

Molekülsimulationen mit COSMOS

Olaf Schneider

Forschungszentrum Karlsruhe, KIT
Institut für Wissenschaftliches Rechnen

4. Dezember 2006

mit Unterstützung von

Ulrich Sternberg

Institut für Biologische Grenzflächen

Biomolecular modeling plays a cornerstone role in modern biological sciences, supporting and complementing experimental analysis.
(www.democritos.it)

Fragen

Wie werden Moleküle im Rechner modelliert?

Was machen wir speziell mit COSMOS?

*Wenn Du nicht Deine eigenen Programme benutzt,
bist Du verloren!*
U. Sternberg

Modellierung von Molekülen

- Allgemeines

- Quantenmechanik

- Klassische Molekülmechanik

- Hybride Ansätze

 - “ab initio” Dynamik

 - Bond Polarization Theorie

Software COSMOS

Grid Computing

- Allgemeines

- COSMOS-GS: Eine Projektidee

Modellierung von Molekülen im Computer:

- ▶ chemische Summenformel
- ▶ chemische Strukturformel
- ▶ 3D-Struktur des Moleküls:
 - ▶ Atomkoordinaten und chemische Bindungen
 - ▶ eventuell zusätzlich:
 - ▶ Geschwindigkeitsfeld
 - ▶ Ladungsverteilung
- ▶ diskretisierte Lösung der Schrödingergleichung

Anmerkung

Nicht auf Moleküle beschränkt;
betrachten allgemeiner Ansammlungen von Atomen,
die miteinander in Wechselwirkung stehen.

Quantenmechanik I

Das Gesamtsystem aus Atomkernen und Elektronen (mit Ortskoordinaten z_i) wird durch die Schrödingergleichung beschrieben:

$$\mathbf{H}\psi = i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi$$

$\psi = \psi(\mathbf{z}, t) = \psi(z_1, \dots, z_N, t)$ wird Wellenfunktion genannt.
 ψ ist normiert auf Lebesgue-Maß 1.

Interpretation

$|\psi(\mathbf{z}, t)|^2$ ist die Wahrscheinlichkeit der Konfiguration \mathbf{z} .

$$\mathbf{H} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m_i} \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{|z_i - z_j|}$$

Quantenmechanik II

Born-Oppenheimer-Näherung

Atomkoordinaten \mathbf{x}_n fest in Bezug auf Elektronen \mathbf{y}_i

⇒ Separierung der Wellenfunktion

$$\psi(\mathbf{z}) = \psi(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \chi(\mathbf{x})\phi(\mathbf{y}; \mathbf{x})$$

Zeitunabhängige Schrödinger Gleichung (Eigenwertproblem) für die Elektronen:

$$H_{\text{el}}\phi(\mathbf{y}; \mathbf{x}) = V(\mathbf{x})\phi(\mathbf{y}; \mathbf{x})$$

$$H_{\text{el}} = - \sum_i \frac{\hbar^2}{2m} \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_{n,m} \frac{q_n q_m}{|\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m|} + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{e^2}{|\mathbf{y}_i - \mathbf{y}_j|} - \sum_{i,n} \frac{q_n e}{|\mathbf{y}_i - \mathbf{x}_n|}$$
$$- \sum_n \frac{\hbar^2}{2M_n} \nabla_n^2 \chi(\mathbf{x}) + V(\mathbf{x}) = E\chi(\mathbf{x})$$

Idee:

Atome (Kerne) sind Massepunkte (mit unterschiedlicher Masse), die durch Federn verschiedener Länge verbunden sind.

Wechselwirkungskräfte (Federkräfte):

- ▶ chemische Bindungen
 - ▶ Bindungen (2 Atome)
 - ▶ Bindungswinkel (ab 3 Atome)
 - ▶ Torsionen (ab 4 Atome)
- ▶ Van-der-Waals-Kräfte
- ▶ Elektrostatik

Newtonsche Bewegungsgleichungen

$$m_i \mathbf{a}_i = m_i \frac{d \mathbf{v}_i}{d t} = \mathbf{F}_i(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$$
$$\frac{d \mathbf{x}_i}{d t} = \mathbf{v}_i(t)$$

Kraftfeld geben als Gradient eines Potentials (innere Energie):

$$\mathbf{F}_i(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N) = \nabla_i H(\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N)$$

Potentiale

Im einfachsten Fall Paarpotentiale (beachte aber Bindungswinkel und Torsionen).

Modellierung durch harmonische Potentiale:

$$\frac{k}{2} |\mathbf{x}_2 - \mathbf{x}_1|^2$$

mit noch zu wählender Federkraft-Konstante (Modellparameter).

Lennard-Jones-Potential (van-der-Waals-Kräfte):

$$P_{LJ}(r) = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right]$$

Elektrostatik (bei gegebenen Atom- bzw. Ionen-Ladungen):

$$H_{el}(r) = \frac{q_1 q_2}{r}, \quad r = |\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|$$

“ab initio” Dynamik

Idee

Simulation der Bewegungen der Atomkerne (Ionen) mit Newtonscher Mechanik in einem durch quantenmechanische Berechnungen gewonnen Kraftfeld (Lösung der stationären Schrödingergleichung für die Elektronen).

Bond Polarization Theorie

Einführung von sogenannten Bindungsoptionalen:
Näherungen der Wellenfunktion für das Elektronen-System,
wobei nur die Bindungselektronen betrachtet werden
Großen, wie die Ladungsverteilung, die sich als Erwartungswert
aus der Wellenfunktion berechnen lassen, können so bestimmt
werden

Aber: Bestimmung nur bis auf Proportionalitätsfaktor
⇒ Halbempirischer Ansatz (NMR-Messungen)

- ▶ Molekülmechanisches Kraftfeld
 - ▶ empirische Konstanten aus “ab initio”-Simulationen oder NMR-Messungen
- ▶ Bond Polarization Theory
 - ▶ Berechnung der Atomladungen
- ▶ Visualisierung und Modeling von Molekülen (GUI)

Zeitintegration

$$\mathbf{x}_i(t + \Delta t) = \mathbf{x}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)\Delta t + 1/2\mathbf{a}_i(t)\Delta t^2$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t/2) = \mathbf{v}_i(t) + 1/2\mathbf{a}_i(t)\Delta t$$

$$\mathbf{a}_i(t + \Delta t) = -1/m_i \nabla_i H(\mathbf{x}(t + \Delta t))$$

$$\mathbf{v}_i(t + \Delta t) = \mathbf{v}_i(t + \Delta t/2) + 1/2\mathbf{a}_i(t + \Delta t)\Delta t$$

Stabilität erfordert häufig kleine Zeitschrittweiten
⇒ steifes System

Beispiel

1ns Simulationszeit mit Zeitschrittweite von 0,5fs, d. h. 2
Millionen Zeitschritte (Zeitschrittweite entspricht Schwingung der
H-Atome im Wasser)

Allgemeines:

- ▶ C++

Periodische Randbedingungen

- ▶ Simulation von Teilchenkonfigurationen realistischer Größe
- ▶ wichtig für langreichweitige Wechselwirkungen (Elektrostatik)

⇒ Bei Verwendung periodischer Randbedingungen verursacht die Berechnung dieser Kraftfeld-Terme die Hauptarbeit.

Was ist Grid Computing?

- ▶ koordinierte Nutzung ...

Kollaboration, Virtuelle Organisationen

- ▶ ... global verteilter, heterogener Ressourcen
(Computer, Speicher, Experimental-Großgeräte)

Virtualisierung, “Rechenleistung aus der Steckdose”

- ▶ mit Hilfe offener Standards und Protokolle

OGSA, WSRF

Grid Computing II

A Web Service (WS) is a software system (programm, agent):

- ▶ interoperable over a network (WAN), typical via HTTP
- ▶ interface discribed in a machineprocessable format (WSDL)
- ▶ interaction with the WS using SOAP messages (request/response scheme)

characteristics of the WS architectur:

- ▶ family of protocols (which heavily use XML)
- ▶ machine-to-machine interaction
- ▶ mechanisms for service registry and discovery (UDDI)
- ▶ classical WS are stateless, provide only functionality

A Web Service is not:

- ▶ a Web site or portal

Grid Computing III

Grid Services (GS)

- ▶ WS with stateful resources to manage persistent state
- ▶ factory and instance service
- ▶ life cycle (create, destroy)
- ▶ properties (accessed via a stateless WS)
- ▶ notification (on state changes)
- ▶ standardised in the Web Service Resource Framework

Globus Toolkit

- ▶ most widely used implementation
- ▶ collection of ready-to-use of high-level Grid services (Job Management)
- ▶ www.globus.org

Idee

COSMOS-GS als Schnittstelle zwischen der grafischen Benutzeroberfläche (Frontend) und dem Backend für umfangreiche Berechnungen.

- ▶ Backend kann mehrmals gestartet werden
- ▶ Backend kann auf entfernten Rechnern laufen
- ▶ ...

Prototyp existiert – entstand in Kooperation mit Hochschule Furtwangen (Prof. Ch. Reich).

Zusammenfassung

- ▶ Die rechnergestützte Strukturaufklärung von Biomolekülen ist der Schlüssel zum Verständnis von Wirkungsmechanismen in der Biochemie und damit auch zur Wirkungsweise von neuen Medikamenten.
- ▶ COSMOS: Berechnungen mit einem hybriden Modell (FF+QM)
- ▶ COSMOS: interaktiver Bau und Visualisierung von Molekülstrukturen
- ▶ COSMOS: Erweiterung der Anwendungsmöglichkeiten durch Grid(ifizierung)

Meine Fragen:

- ▶ Warum verwenden praktisch alle MD-Codes den simplen “Leap Frog”?
- ▶ Wie sollte man COSMOS (oder MD-Codes generell) parallelisieren?

Ihre Fragen:

- ▶ ...