



Ινστιτούτο Ηλεκτρονικής Δομής και Λέιζερ-ΙΤΕ



Τμήμα Χημείας-Πανεπιστήμιο Κρήτης



e-(αλ)ΧΗΜΕΙΑ και ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ

Σταύρος Κ. Φαράντος
Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κρήτης, και
Ινστιτούτο Ηλεκτρονικής Δομής και Λέιζερ,
Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας - Ελλάδα,
Ηράκλειο 711 10, ΚΡΗΤΗ
<http://tccc.iesl.forth.gr/education/local.html>

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	i
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
2 ΑΣΚΗΣΕΙΣ	3
2.1 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ	3
2.1.1 Γνωριμία με το πρόγραμμα VMD	3
2.1.2 Γνωριμία με το πρόγραμμα TINKER	3
2.2 ΑΝΑΦΟΡΑ	3
3 ΘΕΩΡΙΑ	5
3.1 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ	5
3.2 ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΗΧΑΝΙΚΗ	9
3.3 ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΥΝΑΜΙΚΗ	10
4 ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΣΧΕΤΙΚΗΣ ΕΛΕΥΘΕΡΗΣ ΕΝΕΡΓΕΙΑΣ	13
4.1 ΘΕΡΜΟΔΥΝΑΜΙΚΟΙ ΚΥΚΛΟΙ	13
4.2 ΘΘΔ ΓΙΑ ΤΟ ΔA_4	14
5 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ VMD	17
5.1 ΔΟΥΛΕΥΟΝΤΑΣ ΜΕ ΕΝΑ ΜΟΡΙΟ	18
5.1.1 Φόρτωση του μορίου	18
5.1.2 Απεικόνιση του μορίου	19
5.1.3 Γραφικές αναπαραστάσεις	21
5.1.4 Εξερευνώντας διαφορετικά στυλ σχεδίασης	22
5.1.5 Εξερευνώντας διάφορες μεθόδους χρωματισμού	24
5.1.6 Απεικονίσεις τμήματος του μορίου	24
5.1.7 Δημιουργώντας πολλαπλές αναπαραστάσεις	26
5.1.8 Αποθήκευση της εργασίας για μελλοντική χρήση	27
5.1.9 Δημιουργία γραφικών αρχείων για εκτύπωση	27
5.2 ΔΟΥΛΕΥΟΝΤΑΣ ΜΕ ΠΟΛΛΑ ΜΟΡΙΑ	30
5.2.1 Το κύριο μενού για πολλαπλά μόρια	30
5.2.2 Φορτώνοντας περισσότερα του ενός μόρια	31
5.2.3 Αλλαγή ονόματος του μορίου	32

5.2.4 Ζωγραφίζοντας διαφορετικές αναπαραστάσεις για διαφορετικά μόρια	32
5.2.5 Ερμηνεία της κατάστασης του μορίου	33
5.3 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΕΙΣ ΤΡΟΧΙΩΝ	33
5.3.1 Φόρτωση τροχιών	34
5.3.2 Το κύριο μενού προσομοίωσης των τροχιών	35
5.3.3 Ομαλοποίηση τροχιών	35
5.3.4 Απεικόνιση πολλαπλών εικόνων	35
5.3.5 Ανανέωση επιλογών	35
5.4 Επεκτάσεις και άλλες εφαρμογές με το VMD	35
5.4.1 Αναπαραστάσεις μορίων με διαφορετικά από τα pdb αρχεία	35
5.4.2 Ανάλυση δεδομένων Μοριακής Δυναμικής και γλώσσες προγραμματισμού Tcl/Tk και Python	36
6 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ TINKER	39
6.1 ΕΙΣΕΡΧΟΜΕΝΑ-ΕΞΕΡΧΟΜΕΝΑ ΑΡΧΕΙΑ	40
6.2 Εφαρμογές	43
6.2.1 Εύρεση ελαχίστων	43
6.2.2 Εύρεση μεταβατικών καταστάσεων και πολλαπλής τάξεως σάγματα	45
6.2.3 Κανονικές δονήσεις	47
6.2.4 Μοριακή δυναμική	49
6.2.5 Θερμοδυναμική Θεωρία Διαταραχών	54
Βιβλιογραφία	57
Ευρετήριο	58

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή

Στις αρχές το εικοστού πρώτου αιώνα δεν χρειάζεται πλέον μεγάλη προσπάθεια για να πείσει κανείς την αναγκαιότητα εισαγωγής μαθημάτων και πρακτικών ασκήσεων Υπολογιστικής Χημείας στο πρόγραμμα εκπαίδευσης προπτυχιακών φοιτητών. Ο συνδυασμός τους με μαθήματα στους παραδοσιακούς τομείς της Χημείας προσφέρουν άριστες μεθόδους και εργαλεία για την εκμάθηση και εμπάθυνση στην ύλη της προπτυχιακής (και μεταπτυχιακής) εκπαίδευσης. Ακόμη πιο αναγκαία κρίνεται η εξοικείωση του σπουδαστή σε υπολογιστικές μεθόδους όταν αναφερόμαστε σε σύγχρονα πεδία διδασκαλίας και έρευνας όπως, Νανοτεχνολογία, Μοριακή Βιοτεχνολογία, Υλικά, Περιβάλλον. Όλα αυτά είναι αποτέλεσμα της επί δεκαετιών ανάπτυξης υπολογιστικών και γραφικών κωδικών, οι οποίοι στην εποχή μας είναι ευρέως διαδεδομένοι, είτε ως εμπορικά πακέτα λογισμικού, είτε ως ελεύθερο λογισμικό που διακινείται στον ακαδημαϊκό χώρο. Επί πλέον, η εξέλιξη και οι σύγχρονες δυνατότητες των προσωπικών/φορητών ηλεκτρονικών υπολογιστών (H/Y) και δικτύων προσφέρουν πρόσβαση σε αυτά τα υπολογιστικά και γραφικά λογισμικά πακέτα από οπουδήποτε βρίσκεται ο φοιτητής. Όσον αφορά τη Χημεία, οι πιο δημοφιλείς κώδικες είναι αυτοί της Κβαντικής Χημείας, Μοριακής Δυναμικής, Στατιστικής Θερμοδυναμικής, αλλά και άλλοι, που αφορούν τη Χημιο(Βιο)πληροφορική και την ηλεκτρονική μάθηση (e-learning) γενικότερα.

Μερικά από τα λογισμικά πακέτα Κβαντικής Χημείας είναι τα GAUSSIAN, SPARTAN, GAMESS, ACESS II, CADPAC, MOLCAS-2, MOLPRO, TURBOMOLE, και για τη Μοριακή Δυναμική και Στατιστική Θερμοδυναμική είναι τα TINKER, DLPOLY, CHARMM, GROMACS, AMBER, NAMD, DESMOND. Η μεγάλη προσφορά τέτοιων προγραμμάτων είναι αποτέλεσμα των διαφορετικών προτεραιοτήτων που έθεσαν οι δημιουργοί τους και των προσεγγίσεων που γίνονται στην επίλυση των προβλημάτων, γι' αυτό και κάθε κώδικας έχει τα δικά του πλεονεκτήματα και περιορισμούς.

Στην υπολογιστική άσκηση "e-(αλ)ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΠΡΟΣΟΜΟΙΩΣΕΙΣ" ο φοιτητής θα εκπαιδευθεί σε δύο δημοφιλή ανοικτής πρόσβασης πακέτα: TINKER (<http://dasher.wustl.edu/>) για εφαρμογές Μοριακής Μηχανικής και Μοριακής Δυναμικής και στο πακέτο μοριακών γραφικών VMD (Visual Mole-

cular Dynamics) (<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>). Το TINKER¹, που χαριτολογώντας θα το αποκαλούμε στα Ελληνικά “Μάστορα”, είναι απλό στη δομή και χρήση του, και αυτό το κάνει ελκυστικό στη διδασκαλία, αλλά και στον προγραμματισμό, γεγονός που δικαιολογεί τη συχνή χρήση αυτού του πακέτου στην ανάπτυξη νέων κωδικών. Ο “Μάστορας” διαθέτει ένα μεγάλο αριθμό εργαλείων- (αλγορίθμων) για την κατασκευή και ανάλυση μοριακών δυναμικών (μοριακών ενεργειακών επιφανειών).

Από την άλλη μεριά, το VMD είναι ένα λειτουργικό πακέτο γραφικών με εντυπωσιακά αποτελέσματα στην απεικόνιση μεγάλων βιομορίων, τροχιών μοριακής δυναμικής και τη γραφική ανάλυσή τους, και ισο-επιφανειών διαφόρων ειδών πυκνότητας. Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι αυτά που θα μάθει ο φοιτητής σε αυτή την άσκηση είναι ένα πολύ μικρό μέρος των δυνατοτήτων των δύο λογισμικών. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι είναι απλώς το *Hors d'oeuvre* για να ανοίξει την όρεξη στο σπουδαστή, που μετά από αυτή την ενθάρρυνση, μόνος του πλέον θα μπορεί να διερευνήσει άλλες λειτουργίες των πακέτων αυτών. Τα λογισμικά αυτά θα είναι χρήσιμα στο φοιτητή και σε άλλα μαθήματα κατά την παραμονή του στο πανεπιστήμιο και όχι μόνο.

Καμία προσπάθεια δεν γίνεται να εξηγηθούν οι αλγόριθμοι στους οποίους βασίζονται οι εφαρμογές αυτές. Πρέπει όμως να επισημάνουμε ότι, πίσω από κάθε αριθμητική προσέγγιση υπάρχει μια ακριβής μαθηματική θεωρία, που πρέπει να γνωρίζει ο θεωρητικός χημικός ή φυσικός. Για αυτό, στο Κεφάλαιο Θεωρία, δεν διστάζουμε να δώσουμε μερικές λεπτομέρειες για τον υπολογισμό της Ελεύθερης Ενέργειας.

Τέλος, επισημαίνεται ότι, οι παρούσες σημειώσεις βασίζονται στα εγχειρίδια χρήσης των λογισμικών και δεν είναι παρά ένα μικρό τμήμα του αγγλικού κειμένου. Όσοι πραγματικά ενδιαφέρονται να επεκτείνουν τις γνώσεις τους πρέπει να μάθουν να συμβουλευονται τα αγγλικά κείμενα που βρίσκονται στο διαδίκτυο, και τα οποία φυσικά ανανεώνονται και εμπλουτίζονται συχνά από τους συγγραφείς τους.

ΣΚΟΠΟΣ της άσκησης είναι, ο φοιτητής να μάθει πως με Μοριακές Προσομοιώσεις υπολογίζουμε διαφορές Ελεύθερης Ενέργειας κατά την ενυδάτωση ιόντων. Εδώ δίνεται μια σύντομη εισαγωγή στη Στατιστική Θερμοδυναμική, Μοριακή Δυναμική, και στη Θερμοδυναμική Θεωρία Διαταραχών (ΘΘΔ) στην οποία βασίζεται και η υπολογιστική άσκηση που περιγράφουμε. Μέσα από αυτή την άσκηση ο φοιτητής θα γνωρίσει και θα μάθει να χρησιμοποιεί τα παραπάνω αναφερθέντα λογισμικά, καθώς επίσης το βοηθητικό ρόλο που έχουν στην κατανόηση μερικών βασικών εννοιών της Φυσικοχημείας. Ο υπολογισμός της Ελεύθερης Ενέργειας με H/Y παραμένει ένα αρκετά δύσκολο πρόβλημα και έντονης ερευνητικής προσπάθειας. Το εντυπωσιακό είναι, το πως οι δυσκολίες αυτές ενεργοποιούν τη φαντασία των ερευνητών για να ξεπεράσουν τα εμπόδια. Έτσι, θα δούμε πως η **Αλχημεία** επανέρχεται για να συνθέσουμε φανταστικά άτομα και χημικές ενώσεις, φυσικά μέσα από τον υπολογιστή. Δηλαδή, μιλάμε για **Θεωρητική Αλχημεία**, η οποία όμως δεν παραβιάζει τις αρχές της Φυσικής.

¹Τα λεξικά μεταφράζουν τη λέξη tinker ως γανωματής ή μηχανικός μάστορας. Το δεύτερο αποδίδει καλύτερα αυτό που κάνουμε εδώ με τα μόρια.

Κεφάλαιο 2

Ασκήσεις

2.1 Προετοιμασία

2.1.1 Γνωριμία με το πρόγραμμα **VMD**

Ακολουθήστε τα βήματα που περιγράφονται στο Κεφάλαιο 5 και εφαρμόστε τα παραδείγματα με τα απαιτούμενα εισερχόμενα αρχεία αποθηκευμένα στον κατάλογο αρχείων **vmd-tutorial-files**. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε και δικά σας μόρια.

2.1.2 Γνωριμία με το πρόγραμμα **TINKER**

Ακολουθήστε τα βήματα που περιγράφονται στο Κεφάλαιο 6 και εφαρμόστε τα παραδείγματα με τα απαιτούμενα εισερχόμενα αρχεία και τις εντολές εκτέλεσης αποθηκευμένα στον κατάλογο αρχείων **tinker-tutorial-files**. Μπορείτε να χρησιμοποιήσετε και παραδείγματα από το πακέτο του **TINKER**.

2.2 Υπολογισμοί και Σύνταξη της Αναφοράς

Η κύρια άσκηση περιλαμβάνει τον υπολογισμό διαφορών Ελεύθερης Ενέργειας κατά την επιδιалύτωση ιόντων χλωρίου και βρωμίου σε νερό εκτελώντας τα αρχεία του **TINKER**, **dynamic** και **alchemy**. Εκτελέσιμα αρχεία με εντολές UNIX και δεδομένα, **dynamic.run** και **alchemy.run**, βρίσκονται στον κατάλογο αρχείων **tinker-tutorial-files**.

Η άσκηση βασίζεται στο άρθρο των Terry P. Lybrand, Indira Ghosh, and J. Andrew McCammon [1], το οποίο συνιστούμε να διαβαστεί σε συνδυασμό με την εκτέλεση της άσκησης. Στο άρθρο αυτό γίνεται αναφορά σε πειραματικές μετρήσεις, τις οποίες ο φοιτητής μπορεί να συγκρίνει με τους υπολογισμούς του.

Προτεινόμενες ασκήσεις:

1. Υπολογισμός μιας κατάστασης ισορροπίας και δημιουργία του αρχείου επανεκκίνησης της δυναμικής του συστήματος, **anion.dyn**.

2. Εξέταση της σύγκλησης των αποτελεσμάτων μεταβάλλοντας τον αριθμό βημάτων στην ολοκλήρωση της τροχιάς.
3. Εξέταση της σύγκλησης των αποτελεσμάτων μεταβάλλοντας το βήμα στο χρόνο.
4. Εξέταση της σύγκλησης των αποτελεσμάτων μεταβάλλοντας τον ολικό χρόνο ολοκλήρωσης.
5. Υπολογισμοί σε διαφορετικές θερμοκρασίες (π.χ. από 200 K μέχρι 400 K).
6. Υπολογισμοί με άλλες τιμές του $\delta\lambda$ (π.χ. 0.25 ή 1.0).
7. Σύστημα με μεγαλύτερο αριθμό μορίων νερού.
8. Με το **VMD** να δείτε τις τροχιές και να εκτυπώσετε στιγμιότυπα της αρεσκείας σας κατά το πρότυπο που δείχνεται στο Σχήμα (4.2).

Συντάσσεται αναφορά με τα αποτελέσματα των υπολογισμών, η οποία περιλαμβάνει:

1. τη βασική θεωρία και περιγραφή των μεθόδων υπολογισμού,
2. γραφικές παραστάσεις από τη χρονική εξέλιξη του συστήματος,
3. ανάλυση και γραφική αναπαράσταση των αποτελεσμάτων ως προς τη σύγκληση, θερμοκρασία ή άλλες παραμέτρους,
4. σύγκριση των υπολογισμένων μεταβολών Ελεύθερης Ενέργειας με πειραματικές μετρήσεις.

Κεφάλαιο 3

Θεωρία

3.1 Στατιστική Θερμοδυναμική

Οι καταστάσεις ισορροπίας των μακροσκοπικών συστημάτων περιγράφονται από ένα σχετικά μικρό αριθμό μεταβλητών, π.χ. για ένα μονωμένο σύστημα από την εσωτερική ενέργεια ή την εντροπία, τον όγκο και τον αριθμό των μορίων, ενώ για ένα ανοικτό σύστημα από τη θερμοκρασία, την πίεση και τον αριθμό των μορίων, κ.τ.λ. Ο αριθμός όμως των μικροκαταστάσεων που αντιστοιχούν σε μια κατάσταση ισορροπίας είναι τεράστιος εάν αναλογιστούμε ότι ο αριθμός των μορίων που απαρτίζουν το σύστημα είναι της τάξεως του αριθμού Avogadro ($N_A \approx 10^{23}$). Στη Στατιστική Θερμοδυναμική μια παρατηρήσιμη ποσότητα, O , υπολογίζεται ως η μέση τιμή των τιμών της ποσότητας αυτής που λαμβάνει στις συγκεκριμένες μικροκαταστάσεις, το σύνολο των οποίων αποτελούν μια στατιστική **ΣΥΛΛΟΓΗ** [2, 5, 6, 7, 8]. Κάθε Συλλογή χαρακτηρίζεται από μια συγκεκριμένη συνάρτηση κατανομής πιθανοτήτων εύρεσης των μικροκαταστάσεων.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες Συλλογές μικροκαταστάσεων είναι:

1. Μικροκανονική Συλλογή: (U, V, N) (**Μονωμένα Συστήματα**). Στη μικροκανονική κατανομή το σύστημα διατηρεί σταθερό το πλήθος των μορίων (N), τον όγκο (V) και την ενέργεια (E).
2. Κανονική Συλλογή: (T, V, N) (**Κλειστά Συστήματα**). Στην κατανομή αυτή διατηρείται σταθερό το πλήθος των μορίων (N), ο όγκος (V) και η θερμοκρασία (T).
3. Μεγαλοκανονική Συλλογή: (T, V, μ) (**Ανοικτά Συστήματα**). Στην κατανομή αυτή διατηρείται σταθερός ο όγκος (V), η θερμοκρασία (T) και το χημικό δυναμικό (μ).
4. Ισόθερμη-Ισοβαρής Συλλογή: (T, P, N) . Στην κατανομή αυτή διατηρείται σταθερό το πλήθος των μορίων (N), η πίεση (P), και η θερμοκρασία (T).

Εάν p_ν είναι η πιθανότητα εμφάνισης της μικροκατάστασης ν για μια συγκεκριμένη Συλλογή, η μέση τιμή μιας παρατηρήσιμης ποσότητας O ορίζεται

$$O \equiv \langle O \rangle = \sum_{\nu=1}^n p_\nu O_\nu, \quad (3.1)$$

όπου n ο αριθμός των μικροκαταστάσεων, και οι πιθανότητες p_ν ικανοποιούν τη συνθήκη κανονικοποίησης

$$\sum_{\nu=1}^n p_\nu = 1. \quad (3.2)$$

Η τυπική απόκλιση από τη μέση τιμή δίνεται από τη σχέση

$$(\Delta O)^2 \equiv \langle (\Delta O)^2 \rangle = \langle (O - \langle O \rangle)^2 \rangle \quad (3.3)$$

$$= \langle O^2 \rangle - (\langle O \rangle)^2. \quad (3.4)$$

Εάν επιλέξουμε μια κανονική Συλλογή για το σύστημα μας τότε η πιθανότητα το μόριο να βρίσκεται στη μικροκατάσταση ν δίνεται από το γνωστό τύπο του Boltzmann

$$p_\nu = \frac{e^{-U(x_i, y_i, z_i)/k_B T}}{Z}, \quad (3.5)$$

όπου k_B η σταθερά Boltzmann, και Z είναι η **συνάρτηση επιμερισμού** που κανονικοποιεί την κατανομή πιθανοτήτων. Επομένως, η συνάρτηση επιμερισμού υπολογίζεται από την εξίσωση¹

$$Z = \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} U(x_i, y_i, z_i) \right] dx_1 dy_1 dz_1 \cdots dx_N dy_N dz_N. \quad (3.6)$$

U είναι η συνάρτηση δυναμικού που περιγράφει όλες τις αλληλεπιδράσεις των ατόμων που απαρτίζουν το μόριο αλλά και τις αλληλεπιδράσεις των μορίων μεταξύ τους. Για συντομία θεωρούμε ότι τα (x_i, y_i, z_i) στην U αναπαριστούν τις συντεταγμένες όλων των ατόμων N , δηλαδή θα έπρεπε να αναφέρουμε ως ανεξάρτητες μεταβλητές του δυναμικού, U , όλα τα $(x_i, y_i, z_i, i = 1, \dots, N)$. Το γινόμενο των διαφορικών το γράφουμε συνοπτικά ως $\prod_{i=1}^N dx_i dy_i dz_i$. Εάν σκεφθείτε ότι, έχουμε περίπου N_A άτομα η συνάρτηση δυναμικού, U , έχει έναν "τεράστιο" αριθμό ανεξάρτητων μεταβλητών και ο υπολογισμός της υπερβαίνει κατά πολύ τις δυνατότητες που θα παρείχαν όλοι οι υπολογιστές του πλανήτη.

Η Ελεύθερη Ενέργεια Helmholtz δίνεται από την εξίσωση

$$A(T, V, N) = -k_B T \ln Z, \quad (3.7)$$

¹Ακριθέστερα, αυτό αναφέρεται ως το **ολοκλήρωμα των διαμορφώσεων**. Η συνάρτηση επιμερισμού περιλαμβάνει και τον παράγοντα που προέρχεται από την Κινητική Ενέργεια της Χαμιλτωνιανής. Επειδή όμως παίρνουμε διαφορές της Ελεύθερης Ενέργειας, η συνεισφορά της Κινητικής Ενέργειας αναιρείται, και για αυτό συχνά, παρακάμπτοντας τη μαθηματική αυστηρότητα, ταυτίζουμε τη συνάρτηση επιμερισμού με το ολοκλήρωμα των διαμορφώσεων.

Η Εξίσωση (3.7) είναι σημαντική γιατί συνδέει μια μακροσκοπική ποσότητα (αριστερό σκέλος της εξίσωσης) με μια ποσότητα που υπολογίζεται από τις μικροκαταστάσεις (συνάρτηση επιμερισμού). Μόνο για πολύ απλά μοντέλα έχουμε αναλυτικές εκφράσεις της συνάρτησης επιμερισμού. Επομένως, πόσο χρήσιμη είναι αυτή η εξίσωση όταν δηλώνουμε αδυναμία να την υπολογίσουμε; Τώρα θα δούμε πως οι ερευνητές επιλύουν τέτοια προβλήματα.

Όπως πολύ συχνά συμβαίνει είναι ευκολότερο να υπολογίσουμε διαφορές μιας ποσότητας παρά την απόλυτη τιμή της. Για τον υπολογισμό της διαφορά της Ελεύθερης Ενέργειας, ΔA , μεταξύ δύο συστημάτων A και B κατασκευάζουμε έναν αριθμό **υβριδικών συστημάτων** εισάγοντας μια ή περισσότερες παραμέτρους λ για να περιγράψουμε τα δυναμικά τους

$$\begin{aligned} U_\lambda(x_i, y_i, z_i) &= (1 - \lambda)U_A(x_i, y_i, z_i) + \lambda U_B(x_i, y_i, z_i), \\ &= U_A + \lambda(U_B - U_A), \end{aligned} \quad (3.8)$$

δηλαδή για $\lambda = 0$ έχουμε το σύστημα A και για $\lambda = 1$ το σύστημα B . Οι ενδιάμεσες τιμές του λ αντιστοιχούν σε υβριδικά συστήματα, κάτι μεταξύ του A και του B , με τα δυναμικά U_λ . Με άλλα λόγια επιστρέφουμε στην **Αλχημεία** μια και αυτά τα συστήματα δεν έχουν φυσική ύπαρξη. Η διαφορά μεταξύ αρχικής και τελικής Ελεύθερης Ενέργειας μπορεί να γραφεί ως άθροισμα πεπερασμένων διαφορών ως προς λ .

$$\Delta A = \sum_\lambda \Delta A_\lambda = \sum_{\lambda=0}^{1-\delta\lambda} (A_{\lambda+\delta\lambda} - A_\lambda) \quad (3.9)$$

Το άθροισμα ως προς λ περιλαμβάνει την τιμή $\lambda_{min} = 0$ που αντιστοιχεί στο αρχικό σύστημα και την τιμή $\lambda_{max} = 1 - \delta\lambda$ στο τελικό. Γνωρίζοντας ότι

$$Z_{\lambda+\delta\lambda}(T, V, N) = \int \exp \left[-\frac{1}{k_B T} U_{\lambda+\delta\lambda}(x_i, y_i, z_i) \right] \prod_i^N dx_i dy_i dz_i, \quad (3.10)$$

με

$$\begin{aligned} U_{\lambda+\delta\lambda} &= U_\lambda + (U_{\lambda+\delta\lambda} - U_\lambda) \\ &= U_\lambda + \Delta U_\lambda \end{aligned} \quad (3.11)$$

και

$$\Delta A_\lambda = -k_B T (\ln Z_{\lambda+\delta\lambda} - \ln Z_\lambda) = -k_B T \ln \left(\frac{Z_{\lambda+\delta\lambda}}{Z_\lambda} \right), \quad (3.12)$$

συμπεραίνουμε ότι

$$\begin{aligned}
 \Delta A_\lambda &= -k_B T \ln \left[\frac{\int e^{-U_\lambda/k_B T} e^{-(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)/k_B T} \Pi_i^N dx_i dy_i dz_i}{Z_\lambda} \right] \\
 &= -k_B T \ln \left[\int \left(\frac{e^{-U_\lambda/k_B T}}{Z_\lambda} \right) e^{-(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)/k_B T} \Pi_i^N dx_i dy_i dz_i \right] \\
 &= -k_B T \ln \left[\int p_\nu^\lambda \left(e^{-(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)/k_B T} \right) \Pi_i^N dx_i dy_i dz_i \right]
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

Η πιθανότητα $p_\nu^\lambda = \exp(-U_\lambda/k_B T)/Z_\lambda$ αναφέρεται στο υβριδικό σύστημα λ .

Άρα, το ολοκληρώμα (3.13) υπολογίζει τη μέση τιμή του όρου, $e^{-(\Delta U_\lambda)/k_B T}$, ως προς το σύνολο των διαμορφώσεων του υβριδικού συστήματος που περιγράφεται με τη διαταραχή ΔU_λ .

Με άλλα λόγια [2]

$$\Delta A_\lambda = -k_B T \ln \left[\left\langle e^{-(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)/k_B T} \right\rangle_\lambda \right], \tag{3.14}$$

Για παράδειγμα, με $\delta\lambda = 0.5$ έχουμε

$$\begin{aligned}
 \Delta A &= \Delta A_0 + \Delta A_{0.5} = (A_{0.5} - A_0) + (A_1 - A_{0.5}) \\
 &= -(A_0 - A_{0.5}) + (A_1 - A_{0.5}).
 \end{aligned} \tag{3.15}$$

Ειδικά για αυτή την περίπτωση χρειαζόμαστε μόνο μία κανονική Συλλογή μικροκαταστάσεων, αυτή του υβριδικού συστήματος με $\lambda = 0.5$ ²

Στις αριθμητικές εφαρμογές αντικαθιστούμε τα ολοκληρώματα με αθροίσματα της ποσότητας $e^{-(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)/k_B T}$, όπου απαιτείται ο υπολογισμός της δυναμικής ενέργειας γειτονικών υβριδικών συστημάτων, $(U_{\lambda+\delta\lambda}-U_\lambda)$, σε διαμορφώσεις που επιλέγονται με πιθανότητα p_ν^λ . Αυτό το επιτυγχάνουμε με μεθόδους Monte Carlo ή Μοριακής Δυναμικής ή Στοχαστικής Δυναμικής. Στη δικιά μας περίπτωση χρησιμοποιούμε το λογισμικό **TINKER**, το οποίο μπορεί και παράγει διάφορες στατιστικές Συλλογές.

Υπάρχουν ακόμη μερικά τριξς που πρέπει να εφεύρουμε πριν φτάσουμε στο τελικό αποτέλεσμα. Πως για παράδειγμα αποθηκεύουμε ένα μακροσκοπικό σύστημα με τόσο μεγάλο αριθμό μορίων στη μνήμη του Η/Υ; Τι στην πραγματικότητα σημαίνει η παράμετρος λ και πως φτιάχνουμε τα υβριδικά συστήματα ; Οι απαντήσεις θα δωθούν στο επόμενο κεφάλαιο.

²Μπορούμε να παρομοιάσουμε τη Θερμοδυναμική μέθοδο διαταραχών σαν τη σκάλα που χρησιμοποιούμε για να ανέβουμε από το ισόγειο ($\lambda = 0$) σε διαμέρισμα του πρώτου ορόφου ($\lambda = 1$). Είναι ευκολότερο να παρεμβάλλουμε μερικά μικρά σκαλοπάτια από το να προσπαθούμε να φτάσουμε με μια προσπάθεια στον πρώτο όροφο.

3.2 Μοριακή Μηχανική

Με τον όρο Μοριακή Μηχανική ουσιαστικά εννοούμε την κατασκευή μοριακών δυναμικών ή επί το επισημονικότερο [Δυναμικές Ενεργειακές \(Υπερ\)Επιφάνειες](#) και τον εντοπισμό των ακροτάτων τους, δηλαδή ελάχιστα, σάγματα, και μέγιστα [3, 4].

Για μικρά σχετικά μόρια (μέχρι 100 άτομα περίπου) υπολογισμοί από πρώτες αρχές (ab initio) με κβαντοχημικές μεθόδους είναι εφικτοί, αλλά για μεγάλα μόρια όπως τα βιομόρια τα εμπειρικά δυναμικά είναι και δημοφιλή και έχουν πλέον αρκετή αξιοπιστία. Τα εμπειρικά δυναμικά περιγράφονται με αναλυτικές συναρτήσεις και μεταβλητές τις συντεταγμένες σθένους του μορίου, δηλαδή μήκη δεσμών, γωνίες χημικών δεσμών και στρέψεως. Συνήθως περιλαμβάνουν δύο μέρη, ένα που περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις των ατόμων που συνδέονται με χημικούς δεσμούς, και ένα άλλο που περιγράφει τις αλληλεπιδράσεις μακράς εμβέλειας. Για παράδειγμα ένα σύνηθες εμπειρικό δυναμικό είναι το παρακάτω.

$$V(\vec{R}) = V_{\text{intra}}(\vec{R}) + V_{\text{inter}}(\vec{R}) \quad (3.16)$$

(\vec{R}) συμβολίζει το σύνολο των Καρτεσιανών συντεταγμένων όλων των ατόμων του συστήματος που μελετάμε ως προς ένα σταθερό στο χώρο σύστημα συντεταγμένων (x, y, z).

$$\begin{aligned} V_{\text{intra}}(\vec{R}) = & \sum_{\text{bonds}} D_b [\exp(-2\alpha_b \Delta r) - 2 \exp(-\alpha_b \Delta r)] + \\ & \sum_{\text{angles}} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 + h.o.t. + \\ & \sum_{\text{torsions}} K_\chi [1 + \cos(n\chi - \sigma)] \end{aligned} \quad (3.17)$$

Τα $\Delta r = r - r_0$, περιγράφουν τις μετατοπίσεις των χημικών δεσμών r από τις τιμές ισορροπίας τους (r_0), θ είναι οι γωνίες δεσμών και χ οι διεδρες γωνίες. n είναι ένας ακέραιος αριθμός που περιγράφει τη συμμετρία της διεδρης γωνίας και σ μια αρχική φάση.

$$V_{\text{inter}}(\vec{R}) = V_{\text{LennardJones}}(\vec{R}) + V_{\text{Coulomb}}(\vec{R}) \quad (3.18)$$

$$V_{\text{LennardJones}}(\vec{R}) = \sum_{\text{non-bonding}} \epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.19)$$

όπου r_{ij} είναι η απόσταση των ατόμων i και j που συνδέονται με αλληλεπιδράσεις van der Waals, ϵ_{ij} η ενέργεια του ελαχίστου και σ_{ij} η απόσταση στην οποία το δυναμικό έχει το ελάχιστο.

$$V_{\text{Coulomb}}(\vec{R}) = \sum_{\text{non-bonding}} \frac{q_i q_j}{\epsilon_D r_{ij}} + m.e. \quad (3.20)$$

(q_i, q_j) συμβολίζουν τα ηλεκτρικά φορτία των ατόμων i και j και ϵ_D η διηλεκτρική σταθερά. Το *m.e.* σημαίνει άλλες αλληλεπιδράσεις πολυπόλων που μπορούν συμπεριληφθούν στο δυναμικό.

Ανάλογα το σύστημα που μελετάμε μπορούμε να προσθέσουμε περισσότερες και πολυπλοκότερες συναρτήσεις που είτε βελτιώνουν τα υπάρχοντα δυναμικά, είτε εισάγουν νέες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων και μορίων. Το **TINKER** είναι όντως ένας καλός "Μάστορας" για την κατασκευή μοριακών δυναμικών και περισσότερο για την εύρεση ακροτάτων, μεταβατικών καταστάσεων και μονοπατιών αντιδράσεων. Παραδείγματα δίνονται στο κεφάλαιο που περιγράφει το **TINKER**.

3.3 Μοριακή Δυναμική

Έχοντας κατασκευάσει ένα αξιόπιστο δυναμικό για το μόριο σας μπορείτε να ολοκληρώσετε τις εξισώσεις του Newton και να βρείτε πως κινούνται τα άτομα στο χρόνο [3].

$$\vec{F}_i = -\frac{\partial V(\vec{R})}{\partial \vec{R}_i} = m_i \frac{d^2 \vec{R}_i}{dt^2}, \quad i = 1, \dots, N \quad (3.21)$$

\vec{F}_i είναι η συνισταμένη δύναμη στο άτομο i και m_i η μάζα του.

Για την επίλυση των διαφορικών εξισώσεων δεύτερης τάξης χρειαζόμαστε αρχικές συνθήκες για τις θέσεις των ατόμων και τις ταχύτητές τους. Άρα, ένας υπολογισμός Μοριακής Δυναμικής περιλαμβάνει:

1. Τον ορισμό των ποσοτήτων που περιγράφουν την κατάσταση ισορροπίας του συστήματος, π.χ. ενέργεια, όγκος, θερμοκρασία, αριθμός ατόμων (μορίων) κλπ. Αυτό το επιτυγχάνετε επιλέγοντας την επιθυμητή στατιστική Συλλογή.
2. Τις αρχικές συντεταγμένες του συστήματος ως προς ένα σταθερό στο χώρο Καρτεσιανό σύστημα συνετεταγμένων. Δίνουμε την ακριβή θέση των ατόμων, ιόντων, μορίων, κλπ.
3. Τις αρχικές ταχύτητες των δομικών σωματιδίων. Αυτές προκύπτουν από την αρχική θερμοκρασία του συστήματος. Για κάθε βαθμό ελευθερίας η κινητική ενέργεια σύμφωνα με το νόμο της ισοκατανομής είναι $(1/2)k_B T$ (k_B είναι η σταθερά του Boltzmann). Το κάθε άτομο έχει τρεις βαθμούς ελευθερίας (τρεις κινητικούς), άρα ενέργεια $(3/2)k_B T$. Αν θεωρήσουμε ότι αυτή η ενέργεια είναι μόνο κινητική (το μόριο βρίσκεται στη θέση ισορροπίας του), τότε για την ταχύτητα του κάθε ατόμου θα έχουμε: $u_i = (3k_B T/m_i)^{1/2}$, όπου m_i η μάζα του ατόμου i .
4. Το "βήμα-χρόνου" που θα χρησιμοποιήσουμε στην ολοκλήρωση. Το βήμα χρόνου πρέπει να επιλέγεται αρκετά μικρό ώστε να αποφεύγονται λάθη διακριτοποίησης (δηλαδή, παίρνουμε βήματα μικρότερα από τους χρόνους που

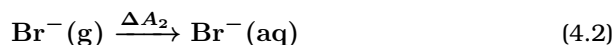
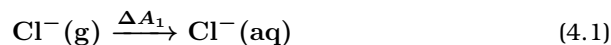
αντιστοιχούν στις ταχύτερες συχνότητες δόνησης στο σύστημα). Το τυπικό βήμα χρόνου που χρησιμοποιείται στις Μοριακές Προσομιώσεις είναι της τάξης του 1 femtosecond (fs).

Κεφάλαιο 4

Υπολογισμός Μεταβολών Ελεύθερης Ενέργειας κατά την Επιδιαλύτωση Ιόντων Χλωρίου και Βρωμίου σε Νερό με Μοριακές Προσομοιώσεις

4.1 Θερμοδυναμικοί Κύκλοι και Σχετικές Ελεύθερες Ενέργειες

Θέλουμε να υπολογίσουμε τη *Σχετική Ελεύθερη Ενέργεια* ($\Delta(\Delta A)$) κατά την επιδιαλύτωση ιόντων Βρωμίου και Χλωρίου σε νερό.



Με άλλα λόγια αναζητούμε την ποσότητα

$$\Delta(\Delta A) = \Delta A_2 - \Delta A_1. \quad (4.3)$$

Αναμένουμε τα ΔA_1 και ΔA_2 να είναι σχετικά μεγάλες ποσότητες και η διαφορά τους μικρή, και επομένως η αξιοπιστία ενός υπολογισμού στα πλαίσια της Θερμοδυναμικής θεωρίας διαταραχών μικρή. Επειδή όμως, η Ελεύθερη Ενέργεια είναι καταστατική συνάρτηση μπορούμε να διαλέξουμε μια άλλη πορεία για τον

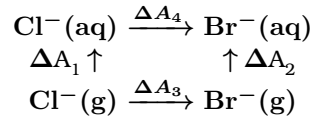
υπολογισμό της $\Delta(\Delta A)$. Για παράδειγμα, από το θερμοδυναμικό κύκλο του Σχήματος (4.1) έχουμε

$$\Delta A_1 + \Delta A_4 = \Delta A_3 + \Delta A_2, \quad (4.4)$$

ή

$$\Delta(\Delta A) = \Delta A_2 - \Delta A_1 = \Delta A_4 - \Delta A_3. \quad (4.5)$$

Σχήμα 4.1: Θερμοδυναμικός κύκλος για την ενυδάτωση ιόντων Χλωρίου και Βρωμίου.



Οι αντιδράσεις ΔA_3 και ΔA_4 περιγράφουν τη *μειαστοιχείωση* των ιόντων Cl^- σε ιόντα Br^- , κάτι που μόνο *Αλχημεία* θυμίζει. Εισάγοντας τη νέα πορεία ($\Delta A_3 \rightarrow \Delta A_2$) δικαιολογείται να υποθέσουμε $\Delta A_3 = 0$, επειδή αναμένουμε ότι, τα φυσικά φαινόμενα που θα συνεισφέρανε σε μια τιμή του ΔA_3 διαφορετική του μηδενός να υπάρχουν και στην υδατική φάση. Τα φαινόμενα αυτά τα αγνοούμε και στις δύο φάσεις. Επομένως, υπολογίζουμε μόνο το ΔA_4 εφαρμόζοντας την Εξίσωση (3.14).

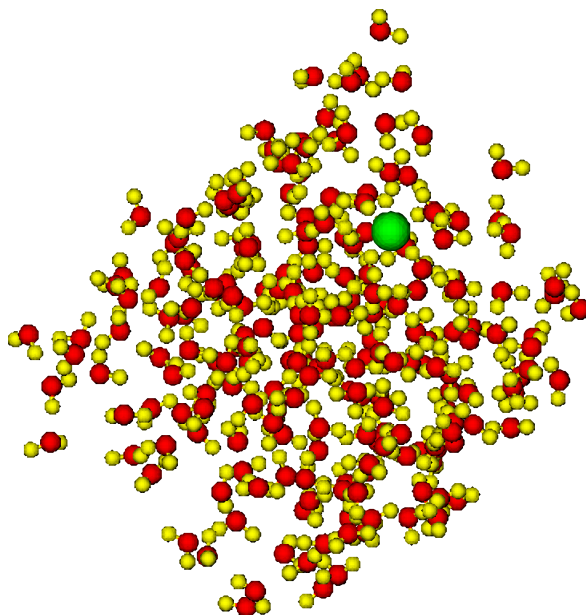
4.2 Θερμοδυναμική θεωρία διαταραχών για την εκτίμηση του ΔA_4

Για την εκτίμηση του ολοκληρώματος στην Εξίσωση (3.14) πρέπει να έχουμε το σύνολο των μικροκαταστάσεων που αποτελεί μια κανονική Συλλογή. Θα μπορούσαμε να συλλέξουμε τέτοιες μικροκαταστάσεις κάνοντας μια μοριακή προσομοίωση ενός ιόντος χλωρίου που κινείται μέσα σε μόρια νερού (δηλαδή να πάρουμε το $\delta\lambda = 1$) ή ακόμη να αντιστρέψουμε τα όρια της ολοκλήρωσης στην Εξίσωση (3.14) και η προσομοίωση να γίνει με ένα ιόν βρωμίου σε νερό. Καταλαβαίνουμε όμως ότι, μια ενδιάμεση κατάσταση θα ήταν προτιμότερη στην προσέγγιση του ολοκληρώματος.

Για το σκοπό αυτό χρειαζόμαστε ένα φανταστικό στοιχείο (Αλχημεία) που θα έχει ιδιότητες ίσες με τη μέση τιμή των ιδιοτήτων των δύο ιόντων. Για παράδειγμα, γνωρίζουμε ότι το μοριακό βάρος του Cl^- είναι 35,453 και του Br^- είναι 79,904, άρα του φανταστικού στοιχείου X^- θα είναι 57,678. Επίσης υποθέτουμε ότι, ενδιάμεσες τιμές θα έχουν και οι παράμετροι που ορίζουν τα δυναμικά αλληλεπίδρασης van der Waals του ιόντος X^- σύμφωνα με την Εξίσωση 3.8. Τέλος, στο ερώτημα που έχουμε θέσει σε προηγούμενη παράγραφο, πως περιγράφουμε ένα μακροσκοπικό σύστημα με τον H/Y, η απάντηση δίνεται με το να υποθέσουμε περιοδικές συνοριακές συνθήκες στο σύστημα.

Στο συγκεκριμένο παράδειγμα, το σύστημά μας θα περιέχει ένα μόνο ιόν και 214 μόρια νερού και καταλαμβάνουν τον όγκο ενός κύβου με διαστάσεις 18,6216 Å (Σχήμα (4.2)). Η περιοδικότητα εξασφαλίζεται με το να υποθέσουμε ότι, κάθε φορά που ένα μόριο εξέρχεται του κύβου καθώς κινείται στο χρόνο, θεωρούμε ότι επανέρχεται σε αυτόν από την αντίθετη έδρα. Με άλλα λόγια, υποθέτουμε ότι υπάρχουν επαναλαμβανόμενοι κύβοι, που επεκτείνονται στο άπειρο, ως προς κάθε έδρα του. Η μοριακή προσομοίωση γίνεται για συγκεκριμένη θερμοκρασία (300 K) και ικανοποιώντας τις συνθήκες μιας κανονικής ή ισόθερμης - ισοβαρούς κατανομής.

Σχήμα 4.2: Το μοντέλο επιδιάλυτωσης των ιόντων (Cl^- , X^- , Br^-) σε 214 μόρια νερού.



Οι υπολογισμοί θα γίνουν με τη βοήθεια του "Μάστορα" (TINKER) εκτελώντας τα παρακάτω προγράμματα. Επεξήγηση των προγραμμάτων και των δεδομένων τους γίνεται στο Κεφάλαιο 6.

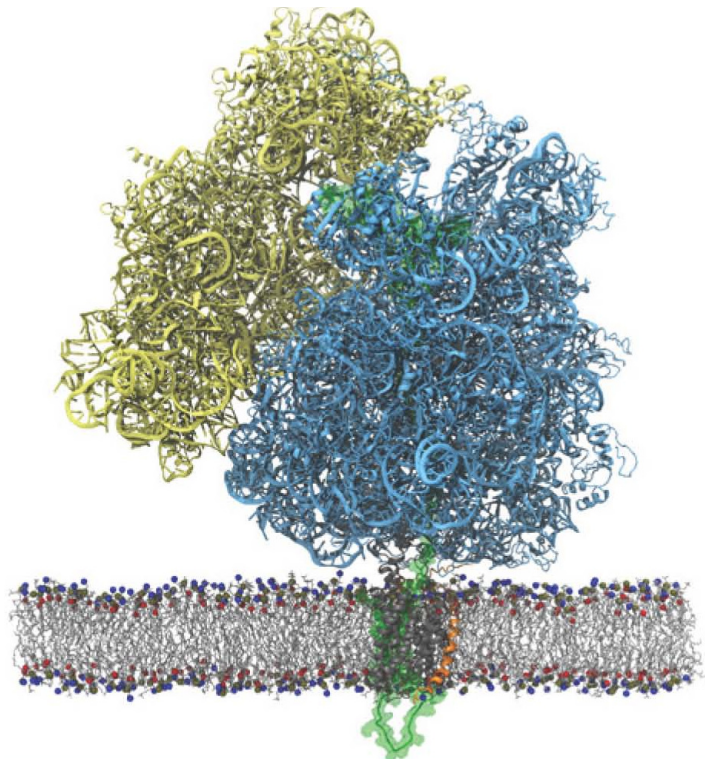
Αρχείο anion.com: Υπολογισμός της στατιστικής Συλλογής
cp anion.dyn0 anion.dyn
dynamic anion 1000 2.0 0.1 2 300.0

και

Αρχείο alchemy.com: Υπολογισμός διαφορών Ελεύθερης Ενέργειας
alchemy < anion.dat
rm anion.dyn anion.0*

Κεφάλαιο 5

Εισαγωγή στο Υπολογιστικό Πρόγραμμα Visual Molecular Dynamics (**VMD**)



Theoretical and Computational Biophysics Group
Beckman Institute
University of Illinois at Urbana-Champaign
405 N Mathews Ave
Urbana, IL 61801
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>

5.1 Δουλεύοντας με ένα μόνο μόριο

Στο Κεφάλαιο αυτό θα μάθετε τις βασικές λειτουργίες του προγράμματος **VMD**. Θα ξεκινήσουμε με τη φόρτωση ενός μορίου, την εμφάνισή του στην οθόνη σε διαφορετικές απεικονίσεις, και την εκτύπωση εικόνων υψηλής ποιότητας κατάλληλων για δημοσίευση. Ως παράδειγμα χρησιμοποιούμε το μόριο της πρωτεΐνης ουμπικιτίνης (ubiquitin). Η ουμπικιτίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη υπεύθυνη για τη σήμανση πρωτεϊνών προς αποδόμηση, και βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα με σχεδόν ίδιες ακολουθίες αμινοξέων και δομών.

5.1.1 Φόρτωση του μορίου

Άνοιγμα του γραφικού πακέτου **VMD**

Από ένα τερματικό παράθυρο τρέχουμε το πρόγραμμα **VMD**. Βλέπουμε να εμφανίζονται στην οθόνη δύο νέα παράθυρα: το ένα φέρει στην κορυφή τον τίτλο **VMD Main** και το άλλο **VMD 1.9 OpenGL Display**. Το τελευταίο είναι το παράθυρο όπου σχεδιάζονται όλα τα γραφικά μας.

Επιλογή μορίου

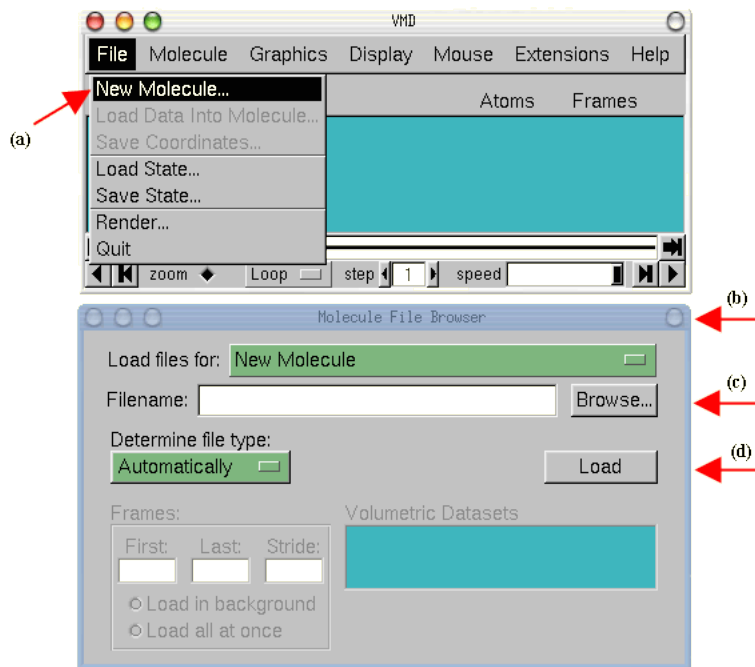
Το πρώτο βήμα είναι να φορτώσουμε στον υπολογιστή το μόριό μας. Αυτό επιτυγχάνεται με ένα **pdb** αρχείο, **1ubq.pdb** (Vijay-Kumar et al., JMB, 194:531, 1987), που περιέχει τις συντεταγμένες των ατόμων της ubiquitin μαζί με άλλες πληροφορίες για την πρωτοταγή και δευτεροταγή δομή της πρωτεΐνης και βρίσκεται στο φάκελλο αρχείων **vmd-tutorial-files**.

Στο **VMD Main** κύριο παράθυρο, επιλέξτε από το μενού **File** το **New Molecule** (Σχήμα 5.1(a)). Ένα νέο παράθυρο εμφανίζεται που φέρει στην κορυφή του τον τίτλο **Molecule File Browser** (Σχήμα 5.1(b)). Στο νέο αυτό παράθυρο θα δείτε τα κουμπιά με τους τίτλους **Browse** (Σχήμα 5.1(c)) και **Load** (Σχήμα 5.1(d)).

Επιλογή αρχείου

Πατήστε το **Browse** (Σχήμα 5.1(c)) και επιλέξτε το αρχείο **1ubq.pdb** από το φάκελο **vmd-tutorial-files**. Το όνομα του επιλεγμένου αρχείου εμφανίζεται στην είσοδο κειμένου με τίτλο **Filename:**. Για να φορτώσετε πραγματικά το αρχείο πρέπει να πατήσετε το κουμπί **Load** (Σχήμα 5.1(d)). **Μην ξεχνάτε να το κάνετε κάθε φορά που επιλέγετε ένα νέο μόριο!** Τώρα, η ubiquitin εμφανίζεται στο παράθυρο

Σχήμα 5.1: Φορτώνοντας ένα μόριο.



γραφικών **OpenGL Display**. Μπορείτε να κλείσετε το παράθυρο με τίτλο **Molecule File Browser** (Σχήμα 5.1(b)), ανά πάσα στιγμή.¹

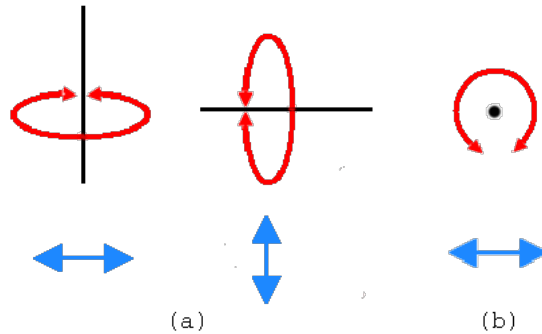
5.1.2 Απεικόνιση του μορίου

Για να δείτε την τρισδιάστατη δομή του μορίου, θα χρησιμοποιήσετε το ποντίκι για να αλλάξετε την οπτική του γωνία με πολλαπλούς τρόπους. Το **VMD** επιτρέπει στους χρήστες να μετατοπίζουν - περιστρέφουν - και να μεγεθύνουν/σμικρύνουν το μόριο.

1. Στο παράθυρο γραφικών, **OpenGL Display**, πατήστε το αριστερό πλήκτρο του ποντικιού και μετακινήστε το ποντίκι. Εξερευνήστε το τι συμβαίνει. Αυτός είναι ο τρόπος περιστροφής με το ποντίκι και σας επιτρέπει να περιστρέψετε το μόριο γύρω από έναν άξονα παράλληλο προς την οθόνη (Σχήμα 5.2(a)).

¹Το **VMD** μπορεί να κατεβάσει ένα **pdb** αρχείο από την Τράπεζα Δεδομένων πρωτεϊνών (**Protein Data Bank website: <http://www.pdb.org>**) εάν η σύνδεση με το διαδίκτυο είναι διαθέσιμη. Απλά, πληκτρολογήστε τον κωδικό της πρωτεΐνης με τα τέσσερα αριθμογράμματα (1ubd) στην είσοδο κειμένου του **Filename** στο παράθυρο **Molecule File Browser** και πατήστε το κουμπί **Load**. Το **VMD** θα το κατεβάσει αυτόματα.

Σχήμα 5.2: Τρόποι περιστροφής και μετατόπισης του μορίου. (a) Γύρω από τους άξονες περιστροφής (x,y), όταν κρατάτε πατημένο το αριστερό πλήκτρο του ποντικιού. (b) Ο άξονας περιστροφής είναι ο z όταν κρατάτε πατημένο το δεξί πλήκτρο του ποντικιού. Ομοίως, μετατοπίσεις στους άξονες (x,y) με το αριστερό πλήκτρο του ποντικιού και κατά μήκος του (z) άξονα με το δεξί πλήκτρο.

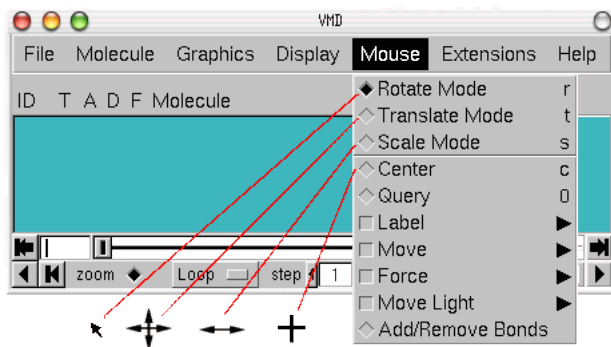


- Εάν κρατήσετε πατημένο το δεξί πλήκτρο του ποντικιού και επαναλάβετε το προηγούμενο βήμα, η περιστροφή θα γίνεται γύρω από έναν άξονα κάθετο στην οθόνη σας (Σχήμα 5.2(b)).
- Στο **VMD Main** κύριο παράθυρο μπορούμε να δούμε το μενού Mouse (Σχήμα 5.3). Εδώ, έχετε τη δυνατότητα να αλλάξετε την κατάσταση λειτουργίας του ποντικιού από την περιστροφή στη μετατόπιση ή στη μεγέθυνση/σμίκρυνση του μορίου.
- Επιλέξτε τη λειτουργία **Translate Mode** και επιστρέψτε στην Οθόνη **OpenGL Display**. Τώρα μπορείτε να μετακινήσετε το μόριο όταν κρατάτε πατημένο το αριστερό πλήκτρο του ποντικιού.
- Πηγαίνατε πίσω στο μενού του ποντικιού και επιλέξτε τη λειτουργία **Scale Mode**. Αυτό θα σας επιτρέψει να κάνετε 'zoom' μέσα ή έξω με την κίνηση του ποντικιού σε οριζόντια θέση, κρατώντας πατημένο το αριστερό πλήκτρο του ποντικιού. **Θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι ενέργειες που εκτελούνται με το ποντίκι αλλάζουν μόνο την εικόνα στην οθόνη και όχι τις πραγματικές συντεταγμένες των ατόμων του μορίου.**

Μια άλλη χρήσιμη επιλογή στο μενού **Mouse** είναι το **Center**. Σας επιτρέπει να καθορίσετε το σημείο γύρω από το οποίο γίνονται οι περιστροφές.²

²Μπορούμε να καθορίσουμε τις λειτουργίες του ποντικιού εάν πληκτρολογήσουμε με τον κέρσορα μέσα στο παράθυρο **OpenGL Display** τα (r/ t/ s) για περιστροφή (rotate)/ μετατόπιση (translate)/ αλλαγή κλίμακας (scale), αντιστοίχως.

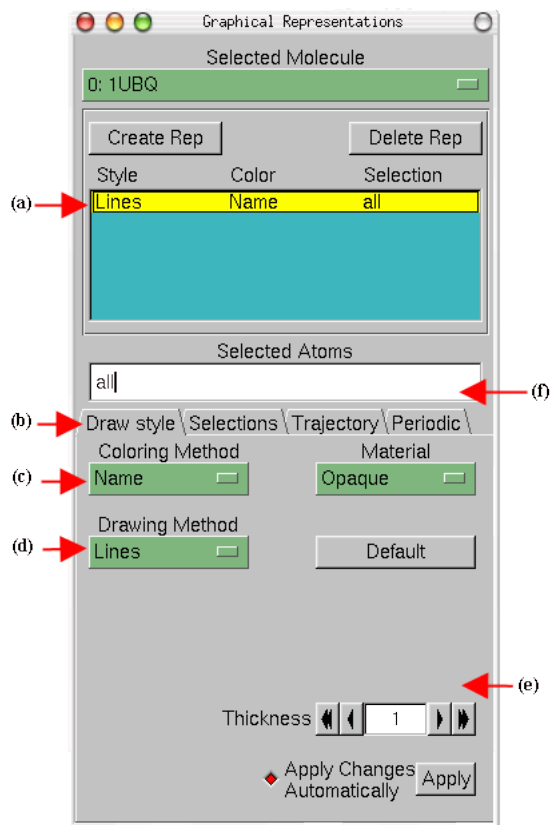
Σχήμα 5.3: Ορίζοντας τις λειτουργίες του ποντικιού και οι αντίστοιχοι κέρσορες.



6. Επιλέξτε από το μενού **Mouse** το στοιχείο **Center** και κάνετε κλικ πάνω σε ένα άτομο από τα άκρα της πρωτεΐνης. Ο κέρσορας θα πρέπει να εμφανίζει ένα σταυρό.
7. Τώρα, πιέστε το πλήκτρο R, και περιστρέψτε το μόριο με το ποντίκι για να δείτε πώς το μόριο σας κινείται γύρω από το άτομο που έχετε επιλέξει.
8. Στο **VMD Main** κύριο παράθυρο, επιλέξτε από το μενού **Display** την επιλογή **Reset view** για να επιστρέψετε στην αρχική θέση και προσανατολισμό του μορίου. Το ίδιο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται εάν πληκτρολογήσετε το "=" μέσα στο παράθυρο **OpenGL Display**.

5.1.3 Γραφικές αναπαραστάσεις

Το **VMD** μπορεί να εμφανίσει το μόριο σας με πολλούς διαφορετικούς τρόπους κάνοντας επιλογές από το παράθυρο **Graphical Representations**, Σχήμα 5.4. Αυτό επιλέγεται κάνοντας κλικ στο μενού **Graphics** του παρθύρου (**VMD Main**) και επιλογή **Representations**. Κάθε αναπαράσταση του μορίου ορίζεται από τέσσερις βασικές παραμέτρους: 1) την επιλογή των ατόμων που περιλαμβάνονται στην αναπαράσταση, 2) το στυλ σχεδίασης (**Drawing Method**), 3) με τη μέθοδο χρωματισμού (**Coloring Method**), και 4) το υλικό (**Material**). Η επιλογή (1) καθορίζει εάν όλο το μόριο ή τμήμα του θα αναπαρασταθεί, η μέθοδος σχεδίασης (2) καθορίζει το είδος της γραφικής αναπαράστασης που χρησιμοποιείται, η μέθοδος χρωματισμού (3) δίνει το χρώμα του κάθε μέρους της αναπαράστασης, και το υλικό (4) καθορίζει τις επιπτώσεις του φωτισμού, σκίασης, και διαφάνειας στην αναπαράσταση. Ας δούμε πρώτα τα διαφορετικά στυλ σχεδίασης.

Σχήμα 5.4: Το παράθυρο **Graphical Representations**.

5.1.4 Εξερευνώντας διαφορετικά στυλ σχεδίασης

1. Στο **VMD** κύριο παράθυρο, επιλέξτε το **Graphics** και από το μενού που εμφανίζεται το **Representations**. Το παράθυρο με τίτλο στην κορυφή **Graphical Representations** (Σχήμα 5.4(a)) εμφανίζεται με επιλεγμένα όλα τα άτομα (στην είσοδο κειμένου του Selected Atoms είναι γραμμένο το all που είναι και η προεπιλογή του **VMD**).
2. Από το μενού του **Draw style** (Σχήμα 5.4(b)) μπορούμε να αλλάξουμε το στυλ (Σχήμα 5.4(d)) και το χρώμα (Σχήμα 5.4(c)) της αναπαράστασης. Σε αυτή την ενότητα θα επικεντρωθούμε στο στυλ σχεδίασης (η προεπιλογή είναι **Lines**).
3. Κάθε διαφορετικό στυλ έχει και τις δικές του παραμέτρους. Για παράδειγμα, αλλάξτε το πάχος των γραμμών χρησιμοποιώντας τα πλήκτρα στην κάτω

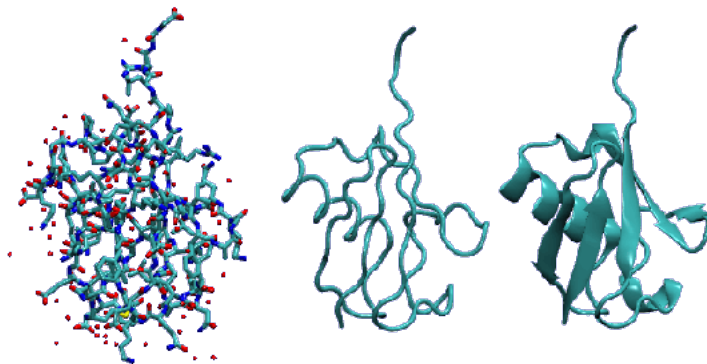
δεξιά γωνία του παραθύρου **Graphical Representations** (Σχήμα 5.4(e)).

4. Κάντε κλικ στο μενού **Drawing Method** (Σχήμα 5.4(d)), και θα δείτε μια λίστα επιλογών. Επιλέξτε **VDW (van der Waals)**. Κάθε άτομο αναπαρίσταται από μια σφαίρα, η οποία σας επιτρέπει να δείτε πιο εύκολα την ογκομετρική κατανομή της πρωτεΐνης.
5. Όταν επιλέξετε τη μέθοδο **VDW**, δύο νέα στοιχεία ελέγχου εμφανίζονται στην κάτω δεξιά γωνία (Σχήμα 5.4(e)). Χρησιμοποιήστε αυτά τα στοιχεία ελέγχου για την αλλαγή της ακτίνας της σφαίρας στο 0.5 και της ανάλυσης στο 13. Θα πρέπει να γνωρίζετε ότι όσο υψηλότερη είναι η ανάλυση, τόσο πιο αργή η εμφάνιση του μορίου στην οθόνη.
6. Το κουμπί **Default** επαναφέρει τις προεπιλεγμένες παραμέτρους σχεδίασης.

Οι προηγούμενες παραστάσεις σας επιτρέπουν να δείτε τις λεπτομέρειες της πρωτεΐνης εμφανίζοντας κάθε άτομο. Μπορούμε να δούμε γενικότερες δομικές ιδιότητες του μορίου με άλλες μεθόδους σχεδίασης.

1. Επιλέξτε το στυλ **Tube** από το μενού **Drawing Method** (Σχήμα 5.4(d)) και παρατηρήστε τη ραχοκοκαλιά της πρωτεΐνης σας. Ρυθμίστε την ακτίνα στο 0.8. Θα πρέπει να δείτε κάτι παρόμοιο με αυτό του Σχήματος 5.5.
2. Με την πρωτεΐνη σχεδιασμένη με στυλ **Tube**, δείτε αν μπορείτε να διακρίνετε τις έλικες, τα β-φύλλα και τις σπείρες που υπάρχουν στην πρωτεΐνη.

Σχήμα 5.5: Αναπαραστάσεις της ουμπικιτίνης: **Licorice** (αριστερά), **Tube** (κέντρο) και στυλ **NewCartoon** (δεξιά).



Το τελευταίο στυλ που θα δούμε είναι το **NewCartoon**. Αυτή δίνει μια απλουστευμένη απεικόνιση της πρωτεΐνης που βασίζεται στη δευτεροταγή δομή της. Έλικες που είναι περιτυλιγμένες με κορδέλες, β-φύλλα ως 3D βέλη

και όλες τις άλλες δομές, όπως ένας σωλήνας. Αυτή είναι ίσως η πιο δημοφιλής μέθοδος σχεδίασης για να δείτε τη συνολική αρχιτεκτονική μιας πρωτεΐνης.

3. Στο γραφικό παράθυρο **Graphical Representations**, επιλέξτε το στυλ **New-Cartoon**. Τώρα μπορείτε εύκολα να προσδιορίσετε πόσες έλικες, β-φύλλα και σπείρες έχει η πρωτεΐνη.

5.1.5 Εξερευνώντας διάφορες μεθόδους χρωματισμού

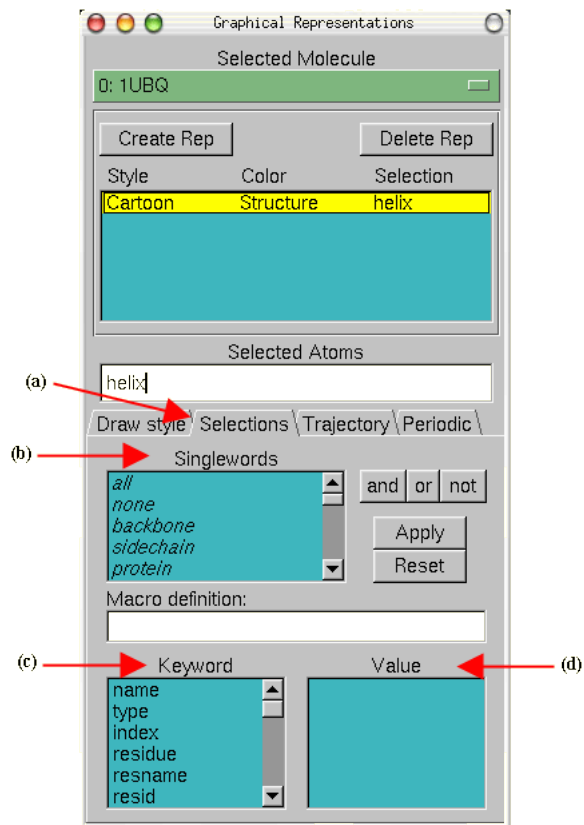
Τώρα, ας εξετάσουμε τις διάφορες μεθόδους για τον χρωματισμό των απεικονίσεών μας.

1. Στο παράθυρο **Graphical Representations** μπορείτε να δείτε ότι η προεπιλεγμένη μέθοδος χρωματισμού είναι το **Name**. Σε αυτή τη μέθοδο χρωματισμού τα μεμονωμένα άτομα έχουν διαφορετικά χρώματα. Για παράδειγμα, το O είναι κόκκινο, το N είναι μπλε, ο C κυανός και το S κίτρινο.
2. Επιλέξτε το **ResType** (Σχήμα 5.4(c)). Σε αυτή την απεικόνιση τα μη-πολικά αμινοξέα εμφανίζονται λευκά, τα βασικά μπλε, τα όξινα αμινοξέα κόκκινα, και τα πολικά αμινοξέα πράσινα.
3. Επιλέξτε το **Secondary Structure** (Σχήμα 5.4(c)) και σε συνδυασμό με το στυλ σχεδιασμού **NewCartoon** εμφανίζονται τα χρώματα σύμφωνα με τη δευτεροταγή δομή της πρωτεΐνης.

5.1.6 Απεικονίσεις τμήματος του μορίου

Μπορείτε επίσης να εμφανίσετε μόνο τα μέρη εκείνα του μορίου που σας ενδιαφέρουν, μέσα από το μενού του **Selections** στο παράθυρο **Graphical Representations** (Σχήμα 5.6(a)).

1. Στο παράθυρο **Graphical Representations** στην είσοδο κειμένου **Selected Atoms** σθήστε το **all** και γράψτε (ή επιλέξτε από το μενού **Singlewords** με διπλό κλικ) το **helix** (Σχήμα 5.4(b)). Πατήστε το κουμπί **Apply** ή πατήστε το **Enter / Return** στο πληκτρολόγιό σας (**θυμηθείτε να το κάνετε αυτό κάθε φορά που αλλάζετε μία επιλογή**). Στο παράθυρο γραφικών του **VMD**, **OpenGL Display** θα δείξει ακριβώς τις έλικες που υπάρχουν στο μόριό σας.
2. Στο παράθυρο **Graphical Representations** επιλέξτε την καρτέλα **Selections** (Σχήμα 5.6(a)). Στο μενού **Singlewords** (Σχήμα 5.6(b)), θα βρείτε μια λίστα των πιθανών επιλογών που μπορείτε να πληκτρολογήσετε. Για παράδειγμα, προσπαθήστε να εμφανίσετε β-φύλλα αντί για έλικες, πληκτρολογώντας την κατάλληλη λέξη στο **Selected Atoms**. Διάφοροι συνδυασμοί μπορούν να δοθούν χρησιμοποιώντας τους λογικούς τελεστές και τα μενού από τα **Singlewords** και **Keywords**. **Να θυμάστε ότι στον πίνακα καταγραφής **Style Color Selection** πρέπει να είναι επιλεγμένη η υπό μελέτη απεικόνιση για να ενεργοποιούνται οι εντολές.**

Σχήμα 5.6: Το παράθυρο **Graphical Representations** και το μενού **Selections**.

Μερικά παραδείγματα είναι :

Selection

protein

residue 1

(resid 1 76) and (not water)

(resid 23 to 34) and (protein)

: Action

: Απεικονίζει την πρωτεΐνη

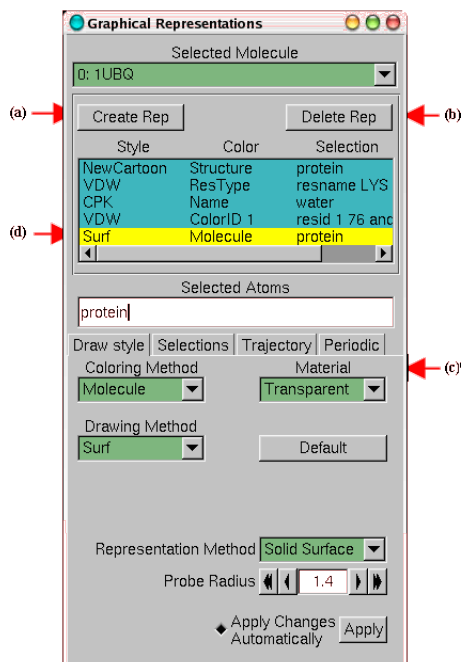
: Απεικονίζει το πρώτο αμινοξύ

: Εμφανίζονται το πρώτο και τελευταίο αμινοξύ

: Εμφανίζεται η α-έλικα

5.1.7 Δημιουργώντας πολλαπλές αναπαραστάσεις

Σχήμα 5.7: Πολλαπλές απεικονίσεις της ουμπικτινής.



Το κουμπί **Create Rep** (Σχήμα 5.7(a)) στο παράθυρο **Graphical Representations** σας επιτρέπει να δημιουργήσετε πολλαπλές αναπαραστάσεις του μορίου. Ως εκ τούτου, μπορείτε να έχετε ένα μείγμα από διαφορετικές επιλογές με διαφορετικό ύφος και χρώμα, όλα εμφανιζόμενα την ίδια στιγμή.

1. Για την τρέχουσα απεικόνιση, στην είσοδο κειμένου **Selected Atoms** δώσε **protein**, με **Drawing Method, NewCartoon** και **Coloring Method, Secondary Structure**.
2. Πατήστε το κουμπί **Create Rep** (Σχήμα 5.7(a)). Θα πρέπει να δείτε ότι μια νέα αναπαράσταση δημιουργείται. Τροποποιήστε την για να την πάρει **Drawing Method, VDW**, **Coloring Method, ResType**, και **resname LYS** ως την τρέχουσα επιλογή.
3. Δημιουργήστε την τελευταία απεικόνιση πιέζοντας πάλι το κουμπί **Create Rep**. Επιλέξτε **Drawing Method, Surf**, **Coloring Method, Molecule**, και

protein στο **Selected Atoms**. Στο μενού του **Material** επιλέξτε **Transparent** (Σχήμα 5.7(c)). Αυτή η αναπαράσταση δείχνει την ογκομετρική επιφάνεια της πρωτεΐνης διαφανή.

4. Σημειώστε ότι, μπορείτε να επιλέξετε και να επεξεργαστείτε διαφορετικές αναπαραστάσεις που έχετε δημιουργήσει κάνοντας κλικ σε μια από τις αποθηκευμένες καταγραφές (Σχήμα 5.7(d)). Επίσης, μπορείτε να εμφανίσετε / εξαφανίσετε κάθε αναπαράσταση (on / off) με διπλό κλικ πάνω στον τίτλο. Μπορείτε επίσης να διαγράψετε μια αναπαράσταση, επιλέγοντας το κουμπί **Delete Rep** (Σχήμα 5.7(b)).

5.1.8 Αποθήκευση της εργασίας για μελλοντική χρήση

Μπορείτε να αποθηκεύσετε όλη τη δουλειά σας με το πρόγραμμα **VMD** σε ένα αρχείο και να το ξαναφορτώσετε αργότερα για περαιτέρω επεξεργασία.

1. Πηγαίνετε στο παράθυρο **OpenGL Display**, χρησιμοποιήστε το ποντίκι για να βρείτε μια καλή απεικόνιση του μορίου.
2. Στο **VMD Main** επιλέξτε **Extension -> Visualization -> View Master**. Το παράθυρο **View Master** θα ανοίξει.
3. Στο παράθυρο **VMD ViewMaster** κάντε κλικ στο κουμπί **Create New** για να αποθηκεύσετε την εικόνα που υπάρχει στο **OpenGL Display**. Με όμοιο τρόπο μπορείτε να αποθηκεύσετε όσες απεικονίσεις θέλετε.
4. Για να αποθηκεύσουμε όλη τη συνεδρία με το **VMD** από το **VMD Main** επιλέγουμε **File -> Save Visualization State**. Δώστε το όνομα του αρχείου αποθήκευσης (π.χ. ubiquitine-September-10-2011.vmd). Για να ξαναφορτώσουμε το αρχείο αυτό σε μια νέα συνεδρία του **VMD** επιλέγουμε **File -> Load Visualization State**.
5. Κλείστε το **VMD**.

5.1.9 Δημιουργία γραφικών αρχείων για εκτύπωση

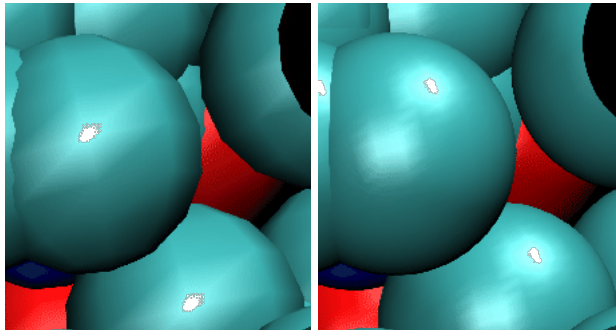
Ένα από τα πολύ δυνατά σημεία του προγράμματος **VMD** είναι η δυνατότητα παραγωγής υψηλής ανάλυσης γραφικών προς εκτύπωση και δημοσίευση. Στην ενότητα αυτή θα παρουσιάσουμε κάποιες βασικές έννοιες δημιουργίας τέτοιων αρχείων.

Ρύθμιση του φόντου της οθόνης (**background**)

Σχεδόν όλες οι παράμετροι της οθόνης **OpenGL Display** είναι ρυθμιζόμενες από το χρήστη, συμπεριλαμβανομένου και του χρώματος του **background**.

1. Από το **VMD Main** παράθυρο, επιλέξτε **Graphics -> Colors**. Βρείτε όλα τα χρώματα στη λίστα **Categories**.

Σχήμα 5.8: Ρύθμιση της ανάλυσης. [Χαμηλή ανάλυση: Ανάλυση Σφαίρας έχει οριστεί σε 8] [Υψηλή ανάλυση: Ανάλυση Σφαίρας έχει οριστεί σε 28]



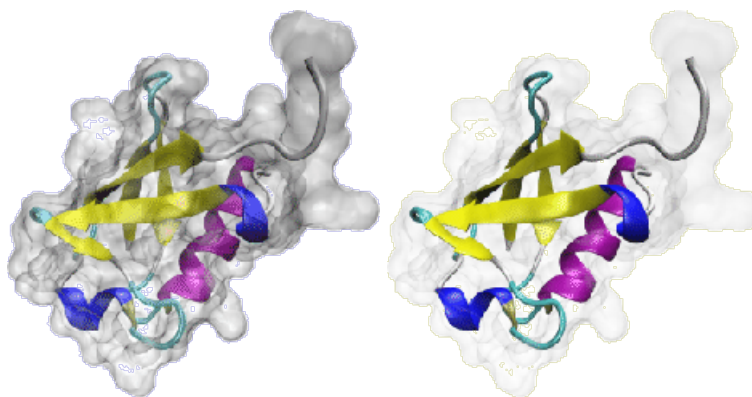
2. Επιλέξτε **Categories -> Display -> Background** και από τα χρώματα το 8 (άσπρο) για παράδειγμα.
3. Για να βγάλετε από την εκτύπωση τους άξονες (x,y,z) επιλέξτε **Display -> Axes -> Off**.

Αύξηση της διακριτικότητας της εικόνας

Αυτή ρυθμίζεται από το παράθυρο **Graphical Representations** όταν επιλέγουμε **Draw style**. Για παράδειγμα δείτε το Σχήμα 5.8.

Χρώματα και υλικά

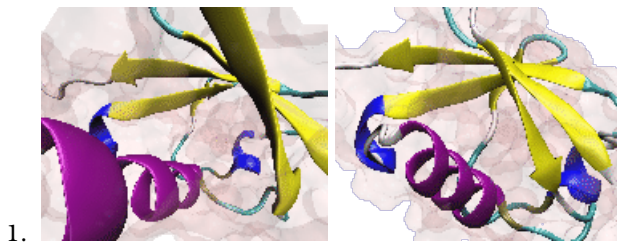
Σχήμα 5.9: Ρύθμιση των υλικών.



Μπορείτε να αλλάξετε τα χρώματα όχι μόνο του **background** αλλά και των ατόμων, σωλήνων και άλλων στοιχείων που περιγράψαμε παραπάνω για τις απεικονίσεις. Το μενού των χρωμάτων επιλέγεται από το **VMD Main -> Graphics -> Colors**. Άλλες παράμετροι των γραφικών ορίζονται με το μενού του **Graphics -> Materials**, (**Ambient, Diffuse, Specular, Shiness, Opacity, Outline, Outline Width**), Σχήμα 5.9.

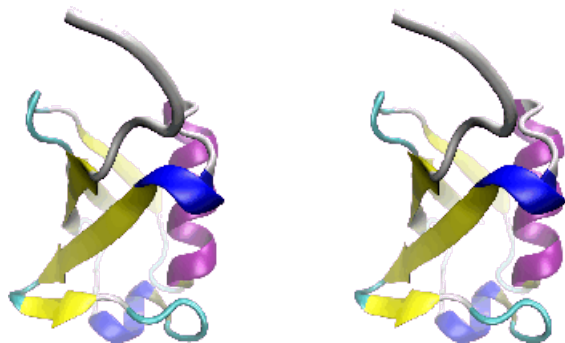
Αντίληψη του βάθους

Σχήμα 5.10: Ρύθμιση του βάθους. [**Perspective**] [**Orthographic**]



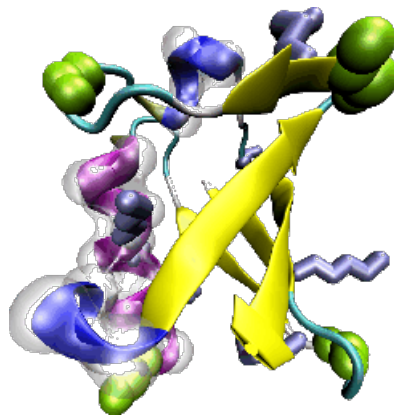
Η τρισδιάστατη αίσθηση του γραφήματος ρυθμίζεται με το **VMD Main -> Display -> Perspective/Orthographic**. Ένα παράδειγμα δείχνεται στο Σχήμα 5.10.

Σχήμα 5.11: Στερεοσκοπική προβολή.



- Ένας άλλος τρόπος του **VMD** για το βάθος είναι μέσω της λεγόμενης **cueing**. Χρησιμοποιείται για να ενισχυθεί η τρισδιάστατη αντίληψη των μοριακών δομών, ιδίως με ορθογραφικές προβολές.
- Τέλος, το **VMD** μπορεί να παράγει επίσης 3D εικόνες. Επιλέξτε **VMD Main -> Display -> Stereo -> SideBySide**. Ένα παράδειγμα δίνεται στο Σχήμα 5.11.

Σχήμα 5.12: Παράδειγμα απόδοσης με POV3 format rendering.



Απόδοση γραφήματος (rendering)

Για να φτιάξετε το τελικό αρχείο που θα περιέχει την απεικόνιση του γραφήματος που έχετε δημιουργήσει επιλέγετε από το κύριο παράθυρο του **VMD Main File** -> **Render**. Εμφανίζεται το παράθυρο **File Render Controls** όπου δίνετε το όνομα του αρχείου αποθήκευσης και τον τρόπο του rendering. Τέλος, κάντε κλικ στο **Start Rendering**.

5.2 Δουλεύοντας με πολλά μόρια

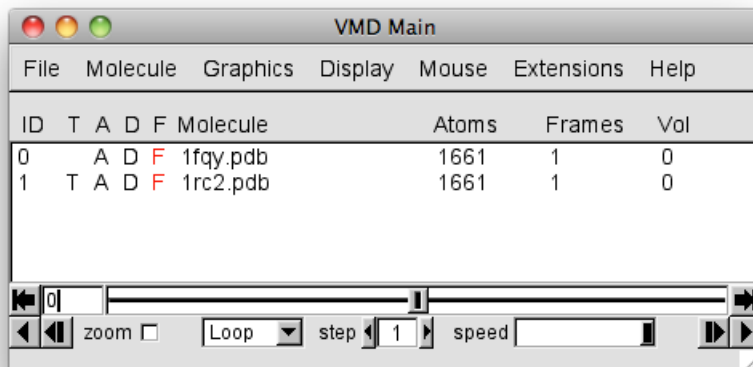
Στην ενότητα αυτή θα μάθετε να ασχολείστε με πολλά μόρια ταυτόχρονα κατά την ίδια συνεδρία του **VMD**. Θα χρησιμοποιήσουμε ως παράδειγμα την πρωτεΐνη ακουαπορίνη (Aquaporin) που χρησιμεύει στη μεταφορά μορίων νερού μέσω των κυτταρικών μεμβρανών.

5.2.1 Το κύριο μενού για πολλαπλά μόρια

Οι Aquaporins είναι πρωτεΐνες μεμβρανών και βρέθηκαν σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ειδών όπως, βακτήρια, φυτά και στον άνθρωπο. Διευκολύνουν τη μεταφορά νερού στην κυτταρική μεμβράνη, και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον έλεγχο του όγκου των κυττάρων και την εντός του κυττάρου κυκλοφορία του νερού. Πολλές δομές πρωτεϊνών ακουαπορίνων είναι διαθέσιμες στην τράπεζα δεδομένων πρωτεϊνών (pdb, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης ακουαπορίνης με κωδικό 1FQY, Murata et al., Nature, 407:599, 2000) και E.coli ακουαπορίνη με κωδικό 1RC2 Savage et al., PLoS Biology, 1: E72, 2003. Ως παράδειγμα εφαρμογής του **VMD** με πολλά μόρια θα χρησιμοποιήσουμε τις δύο αυτές πρωτεΐνες.

5.2.2 Φορτώνοντας περισσότερα του ενός μόρια

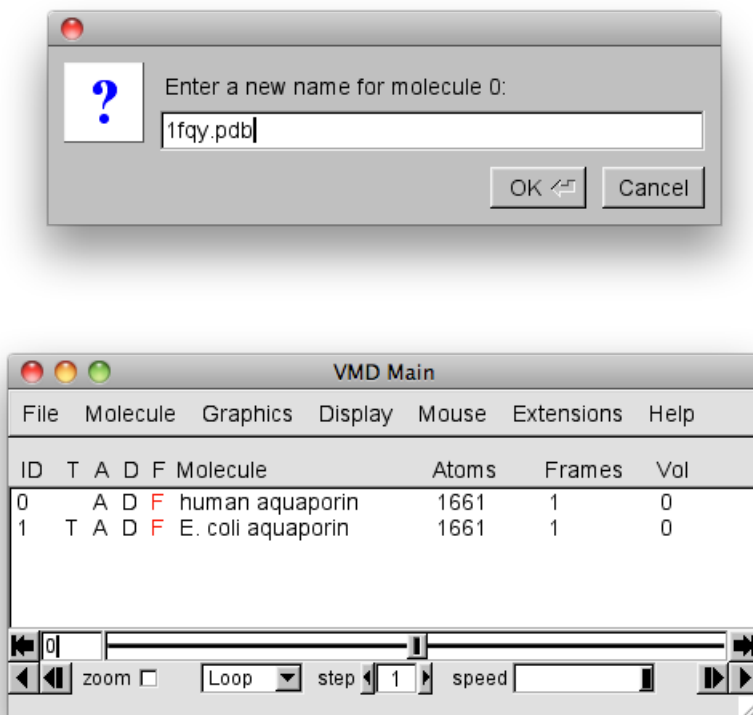
Σχήμα 5.13: Το κύριο παράθυρο **VMD Main** και η λίστα με τα μόρια που έχουν φορτωθεί.



1. Ξεκινήστε μια νέα συνεδρία **VMD**. Στο **VMD** Κύριο παράθυρο (**VMD Main**), επιλέξτε **File -> New Molecule**.
2. Το παράθυρο **Molecule File Browser** εμφανίζεται και πατώντας **Browse** επιλέγετε το αρχείο **1fqy.pdb** στο φάκελλο **vmd-tutorial-files**. Πατήστε το κουμπί **Load** για να το φορτώσετε. Η προτεινόμενη εμφανίζεται στο παράθυρο γραφικών **VMD 1.9 OpenGL Display**.
3. Επαναλάβετε την παραπάνω διαδικασία: **File -> New Molecule** και από το παράθυρο **Molecule File Browser** φορτώνετε το νέο αρχείο **1rc2.pdb** από το φάκελλο **vmd-tutorial-files**. Μην ξεχνάτε να πατήσετε **Load**. Το **VMD** μπορεί να φορτώσει πολλά μόρια ταυτόχρονα αρκεί να το επιτρέπει η μνήμη του υπολογιστή σας.

Ρίξτε μια ματιά στο παράθυρο **VMD Main** του **VMD**. Πρέπει να μοιάζει όπως στο Σχήμα 5.13. Έχουν καταγραφεί τα εξής στοιχεία: ο κωδικός του μορίου (ID) όπως τον αναγνωρίζει το **VMD**. Για τις δύο πωτείνες είναι 0 και 1, αντίστοιχα. Η κατάσταση του μορίου χαρακτηρίζεται με τέσσερα γράμματα (T, A, D, και F, που αντιστοιχούν στα Top, Active, Drawn, και Fixed. Θα δούμε τη σημασία τους παρακάτω. Άλλα στοιχεία που δίνονται είναι: Τα ονόματα των αρχείων (Molecule), αριθμός ατόμων (Atoms), στιγμιότυπα (Frames) και ογκομετρικά δεδομένα (Vol).

Σχήμα 5.14: Αλλαγή ονόματος μορίου.



5.2.3 Αλλαγή ονόματος του μορίου

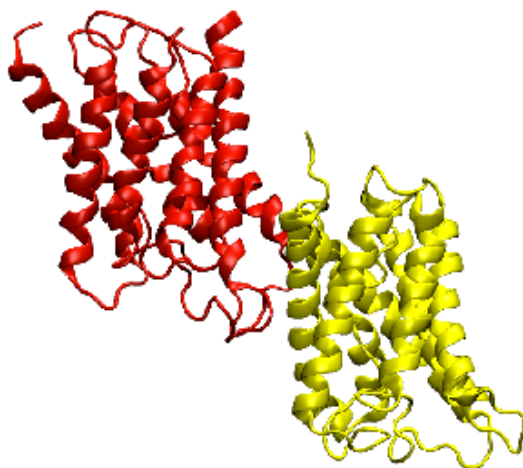
Μπορούμε να αλλάξουμε τα ονόματα των αρχείων που έχουμε φορτώσει. Κάνοντας διπλό κλικ στο μόριο 1fqy.pdb (κάτω από το Molecule) εμφανίζεται το παράθυρο **Enter a new name for molecule 0** (Σχήμα 5.14a). Δίνουμε το όνομα human aquaporin. Ομοίως για το αρχείο 1rc2.pdb δίνουμε το όνομα E. coli aquaporin. Δες Σχήμα 5.14b.

5.2.4 Ζωγραφίζοντας διαφορετικές αναπαραστάσεις για διαφορετικά μόρια

Για να ξεχωρίσουμε τα δύο μόρια στο παράθυρο γραφικών **OpenGL Display** χρησιμοποιούμε διαφορετικές απεικονίσεις για τις δύο ακουαπορίνες. Από το κύριο παράθυρο **VMD Main** επιλέγουμε **Graphics -> Representations**. Εμφανίζεται το

παράθυρο **Graphical Representations**. Στην είσοδο κειμένου Selected Molecule επιλέγουμε το μόριο **1: E. coli aquaporin**. Για το μόριο αυτό δίνουμε την αναπαράσταση με παραμέτρους **Drawing Method -> NewCartoon** και **Coloring Method -> ColorID -> 4 yellow**. Ομοίως για το μόριο **0: human aquaporin** δίνουμε την αναπαράσταση με παραμέτρους **Drawing Method -> NewCartoon** και **Coloring Method -> ColorID -> 1 red**. Πρέπει να έχετε τις απεικονίσεις του Σχήματος 5.15.

Σχήμα 5.15: Οι δύο ακουαπορίνες σε διαφορετικές αναπαραστάσεις.



5.2.5 Ερμηνεία της κατάστασης του μορίου

Το γράμμα T σημαίνει Top και μόνο ένα μόριο βρίσκεται στην Top θέση στη λίστα των μορίων του **VMD**. Με διπλό κλικ στη θέση T του μορίου επιλέγουμε πιο μόριο θα είναι Top. Δοκιμάστε.

Με διπλό κλικ στο A που σημαίνει Active διαλέγουμε πιο ή και τα δύο μόρια θα είναι Active όταν απεικονίζουμε τροχιές μορίων (δες επόμενη παράγραφο).

Με διπλό κλικ στο D που σημαίνει Drawn διαλέγουμε πιο ή και τα δύο ή κανένα μόριο θα εμφανίζεται στην οθόνη.

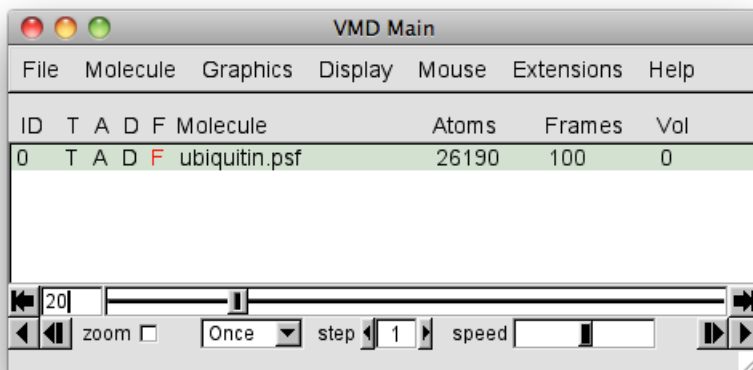
Τέλος, με διπλό κλικ στο F που σημαίνει Fixed διαλέγουμε πιο ή και τα δύο ή κανένα μόριο θα μετακινείται στην οθόνη κάνοντας μετατοπίσεις, περιστροφές ή zoom με το ποντίκι. Δοκιμάστε στα μόρια που έχετε ζωγραφίσει.

5.3 Απεικονίσεις Τροχιών

Το **VMD** παρέχει τη δυνατότητα να προβάλλει τροχιές του μορίου που παράγονται με προγράμματα Μοριακής Δυναμικής. Το αρχείο που περιέχει τα αποθηκευμένα

στιγμιότυπα (frames) του μορίου (pulling.dcd) περιέχουν τις συντεταγμένες και τις ταχύτητες των ατόμων κάθε χρονική στιγμή. Η περιγραφή των ατόμων της πρωτοταγούς και δευτεροταγούς δομής του μορίου περιέχονται στο αρχείο ubiquitin.psf και το οποίο πρέπει να φορτωθεί πρώτο.

Σχήμα 5.16: Εργαλεία δημιουργίας κίνησης (animation) στο κύριο μενού του VMD.



5.3.1 Φόρτωση τροχιών

Έτσι, από το κύριο παράθυρο του **VMD VMD Main** επιλέγουμε **File -> New Molecule**. Το παράθυρο **Molecule File Browser** εμφανίζεται και πατώντας **Browse** επιλέγετε το αρχείο της δομής ubiquitin.psf από το φάκελλο vmd-tutorial-files. Πατήστε το κουμπί **Load** για να το φορτώσετε. **ΠΡΟΣΟΧΗ παραμένετε στο παράθυρο Molecule File Browser** και με τη βοήθεια του **Browse** επιλέγετε και το αρχείο pulling.dcd από το φάκελλο vmd-tutorial-files. Τα frames εμφανίζονται στο παράθυρο γραφικών, **OpenGL Display**, και το τελευταίο frame μένει μόνιμα στην οθόνη. Στο Σχήμα 5.16 μπορούμε να δούμε ότι έχουν φορτωθεί 100 στιγμιότυπα.

Για μια καλύτερη απεικόνιση του μορίου: Από το κύριο παράθυρο **VMD Main** επιλέγουμε **Graphics -> Representations**. Εμφανίζεται το παράθυρο **Graphical Representations** και από αυτό το **Drawing Method -> NewCartoon** και **Coloring Method -> Secondary Structure**. Στην είσοδο του **Selected Atoms** γράφουμε protein.

Η τροχιά που έχει φορτωθεί παριστά μια προσομοίωση ενός AFM (Μικροσκοπία Ατομικών Δυνάμεων) πειράματος, το τέντωμα ενός μόνο μορίου ουμπικιτίνης, που εκτελείται με τη Steered Molecular Dynamics (SMD) μέθοδο (Isralewitz et

al., Curr. Opin. Struct. Biol., 11:224, 2001). Στην προσομοίωση βλέπουμε την πρωτεΐνη να ξεδιπλώνεται. Κάθε στιγμιότυπο αντιστοιχεί σε χρόνο 10 ps. Στην ελαστικότητα της Ubiquitin οφείλονται πολλές λειτουργίες της πρωτεΐνης. Η ελαστικότητα του μορίου είναι αποτέλεσμα των υδρογονικών δεσμών μεταξύ φύλλων στο μόριο.

5.3.2 Το κύριο μενού προσομοίωσης των τροχιών

Στο κάτω μέρος του παραθύρου **VMD Main** βλέπουμε την μπάρα με τα κουμπιά λειτουργίας της προσομοίωσης. Συνεχή προβολή ή εμφάνιση ανά στιγμιότυπο με μετακίνηση της μπάρας, ρύθμιση της ταχύτητας προσομοίωσης και επίσης επιλογή του τρόπου εμφάνισης της τροχιάς Once-Loop-Rock. Δοκιμάστε τα.

5.3.3 Ομαλοποίηση τροχιών

Από το **VMD Main** επιλέγουμε **Graphics -> Representations -> Trajectory**. Εμφανίζονται διάφοροι παράμετροι που ρυθμίζουν την εμφάνιση της τροχιάς μεταξύ των οποίων και η **Trajectory Smoothing Window Size**. Αυξήστε τον αριθμό για να δείτε την ομαλοποίηση.

5.3.4 Απεικόνιση πολλαπλών εικόνων

Για να εκτελέσετε αυτή την άσκηση πρέπει πρώτα να επαναλάβετε τη φόρτωση των δύο aquaporin, (human και E.coli), όπως ακριβώς περιγράφεται στην παράγραφο 5.2.3. Επιλέξτε **Graphics -> Representations -> Create Rep**. Στο **Selected Atoms** τυπώστε **water and within 3 of protein** για να εμφανισθούν τα μόρια νερού μέχρι την απόσταση των 3 Å από την πρωτεΐνη. Σχήμα 5.17.

5.3.5 Ανανέωση επιλογών

Σχήμα 5.18.

Quit **VMD**.

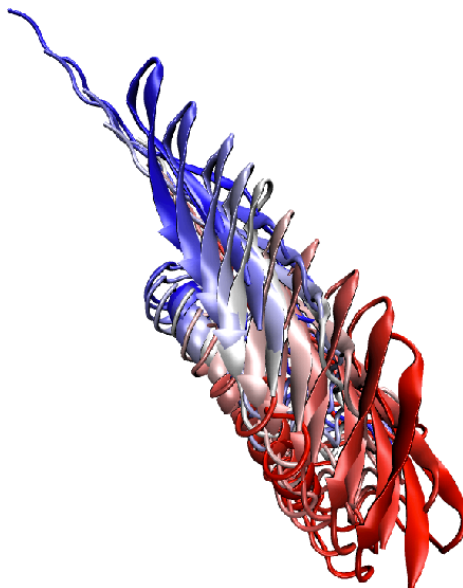
5.4 Επεκτάσεις και άλλες εφαρμογές με το VMD

5.4.1 Αναπαραστάσεις μορίων με διαφορετικά από τα pdb αρχεία

Τα αρχεία που περιγράφουν τα μόρια (καρτεσιανές συντεταγμένες των ατόμων, πληροφορίες για την πρωτοταγή και δευτεροταγή δομή τους) διαφέρουν ανάλογα με το πρόγραμμα Μοριακής Δυναμικής από το οποίο προέρχονται. Το **VMD** είναι συμβατό με ένα μεγάλο αριθμό formats. Για παράδειγμα, ας δούμε ένα αρχείο του Tinker που περιγράφει την πολυαλανίνη.

Ξεκινάμε μια νέα συνεδρία. Από το κύριο παράθυρο **VMD Main** επιλέγουμε **File -> New Molecule**. Το παράθυρο **Molecule File Browser** εμφανίζεται και

Σχήμα 5.17: Επικάλυψη εικόνων με την παράμετρο ομαλοποίησης στο 20-frames.



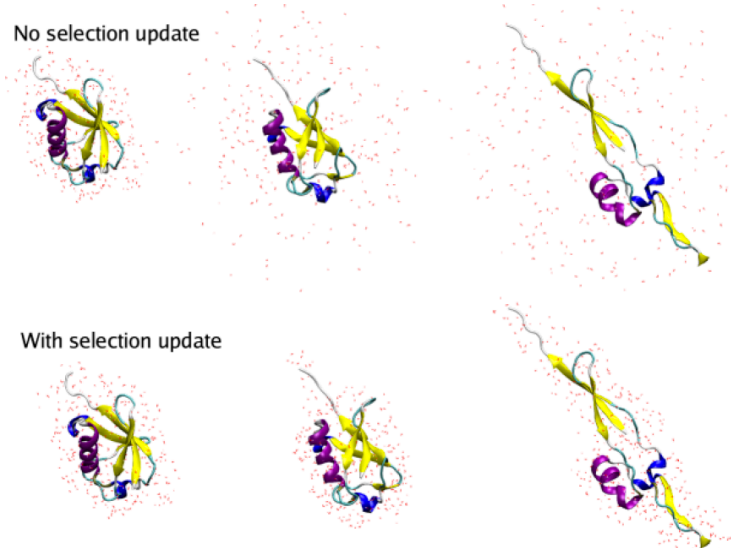
πατώντας **Browse** επιλέγετε το αρχείο polyalanine-min.xyz από το φάκελλο vmd-tutorial-files. Στο σημείο του παραθύρου που αναφέρεται στο **Determine file type** πατάμε το κουμπί με το βελάκι δεξιά. Ένας μακρύς κατάλογος ονομάτων εμφανίζεται από τον οποίο επιλέγουμε το Tinker. Πατήστε τώρα το κουμπί **Load** για να φορτώσετε το αρχείο polyalanine-min.xyz. Για να έχετε μια απεικόνιση του μορίου διαφορετική από τα default εφαρμόστε αυτά που ήδη έχετε μάθει. Δηλαδή, από το παράθυρο **VMD Main** επιλέγουμε **Graphics -> Representations**. Εμφανίζεται το παράθυρο **Graphical Representations** και από αυτό το **Drawing Method -> CPK** και από το **Coloring Method -> Type**. Μπορείτε να ρυθμίσετε το μέγεθος των σφαιρών και το πάχος των δεσμών καθώς και την ανάλυσή τους από τα κουμπιά στο κάτω μέρος του παραθύρου **Graphics -> Representations**.

5.4.2 Ανάλυση δεδομένων Μοριακής Δυναμικής και γλώσσες προγραμματισμού Tcl/Tk και Python

Όλες οι εντολές του προγράμματος **VMD** μπορούν να εκτελεστούν τρέχοντας προγράμματα μέσα από τερματικά που δίνουν τις εντολές σε γλώσσα προγραμματισμού Tcl/Tk ή Python. Τις δυνατότητες αυτές βλέπουμε στο μενού **Extensions** του κύριου παραθύρου (**Extensions -> [Analysis-BioCoRE-Data-Modeling-Simulation-Visualization-Tk Console**).

Σαν παράδειγμα ας δούμε την εντολή "measure fit".

Σχήμα 5.18: Δίνοντας στην είσοδο κειμένου του **Selected Atoms** το " Water within 3 Å of the protein " με ή όχι ανανέωση των στιγμιότυπων. Από αριστερά προς δεξιά τα frames είναι τα 0, 17, και 99.



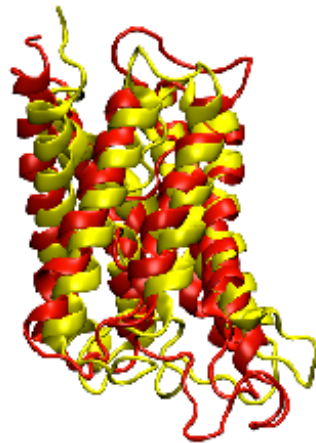
Πρώτα πρέπει να φορτωθούν οι δύο ακουαπορίνες (human και E.coli), όπως ακριβώς περιγράφεται στην παράγραφο 5.2.3 με τις κατάλληλες αναπαράστασεις.

Εξετάζοντας τις δομές των δύο μορίων ακουαπορινών, human και E. coli (δες παράγραφο 5.2) ή το ίδιο μόριο σε διαφορετικά χρονικά στιγμιότυπα (πρέπει να έχουν τον ίδιο αριθμό ατόμων) εκτελούμε την εντολή Tcl: `measure fit`. Από το κύριο παράθυρο δίνουμε **Extensions** -> **Tk Console**. Εμφανίζεται το παράθυρο **VMD TkConsole** όπου δίνουμε τις εντολές

```
set sel0 [atomselect 0 all]
set sel1 [atomselect 1 all]
set M [measure fit $sel0 $sel1]
$sel0 move $M
```

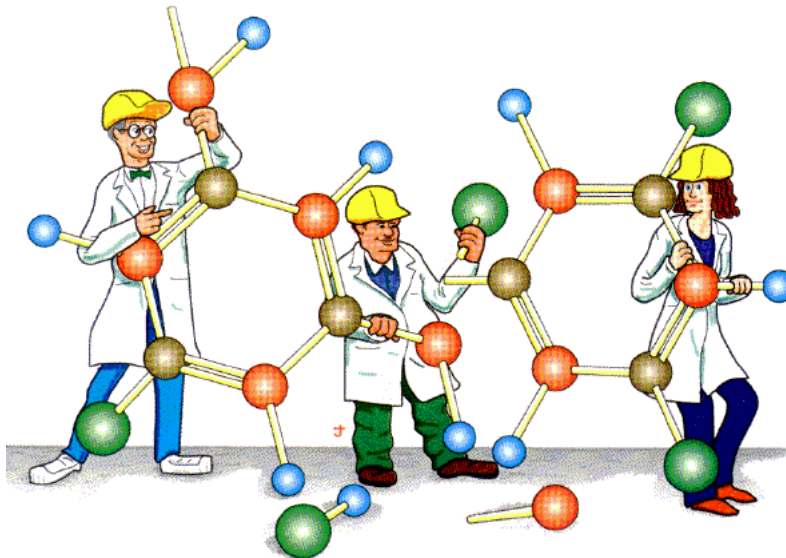
Το αποτέλεσμα το βλέπουμε στο Σχήμα 5.19.

Σχήμα 5.19: Ευθυγράμμιση των δύο ακουαπορινών, human και E. coli.



Κεφάλαιο 6

Εισαγωγή στο Υπολογιστικό Πρόγραμμα Μοριακής Μηχανικής και Δυναμικής **TINKER**



TINKER - Software Tools for Molecular Design**Current Major Version: TINKER 5.1****Major Release Date: February 2010****Minor Revision: 5.1.09 on August 24, 2010**<http://dasher.wustl.edu/>

Το λογισμικό πακέτο **TINKER**, που χρησιμεύει στη μοντελοποίηση μορίων, είναι ένα πλήρες και γενικό πακέτο **Μοριακής Μηχανικής** και **Μοριακής Δυναμικής**, με κάποια ειδικά χαρακτηριστικά για βιοπολυμερή. Το **TINKER** έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιεί οποιοδήποτε από τα πολλά διαθέσιμα πεδία δυνάμεων, τα οποία ορίζουν τις παραμέτρους των μοριακών δυναμικών, όπως **Amber** (**ff94**, **ff96**, **ff98**, **ff99**, **ff99SB**), **CHARMM** (**19**, **22**, **22CMAP**), **Allinger MM** (**MM2-1991** και **MM3-2000**), **OPLS** (**OPLS-UA**, **OPLS-AA**), **Merck Molecular Force Field** (**MMFF**) ή τα πολώσιμα πεδία δυνάμεων του **Liam Dang**, και του **TINKER**, **AMOEBA** πολώσιμα πολυπολικά ατομικά πεδία δυνάμεων.

Το πακέτο **TINKER** περιλαμβάνει μια ποικιλία αλγορίθμων, για την ανάπτυξη και βελτιστοποίηση μοριακών εμπειρικών δυναμικών εκπεφρασμένων σε Καρτεσιανά αλλά και καμπυλόγραμμα συστήματα συντεταγμένων, όπως αυτών του σθένους. Συμπεριλαμβάνονται, αλγόριθμοι για εύρεση τοπικών ελαχίστων και σαγματικών σημείων με τη μέθοδο **truncated Newton (TNCG) local optimizer**, τον υπολογισμό κανονικών τρόπων ταλάντωσης του μορίου, τον εντοπισμό μονοπατιών αντίδρασης με τη μέθοδο **Elber**, μία ποικιλία μεθόδων ολοκλήρωσης των εξισώσεων κίνησης του Newton, όπως ο αλγόριθμος **velocity Verlet**, και τον υπολογισμό της Ελεύθερης Ενέργειας με τη Θερμοδυναμική Θεωρία Διαταραχών. Το μενού μεγαλώνει εάν συμπεριλάβουμε τον υπολογισμό του ηλεκτροστατικού δυναμικού με τη μέθοδο **Ewald**, την περιγραφή διαλυτών όπως το νερό με μεθόδους συνεχούς πεδίου και ατομιστικά μοντέλα, τη μέτρηση των επιφανειών, όγκων και των παραγώγων τους, και μεθόδους περιγραφής της γεωμετρίας του μοριακού συστήματος, ομαλοποίηση των μοριακών υπερεπιφανειών και εύρεση ολικών ελαχίστων.

6.1 Εισερχόμενα και εξερχόμενα αρχεία του προγράμματος **TINKER**

Έστω ότι το όνομα του μορίου με το οποίο εργάζεστε είναι το **mymolecule**. Τα εισερχόμενα και εξερχόμενα αρχεία θα έχουν τα ονόματα **mymolecule.xxx** με την επέκταση στο όνομα το **.xxx**, και το οποίο διακρίνει το συγκεκριμένο αυτό αρχείο. Οι παρακάτω επεκτάσεις σημαίνουν:

1. **mymolecule.xyz**

Το αρχείο αυτό ορίζει το είδος και τον αριθμό των ατόμων καθώς και τη δομή του μορίου. Είναι το πρώτο αρχείο που ψάχνει να διαβάσει το **TINKER**. Η πρώτη γραμμή περιέχει τον τίτλο για το σύστημα που θα μελετήσουμε. Συνήθως, περιλαμβάνει τον αριθμό των ατόμων, το όνομα του μορίου και το πεδίο δυνάμεων (**mymolecule**). Οι γραμμές που ακολουθούν περιλαμβάνουν τον **αύξοντα αριθμό** του ατόμου εντός της δομής, το ατομικό σύμβολο

Πίνακας 6.1: Το πρόγραμμα dialanine.xyz

22 Alanine Dipeptide // CHARMM22 C5 Minimum						
1	CT3	-2.249880	-0.851680	-0.058940	27	2 4 5 6
2	C	-0.786160	-1.071640	-0.041920	20	1 3 7
3	O	-0.312190	-2.152570	0.279550	74	2
4	HA	-2.764750	-1.780850	0.268810	1	1
5	HA	-2.586730	-0.597290	-1.085860	1	1
6	HA	-2.521030	-0.027170	0.633690	1	1
7	NH1	-0.025660	-0.031640	-0.391820	63	2 8 11
8	CT1	1.415230	-0.079650	-0.382260	23	7 9 12 13
9	C	1.933490	1.322610	-0.124130	20	8 10 17
10	O	1.170440	2.286690	-0.127990	74	9
11	H	-0.424700	0.854010	-0.611480	3	7
12	HB	1.746460	-0.702310	0.439450	4	8
13	CT3	1.958160	-0.619200	-1.723660	27	8 14 15 16
14	HA	1.627360	0.025240	-2.565870	1	13
15	HA	3.066090	-0.674020	-1.723780	1	13
16	HA	1.559770	-1.642940	-1.895670	1	13
17	NH1	3.251530	1.467720	0.116150	63	9 18 19
18	CT3	3.834060	2.763270	0.377670	61	17 20 21 22
19	H	3.852350	0.675210	0.119160	3	17
20	HA	4.929130	2.674280	0.551220	1	18
21	HA	3.372750	3.226480	1.279840	1	18
22	HA	3.670130	3.449260	-0.484700	1	18

ή το όνομα του ατόμου, τις Καρτεσιανές συντεταγμένες του ατόμου ως προς ένα σταθερό σύστημα συντεταγμένων (x, y, z), τον κωδικό αριθμό που ορίζει τον τύπο του ατόμου στο συγκεκριμένο πεδίο δυνάμεων που χρησιμοποιείται, και τέλος μια λίστα ατόμων με τα οποία συνδέεται το τρέχον άτομο με χημικούς δεσμούς. Τα συνδεόμενα άτομα αναφέρονται με τον **αύξοντα αριθμό** τους.

Ως παράδειγμα δίνουμε στον Πίνακα (6.1) το αρχείο [dialanine.xyz](#).

2. [dialanine.int](#)

Όπως το αρχείο [mymolecule.xyz](#) αλλά με εσωτερικές (σθένους) συντεταγμένες. Αυτές περιλαμβάνουν, μήκη δεσμών, γωνίες κάμψης και διεδρες γωνίες και δίνονται κατά το πρότυπο του Πίνακα Z στα προγράμματα Κβαντικής Χημείας για τον υπολογισμό της ηλεκτρονικής δομής του μορίου. Ως παράδειγμα δίνουμε στον Πίνακα (6.2) το αρχείο [dialanine.int](#).

3. [mymolecule.key](#)

Το αρχείο αυτό είναι το δεύτερο που διαβάζει το [TINKER](#) και περιλαμβάνει τις παραμέτρους του πεδίου δυνάμεων είτε δίνοντας το όνομα ενός αρχείου (π.χ. [tinker-tutorial-files/charmm27.prm](#)), είτε γράφοντας σε αυτό τις δικές μας

Πίνακας 6.2: Το πρόγραμμα dialanine.int

22 Alanine Dipeptide // CHARMM22 C5 Minimum									
1	CT3	27							
2	C	20	1	1.47981					
3	O	74	2	1.22423	1	121.3283			
4	HA	1	1	1.11194	2	109.2933	3	-0.8208	0
5	HA	1	1	1.11036	2	110.2670	4	108.7809	1
6	HA	1	1	1.11050	2	110.2253	4	108.7754	-1
7	NH1	63	2	1.33863	1	116.6289	3	122.0407	1
8	CT1	23	7	1.44908	2	123.2615	1	-178.6949	0
9	C	20	8	1.52851	7	112.6076	2	-81.3445	0
10	O	74	9	1.22884	8	121.8778	7	-109.6506	0
11	H	3	7	0.99244	2	120.4381	8	116.2979	-1
12	HB	4	8	1.08275	7	108.7841	9	106.9700	-1
13	CT3	27	8	1.54272	7	109.5032	9	110.5025	1
14	HA	1	13	1.11110	8	110.6568	7	62.4705	0
15	HA	1	13	1.11137	8	110.6425	14	108.2318	-1
16	HA	1	13	1.11016	8	110.1793	14	108.6596	1
17	NH1	63	9	1.34596	8	116.7797	10	121.3420	1
18	CT3	61	17	1.44321	9	122.4187	8	178.8015	0
19	H	3	17	1.00191	9	118.4848	18	119.0345	-1
20	HA	1	18	1.11222	17	110.5185	9	179.9246	0
21	HA	1	18	1.11369	17	110.5930	20	108.4259	1
22	HA	1	18	1.11369	17	110.6086	20	108.4388	-1

παραμέτρους. Επίσης, εδώ ορίζονται οι λέξεις - κλειδιά που απαιτούνται για να τρέξουμε μια εφαρμογή με ένα συγκεκριμένο τρόπο. Το παράδειγμα για τη διαλανίνη είναι το παρακάτω

```
parameters tinkers-tutorial-files/charmm27.prm
enforce-chirality
```

Η λέξη κλειδί **parameters** ακολουθείται από το όνομα του αρχείου που περιέχει το πεδίο δυνάμεων (charmm27.prm), ενώ με τη λέξη κλειδί **enforce-chirality** ζητάμε να διατηρηθεί η χειρομορφικότητα του μορίου.

4. **ff-name.prm**

Το όνομα του αρχείου που περιέχει τις παραμέτρους του πεδίου δυνάμεων **ff-name**. Για το παράδειγμα της διαλανίνης είναι το charmm27.prm.

5. **mymolecule.dyn**

Το αρχείο αυτό αποθηκεύει θέσεις, ταχύτητες, δυνάμεις στο τέλος της ολοκλήρωσης μια τροχιάς με το πρόγραμμα **dynamic**. Στην περίπτωση που η τροχιά επεκτείνεται σε μεγαλύτερους χρόνους το **dynamic** διαβάζει το αρχείο αυτό για να συνεχίσει από το σημείο (ή τον χρόνο) που σταμάτησε.

6. **mymolecule.001, mymolecule.002, ...**

Τα εξερχόμενα αυτά αρχεία έχουν την ίδια μορφολογία με τα αρχεία **.xyz** ή **.int** και αποθηκεύουν τις συντεταγμένες των ατόμων σε διαφορετικούς χρόνους κατά τον υπολογισμό της μοριακής δυναμικής ή τους διαφορετικούς κανονικούς τρόπους δονήσεις του μορίου. Με το πρόγραμμα **VMD** διαβάζουμε τέτοια αρχεία για να απεικονίσουμε τροχιές και δονήσεις.

6.2 Εφαρμογές

Εδώ θα δούμε μερικές από τις εφαρμογές που προσφέρει ο "Μάστορας". Όπως έχουμε πει, το ρεπερτόριο του περιλαμβάνει μια μεγάλη λίστα εφαρμογών.

6.2.1 Εύρεση ελαχίστων

Το πρόγραμμα **newton** βελτιστοποιεί την ενέργεια για την εύρεση ακροτάτων (ελάχιστα, μέγιστα, σάγματα) της δυναμικής ενέργειας του μορίου. Χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο **truncated Newton (TNCG) local optimizer** σε Καρτεσιανές συντεταγμένες.

INPUT:

Το όνομα του μορίου	: mymolecule
Τη μέθοδο ελαχιστοποίησης	: a(automatic)
Preconditioning	: a(automatic)
Τυπική απόκλιση	: 0.0001

OUTPUT:

Το αρχείο **mymolecule.xyz_2** το οποίο είναι της ίδιας μορφής όπως το αρχείο εισόδου, **mymolecule.xyz**, μόνο που περιέχει τις νέες Καρτεσιανές συντεταγμένες των ατόμων στο ελάχιστο.

Σε περιβάλλον unix τρέχουμε το πρόγραμμα δίνοντας την εντολή

newton

Στην οθόνη εμφανίζονται τα κάτωθι:

```

.....
.....
****
**** TINKER — Software Tools for Molecular Design ****
****
**** Version 4.2 June 2004 ****
****
**** Copyright (c) Jay William Ponder 1990-2004 ****
**** All Rights Reserved ****
****
.....
.....

```

Enter Cartesian Coordinate File Name : dialanine

ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic

.....
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic
 ISPLPE - Warning, Input Values to Spline are Not Periodic

Choose Automatic, Newton, TNCG or DTNCG Method [A] : a

Precondition via Auto/None/Diag/Block/SSOR/ICCG [A] : a

Enter RMS Gradient per Atom Criterion [0.01] : 0.0001

Variable-Mode Truncated-Newton Conjugate-Gradient Optimization :

Algorithm : AUTO Preconditioning : AUTO RMS Grad : 0.10D-03

TN Iter F Value G RMS F Move X Move CG Iter Solve FG Call

```

0 -16.8675 1.5636
1 1 -17.1824 1.4587 0.3149 0.0496 1 TruncNewt 5
2 -17.2333 0.2652 0.0508 0.0206 2 TruncNewt 7
3 -17.2386 0.2615 0.0053 0.0201 5 TruncNewt 12
4 -17.2400 0.0338 0.0014 0.0034 6 TruncNewt 14
5 -17.2404 0.0689 0.0005 0.0146 16 NegCurve 26
6 -17.2406 0.0094 0.0002 0.0041 19 TruncNewt 30
7 -17.2406 0.0026 0.0000 0.0017 25 TruncNewt 37
8 -17.2406 0.0000 0.0000 0.0001 30 TruncNewt 43

```

TNCG – Normal Termination due to SmallGrad

Final Function Value : -17.2406
Final RMS Gradient : 0.6627D-05
Final Gradient Norm : 0.3108D-04

Η γραφική αναπαράσταση των δύο χαμηλότερων ελαχίστων δίνεται στο Σχήμα (6.1).

6.2.2 Εύρεση μεταβατικών καταστάσεων και πολλαπλής τάξεως σάγματα

Για να εντοπίσουμε τη μεταβατική κατάσταση μεταξύ δύο ελαχίστων τρέχουμε το πρόγραμμα **saddle**.

INPUT:

Τις συντεταγμένες του πρώτου ελαχίστου : **minimum1.xyz**
Τις συντεταγμένες του δεύτερου ελαχίστου : **minimum2.xyz**
Τυπική απόκλιση : **0.01**

OUTPUT:

Το αρχείο **tstate.xyz** το οποίο είναι της ίδιας μορφής όπως τα αρχεία εισόδου, **minimum1.xyz**, μόνο που περιέχει τις νέες Καρτεσιανές συντεταγμένες των ατόμων στο σαγματικό σημείο.

Στην οθόνη εμφανίζονται τα κάτωθι:

```

.....
.....
***
*** TINKER — Software Tools for Molecular Design ***
***
*** Version 4.2 June 2004 ***
***

```

**** Copyright (c) Jay William Ponder 1990-2004 ****
 **** All Rights Reserved ****

Enter Cartesian Coordinate File Name : **dialanine_min1.xyz**

Enter Cartesian Coordinate File Name : **dialanine_min2.xyz**

Enter RMS Gradient per Atom Criterion [0.1] : **0.01**

Perform Synchronous Transit Pathway Scans [N] :

RMS Fit for All Atoms of both Structures : 1.3432
Energy Value for Endpoint Structure 2 : -16.4946
Energy Value for Endpoint Structure 1 : -15.5786

Search for a Maximum along Synchronous Transit :

ST Iter F Value Path RMS G G Tan Gamma FG Call

1 -14.5068 0.4875 1.7925 0.0047 0.00001 5

2 -14.5065 0.4936 1.7863 0.0002 0.00000 12

Search for a Minimum in Conjugate Directions :

CG Iter F Value RMS G F Move X Move Angle FG Call Comment

0 -14.5065 1.7863 12 1 -14.5311 1.3927 0.0246 0.0017 43.45 16

Success

2 -14.5579 1.3747 0.0268 0.0026 51.72 17 Success

3 -14.5795 0.9724 0.0216 0.0021 48.38 19 Success

4 -14.5913 0.7116 0.0119 0.0029 67.14 21 Success

5 -14.5980 0.6034 0.0067 0.0015 55.53 23 Success

6 -14.6035 0.6841 0.0055 0.0014 53.20 25 Success

7 -14.6088 0.6434 0.0053 0.0019 66.95 26 Success

8 -14.6145 0.7113 0.0057 0.0020 68.22 27 Success

9 -14.6243 0.7316 0.0098 0.0032 67.27 30 Success

10 -14.6375 0.9108 0.0132 0.0061 74.27 33 Success

11 -14.6527 1.1620 0.0152 0.0060 75.37 36 Success

12 -14.6701 1.3421 0.0174 0.0071 78.98 39 Success

13 -14.7023 1.4314 0.0322 0.0156 81.98 42 Success

14 -14.7251 1.0926 0.0228 0.0102 81.91 44 Success

15 -14.7422 0.8219 0.0171 0.0064 77.14 46 Success

Search for a Maximum along Synchronous Transit :

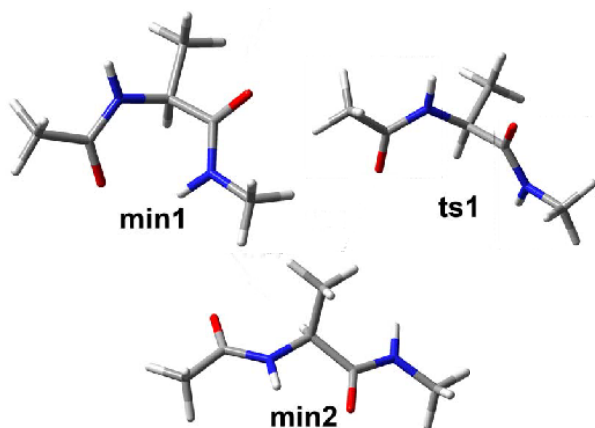
ST Iter F Value Path RMS G G Tan Gamma FG Call

```

1 -14.9877 0.5579 0.0852 0.0006 0.00005 2874
2 -14.9877 0.5610 0.0749 0.0004 0.00003 2879
3 -14.9877 0.5622 0.0731 0.0003 0.00002 2884
4 -14.9877 0.5633 0.0760 0.0003 0.00001 2889
5 -14.9877 0.5610 0.0748 0.0004 0.00003 2899
Search for a Minimum in Conjugate Directions :
CG Iter F Value RMS G F Move X Move Angle FG Call Comment
0 -14.9877 0.0748 2899
1 -14.9878 0.0842 0.0001 0.0015 86.47 2903 ScaleStep
SADDLE - Normal Termination at Transition State

```

Σχήμα 6.1: Τα δύο χαμηλότερα ελάχιστα της διαλανίνης και η μεταξύ τους μεταβατική κατάσταση (σάγμα πρώτης τάξεως).



Η γραφική αναπαράσταση του σάγματος δίνεται στο Σχήμα (6.1).

6.2.3 Κανονικές δονήσεις

Το πρόγραμμα **vibrate** υπολογίζει τους κανονικούς τρόπους δόνησης ενός μορίου όταν αυτό βρίσκεται σε ελάχιστο ή σαγματικό σημείο του μοριακού δυναμικού.

INPUT:

Το αρχείο του ελαχίστου : **mymolecule.xyz**
 Το αρχείο με τις παραμέτρους του δυναμικού : **charmm27.prm**

OUTPUT:

Στο αρχείο `mymolecule_freq.dat` θα αποθηκευθούν οι συχνότητες των κανονικών τρόπων ταλάντωσης του μορίου εάν τρέξουμε το πρόγραμμα `vibrate` δίνοντας την εντολή

`vibrate > mymolecule_freq.dat,`
άλλως τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην οθόνη

Σε περιβάλλον unix τρέχουμε το πρόγραμμα δίνοντας την εντολή

`vibrate`

Στην οθόνη εμφανίζονται τα κάτωθι:

```
.....  
.....  
*****  
***** TINKER — Software Tools for Molecular Design *****  
*****  
***** Version 4.2 June 2004 *****  
*****  
***** Copyright (c) Jay William Ponder 1990-2004 *****  
***** All Rights Reserved *****  
*****  
.....  
.....
```

Enter Cartesian Coordinate File Name : dialanine_min1.xyz

Enter Potential Parameter File Name : charmm27.prm

Eigenvalues of the Hessian Matrix :

```
1 0.000 2 0.000 3 0.000 4 0.000 5 0.000  
6 0.000 7 0.334 8 0.518 9 1.854 10 3.056  
11 5.718 12 7.381 13 9.260 14 11.295 15 16.806  
16 31.813 17 41.934 18 53.829 19 58.678 20 64.078  
21 93.356 22 103.809 23 108.625 24 118.145 25 122.774  
26 128.320 27 136.367 28 144.625 29 167.822 30 179.683  
31 201.718 32 203.845 33 207.032 34 221.663 35 228.145  
36 229.912 37 244.982 38 271.420 39 297.349 40 348.714  
41 394.391 42 406.575 43 459.473 44 504.395 45 637.893  
46 663.307 47 775.586 48 784.665 49 1028.647 50 1151.634  
51 1317.871 52 1537.093 53 1575.526 54 1680.073 55 1715.714  
56 1728.603 57 1733.057 58 1754.820 59 1765.285 60 1815.562  
61 2198.611 62 2251.251 63 2357.845 64 2401.358 65 3182.134  
66 3193.251
```

Vibrational Frequencies (cm-1) :

```

1 0.1011 2 0.000 3 0.000 4 0.001 5 0.086
6 0.244 7 50.986 8 61.659 9 83.623 10 89.254
11 109.484 12 179.199 13 190.212 14 229.700 15 280.782
16 282.949 17 307.960 18 332.327 19 430.913 20 466.167
21 569.403 22 636.124 23 662.018 24 738.259 25 774.940
26 819.168 27 837.393 28 887.310 29 910.944 30 946.236
31 978.599 32 1022.024 33 1037.571 34 1073.119 35 1086.032
36 1086.756 37 1130.041 38 1183.671 39 1264.852 40 1349.726
41 1386.090 42 1405.881 43 1412.904 44 1415.940 45 1417.616
46 1425.361 47 1427.809 48 1436.675 49 1440.579 50 1491.880
51 1573.835 52 1597.733 53 1679.913 54 1683.807 55 2852.174
56 2902.166 57 2904.885 58 2913.993 59 2914.532 60 2917.170
61 2959.213 62 2960.162 63 2974.983 64 2975.358 65 3318.589
66 3327.864

```

Enter the Number of the Vibration to be Output : 64

Vibrational Normal Mode 64 with Frequency 2975.36 cm-1

Enter the Number of the Vibration to be Output : quit

Το ιδιοδιάνυσμα της κανονικής δόνησης 64 για το ελάχιστο dialanine_min1.xyz του οποίου έχουμε ζητήσει την εκτύπωση δίνεται στον Πίνακα 6.3.

Με τα γραφικά του VMD μπορείτε να απεικονίσετε τις κανονικές δονήσεις του μορίου και να παρατηρήσετε τις κινήσεις των ατόμων που συνεισφέρουν στο συγκεκριμένο τρόπο δόνησης.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗ: Για ένα μόριο με N άτομα έχουμε $3N - 6$ κανονικές δονήσεις. Στο σταθερό Καρτεσιανό σύστημα συντεταγμένων όμως υπολογίζουμε $3N$. Δείτε ότι οι 6 πρώτες ιδιοτιμές ή συχνότητες είναι μηδέν ή πολύ κοντά στο μηδέν. Οι μηδενικές συχνότητες αντιστοιχούν στους τρεις μεταφορικούς και τρεις περιστροφικούς βαθμούς ελευθερίας του μορίου ως σύνολο.

6.2.4 Μοριακή δυναμική

Η ολοκλήρωση των εξισώσεων της Μοριακής Δυναμικής στο χρόνο γίνεται με το πρόγραμμα **dynamic**. Το **dynamic** διαθέτει έναν αριθμό από ολοκληρωτές όπως **Beeman** και **velocity Verlet**.

INPUT:

Η αρχική δομή του μορίου : **mymolecule.xyz**
 Το αρχείο με τις παραμέτρους του δυναμικού : **charmm27.prm**

Πίνακας 6.3: Το ιδιοδιάνυσμα της κανονικής δόνησης 64 για το ελάχιστο δια-nine_min1.xyz.

Atom	Delta X	Delta Y	Delta Z
1	0.075903	-0.016496	-0.053974
2	0.000205	-0.000131	-0.000155
3	-0.000105	-0.000330	-0.000695
4	-0.412463	0.166962	0.678741
5	-0.359010	0.299063	-0.120542
6	-0.142759	-0.265402	0.093069
7	0.000399	0.000173	0.000442
8	-0.000011	-0.000016	-0.000042
9	-0.000018	0.000002	0.000000
10	0.000008	0.000000	0.000002
11	0.003818	0.000622	-0.001148
12	-0.000181	-0.000111	0.000097
13	0.000190	0.000050	0.000179
14	-0.000583	-0.000462	0.000263
15	-0.001026	-0.001015	-0.001686
16	-0.000659	0.000879	-0.000700
17	0.000000	-0.000016	0.000046
18	0.000033	0.000008	-0.000035
19	0.000062	0.000193	-0.000522
20	-0.000266	0.000098	0.000232
21	-0.000170	-0.000215	0.000078
22	0.000027	0.000042	0.000097

Τον αριθμό των χρονικών βημάτων	: 1000
Το βήμα χρόνου	: 1
Τον ρυθμό αποθήκευσης ενδιάμεσων αποτελεσμάτων	: 0.1
Το είδος στατιστικού συνόλου	: 2
Τη θερμοκρασία του συστήματος	: 298.0
Τον αλγόριθμο ολοκλήρωσης	:

OUTPUT:

Στα αρχεία `mymolecule.001`, `mymolecule.002`, ... αποθηκεύονται στιγμιότυπα της τροχιάς κατά την ολοκλήρωση που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή κινούμενων σχεδίων χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα VMD.

Αυτό επιτυγχάνεται είτε τρέχοντας το πρόγραμμα **archive** του TINKER ή δίνοντας τις εντολές σε ένα τερματικό για unix και Mac

```
cat mymolecule.0* > mymolecule.arc
και για WINDOWS
type mymolecule.0* > mymolecule.arc
```

Εάν το τερματικό στα WINDOWS είναι ένα PowerShell τότε εντολές unix όπως ls και cat επίσης δουλεύουν.

Τέλος, το αρχείο `mymolecule.dyn` περιέχει τις τελικές θέσεις, ταχύτητες και δυνάμεις του συστήματος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επανεκκίνηση της τροχιάς και την ολοκλήρωση της σε μεγαλύτερους χρόνους. Άλλα ενδιάμεσα αποτελέσματα και στατιστικές εμφανίζονται στην οθόνη.

dynamic

Στην οθόνη εμφανίζονται τα κάτωθι:

```

.....
.....
****
**** TINKER — Software Tools for Molecular Design ****
****
**** Version 4.2 June 2004 ****
****
**** Copyright (c) Jay William Ponder 1990-2004 ****
**** All Rights Reserved ****
****
.....
.....
```

Enter Cartesian Coordinate File Name : dialanine_min1.xyz

Enter Potential Parameter File Name : charmm27.prm

Enter the Number of Dynamics Steps to be Taken : 1000

Enter the Time Step Length in Femtoseconds [1.0] :

Enter Time between Dumps in Picoseconds [0.1] :

Enter the Desired Temperature in Degrees K [298] :

Molecular Dynamics Trajectory via Modified Beeman Algorithm

Average Values for the last 100 out of 100 Dynamics Steps

Simulation Time 0.1000 Picosecond
Total Energy 9.9516 Kcal/mole (+/- 1.0142)
Potential Energy -4.5508 Kcal/mole (+/- 2.4935)
Kinetic Energy 14.5025 Kcal/mole (+/- 1.7900)
Temperature 243.26 Kelvin (+/- 30.02)

Instantaneous Values for Frame saved at 100 Dynamics Steps

Current Time 0.1000 Picosecond
Current Potential -1.7011 Kcal/mole
Frame Number 1
Coordinate File dialanine_min1.001

Average Values for the last 100 out of 200 Dynamics Steps

Simulation Time 0.2000 Picosecond
Total Energy 13.9484 Kcal/mole (+/- 1.1424)
Potential Energy 0.1850 Kcal/mole (+/- 1.8213)
Kinetic Energy 13.7634 Kcal/mole (+/- 1.4694)
Temperature 230.87 Kelvin (+/- 24.65)

Instantaneous Values for Frame saved at 200 Dynamics Steps

Current Time 0.2000 Picosecond
Current Potential 2.5604 Kcal/mole
Frame Number 2
Coordinate File dialanine_min1.002

Average Values for the last 100 out of 300 Dynamics Steps

Simulation Time 0.3000 Picosecond
Total Energy 18.2282 Kcal/mole (+/- 1.2323)
Potential Energy 4.6303 Kcal/mole (+/- 1.9812)
Kinetic Energy 13.5980 Kcal/mole (+/- 1.9540)
Temperature 228.09 Kelvin (+/- 32.78)

Instantaneous Values for Frame saved at 300 Dynamics Steps

Current Time 0.3000 Picosecond

Current Potential 4.0225 Kcal/mole
Frame Number 3
Coordinate File dialanine_min1.003

Average Values for the last 100 out of 400 Dynamics Steps

Simulation Time 0.4000 Picosecond
Total Energy 20.6421 Kcal/mole (+/- 0.1940)
Potential Energy 3.4681 Kcal/mole (+/- 1.9936)
Kinetic Energy 17.1740 Kcal/mole (+/- 2.0341)
Temperature 288.08 Kelvin (+/- 34.12)

Instantaneous Values for Frame saved at 400 Dynamics Steps

Current Time 0.4000 Picosecond
Current Potential 1.5254 Kcal/mole
Frame Number 4
Coordinate File dialanine_min1.004

.....
.....

Average Values for the last 100 out of 900 Dynamics Steps

Simulation Time 0.9000 Picosecond
Total Energy 18.2623 Kcal/mole (+/- 0.3157)
Potential Energy 0.8077 Kcal/mole (+/- 2.3715)
Kinetic Energy 17.4546 Kcal/mole (+/- 2.4086)
Temperature 292.78 Kelvin (+/- 40.40)

Instantaneous Values for Frame saved at 900 Dynamics Steps

Current Time 0.9000 Picosecond
Current Potential -2.1010 Kcal/mole
Frame Number 9
Coordinate File dialanine_min1.009

Average Values for the last 100 out of 1000 Dynamics Steps

Simulation Time 1.0000 Picosecond
Total Energy 17.9296 Kcal/mole (+/- 0.0802)
Potential Energy -0.0888 Kcal/mole (+/- 1.8908)
Kinetic Energy 18.0183 Kcal/mole (+/- 1.8927)
Temperature 302.24 Kelvin (+/- 31.75)

Instantaneous Values for Frame saved at 1000 Dynamics Steps

Current Time 1.0000 Picosecond
Current Potential -1.4593 Kcal/mole
Frame Number 10
Coordinate File dialanine_min1.010

6.2.5 Θερμοδυναμική Θεωρία Διαταραχών

Ο υπολογισμός της σχετικής Ελεύθερης Ενέργειας υλοποιείται με το πρόγραμμα **alchemy**.

INPUT:

Η αρχική δομή του μορίου	: anion.xyz
Το πρώτο και τελευταίο αρχείο προς ανάλυση	: 1 20
Η τιμή του $\delta\lambda$: 0.5
Θερμοκρασία	: 300
Ο αριθμός των μπλοκ για στατιστική ανάλυση	: 4
Το είδος αλληλεπιδράσεων των ατόμων van der Waals,	:
Coulomb	: y

OUTPUT:

Στα αρχεία **anion.001**, **anion.002**, ..., **anion.020** αποθηκεύονται τα ενδιάμεσα αποτελέσματα από την εκτέλεση του προγράμματος **dynamic** που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για την απεικόνιση της τροχιάς. Τα αρχεία αυτά σχηματίζουν το στατιστικό Σύνολο στο οποίο υπολογίζεται η σχετική Ελεύθερη Ενέργεια. Άλλα ενδιάμεσα αποτελέσματα που εμφανίζονται στην οθόνη είναι.

alchemy < anion.dat

Στην οθόνη εμφανίζονται τα κάτωθι:

Enter Cartesian Coordinate File Name : anion

Additional Atom Type Parameters :

Type	Class	Symbol	Description	Atomic #	Mass	Valence
1	1	O	O Water (SPC)	8	15.999	2
2	2	H	H Water (SPC)	1	1.008	1
3	3	Cl-	Chloride Ion	17	35.453	0
4	4	X-	Mystery Anion	26	57.678	0
5	5	Br-	Bromide Ion	35	79.904	0

Additional Bond Stretching Parameters :

Atom Classes K(S) Length

1 2 527.200 1.0000

Additional Angle Bending Parameters :

Atom Classes K(B) Angle

2 1 2 37.950 109.470

Additional Urey-Bradley Parameters :

Atom Classes K(UB) Distance

2 1 2 39.900 1.6330

Additional van der Waals Parameters :

Atom Class Radius Epsilon Reduction

1 3.1656 0.1554 0.000

2 0.0000 0.0000 0.000

3 4.4463 0.1070 0.000

4 4.5350 0.0985 0.000

5 4.6237 0.0900 0.000

Additional Atomic Partial Charge Parameters :

Atom Type Charge

1 -0.8200

2 0.4100

3 -1.0000

4 -1.0000

5 -1.0000

Numbers of First and Last File to Analyze : 1 20

Enter the Lambda Increment for FEP : 0.5

Enter the System Temperature [300 K] :

Enter Number of Blocks for Sub-Averages [1] : 4

Consider only Intermolecular Perturbation Energy [N] : y

Calculation will Consider Only Intermolecular Interactions

Lambda Coupling Parameter for FEP : 0.500

Hybrid van der Waals Parameters :

Atom Number Radius Epsilon

1 4.5350 0.0985

Hybrid Atomic Partial Charge Parameters :

Atom Number Charge

1 -1.000

.....

Block NStep BADEP BADEM BDAP BDAM

4 20 1.0803 -1.0416 1.0751 -1.0466

Running Averages over 20 Steps with Std Error from 4 Blocks :

Free Energy :

DA(+) = 1.2125 with Std Error 0.0510

DA(-) = -1.2915 with Std Error 0.0699

Potential Energy :

DE(+) = 1.2679 with Fluct 0.2690 and Std Error 0.0589

DE(-) = -1.2285 with Fluct 0.2672 and Std Error 0.0584

Component Energies :

VDW +/- : 1.2679 -1.2285

CHG +/- : 0.0000 0.0000

Η συνολική μεταβολή της Ελεύθερης Ενέργειας με την αντικατάσταση του ιόντος χλωρίου από το ιόν του βρωμίου είναι:

$$\Delta\Delta A = DA(+)-DA(-) = 1.2125+1.2915 = 2.5040 \text{ kcal/mol. (6.1)}$$

Βιβλιογραφία

- [1] Terry P. Lybrand, Indira Ghosh, and J. Andrew McCammon, “*Hydration of Chloride and Bromide Anions: Determination of Relative Free Energy by Computer Simulation*”, J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7193-7794. [3](#)
- [2] Σταύρος Κ. Φαράντος, ‘*ΚΛΑΣΙΚΗ ΘΕΡΜΟΔΥΝΑΜΙΚΗ: μια γεωμετρική ερμηνεία*’, Εύδοξος, Κωδικός 13002641, 2011. [5](#), [8](#)
- [3] Σταύρος Κ. Φαράντος, ‘*ΧΗΜΙΚΗ ΔΥΝΑΜΙΚΗ: Οι βασικές έννοιες*’, Εύδοξος, Κωδικός 13002642, 2011. [9](#), [10](#)
- [4] J. N. Murrell, S. F. A. Kettle, J. N. Tedder, ‘*Ο Χημικός Δεσμός, μια Εισαγωγή στην Κβαντική Χημεία*’, Crete University Press, 1992. [9](#)
- [5] Peter Atkins and Julio Paula, ‘*Φυσικοχημεία*’, Crete University Press, 2014. [5](#)
- [6] Thomas Simonson, “*Free Energy Calculations*”, in *Computational Biochemistry and Biophysics*, edited by Oren M. Becker, Alexander D. MacKerell, Jr., Benoit Roux, and Masakatsu Watanabe Marcel Dekker, Inc., pp. 169–197, 2001. [5](#)
- [7] Daan Frenkel and Berend Smit, “*Understanding Molecular Simulations: From Algorithms to Applications*”, Academic Press, San Diego, CA USA, 1996. [5](#)
- [8] Christophe Chipot and Adrew Pohorille (Eds), “*Free Energy Calculations: Theory and Applications in Chemistry and Biology*”, Springer - Verlag, Berlin Heidelberg, 2007. [5](#)

Ευρετήριο

- Αληθεία, 2, 7, 14
Απεικόνιση τμήματος μορίου, 24
Δυναμική Ενεργειακή Επιφάνεια, 9
Ελεύθερη Ενέργεια, 2, 6, 40, 54
Ισόθερμη-Ισοβαρής Συλλογή, 5
Κανονική Συλλογή, 5
Καρτεσιανές συντεταγμένες, 40, 41
Κβαντική Χημεία, 1
Μάστορας, 2, 10, 15
Μεγαλοκανονική Συλλογή, 5
Μικροκανονική Συλλογή, 5
Μοριακές Προσομοιώσεις, 2
Μοριακή Δυναμική, 1, 10, 40, 49
Μοριακή Μηχανική, 9, 40
Σχετική Ελεύθερη Ενέργεια, 13
Στατιστική Θερμοδυναμική, 1, 5
Θερμοδυναμική Θεωρία Διαταραχών, 2, 40, 53
ανοικτό, 5
απεικόνιση μορίου, 19
απεικόνιση πολλών εικόνων, 35
απεικονίσεις τροχιών, 34
αποθήκευση εργασίας, 27
βαθμοί ελευθερίας, 49
χρώματα και υλικά, 28
δίεδρη γωνία, 10
δυναμικό Coulomb, 10
δυναμικό van der Waals, 10
εύρεση ελαχίστων, 43
εκτύπωση γραφικών, 27
εμπειρικά δυναμικά, 9
επιδιαλύτωση, 13
επιλογή μορίου, 18
γωνία δεσμού, 10
γραφικά στυλ, 22
γραφικές αναπαραστάσεις, 21
κανονικές δονήσεις, 47, 49
κατάσταση ισοροπίας, 5
καταστατική συνάρτηση, 13
κλειστό, 5
μέση τιμή, 6
μέθοδοι χρωματισμού, 24
μεταβατική κατάσταση, 45
μικροκαταστάσεις, 5
μοριακά δυναμικά, 2
μοριακή ενεργειακή επιφάνεια, 2
νόμο της ισοκατανομής, 10
πεδία δυνάμεων, 40, 41
πολλαπλά μόρια, 30
πολλαπλές αναπαραστάσεις, 26
σάγμα, 45
στατιστική Συλλογή, 5, 8, 10
συνάρτηση επιμερισμού, 6, 7
συντεταγμένες σθένους, 40
συνθήκη κανονικοποίησης, 6
τυπική απόκλιση, 6
υβριδικά συστήματα, 7
Avogadro, 5
Beeman, 49
Boltzmann, 6, 10
Ewald, 40
GAUSSIAN, 1
Helmholtz, 6
Newton, 10, 40
Python, 36
TINKER, 1, 8, 10, 40
Tcl-Tk, 36
ab initio, 9

alchemy, [53](#)
dynamic, [49](#)
newton, [43](#)
saddle, [45](#)
truncated Newton , [43](#)
unix, [44](#)
velocity Verlet, [40](#), [49](#)
vibrate, [47](#)