋转限定。例如，用number\_ligand = 1，trmin\_list ='[0.1]'​​和trmax\_list ='[1.0]'意味着单个配体由0.1和1.0埃之间的随机距离以随机的方向上平移。

5.量子动力学

5.1。路径积分分子动力学

5.1.1。一般理论

根据费曼的在路径积分，路径积分分子动力学（PIMD）是用于计算均衡一个量子多体系统（例如，热力学和结构）特性的计算上有效的方法方面量子统计力学制剂。在下面，我们将简要地示出了基本原理，我们将得到使用标准分子动力学方法及其实施所依据的基本方程。文献应阅读更严格的说明[105-107]。

为简单起见，我们限制规范（NVT）合奏的PIMD制剂，我们将考虑的质量为m的单个量子粒子，具有动量p和坐标x，它移动中的一维电位V（ X）。泛化到其他合奏和/或多维多粒子系统非常简单。

在NVT系综，正则配分函数Z被表示为

Z =ΣE，βEi

一世

其中β= 1 / kBT的，相应的密度矩阵被定义为（5.1）

电子βEiρ=

ž

任何运营商A的期待值因此可以计算为（5.2）

 （5.3）

其中H是哈密顿对于一维体系：

P2

H = + V（X）=​​ T + V（5.4）

2米

在式（5.4）T和V是动能和势能的运营商，分别。在坐标基础集合{|夕}，规范的分区功能可以计算为

Z Z

Z = dxhx | E-βH|喜= dxhx | E-β（T + V）|第十一章（5.5）

一般T和V不通勤，即[T，V = 6 0，因此电子β（T + V）的，不能直接计算。然而，使用他Trotter的式[200]也可以证明

   P

Z = LIM |第十一章（5.6）

P→∞

经过一些代数和使用该坐标基础的完整性，量子规范分函数可以写成

 （十一）

Z = LIM dx1dx2 DXPëXP + 1 = X1（5.7）

P

√

确定了“产业链”的频率ωP=βhP¯和有效的潜力

UEF F（5.8）

XP + 1 = X1

规范分区函数最后表示为

ž

Z = LIM dx1dx2 ... DXPE，...，XP）（5.9）

P→∞

在这种形式下，量子分区功能同构与用于P-粒子系统，其中，在P颗粒（通常称为“小珠”），是沿着环状通路[201]的离散点的经典构分区函数。各胎圈通过用频率ωP谐波弹簧联接到其最近的邻居，且受到外部电位V（x）的。它是可以使量子分函数和甚至更明显通过引入一个集P高斯积分的一个虚构的经典的P-粒子系统之间的连接：

Z Z

Z = LIMΛdp1dp2 ...民进党dx1dx2 ... DXP E（5.10）

P→∞

新高斯变量被视为虚拟古典“动量”，因此，导率μi有质量单位和常数通常被称为虚拟块。由于这些高斯积分解耦，并且可以分析计算，整体常数Λ可以被选择以便再现的正确前因子。因此，一有完全的自由选择率μi。

>从式。（5.5）它遵循量子分区函数，可以采用基于从形式的一个虚构的经典哈密顿衍生的运动方程经典分子动力学进行评价

P P 2我

H（P，X）=Σ2μi+ UEF F（X 1，...，XP）（5.11）

I = 1

然而，普通的MD生成的H，即，形式δ的分布函数（H（P，X）-E），其中E是守恒能量一个微正分布。这显然​​不是出现在需要的形式eβH的正则分布量子分区函数的形式。为了满足这个条件，该系统具有被耦合到恒温器

5.1。路径积分分子动力学

保证的严格获得正则分布。

如上所示，在珠P.在实践无限数量的限制是得到的精确量子分区函数这显然是不可能的，因此，p必须选择足够大的，所有的热力学性质被会聚。因为P直接关系到所考虑的系统的量子性质，珠的较大数目是必要的含轻原子（例如，氢和氘）系统和在低温下的模拟。

PIMD的两种不同的实现方式目前在Amber。第一个对应于直接从上面选为率μi= M / P，其中m为所述粒子的质量每个胎圈的虚拟质量提供的制剂中得到的所谓原语近似（PRIMPIMD）[202]。在PRIMPIMD中，规范分布通过使用朗之万恒温器或根据文献的算法耦合到系统的每个自由度恒温鼻胡佛链获得。 [203]。后者是建议的选项。第二个实现，这就是所谓的正常模式路径积分分子动力学（NMPIMD）[204]，利用了脱开式中的谐波项正常方式的转变。（5.8）。作为结果的虚构群众是不同的。在当前实现中NMPIMD的，规范的分布是通过使用耦合到该系统的每个自由度恒温NoséHoover链获得。在这里，我们注意到，NMPIMD优于PRIMPIMD因为它保证了相位空间的更有效的采样。

在这两种PRIMPIMD和NMPIMD，运动方程使用蛙跳算法传播，并且系统（总的，动能和势能）的量子能量使用所谓的“维里估计”[202，205]进行计算。

所有可用的Amber中常规的MD力场也可用于PRIMPIMD和NMPIMD模拟。然而，我们在这里指出，共同经验力场可能需要一个附加的重新参数（见参考文献[206]为一个更详细的讨论）。一个简单的收费，灵活的水模型专门文献开发。 [206]调查核量子效应在Amber（参见秒的AmberTools用户手册的2.9）的最新版本已经实现，它被推荐用于水性体系的PRIMPIMD和NMPIMD模拟。

5.1.2。如何PIMD工作在Amber

实施和输入/输出文件

当前实现PRIMPIMD和NMPIMD的允许或者整个系统或只是它的一部分的“量化”。在这两种情况下MDIN输入是一样的正则

（经典MD）运行。然而，其他标志是必需的，这将在节进行说明

5.1.2。

对于其中整个系统被量化的情况下，来执行PRIMPIMD和NMPIMD模拟的最有效的方法是使用sander.MPI剥削multisander方案。必须使用相同的prmtop文件作为对应的经典模拟，而P-分开坐标文件（每个中的P珠）是必需的。的小珠的数量，以获得在环境条件下为典型的系统融合的结果16和32之间变化然而，量子行为的其它方面可以用较少的珠观察到。因此，可能需要在系统上进行一些试验，以找到最佳的数目。为了运行仿真你还需要包含（每线）一groupfile的multisander每个砂光机作业的所有选项。作为输出，sander.MPI产生相同的文件作为常规（经典MD）运行。唯一的不同是，现在有这样的文件的磷，一个用于每个胎圈。因此，你将不得不与量子能量珠贡献P MDOUT文件，每个珠子与运行过程中保存珠坐标和速度的坐标重新启动，和P的轨迹文件（mdcrd和mdvel）芘第一个文件。要注意的是对既PRIMPIMD和NMPIMD的速度不对应于系统的实时速度，但是要解决的积分方程所需只是虚拟速度是重要的。（5.5）。 sander.MPI还写入一个一般pimdout文件，它报告了整个系统（即，总，动能和势能，压力，体积，密度...）的量子效果。如果恒温器的鼻胡佛链使用，一个附加的文件（NHC.dat）印有守恒能量用于扩展系统。你必须仔细检查，在模拟中使用的时间步足够小，以保证这个量的保护。

对于其中只有系统的一部分进行量化的情况下，既PRIMPIMD和NMPIMD被LES的方案内实施（见第8章）。因此，您必须使用sander.LES或sander.LES.MPI，并以特殊的方式准备prmtop文件。输入文件使用addles产生。基本上，需要定期的拓扑结构和协调文件，那么控制脚本（通常命名为addles.in）应该被写入。必要的输入文件可以然后通过运行“addles <addles.in”产生。下面是一个典型的addles.in将是什么样子（行以一个“〜”正在评论）：

〜指定读普通拓扑文件的文件名rprm =（input.prmtop）〜指定正常坐标文件的文件名RCRD =（input.inpcrd）读取〜往哪里放PIMD拓扑文件的文件名wprm =（pimd.prmtop）wovr〜在哪里把PIMD坐标文件的文件名wcrd =（pimd.inpcrd）wovr行动

〜使用原装质量（它是由PIMD要求）OMAS

〜使原子1-648 4份（应该是整个系统）的空间NUMC = 4顺位#prt 1 648 DONE

\* EOD

有几件事情要在这里强调的关于编写addles.in为PRIMPIMD和NMPIMD：

1.如果整个系统的副本作出，这意味着整个系统被量化。在这种情况下，sander.MPI提供到不使用LES（见上文）进行PRIMPIMD和NMPIMD模拟一个更有效的方式。我们注意到这里，sander.LES（和sander.LES.MPI）应该当你有兴趣量化只有你的系统的一部分使用。

2.当前实现要求“OMAS”标签必须打开，使每一个原子在模拟过程中使用的原始质量。

5.1。路径积分分子动力学

3.如上所述，多少要创建的副本是精度和效率之间的折衷。为了获得融合的总能量，16-32的副本可能需要;然而，量子行为的其它方面可以用较少的副本中看到。准备尝试在系统上看到的是需要什么。

作为输出，sander.LES（和sander.LES.MPI）生成相同的文件作为常规（经典MD）运行。该MDOUT文件包含用于整个系统（即，总，动能和势能，压力，体积，密度...）的量子效果。而第一个文件包含了重新启动所有珠子的坐标。轨迹文件（mdcrd和mdvel）包含的运行过程中保存的所有珠子的坐标和速度。如果恒温器的鼻胡佛链使用，一个附加的文件（NHC.dat）印有守恒能量用于扩展系统。你必须仔细检查，在模拟中使用的时间步足够小，以保证这个量的保护。

输入参数

为了执行PRIMPIMD和NMPIMD模拟，附加标志要求在MDIN文件，它基于所述路径积分形式主义的不同方法之间的区别。

ipimd标志用于基于所述路径积分形式主义的不同的方法。参见第为其他值5.2.1和5.3.1。

= 0定义普通MD（默认）。

= 1定义PRIMPIMD。

= 2定义NMPIMD。

如上所述，为了保证相空间量子系统必须耦合到恒温器的一个适当的典型采样。在当前实现中，两种方案是可用的：耦合到系统的每个自由度恒温的朗之万恒温器和鼻胡佛链。对于任何普通MD运行，激活恒温标志是NTT。一朗之万恒温器上使用NTT = 3，并限定碰撞频率切换。要激活恒温器的鼻胡佛链，必须指定NTT = 4，并提供每个链恒温器（nchain）的数量。恒温鼻胡佛链的使用rcommended，是目前可用于NMPIMD唯一的选择（ipimd = 2）。链的适当数量的选择取决于系统。通常情况下，4恒温器（nchain = 4）足以保证相空间的有效采样。综上所述：

NTT开关温度缩放。看到其他选项部分2.5.7。

= 3限定了朗之万恒温器，而且还需要gamma\_ln的定义。可用于PRIMPIMD（ipimd = 1）只。

= 4定义温控器的鼻胡佛链。可用于PRIMPIMD（ipimd = 1）和NMPIMD（ipimd = 2）。这还需要调温的一个链（nchain）的数目。

nchain = 2-8号自动调温器的每个鼻胡佛链恒温器（缺省为2，建议≥4）。

在等温等压（NPT）合奏量子模拟仅对NMPIMD（ipimd = 2）和矩形周期性边界条件是可能的（NTB = 2）与各向同性位置缩放（NTP = 1）。所有其它标志是相同的一个经典MD模拟。为NPT系综当前实现NMPIMD是基于文献[207]的推导。

例子

在用于PRIMPIMD和NMPIMD输入文件的以下的实施例被示出。您还鼓励检查测试用例$ AMBERHOME /测试/ PIMD。

a）用于sander.LES PRIMPIMD输入。没有周期性边界条件。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_pimd\_water。

ipimd = 1！ PRIMPIMD NTB = 0 NTX = 1，艾力斯特= 0切= 100 = TEMP0 300，拍子= 300，temp0les = -1。

NTT = 3，gamma\_ln = 20！朗之万恒温器DT = 0.0001，nstlim = 1000 ntpr = 100，ntwr = 100，ntwx = 100

b）在sander.LES PRIMPIMD输入。 NVT模拟水仅与氢原子被量化。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_pimd\_spcfw。

ipimd = 1！ PRIMPIMD NTX = 5，艾力斯特= 0 TEMP0 = 300，拍子= 300，temp0les = -1。

DT = 0.0002，nstlim 10切= 7。

NTT = 3，gamma\_ln = 20！朗之万恒温ntpr = 1，ntwr = 5，ntwx = 1

c）对于sander.LES NMPIMD输入。 NPT模拟液态丁烷。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_nmpimd\_ntp。

ipimd = 2！ NMPIMD

NTB = 2，NTP = 1！各向同性的位置缩放NTX = 5，艾力斯特= 0切= 8。

5.2。质心分子动力学（CMD​​）

TEMP0 = 80，拍子= 80，temp0les = -1。 NTT = 4，nchain = 4！ Nose'-胡佛链DT = 0.0002，nstlim = 50 ntpr = 5，ntwr = 5，ntwx = 1

d）对于sander.MPI NMPIMD输入。 NPT模拟液态水。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / full\_pimd\_ntp\_water。

ipimd = 2！ NMPIMD

NTB = 2，NTP = 1！各向同性的位置缩放NTX = 5，艾力斯特= 1切= 7。

TEMP0 = 298.15

NTT = 4，nchain = 4！ Nose'-胡佛链DT = 0.0002，nstlim = 10 ntpr = 1，ntwr = 5，ntwx = 5

5.2。质心分子动力学（CMD​​）

可用于执行近似量子动力学计算基于所述路径积分形式主义的两种方法：重心分子动力学（CMD​​）[208]和环聚合物分子动力学（RPMD）[209]。

通过Voth和他的同事开发的CMD方法借鉴了量子分布函数，其确切的量子表达式铸造成一个相位空间表示导致感兴趣的变量的经典般的物理解释处方。特别是，一个近似量子动力学是通过传播根据运动classicallike方程的质心的变量（即，位置和珠状聚合物的质量中心的速度）中获得。目前实施的是所谓的绝热CMD [210]，使得使用其中零频率模式的虚拟质量（即，胎圈聚合物的质心）给出的实际质量路径积分的正常模式表示的原子和，违背NMPIMD的，所有的非零频率模式的虚拟块由一个绝热参数缩放，γ<0。此过程解耦在的同样的精神的其他正常模式的质心运动汽车帕里内洛方法。虽然重心移动的变量以下牛顿运动方程，恒温器的鼻子胡佛链必须连接到每个非零频率正常模式。用户强烈建议参考相关文献（参考文献[208]和其中的参考文献）为CMD方法进行更严格的推导。

由马诺洛波洛斯和同事开发了RPMD方法是基于原始PIMD。然而，有两个基本的不同之处：1）每个珠子被赋予一个虚构的质量等于原子的实际质量（即，μ= m）个，2）该系统的动力学是严格由式的虚拟哈密顿确定。（5.11），即，没有恒温器被使用。另外，在这种情况下，用户强烈鼓励参考相关文献此方法[209]的详细推导。

既CMD和RPMD模拟提供的近似久保转化相关函数的计算，然后可以与真正的量子相关函数的高效路由。重要的是，在运行多个独立的轨迹都需要使用CMD和RPMD保证的初始条件的适当规范平均，因此，得到的融合的结果（见参考文献[206]和[211]对于与RPMD模拟CMD的例子，分别）。

所有可用的Amber中常规MD模拟力场可以用于CMD和RPMD。然而，我们也注意到这里的共同经验力场可能需要一个附加的重新参数化（见参考文献[206]为一个更详细的讨论）。一个简单的收费，灵活的水模型专门文献开发。 [206]调查核量子效应在Amber（参见秒的AmberTools用户手册的2.9）的最新版本已经实现，并建议对于CMD和水性体系的RPMD模拟。

5.2.1。实施和输入/输出文件

CMD和输入/输出的文件的执行的那些相同NMPIMD（见第5.1.2节），具有一些差异。除了NMPIMD输出文件，都对于CMD产生的其它两个文件：含有CMD\_position.dat的质心位置，和包含沿轨迹保存的重心速度CMD\_velocity.dat。这些文件的格式是相同的一个经典MD模拟（mdcrd和mdvel），以及与这些信息被保存由ntpr确定的频率的。该MDIN输入是一样的正则（经典MD）运行。然而，如下所述需要额外的标志。为了执行CMD模拟下列标志是必需的文件MDIN：

ipimd标志用于基于所述路径积分形式主义的不同的方法。参见第5.1.2其他值。

= 3定义CMD。

adiab\_param这定义用于使非零频率正常模式小到足以从该形心的解耦其运动的虚拟群众所谓绝热参数（γ）。它已经表明，γ≤1/2 P（其中P是小珠的总数目）足够小，以得到融合的结果。作为这样做的结果，需要一个较小的时间步长。在平衡运行（见下文），你必须仔细检查所采用的时间步长足够小，以保证在NHC.dat文件报告的扩展系统的节能（参见5.1.2节）。默认值是1，但你需要指定这一点，因为默认值是不恰当的。

NTT开关温度缩放。

= 4定义温控器的鼻胡佛链。这还需要调温的一个链（nchain）的数目。对于CMD，恒温器的鼻胡佛链必须被附连到每个非零频率正常模式。

nchain = 2-8号自动调温器的每个鼻胡佛链恒温器（缺省为2，建议≥4）。

eq\_cmd该标志必须在CMD平衡期间被用于产生质心变量的实际CMD运行前一个正则分布。默认值是.FALSE。

5.2。质心分子动力学（CMD​​）

必要重新启动CMD模拟restart\_cmd标志。

为了运行CMD模拟，您必须首先使用NMPIMD系统的量子平衡配置（参见5.1.2节）。重心变量的正则分布然后必须从CMD仿真的equilib\_cmd标志获得。这个平衡后，最终配置，然后用作用于实际CMD模拟初始配置。对于重新启动CMD运行在MDIN文件restart\_cmd标志是必需的。

重要的是，对于CMD仿真这是必要的NTB = 1，这是缺省值。

5.2.2。例子

在对于CMD输入文件的以下的实施例被示出。您还鼓励检查测试用例$ AMBERHOME /测试/ PIMD。

一）为CMD sander.LES。重心变量的平衡。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_cmd\_water / equilib。

ipimd = 3！ CMD

NTX = 5，艾力斯特= 0 NTB = 1 TEMP0 = 298.15，拍子= 298.15，temp0les = -1。切= 7.0

NTT = 4，nchain = 4！ Nose'胡佛链DT = 0.00005，nstlim = 100 = eq\_cmd .TRUE。！平衡对于CMD adiab\_param = 0.5！绝热参数ntpr = 20，ntwr = 20

b）在sander.LES CMD输入。平衡后的实际CMD模拟开始。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_cmd\_water /启动。

ipimd = 3！ CMD

NTX = 5，艾力斯特= 1 NTB = 1 TEMP0 = 298.15，拍子= 298.15，temp0les = -1。切= 7.0

NTT = 4，nchain = 4！ Nose'胡佛链DT = 0.00005，nstlim = 100 = eq\_cmd .FALSE。！实际CMD adiab\_param = 0.5！绝热参数ntpr = 20，ntwr = 20

c）对于sander.LES CMD输入。实际CMD的重新启动。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_cmd\_water /重启。

ipimd = 3！ CMD

NTX = 5，艾力斯特= 1 NTB = 1 TEMP0 = 298.15，拍子= 298.15，temp0les = -1。切= 7.0

NTT = 4，nchain = 4！ Nose'胡佛链DT = 0.00005，nstlim = 100 = eq\_cmd .FALSE。！实际CMD restart\_cmd = .TRUE。！重新启动adiab\_param = 0.5！绝热参数ntpr = 20，ntwr = 20

5.3。环聚合物分子动力学（RPMD）

RPMD和必要的输入/输出的文件的执行的那些相同PRIMPIMD（见第5.1.2节）。该MDIN输入是一样的用于与下面描述只有少数差异PRIMPIMD。

5.3.1。输入参数

为了执行RPMD下列标志是必需的文件MDIN：

ipimd标志用于基于所述路径积分形式主义的不同的方法。参见第5.1.2其他值。

= 4定义RPMD。

NTT将其设为0，恒能源动力NSCM将其设为0，以避免删除平移和质心-旋转运动。

你必须首先使用PRIMPIMD系统的量子平衡配置

（见第5.1.2节），然后将其用作用于实际RPMD模拟初始配置。

5.3.2。例子

在用于RPMD输入文件的以下的实施例被示出。您还鼓励检查测试用例$ AMBERHOME /测试/ PIMD。

a）用于sander.LES RPMD输入。

测试：$ AMBERHOME /测试/ PIMD / part\_rpmd\_water。

ipimd = 4！ RPMD NTX = 5，艾力斯特= 0 NTT = 0 NSCM = 0

TEMP0 = 300，temp0les = -1。切= 7.0 DT = 0.0002，nstlim = 10 ntpr = 1，ntwr = 5，ntwx = 1，ntwv = 1

5.4。线性半经典的初始值表示

5.4.1。实验观测和热相关函数

最大量的在复杂系统的动力学利益可以在热时的自相关函数[212]，它的形式为来表示

1

CAB（T）= TR（5.12）

ž

其中，Aβstd= E-βH一种标准版的相关函数，或Aβsym= E-βH/ 2AE-βH/ 2的对称化版本[213]，或

AβKuboE-（β-λ）H阂-λH（5.13）

对于久保转换后的版本[214]。这三个版本相关的彼此可以通过傅立叶变换之间的下列身份，

 IABKubo（ω）= IABstd（ω）= Eβh¯ω/ 2IABsym（ω）（5.14）

哪里

IAB DT E-iωtCAB（T）（5.15）

是分区功能和系统H的（时间无关）哈密顿，和A和B相关的感兴趣的特定属性操作符。

5.4.2。线性半经典的初始值表示

的半经典初始值表示（SC-IVR）由一个相空间平均值向前的初始条件（向后）经典轨迹[215接近向前（向后）时间演化运算符的e-IHT / H（eiHt / H）， 216]。通过使该给相位空间平均的主要贡献来自向前和向后的运动轨迹是无穷彼此接近，然后线性化（在积和其他量）的向前和向后的动作之间的差别的近似，米勒和同事[217，218]所得到的LSC-IVR，或古典的Wigner模型式中的相关函数。

（5.12）

CABLSC-IVR（5.16）

其中，Aβw和BW是对应于这些运营商的Wigner函数

I PΔ嗷（X，P）= Z dxhx-ΔX/ 2 |Ø| X +ΔX/ 2ie的T x / H（5.17）

对于任何运营商O操作。这里N是自由度的系统的号码，并

（X0，P0）为经典轨迹是在沿该轨迹时的相位点的一组初始条件（即，坐标和动量），（X（X0，P0），PT（X0，P0））。还应当注意，存在而导致经典的Wigner模型相关函数（不是简单postulating它以外）近似的路由。 [请参见第II-A参考文献。 [219]或第III-A参考文献。 [220]为更多的讨论。]的LSC-IVR可以证明是完全在经典极限（}→0），高温限值（β→0），以及谐波极限[221]。的LSC-IVR可以以一致的方式[222]处理线性和非线性算子，可以应用到非平衡以及上述平衡相关函数，并且还可以用于描述电子非绝热动力学，即涉及多个势能面之间的过渡过程。的LSC-IVR的这些优点使得它的多功能工具，研究中的各种大分子体系的化学动力学量子力学效应。

5.4.3。当地Gausssian逼近

维格纳函数公式中的运营商B的计算。（5.16）通常是直线前进;实际上，常常是只的坐标或仅动量的函数，在这种情况下，它的Wigner功能仅仅是古典函数本身。然而计算操作者的Aβ的Wigner函数，涉及玻尔兹曼操作者与整个系统的总哈密顿，以便进行多维傅立叶变换，以获得它远微不足道。此外，有必要做到这一点，以获得的用于实时轨迹动量初始条件的分布。为了完成这个任务，由刘和米勒[219]提出本地高斯近似（LGA），它可以被看作是本地的谐波近似（LHA）的改进版本，[223]和其能够始终如一地处理整个虚频政权，已在Amber中实现。下面我们简单总结了LGA。如在标准的正常模式分析，质量加权Hessian矩阵元素由下式给出

1∂2V

HKL =√（5.18）

mkml∂xk∂xl

其中，代表自由的第k个程度的质量。质量加权​​Hessian矩阵的特征值产生正常模式频率{ωk}即

THT =λ（5.19）

Ñ​​1-20与λ与元件（ωk）和T正交矩阵的对角矩阵。如果是对角'质量矩阵'的元素{MK}，则质量加权正常模式坐标和动量（X0，P0）在笛卡尔变量（X0，P0）通过的形式给出

X0 = TT M1 /​​ 2X0（5.20）

和

P0 = TT M-1 / 2P0（5.21）

傅里叶变换方程。（5.17），然后给出作为维格纳功能

一个

  FA（X0，P0）（5.22）

其中，英国=βh¯ωk，P0，k是式中的质量加权正常模式动量第k个分量。（5.21）和量子校正因子由下式给出

U / 2

 真正ü

Q（5.23）

= Q（UI）=为imaginaryu UI / 2（U = IUI）

在式（5.22）

FA（X0，P0）= RdΔx - ΔX| -βH| ΔX（5.24）

是依赖于操作者的Aβ的功能。例如，当Aβ=电子βH的x，一个人

iβh¯-1/2 -1

FA（X0，P0）= X + M TQ（U）P0（5.25）

2

其中，与内容{QK个≡Q（英国）}对角线量子修正系数矩阵。用公式。（5.24），我们可以计算出不同的运营商Aβ的数量FA（X0，P0）。

LSC-IVR相关函数的明确的形式（等式（5.16）），与LGA因此由给定的

LSC-IVR 1

CAB（T）= Z，K = 12πQ（英国）2Q（英国）

×FA（X0，P0）B（XT，PT）

（5.26）请参阅参考文献。 [219]和有关LSC-IVR和LGA更详细的[220]。

5.4.4。输入参数LSC-IVRAmber

为了在Amber执行LSC-IVR，两个附加的标志应为经典分子动力学常规输入脚本文件加入。

ilscivr标志为LSC-IVR

= 1定义LSC-IVR

icorf\_lsc切换为不同类型的相关函数。它只会影响LSC-IVR输出文件。

= 1定义线性算A = X或Aβ= E-βHX;

= 2定义线性算A = P或Aβ= E-βHp

= 3定义的任何非线性算子;

= 4定义久保tranformed操作者pβKuboE-（β-λ）H PE-λH

除了上述两个参数，一个文件'LSCrhoa.dat'是必要的。把0和10000之间的任何整数的文件中。此参数（nrand）用于产生用于LSC-IVR在初始随机数。作为轨迹为LSC-IVR的数量增加时，它会自动被更新。例如，对于运行LSC-IVR轨迹ININAmber色与液体水（与周期性边界条件的小区216的水分子）与q SPC / FW模型准备输入文件'lsc.in'。

＆CNTRL

ilscivr = 1，icorflsc = 4，NTT = 0，艾力斯特= 0，TEMP0 = 298.15，DT = 0.0005，nstlim = 2800 NTB = 1，jfastw = 4，ntpr = 1，切= 7.0，ntwx = 1 ntwv = 1 NTX = 1

/

＆埃瓦尔德·skinnb = 2.0d0 /

如可以看到的，除了前两个参数为LSC-IVR，在'lsc.in'的输入文件中的所有其他参数都相同的那些常规的分子动力学。除了'lsc.in'，对系统的初始坐标另一个输入文件'lsc.crd'应准备（即，从路径积分珠之一）。例如，命令与2处理器出马并行作业

LSC-IVR的Amber

-np的mpirun 2 sander.MPI -O -i lsc.in -p watqspcfw216.top -c lsc.crd -o lsc.out

这里lsc.out'是输出文件监控轨迹的一个分子动力学。一旦运行上面的命令后，文件'LSCrhoa.dat'将被更新。第一个数字是nrand，将由一（nrand = nrand + 1）的增加。其次是对轨迹的初始坐标和动量。如果一个设置icorflsc = 4，则对于pβKubo函数为fA（X0，P0）也将被写入到文件'LSC-rhoa.dat'。如果icorflsc = 3，则该量子校正因子以及角化的Hesian矩阵被记录在另一文件'LSCTmat.dat'，它允许为fA（X0，P0）B（XT，PT）的矩阵可以为任何非线性算评价。 2）采用LSC-IVR的Amber色一个可概括为执行LSC-IVR计算量子关联函数的具体程序评估相关函数）如下（即方程（13）：

Amber1.使用路径积分分子动力学（PIMD）来模拟系统处于平衡状态。 hx0 |电子βH| x0i / Z由PIMD评估。

在LSC-IVR的插图

从这个轨迹的相关函数收集估计

从这个轨迹的相关函数收集估计

图5.1：为LSC-IVR流程图。

2.在PIMD特定时间步，随机选择一个路径积分珠作为在LSC的IVR的实时动力学的初始配置。

3. LSC-IVRAmber中对角化的电位表面的质量加权Hesian矩阵获得本地正常模式的频率，并使用LGA，给出质量加权正常模式动量高斯分布

 H I

K = 1

这是用来随机抽样初始笛卡尔动量P0 = M1 /​​ 2TP0为实时轨迹。通知文件'LSCrhoa.dat'中的参数nrand被使用。 LSC-IVRAmber进一步运行从相空间中的点的轨迹（X0，P0）。如在常规分子动力学，输出文件'mdcrd'和'mdvel'记录轨迹（XT（X0，P0），PT（X0，P0））。参数nrand在文件'LSCrhoa.dat'在更新，初始相位点（X0，P0）的质量，并为fA（X0，P0）为pβKubo等文件'LSCTmat.dat'也可以产生为量子校正因子和基质。

4.物业FA（X0，P0）B（XT（X0，P0），PT（X0，P0））

用于相应的时间相关函数可以用于与输出文件（mdcrd，mdvel，LSCrhoa.dat和LSCTmat.dat）的轨迹进行评价。人们可以为了做到这一点写一个简短的程序。

5.重复步骤2）-4），总结属性

为fA（X0，P0）B（XT（X0，P0），PT（X0，P0））

所有实时古典轨迹，直到获得收敛结果。一个也可以按顺序选择一个路径积分珠如步骤2）每一圈初始配置值得注意。另外，在步骤4），一个可同时评估不同

为fA（X0，P0）B（XT（X0，P0），PT（X0，P0））

对于不同的相关功能。

在这里，我们举一个例子的脚本文件来达到平衡得到一个实时轨迹LSC-IVR的水系统了。（与周期性边界条件的小区216的水分子，用于PIMD 24路径积分珠）。

##这是运行PIMD短时间

-np的mpirun 24 sander.MPI -ng 24 -groupfile gfpimd> sander.out ##复制一个路径积分珠CD的配置..

CP -p PIMD / pimdbead1.rst LSC / lsc.crd

##这是运行LSC获得实时轨迹CD LSC

-np的mpirun 2 sander.MPI -O -i lsc.in -p watqspcfw216.top -c lsc.crd -o lsc.out

## a.out的是，用户写入以计算可执行文件

##为他/她自己的兴趣的相关函数

./a.out

在这里，文件'gfpimd'类似

-O -​​i pimd.in -p watqspcfw216.top -c pimdbead1.rst -o pimdbead1.out

-r pimdbead1.rst -pimdout pimd.out

-O -​​i pimd.in -p watqspcfw216.top -c pimdbead2.rst -o pimdbead2.out

-r pimdbead2.rst -pimdout pimd.out ......

-O -​​i pimd.in -p watqspcfw216.top -c pimdbead24.rst -o pimdbead2.out

-r pimdbead2.rst -pimdout pimd.out

用于收集许多LSC-IVR轨迹，可以反复使用，唯一的变化使用的命令中的脚本文件为顺序地复制路径积分珠用于LSC-IVR在初始配置，即

CP -p PIMD / pimdbead \* .rst LSC / lsc.crd

这里“\*”是通过每次循环数1-24之一所取代。

所有可用的Amber中的常规分子动力学力场可以用于LSC-IVR。不过，人们也应该记住，有些经验力场可能需要额外的重新参数（如Q-SPC / FW为SPC / FW）为近似量子动力学方法，如LSC-IVR，CMD和RPMD。

5.5。反应动力学

5.5.1。路径积分量子过渡态理论路径积分量子过渡态理论速率[224]由下式给出

KPI-QTST（5.27）

其中质心密度

涉及的平均力W（ξ）的电位作为

EXP [-βw（ξ）

 （5.29））]

在式（5.28），β= 1 / kBT的，Φ是有效电位（参见方程5.8和5.49），h是单位阶跃函数，ξ‡是分隔的反应物和产物的区域和ξ~分割面的位置c是坐标反应值作为质心的函数坐标P RR（多个）。如方程（5.29）所暗示的，质心密度因子可以使用计算um-

S = 1

brella采样方法以产生一组，然后可使用个唱方法[108-110]合并成一个PMF偏压分布。动力学频率​​因子可通过游离颗粒的沿反应坐标方向上的速度来近似

   （5.30）

‡‡

其中，h•••iξ‡表示在分割面ξ‡计算条件的平均值。在PI-QTST率表达这两个因素可以使用黄色的EVB / LES-PIMD设施来计算（见第3.4.4节）。质心反应的坐标值，并沿质心的RC方向自由粒子的速度被写入到该文件evbout（见E部分）。为了输出，设置变量out\_RCdot = .TRUE。在EVB输入文件。

5.5.2。量子瞬

量子瞬（QI）是在复杂分子体系，这是关系到反应速度的较早的半经典（SC）的理论，后来被称为“瞬”近似[225]计算热反应速率的理论方法。对SC瞬近似值是基于SC近似为波尔兹曼操作者，实验值（-βH），其中涉及在纯虚时间经典周期轨道（或等效实时倒置势能表面上）加上大约谐波波动它[225]。所述齐速率常数[226]的基本特征是，它是在量子波尔兹曼操作者，其可用于使用在节中描述的路径积分方法复杂的分子系统来评价方面完全表示。 5.1。

在下文中，我们将简要阐述的基本原则，我们将得出QI方法的基本原理。我们强烈建议用户查阅相关文献进行更严格的说明[226，227]。

推导开始正式下精确量子力学热速率常数的表达式[225]：

K（T）的QR（T）≡kQr DEE-βEN（E），（5.31）

其中，QR（T）为温度T的每单位体积的反应物分函数，β是逆温度1 / kBT的，和N（E）的在总能量E [213]的累计反应概率：

ñ。（5.32）

在式5.32通量运营商FA和FB被定义

一世

Fγ=（5.33）

}

其中γ= A，B，H是Heaviside函数，和他的系统的哈密顿。我们注意到，方程5.32 5.33和涉及两个分隔表面ξa（Q）= 0和ξb（Q）= 0式中的微正密度的运营商。 5.32以及积分以上式中的总能量。 5.31可使用半经典近似，这导致了速率常数以下量子瞬表达式来计算：

√

“KQI≡1 CF F（0）π}。（5.34）

ķ

QR 2ΔH

在式5.34，比照F（0）是推广到两个单独的分割面的情况下，通量通量相关函数的零时间值，

比照F（T）= TRH的e-βH/ 2Fae-βH/ 2eiHt /} FBE-IHT /}我，（5.35）

和ΔH是由下式给出能量方差的特定类型

TRHΔê-βH/2H2Δbe-βH/ 2I-trhΔae-βH/2HΔbe-βH/ 2HI一个

ΔH2= HβH /2Δbe-βH/ I（5.36）

TRΔae-

与ΔA和Δbbeing狄拉克delta函数的修改版本：

 （5.37）

其中γ= A，B。它已经表明，ΔH也可以在“增量-Δ”来表示

5.5。反应动力学

相关函数[227]。

齐速率常数[情商。（5.34）]可以在表单中改写[227]

√

ÇDD（0）CF F（0）πħ

KQI =（5.38）

QR CDD（0）2 4H

哪里

CDD

比照˚F‡‡（5.40）

ξ（P），ξ（P / 2）

 （5.41）

‡‡

ξ（P），ξ（P / 2）

有条件的平均ħ•••我‡‡从与在P采样的合奏计算并

ξ（P），ξ（P / 2）

P / 2片约束到分割面

^ h•••我‡‡

ξ（P），ξ（P / 2）

b

其中平均内的数量（为一个单一量化核粒子的简单情况）的定义如下：

FV

˚FV

（5.43）

G（5.44）

β^ hβK = 1

计算QI率所需的所有因素，可以从Amber中的EVB / LES-PIMD设施（见第3.4.4节）获得。例如，联合分布函数[公式（5.39）]使用伞采样沿反应坐标的P和P / 2片被计算。

在RS丙二醛系统的DG EVB输入文件可能包含以下指标：

＆EVB nevb = 2，纳夫= 1，NBIAS = 2，ntw\_evb = 50，dia\_type =“ab\_initio”，xch\_type =“dist\_gauss”，evb\_dyn =“qi\_dbonds\_pmf”，

dia\_shift（1）％ST = 1，dia\_shift（1）％nrg\_offset = 0.0，dia\_shift（2）％ST = 2，dia\_shift（2）％nrg\_offset = 0.0，

dbonds\_umb（1）％iatom = 8，dbonds\_umb（1）％jatom = 9，dbonds\_umb（1）％katom = 7，dbonds\_umb（1）％K = 100.0，dbonds\_umb（1）％ezero = -.20，

dbonds\_umb（2）％iatom = 8，dbonds\_umb（2）％jatom = 9，dbonds\_umb（2）％katom = 7，dbonds\_umb（2）％K = 100.0，dbonds\_umb（2）％ezero = 0.40，dist\_gauss％STYPE = “no\_dihedrals”，dist\_gauss％lin\_solve =“DIIS”，dist\_gauss％xfile\_type =“gaussian\_fchk”，ts\_xfile（1）=“malonaldehydeTS\_35.fchk”，min\_xfile（1）=“malonaldehydeR\_35.fchk”，min\_xfile（2）=“malonaldehydeP\_35。 fchk“，dgpt\_alpha（1）= 0.72，dgpt\_alpha（2）= 0.72，dgpt\_alpha（3）= 0.72，

UFF（1）％iatom = 7，UFF（1）％jatom = 9

/

其中变量evb\_dyn =“qi\_dbonds\_pmf”沿着距离的RC对P和P / 2片，其伞参数dbonds\_umb（:)被指定的差偏压采样请求。输入的规格为PS丙二系统是相同于上述，不同的是UFF原子一对已被改变，以反映该产品拓扑结构（参见3.4.5节）。一组二维（2D）偏模拟，每个增强接近2D的特定点采样是必需的（ξP×ξP/ 2）配置空间绘制出齐联合分布。使用重击过程中，所产生的偏见分布可以做到不偏不倚，形成CDD（0）/ QR在EVB基态表面Vel0。所有剩余因素涉及FV，F和G，这些量被使用伞采样与P和P / 2片约束到分割面ξ‡= 0.0和写入evbout文件计算的条件平均值（见E部分）。相应EVB输入文件是相同于上述，但具有下列修改：

。

。

。

EVB DYN =“qi\_dbonds\_pmf”，evb\_dyn =“qi\_dbonds\_dyn”

。

。。

dbonds\_umb（1）％K = 100.0，dbonds\_umb（1）％K = -.20，dbonds\_umb（1）％K = 400.0，dbonds\_umb（1）％= ezero 0.0，

...

dbonds\_umb（2）％K = 100.0，dbonds\_umb（2）％= ezero 0.40，dbonds\_umb（2）％K = 400.0，dbonds\_umb（2）％= ezero 0.0，

。

。

。

5.6。同位素效应

5.6.1。相对于大众热力学积分

正如在4.1节所提到的，在Amber标准实现热力学积分的假设势能面（PES）的变化，但群众不。对于同位素效应的情况正好相反：在玻恩 - 奥本海默近似，PES保持不变，它是改变群众。一种通常在系统的与重同位素分区函数的比感兴趣的（Q（H））和轻同位素（Q（1）），

Q（H）/ Q（L）= E-βΔF，

其中，在自由能ΔF的变化可以通过热力学整合（TI）的相对于质量为计算

 dVeff（λ）/dλidλ。（5.45）

该系统的质量之间的参数λ内插用打火机（λ= 0）和重（λ= 1）的同位素，

英里（λ）=（1-λ）英里（1）+λm中（1H），（5.46）

和有效电位VEFF被定义为

VEFF（λ）：=-β-1 logQ（λ）。（5.47）

德州仪器在于运行几个模拟为λ的不同的值，计算hdVeff（λ）/dλi在每个模拟中，并执行简单的积分（公式5.45）到底。

在经典力学中，TI w.r.t.质量会相当微不足道的，因此，我们假设计算是量子力学，并使用PIMD。令N为原子和P假想时间片在离散路径积分（PI）的数目的数目。（P = 1给出了经典力学，P→∞给出了量子力学。）问的PI表示是

Q博士（P）的e-βΦ，（5.48）

其中Φ由下式给出

P N P

Φ=2h¯2β2iΣ= 1MISΣ= 1个P S = 1（5.49）

（S）

和ri表示第i个原子的某物片坐标。

从公式中我们的情况dVeff（λ）/Dλ - 在PI模拟棘手的部分是找到估算相关量（以PI行话，寻找高效“估计”），有效的方法。（5.45）。例如，公式的定向分化。（5.48）给出的热力学状估计器（TE）[228]

 “＃

dVeff

（TE）。（5.50）

DλI = 1Dλ2miβ2h¯2β2S = 1 I I

与此估计的问题是，它的统计误差以P增长如果希望去量子极限，必须极大地增加的样本数。在参考文献。 [229]，该缺点被避免通过减去质心坐标

 P-1

（C）

RI

P S = 0

和使用在等式质量缩放坐标。（5.48）。所得维里样估计器（VE），

dVeff（λ）N DMI / D

Dλ'-iΣ= 1英里（VE），（5.51）

具有的优点是统计误差是独立P的相对于TE时，维里样估计需要的电势的梯度，但在不增加额外成本，因为已经需要使用PIMD渐变。这两种类型的估计量在Amber实现，以提供一个独立的比较，但在一般的维里估计是优选的。

严格地说，前述推导是在外部电势结合的系统。在只有内部相互作用的分子系统，分区功能只能每单位体积定义，因为中心的质量坐标为绑定。但是，如果在直角完成采样如Amber坐标，前述估计保持不变。这可以通过考虑一个有限的体积V，并采取限制V→∞是合理的。

5.6.2。Amber实施

热力学集成w.r.t.质量是Amber运行任何其他PIMD仿真以下更改。

1.在MDIN文件，ITIMASS和CLAMBDA必须设置。

ITIMASS = 0无热力学积分w.r.t.质量（默认）。

ITIMASS = 1运行TI w.r.t.群众通过高效率的维里估计（5.51）。这是首选的值。

ITIMASS = 2运行TI w.r.t.大众使用的是简单的热力学估计（5.50）。此选项应仅用于测试。维里估计（选项1）具有更小的统计误差。

CLAMBDA包含λ为TI从方程的数值（0.0≤λ≤1.0）。（5.46）。

2.在prmtop（拓扑）文件，用扰动群众标志TI\_MASS必须加入。换句话说，目前的标志。MASS包括用于第一群众（未扰动）

（L）同位素系统（MI）和TI\_MASS包括第二人民群众（扰动）

（H）同位素系统（MI）。请注意，与标准TI为其力场变化，TI w.r.t.质量只需要一个拓扑文件。

3.输出方程dVeff /Dλ。（5.50）和（5.51）为TI打印为在MDOUT文件（与标准TI）“DV / DL”。

注：目前，TI w.r.t.质量可与PIMD的两个实现（即充分PIMD和LES PIMD）一起使用。有在目录测试/ ti\_mass两者的例子。

5.6.3。平衡同位素效应

平衡（或热力学）同位素效应（EIE）是同位素取代的上的化学反应的平衡常数K的影响。表示关于具有由上标L（h）上的点火器（重）同位素反应的数量时，所述EIE被定义为平衡的比例常数K（升）

EIE：=。（5.52）

K（高）

内玻恩-Oppenheimer近似，同位素分子的势能面是相同的，所以EIE仅仅是由于同位素质量的反应物和产物的核运动的效果。该EIE可以表示为比率

Q

EIE =。（5.53）

（L）（H）

QR / QR

其中，QR和的Qp表示反应物和产物的分区的功能，分别。方程（5.52）表明，EIE可以在实践中进行两热力学集成找到：为反应物，Q和为产品中，Q。

5.6.4。动力学同位素效应

同样，动力学同位素效应（KIE）是在化学反应的速率常数k同位素替代的效果，并且被定义为

K（L）

KIE：=。 K（高）

对于速率常数的精确量子力学表达

ķ^ h FP

其中H是哈密顿算符和FP是反应磁通运算符。不幸的是，确切的ķ不能即使对于相当小的分子来计算。存在，但是，很

债券长度[A]的差异

图5.2：保偏光纤质子（曲线）和氘（H曲线）使用DG EVB / LES-PIMD丙二醛转移。

准确的量子瞬（QI）近似由下式给出的速率常数[226]

1√ÇFF（0）

KQI =πH。（5.54）

2QrΔH

在这个表达式中，比照F（T）是通量通量相关函数和ΔH是特定类型的能量方差，在文献中定义。 [226]。齐逼近的路径积分实现计算KIES已经制定了参考文献。 [228]和[229]。在这一近似，KIE被写成的几个因素的产品，

（L）（L）（升）

KQI QC（0）/ C（0）

KIEQI = =（H）×（H）（H），（5.55）KQI CDD（0）CFF（0）/ CDD（0）

其中，为了方便起见，我们已相乘并通过所谓的delta-增量相关函数CDD（t）的划分。使用Amber的PIMD实施，数量如ΔH（h）或

（二）

CFF（0）/ CDD（0），可直接，因为它们是热力学平均值（见的速率常数的QI评价5.5.2节）计算在一个有限的PIMD模拟。比例

Q必须和由德州仪器相对于质量进行计算。最后，该相关函数

CDD（t）被定义非常类似于分区函数Q，不同之处在于它是CON-

（L）（H）应变为反应中的两个分隔表面。因此，CDD的比率（0）/ CDD（0）必须由德州仪器但具有约束PIMD计算。

5.6.5。估计使用EVB / LES-PIMD动力学同位素效应

的动力学同位素效应被定义为相比于涉及重同位素的速率，KIE = K（L）/ K（H）涉及打火机同位素反应的速率之比。内PIQTST近似，KIE涉及动力频率系数的比和重心的密度[见方程的比率。（5.27-5.30）]。每个分频系数可以用偏差抽样EVB / LES-PIMD，其中潜在的伞沿约束分割面采样计算。质心密度的比率可以通过采用偏置采样来计算（参见第3.4.3和3.4.4）绘制出的PMF为同位素反应或通过热力学积分相对于质量（参见第5.6.1和5.6。 2）。前一种情况涉及其中相应的同位素群众在parmtop文件的FLAG％MASS部分指定两个独立的PMF计算。图5.2为质子转移到一个氘同位素替代比较保偏光纤。在产生的PMF使用的所有模拟参数是相同的，与该转印质子质量从1.008原子量改为2.014 amu的在氘parmtop文件的例外。使用等式质心密度的比率。（5.29）提供了2.52的数值。

相对于质量热力学积分中详细节5.6.1和5.6.2讨论。键的数量，我们需要估计方程[229，230]中的质心的密度的比率都体现！＃

dVeff（5.56）

dλξ‡

因此，通过质量模拟两个单独的TI是必需的，一个在反应区域样品dVeff /Dλ而另一个样品沿着分割面ξ‡。在前一种情况下，需要基态EVB / LES-PIMD动力学（即evb\_dyn =“基态”）与TI反应物表面质量的MDIN文件调用上（即ievb = 1，ipimd = 2，NTT = 4， nchain = 4，itimass = 1，clambda = 0.2）。一组与clambda范围从0到1的模拟描绘出沿群众改造进度变量的导数。沿着分割面dVeff /Dλ的采样被调用以类似的方式，但与由约束到分割面（即，evb\_dyn =“dbonds\_umb”，dbonds\_umb（1）％iatom = 8，dbonds\_umb偏置采样取代基态动力学（1）％jatom = 9，dbonds\_umb（1）％katom = 7，dbonds\_umb（1）％K = 400.000，dbonds\_umb（1）％ezero = 0.0）。这里，分割面ξ‡位于0.0沿着距离的RC的差异。图5.3示出了平均值-βh•••IRS和-βh•••iξ‡作为丙二系统λ的参数。使用方程的集成。（5.56）提供了2.86质心密度比。

λ

图5.3：-βhdVeff/dλi在RS区域（H曲线）进行采样，并在分割面曲线），为λ的参数的平均值。

6.核磁共振，X射线和冷冻电镜/ ET细化

我们发现对磨光机模块是结合有各种约束的为包括能量最小化和动力模拟退火一个优化过程的一个灵活的方式。 “标准”的各种NMR限制，从NOE和J耦合数据得出，可以以一种方式非常相似的像DISGEO，DIANA或X-PLOR方案被输入;混叠语法允许伪原子，具有光谱峰的数字，并从不完全分配谱使用“模糊”约束的连接的定义。更“高级”的特点包括使用时间平均的限制，在使用核磁共振求精，求精直接针对NOESY强度，顺磁性和反磁性化学位移，或残留偶极联轴器结合多个副本（LES）的。此外，该方案的主要优势是开展改进（通常接近最后阶段），使用集成力场，并已知会给予相当准确的结果，在许多情况下不受约束的模拟协议明确溶剂表示其能力模拟试验;这种能力应提高低约束密度区域预测和应有助于减少那里的力场和核磁共振限制在“竞争”与另一个名额。

由于没有普遍接受“配方”用于从NMR数据得到解决方案的结构，下面的评论旨在提供指导一些常用的程序。一般而言，需要运行以获得核磁共振结构的方案可分为三个部分：

1.前端模块，其与提供有关指配，化学位移，偶合常数，NOESY强度等信息核磁共振数据库交互。我们试图使输入足够简单的一般格式，以便它可以接口到丰富多彩的节目。在TSRI，我们一般使用的菲利克斯和NMRView代码，但原则应该是保持的NMR光谱信息的数据库跟踪的其他方式相似。由于下页的流程图表示，只有那些需要核磁共振限制将要创建的几个文件;这些是由实线矩形表示。主要的距离和扭转角度文件有一个非常简单的格式与戴安娜的方案大体兼容;如果希望从模棱两可或重叠峰使用信息，还有一个额外的“MAP”文件，使从峰值标识符暧昧（或部分）转让翻译。最后，还有一些专门的（但仍然相当简单）文件格式为化学位移或残余偶极耦合的限制。

有多种工具，除了下面所述的那些，可以协助准备输入Amber中结构精修。

•理智（结构辅助NOE评估）封装，http://ambermd.org/sane.zip，被广泛在斯克里普斯研究所使用。[231]

•如果使用布鲁斯·约翰逊的NmrView包，你可能也想看看TSRI补充说：http://garbanzo.scripps.edu/nmrgrp/wisdom/pipe/tips\_scripts.html。特别是，xpkTOupl和starTOupl脚本那里转换NmrView峰列表成所需的输入到makeDIST\_RST了“7列”。

•从加州大学旧金山分校的MARDIGRAS程序的用户可以使用mardi2amber程序做转换的Amber格式：http://picasso.ucsf.edu/mardihome.html

2.抑制分子动力学，这是在构象搜索程序的心脏。这是砂光机本身处理的部分。

3.后端例程做的事情一样比较结构家族，生成统计，模拟的光谱，和类似物。对于许多用途，如可视化，或PROCHECK-NMR的运行中，“接口”，以这样的方案仅仅是该组中包含的结构的家族被分析PDB文件。这些通用结构分析程序是在许多地方可用的，在此不再讨论。委托人特定砂光工具是sviol，它准备表和能量，约束违反的统计，和类似物。

6.1。距离，角度和扭转限制

距离，角度，和其他限制是由如果nmropt> 0名称列表RST（“＆RST”）包含以下变量的DISANG文件中读取;它被重复地读出，直到名称列表＆首先声明找到具有IAT（1）= 0，或直到到达DISANG文件的末尾。

如果您希望包括体重变化，但没有内在约束，设置nmropt = 1，但不包括在文件重定向部分中DISANG线。（请注意，与早期版本Amber色的，在与第一个名称列表必须在DISANG文件，而不是在MDIN文件）。

在许多情况下，用户将不准备手工输入的这一部分，但将使用辅助程序makeDIST\_RST，makeANG\_RST和makeCHIR\_RST从简单的文件准备输入。

已经有过限制提出了一些增补Amber10.这些增加的只是已作出砂光机，而不是pmemd。

6.1.1。变量中的第一个和名称列表：

IAT（1）→IAT（8）

•如果IRESID = 0（正常运行）：定义约束的原子。约束类型确定（按顺序）是：

1.如果IAT（3）= 0，这是一个距离克制。

2.如果IAT（4）= 0，这是一个角度克制。

3.如果IAT（5）= 0，这是扭转（或J-耦合，如果需要的话）限制或4个原子的genereralized距离限制，一种新的约束，作为Amber10（仅砂光机，见下文）。

4.如果IAT（6）= 0，这是一个平面的点角度约束，第二个制约新Amber10（仅砂光机）。角度的正常通过IAT限定的平面之间测得的（1）.. IAT（4）和从原子的质量中心的矢量IAT（1）.. IAT（4）IAT的位置（5）。 ×（R3 - R4），其中的Rn IAT（n）的位置 - 正常是由（R2 R1）定义。

5.如果IAT（7）= 0，这是6个碳原子（见下文）的广义距离克制。

6.否则，如果IAT（1）.. IAT（8）都非零，这是一个plane-平面角克制，第三新克制类型为Amber色只有10（砂光机，或8的广义距离限制。×（R3 R4）和（R5 - R6）×（R7 - 原子（见下文）为平面面约束，角度的两个平面，其由（R2 R1）中所定义的两条法线​​之间测量 - R8）。在任一平面约束的情况下，该平面可以使用三个原子而不是四个简单地通过使用一个原子两次限定。

如果任何IAT（n）的均<0，则原子的相应组定义如下，并且coordinate-平均此组的位置将在地方原子的IAT（n）的使用。一个新的特点是Amber10日，原子团可在距离限制，不仅，而且在角度，扭转，新飞机的限制，或新的广义限制使用。如果这是一个距离约束，和IAT1 <0，则一组原子的如下所定义，以及该基团的坐标平均位置将代替原子1的坐标被用于[IAT（1）]。同样地，如果IAT（2）<0，一组原子以下将其坐标平均位置将代替坐标为原子2被用来定义在[IAT（2）]。

•如果IRESID = 1：IAT（1）.. IAT（8）指向\* \*残留物含有包括内部的原子。残基编号是在整个系统的绝对。在这种情况下，变量ATNAM（1）.. ATNAM（8）必须指定与相应的残基内，得到原子的字符名称。如果任何IAT（n）的的是小于零，则组输入仍会代替相应原子的读，如下所述。

•对于IAT默认设置（1）→IAT（8）为0。

rstwt（1）→rstwt（4）新的Amber10的（砂光机只），用户现在可以定义一个单独的约束是多个距离约束的函数，称为“广义距离坐标”克制。这种约束的能量有以下形式：

U = K（W1 | R1 -r2 | + W2 | R3 -R4 | + W3 | R5 -R6 | + W4 | R7 -r8 | -R 0）2，其中所述权重中rstwt wnare（1）给出.. rstwt（4- ）和位置rnare在IAT的原子的位置（1）.. IAT（8）。

广义距离坐标限制必须以4,6或8个原子和2，3，或4中的相应rstwt非零权重来定义（1）.. rstwt（4）。权重可以是任何正或负实数。

如果在rstwt所有的权重（1）.. rstwt（4）是零和四个原子在IAT（1）给出.. IAT（4），用于约束，所述约束是一个扭转或J-耦合克制。如果八个原子在IAT（1）给出.. IAT（8）和所有重量都为零，约束是一个平面面角约束。然而，如果权重是非零，则控制将一个广义距离坐标克制。

默认为rstwt（1）.. rstwt（4）为0.0

新的约束Amber10（仅砂光机），用户现在可以使用一个“自然语言”系统，通过使用约束字符变量定义的限制。以这种方式定义的有效限制将与“距离（）”，“角（）”，“扭转（）”或“坐标（）”关键字开头。在括号中，构成约束的原子被指定。（残基＃）@（原子名）：原子可以要么使用显式原子数或通过使用ambmask格式，即限定。原子可以用逗号，空格或圆括号分开。此外，如果原子分组在其它变量中定义的名称列表如下所述，可以使用负整数。除了原则距离，角度，扭转，和坐标关键字部分关键字可能原则关键字内被用来定义更复杂的约束。关键字“平面（）”可以被一次或两次所描述中使用的“角（）关键字的括号内以限定一个平面克制。定义一个平面分组加上以这种方式一个其它原子将创建一个平面点角度约束以上。定义两个平面分组将创建一个平面平面角克制。关键字“平面（）”可以仅内部使用“角（）”，并且有必要定义无论是平面的点或面平面克制。

内的“坐标（）”的关键字，用户必须使用2到4“的距离（）”的关键字以限定一个广义距离坐标克制。 “距离（）”的关键字的功能只是想用来定义一个传统的距离约束时它。用户可以指定任何两个原子数，口罩，或负数相对应的约束外定义原子团。此外，以下的每个“距离（）”关键字内部“坐标（）”，用户必须指定一个实数重被应用到每个距离构成广义坐标。

的“玉米（）”的关键字可以由任何其他关键字内用来定义原子质量分组的中心。内的括号中，用户将进入原子数或掩模的列表。负数，其对应于外部定义的基团，可以不使用。

任何类型的括号字符的即（），[]，或{}，只要括弧上面已经使用都可以使用。

以下是有效的约束定义的所有的例子：

克制=“距离（（45）（49））”=“角（21 @ C5'：21 @ C4'108）”

=“扭转[-1，-1，-1，玉米（67，68，69）]”

=“角（-1，面（81，85，87，90））”

=“角（平面（COM（9,10）,: 5 @ CA，31,32），面（14,15,15,16））”=“坐标（距离（5 @ C3'，6 @ O5'）， - 1.0，距离（134 -1），1.0）“

有上RESTRAINT 256个字符的限制，因此，如果一个特别大的原子分组是期望的，这是必要的，以指定一个负数，而不是“COM（）”和如下所述的定义的基团。如果IAT（1）= 0控制将只被解析，否则在IAT的信息（1）.. IAT（8）将定义克制。默认情况下，克制'。

atnam如果IRESID = 1，限定内部包含在ATNAM原子则字符名称（1）→ATNAM（8）。 IAT残渣（1）搜索原子名ATNAM（1）;残留IAT（2）搜索原子名ATNAM（2）;等等的缺省值ATNAM（1）→ATNAM（8）'。

iresid指示是否IAT（I）指向一个原子＃或残基＃。参见IAT（）和ATNAM（）以上的描述。如果限制被用来定义内部代替IAT（），IRESID有限制被如何解析没有影响。然而，它会影响是否负数RESTRAINT内指定为下述的原子团的定义行为。默认值= 0。

nstep1，nstep2这种克制是适用于步/迭代NSTEP1通过NSTEP2。如果NSTEP2 = 0，该限制将被从NSTEP1通过运行结束施加。注意，第一步骤/迭代被认为是步骤为零（0）。对于NSTEP1，NSTEP2默认值都为0。

irstyp通常，下面所定义的约束的目标值（R1→R4）被直接使用。如果IRSTYP = 1，为R 1→R 4给出的值定义了从约束内部的当前值（由起始坐标确定的值）相对位移。例如，如果IRSTYP = 1，内敛距离的当前值是1.25，并且R 1（下面）是-0.20，则R1的值= 1.05将被使用。默认值是IRSTYP = 0。

ialtd确定当距离约束得到非常大的会发生什么。如果IALTD = 1，则潜在的“变平”，并有对大型违反任何力量;这使得在约束列表错误，但可能会倾向于忽略应包括拉坏初始结构朝着更正确的约束。当IALTD = 0点球能量继续上涨为大违法行为。请参阅以下时使用的距离限制的具体函数形式。设置IALTD = 0恢复早期版本砂光机的行为。缺省值是0，或者被明确地在先前约束集的最后一个值。如果makeDIST\_RST称为与-altdis标志这个值被设置为1。

ifvari如果IFVARI> 0，则力常数/约束的位置将与步数而变化。否则，它们是整个运行常数。如果IFVARI> 0，则R1A→R4A，RK2A和RK3A必须指定的值（见下文）。默认值是IFVARI = 0。

NINC如果IFVARI>和NINC> 0，则在的R 1→R 4和K2的目标值的变化，K3被应用为一个阶跃函数，与NINC步骤/在目标值的每个变化之间迭代。如果NINC = 0时，变化被连续地实现（在每一个步骤）。默认值是NINC在最近的名称列表，其中指定NINC分配到NINC值。如果NINC一直没有任何名称列表指定，默认为0。

IMULT如果IMULT = 0，力常数RK2和RK3的值与步改号，然后在力常数的变化将线性地从RK2→rk2a和RK3→rk3a的步数的变化插值。如果IMULT = 1和

力常数与步数，则在力常数的变化将通过一系列乘法定标中来进行变化的，使用的是单一因素，R，为所有定标。即

rk2a = R \*\* \*增量RK2 rk3a = R \*\* \*增量RK3。

增量次数的目标值的变化，这是由NSTEP1，NSTEP2和NINC确定。默认值是IMULT分配在最近的名称列表，其中指定IMULT到IMULT值。如果IMULT一直没有任何名称列表指定，默认为0。

R1→R4，RK2，RK3，R1A→R4A，rk2a，rk3a如果IALTD = 0，该限制是具有正方形底抛物线边的井出到限定的距离，然后超出直边。如果R是有问题的限制值：

•R <R1线，用“左手”抛物线在点R = R1的斜率。

•R1 <= R <R2抛物线，有节能量K2（R-R2）2。

•R2 <= R <R3 E = 0。

•R3 <= R <R4抛物线，有节能量K3（R-R3）2。

•R4 <= R直线，用“右手”抛物线在点R = R4的斜率。

扭转限制，扭转的值由+ -n \* 360，翻译如果有必要，使得它落在最靠近r2和r3的平均值。指定距离是在埃。指定的角度是在度。对于距离力常数在千卡/摩尔-A2力常数的角度都以千卡/摩尔-RAD 2。（请注意，角位置以度为单位指定，但力常数是弧度，在文献中有典型报告程序一致）。

如果IALTD = 1，距离约束被解释以略微不同的方式。同样，如果R是有问题的限制值：

•R <R2抛物线，有节能量K2（R-R2）2。

•R2 <= R <R3 E = 0。

•R3 <= R <R4抛物线，有节能量K3（R-R3）2。

•R4 <= R双曲，具有节能K3并[b /（R-R3）+ A]，其中a = 3（R 4 -R 3）2和b = -2（4 - R 3）3。此功能顺利匹配在R = R4抛物线，并趋于ak3at大R的渐近线的函数形式是从由迈克尔Nilges，普罗特建议适应。工程。 2，27-38（1988）。请注意，如果ialtd = 1，R1的值将被忽略。

ifvari

= 0的R1→R4的值，RK2和RK3将保持整个运行常数。

> 0的值R1A，R2A，R3A，R4A，r2ka和r3ka也可使用。这些变量被定义为R1→R4和RK2，RK3，但对应于适合于n步骤= NSTEP2的值：例如，如果IVARI> 0，则R1的值将NSTEP1和NSTEP2之间变化，这样一来，例如R1（NSTEP1）= R1和R1（NSTEP2）= R1A。请注意，您必须为nstep1和nstep2如果您使用此选项指定一个明确的价值。为R1→R4，RK 2，RK3，R1A→R4A，rk2a和rk3a默认值在他们指定的最新名称列表分配给他们的价值观。他们应该总是在第一和第一个名称列表来指定。

R0，K0，R0A，K0A新如Amber10（仅砂光机），用户可更容易地，如果通过使用R0和K0，然后R0A和K0A所需如果IFVARI> 0抛物线以及将具有指定一个大的抛物面井其零在R = R0和K0的力常数。这些变量只需将disired抛物线映射顺利进入R1→R4，RK2，RK3，R1A→R4A，rk2a和rk3a以下列方式：

•R1 = 0为距离，角度和平面约束，R 1 = R 0 - 180为扭转约束

•R1A = 0的距离，角度和平面限制，R1A = R0A - 180为扭转约束

•R2 = R0; R3 = R0

•R2A = R0A; R3A = R0A

•R4 = R0 + 500距离限制，R4 = 180的角度和平面的限制，R4 = R0 + 180为扭转限制

•RK 2 = K0; RK3 = K0

•RK2A = K0A; RK3A = K0A

rjcoef（1）→rjcoef（3）缺省情况下，4-原子序列指定的扭转限制。它也可能强加于相关底层扭转连位3 J-偶合值限制。 J = ACOS2（τ）+ BCOS（τ）+ C：J-由近似Karplus关系相关的扭转τ。如果指定了一个非零值或者RJCOEF（1）或RJCOEF（2），那么J-耦合克制，而不是扭转约束，将被罚款。在每个MD步骤，J将从具有A = RJCOEF的Karplus关系来计算（1）中，B = RJCOEF（2）和C = RJCOEF（3）。在这种情况下，目标值（R1-> R4，R1A-> R4A）和力常数（RK 2，RK3，RK2A，RK3A）指的J-值这个约束。 RJCOEF（1） - > RJCOEF（3）必须单独为你想申请一个J-耦合约束每个扭转设置，并且RJCOEF（1）> RJCOEF（3）可能是每个J-耦合约束不同。相对于其他的选择和报告，J-偶合约束的处理是完全相同扭转限制。这意味着，如果被请求的扭转限制时间平均，它将适用于J-偶合限制为好。到的能量的J-偶合克制贡献被包括在“扭转”总。并在扭转力常数的相对权重的变化也改变J-偶合约束条件的相对权重。设置RJCOEF具有用于距离和角度的限制没有影响。为RJCOEF默认（1） - > RJCOEF（3）为0.0。

igr1（ⅰ）中，i = 1→200，igr2（ⅰ）中，i = 1→200，... igr8（i）中，i..1 = 1→200如果IAT（n）的<0，则IGRn（）给出限定其坐标的平均位置用于在约束来定义“原子N”的组中的原子。另外，如果限制被用来定义内部，

那么，如果指定的第n个原子为小于零的数，IGRn（）给出限定其坐标的平均位置用于在约束来定义“原子N”的组中的原子。如果IRESID = 0，绝对原子数由IGRn的元素指定（）。如果IRESID = 1，则IGRn（Ⅰ）指定包含原子我的残基的数目，和原子我必须使用GRNAMn（Ⅰ）中指定的名称。最多200原子被允许在任何一组。只有指定需要的那些原子。对于IGRn（一）未指定任何元素默认值为0。

grnam1（ⅰ）中，i = 1→200，grnam2（ⅰ）中，i = 1→200，... grnam8（ⅰ）中，i = 1→200如果被指定的组输入（IGRn（1）> 0），和IRESID = 1，则确定该组中的原子的字符名称被包含在GRNAMn（i）中，如上述。在的情况下IAT（1）<0时，每个残基IGR1（i）被搜索的一个原子名GRNAM1（i）和添加到第一组列表中。在的情况下IAT（2）<0，每个残基IGR2（i）被搜索的一个原子名GRNAM2（i）和加入到第二组列表中。对于GRNAMn（I）默认为''。

IR6如果正在使用的一组坐标的平均位置（见IGR1和IGR2以上）的平均位置可在以下两种方式中的计算：如果IR6 = 0，centerof质量平均将被使用。如果IR6 = 1，所有交互的平均

距离基团的原子将被使用。默认值是IR6在最近的名称列表，其中指定IR6分配到IR6的值。如果IR6一直没有任何名称列表指定，默认为0。

ifntyp如果平均时间限制已经被要求（见DISAVE / ANGAVE /上述TORAVE），它们在默认情况下，适用于特定类的所有限制。 Timeaveraging可以通过设置IFNTYP为内部为1 IFNTYP重写为该类别的特定内部没有任何影响，如果不被使用的时间平均克制。默认值是IFNTYP = 0。

ixpk，nxpk这些是用户定义的整数比可以为每个约束来设定。它们通常是“峰值号”和“光谱号”与交峰导致这一特定距离约束相关联。没有什么是他们做的除了打印出来的“违规摘要”，让NMR人们可以更容易地从一个违反约束转到其光谱数据库中的相应的峰值。默认值是零。

iconstr如果iconstr> 0，（默认为0）一拉格朗日乘数也被施加到这两个中心

内部坐标由IAT（1）和IAT（2）定义。此拉格朗日乘数的效果是保持协调内部的初始取向。矢量IAT的旋转（1） - > IAT（2）是禁止的，但翻译是允许的。对于每一个定义了两个中心内部坐标，使用一个单独的拉格朗日乘数。因此，尽管根据需要可以使用尽可能多的乘法器，限定中心不应该出现在一个以上的乘数。这个选项与质量中心兼容（即，负IAT（1）或IAT（2））。 ICONSTR可以与谐波限制使用。 RK2和RK3应设置为0.0，如果两中心内部坐标是一个简单的拉格朗日乘数。一个例子已列入$ AMBERHOME /例子/ lagmul。

6.2。 NOESY量

名称列表和RST读取每个克制。约束输入端时IAT名称列表声明（1）= 0（或IAT（1）不指定）中找到。请注意，注释可以之前或之后的任何名称列表声明，允许注释和约束定义可以自由混合。

6.2。 NOESY音量限制

在上一节之后，NOESY音量限制可以被读取。在本节中描述此数据是只读如果NMROPT = 2分子可以在重叠submolecules被打破，以减少时间和空间要求。输入每个submolecule由名称列表“＆noeexp”的，用标准Amber“群”牌，定义了submolecule原子紧随其后。除了submolecule输入（“＆noeexp”），您可能还需要指定要在CNTRL名称列表一些额外的变量;看到该节中的“变量核磁共振”的描述。

在许多情况下，用户将不准备手工输入的这一部分，但将使用辅助程序makeDIST\_RST从简单的文件准备输入。

变量中的＆noeexp名称列表：

对于每个submolecule，名称列表“＆noeexp”读（无论是从标准输入或从NOESY重定向文件），其中包含下列变量。有没有有效的默认值n最高点，EMIX，国际水文计划，JHP和aexp：您必须指定这些。

n最高点（的iMix）为每个“的iMix”混合时间的峰的数量;如果最后混合时间为mxmix，设置n最高点（mxmix + 1）= -1。结束输入时n最高点（1）<0。

EMIX（的iMix）混合各混合时间为时间（秒）。

国际水文计划（的iMix，IPEAK），JHP（的iMix，IPEAK）在混合时间“的iMix”参与跨峰“IPEAK”原子数的Atom

aexp（的iMix，IPEAK）实验目标的综合强度为这种跨高峰。如果AEXP为负，这种跨峰是一组重叠峰的一部分。所计算的强度被添加到后面的峰值;遇到与AEXP> 0的峰值接下来的时间，对所计算的峰值运算总和会相比AEXP的列表中的这最后的峰值的值。换句话说，一组重叠的峰通过用AEXP一个或多个峰<0，接着用AEXP峰值> 0为这些峰的计算总强度进行比较，以AEXP进行最终峰值的值表示。

人气指数（的iMix，IPEAK）“不确定性”范围此峰：如果计算出的值是AEXP的±人气指数之内，则没有处罚评审会。默认的不确定性都为零。

AWT（的iMix，IPEAK）相对权重这个十字架高峰。请注意，这将在重量由NOESY重量变牌给出的总重量乘以更改节（1节）。默认值是1.0，除非INVWT1，INVWT2被设置（见下文），在这种情况下的AWT的输入值被忽略。

invwt1，invwt2下和分别在权重的峰上限，使得对于每个峰的相对权重为1 /强度如果1 /强度位于上限和下限之间。这是oscale被缩放后的强度。通过此选项采用的逆称重方案防止在弱峰的费用将在强峰太大的影响，并使用编译标志“INVWGT”以前调用。默认值是INVWT1 = INVWT2 = 1.0，安置等权上的所有山峰。

欧米茄光谱频率以MHz。默认值是500。这是可能的不同submolecules到具有不同的频率，但是当它被显式地重新设置欧米加才会发生变化。因此，如果您的所有数据是在600 MHz时，你只需要在第一次设置submolecule欧米茄为600。

taurot旋转翻滚的分子的时间，以毫微秒。默认值是1.0纳秒。像欧米加，该值是“粘性”，以便在一个submolecule设置的值将保持，直到它被明确地复位。

taumet相关时间甲基跳跃运动，在纳秒。这仅在计算的速率矩阵甲基帧内贡献使用。沃斯纳的想法是使用，具体建议卡尔克＆Berendsen [232]默认为0.0001 ns的，这实际上是快速运动的限制。默认值是与速度矩阵元素的其余部分确定的方式是一致的（也是在快速运动极限，），但可能不是使用最好的价值，因为甲基基团似乎有系统地高于其他质子短T1值的，这是有可能的原因是，该甲基相关时间可以是附近的光谱频率的倒数来产生。 0.02的值 - 0.05纳秒大概比0.0001更好，但是这仍然是一个活跃的研究领域，你是你自己在这里的，应该参考文献作进一步的讨论[233]正如欧米茄，taumet可以是不同的。对于不同的子分子，当明确重新设置，但将仅改变。

id2o用于确定是否可交换质子的标记被包括在spindiffusion计算。如果ID2O = 0（默认），则所有的质子都包括在内。如果ID2O = 1，则结合于氮或氧全部质子被假定为不存在用于计算松弛基质的用途。没有其他的选择，目前存在的，但它们可以很容易地加入到子程序indexn。另外，您也可以手动重命名文件prmtop氢原子，使它们不与“H”开头：质子等将不包含在松弛矩阵。（注：因技术原因，酪氨酸斛质子必须始终存在，因此设置ID2O = 1将不删除它，我们希望这种限制将是轻微的重要性大多数用户）的id2o变量保留其整个名称列表值读取，也就是说，如果被明确重置其价值才发生改变。

oscale整​​体比例的实验和计算的体积单位之间的因素。实验强度由oscale被比较，以计算出的强度之前相乘。这意味着它们的重量WNOESY和AWT总是指“理论”强度标尺，而不是与（任意的）实验单位。该oscale

6.3。化学位移

整个名称列表读取，即只有明确重置其价值只会改变变量保留其值。最初的（默认）值是1.0。

原子数IHP和JHP是绝对的原子数。为甲基，使用该组的最后一个质子的数量;为芳环的丁型和戊质子，使用Δ-2或ε-2原子数。由于此输入要求您知道由Amber分配给每个质子的绝对数字原子，你可能希望使用独立makeDIST\_RST程序，它提供一个设施更多转向人类可读的输入所需的文件砂光机。

继与noeexp名称列表，给Amber“群”牌标识此submolecule。 “＆noeexp”和“基”卡的这种组合可以根据需要对许多submolecules，受在nmr.h文件中所描述的限制来为经常重复。如上所述，（1）0，或当达到n最高点<时和-的文件结束该输入部分结束。

6.3。化学位移限制

看完上面的NOESY限制（如有）后，请阅读名称列表及SHF化学位移限制或名称列表及pcshift的pseudocontact限制。读取该输入是通过在I / O重定向部的位移的线的存在下引发的。在许多情况下，用户将不准备手工输入的这一部分，但将使用辅助程序移位或fantasian从简单的文件准备输入。

变量在与SHF名称列表。

（默认值仅可用于shrang，重量，NTER和shcut;必须指定休息。）

nring系统中环的数目。

NATR（ⅰ）中的第i个环原子的数目。

对于第i个环的第j个原子IATR（J，I）绝对原子数。

namr（i）该标签的第i个环八个字符的字符串。前三个字符得到剩余物名（大写）;接下来的三个字符包含残基号（右对齐）;第7栏为空白;第8列可任选包含一个额外的字母来区分TRP的两个环，或5或8个环血红素组。

STR（I）为第i个环环电流强度因子。较早的值由红十字会和赖特总结; [234]最近的经验参数似乎给改善的结果[235，236]

质子数NPROT为其处罚职能是进行设置。

iprot（ⅰ）第i个质子，其位移是要被评估的绝对原子数。对于

当量质子，如甲基或快速翻转苯环，在序列中输入的所有两个或三个原子数;平均将由重量参数，如下所述加以控制。

观测（ⅰ）观测到的第i个质子次级移。这通常计算为所观察到的值减去一个无规线圈的基准值。

shrang（一）“不确定性”范围内所​​观察到的变化：如果计算的转变是观察到的移±SHRANG内，则没有罚款的罚款。的默认值对于所有移为零。

重量（ⅰ）重量要分配给这个惩罚函数。注意，此值将被总重量（如果有的话）由位移的按给出的权重（以上）的分配命令相乘。默认值是1.0。为套当量质子，得到负重量为所有，但该组中的最后一个质子;最后一个质子得到一个正常的，积极的价值。该组的平均计算的转变会相比，在过去的质子进入OBS。

计算移位的shcut值将打印仅当计算出的和观察到的位移之间的绝对误差是大于该值。默认值= 0.3 ppm的。

N末端，对于蛋白质移计算NTER残留号码;默认值= 1。

CTER残留数C末端的，用于蛋白质移位计算。信不信由你，

当前的代码想不通这一点本身。

在典型的使用中，转移程序（http://casegroup.rutgers.edu/shifts.html）将被用于创建该文件，用一个典型的命令行：

转变-readobs -sander':: H \*'gcg10

样品的输入和输出文件位于$ AMBERHOME /测试/ RDC。

6.4。 Pseudocontact转向限制

该PCSHIFT模块允许pseudocontact变化纳入作为顺磁分子能量最小化约束和分子动力学计算。所述pseudocontact移位取决于金属离子的磁化率各向异性和谐振核的相对于该磁化率张量的轴的位置。为核I，它由下式给出：

一世

δpc=Σ

Ĵ

哪里LIJ，自我介绍和NIJ是原子i的位置矢量的方向余弦与系统相对于第j个磁化率张量坐标，RIJ是第j个顺磁中心与质子I，Δχax之间的距离Δχrh是轴向和第j个顺磁中心的磁化率张量的赤道（菱形）的各向异性。对于讨论，请参见参考文献。 [237]。

要使用的PCSHIFT模块需要一个名称列表文件，其中包括关于磁化率张量和在顺磁中心的信息，并为每个核的线的信息。这个模块可以包括在计算中一个以上的顺磁中心。

6.4。 Pseudocontact转变

要包含pseudocontact转变为能量最小化约束和分子动力学计算的NMROPT标志应设置为2，并且在I / O重定向部分进入PCSHIFT =文件名的语句。

执行分子动力学计算，有必要消除自由的绕质量中心的旋转和平移度（这是因为在分子动力学计算外部参考之间的相对方位的坐标系和磁各向异性张量的坐标系已被固定的）。这选项可以与砂光机的NSCM标志来获得。

变量在pcshift名称列表。

NPROT一些pseudocontact转变的制约。 NME号顺磁中心。顺磁原子nmpmc名

optphi（n）时，opttet（n）时，optomg（n）时，opta1（n）时，opta2（n）的磁各向异性张量的每个顺磁中心的五个参数。

optkon强制为pseudocontact转变约束不变

在此之后，有一个对被给予的pseudocontact移位信息已被添加的每个核的线。每行包含：

第i个质子的移位是用作约束iprot（ⅰ）原子数。

OBS（我）观察pseudocontact移值，单位为ppm

重量（我）相对权重

tolpro（我）相对宽容九mltpro

NMR信号的mltpro（ⅰ）多个（例如一个甲基的质子有

mltprot（ⅰ）= 3）

例。这里是一个与pcshf名称列表例如：三顺中心和205 pseudocontact转变约束的分子。

＆pcshf NPROT = 205，NME = 3，nmpcm ='FE'，optphi（1）= - 0.315416，opttet（1）= 0.407499，optomg（1）= 0.0251676，opta1（1）= - 71.233，opta2（1）= 1214.511，optphi（2）= 0.567127，opttet（2）= - 0.750526，optomg（2）= 0.355576，opta1（2）= - 60.390，opta2（2）= 377.459，optphi（3）= 0.451203，opttet（3） = -0.0113097，optomg（3）= 0.334824，opta1（3）= - 86.57，opta2（3）= 704.786，optkon = 30，

iprot（1）= 26，观测值（1）= 1.140，重量（1）= 1.000，tolpro（1）= 1.00，mltpro（1）= 1，iprot（2）= 28，观测值（2）= 2.740，重量（2）= 1.000，tolpro（2）=。500，mltpro（2）= 1，iprot（3）= 30，观测值（3）= 1.170，重量（3）= 1.000，tolpro（3）=。500， mltpro（3）= 1，iprot（4）= 32，观测值（4）= 1.060，重量（4）= 1.000，tolpro（4）=。500，mltpro（4）= 3，iprot（5）= 33，观测（5）= 1.060，重量（5）= 1.000，tolpro（5）=。500，mltpro（5）= 3，iprot（6）= 34，观测值（6）= 1.060，重量（6）= 1.000， tolpro（6）=。500，mltpro（6）= 3，...... iprot（205）= 1215，观测值（205）=。730，重量（205）= 1.000，tolpro（205）=。500 ，mltpro（205）= 1，/

可能与此一起去，一个MDIN文件执行最多5000次最小化，从最速下降的500次。 PCSHIFT =。/ pcs.in重定向从包含pseudocontact移位信息的名称列表“pcs.in”输入。

最小的例子包括pseudocontact转移的限制

＆CNTRL

ibelly = 0，IMIN = 1，ntpr = 100，NTR = 0，maxcyc = 500，NCYC = 50，ntmin = 1，DX0 = 0.0001，DRMS = .1，切= 10。，nmropt = 2，pencut = 0.1， ipnlty = 2，

/

与重量型=“休息”，istep1 = 0，istep2 = 1，值1 = 0，值2 = 1.0，/

与重量型=“END”/

DISANG = / noe.in

PCSHIFT = / pcs.in

LISTOUT = POUT

6.5。直接偶极耦合限制

基于直接偶极耦合常数能源约束在本节中输入。所有变量都在名称列表和对齐;本节的读取是通过的存在下引发

6.5。直接偶极耦合限制

在I / O重定向部分偶极子线。

当偶极耦合的限制被接通，对准张量的五个唯一元素被视为附加的变量，并与结构参数一起被优化。其有效质量是通过在＆CNTRL名称列表输入的scalm参数确定。不像其他一些方案，所用的变量在该分子本身所限定的轴系统的对准张量的直角坐标分量：例如SMN≡h（3cosθmcosθn-δmn）/ 2I，其中θX是x轴和分光计场之间的角度。[238] 105的因素是只是以与原子坐标相称的值，因为这两个坐标和对准张值将细化过程中被更新。计算的偶极分裂然后

Dcalc = - cosφm•SMN•cosφn

XYZ

其中，φx是核间矢量和x轴之间的角度。几何，分裂是成正比的对准张量的变换到核间轴。这仅仅是方程（5）和上述参考的（13），设置为统一任何内部运动校正（这可能是制度存在的一部分）。如果有一个内部运动校正这是所有的观测一样，这可以被吸收进对准张量。当前代码不允许内部运动参数的修正。见参考文献。 [239]对这些问题进行更充分的讨论。

在计算的结尾，对准张量被对角化，以获取有关其主要组件的信息。这允许在通常用于描述对准“轴向”和“菱形”组分计算要写入的对准张量。

变量在与对齐名称列表。

观察偶极联轴器ndip数用作约束。编号，JD参与偶极耦合的两个原子的原子数。

dobsl，dobsu限制所观察到的偶极分裂值，单位为Hz。如果计算出的耦合小于dobsl，所述能量损失正比于（Dcalc -Dobs，升）2;如果它比dobsu越大，惩罚成正比（Dcalc -Dobs，LU）2。 dobsl和dobsu之间的计算值不会受到惩罚。注意，dobsl必须小于dobsu;例如，如果所观察到的耦合是-6赫兹，和一个1赫兹“缓冲”是期望的，则可以将dobsl至-7和dobsu至-5。

DWT每个观测值的相对权重。默认值是1.0。罚函数因此：

Ealigni = Diwt（Dicalc -Diobs（U，L））2

其中，载重吨位可以变化从一个观测值到下一个。注意，默认值是任意的，并且可能需要更小的值，以避免过拟合的偶极耦合数据。[239]

数据集的每个偶极峰可以用一个“集”相关联，和一个单独的对准张量将被计算为每个数据集。这通常用于如果有几套实验中，每一个不同的样品或温度等，这将意味着用于对准张量不同的值。默认情况下，有一个数据集，其中每个观测值被分配。

num\_datasets在约束列表中的数据集的数量。默认值为1。

S11，S12，S13，S22，对于对准张量的直角坐标分量S23的初始值。张量是没有影子，所以S33计算公式为 - （S11 + S22）。为了有S值的量级是与埃坐标大致相称，对准张量的值必须通过105相乘。

为这个偶极耦合克制核“G”因素gigj产品。这些是由γN=gNβN/ H相关的核磁旋口粮。共同的价值观是1H = 5.5856，13C = 1.4048，15N = -0.5663，31P = 2.2632。

DIJ核间距为观察偶极耦合。如果非零值给出，该距离被认为是被固定在给定值。如果一个DIJ值是零，其值是从结构计算，并且它被假设为一个可变的距离。为一键联轴器，它通常是最好的治疗，以有效的零点振动值的键距为“固定”。[240]

的dcut控制计算，并观察到偶极耦合的打印。大于的dcut将被打印出来 - 只有在ABS（dcalc DOBS（U，L））值。默认值是0.1赫兹。设置为负值打印所有偶极约束信息。

。freezemol如果设置为.TRUE，分子坐标不准动态或最小化时有所不同：只对准张量的元素将发生变化。这是为了适应只是取向张量给定的结构是有用的。默认值是.FALSE ..

6.6。残余CSA或伪CSA约束

在部分对准介质谐振位置将从其在各向同性介质的位置被移位，而这可以提供非常相似的残余偶极耦合制约性的信息。本节说明如何输入这类限制的。对准张的条目完成，如第6.5，所以你必须有一个偶极子文件（以＆对准名称列表），即使你没有任何限制RDC。然后，如果在I / O重定向部CSA的线，该文件将被用以下输入读：

变量在和CSA名称列表。

以用作约束的观察剩余的CSA峰NCSA数目。

ICSA，jcsa，感兴趣的CSA KCSA原子数：jcsa是已经测量其Δσ值的原子; ICSA和KCSA是两个原子键合到它，用来定义CSA的张量的局部轴架。见amber12 /测试/ PCSA / RST.csa对于如何设置这些例子。

cobsl，cobsu限制以Hz为所观察到的剩余的CSA值（未1ppm或ppb级！）。如果Δσ的计算值小于cobsl，所述能量损失成正比

（Δσcalc-Δσobs，升）2;如果它比cobsu较大，则判成正比（Δσcalc-

）2。 cobsl和cobsu之间的计算值不会受到惩罚。注意

Δσobs，U cobsl必须小于cobsu。

CWT每个观测值的相对权重。默认值是1.0。罚函数因此：

Ecsai

其中，CWT可以变化从一个观测值到下一个。注意，默认值是任意的，并且可能需要更小的值，以避免过度拟合数据。

datasetc每个残余的CSA可以使用“数据集”相关联，和一个单独的对准张量将被计算为每个数据集。这通常用于如果有几套实验中，每一个不同的样品或温度等，这将意味着用于对准张量不同的值。默认情况下，有一个数据集，其中每个观测值被分配。张量本身进入在偶极子文件中的每个数据集。

对于剩余的CSA场磁场（以MHz为单位）正在这里考虑。这被索引从1到NCSA，并且是核依赖性。例如，如果质子频率为600兆赫，然后为13C字段将是150，而对于15N将是

60。

sigma11，sigma22，sigma12，sigma13，通过ICSA原子，jcsa和KCSA定义的CSA张量（以ppm）的原子ICSA的sigma23价值观，在局部坐标系。见$ AMBERHOME /测试/ PCSA / RST.csa对于如何设置这些例子。

ccut控制计算，并观察剩余修正案的打印。唯一值，其中ABS（穗轴（U，L） - ccalc）大于ccut将被打印。默认值是0.1赫兹。设定为负的值来打印的所有信息。

残余CSA设施是新的Amber10的，和还没有被使用多达核磁共振细化包的其他部分。你应该学习上面列出看到的事情是如何工作的示例文件。剩余的CSA值应密切配合那些由RAMAH包（http://www-personal.umich.edu/~hashimi/Software.html）发现，和测试，这应该是在确保第一步骤中，您所输入的数据正确。

6.7。准备克制文件桑德

图。 6.1显示了辅助程序，帮助准备克制文件的一般信息流。一旦约束文件被制成，图6.2示出了在其中打磨精炼进行了一般的方法的流程图。

该方案的基本思路欠了很多的核磁共振社会对过去十年的基本经验。有几篇论文斯克里普斯组框架程序，从中图6.1：符号：圆圈代表的逻辑信息，其格式可能会从一个项目到下一个不同;固体矩形是在一个特定的格式（DIANA和其他方案很大程度上兼容），并旨在被读取和由用户编辑;椭圆特定于砂光机，并且一般不旨在被读取或手动编辑。 NOESY卷到距离边界的转化可通过各种如mardigras或xpk2bound程序中未包括与Amber进行。同样地，分析和部分转让

模棱两可或重叠峰是一个单独的任务;在TSRI，这些通常是进行了使用方案xpkasgn和filter.pl

图6.2：NMR细化计算的一般组织。

很多砂光机的核磁共振份的衍生。[231，241-245]它们绝非进行的唯一途径。我们希望纳入砂光机的灵活性，鼓励乡亲细化协议进行试验。

6.7.1。准备距离约束：makeDIST\_RST

该makeDIST\_RST方案距离边界的简化描述转换成砂光机的详细输入。多种输入和输出文件名可以在命令行上指定：输入：

-upb <文件名> 7山坳上的距离界文件，或者

上限和下限的-ual <文件名> 8-COL文件，或者

-VOL <文件名> 7-COL NOESY卷的文件

-pdb <文件名>布鲁克海文格式文件

-Map <文件名>地图文件（默认：map.DGAmber色）

-les <文件名> LES原子的映射，由addles做

输出：

-dgm <文件名> DGEOM95克制格式

-RST <文件名> SANDER克制格式

-svf <文件名>桑德卷格式，细化NOESY

其他选项：

-help（为您提供了这样的解释，忽略其他参数）

-report（给你短期运行诊断输出）

-nocorr（不改正上限R \*\* - 6平均）-altdis（使用替代形式的距离限制）

7/8柱距绑定文件基本上是由DIANA或DISGEO程序使用。它由每克制一行，这通常看起来如下：

23 ALA HA 52 VAL ^ h 3.8＃评论去这里

前三列识别第一质子，接下来的三个第二质子，和第七列给出的上限。仅将残余物名称的前三个字母的使用，以使包含像“ASP的”残基DIANA文件将被正确地解释。备用，8列，格式同时具有上限和下限作为第七和第八列，分别。一个典型的可能行“8山坳”的文件可能是这样的：

23 ALA HA 52 VAL ^ h 3.2 3.8＃评论去这里

在这里，下限为3.2 A和上限为3.8。评论通常标识的光谱和峰编号或其他标识，允许交叉引用回相应光谱。如果注释包含模式“<整数>：<整数>”，那么第一个整数视为峰标识符，以及所述第二作为频谱标识符。这些标识符进入ixpk和nxpk变量，并且将在后面打磨器被打印出来，以方便将回到原始光谱跟踪侵权行为等

用于-VOL选项的格式是一样的，只是将第七列保持的峰强度（体积）的值，而不是上限的距离-upb选项。

输入PDB文件必须将使用的Amberprmtop文件完全一致;使用-aatm命令来创建这个ambpdb。

如果所有参与峰单只是质子，并完全分配，这都是一个需要。在一般情况下，虽然，一些峰（特别是甲基或快速旋转的芳环）从一个以上的质子代表的贡献，以及许多其他的峰可能不被完全分配。磨光机处理这两种情况下以同样的方式，通过一个“含糊”峰的概念，即可以对应于几个分配。这些峰中给出两种类型的7/8列格式文件特殊名：

1.常用存在模糊之处，如缺乏立体定向分配到两个亚甲基质子，给出的默认地图文件定义的名称。这些名字，也更多或更少的戴安娜一致的，都是这样一直被用来确定这种部分转让高峰“伪原子”的名字，例如“QB”指的是（HB2，HB 3）组合在大多数残基，并且在缬氨酸“MG1”在位置CG1等统指三甲基质子

2.通常有还分子特异性歧义，在NOESY谱潜在的重叠而产生的。这里，用户分配一个唯一的名称给每个这样的歧义或重叠，并准备可能的指派的列表。名称是任意的，但可能被构造，例如，从该识别峰的化学位移，例如“p\_2.52”可能确定一系列可能在2.52 ppm的贡献峰质子。化学位移列表可以被用于制备潜在分配的列表，并且这些列表通常可以修剪通过比较近似或初始结构。

默认和特定分子-MAP的文件被组合成单个文件，该文件被使用，与7列克制文件一起，该程序makeDIST\_RST构建实际打磨器输入文件。您应该咨询为makeDIST\_RST的帮助文件的详细信息。例如，这里将被添加到最近TSRI细化MAP文件里的句子：

AMBIG N2：68 = 86 HE 86 HZ

AMBIG N2：72 = 24 HE 24 HD 24 HZ

AMBIG N2：73 = 81 HN 13 HZ 13 HE 13 HD 24 HZ

AMBIG N2：78 = 76 HN 13 HZ 13 HE 24 HZ

AMBIG N2：83 = 96 HN HN 97 HD高清97 91

AMBIG N2：86 = 66 HD1 HZ2 66

AMBIG N2：87 = 71 HN 66 HH2 HZ3 66 HD1 66

这里频谱名称和峰值数被用于构建标签为每个含糊峰。然后，在约束文件中的条目可能是这样的：

123 GLY HN 0 AMB N2：68 5.5

指示5.5Åupper甘氨酸123的酰​​胺质子和第二质子之间的约束，这可能是任何或残基86的HZ质子（“零”残基数目只是用作占位符，从而将有相同的列数为无歧义的限制）。如果它是可能的含糊列表可能不是穷举（例如，如果一些质子没有被分配），它是最安全设置ialtd = 1，这将允许“错误”，以存在于该约束列表。在另一方面，如果你想，以确保每一个违规是“积极的”，设置ialtd = 0。

如果-les标志设置，程序将准备多个副本（LES）模拟距离约束。在这种情况下，输入PDB文件是一个没有LES份，即与该分子的只是一个单一的拷贝。的“lesfile”由该标志指定由addles程序创建，并且包含从原始原子数的映射到在multiplecopies模拟中使用的拷贝数。

该-RST和-svf标志分别指定为输出砂光机，用于远程限制和约束NOESY，。在每种情况下，您可能需要手动编辑输出添加额外的参数。你应该成为一个习惯，比较本章前面所描述的情况的输出，以确保该限制是你想他们是什么。

是很常见的运行makeDIST\_RST几次，以对应于不同的光谱，不同的混合时间等则可以预期，你将手动编辑各种输出文件将它们组合成由打磨器所需的单一文件不同的输入。

6.7.2。准备扭转角限制：makeANG\_RST

有较少的“标准”用于表示耦合常数的信息。我们遵循的程序makeANG\_RST戴安娜约定。这个程序需要输入与分子的AmberPDB文件一起五列扭转角度约束文件。它创建作为输出（标准输出）的RST格式的限制名单是由Amber可读。

用法：makeANG\_RST - 帮助

makeANG\_RST -pdb ambpdb\_file [-CON约束] [-lib LIBFILE]

[-les lesfile]

输入扭转角约束文件可以从标准或在命令行上-CON选项指定的文件中读取。输入约束文件应该是这个样子：

1 GUA PPA 111.5 144.0

2 CYT EPSILN 20.9 100.0

2 CYT PPA 115.9 134.2

3 THY ALPHA 20.4 35.6

4 ADE GAMMA 54.7 78.8

5 GLY PHI 30.5 60.3

6 ALA CHI 20.0 50.0

....

以“＃”开头的行被忽略。第一列是残基编号;第二个是，残余物名称（三字母代码，或在个人扭转库文件中定义）。仅将残余物名称的前三个字母的使用，以使包含像“ASP的”残基DIANA文件将被正确地解释。第三个是角名称（从扭力库采取如下所述）。第四列包含下界，以及第五列指定的上限。就行了附加材料是（目前）忽略。

注意：假定下界​​和上界上定义是在从磅→UB顺时针方向扫出单位圆允许构象的一个区域。如果在磅列的数目比在UB列中的数量越多，360°将依次从磅减去直到磅<UB。这保留了允许的构象空间的顺时针定义，同时也使该指定的下限小于指定上限，如由Amber色所需的数目。如果出现这种情况，一个警告消息将被打印到stderr，通知该数据已被修改的用户。

一个可以以这种方式约束的角度以可与-lib标志，或默认的库“tordef.lib”（由盖瑞P. Gippert写入）在命令行上被任选指定的库文件中定义将被使用。如果要指定自己的命名，或者添加尚未在默认的文件中定义的角度，你应该做这个文件的副本，并对其进行修改以满足您的需求。库中的一个条目的一般格式为：

LEU PSIñCA为C n +

其中第一列是将残余物名称，第二列是指定此角度时，最后四列是定义扭转角的原子名称将出现在输入文件中的角度名称。当扭转角包含在结构中，一个一个之前或之后的残余原子“ - ”或“+”附加到库中的那些原子的名字，由此指定是这种情况。在上面的例子中，定义的PSI为LEU残基中的原子是N，CA，以及相同LEU的C原子以及残渣的主要结构LEU后的N原子。注意，在定义的原子的顺序是重要的，并应反映该扭转角约在两个中心原子以及这四个原子在于在定义中指定的顺序贴合的事实旋转。

如果第二场的第一个字母为“J”，此扭转被假定为一个J-偶合约束。在这种情况下，三个附加浮子在该行的末尾读，给予了A，B和C系数为Karplus关系此扭转。例如：

ALA JHNA H N CA HA 9.5 -1.4 0.3

将设置为HN-HA 3键耦合的J-耦合约束，假设有A，B，C一Karplus关系为9.5，-1.4和0.3。（这些特定的值是从Brüschweiler与案例，

JACS 116：11199（1994））。

该方案还支持脯氨酸和核酸糖pseudorotation相位角的限制;每个这些将产生的量对应于输入pseudorotation约束的磅和UB值5的分量角度限制。在扭转图书馆，pseudorotation的定义是这样的：

伪CYT PPA NU0 NU1 NU2 NU3 NU4

CYT NU0 C4'O4'C1'C2'

CYT NU1 O4'C1'C2'C3'

CYT NU2 C1'C2'C3'C4'

CYT NU3 C2'C3'C4'O4'

CYT NU4 C3'C4'O4'C1'

的第一行记载了PSEUDOrotation角度为CYT被称为PPA和由五个角NU0-NU4的被定义。然后对NU0-NU4定义也应该出现在相同的格式为LEU PSI上面给出的实例在文件中。

PPA代表Pseudorotation相位角是用pseudorotation约束时，应该出现在输入约束文件的角度。程序然后使用该PPA角度的定义库中的文件来寻找其他5角（NU0-NU4在这种情况下），它然后产生限制的。 PPA为脯氨酸残基被包括在标准库以及用于该DNA核苷酸。

如果-les标志设置，程序将准备多个副本（LES）模拟扭角的限制。在这种情况下，输入PDB文件是一个没有LES份，即与该分子的只是一个单一的拷贝。的“lesfile”由该标志指定由addles程序创建，并且包含从原始原子数的映射到在多拷贝模拟中使用的拷贝数。

这里定义扭转角约束不能跨越两个不同的拷贝集，即，存在不能从相同的扭转是在其他拷贝集特定​​扭转的一些原子是在一个多拷贝集，以及其它原子。它是确定有一些原子与单份，并在同一个扭转多个副本等。因为有副本的计划将创造尽可能多的重复扭转。

一个很好的替代扭转角度限制方面解释J-耦合常数是直接针对耦合常数来完善自己，用适当的Karplus关系。看到变量RJCOEF的讨论，以上。

6.7.3。手性约束：makeCHIR\_RST

用法：makeCHIR\_RST <PDB文件><输出约束文件>

我们还发现用于模拟退火运行的高温部分的过程中添加手性的限制和反式肽ω约束（如适用），以防止手性倒置，或肽键翻转。该计划makeCHIR\_RST将创建这些约束。请注意，您可能必须编辑这个程序来改变转肽约束来顺，适当的输出。

6.7.4。直接偶极耦合约束：makeDIP\_RST

对残余偶极耦合限制模拟中，makeDIP\_RST.protein，makeDIP\_RST.dna和makeDIP\_RST.diana简单代码来制备的输入文件。使用-help获得的使用的更详细的描述。现在，这段代码只处理骨干NH和CαH数据。标题为各种参数指定值需要被手动添加到makeDIP\_RST的输出。

残留偶极耦合限制使用既为Amber色，并为广大社区核磁共振是新的。针对这些数据细化应谨慎进行，并为力常数，罚函数，并初步推测为对齐张量分量的最佳值仍在调查中。以下是到目前为止的经验提出了一些建议：

1.当心Amber力场能源为代价的过度拟合偶极耦合数据。这些偶极耦合的数据是在结构中的微小变化非常敏感。通常可以通过在骨架的角度进行小的失真大幅提高的嵌合。我们建议明确列入限制角度的执行理想的基础几何，尤其是对于那些相应的剩余偶极耦合数据的残留物。

2.对准张量的直角坐标分量的初始值可以影响最终结构和对准如果结构不固定（ibelly = 0）。对于一个固定的结构（ibelly = 1），这些值并不重要。因此，目前的“最好”的策略是拟合实验数据，以固定的起始结构，并使用从该嵌合得到进一步细化初始猜测的取向张量[秒]。

3.Amber是能够同时拟合一组以上的定位数据。这允许使用不同的排列张量分别获得数据集。然而，如果不同的数据集具有对准但大小不同的相等方向，使用总缩放因子对这些数据与单个对准张量可以大大减少拟合参数的数量。

4.由于偶极耦合分裂取决于命令参数（0≤S2≤1）的平方根，描述个人残留内部运动，这些订单参数往往被忽视（N. Tjandra和A. Bax蛋白，科学278，1111- 1113，1997年）。然而，少数的平方根仍可明显比1小，因此这可能在计算中引入不希望的误差。

6.7.5。fantasian

一个程序来评估磁各向异性张量参数

6.8。 NMR违规获取摘要

伊万诺贝尔蒂尼

离开。化学，大学。佛罗伦萨，佛罗伦萨，意大利电子邮件：bertini@risc1.lrm.fi.cnr.it

输入文件：

观察到的变化文件（pcshifts.in）：

第一列 - >残基号

第2列 - >残留名

第3列 - >质子名

第4列 - >观察pseudocontact移值

第5列 - > NMR信号的多重性（例如，其是3为甲基的

第6列 - >相对宽容

第7列 - >相对权重

AmberPDB文件（parm.pdb）：坐标PDB格式文件。如果您需要使用结构的解决方案核磁共振的家庭，你必须叠加结构之前使用它们。

输出文件：

观察出的文件（obs.out）：此文件建造和程序本身看，它报告从输入文件中读取数据。

输出文件（res.out）：主要的输出文件。在这个文件中报告拟合的结果。使用fantasian它可以定义一个内部的参考系统，以可视化的张量的取向轴。然后在该文件中，可以找到其可以被包括在一个PDB文件以显现内部参照系PDB格式线（原子）和张量轴。在主输出文件的张量参数的所有三个等效排列相对于该参考系中的报道。也报道了最小和最大错误和误差平方的摘要。

示例文件：目录中的示例中，有所有运行fantasian计算所必需的文件：

fantasian.com - >运行文件pcshifts.in - >观察到的变化文件par​​m.pdb - >坐标文件PDB格式obs.out - >从输入文件中读取数据res.out - >主输出文件〜

6.8。 NMR违规获取摘要

如果您运行砂光机时指定LISTOUT = POUT，输出文件将包含了很多关于剩余的约束违规在运行结束的详细信息。当运行一个家庭结构，它可以处理与sviol，这需要在命令行上的砂磨机输出文件的列表，并把精力和侵犯到标准输出的总结这些输出文件非常有用。如果你有超过20个左右的结构来分析，从sviol输出变得笨拙。在这种情况下，你也不妨使用SVO2，打印出稍差的详细信息，但它可以在更大的结构的家庭使用。 Senergy的脚本给出了一系列结构的力场能量的更详细视图。（我们感谢TSRI NMR社区帮助把这些脚本在一起，并提供很多有用的建议。）

6.9。平均时间限制

前面章节的模型涉及“单平均结构”的想法，并尝试以适合所有约束到一个单一的模式，以最小的偏差。该模型的概括对待从NOE交叉峰（例如）所产生的距离限制为与轨迹确定的，而不是作为由平均结构衍生的单距离的平均距离。

时间平均债券和角度的计算公式为-1 / I

（6.1）

其中R =内部坐标（距离或角度）的时间平均值

T =当前时间

τ=指数衰减常数r（T0）=在时间t的坐标内部'的值

I =平均超过内部为i的倒数。通常I = 3或6 NOE距离，和-1（线性平均）为角度和扭转。

C =归一化积分。

时间平均的扭转被计算为

<φ> = TAN-1（<罪（φ）> / <COS（φ）>）

其中φ是扭转，和<罪（φ）>和<COS（φ）>是使用上述与罪（φ（T0））或余弦为R（T0）取代的（φ（T0））的公式计算。

对于时间平均束缚力可以计算的两种方式要么。此选项是选择了与DISAVI / ANGAVI / TORAVI命令。在第一个（默认）

？E /狓=（？E /∂r¯）（∂r¯/∂r（T））（∂r（T）/狓）（6.2）

（以及类似地用于y和z）。上的力，然后对应到标准平底孔功能形式，与由时间平均值代替内部的瞬时值。例如，当R 3 <R <R4，

E = K3（R-R3）2

同样对于R的其他范围。

6.10。使用LES多个副本细化

当选择了计算力的第二个选项（Iinc的积分= 1上DISAVI，ANGAVI或TORAVI卡），力计算公式为

？E /狓=（？E /∂r¯）（∂r（T）/狓）（6.3）

例如，当R 3 <R <R4，

？E /狓= 2K3（R-R3）（∂r（T）/狓）

该方程的积分不给​​式6.2，而是对能量的非直观的表达（尽管仍迫使键合到目标范围内）。的原因，它有时可能优选使用第二种选择是，术语∂r¯/∂r（t）的，发生在确切的表达式[公式6.2]那样变化（ΔR/ R（t））的1 + I。当i = 3，这意味着该力可以与第四功率的距离，这能可能导致分子动力学轨迹非常大的瞬时力和不稳定性是变化的。 [注意，当进行线性缩放，这将不会是这种情况，即，当i = -1，如通常为化合价和扭转角的情况。因此，对于线性缩放，预设（精确）力的计算应使用。

应当指出的是部队使用等式计算。 6.3不保守力，而且会导致系统逐渐升温，如果没有速度重新缩放进行。温度耦合算法应采取行动以维持目标值附近的平均温度。无论如何，该加热倾向不应该在模拟中，如嵌合NMR数据，其中，MD被用于采样的构象空间，而不是提取热力学数据的问题。

本节描述了平均时间限制的方法。欲了解更多的讨论，有兴趣的用户，请尽快咨询研究，其中已使用这种方法。[246-250]

6.10。使用LES多个副本细化

核磁共振限制可以由与多个副本（LES）设施兼容;参阅有关LES更多信息，以下章节。用NMR约束与LES，你需要做两件事情：

（1）如“文件wnmr名=（lesnmr）wovr”一行您的输入添加到addles。文件名（lesnmr在这个例子中）可能是你希望的任何。这将导致addles输出所需要在下一步骤的附加文件。

（2）“-les lesnmr”添加到命令行参数makeDIST\_RST。这将包含有关副本的信息addles创建的文件中读取。然后所有的NMR约束将被解释为“不明确”的限制，因此，如果有任何一个副本满足约束，则判变为零。

需要注意的是，虽然这个方案对小肽测试用例运作良好，我们尚未用它大量用于更大的问题。这应该被视为一个实验性选项，用户应在应用或解释结果谨慎使用。

6.11。一些示例输入文件

接下来的几页包含在TSRI使用的一些样本细化核磁共振摘录文件。第一个例子只是建立了一个简单的（但通常有效）模拟退火运行。您可能需要调整长度，温度最高等有点，以适应您的问题，但这些值工作得很好了许多“普通”NMR的问题。

6.11.1。 1.模拟退火NMR细化

15ps模拟退火协议

＆CNTRL

nstlim = 15000，NTT = 1，（时间限制，温度控制）ntpr = 500，pencut = 0.1，（打印控制）ipnlty = 1，nmropt = 1，（NMR罚函数选项）VLIMIT = 10，（防止坏温度跳跃）NTB = 0，（非周期性仿真）

/＆埃瓦尔德

eedmeth = 5，（使用 - [R介质）

/

＃

＃简单的模拟退火算法：

＃

＃从步骤0到1000：提高目标温度10-> 1200ķ

从步骤1000〜3000＃：留在1200ķ

＃从3000步到15000：再冷却至低温

＃

与重量型='TEMP0'，istep1 = 0，istep2 = 1000，值1 = 10，值2 = 1200，/

与重量型='TEMP0'，istep1 = 1001 istep2 = 3000，值1 = 1200，值2 = 1200.0，/

与重量型='TEMP0'，istep1 = 3001，istep2 = 15000，值1 = 0，值2 = 0.0，/

＃

温度耦合强度＃：

步骤＃0至3000：用于加热和平衡紧耦合

步骤＃3000到11000：缓冷相

＃11000步13000：稍快冷却

＃13000步至15000：快速冷却，如最小化

＃

与重量型='TAUTP'，istep1 = 0，istep2 = 3000，值1 = 0.2，值2 = 0.2 /

与重量型='TAUTP'，istep1 = 3001，istep2 = 11000，值1 = 4.0，值2 = 2.0 /

与重量型='TAUTP'，istep1 = 11001，istep2 = 13000，值1 = 1.0，

6.11。一些示例输入文件

值2 = 1.0，/

与重量型='TAUTP'，istep1 = 13001，istep2 = 14000，值1 = 0.5，值2 = 0.5，/

与重量型='TAUTP'，istep1 = 14001，istep2 = 15000，值1 = 0.05，值2 = 0.05，/

＃

＃“斜坡”过来的第3000步的制约：

＃

与重量型=“休息”，istep1 = 0，istep2 = 3000，值1 = 0.1，值2 = 1.0，/

与重量型=“休息”，istep1 = 3001，istep2 = 15000，值1 = 1.0，值2 = 1.0，/

与重量型=“END”/

LISTOUT = POUT（得到约束违规名单）

DISANG = RST.f（含NMR约束文件）

接下来的例子只是显示了实际的RST文件砂光会读的某些部分。这个文件通常会无法进行，或通过手动编辑;相反，运行程序makeDIST\_RST，makeANG\_RST和makeCHIR\_RST，三个输出相结合，构建RST文件。

6.11.2。该RST.f文件的一部分上面提到的

＃首先，一些距离限制编写makeDIST\_RST：

＃（注释行输入到makeRST，首先与是名称列表输出）

＃

＃（质子1质子2上限）

＃---------------------------------------------

＃

＃2 ILE HA 3 ALA HN 4.00

＃

＆RST IAT = 23，40，R3 = 4.00，R4 = 4.50，R1 = 1.3，R2 = 1.8，RK 2 = 0.0，RK3 = 32.0，IR6 = 1 /

＃

＃3 ALA HA 4 GLU HN 4.00

＃

＆RST IAT = 42，50，R3 = 4.00，R4 = 4.50，/

＃

＃3 ALA HN 3 ALA 5.50 MB

＃

＆RST IAT = 40，-1，R 3 = 6.22，R 4 = 6.72，igr1 = 0，0，0，0，igr2 = 44，45，46，0，/

＃

＃......等......

＃

＃接下来，一些二面角的限制，从makeANG\_RST：

＃

＆RST IAT = 213，215，217，233，​​R 1 = -190.0，R2 = -160.0，R3 = -80.0，R4 = -50.0，/＆RST IAT = 233，235，237，249，R 1 = -190.0，R2 = -160.0，R3 = -80.0，R4 = -50.0，/＃.......等.......

＃

＃接下来，手性和omega约束编写makeCHIR\_RST：

＃

＃

渣油1＃原子手性：CA CG HB2 HB3

＆RST IAT = 3,8，6，7，

R1 = 10，R2 = 60。，R3 = 80。，R4 = 130，RK2 = 10，RK3 = 10。，/

＃

渣油1＃原子手性：CB SD HG2 HG3

＆RST IAT = 5，11，9，10，/

＃

渣油1＃原子手性：NÇHA CB

＆RST IAT = 1，18个，4，5，/

＃

渣油2个原子＃手性：CA CG2 CG1 HB

＆RST IAT = 22，26，30，25，/

＃......等等........

渣油2＃跨Omega约束

＆RST IAT = 22，20，18，3，

R1 = 155，R2 = 175。，R3 = 185。，R4 = 205，RK2 = 80，RK3 = 80。，/

＃

渣油3＃跨Omega约束

＆RST IAT = 41，39，37，22，/

＃

渣油4＃跨Omega约束

＆RST = IAT 51，49，47，41，/

＃

＃......等等........

＃

在下一个例子是基于体积的NOE细化的输入文件。作为与distanc

6.11.3。 3.样品NOESY强度的输入文件

＃一个NOESY强度文件的一部分：

＆noeexp

id2o = 1，（可交换的质子除去）

oscale = 6.21e-4（EXP之间。和规模计算，强度单位）

6.11。一些示例输入文件

taumet = 0.04，（相关时间甲基旋转，在纳秒。）taurot = 4.2，（蛋白质翻滚时，为ns）。

n最高点= 13 \* 3，（三峰，每13混合时间）

EMIX = 2.0E-02，3.0E-02，4.0E-02，5.0E-02，6.0E-02，

8.0E-02，0.1，0.126，0.175，0.2，0.25，0.3，0.35，

（混合时间，以秒。）

IHP（1,1）= 13 \* 423，国际水文计划（1,2）= 13 \* 1029，国际水文计划（1,3）= 13 \* 421，

（第一个质子数）

JHP（1,1）= 78 \* 568，JHP（1,2）= 65 \* 1057，JHP（1,3）= 13 \* 421，

（第二个质子数）

AEXP（1,1）= 5.7244，7.6276，7.7677，9.3519，

10.733，15.348，18.601，

21.314，26.999，30.579，

33.57，37.23，40.011，

（强度为第一横峰）

AEXP（1,2）= 8.067，11.095，13.127，18.316，

22.19，26.514，30.748，

39.438，44.065，47.336，

54.467，56.06，60.113，

AEXP（1,3）= 7.708，13.019，15.943，19.374，

25.322，28.118，35.118，

40.581，49.054，53.083，

56.297，59.326，62.174，

/

SUBMOL1

RES 27 27 29 29 39 41 57 57 70 70 72 72 82 82（本submol残基）

END END

接着，我们说明持有残余偶极耦合的限制的文件的形式。再次，这一般将使用该程序makeDIP\_RST人类可读输入创建。

6.11.4。残留偶极限制，由makeDIP\_RST准备：

＆调整

ndip = 91的dcut = -1.0，gigj = 37 \* -3.1631，54 \* 7.8467，S11 = 3.883，S22 = 53.922，S12 = 33.855，S13 = -4.508，S23 = -0.559，ID（1）= 188，JD （1）= 189，dobsu（1）= 6.24，dobsl（1）= 6.24，编号（2）= 208，JD（2）= 209，dobsu（2）= -10.39，dobsl（1）= -10.39，编号（3）= 243，JD（3）= 244，dobsu（3）= -8.12，dobsl（1）= -8.12，....编号（91）= 1393 JD（91）= 1394，dobsu（ 91）= -19.64，dobsl（91）= -19.64，

/

最后，我们显示如何详细输入到砂光机可用于产生更复杂的约束。这里就是用户必须了解RST文件的细节，因为没有“罐头”的方案，以这种克制。这说明，不过，该方案的潜在能力。

6.11.5。更复杂的约束

＃1）定义质量两个中心。器COM1被定义

＃{C1在残基1; C1在残留2;在N2残留3; C1在残留4}。

＃COM2被{C4在残基1所定义; O4在残基1; N \*在残基1}。

＃（这些定义由igr1 / igr2和grnam1 / grnam2影响

＃变量;您最多可以使用200个原子来定义中心的质量

＃组）

＃

＃2）设置COM1和COM2之间的距离限制从一个云

5.0A的＃目标值2.5A，用1.0的力常数，在步骤1-5000。

＃

＃3）建立COM1和COM2之间的距离限制保持固定

＃在作为动力从1.0＃至0.01以上步骤5001-10000慢慢减少不变2.5A的价值。

＃

＃4）设置了无距离限制过去10000步，使游离（无拘无束）＃动力学发生过去的这一步。

＃

＆RST IAT = -1，-1，nstep1 = 1，nstep2 = 5000，

iresid = 1，irstyp = 0，ifvari = 1，NINC = 0，IMULT = 0，IR6 = 0，ifntyp = 0，R1 = 0.00000E + 00，R2 = 5.0000，R3 = 5.0000，R4 = 99.000，RK2 = 1.0000 ，RK3 = 1.0000，R1A = 0.00000E + 00，R2A = 2.5000，R3A = 2.5000，R4A = 99.000，rk2a = 1.0000，rk3a = 1.0000，igr1 = 2,3,4,5,0，grnam1（1）=' C1'，grnam1（2）='C1'，grnam1（3）=“N2”，

grnam1（4）='C1'，igr2 = 1,1,1,0，grnam2（1）='4'，grnam2（2）='O4'，grnam2（3）='N \*'，/

＆RST IAT = -1，-1，nstep1 = 5001，nstep2 = 10000，

iresid = 1，irstyp = 0，ifvari = 1，NINC = 0，IMULT = 0，IR6 = 0，ifntyp = 0，R1 = 0.00000E + 00，R2 = 2.5000，R3 = 2.5000，R4 = 99.000，RK2 = 1.0000 ，RK3 = 1.0000，R1A = 0.00000E + 00，R2A = 2.5000，R3A = 2.5000，R4A = 99.000，rk2a = 1.0000，rk3a = 0.0100，igr1 = 2,3,4,5,0，grnam1（1）=' C1'，grnam1（2）='C1'，grnam1（3）=“N2”，

grnam1（4）='C1'，igr2 = 1,1,1,0，grnam2（1）='4'，grnam2（2）='O4'，grnam2（3）='N \*'，

/

6.12。 X射线晶体学细化使用SANDER

接口程序链接的Sander和结晶和NMR系统（CNS）的软件包[251]来运行QM / MM细化上的X射线晶体结构，这在很多情况下会导致的X-射线晶体结构的质量为介质的改进低分辨率的数据集。[252，253]的QM计算是通过线性缩放半经验方法，分而治之的方法启用，使蛋白质的大部分在待研究

6.13。使用SANDER EMAP约束

理论量子力学的水平，同时仍保留从周围的蛋白质电荷效应。[254-256]

SANDER计算力量来使该接口程序，其中所述原子坐标输出到一个临时文件中的额外呼叫，中枢神经系统，然后通过系统调用调用来计算X射线靶的功能和基于该坐标在笛卡尔空间及其梯度在这个临时文件。在实践中，这是通过修改在CNS输入脚本，minimize.inp完成。它不执行最小化，但只计算并输出基于输入结构的X射线靶的功能和梯度。接着，X射线靶的功能，并存放于刮文件梯度读入Sander和根据下列方程式添加到物理能量和梯度。在QM / MM通过减少总的目标函数求精的收益。

Etotal = ECHEM + wxrayExray

在QM / MM设置在SANDER在第3.6章讨论。为了运行QM / MM细化Amber，你应该有CNS已经安装并设置了中枢神经系统的环境变量在你的shell脚本。请确保您可以运行“cns\_solve <minimize.inp> minimize.out”直接从您的工作目录。转换PDB结构因子文件到中枢神经系统格式。生成输入的拓扑结构和坐标文件CNS的细化。如果有必要，构建了不同寻常的配体的拓扑结构和参数的文件。在砂光机和CNS输入文件初始坐标应与彼此相一致。提供有关晶体结构在minimize.inp，如晶体数据，空间基等必要的（正确）的信息改变加权因子（wxray）来平衡QM / MM化学数据和结晶数据适当。

文件的使用

砂光机[-help] [-O] -i qmmmin -o qmmmout -p prmtop -c inpcrd -x qmmmcrd - CNS

对于砂光机文件

对于QM / MM最小化运行qmmmin控制数据

prmtop分子的拓扑，力场，定期箱式，原子和残留的名字

inprcd初始坐标

中枢神经系统文件

minimize.inp修改最小输入

protein.cv结构因素在中枢神经系统格式文件

连接Sander和中枢神经系统之间xref.in链接文件

在中枢神经系统格式generate.mtf拓扑文件

generate.pdb在中枢神经系统格式的初始坐标

样品的输入和输出都在$ AMBERHOME /测试/ 1vrp\_xray目录。

6.13。使用SANDER EMAP约束

EMAP约束模拟的开发是为了incooperate电子显微镜（EM）的图像信息到大分子结构的决心。从NMR和X-射线数据不同，EM图像具有低分辨率（5〜50埃）。然而，大分子装配可达百万原子和在各种生物relavent环境EM图像可用。这种低分辨率图像提供宝贵的结构信息，可以帮助确定许多分子组件和机械[257-264]结构。

与EMAP约束，砂光机可用于执行分子刚性装配到配合物的实验映射，以获得复杂的结构，以及柔性管件，得到的构象与实验地图同意。除了实验地图信息，同种异体的结构信息可以由EMAP用于执行针对性的构象搜索（TCS）以诱导仿真系统，以形成感兴趣的结构。

如果约束地图或结构是从起始构象非常不同，SGLD通过设置isgld = 1建议报告以诱导大的构象变化。这通常用于模拟不同的状态之间的构象转换。见在设置SGLD运行的详细信息抽样和自由能搜索4.3节。

如果域中的运动是希望的时域结构需要维护，每个域被限制与来自初始坐标产生并设置移动= 1，以允许约束映射与域移动一个EMAP约束。

每个EMAP约束由一个地图文件和选择的原子，以及相关的参数来定义。多个EMAP约束可以被定义。映射文件可以是图片，或PDB结构或空的起始坐标。的EMAP约束的定义从输入文件作为EMAP名称列表读入。以下是在每个EMAP名称列表变量。

约束地图或结构的映射文件的文件名。约束映射必须在“地图”或“CCP4”的格式。结构必须是PDB格式。结构不必是相同的模拟系统。分辨率可转换为一个密度图来指定。当指定了一个空白的文件名，映射文件=“时，输入坐标的掩蔽原子将被用于产生一个约束地图。（默认为“）。

用于选择原子atmask原子掩模被约束。（默认为'\*'）。

fcons约束不变。（默认值= 0.05）。

举动让约束映射到移动时的举动> 0。（默认值为0）。

gammamap摩擦常数约束地图移动。（默认值= 1 / PS）。

分辨率用来约束结构转换为约束地图的分辨率。（默认值= 2）。

IFIT进行仿真时IFIT> 0之间的刚性接头。（默认值为0）。

在X，Y，Z，披，PSI网格格数，尺寸THETA电网线程刚性接头[257]。有关当地最低搜索从每一个网格点开始，全球最小的是从所有本地最小值确定。（默认值= 1,1,1,1,1,1）。

刚性配合和/或运动之后的最终约束映射mapfit文件名。文件名必须具有.MAP或.ccp4的延伸。（默认为“无图输出）。

6.13。使用SANDER EMAP约束

为最终约束原子molfit文件名刚性接头和/或模拟后的坐标。文件名必须具有.PDB的延伸。（默认为“无结构的输出）。

这里是一个EMAP约束SGLD模拟一个例子输入文件：

地图约束自导朗之万动态

＆CNTRL NTX = 1，NTB = 0，nstlim = 100000，IMIN = 0，maxcyc = 1，NTC = 2，NTF = 2，切= 9.0，ntpr = 1000，ntwr = 10000，ntwx = 10000，NTT = 3，gamma\_ln = 10.0，NSCM = 100，DT = 0.001，NTB = 0，IGB = 0，IPS = 1，isgld = 1，tsgavg = 1.0，sgft = 0.5，tempsg = 0，（SGLD）

iemap = 1，（上EMAP转）

/

＆EMAP（EMAP约束1使用地图文件）

映射文件=“数据/ 1gb1.ccp4'，atmask ='：1-20'，fcons = 0.1，移动= 1，IFIT = 1，mapfit ='从无到有/ gb1n\_1.ccp4'，molfit ='从无到有/ gb1n\_1.pdb” ，/

＆EMAP（EMAP约束2使用PDB文件）

映射文件=“数据/ 1gb1.pdb'，atmask ='：22-37'，fcons = 0.1，移动= 0，IFIT = 1，mapfit ='从无到有/ gb1h\_1.ccp4'，molfit ='从无到有/ gb1h\_1.pdb” ，/

＆EMAP（EMAP约束3使用初始坐标）

映射文件=“，atmask ='：41-56'，fcons = 0.1，移动= 1，IFIT = 1，mapfit ='从无到有/ gb1c\_1.ccp4'，molfit ='从无到有/ gb1c\_1.pdb'，/

7. PMEMD

7.1。介绍

PMEMD（颗粒网状埃瓦尔德分子动力学）是已写入与改善的打磨的最常用的方法的性能的主要目标的打磨功能的子集的重新实现。 PMEMD支持同时使用AMBER和CHARMM力场粒子网埃瓦尔德模拟，广义生于模拟和ALPB（分析线性泊松 - 玻尔兹曼）模拟。阿米巴极化​​力场，也支持，但通过一个单独的pmemd可执行文件，pmemd.amba，基本上pmemd V9是变形虫支持包括在内。

其中一个主要的补充PMEMD是为PME和使用的NVIDIA GPU计算GB加速的支持。[265，266]的详细介绍在7.7节规定

对于所支持的功能，所需的输入和产生的输出意欲的机器舍入的差异的范围内精确地复制砂光机。 PMEMD只需运行更迅速，使用MPI并行扩展更好，能够获利上使用的处理器显著较高的数字，可以使用的NVIDIA GPU加速和使用较少的驻留内存。动态存储器分配用于因此不需要存储器配置。 PMEMD是理想的为长时间大的溶剂化系统的分子动力学模拟，特别是如果超级计算机资源可用。基准数据可用黄色网站，ambermd.org上。定在性能上的改进，在串行和并行它也是推荐总是使用PMEMD代替砂光机，如果模拟要求由PMEMD提供的功能包络内。

PMEMD接受砂光机输入文件（MDIN，prmtop，inpcrd，REFC），也是在考虑到输入到相同的程度砂光向后兼容。在本手册的砂光机节所列的选项应该被正确解析。

7.2。功能

新的功能已被添加自Amber11的发布，其中包括到pmemd

•多pmemd（类似于multisander）实施，使用相同multisander标志。

•在这两个温度空间和哈密顿空间副本交换分子动力学模拟

•凌面具选项（restraintmask和bellymask可供选择，就像在砂磨机）

•IPS模拟

•广义出生模型IGB = 8启用

•为GB模拟（GBSA = 1）使LCPO表面积方面的潜力

如上所述，PMEMD不是打磨的完整实现。相反，它是旨在是一个快速实现的最有可能被有人做长时间尺度显式或隐溶剂化系统一起使用的功能。

具体有以下几种功能完全缺失：

爱民= 5在与CNTRL。不支持轨迹分析。

nmropt = 2：在CNTRL。各种特定核磁共振选项，如NOESY限制，化学

转移限制，pseudocontact限制，而直接偶极耦合的限制，不支持。

idecomp！= 0在＆CNTRL。能量分解方案，与mm\_pbsa一起使用时，不被支持。

IPOL！= 0在＆CNTRL。极化力场模拟不支持，比变形虫，这是在pmemd.amba支持其他。

IGB == 10在与CNTRL。泊松玻尔兹曼方法不被支持。

IGB == 6或8＆CNTRL。气相（IGB == 6）模拟不被支持。 IGB模型8不支持。

ntmin> 2在与CNTRL。不支持XMIN和LMOD最小化的方法。

isgld！= 0在＆CNTRL。不支持自导朗之万动态。

noshakemask在＆CNTRL。不支持noshakemask字符串选项。

溶剂帽帽溶剂模拟中不支持。

ICFE！= 0在＆CNTRL。不支持的通过热力学积分自由能计算。

itgtmd！= 0在＆CNTRL。不支持有针对性的分子动力学。

ievb！= 0在＆CNTRL。不支持实证价键的方法。

ifqnt！= 0在＆CNTRL。不支持QM / MM方法。

icnstph / = 0在＆CNTRL。恒定pH模拟不被支持。

与该＆debugf名称列表debugf名称列表的用途是在一个非常有限的方式才支持。具体地仅do\_charmm\_dump\_gold选项支持。

ineb！= 0在＆CNTRL。微移弹性带（NEB）的计算不被支持。这些计算由sander.MPI完成。

不支持LES的局部增强取样方法。

REM == 2部分REMD方法（LES）不支持

7.3。 PMEMD专用名称列表变量

iamoeba！= 0在＆CNTRL。仁和思考的变形虫极化电位pmemd不支持，但在pmemd.amba的支持。

以下＆埃瓦尔德选项都被支持，但只用所示的默认值：

ew\_type = 0只有粒子网埃瓦尔德计算支持。 ew\_type = 1（普通埃瓦尔德计算）必须砂光机来完成。

nbflag = 1 nbflag选项被忽略MD，以及所有非化学键列表更新是基于“皮肤”检查调度。这是更可靠的，并具有低的成本。可变nsnb仍然可以设置，并且对minimizations有影响。对于PME计算，列出建设也可以基于启发式，以适应多处理器运行的负载均衡需求计划。

nbtell = 0 nbtell选项不是特别有用，并且被忽略。

eedmeth = 1只有一个三次样条开关为直和库仑相互作用功能（eedmeth = 1）被支持。这是默认的，和最广泛使用的设置eedmeth。某些计算机体系结构，能量和力实际上花键为r \*\* 2的比三次样条开关更高的精度的函数。仅支持eedmeth 1一个后果是真空模拟不能这样做（尽管广义出生非周期性模拟可用）。

column\_fft = 0这是一个特定的砂光机性能的优化选项。 PMEMD使用不同的机制来提高性能，而忽略了这个选项。

有人建议，新PMEMD用户只需利用现有的砂光机MDIN文件，并尝试短10-30步运行。输出将指示PMEMD是否会在手处理的特定问题对于由“标准”打磨器支持的所有功能。对于需要特殊功能构建打磨或砂磨衍生可执行（LES）的，有可能是在名称列表解析的故障。

7.3。 PMEMD专用名称列表变量

下列名称列表选项特定于PMEMD，一般涉及到具体PMEMD性能优化：默认值：

mdout\_flush\_interval在＆CNTRL，这个变量可以用来控制MDOUT文件的“刷新”之间在整数秒的最短时间。 PMEMD不使用文件的flush（）调用，因为在所有冲水功能不为全面建成pmemd使用的所有Fortran编译器工作。因此，pmemd确实上MDOUT的开/关周期，以300秒的默认最小间隔。这个间隔可以与此可变如果需要，在0-3600的范围内被改变。如果mdout\_flush\_interval被设置为0，然后MDOUT将会重开，并为每个印刷步骤关闭。这个功能在pmemd提供，因为一些大型系统具有MDOUT将不得不通过模拟时间皮秒100的在盘上0长度这样大的文件I / O缓冲区。 300秒的默认提供效率，并且能够观察到模拟的进步之间一个很好的折衷。

mdinfo\_flush\_interval在＆CNTRL，这个变量可以用来控制mdinfo文件的“刷新”之间在整数秒的最短时间。 PMEMD不使用文件的flush（）调用，因为在所有冲水功能不为全面建成pmemd使用的所有Fortran编译器工作。因此，pmemd确实在mdinfo的开/关周期为60秒默认的最小间隔。这个间隔可以与此可变如果需要，在0-3600的范围内被改变。注意，下pmemd mdinfo简单地用作用于模拟在mdinfo\_flush\_interval心跳，并mdinfo可能不会与在运行结束的最后一个步骤的数据被更新。如果mdinfo\_flush\_interval被设置为0，然后mdinfo将会重开，并为每个印刷步骤关闭。

es\_cutoff，vdw\_cutoff在＆CNTRL，这些变量可以用来控制用于范德华和静电直接力相互作用中分别PME计算的截止值。如果指定了这些变量，你不应该指定切变，并且存在vdw\_cutoff> = es\_cutoff的要求。这些相继出台预期需要支持力场，其中直接力的计算都比较昂贵。对于目前的力场，可以得到略微改善性能和大约相同的精度为一体会得到使用单一截止。一个很好的例子将使用vdw\_cutoff = 9.0，es\_cutoff = 8.0。对于这种情况，一个得到关于在用9.0埃截断相关联的计算的精确度，但在一个8.0和一个9.0埃截止之间的中间成本。

no\_intermolecular\_bonds在＆CNTRL。新的变量控制分子的定义。（即，如由prmtop定义分子）如果为1，通过共价键连接的任何分子融合形成为压力和维里的相关操作的目的的单个分子;如果为0，则旧的行为（使用prmtop分子的定义）所属。默认值为1; 0值不会使用加分力场的支持。此选项是为了有效地并行模型系统的加分必要。分子的这一重新定义实际上允许一个更正确的治疗分子的过程中压力的调整，应在共价键结合prmtop定义分子少应变产生更好的结果，但如果默认值用于NTP模拟，结果将略有相对差异到如果任何分子间的结合物在形成prmtop施加砂光机（例如，被认为起源于一个PDB文件，与具有其自己的“TER”卡的每种肽两个肽之间加入一个CYX-CYX桥）。如果用砂光机一致性对你更重要，而没有使用加分，那么你可能要no\_intermolecular\_bonds设置为0。

ene\_avg\_sampling在＆CNTRL。新的变量控制中的能量平均使用能量样本之间的步数。如果没有指定，则ntpr使用（默认）。要匹配砂光机或PMEMD V9的行为或更早，这个变量应设置为1，此变量仅用于MD，没有最小化并且还将有效地关闭，如果ntave在使用（非0）或RESPA是在使用中（nrespa> 1）。它是一种相当常见的情况，这是完全没有必要进行采样的能量的每一步得到生产期间良好的平均值，这是在性能方面昂贵。因此，性能（与最大的改进提高

7.4。稍微改变功能

顺序NVE> NVT> NTP）歌舞团没有真正使用的能源平均抽样（指定什么）新的默认失去任何有价值的东西。

use\_axis\_opt在与埃瓦尔德。对于平行运行，正交单元电池的最有利的方向是在Z方向上的最长侧。与pmemd 3.00开始，内坐标实际上是重新定位，以利用这一优势，并在高处理器数量运行在椭圆形单元电池，采用轴优化可提高10％左右的性能。然而，如果一个系统具有热点，具有不同的取向轴所产生的结果可能为0.05％的量级上相对快速地改变由。这个效果有与轴优化更改操作地段，也是FFT板布局的秩序，并根据MPI如果系统有严重的热点的事实做，震动会拿出略有不同的坐标集。这确实是只有在病理情况下一个问题，那么它可能是大多是告诉你，这种情况是病理性的，既不组结果是更正确的（通常是埃瓦尔德误差项也很高）。在超过一打的测试程序回归测试，重新定位轴对结果没有影响。然而，默认值现在选择为有利于更高的结果的再现性。轴优化仅对MPI试验，其中一个正交晶胞具有它关闭所有最小化运行的至少3至2的纵横比和在其中速度是随机运行完成（NTT = 2或3）。如果要强制轴优化，您可以设置在与埃瓦尔德名称列表use\_axis\_opt = 1。如果设置为0，你将迫使其关闭在场景中会在其它地方。

fft\_grids\_per\_ang在与埃瓦尔德。该变量可被用于设置所需的倒易空间的fft网格密度在FFT网格/埃计。最近的网格尺寸，给底层FFT实现支持的首要因素，达到或超过这一浓度将会被使用（即，nfft1,2,3根据本说明书中）。缺省值为1.0网格/埃并给出非常合理的精确度。 PMEMD现在实际上是比较严格的比，它会达到或超过所要求的密度，而不是仅仅接近它砂光机。因此，为了得到与砂光机相同的结果，有可能有指定网格尺寸与nfft1,2,3变量被使用。

7.4。稍微改变功能

一个I / O优化已引入PMEMD。的NTWR默认值（写入重新启动文件的频率）已被修改，使得默认最小为500的步骤，并且该值是为多处理器运行逐渐增加。在restrt的一般情况下，频繁写入，尤其是在具有高的处理器计数的运行，是一种浪费。此外，如果MDEN文件被写入，它总是写成格式化输出，无论ioutfm的值。 SANDER现在符合本公约有关ioutfm和MDEN。

另外，有两个独特pmemd命令行选项：

-l <日志文件名>的名称可以被分配给在命令行上的日志文件。

-suffix <输出文件后缀>后缀现在可以追加，有一个“。”，所有通过简单地输入-suffix选项运行pmemd默认的输出文件名。后缀将

适用于MDOUT，restrt，mdcrd，mdvel，MDEN，mdinfo，和日志文件名。但是，如果明确规定在命令行上输出文件名，所提供的名称优先。输入“pmemd -suffix富”将输出写入到MDOUT mdout.foo，等等。这提供了一种简单的方法，以最小的努力组输出文件。

-gpes <process\_map\_file>该选项控制线程在multipmemd模拟的分布，并允许您分配线程不过你想要的各种进程（而不是平分了的groupfile的每一行之间的所有线程）。默认情况下，线程被分配顺序（即，对于给定的每M组的线程N个组，或N \* M个线程总数，线程0至M-1将被分配到所述第一组中，线程至2μm-1意愿被分配到第二组，等等）。使用-ng-不连续标志，线程将具有一在一次一方法进行分配。例如，给定相同的设置如上述，第一组获得线程0，M，2M，3M，...等时，第二组获​​得线程1，M + 1，2M + 1，3M + 1，...等process\_map\_file是你有基团，其中包含许多行的文件（尽管最后一行可以省略，其余未指定的线程将被分配到的最后一组）。各行必须包含空格分隔的整数对应于您要分配给该组的线程数。每个组被分配在该行的process\_map\_file列出的线程。每一个线程必须在process\_map\_file指定，并且没有线程可以指定多次。

7.5。并行性能调整和提示

为了达到更高的比例，pmemd已实施多项性能的算法，其中最引人注目的是采用“堵”或铅笔FFT而不是通常的板的FFT算法的选择。块FFT算法允许的往复空间和FFT工作量要分发到多个处理器，但在更高的通信的开销的成本，无论是在分布式的fft转成本方面和在必要的数据的通信来建立FFT方面网格在首位。若干在＆埃瓦尔德名称列表变量可以用来控制板或块FFT算法是否使用，块分割是如何发生的，直接的力的工作是否也被分配给操作的倒易空间和FFT工作任务，主是否给出任何力和能量计算工作要做，而不是严格地被保留用于处理输出和负载均衡，以及原子所有权重新分配的频率，即抵消引起扩散上升通讯费用的操作。所涉及的各种名称列表变量都被分配默认相适应的运行状况，并在总体上可能是最好的，用户只要使用默认值，而不是试图做出调整。然而，在一些情况下，微调可产生略微更好的性能。所涉及的变数包括block\_fft，fft\_blk\_y\_divisor，excl\_recip，excl\_master和atm\_redist\_freq。这些下pmemd / SRC以及在源代码本身中的自述进一步描述。

性能不仅取决于硬件和软件的适当的设置，而且在模拟配置做出正确的选择。有精度和成本之间的权衡很多，正如人们所预料，并了解所有这些来自经验。不过，我想提出几个不错的选择你的模拟，如果你有，你可以在较高的处理器数量经常运行的设施，比如说32个处理器或更多。首先，存在的在pmemd和打磨二进制轨迹文件的实现，基于所述的netCDF二进制

7.6。安装

文件格式。这是现在使用调用== ioutfm 1，假设你已经建立或者pmemd或砂磨机与“bintraj”的支持。使用这种格式输出，I / O从主进程将更有效率，你的文件大小将大约一半本来可以。在Amber，ptraj可以阅读这些新的netCDF轨迹文件，如果需要，可以将它们转换为ASCII格式。在使用的netCDF格式可以是10％的数量级比使用标准格式化轨迹输出更高效的对非常高的处理器计数。其次，其他仿真包通常使用多个时间步（respa）方法作为一个效率的措施。这些方法通常品尝倒易空间力量PME较少。由于有限的使用这种方法通过Amber用户这种方法尚未在pmemd优化，并因此而这可以稍微用respa计数改善在低的处理器计数pmemd性能，在较高的处理器通常使负载均衡效率较低，导致净损失的性能。如果您希望使用PME模拟respa，那么你应该检查你是否真正获得更好的性能（通过设置nrespa到2或4个典型的做法）。你可能没有了，这将是在精度损失的成本。使用respa广义出生的模拟是在所有情况下正常，但是。

7.6。安装

不同于PMEMD以前的版本，CPU的版本现已建成并使用$ AMBERHOME / src目录/ Makefile文件和config.h中的标准Amber安装的一部分进行测试。为了使PMEMD内嵌Amber包的其它部分的序列可执行文件是$ AMBERHOME /斌/ pmemd而水货可执行文件是$ AMBERHOME /斌/ pmemd.MPI。

编译参数作为默认生成的一部分的选择已经取得了提供跨架构的最广泛的良好性能。最频繁的测试采用英特尔编译器套件，这些是英特尔和AMD x86\_64的机器。尽管人们可以使用其他的编译器构建PMEMD，性能如果使用英特尔编译器和Intel MKL数学库通常较好。

并联假设计算将任一个节点内或跨一个高速互连如Infiniband的运行。编译时间选项都在考虑的选择与此有关。然而，可能的是改进的串行和并行性能可以通过微调来实现的编译选项和预处理标志。然而，这是应该只有高级用户尝试使用。对于不同的编译时间选项的概述以及使用自定义生成早期版本PMEMD的脚本的说明请参考$ AMBERHOME的README文件/ src目录/ pmemd /。

7.7。 GPU加速PMEMD

一个PMEMD的新功能是使用的NVIDIA GPU来加速显式溶剂PME和隐式溶剂GB模拟的能力。[265，266]这项工作是由罗斯·沃克在与NVIDIA合作的圣地亚哥超级计算机中心。虽然这种GPU加速被认为是生产准备还是很新的，所以一直没有作为近广泛的CPU代码多年来的任何地方进行测试。它已经在整个社会Amber广泛使用，因为11版，但使用此代码，当用户仍应谨慎。因为它是在CPU上的错误检查是不是在GPU代码冗长。如果您在GPU上模拟过程中遇到的问题，您应该首先尝试在CPU上运行相同的模拟，以确保它是不是你的模拟设置，这是造成问题。反馈和问题应发布到Amber邮件列表（见http://lists.ambermd.org/）。

手册的这一部分描述了Amber的发行时间的功能设置，安装，性能和精度的考虑和GPU的其他方面。然而，这一领域的迅速变化的性质意味着频繁的更新是可能的。你应该参考网页http://ambermd.org/gpus/为最最新信息。

7.7.1。在AMBER 12新特性

AMBER 12与它带来了许多增强的GPU加速代码。变化包括改进在运行计算时特定的GPU的挑选方式，并行运行支持，加分支持，各向同性的定期款项，加速MD，温度副本交换，通过nmropt = 1伞采样，模拟退火throughnmropt = 1，所有GB模型和Jarzysnki采样。

7.7.2。支持的功能

PMEMD的GPU加速版本支持在所有三个正则系综显性溶剂PME模拟（NVE，NVT和NPT）和隐溶剂广义生于模拟。它被设计为支持尽可能多的标准PMEMD特征可能的，但是，也有详述如下一些当前限制。其中的一些可能在将来得到解决，补丁发布，以最高达张贴在网页上的日期列表。下列选项中不支持：

使用腹式的约束1. ibelly / = 0模拟不被支持。

2.如果（IGB / = 0且切<systemsize）GPU加速隐含溶剂GB模拟不支持截止。

3. nmropt> 1的支持目前不适用于nmropt> 1.除对nmropt = 1只不改变底层力场参数功能的支持。例如伞采样限制也支持是Jarzynski采样以及模拟退火的功能，如与仿真步TEMP0的变化。然而，随着一步改变VDW参数不被支持。

4. nrespa / = 1不支持任何多时间步。

5. VLIMIT / = -1出于性能考虑VLIMIT功能是不是在GPU上实现。

6. numextra> 0带有MPI加分，目前只支持单GPU运行。

7.爱民= 1 MPI最小化是目前只支持单GPU运行。

8. es\_cutoff / =为静电和范德华vdw\_cutoff截止独立，不支持在GPU上。

大于4的9阶> 4 PME插补指令目前还不支持。

此外，还有在输出格式一些细微的差别。例如在GPU上运行时，Ewald的误差估计，不计算。建议您先用CPU代码来检查埃瓦尔德误差估计是合理的，您的系统稳定运行很短的模拟。上述限制在代码为测试，但是，它是可能的有尚未执行或在GPU上测试附加仿真功能。

7.7.3。支持的GPU

GPU加速PMEMD已经使用CUDA来实现，从而将目前只在NVIDIA GPU上运行。由于准确性问题与纯粹的单精度代码使得在多个地方使用的双精度。这个地方，该GPU硬件支持双精度意味着只GPU的硬件版本1.3或2.0和更高可使用的要求。在Amber的发行之时这包括以下NVIDIA显卡（\* =未经测试）：

•硬件3.0版

- GTX680基于3.0版的卡，目前没有在发布时提供支持。与2.0版相比，卡牌，这些严重限制双精度性能，因此将需要底层代码的优化大幅实现可接受的性能。我们打​​算释放这些卡的补丁能够支持在不久的将来。

- 特斯拉C2050 / C2070 / C2075 / M2090

- \* GTX470 / 480/550 \* / 560 \* / 570 \* /五百九十零分之五百八十零\*

•硬件1.3版

- 特斯拉C1060 / S1070

- 的Quadro FX4800 \* / 5800 \*

- GTX295 / 285/280 \* / 275 \* / 260 \* / 250 \* / 240 \* / 220 \* / 210 \*

这里没有列出其他的卡也可以，只要他们正确implementthe硬件版本1.3或2.0 specifications.Due由特斯拉系列提供了更大的图形的GPU回忆这些都是推荐机型支持。此外，你应该确保在计划运行PMEMD所有的GPU连接到PCI-E 2.0×16插槽车道或更好。如果不是这种情况，那么你可能会看到显著性能下降。

支持提供了单GPU和多GPU运行。多重GPU上运行workusing MPI和要求pmemd.cuda.​​MPI可执行待建。广泛使用ofMPI v2的同时也意味着一个完全MPI V2符合MPI的安装也是必需的。虽然你可能只需要使用模拟每一个GPU，因为这样可提高效率，你仍然可以使用多GPU在通过利用CUDA\_VISIBLE\_DEVICES环境变量独立计算的同一节点。在section7.7.6提供详细信息。

7.7.4。精确度考虑

目前这一代GPU的性质是这样的单精度运算是相当快于双精度算术运算符（C1060> 8X和> 2的C2050）。试图从GPU的良好表现时，这提出了一个问题。在传统的AmberCPU代码总是用双精度在整个计算。虽然这完全双精度方法已经在GPU代码中实现它给了表现很差等GPU上运行时所使用的默认精度模式是单精度和双精度的结合，称为混合精度（SPDP），即在进一步讨论详细参考文献[265，266]。这种方法使用的仿真，但双精度所有累积内的各个计算单精度。它还使用了抖动的计算和对那里的精度损失被认为是不可接受的代码的其他部分双精度。测试表明，节能相当于全双精度代码和特定的合奏性能，如顺序的参数，匹配的完整双精度CPU代码。但是，用户应该知道，在写作的时候这种测试并不详尽，更深入的验证正在进行，其结果将文献报道。上一页加速的方法，如MDGRAPE加速砂光机，使用了类似的混合模型的精度，因此，我们认为，这是精度和性​​能之间的合理的妥协。用户应该明白，虽然这种做法会导致迅速发散GPU和CPU之间的模拟，并行运行在不同的处理器数量CPU的代码，但存在的更加迅速，当类似的观察。由于这个原因，GPU的测试用例四舍五入引起硬件和编译器的变化差异更敏感，并且可能需要测试用例差异文件的人工检查，以验证安装是提供正确的结果。

虽然默认精度模型是目前混合动力SPDP模式三种不同型号的精度已经在GPU代码内实施，以促进先进的测试和比较。缺省精度模型的选择可以在将来的基础上的三种不同的方法的详细验证测试的结果变化。支持的精确模型，在如后所述编译时决定的，分别是：

•SPSP - 使用单精度与SHAKE除外，它总是以双精度进行整个计算。这提供了最高的性能与可能是最直接可比的模型与其他GPU MD实现。但是，没有足够的测试已经完成知道，如果整个模拟过程中使用的单精度是可以接受的，因此在目前这个精度模型应该仅用于测试和调试。

•SPDP - （默认）使用的单精度进行计算和双精度累积的组合。这种做法被认为提供的精度和的性能与由此之间的最佳权衡在发布的时间是使用可执行pmemd.cuda时调用的默认模式。

•DPDP - 使用双精度为整个计算。这提供了对CPU的代码仔细回归测试。这是没有额外的近似超越CPU的执行情况，并会选择的模式，如果表现不是一个考虑因素。上V1.3 NVIDIA硬件（例如C1060）的性能是大约五分之一的SPDP模型的同时在2.0的NVIDIA硬件（例如C2050）的性能大约是SPDP模型的一半。

7.7.5。安装和测试

PMEMD的GPU的版本被称为pmemd.cuda（或pmemd.cuda.​​MPI为多元性看GPU版本），并且必须从标准串行和并行安装单独构建。试图建立PMEMD的GPU版本之前，您应该已经建立，并至少测试Amber和串行版本最好水货版本。这将有助于确保与您的硬件和操作系统的标准编制基本问题不会导致混乱与GPU相关的编译和测试问题。您还应该熟悉Amber的编译和测试程序。

假设你已经正确安装和使用的GPU测试CUDA的支持。试图建立pmemd.cuda你应该首先下载并编译NVIDIA CUDA SDK（可从http://www.nvidia.com/）之前。确保您能够成功地建立并运行此问心无愧SDK中提供的DEVICEQUERY程序，因为从这个输出将，如果你正在寻找的Amber邮件列表上的帮助是必要的。此外，该环境变量CUDA\_HOME应设置为指向您的NVIDIA工具包的安装和$ CUDA\_HOME /斌/应该是在你的路径。

建立和测试默认SPDP精度模型

假设你有一个工作的CUDA安装就可以使用默认的精度模型如下打造pmemd.cuda：

CD $ AMBERHOME的./configure -cuda GNU make install的

接下来，您可以运行使用默认GPU（具有最大内存）的测试：

使test.cuda

大多数这些测试应该通过。然而，鉴于GPU的并行性质，这意味着操作的顺序并不明确，并且SPDP精度模型的有限精度的情况并不少见为了有几种可能的故障。您还可以看到一些测试，尤其是GB核试验，失败在内存有限的GPU。你应该检查在$ AMBERHOME创建的差异文件/日志/ test\_amber\_cuda /目录手动验证任何可能出现的故障。这发生在只有几行，并在本质上的微小差异可以忽略。任何大的差异，或者如果你不确定，应张贴置评Amber邮件列表。

建立非标精密模型

您可以按照以下步骤建立不同精度的模型。但是，要知道，这意味着在很大程度上为调试和测试问题，而不是正在运行的生产计算。请发表你可能有这方面的Amber邮件列表有任何问题或意见。

你应该知道，在测试用例的变化结果由于四舍五入的不同测试精度SPSP模型时会显着升高。

您可以选择编译哪些精度模型如下：

CD $ AMBERHOME

的./configure -cuda\_DPDP GNU（使用-cuda\_SPSP为SPSP模式）使安装

这将产生一个名为pmemd.cuda\_XXXX可执行XXXX是在配置时（SPSP或DPDP）选择的精度模型。然后，您可以与内存最大的GPU测试这个如下：

CD $ AMBERHOME /测试/

./test\_amber\_cuda.​​sh DPDP（测试DPDP精度模型）

测试替代的GPU

如果您想运行一个与内存最大的不同在GPU测试

（如果有多个相同的GPU存在和最低的GPU ID），那么你应该利用CUDA\_VISIBLE\_DEVICES环境变量，如下所述。例如，来测试ID = 2，默认SPDP精度模型，你会运行测试如下GPU：

CD $ AMBERHOME

出口CUDA\_VISIBLE\_DEVICES = 2化妆test.cuda

大厦pmemd.cuda.​​MPI

pmemd的GPU版本可并行使用可执行文件（pmemd.cuda.​​MPI）多GPU上运行。一些模拟，特别是复制品交换模拟，需要并行执行，以便操作。

假设你有一个工作的CUDA安装就可以使用默认的精度模型如下打造pmemd.cuda.​​MPI：

CD $ AMBERHOME

的./configure -cuda -mpi GNU make install的

需要注意的是pmemd.cuda.​​MPI要求，不包括所有的MPI实现更现代的MPI-2功能。特别是，一些早期版本的openmpi的不支持所有的要求，因此，将无法正常工作。的openmpi版本高于1.5应该工作，因为MPICH2应该大多数版本。

接下来，您可以运行使用默认的GPU（一个与降序排列最大内存）的测试：

出口DO\_PARALLEL ='的mpirun -np 2'＃对于bash / sh的SETENV DO\_PARALLEL“的mpirun -np 2”＃在csh / tcsh中做出test.cuda\_parallel

大多数这些测试应该通过。然而，它如上述是不寻常的存在是几个可能的故障。你应该检查在$ AMBERHOME创建的差异文件/日志/ test\_amber\_cuda /目录手动验证任何可能出现的故障。这发生在只有几行，并在本质上的微小差异可以忽略。任何大的差异，或者如果你不确定，应张贴置评Amber邮件列表。

7.7.6。运行GPU加速模拟

为了运行一个GPU加速MD模拟唯一需要改变的是使用可执行pmemd.cuda到位pmemd的。例如。

$ AMBERHOME /斌/ pmemd.cuda -O -i -o MDIN MDOUT -p prmtop \

-c inpcrd -r restrt -x mdcrd

即使该GPU已在使用中，这将自动运行上与最存储器在GPU的计算。如果您的机器只有一个CUDA的GPU那么这是好的，但是如果你想控制使用哪种GPU，或者你想用不同的GPU来运行多个独立的模拟，那么你需要手动指定GPU使用与CUDA\_VISIBLE\_DEVICES环境变量。

CUDA\_VISIBLE\_DEVICES指定哪个GPU应当用于运行一个GPU加速PMEMD计算。这是基于能够通过取消变量（未设置CUDA\_VISIBLE\_DEVICES）和运行在NVIDIA CUDA SDK中DEVICEQUERY命令获得的GPU卡的硬件ID。有效值是从0到32多个GPU可与它们之间用逗号上市整数列表，并与内存最大的一个将被选中。例如：

出口CUDA\_VISIBLE\_DEVICES = 1,3

$ AMBERHOME /斌/ pmemd.cuda -O -i -o MDIN MDOUT -p prmtop \

-c inpcrd -r restrt -x mdcrd

在这种方式，有可能利用在单个节点多GPU，诸如通过一个特斯拉S1070提供，用于多个同时的计算的那些。当使用pmemd.cuda.​​MPI运行跨多个GPU的单一计算它也允许在特定节点的特定GPU的选择。例如运行具有的mpirun -np 2 pmemd.cuda.​​MPI与上面列出CUDA\_VISIBLE\_DEVICES会自动使用第二（ID = 1）和第四（ID = 3）的GPU在节点2的GPU工作。多GPU的代码将避免分配MPI GPU任务相同的GPU如果有足够的GPU是可见的。

7.7.7。注意事项最大化GPU性能

有许多超出那些通常在CPU上用于最大化实现为在GPU的性能考虑的加速PMEMD仿真。以下为确保良好的性能的一些技巧。

1.避免使用NTPR，NTWX，NTWV，NTWE和NTWR的小值。写输出，重新启动和轨迹文件往往甚至可以在CPU的运行伤的性能，但是，这是更为严重为GPU加速仿真，因为在将数据复制到和从GPU一笔可观的费用。 CPU到GPU内存同步在最小化时的性能最大化。这是通过计算尽可能在GPU和只复制回CPU存储器在绝对必要时实现。存在这样的性能的附加开销仅通过计算的能量在绝对必要时，因此NTPR或NTWE设置为低的值，将导致过多的能量计算升压。你不应该设置这些值小于100（0除外禁用它们），最好使用500或多个值。> 10000 NTWR是理想的。

运行PME计算时的两个用于FFT尺寸（NFFT1，NFFT2，NFFT3）2.使用权力。这与NVIDIA工具包（> = 4.0），但是，仍有时会获得更好的性能，当你设置PME FFT尺寸是两个大国得到解决。这意味着NFFT1,2,3 = 64,128或256。如果这是不可行的，那么你应该尝试挑选其中有2质因子最小无动力方面，例如96（2x2x2x2x2x3）比100（2x2x5x5）更好。这是没有必要的三个尺寸相同的大小，例如64x64x128将正常工作。此外64x128x96将比64x96x96更好。这一点很重要，但是，选择用于NFFT1,2,3值时，不使用一个值，这将使大于1埃的FFT栅格间距。如果不指定FFT栅格尺寸那么GPU的代码将尝试自动选择合理设置值。

3.避免使用nmropt = 1。目前，对于nmropt功能没有CUDA内核。因此，采用模拟= nmropt 1需要在每一步MD GPU和CPU之间的额外同步。根据系统的大小这可能会对性能产生很大的影响。我们正在开发用于nmropt = 1功能，这将在以后发布的补丁一个CUDA内核。

4.避免使用时，不需要它了NTP合奏（NTB = 2）。性能一般会NVE〜NVT> NPT。然而，对于显式溶剂模拟它总是必要的，以便允许所述密度平衡运行的至少一些NPT。然而，一旦做到这一点可以典型地切换回NVT或NVE生产

不要想当然地认为，对于小系统中的GPU总是会更快。典型地，对于小于150原子GB的模拟和PME模拟9,000MPa以上的原子的情况并不少见用于CPU版本的代码超越单个节点在GPU上的版本。通常，GPU和CPU运行之间的性能差异会随着系统规模原子数量的增加。此外规模较大的非债券截止用更好的GPU与CPU的性能提升会。

6.避免使用CUDA工具包4.1版。在撰写recommendedCUDA工具包和编译器使用的时间为V4.0。这提供了最高的性能。在4.1版Aperformance回归错误意味着它是慢约10％至15％thanv4.0。在撰写V4.2工具包的时候是不能进行测试搜易得是未知的，如果这种修复造成V4.1的性能回归。

7.8。致谢

此代码最初是由李教授佩德森的实验室的罗伯特·杜克博士在北卡罗来纳大学教堂山分校博士和汤姆·达登的NIEHS在实验室开发，从Amber版本砂光机的6扩展已经在做了沃克教授的实验室开始圣地亚哥超级计算机中心包括CHARMM力场[267]，并与NVIDIA合作，一个GPU加速PMEMD版本的支持。[265，266]

我们感谢佩德森教授，他在这段代码的开发支持，同时也想感谢来自美国国立卫生研究院资助HL-06350（PPG）的资金支持和NSF资助0121361（ITR / AP）为PMEMD和UC实验室的原始开发获奖09-LR-06117792和美国国家科学基金会（SI2-SSE 1047875及后续更新）欢喜GPU的发展和近期其他修改。

我们也承认Lalith佩雷拉博士和航空维修部Venkateswarlu在彼得森实验室有益的对话，并使用PMEMD早期版本的意愿。由于Amber8运，持续发展的支持也校内NIH资助的形式，从加利福尼亚州（加州大学实验室09-LR-06-117792）大学和美国能源部SciDAC来自汤姆·达登博士和他的实验室在NIEHS程序（DE-AC36-99G0-10337）。

博士。汤姆·达登，李佩德森，Lalith佩雷拉，科赖科利纳，常军利，林平与瓦苏Chandrasekaran都在提供这项工作需要大量的桩的可用性建议和willingnes使用pmemd 9和10的早期发行很有帮助许多不同类型的处理器。我们感谢北卡罗来纳大学教堂山，环境健康科学研究所，爱丁堡并行计算中心，美国国家科学基金会的TeraGrid包括：匹兹堡超级计算中心;美国国家超级计算应用中心;圣地亚哥超级计算机中心在加州圣迭戈大学;和德克萨斯高级计算中心在得克萨斯，大学奥斯汀分校的;以及在犹他州立大学的中心高性能计算，Scripps研究所，国家能源研究科学计算中心，点播中心在明尼苏达州罗切斯特市，英特尔和SGI的并行应用中心的IBM蓝色基因容量，微软基准实验室，佐治亚理工学院和NVIDIA美国国家科学基金会的Keeneland项目使得开发，测试，以及该软件的基准测试中使用的可用资源。

当在文献中引用PMEMD（粒子网埃瓦尔德分子动力学），请使用在Amber手册的Amber版本12引用。引用时使用的代码的GPU版本，请使用与相应的GB-GPU和PME-GPU纸沿Amber手册的Amber版本12引文。[265，266]

8. LES

对于砂光机的LES功能被写了卡洛斯Simmerling。它主要通过修改使用程序addles的prmtop文件的功能。改性prmtop文件，然后用砂磨机称为sander.LES的略加修改的版本使用。

8.1。准备使用LES与Amber

必须做出的第一个决定是LES是否是你所研究的系统的专业技术。对于进一步的指导，您不妨咨询发表的文章上看到LES已经证明，在过去是有用的。几个例子也将为了提供您不妨跟随模式在本节末尾。

有运行Amber的ADDLES模块之前，需要考虑三个主要问题。

1.什么应该被复制？

2.多少份应使用？

3.多少地区应如何界定？

我有LES的经验简要总结如下。

1.你应该关心柔性区域的副本。这听起来显而易见的，并且在一些情况下，它是。如果你有兴趣在确定蛋白质环的构象，复制该环区域。如果需要确定的单点突变后的侧链的蛋白质中的位置，复制该侧链。如果整个生物分子需要细化，然后复制整个分子。其他某些情况下可能无法obvious-你可能需要决定如何远离某个特定网站的结构变化可以传播，以及在多大程度上延长LES区域。

2.有必要，你应使用尽可能少的拷贝。虽然这听起来并不实用，它说明一般的点太少，副本，您将无法获得完整的优势LES，而且太多不仅会不必要地增加你的系统大小，但也将压扁的能量面点其中，极小不再明确定义和各种结构变得稀少。此外，请记住，LES是近似的，以及更多的拷贝，使其更接近。幸运的是，该探索结果的份数的敏感度发表的文章显示，3-10份通常是合理的，并提供了类似的结果，与5月份是开始的好地方。

3.将区之间的分歧可以通过LES的时候是最艰难的选择。这实质上是表面平滑并复制独立之间的折衷。

在LES最有效的表面平滑LES需要地区之间的地方。这个

是因为，在区域A的Na拷贝与在区域B中的所有的Nb副本相互作用，导致的Na \*铌的相互作用，每个由1 /（钠\* Nb）的比例相对于原来的相互作用。这是无论是从许多不同的版本这种相互作用如何向LES平均和障碍多少降低了统计更好。请记住，因为给定区域的副本不会与同一区域的不同副本互动，区域互动的内部仅由1 / N比例。

另外要考虑的是这些增强的统计数据是否真的有用。例如，如果该副本不能移动分开，就会得到相同的conformation-的多个副本显然不是非常有帮助。这也将导致在障碍不太有效减少，由于平均能量壁垒将是非常相似的非平均的屏障。副本的独立性也涉及到复印件是如何附接。例如，氨基酸侧链的不同副本可自由（内至少通过周围和内在潜力施加的限制），因此序列中的每一侧链可以被放置到一个单独的LES区域独立地旋转。如果你有兴趣的骨干运动，但是，每个氨基酸放置到一个单独的区域是不是最好的选择。一个给定的氨基酸中的每一个副本将被键合到每一侧相邻的残基。此限制意味着，副本也不是很独立的，因为每个副本的端点需要在几乎相同的地方。更好的选择是使用2-4个氨基酸的区域。作为区域变大，每个副本可以开始在conformation-例如多品种，一个段可以具有以螺旋构象一些副本有的比较绳状或转动状。一般的规律是，较大的区域是更独立，但你需要考虑你希望看到什么类型的运动。

接近您要复制到区域中的原子分裂的最好办法是，以确保你有几个LES地区（除非你是复制一个非常小的区域，如短回路或小配体）。这将确保充足的拷贝间平均的。较大的地区允许在更广泛的结构变化，但导致更少的表面平滑。一个微妙的点应该解决这里 - 可用LES的统计改善并非在所有情况下和照顾的利益必须的区域的选择上作出。例如，考虑离开的蛋白质空腔，其中侧链用作栅极和需要移动的配位体前可以逃脱的配体。如果我们做门的多个副本，不要复制的配体，配体将与门的平均的方式进行交互。如果门是如此之大，即使是较软的副本可以阻止出境，那么配体将不得不等到所有以退出把门打开副本。这可能不是等待原来，单门尽管减少壁垒，开放更多的统计困难。设想这另一种方式是考虑配位体试图逃脱对栅极的真实概率分布，如果它是开放的50％的时间和关闭50％，则出口处仍然可以完全阻塞。因此连续交涉并不总是最好的选择。

具体的例子将在后面给出以说明如何将这些决定可以为特定的系统来进行。

8.2。使用ADDLES程序

Amber色的ADDLES模块用于使用LES模拟准备输入。一个nonLES prmtop和prmcrd文件正在使用一个程序，如飞跃产生的。这prmtop文件

8.2。使用ADDLES程序

然后给予ADDLES和由对应于所述LES系统的新prmtop文件替换。所有残留被放置在相同的残基作为原始原子原子intact-份，所以被保留基于序列分析。原子编号被改变，但原子名称是不变的，这意味着在给定残基可具有相同名称的几个原子。一个不同的程序可用于采取这一新拓扑文件和分开分裂复制到单独的残基，如果需要的话。所有副本被给予相同的坐标为输入对于非LES系统坐标文件。

使用addles：

addles <inputfile中> OUTPUTFILE

示例输入文件：

〜以〜开头的行是注释行。

〜所有的命令都是4个字母。

〜最大行长度为80个字符;

〜尾随连字符“ - ”，是行延续标记。

〜使用'文件'指定输入/输出文件，那么该文件的类型

“rprm”是指这是读取prmtop文件

〜在“读”意味着它是一个输入文件

〜

文件rprm名=（solv2OO.topo）读

〜

〜'RCRD“读取原始coordinates-可选的，只有当你想

〜新拓扑一组的COORDS

〜你也可以使用“RCVD”为COORDS +速度“，rcvb'的COORDS，〜Velos的和箱尺寸，'rcbd'的COORDS和箱尺寸。

〜用“包= n”的选项来读取多套坐标和〜分配不同的坐标不同的副本。

文件RCRD名=（501v200.coords）读

〜'wprm'将被写入新的拓扑结构的文件。在“wovr'意味着〜在文件写入如果存在的话，”令状“的意思就不写了。

文件wprm名=（lesparm）wovr

〜'wcrd是写作COORDS，它会自动写入VELO和箱

〜如果他们被'RCVD“或”rcvb'文件wcrd名=（lescrd）wovr阅读

〜现在把“动作”创建子空间行动前

〜默认行为是1 / N规模的群众。〜OMAS离开群众都在原来的值OMAS

〜现在我们指定LES子空间使用“SPAC”关键字，后跟

〜由拷贝数作出然后拾取命令告诉哪个

〜原子复制此子空间

〜由单体1和2 SPAC NUMC = 3顺位的片段的3份#mon 1 2 DONE

〜由单体3,4 SPAC NUMC = 3顺位的片段的3份#mon 3 4完成

〜残留由5和6 SPAC NUMC = 3顺位的片段的3份#mon 5 6 DONE

〜在残基1侧链的2份

〜注意，此替换每个侧链的在每个3的

〜副本以及2份上面所做 - 网6份

〜每个残基1-2的3份有2侧链份。

〜在“#sid'命令选秀权渣除〜C，O，CA，HA，N，H和HN所有原子。

SPAC NUMC = 2挑#sid 1做SPAC NUMC = 2 \*挑SID 2做SPAC NUMC = 2挑#sid 3 3做SPAC NUMC = 2挑#sid 4 4做SPAC NUMC = 2挑#sid 5 DONE

〜使用\* EOD结束输入

\* EOD

这是什么一样：所有的力常数的是在新prmtop文件通过为N份的1 / N比例，使这一比例并不需要为每对nonbond计算过程中进行。费和VDW小量值也进行缩放。新债券，角度，扭转和原子类型的创建。任何未使用的原始类型的将被丢弃。因为每个LES副本不应该与相同子空间的其他副本交互，其他副本被放置在排除列表。如果你定义了非常大的LES的区域，排除列表将得到较大的，你可能有固定长度的麻烦在prmtop文件 - 目前8位此条目。

坐标被简单地复制 - 这意味着所有的LES拷贝最初占据空间中的相同位置。在这种设置中，势能应与原系统 - 这是一个很好的测试，以确保一切正常。做LES系统与原始系统的单个能量评估，使用复制的坐标文件。所有术语应该是（机器精度和舍入内）几乎相同。随着非中性系统PME，所有费用略作修改，以消除系统。对于LES，有不同数量的原子比在原始系统，因此，这种电荷修饰每个原子将从非LES系统不同，静电能量将不能很好地匹配。

重要：创建LES系统后，所有的副本都感到同样的力量，并且由于坐标是相同的，它们将除非初始速度是不同的一起移动。如果正在使用INIT = 3和TEMPI> 0初始化速度，这是没有问题的。为了克服这个问题，稍addles（和随机）修改拷贝速度，如果它们从座标输入文件中读取。如果指定了关键词“nomodv”，程序会留下所有的速度在与原始文件相同的值。如果你不读的速度，确保为初始非零温度分配到系统中。你应该想想这一点，并改变行为，以满足您的需求。此外，该方案通过扩展的sqrt（N）的速度为N份，保持正确的热能（MV2），但只有当群众缩放（不使用OMAS选项）。同样，这需要一些想法，你可能需要不同的行为。无论什么样的被用于速度选项，进一步

8.3。在ADDLES命令和选项的详细信息

平衡应进行。这些选项是简单的尝试，以保持系统接近原始状态。[268]

有时这是至关重要的不同的副本可具有不同的初始坐标（NEB例如），这是为什么选项“包”被添加到命令RCRD（RCVD，rcvb，rcbd）。要使用此选项，用户必须先串联不同的坐标系成一个单一的文件，并使用“包= n”表示如何协调多套有文件中，像下面的例子：

文件RCRD名=（input.inpcrd）包= 4的读取

然后addles将平均分配坐标。例如，如果4套坐标存在于输入文件，并且产生20个拷贝，然后复制1-5将已经坐标设置1，复制6-10将具有坐标组2，依此类推。注意此选项可以与多个副本的地区现在还没有工作。

要明白，每个后续挑上的原始粒子数指令的作用是非常重要的。制作一个给定的原子数量的一个副本也使得那些已经创建的原子的所有副本的副本。这是为了能够有一个分层LES设置最简单的方法，但你不能使已经取得的副本中的一个组成部分额外的副本。我不知道你为什么会想，如果它这样做是正确的，甚至，但你应该被警告。副本可以是任何东西残留-spanning，片段的拷贝已经复制，不连续的片段等，在输出注意在其中进行复印的顺序，仔细看看，以确保你得到你脑子里想的是什么。 Addles将在所有的原子，该原父原子的端部提供的列表，以及多少份进行的。

有在文件SIZE.h数组的大小限制，我提前道歉穷人Documentation文

化这些。邮件carlos.simmerling@stonybrook.edu如果您有任何疑问或问题。

8.3。在ADDLES命令的详细信息和

选项

文件：打开一个文件，也可以使用一

RCRD：从这个文件读取COORDS

RCVD：从文件中读取COORDS + VELO

rcvb：读COORDS，从文件VELO和箱

wcrd：写COORDS（及以上，如果RCVD，rcvb）到文件

wprm：编写新的拓扑文件

动作：开始→运行，以下所有选项必须跟从行动

nomodv：不要稍微随机副本的速度

SPAC：添加一个新的子空间的定义，使用拾取命令（见下文）。

遵循NUMC =＃pickcmd其中＃是副本，使数

而pickcmd是选择的原子团复制的选取命令。

OMAS：把所有群众在原始值（否则比例尺为1 / N）

PIMD：写PIMD仿真，其中包含一个小得多nonbond排除列表的prmtop文件，从其他拷贝数将不包括在该非键排除列表。

语法'挑'命令

目前，用于拾取原子的语法是比较有限的。简单的布尔逻辑是其次，但操作在顺序进行的，括号是不允许的。

#prt A B原子数量从一采原子范围到B

#mon A B通过剩余数从A采残范围到B

#cca A B通过剩余数从A采残范围B，但除以残留

CA和C之间A的CO被包括，并且对于单体B的CO不是。见Simmerling和埃尔伯，1994年在那里这可能是有用的一个例子。

化学PRTC一个挑选命名的所有原子，区分大小写化学单一个挑选命名的所有残留物，区分大小写

完成通配符是可以接受的名字：H \*采H，HA等，需要注意的是H \* 2将选择开始用H所有的原子，并忽略2。

布尔逻辑：

|或任一组中的原子被选

要被选择＆并原子必须在两个组

！=不是A！= B会挑一个不在B中的所有原子

用户应该仔细检查输出文件，以确保选择了正确的原子。

例子：

挑选择commandatoms

挑#mon 4月19日至19所做的一切原子残留4挑#mon 1 50单化学残留物中的1到50顺位化学单LYS GLY仅完成GLY |化学单GLU做过任​​何GLU或Lys残挑#mon 1 5！= 1 #prt做3残留1到5，但不是原子数为1〜3

所以，一个完整的命令添加一个新的子空间（LES区）数15〜35的4份：

SPAC NUMC = 4顺位#prt 15 35 DONE

8.4。使用新的拓扑/协调与SANDER文件

8.4。使用新的拓扑/协调与SANDER文件

这些拓扑文件准备Sander的使用有一个例外：所有的FF参数已为N份比例由1 / N。这样做是为了提供新的系统的能量的平均值的各个拷贝的能量（请注意，它是一个平均能量或力，而不是从平均拷贝坐标的能量或力）。然而，需要对在同一地区LES原子之间的相互作用一个额外的修正。桑德将使这些更正你，而这些信息只是解释正在做什么。例如，考虑你犯了一个侧链的2份蛋白质的系统。每个电荷由1/2比例。对于这些原子与系统的其余部分交互，每个交互由1/2比例和有2这种相互作用。为一对的副空间内的颗粒，然而，交互由缩放1 / \* 1/2 = 1/4，并且由于拷贝不相互作用，只有2这种相互作用和的总和不对应到正确的平均值。因此，交互必须由N当请求PME技术的一个因子来按比例增加，不能使用这个简单的缩放由于整个电荷集合在PME网格和个人收费用于构建在相互不使用空间计算。因此，内部复制能量和力量在PME计算一个单独的步骤进行校正。桑德将打印出需要被计算的校正的相互作用，以及非常大量的这些数量将使计算运行更慢。 PME也需要做排除原子对（原子数不应该有一个无粘合相互作用，如那些由一个键连接）一个单独的校正计算。大LES区域导致大量排除原子，而这些将导致LES较大计算罚相比，非LES模拟。对于这两种原因，它是更有效的计算，以使用较小的LES regions-但参见上述区域尺寸如何影响仿真效率的讨论。这些变化包括在桑德（sander.LES）的LES版本。每个粒子都分配有一个LES“类型”（每个新的组份的是一种新型的），以及对于每对的类型存在用于这些类型的LES粒子之间的nonbond相互作用的比例因子。大部分的比例因子是1.0，但也有一些不 - 例如对应于一个给定的子空间内的相互作用的对角项，并且还非对角线，其中只有部分的份是在常用术语。这种类型的一个例子是above-各3骨干份的给定已2侧链，并且当侧链内的相互作用需要的6倍，侧链与主链之间的相互作用需要3.本的一个因素侧链示例的换算因子矩阵存储在新拓扑文件，对于每个原子的类型，和类型的号码。在砂磨机所做的更改涉及到阅读和使用这些比例因子。

8.5。使用LES与广义出生溶剂模型

LES模拟可以使用GB溶剂模型执行，有一些限制。相比LES模拟中明确的水，使用GB的LES提供了几个优点。最重要的是每一个副本的如何与溶剂相互作用。与明确的水，水是通常不被复制，因此，在与所有的LES份的平均方式相互作用。这具有的复印溶剂化重要的后果。如果副本移动分开，水不能重叠其中的任何和因此水腔将是由复制所占据的空间的并集定义。这具有两种后果。首先，在移动副本隔开需要较大的溶剂空腔创建，因此副本具有更大的趋势保持在一起，减少LES的有效性。第二，当复制不移动分开，每个副本将不会个别溶剂化。

产生这些影响，因为水与所有副本的相互作用;每个副本中的其他副本的独立溶剂化将需要复制的水分子。这通常不是一个好主意，因为复制所有的水会导致非常显著计算费用。复制只有水的溶质附近将是易于处理的，但是人们可能需要确保该复制的水域不与非LES散装水交换。

使用GB的LES在很大程度上克服了这些问题，因为每个副本可以用连续模型单独溶剂化。因此，当一份移动时，其他副本的溶剂化不受影响。这导致每个副本的更合理的溶剂化，也提高了复制的独立性。当然所得到的模拟做保留所有伴随GB模型的局限性。

当前代码允许使用LES时的1,5或7 IGB值。表面面积的计算还不支持与LES。只有一个LES区域被允许GB + LES模拟。一个新的名称列表变量引入（RDT）的打磨器，以控制的速度和准确性的指示GB + LES模拟的折衷。下面引用的文章提供了有关该变量的函数的详细信息。 RDT是有效半径偏差阈值。当使用GB + LES，非LES原子需要精确的计算多个有效半径出生。使用这些多个半径可以显著增加的GB计算所需的计算时间。当用于非LES原子多重半径之间的差小于RDT，只有一个单一的有效半径将被使用。的0.01的值，已经发现，以提供速度和精度之间的合理折衷，而且是默认值。使用此方法之前，强烈建议用户读取描述GB + LES方法推导了文章。[269]

8.6。案例分析：LES的应用实例

8.6.1。各个官能团增强采样：葡萄糖

第一个例子将处理增强抽样的分子的小零件，如个别的官能团或蛋白质侧链。在这种情况下，我们要进行α和β（异头之间没有转换，不仅涉及有关债券的旋转转换）葡萄糖单独的模拟，但5羟基和相邻的羟基之间的强氢键做出不同的旋光异构体的相对缓慢之间的转换负担得起的模拟时间。最终目标是进行自由能模拟异头之间的转换，但是我们需要确保吉布斯计算过程中的每个窗口将能够品尝羟基所有相关的方向在适当的玻尔兹曼加权人群。我们最初不确定许多不同类型的结构应如何被填充和进行非LES模拟从不同的构象开始。我们发现，不同的构象之间的转换是由几百皮秒，时间太长的自由能计算每个窗口期间，预计人口融合的分离。因此，我们决定加强构象采样每个羟基通过使每个羟基氢的5人副本，也是5

8.6。案例分析：LES的应用实例

整个羟甲基的副本。因为每个副本的羟基的旋转异构体应该是相对独立的，我们决定将各组放置在不同的LES区域。这意味着每个羟基拷贝与相邻基团的所有副本相互作用，以总共5 \* 5 \* 5 \* 5 \* 5或3125在每个时间点有助于LES平均能量的结构的组合。低于输入文件中给出。

文件rprm名=（parm.solv.top）读取文件rcvb名=（glucose.solv.equ.crd）读取文件wprm名=（les.prmtop）wovr文件wcrd名=（glucose.les.crd）wovr行动OMAS

每个〜羟基氢复制氧气的5人副本将没有什么区别〜因为他们将不能够移动显著除了反正SPAC NUMC = 5挑化学PRTC HO1做SPAC NUMC = 5顺位化学PRTC HO2做SPAC NUMC = 5顺位化学PRTC HO3所做的一切SPAC NUMC = 5顺位化学PRTC HO4〜取整羟基甲基SPAC NUMC = 5顺位#prt 20 24 DONE

\* EOD

这个工作的很好，现在的过渡发生每隔几个PS，而且基本上是独立的初始构象的种群。[270]

8.6.2。对于一个小区域增强采样：LES的核酸循环中的应用

在这个例子中，我们考虑一个生物分子（在这种情况下，一个单一的RNA链）的量，结构的一部分，是可靠的，另一部分是可能不太准确。这可以在许多不同的建模的情况下，如与同源蛋白或当实验数据是不完整的情况。在这种情况下，两种不同的结构是可作相同的RNA序列。而这两种结构均用tetraloop发夹，环构象不同，和一个更精确。我们测试MD是否能够证明一种结构并不稳定，并会转换为其他的一个负担得起的时间表。

几纳秒的标准MD模拟无法接受这两个结构之间的任何转化（在初始结构总是保留）。由于RNA的茎部分被认为是准确的，LES才被施加到tetraloop区域。在这种情况下，无论是LES区域的端部的将被附连到在空间的相同位置，并且没有关于拷贝漫射相距太远，以关注重新收敛到优化后的相同的位置。需要被再次处理的问题是使用的份数，以及如何放置LES区域（多个）。我通常从最简单的选择和使用的5份LES，只包含了整个循环的单个LES区域。如果循环各占一半被复制，那么它可能成为近碱基对氢键和构象变化的副本，需要通过这一地区移动基地可能变得更加困难太拥挤（详见背景部分）。因此，一个区域被选择，和RNA的茎，抗衡离子和溶剂不被复制。下面ADDLES输入文件中给出。

文件rprm名=（prm.top）读取文件rcvb名=（rna.crd）读取文件wprm名=（les.parm）wovr文件wcrd名=（les.crd）wovr行动OMAS

〜5复制UUCG循环region-残8。

〜原子数挑，虽然#mon 5 8将工作方式相同SPAC NUMC = 5顺位#prt 131 255 DONE

\* EOD

随后的LES模拟能够重复地从过去被称为是不正确的结构，以正确的转换，并留在正确的结构在那里开始模拟。均未发现LES副本不同号码以及稍微改变LES的区域的尺寸（从4个残基至6，延伸1残余超出两侧的环路），以影响结果。更少拷贝仍然转换结构之间，但在一个较慢的时间刻度，与势垒高度一致的被还原大致成正比使用的份数。见Simmerling，米勒和Kollman，1998年，为进一步的细节。

8.6.3。提高构象取样的小肽

在这个例子中，我们有兴趣不仅在提高小的官能团或者甚至单个原子的取样，但在肽的整个结构。肽序列是AVPA，与ACE和NME末端基团。复制只是侧链可能会有所帮助，但不会大幅降低壁垒骨干构象变化，尤其是在这种情况下，在阿拉和Pro残留的固有这么少的构象的品种。因此，我们采用LES所有的原子。如果我们复制在1 LES地区整个肽，副本可以漂浮分开。虽然这不会是一个灾难，这将使其带来困难所有的拷贝回到一起，如果我们在寻找全局能量最小值，如上文所述。因此，我们使用一个以上的LES区域，和需要决定在何处放置区域之间的边界。根据经验，有用的规则是区域的大小应至少有两个氨基酸，所以我们选择了两个区域的王牌 - 丙氨酸 - 缬氨酸和Pro-丙氨酸 - NME。如果我们使每个地区的五个LES副本，​​每个副本不与相同区域的其他副本交互，每个半肽将通过在每个时间点5可能不同的构象来表示。此外，由于每个副本与该系统的其余部分的所有副本相互作用，有该肽的两个半部，在每个时间点贡献的25个不同的组合。仅此统计改善是有价值的，但由大致相同的因素也减少相应的障碍。当我们把该肽在溶剂箱的溶剂中与每个副本的平均值的方式相互作用。下面的输入文件，并给出了所有相关文件都可以在LES测试目录中找到。

〜所有的文件名开头规定，“行动”前

8.6。案例分析：LES的应用实例

〜指定输入prmtop文件rprm名=（prmtop）读

〜指定输入坐标，速度和箱（这是一个启动文件）文件rcvb名=（md.solv.crd）读

〜指定LES prmtop文件wprm名=（LES.prmtop）wovr

〜指定坐标LES（和速度，并盒，因为它们是输入）文件wcrd名=（LES.crd）wovr

〜现在的动作命令读取文件，并告诉addles到

〜过程命令行动

〜不要缩放复印颗粒OMAS群众

〜划分成肽2个区域。

〜使用CCA选项，将羰基之间的分工

〜α碳

〜使用“或”以确保终端残留的所有原子

〜包含自CCA选项会将区域划分为C / CA

〜我们希望所有的终端残留物包括在每一端

〜

〜使各一半，5人副本

〜“SPAC”定义了一个LES子空间（或地区）SPAC NUMC = 5挑#cca 1 3 | #mon 1做SPAC NUMC = 5顺位#cca 4 6 | #mon 6 6 DONE

〜下面的行需要在年底

\* EOD

这个例子带来了几个重要的问题：

1.如果我之前或加入溶剂后，使LES副本？由于LEAP用于添加溶剂，LEAP将无法加载和理解LES结构，则必须在溶解在飞跃肽后运行ADDLES。 ADDLES应该运行SANDER前的最后一步。

2.哪些结构应该被用作输入到ADDLES？如果你也将开展非LES模拟，那么你就可以平衡非LES模拟，开展以结构和运行ADDLES之前所需的生产模拟任何金额。在可能切换到只有LES模拟，或从同一点继续既LES和非LES点（使用不同版本砂光机）。通常我平衡我的系统没有LES，以确保其具有的初始稳定性和一切看起来OK，然后切换到LES之后。这样，我从与非LES设置问题，如初始坐标，LEAP设置，溶剂箱的尺寸和平衡的协议所引起的分开不正确LES设置任何潜在的问题。

3.如何分析生成的LES模拟？这可能是使用LES的最困难的部分。与所有的额外原子，大多数程序都会有困难。例如，对于LES给定氨基酸将有多个PHI和PSI骨干二面角。基本上有两种选择：第一，你可以处理你的轨迹，这样你获得单一结构（非LES）。这可能是刚刚提取副本之一，或者它可能采取的LES副本的平均值是一个。之后，你可以继续传统的分析，但必须记住，平均结构可能是非物理和可能不能代表由拷贝任何实际的结构进行采样，特别是如果他们移开显著。更好的方法是使用LES友好的分析工具，如组卡洛斯Simmerling的发展。可视化程序MOIL-视图（http://morita.chem.sunysb.edu/carlos/moil-view.html）是这些程序的一个例子，并拥有许多分析工具完全LES兼容。读程序网页或手册的更多细节。

1.7。Amber与LES尚未解决的问题

1.桑德目前无法维持在不同温度下的粒子的基（优化动力学重要，并非如此。）[271,272]用户可以设置temp0les保持在该不同于该系统的温度下所有的LES原子作为一个整体，但所有的LES原子然后耦合到同一浴。

2.初始速度为问题工程above-正确提到，用户一定要小心。

3.分析程序可能不兼容。见http://morita.chem.sunysb.edu/carlos/moil- view.html一个LES友好的分析和可视化程序。

4.可视可能很困难，尤其是与使用基于距离的算法，以确定键的程序。见上文第3。

5.水不应该copied-快速水例程没有被修改。对于大多数用户来说，这并不重要。

6.副本不应跨越压力耦合和定期成像问题，不同的“分子”。整个“分子”应导致副本的副本被放置在新的，单独molecules-目前没有这样做。这将包括复制的东西，如抗衡乃至整个蛋白质或核酸链。

7.拷贝被放入同一残基与原始atoms-这可以使一些残基比其它大得多，并且可能会导致低效率的并行与基于残基数分配nonbond工作量算法。

Amber12参考手册附录

A.名称列表输入语法

名称列表提供了列表控制的输入，默认值的便捷规范。它的历史可以追溯到60年代初期在IBM 709，但令人遗憾的是没有Fortran 77中的一部分，它是Fortran 90的标准的一部分，并且被大多数的Fortran编译器77（包括77国集团），以及支持。

名称列表输入组的形式是：

＆名称

VAR1 =价值，VAR2 =价值，VAR3（分）=值，VAR4（分，分，分）=值，值，VAR5 =重复\*值，值/

变量必须在名称列表变量列表名称。在输入列表中的变量的顺序是没有意义的，但如果一个变量指定了多次，后来分配可能覆盖前面的。可能会发生在任何地方输入空格，除了嵌入常数（不是字符串常量，在那里他们算作普通字符等）。

这是共同在结束“/”旧的投入由“＆结束”取代;这是不standardconforming。

字母大小写在所有字符比较忽略，但情况在字符串常量保存。字符串常量必须用单引号（'）括起来。如果文本字符串包含单引号，表明他们是两个连续的单引号，例如C1'变成'C1“'作为字符串常量。

数组变量可以被下标或无下。一个无下数组变量是因为如果已经指定了下标（1）相同。如果给出一个标列表时，它必须有一个不变，或正好多达在所述阵列的声明维数。边界检查对于所有标位置进行的，但如果只有一个，给出了一个多维阵列中，检查是针对整个阵列大小，而不是对第一尺寸。如果一个以上的恒定的数组分配之后出现，则这些值进入阵列的相继的位置。这是没有必要对输入的数组的所有元素。

任何常数可任选地被一个正（1,2,3，......）的整数重复因子的前面，以使，例如，25 \* 3.1415相当于至二十五个连续值3.1415。重复计数分离器，\*的前面和后跟0或多个空格。正确的逻辑常量是0，F .F，.FALSE。，1，T，t。和.TRUE。;这些小写版本也工作。

B组规格

本节描述了用于定义各种Amber方案原子团的格式。在砂光机，一组可被指定为一个可移动的“肚子”，而其他原子绝对在空间（由恒压模拟缩放引起预留）固定，和/或一组可动的原子可以独立地抑制（通过电位保持）在他们的位置。在肛门，组可用于能源分析来定义。

除非原子的不同的基团被认为与能量分解不同组数字分析模块中，在所有的其他地方所定义的原子的基团被认为是被包括在某些类型的计算的标记的原子。在约束极小化或动态的情况下，受到约束的原子被不同的权重为每个组读为基。

群体阅读由常规RGROUP执行，建议您如果还有文档中一些模糊咨询一下吧。

输入描述：

- 1 - 标题格式（20A4）

ITITL组标题进行识别。

设置ITITL ='END'结尾组输入。

-------------------------------------------------- ----------------------

- 1A - 重量格式（F）

只提供这条线/使用GROUP输入定义内敛原子时读取。

WT在千卡/摩尔-A \*\* 2谐波力常数为原子团用于约束到基准位置。

-------------------------------------------------- ----------------------

- 1B - 控制来定义该组

KTYPG，（IGRP（I）中，JGRP（I）中，i = 1,7）格式（一，14I）KTYPG型原子选择的执行。的分子可以通过仅使用“ATOM”或“RES”，或该分子的一部分可以通过“ATOM”和部分地由'RES'被定义来限定。 “ATOM”该集团在原子数的定义。原子数列表在IGRP和jgrp给出。

“RES”该集团在残基编号的定义。残渣数量列表在IGRP和jgrp给出。

“查找”这个控制是用来做附加条件（除了'原子'和'RES'控制），它给定的原子必须满足要包含在当前的小组。的条件被读出在下一节（1C）和一个搜索卡被终止。

注意，通过由下述ATOM / RES指令所限定的原子的FIND滤波器任何组（多个）所定义的条件。例如，

- 组输入：选择主链原子 -

B组规格

找

\* \* M \*

搜索

RES 1 999

END END

当前组“END”结束输入。后跟另一组定义（上述第1行重新开始），或由第二“END”“一卡通”，这将终止所有组输入。

IGRP（I）中，JGRP（Ⅰ）

原子或残留指针。如果ktypg .EQ。 'ATOM'从IGRP（ⅰ）编号所有原子jgrp（ⅰ）将投入当前组。如果ktypg .EQ。 “RES”在从IGRP（ⅰ）编号的残基的所有原子jgrp（ⅰ）将投入当前组。如果IGRP（I）= 0读取下一个控制卡。

这是没有必要根据残基的数值顺序来填充组。换句话说，第1组可以包含残基的蛋白质的40-95，第2组可以包含残基1-40和第3组可以包含残基96-105。

如果ktypg .EQ。 “RES”，那么关联起来IGRP（ⅰ）一个减号将导致通过jgrp（i）所有的残基IGRP（i）至被放置在单独的组。

在分析模块，所有原子不明确地定义为一组的成员将被合并为第（n + 1）基团，其中限定在最后的第（n）组中的一个单元

组。 -------------------------------------------------- ----------------------

- 1C - 科阅读原子特性

\*\*\*\*\*只读如果KTYPG ='寻找'\*\*\*\*\*

JGRAPH（I），JSYMBL（I），JTree的（I），JRESNM（I）格式（4A）A系列过滤器规格的读取。每个过滤器由四个字段（JGRAPH，JSYMBL，JTree的，JRESNM），并且每个过滤器被放置在一个单独的行。过滤器规范由了JGraph =“搜索”的行终止。最多10个过滤器可以为单一的“查找”命令来指定。

过滤器规格的结合被施加到由下面ATOM / RES卡中定义的原子。即如果一个原子满足任何过滤器，它将被包括在当前组中使用。否则，它不包括在内。例如，通过999选择从残基1的所有非主链原子：

- 组输入：选择非主链原子 -

找

\* \* S \* \* \* B \* \* \* 3 \*

\* E \*

搜索

RES 1 999

END END

当前组“END”结束输入。后跟另一个用于每个滤波器行这四个领域分别是：

JGRAPH（Ⅰ）原子的原子名称被包括在内。如果这和以下三个特征满足所述原子被包括在组中。通配符“\*”可被用来以指示任何原子名称将满足搜索。

JSYMBL（Ⅰ）原子的Amber原子类型被包括在内。通配符“\*”可被用于表示任何原子类型将满足搜索。

JTree的（I）树名（M，S，B，3，E）的原子被包括在内。通配符“\*”可以用来表示任何树名，将满足搜索。

JRESNM（I）至该原子具有属于被包括在组中的残余物的名称。通配符“\*”可被用于表示任何残余的名字将满足搜索。

-------------------------------------------------- ----------------------

例子：

分子18-冠-6将用来说明该组的选项。这种分子由六个重复（-CH 2 -O-CH 2 - ）单元。让我们假设，一个创造了PREP单元三剩物：CRA，CRB，CRC。每个这些是（-CH 2 -O-CH 2 - ）部分并且它们可以通过二面角不同。为了构建18-冠-6，其残留物CRA，CRB，CRC，CRB，CRC，CRB与闭环CRA（残基1）和CRB（渣6）间的链路模块中联系在一起。

输入1：

标题中存在一个

RES 1 5

结束

标题2

RES 6

结束

结束

输出1：1组将包含残留1到5（CRA，CRB，CRC，CRB，CRC）和第2组将含有残留物6（CRB）。

输入2：

标题中存在一个

RES 1 5

结束

标题2

ATOM 36 42

结束

结束

B组规格

输出2：第1组将包含残留1到5（CRA，CRB，CRC，CRB，CRC）和第2组将包含原子36至42。巧合的是，36原子通过42也是残留的所有原子6.输入3：

标题中存在一个

RES -1 6

结束

结束

输出3：六组将被创建;第1组：CRA，第2组：CRB，...，6组：CRB。

输入4：

标题中存在一个

找

O2 OS中号CRA

搜索

RES 1 6

结束

结束

输出4：第1组将包含原子名称“O2”，原子类型'操作系统'，树名“M”和渣油名“CRA”那些原子。

输入5：

标题中存在一个

找

O2 OS \* \*

搜索

RES 1 6

结束

结束

输出5：1组将包含原子名称“O2”，原子类型'操作系统'，所有的树名和任何残留物名称的那些原子。

C. ambmask

名称

ambmask - （在＆CNTRL部分给予或面罩字符串）试验组输入FIND面具和倾倒所产生的原子选择在一个给定的格式

概要

ambmask -p prmtop -c inpcrd -prnlev [0-3]退房手续[短| PDB |Amber] -find [maskstr]描述

ambmask作为过滤器，这需要Amber拓扑和协调“重启”文件并应用了“maskstr”选择字符串（类似语法到加州大学旧金山分校的奇美拉/迈达斯）选择特定的原子或残留物。残基可通过它们的数量或名称来选择。原子可以通过编号，名称或Amber色（力场）类型选择。选择不区分大小写。选择的原子印到标准输出（默认情况下，在Amber风格PDB格式）。 Atom和残留姓名和号码的琥​​珀拓扑拍摄。提防对这些名称是选择字符串作品而不是从原始的PDB文件的那些。如果你不知道如何原子或残留物命名，或在Amber拓扑编号，使用ambmask一个选择字符串“\*”（这是默认）转储整个PDB文件，相应的Amber原子/残留姓名和电话号码。

在“maskstr”选择表达式是由“基本选择”的。这些开始

“：”通过残留物进行选择，或“@”由原子进行选择。残留物可以用数字（表示为用逗号分隔，或由破折号分开范围的数字）或名称（给出用逗号分隔残留的名称列表）中选择。这同样适用于由原子数或原子名称原子选择真。另外，原子可以被Amber原子类型来选择，在这种情况下，“@”，必须紧跟“％”。 “\*”是指所有残留物和“@ \*”是指所有原子。下面的示例显示此语法的用法。方括号不应在实际表达式中使用，它们仅用于清楚起见这里：

：{渣numlist} [：1-10] [：1,3,5] [：1-3,5,7-9]

：{残留的namelist} [：LYS] [：阿根廷，丙氨酸，甘氨酸]

@ {原子numlist} [@ 12,17] [@ 54-85] [@ 12,54-85,90]

@ {原子名称列表} [@CA] [@ CA，C，O，N，H]

@％{原子类型串} [@％CT] [@％N \*，N3]

这些“基本选项”可以用二元运算符“＆”（和）组合成更复杂的选择和“|” （或），一元运算符“！” （否定），距离二元运算符“<”，“>”，“<@”，“> @”，和括号。各地运营空间是不相关的。有圆括号

C. ambmask

最高优先级，其次是距离运算符（“<”，“>”，“<@”，“> @”）“！”，（否定），“＆”（AND）和“|” （或）按照优先级从高到低的顺序。通配符“=”，在一个原子或残留名称相匹配开始用给定的字符（或字符）的任何名称。例如，[：AS =]将匹配所有天冬氨酸（ASP），和天冬酰胺（ASN）; [@ H =]将匹配开始用H原子的所有名称（这是有效的所有氢）。它不能被用于名称的端部相匹配（如[：= A]）。更复杂的选择的一些示例如下：

[@ C =＆！ @ CA，C]

..除骨干α和羰基碳所有碳

[（：1-3 @ C​​A |：5-7 @CB）

..α碳残留在1-3和β碳残渣中5-7

[：CYS，ARG＆！（：1-10 | @ CA，CB）

..除了那些所有CYS和ARG原子的是残留1-10，哪些是CA或CB

[！\*＆@ H =]或[！ @H =]

..所有重原子（即除氢原子）

[：5 <@ 4.5]

..从残渣5 4.5A内的所有原子

[（：1-55 <3.0）：WAT]

..从残留1-55 3A内的所有水分子

以下类型的复合表达式也是允许的：

：{渣numlist |名称列表} @ {原子numlist |名称列表|类型串}

[：1-10 @ CA]等于[：1-10＆@CA]

[：LYS @ H =]等价于[：LYS＆@ H =]

OPTIONS

该方案需要一个Amber拓扑文件和坐标（restrt格式）。使用-p选项中指定的文件名是Amber色的拓扑结构，同时使用-c选项给出的文件名是一个坐标文件。如果没有给出-p或-c选项的程序期望的文件“prmtop”和/或“inpcrd”在当前目录，这将被视为拓扑结构和相应的坐标文件是否存在。如果没有给出命令行选项，该程序将打印使用说明。

选项​​-prnlev指定用多少（调试）信息被打印到标准输出。如果它是0，则仅选择的原子被打印。在其标记过1版画原创“maskstr”（与方括号括起来的操作数）和后缀（或逆波兰式）的形式;：更详细的输出（这可能是用于调试）与更高的价值实现拓扑中的文件，并选择原子数原子和残留物的数量也被打印到标准输出。 2打印所得掩模阵列，这是整数值的阵列，用'1'表示选择的原子，和“0”的未选择之一。值为3，此外，版画掩盖数组，因为它们都推或弹出堆栈（这是真的只用于跟踪在堆栈操作中出现的问题非常有用）。的0或1的-prnlev值应该足以满足大多数的用途。

-out指定印制原子的格式的选项。 “短”是指利用残渣（:)和原子（@）指示符其次是残留的范围和原子名精简输出。 “PDB”（默认）打印Amber风格PDB格式的原子印作为PDB文件顶部的备注原“maskstr”和“Amber”打印格式原子/残留物的范围适合复制到组输入Amber输入文件的部分。

选项​​-find后跟“maskstr”的表情。这是一个字符串，其中某些字符具有特殊的意义，从而表达什么分子的部分（原子/残基）将获得选择。该字符串的语法以上（介绍）部分进行了说明。如果这个选项被排除在外，则默认为“\*”，它选择在给定的拓扑文件中的所有原子。 “maskstr”的长度被限制为80个字符。如果“maskstr”包含空格或特殊字符（这由shell扩大），它应该通过单引号或双引号（取决于壳）进行保护。此外，C-炮弹甚至援引感叹号字符可以被用于历史替换扩大。因此，建议将否定运算的操作数总是在括号括起来，使“！”总是跟着一个“（”以生产禁用特殊的历史演绎例如，[​​@ C =＆（@ CA，C）！]选择除骨干α和羰基碳所有碳“（！”;在括号多余的，但外壳是安全的。该名男子页显示更多的方法来禁用历史替换。

FILES

假定prmtop和inpcrd文件当前目录中存在，如果使用-p和-c选项都没有指定他们。结果（即选择）原子写入stdout。

BUGS

因为所有的原子名称在Amber拓扑左对齐和选择是不区分大小写，有没有办法区分某些原子的名字：α碳CA和钙离子钙是一个臭名昭著的例子。

D. MM\_PBSA

（注：MM / PBSA的推荐版本使用的是MMPBSA.py，在AmberTools手册中描述。）

该MM\_PBSA做法代表了后处理方法评价结合自由能或计算解决方案分子的绝对自由能。结构的集合通常与分子动力学或蒙特卡罗方法收集。然而，结构的集合应该被存储在一个Amber色轨迹文件的格式。该MM\_PBSA / GBSA方法结合了连续溶剂途径的分子机械能量。分子力学的能量与从Amber砂光机程序确定和表示内部能量（键，角度和二面角），和范德华和静电相互作用。用于所有交互无限截止。到自由溶剂化能的静电贡献与用于泊松 - 波尔兹曼（PB）方法的数字解算器计算出的，例如，如在PBSA方案[74]或通过在砂磨机实现广义的Born（GB）的方法来实现。以前MM\_PBSA应用是在广泛应用的Delphi程序与一个数值PB求解器大多进行的，[353]，它已被证明Amber开发成与PBSA程序数值是一致的。到自由溶剂化能的非极性贡献已确定用溶剂可及表面-areadependent条款。[71]的表面积计算与保罗Beroza的molsurf方案，该方案是基于主要由麦克Connolly的开发的分析的想法。[357]这里还包括用于非极性溶剂化能的替代方法。 [77]这种新方法分离非极性的贡献分为两个方面：有吸引力（色散）和排斥（腔体）的相互作用。这样做显著改善了腔自由能和支链和环状的有机分子溶剂可及表面区域之间的相关性。[407]这是在对比的常用策略与溶剂可及表面区域，但其中只有相关因素相关总非极性溶剂化能以及线性脂肪分子。[71]在新的方法中，有吸引力的互动是由同在该占具有无限截止溶质溶剂吸引力的相互作用的溶剂可及表面积的数值积分计算的。[78]最后，构象熵的估计可以从Amber色的NMODE或NAB模块进行。

虽然基本思路在这里有很多先例，这种模式在目前的形式首次应用是RNA和DNA，其中基本方法的许多细节给出的A和B的形式。[354]您也不妨提及的评价总结许多这种模式的应用程序的，[356，578]以及描述最近应用的论文。[376- 379，498]

最初MM\_PBSA脚本被伊琳娜Massova写的。这些后来被修改，并且大多是由霍尔格Gohlke，谁也增加了GB / SA（广义出生/表面面积）的选项，技术分解精力投入到配对捐款组（如果可能）变成Perl脚本。

D.1。一般说明

的一般方法是编辑mm\_pbsa.in文件（见下文），然后以如下运行代码：

mm\_pbsa.pl mm\_pbsa.in> mm\_pbsa.log

该mm\_pbsa.in文件指的是“受体”，“配体”和“复杂”，但这些化学性质是由用户，而这些也同样可以为“A”，“B”的简称，并且“ AB“。该过程也可用于估计一个单一物种的自由能，而这通常被认为是“受体”。

用户还需要准备受体配体，并使用LEAP复杂prmtop文件;如果你只是在做“稳定”的计算，只有prmtop文件之一是必需的。注意，prmtop文件通常只应包括溶质，即溶剂分子和平衡离子不应该存在。对于如何准备prmtop文件初始分子动力学运行，并在真空系统为后续MM\_PBSA计算prmtop文件溶剂化系统的一个示例飞跃命令文件可在$ AMBERHOME / src目录/ mm\_pbsa /例子目录中找到。

输出的文件被标记为“的.out”，和最有用的摘要是在“statistics.out”文件。这些给平均值和标准偏差为不同数量，使用下面的标签计划：

\*\*\*为mm\_pbsa输出缩写\*\*\*

ELE - 非保税静电能量+ 1,4静电能量

VDW - 非保税范德华能源+ 1,4范德华能量

INT - 债券，角，二面角能量

GAS - ELE + VDW + INT

PBSUR - 疏水性的contrib。以SOLV。自由能计算PB

PBCAL - 反应场能以Pb计

PBSOL - PBSUR + PBCAL

PBELE - PBCAL + ELE

PBTOT - PBSOL + GAS

GBSUR - 疏水性的contrib。以SOLV。自由能计算GB

GB - 反应场能按GB计算

GBSOL - GBSUR + GB

GBELE - GB + ELE

GBTOT - GBSOL + GAS

TSTRA - 平移熵（由NMODE计）次温度

TSROT - 旋转熵（由NMODE计）次温度

TSVIB - 振动熵（由NMODE计）次温度

\*\*\*在缩写能量分解前面前缀\*\*\*

“T” - 由于\_T\_otal剩余能量的一部分

“S” - 由于\_S\_idechain原子的能量部分

“B” - 由于\_B\_ackbone原子的能量部分

在$ AMBERHOME / src目录/ mm\_pbsa / examples目录显示运行的“稳定”的计算（即估算一个物种的自由能）的例子，一个“绑定”的计算（估计为ΔGA + B→AB），一个“ NMODE“计算（估计熵）和示例

的能量如何总（通过残留，或成对由渣）和振动熵（由渣专用）可以分解。你应该学习的输入和输出在这些目录中，看看该程序通常使用。

D.2。输入解释

下面是用于MM-PB / SA的输入参数的描述。样本文件可以在$ AMBERHOME / src目录/ mm\_pbsa /例子/ mm\_pbsa.in找到。对于隐溶剂模型的变种进一步的模板文件可以在$ AMBERHOME / src目录/ mm\_pbsa /例子/ TEMPLATE\_INPUT\_SCRIPTS找到。在那里，文件SURFTEN\_SURFOFF\_Recommendations.pdf描述为隐式溶剂模型参数细节建议组合。输入文件的结构分为用于不同的目的的部分。哪一种操作都在执行常规部分控制的参数。对于所选择的操作的附加参数具有在后面的章节中定义。

D.2.1。一般

VERBOSE如果设置为1，输入和输出文件不会被删除。这是用于调试。

并行如果设置为值> 1，快照能计算并行完成，使用线程并行数。

指定快照位置和命名

前缀的快照的前缀，“{\_com，\_rec，\_lig} .crd.Number”时产生的快照的过程中以及在mm\_pbsa计算加入。

PATH指定在何处存储或获取快照的位置。选择快照的子集

START指定第一个快照能量计算（可选，默认是使用

1）。

STOP指定能量计算（可选，默认为10E10）要使用的最后一个快照。

OFFSET指定的能量计算快照（可选，默认为之间的偏移

1）。这可能是通过NMODE或NAB来减少快照的数量，以节省计算时间熵的计算有趣。

能量差异或绝对能量计算

复设置为1，如果自由能差。

如果（绝对值）自由能或自由能差，计算受体设置为1。

如果被计算的自由能差LIGAND设置为1。

参数和拓扑文件选择

COMPT Parmtop文件的复合物（不必选项，GC）。

RECPT Parmtop文件的受体（不需要选项GC）。

LIGPT Parmtop文件的配体（不需要选项GC）。

操作/计算规范

GC快照从轨道（见下文）中产生。

作为残余物是从一代的轨迹快照的过程中发生突变。

DC分解自由能为个人缴费（仅适用于MM，NMODE，GB和PB与Amber的PBSA程序）。

使用砂磨机气相能量的MM计算。

GB计算使用GB机型砂光机脱溶剂自由能（见下文）。

用delphi去溶剂化自由能的PB计算（见下文）。根据在PBSA的NPOPT选项非极性溶剂化自由能的计算（见下文）。

非极性贡献MS计算脱溶剂使用molsurf（见下文）。如果MS = 0和GB = 1时，非极性贡献与打磨器LCPO法计算。如果MS = 0和PB = 1，具有非极性贡献是根据在PBSA中NPOPT选项计算的（见下文）。

与NMODE或NAB熵的计算NM。

D.2.2。能量分解参数

能量分解为gasphase能源，（采用Amber色的PBSA程序）符合GB或PB计算去溶剂化自由能，非极性的捐款使用ICOSA法脱溶剂，和振动enrtopies使用NMODE执行。氨基酸和核苷酸，分解也相对于主链和侧链的原子进行。当执行该PB反应场能量的成对分解，应该注意，对于每个包括残该PB方程必须每抽一次解决。同时进一步分解为骨干，侧链贡献尚未实施了成对PB分解。

分解作案规范

的1或2收率DCTYPE值每个残基基础上分解。

的3个或4个值产生成对的基础上的分解。迄今对的数量必须不超过残基被认为在分子中的数目。

值1或3加1-4相互作用结合的贡献。

值2或4增加1-4交互要么静电或范德华贡献。

残留物分配

属于在复杂的受体分子COMREC残留。

COMLIG属于在复杂的配体分子残留。

RECRES残留的受体分子英寸

LIGRES残留的配体分子英寸

在复{REC，LIG} MAP残基等同于受体分子或配体分子中的残基。

输出滤波器

{COM，REC，LIG} PRI残留视为输出。

D.2.3。泊松 - 玻尔兹曼参数

以下参数被传递到PB求解器。附加的输入参数，也可以在这里加入。有关详情，请选择砂光机PB文档。

PROC确定使用哪种方法求解方程PB。默认（PROC = 2）被使用的Amber套件的PBSA程序。

REFE确定哪些引用状态采取的PB计算。默认情况下（REFE = 0）反应场能计算与EXDI / INDI。在这里，INDI必须DIELC从MM部分同意。

INDI介电常数为溶质。

EXDI介电常数为周边的溶剂。

ISTRNG离子强度（以mM计）为泊松 - 波尔兹曼溶剂。

PRBRAD溶剂中埃探针半径：

1.4在prmtop文件（默认）的半径;

1.6与谭罗（筹备中）优化的半径。

请参阅如何选择一腔半径设置RADIOPT。

RADIOPT选项设置为PB计算半径：

0使用从prmtop文件（默认）的半径;

1使用由Tan和罗（准备中）优化半径相对于在TIP3P明确溶剂中计算出的反应场的能量。请注意，这些优化的半径是基于Amber原子类型（大写）和收费。如果该原子类型由前室（小写）限定从〜.prmtop文件半径被使用。

尺度晶格间距在每埃网格数目。

与线性PB方程迭代LINIT数量。

混合溶剂模型

IVCAP如果设置为1，溶剂球体（由CUTCAP，XCAP，YCAP和ZCAP指定）是从一箱水切除。

如果设置为5，溶剂壳被切除，通过CUTCAP（在A中的壳的厚度）指定。自由溶剂化能的静电部分从使用明确的水加上从范围之外的反应场的贡献的线性响应近似估计（即，混合的溶剂化方法是追求）。

此外，该非极性贡献被从溶质和溶剂分子加一（排斥力）空腔贡献之间计算（吸引力）分散相互作用的总和推定。对于后者，该表面计算必须与MS = 1来完成，并在探针应该被设置为1.4，以获得溶剂排除表面。

水壳的水球形或厚度的CUTCAP半径。需要注意的是球体

必须用整个溶质。

水球体的中心的XCAP / YCAP / ZCAP位置。

非极性溶剂化

对非极性溶剂化能参数，如果MS = 0

INP选项建模非极性溶剂化自由能。见砂光机PB文档由谭罗（筹备中）的实现的更多信息。

1：使用溶剂可及表面面积与总的非极性溶剂化自由能相关：GNP = SURFTEN \* SASA + SURFOFF。默认。

2：使用溶剂可及表面积只有相关的排斥（腔体）内，并采用了表面的集成方法来计算的吸引力（色散）项：GNP = Gdisp + Gcavity = Gdisp + SURFTEN \* SASA + SURFOFF。当使用这个选项，RADIOPT必须被设置为1，即，由Tan和罗优化以模仿GNP在TIP3P明确溶剂半径集。否则，就不能保证GNP匹配，在明确的溶剂。

SURFTEN / SURFOFF

值来计算非极性溶剂化能GNP acccording到INP。如果INP = 1和RADIOPT = 0（默认情况下，见上文），使用从prmtop文件半径，例如适合SURFTEN / SURFOFF参数，使用SURFTEN：0.00542; SURFOFF：0.92 PARSE半径。如果INP = 2和RADIOPT = 1时，这两条线可以被移除，即，使用在PBSA这种非极性溶剂模型设置的默认值。否则，设置这些为以下：SURFTEN：0.04356; OFFSET：-1.008

对非极性溶剂化能参数，如果MS = 1

SURFTEN / SURFOFF值用于根据计算非极性贡献国民生产总值的脱溶剂或者

（Ⅰ）GNP = SURFTEN \* SASA + SURFOFF（如果IVCAP = 0）或

（Ⅱ）GNP = Gdisp + Gcavity = Gdisp + SURFTEN \* SASA + SURFOFF（如果IVCAP> 0）。

在（I）的情况下，使用与从反应场计算半径适合参数。例如，使用SURFTEN：0.00542，SURFOFF：0.92 PARSE半径或使用SURFTEN：0.005，SURFOFF：0.86谭骆半径。在（II）的情况下，使用SURFTEN：0.069; SURFOFF：0.00计算Gcavity贡献。

D.2.4。分子力学参数

下面的参数被传递到砂光机。详情见砂光机文档。

DIELC介电常数为静电相互作用。注：这是不相关的GB计算。

D.2.5。广义出生参数

IGB翠的GB​​（1）和Onufriev的GB之间切换（2,5）。

GBSA LCPO（1）和ICOSA（2）SASA计算方法之间切换。分解只适用于ICOSA。

的溶液中1-1移动抗衡SALTCON浓度（以M）。

EXTDIEL介电常数为溶剂。

INTDIEL介电常数为溶质。

SURFTEN / SURFOFF用于根据GNP = SURFTEN \* SASA + SURFOFF计算非极性贡献国民生产总值去溶剂化自由能量值。

D.2.6。 Molsurf参数

探头球探针半径来计算SAS。在一般情况下，因为邦迪半径已经由1.4A增加，探头应0.0在IVCAP = 1或5时，需要用于计算所述腔贡献溶剂排除表面。邦迪半径未在此情况下，增强和探头应1.4。

D.2.7。 NMODE参数

以下参数（使用gasphase统计力学的熵的计算）传递要么NAB（用于最小化和熵的计算使用gasphase统计力学），或砂光机（用于最小化）和NMODE。更多细节见文档。

PROC确定使用哪种方法进行计算：默认情况下，PROC = 1，则使用NAB实施NMODE的。这允许使用一个GB的模型或静电能量依赖距离的电介质。没有熵分解是可能的，但是。如果PROC = 2，“原生态”NMODE实现使用。这里，仅一个距离依赖性介电常数是avaliable静电能量。熵的分解有可能在这里也。

最小化循环MAXCYC最大数量。

DRMS融合准绳的能量梯度。

IGB无GB（即真空静电）之间切换（0）或翠的GB（1）。

的溶液中1-1移动抗衡SALTCON浓度（以M）。

EXTDIEL介电常数为溶剂。

SURFTEN值用于根据GNP = SURFTEN \* SASA计算非极性贡献国民生产总值的脱溶剂。

DIELC（距离依赖性）介电常数。

D.2.8。对于快照生成参数

BOX“YES”：是指MD模拟过程中使用周期性边界条件，那盒信息的轨迹文件被打印; “否”：指相反。

NTOTAL总数中的轨迹文件印刷每快照原子（包括水，离子，...）。

n开始启动结构提取从n开始快照。

NSTOP停止结构提取在NSTOP快照。

NFREQ每NFREQ结构将从轨迹中提取。

随后LSTART / LSTOP组合NUMBER\_LIG\_GROUPS数量来提取属于配体原子。

在进入轨道第一配体原子数LSTART。

在进入轨道最后配体原子数LSTOP。

随后RSTART / RSTOP组合NUMBER\_REC\_GROUPS数量来提取属于受体原子。

在进入轨道受体第一原子数RSTART。

在进入轨道最后的受体原子数RSTOP。

注意：如果抽取只有一个分子种类，只使用受体参数（NUMBER\_REC\_GROUPS，RSTART，RSTOP）。

D.2.9。丙氨酸扫描参数

下列参数被另外通过如“丙氨酸扫描”请求与来自快照生成部的那些一起make\_crd\_hg。参数的描述是从伊琳娜Massova服用。

NUMBER\_MUTANT\_GROUPS总数突变残留物。对于每一个突变的残基，下列四个参数必须随后给出。

MUTANT\_ATOM1如果残基突变为Ala那么这就是：对除苏氨酸，异亮氨酸和缬氨酸所有残留物的突变残留的CG原子的指针;的指针CG2如果苏氨酸，Ile或缬氨酸残基被突变为Ala;或指向OG如果Ser残基被突变为Ala。如果残基被突变成Gly，那么这是在CB的指针。

MUTANT\_ATOM2如果残基突变为Ala那么这就是：对于除苏氨酸，缬氨酸，异亮氨酸和所有突变残留为零;上OG1的指针，如果苏氨酸残基被突变为Ala;或CG1的指针，如果瓦尔或残留岛突变为丙氨酸，如果残基突变为甘氨酸那么这应该是始终为零。

MUTANT\_KEEP在C原子（羰基原子）的突变残留的指针。

MUTANT\_REFERENCE如果残基突变为Ala，那么这是对突变残留CB原子的指针。如果残基突变成Gly，那么这是对突变的残基的CA原子的指针。

注意：此方法不适用于更小的残留物突变工作，例如更大的甘氨酸 - >丙氨酸突变。注：同时突变残留的最大数量为40。

D.2.10。轨迹描述

指定的轨迹用来与“make\_crd\_hg”提取快照

轨迹中每次轨迹文件名必须由轨迹卡preceeded。随后的轨迹放在一起考虑。轨迹可以是ASCII码，以及在名为.gz格式。以能够识别的标题行，它必须是在所有的文件相同。

D.3。通过使用MM\_PBSA辅助程序

多个程序可以用来计算数值解的泊松 - 波尔兹曼方程。默认值是在砂磨机一PBSA实现。请参见6.2节的详细说明砂光机PB页面。计算数值泊松 - 玻尔兹曼结果中的其他程序也可以，如德尔福，米德和UHBD。这些可以合并成一个小的工作在这里开发的Perl脚本。看到：

•http://honiglab.cpmc.columbia.edu/（为DELPHI）

•http://www.scripps.edu/bashford（米德）

•http://adrik.bchs.uh.edu/uhbd.html（用于UHBD）

D.4。 APBS在桑德替代PB求解

APBS是一个强大的，数值泊松 - 玻尔兹曼解算器的许多功能（详细内容见http://apbs.sourceforge.net/）。当使用砂光机iAPBS编译APBS可以用作在磨光机替代PB解算器。 sander.APBS可然后用于隐式溶剂MD模拟，溶剂化能量和静电性质的计算并产生用于可视化静电势映射。它也可以在MM\_PBSA方法用来估计溶剂化和非极性（GAMMA \* SASA）能量贡献的结合自由能。

请参阅APBS文档（http://apbs.sourceforge.net/doc/userguide/index.html）对于如何构建APBS的输入参数和iAPBS文档（http://mccammon.ucsd.edu/iapbs/）定义sander.APBS以及如何使用它。使用mm\_pbsa.pl脚本与下列sander.APBS是必要的：

• - sander.APBS必须安装在$ AMBERHOME / bin目录。

• - 在输入文件@GENERAL和@PB部分需要进行修改。

• - PQR配体，受体和复杂需要的文件如果准备

•备用充电/ RADIUS方案被使用（推荐）。

输入文件说明

它包括在Amber分布mm\_pbsa.in输入文件可以用下面的修改可以使用：

（1）打开PB和关闭GB和MS计算输入文件的@GENERAL部分：

@一般

MM 1

GB 0

PB 1

MS 0

D.4。 APBS在桑德备用PB求解

（2）输入文件@PB部分：

＃

@PB

＃

＃

＃PROC = 3使用sander.APBS为PB求解

＃REFE - REFE = 0总是与sander.APBS使用

＃INDI和EXDI是溶质和溶剂的介电常数

＃规模 - 在每一个网格点的数量发车间隔

＃LINIT - 无影响

＃PRBRAD - 在溶剂探针半径

＃ISTRNG - 在毫米离子强度

＃

＃RADIOPT - 选项来设置半径和PB计算，收费标准：

＃0：使用从prmtop文件半径

＃2：PQR文件读取与半径/从收费标准的信息

＃lig.pqr，rec.pqr和com.pqr PQR文件

＃

＃APBS选项：

＃BCFL，SRFM，CHGM，SWIN，GAMMA - 详见APBS和iAPBS文档

＃GAMMA是极性能量表面张力（以千焦/摩尔/ A \*\* 2）

＃默认为0.105（请注意单位！）

＃

PROC 3

REFE 0

INDI 1.0

EXDI 80.0

秤2

LINIT 1000

PRBRAD 1.4

ISTRNG 0.0

＃

RADIOPT 0

＃

BCFL 2

SRFM 1

CHGM 1

SWIN 0.3

GAMMA 0.105

＃

PQR文件

随着RADIOPT = 2三条PQR文件是必需的：lig.pqr，rec.pqr和com.pqr与分别配体，受体和复杂，充电/半径信息。这是建议的选项得到溶剂化能更好的估计。

该PQR文件可以与pdb2pqr实用程序创建：

pdb2pqr.py --assign只--ff =Amber色com.pdb com.pqr pdb2pqr.py --assign只--ff =Amber色rec.pdb rec.pqr pdb2pqr.py --assign只--ff =Amberlig.pdb lig.pqr

其中，-ff =Amber是请求力场充电/半径参数。多种选项可供选择（Amber，CHARMM，分析等），还支持定义充电/ RADIUS方案用户（与-ff =多年筹资选项）。

pdb2pqr.py可以从http://pdb2pqr.sourceforge.net/获得。 PDB2PQR服务也可在http://nbcr.net/pdb2pqr/在网络上。该PDB文件（com.pdb，rec.pdb和lig.pdb）可以用ambpdb工具生成。

E、F、G……